

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1	製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1	薬理学的分類.....	7
2.5.1.2	二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の病態生理学的／臨床的側面.....	7
2.5.1.3	SHPT に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景.....	8
2.5.1.4	臨床開発計画の簡潔的記述.....	9
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	12
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	12
2.5.3.1	薬物動態.....	13
2.5.3.2	薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響.....	14
2.5.3.3	薬物相互作用.....	14
2.5.3.4	薬物動態と QT 延長の関係.....	14
2.5.3.5	薬力学的評価.....	15
2.5.3.6	免疫原性.....	15
2.5.4	有効性の概括評価.....	16
2.5.4.1	試験デザイン上の重要な特性.....	20
2.5.4.2	統計的手法.....	32
2.5.4.3	人口統計学的及び他の基準値の特性.....	33
2.5.4.4	有効性の結果.....	37
2.5.4.5	有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討.....	49
2.5.4.6	効果の持続.....	49
2.5.4.7	投与終了の影響.....	51
2.5.5	安全性の概括評価.....	52
2.5.5.1	安全性評価の概観.....	52
2.5.5.2	全般的な曝露状況.....	58
2.5.5.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	61
2.5.5.4	有害事象.....	61
2.5.5.5	臨床検査値.....	89
2.5.5.6	バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	90
2.5.5.7	安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討.....	93
2.5.5.8	長期投与時の安全性.....	93
2.5.5.9	シナカルセットから切替え時の安全性.....	97
2.5.5.10	過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク.....	97

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.11	市販後データ	98
2.5.5.12	安全性のまとめ	98
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	100
2.5.6.1	ベネフィット	100
2.5.6.2	リスク	104
2.5.6.3	結論	105
2.5.7	参考文献	107

表

表 2.5.1.4-1	臨床データパッケージ	10
表 2.5.4-1	国内外の主要な第Ⅲ相試験の概略	19
表 2.5.4.1-1	第Ⅲ相検証試験の治療期における治験薬以外の二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) 治療薬の用量調節基準	26
表 2.5.4.1-2	国内外の主要な第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目	30
表 2.5.4.4-1	治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60~240 pg/mL の範囲となった患者割合 (主要評価項目) 及び血清 iPTH 濃度がベースラインから 30% 以上低下した患者割合 (副次評価項目) (ONO-5163- ■ 試験)	40
表 2.5.4.4-2	有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者割合 (主要評価項目) 及び平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者割合 (副次評価項目) [20120229 試験, 20120230 試験, 及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)]	41
表 2.5.4.4-3	有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者割合 (非劣性) (imputation: Noninferiority Null Method) (20120360 試験)	42
表 2.5.4.4-4	有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超又は 30%超低下した患者割合 (Nonresponder imputation) (20120360 試験)	42
表 2.5.4.4-5	治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度, 血清 cCa 濃度, 血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 (ONO-5163- ■ 試験)	44
表 2.5.4.4-6	有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度, 血清 cCa 濃度, 血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 [20120229 試験, 20120230 試験, 及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)]	46
表 2.5.5.1-1	安全性評価に用いた第Ⅲ相試験一覧	54
表 2.5.5.1-2	第Ⅲ相試験の安全性の解析対象集団及びその定義	55

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.1-3	第Ⅲ相試験の安全性評価項目	56
表 2.5.5.1-4	第Ⅲ相試験で使用した MedDRA のバージョン	57
表 2.5.5.2-1	本薬及びシナカルセトの曝露状況 [ONO-5163- ■■■ 試験, ONO-5163- ■■■ 試験, 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」, 20120360 試験]	60
表 2.5.5.4-1	有害事象及び副作用の要約 (ONO-5163- ■■■ 試験)	62
表 2.5.5.4-2	有害事象及び副作用の要約 (ONO-5163- ■■■ 試験)	63
表 2.5.5.4-3	副作用の SOC・PT 別発現頻度 [ONO-5163- ■■■ 試験 (漸増反復投与パート), ONO-5163- ■■■ 試験及び ONO-5163- ■■■ 試験の併合成績]	64
表 2.5.5.4-4	有害事象の要約 [海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)]	66
表 2.5.5.4-5	有害事象の要約 (20120360 試験)	67
表 2.5.5.4-6	海外試験における本薬の副作用	68

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
[¹⁴ C]エテルカルセチド	¹⁴ C 標識したエテルカルセチド
ΔcCa	投与前からの cCa の変化量
ΔQTcF	投与前からの QTcF の変化量
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
BAP	bone (specific) alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
BCRP	breast cancer resistance protein
BSEP	bile salt export pump
CaSR	calcium-sensing receptor（カルシウム受容体）
cCa	corrected calcium（補正カルシウム）
cCa×P	corrected calcium-phosphorus product
CKD	chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CKD-MBD	chronic kidney disease -mineral and bone disorder（慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常）
Cmax	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CTx	collagen type 1 cross-linked C-telopeptide（I型コラーゲン架橋C-テロペプチド）
CYP	cytochrome P450（チトクロム P450）
EAP	efficacy assessment phase（有効性評価期）
EAP6	efficacy assessment phase at 6 months（投与6カ月時点有効性評価期）
EAP12	efficacy assessment phase at 12 months（投与12カ月時点有効性評価期）
ELISA	酵素免疫測定法
ESRD	end-stage renal disease（末期腎不全）
FAS	Full Analysis Set
FGF-23	fibroblast growth factor-23（線維芽細胞成長因子23）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米EU医薬品規制調和国際会議）
iFGF-23	intact-fibroblast growth factor-23（インタクト線維芽細胞成長因子23）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDH	乳酸脱水素酵素
M11	エテルカルセチドのL-システイン脱離体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH国際医薬用語集）

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

用語及び略号一覧（続き）

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
PEPT	peptide transporter
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PT	preferred term（基本語）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
P-gp	P-糖蛋白質
QOL	quality of life（生活の質）
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTcB	Bazett-corrected QT interval（Bazett 法を用いて補正した QT 間隔）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔）
SAF	Safety Set
SAPC	エテルカルセチドの D-アミノ酸ペプチド体と血清アルブミンとの複合体（serum albumin peptide conjugate）
SHPT	secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）
SMQ	standardised MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SPR	表面プラズモン共鳴
Total M11	還元処理後に評価した M11
TRACP-5b	tartrate resistant acid phosphatase-5b（酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）
wPTH	whole parathyroid hormone

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

エテルカルセチド塩酸塩 [ONO-5163 (以下, 本薬)] は, 米国 KAI Pharmaceuticals, Inc. (現 Amgen 社) で創製されたカルシウム受容体 (Calcium-Sensing Receptor : CaSR) 作動薬であり, 副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) の分泌を抑制する. 本薬は CaSR のアロステリック活性因子として作用する, 7 つの D-アミノ酸ペプチドと L-システインとのジスルフィド結合から成る合成ペプチドである. 更に, シナカルセト塩酸塩と同様に本薬は CaSR 作動薬に分類される薬剤であるが, シナカルセト塩酸塩が経口剤であるのに対し, 本薬は唯一の注射剤である. 海外では Amgen 社により, 米国において 2015 年 8 月, 欧州において同年 9 月に承認申請が行われ, 現在審査中である.

2.5.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の病態生理学的/臨床的側面

我が国における透析患者数は, 日本透析医学会の統計調査によると, 2013 年末現在, 31 万人を超えている. また, 透析歴別患者数の推移をみると, 20 年以上の透析歴をもつ患者が一貫して増加しており, 全透析患者に占める透析歴 20 年以上の患者割合は, 1992 年には 1%に満たなかったが, 2013 年末には 7.9%に達している. 更に, 透析歴 10 年以上の患者割合も 27.6%にのぼっている. また, 長期透析患者では心血管障害や骨代謝異常などの重大な合併症により患者の生活の質 (quality of life : QOL) が低下している. 透析患者の粗死亡率は, 1980 年代は 9%前後で推移していたが, 年々悪化傾向にあり, 2011 年に 10%を超え, 2013 年では 9.8%であった. また, 透析患者の死因のうち, 心不全, 脳血管障害, 心筋梗塞を併せた心血管疾患が 38.4%を占めている¹⁾. これら心血管疾患の原因として, 「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder : CKD-MBD)」という全身性疾患としての概念が国際腎臓病診療ガイドライン機構 (Kidney Disease : Improving Global Outcomes : KDIGO) により提唱された²⁾. CKD-MBD は, 1) 血清カルシウム (Ca), リン (P) 及び PTH などの検査値異常, 2) 骨の異常, 3) 血管石灰化の 3 つの異常の組合せによって構成される.³⁾

CKD-MBD の中で, 頻度が高く, 生命予後や QOL と直接関わる病態が, 二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary Hyperparathyroidism : SHPT) である³⁾. SHPT は慢性腎臓病の進行に伴う P の排泄低下及びビタミン D 活性化障害に伴う血中 Ca 濃度低下により PTH の過剰分泌を引き起こす⁴⁾. SHPT 患者における PTH の過剰分泌は, 骨吸収を亢進することで骨痛や骨折を生じやすくさせるとともに, 骨から血中への Ca や P の放出を過剰に亢進させることで心血管の石灰化を引き起こし, 生命予後にも影響を与える^{5) 6)}. また, 持続的な PTH の過剰分泌は副甲状腺過形成を生じ, SHPT の病態を更に進行させる. したがって, 骨

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

代謝の改善及び生命予後改善の観点から、SHPT 患者の血清 PTH 濃度の適切な管理が必要とされている⁴⁾。

SHPT の内科的治療として、活性型ビタミン D 製剤やシナカルセト塩酸塩が用いられる。これら既存の治療薬により、日本透析医学会の CKD-MBD 診療ガイドラインに定めた管理目標値の達成率は向上しているものの、血清 Ca、P 及び PTH のすべての管理目標値の達成率は依然 32.3%にとどまっている⁷⁾。既存の治療薬の特徴として、活性型ビタミン D 製剤は PTH の分泌を抑制するが、消化管からの Ca 吸収を亢進するため、高カルシウム血症を引き起こすリスクがある。また、活性型ビタミン D 製剤は血清 P 濃度を増加させるため、血清 P 濃度が高い患者では十分な用量を投与できない場合や中止せざるを得ない場合がある⁸⁾。更に、活性型ビタミン D 製剤に抵抗性を示す患者が存在する⁹⁾。一方、シナカルセト塩酸塩は CaSR を介して副甲状腺からの PTH 分泌を制御し、血清 PTH 濃度を低下させることによって血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を低下させる。日本透析医学会の CKD-MBD の診療ガイドラインでも、「PTH が高い場合において、Ca 若しくは P をコントロールする一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましい」とされている⁴⁾。更に、シナカルセト塩酸塩は、活性型ビタミン D 製剤に抵抗性を示す患者や副甲状腺が肥大した重度の SHPT 患者に対しても血清 PTH 濃度を低下させ、重度の SHPT 患者では肥大した副甲状腺を縮小させることが報告されている^{10) 11)}。しかし、シナカルセト塩酸塩は 1 日 1 回服薬する経口剤であるが、リン吸着剤や降圧剤、糖尿病治療剤などの経口剤と併用する場合が多く¹²⁾、服薬負担となる患者も存在する。更に、透析患者における体重管理に適正な水分制限が必要とされ、内服時の飲水過多に注意が必要である¹³⁾。また、シナカルセト塩酸塩は悪心や嘔吐などの消化器症状が認められることから^{14) 15)}、十分な用量を投与できない患者や服薬遵守率の低い患者が存在する。更に、シナカルセトはチトクロム P450 (cytochrome P450 : CYP) 2D6 阻害作用を有し、CYP3A4 で代謝される。よって、CYP2D6 で代謝される薬剤や CYP3A4 の阻害作用のある薬剤を投与されている患者では、併用に注意が必要である¹⁶⁾。また、シナカルセトの生物学的半減期は短く、血漿中濃度の変動に応じて PTH 濃度の日内変動が生じる⁴⁾。このため、薬効及び安全性を適正に判断するために PTH 測定は服薬前に実施することが推奨されている¹⁶⁾。以上のことから、投薬管理が容易で服薬負担が少なく、消化器症状の副作用や薬物相互作用の少ない SHPT 治療薬が求められている。

2.5.1.3 SHPT に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

本薬は、シナカルセト塩酸塩と同様の CaSR 作動薬に分類される薬剤である。国内開発に先立ち、本薬は血清 PTH 濃度を持続的に低下させることが海外臨床試験で確認されている。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

20130213 試験は 20 年 月 日までのデータを使用した中間解析結果に基づいており、最終解析結果は、20 年に得られる予定である。

国内及び海外で実施した臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価／参考の 別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路 投与期間	投与被験者数
国内試験				
第 I 相 ONO-5163- 評価資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	健康成人男性	ONO-5163：2, 5 mg, 単回静脈内投与	計 16 名 ONO-5163：12 名 (2 mg：6 名, 5 mg：6 名) プラセボ：4 名
第 I／II 相 ONO-5163- 評価資料	単回投与パート 及び反復投与 パート： 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 漸増反復投与 パート： 非盲検 非対照	血液透析下の SHPT 患者	単回投与パート： ONO-5163：5, 10, 20 mg, 透析 終了後に単回静脈内投与 反復投与パート： ONO-5163：2.5, 5 mg, 週 3 回, 透析終了時の返血時に透析回路静 脈側ルートより反復投与 投与期間：4 週間 漸増反復投与パート： ONO-5163：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血時に透析回 路静脈側ルートより反復投与 投与期間：12 週間	計 64 名 単回投与パート：計 18 名 ONO-5163：12 名 (5 mg：4 名, 10 mg：4 名, 20 mg：4 名) プラセボ：6 名 反復投与パート：計 22 名 ONO-5163：16 名 (2.5 mg：8 名, 5 mg： 8 名) プラセボ：6 名 漸増反復投与パート： 24 名
第 III 相 ONO-5163- 評価資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163：開始用量 5 mg, 2.5～15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血時に透析回路静脈側 ルートより投与 投与期間：12 週間	計 155 名 ONO-5163：78 名 プラセボ：77 名
第 III 相 長期投与試験 ONO-5163- 評価資料	非盲検 非対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163：開始用量 5 mg, 2.5～15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血時に透析回路静脈側 ルートより投与 投与期間：52 週間	190 名

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ (続き 1)

試験の種類 試験番号 評価/参考の 別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路 投与期間	投与被験者数
海外試験				
第 I 相 20130107 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	健康成人男性	ONO-5163 : 0.5, 2, 5, 10 mg, 単回静脈内投与	計 32 名 ONO-5163 : 24 名 (0.5 mg : 6 名, 2 mg : 6 名, 5 mg : 6 名, 10 mg : 6 名) プラセボ : 8 名
第 I 相 20130139 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 5, 10, 20, 40, 60 mg, 透析終了後に単回静脈内投与	計 28 名 プラセボ/ONO-5163 ク ロスオーバー : 11 名 (5 mg : 4 名, 10 mg : 3 名, 20 mg : 4 名) ONO-5163 のみ : 8 名 (40 mg : 4 名, 60 mg : 4 名) プラセボのみ : 9 名
前期第 II 相 20120330 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 5, 10 mg, 週 3 回, 透析 終了時の返血時に透析回路静脈側 ルートより投与 投与期間 : 2 週間 (コホート 1), 4 週間 (コホート 2 及び 3)	計 78 名 ONO-5163 : 40 名 (5 mg 2 週間投与 : 6 名, 10 mg 4 週間投与 : 21 名, 5 mg 4 週間投 与 : 13 名) プラセボ : 38 名
後期第 II 相 20120331 参考資料	非盲検 単群	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 開始用量 5 mg, 2.5~20 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血前又は返血時に透析回 路静脈側ルートより投与 投与期間 : 12 週間	37 名
後期第 II 相 長期継続投与 試験 20120334 参考資料	非盲検 単群	血液透析下の SHPT 患者 (20120331 試 験からの長期 継続投与)	ONO-5163 : 開始用量は 20120331 試 験の最終投与時と同用量とし, 2.5~ 15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了前 5 分間又は返血時に透析 回路静脈側ルートより投与 投与期間 : 40 週間 (継続投与第 1 期), 2 年間 (継続投与第 2 期)	30 名
第 III 相 20120229 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血前又は返血時に透析回 路静脈側ルートより投与 投与期間 : 26 週間	計 505 名 ONO-5163 : 251 名 プラセボ : 254 名
第 III 相 20120230 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血前又は返血時に透析回 路静脈側ルートより投与 投与期間 : 26 週間	計 511 名 ONO-5163 : 252 名 プラセボ : 259 名
第 III 相 長期継続投与 試験 20120231 参考資料	非盲検 単群	血液透析下の SHPT 患者 (20120229 試 験, 20120230 試験及び 20120359 試験 からの長期継 続投与)	ONO-5163 : 開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血前又は返血時に透析回 路静脈側ルートより投与 投与期間 : 52 週間	890 名

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ (続き 2)

試験の種類 試験番号 評価/参考の 別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路 投与期間	投与被験者数
海外試験				
第Ⅲ相 長期継続投与 試験 20130213 参考資料	非盲検 単群	血液透析下の SHPT 患者 (20120231 試 験, 20120334 試験及び 20120360 試験 からの長期継 続投与)	ONO-5163 : 開始用量は 20120231 試 験, 20120334 試験の最終投与時と同 用量, 20120360 試験の場合は 2.5 mg とし, 2.5~15 mg の範囲で用量調 節, 週 3 回, 透析終了時の返血前又 は返血時に透析回路静脈側ルートよ り投与 投与期間: 最長約 2.5 年間	538 名 (中間解析時: 20██年██月██日データ カットオフ)
第Ⅲ相 20120360 参考資料	二重盲検 無作為化 実薬対照 (シナ カルセト) ダブルダミー	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析 終了時の返血前又は返血時に透析回 路静脈側ルートより投与 シナカルセト塩酸塩: 開始用量 30 mg, 30~180 mg の範囲で用量調節, 1 日 1 回経口投与 投与期間: 26 週間	計 679 名 ONO-5163 : 338 名 シナカルセト塩酸塩: 341 名
第Ⅲ相 シナカルセト 塩酸塩からの 切替え試験 20120359 参考資料	非盲検 単群	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163 : 5 mg (基準に従い減量が 必要な場合は 2.5 mg) をシナカルセ ト塩酸塩の wash out (7 日間) 後に 週 3 回, 透析終了時の返血前又は返 血時に透析回路静脈側ルートより投 与 投与期間: 4 週間	148 名
マスバランス 試験 20130147 参考資料	非盲検 非対照	血液透析下の 末期腎不全患 者	[¹⁴ C]ONO-5163, 10 mg (750 nCi), 透析終了時に単回静脈内投与	6 名

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国内外で実施した 12 試験において本薬の薬物動態を評価した。日本人の薬物動態は主に、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-5163-██), SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (ONO-5163-██) において評価した。また, ONO-5163-██ 試験及び SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験 (ONO-5163-██) のデータを併せて, 母集団薬物動態解析を実施した。非日本人の薬物動態は主に、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (20130107), SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (20130139) 並びに SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした海外前期第 II 相試験 (20120330) において評価した。血液透析下の CKD 患者を対象とした海外マスバランス試験 (20130147) では, [¹⁴C]エテルカルセチドの薬物動態, 生体内変換及び排泄を評価した。20120330 試験及び 20130147 試験では Total M11 (還元処理後に評価した M11) の薬物動態も併せて評価した。その他, 2 試験の海外後期第 II 相試験

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

(20120331, 20120334) 及び 3 試験の海外第Ⅲ相試験 (20120229, 20120230 及び 20120231) においても血漿中エテルカルセチド濃度を評価した。

2.5.3.1 薬物動態

日本人の CKD 患者において、血漿中エテルカルセチド濃度は静脈内投与直後から速やかに低下したが、投与後 24 時間から次回透析まで概ね一定の濃度で推移し、消失相は認められなかった。血漿中エテルカルセチド濃度は透析を経るごとに低下した。本薬を単回静脈内投与したときの AUC 及び Cmax は 5~20 mg の範囲で用量に比例して増加した。本薬を 2.5 又は 5 mg の用量で週 3 回、4 週間反復静脈内投与したとき、透析前の血漿中エテルカルセチド濃度は経時的に増加し、4 週間後に概ね定常に到達した。AUC 及び Cmax は用量に応じて増加した。4 週間反復投与後の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して、それぞれ 3.05~3.20 倍及び 1.09~1.18 倍であった。

エテルカルセチドは CYP による代謝を受けず、ジスルフィド交換反応により、分子内の L-システインが生体内のチオール (SH) 含有物質と置き換わることで、種々の生体内変換物質に変換された。^[14C]エテルカルセチドを血液透析下の非日本人 CKD 患者に静脈内投与したとき、血漿、透析液並びに尿中に認められた生体内変換物質はエテルカルセチドの主活性部位である D-アミノ酸ペプチド骨格を保持していた。血漿中放射能の約 17% は未変化体として存在し、生体内変換物質は未変化体の約 5 倍存在することが示された。血漿中の主要な生体内変換物質は共有結合による蛋白との複合体であり、血漿中総放射能の 73% 存在した。*In vitro* 試験における血液中生体内変換物質プロファイルを踏まえると、蛋白との複合体はジスルフィド交換反応によりエテルカルセチドの D-アミノ酸ペプチド骨格と血清アルブミンが共有結合した複合体 (SAPC, serum albumin peptide conjugate) であると考えられた。*In vitro* 試験の結果から、エテルカルセチドと生体内変換物質のジスルフィド交換反応は可逆的であることが示された。CKD 患者の血漿中におけるエテルカルセチドの非共有結合による蛋白結合率は 41% であり、健康成人と CKD 患者の結合率に差異はなかった。

血液透析下の CKD 患者において、エテルカルセチドは主に透析により生体内から除去された。^[14C]エテルカルセチドを血液透析下の非日本人 CKD 患者に静脈内投与したとき、投与後 175 日間に放射能の約 60% が透析液中に除去された。尿中及び糞中への排泄はわずかであり、いずれも 5% 未満であった。透析では、エテルカルセチド及び低分子量の生体内変換物質が除去された。エテルカルセチドのほとんどは血漿中で蛋白との複合体として存在するが、蛋白との複合体は透析で除去されないため、透析終了後に平衡状態を保つために蛋白との複合体からエテルカルセチドへの変換が起こり、血漿中エテルカルセチド濃度は上昇すると考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響

健康成人では正常腎機能によりエテルカルセチドは持続的に排泄されるが、CKD 患者では腎機能が著しく低下し、エテルカルセチドの消失は血液透析に依存することから、健康成人と CKD 患者では分布相以降の血漿中エテルカルセチド濃度推移に差異が認められた。

国内外で実施した健康成人を対象とした 2 試験（ONO-5163-■, 20130107）及び SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした 2 試験（ONO-5163-■, 20130139）から得られたエテルカルセチドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを比較した結果、健康成人においても、血液透析下の CKD 患者においても、日本人と非日本人の薬物動態に明らかな違いは認められなかった。

SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者を対象とした 2 試験（ONO-5163-■, ONO-5163-■）の併合データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、エテルカルセチドの薬物動態に変動を及ぼす要因を探索した。人口統計学的変数（年齢、性別及び体重）及び肝機能マーカー（アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン及び LDH）が薬物動態に与える影響を検討したが、いずれの因子もエテルカルセチドの薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えなかった。構築した母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果、血液透析の時間が短いほど透析による半減期は延長し、定常状態への到達時間は長く、累積係数は大きいことが示された。

2.5.3.3 薬物相互作用

エテルカルセチドは CYP による代謝を受けないことから、エテルカルセチドの薬物動態は CYP の阻害薬又は誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた。また、エテルカルセチドは CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A を阻害せず、CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかったことから、各種 CYP 基質薬の薬物動態に影響を与えないと考えられた。

エテルカルセチドは P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, PEPT1 及び PEPT2 の基質ではなく、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 及び BSEP を阻害しなかったことから、エテルカルセチドは各種トランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いことが示唆された。

2.5.3.4 薬物動態と QT 延長の関係

エテルカルセチドの臨床データパッケージでは、以下の理由により thorough QT/QTc 試験は実施していない。Calcimimetics であるエテルカルセチドは血清 Ca 濃度を低下させる作用を有しており、安全性の観点から健康成人に 10 mg を超える用量（本剤の最大用量は 15 mg）

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

を投与することは困難であると判断した。また、血清 Ca 濃度の低下は QT 間隔の延長を導くことが知られており¹⁷⁾、エテルカルセチドの直接作用による QTcF 間隔の変動のみを評価することはできないと考えられた。

日本人を対象とした臨床試験のうち、血漿中エテルカルセチドの濃度を評価した 3 試験 (ONO-5163-■■■ 試験, ONO-5163-■■■ 試験, ONO-5163-■■■ 試験) を対象に血漿中エテルカルセチド濃度と QT 間隔の関係を評価した。ONO-5163-■■■ 試験, ONO-5163-■■■ 試験 単回投与パート及び ONO-5163-■■■ 試験 漸増反復投与パートでは、血漿中エテルカルセチド濃度と Δ QTcF の線形混合効果モデルの傾きの 95%信頼区間は 0 を含み、血漿中エテルカルセチド濃度の増加に伴う QTcF の延長は認められなかった。ONO-5163-■■■ 試験の反復投与パート及び ONO-5163-■■■ 試験において、血漿中エテルカルセチド濃度と Δ QTcF の線形混合効果モデルの傾きの 95%信頼区間は 0 を含まず、血漿中エテルカルセチド濃度の増加に伴う QTcF の延長が認められた。また、ONO-5163-■■■ 試験の反復投与パート及び ONO-5163-■■■ 試験では、血漿中エテルカルセチド濃度と Δ cCa の線形混合効果モデルの傾きの 95%信頼区間は 0 を含まず、血漿中エテルカルセチド濃度の増加に伴う血清 cCa 濃度の低下が認められた。血清 Ca 濃度の低下は QT 間隔の延長を導くことを踏まえると、QTcF の延長は calcimimetics であるエテルカルセチドの血清 Ca 濃度低下作用に基づくと考えられた。

2.5.3.5 薬力学的評価

SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者に本薬を 5, 10 及び 20 mg の用量で単回静脈内投与したとき (ONO-5163-■■■)、血清 iPTH 濃度はいずれの本薬群も投与後 30 分で低下した。血清 iPTH 濃度の低下作用は用量に応じて大きかった。また、血清 iPTH 濃度は投与後 56 時間においてもベースラインより約 30%低下しており、作用の持続性が認められた。血清 cCa 濃度は投与後 8 若しくは 18 時間より低下し、その低下作用は投与後 56 時間においても維持された。また、低下率は 20 mg 群で最も大きかった。

SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者に本薬を 2.5 及び 5 mg の用量で週 3 回、4 週間反復静脈内投与したとき (ONO-5163-■■■) も単回投与と同様に血清 iPTH, cCa 濃度の低下作用が認められた。また、ベースライン値に対する投与終了時 (投与中止時) の血清 iPTH 濃度の変化率は、2.5 mg 群で-26.25%及び 5 mg 群で-45.65%、血清 cCa 濃度の変化率は 2.5 mg 群で-7.05%及び 5 mg 群で-12.75%であった。

2.5.3.6 免疫原性

抗エテルカルセチド抗体の発現は、臨床開発初期段階では ELISA 法、後期段階では SPR 法により評価した。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

国内では、ELISA 法により評価した第 I 相試験（ONO-5163-■，12 名）及び第 I / II 相試験（ONO-5163-■，52 名）において、抗エテルカルセチド抗体陽性の被験者は認められなかった。SPR 法により評価した第 III 相検証試験（ONO-5163-■）及び第 III 相長期投与試験（ONO-5163-■）において、エテルカルセチド投与前から抗エテルカルセチド抗体が陽性であった被験者はそれぞれ 1/77 名（1.3%）及び 2/189 名（1.1%）であった。これら 3 名のうち、エテルカルセチド投与後に SPR 法におけるレスポンスが投与前の 2 倍を超えて上昇した被験者は認められなかった。また、エテルカルセチド投与前は陰性で投与後に陽性となった被験者は、ONO-5163-■ 試験では認められず、ONO-5163-■ 試験では 3/189 名（1.6%）であり、このうち 1/3 名は一過性の陽性であった。海外でエテルカルセチド投与前後の抗エテルカルセチド抗体の発現を SPR 法により評価した 5 試験（20120359，20120229，20120230，20120360 及び 20130147）において抗エテルカルセチド抗体が陽性であった被験者は 71/995 名（7.1%）であった。陽性の被験者のうち、約 80%（57/71 名）はエテルカルセチド投与前から陽性であり、エテルカルセチド投与後に SPR 法におけるレスポンスが投与前の 2 倍を超えて上昇した被験者は認められなかった。また、20120229，20120230 及び 20120359 試験からの継続試験である 20120231 試験では抗エテルカルセチド抗体が陽性であった被験者は 67/886 名（7.6%）であり、陽性の被験者のうち、約 60%（40/67 名）はエテルカルセチド投与前から陽性であった。エテルカルセチド投与前は陰性（又は検査結果なし）で投与後に陽性となった被験者のうち、約 40%（11/27 名）は一過性の陽性であった。

抗エテルカルセチド抗体の発現がエテルカルセチドの薬物動態、有効性又は安全性に与える影響を検討した結果、抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者と陰性の被験者の薬物動態、有効性、安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

以上、国内外のいずれの試験においても抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者数は限られており、確定的な結論を出すことはできないが、抗エテルカルセチド抗体の発現はエテルカルセチドの薬物動態、有効性及び安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

国内外の有効性を裏付ける試験のうち主要な第 III 相試験の概略を表 2.5.4-1 に示した。また、予備的又は探索的な試験を含む、有効性を検討したすべての臨床試験の概略は [2.7.3 臨床的有效性] に示した。

血液透析下の日本人二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象としたエテルカルセチド塩酸塩 [ONO-5163（以下、本薬）] の有効性は主に国内 2 試験で評価した。国内第 III 相プラセボ対照試験（ONO-5163-■ 試験）は多施設共同二重盲検並行群間比較試験であり、本薬の有効性について、プラセボに対する優越性を検証することを目的とした。国内第 III 相

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

長期投与試験（ONO-5163-■試験）は非盲検非対照試験であり、長期投与時の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした。この主要な国内 2 試験は、試験デザイン及び投与期間が異なることから、有効性の評価を目的とした併合解析は行わず、個々の試験成績を示した。

海外では、血液透析下の非日本人 SHPT 患者を対象とした本薬の有効性及び安全性の評価試験として、プラセボ又は実薬（シナカルセト）を対照とした検証試験 4 試験及び非対照試験 5 試験の合計 9 試験が実施されている [表 2.7.3.1-1]。海外試験はすべて参考資料の位置づけであるが、ONO-5163-■試験と同様にプラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験である海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験及び 20120230 試験）及び ONO-5163-■試験と同様に非盲検非対照試験である海外第Ⅲ相長期投与試験（20120231 試験）は本薬の有効性及び安全性を検討する上で重要な試験であると考え、その試験成績を本項に示した。また、海外では SHPT 患者を対象に本薬と同じカルシウム受容体（CaSR）作動薬のシナカルセト塩酸塩（以下、シナカルセト）に対する非劣性の検証を目的とした多施設共同二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験の第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）を実施した。国内でも SHPT の内科的治療としてシナカルセトが用いられており、20120360 試験も重要な試験であると考え、その試験成績も本項に示した。

なお、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 2 試験は、投与期間及び評価方法を含む試験デザインが類似していることから併合解析（併合データセットを以下「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」と表記）を実施し、個々の試験成績とともに、併合解析の結果も示した。20120231 試験は、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 2 試験と海外第Ⅲ相試験（シナカルセトからの切替え試験：20120359 試験）の計 3 試験からの継続試験である。20120231 試験については、事前に計画された中間解析（20■年■月■日データカットオフ）と最終解析が実施されているのに加え、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験と 20120359 試験との間では投与期間を含む試験デザインが異なっていることから、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験で本薬群に無作為化された被験者集団について、20120231 試験へ継続後、20120231 試験の中間解析時点までのデータを含めた解析（併合データセットを以下「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」と表記）が実施されている。本項では、この「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析結果を示すとともに、20120229 試験及び 20120230 試験のプラセボ群並びに 20120359 試験からの継続被験者も含めて解析した、20120231 試験の最終の治験総括報告書（20■年■月■日作成）に基づくデータも、2.5.4.6 効果の持続に示した。


上記の国内外の第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■試験及び 20120231 試験）は本薬を 52 週間投与する計画で実施されたが、これら以外の長期投与試験では、海外第Ⅱ相長期投与試

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩







験（20120334 試験）がすでに完了している。この 20120334 試験は、非日本人 SHPT 患者を対象に維持用量の最大用量を確認した海外後期第Ⅱ相試験（20120331 試験）から継続した非盲検非対照試験である。被験者数は少ないものの、承認申請時点で最も長期にわたる本薬の安全性及び有効性データを収集し、検討した試験である（20120331 試験の組入れ被験者数 37 名、20120331 試験からの通算で本薬を最長 118 週投与）。そこで、20120331 試験に組み入れられた被験者集団について 20120334 試験への継続後のデータを含めた解析結果（併合データセットを以下「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」と表記）も 2.5.4.6 効果の持続に示した。20120334 試験で計画した解析結果は [2.7.6.13] に示した。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.4-1 国内外の主要な第Ⅲ相試験の概略

試験の種類 試験番号	対象	試験 デザイン	用法・用量 投与期間	被験者数 ^{a)}
国内試験（評価資料）				
第Ⅲ相 ONO-5163- 	血液透析下の SHPT 患者	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	本薬：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節， 週 3 回，透析終了時の返血 時に透析回路静脈側ルート より投与 投与期間：12 週間	計 155 名 本薬：78 名 プラセボ：77 名
第Ⅲ相 ONO-5163- 	血液透析下の SHPT 患者	非盲検 非対照	本薬：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節， 週 3 回，透析終了時の返血 時に透析回路静脈側ルート より投与 投与期間：52 週間	190 名
海外試験（参考資料）				
第Ⅲ相 20120229	血液透析下の SHPT 患者	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	本薬：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節， 週 3 回，透析終了後の返血 前又は返血時に透析回路静 脈側ルートより投与 投与期間：26 週間	計 508 名 本薬：254 名 プラセボ：254 名
第Ⅲ相 20120230	血液透析下の SHPT 患者	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	本薬：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節， 週 3 回，透析終了後の返血 前又は返血時に透析回路静 脈側ルートより投与 投与期間：26 週間	計 515 名 本薬：255 名 プラセボ：260 名
第Ⅲ相 20120360	血液透析下の SHPT 患者	二重盲検 無作為化 実薬対照 (シナカルセ ト塩酸塩) ダブルダミー	本薬：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節， 週 3 回，透析終了時の返血 前又は返血時に透析回路静 脈側ルートより投与 シナカルセト塩酸塩：開始用 量 30 mg, 30～180 mg の範 囲で用量調節，1 日 1 回経 口投与 投与期間：26 週間	計 683 名 本薬：340 名 シナカルセト塩酸 塩：343 名
第Ⅲ相 20120231	血液透析下の SHPT 患者	単群 20120229 試 験，20120230 試験及び 20120359 試 験からの長期 継続投与 ^{b)}	本薬：開始用量 5 mg, 2.5～ 15 mg の範囲で用量調節， 週 3 回，透析終了後の返血 前又は返血時に透析回路静 脈側ルートより投与 投与期間：52 週間	891 名

SHPT = 二次性副甲状腺機能亢進症

- a) 有効性の主要な解析対象集団である Full Analysis Set の被験者数。海外試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120231 試験）では無作為割付け後に治験薬未投与の被験者を含む。
- b) 本項には，20120229 試験及び 20120230 試験で本薬群に無作為化された被験者集団について，20120231 試験へ継続後，20120231 試験の中間解析時点までのデータ（20年月日データカットオフ）を含めた「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析結果を示した。また，20120229 試験及び 20120230 試験のプラセボ群並びに 20120359 試験（シナカルセト塩酸塩からの切替え試験）からの継続被験者も含めて解析した，20120231 試験の最終の治験総括報告書（20年月日作成）に基づくデータも，2.5.4.6 効果の持続に示した。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.4.1 試験デザイン上の重要な特性

2.5.4.1.1 重要な選択基準・除外基準

国内第Ⅲ相試験の ONO-5163-■■■ 試験及び ONO-5163-■■■ 試験の 2 試験間、並びに海外第Ⅲ相検証試験の 20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験の 3 試験間で、ベースラインの血清インタクト副甲状腺ホルモン (iPTH) 濃度を含むいくつかの被験者の選択基準・除外基準に違いはあるが、概ね一致していた。選択基準・除外基準の試験間の違いについて、以下に概説する。

年齢及び透析回数

ONO-5163-■■■ 試験及び ONO-5163-■■■ 試験では、年齢が 20 歳以上で、観察期開始時の 90 日以上前から週 3 回の血液透析を受けている患者を適格とした。20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験では、年齢が 18 歳以上で、スクリーニング検査開始の 3 カ月以上前から週 3 回の血液透析を受けている患者を適格とした。

透析前血清 iPTH 濃度

スクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度は、国内試験では ONO-5163-■■■ 試験で 300 pg/mL 以上、ONO-5163-■■■ 試験で 240 pg/mL 超の患者を適格とした。国内の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」⁴⁾ では、血清 iPTH 濃度の管理目標上限値が 240 pg/mL に設定されているため、血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL 超の患者が治療の対象になると想定した。したがって、本薬の長期投与時の有効性及び安全性を非盲検非対照デザインにより検討することを目的とした ONO-5163-■■■ 試験では 240 pg/mL 超の患者を評価対象集団として設定した。一方、本薬の有効性についてプラセボに対する優越性を検証することを目的とした ONO-5163-■■■ 試験では、プラセボ群の有効性も考慮（先行試験データに基づき、血清 iPTH 濃度が 30%以上低下する患者の割合を 10~20%と想定）し、管理目標上限値より 25%高い 300 pg/mL の患者を評価対象集団として設定した。海外試験のスクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度は、国内試験よりも高く設定されており、20120229 試験及び 20120230 試験では 400 pg/mL 超、20120360 試験では 500 pg/mL 超の患者を適格とした。20120229 試験及び 20120230 試験も ONO-5163-■■■ 試験と同じプラセボ対照デザインであるが、国内外の診療ガイドラインで血清 iPTH 濃度の管理目標上限値が異なり、国内ガイドライン (240 pg/mL) よりも海外の「Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ガイドライン」¹⁸⁾ (300 pg/mL) で高いため、ONO-5163-■■■ 試験よりも高い血清 iPTH 濃度が 20120229 試験及び 20120230 試験で設定された。更に、20120360 試験では、有

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

効性の評価項目の1つとして、血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超低下した患者割合を設定したため、より高い血清 iPTH 濃度が選択された。

血清 cCa 濃度

スクリーニング検査時の補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度は、ONO-5163-■試験及び ONO-5163-■試験では 8.4 mg/dL 未満の患者を除外し、20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験では 8.3 mg/dL 以上の患者を適格とした。国内外の試験間で表現及びわずかな数値の違いはあるものの、血清 cCa 濃度の管理目標下限値は国内外のガイドラインで同等の基準であった（国内では 8.4~10.0 mg/dL、海外では 8.4~9.5 mg/dL）^{4) 18)}。

透析液カルシウム（Ca）濃度

透析液 Ca 濃度は、ONO-5163-■試験及び ONO-5163-■試験では、2.25 mEq/L 以上で、スクリーニング検査前 14 日から変更していないこととし、20120229 試験及び 20120230 試験では 2.25 mEq/L 以上、20120360 試験では 2.5 mEq/L 以上で、スクリーニング検査前 4 週間以上安定していることとした。

シナカルセトの前治療

シナカルセトの最終服薬からの経過期間は、ONO-5163-■試験及び ONO-5163-■試験では、スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定用採血時に 14 日以上、かつ治験薬初回投与時に 28 日以上の患者を適格とした。20120229 試験及び 20120230 試験ではスクリーニング検査前 4 週間以内のシナカルセトの服薬を禁止し、20120360 試験ではスクリーニング検査前 3 カ月以内のシナカルセトの服薬を禁止した。

カルシウム製剤、活性型ビタミン D 製剤及びリン吸着剤の使用状況

カルシウム製剤、活性型ビタミン D 製剤及びリン吸着剤の使用は、ONO-5163-■試験では特に規定しなかったが、ONO-5163-■試験では、プラセボ群との比較において血清 P、cCa 及び iPTH 濃度に対する前治療の影響を一定に抑えるために、用法・用量をスクリーニング検査前 14 日から変更していない患者を適格とした。20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験では、スクリーニング検査前 4 週間以内（活性型ビタミン D 製剤）又は 2 週間以内（リン吸着剤及びカルシウム製剤）の用量変更が最大 50%までであり、かつ、スクリーニング検査から無作為割付けまでこれらの用法・用量を変更していない患者を適格とした。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

また、海外第Ⅲ相長期投与試験である 20120231 試験では、20120229 試験、20120230 試験及び 20120359 試験の 3 試験（以下、親試験）の治療期及び後観察期を完了した患者、又は血清 iPTH 濃度の上昇により 20120229 試験若しくは 20120230 試験を中止した患者を対象とした。透析液 Ca 濃度は、親試験及び国内第Ⅲ相試験 2 試験と同様に、2.25 mEq/L 以上の患者を適格とした。親試験での治験薬最終投与後にシナカルセトを服薬した患者を除外した。組入れ時の透析前血清 iPTH 濃度は特に規定しなかったが、血清 cCa 濃度は投与開始の可否の判定基準として用いた。適格と判断された被験者は、親試験の最終来院日（治験薬最終投与後 30 日の後観察期における検査日）に、この来院前 2 週間以内の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば治験薬の投与を開始するが、血清 cCa 濃度の最終測定値が 8.3 mg/dL 未満であれば 8.3 mg/dL 以上となるまで治験薬の投与を開始できないこととした。国内第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-■■■ 試験と同様に、活性型ビタミン D 製剤、リン吸着剤及びカルシウム製剤の使用状況は特に規定しなかった。

2.5.4.1.2 試験デザイン

1) 割付け

国内外の第Ⅲ相プラセボ対照試験では、対象疾患の重症度、シナカルセトの曝露歴、及び治験実施医療機関（国内）又は地域（海外）を割付け因子とし、これらについて投与群間で均質化した。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■■■ 試験）では、被験者を本薬群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為割付けした。無作為化には、治験実施医療機関、スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（中央測定値）（300 pg/mL 以上 500 pg/mL 未満、500 pg/mL 以上 700 pg/mL 未満、700 pg/mL 以上）、スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度（中央測定値）（8.4 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 以下、10.0 mg/dL 超）、及びシナカルセトの wash out の有無を調整因子とした最小化法を用いた。

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験及び 20120230 試験）2 試験は、ほぼ同一の試験デザインであり、これらの試験間の違いは軽微（薬物動態評価用試料採取及び心電図評価時点の違い）であった。20120229 試験及び 20120230 試験では、被験者を本薬群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為割付けした。無作為化には、スクリーニング検査時（無作為化前 2 週間以内の平均値）の血清 iPTH 濃度（600 pg/mL 未満、600~1000 pg/mL、1000 pg/mL 超）、シナカルセトによる前治療（無作為化前 8 週間以内）の有無、及び地域（北米、北米以外）を層別因子とした層別無作為化法を用いた。

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）では、被験者を本薬群又はシナカルセト群のいずれかに 1:1 の比で無作為割付けした。無作為化には、スクリーニング検査時

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

の血清 iPTH 濃度 (900 pg/mL 未満, 900 pg/mL 以上), 及び地域 (北米, 北米以外) を層別因子とした層別無作為化法を用いた。20120360 試験では, 20120229 試験及び 20120230 試験よりも高い血清 iPTH 濃度を選択基準に設定したため, 層別に用いた血清 iPTH 濃度の分類も 20120229 試験及び 20120230 試験とは異なる設定とした。

第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-■■■ 試験及び 20120231 試験は非盲検非対照デザインであり, 適格性を確認されたすべての被験者を本薬の単群に割り付けた。

2) 用法・用量, 用量調節基準及び投与期間

国内外の主要な第Ⅲ相試験の 6 試験 (ONO-5163-■■■ 試験, ONO-5163-■■■ 試験, 20120229 試験, 20120230 試験, 20120360 試験及び 20120231 試験) すべてで, 本薬は, 開始用量を 5 mg として週 3 回, 透析終了時の返血時 (海外 4 試験では透析終了後の返血前でも可) に透析回路静脈側ルートより投与された。また, 6 試験すべてで, 本薬の用量は, 用量調節基準に従って 2.5~15 mg の範囲で調節された。20120360 試験では, ダブルダミー法により二重盲検下で, 本薬又はシナカルセトが投与された。対照薬のシナカルセトは, 開始用量を 30 mg として 1 日 1 回経口投与され, その用量は盲検下にて本薬と同様に用量調節基準に従って, 添付文書に基づき増量 (60, 90, 120 及び 180 mg) を可とした。用量調節基準は国内外のガイドラインに示された血清 iPTH 濃度の管理目標値に基づいており, 更に, いずれの試験でも血清 cCa 濃度及び有害事象の発現状況を加味して, 治験薬の増量, 用量維持, 又は減量若しくは休薬を決定することとした。

増量基準は, 国内外で表現がやや異なるものの, 国内外の主要な第Ⅲ相試験の 6 試験に共通の基準から成り, 血清 iPTH 濃度が管理目標上限値 (国内では 240 pg/mL, 海外では 300 pg/mL) を超えていること, 血清 cCa 濃度が過度に低下していない (国内では 8.4 mg/dL 以上, 海外では 8.3 mg/dL 以上) こと, 増量までの治験薬の投与状況が安定していること, 及び症候性低カルシウム血症など, 増量不可な有害事象が発現していないことの 4 点であった。増量基準に合致した場合の本薬の増量幅は, 国内 2 試験では 5 mg, 海外 4 試験では 2.5 又は 5 mg であった。血清 iPTH 濃度の管理目標下限値が国内ガイドライン (60 pg/mL) では海外ガイドライン (150 pg/mL) よりも低値であることから, 国内ガイドラインに基づいて用量調節基準を設定した ONO-5163-■■■ 試験及び ONO-5163-■■■ 試験では, 増量幅 5 mg を設定した。

血清 iPTH 濃度が低下した場合の用量調節基準は, 国内の 2 試験 (ONO-5163-■■■ 試験及び ONO-5163-■■■ 試験) では減量基準に含め, 海外試験 4 試験のうち 20120229 試験, 20120230 試験及び 20120360 試験では休薬基準に含めた。20120231 試験では他の海外 3 試験と同様に

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

血清 iPTH 濃度を考慮した休薬基準を設定したのに加え、規定の増量判定時点では血清 iPTH 濃度を考慮した減量基準を適用した。

国内 2 試験で設定した減量基準では、血清 iPTH 濃度が国内ガイドラインの管理目標下限値 (60 pg/mL) 未満の場合、又は有害事象の発現により減量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合に減量することとした。20120231 試験で設定した減量基準では、増量判定時点に血清 iPTH 濃度が 100 pg/mL 未満の場合に減量することとした。国内 2 試験で減量基準に合致した場合の本薬の減量幅は 2.5 mg であり、20120231 試験で減量基準に合致した場合の減量幅は、用量漸増期 (最初の 8 週間) には 2.5 mg、用量維持期 (投与 9 週目以降) には 2.5 mg (減量前の用量が 5 又は 7.5 mg の場合) 又は 5 mg (減量前の用量が 10、12.5 又は 15 mg の場合) とした。ただし、いずれの試験でも減量基準に合致し、減量前の用量が 2.5 mg の場合には休薬することとした。

休薬基準では、国内外の 6 試験に共通する 3 点として、血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合、症候性低カルシウム血症が発現した場合、及びその他の有害事象の発現により休薬が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には休薬することとした。更に、海外の 4 試験では、血清 iPTH 濃度の低下 (1 週間以上の間隔で 2 回連続で 100 pg/mL 未満) を休薬基準の 1 つとした。休薬後は、休薬に至った理由ごとに規定された投与再開の条件に従って、国内 2 試験では休薬前と同用量又は 2.5 mg 減量した用量、海外 4 試験では、休薬前と同用量、休薬前の用量から 2.5 mg 減量した用量、又は 5 mg 減量した用量若しくは最小用量の 2.5 mg のいずれか規定された用量で、本薬の投与を再開した。

本薬の増量判定の間隔は、国内第 I / II 相試験にて本薬の血漿中薬物濃度及び薬力学が概ね 4 週間で定常状態に達することが確認されたことから、国内第 III 相試験の 2 試験では 4 週ごととした。海外試験では、原則、4 週ごとに増量判定したが、20120231 試験の用量維持期では投与 17 週目及びこれ以降 8 週ごとに増量判定した。

本薬の投与期間は、ONO-5163-■ 試験では、最大用量 15 mg に到達した後に 4 週間の投与期間が確保できる期間として 12 週間と設定した。その他の試験では、20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験では 26 週間、長期投与試験である ONO-5163-■ 試験及び 20120231 試験では 52 週間と設定した。

3) 併用療法

ONO-5163-■ 試験では、カルシウム製剤、活性型ビタミン D 製剤 (経口剤及び静注剤、誘導体も含む) 及びリン吸着剤 (カルシウム含有リン吸着剤を含む) について、救済治療に該当する場合を除いて、最終検査終了まで同一用法・用量で用いることとした。


2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

20120229 試験, 20120230 試験及び 20120360 試験では, 被験者は, カルシウム製剤, 活性型ビタミン D 製剤及びリン吸着剤を治験責任医師の処方に従って服薬した。スクリーニング期を除き, カルシウム製剤は, 治験期間を通して, 治験責任医師の自由裁量で変更可とした。リン吸着剤は, 治験実施計画書に規定した指針に従って変更可とした。活性型ビタミン D 製剤の用量は, 治験担当医師の医学的判断により, 低カルシウム血症又は高カルシウム血症の管理のために必要な場合に変更可とした。ただし, ビタミン D 補助剤の使用には制限を設けず, 治験担当医師により処方可とした。


第Ⅲ相検証試験 (ONO-5163-■■■ 試験, 20120229 試験, 20120230 試験及び 20120360 試験) の治療期における治験薬以外の SHPT 治療薬の用量調節基準を表 2.5.4.1-1 に要約した。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.4.1-1 第Ⅲ相検証試験の治療期における治験薬以外の二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) 治療薬の用量調節基準

薬剤	国内 (評価資料)	海外 (参考資料)
	ONO-5163- 	20120229, 20120230, 20120360
カルシウム製剤	<p>【新規投与又は増量可】 血清 cCa 濃度 < 8.4 mg/dL</p> <hr/> <p>【減量又は休薬/中止可】 血清 cCa 濃度 > 11.5 mg/dL ・ 治験薬投与開始 4 週目以降</p>	治験担当医師の判断に基づき用量調節可
リン吸着剤	<p>【新規投与又は増量可】 血清 cCa 濃度 < 8.4 mg/dL ・ カルシウム含有リン吸着剤を対象 血清 P 濃度 > 7.0 mg/dL ・ カルシウム含有リン吸着剤を除く, リン吸着剤を対象 ・ 治験薬投与開始 4 週目以降</p> <hr/> <p>【減量又は休薬/中止可】 血清 cCa 濃度 > 11.5 mg/dL ・ カルシウム含有リン吸着剤を対象 ・ 治験薬投与開始 4 週目以降</p>	<p>【増量可】 血清 P 濃度 > 5.5 mg/dL ・ 2 回連続の場合</p> <hr/> <p>【減量可】 血清 P 濃度 < 3.0 mg/dL ・ 2 回連続の場合 【減量又は休薬可】 血清 cCa 濃度 > 11.0 mg/dL (中央測定値) 又は症候性高カルシウム血症が発現した場合 ・ カルシウム含有リン吸着剤を対象</p>
活性型ビタミン D 製剤	<p>【新規投与又は増量可】 血清 iPTH 濃度 \geq 1000 pg/mL 又は \geq ベースライン値 \times 2 ・ 治験薬投与開始 4 週目以降</p> <hr/> <p>【減量又は休薬/中止可】 血清 cCa 濃度 > 11.5 mg/dL ・ 治験薬投与開始 4 週目以降 ・ カルシウム製剤又はカルシウム含有リン吸着剤の減量又は休薬/中止を実施しても血清 cCa 濃度がコントロール困難な場合に限る</p>	<p>【新規投与又は増量可】 血清 cCa 濃度 < 8.3 mg/dL (中央測定値) ・ カルシウムの経口摂取の増加及び透析液カルシウム濃度の上昇を実施しても血清 cCa 濃度がコントロール困難な場合に限る</p> <hr/> <p>【減量可】 血清 cCa 濃度 > 10.6 mg/dL (中央測定値) ・ 2 回連続の場合 【減量又は休薬可】 血清 cCa 濃度 > 11.0 mg/dL (中央測定値) 又は症候性高カルシウム血症が発現した場合</p>
ビタミン D 補助剤	規定なし	制限なく、治験担当医師の処方どおり使用可

cCa = corrected calcium ; P = phosphorus ; iPTH = intact parathyroid hormone

ONO-5163- 試験及び 20120231 試験では、市販後に想定される臨床使用実態下を考慮し、治験期間中のカルシウム製剤、活性型ビタミン D 製剤、及びリン吸着剤の用法・用量の変更を可能とした。

主要な第Ⅲ相試験の 6 試験すべてで、治験期間中のシナカルセトの使用は不可とした。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

により、血清 iPTH 濃度の管理目標値は 150~300 pg/mL と設定され、さらに 2009 年の Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)²⁾ により、測定法に応じて基準範囲上 2~9 倍が血清 iPTH 濃度の管理目標値として推奨された。

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験の 20120360 試験では、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の 20120229 試験及び 20120230 試験で用いた評価項目の多くを評価項目として設定した。20120360 試験の主要評価項目は、有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合についてシナカルセトに対する本薬の非劣性を示すことであった (表 2.5.4.1-2)。有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超又は 30%超低下した患者の割合についてのシナカルセトに対する本薬の優越性解析を、副次評価項目とした。本薬とシナカルセトの有効性を比較するための副次評価項目の 1 つとして血清 iPTH 濃度の 50%超低下を用いた理由は、ベースラインの血清 iPTH 濃度が高い患者では 30%超低下よりも 50%超低下のほうが臨床的な意義が大きいと考えたためである。

SHPT の治療は、しばしば血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度の上昇により制限される。これらの血清中濃度の上昇は、心臓、内臓及び血管の石灰化²⁰⁾のみならず死亡²¹⁾のリスクを上昇させる。一方、CaSR 作動薬である本薬は、CaSR に作用して副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌を抑制すると同時に、血清 PTH 濃度低下による二次的な薬理作用として血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を低下させる。したがって、国内外の第Ⅲ相検証試験の 4 試験すべてで、血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P を副次評価項目のパラメータとしてベースラインからの変化を投与群間で比較し、有効性評価に用いた。

また、国内外の第Ⅲ相検証試験 4 試験すべてで、骨細胞由来のリン利尿因子である線維芽細胞成長因子 23 (FGF-23) 並びに高骨代謝回転の生化学的マーカーとして骨形成マーカーの骨型アルカリホスファターゼ (BAP) 及び骨吸収マーカーの骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRACP-5b) (ONO-5163-■■■試験) 又は I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTx) (20120229 試験, 20120230 試験及び 20120360 試験) を、探索的評価項目のパラメータとしてベースラインからの変化を検討した。これらに加え、ONO-5163-■■■試験では、血清 whole parathyroid hormone (wPTH) 及び 1 α ,25-ジヒドロキシビタミン D についても探索的評価項目のパラメータとしてベースラインからの変化を検討した [2.7.3.1.1.6 有効性の評価項目]。

国内外の第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-■■■試験及び 20120231 試験では、有効性の主要評価項目は設定せず、それぞれ国内外の第Ⅲ相検証試験の主要、副次及び探索的評価項目に準じて副次評価項目及び探索的評価項目を設定した。

国内外の第Ⅲ相試験は、主要な評価時点には違いがあったが、血清 iPTH 濃度、血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P のデータを有効性の主要及び副次評価項目のパラメータとし

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

て収集した点で一致していた。治療期を 12 週間とした ONO-5163-■試験では、主要な評価時点を「治験薬投与開始 85 日目」とした。治療期を 26 週間とした 20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験の 3 試験では、主要な評価時点を「有効性評価期 (EAP)」とし、「投与 20~27 週目」と定義した。ONO-5163-■試験及び 20120231 試験の治療期はいずれも 52 週間で、主要な評価時点は、ONO-5163-■試験では「治験薬投与開始 365 日目」及び「治験薬投与開始 169 日目」であり、20120231 試験では「有効性評価期 (EAP)」、
「投与 12 カ月時点有効性評価期 (EAP12)」及び「投与 6 カ月時点有効性評価期 (EAP6)」で、それぞれ「治験薬最終投与前 6 週間 (ただし、本薬の投与を最短 8 週間完了した被験者のみを対象)」、
「投与 46~53 週目」及び「投与 20~26 週目」と定義した。


表 2.5.4.1-2 国内外の主要な第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目

	国内 (評価資料)		海外 (参考資料)			
	ONO-5163- ████	ONO-5163- ████	20120229	20120230	20120360	20120231
血清 iPTH 濃度						
60~240 pg/mL の範囲となった患者の割合	1st (D85) 2nd (経時変化)	2nd (D169, D365) 2nd (経時変化)	—	—	—	—
300 pg/mL 以下 ^{a)} となった患者の割合	—	—	2nd (EAP)	2nd (EAP)	Exp (EAP)	2nd (EAP, EAP12) Exp (EAP6)
ベースラインから 30%以上 ^{b)} 低下した患者割合	2nd (D85) 2nd (経時変化)	2nd (D169, D365) 2nd (経時変化)	1st (EAP)	1st (EAP)	1st (EAP, 非劣性) 2nd (EAP, 優越性)	2nd (EAP, EAP12) Exp (EAP6)
ベースラインから 50%超低下した患者割合	—	—	—	—	2nd (EAP, 優越性)	
ベースラインからの変化量	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	—	—	—	—
ベースラインからの変化率	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	2nd (EAP)	2nd (EAP)	ISE (EAP)	2nd (EAP, EAP12) Exp (EAP6)
実測値	2nd (経時変化) ^{o)}	2nd (経時変化) ^{o)}	—	—	—	—
血清 cCa 濃度						
ベースラインからの変化量	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	—	—	—	—
ベースラインからの変化率	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	2nd (EAP)	2nd (EAP)	2nd (EAP)	2nd (EAP, EAP12) Exp (EAP6)
実測値	2nd (経時変化) ^{o)}	2nd (経時変化) ^{o)}	—	—	—	—
血清 P 濃度						
ベースラインからの変化量	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	—	—	—	—
ベースラインからの変化率	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	2nd (EAP)	2nd (EAP)	Exp (EAP)	2nd (EAP, EAP12) Exp (EAP6)
実測値	2nd (経時変化) ^{o)}	2nd (経時変化) ^{o)}	—	—	—	—
4.5 mg/dL 以下となった患者の割合	—	—	—	—	2nd (EAP)	—
cCa×P						
ベースラインからの変化量	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	—	—	—	—
ベースラインからの変化率	2nd (経時変化)	2nd (経時変化)	2nd (EAP)	2nd (EAP)	ISE (EAP)	2nd (EAP, EAP12) Exp (EAP6)
実測値	2nd (経時変化) ^{o)}	2nd (経時変化) ^{o)}	—	—	—	—

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus ; cCa×P = corrected calcium-phosphorus product ; — = 設定なし.

評価項目の分類 :

1st = 主要評価項目 ; 2nd = 副次評価項目 ; Exp = 探索的又は三次評価項目 ; ISE = 20120360 試験では設定しなかったが, Amgen 社が [5.3.5.3 (Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy)] に事前に規定して追加解析した評価項目.

なお, ONO-5163- 試験では, 主要評価項目・副次評価項目に分類していないため, 統計解析報告書に探索的評価項目と記載された項目を除くすべての有効性評価項目を, 副次評価項目と表示した.

評価時期の分類 (括弧内に表示) :

D85 = 治験薬投与開始 85 日目 ; D169 = 治験薬投与開始 169 日目 ; D365 = 治験薬投与開始 365 日目 ; EAP = 有効性評価期 [20120229 試験, 20120230 試験及び 20120360 試験では投与 20~27 週目と定義 ; 20120231 試験では治験薬最終投与前 6 週間 (ただし, 本薬の投与を最短 8 週間完了した被験者のみを対象) と定義] ; EAP12 = 投与 12 カ月時点有効性評価期 (20120231 試験で投与 46~53 週目と定義) ; EAP6 = 投与 6 カ月時点有効性評価期 (20120231 試験で投与 20~26 週目と定義) .

- a) 20120360 試験では, 治験実施計画書の記載は「PTH < 300 pg/mL」であったが, 統計解析計画書の記載「PTH ≤ 300 pg/mL」に従って解析した.
- b) 国内試験では「30%以上」であったが, 海外試験では「> 30%」であった.
- c) 治験実施計画書には実測値は評価項目として明記しなかったが, 解析項目とした.

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.4.2 統計的手法

有効性の解析に用いた統計的手法の詳細は [2.7.3.1.4 統計的手法] に示した。

有効性の解析対象集団は、主要な第Ⅲ相試験の 6 試験及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）のすべてで Full Analysis Set を用いた。ただし、Full Analysis Set の定義は国内外で異なっていた。国内第Ⅲ相試験 2 試験では、「治験薬が 1 回以上投与された被験者」で、「GCP 不遵守例ではない」、「二次性副甲状腺機能亢進症を合併した慢性腎不全患者である」及び「治験薬が投与され、投与後に 1 回以上有効性評価が行われている」の 3 項目すべてに合致する被験者の集団を Full Analysis Set と定義した。海外第Ⅲ相試験 4 試験では、無作為割付けされたすべての被験者の集団を Full Analysis Set と定義した。

1) 第Ⅲ相プラセボ対照試験

第Ⅲ相プラセボ対照試験である ONO-5163-■試験、20120229 試験及び 20120230 試験の 3 試験では、確立された標準的な統計的手法を用いた。

各試験における主要評価項目及び各副次評価項目の検討には有意水準 5% の両側検定を用いた。ただし、ONO-5163-■試験における交互作用の検討には有意水準 15% の両側検定を用いた。

ONO-5163-■試験では、有効性の主たる仮説が 1 つであることから多重性の問題は生じず、また、項目間及び時点間の多重性の調整は行わなかった。20120229 試験及び 20120230 試験では、項目間に階層的な検定手順を適用して多重性を調整することにより、試験全体の有意水準を維持した。

主要評価項目の解析には、ONO-5163-■試験では、最小化法による動的割付け調整因子として用いた背景因子により層別した Mantel-Haenszel 検定を用い、20120229 試験及び 20120230 試験では、層別無作為割付けに用いた背景因子により層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。

2) 第Ⅲ相シナカルセト対照試験

20120360 試験の主要評価項目は、有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30% 超低下した患者の割合（非劣性）とした。非劣性マージンは、Amgen 社によるシナカルセトの EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) 試験 (20050182 試験) のデータに基づき決定した。この EVOLVE 試験は無作為化プラセボ対照試験であり、20120360 試験と同様の患者集団を組入れた試験であった。

多重性の調整を考慮し、プラセボ対照の 20120229 試験及び 20120230 試験と同様、重要な副次評価項目は、主要評価項目が検証された場合にのみ検定を実施することとした。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

主要評価項目の解析には、層別無作為割付けに用いた背景因子により調整した Mantel-Haenszel 法を用いた。

3) 第Ⅲ相長期投与試験

第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-■■■ 試験及び 20120231 試験はいずれも、本薬を 52 週間投与する計画で実施され、事前に計画された中間解析及び最終解析の結果が報告されている。両試験ともに長期投与時の効果の持続を探索的に検討することを目的としており、検定による仮説の検証は行わないため、項目間及び時点間の多重性の調整は行わなかった。

ONO-5163-■■■ 試験では 2 つの評価時点を対象とした評価項目を設定し、中間解析では「治験薬投与開始 169 日目」、最終解析では「治験薬投与開始 365 日目」を対象とした解析を実施した。

20120231 試験の中間解析は、100 名以上の被験者が親試験での投与開始から通算 1 年間以上本薬を曝露された時点で実施する計画で、20■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日をデータカットオフ日として実施された。中間解析には、データカットオフ日までに組入れられたすべての被験者から得られたデータを含めた。20120231 試験では「EAP」、「EAP12」及び「EAP6」の 3 つの評価時点 [それぞれ「治験薬最終投与前 6 週間（ただし、本薬の投与を最短 8 週間完了した被験者のみを対象）」、「投与 46～53 週目」及び「投与 20～26 週目」と定義] を対象とした評価項目を設定し、中間解析では「EAP12」及び「EAP6」、最終解析では「EAP」、「EAP12」及び「EAP6」を対象とした解析を実施した。なお、前述のとおり、本項には、20120229 試験及び 20120230 試験で本薬群に無作為化された被験者集団について、20120231 試験への継続後、20120231 試験の中間解析時点までのデータを含めた「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析結果を示した。また、20120229 試験及び 20120230 試験のプラセボ群並びに 20120359 試験からの継続被験者も含めて解析した、20120231 試験の最終の治験総括報告書（20■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日作成）に基づくデータも、2.5.4.6 効果の持続に示した。

2.5.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

1) ONO-5163-■■■ 試験及び ONO-5163-■■■ 試験

ONO-5163-■■■ 試験では 155 名が無作為化され、そのすべての被験者に治験薬が投与された。GCP 不遵守例、対象疾患外症例又は有効性評価項目未観察例に該当した被験者はなく、すべての被験者が Full Analysis Set (FAS) に採用された（本薬群 78 名、プラセボ群 77 名）。人口統計学的特性は、ONO-5163-■■■ 試験の投与群間で均質であった。ONO-5163-■■■ 試験の両投与群ともに男性が多かった（本薬群 61.5%、プラセボ群 67.5%）。平均年齢は本薬群で

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

62.1 歳（範囲：37～83 歳），プラセボ群で 60.6 歳（範囲：22～86 歳）であった。65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合は，本薬群で 41.0%，プラセボ群で 31.2%であり，75 歳以上の被験者の割合は本薬群で 5.1%，プラセボ群で 13.0%であった [表 2.7.3.3-4]。その他の基準値の特性には，ONO-5163-■試験の投与群間で明らかな違いは認められなかった。腎不全に至った要因の疾患は両投与群で概ね同様であり，両投与群ともに，最も多かった疾患は慢性糸球体腎炎（本薬群 46.2%，プラセボ群 49.4%）であり，次いで糖尿病性腎症（本薬群 25.6%，プラセボ群 19.5%）であった。透析歴の平均年数は本薬群で 11.9 年（範囲：1～41 年），プラセボ群で 11.8 年（範囲：1～32 年）であった [表 2.7.3.3-5]。両投与群ともに，すべての被験者が併用薬を使用し，併用薬の多くは，活性型ビタミン D 製剤（本薬群 80.8%，プラセボ群 87.0%）及びリン吸着剤（本薬群 94.9%，プラセボ群 93.5%）であった [表 2.7.3.3-6]。

ONO-5163-■試験では適格性を確認された 191 名が本薬群の単群に割り付けられ，このうち 190 名に本薬が投与され，そのすべての被験者が FAS に採用された。人口統計学的特性は ONO-5163-■試験と類似しており，ONO-5163-■試験の被験者の 64.4%が男性，平均年齢は 59.0 歳（範囲：31～84 歳），65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合は 30.9%，75 歳以上の被験者の割合は 5.8%であった [表 2.7.3.3-4]。その他の基準値の特性も ONO-5163-■試験と類似しており，腎不全に至った要因の疾患で最も多かった疾患は慢性糸球体腎炎（46.1%）であり，次いで糖尿病性腎症（19.9%）であった。透析歴の平均年数は 10.5 年（範囲：1～39 年）であった [表 2.7.3.3-5]。大部分（99.5%）の被験者が併用薬を使用し，併用薬の多くは，活性型ビタミン D 製剤（87.4%）及びリン吸着剤（95.8%）であった [表 2.7.3.3-6]。

ベースラインの血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度の検査値は，ONO-5163-■試験の投与群間で同様であった（表 2.5.4.4-5）。ベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値±標準偏差は本薬群で 536.2±245.7 pg/mL（範囲：222～1470 pg/mL），プラセボ群で 568.1±354.1 pg/mL（範囲：209～2620 pg/mL）であり，中央値は本薬群で 484.0 pg/mL，プラセボ群で 504.0 pg/mL であった。

ONO-5163-■試験で血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以上の患者を組入れたのに対し，ONO-5163-■試験では 240 pg/mL 超の患者を組入れたことによりベースラインの血清 iPTH 濃度は ONO-5163-■試験よりも低く，平均値±標準偏差は 472.5±248.8 pg/mL（範囲：152～1910 pg/mL），中央値は 406.5 pg/mL であった [表 2.7.3.3-7]。

以上の主要な国内 2 試験の被験者背景は，日本透析医学会による国内の慢性透析患者に関する集計結果⁷⁾（以下，統計データと表記）と比較して，透析歴及び原疾患を除き，大きな違いは認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

統計データによると、透析歴 5 年未満の患者が半数弱と最も多いのに対して、主要な国内 2 試験では透析歴 5 年未満の患者よりも透析歴 10 年以上の患者が多く、透析歴の平均年数は約 12 年であった。統計データによると、透析歴別の血清 iPTH 濃度の平均値は、透析歴 10 年以上 15 年未満の患者で最も高く、次いで 15 年以上 20 年未満、20 年以上 25 年未満の順に高いことから、これらの透析歴に該当する患者に比較的血清 iPTH 濃度の高い患者が多く存在し、主要な国内 2 試験に組み入れられた割合も高かったと考えられた。

また、統計データでは、透析患者の原疾患は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎の順に多いが、主要な国内 2 試験では逆であった。糖尿病性腎症以外の透析患者と比較して、糖尿病性腎症の透析患者の血清 iPTH 濃度は低いことが報告されており²²⁾、主要な国内 2 試験では慢性糸球体腎炎など、糖尿病性腎症以外の透析患者の割合が高くなったと考えられた。

以上、主要な国内 2 試験に組入れ、有効性評価の対象とした被験者の集団は、本薬による治療対象と想定した血液透析下にある SHPT を伴う慢性腎臓病 (CKD) 患者集団の特性に合致していた。

- 2) 20120229 試験, 20120230 試験及び「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」, 20120360 試験, 並びに 20120231 試験及び「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験 (併合成績)」

20120229 試験, 20120230 試験及び「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験である 20120229 試験及び 20120230 試験では、それぞれ 508 名及び 515 名の被験者が無作為化され、すべての被験者が FAS に採用された [20120229 試験では本薬群 254 名 (未投与の 3 名を含む), プラセボ群 254 名; 20120230 試験では本薬群 255 名 (未投与の 3 名を含む), プラセボ群 260 名 (未投与の 1 名を含む)]。人口統計学的特性は、20120229 試験及び 20120230 試験の両試験の投与群間で均質であり、2 試験間で類似していた。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) では、両投与群ともに被験者の性別の多くは男性 (本薬群 61.5%, プラセボ群 59.3%) であり、人種の多くは白人 (本薬群 66.0%, プラセボ群 66.9%) であった。黒人の割合は、本薬群の約 27% 及びプラセボ群の約 29% であった。両投与群ともに平均年齢は約 58 歳であった。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) での 65 歳以上の被験者の割合は、本薬群の 35.4% 及びプラセボ群の 34.4% であり、75 歳以上の被験者の割合は本薬群の 14.5%, プラセボ群の 12.5% であった [表 2.7.3.3-8]。20120229 試験及び 20120230 試験の被験者の約 55% が北米から、残り約 45% は北米以外 (主に欧州) から参加していた [表 2.7.3.3-10]。

その他の基準値の特性には、20120229 試験及び 20120230 試験の両試験の投与群間で明らかな違いは認められず、2 試験間で類似していた。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

での被験者の大半は透析歴が 1 年超で、その割合は、本薬群の約 88%及びプラセボ群の約 87%であり、透析歴の平均年数は本薬群で 5.62 年（範囲：0.1～32.1 年）、プラセボ群で 5.24 年（範囲：0.3～32.2 年）であった [表 2.7.3.3-9]。

ベースラインの血清 iPTH 濃度、血清 cCa 濃度、血清 P 及び cCa×P の検査値は、20120229 試験及び 20120230 試験の投与群間及び試験間で同様であった（表 2.5.4.4-6）。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）データでは、ベースラインの血清 iPTH 濃度の中央値（第 1 四分位値、第 3 四分位値）は、本薬群 723.5 (551.6, 949.2) pg/mL、プラセボ群 715.6 (556.9, 982.4) pg/mL であった [表 2.7.3.3-12]。各投与群の約 20%の被験者では、ベースラインの血清 iPTH 濃度が 1000 pg/mL 超であり、治験実施計画書の規定どおりであった [表 2.7.3.3-10]。両投与群ともに大半の被験者が、ベースライン時に活性型ビタミン D 製剤（本薬群 69.0%、プラセボ群 67.1%）及びリン吸着剤（本薬群 82.1%、プラセボ群 84.2%）を服薬していた [表 2.7.3.3-11]。

以上の海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は、これらの試験の実施地域において維持血液透析下にある SHPT を伴う CKD 患者集団、すなわち、本薬による治療対象となる患者集団に代表的なものであった。

20120360 試験

20120360 試験では 683 名の被験者が無作為化され、すべての被験者が FAS に採用された [本薬群 340 名（未投与の 2 名を含む）、シナカルセト群 343 名（未投与の 2 名を含む）]。20120360 試験の被験者背景は、投与群間で類似しており、20120229 試験及び 20120230 試験と比較して、糖尿病から末期腎不全（ESRD）に至った被験者の割合がやや低く [海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績） vs. 20120360 試験の本薬群（以下同様）：28.7% vs. 22.6%]、腎移植歴のある被験者の割合がやや高く（11.4% vs. 17.1%）、北米以外からの被験者の割合が高かった（45.4% vs. 69.7%）ものの、血液透析下の SHPT 患者の患者特性として大きな違いはなかった [2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性]。有効性評価項目のベースライン値については、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験で血清 iPTH 濃度が 400 pg/mL 超の患者を組み入れたのに対し、20120360 試験では 500 pg/mL 超の患者を組み入れたことに合致して、20120360 試験の本薬群及びシナカルセト群のベースラインの血清 iPTH 濃度の中央値（第 1 四分位値、第 3 四分位値）はそれぞれ 899.73 (684.88, 1265.63) pg/mL 及び 929.80 (694.05, 1327.30) pg/mL であり [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Table 9-4]、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験よりも高かった。

20120231 試験及び「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」

20120231 試験には、20120229 試験、20120230 試験及び 20120359 試験からの継続で、それぞれ 373 名、395 名及び 123 名の合計 891 名が組み入れられた。このうち、20120229 試験から継続した被験者の内訳は、本薬群 190 名（親試験の治療期及び後観察期を完了した患者 189 名並びに血清 iPTH 濃度の上昇により親試験を中止した患者 1 名）及びプラセボ群 183 名（親試験の治療期及び後観察期を完了した患者 156 名並びに血清 iPTH 濃度の上昇により親試験を中止した患者 27 名）であり、20120230 試験から継続した被験者の内訳は、本薬群 194 名（親試験の治療期及び後観察期を完了した患者 193 名並びに血清 iPTH 濃度の上昇により親試験を中止した患者 1 名）及びプラセボ群 201 名（親試験の治療期及び後観察期を完了した患者 180 名並びに血清 iPTH 濃度の上昇により親試験を中止した患者 21 名）であった。20120231 試験に組み入れられた 891 名のすべての被験者が FAS に採用された。このうち、大部分の被験者 [890 名 (99.9%)] が本薬を 1 回以上投与され、682 名 (76.5%) が 52 週間の治療期を完了した [2.7.3.3.1.1 被験者の内訳]。20120231 試験の被験者は、その多くが 20120229 試験及び 20120230 試験からの継続被験者であった（それぞれ 373 名及び 395 名）ため、その人口統計学的特性は海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）と同様であり、20120231 試験の投与 1 日目の時点で使用していた被験者の割合が高かった併用薬も、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）と同様であった。20120231 試験のベースラインの血清 iPTH 濃度（20120231 試験の投与 1 日目又はそれ以前の直近の測定値）の中央値（第 1 四分位値、第 3 四分位値）は 637.8 (360.7, 1027.5) pg/mL であり、上述の海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）のベースラインの血清 iPTH 濃度よりもやや低かった [2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性]。

20120229 試験及び 20120230 試験で本薬群に無作為化された被験者集団（それぞれ 254 名及び 255 名）の 20120231 試験へ継続後、20120231 試験の中間解析時点までのデータを含めた「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析対象被験者数は 509 名であった。

2.5.4.4 有効性の結果

1) 血清 iPTH 濃度

(1) 管理目標値の達成

ONO-5163-■ 試験で主要評価項目とした「治療薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60 ~240 pg/mL の範囲となった患者の割合」は、本薬群で 59.0%、プラセボ群で 1.3%であった。スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度、スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度、シナカルセトの wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出した「治療

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60~240 pg/mL の範囲となった患者の割合」の投与群間差 [両側 95%信頼区間] は 60.0% [49.7%, 70.4%] であり、統計学的に有意であった (層別 Mantel-Haenszel 検定, $p < 0.0001$) (表 2.5.4.4-1)。

20120229 試験及び 20120230 試験の各試験並びに海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) のいずれでも、副次評価項目とした「有効性評価期 (投与 20~27 週目と定義) の平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合」は、本薬群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定, いずれも $p < 0.001$) (表 2.5.4.4-2)。その割合は、20120229 試験と 20120230 試験で同程度であり、20120229 試験の本薬群で 49.6%, プラセボ群で 5.1%, 20120230 試験の本薬群で 53.3%, プラセボ群で 4.6%であった。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) では、本薬群で 51.5%, プラセボ群で 4.9%であった (表 2.5.4.4-2)。

20120360 試験では、探索的評価項目として検討した「有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合」は、シナカルセット群 (26.2%) よりも本薬群 (38.5%) で高かった [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Table 14-4.12]。

(2) 低下率の達成

ONO-5163-■試験では、副次評価項目を血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合とした。「治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合」は、本薬群で 76.9%, プラセボ群で 5.2%であった。主要評価項目と同様に、スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度, スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度, シナカルセットの wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出した「治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合」の投与群間差 [両側 95%信頼区間] は 72.2% [62.4%, 82.0%] であり、統計学的に有意であった (層別 Mantel-Haenszel 検定, $p < 0.0001$) (表 2.5.4.4-1)。


20120229 試験及び 20120230 試験の各試験並びに海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) のいずれでも、主要評価項目の「有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合」は、本薬群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定, いずれも $p < 0.001$)。その割合は、20120229 試験と 20120230 試験で同程度であり、20120229 試験の本薬群で 74.0%, プラセボ群で 8.3%, 20120230 試験の本薬群で 75.3%, プラセボ群で 9.6%であった。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) では、本薬群で 74.7%, プラセボ群で 8.9%であった (表 2.5.4.4-2)。

20120360 試験でも、本薬群とシナカルセット群について、「有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合」を評価し、その割合は、シナカルセ

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

ト群 (63.9%) よりも本薬群 (77.9%) で高かった (表 2.5.4.4-3) . この結果, 本薬のシナカルセトに対する非劣性が示された. また, この評価項目について, 本薬のシナカルセトに対する優越性が示された (オッズ比 [両側 95%信頼区間] : 1.59 [1.16, 2.17] , 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定, $p=0.004$) (表 2.5.4.4-4) . 有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超低下した患者の割合は, シナカルセト群よりも本薬群で高く, この評価項目についても本薬のシナカルセトに対する優越性が示された (本薬群 52.4% vs シナカルセト群 40.2% ; オッズ比 [両側 95%信頼区間] : 1.65 [1.21, 2.23] , 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定, $p=0.001$) (表 2.5.4.4-4) .

2.5 臨床に関する概括評価
 エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.4.4-1 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60~240 pg/mL の範囲となった患者割合（主要評価項目）及び血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者割合（副次評価項目）（ONO-5163-試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ONO-5163 (N = 78)	プラセボ (N = 77)
治験薬投与開始 85 日目		
血清 iPTH 濃度が 60~240 pg/mL の範囲となった患者の割合 [n (%)]	46 (59.0)	1 (1.3)
割合の差 ^{a)} [%]	60.0	
割合の差の 95%信頼区間 ^{a)} [%]	[49.7, 70.4]	
p 値 ^{b)}	p < 0.0001	
血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合 [n (%)]	60 (76.9)	4 (5.2)
割合の差 ^{a)} [%]	72.2	
割合の差の 95%信頼区間 ^{a)} [%]	[62.4, 82.0]	
p 値 ^{b)}	p < 0.0001	

iPTH = intact parathyroid hormone

- a) スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセトの wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出した。
 b) スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセトの wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定による p 値

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (ONO-5163-試験) 表 11.4.1.1-1, 表 11.4.1.2-1 改変]

表 2.5.4.4-2 有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者割合（主要評価項目）及び平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者割合（副次評価項目） [20120229 試験, 20120230 試験, 及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）]

解析対象集団 : Full Analysis Set

	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Placebo (N = 514)	AMG 416 (N = 509)
Subjects with >30% reduction in PTH during the EAP ^a – n (%)	21 (8.3)	188 (74.0)	25 (9.6)	192 (75.3)	46 (8.9)	380 (74.7)
CMH-stratified ^b odds ratio (AMG 416: Placebo)		32.46		30.80		31.60
(95% CI)		(18.71, 56.31)		(18.18, 52.17)		(21.59, 46.25)
p-value ^c		< 0.001		< 0.001		< 0.001
Subjects with ≤300 pg/mL in PTH during the EAP ^d – n (%)	13 (5.1)	126 (49.6)	12 (4.6)	136 (53.3)	25 (4.9)	262 (51.5)
CMH-stratified ^b odds ratio (AMG 416: Placebo)		22.08		33.92		27.02
(95% CI)		(11.47, 42.48)		(16.35, 70.37)		(16.62, 43.93)
p-value ^c		< 0.001		< 0.001		< 0.001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data; PTH = parathyroid hormone

^a Subjects have PTH reduction > 30% (yes) or ≤ 30 % (no) during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive).

^b For individual studies, stratification factors are screening PTH level, prior cinacalcet use, and region; for integrated studies, stratification factors are screening PTH level, prior cinacalcet use, region, and study.

^c Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

^d Subjects have PTH ≤ 300 pg/mL (yes) or >300 pg/mL (no) during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive).

AMG 416 = ONO-5163

出典 [5.3.5.3 (Integrated Summary of Efficacy) Table 4.1]

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド 塩酸塩

表 2.5.4.4-3 有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者割合（非劣性）（imputation: Noninferiority Null Method）（20120360 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference
Number of subjects ^a	310	298	
Subjects with > 30% reduction from baseline in PTH - n (%) ^b	198 (63.9)	232 (77.9)	
Stratified treatment difference ^{c,d} - % 95% CI - % ^e			-10.48 (-17.45, -3.51)

CI = confidence interval; PTH = parathyroid hormone

n = number of subjects with observed data before imputation

^a Number of subjects before imputation

^b Subject had PTH reduction > 30% during the efficacy assessment phase (weeks 20 to 27, inclusive).

^c Stratification factors were based on mean screening PTH concentration and region.

^d Mantel-Haenszel estimator of the proportion difference of cinacalcet minus AMG 416

^e If the upper bound of the 95% CI is smaller than 12% (the noninferiority margin), then AMG 416 is considered noninferior to cinacalcet.

AMG 416 = ONO-5163

出典 [総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.1 改変]

表 2.5.4.4-4 有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超又は 30%超低下した患者割合（Nonresponder imputation）（20120360 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	> 50% Reduction			> 30% Reduction		
	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference
Number of subjects ^a	343	340		343	340	
Subjects with respective reduction from baseline in PTH during EAP - n (%) ^b	138 (40.2)	178 (52.4)		198 (57.7)	232 (68.2)	
CMH-stratified ^c odds ratio (AMG 416:Cinacalcet)			1.65			1.59
95% CI			1.21, 2.23			1.16, 2.17
p-valued ^c			0.001			0.004

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase;

PTH = parathyroid hormone

n = number of subjects with observed data after nonresponder imputation

^a Number of subjects after nonresponder imputation

^b Subject had PTH reduction > 50% or > 30% (as applicable) during the EAP (weeks 20 to 27, inclusive).

^c Stratification factors were based on mean screening PTH concentration and region.

^d CMH test

AMG 416 = ONO-5163

出典 [総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.5.1, Table 14-4.5.2 改変]

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

(3) 経時推移


ONO-5163-■試験では、血清 iPTH 濃度を副次評価項目のパラメータとして、実測値、ベースラインからの変化量及び変化率の経時推移を検討した。治験薬投与開始 85 日目までの血清 iPTH 濃度は、プラセボ群ではベースラインからほとんど変化しなかったのに対して、本薬群では治験薬投与後の最初の評価時点（治験薬投与開始 8 日目透析前）から低下が認められ、その後も徐々に低下し、治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 iPTH 濃度の実測値（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 634.1 ± 426.4 pg/mL に対して、本薬群で 249.1 ± 183.9 pg/mL であった。本薬群の 85 日目透析前の血清 iPTH 濃度の実測値（中央値）は 198.0 pg/mL であった（表 2.5.4.4-5）。

2) 血清 cCa 濃度、血清 P 濃度、及び cCa×P


ONO-5163-■試験では、血清 iPTH 濃度と同様に、血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P を副次評価項目のパラメータとして、実測値、ベースラインからの変化量及び変化率の経時推移を検討した。治験薬投与開始 85 日目の血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P は、プラセボ群よりも本薬群でベースラインから臨床的に有意に低下した（表 2.5.4.4-5）。

20120229 試験及び 20120230 試験の両試験並びに海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）において、血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P は、プラセボ群よりも本薬群でベースラインから臨床的に有意に低下した（表 2.5.4.4-6）。血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P の低下の大きさは、20120229 試験及び 20120230 試験の 2 試験間で同程度であった。


2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.4.4-5 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度, 血清 cCa 濃度, 血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 (ONO-5163-試験)

解析対象集団 : Full Analysis Set			
項目	要約統計量	ONO-5163 (N = 78)	プラセボ (N = 77)
血清 iPTH 濃度 (pg/mL)			
1 日目透析前	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	536.2 ± 245.7	568.1 ± 354.1
	中央値	484.0	504.0
	最小値 ~ 最大値	222 ~ 1470	209 ~ 2620
85 日目透析前	対象者数	74	66
	平均値 ± 標準偏差	249.1 ± 183.9	634.1 ± 426.4
	中央値	198.0	503.5
	最小値 ~ 最大値	59 ~ 1240	167 ~ 2950
変化率 (%)	平均値 ± 標準偏差	-52.09 ± 22.82	12.49 ± 29.16
投与群間差 (%)	最小二乗平均差 ± 標準誤差 ^{a)} 最小二乗平均差の両側 95%信頼区間 ^{a)} 共分散分析による p 値 ^{a)}	-65.66 ± 4.36 [-74.27, -57.05] p < 0.0001	
血清 cCa 濃度 (mg/dL)			
1 日目透析前	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	9.58 ± 0.65	9.48 ± 0.76
	中央値	9.60	9.50
	最小値 ~ 最大値	8.2 ~ 11.1	7.8 ~ 11.1
85 日目透析前	対象者数	74	68
	平均値 ± 標準偏差	8.38 ± 0.52	9.35 ± 0.69
	中央値	8.40	9.30
	最小値 ~ 最大値	7.3 ~ 9.9	8.0 ~ 10.7
変化率 (%)	平均値 ± 標準偏差	-12.35 ± 7.06	-0.55 ± 3.62
投与群間差 (%)	最小二乗平均差 ± 標準誤差 ^{a)} 最小二乗平均差の両側 95%信頼区間 ^{a)} 共分散分析による p 値 ^{a)}	-11.23 ± 0.86 [-12.93, -9.53] p < 0.0001	
血清 P 濃度 (mg/dL)			
1 日目透析前	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	5.94 ± 1.44	6.33 ± 1.41
	中央値	5.80	6.20
	最小値 ~ 最大値	3.4 ~ 10.7	3.4 ~ 11.4
85 日目透析前	対象者数	74	68
	平均値 ± 標準偏差	5.24 ± 1.66	6.14 ± 1.61
	中央値	5.00	6.20
	最小値 ~ 最大値	1.9 ~ 10.9	2.8 ~ 12.1
変化率 (%)	平均値 ± 標準偏差	-10.60 ± 24.02	-1.25 ± 23.07
投与群間差 (%)	最小二乗平均差 ± 標準誤差 ^{a)} 最小二乗平均差の両側 95%信頼区間 ^{a)} 共分散分析による p 値 ^{a)}	-10.59 ± 3.93 [-18.37, -2.82] p = 0.0079	

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (ONO-5163-試験) 表 14.2.2-5, 表 14.2.2-6 改変]

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.4.4-5 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度, 血清 cCa 濃度, 血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 (ONO-5163-試験) (続き)

解析対象集団 : Full Analysis Set

項目	要約統計量	ONO-5163 (N = 78)	プラセボ (N = 77)
cCa×P (mg ² /dL ²)			
1 日目透析前	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	57.109 ± 15.161	59.918 ± 13.252
	中央値	56.155	59.400
	最小値 ~ 最大値	30.60 ~ 118.77	31.08 ~ 96.00
85 日目透析前	対象者数	74	68
	平均値 ± 標準偏差	43.938 ± 14.097	57.327 ± 14.728
	中央値	41.260	55.975
	最小値 ~ 最大値	15.39 ~ 88.29	24.92 ~ 101.64
変化率 (%)	平均値 ± 標準偏差	-22.03 ± 20.74	-2.10 ± 21.63
投与群間差 (%)	最小二乗平均差 ± 標準誤差 ^{a)}	-20.68 ± 3.53	
	最小二乗平均差の両側 95%信頼区間 ^{a)}	[-27.65, -13.70]	
	共分散分析による p 値 ^{a)}	p < 0.0001	

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus ; cCa×P = corrected calcium-phosphorus product

a) 投与群, スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度, スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度, シナカルセト塩酸塩の wash out の有無, 時点, 及び時点と投与群, 時点とスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度, 時点とスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度, 及び時点とシナカルセト塩酸塩の wash out の有無との交互作用項を因子とした反復測定データに対する共分散分析により算出した.


出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (ONO-5163-試験) 表 14.2.2-5, 表 14.2.2-6 改変]

表 2.5.4.4-6 有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度, 血清 cCa 濃度, 血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 [20120229 試験, 20120230 試験, 及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)]

解析対象集団 : Full Analysis Set

		20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
		Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Placebo (N = 514)	AMG 416 (N = 509)
PTH							
Baseline (pg/mL)	n	254	254	260	255	514	509
	Mean (SE)	819.74 (24.22)	848.70 (32.65)	851.67 (34.23)	845.03 (29.08)	835.89 (21.04)	846.86 (21.83)
EAP (pg/mL)	n	219	229	237	227	456	456
	Mean (SE)	897.39 (32.21)	383.57 (25.40)	960.28 (48.09)	363.35 (26.26)	930.07 (29.40)	373.51 (18.25)
% change from baseline	Mean (SE)	13.00 (2.81)	-55.11 (1.94)	13.72 (2.50)	-57.39 (1.91)	13.37 (1.87)	-56.25 (1.36)
Treatment difference – adjusted analysis ^a							
	Estimate (SE), %	-71.11 (3.39)		-71.34 (3.15)		-71.30 (2.31)	
	(95% CI), %	(-77.77, -64.46)		(-77.53, -65.14)		(-75.84, -66.76)	
	p-value	< 0.001		< 0.001		< 0.001	
cCa							
Baseline (mg/dL)	n	254	254	260	255	514	509
	Mean (SE)	9.61 (0.04)	9.65 (0.04)	9.70 (0.04)	9.63 (0.04)	9.65 (0.03)	9.64 (0.03)
EAP (mg/dL)	n	219	229	237	227	456	456
	Mean (SE)	9.72 (0.04)	8.92 (0.05)	9.71 (0.04)	8.93 (0.04)	9.71 (0.03)	8.93 (0.03)
% change from baseline	Mean (SE)	1.18 (0.29)	-7.29 (0.53)	0.58 (0.29)	-6.69 (0.55)	0.87 (0.20)	-7.00 (0.39)
Treatment difference – adjusted analysis ^a							
	Estimate (SE), %	-8.38 (0.58)		-7.20 (0.60)		-7.77 (0.42)	
	(95% CI), %	(-9.52, -7.23)		(-8.38, -6.03)		(-8.60, -6.94)	
	p-value	< 0.001		< 0.001		< 0.001	

出典 [5.3.5.3 (Integrated Summary of Efficacy) Table 4.5~Table 4.8 改変]

表 2.5.4.4-6 有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度, 血清 cCa 濃度, 血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 [20120229 試験, 20120230 試験, 及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)] (続き)

解析対象集団 : Full Analysis Set

		20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
		Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Placebo (N = 514)	AMG 416 (N = 509)
Phosphorus							
Baseline (mg/dL)	n	250	250	257	251	507	501
	Mean (SE)	5.78 (0.10)	5.95 (0.10)	5.83 (0.09)	5.76 (0.10)	5.80 (0.07)	5.86 (0.07)
EAP (mg/dL)	n	218	229	237	227	455	456
	Mean (SE)	5.61 (0.10)	5.30 (0.11)	5.58 (0.08)	5.09 (0.11)	5.59 (0.06)	5.19 (0.08)
% change from baseline	Mean (SE)	-1.31 (1.42)	-7.71 (2.16)	-1.60 (1.42)	-9.63 (1.61)	-1.46 (1.00)	-8.66 (1.35)
Treatment difference – adjusted analysis ^a							
	Estimate (SE), %		-7.45 (2.47)		-8.04 (2.09)		-7.59 (1.62)
	(95% CI), %		(-12.31, -2.59)		(-12.15, -3.92)		(-10.77, -4.40)
	p-value		0.003		< 0.001		< 0.001
cCa x P							
Baseline (mg ² /dL ²)	n	249	250	257	251	506	501
	Mean (SE)	55.54 (1.00)	57.37 (0.98)	56.37 (0.90)	55.30 (0.96)	55.96 (0.67)	56.34 (0.69)
EAP (mg ² /dL ²)	n	218	229	237	227	455	456
	Mean (SE)	54.54 (1.01)	47.39 (1.03)	54.11 (0.82)	45.40 (1.04)	54.32 (0.65)	46.40 (0.73)
% change from baseline	Mean (SE)	-0.19 (1.44)	-14.34 (2.06)	-1.06 (1.42)	-15.84 (1.57)	-0.64 (1.01)	-15.09 (1.30)
Treatment difference – adjusted analysis ^a							
	Estimate (SE), %		-14.99 (2.41)		-14.58 (2.07)		-14.68 (1.59)
	(95% CI), %		(-19.73, -10.25)		(-18.65, -10.51)		(-17.81, -11.56)
	p-value		< 0.001		< 0.001		< 0.001

cCa = corrected calcium; cCa x P = calcium phosphorous product; EAP = efficacy assessment phase; PTH = intact parathyroid hormone.

^a Mixed-effects model includes treatment and stratification factors as covariates. For individual study, stratification factors are screening PTH level, prior cinacalcet use, and region; for integrated studies, stratification factors are screening PTH level, prior cinacalcet use, region, and study.

AMG 416 = ONO-5163 ; SE = standard error ; CI = confidence interval

出典 [5.3.5.3 (Integrated Summary of Efficacy) Table 4.5~Table 4.8 改変]

3) FGF-23 及び骨代謝マーカー

ONO-5163-■■■試験では、インタクト線維芽細胞成長因子 23 (iFGF-23), BAP 及び TRACP-5b のベースラインからの経時変化を探索的評価項目として検討した。治験薬投与開始 85 日目までの iFGF-23 (対数変換値) 及び TRACP-5b は、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかったのに対して本薬群ではベースラインから低下した。治験薬投与開始 85 日目までの BAP は、ベースラインと比較していずれの投与群でもほとんど変化が認められなかった [2.7.3.3.2.5 探索的評価項目 2) FGF-23, 3) 骨代謝マーカー]。

20120229 試験及び 20120230 試験でも、FGF-23, BAP 及び CTx を探索的評価項目のパラメータとしてベースラインからの変化を検討した結果、これらの 3 つのパラメータはすべていずれの試験でも治験終了時 (投与 27 週目) に、プラセボ群よりも本薬群で低下した [2.7.3.3.2.5 探索的評価項目 2) FGF-23, 3) 骨代謝マーカー]。

20120360 試験でも同様に、FGF-23, BAP 及び CTx を探索的評価項目のパラメータとした。投与 27 週目の FGF-23, BAP 及び CTx は、シナカルセト群と比較して本薬群で低下した。 [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Section 11.1]。

ONO-5163-■■■試験と 20120229 試験及び 20120230 試験では、最終検査時の BAP の変化に違いが認められたが、この違いは、評価時点の違いによるものと考えられた。20120229 試験, 20120230 試験及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) の投与 12 週目の BAP には、ONO-5163-■■■試験の治験薬投与開始 85 日目と同様に、ベースラインと比較していずれの投与群でもほとんど変化が認められなかった [表 2.7.3.3-28]。一方で、国内第Ⅲ相長期投与試験の ONO-5163-■■■試験の治験薬投与開始 169 日目の BAP には、20120229 試験, 20120230 試験及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) の投与 27 週目の本薬群と同様に、ベースラインからの低下が認められた [表 2.7.3.5-2]。

4) 血清 wPTH 濃度及び $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D

ONO-5163-■■■試験では、血清 wPTH 濃度及び $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D のベースラインからの経時変化を探索的評価項目として検討した。治験薬投与開始 85 日目までの実測値及びベースラインからの変化率の経時推移を検討した結果、血清 wPTH 濃度は、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかったのに対して本薬群では低下した [2.7.3.3.2.5 探索的評価項目 1) 血清 wPTH 濃度]。 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D は、いずれの投与群でもほとんど変化が認められなかった [2.7.3.3.2.5 探索的評価項目 4) $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D のベースラインからの経時変化]。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.4.5 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

1) サブグループ解析

第Ⅲ相プラセボ対照試験である ONO-5163-■■■試験並びに 20120229 試験及び 20120230 試験において、ベースラインの人口統計学的特性、スクリーニング時の血清 iPTH 濃度及び透析歴に基づく SHPT の重症度などのベースラインの患者特性、活性型ビタミン D 製剤、リン吸着剤若しくはカルシウム製剤を含む併用薬の使用状況、又は免疫学的特性等を層別因子とした主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析を実施した。その結果、いずれの試験においても本薬の有効性の結果に明確な差異は認められず、本薬は血液透析下の SHPT 患者で幅広く使用可能であると考えた [2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較]。

2) 交互作用の検討

ONO-5163-■■■試験の主要評価項目である「治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合」に対して、logistic 回帰分析を用いて、投与群と背景因子の交互作用を検討した結果、投与群との有意な交互作用が認められた背景因子はなかった [2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較]。

3) 調整解析

ONO-5163-■■■試験の主要評価項目である「治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合」に対する背景因子による調整解析を logistic 回帰分析で行った。その結果、投与群、スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度、スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度、シナカルセトの wash out の有無を背景因子とする logistic 回帰分析により算出したオッズ比は、検討したすべての背景因子について、統計学的に有意であった (いずれも $p < 0.0001$) [2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較]。

2.5.4.6 効果の持続

ONO-5163 は長期間の投与が想定される薬剤であることから、長期投与時の血清 iPTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度の推移を評価することは重要である。国内では、非盲検非対照デザインによる長期投与試験として 1 試験 (ONO-5163-■■■試験) を実施し、最終解析 (対象被験者数 190 名) では、治験薬投与開始 365 日目までの有効性が評価された (曝露期間: 最長 363 日)。海外では、非盲検非対照デザインによる継続試験の 2 試験 (20120231 試験及び 20120334 試験) から長期投与時の有効性データが得られている。海外第Ⅲ相長期投与試験である 20120231 試験の場合、最終解析 (対象被験者数 891 名) では、ONO-5163 を 52 週間投与したときの有効性が評価された (曝露期間: 最長 383 日; 親試験での曝露期

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

間を含まない)。加えて、20120229 試験及び 20120230 試験で本薬群に無作為化された被験者集団について、20120231 試験へ継続後、20120231 試験の中間解析時点までのデータを含めた「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析（対象被験者数 509 名）では本薬を最長 78 週投与したときの有効性が評価された。また、海外第Ⅱ相長期投与試験である 20120334 試験の場合、20120331 試験に組入れられた被験者集団について 20120334 試験への継続後のデータを含めた「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」の解析（対象被験者数 37 名）では本薬を最長 118 週投与したときの有効性が評価された。

ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験では、血清 iPTH 濃度の実測値の平均値にはベースラインからの低下が認められ、血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P の実測値の平均値はベースラインから徐々に低下した後に上昇したものの、これらのすべての評価項目で治験薬投与開始 365 日目にはベースラインよりも低値を示した。治験薬投与開始 85 日目、169 日目及び 365 日目のベースラインからの変化率の平均値は、血清 iPTH 濃度がそれぞれ-65.25%、-60.67%及び-62.22%、血清 cCa 濃度がそれぞれ-6.55%、-4.37%及び-5.46%、血清 P 濃度がそれぞれ-9.60%、-6.59%及び-2.88%、cCa×P がそれぞれ-15.33%、-10.34%及び-8.48%であった。血清 iPTH 濃度が 60~240 pg/mL の範囲となった患者割合は徐々に上昇し、治験薬投与開始 85 日目には ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験（60.5%）と ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験の本薬群（59.0%、表 2.5.4.4-1）で同程度であった。その後の評価時点でもやや上昇が認められ、治験薬投与開始 169 日目に 73.8%、365 日目に 87.5%であり、効果の減弱は認められなかった [2.7.3.5.1 効果の持続]。

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析及び 20120231 試験の最終解析の結果から、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験である 20120229 試験及び 20120230 試験の有効性評価期（投与 20~27 週目と定義）に認められた血清 iPTH 濃度、血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度のベースラインからの低下が長期投与時も概ね維持されたことが示された。

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析結果では、20120231 試験の中間解析時点までにデータが得られた非盲検継続投与期におけるベースラインからの血清 iPTH 濃度の低下率の平均値は約 55%であり、親試験である第Ⅲ相プラセボ対照試験の有効性評価期に認められた低下率と同程度であった。血清 cCa 濃度、血清 P 濃度及び cCa×P の平均値のベースラインからの低下は、親試験である第Ⅲ相プラセボ対照試験の有効性評価期の最終 2~3 週に認められた低下と同程度であり、20120231 試験の中間解析時点までの非盲検継続投与の期間を通して、このレベルを維持した。海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）の解析結果からも同様の結果が示された。

20120231 試験の最終解析では、20120231 試験での投与 1 日目又はそれ以前の直近の測定値をベースライン値として、20120231 試験での投与週に基づき、血清 iPTH 濃度、血清 cCa

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

濃度、 $cCa \times P$ 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率を評価した。これにより、20120231 試験の血清 iPTH 濃度、血清 cCa 濃度、 $cCa \times P$ 及び血清 P 濃度のベースラインからの低下が、20120231 試験の 52 週間の投与期間を通して継続することが示された。また、20120231 試験の EAP（8 週間以上投与完了した被験者の治験薬最終投与前 6 週間）、EAP12（投与 46～53 週目）及び EAP6（投与 20～26 週目）の各評価期に血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（それぞれ 67.7%、67.5%及び 68.1%）は、「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の本薬群で、投与 20～27 週目の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（74.7%；表 2.5.4.4-2）よりもやや低かったものの、この違いは、継続試験である 20120231 試験と親試験との間にみられたベースライン値の違いに起因するものであって、継続試験での本薬の効果の減弱を示唆するものではないと考えられた。20120231 試験の EAP、EAP12 及び EAP6 の各評価期に血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（それぞれ 57.3%、56.4%及び 55.5%）は、「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の本薬群で、投与 20～27 週目の平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（51.5%；表 2.5.4.4-2）と概ね同程度であった。

併合データセット及び 20120231 試験の最終解析データセットによる長期投与時の有効性評価に関する詳細は、[2.7.3.5.1 効果の持続] を参照のこと。

2.5.4.7 投与終了の影響

国内第Ⅰ／Ⅱ相試験である ONO-5163-■■■ 試験の漸増反復投与パート（多施設共同非盲検非対照デザイン）で、血液透析下の日本人 SHPT 患者を対象に本薬を週 3 回、12 週間投与（治験薬投与開始 82 日目に最終投与）した後に追跡期を設定し、治験薬投与開始 85 日目、89/90 日目、96 日目及び 110 日目に検査を実施した。治験薬投与開始 1 日目投与前に対する 82/83 日目及び 110 日目の変化率（平均値±標準偏差）は、血清 iPTH 濃度についてそれぞれ $-65.87 \pm 19.08\%$ 及び $-37.75 \pm 35.64\%$ 、血清 cCa 濃度についてそれぞれ $-14.23 \pm 9.91\%$ 及び $-6.68 \pm 7.15\%$ 、血清 P 濃度についてそれぞれ $-24.37 \pm 22.31\%$ 及び $-15.58 \pm 24.47\%$ であった [表 2.7.3.5-3]。血清 iPTH 濃度、血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度はいずれも、追跡期に徐々に上昇したが、追跡期の最終来院時においてもこれらの平均値はベースライン値よりも低かった [それぞれ図 2.7.3.5-18、図 2.7.3.5-19 及び図 2.7.3.5-20]。以上の結果、本薬の投与終了後に臨床的に問題となる所見が認められなかったことから、国内第Ⅲ相試験の ONO-5163-■■■ 試験及び ONO-5163-■■■ 試験では追跡期を設定しなかった。

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験である 20120229 試験及び 20120230 試験では 26 週間の治療期を完了した被験者を対象として、ONO-5163-■■■ 試験の漸増反復投与パートと同様に、治験薬最終投与後 30 日間の後観察期を設定し、本薬の投与終了の影響を評価した。後観察期の

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

最終来院時の検査では、血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の平均値はほぼベースライン値に復帰していた。一方、血清 iPTH 濃度の平均値は投与終了時から上昇したが、ベースライン値よりも約 40%低かった [図 2.7.3.5-14]。

これらのデータから、本薬の投与終了後の約 30 日間の観察期間に、著明なリバウンドの兆候は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた第Ⅲ相試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。なお、その他の臨床試験を含め、すべての試験の安全性成績を 2.7.4 及び 2.7.6 に示した。

エテルカルセチド塩酸塩 (ONO-5163) [以下、本薬] の安全性は、国内試験 4 試験及び海外試験 12 試験の計 16 試験で評価した。国内試験は、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験、血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 2 試験の計 4 試験を実施し、これらすべてを「評価資料」とした。海外試験は、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験、血液透析下の末期腎不全患者を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験、血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 3 試験、第Ⅲ相試験 6 試験の計 12 試験を実施し、これらすべてを「参考資料」とした。この 16 試験のうち、本項では、国内外の第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■ 試験, 20120229 試験及び 20120230 試験)、海外第Ⅲ相シナカルセト塩酸塩 (以下、シナカルセト) 対照試験 (20120360 試験)、国内第Ⅲ相長期投与試験 [ONO-5163-■ 試験 (治療期: 52 週間)] 及び海外第Ⅲ相長期継続投与試験 [20120231 試験 (治療期: 52 週間) 及び 20130213 試験 (治療期: 最長約 2.5 年間)] (2.5.5.8 長期投与時の安全性) 並びに海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験 (20120359 試験) (2.5.5.9 シナカルセトから切替え時の安全性) で安全性を主に評価した。

安全性評価に際し、海外試験は、試験デザイン及び投与期間が類似している海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 2 試験 (20120229 試験及び 20120230 試験) の安全性成績を併合して評価した (併合データセットを以下「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」と表記)。また、海外第Ⅲ相長期継続投与試験 2 試験 [20120231 試験: 海外第Ⅲ相試験 3 試験 (20120229 試験, 20120230 試験及び 20120359 試験) を親試験とする継続試験, 20130213 試験: 海外第Ⅲ相試験 2 試験 (20120231 試験及び 20120360 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 1 試験 (20120334 試験) の計 3 試験を親試験とする継続試験] は、個々の臨床試験成績の評価とともに、両試験成績を併合した評価も行った (併合データの治療期: 最長約 3.5 年間, 併合データセットを

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

以下「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」と表記）。20130213 試験の親試験である海外第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験との間では、目的、用量及び用量調節基準が異なっている。そこで、20120231 試験及び 20130213 試験で得られたデータは、海外第Ⅱ相試験から移行した被験者の集団を除き、海外第Ⅲ相試験 4 試験（20120229 試験、20120230 試験、20120360 試験及び 20120359 試験）から移行した被験者の集団を対象に併合解析を行った。その他の臨床試験は個々の臨床試験成績から評価した。なお、国内第Ⅲ相試験 2 試験は、併合解析は行わず、個々の臨床試験成績から評価した。

国内外の第Ⅲ相試験 8 試験のうち、20130213 試験を除く 7 試験は完了している。20130213 試験は現在も実施中であることから、中間解析時点までのデータ（20■年■月■日データカットオフ）を集計し、その結果を安全性評価に用いた。また、20120231 試験は、中間解析（20■年■月■日データカットオフ）を実施し、その後、試験が完了したため（試験完了日：2015年7月■日）、併合解析では中間解析時点までのデータを用い、個々の臨床試験成績の評価では試験完了までのデータを用いた。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.1-1 安全性評価に用いた第Ⅲ相試験一覧

試験の種類 試験番号	用法・用量 投与期間	安全性 評価例数	対象
国内試験（評価資料）			
第Ⅲ相 ONO-5163- ■	本薬：開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：12 週間	計 155 名 本薬：78 名 プラセボ：77 名	血液透析下の SHPT 患者
第Ⅲ相 ONO-5163- ■	本薬：開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：52 週間	190 名	血液透析下の SHPT 患者
海外試験（参考資料）			
第Ⅲ相 20120229 ^a	本薬：開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：26 週間	計 505 名 本薬：251 名 プラセボ：254 名	血液透析下の SHPT 患者
第Ⅲ相 20120230 ^a	本薬：開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：26 週間	計 511 名 本薬：252 名 プラセボ：259 名	血液透析下の SHPT 患者
第Ⅲ相 20120360	本薬：開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 シナカルセト塩酸塩：開始用量 30 mg, 30~180 mg の範囲で用量調節, 1 日 1 回経口投与 投与期間：26 週間	計 679 名 本薬：338 名 シナカルセト塩酸塩：341 名	血液透析下の SHPT 患者
第Ⅲ相 20120231 ^b	本薬：開始用量 5 mg, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：52 週間	890 名	血液透析下の SHPT 患者（20120229 試験, 20120230 試験及び 20120359 試験からの長期継続投与）
第Ⅲ相 20130213 ^b	本薬：開始用量は親試験の最終投与時と同用量（親試験が 20120360 試験の場合は 2.5 mg ^c ）とし, 2.5~15 mg の範囲で用量調節, 週 3 回, 透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：最長約 2.5 年間	538 名（中間解析時：20■■年■■月■■日データカットオフ）	血液透析下の SHPT 患者（20120231 試験, 20120334 試験及び 20120360 試験からの長期継続投与）
第Ⅲ相 20120359	本薬 5 mg（基準に従い減量が必要な場合は 2.5 mg）をシナカルセト塩酸塩の wash out（7 日間）後に週 3 回, 透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：4 週間	148 名	血液透析下の SHPT 患者

SHPT = 二次性副甲状腺機能亢進症

- 本項では、「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」として、20120229 試験及び 20120230 試験の安全性成績を併合した結果を示した。
- 本項では、20120231 試験及び 20130213 試験の個々の安全性成績を示すとともに、「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」として、20120334 試験から移行した被験者の集団を除き、第Ⅲ相試験（20120229 試験, 20120230 試験, 20120360 試験, 20120359 試験）から移行した被験者を対象に 20120231 試験及び 20130213 試験の安全性成績を併合した結果を示した。
- 治験実施計画書改訂により 5 mg から 2.5 mg へ変更された。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

2.5.5.1.2.1 安全性の解析対象集団

第Ⅲ相試験の安全性の解析対象集団及びその定義を表 2.5.5.1-2 に示した。

表 2.5.5.1-2 第Ⅲ相試験の安全性の解析対象集団及びその定義

試験番号又は併合データセット	安全性の解析対象集団	定義
ONO-5163-1 試験	Safety Set	治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
ONO-5163-2 試験		
20120229 試験	Safety Analysis Set	無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
20120230 試験		
海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）		
20120360 試験		
20120231 試験	Full Analysis Set	本薬が 1 回以上投与された被験者の集団
20130213 試験		
海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）	Safety Analysis Set	20120231 試験及び／又は 20130213 試験に組み入れられた被験者のうち、初めに第Ⅲ相試験の親試験（20120229 試験、20120230 試験、20120360 試験又は 20120359 試験）のいずれか 1 試験に組み入れられ、20120231 試験及び／又は 20130213 試験で治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
20120359 試験 ^a	Safety Analysis Set	本薬が 1 回以上投与された被験者の集団
	Full Analysis Set	組み入れられ、本薬が 1 回以上投与され、ベースライン後に 1 回以上血清 cCa 濃度が得られた被験者の集団

cCa = corrected calcium

a 20120359 試験では、安全性の解析対象集団を Safety Analysis Set、主要評価項目及び副次評価項目（安全性）の解析対象集団を Full Analysis Set とした。

2.5.5.1.2.2 安全性評価項目

第Ⅲ相試験の安全性評価項目を表 2.5.5.1-3 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.1-3 第Ⅲ相試験の安全性評価項目

試験番号又は併合データセット	安全性評価項目
ONO-5163- ■■■ 試験 ONO-5163- ■■■ 試験	有害事象, 副作用, 臨床検査, バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧, 脈拍数), 体重, 12誘導心電図, 抗ONO-5163抗体
20120229試験 20120230試験	有害事象, 臨床検査, 心電図, バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧, 体重), 抗ONO-5163抗体
海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)	有害事象, 臨床検査, 心電図, バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧, 脈拍数), 抗ONO-5163抗体
20120360試験	有害事象, 「治験期間中に血清cCa濃度が8.3 mg/dL未満, 8.0 mg/dL未満又は7.5 mg/dL未満となった患者の割合」, 臨床検査, バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧, 体重), 抗ONO-5163抗体
20120231試験	主要評価項目: 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧, 体重), 抗ONO-5163抗体
20130213試験	主要評価項目: 有害事象 (発現頻度, 曝露期間で調整した発現率) その他の安全性評価項目: 有害事象 (性質, 頻度, 程度, 治験薬との因果関係), 「投与後6, 12及び18カ月までに血清cCa濃度が7.5 mg/dL未満となった患者の割合」 ^a , 臨床検査, バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧, 脈拍数, 体重), 抗ONO-5163抗体 ^b
海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (併合成績)	有害事象, 臨床検査
20120359試験	主要評価項目: 「治療期の血清cCa濃度が7.5 mg/dL未満となった患者の割合」 副次評価項目: 「治療期の血清cCa濃度が8.3 mg/dL未満となった患者の割合」 その他の安全性の評価項目: 有害事象, 「治療期の症候性低カルシウム血症の発現頻度」

cCa = corrected calcium

a 中間解析では, 投与後12及び18カ月に達していないため, 投与後6カ月のデータのみを解析した。

b 中間解析では, 抗ONO-5163抗体について解析しなかった。

2.5.5.1.2.3 有害事象の評価

1) 有害事象の集計

国内第Ⅲ相試験 (ONO-5163-■■■試験, ONO-5163-■■■試験) では, 治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに発現した事象を集計した。

海外第Ⅲ相試験のうち, 20120229試験, 20120230試験, 20120360試験及び20120359試験では, 治験薬 (20120359試験では, 本薬) 投与開始日から最終投与後30日までに発現した事象を集計した。20120231試験及び20130213試験では, 当該試験での治験薬投与開始日から最終投与後30日までに発現した事象 (中間解析ではデータカットオフ日である20■■■年■■■月■■■日までに発現した事象) を集計した。本項での併合解析による「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」及び「海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (併合成績)」では, それぞれの併合データセットを構成する個々の臨床試験で有害事象と定義された事象を集計した。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

2) 血清 Ca 濃度低下に関する有害事象

海外第Ⅲ相試験のうち、20120229 試験、20120230 試験、20120360 試験、20120231 試験及び 20130213 試験では、以下の基準により血清 Ca 濃度低下に関する有害事象を収集した。これらの試験では、治験期間を通して補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度を測定し、各来院時に血清 Ca 濃度低値に関連する症状及び徴候の有無を評価した。無症候性で血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合、無症候性で血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満かつ医学的管理を必要とした場合、又は無症候性で血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満かつ治験担当医師が臨床上問題となると判断した場合には、有害事象「血中カルシウム減少」として報告した。症状が認められた場合には、有害事象「低カルシウム血症」として報告し、関連する症状及び徴候についても収集した。20120359 試験では、無症候性の低カルシウム血症を有害事象「血中カルシウム減少」として報告し、症候性の低カルシウム血症を有害事象「低カルシウム血症」として報告した。

国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-■■■ 試験、ONO-5163-■■■ 試験）では、血清 Ca 濃度低下に関する有害事象の収集に関して特定の基準を設定せず、その他の有害事象と同様に、治験責任医師などが医学的に問題があると判断した場合に有害事象として報告した。

3) 使用した ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のバージョン

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に集計した。第Ⅲ相試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.5.5.1-4 に示した。

表 2.5.5.1-4 第Ⅲ相試験で使用した MedDRA のバージョン

試験番号又は併合データセット	MedDRA のバージョン
ONO-5163- ■■■ 試験、ONO-5163- ■■■ 試験	ver 18.0J ^c
20120229 試験、20120230 試験 ^a	ver 17.0
20120360 試験、20130213 試験、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績） ^a 、海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）	ver 17.1
20120231 試験 ^b	ver 18.0
20120359 試験	ver 16.1

- a 20120229 試験及び 20120230 試験では、総括報告書及び 2.7.6 で MedDRA ver 17.0 を用い、本項での併合解析による「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の有害事象の集計にあたり MedDRA ver 17.1 を用いた。
- b 20120231 試験では、総括報告書及び 2.7.6（本試験の最終解析結果に基づく）で MedDRA ver 18.0 を用い、本項での併合解析（本試験の中間解析結果に基づく）による「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」の有害事象の集計にあたり MedDRA ver 17.1 を用いた。
- c MedDRA ver 18.0 日本語版

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

4) 程度の判定基準

国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験）では、「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階で程度を判定した。海外第Ⅲ相試験（20120229試験, 20120230試験, 20120360試験, 20120231試験, 20130213試験及び 20120359試験）では、「軽度（mild）」、「中等度（moderate）」、「高度（severe）」、「生命を脅かす（maximal/life-threatening）」の4段階で程度を判定した。有害事象の程度の判定基準を〔表 2.7.4.1-6〕に示した。

5) 因果関係の判断基準

国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験）では4段階（「関連なし」、「関連ないともいえない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」）で評価され、「関連ないともいえない」、「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合、若しくは因果関係が不明と判定された場合に、「副作用」として集計した。海外第Ⅲ相試験（20120229試験, 20120230試験, 20120360試験, 20120231試験, 20130213試験及び 20120359試験）では2段階（「possibly related: yes」、「possibly related: no」）で評価され、「possibly related: yes」と判定された場合に、「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として集計した。

6) 留意すべき有害事象・有害事象評価委員会が評価した有害事象

本薬の投与で留意すべき有害事象については〔2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 3）（6）〕に示した。有害事象評価委員会が評価した有害事象については〔2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 3）（7）〕に示した。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

ONO-5163-■■■試験, ONO-5163-■■■試験, 20120229試験, 20120230試験及び 20120360試験における本薬（週3回投与）の用量は、5 mg を開始用量とし、血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度を管理目標値の範囲で維持することを目標に、用量調節基準（2.5.4.1.2 試験デザイン 2）に従い、被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて調節した。20120360試験におけるシナカルセト（1日1回投与）の用量は、30 mg を開始用量とし、血清 iPTH 濃度を管理目標値の範囲で維持することを目標に、用量調節基準（2.5.4.1.2 試験デザイン 2）に従い、被験者ごとに 30～180 mg の範囲にて調節した。血清 iPTH 濃度の管理目標値は、ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験が 60～240 pg/mL の範囲、20120229試験

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

験, 20120230 試験及び 20120360 試験が 300 pg/mL 以下 (ただし, 2 回連続で 100 pg/mL を下回らないこと) とした。

ONO-5163-■ 試験, ONO-5163-■ 試験, 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」並びに 20120360 試験における本薬及びシナカルセトの曝露状況を表 2.5.5.2-1 に示した。その他の第Ⅲ相試験を含む, 全般的な曝露状況の詳細は, [2.7.4.1.2 全般的な曝露状況] に示した。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.2-1 本薬及びシナカルセトの曝露状況 [ONO-5163-03 試験, ONO-5163-04 試験, 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」, 20120360 試験]

投与群	ONO-5163	ONO-5163	Total placebo-controlled studies	20120360	
	-03	-04		ONO-5163	シナカルセト
N ^a	78	190	503	338	341
曝露期間					
対象者数	78	190	503	338	341
平均値±標準偏差	76.7±15.6 日	318.4±95.5 日	23.6±5.9 週	161.6±44.9 日	164.8±43.4 日
投与回数 (回)					
対象者数	78	190	—	—	—
平均値±標準偏差	32.3±7.5	121.3±44.3	—	—	—
総投与量 (mg)					
対象者数	78	190	503	338	339
平均値±標準偏差	230.1±99.4	792.6±610.3	477.5±268.1	480.8±275.4	8112.4±5038.2
ONO-5163 投与量の分布 [被験者数 (%)]^b					
対象者数	74	160	445	272	—
0 mg	8 (10.8)	22 (13.8)	103 (20.5)	40 (14.7)	—
2.5 mg	9 (12.2)	57 (35.6)	62 (12.3)	37 (13.6)	—
5 mg	17 (23.0)	29 (18.1)	71 (14.1)	59 (21.7)	—
7.5 mg	3 (4.1)	11 (6.9)	47 (9.3)	15 (5.5)	—
10 mg	21 (28.4)	18 (11.3)	70 (13.9)	57 (21.0)	—
12.5 mg	1 (1.4)	3 (1.9)	26 (5.2)	10 (3.7)	—
15 mg	15 (20.3)	20 (12.5)	66 (13.1)	44 (16.2)	—
未服薬	—	—	—	10 (3.7)	—
シナカルセト投与量の分布 [被験者数 (%)]^b					
対象者数	—	—	—	—	280
30 mg	—	—	—	—	95 (33.9)
60 mg	—	—	—	—	61 (21.8)
90 mg	—	—	—	—	44 (15.7)
120 mg	—	—	—	—	23 (8.2)
180 mg	—	—	—	—	26 (9.3)
0 mg 又は未服薬	—	—	—	—	31 (11.1)
服薬率 (%)^c					
対象者数	78	190	—	338	325
平均値±標準偏差	91.75±16.75	84.72±20.65	—	—	—
平均値±標準誤差	—	—	—	96.7±0.4	93.9±0.5
中央値	100.00	94.73	—	100	97
(最小値~最大値)	(38.9~100.0)	(11.5~100.0)	—	(50~100)	(55~100)
服薬率の分布 [被験者数 (%)]^c					
< 80%	13 (16.7)	57 (30.0)	—	—	—
≥ 80%	65 (83.3)	133 (70.0)	—	—	—
遵守率 (%)^c					
対象者数	—	190	—	—	—
平均値±標準偏差	—	99.54±1.47	—	—	—
中央値	—	100.00	—	—	—
(最小値~最大値)	—	(89.1~100.0)	—	—	—
遵守率の分布 [被験者数 (%)]^c					
< 80%	—	0 (0.0)	—	—	—
≥ 80%	—	190 (100.0)	—	—	—

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

— = 該当せず又は検討せず

Total placebo-controlled studies [海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)] は、20120229 試験及び 20120230 試験を統合した。

20120360 試験では、各投与群の実薬の曝露状況を示した。

- a ONO-5163-■試験及び ONO-5163-■試験は Safety Set (SAF) , 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」及び 20120360 試験は Safety Analysis Set を対象とした。
- b ONO-5163-■試験は治験薬投与開始 82 日目の ONO-5163 投与量, ONO-5163-■試験は治験薬投与開始 362 日目の ONO-5163 投与量, 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」は有効性評価期 (投与 20 ~27 週目と定義) の ONO-5163 最終投与量, 20120360 試験は投与 26 週目の ONO-5163 投与量及び投与 25~26 週目 (当該期間に処方された最高用量) のシナカルセト投与量を示した。
- c 服薬率及び遵守率の定義は [2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 4) (1) 及び (2)] に示した。20120360 試験では投与 1~26 週目の服薬率を示した。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (ONO-5163-■試験) 表 12.1-1, 表 14.1-7, 5.3.5.2-1 (ONO-5163-■試験) 表 12.1-1, 表 14.1-8, 5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 5.1, Table 5.6, 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Table 12-1, Table 14-5.2, Table 14-5.3 及び Table 14-3.2 改変]

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、2.5.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性に示した。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の要約

2.5.5.4.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■試験)

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-1 に示した。有害事象は、本薬群の 65.4% (51/78 名) 及びプラセボ群の 72.7% (56/77 名) に認められた。副作用は、本薬群の 19.2% (15/78 名) 及びプラセボ群の 3.9% (3/77 名) に認められた。治験期間中 (治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで) に、重篤な有害事象は本薬群の 2.6% (2/78 名) に認められた。重篤な副作用は認められなかった。投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 2.6% (2/78 名) に認められ、このうち 1.3% (1/78 名) は副作用であった。治験期間中に、いずれの投与群でも死亡は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.4-1 有害事象及び副作用の要約 (ONO-5163-■■■試験)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-5163		プラセボ	
	N	n (%)	n (%)	n (%)
	N	78	77	
有害事象発現者数		51 (65.4)	56 (72.7)	
重篤な有害事象発現者数		2 (2.6)	0 (0.0)	
有害事象による投与中止者数		2 (2.6)	0 (0.0)	
副作用発現者数		15 (19.2)	3 (3.9)	
重篤な副作用発現者数		0 (0.0)	0 (0.0)	
副作用による投与中止者数		1 (1.3)	0 (0.0)	
死亡者数		0 (0.0)	0 (0.0)	

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連ないともいえない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の4段階で評価され、「関連ないともいえない」、「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合、若しくは因果関係が不明と判定された場合に、副作用として集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.1-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 12.2.1-1]

2.5.5.4.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■■■試験)

有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.4-2 に示した。有害事象は 96.8% (184/190 名)、副作用は 27.9% (53/190 名) に認められた。治験期間中 (治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで) に、重篤な有害事象は 14.7% (28/190 名)、重篤な副作用は 2.1% (4/190 名) に認められた。投与中止の原因となった有害事象は 7.4% (14/190 名)、投与中止の原因となった副作用は 3.2% (6/190 名) であり、死亡は 1.1% (2/190 名) であった。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.4-2 有害事象及び副作用の要約 (ONO-5163-■■■試験)
(治験薬投与開始 365 日目の評価時)

解析対象集団 : SAF

項目	ONO-5163	
	N	n (%)
有害事象発現者数		184 (96.8)
重篤な有害事象発現者数		28 (14.7)
有害事象による投与中止者数		14 (7.4)
副作用発現者数		53 (27.9)
重篤な副作用発現者数		4 (2.1)
副作用による投与中止者数		6 (3.2)
死亡者数		2 (1.1)

因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連ないともいえない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の4段階で評価され、「関連ないともいえない」、「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合、若しくは因果関係が不明と判定された場合に、副作用として集計した。

出典 [総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 12.2.1-1]

2.5.5.4.1.3 国内試験における本薬の副作用

国内試験で認められた本薬の副作用を併合解析した。併合解析の対象とした試験は、血液透析下の SHPT 患者を対象に、本薬の開始用量を 1 回 5 mg とし、1 回 2.5~15 mg の範囲内で適宜用量を調節し、週 3 回投与する方法で本薬の安全性を評価した、国内第 I / II 相試験 (ONO-5163-■■■試験) の漸増反復投与パート及び国内第 III 相試験 (ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験) とした。併合解析した副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.5.5.4-3 に示した。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.4-3 副作用の SOC・PT 別発現頻度 [ONO-5163-■■■試験 (漸増反復投与パート), ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験の併合成績]
解析対象集団: SAF

SOC	PT	ONO-5163	
		副作用	
		n	(%)
		N	292
全体		77	(26.4)
心臓障害		6	(2.1)
	心房細動	1	(0.3)
	右脚ブロック	1	(0.3)
	心筋梗塞	1	(0.3)
	上室性期外収縮	1	(0.3)
	心室性期外収縮	1	(0.3)
	頻脈性不整脈	1	(0.3)
眼障害		1	(0.3)
	眼瞼炎	1	(0.3)
胃腸障害		18	(6.2)
	腹部不快感	2	(0.7)
	便秘	1	(0.3)
	下痢	3	(1.0)
	腸炎	1	(0.3)
	胃食道逆流性疾患	1	(0.3)
	悪心	2	(0.7)
	口内炎	2	(0.7)
	嘔吐	6	(2.1)
	心窩部不快感	1	(0.3)
	痔出血	1	(0.3)
	口の感覚鈍麻	1	(0.3)
	軟便	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		3	(1.0)
	胸痛	1	(0.3)
	倦怠感	1	(0.3)
	突然死	1	(0.3)
感染症および寄生虫症		1	(0.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた。
因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連ないともいえない」、
「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の4段階で評価され、「関連ないともいえない」、
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合、若しくは因果関係が不明と判定された場合に、副作用として集計した。

出典 [総括報告書 5.3.3.2-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 12.2.3.1-6, 5.3.5.1-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 14.3.1-10 及び 5.3.5.2-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 14.3.1-8 を併合]

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.4-3 副作用の SOC・PT 別発現頻度 [ONO-5163-■■■試験 (漸増反復投与パート), ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験の併合成績] (続き)
解析対象集団: SAF

SOC	PT	ONO-5163	
		副作用	
		n	(%)
		N	292
	単純ヘルペス	1	(0.3)
臨床検査		45	(15.4)
	血中カルシウム減少	22	(7.5)
	心電図 S T 部分下降	1	(0.3)
	尿量減少	2	(0.7)
	補正カルシウム減少	21	(7.2)
代謝および栄養障害		4	(1.4)
	低カルシウム血症	3	(1.0)
	食欲減退	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		4	(1.4)
	側腹部痛	1	(0.3)
	筋痙縮	2	(0.7)
	脊椎すべり症	1	(0.3)
神経系障害		6	(2.1)
	手根管症候群	1	(0.3)
	味覚異常	3	(1.0)
	ジスキネジア	1	(0.3)
	視神経炎	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.3)
	鼻出血	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害		4	(1.4)
	発疹	2	(0.7)
	斑状皮疹	1	(0.3)
	蕁麻疹	1	(0.3)
血管障害		1	(0.3)
	大動脈解離	1	(0.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた。
因果関係の判断基準：因果関係は、「関連なし」、「関連ないともいえない」、
「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の4段階で評価され、「関連ないともいえない」、
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合、若しくは因果関係が不明と判定された場合に、副作用として集計した。

出典 [総括報告書 5.3.3.2-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 12.2.3.1-6, 5.3.5.1-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 14.3.1-10 及び 5.3.5.2-1 (ONO-5163-■■■試験) 表 14.3.1-8 を併合]

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.4.1.4 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

有害事象の要約を表 2.5.5.4-4 に示した。有害事象は、本薬群の 91.7%（461/503 名）及びプラセボ群の 79.9%（410/513 名）に認められた。重篤な有害事象は、本薬群の 25.8%（130/503 名）及びプラセボ群の 29.0%（149/513 名）に認められた。投与中止の原因となった有害事象は、本薬群の 1.8%（9/503 名）及びプラセボ群の 2.5%（13/513 名）に認められた。治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで）に、死亡は本薬群の 2.2%（11/503 名）及びプラセボ群の 2.9%（15/513 名）に認められた。

表 2.5.5.4-4 有害事象の要約 [海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）]

解析対象集団：Safety Analysis Set

	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 251)	Placebo (N = 259)	AMG 416 (N = 252)	Placebo (N = 513)	AMG 416 (N = 503)
All treatment emergent adverse events - n (%)	200 (78.7)	230 (91.6)	210 (81.1)	231 (91.7)	410 (79.9)	461 (91.7)
Serious adverse events	78 (30.7)	68 (27.1)	71 (27.4)	62 (24.6)	149 (29.0)	130 (25.8)
Leading to discontinuation of investigational product	7 (2.8)	5 (2.0)	6 (2.3)	4 (1.6)	13 (2.5)	9 (1.8)
Fatal adverse events	7 (2.8)	7 (2.8)	8 (3.1)	4 (1.6)	15 (2.9)	11 (2.2)

Source: ISS Table 6.1

AMG 416 = ONO-5163

出典 [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.1]

2.5.5.4.1.5 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

有害事象の要約を表 2.5.5.4-5 に示した。有害事象は、本薬群の 92.9%（314/338 名）及びシナカルセト群の 90.0%（307/341 名）に認められた。重篤な有害事象は、本薬群の 25.1%（85/338 名）及びシナカルセト群の 27.3%（93/341 名）に認められた。投与中止の原因となった有害事象は、本薬群の 5.6%（19/338 名）及びシナカルセト群の 4.7%（16/341 名）に認められた。治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで）に、死亡は本薬群の 2.7%（9/338 名）及びシナカルセト群の 1.8%（6/341 名）に認められた。

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

表 2.5.5.4-5 有害事象の要約 (20120360 試験)

解析対象集団 : Safety Analysis Set

	Cinacalcet (N = 341)	AMG 416 (N = 338)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	307 (90.0)	314 (92.9)
Serious adverse events	93 (27.3)	85 (25.1)
Leading to discontinuation of investigational product	16 (4.7)	19 (5.6)
Fatal adverse events	6 (1.8)	9 (2.7)

AMG 416 = ONO-5163

出典 [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Table 14-6.1]

2.5.5.4.1.6 海外試験における本薬の副作用

海外試験における本薬の副作用は、主に、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (20120229 試験及び 20120230 試験の併合成績) 及び海外第Ⅲ相シナカルセット対照試験 (20120360 試験) の安全性成績から評価した。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) 及び海外第Ⅲ相シナカルセット対照試験において特定された本薬の副作用を表 2.5.5.4-6 に示した。

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) では、本薬群で発現率が 5%以上かつプラセボ群よりも 1%以上高かった有害事象を本薬の副作用と決定した。海外第Ⅲ相シナカルセット対照試験では、本薬群で発現率が 5%以上の有害事象を医学的に評価し、本薬の副作用を決定した。また、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) 及び海外第Ⅲ相シナカルセット対照試験の本薬群で発現率が 5%未満の有害事象についても、生物学的妥当性、医学的重要性及びプラセボ群との発現率の差に基づいて医学的に評価し、副作用を決定した。更に、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) では、有害事象評価委員会が評価した「入院を必要とするうっ血性心不全」の発現率が本薬群 [2.2% (11/503 名)] でプラセボ群 [1.2% (6/513 名)] よりも数値上、高かったことから、心不全の増悪も副作用とした [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.24]。長期投与試験を含むその他の海外試験の安全性情報についても同様に評価した結果、表 2.5.5.4-6 に示した事象に新たに追加される副作用は特定されなかった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセット対照試験) 1) (2) 及び (3)]。

表 2.5.5.4-6 海外試験における本薬の副作用

SOC	副作用
心臓障害	心不全の増悪
胃腸障害	下痢, 悪心, 嘔吐,
臨床検査	血中カルシウム減少
代謝および栄養障害	低カルシウム血症, 高カリウム血症 ^a , 低リン酸血症
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮, 筋肉痛
神経系障害	頭痛, 錯感覚 ^b
血管障害	低血圧

a = 高カリウム血症には, 高カリウム血症, 血中カリウム増加を含む. 血中カリウム増加は, SOCの臨床検査に属する.

b = 錯感覚には, PTによる錯感覚, 感覚鈍麻を含む.

2.5.5.4.2 比較的発現頻度の高かった有害事象

2.5.5.4.2.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■試験)

本薬群で発現率が 5%以上の有害事象は, 鼻咽頭炎 [本薬群 20.5% (16/78 名), プラセボ群 19.5% (15/77 名), 以下同順] 及び嘔吐 [5.1% (4/78 名), 0.0% (0/77 名)] であった. [表 2.7.4.2-2]

本薬群で発現率が 2%以上の副作用は, 嘔吐 [3.8% (3/78 名), 0.0% (0/77 名)], 補正カルシウム減少 [3.8% (3/78 名), 0.0% (0/77 名)] 及び血中カルシウム減少 [2.6% (2/78 名), 0.0% (0/77 名)] であった. [表 2.7.4.2-2]

2.5.5.4.2.2 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■試験)

発現率が 5%以上の有害事象は, 鼻咽頭炎が 57.4% (109/190 名), 下痢が 17.9% (34/190 名), 挫傷が 15.8% (30/190 名), 補正カルシウム減少が 10.0% (19/190 名), 嘔吐が 9.5% (18/190 名), 創傷, 血中カルシウム減少及び背部痛が各 8.4% (16/190 名), 処置による低血圧が 7.4% (14/190 名), 便秘, 擦過傷及び接触性皮膚炎が各 6.3% (12/190 名), 湿疹が 5.8% (11/190 名), 回転性めまい, 胃腸炎及び四肢痛が各 5.3% (10/190 名) であった. [表 2.7.4.2-27]

発現率が 2%以上の副作用は, 補正カルシウム減少が 9.5% (18/190 名), 血中カルシウム減少が 8.4% (16/190 名) であった. [表 2.7.4.2-27]

有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に, 曝露期間に伴う上昇傾向は認められなかった. [表 2.7.4.7-13, 表 2.7.4.7-14]

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.4.2.3 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

本薬群で発現率が 5%以上かつプラセボ群よりも 1%以上高かった有害事象は、血中カルシウム減少 [本薬群 63.8% (321/503 名), プラセボ群 10.1% (52/513 名), 以下同順], 筋痙縮 [11.5% (58/503 名), 6.6% (34/513 名)], 下痢 [10.7% (54/503 名), 8.6% (44/513 名)], 悪心 [10.7% (54/503 名), 6.2% (32/513 名)], 嘔吐 [8.9% (45/503 名), 5.1% (26/513 名)], 頭痛 [7.6% (38/503 名), 6.0% (31/513 名)] 及び低カルシウム血症 [7.0% (35/503 名), 0.2% (1/513 名)] であった。 [表 2.7.4.2-4]

2.5.5.4.2.4 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は、血中カルシウム減少 [本薬群 68.9% (233/338 名), シナカルセト群 59.8% (204/341 名), 以下同順], 悪心 [18.3% (62/338 名), 22.6% (77/341 名)], 嘔吐 [13.3% (45/338 名), 13.8% (47/341 名)], 低血圧 [6.8% (23/338 名), 2.9% (10/341 名)], 頭痛 [6.5% (22/338 名), 7.0% (24/341 名)], 筋痙縮 [6.5% (22/338 名), 5.9% (20/341 名)], 下痢 [6.2% (21/338 名), 10.3% (35/341 名)], 高血圧 [6.2% (21/338 名), 6.7% (23/341 名)], 貧血 [5.0% (17/338 名), 4.4% (15/341 名)], 四肢痛 [5.0% (17/338 名), 4.1% (14/341 名)], 低カルシウム血症 [5.0% (17/338 名), 2.3% (8/341 名)] 及び気管支炎 [1.5% (5/338 名), 5.0% (17/341 名)] であった [表 2.7.4.2-7]。有害事象の発現率は本薬群とシナカルセト群との間で同程度であり、両群の有害事象に、注目すべき差異は認められなかった。

2.5.5.4.2.5 国内外の比較

本薬群で発現した有害事象について、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■ 試験）と海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験及び 20120230 試験の併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）との間で比較した。

国内外の第Ⅲ相試験で共通して、発現率が 5%以上の有害事象は嘔吐であった。嘔吐は国内外のいずれの第Ⅲ相プラセボ対照試験でもプラセボ群と比較して数値上、高かった。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験でのみ発現率が 5%以上の有害事象は鼻咽頭炎であった。ただし、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験の鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群と同程度であり、すべて治験薬との因果関係は否定された。血中カルシウム減少、筋痙縮、下痢、悪心、頭痛及び低カルシウム血症は、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）と海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験で共通して発現率が 5%以上であったが、いずれの事象も国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では発現率が 5%未満であった。血中カルシウム減少の発現率は国内第Ⅲ相プラセボ対照試験と比較して海外第Ⅲ相試験で数値上、高かったが、血中カルシウム減少の有害事象の国内外

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

の収集方法の違い（2.5.5.1.2.3 有害事象の評価 2））に起因するものと考えられた。その他の事象の発現率は国内第Ⅲ相プラセボ対照試験と海外第Ⅲ相試験との間で大きな違いはなかった。以上より、本薬群で発現した有害事象について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

2.5.5.4.3 死亡

2.5.5.4.3.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■試験）

治験期間中（治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで）に、死亡は認められなかった。（表 2.5.5.4-1）

なお、プラセボ群の1名は、治験薬最終投与の7日後に合併症（大動脈弁狭窄症）の悪化により死亡した。治験薬との因果関係は否定された。〔総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-■試験）12.3.1.1項〕

2.5.5.4.3.2 国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■試験）

死亡に至った有害事象は2/190名（1.1%）に認められ（表 2.5.5.4-2），その内訳は、突然死及び脳幹出血が各1名であった。突然死は副作用と判断され、脳幹出血は治験薬との因果関係は否定された。〔表 2.7.4.2-34〕

突然死により死亡した1名は、治験薬投与の3日後に「会話がしづらい」との状態で救急搬送中に容態が急変し、搬送先で死亡が確認された被験者であった。当該被験者では動脈硬化が非常に強かったことから、何らかの血管イベントの可能性もあり、治験責任医師が死亡原因を判断する情報収集を試みたものの、はっきりとした死因を特定できなかったため、「死因が不明である以上、治験薬との因果関係を判断することは困難であり、因果関係は否定できない」と報告された。脳幹出血により死亡した1名は、治験薬投与の3日後に意識障害にて倒れ、救急搬送先で施行したコンピュータ断層撮影にて脳幹出血を認めた被験者であり、救命困難な状態で、翌日に死亡が確認された。治験責任医師は、当該事象を引き起こした主たる要因として、ストレスによる急激な高血圧の上昇、長年にわたる血液透析、抗血小板薬の服薬の背景が考えられるとし、治験薬との因果関係は否定できると判断した。〔総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-■試験）12.3.3項〕

2.5.5.4.3.3 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験, 20120230 試験及びこれらの併合成績）

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では、治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後30日まで）に、死亡は本薬群の11/503名（2.2%）及びプラセボ群の15/513名

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

(2.9%) に認められた。本薬群の 2 名 (0.4%) 以上に発現した死亡に至った有害事象はなかった。 [表 2.7.4.2-9]

20120229 試験では、本薬群で認められた死亡 1 名は、治験薬との因果関係が否定されなかった [総括報告書 5.3.5.1-3 (20120229 試験) Section 12.5]。20120230 試験では、死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された [総括報告書 5.3.5.1-4 (20120230 試験) Section 12.5]。

2.5.5.4.3.4 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験 (20120360 試験)

治験期間中 (治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで) に、死亡は本薬群の 9/338 名 (2.7%) 及びシナカルセト群の 6/341 名 (1.8%) に認められた [表 2.7.4.2-10]。いずれかの投与群で 2 名 (0.6%) 以上に発現した死亡に至った有害事象は、急性心不全 [本薬群 2/338 名 (0.6%)、シナカルセト群 0/341 名 (0.0%)] であった。急性心不全を発現した 2 名は、心不全の一因と推定される多くの合併症を有していた [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Section 14.6.2]。

死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。 [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Section 12.5]

2.5.5.4.3.5 国内外の比較

本薬群で認められた死亡について、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■ 試験) と海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (20120229 試験及び 20120230 試験の併合成績) 及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験 (20120360 試験) との間で比較した。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、治験期間中に死亡は認められなかった。海外第Ⅲ相試験で治験期間中に認められた死亡は、発現率が 3%未満であり、プラセボ群又はシナカルセト群と同程度であった。また、死亡に至った有害事象は、いずれも血液透析下の SHPT 患者で認められる合併症と一致していた。以上より、本薬群で認められた死亡について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

2.5.5.4.4 重篤な有害事象

2.5.5.4.4.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■ 試験)

治験期間中 (治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで) に、重篤な有害事象は本薬群の 2.6% (2/78 名) に認められ、その内訳は、脳梗塞及び血腫が各 1.3% (1/78 名) であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群では、重篤な有害事象は認められなかった。 [表 2.7.4.2-11]

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

その他に、重篤な有害事象が3名に認められた。これらの事象は、治験期間内に発現し、治験薬最終投与翌透析日以降に重篤と判断された（1名は合併症の悪化による死亡、他の2名は入院又は入院期間の延長）。プラセボ群の1名は、治験薬最終投与の7日後に合併症（大動脈弁狭窄症）の悪化により死亡した。また、本薬群の1名は、治験薬投与中に発現した出血性貧血のために、治験薬最終投与の6日後に、他院に入院した。本薬群のもう1名は、治験薬最終投与後に発現した腎臓胞感染のために、治験薬最終投与の6日後に、他院に入院した。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定された。〔総括報告書 5.3.5.1-1 (ONO-5163-■試験) 12.3.1.2 項〕

2.5.5.4.4.2 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■試験)

治験期間中（治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで）に、重篤な有害事象は14.7%（28/190名）に認められた。2名以上に認められた重篤な有害事象は、シャント閉塞及び肝細胞癌が各2/190名（1.1%）であった。重篤な副作用は4/190名（2.1%）に認められ、その内訳は、心筋梗塞、胃食道逆流性疾患、突然死及び大動脈解離が各1/190名（0.5%）であった。〔表 2.7.4.2-38 及び表 2.7.4.2-39〕

その他に、治験期間内に発現し、治験薬最終投与翌透析日以降に重篤と判断された有害事象が1名（腸憩室）に認められた。この1名は、肝細胞癌（重篤な有害事象、かつ、投与中止の原因となった有害事象）を発現した被験者と同一被験者であり、治験薬投与中に発現した腸憩室のために、治験薬最終投与の18日後に他院に入院した。治験薬との因果関係は否定された。〔総括報告書 5.3.5.2-1 (ONO-5163-■試験) 12.3.1.2 項〕

2.5.5.4.4.3 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (20120229 試験, 20120230 試験及びこれらの併合成績)

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では、重篤な有害事象は、本薬群の25.8%（130/503名）及びプラセボ群の29.0%（149/513名）に認められた。本薬群で発現率が1%以上の重篤な有害事象は、高カリウム血症〔本薬群 2.0%（10/503名）、プラセボ群 0.4%（2/513名）、以下同順〕、肺炎〔2.0%（10/503名）、2.7%（14/513名）〕、狭心症〔1.4%（7/503名）、0.6%（3/513名）〕、水分過負荷〔1.2%（6/503名）、1.4%（7/513名）〕、心房細動〔1.0%（5/503名）、1.0%（5/513名）〕及びうっ血性心不全〔1.0%（5/503名）、1.0%（5/513名）〕であった。〔表 2.7.4.2-13〕

20120229 試験では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は6名に認められ、その内訳は、本薬群では低血圧、痙攣、死亡、心筋梗塞及び上室性頻脈が各1名、プラセボ群では痙攣が1名であった〔総括報告書 5.3.5.1-3 (20120229 試験) Section 12.4〕。

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

20120230 試験では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 名に認められ、その内訳は本薬群では振戦、肝酵素上昇及び急性肝炎が各 1 名、プラセボ群では異常体重減少及び急性心筋梗塞が各 1 名であった [総括報告書 5.3.5.1-4 (20120230 試験) Section 12.4] .

2.5.5.4.4 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験 (20120360 試験)

重篤な有害事象は、本薬群の 25.1% (85/338 名) 及びシナカルセト群の 27.3% (93/341 名) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は、壊疽 [本薬群 1.2% (4/338 名), シナカルセト群 0.0% (0/341 名), 以下同順], 敗血症 [0.9% (3/338 名), 1.2% (4/341 名)], 高カリウム血症 [0.3% (1/338 名), 1.5% (5/341 名)] 及び貧血 [0.0% (0/338 名), 1.2% (4/341 名)] であった。 [表 2.7.4.2-14]

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は本薬群の 5 名及びシナカルセト群の 6 名に認められた。その内訳は、本薬群では処置による低血圧、腹痛、肺高血圧症及び浮動性めまいが各 1 名、糖尿病性胃不全麻痺及び肝酵素上昇が 1 名 (同一被験者に発現)、シナカルセト群では、視神経炎、心停止、低リン酸血症、痙攣及び血中カルシウム減少が各 1 名、腹水、心房細動、水腎症、高カリウム血症、高血圧、腎排出不全、敗血症、尿路感染及び嘔吐が 1 名 (同一被験者に発現) であった。 [総括報告書 5.3.5.1-5 (20120360 試験) Section 12.4]

2.5.5.4.4.5 国内外の比較

本薬群で発現した重篤な有害事象について、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-XXXX 試験) と海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (20120229 試験及び 20120230 試験の併合成績) 及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験 (20120360 試験) との間で比較した。

重篤な有害事象の発現率は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (2.6%) で海外第Ⅲ相試験 2 試験 (25.8%及び 25.1%) よりも数値上、低かったが、いずれの第Ⅲ相試験でも各対照群 (プラセボ群又はシナカルセト群) と同程度であった。また、国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも、発現率が 2%超の重篤な有害事象はなかった。なお、国内外の第Ⅲ相試験で共通して、発現率が 1%以上の重篤な有害事象もなかった。以上より、本薬群で発現した重篤な有害事象について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 投与中止の原因となった有害事象

1) 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■■■試験)

投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 2.6% (2/78 名) に認められ、その内訳は、脳梗塞及び発疹が各 1.3% (1/78 名) であった [表 2.7.4.2-15]。このうち発疹は副作用であった。この発疹を発現した被験者は、治験薬投与開始前から抗 ONO-5163 抗体が陽性であった (2.5.5.4.5.3 留意すべき有害事象 4)。プラセボ群では、投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。

2) 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■■■試験)

投与中止の原因となった有害事象は 7.4% (14/190 名) に認められた。その内訳は、肝細胞癌が 2/190 名 (1.1%)、心筋梗塞、胃食道逆流性疾患、大腸穿孔、突然死、リステリア菌性髄膜炎、低カルシウム血症、カルチノイド腫瘍、肺腺癌、脳幹出血、アルツハイマー型認知症、ジスキネジア、橋本脳症、鼻出血及び大動脈解離が各 1/190 名 (0.5%) (胃食道逆流性疾患及び鼻出血、リステリア菌性髄膜炎及び橋本脳症はそれぞれ同一被験者に発現 [表 2.7.4.2-42]) であった。投与中止の原因となった副作用は 3.2% (6/190 名) であり、その内訳は、胃食道逆流性疾患及び鼻出血 (同一被験者)、心筋梗塞、突然死、低カルシウム血症、ジスキネジア並びに大動脈解離が各 1/190 名 (0.5%) であった。 [表 2.7.4.2-41]

3) 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (20120229 試験, 20120230 試験及びこれらの併合成績)

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」では、投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 1.8% (9/503 名) 及びプラセボ群の 2.5% (13/513 名) に認められた。本薬群の 2 名 (0.4%) 以上に発現した投与中止の原因となった有害事象は、血中カルシウム減少 [本薬群 1.0% (5/503 名)、プラセボ群 0.0% (0/513 名)] であった。 [表 2.7.4.2-17]

20120229 試験では、治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 4 名及びプラセボ群の 4 名に認められ、その内訳は、本薬群では血中カルシウム減少が 2 名、悪心及び嘔吐が 1 名 (同一被験者に発現)、多汗症及び胃腸奇形 (胃腸管動脈奇形) が 1 名 (同一被験者に発現)、プラセボ群では食欲減退、味覚異常、頸部痛及び口の錯感覚が 1 名 (同一被験者に発現)、高リン酸塩血症が 1 名、皮膚炎が 1 名、潮紅が 1 名であった [総括報告書 5.3.5.1-3 (20120229 試験) Section 12.3]。20120230 試験では、治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 4 名及びプラセボ群の 1 名に認められ、その内訳は、本薬群では血中カルシウム減少が 3 名、胸部不快感

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

及び不全片麻痺が 1 名（同一被験者に発現），プラセボ群では無力症及び低血圧が 1 名（同一被験者に発現）であった [総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Section 12.3]。

4) 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 5.6%（19/338 名）及びシナカルセト群の 4.7%（16/341 名）に認められた。本薬群の 2 名（0.6%）以上に発現した投与中止の原因となった有害事象は，嘔吐 [本薬群 0.9%（3/338 名），シナカルセト群 0.3%（1/341 名），以下同順]，悪心 [0.6%（2/338 名），0.9%（3/341 名）] 及び皮膚炎 [0.6%（2/338 名），0.0%（0/341 名）] であった。 [表 2.7.4.2-18]

治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は本薬群の 10 名及びシナカルセト群の 12 名に認められた。その内訳は，本薬群では嘔吐が 3 名，悪心及び皮膚炎が各 2 名，気管支痙攣，肝酵素上昇，筋力低下及び体重減少が各 1 名，シナカルセト群では悪心が 3 名，血中カルシウム減少が 2 名，腹痛，心停止，痙攣，食欲減退，下痢，低リン酸血症，視神経炎，上腹部痛及び嘔吐が各 1 名であった。 [総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 12.3]

5) 国内外の比較

本薬群で発現した投与中止の原因となった有害事象について，国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■ 試験）と海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験及び 20120230 試験の併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）との間で比較した。

投与中止の原因となった有害事象の全体の発現率は，国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも 6%未満と数値上，低かった。また，国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも，発現率が 2%超の投与中止の原因となった有害事象はなかった。以上より，本薬群で発現した投与中止の原因となった有害事象について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

2.5.5.4.5.2 休薬・減量の原因となった有害事象

1) 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■ 試験）

休薬・減量の原因となった有害事象は本薬群の 9.0%（7/78 名）及びプラセボ群の 3.9%（3/77 名）に認められた。その内訳は，本薬群では，血清 Ca 濃度の低下に関連した事象として，補正カルシウム減少が 2.6%（2/78 名），血中カルシウム減少，低カルシウム血症が各 1.3%（1/78 名），その他の事象として，心房細動，悪心，嘔吐が各 1.3%（1/78 名）であり，プラセボ群では，大動脈弁狭窄，血圧低下，頭痛が各 1.3%（1/77 名）であった。これらのうち，本薬群で休薬・減量の原因となった事象はいずれも副作用であった。プラセボ群

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

で休薬・減量の原因となった事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。 [表 2.7.4.2-19]

2) 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■試験)

休薬・減量の原因となった有害事象は 14.7% (28/190 名) に認められ、このうち 2 名以上に認められた事象は、補正カルシウム減少が 11/190 名 (5.8%)、血中カルシウム減少が 4/190 名 (2.1%)、悪心及び嘔吐が各 2/190 名 (1.1%) であった。休薬・減量の原因となった副作用は 10.0% (19/190 名) に認められ、その内訳は、補正カルシウム減少が 11/190 名 (5.8%)、血中カルシウム減少が 4/190 名 (2.1%)、嘔吐が 2/190 名 (1.1%)、悪心、口の感覚鈍麻、倦怠感及び発疹が各 1/190 名 (0.5%) であった (補正カルシウム減少及び発疹、悪心及び嘔吐はそれぞれ同一被験者に発現)。 [表 2.7.4.2-46]

2.5.5.4.5.3 留意すべき有害事象

本薬の投与で留意すべき有害事象として、本薬の作用機序、本薬の薬理学的プロファイル、カルシウム受容体 (CaSR) 作動薬に分類される本薬の潜在的なリスク、並びに非臨床試験及び国内外の臨床試験の結果に基づいて特定された事象について安全性評価を行った。

留意すべき有害事象として、低カルシウム血症、低リン酸血症 (海外第Ⅲ相試験のみ)、過敏症、infusion reaction、心再分極に対する影響 (心室性頻脈性不整脈及びトルサード ドポアント/QT 延長)、心不全、痙攣、無形成骨、上部消化管障害 (国内第Ⅲ相試験のみ) 及び下部消化管障害 (国内第Ⅲ相試験のみ) を評価した。これらの事象を留意すべき有害事象とした理由の詳細、及び各事象の定義は、[2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 3) (6)] に示した。

安全性評価を行った後に、重要な特定されたりスク及び重要な潜在的リスクを以下のように決定した。重要な特定されたりスク：低カルシウム血症、血清 Ca 濃度低下に伴う QT 間隔延長、心不全の増悪。重要な潜在的リスク：過敏症及び infusion reaction、心室性不整脈、痙攣、無形成骨、本薬とシナカルセトの併用投与。

これらの重要な特定されたりスク及び重要な潜在的リスクに加え、既存の CaSR 作動薬で重要な特定されたりスクである上部消化管障害及び下部消化管障害について検討した結果を以下に示す。

1) 低カルシウム血症

ONO-5163-■試験において、症候性低カルシウム血症及び関連の可能性のある有害事象は本薬群の 10.3% (8/78 名) 及びプラセボ群の 6.5% (5/77 名) に認められ [表 2.7.4.2-20]、

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

程度はいずれも軽度又は中等度であった。このうち、症候性低カルシウム血症の有害事象は、本薬群で低カルシウム血症が 1.3% (1/78 名) に認められ、プラセボ群では認められなかった。また、血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少は本薬群で各 3.8% (3/78 名) に認められ、プラセボ群では認められなかった。症候性低カルシウム血症の副作用は、本薬群で低カルシウム血症が 1.3% (1/78 名) に認められ、関連の可能性のある副作用は、本薬群で補正カルシウム減少が 3.8% (3/78 名)、血中カルシウム減少が 2.6% (2/78 名)、筋痙縮が 1.3% (1/78 名) に認められた (低カルシウム血症及び筋痙縮は同一被験者に発現)。プラセボ群では、症候性低カルシウム血症及び関連の可能性のある副作用は認められなかった。重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセト対照試験) 4) (3) a]]。

ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験において、症候性低カルシウム血症及び関連の可能性のある有害事象は 27.9% (53/190 名) に認められ [表 2.7.4.2-47]、程度はいずれも軽度又は中等度であった。症候性低カルシウム血症の有害事象は、低カルシウム血症が 1.1% (2/190 名) に認められた。症候性低カルシウム血症の副作用は、低カルシウム血症が 1.1% (2/190 名) に認められ、関連の可能性のある副作用は、補正カルシウム減少が 9.5% (18/190 名)、血中カルシウム減少が 8.4% (16/190 名)、筋痙縮及び口の感覚鈍麻が各 0.5% (1/190 名) であった (血中カルシウム減少及び口の感覚鈍麻は同一被験者に発現)。重篤な有害事象は、うっ血性心不全が 0.5% (1/190 名) であり、治験薬との因果関係は否定された。投与中止の原因となった有害事象は、低カルシウム血症が 0.5% (1/190 名) であり、副作用と判断され、転帰は回復であった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 4) (3) a]]。

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」では、血中カルシウム減少 [本薬群 63.8% (321/503 名)、プラセボ群 10.1% (52/513 名)] 及び低カルシウム血症 [本薬群 7.0% (35/503 名)、プラセボ群 0.2% (1/513 名)] の発現率は、プラセボ群よりも本薬群で数値上、高かった [表 2.7.4.2-22]。20120360 試験では、血中カルシウム減少 [本薬群 68.9% (233/338 名)、シナカルセト群 59.8% (204/341 名)] 及び低カルシウム血症 [本薬群 5.0% (17/338 名)、シナカルセト群 2.3% (8/341 名)] の発現率は、シナカルセト群よりも本薬群で数値上、高かった。ほとんどの低カルシウム血症及び血中カルシウム減少の程度は軽度又は中等度であった [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.31.3]。「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」及び 20120360 試験のいずれでも、低カルシウム血症 (MedDRA PT) の重篤な有害事象は認められなかった。「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」では、低カルシウム血症に分類された有害事象により投与中止に至った被験者は、本薬群で 5/503 名 (1.0%) であり、プラセボ群では認められなかった。20120360 試験では、低カルシウム血症に分類された有害事象により投与中止に至った被験者は、シナカ

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

ルセト群で 2/341 名 (0.6%) であり、本薬群では認められなかった。「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」では、低カルシウム血症の発現率がプラセボ群よりも本薬群で数値上、高かったことと一致して、血清 Ca 濃度低値に続発する神経筋の易刺激性の増大と関連の可能性のある有害事象として、錯感覚 [本薬群 4.8% (24/503 名), プラセボ群 0.6% (3/513 名), 以下同順], 感覚鈍麻 [1.8% (9/503 名), 0.8% (4/513 名)] 及び筋肉痛 [1.6% (8/503 名), 0.2% (1/513 名)] の発現率が、プラセボ群よりも本薬群で数値上、高かった [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.13, 2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセト対照試験) 4) (3) a)] .

2) 血清 Ca 濃度低下に伴う QT 間隔延長

ONO-5163-■試験では、治験薬投与開始 29, 57 及び 85 日目透析前の QTcF について、実測値が 500 ms 超の被験者又は治験薬投与開始 1 日目透析前からの変化量が 60 ms 超の被験者のいずれも、両群ともに認められなかった。本薬群及びプラセボ群で 30 ms 超の QTcF の延長が認められたが、有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった。本薬群及びプラセボ群の QTcF と血清 cCa 濃度の関連について検討した結果、いずれの投与群でも透析前の QTcF と血清 cCa 濃度には弱い逆相関関係が示され、血清 Ca 濃度の低下に起因し、QTcF の延長が認められたものと考えられた。一方、透析後の QTcF と血清 cCa 濃度との相関関係は認められなかった [2.7.4.4.2 心電図 1)] .

ONO-5163-■試験では、治験薬投与開始後の各時点 (治験薬投与開始 29, 57, 85, 141, 197, 253, 309 及び 365 日目透析前) の QTcF について、実測値が 500 ms 超の被験者は認められなかった。QTcF の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は、治験薬投与開始 57, 197, 253 及び 309 日目透析前でそれぞれ 0.6% (1/170 名), 0.6% (1/158 名), 0.7% (1/153 名) 及び 0.7% (1/150 名) であったが、その他の時点 (治験薬投与開始 29, 85, 141 及び 365 日目透析前) では認められなかった。また、治験薬投与開始後のいずれの時点でも 30 ms 超の QTcF の延長が認められたが、有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった。QTcF と血清 cCa 濃度の関連について検討した結果、透析前の QTcF と血清 cCa 濃度には弱い逆相関関係が示され、血清 Ca 濃度の低下に起因し、QTcF の延長が認められたものと考えられた [2.7.4.4.2 心電図 3)] .

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」において、透析前の QTcF のベースライン [スクリーニング検査時 (最終測定値) と治験薬投与開始 1 日目の平均値, 以下同様] からの最大変化量が 60 ms 超の被験者の割合は、プラセボ群 [0.0% (0/513 名)] よりも本薬群 [1.2% (6/503 名)] で数値上、高かった [2.7.4.4.2 心電図 2)] . ベースライン後の透析前 QTcF の実測値の最大値が 500 ms 超の被験者の割合は、本薬群で 4.8% (24/503 名), プ

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

ラセボ群で 1.9% (10/513 名) であった。QTc 間隔の延長と関連の可能性がある有害事象の発現率は、本薬群とプラセボ群で同程度であった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセト対照試験) 4) (3) d]。また、本薬群及びプラセボ群の透析前 QTcF のベースラインからの変化量と血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量の関連について検討した結果、逆相関係数が示され、Newman らの文献¹⁷⁾ で報告されているとおり、血清 Ca 濃度の低下は QTc 間隔の延長と関連していた [5.3.5.3-4 (Summary of Electrocardiographic Evaluations for AMG 416) Figure 5]。

3) 心不全の増悪

ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験において、心不全に分類された有害事象は認められなかった。 [表 2.7.4.2-20]

ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験において、心不全に分類された有害事象は 1.1% (2/190 名) に認められたうっ血性心不全であった [表 2.7.4.2-47]。いずれも、程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、投与中止の原因となった有害事象ではなかった。このうち、1/190 名 (0.5%) は重篤と判断された [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 4) (3) a)]。

20120229 試験及び 20120230 試験では、心血管事象 (心筋梗塞、脳卒中及び入院を必要とするうっ血性心不全) について有害事象評価委員会が盲検下で評価した。「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」において、有害事象評価委員会が評価した、「入院を必要とするうっ血性心不全」の発現率は、プラセボ群 [1.2% (6/513 名)] よりも本薬群 [2.2% (11/503 名)] で数値上、高かった [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.24]。このことは、心不全に分類された有害事象の発現率がプラセボ群 [2.5% (13/513 名)] よりも本薬群 [3.2% (16/503 名)] で数値上、高かったことと一致していた。 [表 2.7.4.2-22]

20120360 試験において、心不全に分類された有害事象の発現率は本薬群で 3.0% (10/338 名)、シナカルセト群で 0.6% (2/341 名) であった。 [表 2.7.4.2-22]

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」及び 20120360 試験のいずれでも、心不全に分類された有害事象の発現と本薬の曝露との間に時間的な関連性は認められなかった。

[5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Figure 1-1.3]

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」では、心不全に分類された有害事象による死亡は本薬群の 0.2% (1/503 名) 及びプラセボ群の 0.4% (2/513 名) に認められた [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.31.1]。20120360 試験では、心不全に分類された有害事象による死亡は本薬群の 0.9% (3/338 名) に認められ、シナカルセト群では認められなかった [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.31.1]。これらの心不全に分類され

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

た有害事象による死亡は、いずれも低カルシウム血症と関連がなかった [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Figure 1-1.2]。また、心不全に分類された有害事象の発現率の投与群間での違いは、多くの場合、血清 Ca 濃度と関連がなかった。心不全に分類された有害事象により死亡した被験者は、いずれも心不全の一因と推定される多くの合併症（心不全、肺高血圧症、冠動脈疾患、心房細動、及び心房粗動など）を有しており、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

4) 過敏症及び infusion reaction

ONO-5163-[REDACTED] 試験において、過敏症 [MedDRA 標準検索式 (SMQ) 広域検索] に分類された有害事象は本薬群の 15.4% (12/78 名) 及びプラセボ群の 15.6% (12/77 名) に認められた [表 2.7.4.2-20]。このうち、SMQ 狭域検索で過敏症に分類された有害事象は本薬群の 9.0% (7/78 名) 及びプラセボ群の 3.9% (3/77 名) に認められた。過敏症に分類された有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。SMQ 広域検索で本薬群の 2 名 (2.6%) 以上に発現した有害事象は、口内炎 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 2.6% (2/77 名)], アレルギー性結膜炎 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 1.3% (1/77 名)] 及び発疹 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 0.0% (0/77 名)] であった。このうち、SMQ 狭域検索で本薬群の 2 名 (2.6%) 以上に発現した有害事象は、アレルギー性結膜炎及び発疹であった。過敏症 (SMQ 広域検索) に分類された副作用は本薬群の 2.6% [2/78 名; 発疹及び口内炎が各 1.3% (1/78 名)] 及びプラセボ群の 2.6% [2/77 名; そう痒症及び口内炎が各 1.3% (1/77 名)] に認められた。このうち、SMQ 狭域検索で過敏症に分類された副作用は本薬群の発疹 1.3% (1/78 名) であった。Infusion reaction に分類された有害事象は本薬群の 14.1% (11/78 名) 及びプラセボ群の 11.7% (9/77 名) に認められた。このうち、本薬群の 2 名 (2.6%) 以上に発現した有害事象は、処置による低血圧 [本薬群 3.8% (3/78 名), プラセボ群 1.3% (1/77 名)], 関節痛 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 1.3% (1/77 名)], 筋肉痛 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 1.3% (1/77 名)], 高血圧 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 0.0% (0/77 名)] 及び発疹 [本薬群 2.6% (2/78 名), プラセボ群 0.0% (0/77 名)] であった。Infusion reaction に分類された副作用は本薬群の 1.3% (1/78 名; 発疹) 及びプラセボ群の 1.3% (1/77 名; そう痒症) に認められた。過敏症 (SMQ 広域検索及び狭域検索) 及び infusion reaction に分類された有害事象に重篤な有害事象は認められなかった。投与中止の原因となった有害事象は、本薬群の発疹 1.3% (1/78 名) であった [2.7.4.2.1.1 第 III 相試験 (プラセボ又はシナカルセト対照試験) 4) (3) c]。

更に、ONO-5163-[REDACTED] 試験では、本薬群での抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に、過敏症 (SMQ 広域検索, 以下同様) 及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用を集計

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

した [表 2.7.4.2-21] . 過敏症に分類された有害事象は, 抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 14.5% (11/76 名) , 治験薬投与開始前から陽性の被験者の 100.0% (1/1 名) に認められた. 治験薬投与開始前から陽性の被験者で認められた有害事象は発疹 1/1 名 (100.0%) であった. 過敏症に分類された副作用は, 抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 1/76 名 (1.3%) に発現した口内炎, 及び治験薬投与開始前から陽性の被験者の 1/1 名 (100.0%) に発現した発疹であった. Infusion reaction に分類された有害事象は, 抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 13.2% (10/76 名) , 治験薬投与開始前から陽性の被験者の 100.0% (1/1 名) に認められた. 治験薬投与開始前から陽性の被験者で認められた有害事象は発疹 1/1 名 (100.0%) であった. Infusion reaction に分類された副作用は, 治験薬投与開始前から陽性の被験者の 1/1 名 (100.0%) に発現した発疹であった. 過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象のうち, 投与中止の原因となった有害事象は, 治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名 (100.0%) に発現した発疹であった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセト対照試験) 4) (3) c] .

ONO-5163-XXXXXXXXXX 試験において, 過敏症 (SMQ 広域検索) に分類された有害事象は 28.4% (54/190 名) に認められ [表 2.7.4.2-47] , 程度はいずれも軽度であった. SMQ 狭域検索で過敏症に分類された有害事象は 17.9% (34/190 名) であり, 発現率が最も高かった事象は, SMQ 広域検索及び狭域検索のいずれでも, 接触性皮膚炎 6.3% (12/190 名) であった. 副作用は, SMQ 広域検索では 1.1% [2/190 名; 発疹及び口内炎が各 0.5% (1/190 名)] であり, このうち 1 名 [0.5% (1/190 名; 発疹)] は狭域検索でも認められた. 過敏症 (SMQ 広域検索及び狭域検索) に分類された有害事象に重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった. Infusion reaction に分類された有害事象は 26.3% (50/190 名) に認められ, 程度が高度の事象は突然死 0.5% (1/190 名) で, 発現率が最も高かった事象は処置による低血圧 7.4% (14/190 名) であった. Infusion reaction に分類された副作用は 1.1% [2/190 名; 発疹及び突然死が各 0.5% (1/190 名)] に認められた. 1/190 名 (0.5%) に発現した突然死は死亡に至った有害事象, かつ, 投与中止の原因となった有害事象であった. 当該事象は, 治験薬投与の 3 日後に「会話がしづらい」との状態に救急搬送中に被験者の容態が急変して搬送先で死亡が確認された事象であった. 当該被験者では動脈硬化が非常に強かったことから, 何らかの血管イベントの可能性もあり, 治験責任医師が死亡原因を判断する情報収集を試みたものの, はっきりとした死因を特定できなかったため, 「死因が不明である以上, 治験薬との因果関係を判断することは困難であり, 因果関係は否定できない」と報告された. その他に, 重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 4) (3) a] .

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

更に、ONO-5163-■試験では、抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に、過敏症（SMQ 広域検索，以下同様）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用を集計した [表 2.7.4.2-48]。過敏症に分類された有害事象は、抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 29.3% (54/184 名) に認められ、治験薬投与開始前から陽性の被験者 2 名及び治験薬投与開始後に陽性となった被験者 3 名には認められなかった。過敏症に分類された副作用は、抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の各 1/184 名 (0.5%) に発現した発疹及び口内炎であった。Infusion reaction に分類された有害事象は、抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 26.6% (49/184 名) 及び治験薬投与開始後に陽性となった被験者の 33.3% (1/3 名) に認められ、治験薬投与開始前から陽性の被験者 2 名には認められなかった。治験薬投与開始後に陽性となった被験者の 33.3% (1/3 名) に発現した事象は、処置による低血圧であった。当該事象（症例報告書記載名：透析時低血圧）は軽度で、生理食塩液の投与により回復した。透析による除水量が多かったことから、治験薬との因果関係は否定された。Infusion reaction に分類された副作用は、抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の各 1/184 名 (0.5%) に発現した発疹及び突然死であった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験（長期投与試験）4) (3) a)]。

海外試験では、本薬の臨床開発段階において、過敏症は SMQ 狭域検索を用いた検索、infusion reaction は PT を用いた検索によりそれぞれ特定された事象を評価したが、これらの検索方法は特異性が低く、事象の発現と治験薬投与との時間的関連性が考慮されていなかった。そこで Amgen 社は、これらの検索で特定された事象が過敏症又は infusion reaction に関連する可能性のある事象であるか否かを以下の基準 [事象の重篤性，因果関係，治験薬に対する処置（すなわち，投与中止），及び事象の発現が本薬の初回投与日又は治療期の初期であること] に基づいて評価した。更に、アナフィラキシーを示す MedDRA PT（アナフィラキシー反応，ショック，気管支痙攣など）についても評価した。これらの基準に基づいて評価した結果、「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」及び 20120360 試験では、本薬群でアナフィラキシー型反応を示唆する重篤な事象は認められなかった。過敏症反応を示唆する非重篤な事象（発疹，そう痒性皮疹，蕁麻疹，眼瞼浮腫，眼窩周囲浮腫など）の発現率は数値上，低く，本薬群とプラセボ群で同程度であった。

更に、「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では、抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に、過敏症（SMQ 狭域検索，以下同様）及び infusion reaction に分類された有害事象を集計した。過敏症に分類された有害事象は、抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 4.7% (21/447 名)，治験薬投与開始前から陽性の被験者の 2.3% (1/43 名) に認められ、治験薬投与開始前に陰性で、投与開始後に陽性となった被験者 13 名には認められなかった。Infusion reaction に分類された有害事象は、抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 19.7% (88/447 名)，

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

治験薬投与開始前から陽性の被験者の 23.3% (10/43 名) , 治験薬投与開始前に陰性で、投与開始後に陽性となった被験者の 7.7% (1/13 名) に認められた。

5) 心室性不整脈

ONO-5163-■■■ 試験において、心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は本薬群の 1.3% (1/78 名) に認められた心室性期外収縮であった [表 2.7.4.2-20] 。 程度は軽度であり、重篤と判断されず、投与中止の原因となった有害事象ではなかった。 治験薬との因果関係は否定された。 トルサード ド ポアント / QT 延長に分類された有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセット対照試験) 4) (3) d]] 。

ONO-5163-■■■ 試験において、心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は 0.5% (1/190 名) に認められた心室性期外収縮であった [表 2.7.4.2-47] 。 程度は軽度であり、重篤と判断されず、投与中止の原因となった有害事象ではなかった。 治験薬との因果関係は否定された。 トルサード ド ポアント / QT 延長に分類された有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 4) (3) a]] 。

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) 」において、心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象 [本薬群 0.4% (2/503 名) , プラセボ群 0.8% (4/513 名) , 以下同順] , 及びトルサード ド ポアント / QT 延長に分類された有害事象 [1.2% (6/503 名) , 0.6% (3/513 名)] の発現率は数値上、いずれも低く、両群間で同程度であった。 [表 2.7.4.2-22]

20120360 試験において、心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は認められなかった。 トルサード ド ポアント / QT 延長に分類された有害事象は、本薬群の 0.3% (1/338 名) で認められた心電図 QT 延長であった。 [表 2.7.4.2-22]

6) 痙攣

ONO-5163-■■■ 試験において、痙攣に分類された有害事象は認められなかった。 [表 2.7.4.2-20]

ONO-5163-■■■ 試験において、痙攣に分類された有害事象は認められなかった。 [表 2.7.4.2-47]

20120229 試験及び 20120230 試験では、痙攣発作について有害事象評価委員会が盲検下で評価した。 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績) 」において、有害事象評価委員会が評価した痙攣発作の発現率は、本薬群及びプラセボ群のいずれも 1.0% (本薬群 5/503 名, プラセボ群 5/513 名, 以下同順) であった [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.24] 。 また、痙攣に分類された有害事象の発現率は数値上、低く、両群間で同程度であった [0.8% (4/503 名) , 1.0% (5/513 名)] [表 2.7.4.2-22] 。

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

20120360 試験では、痙攣に分類された有害事象の発現率は数値上、低く、両群間で同程度であった [本薬群 0.9% (3/338 名), シナカルセト群 0.6% (2/341 名)] . [表 2.7.4.2-22]

7) 無形成骨

ONO-5163-■ 試験, ONO-5163-■ 試験, 「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」及び 20120360 試験において, 無形成骨に分類された有害事象は認められなかった [表 2.7.4.2-20, 表 2.7.4.2-22, 表 2.7.4.2-47] . なお, 国内外のいずれの試験でも骨生検は実施していない.

8) 本薬とシナカルセトの併用投与

本薬の臨床開発段階において, 本薬とシナカルセトの併用投与は検討していない. 培養細胞を用いたバイオアッセイのデータから, これらの薬剤を併せて細胞に添加した場合に, CaSR に対して相加的作用を示すことが示唆された. このことから, 本薬とシナカルセトの併用投与は, 低カルシウム血症の発現リスクを増大させる可能性があり, 重要な潜在的リスクであることから実施するべきではないと考えられる. また, 血清 Ca 濃度を低下させることが知られている他の薬剤を服薬している場合は, 本薬との併用に注意して投与し, 血清 Ca 濃度を定期的に測定することが必要と考えられる.

シナカルセトからの切替え時の安全性については, 2.5.5.9 シナカルセトから切替え時の安全性に示した.

9) 上部消化管障害

ONO-5163-■ 試験において, 上部消化管障害に関する有害事象は本薬群の 11.5% (9/78 名) 及びプラセボ群の 7.8% (6/77 名) に認められた [表 2.7.4.2-20] . 本薬群で発現率が最も高かった上部消化管障害に関する有害事象は, 嘔吐 [本薬群 5.1% (4/78 名), プラセボ群 0.0% (0/77 名)] であった. 上部消化管障害に関する副作用は本薬群の 6.4% [5/78 名; 嘔吐 3.8% (3/78 名), 悪心及び食欲減退が各 1.3% (1/78 名)] に認められたが, プラセボ群では認められなかった. 上部消化管障害に関する有害事象について, 重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセト対照試験) 4) (3) h] .

ONO-5163-■ 試験において, 上部消化管障害に関する有害事象は 29.5% (56/190 名) に認められ [表 2.7.4.2-47] , 程度はいずれも軽度又は中等度で, 発現率が最も高かった事象は, 嘔吐 9.5% (18/190 名) であった. 上部消化管障害に関する副作用は 2.6% [5/190 名; 嘔吐

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

1.1% (2/190 名) , 腹部不快感, 胃食道逆流性疾患, 悪心及び心窩部不快感が各 0.5% (1/190 名) (嘔吐及び悪心は同一被験者に発現)] であった。重篤な有害事象は, 胃食道逆流性疾患及び腹膜穿孔が各 0.5% (1/190 名) であったが, このうち, 腹膜穿孔と治験薬との因果関係は否定された。胃食道逆流性疾患は投与中止の原因となった有害事象であり, 副作用と判断され, 転帰は軽快であった。その他に, 重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 4) (3) a)] 。

10) 下部消化管障害

ONO-5163-■試験において, 下部消化管障害に関する有害事象は本薬群の 9.0% (7/78 名) 及びプラセボ群の 15.6% (12/77 名) に認められた [表 2.7.4.2-20] 。本薬群で発現率が最も高かった下部消化管障害に関する有害事象は, 下痢 [本薬群 3.8% (3/78 名) , プラセボ群 2.6% (2/77 名)] であった。下部消化管障害に関する副作用は本薬群の 1.3% (1/78 名; 腸炎) に認められたが, プラセボ群では認められなかった。下部消化管障害に関する有害事象について, 重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験 (プラセボ又はシナカルセット対照試験) 4) (3) i)] 。

ONO-5163-■試験において, 下部消化管障害に関する有害事象は 36.8% (70/190 名) に認められ [表 2.7.4.2-47] , 程度が高度の事象は出血性腸憩室及び大腸穿孔が各 0.5% (1/190 名) であり, 発現率が最も高かった事象は, 下痢 17.9% (34/190 名) であった。下部消化管障害に関する副作用は 3.2% [6/190 名; 下痢 1.6% (3/190 名) , 腹部不快感, 便秘, 痔出血及び軟便が各 0.5% (1/190 名) (便秘及び痔出血は同一被験者に発現)] に認められた。重篤な有害事象は, 出血性腸憩室, 痔核, 大腸穿孔及び腹膜穿孔が各 1/190 名 (0.5%) であり, いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち, 大腸穿孔は投与中止の原因となった有害事象であった。その他に, 重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 4) (3) a)] 。

11) 国内外の比較

本薬群で発現した留意すべき有害事象 (低カルシウム血症, 血清 Ca 濃度低下に伴う QT 間隔延長, 心不全の増悪, 過敏症及び infusion reaction, 心室性不整脈, 痙攣, 無形成骨) について, 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■試験) と海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (20120229 試験及び 20120230 試験の併合成績) 及び海外第Ⅲ相シナカルセット対照試験 (20120360 試験) との間で比較した。

(1) 低カルシウム血症

低カルシウム血症の発現率は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験で 1.3% (1/78 名) であったのに対し、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験ではそれぞれ 7.0% (35/503 名) 及び 5.0% (17/338 名) であり、海外第Ⅲ相試験で数値上、高かった。また、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少の発現率が本薬群で各 3.8% (3/78 名) であったのに対し、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験では血中カルシウム減少の発現率がそれぞれ 63.8% (321/503 名) 及び 68.9% (233/338 名) であり、海外第Ⅲ相試験で数値上、高かったが、血中カルシウム減少の有害事象の国内外の収集方法の違い（2.5.5.1.2.3 2））に起因するものと考えられた。国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも、低カルシウム血症の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験で症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象により投与中止に至った被験者は認められなかった。海外第Ⅲ相試験で低カルシウム血症に分類された有害事象により投与中止に至った被験者はいずれの試験でも 1.0% 以下であった。以上より、本薬群で発現した低カルシウム血症について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

(2) 血清 Ca 濃度低下に伴う QT 間隔延長

治験薬投与開始後の透析前 QTcF の実測値の最大値が 500 ms 超の被験者及び最大変化量が 60 ms 超の被験者は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験ではいずれも認められなかったが、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）ではそれぞれ 4.8% (24/503 名) 及び 1.2% (6/503 名) 認められた。しかしながら、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）では、QTc 間隔の延長と関連の可能性がある有害事象の発現率は、本薬群とプラセボ群で同程度であった。また、国内外のいずれの第Ⅲ相プラセボ対照試験でも、血清 Ca 濃度の低下と QTcF 間隔の延長との間に逆相関関係が示された。以上より、本薬群で発現した血清 Ca 濃度低下に伴う QT 間隔延長について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

(3) 心不全の増悪

心不全に分類された有害事象は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では認められなかった。海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験では、心不全に分類された有害事象（死亡に至った事象及び至らなかった事象の両方を含む）は、それぞれ 3.2% (16/503 名) 及び 3.0% (10/338 名) に認められたが、いずれの試験でも、心不全に分類された有害事象の発現と本薬の曝露との間に時間的な関連性は認められなかった。また、海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験では、心不

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

全による死亡がそれぞれ 0.2% (1/503 名) 及び 0.9% (3/338 名) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。以上より、本薬群で発現した心不全について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

(4) 過敏症及び infusion reaction

過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象の発現について、抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に検討した結果、国内外のいずれの第Ⅲ相プラセボ対照試験でも、抗 ONO-5163 抗体の発現状況（陰性、治験薬投与開始前から陽性、治験薬投与開始後に陽性）に起因する顕著な違いは認められなかった。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、重篤な有害事象は認められず、投与中止の原因となった有害事象は 1 名に発現した発疹であった。過敏症及び infusion reaction に分類された副作用の発現率も数値上、低かった。海外第Ⅲ相試験では、Amgen 社が定めた基準に基づいて評価した過敏症及び infusion reaction に関連する可能性のある事象において、アナフィラキシー型反応を示唆する重篤な事象は認められず、過敏症反応を示唆する非重篤な事象の発現率も数値上、低かった。以上より、本薬群で発現した過敏症及び infusion reaction について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

(5) 心室性不整脈

心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象、又はトルサード ド ポアント/QT 延長に分類された有害事象の発現率は、国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも 0.0~1.3% と数値上、低かった。以上より、本薬群で発現した心室性不整脈について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

(6) 痙攣

痙攣に分類された有害事象の発現率は、国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも 0.0~0.9% と数値上、低かった。以上より、本薬群で発現した痙攣について国内外で注目すべき差異はないと考えた。

(7) 無形成骨

無形成骨に分類された有害事象は、国内外のいずれの第Ⅲ相試験でも認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.4.6 器官別又は症候群別有害事象

2.5.5.4.6.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■試験)

いずれかの投与群で SOC 別の発現率が 10%以上の有害事象は、「感染症および寄生虫症」 [本薬群 30.8% (24/78 名), プラセボ群 31.2% (24/77 名), 以下同順], 「胃腸障害」 [19.2% (15/78 名), 15.6% (12/77 名)], 「筋骨格系および結合組織障害」 [14.1% (11/78 名), 11.7% (9/77 名)] 及び「傷害, 中毒および処置合併症」 [9.0% (7/78 名), 20.8% (16/77 名)] であった。 [表 2.7.4.2-23]

SOC 別の副作用は, 本薬群では「胃腸障害」が 7.7% (6/78 名), 「臨床検査」が 6.4% (5/78 名), 「代謝および栄養障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各 2.6% (2/78 名), 「心臓障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 1.3% (1/78 名) に認められた。プラセボ群では「胃腸障害」, 「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 1.3% (1/77 名) に認められた。 [表 2.7.4.2-23]

2.5.5.4.6.2 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■試験)

SOC 別の発現率が 10%以上の有害事象は, 「感染症および寄生虫症」が 72.1% (137/190 名), 「胃腸障害」が 47.9% (91/190 名), 「傷害, 中毒および処置合併症」が 43.7% (83/190 名), 「筋骨格系および結合組織障害」が 31.1% (59/190 名), 「皮膚および皮下組織障害」が 27.4% (52/190 名), 「臨床検査」が 21.6% (41/190 名), 「神経系障害」が 18.4% (35/190 名), 「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」が 12.1% (23/190 名), 「眼障害」が 11.1% (21/190 名), 「血管障害」が 10.0% (19/190 名) であった。 [表 2.7.4.2-50]

SOC 別の発現率が 2%以上 (4 名以上に発現) の副作用は, 「臨床検査」が 18.9% (36/190 名), 「胃腸障害」が 5.3% (10/190 名), 「神経系障害」が 2.6% (5/190 名) であった。 [表 2.7.4.2-50]

2.5.5.4.6.3 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)

いずれかの投与群で SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は, 「臨床検査」 [本薬群 66.6% (335/503 名), プラセボ群 18.3% (94/513 名), 以下同順], 「胃腸障害」 [32.2% (162/503 名), 25.9% (133/513 名)] 及び「感染症および寄生虫症」 [30.4% (153/503 名), 27.9% (143/513 名)] であった。 [表 2.7.4.2-24]

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.4.6.4 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

いずれかの投与群で SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は、「臨床検査」[本薬群 70.7% (239/338 名), シナカルセト群 62.2% (212/341 名), 以下同順] 及び「胃腸障害」[36.4% (123/338 名), 41.1% (140/341 名)] であった。 [表 2.7.4.2-25]

2.5.5.5 臨床検査値

ONO-5163-■■■ 試験において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査 (MedDRA SOC) に分類される有害事象は、本薬群では血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少が各 3.8% (3/78 名) であり、プラセボ群では認められなかった [表 2.7.4.2-2]。臨床検査 (MedDRA SOC) に分類される副作用は、本薬群では補正カルシウム減少が 3.8% (3/78 名) 及び血中カルシウム減少が 2.6% (2/78 名) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。 [2.7.4.3.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (ONO-5163-■■■ 試験)]

ONO-5163-■■■ 試験において、発現率が 2%以上の臨床検査 (MedDRA SOC) に分類される有害事象は、補正カルシウム減少が 10.0% (19/190 名), 血中カルシウム減少が 8.4% (16/190 名), 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2.1% (4/190 名) であった [表 2.7.4.2-27]。臨床検査 (MedDRA SOC) に分類される副作用は、補正カルシウム減少が 9.5% (18/190 名), 血中カルシウム減少が 8.4% (16/190 名), 尿量減少が 1.1% (2/190 名), 心電図 ST 部分下降が 0.5% (1/190 名) であった。 [2.7.4.3.4 国内第Ⅲ相長期投与試験 (ONO-5163-■■■ 試験)]

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 (併合成績)」において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査 (MedDRA SOC) に分類される有害事象は、血中カルシウム減少 [本薬群 63.8% (321/503 名), プラセボ群 10.1% (52/513 名)] であり、プラセボ群よりも本薬群で発現率が数値上、高かった。 [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.12]

20120360 試験において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査 (MedDRA SOC) に分類される有害事象は、血中カルシウム減少 [本薬群 68.9% (233/338 名), シナカルセト群 59.8% (204/341 名)] であり、シナカルセト群よりも本薬群で発現率が数値上、高かった。 [5.3.5.3-2 (Integrated Summary of Safety) Table 6.13]

以上より、国内外のいずれの試験においても、臨床検査の有害事象のうち血清 Ca 濃度低下に関連する有害事象の発現率が本薬群で数値上、高かった。血清 Ca 濃度低下は本薬のリスクと考えられることから、血清 Ca 濃度低下に関して検討した結果を 2.5.5.5.1 血清 Ca 濃度に示した。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.5.1 血清 Ca 濃度

ONO-5163-■■■試験では、血清 cCa 濃度（治療期中の最低値、以下同様）が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は、両群ともいなかった。血清 cCa 濃度が 7.5, 8.0 及び 8.4 mg/dL 未満となった被験者は、本薬群ではそれぞれ 14/78 名 (17.9%)、46/78 名 (59.0%) 及び 68/78 名 (87.2%) であり、プラセボ群ではそれぞれ 0/77 名 (0.0%)、4/77 名 (5.2%) 及び 11/77 名 (14.3%) であった。[表 2.7.4.3-1]

ONO-5163-■■■試験では、血清 cCa 濃度が 7.0, 7.5, 8.0 及び 8.4 mg/dL 未満となった被験者は、それぞれ 2/190 名 (1.1%)、41/190 名 (21.6%)、127/190 名 (66.8%) 及び 164/190 名 (86.3%) であった。[表 2.7.4.3-4]

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では、ベースライン後の血清 Ca 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合 [本薬群 7.6% (38/499 名)、プラセボ群 3.1% (16/511 名)、以下同順]、7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合 [27.1% (135/499 名)、5.5% (28/511 名)]、及び 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合 [78.6% (392/499 名)、19.4% (99/511 名)] は、いずれもプラセボ群よりも本薬群で数値上、高かった。[表 2.7.4.3-2]

20120360 試験では、ベースライン後の血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合 [本薬群 82.7% (278/336 名)、シナカルセト群 72.7% (245/337 名)、以下同順] は、シナカルセト群よりも本薬群で数値上、高かったものの、7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合 [8.6% (29/336 名)、9.5% (32/337 名)]、及び 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合 [26.5% (89/336 名)、26.7% (90/337 名)] は投与群間で同程度であり [表 2.7.4.3-3]、臨床的に意味のある血清 Ca 濃度低下 (7.5 mg/dL 未満への低下) が認められた被験者の割合は両群間で類似していた。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験では、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、体重、12 誘導心電図について評価した。「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数及び心電図について評価した。なお、体重については、「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」を構成する個々の臨床試験（20120229 試験及び 20120230 試験）では評価したが、併合解析を実施しなかったため、個々の臨床試験成績を示した。20120360 試験では、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）及び体重について評価した。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

2.5.5.6.1 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数

ONO-5163-XXXX試験では，治験薬投与開始後の各時点におけるベースラインからのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の平均変化量は本薬群及びプラセボ群ともに小さく，一定の変動傾向は認められなかった． [表 2.7.4.7-45]

ONO-5163-XXXX試験では，治験薬投与開始後の各時点におけるベースラインからのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の平均変化量は小さく，一定の変動傾向は認められなかった． [表 2.7.4.7-51]

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，本薬群とプラセボ群で同程度であった． [表 2.7.4.7-46，表 2.7.4.7-47，表 2.7.4.7-48]

20120360 試験では，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，本薬群とシナカルセト群で同程度であった． [表 2.7.4.7-49，表 2.7.4.7-50]

以上より，本薬の臨床開発段階において，本薬投与後の血圧及び脈拍数に臨床上問題となる変動は認められなかった．

2.5.5.6.2 体重

ONO-5163-XXXX試験では，治験薬投与開始 85 日目透析後におけるベースラインからの体重の平均変化量は本薬群及びプラセボ群ともに小さく，一定の変動傾向は認められなかった [表 2.7.4.7-57]．また，すべての被験者で臨床的に意味のある異常変動は認められなかった．

ONO-5163-XXXX試験では，治験薬投与開始後の各時点（治験薬投与開始 85，169，253，337 及び 365 日目透析後）におけるベースラインからの体重の平均変化量は小さく，一定の変動傾向は認められなかった [表 2.7.4.7-61]．また，すべての被験者で臨床的に意味のある異常変動は認められなかった．

20120229 試験及び 20120230 試験のいずれでも，体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，本薬群とプラセボ群で同程度であった． [表 2.7.4.7-58，表 2.7.4.7-59]

20120360 試験では，体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，本薬群とシナカルセト群で同程度であった． [表 2.7.4.7-60]

以上より，本薬の臨床開発段階において，本薬投与後の体重に臨床上問題となる変動は認められなかった．

2.5.5.6.3 心電図

ONO-5163-■試験では、治験薬投与開始 29, 57 及び 85 日目透析前の QTcB の実測値が 500 ms 超の被験者の割合は、本薬群でそれぞれ 2.9% (2/69 名), 3.1% (2/64 名) 及び 2.9% (2/70 名), プラセボ群で 2.9% (2/69 名), 3.2% (2/63 名) 及び 1.6% (1/62 名) と、両群に大きな違いはなかった。治験薬投与開始 29, 57 及び 85 日目透析前の QTcF の実測値が 500 ms 超の被験者は両群ともに認められなかった。治験薬投与開始 29, 57 及び 85 日目透析前の QTcF の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者の割合は本薬群でそれぞれ 7.8% (5/64 名), 13.1% (8/61 名) 及び 7.7% (5/65 名), プラセボ群でそれぞれ 0.0% (0/66 名), 1.6% (1/63 名) 及び 4.9% (3/61 名) であり、プラセボ群よりも本薬群で数値上、高かったが、60 ms 超の被験者は両群ともに認められなかった。QTcB の変化量についても QTcF と同様の結果であった。[表 2.7.4.7-64]

ONO-5163-■試験では、治験薬投与開始後の各時点（治験薬投与開始 29, 57, 85, 141, 197, 253, 309 及び 365 日目透析前）の QTcB 又は QTcF の実測値が 500 ms 超の被験者は認められなかった。QTcB の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者の割合は、治験薬投与開始 29, 57, 85, 141, 197, 253, 309 及び 365 日目透析前でそれぞれ 7.6% (13/172 名), 7.1% (12/170 名), 4.3% (7/162 名), 9.3% (15/161 名), 8.2% (13/158 名), 9.2% (14/153 名), 8.0% (12/150 名) 及び 5.5% (8/146 名) であった。QTcF の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者の割合は、治験薬投与開始 29, 57, 85, 141, 197, 253, 309 及び 365 日目透析前でそれぞれ 4.7% (8/172 名), 3.5% (6/170 名), 4.9% (8/162 名), 7.5% (12/161 名), 5.7% (9/158 名), 7.2% (11/153 名), 6.0% (9/150 名) 及び 6.8% (10/146 名) であった。QTcB の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は、治験薬投与開始 309 及び 365 日目透析前でそれぞれ 0.7% (1/150 名) 及び 1.4% (2/146 名) であったが、その他の時点（治験薬投与開始 29, 57, 85, 141, 197 及び 253 日目透析前）では認められなかった。QTcF の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は、治験薬投与開始 57, 197, 253 及び 309 日目透析前でそれぞれ 0.6% (1/170 名), 0.6% (1/158 名), 0.7% (1/153 名) 及び 0.7% (1/150 名) であったが、その他の時点（治験薬投与開始 29, 85, 141 及び 365 日目透析前）では認められなかった。[表 2.7.4.7-67]

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では、ベースライン後の透析前 QTcF の実測値の最大値について、450 ms 超 480 ms 以下の被験者の割合 [本薬群 28.4% (143/503 名), プラセボ群 18.7% (96/513 名), 以下同順], 480 ms 超 500 ms 以下の被験者の割合 [7.2% (36/503 名), 5.5% (28/513 名)], 及び 500 ms 超の被験者の割合 [4.8% (24/503 名), 1.9% (10/513 名)] は、プラセボ群よりも本薬群で数値上、高かった [表 2.7.4.7-65]。透

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

析前の QTcF の最大変化量について、30 ms 超 60 ms 以下の被験者の割合 [19.7% (99/503 名) , 5.7% (29/513 名)] 及び 60 ms 超の被験者の割合 [1.2% (6/503 名) , 0.0% (0/513 名)] も、プラセボ群よりも本薬群で数値上、高かった。QTcB についても QTcF と同様の結果であった [表 2.7.4.7-66] .

以上より、国内外のいずれの試験においても、QT 間隔延長が認められた被験者の割合はプラセボ群よりも本薬群で数値上、高かった。2.5.5.4.5.3 留意すべき有害事象 2) に示したとおり、血清 Ca 濃度低下と QT 間隔延長には逆相関関係が示され、QT 間隔延長が認められた被験者の割合がプラセボ群よりも本薬群で数値上、高かったことから、血清 Ca 濃度低下に伴う QT 間隔延長は重要な特定されたリスクであると考ええる。

2.5.5.7 安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討

国内第Ⅲ相試験 (ONO-5163-■ 試験, ONO-5163-■ 試験) の有害事象及び副作用の発現率に対して、層別因子によるサブグループ解析を行った。また、上部消化管障害、下部消化管障害、症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象についても、同様に解析を行った。両試験で解析に用いた層別因子は、人口統計学的変数 (性別、年齢など)、患者特性 (透析歴など)、有効性評価項目の基準値 (血清 iPTH 濃度、血清 cCa 濃度など)、併用薬 (リン吸着剤、カルシウム製剤、活性型ビタミン D 製剤)、治験薬の用量に関する項目及び抗 ONO-5163 抗体の発現状況とした。

ONO-5163-■ 試験では、特定の背景因子のサブグループで有害事象発現率が明らかに高い傾向は認められなかった [表 2.7.4.7-68] . 上部消化管障害、下部消化管障害に関する有害事象、並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象発現率については、検討したほとんどのサブグループ解析において、本薬群とプラセボ群で同程度であった [表 2.7.4.7-69～表 2.7.4.7-71] .

ONO-5163-■ 試験では、特定の背景因子のサブグループで有害事象発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。また、上部消化管障害、下部消化管障害に関する有害事象、並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象発現率についても、特定の背景因子のサブグループで明らかに高い傾向は認められなかった。 [表 2.7.4.7-72～表 2.7.4.7-75]

2.5.5.8 長期投与時の安全性

長期投与時の安全性について、ONO-5163-■ 試験, 20120231 試験, 20130213 試験及び「海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (併合成績)」の結果から検討した。

ONO-5163-■ 試験は、血液透析下の SHPT 患者を対象に、本薬を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討することを目的とした国内第Ⅲ相長期投与試験である。本薬は

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

5 mg を開始用量とし、血清 iPTH 濃度を 60~240 pg/mL の範囲で維持することを目標に 2.5~15 mg の範囲にて調節した。安全性の解析対象集団とした Safety Set (SAF) は、190 名であった。有害事象は 96.8% (184/190 名) に、副作用は 27.9% (53/190 名) に認められた (表 2.5.5.4-2)。死亡は 1.1% (2/190 名) に、重篤な有害事象は 14.7% (28/190 名) に、重篤な副作用は 2.1% (4/190 名) に認められた。投与中止の原因となった有害事象は 7.4% (14/190 名) で、副作用は 3.2% (6/190 名) であった。また、有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に、曝露期間に伴う上昇傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 1) (1)]。血清 cCa 濃度 (治療期中の最低値) が 7.0, 7.5, 8.0 及び 8.4 mg/dL 未満となった被験者は、それぞれ 2/190 名 (1.1%)、41/190 名 (21.6%)、127/190 名 (66.8%) 及び 164/190 名 (86.3%) であった。詳細は、2.5.5.4 有害事象及び 2.5.5.5 臨床検査値に示した。

20120231 試験は、血液透析下の SHPT 患者 (20120229 試験, 20120230 試験及び 20120359 試験からの長期継続投与) を対象に、本薬を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討することを主要目的とした、海外第Ⅲ相長期継続投与試験である。本薬は 5 mg を開始用量とし、血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下に維持すること (ただし 2 回連続で 100 pg/mL を下回らないこと) を目標に 2.5~15 mg の範囲にて用量を調節した。安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 890 名であった。有害事象は 89.8% (799/890 名, 曝露期間で調整した発現率: 356.9/100 人年) に認められた [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験)]。発現率が 5% 超の有害事象は、血中カルシウム減少が 43.3% (385/890 名, 69.1/100 人年)、下痢が 10.8% (96/890 名, 12.2/100 人年)、嘔吐が 10.4% (93/890 名, 11.8/100 人年)、悪心が 9.6% (85/890 名, 10.7/100 人年)、筋痙縮が 8.9% (79/890 名, 9.9/100 人年)、低血圧が 8.4% (75/890 名, 9.3/100 人年)、動静脈瘻部位合併症が 7.6% (68/890 名, 8.5/100 人年)、高血圧が 7.3% (65/890 名, 8.1/100 人年)、上気道感染及び高カリウム血症が各 6.3% (56/890 名, 6.9/100 人年)、咳嗽が 6.2% (55/890 名, 6.8/100 人年)、頭痛が 6.0% (53/890 名, 6.5/100 人年)、背部痛及び呼吸困難が各 5.6% (50/890 名, 6.1/100 人年)、関節痛が 5.5% (49/890 名, 6.0/100 人年)、四肢痛が 5.3% (47/890 名, 5.8/100 人年)、転倒が 5.1% (45/890 名, 5.5/100 人年) であった。死亡に至った有害事象は 5.7% (51/890 名, 6.1/100 人年) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。2 名 (0.2%) 以上に認められた死亡に至った有害事象は、心停止が 9/890 名 (1.0%, 1.1/100 人年)、心肺停止、心室細動、突然死及び敗血症が各 3/890 名 (0.3%, 0.4/100 人年)、急性心筋梗塞、心不全及び敗血症性ショックが各 2/890 名 (0.2%, 0.2/100 人年) であった。重篤な有害事象は 40.0% (356/890 名, 55.4/100 人年) に認められた。発現率が 1.5% 以上の重篤な有害事象は、高カリウム血症が 3.3% (29/890 名, 3.5/100 人年)、うっ血性心不全が 2.0% (18/890

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

名, 2.2/100 人年), 肺炎, 敗血症及び水分過負荷が各 1.7% (15/890 名, 1.8/100 人年), 心房細動, 蜂巣炎及び動静脈瘤部位合併症が各 1.5% (13/890 名, 1.6/100 人年) であった. 投与中止の原因となった有害事象は 4.6% (41/890 名, 4.9/100 人年) に認められた. 2 名 (0.2%) 以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は, 心停止が 4/890 名 (0.4%, 0.5/100 人年), 悪心, 嘔吐, 蜂巣炎, 低カルシウム血症及び痙攣発作が各 2/890 名 (0.2%, 0.2/100 人年) であった. ベースライン後の血清 cCa 濃度 (治療期中の最低値) が 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 52.1% (464/890 名), 7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 14.7% (131/890 名), 7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は 6.4% (57/890 名) であった [2.7.4.3.5 海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (20120231 試験)] .

20130213 試験は, 血液透析下の SHPT 患者 (20120231 試験, 20120334 試験及び 20120360 試験からの長期継続投与) を対象に, 本薬を最長約 2.5 年間投与したときの安全性及び忍容性を検討することを主要目的とした, 海外第Ⅲ相長期継続投与試験である. 本薬は親試験の最終投与時と同用量 (親試験が 20120360 試験の場合は 2.5 mg 又は 5 mg) を開始用量とし, 血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度に基づく治験担当医師の判断で, 血清 iPTH 濃度が基準値上限の 2 倍以上 9 倍以下を維持するように, 2.5~15 mg の範囲にて用量を調節した. 安全性の解析対象集団とした Full Analysis Set (FAS) は, 中間解析のためのデータカットオフ時点 (20██ 年 █ 月 █ 日) で 538 名であった. 有害事象は 38.5% (207/538 名, 曝露期間で調整した発現率: 238.8/100 人年) に認められた [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験)] . 被験者全体で発現率の高かった有害事象は, 順に, 血中カルシウム減少が 8.6% (46/538 名, 39.5/100 人年), 下痢が 2.6% (14/538 名, 11.4/100 人年) 及び高血圧が 2.2% (12/538 名, 9.7/100 人年) であった. 死亡に至った有害事象は 4/538 名 (0.7%, 3.2/100 人年) に認められ, いずれの事象も本薬との因果関係は否定された. 重篤な有害事象は, 10.4% (56/538 名, 47.9/100 人年) に認められた. 3 名 (0.6%) 超に認められた重篤な有害事象は, 肺炎が 5/538 名 (0.9%, 4.0/100 人年), 失神が 4/538 名 (0.7%, 3.2/100 人年), 敗血症が 3/538 名 (0.6%, 2.4/100 人年) であった. 投与中止の原因となった有害事象は 0.9% (5/538 名, 4.0/100 人年) に認められた. その内訳は, 悪心及び嘔吐が各 3/538 名 (0.6%, 2.4/100 人年), 不安及び上腹部痛が各 1/538 名 (0.2%, 0.8/100 人年) であった. 本試験の治験薬投与開始後 6 カ月までに, 血清 cCa 濃度 (治療期中の最低値) が 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 39.7% (191/538 名), 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 2.5% (12/538 名) であった [2.7.4.3.6 海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (20130213 試験)] .

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (併合成績)」は, 2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験で述べたように, 海外第Ⅲ相試験 4 試験 (20120229 試験, 20120230 試験, 20120360 試験及び 20120359 試験) から移行した被験者の集団を対象に, 20120231 試験及び 20130213 試験

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

で得られた中間解析時点までのデータを併合解析した。安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 1289 名であった。有害事象は 73.4% (946/1289 名, 曝露期間で調整した発現率: 300.1/100 人年) に認められた [2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験 (長期投与試験)]。最も多く認められた有害事象は, 血中カルシウム減少が 31.0% (400/1289 名, 60.9/100 人年) であった。その他に発現率が 5% 超の有害事象は, 下痢が 7.8% (100/1289 名, 11.6/100 人年), 悪心及び嘔吐が各 7.0% (90/1289 名, 10.3/100 人年), 筋痙縮が 6.1% (79/1289 名, 9.0/100 人年), 高血圧が 5.5% (71/1289 名, 8.0/100 人年), 動静脈瘻部位合併症及び低血圧が各 5.2% (67/1289 名, 7.6/100 人年) であった。死亡に至った有害事象は 3.6% (47/1289 名, 5.1/100 人年) に認められた。2 名 (0.2%) 以上に認められた死亡に至った有害事象は, 心停止が 9/1289 名 (0.7%, 1.0/100 人年), 敗血症, 突然死及び心室細動が各 3/1289 名 (0.2%, 0.3/100 人年), 心不全, 心肺停止, 脳出血及び敗血症性ショックが各 2/1289 名 (0.2%, 0.2/100 人年) であった。重篤な有害事象は 29.2% (376/1289 名, 51.2/100 人年) に認められた。発現率が 1% 超の重篤な有害事象は, 高カリウム血症が 2.2% (28/1289 名, 3.1/100 人年), 肺炎が 1.6% (20/1289 名, 2.2/100 人年), うっ血性心不全が 1.5% (19/1289 名, 2.1/100 人年), 失神が 1.2% (15/1289 名, 1.6/100 人年), 水分過負荷, 敗血症及び蜂巣炎が各 1.1% (14/1289 名, 1.5/100 人年) であった。投与中止の原因となった有害事象は 3.0% (39/1289 名, 4.3/100 人年) に認められた。2 名 (0.2%) 以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は, 悪心が 5/1289 名 (0.4%, 0.5/100 人年), 心停止及び嘔吐が各 4/1289 名 (0.3%, 0.4/100 人年), 蜂巣炎及び低カルシウム血症が各 2/1289 名 (0.2%, 0.2/100 人年) であった。「海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (併合成績)」の開始後 6 カ月までに, 血清 cCa 濃度 (治療期中の最低値, 以下同様) が 7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は 3.4% (43/1289 名, 9.3/100 人年), 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 12.4% (158/1289 名, 36.2/100 人年), 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 55.9% (710/1289 名, 251.0/100 人年) であった [2.7.4.3.7 海外第Ⅲ相長期継続投与試験 (併合成績)]。開始後 12 カ月までに, 血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は 4.2% (53/1289 名, 7.3/100 人年), 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 15.0% (191/1289 名, 28.8/100 人年), 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 61.7% (784/1289 名, 211.1/100 人年) であった。開始後 18 カ月までに, 血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は 4.3% (54/1289 名, 7.1/100 人年), 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 15.2% (193/1289 名, 28.1/100 人年), 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 62.4% (792/1289 名, 210.1/100 人年) であった。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

以上、本薬の長期投与時の安全性について、12週間投与試験（ONO-5163-■試験）又は26週間投与試験〔海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）〕との比較検討及び投与時期別の有害事象の発現状況について検討した結果、遅発性の有害事象や有害事象が重症化する傾向は認められなかった。また、本薬の長期投与時に認められた血清 cCa 濃度低下は、大部分が 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満の範囲であり、発現時期に偏りがなかった。

2.5.5.9 シナカルセトから切替え時の安全性

20120359 試験は、血液透析下の SHPT 患者を対象に、シナカルセト（固定用量）の 1 日 1 回経口投与から本薬 5 mg の週 3 回、4 週間、透析回路静脈側ルートより投与へ切り替えた被験者の安全性の評価を主要目的とした、非盲検デザインによる海外第Ⅲ相試験である。シナカルセトの wash out 期間は 7 日間とした。また、主な選択基準として、wash out 期の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の患者を設定した。安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 148 名、主要評価項目及び副次評価項目の解析対象集団とした FAS は 147 名であった。治療期の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 0.7%（1/147 名）であり、8.3 mg 未満となった被験者の割合は 15.6%（23/147 名）であった。低カルシウム血症は認められなかった。有害事象は 48.6%（72/148 名）に認められ、発現率が最も高かった有害事象は血中カルシウム減少が 3.4%（5/148 名）であった。重篤な有害事象は 11.5%（17/148 名）に認められ、このうち 2 名（1.4%）以上に認められた事象は肺炎が 2/148 名（1.4%）であった。投与中止の原因となった有害事象は 1.4%（2/148 名）に認められた。死亡に至った有害事象は胆道性敗血症が 0.7%（1/148 名）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.3 第Ⅲ相試験〔海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験）〕〕。

以上より、シナカルセトからの本薬への切替え時の安全性に大きな問題はないと判断した。

2.5.5.10 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク

これまでに本薬の過量投与は報告されていない。本薬の臨床開発段階で用いられた最大用量は、単回投与では 60 mg、反復投与では 22.5 mg の週 3 回、透析終了時投与であり（いずれも血液透析下の SHPT 患者を対象とした海外試験）、忍容性が確認されている。なお、国内試験で用いられた最大用量は、単回投与では 20 mg、反復投与では 15 mg の週 3 回、透析終了時投与であり（いずれも血液透析下の SHPT 患者を対象とした臨床試験）、安全性に問題はなく、忍容性が確認された。

本薬の過量投与は、症候性又は無症候性の血清 Ca 濃度低下を発現させると考えられる。過量投与された場合には、低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、適切な処置を行うこ

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

とが必要と考えられる。なお、本薬は血液透析により除去されるが、血液透析が過量投与の処置として有用であるかは検討していない。

本薬の依存症及び乱用の可能性は、CaSR 作動活性の作用機序から、シナカルセトと同様に低いと考えられる。本薬は、膜透過性が低く、トランスポーターの基質でもないため、血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられ、安全性薬理試験又は反復投与毒性試験でも、中枢神経系への直接的な影響は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-■■■試験、ONO-5163-■■■試験）及び「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」において、SOCが「神経系障害」の有害事象について検討した結果、本薬が中枢神経系に対する刺激又は鎮静作用に起因すると考えられる事象（多幸気分、高度の覚醒又は鎮静など）を誘発する傾向はなかった。また、本薬は、医療従事者が透析回路の静脈側ルートより投与することによってのみ使用可能な薬剤であり、依存症及び乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

血液透析下の SHPT 患者を対象に、本薬の離脱症状及び反跳現象の評価を目的とした試験は実施していない。したがって、離脱症状及び反跳現象については通常の医薬品安全性監視活動を通じて市販後に調査する必要があると考える。

2.5.5.11 市販後データ

本薬は国内、海外のいずれにおいても未承認であり、市販後データはない。

2.5.5.12 安全性のまとめ

評価資料である国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■■■試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■■■試験）において、血液透析下の日本人 SHPT 患者を対象として、本薬（開始用量 5 mg、2.5～15 mg の範囲で用量調節）を週 3 回、それぞれ 12 週間投与及び 52 週間長期投与したときの安全性に大きな問題はないと判断した。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■■■試験）では、有害事象は本薬群で 65.4%、プラセボ群で 72.7%に認められた。本薬群で発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎及び嘔吐であった。治験期間中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群で 2.6%に認められ、プラセボ群では認められなかった。本薬群で認められた重篤な有害事象は脳梗塞及び血腫であった。投与中止の原因となった有害事象は本薬群で 2.6%に認められ、プラセボ群では認められなかった。本薬群で認められた投与中止の原因となった有害事象は脳梗塞及び発疹であった。国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■■■試験）では、有害事象は 96.8%に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、下痢、挫傷、補正カルシウム減少、嘔吐、創傷、血中カルシウム減少、背部痛、処置による低血圧、便秘、擦過傷、接触性皮膚炎、湿疹、回転性めまい、胃腸炎及び四肢痛であった。死亡に至った有害事象は 2 名

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

(1.1%)に認められ、突然死及び脳幹出血であった。このうち、突然死は副作用と判断された。重篤な有害事象は14.7%であり、このうち2名以上に認められた事象は、シャント閉塞及び肝細胞癌であった。投与中止の原因となった有害事象は7.4%に認められ、肝細胞癌、心筋梗塞、胃食道逆流性疾患、大腸穿孔、突然死、リステリア菌性髄膜炎、低カルシウム血症、カルチノイド腫瘍、肺腺癌、脳幹出血、アルツハイマー型認知症、ジスキネジア、橋本脳症、鼻出血及び大動脈解離であった。

本薬群で認められた有害事象（有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止の原因となった有害事象、留意すべき有害事象）について、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■試験）と参考資料である海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験と 20120230 試験の併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）との間で比較した結果、注目すべき差異は認められなかった。また、海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）では、本薬群とシナカルセト群の有害事象に、注目すべき差異は認められなかった。

症候性低カルシウム血症及び関連の可能性のある有害事象は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■試験）では、本薬群で10.3%、プラセボ群で6.5%に認められ、程度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象について、重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■試験）では27.9%に認められ、程度はいずれも軽度又は中等度であった。このうち重篤な有害事象はうっ血性心不全が1名（0.5%）であり、治験薬との因果関係は否定された。投与中止の原因となった有害事象は低カルシウム血症が1名（0.5%）であり、副作用と判断された。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■試験）では、透析前のQTcFの実測値が500 ms超の被験者又は変化量が60 ms超の被験者のいずれも、両群ともに認められなかった。また、いずれの投与群でも透析前のQTcFと血清cCa濃度には弱い逆相関関係が示され、血清Ca濃度の低下に起因し、QTcFの延長が認められたものと考えられた。国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■試験）では、透析前のQTcFの実測値が500 ms超の被験者は認められなかった。60 ms超のQTcF延長が治験薬投与開始57, 197, 253及び309日目透析前に各1名で認められたが、一過性であった。透析前のQTcFと血清cCa濃度には弱い逆相関関係が示され、血清Ca濃度の低下に起因し、QTcFの延長が認められたものと考えられた。

心不全に分類された有害事象は、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■試験）では認められなかった。国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■試験）では、2名（1.1%）にうっ血性心不全が認められた。いずれも、程度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、投与中止の原因となった有害事象ではなかった。このうち、1名は重篤と判断された。

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

過敏症又は infusion reaction に分類された有害事象について、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■■■試験）では、重篤な有害事象は認められなかったが、本薬群の1名に投与中止の原因となった副作用として発疹が認められた。当該被験者は、抗ONO-5163抗体が治験薬投与開始前から陽性の被験者であった。国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■■■試験）では、1名に死亡に至った有害事象かつ投与中止の原因となった有害事象として突然死が認められた。当該被験者は治験薬投与の3日後に死亡し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の長期投与時の安全性について、国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■■■試験）及び海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231試験、20130213試験、及びこれらの併合成績）の安全性成績から検討した結果、これらの長期投与試験では、12週間投与試験〔国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■■■試験）〕又は26週間投与試験〔海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）〕と比較して安全性上の新たな問題は認められなかった。

海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359試験）においてシナカルセトから本薬への切替え時の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本薬は、CaSR 作動薬に分類される薬剤であり、副甲状腺に存在する CaSR に作用して PTH 分泌を抑制する作用を有する。血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内臨床試験において、血清 iPTH 濃度が CKD-MBD 診療ガイドラインの管理目標値の範囲となった患者の割合は、プラセボ群と比較して有意に高かった。

透析患者における SHPT 治療において、異所性石灰化に伴う心血管系障害の発症及び進展防止の観点から、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を管理しながら、副甲状腺機能を制御することが重要とされている^{5) 6)}。本薬は、血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内の臨床試験において、血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下作用が確認された。

透析患者は多くの経口剤（リン吸着剤や降圧剤など）を服薬している場合が多いが、本薬は、透析終了時に透析回路を介して確実に投与できる注射剤であり、服薬負担が軽減され、かつ服薬コンプライアンスの影響を受けないため投薬管理が容易になる。

以下に、国内外で実施された非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき、本薬のベネフィットとリスクについてまとめた。

2.5.6.1 ベネフィット

1) 本薬は血液透析下の SHPT 患者において血清 iPTH 濃度を低下させる。

血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-■■■試験）にお

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

いて、治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が CKD-MBD 診療ガイドラインの管理目標値の範囲（60～240 pg/mL）となった患者の割合は、本薬群で 59.0%（46/78 名）であり、プラセボ群の 1.3%（1/77 名）より有意に高く（層別 Mantel-Haenszel 検定, $p < 0.0001$ ）、本薬の有効性が検証された。また、治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合は、本薬群で 76.9%（60/78 名）であり、プラセボ群の 5.2%（4/77 名）より有意に高く（層別 Mantel-Haenszel 検定, $p < 0.0001$ ）、本薬の血清 iPTH 濃度低下作用が確認された。

人口統計学的特性、投与開始時の併用治療状況並びにスクリーニング検査時の背景因子による層別解析の結果から、これらの因子の本薬の有効性に対する影響は示唆されなかった。本薬の血清 iPTH 濃度低下作用について、スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（500 pg/mL 未満, 500 pg/mL 以上 700 pg/mL 未満及び 700 pg/mL 以上）で層別解析した結果、治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合はそれぞれ 76.2%（32/42 名）、78.3%（18/23 名）及び 76.9%（10/13 名）であり、本薬は治験薬投与開始前の血清 iPTH 濃度に関わらず一貫した血清 iPTH 濃度の低下作用を示した。

2) 本薬は有効性が減弱することなく血清 iPTH 濃度を CKD-MBD 診療ガイドラインの管理目標値の範囲内にコントロールできる。

血液透析下の SHPT 患者を対象とした非盲検非対照の第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-■■■試験）において、治験薬投与開始後より血清 iPTH 濃度が CKD-MBD 診療ガイドラインの管理目標値の範囲となった患者の割合は増加し、治験薬投与開始 365 日目時点においても低下することなく維持された。

3) 本薬は血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を低下させる。

血清 Ca 濃度や血清 P 濃度の高い状態が持続すると心血管の石灰化を引き起こし、生命予後に影響を与えることが知られており^{5) 6)}、そのリスク軽減のために血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を適切に管理することが重要である。既存の SHPT 治療薬である活性型ビタミン D 製剤では血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を増加させることから、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度が高い患者では十分な用量を投与できない場合や中止せざるを得ない場合がある⁸⁾。ONO-5163-■■■試験及び ONO-5163-■■■試験において、本薬の血清 iPTH 濃度低下作用に加えて、血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下作用が確認された。

4) 本薬は透析終了時に透析回路静脈側に注入する注射剤であり、服薬負担が軽減され、か

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

つ投薬管理が容易となる。

透析患者では合併症などの治療のために、リン吸着剤や降圧剤など平均 7.2 種類の薬剤を服用（特にリン吸着剤では 1 日最大用量では 30 カプセルの服用を要するなど）しており^{4) 12) 23)}、服薬負担が課題となっている。実際に透析患者（200 名）を対象とした透析治療に関する意識調査では、服薬が日常生活で負担になっていると回答した患者は 36.0%であったとの調査結果が報告されている²⁴⁾。負担と感ずる理由として「薬の量が多い」が 63.9%と最も多く、「薬を飲み続けること」を負担と感ずている患者も 54.2%と多い結果であった。また、慢性腎不全の治療のために医療機関を受診している 20～80 代の患者（347 名）を対象とした CKD-MBD に関する患者調査では、リン吸着剤、活性型ビタミン D 製剤又はシナカルセト塩酸塩を服用している 170 名のうち 47.6%が不満な点があると回答した。不満な理由は、「毎日服用しないといけない」が 45.7%、「1 日に何度も服用しないといけない」が 34.6%、「1 回に服用する薬の量が多い」が 30.9%と、服薬負担に関する不満が上位を占めたという結果であった²⁵⁾。

透析患者の服薬コンプライアンスについて、SHPT 治療薬である活性型ビタミン D 製剤（経口剤）に関する服薬状況調査（38 名）では、処方どおり服用していたのは 44.7%で、処方の半分以下が 26.3%、処方量に対する平均服薬率は 66.4%と低率であったとの報告がある²⁶⁾。SHPT 患者に対する経口剤の服薬率の低さが問題視されているが、本薬は医療機関で投与する注射剤であることから、確実な投与が可能であるため、投薬管理が容易となると考えられる。

以上より、透析患者では服薬負担及び服薬コンプライアンスが問題となっているが、注射剤である本薬は服薬負担が軽減され、かつ投薬管理が容易となる剤形であると考えられる。

その他、視覚障害患者における誤用に対する安全対策や認知症患者における残薬確認に対しても注射剤という剤形が望ましいと考える。また、シナカルセトの生物学的半減期は短く、血漿中濃度の変動に応じて PTH 濃度の日内変動が生じる⁴⁾。このため、薬効及び安全性を適正に判断するために PTH 測定は服薬前に実施することが推奨されている¹⁶⁾。一方、本薬の血漿中濃度は投与後 24 時間から次回透析まで概ね一定で推移する。通常、PTH 測定は透析前に実施されるが、本薬は透析終了時の返血時に投与する薬剤であり、PTH 測定において投与タイミングを考慮する必要がない。

5) 本薬は CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用のリスクが低い。

シナカルセト塩酸塩の添付文書では、CYP3A4 阻害剤や CYP2D6 基質薬物に対して併用注意と記載されている¹⁶⁾。本薬は CYP による代謝を受けず、CYP を阻害又は誘導しない。また、本薬はトランスポーターの基質ではなく、阻害もしない。したがって、本薬が各種

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低い。

6) シナカルセト塩酸塩で重要な特定されたリスクとされている上部消化管障害について、本薬はリスクとする必要性がない。

シナカルセト塩酸塩は悪心や嘔吐などの上部消化管障害が認められることから^{14) 15)}、医薬品リスク管理計画書において重要な特定されたリスクとされている。シナカルセト塩酸塩による SHPT 患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない上部消化管障害が、573 名中 303 名 (52.9%) に発現した。最も多く認められた因果関係が否定できない有害事象は、「胃不快感」107 名 (18.7%) 報告されている。その他 5%以上の患者に認められた因果関係が否定できない有害事象は、「悪心」が 100 名 (17.5%)、「嘔吐」が 60 名 (10.5%)、「腹部膨満」が 34 名 (5.9%)、「食欲不振」が 30 名 (5.2%) 報告されている²⁷⁾。

ONO-5163-■試験において、上部消化管障害に関する有害事象は本薬群の 11.5% (9/78 名) 及びプラセボ群の 7.8% (6/77 名) に認められた。本薬群で発現率が最も高かった上部消化管障害に関する有害事象は、嘔吐 [ONO-5163 群 5.1% (4/78 名)、プラセボ群 0.0% (0/77 名)] であった。上部消化管障害に関する副作用は本薬群の 6.4% [5/78 名; 嘔吐 3.8% (3/78 名)、悪心及び食欲減退が各 1.3% (1/78 名)] に認められたが、プラセボ群では認められなかった。上部消化管障害に関する有害事象について、重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。

ONO-5163-■試験において、上部消化管障害に関する有害事象は 29.5% (56/190 名) に認められた。発現率が最も高かった上部消化管障害に関する有害事象は、嘔吐 9.5% (18/190 名) であった。上部消化管障害に関する副作用は 2.6% [5/190 名; 嘔吐 1.1% (2/190 名)、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、悪心及び心窩部不快感が各 0.5% (1/190 名) (嘔吐及び悪心は同一被験者に発現)] であった。重篤な有害事象は、胃食道逆流性疾患及び腹膜穿孔が各 1/190 名 (0.5%) であった。このうち、腹膜穿孔と治験薬との因果関係は否定された。胃食道逆流性疾患は投与中止の原因となった有害事象であり、副作用と判断され、転帰は軽快であった。その他に、重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった。

以上の結果より、シナカルセト塩酸塩で重要な特定されたリスクとされている上部消化管障害について、本薬はリスクとする必要性はないと考えた。

7) 本薬は SHPT に伴う高骨代謝回転型骨障害を改善する可能性がある。

SHPT に伴って高頻度に認められる高骨代謝回転型骨障害は、骨量を減少させ、骨変形及

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

び骨折のリスクを上昇させる^{5) 6)}。ONO-5163-XXXXXXXXXX試験において、治験薬投与開始 365 日目におけるベースラインからの BAP の平均変化率は-34.73%、TRACP-5b の平均変化率は-48.96%であった。本薬の投与により、BAP 及び TRACP-5b の低下が認められたことから、本薬は SHPT に伴う高骨代謝回転型骨障害を改善する可能性が示唆された。

2.5.6.2 リスク

1) 血中 Ca 濃度低下及び血中 Ca 濃度低下に伴う QT 延長について

本薬の薬理作用が強く発現した場合、血中 Ca 濃度が低下し、低カルシウム血症、痙攣、心不全の増悪、心室性不整脈及び QT 延長など血中 Ca 濃度低下に関連する事象を生じる可能性が考えられる。

ONO-5163-XXXXXXXXXX試験では、血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少の有害事象が各 3.8% (3/78 名)、低カルシウム血症の有害事象が 1.3% (1/78 名) に認められたがプラセボ群ではいずれも認められなかった。ONO-5163-XXXXXXXXXX試験では、血中カルシウム減少の有害事象が 8.4% (16/190 名)、補正カルシウム減少の有害事象が 10.0% (19/190 名)、低カルシウム血症の有害事象が 1.1% (2/190 名) に認められ、程度は軽度又は中等度であった。また、認められた事象は薬剤処置又は本薬の用量調節によって管理可能であった。

非臨床試験 (hERG 試験) の結果より、本薬は臨床用量において直接的に QT の延長作用を示す可能性は低いと考えた。血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内臨床試験において、QT 延長又はこれに類する有害事象は認められなかったが、本薬の投与により QTc が延長する傾向が認められた。本薬による QTc の延長作用の機序について検討を行った結果、本薬の血漿中濃度と QTc の間に明確な関係は認められなかったが、QTc と血清 cCa 濃度の間には負の相関関係を認めた。したがって、QT 延長作用は、血清 cCa 濃度低下を介した作用と考えられた。

以上の結果より、血中 Ca 濃度低下及び血中 Ca 濃度低下に伴う QT 延長の発現リスクを減らすために、本薬の臨床使用に際しては、血中 Ca 濃度に留意しつつ、血中カルシウム減少に関連した事象が生じた場合には、カルシウム製剤やビタミン D 製剤の投与、本薬の減量等の処置を考慮する必要があると考えた。

2) 心不全の増悪について

血中 Ca 濃度の低下は QT 延長や左心室収縮機能の心機能異常が生じる可能性がある。十分なエビデンスは証明されていないが、40 名のメタアナリシスから血清 Ca 濃度低下と左心室駆出率低下の相関が報告されており¹⁷⁾、血清 Ca 濃度の正常化により心機能異常が回復することが報告されている。異常が認められた場合には本薬の投与を中止するなど、適切な処

2.5 臨床に関する概括評価 エテルカルセチド塩酸塩

置を行う必要があると考えた。なお、ONO-5163-[REDACTED]試験では、うっ血性心不全の有害事象が1.1% (2/190名) に認められ程度は軽度又は中等度であった。中等度の事象は重篤と判断されたが、投与中止の原因となった有害事象ではなかった。治験薬との因果関係は否定され、処置により回復した。

3) 過敏症及び infusion reaction について

本薬はペプチド製剤であることから、本薬投与により重篤なアレルギー反応が引き起こされる可能性がある。

過敏症の有害事象の発現率は、ONO-5163-[REDACTED]試験の本薬群で9.0% (7/78名)、プラセボ群で3.9% (3/77名) (χ^2 検定, $p=0.1982$)、ONO-5163-[REDACTED]試験で28.4% (54/190名)であった。

Infusion reaction の有害事象の発現率は、ONO-5163-[REDACTED]試験の本薬群で14.1% (11/78名)、プラセボ群で11.7% (9/77名) (χ^2 検定, $p=0.6539$)、ONO-5163-[REDACTED]試験で26.3% (50/190名)であった。

本薬群の過敏症及び infusion reaction の発現率はプラセボ群と比較して有意な差は認められなかったが、医師は本薬の投与後に発熱、寒気、低血圧、呼吸窮迫、発疹又は蕁麻疹、関節痛及び筋肉痛などの症状を観察する必要がある。

4) 他のカルシウム受容体作動薬との併用について

CaSR 作動薬の薬理作用である PTH 低下作用に伴い、Ca 濃度を低下させる可能性がある。なお、本薬と他の CaSR 作動薬との併用を検討した臨床試験は実施していない。細胞を用いた非臨床試験 (*In vitro* 試験) において、本薬とシナカルセト塩酸塩を併用した結果、CaSR 作動作用の相加効果が認められた。

以上のことから、本薬と他のカルシウム受容体作動薬との併用により低カルシウム血症が発現するリスクが増大する可能性がある。

5) 無形成骨症について

無形成骨症は PTH が正常値下限を慢性的に超えた透析患者において認められることが報告されている^{28) 29)}。また、海外において、類薬であるシナカルセト塩酸塩による過度の PTH の低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある²⁶⁾。

2.5.6.3 結論

血液透析下の SHPT 患者において、治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が CKD-MBD

2.5 臨床に関する概括評価

エテルカルセチド塩酸塩

診療ガイドラインの管理目標値（60～240 pg/mL）の範囲となった患者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で有意に高かった。また、血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下作用が確認された。更に、本薬は透析終了時に透析回路静脈側に注入する注射剤であり、服薬負担の軽減及び投薬管理が容易となることから有用であると考えた。

一方、本薬の安全性について、主な有害事象は血中 Ca 濃度低下に関連する事象であった。血中 Ca 濃度の低下は低カルシウム血症、痙攣、心不全の増悪、心室性不整脈及び QT 延長などを生じる可能性がある。本薬の臨床使用に際しては、血中 Ca 濃度に留意しつつ、血中 Ca 低下に関連した事象が生じた場合には、カルシウム製剤やビタミン D 製剤の投与、本薬の減量等の処置を考慮することでそのリスクはコントロール可能であると判断した。

以上より、本薬は CaSR 作動薬として唯一の注射剤であり、また、血液透析下の SHPT に対する本薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられたことから SHPT に対する新たな治療選択肢となると考える。

2.5.7 参考文献

- 1) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2013年12月31日現在.
- 2) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113): S1-130.
- 3) 都川貴代, 角田隆俊, 深川雅史. CKD-MBD. *腎と透析.* 2014;(増刊号):353-7.
- 4) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *日本透析医学会雑誌.* 2012;45:301-56.
- 5) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of Elevated Serum PO₄, Ca X PO₄ Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2131-8.
- 6) Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi Y, Fukuhara S, et al. Association of Mineral Metabolism Factors with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Hemodial Int.* 2007;11:340-8.
- 7) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2012年12月31日現在.
- 8) Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2003; 63(Suppl 85): S83-7.
- 9) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Receptor Density is Associated with a More Severe form of Parathyroid Hyperplasia in Chronic Uremic Patients. *J Clin Invest.* 1993;92:1436-43.
- 10) Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, et al. Cinacalcet Effectively Reduces Parathyroid Hormone Secretion and Gland Volume Regardless of Pretreatment Gland Size in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2305-14.
- 11) Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Sawaya A, Hirukawa T, Sato A, et al. Can Cinacalcet Replace Parathyroid Intervention in Severe Secondary Hyperparathyroidism? . *Ther Apher Dial.* 2009;13(Suppl 1):S20-7.
- 12) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Higashiuesato Y, Yamazato M, et al. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1819-24.
- 13) 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン：血液透析処方. *日本透析医学会雑誌.* 2013;46:587-632.

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

- 14) 小岩文彦, 広瀬真. Cinacalcet による CKD-MBD 治療アルゴリズムと適切な投与方法. 透析療法ネクストIX. 2009;98-109.
- 15) 伊達敏行. Cinacalcet の副作用とその対策. 透析療法ネクストIX. 2009;123-32.
- 16) 協和発酵キリン株式会社. レグパラ[®]錠 12.5 mg, レグパラ[®]錠 25 mg, レグパラ[®]錠 75 mg (シナカルセト塩酸塩錠) 添付文書. 2015 年 6 月改訂 (第 8 版) .
- 17) Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al. Reversible Cardiac Dysfunction Associated with Hypocalcemia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. Heart Fail Rev. 2014 ;19:199-205.
- 18) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003;42:S1-201
- 19) Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2015;87:846-56.
- 20) Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. Eur J Clin Invest. 2006;36(Suppl. 2):51-62.
- 21) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2208-18.
- 22) Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Otoshi T, Kurioka Y, Maekawa K, et al. Impaired Secretion of Parathyroid Hormone is Coherent to Diabetic Hemodialyzed Patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(4 Suppl 1):S139-42.
- 23) アステラス製薬株式会社. キックリン[®]カプセル 250 mg (ビキサロマーカプセル) 添付文書. 2015 年 5 月改訂 (第 6 版) .
- 24) バイエル薬品株式会社. 透析患者さんを対象とした「透析治療に関する意識調査」結果発表 [Internet]. Press Detail- バイエル薬品 [cited 2012.5.31]. Available from: http://byl.bayer.co.jp/scripts/pages/jp/press_release/press_detail.php?file_path=2012%2Fnews2012-05-31-b.html.
- 25) 株式会社総合企画センター大阪. 患者調査シリーズ No.44 CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常の患者調査.
- 26) 尾澤康彰. 血液透析患者の薬剤コンプライアンスと二次性副甲状腺機能亢進症-1 α (OH)D₃ 少量間欠投与の試み-. 臨床透析. 1991;7:721-6.
- 27) 協和発酵キリン株式会社. レグパラ錠 12.5mg レグパラ錠 25mg レグパラ錠 75mg に係る医薬品リスク管理計画書.

2.5 臨床に関する概括評価
エテルカルセチド塩酸塩

- 28) Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;3:135-47.
- 29) Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Domenig C, et al. Osteoprotegerin and Parathyroid Hormone as Markers of High-Turnover Osteodystrophy and Decreased Bone Mineralization in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:580-6.