# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 3
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 8
2.7.1.4 付録 ..... 8

## 表

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧 ..... 3
表 2.7.1.1.1-1 エテルカルセチド塩酸塩注射液の処方 ..... 3
表 2.7.1.1.1-2 臨床試験製剤一覧 ..... 4
表 2.7.1.1.2-1 生体試料中エテルカルセチド及び Total M11 濃度分析法 ..... 6
表 2.7.1.1.2-2 生体試料中エテルカルセチドの安定性 ..... 7

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

**表 2.7.1-1 用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| Total M11 | 還元処理後に評価した M11 |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 |
| TCEP | Tris (2-carboxyethyl) phosphine |

### 2.7.1.1 背景及び概観

#### 2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

エテルカルセチド塩酸塩注射液 2.5 mg, 5 mg 及び 10 mg は, 有効成分エテルカルセチド塩酸塩をフリー体として 2.5 mg, 5 mg 又は 10 mg 含有する注射剤である. 第 I 相及び第 II 相試験では[redacted]剤を, 第III相試験においては[redacted]をそれぞれ使用した. 申請する製剤の処方を表 2.7.1.1.1-1 に, 臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1.1-2 に示す.

**表 2.7.1.1.1-1 エテルカルセチド塩酸塩注射液の処方**

| 成分 | 配合量（含量あたり） | | |
|---|---|---|---|
| | **2.5 mg 製剤** | **5 mg 製剤** | **10 mg 製剤** |
| エテルカルセチド塩酸塩（フリー体として） | 2.5 mg | 5 mg | 10 mg |
| 塩化ナトリウム | 17 mg | 17 mg | 17 mg |
| コハク酸 | 2.4 mg | 2.4 mg | 2.4 mg |
| [redacted] | 適量 | 適量 | 適量 |
| [redacted] | 適量 | 適量 | 適量 |
| 注射用水 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 合計 | 2 mL | 2 mL | 2 mL |

**表 2.7.1.1.1-2　臨床試験製剤一覧**

| 製剤ロット番号 | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|
| 表示含量 | [redacted] mg | [redacted] mg |
| 使用原薬ロット | [redacted] | [redacted] |
| 製造スケール | [redacted] | [redacted] |
| 製造年月 | 20[redacted]年[redacted]月 | 20[redacted]年[redacted]月 |
| 製造場所 | [redacted] | [redacted] |
| 用途<br>[臨床試験番号] | [redacted]<br>[ONO-5163-[redacted]]<br>[redacted]<br>[ONO-5163-[redacted]] | [redacted]<br>[ONO-5163-[redacted]] |
| 成分及び分量（含量あたり）：[redacted]剤 | | |
| エテルカルセチド塩酸塩<br>（フリー体として） | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

**表 2.7.1.1.1-2　臨床試験製剤一覧（続き）**

| 製剤ロット番号 | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|
| 表示含量 | [redacted] mg/[redacted] mL | [redacted] mg/[redacted] mL |
| 使用原薬ロット | [redacted] | [redacted] |
| 製造スケール | [redacted] L | [redacted] L |
| 製造年月 | 20[redacted]年[redacted]月 | 20[redacted]年[redacted]月 |
| 製造場所 | 小野薬品工業<br>フジヤマ工場 | 小野薬品工業<br>フジヤマ工場 |
| 用途<br>[臨床試験番号] | [redacted]<br>[ONO-5163-[redacted]]<br>[ONO-5163-[redacted]] | [redacted]<br>[ONO-5163-[redacted]] |
| 成分及び分量（含量あたり）：[redacted] | | |
| エテルカルセチド塩酸塩<br>（フリー体として） | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] mg | [redacted] mg |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 合計 | [redacted] mL | [redacted] mL |

### 2.7.1.1.2 分析法の概観

血漿中エテルカルセチド及び Total M11（還元処理後に評価した M11）濃度分析法及び尿中エテルカルセチド濃度分析法は，いずれも LC/MS/MS 法とし，内標準物質としてエテルカルセチドの安定同位体標識体を用いた．血漿中エテルカルセチド濃度の分析には 3 種の分析法を用い，いずれも前処理には固相抽出法を用いた．いずれの分析法も定量下限は 0.200 ng/mL であり，検量線範囲は 0.200～100 ng/mL であった．血漿中 Total M11 濃度分析法では，TCEP で還元処理した血漿を除タンパク法により前処理し，試料を LC/MS/MS で測定した．定量下限は 50.0 ng/mL であり，検量線範囲は 50.0～2000 ng/mL であった．尿中エテルカルセチド濃度分析法では，固相抽出法により前処理した試料を LC/MS/MS で測定した．定量下限は 50.0 ng/mL であり，検量線範囲は 50.0～5000 ng/mL であった．

血漿中エテルカルセチド，Total M11 濃度分析法及び尿中エテルカルセチド濃度分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2-1 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．バリデーション試験番号 118438 及び 116951 の分析法間でのクロスバリデーションを実施し，同等の血漿中エテルカルセチド濃度が得られることを確認した．血漿及び尿中エテルカルセチドの安定性を表 2.7.1.1.2-2 に示した．エテルカルセチドは試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

**表 2.7.1.1.2-1　生体試料中エテルカルセチド及び Total M11 濃度分析法**

| バリデーション報告書番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|
| 試料 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 尿 |
| 試料の使用量（μL） | 200 | 200 | 100 | 50 | 50 |
| 分析対象物質 | エテルカルセチド | エテルカルセチド | エテルカルセチド | Total M11 | エテルカルセチド |
| 分析機器及び検出法 | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS | LC/MS/MS |
| 前処理法 | 固相抽出法 | 固相抽出法 | 固相抽出法 | 還元処理，除タンパク法 | 固相抽出法 |
| 定量下限 | 0.200 ng/mL | 0.200 ng/mL | 0.200 ng/mL | 50.0 ng/mL | 50.0 ng/mL |
| 検量線範囲 | 0.200～100 ng/mL | 0.200～100 ng/mL | 0.200～100 ng/mL | 50.0～2000 ng/mL | 50.0～5000 ng/mL |
| 選択性 | 妨害ピークなし | 妨害ピークなし | 妨害ピークなし | 妨害ピークなし | 妨害ピークなし |
| 分析単位内真度 a) | -11.5～17.0% | -10.0～6.8% | -4.0～0.0% | -3.3～14.2% | -1.2～7.8% |
| 分析単位内精度 b) | 0.5～10.2% | 1.1～8.7% | 1.7～7.4% | 2.3～6.2% | 0.9～4.6% |
| 分析単位間真度 a) | -7.2～1.5% | -3.5～2.1% | -7.5～-2.9% | -2.0～8.4% | 1.2～5.4% |
| 分析単位間精度 b) | 4.7～13.5% | 1.4～8.7% | 5.2～10.1% | 4.2～5.7% | 2.6～3.9% |
| 実施施設 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 分析法を用いた臨床試験 | 20130107<br>20130139 | ONO-5163-[redacted]<br>ONO-5163-[redacted]<br>ONO-5163-[redacted]<br>20120330<br>20120331<br>20120334 | 20120229<br>20120230<br>20120231<br>20130147 | 20130147 | ONO-5163-[redacted] |

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

**表 2.7.1.1.2-2　生体試料中エテルカルセチドの安定性**

| 報告書番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|
| 試料 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 血漿 | 尿 |
| 分析対象物質 | エテルカルセチド | エテルカルセチド | エテルカルセチド | Total M11 | エテルカルセチド |
| 凍結融解 | 5 回（-70℃） | 5 回（-20℃）<br>5 回（-70℃） | 4 回（-70℃） | 3 回（-70℃） | 5 回（-70℃） |
| 短期保存 | 2 時間（氷冷） | 24 時間（室温） | 6 時間（室温） | 5 時間（室温） | 24 時間（室温） |
| 長期保存 | 68 日（-70℃） | 104 日（-20℃）<br>576 日（-70℃） | 240 日（-20℃）<br>546 日（-70℃） | 91 日（-20℃）<br>91 日（-70℃） | 59 日（-20℃）<br>59 日（-70℃） |
| 前処理後試料 | 134 時間（室温） | 175 時間（室温） | 60 時間（10℃） | 84 時間（6℃） | 191 時間（室温） |

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当する試験なし.

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する試験なし.

### 2.7.1.4 付録

該当する資料なし.

# 2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 9
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 28
2.7.2.4 特別な試験 ..... 45
2.7.2.5 付録 ..... 54

## 表

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧 ..... 9
表 2.7.2.1-2 薬物動態を評価した臨床試験の概要 ..... 11
表 2.7.2.2-1 日本人健康成人男性にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 15
表 2.7.2.2-2 非日本人健康成人男性にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 16
表 2.7.2.2-3 SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 18
表 2.7.2.2-4 SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 19
表 2.7.2.2-5 SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 21
表 2.7.2.2-6 SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，2 週間又は 4 週間反復静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 22
表 2.7.2.2-7 SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを 10 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの Total M11 の薬物動態パラメータ ..... 23
表 2.7.2.2-8 初回透析時（投与 4 日目）の動脈及び静脈血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 26
表 2.7.2.3-1 日本人と非日本人の健康成人にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 31
表 2.7.2.3-2 日本人と非日本人の血液透析下の CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータ ..... 32

表 2.7.2.3-3　共変量候補の一覧 ..... 34
表 2.7.2.3-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値 ..... 35
表 2.7.2.3-5　母集団薬物動態パラメータに対する共変量の影響（V1 に対する性別） ..... 36
表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態パラメータに対する共変量の影響（Q3 及び V3 に対する体重） ..... 36
表 2.7.2.3-7　シミュレーションによる透析半減期，定常状態への到達日及び累積係数 ..... 38
表 2.7.2.3-8　シミュレーションによる C10min，AUC48h，Ctrough ..... 38
表 2.7.2.3-9　健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 40
表 2.7.2.3-10　健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 Ca 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 40
表 2.7.2.3-11　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験単回投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 41
表 2.7.2.3-12　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験単回投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 41
表 2.7.2.3-13　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 42
表 2.7.2.3-14　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 42
表 2.7.2.3-15　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験漸増反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの

QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 43
表 2.7.2.3-16　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験　漸増反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 43
表 2.7.2.3-17　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験　における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 44
表 2.7.2.3-18　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験　における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 ..... 44
表 2.7.2.4-1　SPR 法の特性 ..... 46
表 2.7.2.4-2　抗エテルカルセチド抗体の試験別陽性割合 ..... 47
表 2.7.2.5-1　国内第 I 相試験（ONO-5163-[redacted]）の要約 ..... 55
表 2.7.2.5-2　国内第 I ／II 相試験（ONO-5163-[redacted]）試験　単回投与パートの要約 ..... 56
表 2.7.2.5-3　国内第 I ／II 相試験（ONO-5163-[redacted]）試験　反復投与パートの要約 ..... 57
表 2.7.2.5-4　海外第 I 相試験（20130107）の要約 ..... 58
表 2.7.2.5-5　海外第 I 相試験（20130139）の要約 ..... 59
表 2.7.2.5-6　海外前期第 II 相試験（20120330）の要約 ..... 60

**図**

図 2.7.2.2-1　生体内変換物質プロファイル ..... 13
図 2.7.2.2-2　日本人健康成人男性にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値＋標準偏差） ..... 15
図 2.7.2.2-3　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値＋標準偏差） ..... 17
図 2.7.2.2-4　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの透析前の血漿中エテルカルセチド濃度（平均値＋標準偏差） ..... 18
図 2.7.2.2-5　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの 1 日目と 27 日目の血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値＋標準偏差） ..... 19

図 2.7.2.2-6　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，8 週間反復静脈内投与したときの透析前の血漿中エテルカルセチド濃度（平均値＋標準偏差）.....20
図 2.7.2.2-7　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（幾何平均値±標準誤差）.....21
図 2.7.2.2-8　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを 10 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド及び Total M11 濃度推移（平均値＋標準偏差）.....23
図 2.7.2.2-9　血液透析下の CKD 患者に[$^{14}$C]エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血液中及び血漿中放射能濃度，血漿中エテルカルセチド濃度及び血漿中 Total M11 濃度推移（平均値±標準偏差）.....25
図 2.7.2.2-10　血液透析下の CKD 患者に[$^{14}$C]エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの初回透析時の血液中及び血漿中放射能濃度，血漿中エテルカルセチド濃度及び血漿中 Total M11 濃度推移（平均値±標準偏差）.....26
図 2.7.2.3-1　日本人の健康成人又は CKD 患者にエテルカルセチドを 5 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値±標準偏差）.....30
図 2.7.2.3-2　日本人と非日本人の健康成人にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値±標準偏差）.....31
図 2.7.2.3-3　日本人と非日本人の血液透析下の CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値±標準偏差）.....32
図 2.7.2.3-4　母集団薬物動態モデルの概念図.....33
図 2.7.2.3-5　血液透析時間を 3，4 又は 6 時間とし，エテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，12 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度のシミュレーション.....37
図 2.7.2.3-6　健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 Ca 濃度の変化量との関係.....40
図 2.7.2.3-7　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験単回投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係.....41

図 2.7.2.3-8　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係 ..... 42
図 2.7.2.3-9　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験漸増反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係 ..... 43
図 2.7.2.3-10　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係 ..... 44
図 2.7.2.4-1　抗エテルカルセチド抗体の評価結果別の用量補正した血漿中エテルカルセチド濃度 ..... 48
図 2.7.2.4-2　有効性評価期における被験者ごとの 1 週間あたりのエテルカルセチド平均投与量（mg/week）に対する血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（%）の抗エテルカルセチド抗体発現状況別散布図［海外第Ⅲ相検証試験（併合成績）］ ..... 52

**略号一覧**

| 略号 | 略さない表現又は内容 |
|---|---|
| [$^{14}$C]エテルカルセチド | $^{14}$C 標識したエテルカルセチド |
| ⊿Ca | 投与前からの Ca の変化量 |
| ⊿cCa | 投与前からの cCa の変化量 |
| ⊿QTcF | 投与前からの QTcF の変化量 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC48h | 投与後 48 時間までの AUC |
| AUCinf | 時間 0 から無限大までの AUC |
| BCRP | Breast cancer resistance protein |
| BSEP | Bile salt export pump |
| C10min | 投与開始後 10 分の濃度 |
| cCa | 補正カルシウム |
| CKD | 慢性腎臓病 |
| CL | 全身クリアランス |
| $CL_{HD}$ | 透析クリアランス |
| Cmax | 最高濃度 |
| Ctrough | 透析直前の濃度 |
| CYP | チトクロム P450 |
| ELISA | 酵素免疫測定法 |
| fe | 尿中排泄率 |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| M10 | ジスルフィド結合を介したグルタチオン抱合体 |
| M11 | エテルカルセチドの L-システイン脱離体 |
| M12 | ジスルフィド結合を介した M11 の二量体 |
| M13 | ジスルフィド結合を介した L-システイン-L-グリシン抱合体 |
| OAT | Organic anion transporter |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide |
| OCT | Organic cation transporter |
| ONO-5163<br>AMG 416<br>KAI-4169 | エテルカルセチド<br>（用量及び添加濃度はフリー体換算値として表記する） |
| PEPT | Peptide transporter |
| P-gp | P-糖蛋白質 |
| Q2 | Central コンパートメントと Shallow コンパートメント間の移行クリアランス |
| Q3 | Central コンパートメントと Deep コンパートメント間の移行クリアランス |
| QTcF | Fridericia 法により心拍数で補正した心電図 QT 間隔 |

**略号一覧（続き）**

| 略号 | 略さない表現又は内容 |
|---|---|
| S9 | 組織ホモジネート 9000*g* 上清 |
| 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 | 二次性副甲状腺機能亢進症 |
| SPR | 表面プラズモン共鳴 |
| T1/2 | 消失半減期 |
| Total M11 | 還元処理後に評価した M11 |
| V1 | Central コンパートメントの分布容積 |
| V2 | Shallow コンパートメントの分布容積 |
| V3 | Deep コンパートメントの分布容積 |
| Vss | 定常状態での分布容積 |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した．

エテルカルセチドの血漿蛋白結合率及び血液／血漿中濃度比を算出した．エテルカルセチドのジスルフィド交換反応により生成する生体内変換物質を検索した．また，ジスルフィド交換反応の可逆性を検討した．エテルカルセチドの CYP 代謝をヒト肝由来試料（ミクロソーム及び S9）を用いて検討した．エテルカルセチドが他剤の代謝に及ぼす影響を検討するために，ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種に対するエテルカルセチドの阻害作用，及びヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種に対する誘導作用を検討した．エテルカルセチドの各トランスポーターに対する基質性及び阻害作用を各トランスポーター発現細胞を用いて，BSEP に対する阻害作用を発現膜ベシクルを用いて，それぞれ検討した．

**表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧**

| 試験項目 | 生体試料の種類 | 添加濃度 | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|
| 蛋白結合 | 血液，血漿<br>（健康成人，CKD 患者） | 50～10000 ng/mL | [4.2.2.3-2] |
| 血球移行 | 血液<br>（健康成人，CKD 患者） | [$^{14}$C]エテルカルセチド<br>0.1～10 μ mol/L | [4.2.2.3-3] |
| 生体内変換物質組成 | 血液（ラット，<br>健康成人，CKD 患者） | [$^{14}$C]エテルカルセチド<br>5 μ mol/L | [4.2.2.3-3] |
| 生体内変換反応<br>の可逆性 | 血液（健康成人） | エテルカルセチド：5 μ mol/L<br>SAPC：2.5 μ mol/L | [5.3.2.2-2] |
| CYP 代謝 | 肝ミクロソーム，S9 | 5 μ mol/L | [5.3.2.2-1] |
| CYP 直接阻害 | 肝ミクロソーム | 0.2，1，5 μ g/mL | [5.3.2.2-3] |
| CYP 時間依存的阻害 | 肝ミクロソーム | 5 μ mol/L | [5.3.2.2-4] |
| CYP 誘導 | 肝細胞 | 0.4，2，10 μ g/mL | [5.3.2.2-5] |
| トランスポーター<br>基質性，阻害 | トランスポーター<br>発現細胞 | 基質評価：<br>[$^{14}$C]エテルカルセチド<br>1～20 μ mol/L<br>阻害評価：<br>0.01～50 μ mol/L | [5.3.2.3-1] |
| BSEP 阻害 | BSEP 発現膜ベシクル | 0～133 μ mol/L | [5.3.2.3-2] |

### 2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

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．試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示した．

国内では，健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5163-[redacted]）及び 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-[redacted]）で日本人におけるエテルカルセチドの薬物動態を評価した．また，ONO-5163-[redacted] 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-[redacted]）のデータを併せて母集団薬物動態解析を実施した．

海外では，健康成人男性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 患者を対象とした前期第II相試験（20120330）でエテルカルセチドの薬物動態を評価した．血液透析下の CKD 患者を対象としたマスバランス試験（20130147）では，[$^{14}$C]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．2 試験の後期第II相試験（20120331 及び 20120334）及び 3 試験の第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．

薬物動態パラメータを評価した 5 試験（ONO-5163-[redacted]，ONO-5163-[redacted]，20130107，20130139，20120330）における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-6 に示した．

**表 2.7.2.1-2　薬物動態を評価した臨床試験の概要**

| 試験の種類 | 対象 | 薬物動態評価 a) | 用量 | 試験番号 CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|
| 国内第Ⅰ相単回投与試験 | 健康成人 | intense | 2, 5 mg | ONO-5163-[redacted] [5.3.3.1-1] |
| 海外第Ⅰ相単回投与試験 | | intense | 0.5, 2, 5, 10 mg | 20130107 [5.3.3.1-2] |
| 国内第Ⅰ／Ⅱ相単回及び反復投与試験 | SHPTを伴う血液透析下のCKD患者 | intense 母集団薬物動態 | 単回投与：5, 10, 20 mg<br>反復投与：2.5, 5 mg<br>漸増反復投与：開始用量：5 mg 調節範囲：2.5～15 mg | ONO-5163-[redacted] [5.3.3.2-1] |
| 海外第Ⅰ相単回投与試験 | | intense | 5, 10, 20, 40, 60 mg | 20130139 [5.3.3.2-3] |
| 海外前期第Ⅱ相反復投与試験 | | limited Total M11 | 5, 10 mg | 20120330 [5.3.5.1-2] |
| 海外マスバランス試験 | 血液透析下のCKD患者 | intense 生体内変換物質 Total M11 マスバランス | [$^{14}$C]エテルカルセチド 10 mg, 750 nCi | 20130147 [5.3.3.2-2] |
| 国内第Ⅲ相検証試験 | SHPTを伴う血液透析下のCKD患者 | sparse 母集団薬物動態 | 開始用量：5 mg<br>調節範囲：2.5～15 mg | ONO-5163-[redacted] [5.3.5.1-1] |
| 海外後期第Ⅱ相試験 | | sparse | 開始用量：5 mg<br>調節範囲：2.5～20 mg | 20120331 [5.3.5.2-2] |
| 海外後期第Ⅱ相長期投与試験（20120331 からの継続試験） | | sparse | 開始用量：20120331 試験の最終用量<br>調節範囲：2.5～30 mg | 20120334 [5.3.5.2-3] |
| 海外第Ⅲ相検証試験 | | sparse | 開始用量：5 mg<br>調節範囲：2.5～15 mg | 20120229 [5.3.5.1-3] |
| 海外第Ⅲ相検証試験 | | sparse | 開始用量：5 mg<br>調節範囲：2.5～15 mg | 20120230 [5.3.5.1-4] |
| 海外第Ⅲ相長期投与試験（20120229, 20120230, 20120359 b)からの継続試験） | | sparse | 開始用量：5 mg<br>調節範囲：2.5～15 mg | 20120231 [5.3.5.2-4] |

a) intense：1 投与あたり 9 時点以上で評価，limited：1 投与あたり 4～8 時点で評価，
sparse：1 投与あたり 3 時点以下で評価
b) 薬物動態を評価していない試験．試験の概要は［2.7.6.15］に示す．

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行

[4.2.2.3-2, 4.2.2.3-3]

エテルカルセチド（50～10000 ng/mL）の非共有結合による *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は，健康成人で 47%及び CKD 患者で 41%であり，エテルカルセチド濃度によらず概ね一定であった．健康成人と CKD 患者の結合率に差異はなかった．

[$^{14}$C]エテルカルセチド（0.1～10 μmol/L）の *in vitro* での血液／血漿中濃度比は，健康成人で 0.50～0.56 及び CKD 患者で 0.64～0.69 であり，[$^{14}$C]エテルカルセチドの血球への移行性は低かった．

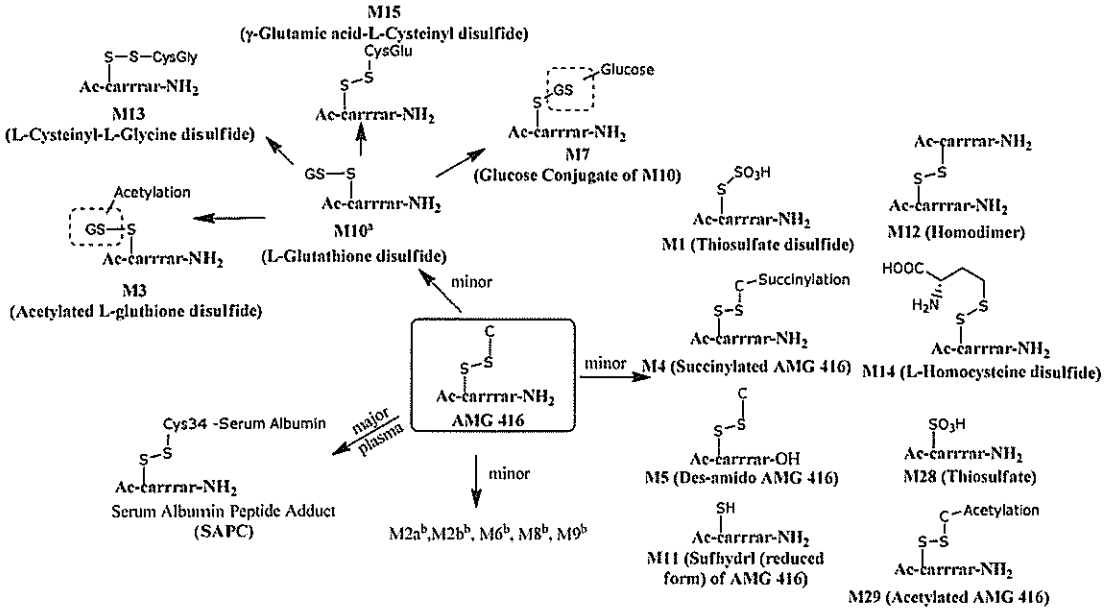
##### 2.7.2.2.1.2 血液中における生体内変換物質組成

[4.2.2.3-3]

ラット及びヒト（健康成人及び CKD 患者）の血液中で[$^{14}$C]エテルカルセチド（5 μmol/L）をインキュベートし，生成した生体内変換物質を LC/MS/MS で分析した．エテルカルセチドの生体内変換物質プロファイルを図 2.7.2.2-1 に示した．

複数の生体内変換物質が認められたが，主要な生体内変換物質はジスルフィド交換反応により血清アルブミンと結合した複合体（SAPC，serum albumin peptide conjugate）であり，健康成人では全放射能の 71%認められた．健康成人と CKD 患者の生体内変換物質の組成は同様であり，また，健康成人と CKD 患者で検出された生体内変換物質はラットにおいても検出された．インキュベート後の血漿を還元処理したところ，放射能の大部分が M11 として検出された（還元処理後に評価した M11 は以下，Total M11 とする）．M11 はエテルカルセチドの L-システイン脱離体であることから，生体内変換物質はジスルフィド交換反応によりエテルカルセチドの L-システインが生体内チオール（SH）基含有物質と置換した構造であり，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は保持していることが示された．

**図 2.7.2.2-1　生体内変換物質プロファイル**




AMG 416：エテルカルセチド，a：標品を用いて，構造同定した．b：D-アミノ酸ペプチド体を保持した生体内変換物質であるが，構造の詳細は未確定である．

### 2.7.2.2.1.3　　生体内変換反応の可逆性

[5.3.2.2-2]

エテルカルセチド（5 μmol/L）又は SAPC（2.5 μmol/L）を健康成人の血液中でインキュベートし，血漿中エテルカルセチド，SAPC，SAPC を除く生体内変換物質（M10，M11，M12 及び M13），Total M11 濃度を測定して，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の可逆性を検討した．エテルカルセチドから SAPC が生成する速度定数は，その逆反応の 18.5 倍大きかった．エテルカルセチドから SAPC を除く生体内変換物質が生成する速度定数は，その逆反応の 2.1 倍大きかった．エテルカルセチドから SAPC を含む生体内変換物質を生成する速度定数は，その逆反応の 10.6 倍大きかった．以上から，エテルカルセチドと生体内変換物質との間に起きるジスルフィド交換反応は可逆的であり，エテルカルセチドから生体内変換物質を生成する速度はその逆反応より速いことが示された．

### 2.7.2.2.1.4　　CYP 代謝

[5.3.2.2-1]

ヒト肝由来試料（ミクロソーム及び S9）を用いて，エテルカルセチド（5 μmol/L）の *in vitro* 生体内変換に対する CYP 阻害薬の影響を検討した．エテルカルセチドの生体内変換は CYP 阻害薬の影響を受けなかったことから，エテルカルセチドは CYP による代謝を受けず，エテルカルセチドの生体内変換に CYP は関与しないと考えられた．

### 2.7.2.2.1.5 CYP 分子種に対する阻害作用

[5.3.2.2-3，5.3.2.2-4]

ヒト肝ミクロソームでの CYP 分子種の酵素活性に対するエテルカルセチド（0.2，1 又は 5 μg/mL）の直接阻害作用並びにエテルカルセチド（5 μmol/L）の時間依存的阻害作用を検討した．エテルカルセチドは CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった．また，エテルカルセチドは CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示さなかった．

### 2.7.2.2.1.6 CYP 分子種に対する誘導作用

[5.3.2.2-5]

ヒト肝細胞をエテルカルセチド（1 日目は 0.2，1 及び 5 μg/mL，2 及び 3 日目はその 2 倍濃度にあたる 0.4，2 及び 10 μg/mL）存在下で培養し，各 CYP 分子種に対する誘導作用を検討した．エテルカルセチドは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった．

### 2.7.2.2.1.7 各種トランスポーターに対する基質性及び阻害作用

[5.3.2.3-1，5.3.2.3-2]

ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた[$^{14}$C]エテルカルセチドの経細胞輸送又は細胞内取り込み試験により，エテルカルセチドのトランスポーターに対する基質性を検討した．[$^{14}$C]エテルカルセチドは経細胞輸送又は細胞内取り込みされなかったことから，エテルカルセチドは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，PEPT1 及び PEPT2 の基質ではないことが示された．

ヒトのトランスポーター発現細胞及び発現膜ベシクルを用いて，トランスポーターによる経細胞輸送又は取り込みに対するエテルカルセチドの阻害作用を検討した．エテルカルセチドは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，及び BSEP に対して 50 μmol/L（52.4 μg/mL）まで阻害作用を示さなかった．

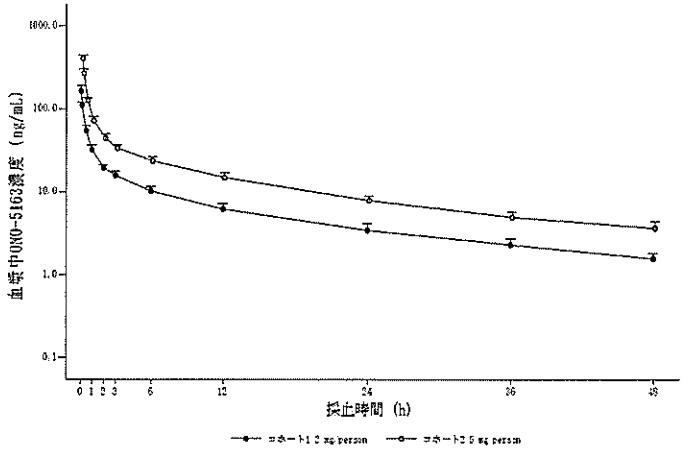
### 2.7.2.2.2 健康成人を対象とした臨床試験

#### 2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-5163-[redacted]）

本試験は，日本人健康成人男性を対象としたプラセボ対照，二重盲検，無作為化，2 コホート，単回静脈内投与試験である．各コホートでは 6 名にエテルカルセチド，2 名にプラセボを投与した．コホート 1，2 ではエテルカルセチド 2 mg，5 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した．

エテルカルセチドを 2 又は 5 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した．血漿中エテルカルセチド濃度は多相性の消失を示し，終末相の T1/2 は 20 時間であった．AUCinf 及び Cmax は用量に応じて増加し，T1/2，CL 及び Vss はいずれの用量でも同程度であった．投与後 48 時間までのエテルカルセチドの尿中排泄率（fe）は 28.4%であった．

**図 2.7.2.2-2 日本人健康成人男性にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値＋標準偏差）**




ONO-5163：エテルカルセチド

**表 2.7.2.2-1 日本人健康成人男性にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 用量 | n | Cmax (ng/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | T1/2 (h) | CL (L/h) | Vss (L) | fe (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg | 6 | 164 (28) | 361 (43) | 20 (1) | 5.60 (0.61) | 110 (14) | —[a)] |
| 5 mg | 6 | 405 (40) | 828 (104) | 20 (3) | 6.11 (0.70) | 117 (11) | 28.4 (3.5) |

平均値（標準偏差）
a) 尿中エテルカルセチド濃度を測定しなかった．

#### 2.7.2.2.2.2 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（20130107）

本試験は，非日本人健康成人男性を対象としたプラセボ対照，二重盲検，無作為化，4 コホート，単回静脈内投与試験である．各コホートでは 6 名にエテルカルセチド，2 名にプラセボを投与した．コホート 1～4 ではエテルカルセチド 0.5，2，5，10 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した．

エテルカルセチドを 0.5，2，5 又は 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した．血漿中エテルカルセチド濃度は多相性の消失を示し，終末相の T1/2 は 18.4～20.0 時間であった．AUCinf 及び Cmax は用量に応じて増加した．

**表 2.7.2.2-2 非日本人健康成人男性にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 用量 | n | Cmax (ng/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | T1/2 (h) | CL (L/h) | Vss (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg | 6 | 43.5 (7.86) | 94.3 (12.5) | 19.5 (1.35) | 5.38 (0.675) | 113 (19.6) |
| 2 mg | 6 | 171 (35.6) | 294 (34.1) | 20.0 (2.25) | 6.87 (0.750) | 138 (26.0) |
| 5 mg | 6 | 280 (59.3) | 623 (71.5) | 18.6 (2.51) | 8.11 (0.928) | 160 (21.0) |
| 10 mg | 6 | 583 (144) | 1290 (116) | 18.4 (2.21) | 7.83 (0.755) | 152 (30.0) |

平均値（標準偏差）

#### 2.7.2.2.3 患者を対象とした臨床試験

#### 2.7.2.2.3.1 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-[redacted]）

本試験では，SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者を対象として単回投与パート，反復投与パート及び漸増反復投与パートを実施した．

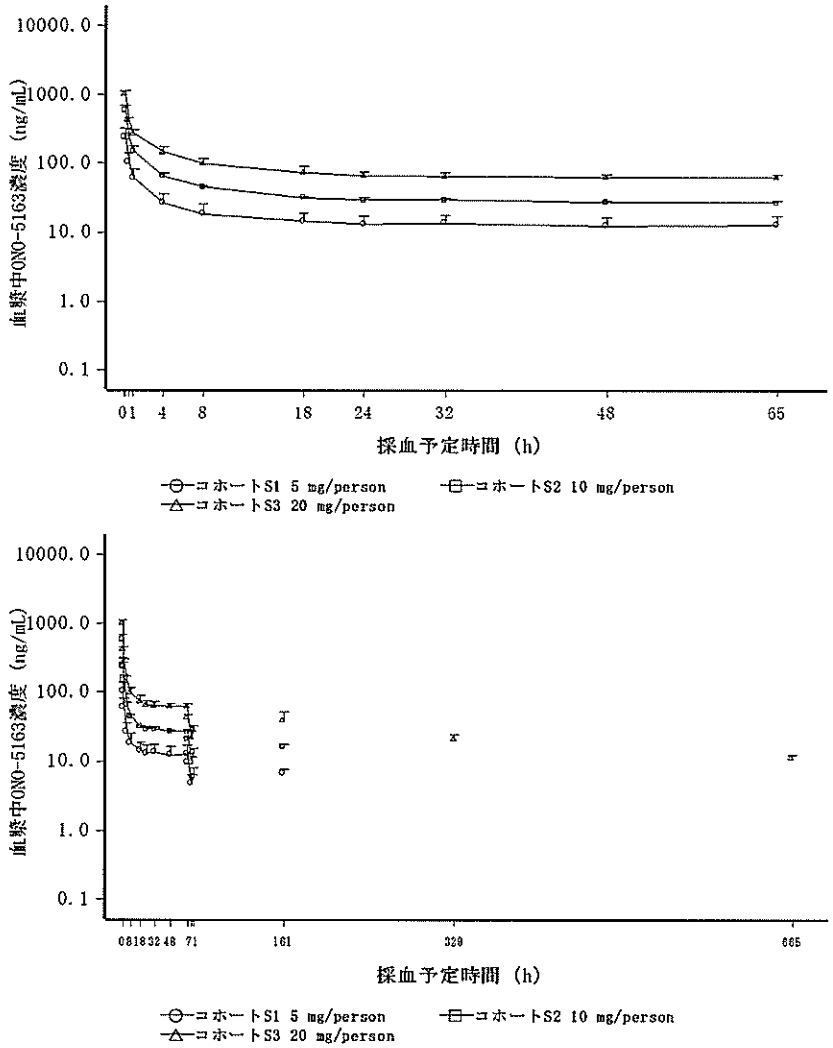
**1） 単回投与パート**

本パートはプラセボ対照，二重盲検，無作為化，3 コホート（S1，S2，S3），単回静脈内投与パートである．各コホートでは 4 名にエテルカルセチド，2 名にプラセボを投与した．コホート S1～S3 ではエテルカルセチド 5，10，20 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した．

エテルカルセチドを 5，10 又は 20 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した．血漿中エテルカルセチド濃度は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（投

与 4 日目）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．5～20 mg の範囲において，薬物動態パラメータの用量比例性についてパワーモデル［ln(Y)＝ln(α)＋β×ln(X)，Y は AUC 又は Cmax，X は用量］により解析した結果，回帰直線の傾き（β）の 95%信頼区間は 1 を含んでおり（AUC は 0.952～1.40，Cmax は 0.780～1.37），AUC 及び Cmax は用量に比例して増加した．

**図 2.7.2.2-3　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値＋標準偏差）**




ONO-5163：エテルカルセチド
上図：投与 4 日目の透析前まで
下図：全評価期間（65，161，329 及び 665 時間は透析前採血）

**表 2.7.2.2-3 SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 用量 | n | AUC (ng·h/mL) | Cmax (ng/mL) |
|---|---|---|---|
| 5 mg | 4 | 1110 (360) | 236 (89) |
| 10 mg | 4 | 2550 (110) | 589 (88) |
| 20 mg | 4 | 5460 (680) | 999 (135) |

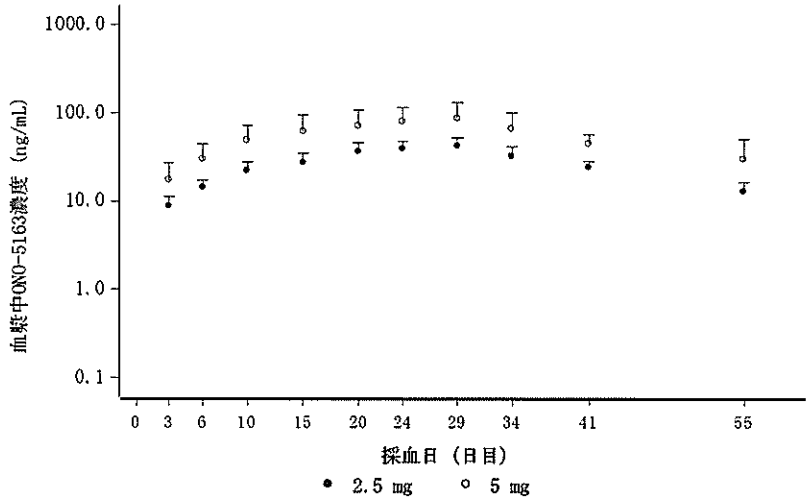
平均値（標準偏差）
AUC：投与 4 日目の透析前（投与後 65 時間）までの AUC

2) 反復投与パート

本パートはプラセボ対照，二重盲検，無作為化，2 コホート（M1，M2），反復静脈内投与パートである．各コホートでは 8 名にエテルカルセチド，3 名にプラセボを投与した．コホート M1，M2 ではエテルカルセチド 2.5，5 mg 又はプラセボを週 3 回，4 週間反復静脈内投与した．

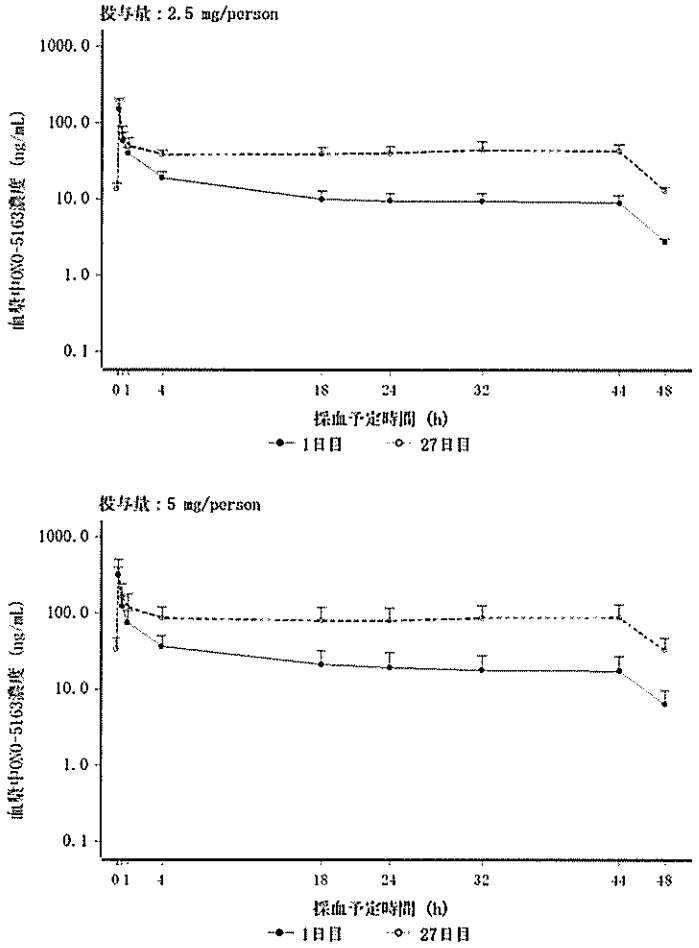
エテルカルセチドを 2.5 又は 5 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した．透析前の血漿中エテルカルセチド濃度は経時的に増加し，4 週間後（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．投与 3 日目の透析前までの AUC 及び Cmax は用量に応じて増加した．4 週間反復投与後（投与 27 日目）の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して，それぞれ 3.05～3.20 倍及び 1.09～1.18 倍であった．

**図 2.7.2.2-4 SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの透析前の血漿中エテルカルセチド濃度（平均値＋標準偏差）**




ONO-5163：エテルカルセチド
最終投与は 27 日目

**図 2.7.2.2-5　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの 1 日目と 27 日目の血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値＋標準偏差）**




ONO-5163：エテルカルセチド

**表 2.7.2.2-4　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 用量 | 評価日 | n | AUC (ng·h/mL) | Cmax (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 2.5 mg | 1 日目 | 8 | 600 (133) | 151 (56) |
| | 27 日目 | 7 | 1830 (380) | 168 (24) |
| | 27 日目／1 日目 | 7 | 3.05 (2.91 - 3.19) | 1.18 (0.86 - 1.62) |
| 5 mg | 1 日目 | 8 | 1200 (560) | 315 (89) |
| | 27 日目 | 8 | 3860 (1840) | 356 (143) |
| | 27 日目／1 日目 | 8 | 3.20 (2.87 - 3.57) | 1.09 (0.90 - 1.32) |

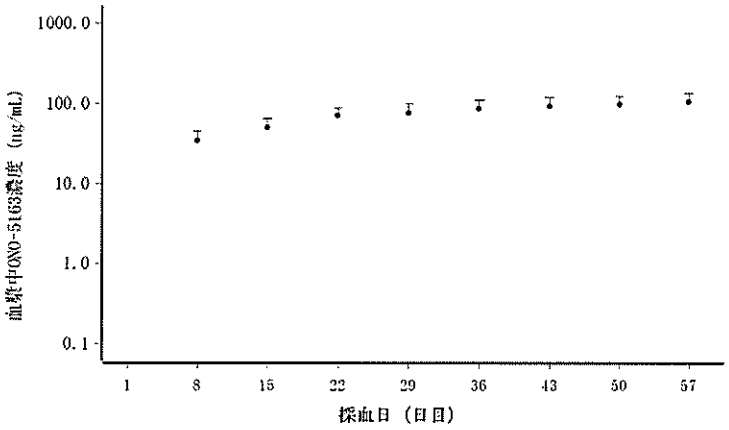
平均値（標準偏差），27 日目／1 日目は比の幾何平均値（95%信頼区間）
AUC：投与 3 日目の透析前（投与後 44 時間）までの AUC

3)　　漸増反復投与パート

本パートは非対照，非盲検，1 コホート，漸増反復静脈内投与パートである．SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者 24 名に，エテルカルセチド 5 mg を開始用量とし，最小用量を 2.5 mg，最大用量を 15 mg として，週 3 回，12 週間反復静脈内投与した．

エテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，8 週間維持した 8 名の患者における透析前の血漿中エテルカルセチド濃度を図 2.7.2.2-6 に示した．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（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．

**図 2.7.2.2-6　SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，8 週間反復静脈内投与したときの透析前の血漿中エテルカルセチド濃度（平均値＋標準偏差）**



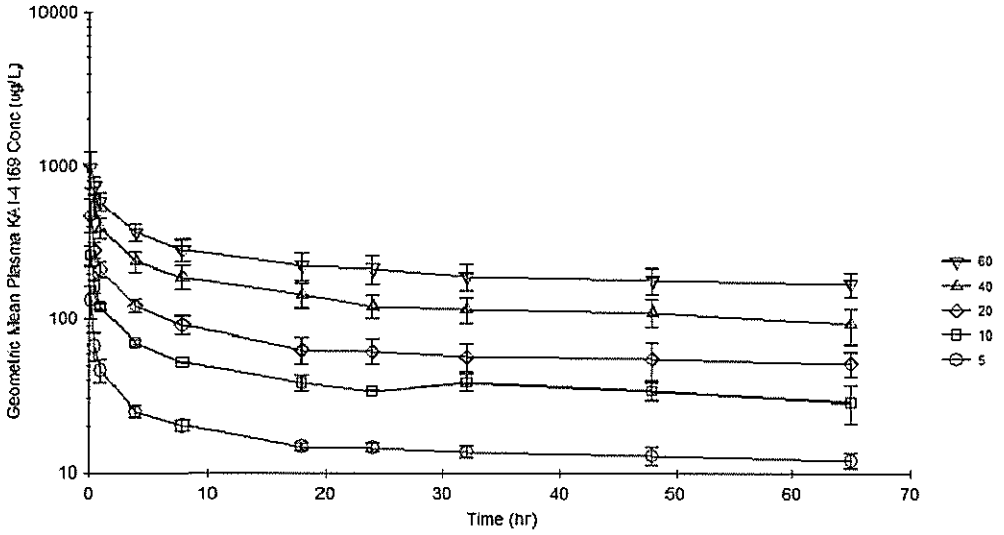

ONO-5163：エテルカルセチド
n=8，エテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，8 週間維持した患者

2.7.2.2.3.2　　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）

本試験は，SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者を対象としたプラセボ対照，二重盲検，無作為化，5 コホート，単回静脈内投与試験である．コホート 1～3 は 2 期クロスオーバーデザインとし，各コホート 4 名の CKD 患者に 7～14 日の休薬期間を設けて，エテルカルセチドとプラセボを単回静脈内投与した．コホート 4，5 ではクロスオーバーデザインを廃止し，各コホートでは 4 名にエテルカルセチド，4 名にプラセボを投与した．コホート 1～5 ではエテルカルセチド 5，10，20，40，60 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した．

エテルカルセチドを 5，10，20，40 又は 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.2-7 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示した．血漿中エテルカルセチド濃度は投与直後から速やかに低下し，多相性の消失を示した．5～60 mg の範囲において，AUC 及び Cmax は概ね用量に比例して増加した．

**図 2.7.2.2-7　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（幾何平均値±標準誤差）**




KAI-4169 Conc：エテルカルセチド濃度

**表 2.7.2.2-5　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 用量 | n | AUC (ng·h/mL) | Cmax (ng/mL) |
|---|---|---|---|
| 5 mg | 4 | 1110 (182) | 145 (64.8) |
| 10 mg | 3 | 2820 (458) | 263 (67.2) |
| 20 mg | 4 | 4920 (1650) | 511 (230) |
| 40 mg | 4 | 9560 (3340)[a)] | 726 (278) |
| 60 mg | 4 | 15700 (5100) | 1140 (428) |

平均値（標準偏差）
AUC：投与 4 日目の透析前（投与後 65 時間）までの AUC
a)　n=3

### 2.7.2.2.3.3　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）

本試験は，SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者を対象としたプラセボ対照，二重盲検，無作為化，3 コホート，反復静脈内投与試験である．コホート 1 では 6 名にエテルカルセチド 5 mg，4 名にプラセボを週 3 回，2 週間反復静脈内投与した．コホート 2 では 21 名にエテルカルセチド 10 mg，21 名にプラセボを週 3 回，4 週間反復静脈内投与した．コホート 3 では 13 名にエテルカルセチド 5 mg，13 名にプラセボを週 3 回，4 週間反復静脈内投与した．

エテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，2 週間，若しくは 5，10 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した．投与 3 日目の透析前までの AUC 及び Cmax は用量に応じて増加した．4 週間反復投与後（投与 27 日目）の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して，それぞれ 2.72～3.29 倍及び 1.32～1.96 倍であった．

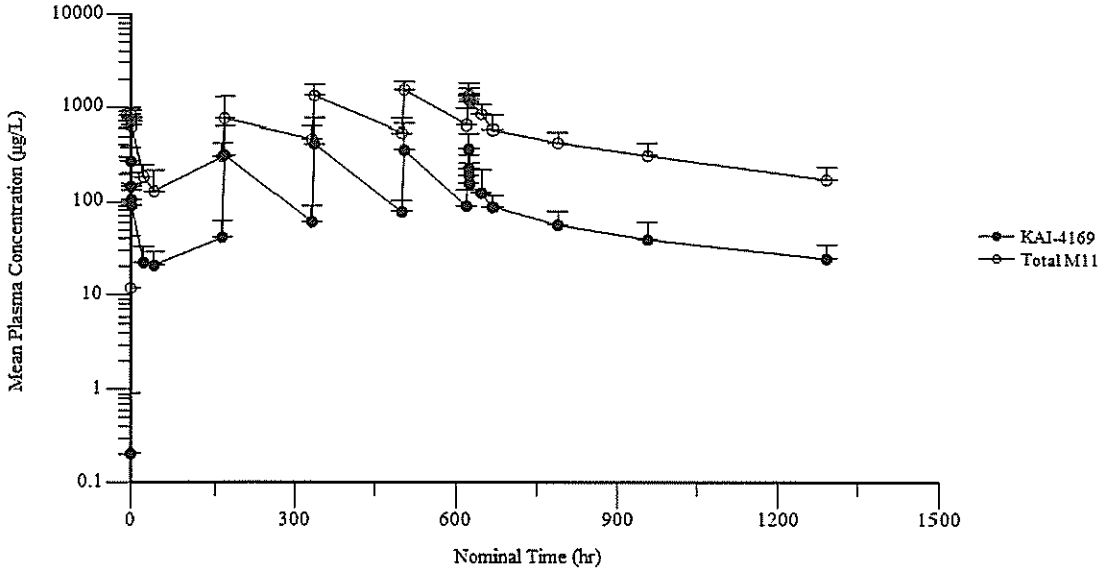
*In vitro* 試験において，血漿検体を還元処理すると，エテルカルセチド及びその生体内変換物質は Total M11 として検出されることが確認された［2.7.2.2.1.2］．本試験では，コホート 2 から無作為に抽出した 7 名の血漿検体を還元処理後，血漿中 Total M11 濃度を探索的な方法（qualified analytical procedure）で測定した．エテルカルセチドを 10 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド及び Total M11 濃度推移を図 2.7.2.2-8 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した．4 週間反復投与後（投与 27 日目）の Total M11 の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して，それぞれ 3.03 倍及び 1.66 倍であり，累積係数はエテルカルセチドと同程度であった．

**表 2.7.2.2-6　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを週 3 回，2 週間又は 4 週間反復静脈内投与したときのエテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| コホート<br>用量<br>投与期間 | 評価日 | n | AUC<br>(ng·h/mL) | Cmax<br>(ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| コホート 1<br>5 mg<br>2 週間投与 | 1 日目 | 6 | 893 (276) | 143 (39.4) |
| | 13 日目 | 4 | 1570 (376) | 169 (95.6) |
| | 13 日目／1 日目 | 4 | 1.83 | 1.04 |
| コホート 2<br>10 mg<br>4 週間投与 | 1 日目 | 19 | 1900 (606) | 272 (114) |
| | 27 日目 | 18 | 5650 (3130) | 371 (163) |
| | 27 日目／1 日目 | 16 | 2.72 | 1.32 |
| コホート 3<br>5 mg<br>4 週間投与 | 1 日目 | 8 | 990 (887) | 111 (69.5) |
| | 27 日目 | 12 | 2070 (820) | 153 (77.1) |
| | 27 日目／1 日目 | 8 | 3.29 | 1.96 |

平均値（標準偏差），13 日目／1 日目及び 27 日目／1 日目は比の幾何平均値
AUC：投与 3 日目の透析前（投与後 44 時間）までの AUC

**図 2.7.2.2-8　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを 10 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド及び Total M11 濃度推移（平均値＋標準偏差）**




KAI-4169：エテルカルセチド
コホート 2 から無作為に抽出した 7 名のデータ

**表 2.7.2.2-7　SHPT を伴う血液透析下の非日本人 CKD 患者にエテルカルセチドを 10 mg の用量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの Total M11 の薬物動態パラメータ**

| 用量 | 評価日 | n | AUC (ng·h/mL) | Cmax (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 10 mg | 1 日目 | 7 | 13100 (3340) | 863 (160) |
| | 27 日目 | 7 | 38900 (6490) | 1440 (323) |
| | 27 日目／1 日目 | 7 | 3.03 | 1.66 |

平均値（標準偏差），27 日目／1 日目は比の幾何平均値
AUC：投与 3 日目の透析前（投与後 44 時間）までの AUC
コホート 2 から無作為に抽出した 7 名のデータ

### 2.7.2.2.3.4　　海外マスバランス試験（20130147）

本試験は，血液透析下の CKD 患者を対象とした非対照，非盲検，1 コホート，単回投与試験である．CKD 患者 6 名（男性 3 名，女性 3 名）に[$^{14}$C]エテルカルセチドを 10 mg（750 nCi）の用量で単回静脈内投与した．血液は投与 39 日目まで採取し，投与 4 日目の透析実施中には透析装置前後（それぞれ動脈側及び静脈側）からも血液を採取した．透析液は投与 39 日目まで採取し，各透析時の透析膜もすべて採取した．尿，糞及び嘔吐物は投与 11 日目まで採取した．さらに投与 39 日目までのデータを踏まえ，投与 129 日目から 148 日目の連続する 3 回の透析日と，その約 1 カ月後の投与 157 日目から 176 日目の連続する 3 回の透析日に血液と透析液を被験者 6 名中 4 名から追加で採取した．透析液中の回収率は，投与 39 日目と追加採取時のデータを用いて推定値として算出した．投与 11 日目から 176 日目までの尿中及び糞中の回収率は，投与 11 日目までの尿中及び糞中回収率と透析液中回収率の比を，投与 11 日目から 176 日目までの透析液中回収率に乗じることで算出した．

#### 1)　マスバランス

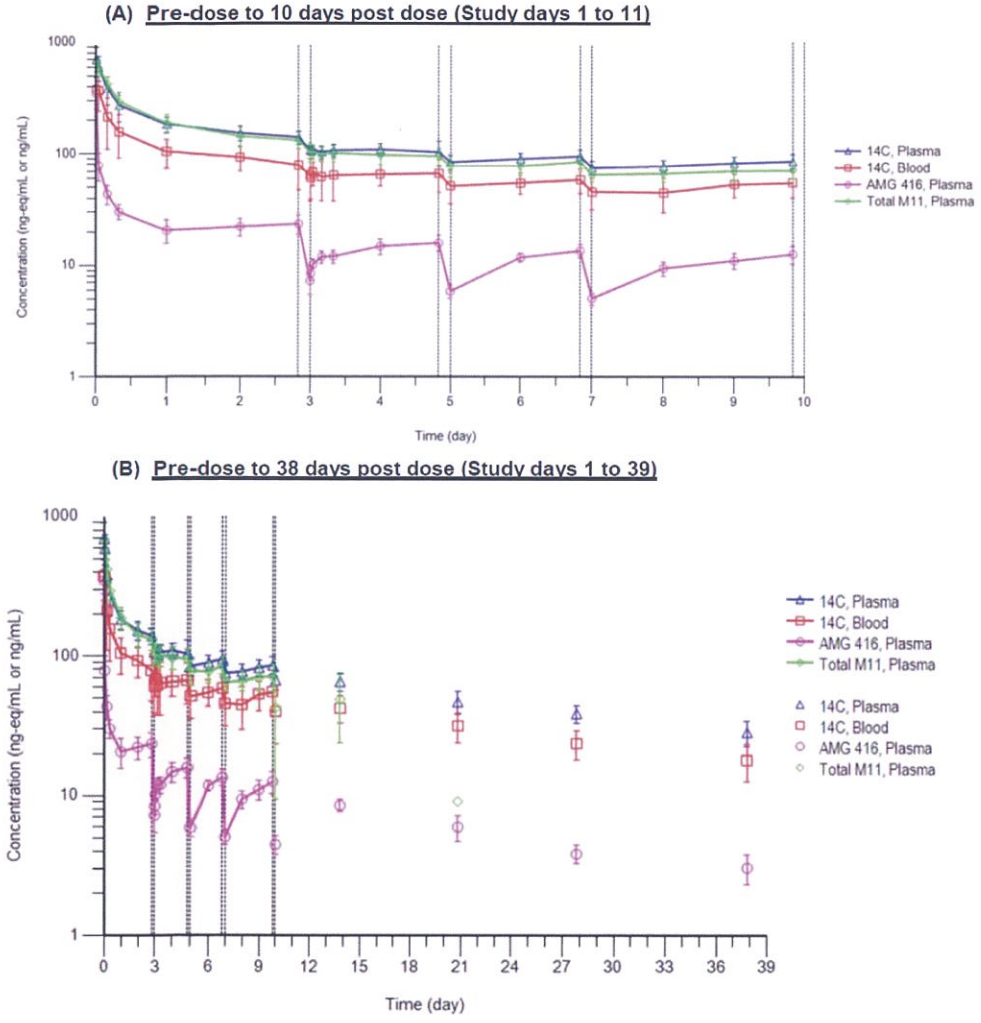
血液透析下の CKD 患者に[$^{14}$C]エテルカルセチドを単回静脈内投与したとき，投与 176 日目までの放射能の回収率は 67.2%であった．主な消失経路は透析であり，透析液中に 59.6%（回収された放射能の 88.7%）が除去された．尿中及び糞中への排泄は少なく，尿中に 3.2%，糞中に 4.5%が排泄された．嘔吐物は投与 3 日目に 1 名の被験者から得られたが，放射能は定量下限未満であった．初回透析時（投与 4 日目）の透析装置からの回収はわずか（0.005%）であり，投与放射能は透析装置に吸着しないことが示された．

#### 2)　薬物動態

血液及び血漿中[$^{14}$C]エテルカルセチド由来放射能濃度，血漿中エテルカルセチド濃度及び血漿中 Total M11 濃度推移を図 2.7.2.2-9 及び図 2.7.2.2-10 に示した．血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも低く（放射能の血液／血漿中濃度比は約 0.6），放射能の血球移行性は低かった．血漿中放射能濃度と Total M11 濃度は同程度であることから，血漿中放射能は D-アミノ酸ペプチド骨格を保持しており，[$^{14}$C]エテルカルセチドとその生体内変換物質であると考えられた．血漿中放射能濃度は血漿中エテルカルセチド濃度の約 5 倍であり，投与した[$^{14}$C]エテルカルセチドは血漿中でほとんどが生体内変換物質として存在した．血漿中エテルカルセチド濃度は透析で低下したが，血漿中放射能濃度は透析でほとんど低下しなかった．透析終了後に血漿中エテルカルセチド濃度が上昇する原因は，透析により低下した血漿中エテルカルセチドと低下しなかった血漿中生体内変換物質が平衡状態を保つために生体内変換物質からエテルカルセチドへの変換が起こるためと考えられた．

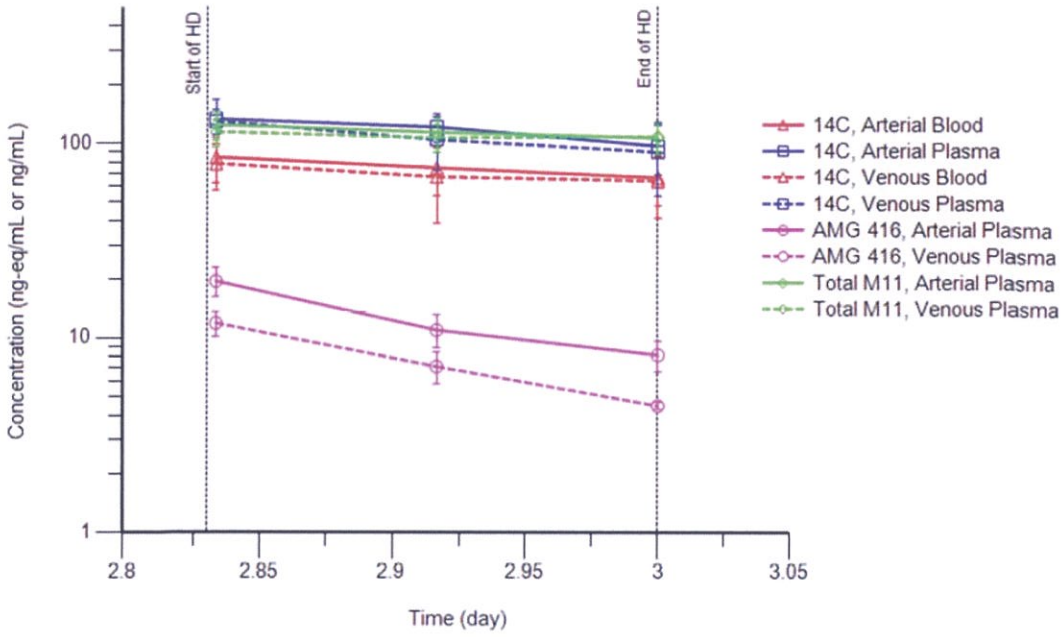
初回透析時（投与 4 日目）の動脈及び静脈血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した．エテルカルセチドの透析による抽出率は 0.385 であり，透析クリアランスは 7660 mL/h であった．

**図 2.7.2.2-9　血液透析下の CKD 患者に[$^{14}$C]エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血液中及び血漿中放射能濃度，血漿中エテルカルセチド濃度及び血漿中 Total M11 濃度推移（平均値±標準偏差）**




AMG 416：エテルカルセチド，14C：[$^{14}$C]エテルカルセチド由来放射能
点線は透析期間を示す．
（A，上図）投与 11 日目までの推移，（B，下図）投与 39 日目までの推移

**図 2.7.2.2-10　血液透析下の CKD 患者に[$^{14}$C]エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの初回透析時の血液中及び血漿中放射能濃度，血漿中エテルカルセチド濃度及び血漿中 Total M11 濃度推移（平均値±標準偏差）**




AMG 416：エテルカルセチド，14C：[$^{14}$C]エテルカルセチド由来放射能
点線の間は透析期間を示す．

**表 2.7.2.2-8　初回透析時（投与 4 日目）の動脈及び静脈血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| | $AUC_{A,HD}$ (ng·day/mL) | $AUC_{V,HD}$ (ng·day/mL) | $E_{HD}$ | $Q_P$ (mL/min) | $CL_{HD}$ (mL/h) |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値<br>(標準偏差) | 1.79<br>(0.467) | 1.09<br>(0.264) | 0.385<br>(0.0679) | 333<br>(31.3) | 7660<br>(1380) |

$AUC_{A,HD}$：透析間の動脈血漿中エテルカルセチドの AUC
$AUC_{V,HD}$：透析間の静脈血漿中エテルカルセチドの AUC
$E_{HD}$：透析による抽出率［（$AUC_{A,HD}$－$AUC_{V,HD}$）／$AUC_{A,HD}$］
$Q_P$：透析装置の血漿流速［透析装置の血液流速×（1－ヘマトクリット値）］
$CL_{HD}$：透析クリアランス（$E_{HD}$×$Q_P$）

3)　血漿中，尿中，糞中及び透析液中の生体内変換物質プロファイル

血漿中放射能の約 17%は未変化体として存在した．血漿中の主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［4.2.2.3-3］，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が血清アルブミンと結合した複合体（SAPC）であると考えられた．透析液中には未変化体に加え，血漿中に認められた生体内変換物質のうち蛋白との複合体を除く低分子量の生体内変換物質が認められた．尿中には主に未変化体が認められ，尿中放射能の 25%を占めた．血漿，透析液及び尿を還元処理したとき，放射能の 83.8%（血漿），77.8%（透析液）及び 67.4%（尿）が Total M11 として検出されたことから，血漿中，透析液中及び尿中の放射能はエテルカルセチドの D-アミノ酸ペプチド骨格を保持していることが示された．糞中への放射能の排泄は少なく，生体内変換物質プロファイルを検討できなかった．

## 2.7.2.2.3.5　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-[redacted]）

本試験は，SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者を対象としたプラセボ対照，二重盲検，無作為化，第Ⅲ相検証試験である．プラセボ又はエテルカルセチド 5 mg を開始用量とし，最小用量を 2.5 mg，最大用量を 15 mg として，週 3 回，12 週間反復静脈内投与した．本試験で得られた血漿中エテルカルセチド濃度は母集団薬物動態解析［2.7.2.3.2.2］並びに血漿中エテルカルセチド濃度と QT 延長の関係の評価［2.7.2.3.3］に用いた．

## 2.7.2.2.3.6　薬物動態を評価した海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

海外における後期第Ⅱ相試験の 2 試験（20120331 及び 20120334）及び第Ⅲ相試験の 3 試験（20120229，20120230 及び 20120231）において血漿中エテルカルセチド濃度を評価した．各試験の概要はそれぞれ［2.7.6.12，2.7.6.13，2.7.6.8，2.7.6.9，2.7.6.14］に示した．

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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 患者の薬物動態は異なる［2.7.2.3.2.1］．このため，本項は CKD 患者の薬物動態を中心に記載する．

#### 2.7.2.3.1 薬物動態

日本人の CKD 患者にエテルカルセチドを 5～20 mg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中エテルカルセチド濃度は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．エテルカルセチド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．

日本人の CKD 患者にエテルカルセチドを 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．

##### 2.7.2.3.1.1 分布

[$^{14}$C]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，共有結合による蛋白との複合体が血漿中総放射能の 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［4.2.2.3-3］，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）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り，エテルカルセチドから SAPC が生成する速度定数は，その逆反応の 18.5 倍大きいことが示された［5.3.2.2-2］．エテルカルセチドの非共有結合によるヒト血漿蛋白結合率は CKD 患者で 41%であり，健康成人と CKD 患者の結合率に差異はなかった［4.2.2.3-2］．

*In vitro* 試験において，[$^{14}$C]エテルカルセチド（1 μmol/L）の血液／血漿中濃度比は 0.66 であり，[$^{14}$C]エテルカルセチドの血球への移行性は低く，健康成人と CKD 患者の血液／血漿中濃度比に差異はなかった［4.2.2.3-3］．血液透析下の CKD 患者に[$^{14}$C]エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの放射能の血液／血漿中濃度比は 0.6 であり，*in vitro* 試験と同様の結果であった．

#### 2.7.2.3.1.2 代謝

*In vitro* 試験の結果から，エテルカルセチドは CYP による代謝を受けないことが示された［5.3.2.2-1］．エテルカルセチドは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．ヒトの血漿，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．[$^{14}$C]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．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，*in vitro* 試験の結果から蛋白との複合体は SAPC と考えられた［4.2.2.3-3］．

#### 2.7.2.3.1.3 排泄

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る．[$^{14}$C]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 176 日目までに放射能の約 60%が透析液中に除去された．透析クリアランスは 7660 mL/h，透析による抽出率は 0.385 であった．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．

### 2.7.2.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響

#### 2.7.2.3.2.1 臨床試験間の薬物動態比較

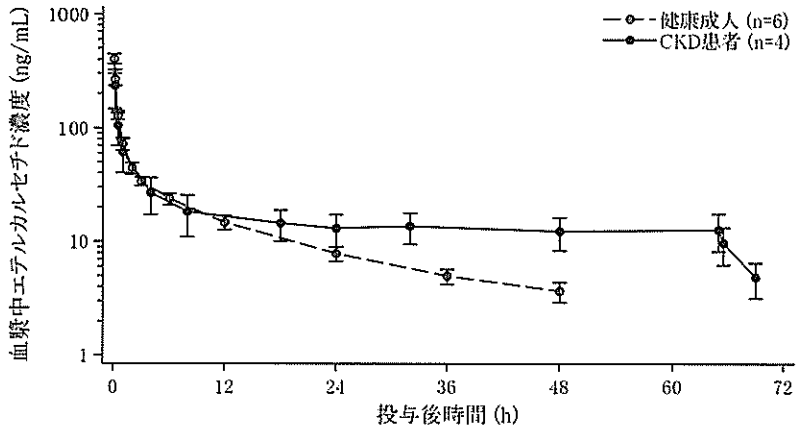
［5.3.5.3-5］

**1） 健康成人と CKD 患者の薬物動態比較**

健康成人と CKD 患者の薬物動態を比較した．日本人健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験，並びに血液透析下の日本人 CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験で得られた 5 mg の用量における血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示した．

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．

**図 2.7.2.3-1　日本人の健康成人又は CKD 患者にエテルカルセチドを 5 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値±標準偏差）**




CKD 患者では投与後 65 時間から 69 時間にかけて血液透析を実施した.

2)　　日本人と非日本人の薬物動態比較

健康成人及び血液透析下の CKD 患者それぞれにおいて，日本人と非日本人の薬物動態を比較した.

日本人（ONO-5163-[redacted]）及び非日本人（20130107）の健康成人にエテルカルセチドを 2 又は 5 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.3-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示した．日本人と非日本人の血漿中エテルカルセチド濃度は同様に推移し，AUCinf，CL，T1/2 及び Vss に大きな違いは認められなかった.

日本人（ONO-5163-[redacted]）及び非日本人（20130139）の血液透析下の CKD 患者にエテルカルセチドを 5，10 又は 20 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.3-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に示した．日本人と非日本人の血漿中エテルカルセチド濃度は同様に推移し，AUC 及び透析直前の血漿中エテルカルセチド濃度に大きな違いは認められなかった．また，投与後最初の血液透析により血漿中エテルカルセチド濃度は 30～40%に低下し，日本人と非日本人の低下率に大きな違いは認められなかった.

以上，健康成人並びに血液透析下の CKD 患者において，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.

**図 2.7.2.3-2　日本人と非日本人の健康成人にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値±標準偏差）**

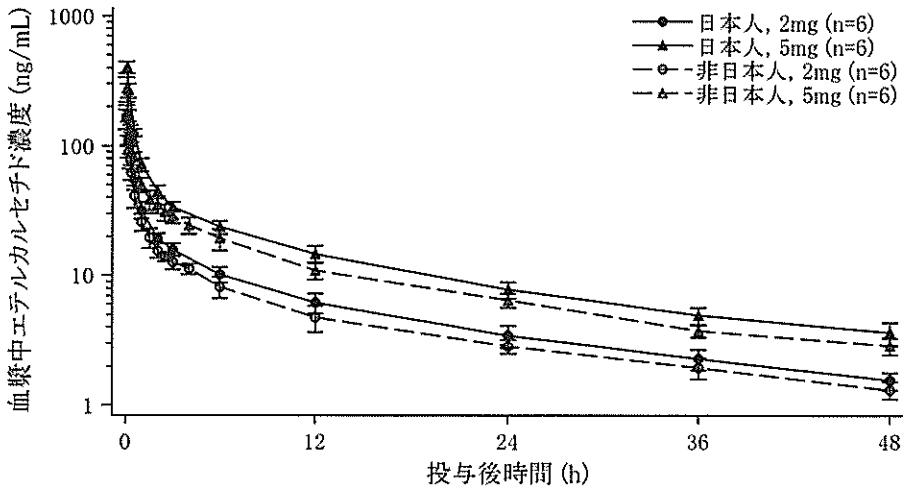
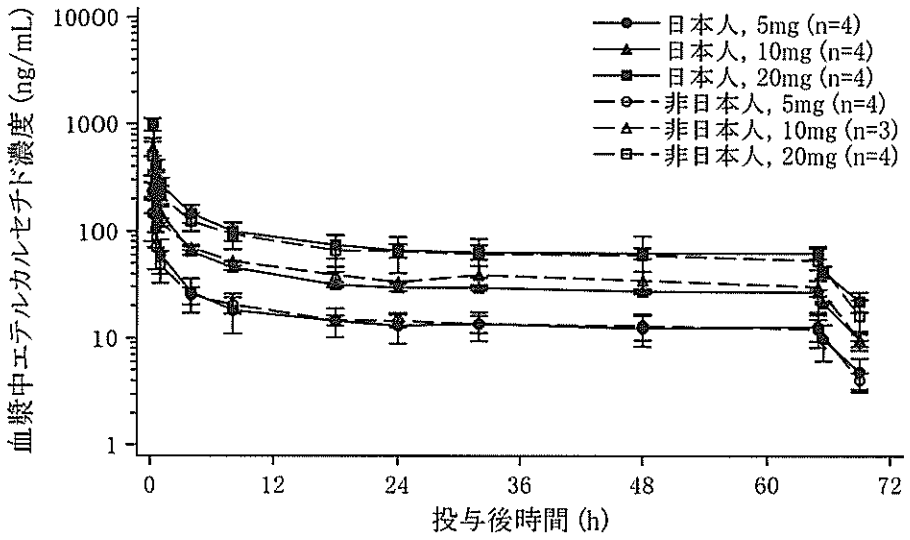



**表 2.7.2.3-1　日本人と非日本人の健康成人にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 薬物動態パラメータ | 用量 | 日本人 (n=6) | 非日本人 (n=6) |
|---|---|---|---|
| AUCinf (ng·h/mL) | 2 mg | 361 (43) | 294 (34.1) |
| | 5 mg | 828 (104) | 623 (71.5) |
| CL (L/h) | 2 mg | 5.60 (0.61) | 6.87 (0.750) |
| | 5 mg | 6.11 (0.70) | 8.11 (0.928) |
| T1/2 (h) | 2 mg | 20 (1) | 20.0 (2.25) |
| | 5 mg | 20 (3) | 18.6 (2.51) |
| Vss (L) | 2 mg | 110 (14) | 138 (26.0) |
| | 5 mg | 117 (11) | 160 (21.0) |

平均値（標準偏差）

**図 2.7.2.3-3　日本人と非日本人の血液透析下の CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移（平均値±標準偏差）**




投与後 65 時間から 69 時間にかけて血液透析を実施した.

**表 2.7.2.3-2　日本人と非日本人の血液透析下の CKD 患者にエテルカルセチドを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチドの薬物動態パラメータ**

| 薬物動態パラメータ | 用量 | 日本人 (n=4) | 非日本人 (n=4) |
|---|---|---|---|
| AUC (ng·h/mL) | 5 mg | 1110 (360) | 1110 (182) |
| | 10 mg | 2550 (110) | 2820 (458)[a)] |
| | 20 mg | 5460 (680) | 4920 (1650) |
| C65h (ng/mL) | 5 mg | 12.8 (4.6) | 12.2 (2.79) |
| | 10 mg | 26.9 (1.9) | 30.4 (13.7)[a)] |
| | 20 mg | 62.6 (6.9) | 53.6 (19.0) |
| 透析による血漿中エテルカルセチド濃度の低下率 (%) | 5 mg | 37.9 (2.8) | 34.7 (8.8) |
| | 10 mg | 36.7 (10.4) | 35.0 (11.1)[a)] |
| | 20 mg | 35.4 (5.5) | 30.1 (2.1) |

平均値（標準偏差）
AUC：投与 4 日目の透析前までの AUC
C65h：投与 4 日目の透析直前の血漿中エテルカルセチド濃度
透析による血漿中エテルカルセチド濃度の低下率＝
　透析直後の血漿中エテルカルセチド濃度／透析直前の血漿中エテルカルセチド濃度×100
a)　n=3

### 2.7.2.3.2.2 母集団薬物動態解析

[5.3.3.5-1]

エテルカルセチドの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に変動を及ぼす要因を探索することを目的として母集団薬物動態解析を実施した．血液透析下の日本人CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の 129 名から得られた計1308 時点の血漿中エテルカルセチド濃度を解析対象とした．

血漿中エテルカルセチド濃度推移を適切に表現するモデルとして 3-コンパートメントモデルを選択した．CKD 患者において，エテルカルセチドの尿中及び糞中への排泄はわずかであり，血漿中エテルカルセチド濃度推移に消失相は認められなかったことから［2.7.2.2.3.1］，全身クリアランスは 0（ゼロ）に固定した．また，血漿中エテルカルセチド濃度は血液透析により低下したことから，central コンパートメントに透析クリアランスを組み込んだ．母集団薬物動態モデルの概念図を図 2.7.2.3-4 に示す．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）を共変量候補とし，共変量候補が薬物動態パラメータに及ぼす影響を変数増減法により評価した．共変量候補の一覧を表 2.7.2.3-3 に示した．

**図 2.7.2.3-4 母集団薬物動態モデルの概念図**

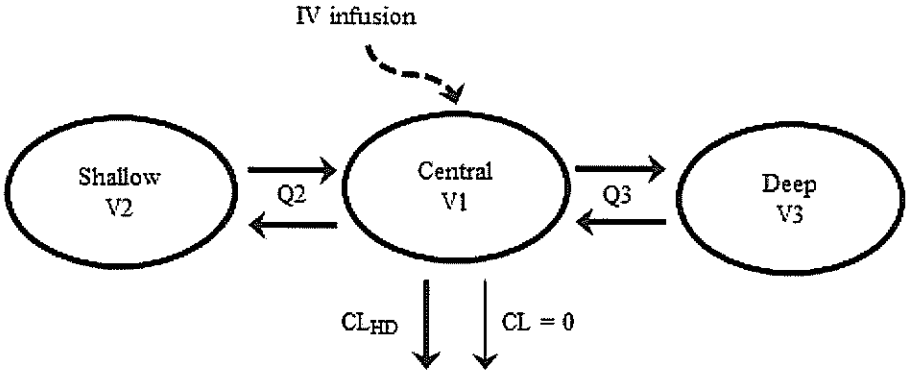


**表 2.7.2.3-3　共変量候補の一覧**

| 共変量候補 | 要約統計量又は度数集計 a) |
|---|---|
| 年齢（歳） | 61（34～83） |
| 性別 | 男性：76 名，女性：53 名 |
| 体重（kg） | 57.5（33.2～123） |
| アルブミン（g/dL） | 3.8（2.9～5.0） |
| ALT（U/L） | 10（3～72） |
| AST（U/L） | 12（3～90） |
| ALP（U/L） | 254（106～1193） |
| 総ビリルビン（mg/dL） | 0.3（0.1～0.8） |
| LDH（U/L） | 165（102～374） |

a)　中央値（最小値～最大値），性別は男女の被験者数

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示した．母集団薬物動態パラメータの推定値（相対標準誤差，標準誤差／パラメータ推定値×100）は V1 が 17.3 L（9.4%），Q2 が 19.5 L/h（8.2%），V2 が 49.8 L（8.9%），Q3 が 7.02 L/h（17.5%），V3 が 364 L（3.0%），$CL_{HD}$ が 19.7 L/h（4.5%）であり，V1，Q3 及び V3 の個体間変動（CV%）はそれぞれ 47.7%，79.2%及び 28.2%であった．Q3 と V3 の個体間変動の共分散は 0.138 であり，残差変動（CV%）は 19.0%であった．最終モデルには V1 に対する共変量として性別，Q3 及び V3 に対する共変量として体重が組み込まれ，共変量の影響（相対標準誤差）は V1 に対する性別は 0.671（15.1%），Q3 に対する体重は 2.19（25.4%），V3 に対する体重は 0.560（27.7%）であった．診断プロット及び Visual Predictive Check により最終モデルの評価を行ったところ，いずれにおいても実測値を反映する結果が得られた．

**表 2.7.2.3-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 相対標準誤差（%） | - |
|---|---|---|---|
| CL (L/h) | 0（固定） | - | - |
| V1 (L) | 17.3 | 9.4 | - |
| Q2 (L/h) | 19.5 | 8.2 | - |
| V2 (L) | 49.8 | 8.9 | - |
| Q3 (L/h) | 7.02 | 17.5 | - |
| V3 (L) | 364 | 3.0 | - |
| $CL_{HD}$ (L/h) | 19.7 | 4.5 | - |
| パラメータ | 推定値 | 相対標準誤差（%） | - |
| V1 に対する性別 | 0.671 | 15.1 | - |
| Q3 に対する体重 | 2.19 | 25.4 | - |
| V3 に対する体重 | 0.560 | 27.7 | - |
| パラメータ | 推定値 | 相対標準誤差（%） | 個体間変動（%） |
| $\omega_{V1}^2$ | 0.228 | 23.4 | 47.7 |
| $\omega_{Q3}^2$ | 0.628 | 19.6 | 79.2 |
| $\omega_{V3}^2$ | 0.0793 | 23.1 | 28.2 |
| $\omega_{Q3V3}$ | 0.138 | 39.6 | - |
| パラメータ | 推定値 | 相対標準誤差（%） | 残差変動（%） |
| σ | 0.190 | 8.2 | 19.0 |

$\omega_{V1}^2$：V1 の個体間変動分散，$\omega_{Q3}^2$：Q3 の個体間変動分散，$\omega_{V3}^2$：V3 の個体間変動分散，
$\omega_{Q3V3}$：Q3 と V3 の個体間変動の共分散，
V1 のモデル式：$V1\ (L) = 17.3 \times 0.671^{GEND}$，
Q3 のモデル式：$Q3\ (L/h) = 7.02 \times (BW/57.5)^{2.19}$，
V3 のモデル式：$V3\ (L) = 364 \times (BW/57.5)^{0.560}$，
GEND：性別（男性=0，女性=1），BW：体重（kg），
個体間変動（%）：個体間変動の CV%表記，
残差変動（%）：残差変動の CV%表記

最終モデルに組み込まれた各共変量が母集団薬物動態パラメータに及ぼす影響を表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示した．V1 の推定値（17.3 L）と個体間変動（47.7%）に基づく V1 の個体間変動の範囲（5%点～95%点）は 7.90～38.1 L であり，男性及び女性の V1 はそれぞれ 17.3 L 及び 11.6 L であった．性別による V1 の変動幅は個体間変動に基づく変動幅に比べて小さかった．Q3 の推定値（7.02 L/h）と個体間変動（79.2%）に基づく Q3 の個体間変動の範囲（5%点～95%点）は 1.99～26.1 L/h であり，体重 40.9 kg（解析対象集団の 5%点）の被験者及び 86.1 kg（解析対象集団の 95%点）の被験者の Q3 はそれぞれ 3.33 L/h 及び 17.0 L/h であった．体重による Q3 の変動幅は個体間変動に基づく変動幅に比べて小さかった．V3 の推定値（364 L）と個体間変動（28.2%）に基づく V3 の個体間変動の範囲（5%点～95%点）は 228～578 L であり，体重 40.9 kg（解析対象集団の 5%点）の被験者及び 86.1 kg（解析対象集団の 95%点）の被験者の V3 はそれぞれ 301 L 及び 456 L であった．体重による V3 の変動幅は個体間変動に基づく変動幅に比べて小さかった．以上，V1，Q3 及

び V3 に対する共変量の影響は各薬物動態パラメータの個体間変動の範囲内であり，共変量は薬物動態パラメータに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

**表 2.7.2.3-5　母集団薬物動態パラメータに対する共変量の影響（V1 に対する性別）**

| 薬物動態パラメータ | 個体間変動の範囲 [a)] | 男性の V1 | 女性の V1 |
|---|---|---|---|
| V1（L） | 7.90～38.1 | 17.3 | 11.6 |

a) 5%点～95%点

**表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態パラメータに対する共変量の影響（Q3 及び V3 に対する体重）**

| 薬物動態パラメータ | 個体間変動の範囲 [a)] | 体重 40.9 kg [b)] におけるパラメータ | 体重 86.1 kg [c)] におけるパラメータ |
|---|---|---|---|
| Q3（L/h） | 1.99～26.1 | 3.33 | 17.0 |
| V3（L） | 228～578 | 301 | 456 |

a) 5%点～95%点
b) 解析対象集団の体重の 5%点
c) 解析対象集団の体重の 95%点

構築した母集団薬物動態モデルを利用して，エテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，12 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移のシミュレーションを行い，透析による半減期，定常状態への到達日，累積係数を評価した．また，血液透析時間は 4 時間を基本とし，3 時間及び 6 時間としたときの薬物動態への影響を評価した．シミュレーションによる血漿中エテルカルセチド濃度推移を図 2.7.2.3-5 に，透析による半減期，定常状態（Ctrough が投与後 12 週の Ctrough の 90%を超える時点）への到達日及び累積係数を表 2.7.2.3-7 に，C10min，AUC48h 及び Ctrough を表 2.7.2.3-8 に示した．標準的な透析時間（4 時間）における血漿中エテルカルセチドの透析による半減期は 15.6 日であり，血漿中エテルカルセチド濃度は 50 日目に定常状態に到達した．C10min 及び AUC48h の累積係数は 1.24 及び 5.03 であった．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，累積係数は大きかった．標準的な透析時間（4 時間）において，Ctrough に基づく定常状態への到達日は 50 日目（7 週）であったが，27 日目（4 週）の C10min，AUC48h 及び Ctrough の中央値は 83 日目（12 週）の 93%，76%及び 73%に達することから，27 日目（4 週）以降の累積はわずかであり，血漿中エテルカルセチド濃度は 50 日目（7 週）に定常に達するまで 3 週かけて緩やかに上昇することが示された．

**図 2.7.2.3-5　血液透析時間を 3，4 又は 6 時間とし，エテルカルセチドを 5 mg の用量で週 3 回，12 週間反復静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度のシミュレーション**

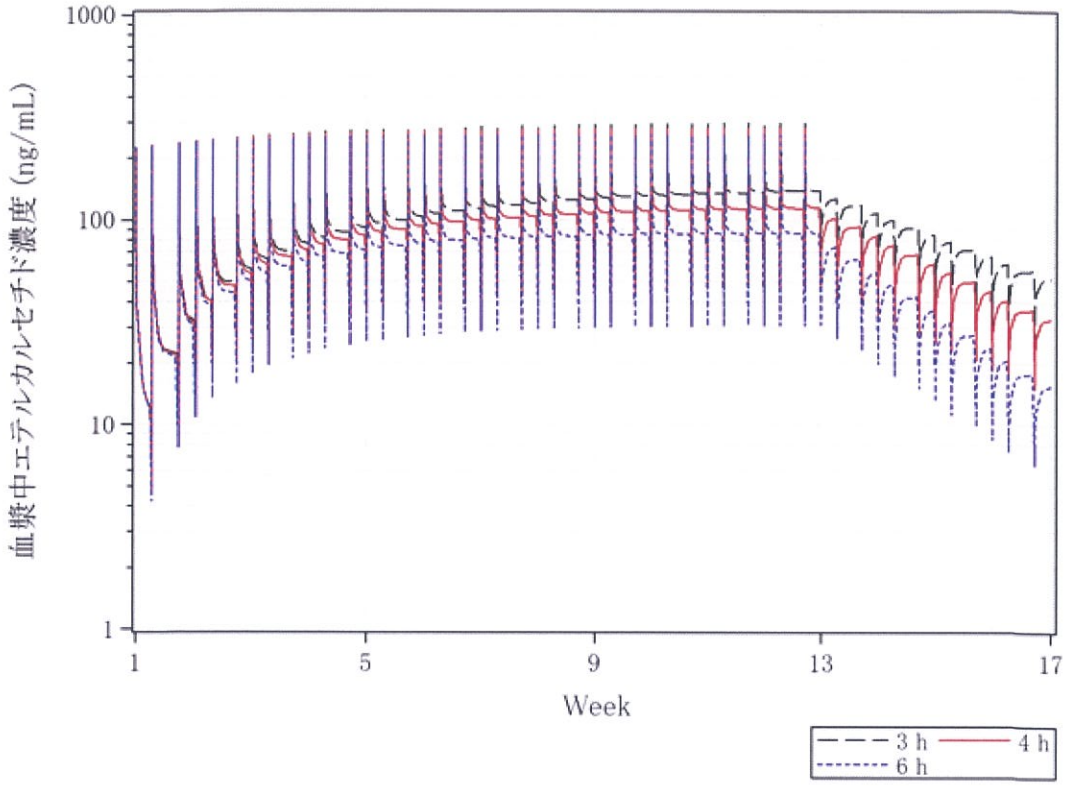


**表 2.7.2.3-7　シミュレーションによる透析半減期，定常状態への到達日及び累積係数**

| 透析時間 | 透析半減期（日） | 定常状態への到達日 | 累積係数 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | C10min | AUC48h |
| 3 時間 | 19.7 | 57 | 1.32 | 6.04 |
| 4 時間 | 15.6 | 50 | 1.24 | 5.03 |
| 6 時間 | 11.3 | 36 | 1.15 | 3.85 |

**表 2.7.2.3-8　シミュレーションによる C10min，AUC48h，Ctrough**

| 透析時間 | 日 | C10min (ng/mL) | AUC48h (ng·h/mL) | Ctrough (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 3 時間 | 1 | 243 (115～460) | 1120 (522～2360) | 12.6 (6.76～31.5) |
| | 27 | 289 (154～528) | 4730 (3180～6470) | 91.2 (57.9～141) |
| | 83 | 322 (177～566) | 6790 (5160～8650) | 137 (93.4～202) |
| 4 時間 | 1 | 243 (115～460) | 1120 (520～2350) | 12.7 (6.78～32.0) |
| | 27 | 281 (148～517) | 4260 (2890～5770) | 82.5 (52.5～127) |
| | 83 | 303 (163～540) | 5590 (4200～7190) | 113 (76.4～167) |
| 6 時間 | 1 | 243 (115～460) | 1110 (515～2320) | 12.8 (6.82～32.9) |
| | 27 | 271 (138～501) | 3590 (2440～4840) | 70.0 (44.4～108) |
| | 83 | 283 (146～512) | 4230 (3020～5560) | 85.1 (55.9～128) |

中央値（5%点～95%点）

### 2.7.2.3.2.3　　薬物相互作用

エテルカルセチドの薬物相互作用の評価は *in vitro* 試験で実施した［5.3.2.2-1，5.3.2.2-3，5.3.2.2-4，5.3.2.2-5，5.3.2.3-1，5.3.2.3-2］.

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.

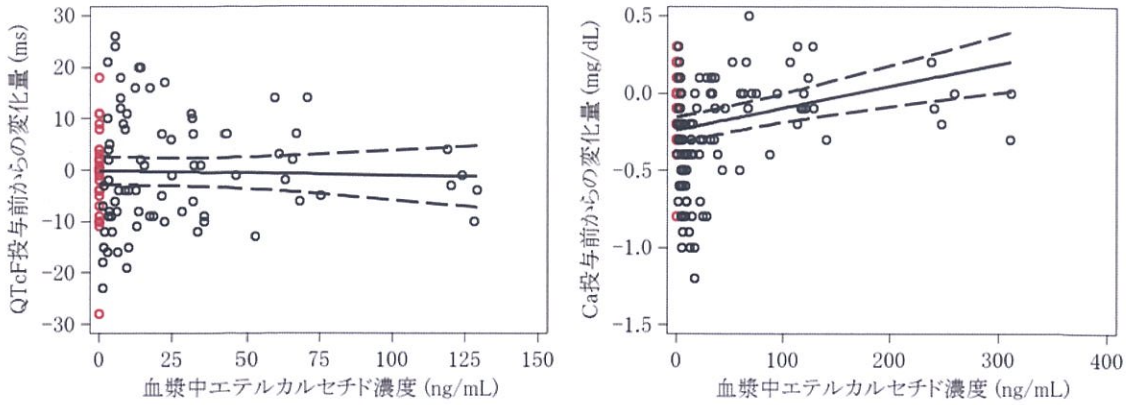
エテルカルセチドは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，PEPT1 及び PEPT2 の基質ではなく，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3 及び BSEP を阻害しなかったことから，エテルカルセチドは各種トランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いことが示唆された.

### 2.7.2.3.3 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，健康成人を対象とした海外第 I 相試験（20130107）の結果より［5.3.3.1-2］，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）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 [1]，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．

本項では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-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted] 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結果を主に示す［5.3.5.3-6］．各試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF 変化量（⊿QTcF）との関係，並びに投与前からの血清 Ca 又は cCa 濃度変化量（⊿Ca 又は⊿cCa）との関係を図 2.7.2.3-6～図 2.7.2.3-10，表 2.7.2.3-9～表 2.7.2.3-18 に示した．ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験 単回投与パート及び ONO-5163-[redacted] 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⊿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-[redacted] 試験の反復投与パート及び ONO-5163-[redacted] 試験において，血漿中エテルカルセチド濃度と⊿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-[redacted] 試験の反復投与パート及び ONO-5163-[redacted] 試験では，血漿中エテルカルセチド濃度と⊿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．なお，海外で実施した 2 試験の第Ⅲ相検証試験（20120229 及び 20120230）の併合解析においても，日本人と同様に血漿中エテルカルセチド濃度の増加に伴う QTcF の延長は，血清 Ca 濃度低下作用に基づくと考えられた［5.3.5.3-4］．

**図 2.7.2.3-6　健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 Ca 濃度の変化量との関係**




黒丸：実薬群の実測値，赤丸：プラセボ群の実測値
実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間

**表 2.7.2.3-9　健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -0.126 | 1.62 | -3.53 ～ 3.28 | 26.4 |
| $\beta$ | -0.00888 | 0.0295 | -0.0673 ～ 0.0495 | - |
| 残差 | - | - | - | 71.6 |

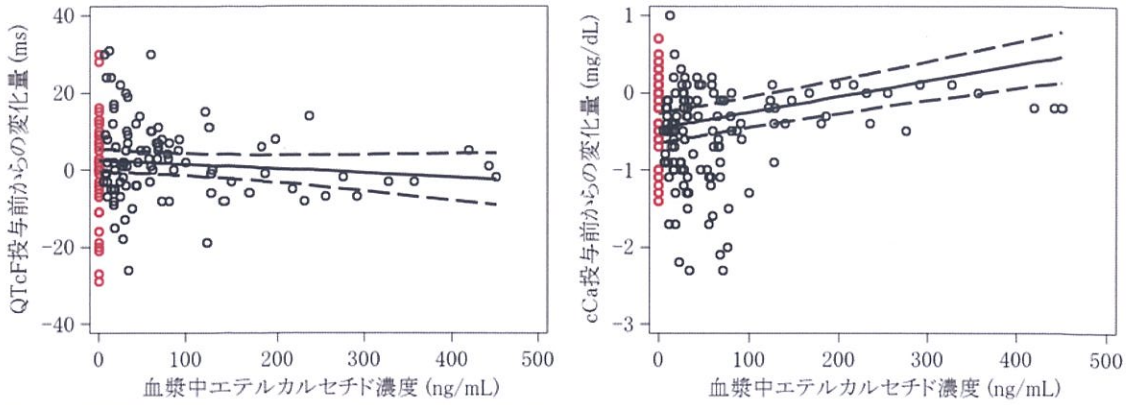
解析に用いた被験者数：16 名，データ数：119 時点
⊿QTcF = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**表 2.7.2.3-10　健康成人を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 Ca 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -0.240 | 0.0491 | -0.344 ～ -0.137 | 0.0300 |
| $\beta$ | 0.00142 | 0.000373 | 0.000685 ～ 0.00216 | - |
| 残差 | - | - | - | 0.0652 |

解析に用いた被験者数：16 名，データ数：160 時点
⊿Ca = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿Ca：投与前からの血清 Ca 濃度の変化量（mg/dL），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**図 2.7.2.3-7　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted]試験 単回投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係**




黒丸：実薬群の実測値，赤丸：プラセボ群の実測値
実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間

**表 2.7.2.3-11　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 単回投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | 2.48 | 1.70 | -1.08 ～ 6.04 | 36.8 |
| $\beta$ | -0.0108 | 0.00936 | -0.0293 ～ 0.00765 | - |
| 残差 | - | - | - | 75.5 |

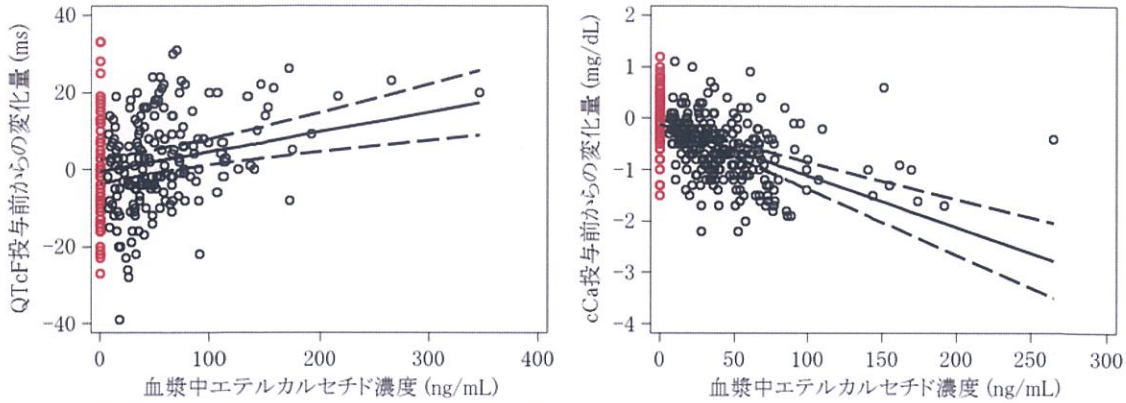
解析に用いた被験者数：18 名，データ数：153 時点
⊿QTcF = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**表 2.7.2.3-12　SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 単回投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -0.460 | 0.113 | -0.698 ～ -0.223 | 0.214 |
| $\beta$ | 0.00204 | 0.000397 | 0.00125 ～ 0.00282 | - |
| 残差 | - | - | - | 0.147 |

解析に用いた被験者数：18 名，データ数：210 時点
⊿cCa = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿cCa：投与前からの血清 cCa 濃度の変化量（mg/dL），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**図 2.7.2.3-8 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係**




黒丸：実薬群の実測値，赤丸：プラセボ群の実測値
実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間

**表 2.7.2.3-13 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -0.527 | 1.88 | -4.40 ～ 3.34 | 64.5 |
| $\beta$ | 0.0510 | 0.0153 | 0.0208 ～ 0.0812 | - |
| 残差 | - | - | - | 73.3 |

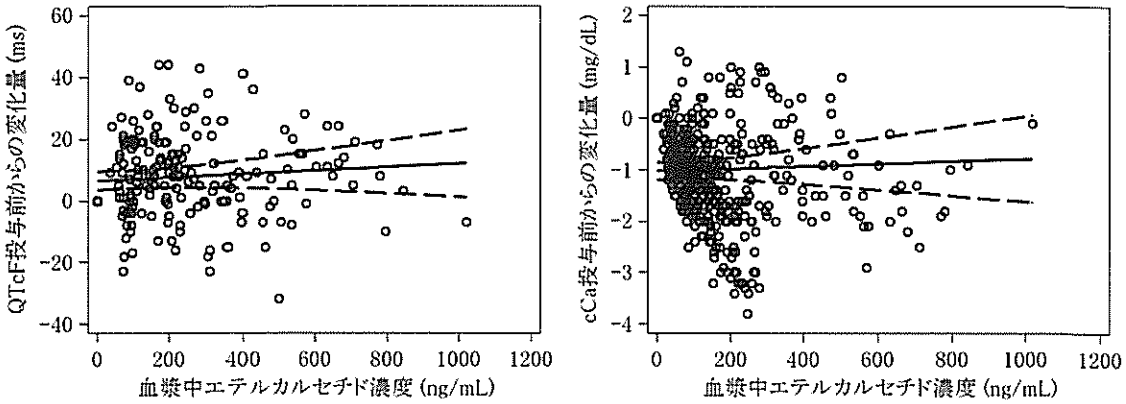
解析に用いた被験者数：22 名，データ数：274 時点
$\Delta QTcF = \alpha + \beta \times Conc$
$\Delta QTcF$：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**表 2.7.2.3-14 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -0.112 | 0.0628 | -0.241 ～ 0.0160 | 0.0504 |
| $\beta$ | -0.0100 | 0.00165 | -0.0135 ～ -0.00659 | 0.0000164 |
| 残差 | - | - | - | 0.204 |

解析に用いた被験者数：22 名，データ数：363 時点
$\Delta cCa = \alpha + \beta \times Conc$
$\Delta cCa$：投与前からの血清 cCa 濃度の変化量（mg/dL），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**図 2.7.2.3-9 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 漸増反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係**




黒丸：実測値
実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間

**表 2.7.2.3-15 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 漸増反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | 6.43 | 1.81 | 2.74 ～ 10.1 | 47.7 |
| $\beta$ | 0.00559 | 0.00646 | -0.00807 ～ 0.0192 | 0.000521 |
| 残差 | - | - | - | 88.5 |

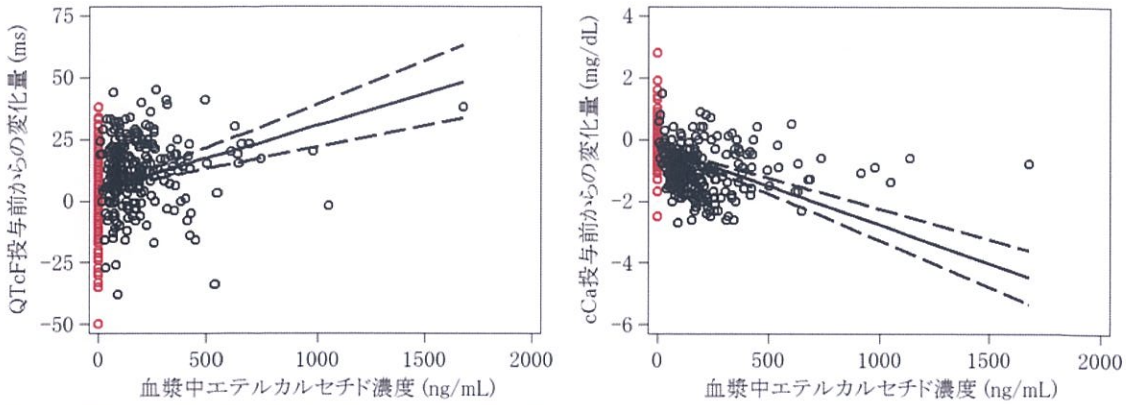
解析に用いた被験者数：24 名，データ数：199 時点
⊿QTcF = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**表 2.7.2.3-16 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験 漸増反復投与パートにおける血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -1.03 | 0.101 | -1.23 ～ -0.818 | 0.190 |
| $\beta$ | 0.000235 | 0.000486 | -0.000786 ～ 0.00126 | 0.00000407 |
| 残差 | - | - | - | 0.383 |

解析に用いた被験者数：24 名，データ数：454 時点
⊿cCa = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿cCa：投与前からの血清 cCa 濃度の変化量（mg/dL），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**図 2.7.2.3-10 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量，投与前からの血清 cCa 濃度の変化量との関係**




黒丸：実薬群の実測値，赤丸：プラセボ群の実測値
実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間

**表 2.7.2.3-17 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | 4.35 | 0.769 | 2.83 ～ 5.87 | 46.8 |
| $\beta$ | 0.0261 | 0.00524 | 0.0154 ～ 0.0368 | 0.000481 |
| 残差 | - | - | - | 102 |

解析に用いた被験者数：155 名，データ数：624 時点
⊿QTcF = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

**表 2.7.2.3-18 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象とした ONO-5163-[redacted] 試験における血漿中エテルカルセチド濃度と投与前からの血清 cCa 濃度の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | -0.256 | 0.0325 | -0.320 ～ -0.192 | 0.0680 |
| $\beta$ | -0.00251 | 0.000312 | -0.00314 ～ -0.00188 | 0.00000300 |
| 残差 | - | - | - | 0.307 |

解析に用いた被験者数：155 名，データ数：728 時点
⊿cCa = $\alpha$ + $\beta$ × Conc
⊿cCa：投与前からの血清 cCa 濃度の変化量（mg/dL），Conc：血漿中エテルカルセチド濃度（ng/mL）

### 2.7.2.4 特別な試験

#### 2.7.2.4.1 免疫原性

国内外で実施した16試験において抗エテルカルセチド抗体の発現を評価した.

##### 2.7.2.4.1.1 抗エテルカルセチド抗体分析法

初期の臨床試験におけるヒト血清中抗エテルカルセチド抗体のスクリーニング及び確認試験にはバリデートされたELISA法，後期の臨床試験においてはバリデートされたSPR法を用いた．各分析法の詳細は以下の項に記載した.

1) ELISA法

バリデーションを実施した方法と，その方法から一部試薬を変更した方法を用いて分析した．試薬の変更による影響についてはパーシャルバリデーションを実施して確認した．陽性対照として用いた抗エテルカルセチドウサギポリクローナル抗体から求めた検出感度は，当初開発した分析法では17.3 ng/mL，試薬変更後は9.8 ng/mLであった．抗エテルカルセチドウサギポリクローナル抗体を500 ng/mLの濃度となるように添加した血清試料における，抗エテルカルセチド抗体検出に対するエテルカルセチドの無影響濃度は10000 ng/mLであった.

2) SPR法

Biacore 3000は，生体分子の結合性を検出するためにSPRを用いたバイオセンサー機器である．この機器は抗原－抗体結合をリアルタイムで検出できることから，低親和性抗体も検出することができる．リガンドにはエテルカルセチドと，ヒト血漿中に多く認められているSAPCを用いた．エテルカルセチド及びSAPCを別々のフローセルにそれぞれ固定化し，センサー表面に結合する抗体を検出した．SPR法の特性を表2.7.2.4-1に示した．エテルカルセチド又はSAPCを固定化したセンサー表面のいずれか一方あるいはその両方におけるレスポンスが，設定したカットポイントをスクリーニング及び確認試験ともに上回った場合を，抗エテルカルセチド抗体陽性と判定した.

**表 2.7.2.4-1　SPR 法の特性**

| パラメータ | エテルカルセチド固定化センサー表面 | SAPC 固定化センサー表面 |
|---|---|---|
| 感度 a) | 1289 ng/mL | 244 ng/mL |
| エテルカルセチドの無影響濃度 b) | 100 ng/mL（2 μg/mL） | 150 ng/mL（500 ng/mL）<br>200 ng/mL（1 μg/mL）<br>200 ng/mL（2 μg/mL） |
| SAPC の無影響濃度 b) | 1 μg/mL（2 μg/mL） | 200 ng/mL（500 ng/mL）<br>1 μg/mL（1 μg/mL）<br>5 μg/mL（2 μg/mL） |

a）抗エテルカルセチドウサギポリクローナル抗体を用いて算出
b）括弧内は抗エテルカルセチドウサギポリクローナル抗体濃度

### 2.7.2.4.1.2　抗エテルカルセチド抗体の発現状況

抗エテルカルセチド抗体の試験別陽性割合を表 2.7.2.4-2 に示した．国内では ONO-5163-[redacted] 試験（12 名）及び ONO-5163-[redacted] 試験（52 名）においては ELISA 法により評価したが，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．2 試験の国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted]，ONO-5163-[redacted]）において SPR 法により評価した結果，抗エテルカルセチド抗体が陽性であった被験者は ONO-5163-[redacted] 試験では 1/77 名（1.3%），ONO-5163-[redacted] 試験では 5/189 名（2.6%）であった．このうち，エテルカルセチド投与前から陽性であった被験者は ONO-5163-[redacted] 試験では 1/77 名（1.3%），ONO-5163-[redacted] 試験では 2/189 名（1.1%）であり，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-[redacted] 試験では認められず，ONO-5163-[redacted] 試験では 3/189 名（1.6%）であった．エテルカルセチド投与後に陽性となった被験者のうち，1/3 名は一過性の陽性であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163[redacted]）12.5.4 項，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163[redacted]）12.5.4 項］．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［5.3.5.3-3］．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［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231）Section 11.2］．

**表 2.7.2.4-2　抗エテルカルセチド抗体の試験別陽性割合**

| 試験番号 | 日本／海外，フェーズ | 分析法（分析法番号），バリデーション試験番号 CTD 記載箇所 | 抗エテルカルセチド抗体陽性割合 |
|---|---|---|---|
| ONO-5163-[redacted] | 国内第Ⅰ相試験 | ELISA 法（[redacted]），[redacted]，[5.3.1.4-6，5.3.1.4-7] | 0/12（0%） |
| ONO-5163-[redacted] | 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 | | 0/52（0%） |
| 20130107 | 海外第Ⅰ相試験 | | 1/32（3.1%） |
| 20130139 | 海外第Ⅰ相試験 | | 0/28（0%） |
| 20120330 | 海外第Ⅱ相試験 | | 1/78（1.3%） |
| 20120331 | 海外第Ⅱ相試験 | | 0/37（0%） |
| ONO-5163-[redacted] | 国内第Ⅲ相試験 | SPR 法（[redacted]），[5.3.1.4-8] | 1/77（1.3%） |
| ONO-5163-[redacted] [a)] | 国内第Ⅲ相試験 | | 5/189（2.6%） |
| 20120334 [b)] | 海外第Ⅱ相試験 | | 3/30（10%） |
| 20120229 | 海外第Ⅲ相試験 | | 38/251（15.1%） |
| 20120230 | 海外第Ⅲ相試験 | | 18/252（7.1%） |
| 20120359 [c)] | 海外第Ⅲ相試験 | | 7/148（4.7%） |
| 20120360 [d)] | 海外第Ⅲ相試験 | | 8/338（2.4%） |
| 20130147 | 海外第Ⅰ相試験 | | 0/6（0%） |
| 20120231 [e)] | 海外第Ⅲ相試験 | | 67/886（7.6%） |
| 20130213 [f)] | 海外第Ⅲ相試験 | | - [g)] |

a) 薬物動態を評価していない試験．試験の概要は［2.7.6.11］に示した．
b) 20120331 試験からの継続試験
c) 薬物動態を評価していない試験．試験の概要は［2.7.6.15］に示した．
d) 薬物動態を評価していない試験．試験の概要は［2.7.6.10］に示した．
e) 20120229，20120230，20120359 試験からの継続試験
f) 薬物動態を評価していない試験．試験の概要は［2.7.6.16］に示した．
g) 2015 年 1 月 15 日時点の中間解析では抗エテルカルセチド抗体について解析しなかった．

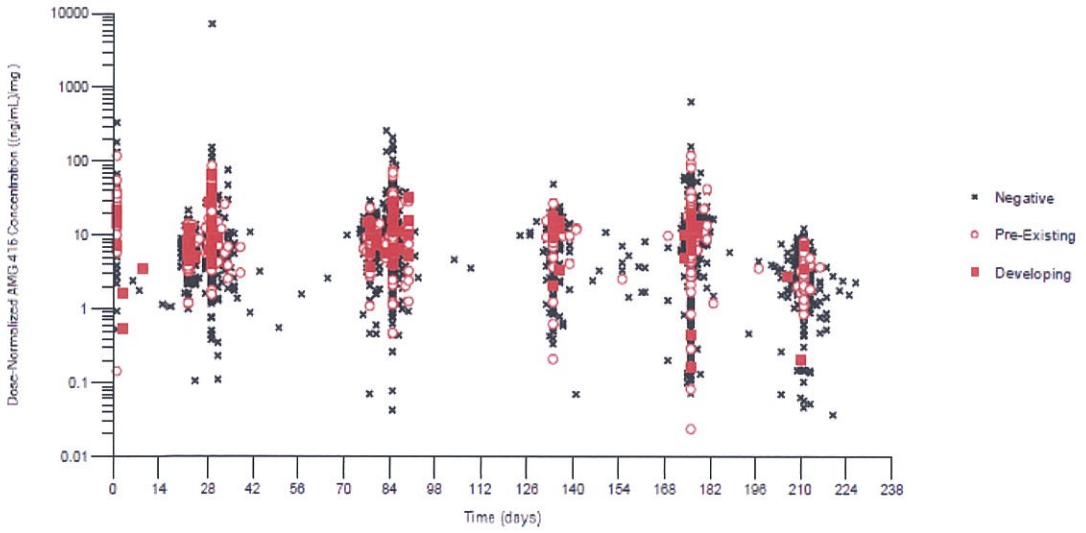
### 2.7.2.4.1.3　薬物動態への影響

国内で抗エテルカルセチド抗体陽性の被験者が認められた 2 試験の国内第Ⅲ相試験のうち，ONO-5163-[redacted] 試験は血漿中エテルカルセチド濃度を評価した臨床試験であった．陽性であった 1 名は試験を途中中止しており，他の陰性であった被験者と血漿中エテルカルセチド濃度を比較できないことから，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に及ぼす影響は評価できなかった．

2 試験の海外第Ⅲ相試験（20120229 及び 20120230，全 503 名中 56 名が抗エテルカルセチド抗体陽性）において，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に及ぼす影響を検討した［5.3.5.3-3］．抗エテルカルセチド抗体の評価結果別の用量補正した血漿中エテルカルセチド濃度を図 2.7.2.4-1 に示した．抗エテルカルセチド抗体が投与前から陽性の被験者及び投与後に陽性となった被験者と陰性の被験者の血漿中エテルカルセチド濃度

に明らかな違いは認められず，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に明らかな影響を及ぼさないと考えられた．

**図 2.7.2.4-1　抗エテルカルセチド抗体の評価結果別の用量補正した血漿中エテルカルセチド濃度**




Dose-Normalized AMG-416 Concentration：用量補正した血漿中エテルカルセチド濃度
Negative：抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者のデータ
Pre-Existing：投与前から抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者のデータ
Developing：投与後に抗エテルカルセチド抗体が陽性となった被験者のデータ
出典［5.3.5.3（Integrated Immunogenicity Report）Figure 1］

#### 2.7.2.4.1.4　　安全性への影響

抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者における本薬の安全性を検討した．エテルカルセチドは，静脈内投与するペプチド製剤であるため，過敏症及び infusion reaction を発現させる可能性があることから，国内外の第Ⅲ相試験では，過敏症及び infusion reaction を留意すべき有害事象として評価した（過敏症及び infusion reaction のそれぞれに分類された有害事象の定義は［2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 3）有害事象の評価 （6）留意すべき有害事象］参照）．本項では免疫原性に関連する有害事象としてこれらに注目し，エテルカルセチド群での抗エテルカルセチド抗体の発現状況別に，過敏症（国内第Ⅲ相試験：SMQ 広域検索，海外第Ⅲ相試験：SMQ 狭域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象の発現頻度を検討した．なお，プラセボ群については，国内第Ⅲ相検証試験（ONO-5163-[redacted]）では抗エテルカルセチド抗体測定を実施せず，海外第Ⅲ相検証試験の 2 試験（20120229 及び 20120230）では抗体測定は実施したが，プラセボ群での抗体発現状況による有害事象の分析は行わなかった．

国内第Ⅲ相検証試験（ONO-5163-[redacted]）において，過敏症（SMQ 広域検索，以下同様）に分類された有害事象は，エテルカルセチド群で抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 11/76 名（14.5%），治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%）に認められた．このうち副作用は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 1/76 名（1.3%，口内炎），治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%，発疹）に認められた．一方，プラセボ群では，過敏症に分類された有害事象は 12/77 名（15.6%）に認められ，このうち副作用は 2/77 名［2.6%；そう痒症及び口内炎，各 1 名（1.3%）］に認められた．Infusion reaction に分類された有害事象は，エテルカルセチド群で抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 10/76 名（13.2%），治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%）に認められた．このうち副作用は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者では認められず，治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%，発疹）に認められた．一方，プラセボ群では，infusion reaction に分類された有害事象は 9/77 名（11.7%）に認められ，このうち副作用は 1/77 名（1.3%，そう痒症）に認められた［表 2.7.4.2-20，表 2.7.4.2-21］．

国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted]）において，過敏症（SMQ 広域検索，以下同様）に分類された有害事象は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 54/184 名（29.3%）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，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 2/184 名［1.1%；発疹及び口内炎，各 1/184 名（0.5%）］に認められた．Infusion reaction に分類された有害事象は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 49/184 名（26.6%）及び治験薬投与開始後に陽性となった被験者 1/3 名（33.3%）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．Infusion reaction に分類された副作用は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 2/184 名［1.1%；発疹及び突然死，各 1/184 名（0.5%）］に認められた［表 2.7.4.2-47，表 2.7.4.2-48］．Infusion reaction に分類された有害事象のうち，治験薬投与開始後に陽性となった被験者 1/3 名（33.3%）に発現した事象は処置による低血圧（症例報告書記載名：透析時低血圧）であった．この被験者は，計 6 回の検査のうち治験薬投与開始 337 及び 365 日目の 2 回の検査で抗エテルカルセチド抗体が陽性であった．本事象は軽度で，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［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]）12.5.4 項］．一方，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 13/184 名（7.1%）にも処置による低血圧（症例報告書記載名：透析時低血圧，透析後低血圧，透析時低血圧症，透析時血圧低下，又は，透析時の血圧低下）は認められており，いずれも治験薬との因果関係は否定された［表 2.7.4.2-48］．これらの結果から，エテルカルセチドを長期投与したときに，抗

エテルカルセチド抗体の発現に起因するとみられる免疫原性に関連する有害事象（過敏症又は infusion reaction に分類された有害事象）の発現は認められなかった．

海外第Ⅲ相検証試験（併合成績）において，過敏症（SMQ 狭域検索，以下同様）に分類された有害事象は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 21/447 名（4.7%），治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/43 名（2.3%）に認められ，治験薬投与開始前に陰性（又は検査結果なし）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．一方，プラセボ群では，過敏症に分類された有害事象は 19/513 名（3.7%）に認められた．Infusion reaction に分類された有害事象は，抗エテルカルセチド抗体が陰性の被験者 88/447 名（19.7%），治験薬投与開始前から陽性の被験者 10/43 名（23.3%），治験薬投与開始前に陰性（又は検査結果なし）で投与開始後に陽性となった被験者 1/13 名（7.7%）に認められた．一方，プラセボ群では，infusion reaction に分類された有害事象は 91/513 名（17.7%）に認められた［5.3.5.3（Integrated Immunogenicity Report）Table 4］．

以上より，エテルカルセチドを投与したときの免疫原性に関連する有害事象（過敏症又は infusion reaction に分類された有害事象）の発現頻度には，プラセボ群とエテルカルセチド群で顕著な違いはなく，また，抗エテルカルセチド抗体の発現状況（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）の異なるエテルカルセチド群の被験者間でも顕著な違いはなかった．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，抗エテルカルセチド抗体の発現は，エテルカルセチドの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．

#### 2.7.2.4.1.5　　有効性への影響

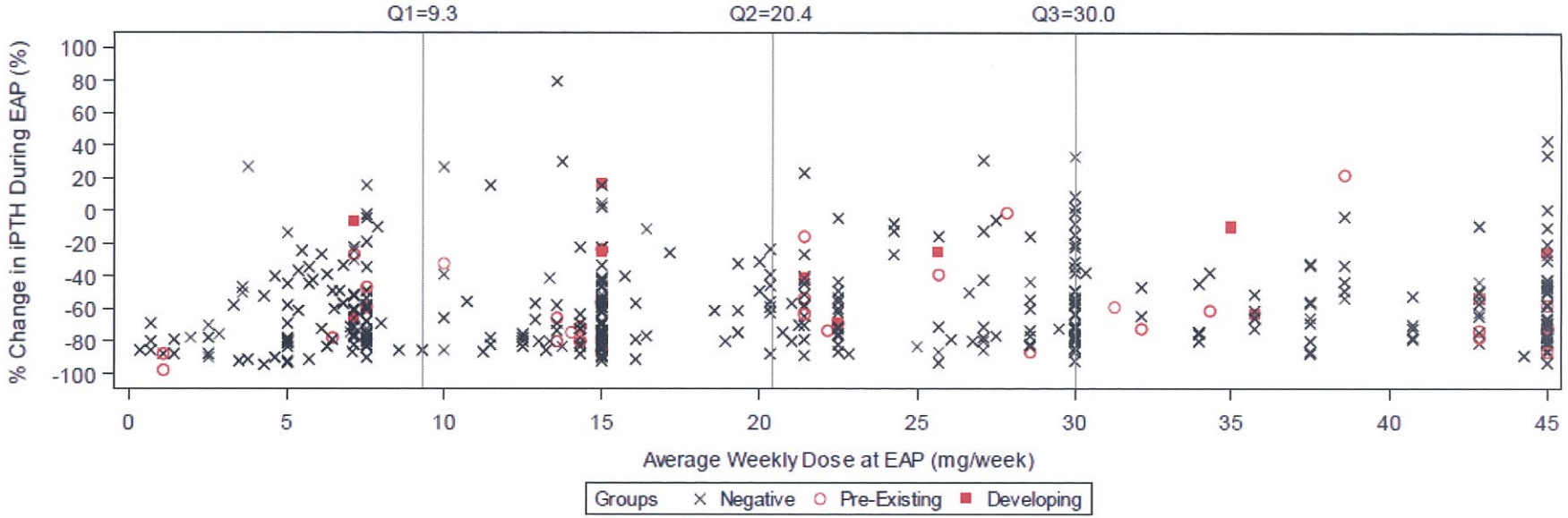
抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者における本薬の有効性を検討した．国内第Ⅲ相検証試験（ONO-5163-[redacted]）のエテルカルセチド群では，抗エテルカルセチド抗体が治験薬投与開始前から陽性の被験者は 1 名のみであり，治験薬投与開始後に新たに陽性となった被験者はいなかった．この治験薬投与開始前から陽性の被験者は，副作用（発疹）により治験薬の投与中止に至ったことから，治験薬投与開始 85 日目の有効性データがなかった．したがって，主要評価項目の「治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合」及び副次評価項目の「治験薬投与開始 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」のいずれについても，達成しなかった被験者として集計された［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]）表 14.2.2-7，表 14.2.2-8］．この被験者は投与期間が短かったため（投与 2 週目の第 3 透析日が最終投与［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]）表 16.2.5-1］），抗エテルカルセチド抗体がエテルカルセチドの有効性に及ぼす影響を判断することはできなかった．

国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted]）では，抗エテルカルセチド抗体が治験薬投与開始前から陽性の被験者は 2 名であり，治験薬投与開始後に新たに陽性となった被験者は 3 名であった．抗エテルカルセチド抗体が治験薬投与開始前から陽性の被験者 2 名のうちの 1 名は，重篤な有害事象（治験薬との因果関係は否定された肺腺癌）により治験薬投与開始 72 日目に治験中止に至った．したがって，治験薬投与開始 365 日目の有効性評価対象者（160 名）には含まれなかったが［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]）表 14.2.2-1］，この被験者の透析前血清 iPTH 濃度は，治験薬投与中の最終検査［投与 11 週目（71 日目）の規定の検査］時に管理目標である 60～240 pg/mL の範囲内であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]）表 16.2.6-1］．この被験者は，エテルカルセチドの増量は必要としなかった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]）表 16.2.5-1］．また，抗エテルカルセチド抗体が治験薬投与開始前から陽性の被験者 2 名のうちのもう 1 名及び治験薬投与開始後に陽性となった被験者 3 名は，4 名とも治験薬投与開始 365 日目の評価を完了し，また，4 名とも治験薬投与開始 365 日目の評価時に「血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者」に該当した［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]）表 14.2.2-1］．これら 4 名の被験者に投与されたエテルカルセチドの用量範囲は 0～10 mg であった．4 名のうち 1 名（計 6 回の検査のうち治験薬投与開始 365 日目のみ抗エテルカルセチド抗体陽性となった被験者）は，この被験者が抗エテルカルセチド抗体陰性を維持していた投与 13 週目（85 日目）に増量判定基準を満たして 5 mg から 10 mg に増量され，その後はエテルカルセチドの用量調節を必要としなかった．残り 3 名はエテルカルセチドの増量を必要とせず，血清 iPTH 濃度の低下に対する減量（3 名とも該当）又は血清 cCa 濃度の低下に対する休薬（3 名のうち 1 名のみ該当）と投与再開によってエテルカルセチドの用量が調節された［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]）表 16.2.5-1］．これらの結果から，抗エテルカルセチド抗体の発現とエテルカルセチドの用量調節の時点に明らかな関係性はみられず，エテルカルセチドによる血清 iPTH 濃度の低下効果に対する抗エテルカルセチド抗体の影響は認められなかった．

更に，海外第Ⅲ相検証試験（20120229 及び 20120230 の併合成績）のデータセットを用いて，有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）における被験者ごとの 1 週間あたりのエテルカルセチド平均投与量（mg/week）に対する血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（%）を個々の被験者の抗エテルカルセチド抗体発現状況別にプロットした散布図を作成した（図 2.7.2.4-2）．その結果，血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率に対する抗エテルカルセチド抗体の影響は認められず，抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者に高用量のエテルカルセチドが投与される傾向も認められなかった．

**図 2.7.2.4-2　有効性評価期における被験者ごとの 1 週間あたりのエテルカルセチド平均投与量（mg/week）に対する血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（%）の抗エテルカルセチド抗体発現状況別散布図［海外第Ⅲ相検証試験（併合成績）］**

**解析対象集団：Safety Analysis Set**




This pool includes data from the two placebo-controlled studies 20120229 and 20120230.
Safety analysis set: all subjects in the pool who received at least one dose of IP.
Three developing ADA subjects were not included in the plot because an average weekly dose for the EAP was not calculated.
The % change of iPTH during EAP for these 3 subjects were -86.7%, -66.2%, and ND (iPTH was not collected during EAP)

IP = investigational product; ADA = anti-drug antibody; iPTH = intact parathyroid hormone; ND = not determined; Q1 = first quartile; Q2 = second quartile; Q3 = third quartile
有効性評価期（EAP）：投与 20～27 週目と定義した.
出典［5.3.5.3（Integrated Immunogenicity Report）Figure 2］

2.7.2.4.1.6　　結論

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．国内では，ELISA 法により評価した第Ⅰ相試験（ONO-5163-[redacted]）及び第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted]）において，すべての被験者（日本人健康成人男性 12 名及び日本人 SHPT 患者 52 名）で抗エテルカルセチド抗体は陰性であった．SPR 法により評価した第Ⅲ相検証試験（ONO-5163-[redacted]）及び第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted]）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それぞれ 1/77 名（1.3%）及び 5/189 名（2.6%）であった．このうち，エテルカルセチド投与前から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%）であり，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-[redacted] 試験では認められず，ONO-5163-[redacted] 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．

薬物動態について，抗エテルカルセチド抗体が投与前から陽性の被験者及び投与後に陽性となった被験者と陰性の被験者の血漿中エテルカルセチド濃度に明らかな違いは認められず，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に明らかな影響を及ぼさないと考えられた．安全性について，抗エテルカルセチド抗体の発現に起因するとみられる免疫原性に関連する有害事象（過敏症又は infusion reaction に分類された有害事象）の発現は認められず，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安全性に明らかな違いは認められなかった．また，エテルカルセチドの有効性（血清 iPTH 濃度の低下効果）に対する抗エテルカルセチド抗体発現の影響は認められず，抗エテルカルセチド抗体が陽性の被験者に高用量のエテルカルセチドが投与される傾向も認められなかった．

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．

### 2.7.2.5　　付録

エテルカルセチドの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-6 に示した．

**表 2.7.2.5-1　国内第 I 相試験（ONO-5163-[redacted]）の要約**

| 試験の目的 | 試験のデザイン | 投与方法（用法，用量） | 被験者の種類<br>被験者数（男／女）<br>年齢（範囲） | 測定対象 | 薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） | | | | | | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Cmax (ng/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | T1/2 (h) | CL (L/h) | Vss (L) | fe (%) | |
| 日本人健康成人男性を対象に，エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討する． | プラセボ対照二重盲検無作為化2コホート | エテルカルセチド 2 mg 単回静脈内投与 | 日本人 健康成人男性 6 (6/0) (22-30) | エテルカルセチド | 164 (28) | 361 (43) | 20 (1) | 5.60 (0.61) | 110 (14) | - [a)] | [5.3.3.1-1] |
| | | エテルカルセチド 5 mg 単回静脈内投与 | 日本人 健康成人男性 6 (6/0) (20-27) | | 405 (40) | 828 (104) | 20 (3) | 6.11 (0.70) | 117 (11) | 28.4 (3.5) | |

a)　尿中エテルカルセチド濃度を測定しなかった．

**表 2.7.2.5-2　国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted]）試験　単回投与パートの要約**

| 試験の目的 | パート | 試験のデザイン | 投与方法（用法，用量） | 被験者の種類<br>被験者数（男／女）<br>年齢（範囲） | 測定対象 | 薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） | | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | AUC [a)]<br>(ng·h/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | |
| SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者を対象に，エテルカルセチドを単回あるいは反復静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討する． | 単回投与パート | プラセボ対照二重盲検無作為化 3 コホート | エテルカルセチド 5 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 日本人 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者 4 (4/0) (41-67) | エテルカルセチド | 1110<br>(360) | 236<br>(89) | [5.3.3.2-1] |
| | | | エテルカルセチド 10 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 日本人 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者 4 (3/1) (40-78) | | 2550<br>(110) | 589<br>(88) | |
| | | | エテルカルセチド 20 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 日本人 SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者 4 (3/1) (48-58) | | 5460<br>(680) | 999<br>(135) | |

a) 投与 4 日目の透析前までの AUC

**表 2.7.2.5-3　国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted]）試験　反復投与パートの要約**

| 試験の目的 | パート | 試験のデザイン | 投与方法（用法，用量） | 被験者の種類<br>被験者数（男／女）<br>年齢（範囲） | 測定対象 | 薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） | | 薬物動態パラメータの評価日間比較<br>27 日目／1 日目の比の幾何平均値（95%信頼区間） | | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | AUC [a]<br>(ng·h/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | AUC [a] | Cmax | |
| SHPT を伴う血液透析下の日本人 CKD 患者を対象に，エテルカルセチドを単回あるいは反復静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討する． | 反復投与パート | プラセボ対照<br>二重盲検<br>無作為化<br>2 コホート | エテルカルセチド<br>2.5 mg<br>透析終了時（返血時）に<br>週 3 回 4 週間<br>反復静脈内投与 | 日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>8 (4/4)<br>(54-81) | エテルカルセチド<br>1 日目 | 600<br>(133) | 151<br>(56) | - | - | [5.3.3.2-1] |
| | | | | | エテルカルセチド<br>27 日目 [b] | 1830<br>(380) | 168<br>(24) | 3.05<br>(2.91-3.19) | 1.18<br>(0.86-1.62) | |
| | | | エテルカルセチド<br>5 mg<br>透析終了時（返血時）に<br>週 3 回 4 週間<br>反復静脈内投与 | 日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>8 (3/5)<br>(37-83) | エテルカルセチド<br>1 日目 | 1200<br>(560) | 315<br>(89) | - | - | |
| | | | | | エテルカルセチド<br>27 日目 | 3860<br>(1840) | 356<br>(143) | 3.20<br>(2.87-3.57) | 1.09<br>(0.90-1.32) | |

a) 投与 3 日目の透析前までの AUC
b) n=7

**表 2.7.2.5-4　海外第 I 相試験（20130107）の要約**

| 試験の目的 | 試験のデザイン | 投与方法（用法，用量） | 被験者の種類<br>被験者数（男／女）<br>年齢（範囲） | 測定対象 | 薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） | | | | | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Cmax (ng/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | T1/2 (h) | CL (L/h) | Vss (L) | |
| 健康成人男性を対象に，エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学，薬物動態及び免疫原性を検討する． | プラセボ対照二重盲検無作為化 4 コホート | エテルカルセチド 0.5 mg 単回静脈内投与 | 非日本人<br>健康成人男性<br>6 (6/0)<br>(20-43) | エテルカルセチド | 43.5<br>(7.86) | 94.3<br>(12.5) | 19.5<br>(1.35) | 5.38<br>(0.675) | 113<br>(19.6) | [5.3.3.1-2] |
| | | エテルカルセチド 2 mg 単回静脈内投与 | 非日本人<br>健康成人男性<br>6 (6/0)<br>(22-35) | | 171<br>(35.6) | 294<br>(34.1) | 20.0<br>(2.25) | 6.87<br>(0.750) | 138<br>(26.0) | |
| | | エテルカルセチド 5 mg 単回静脈内投与 | 非日本人<br>健康成人男性<br>6 (6/0)<br>(20-32) | | 280<br>(59.3) | 623<br>(71.5) | 18.6<br>(2.51) | 8.11<br>(0.928) | 160<br>(21.0) | |
| | | エテルカルセチド 10 mg 単回静脈内投与 | 非日本人<br>健康成人男性<br>6 (6/0)<br>(20-34) | | 583<br>(144) | 1290<br>(116) | 18.4<br>(2.21) | 7.83<br>(0.755) | 152<br>(30.0) | |

**表 2.7.2.5-5　海外第 I 相試験（20130139）の要約**

| 試験の目的 | 試験のデザイン | 投与方法（用法，用量） | 被験者の種類<br>被験者数（男／女）<br>年齢（範囲） | 測定対象 | 薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） | | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AUC [a]<br>(ng·h/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | |
| SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象に，エテルカルセチドを単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，iPTH，血清 Ca，薬物動態及び薬物動態に及ぼす血液透析の影響を検討する． | プラセボ対照二重盲検無作為化 5 コホート（5 mg，10 mg，20 mg は 2 期クロスオーバーデザイン） | エテルカルセチド 5 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>4 (3/1)<br>(40-65) | エテルカルセチド | 1110<br>(182) | 145<br>(64.8) | [5.3.3.2-3] |
| | | エテルカルセチド 10 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>4 (4/0)<br>(40-75) | | 2820 [b]<br>(458) | 263 [b]<br>(67.2) | |
| | | エテルカルセチド 20 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>4 (3/1)<br>(35-83) | | 4920<br>(1650) | 511<br>(230) | |
| | | エテルカルセチド 40 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>8 (4/4) [c]<br>(28-78) [c] | | 9560 [b]<br>(3340) | 726<br>(278) | |
| | | エテルカルセチド 60 mg 透析終了後に単回静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>8 (6/2) [c]<br>(28-60) [c] | | 15700<br>(5100) | 1140<br>(428) | |

a) 投与 4 日目の透析前までの AUC
b) n = 3
c) プラセボ 4 例を含む

**表 2.7.2.5-6　海外前期第Ⅱ相試験（20120330）の要約**

| 試験の目的 | 試験のデザイン | 投与方法（用法，用量） | 被験者の種類<br>被験者数（男／女）<br>年齢（範囲） | 評価日 | 測定対象 | 薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） | | 薬物動態パラメータの評価日間比較<br>13 日目／1 日目又は 27 日目／1 日目の比の幾何平均値 | | CTD 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | AUC [a)] (ng·h/mL) | Cmax (ng/mL) | AUC [a)] | Cmax | |
| SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者を対象に，エテルカルセチドを反復静脈内投与したときの血清 iPTH，安全性，忍容性，血清 cCa，リン，Ca・リン濃度積及び薬物動態を検討する． | プラセボ対照<br>二重盲検<br>無作為化<br>3 コホート | エテルカルセチド<br>5 mg<br>透析終了時（返血時）に<br>週 3 回 2 週間<br>反復静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>6 (2/4)<br>(37-68) | 1 日目<br>(n=6) | エテルカルセチド | 893<br>(276) | 143<br>(39.4) | - | - | [5.3.5.1-2] |
| | | | | 13 日目<br>(n=4) | | 1570<br>(376) | 169<br>(95.6) | 1.83 | 1.04 | |
| | | エテルカルセチド<br>10 mg<br>透析終了時（返血時）に<br>週 3 回 4 週間<br>反復静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>21 (15/6)<br>(20-73) | 1 日目<br>(n=19) | エテルカルセチド | 1900<br>(606) | 272<br>(114) | - | - | |
| | | | | 27 日目<br>(n=18) | | 5650<br>(3130) | 371<br>(163) | 2.72 [b)] | 1.32 [b)] | |
| | | | | 1 日目<br>(n=7) [c)] | Total M11 | 13100<br>(3340) | 863<br>(160) | - | - | |
| | | | | 27 日目<br>(n=7) [c)] | | 38900<br>(6490) | 1440<br>(323) | 3.03 | 1.66 | |
| | | エテルカルセチド<br>5 mg<br>透析終了時（返血時）に<br>週 3 回 4 週間<br>反復静脈内投与 | 非日本人<br>SHPT を伴う血液透析下の CKD 患者<br>13 (8/5)<br>(44-77) | 1 日目<br>(n=8) | エテルカルセチド | 990<br>(887) | 111<br>(69.5) | - | - | |
| | | | | 27 日目<br>(n=12) | | 2070<br>(820) | 153<br>(77.1) | 3.29 [d)] | 1.96 [d)] | |

a) 投与 3 日目の透析前までの AUC
b) n = 16,　c) 無作為に抽出した 7 名のデータ,　d) n = 8

# 2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

## 目次

2.7.3 臨床的有効性 ..... 10
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 46
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 60
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 130
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 137
2.7.3.6 付録 ..... 173

## 表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 ..... 13
表 2.7.3.1-2 国内外の主要な第Ⅲ相試験の重要な選択基準・除外基準の比較 ..... 20
表 2.7.3.1-3 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 ..... 23
表 2.7.3.1-4 国内外の主要な第Ⅲ相試験の用量調節基準 ..... 26
表 2.7.3.1-5 国内外の主要な第Ⅲ相試験における有効性の評価項目 ..... 31
表 2.7.3.1-6 有効性の解析方法の要約（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 38
表 2.7.3.1-7 有効性の解析方法の要約［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）］ ..... 40
表 2.7.3.1-8 サブグループ解析に用いた層別因子（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験） ..... 41
表 2.7.3.1-9 サブグループ解析に用いた層別因子［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）］ ..... 42
表 2.7.3.1-10 有効性の解析方法の要約（20120360 試験） ..... 44
表 2.7.3.1-11 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）並びに海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）の各データセットにおける ONO-5163 への曝露期間の要約 ..... 46
表 2.7.3.3-1 治療期組入れ後に治験を中止した被験者の内訳（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 61
表 2.7.3.3-2 治療期組入れ後に治験を中止した被験者の内訳（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 62
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳［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）］ ..... 64
表 2.7.3.3-4 人口統計学的変数（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験） ..... 68
表 2.7.3.3-5 患者特性（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験） ..... 70

表 2.7.3.3-6　併用薬・併用療法（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……74
表 2.7.3.3-7　有効性評価項目の基準値（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……76
表 2.7.3.3-8　人口統計学的変数［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）］……79
表 2.7.3.3-9　患者特性［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）］……83
表 2.7.3.3-10　無作為化に用いた層別因子の要約［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）］……84
表 2.7.3.3-11　ベースライン時の併用薬［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）］……86
表 2.7.3.3-12　有効性評価項目の基準値［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）］……88
表 2.7.3.3-13　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-[redacted]試験）……91
表 2.7.3.3-14　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）］……92
表 2.7.3.3-15　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）……93
表 2.7.3.3-16　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）……93
表 2.7.3.3-17　治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted]試験）……96
表 2.7.3.3-18　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 iPTH 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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）］……97

表 2.7.3.3-19　治験薬投与開始 85 日目における血清 cCa 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 99
表 2.7.3.3-20　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 cCa 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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）］..... 100
表 2.7.3.3-21　治験薬投与開始 85 日目における血清 P 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 102
表 2.7.3.3-22　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 P 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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）］..... 103
表 2.7.3.3-23　治験薬投与開始 85 日目における cCa×P の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 105
表 2.7.3.3-24　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均 cCa×P の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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）］..... 106
表 2.7.3.3-25　治験薬投与開始 85 日目における血清 wPTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 107
表 2.7.3.3-26　治験薬投与開始 85 日目における iFGF-23（対数変換値）の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 109
表 2.7.3.3-27　治験薬投与開始 85 日目における BAP の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 111
表 2.7.3.3-28　投与 12 週目及び 27 週目における BAP のベースラインからの変化量及び変化率（%）［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）］..... 112
表 2.7.3.3-29　治験薬投与開始 85 日目における TRACP-5b の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）..... 114

表 2.7.3.3-30　投与 12 週目及び 27 週目における CTx のベースラインからの変化量及び変化率（%）［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）］ ..... 115
表 2.7.3.3-31　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おけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 117
表 2.7.3.3-32　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におけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 120
表 2.7.3.5-1　治験薬投与開始 85 日目，169 日目及び 365 日目における血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 147
表 2.7.3.5-2　治験薬投与開始 85 日目，169 日目及び 365 日目における血清 wPTH 濃度，iFGF-23（対数変換値），BAP，TRACP-5b 及び 1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 154
表 2.7.3.5-3　治療期最終来院時（治験薬投与開始 82/83 日目）及び追跡期の各来院時（85 日目，89/90 日目，96 日目，及び 110 日目）における血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値及びベースラインからの変化率（%）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験） ..... 166
表 2.7.3.5-4　投与 27 週目及び後観察期（治験薬最終投与後 30 日間）終了時における血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度の実測値及び投与 26 週目（治療期最終来院時）からの変化率（%）［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ ..... 172
表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果 ..... 174

**図**

図 2.7.3.2-1　血清 iPTH 濃度実測値の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験） ..... 55
図 2.7.3.2-2　血清 cCa 濃度実測値の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験） ..... 56
図 2.7.3.2-3　血清 P 濃度実測値の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験） ..... 57
図 2.7.3.3-1　血清 iPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験） ..... 94

図 2.7.3.3-2　血清 iPTH 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……94
図 2.7.3.3-3　血清 cCa 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……99
図 2.7.3.3-4　血清 P 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……102
図 2.7.3.3-5　cCa×P（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……105
図 2.7.3.3-6　血清 wPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……107
図 2.7.3.3-7　iFGF-23（対数変換値）（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……109
図 2.7.3.3-8　BAP（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……111
図 2.7.3.3-9　TRACP-5b（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……113
図 2.7.3.3-10　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のサブグループ別投与群間差［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］……127
図 2.7.3.3-11　有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者割合のサブグループ別投与群間差［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］……128
図 2.7.3.4-1　Kaplan-Meier 解析による血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下するまでの時間［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］……135
図 2.7.3.4-2　Kaplan-Meier 解析による血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下するまでの時間（20120360 試験）……136
図 2.7.3.5-1　血清 iPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……139
図 2.7.3.5-2　血清 iPTH 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……140
図 2.7.3.5-3　血清 cCa 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……141
図 2.7.3.5-4　血清 cCa 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……142
図 2.7.3.5-5　血清 P 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-■試験）……143

図 2.7.3.5-6　血清 P 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……144
図 2.7.3.5-7　cCa×P（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……145
図 2.7.3.5-8　cCa×P（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……146
図 2.7.3.5-9　血清 wPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……149
図 2.7.3.5-10　iFGF-23（対数変換値）（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……150
図 2.7.3.5-11　BAP（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……151
図 2.7.3.5-12　TRACP-5b（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……152
図 2.7.3.5-13　1α,25-ジヒドロキシビタミン D（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）……153
図 2.7.3.5-14　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］……157
図 2.7.3.5-15　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］……158
図 2.7.3.5-16　cCa×P のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］……159
図 2.7.3.5-17　血清 P 濃度のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］……160
図 2.7.3.5-18　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）……161
図 2.7.3.5-19　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）……162
図 2.7.3.5-20　cCa×P のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）……163
図 2.7.3.5-21　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）……164
図 2.7.3.5-22　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……167
図 2.7.3.5-23　血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……168

図 2.7.3.5-24　血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）..... 169
図 2.7.3.5-25　cCa×P 変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）..... 170

**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） |
|---|---|
| BAP | bone (specific) alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ） |
| BMI | body mass index（体格指数） |
| 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） |
| CTx | collagen type 1 cross-linked C-telopeptide（Ｉ型コラーゲン架橋Ｃ－テロペプチド） |
| EAP | efficacy assessment phase（有効性評価期） |
| ENR | Enrollment Set |
| 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の基準） |
| 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 |
| MITT | modified intent-to-treat |
| PTH | parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン） |
| SHPT | secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症） |
| TRACP-5b | tartrate resistant acid phosphatase-5b（骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ） |
| wPTH | whole parathyroid hormone |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概略を表 2.7.3.1-1 に示した.

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象にエテルカルセチド塩酸塩（ONO-5163）を投与した有効性及び安全性の評価試験として，国内では 3 試験，海外では 9 試験が実施されている.

血液透析下の日本人 SHPT 患者を対象とした ONO-5163 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-[redacted] 試験）は多施設共同二重盲検並行群間比較試験であり，ONO-5163 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相長期投与試験（ONO-5163-[redacted] 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. これらの国内第Ⅲ相試験で用いた ONO-5163 の開始用量（5 mg）及び維持用量の最大用量（15 mg）は，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）の反復投与パート及び漸増反復投与パートでの安全性及び薬力学の成績に基づき設定した.

一方，血液透析下の非日本人 SHPT 患者を対象とした海外 9 試験の内訳は，非日本人 SHPT 患者に対する開始用量（5 mg；日本人 SHPT 患者と同用量）を確認した海外前期第Ⅱ相試験（20120330 試験）及び維持用量の最大用量（15 mg；日本人 SHPT 患者と同用量）を確認した海外後期第Ⅱ相試験（20120331 試験），20120331 試験からの継続で長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討した海外第Ⅱ相長期投与試験（20120334 試験），プラセボを対照とした海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験及び 20120230 試験），シナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）を対照とした海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験），シナカルセトから ONO-5163 へ切り替えた被験者の安全性及び有効性を検討した海外第Ⅲ相試験（20120359 試験），20120229 試験，20120230 試験及び 20120359 試験からの継続で長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討した海外第Ⅲ相長期投与試験（20120231 試験），更に 20120231 試験，20120334 試験及び 20120360 試験からの継続で長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討した海外第Ⅲ相長期投与試験（20130213 試験）である. これらのうち，海外第Ⅲ相長期投与試験（20120231 試験及び 20130213 試験）については中間解析が実施されている.

海外試験はすべて参考資料の位置づけであるが，ONO-5163-[redacted] 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-[redacted] 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 ONO-5163 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 ONO-5163 と同じカルシウム受容体（CaSR）作動薬の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の 2 試験は，投与期間及び有効性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相試験である 20120359 試験（シナカルセトから ONO-5163 への切替え試験）の計 3 試験からの継続試験である．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，本項では，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験で ONO-5163 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（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）を含めた解析結果（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）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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）に基づくデータも，2.7.3.5.1 効果の持続に示した．

20120231 試験と同様に非盲検非対照試験の海外第Ⅲ相長期投与試験である 20130213 試験は，中間解析時点で組入れを継続中であったこと，臨床検査データとして透析実施施設の測定値を採用していることなどを考慮し，本項での国内第Ⅲ相試験との有効性の結果の比較には含めなかった．

上記の国内外の第Ⅲ相長期投与試験 3 試験のうち，ONO-5163 を 52 週間投与する計画で実施された ONO-5163-[redacted] 試験及び 20120231 試験が完了しているのに加え，海外第Ⅱ相長期投与試験（20120334 試験）がすでに完了している．この 20120334 試験は，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 ONO-5163 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 ONO-5163 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 2.7.3.5.1 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．

2.7.3 臨床的有効性
エテルカルセチド塩酸塩

その他の海外試験（20120330 試験，20120331 試験及び 20120359 試験）は，海外第Ⅲ相検証試験（20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験）に対する予備的又は補助的な試験であることから，本項での国内第Ⅲ相試験との有効性の結果の比較には含めなかった．

**表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概略**

| 試験の種類<br>試験番号 | 対象 | 目的 | 試験デザイン | 用法・用量 | 投与期間 | 被験者数<br>（有効性の主要な解析対象集団）[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内試験（評価資料） | | | | | | |
| 第Ⅰ／Ⅱ相<br>ONO-5163-[redacted] | 血液透析下の SHPT 患者 | 安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態 | 単回投与パート及び反復投与パート：<br>二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>漸増反復投与パート：<br>非盲検<br>非対照 | 単回投与パート：<br>5，10，20 mg<br>単回投与；透析終了後 2 時間以上 4 時間以内に静脈内投与<br>反復投与パート：<br>2.5，5 mg<br>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<br>漸増反復投与パート：<br>開始用量 5 mg とし，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目に判定）<br>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 | 単回投与パート：<br>単回投与<br>反復投与パート：<br>4 週間<br>漸増反復投与パート：<br>12 週間 | 単回投与パート：<br>18 名<br>ONO-5163 群 12 名<br>プラセボ群　6 名<br>反復投与パート：<br>22 名<br>ONO-5163 群 16 名<br>プラセボ群　6 名<br>漸増反復投与パート：<br>24 名<br>合計 64 名<br>（各パートとも薬力学解析対象集団） |
| 第Ⅲ相<br>ONO-5163-[redacted] | 血液透析下の SHPT 患者 | 有効性及び安全性 | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照 | 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 60～240 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目に判定）<br>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 | 12 週間 | ONO-5163 群 78 名<br>プラセボ群　77 名<br>合計 155 名<br>（Full Analysis Set） |
| 第Ⅲ相<br>ONO-5163-[redacted] | 血液透析下の SHPT 患者 | 長期投与時の安全性，忍容性及び有効性 | 非盲検<br>非対照 | 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 60～240 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目，以降は 4 週ごとに判定）<br>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 | 52 週間 | 190 名<br>（Full Analysis Set） |

**表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概略（続き 1）**

| 試験の種類<br>試験番号 | 対象 | 目的 | 試験デザイン | 用法・用量 | 投与期間 | 被験者数<br>（有効性の主要な<br>解析対象集団）[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外試験（参考資料） | | | | | | |
| 前期第Ⅱ相<br>20120330 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 有効性，安全性，忍容性及び薬物動態 | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照 | 5，10 mg<br>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<br>（コホート 3 で 20 mg の 4 週間投与を予定していたが，コホート 2 の投与後 2 週間の時点で有効性に関する増量中止基準に該当し，安全性評価委員会の推奨を受け，5 mg の 4 週間投与を実施） | コホート 1：<br>2 週間<br>コホート 2 及び 3：<br>4 週間 | ONO-5163 群 40 名<br>5 mg，2 週間投与　6 名<br>10 mg，4 週間投与 21 名<br>5 mg，4 週間投与　13 名<br>プラセボ群　38 名<br>合計 78 名<br>（各コホートとも MITT 解析対象集団） |
| 後期第Ⅱ相<br>20120331 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 有効性 | 非盲検<br>単群 | 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～20 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目に判定）<br>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 | 12 週間 | 37 名<br>（MITT 解析対象集団） |
| 後期第Ⅱ相<br>20120334 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 長期投与時の安全性，忍容性及び有効性 | 非盲検<br>単群<br>20120331 試験からの長期継続投与[b] | 開始用量は親試験（20120331 試験）の最終投与時と同用量とし，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5 ～ 15 mg（治験実施計画書改訂前は 30 mg）の範囲で調節（増量の可否を，継続投与第 1 期には 8 週ごと，継続投与第 2 期には適時判定）<br>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 | 継続投与第 1 期：<br>40 週間<br>継続投与第 2 期：<br>2 年間<br><br>合計で最長 144 週間<br>（親試験での 12 週間を含めて 156 週間） | 30 名<br>（Full Analysis Set） |

**表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概略（続き 2）**

| 試験の種類<br>試験番号 | 対象 | 目的 | 試験デザイン | 用法・用量 | 投与期間 | 被験者数<br>（有効性の主要な<br>解析対象集団）[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外試験（参考資料）（続き） | | | | | | |
| 第Ⅲ相<br>20120229 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 有効性及び安全性 | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照 | 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となるように，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5，9，13 及び 17 週目に判定）<br>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 | 26 週間 | ONO-5163 群 254 名<br>プラセボ群　254 名<br>合計 508 名<br>（Full Analysis Set） |
| 第Ⅲ相<br>20120230 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 有効性及び安全性 | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照 | 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となるように，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5，9，13 及び 17 週目に判定）<br>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 | 26 週間 | ONO-5163 群 255 名<br>プラセボ群　260 名<br>合計 515 名<br>（Full Analysis Set） |
| 第Ⅲ相<br>20120359 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | シナカルセトから ONO-5163 への切替えの安全性及び有効性 | 非盲検<br>単群 | 5 mg（ただし，基準に従い，減量が必要な場合のみ 2.5 mg を投与）<br>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 | 4 週間 | 147 名<br>（Full Analysis Set） |
| 第Ⅲ相<br>20120360 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 有効性及び安全性 | 二重盲検<br>無作為化<br>実薬対照<br>（シナカルセト）<br>ダブルダミー | 治験薬は，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となるように，用量調節基準に従い，以下の開始用量及び用量範囲で調節（増量の可否を投与 5，9，13 及び 17 週目に判定）<br>ONO-5163：<br>開始用量 5 mg<br>用量範囲 2.5～15 mg<br>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<br>シナカルセト：<br>開始用量 30 mg<br>用量範囲 30～180 mg<br>1 日 1 回経口投与 | 26 週間 | ONO-5163 群　340 名<br>シナカルセト群 343 名<br>合計 683 名<br>（Full Analysis Set） |

**表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概略（続き 3）**

| 試験の種類<br>試験番号 | 対象 | 目的 | 試験デザイン | 用法・用量 | 投与期間 | 被験者数<br>（有効性の主要な<br>解析対象集団）[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外試験（参考資料）（続き） | | | | | | |
| 第Ⅲ相<br>20120231 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 長期投与時の安全性，忍容性及び有効性 | 単群<br>20120229 試験，20120230 試験及び 20120359 試験からの長期継続投与[c] | 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となるように，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目，以降は 8 週ごとに判定）<br>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 | 52 週間 | 891 名<br>（Full Analysis Set） |
| 第Ⅲ相<br>20130213 | 血液透析下の<br>SHPT 患者 | 長期投与時の安全性及び忍容性 | 非盲検<br>単群<br>20120231 試験，20120334 試験及び 20120360 試験からの長期継続投与 | 開始用量は，20120231 試験及び 20120334 試験から継続した被験者では親試験の最終投与時と同用量，20120360 試験から継続した被験者では 2.5 mg とし，血清 iPTH 濃度が基準範囲上限値の 2 倍以上 9 倍以下を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を，1 カ月に 1 回を超えない頻度で適時判定）<br>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 | 最長約 2.5 年間 | 中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）時：<br>538 名<br>（Full Analysis Set） |

SHPT = 二次性副甲状腺機能亢進症；iPTH = intact parathyroid hormone；MITT = modified intent-to-treat

a) 海外試験の Full Analysis Set には，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，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「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」の解析結果を示した．20120334 試験で計画した解析結果は［2.7.6.13］参照．

c) 本項には，20120229 試験及び 20120230 試験で ONO-5163 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[redacted]年[redacted]月[redacted]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[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）に基づくデータも，2.7.3.5.1 効果の持続に示した．

### 2.7.3.1.1 国内外の主要な第Ⅲ相試験の試験デザイン

#### 2.7.3.1.1.1 選択基準・除外基準

国内外の主要な第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験，20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120231 試験）の重要な選択基準・除外基準を表 2.7.3.1-2 に示した．

ONO-5163-[redacted] 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．スクリーニング検査時の透析前血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度が 300 pg/mL 以上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」[1)] 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，実際の医療現場では血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL を超える患者が治療の対象になることが想定される．ONO-5163-[redacted] 試験では，ONO-5163 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が目的であり，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．同様にガイドライン [1)] で補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度の管理目標下限値が 8.4 mg/dL に設定されていることを踏まえ，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度は，8.4 mg/dL 未満の患者を除外した．透析液カルシウム（Ca）濃度は 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た．シナカルセトの前治療は，シナカルセトの最終服薬からの経過期間が，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．プラセボ群との比較において血清 P 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 iPTH 濃度に対する前治療の影響を一定に抑えるために，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．

ONO-5163-[redacted] 試験では，ONO-5163-[redacted] 試験と同様に，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．スクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL 超の患者を適格とした．ONO-5163-[redacted] 試験は非盲検非対照デザインによる長期投与試験であることから，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」[1)] に基づき，治療の対象になることが想定される透析前血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL 超の患者を評価対象とした．スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度は ONO-5163-[redacted] 試験と同様に，8.4 mg/dL 未満の患者を除外した．透析液 Ca 濃度も ONO-5163-[redacted] 試験と同様に，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た．シナカルセトの前治療も ONO-5163-[redacted] 試験と同様に，シナカルセトの最終服薬からの経過期間が，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．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は特に規定しなかった．

20120229 試験及び 20120230 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．スクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度は 400 pg/mL 超の患者を適格とした．20120229 試験及び 20120230 試験は ONO-5163-[redacted] 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 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative（KDOQI）ガイドライン[2)]（300 pg/mL）で高いため，ONO-5163-[redacted] 試験よりも高い血清 iPTH 濃度が選択された．スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度は，8.3 mg/dL 以上の患者を適格とした．透析液 Ca 濃度は 2.25 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については，スクリーニング検査前 4 週間以内の服薬を禁止した．シナカルセト以外の SHPT 治療については，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用法・用量を変更していない患者を適格とした．

20120360 試験では，20120229 試験及び 20120230 試験と同様に，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．スクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度は 500 pg/mL 超の患者を適格とした．20120360 試験でも 20120229 試験及び 20120230 試験と同様に KDOQI ガイドライン[2)]に示された血清 iPTH 濃度の管理目標上限値（300 pg/mL）を参照したが，有効性の評価項目の 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．スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度は，20120229 試験及び 20120230 試験と同様に，8.3 mg/dL 以上の患者を適格とした．透析液 Ca 濃度は 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．シナカルセトを対照薬とする 20120360 試験では，シナカルセトの服薬を禁止する期間を 20120229 試験及び 20120230 試験よりも長く設定し，スクリーニング検査前 3 カ月以内の服薬を禁止した．シナカルセト以外の SHPT 治療については，20120229 試験及び 20120230 試験と同様に，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用法・用量を変更していない患者を適格とした．

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．そのため，組入れ時の透析前血

清 iPTH 濃度は特に規定しなかった．親試験と同様に，透析液 Ca 濃度が 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．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．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．

以上，国内第Ⅲ相試験の ONO-5163-[redacted] 試験と ONO-5163-[redacted] 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 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．

**表 2.7.3.1-2　国内外の主要な第Ⅲ相試験の重要な選択基準・除外基準の比較**

| | 国内（評価資料） | | 海外（参考資料） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 検証試験<br>プラセボ対照<br>ONO-5163-[redacted] | 長期投与試験<br>ONO-5163-[redacted] | 検証試験<br>プラセボ対照<br>20120229 | 検証試験<br>プラセボ対照<br>20120230 | 検証試験<br>実薬対照<br>20120360 | 長期投与試験<br>継続試験<br>20120231 |
| 年齢 | 20 歳以上 | | 18 歳以上 | | | 親試験 c)の治療期及び後観察期を完了した被験者，又は血清 iPTH 濃度の上昇により 20120229 試験若しくは 20120230 試験を中止した被験者 |
| 血液透析歴 | 観察期開始時の 90 日以上前から週 3 回 | | スクリーニング検査開始の 3 カ月以上前から週 3 回 | | | |
| 透析前血清 iPTH 濃度 | 300 pg/mL 以上 a) | 240 pg/mL 超 a) | 400 pg/mL 超 a) | | 500 pg/mL 超 a) | |
| 血清 cCa 濃度 | 8.4 mg/dL 未満 a)でない | | 8.3 mg/dL 以上 a) | | | 8.3 mg/dL 以上 b) |
| 透析液 Ca 濃度 | 2.25 mEq/L 以上<br>スクリーニング検査前 14 日から不変 | | 2.25 mEq/L 以上<br>スクリーニング検査の 4 週間以上前から安定 | | 2.5 mEq/L 以上 | 2.25 mEq/L 以上 |
| 透析方法，血液透析器，透析時間及び血流量 | スクリーニング検査前 14 日から不変 | | 規定せず | | | |
| 治験薬投与開始前のシナカルセトの規定 | 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 日以上服薬していない | | スクリーニング検査前 4 週間以内に服薬していない | | スクリーニング検査前 3 カ月以内に服薬していない | 親試験での治験薬最終投与後に服薬していない |
| 活性型ビタミン D 製剤 | スクリーニング検査前 14 日から同一用法・用量 | 規定せず | スクリーニング検査前 4 週間以内の用量変更が最大 50%まで，かつ，スクリーニング検査から無作為割付けまで同一用量 | | | 規定せず |
| カルシウム製剤及びリン吸着剤 | スクリーニング検査前 14 日から同一用法・用量 | 規定せず | スクリーニング検査前 2 週間以内の用量変更が最大 50%まで，かつ，スクリーニング検査から無作為割付けまで同一用量 | | | 規定せず |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium

a)　スクリーニング検査時

b)　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．

c)　20120229 試験，20120230 試験及び 20120359 試験

2.7.3.1.1.2　　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-[redacted]試験）では，被験者をONO-5163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）では，被験者をONO-5163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．両試験ともに，スクリーニング検査時の血清iPTH濃度が1000 pg/mL超の患者は，被験者の約20%に限られるよう組み入れた．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360試験）では，被験者をONO-5163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，プラセボ対照の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，20120229試験及び20120230試験とは異なる血清iPTH濃度を用いて層別した．

第Ⅲ相長期投与試験であるONO-5163-[redacted]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ONO-5163の単群に割り付けた．

2.7.3.1.1.3　　併用療法

1)　治験期間中に禁止した治療法

ONO-5163-[redacted]試験及びONO-5163-[redacted]試験では，安全性，忍容性及び有効性の評価への影響を考慮して，シナカルセトの使用を禁止する期間を，スクリーニング検査時の血清iPTH濃度測定用採血前14日，かつ治験薬初回投与前28日から最終検査終了までとした．同様に，カルシトニン，エストロゲン製剤，合成エストロゲン，及び選択的エストロゲン受容体モジュレーターを，スクリーニング検査時の血清iPTH濃度測定用採血前14日，かつ治験薬

初回投与前 28 日から最終検査終了まで使用禁止とした．また，ビスホスホネート，ヒト副甲状腺ホルモン製剤，及びデノスマブについては，観察期開始前 24 週から最終検査終了まで使用禁止とした．

国内 2 試験と同様に，20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120231 試験の海外 4 試験すべてで，シナカルセトは使用禁止とした．シナカルセトの使用を禁止する期間を，20120229 試験及び 20120230 試験ではスクリーニング検査前 4 週から最終来院日（すなわち，最終投与後 30 日の後観察期における検査）まで，20120360 試験ではスクリーニング検査前 3 カ月から最終来院日まで，20120231 試験では親試験での治験薬最終投与後から本治験での最終来院日までとした．

国内外の主要な第Ⅲ相試験の 6 試験すべてで，治験期間を通して他の治験薬は使用禁止とした．

2)　治験期間中に制限した治療法

SHPT の治療では血清 P，cCa 及び iPTH 濃度の管理が重要である．この目的で用いる薬剤について，非対照デザインによる長期投与試験である ONO-5163-[redacted] 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，使用を制限しなかったが，検証試験である ONO-5163-[redacted] 試験，20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験では，使用を可とした上で，安全性及び有効性を適切に評価するために制限を設けた．

ONO-5163-[redacted] 試験では，カルシウム製剤，リン吸着剤及び活性型ビタミン D 製剤はスクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで同一用法・用量で用いることとした．同様に 20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験でも，カルシウム製剤，リン吸着剤及び活性型ビタミン D 製剤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同一用量で用い，治験期間中も可能な限り一定に維持することとした．ただし，いずれの試験においても，治療期に治験実施計画書に規定した基準に該当した場合には，これらの薬剤の用量調節を可能とした．国内外の第Ⅲ相検証試験 4 試験で用いた，治験薬以外の SHPT 治療薬の用量調節基準を表 2.7.3.1-3 に示した．

また，20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120231 試験の海外 4 試験では，低カルシウム血症との関連が知られている他の薬剤を，治験期間中に使用しないことを強く推奨した．更に，長期投与時の安全性及び忍容性評価を主目的とした 20120231 試験では，透析が QTc 延長及びばらつき（dispersion）に影響を及ぼすことを考慮し，QTc を延長させる薬剤について，治験期間中の使用を避けるよう推奨した．

**表 2.7.3.1-3 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） |
|---|---|---|
| 期間 | ONO-5163-[redacted] | 20120229, 20120230, 20120360 |
| **カルシウム製剤** | | |
| スクリーニング期 | スクリーニング検査前 14 日から同一用法・用量 | スクリーニング検査前 2 週間以内の用量変更が最大 50%まで，かつ，無作為割付けまで同一用量 |
| 治療期 | 【新規投与又は増量可】<br>血清 cCa 濃度＜8.4 mg/dL<br>【減量又は休薬／中止可】<br>血清 cCa 濃度＞11.5 mg/dL<br>・治験薬投与開始 4 週目以降 | 治験担当医師の判断に基づき用量調節可 |
| **リン吸着剤** | | |
| スクリーニング期 | スクリーニング検査前 14 日から同一用法・用量 | スクリーニング検査前 2 週間以内の用量変更が最大 50%まで，かつ，無作為割付けまで同一用量 |
| 治療期 | 【新規投与又は増量可】<br>血清 cCa 濃度＜8.4 mg/dL<br>・カルシウム含有リン吸着剤を対象<br>血清 P 濃度＞7.0 mg/dL<br>・カルシウム含有リン吸着剤を除く，リン吸着剤を対象<br>・治験薬投与開始 4 週目以降 | 【増量可】<br>血清 P 濃度＞5.5 mg/dL<br>・2 回連続の場合 |
| | 【減量又は休薬／中止可】<br>血清 cCa 濃度＞11.5 mg/dL<br>・カルシウム含有リン吸着剤を対象<br>・治験薬投与開始 4 週目以降 | 【減量可】<br>血清 P 濃度＜3.0 mg/dL<br>・2 回連続の場合<br>【減量又は休薬可】<br>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<br>・カルシウム含有リン吸着剤を対象 |
| **活性型ビタミン D 製剤** | | |
| スクリーニング期 | スクリーニング検査前 14 日から同一用法・用量 | スクリーニング検査前 4 週間以内の用量変更が最大 50%まで，かつ，無作為割付けまで同一用量 |
| 治療期 | 【新規投与又は増量可】<br>血清 iPTH 濃度≧1000 pg/mL<br>又は ≧ベースライン値×2<br>・治験薬投与開始 4 週目以降 | 【新規投与又は増量可】<br>血清 cCa 濃度＜8.3 mg/dL（中央測定値）<br>・カルシウムの経口摂取の増加及び透析液 Ca 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 |
| | 【減量又は休薬／中止可】<br>血清 cCa 濃度＞11.5 mg/dL<br>・治験薬投与開始 4 週目以降<br>・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 | 【減量可】<br>血清 cCa 濃度＞10.6 mg/dL（中央測定値）<br>・2 回連続の場合<br>【減量又は休薬可】<br>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 |
| **ビタミン D 補助剤** | | |
| スクリーニング期 | 規定せず | 制限なく，治験担当医師の処方どおり使用可 |
| 治療期 | 規定せず | 制限なく，治験担当医師の処方どおり使用可 |

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

### 2.7.3.1.1.4 透析条件

国内外の主要な第Ⅲ相試験の 6 試験すべてで，週 3 回の血液透析を受けている被験者を対象とした．

透析液 Ca 濃度は，ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の国内 2 試験ではスクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで 2.25 mEq/L 以上で変更しないこととし，海外 4 試験のうち 20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験の 3 試験では治験担当医師が調節してもよいこととしたが，スクリーニング検査前 4 週間から治験期間を通して，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 以上に維持することとした．

その他の透析条件については，国内 2 試験では，血液透析器（ダイアライザー／ヘモダイアフィルターなど），透析時間及び血流量を，スクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで変更しないこととし，20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験の 3 試験では，至適透析を維持するための透析時間及び透析膜の変更は可とした．

### 2.7.3.1.1.5 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 試験すべてで，ONO-5163 は，開始用量を 5 mg とし，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，ONO-5163 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，ONO-5163 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 ONO-5163 と同様に用量調節基準に従って 30～180 mg の範囲で調節された．用量調節基準を表 2.7.3.1-4 に示した．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 ONO-5163 の増量幅は，ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の国内 2 試験では 5 mg，20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120231 試験の海外 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国内 2 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 2 試験では減量基準に含め，海外 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．海外 4 試験のうち 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 ONO-5163 の減量幅は，原則，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）であった．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，ONO-5163 の投与を再開した．

ONO-5163 の増量判定の間隔は，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験にて ONO-5163 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 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．

ONO-5163 の投与期間は，ONO-5163-[redacted] 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-[redacted] 試験及び 20120231 試験では 52 週間と設定した．

**表 2.7.3.1-4　国内外の主要な第Ⅲ相試験の用量調節基準**

| | 国内（評価資料） | | 海外（参考資料） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ONO-5163-[redacted] | ONO-5163-[redacted] | 20120229，20120230，20120360 | | 20120231 | | |
| 投与期間 | 12 週間 | 52 週間 | 26 週間 | | 52 週間 | | |
| 増量判定時点 | 投与 5 及び 9 週目 | 投与 5 及び 9 週目，以降 4 週ごと | 投与 5，9，13 及び 17 週目 | | 投与 5 及び 9 週目（用量漸増期） | | 投与 17，25，33，41 及び 49 週目（用量維持期） |
| 開始用量 | 5 mg／30 mg[a)] | | | | | | |
| 用量範囲 | 2.5～15 mg／30～180 mg[a)] | | | | | | |
| 増量幅 | 5 mg | | 5 mg／30 mg[a)] | 2.5 mg／30 mg[a)] | 5 mg | 2.5 mg | 2.5 mg |
| 増量基準 | 以下のすべての基準に合致した場合に増量する[b)]. | | | | | | |
| 血清 iPTH 濃度 | 240 pg/mL 超 | | 450 pg/mL 超 | 300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下 | 450 pg/mL 超 | 300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下 | 300 pg/mL 超 |
| 血清 cCa 濃度 | 8.4 mg/dL 以上 | | 8.3 mg/dL 以上 | | | | |
| 治験薬の投与状況 | 増量前の用量を 4 週間以上維持 | | 増量前 3 週間に 3 回以上休薬していない，かつ，増量前 3 週間以内に減量していない | | | | 増量前の用量を 4 週間以上維持 |
| 有害事象の発現状況 | 増量時に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 | | | | | | |
| 用量維持基準 | | | | | | | |
| 血清 iPTH 濃度 | — | | 300 pg/mL 以下 | | 100 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下 | | |
| 減量基準（休薬後の投与再開時以外） | 以下のいずれかの基準に該当した場合に減量する. | | — | | 増量判定時点に，以下の基準に該当した場合に減量する. | | |
| 血清 iPTH 濃度 | 60 pg/mL 未満 | | | | 100 pg/mL 未満 | | |
| 有害事象の発現状況 | 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 | | | | — | | |
| 減量幅（休薬後の投与再開時以外） | 原則，2.5 mg（減量前の用量が 2.5 mg の場合は休薬） | | — | | 2.5 mg（減量前の用量が 2.5 mg の場合は休薬） | | 減量前の用量が<br>• 5 又は 7.5 mg の場合：2.5 mg<br>• 10，12.5 又は 15 mg の場合：5 mg |

**表 2.7.3.1-4　国内外の主要な第Ⅲ相試験の用量調節基準（続き）**

| | 国内（評価資料） | | 海外（参考資料） | |
|---|---|---|---|---|
| | ONO-5163-[redacted] | ONO-5163-[redacted] | 20120229，20120230，20120360 | 20120231 |
| 休薬基準 | 以下のいずれかの基準に該当した場合に休薬する． | | | |
| 血清 iPTH 濃度 | — | | 1 週間以上の間隔で 2 回連続で 100 pg/mL 未満 | |
| 血清 cCa 濃度 | 7.5 mg/dL 未満 | | | |
| 有害事象の発現状況 | 症候性低カルシウム血症が発現<br>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 | | | |
| 休薬後の投与再開 | 休薬前の用量が 2.5 mg／30 mg[a]の場合は 2.5 mg／30 mg[a]で再開する． | | | |
| 血清 iPTH 濃度低下による休薬後 | — | | 血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 以上に回復し，かつ血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，休薬前の用量から 2.5 mg／30 mg[a]減量して再開する． | |
| 血清 cCa 濃度低下による休薬後 | 血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 以上に回復した後に，原則，休薬前の用量から 2.5 mg 減量した用量で再開する． | | 血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復し，低カルシウム血症の症状がすべて消失した時点で，休薬前の用量から 5 mg／30 mg[a]減量又は最小用量 2.5 mg／30 mg[a]のうちいずれか高い用量で再開する． | 血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量又は最小用量 2.5 mg のうちいずれか高い用量で再開する． |
| 症候性低カルシウム血症による休薬後 | 原則，休薬前と同用量か 2.5 mg 減量した用量で再開する． | | 血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復し，低カルシウム血症の症状がすべて消失した時点で，休薬前の用量から 5 mg／30 mg[a]減量又は最小用量 2.5 mg／30 mg[a]のうちいずれか高い用量で再開する． | |
| その他の有害事象による休薬後 | 原則，休薬前と同用量か 2.5 mg 減量した用量で再開する． | | 治験薬との因果関係が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前と同用量で再開する．<br>治験薬との因果関係が否定できないが，上記の他の休薬基準との関連が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前の用量から 5 mg／30 mg[a]減量又は最小用量 2.5 mg／30 mg[a]のうち，いずれか高い用量で再開する． | |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium
— = 特記なし
a)　20120360 試験のシナカルセトの用量
b)　20120360 試験では「増量前 1 週間の透析前 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以上」も増量基準に含まれる．

### 2.7.3.1.1.6 有効性の評価項目

国内外の主要な第Ⅲ相試験の 6 試験における有効性の評価項目を表 2.7.3.1-5 に示した.

#### 1) PTH 濃度の評価

国内外の第Ⅲ相検証試験（ONO-5163-[redacted] 試験，20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験）では，ONO-5163 の血清 iPTH 濃度低下作用を評価するために，血清 iPTH 濃度の管理目標値の達成率又は血清 iPTH 濃度の低下率を指標とした.

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験の ONO-5163-[redacted] 試験では，主要評価項目を「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」とした．この評価項目は，「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝の診療ガイドライン」[1] に示された血清 iPTH 濃度の管理目標値が「60～240 pg/mL」であることを踏まえて設定した．また，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言でも[redacted]について確認した．一方，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の主要評価項目に準じた「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，ONO-5163-[redacted] 試験では副次評価項目に設定した.

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の 20120229 試験及び 20120230 試験では，主要評価項目を「有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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」とした．この評価項目は，過去に SHPT を適応症とする活性型ビタミン D 製剤の臨床試験で主要評価項目として用いられ，シナカルセトの国内外の主要な臨床試験で副次評価項目として用いられた．また，20120229 試験及び 20120230 試験では，「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」を副次評価項目とした．シナカルセトの末期腎不全患者における SHPT を対象とする国内外での承認に際しては，この評価項目と類似した「血清 iPTH 濃度が 250 pg/mL 以下」の達成が主要評価項目として用いられた．シナカルセトの国内外での臨床試験の実施当時は，血清 iPTH 濃度が 100～250 pg/mL（基準範囲上限値の 2～4 倍）の範囲内であることと，対象患者集団内で認められる比較的正常な骨組織像とは関連していると考えられていた．その後，2003 年の KDOQI[2] により，血清 iPTH 濃度の管理目標値は 150～300 pg/mL と設定され，更に 2009 年の Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）[4] により，測定法に応じて基準範囲上限値の 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 ONO-5163 の非劣性を示すことであった．副次評価項目は，有効性評価期

の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 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 ONO-5163 の優越性解析とした．ONO-5163 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 濃度のベースラインからの 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．

### 2） Ca 及び P 濃度の評価

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 [5] のみならず死亡 [6] のリスクを上昇させる．一方，CaSR 作動薬である ONO-5163 は，CaSR に作用して PTH 分泌を抑制すると同時に，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 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．

### 3） 線維芽細胞成長因子 23（FGF-23）の評価

慢性腎臓病（CKD）患者では，リン代謝を制御する内分泌ホルモンで，骨細胞由来のリン利尿因子である FGF-23 の高値異常が認められている．FGF-23 高値は，SHPT を合併する患者のミネラル代謝異常と密接に関係するとともに，ミネラル代謝異常によって更に悪化すると考えられている．PTH 上昇が，直接的には骨細胞での FGF-23 の発現量を増加させ，間接的には骨再形成を助け，その結果として FGF-23 濃度を上昇させている可能性がある [7]．PTH と同様に，FGF-23 上昇も CKD 患者の死亡のリスクを上昇させる [8) 9)]．そこで，国内外の第Ⅲ相検証試験 4 試験すべてで，FGF-23 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．

### 4） 骨代謝マーカーの評価

SHPT に伴って高頻度に認められる高骨代謝回転型骨症は，骨量を減少させ，骨変形及び骨折のリスクを上昇させることから [10]，国内外の第Ⅲ相検証試験 4 試験すべてで，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-[redacted] 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．

### 5) その他の探索的評価項目

上記に加え，ONO-5163-[redacted] 試験では，血清 whole PTH（wPTH）及び 1α,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．

### 6) 評価時期

国内外の第Ⅲ相検証試験は，主要な評価時点には違いがあったが，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度並びに 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-[redacted] 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．

国内外の第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted] 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．ONO-5163-[redacted] 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-[redacted] 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，ONO-5163 の投与を 8 週間以上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．

治験薬最終投与後には，海外の第Ⅲ相試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120231 試験）では，30 日間の後観察期を設定した．一方，国内の第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験）では追跡期を設定しなかったが，これは，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）で追跡期を設定し，漸増反復投与パートでの 12 週間の ONO-5163 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による．ONO-5163-[redacted] 試験の追跡期，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の後観察期，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）の後観察期における血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の経時推移について検討した結果は，2.7.3.5.2 投与終了の影響に示した．

**表 2.7.3.1-5　国内外の主要な第Ⅲ相試験における有効性の評価項目**

| | 国内（評価資料） | | 海外（参考資料） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ONO-5163-[redacted] | ONO-5163-[redacted] | 20120229 | 20120230 | 20120360 | 20120231 |
| 血清 iPTH 濃度<br>60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合 | 1st （D85）<br>2nd（経時変化） | 2nd（D169, D365）<br>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）<br>Exp（EAP6） |
| ベースラインから 30%以上 [b] 低下した患者割合 | 2nd（D85）<br>2nd（経時変化） | 2nd（D169, D365）<br>2nd（経時変化） | 1st （EAP） | 1st （EAP） | 1st （EAP，非劣性）<br>2nd （EAP，優越性） | 2nd（EAP, EAP12）<br>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）<br>Exp（EAP6） |
| 実測値 | 2nd（経時変化）[d] | 2nd（経時変化）[d] | — | — | — | — |
| 血清 cCa 濃度<br>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）<br>Exp（EAP6） |
| 実測値 | 2nd（経時変化）[d] | 2nd（経時変化）[d] | — | — | — | — |
| 血清 P 濃度<br>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）<br>Exp（EAP6） |
| 実測値 | 2nd（経時変化）[d] | 2nd（経時変化）[d] | — | — | — | — |
| 4.5 mg/dL 以下となった患者の割合 | — | — | — | — | 2nd（EAP） | — |
| cCa×P<br>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）<br>Exp（EAP6） |
| 実測値 | 2nd（経時変化）[d] | 2nd（経時変化）[d] | — | — | — | — |

**表 2.7.3.1-5　国内外の主要な第Ⅲ相試験における有効性の評価項目（続き）**

| | 国内（評価資料） | | 海外（参考資料） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ONO-5163-[redacted] | ONO-5163-[redacted] | 20120229 | 20120230 | 20120360 | 20120231 |
| 血清 wPTH | | | | | | |
| ベースラインからの変化量 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| ベースラインからの変化率 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| 実測値 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| FGF-23 | | | | | | |
| ベースラインからの変化量 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | Exp（W12, W27） | Exp（W12, W27） | Exp（W12[c)], W27） | — |
| ベースラインからの変化率 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| 実測値 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| BAP | | | | | | |
| ベースラインからの変化量 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | Exp（W12, W27） | Exp（W12, W27） | Exp（W12[c)], W27） | — |
| ベースラインからの変化率 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| 実測値 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| TRACP-5b | | | | | | |
| ベースラインからの変化量 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| ベースラインからの変化率 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| 実測値 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| 1α,25-ジヒドロキシビタミン D | | | | | | |
| ベースラインからの変化量 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| ベースラインからの変化率 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| 実測値 | Exp（経時変化）[c)] | Exp（経時変化）[c)] | — | — | — | — |
| CTx | | | | | | |
| ベースラインからの変化量 | — | — | Exp（W12, W27） | Exp（W12, W27） | Exp（W12[c)], W27） | — |
| ベースラインからの変化率 | — | — | — | — | — | — |
| 実測値 | — | — | — | — | — | — |
| PRO に基づく，治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐・悪心 | | | | | | |
| 1 週間あたりの嘔吐又は悪心の発現日数の平均値 | — | — | — | — | 2nd（W8）<br>EXP（W16, W26） | — |
| 悪心の程度の平均値 | — | — | — | — | 2nd（W8）<br>EXP（W16, W26） | — |
| 1 週間あたりの嘔吐の発現件数の平均値 | — | — | — | — | 2nd（W8） | — |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus ; cCa×P = corrected calcium-phosphorus product ; wPTH = whole parathyroid hormone ; FGF-23 = fibroblast growth factor-23 ; BAP = bone (specific) alkaline phosphatase ; TRACP-5b = tartrate resistant acid phosphatase-5b ; CTx = collagen type 1 cross-linked C-telopeptide ; PRO = patient reported outcome ; — = 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［5.3.5.3-1（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-[redacted] 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，ONO-5163 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）; W12 = 投与 12 週目 ; W27 = 投与 27 週目 ; W8 = 投与 8 週目.

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) 20120360 試験では，投与 27 週目のベースラインからの変化量のみを評価項目に設定していたが，投与 12 週目のデータも集計して解析した.
d) 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.
e) 治験実施計画書に評価項目として経時変化としたが，実測値，ベースラインからの変化量及び変化率を解析項目とした.

### 2.7.3.1.2 その他の第Ⅲ相試験の試験デザイン

血液透析下の SHPT 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の 20120359 試験及び 20130213 試験の試験デザインを以下に要約した.

#### 1) 20120359 試験（海外第Ⅲ相試験）

20120359 試験は，シナカルセトから ONO-5163 への切替えの安全性及び有効性の検討を目的とした，多施設共同，単群，非盲検試験であり，スクリーニング期（4 週間），シナカルセトの wash out 期（7 日間以上），治療期（4 週間），後観察期（ONO-5163 最終投与後 4 週間）から構成された．スクリーニングの 4 週以上前からスクリーニング期 4 週間を通して，シナカルセトを用法・用量を変更せずに 1 日 1 回経口投与している被験者を対象とした．Wash out 期間中はシナカルセトの使用を禁止した．Wash out 期に血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であった被験者を治療期に移行し，ONO-5163 5 mg を週 3 回，4 週間投与した．ただし，治験実施計画書に規定された低用量への減量を必要とする場合は 2.5 mg を投与することとした．治療期に移行する目標被験者数を，wash out 前のシナカルセトの 1 日用量が「30 mg」，「60 mg」及び「90 mg 以上」に層別して合計 120 名（それぞれ 30 名以上，30 名以上及び 10 名以上）とした．安全性の評価項目「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」を主要評価項目，「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」を副次評価項目とした．また，有効性の評価項目「治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率」を副次評価項目とした．

#### 2) 20130213 試験（海外第Ⅲ相長期投与試験）

20130213 試験は，20120231 試験若しくは 20120360 試験の治療期を完了した患者又は 20120334 試験に参加していた患者を対象に，ONO-5163 長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討することを目的とした，多施設共同，単群，非盲検，継続投与試験であった．非盲検の親試験（20120231 試験及び 20120334 試験）から継続する患者に対しては，wash out 期を設定せず，適格性が確認された後に本治験の治療期を開始できることとした．一方，二重盲検の親試験（20120360 試験）から継続する患者に対しては，親試験の後観察期（治験薬最終投与後 30 日間）に治験薬を wash out し，適格性が確認された後に本治験の治療期を開始できることとした．個々の被験者の治療期の長さは一律とはせず，治験全体の実施期間を本治験に最初の被験者を組み入れてから約 2.5 年とした．すべての被験者に対して，ONO-5163 の最終投与後 30 日間の後観察を実施することとした．ONO-5163 の開始用量は，20120231 試験及び 20120334 試験から継続した被験者では親試験の最終投与時と同用量，20120360 試験から継続した被験者では 2.5 mg とし，血清 iPTH 濃度が基準範囲上限値の 2

倍以上 9 倍以下を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を，1 カ月に 1 回を超えない頻度で適時判定）した用量を，週 3 回投与した．本治験では，安全性評価を主目的とするために有効性の主要評価項目は設定せず，副次評価項目として「投与 6，12 及び 18 カ月目に血清 iPTH 濃度が基準範囲上限値の 2 倍以上 9 倍以下（管理目標）となった患者の割合」を評価した．

### 2.7.3.1.3 第Ⅰ／Ⅱ相試験の試験デザイン

血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の ONO-5163-[redacted] 試験，海外前期第Ⅱ相試験の 20120330 試験，並びに海外後期第Ⅱ相試験の 20120331 試験及び海外第Ⅱ相長期投与試験の 20120334 試験の試験デザインを以下に要約した．

#### 1) ONO-5163-[redacted] 試験（国内第Ⅰ／Ⅱ相試験）

ONO-5163-[redacted] 試験は，血液透析下の日本人 SHPT 患者を対象に，ONO-5163 を単回又は反復静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討することを目的とした試験であり，プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較デザインによる単回投与パート及び反復投与パートと，多施設共同，非盲検，非対照デザインによる漸増反復投与パートを実施した．

単回投与パートは ONO-5163 の用量別（5 mg，10 mg，20 mg）に 3 つのコホートに分け，各コホートでは ONO-5163 を 4 名，プラセボを 2 名に単回投与し，低用量コホートから順に忍容性を確認しながらコホートを移行することとした．

反復投与パートは ONO-5163 の用量別（2.5 mg，5 mg）に 2 つのコホートに分け，各コホートでは ONO-5163 を 8 名，プラセボを 3 名に週 3 回，4 週間反復投与し，2.5 mg の忍容性を確認した後に 5 mg コホートに移行することとした．

漸増反復投与パートは単一コホートとし，ONO-5163 5 mg を開始用量として，12 週間の漸増反復投与期間中は，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度又は症候性低カルシウム血症などの有害事象の発現を指標とする用量調節基準に従って適宜用量を調節しながら ONO-5163 を週 3 回投与した．最小用量は 2.5 mg，最大用量は 15 mg とした．目標被験者数は 24 名とした．ONO-5163 の最終投与（治験薬初回投与 82/83 日目）後に，追跡期として治験薬初回投与 85 日目，89/90 日目，96 日目及び 110 日目に検査を実施した．ONO-5163 の薬力学を，血清 iPTH 濃度変化率，血清 cCa 濃度変化率及び血清 P 濃度変化率の経時推移により評価した．

### 2)　20120330 試験（海外前期第Ⅱ相試験）

20120330 試験は，血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 5 mg（コホート 1 及び 3）及び 10 mg（コホート 2）を週 3 回，反復投与したときの有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．スクリーニング期（8 週間以内）の後，コホート 1 は 2 週間の治療期と約 4 週間の後観察期（治験薬投与 14～41 日目），コホート 2 及び 3 は 4 週間の治療期と約 5 週間の後観察期（治験薬投与 28～55 日目）から構成された．当初の計画では，コホート 3 で 20 mg の 4 週間投与を計画していたが，コホート 2 でのデータモニタリングの結果，有効性に関する増量中止基準「投与後 2 週間の透析前の血清 iPTH 濃度が 30%以上低下した患者の割合が ONO-5163 群で 50%超，かつプラセボ群より 20%以上高い」に該当したことから，安全性評価委員会の推奨を受けて 5 mg の 4 週間投与に変更された．目標被験者数は，コホート 1 では 10 名（3 : 2 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群に無作為割付け）であった．コホート 2 及び 3 では，当初の計画では各コホート 20 名（1 : 1 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群に無作為割付け）であったが，コホート 2 でのデータモニタリングの結果，有効性に関する増量中止基準を満たしたが安全性に関する増量中止基準には抵触しなかったことから，目標被験者数を各投与群 20 名まで拡大し，有効性の主要評価項目について ONO-5163 群のプラセボ群に対する優越性を統計学的に検証可能な被験者数を確保するとととともに，ONO-5163 の用量 10 mg 及び 5 mg での安全性及び忍容性について更に検討することとした．有効性の主要評価項目は「有効性評価期（治験薬最終投与の前後各 3 日間と定義）の平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率」とした．

### 3)　20120331 試験（海外後期第Ⅱ相試験）

20120331 試験は，血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 の有効性を検討することを目的とした，多施設共同，単群，非盲検試験であり，前スクリーニング期（2～4 週間；同意取得時にシナカルセトを服薬中の患者のみ対象），スクリーニング期（4 週間未満），治療期（12 週間），後観察期（ONO-5163 最終投与後 4 週間）から構成された．ONO-5163 5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～20 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 週目及び投与 9 週目に判定）した用量を，週 3 回投与した．有効性の主要評価項目は「有効性評価期（ONO-5163 最終投与前 14 日～最終投与後 3 日と定義）の平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率」とした．

4)　20120334 試験（海外第Ⅱ相長期投与試験）

20120334 試験は，20120331 試験（親試験）を完了した患者を対象として，ONO-5163 長期投与時の忍容性，安全性及び有効性を検討することを目的とした，多施設共同，非盲検，単群，継続投与試験であり，継続投与第 1 期（40 週間）と継続投与第 2 期（2 年間）の 2 つの治療期及び後観察期（ONO-5163 最終投与後 4 週間）から構成された．継続投与第 1 期から継続投与第 2 期への移行には患者の再同意を必要とした．管理上の判断により，継続投与第 2 期に組み入れられた被験者が 2 年間の投与を完了する前に，本治験は早期中止された．ただし，継続投与第 2 期を実施中であった被験者は，別の非盲検継続試験（20130213 試験）に参加してもよいこととした．ONO-5163 の開始用量は用量調節が必要な場合を除き親試験の最終投与時と同用量とし，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg（治験実施計画書改訂前は 30 mg）の範囲で調節（増量の可否を，継続投与第 1 期には 8 週目ごと，継続投与第 2 期には適時判定）した用量を，週 3 回投与した．なお，治験実施計画書改訂時に 15 mg を超える用量が投与されていた被験者では，15 mg に減量した．本治験では，安全性評価を主目的とするために有効性の主要評価項目は設定せず，副次評価項目として「治療期（全体）の血清 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変化量」を評価した．ベースラインは，親試験での治験薬初回投与前 3 週間以内に測定した透析前データ 3 回の平均値とした．

2.7.3.1.4　統計的手法

2.7.3.1.4.1　第Ⅲ相プラセボ対照試験

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験である ONO-5163-[redacted] 試験で用いた統計的手法を表 2.7.3.1-6 に要約した．

ONO-5163-[redacted] 試験では，有効性の解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした．FAS 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と定義した．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，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-[redacted] 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．

**表 2.7.3.1-6　有効性の解析方法の要約（ONO-5163-[redacted] 試験）**

| 評価項目 | 解析方法 |
|---|---|
| 主要評価項目： | |
| ・ 治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合 | ・ 層別 Mantel-Haenszel 検定<br>・ 層別には，最小化法による動的割付け調整因子として用いた，以下の背景因子を用いた．<br>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．<br>・ 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度のデータがない被験者又は治療期に救済治療（血清 iPTH に関する救済治療のみ）を実施した被験者は，主要評価項目を達成しなかった被験者として取扱った． |
| 副次評価項目： | |
| ・ 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 | ・ 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度について，主要評価項目と同様の解析を実施した． |
| ・ 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化<br>・ 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の経時変化 | ・ 投与群ごとに各時点において，血清 iPTH 濃度の実測値（pg/mL）が「60－240，≤300」の層別，及び，ベースラインからの変化率（%）が「≤-30，≤-40，≤-50」の層別に頻度分布を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した． |
| ・ 血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化<br>・ 血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化<br>・ 血清 P 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化<br>・ cCa×P のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化 | ・ 投与群ごとに各時点における要約統計量（実測値，ベースラインからの変化量及び変化率）を算出した．<br>・ 反復測定データに対する共分散分析によって投与群間の比較を行った．<br>各時点におけるベースラインからの変化量及び変化率に対して，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，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の wash out の有無との交互作用項を因子とした． |

**表 2.7.3.1-6 有効性の解析方法の要約（ONO-5163-[redacted]試験）（続き）**

| 評価項目 | 解析方法 |
|---|---|
| 探索的評価項目<br>・ 血清 wPTH のベースラインからの経時変化<br>・ iFGF-23 のベースラインからの経時変化<br>・ BAP のベースラインからの経時変化<br>・ TRACP-5b のベースラインからの経時変化<br>・ 1α,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 | ・ 投与群ごとに各時点における要約統計量（実測値，ベースラインからの変化量及び変化率）を算出した．<br>・ iFGF-23 は，対数変換値と実数値のいずれも評価した． |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus ; cCa×P = corrected calcium-phosphorus product ; wPTH=whole parathyroid hormone ; iFGF-23 = intact-fibroblast growth factor-23 ; BAP = bone (specific) alkaline phosphatase ; TRACP-5b = tartrate resistant acid phosphatase-5b

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験である 20120229 試験及び 20120230 試験の各試験並びに海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）で用いた統計的手法を表 2.7.3.1-7 に要約した．

20120229 試験及び 20120230 試験では，確立された標準的な統計的アプローチを用いた．有効性の解析対象集団は，FAS とした．FAS は，無作為割付けされたすべての被験者の集団と定義した．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．用いられた統計的手法はすべて，個々の試験の統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Section 16.1.9，総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Section 16.1.9］に記載されている．これら 2 試験では，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．

20120229 試験及び 20120230 試験の有効性の結果を並べて比較するとともに，これら 2 試験のすべてのデータを併合した「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の有効性の結果を示した．「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」のデータセットを用いた有効性の併合解析では，FAS を主要な有効性の解析対象集団とし，FAS は，20120229 試験及び 20120230 試験の 2 試験で無作為割付けされたすべての被験者の集団と定義した．また，この併合解析では，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．多重性の調整は行わなかった．有効性の解析の詳細は［5.3.5.3-1（Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy）］に示した．計画されたが本項に取り上げなかった解析の結果は，［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）］に添付した．

**表 2.7.3.1-7 有効性の解析方法の要約［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）］**

| Endpoint | Analysis |
|---|---|
| Primary endpoint | |
| • Proportion of subjects with > 30% reduction from baseline in predialysis PTH during the EAP | • A Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study-level randomization stratification factors<br>• The following stratification factors were used: screening PTH category (< 600, ≥ 600 to ≤ 1000, and > 1000 pg/mL), recent cinacalcet use within 8 weeks prior to randomization (yes and no), region (North America and non-North America), and study (20120229 and 20120230; integrated analysis only).<br>• Subjects were considered as not achieving the endpoint if they did not have data during the EAP (ie, nonresponder imputation). |
| Secondary efficacy endpoints | |
| • Proportion of subjects with predialysis PTH ≤ 300 pg/mL during the EAP | • Same as for primary endpoint |
| • Percent change from baseline in predialysis PTH during the EAP<br>• Percent change from baseline in predialysis cCa during the EAP<br>• Percent change from baseline in predialysis cCa x P during the EAP<br>• Percent change from baseline in predialysis P during the EAP | • Repeated measures mixed effects model. Data from all scheduled visits were included in the model and the model included treatment, stratification factors, study (integrated analysis only), study visit, and study visit by treatment interaction as fixed effects with repeated measures accounting for within-subject correlation. |
| Exploratory efficacy endpoints | |
| • Absolute change in FGF-23 and log FGF-23 from baseline to week 12 and week 27<br>• Absolute change in BSAP levels from baseline to week 12 and week 27<br>• Absolute change in CTX levels from baseline to week 12 and week 27 | • Descriptive statistics at each scheduled time point |

BSAP = bone specific alkaline phosphatase; cCa = corrected calcium; cCa x P = corrected calcium-phosphorus product; CTX = collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; EAP = efficacy assessment phase; FGF-23 = fibroblast growth factor 23; P = phosphorus; PTH = parathyroid hormone
Source: Section 16.1.9 of Study 20120229 and Section 16.1.9 of Study 20120230

ONO-5163-[redacted] 試験では治験薬投与開始 85 日目のデータに対して，ONO-5163-[redacted] 試験では治験薬投与開始 169 日目及び 365 日目のデータに対して，表 2.7.3.1-8 に示した背景因子によ

るサブグループ解析を実施した．また，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）」では，表 2.7.3.1-7 の主要評価項目及び副次評価項目に対して，表 2.7.3.1-9 に示した背景因子によるサブグループ解析を実施した．

**表 2.7.3.1-8 サブグループ解析に用いた層別因子（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）**

| サブグループの項目 | 分類 |
|---|---|
| 人口統計学的変数 | |
| 性別 | 男，女 |
| 年齢（歳） | ≤64，≥65 |
| 体重（kg） | <50，50 - <60，≥60 |
| 患者特性 | |
| シナカルセトの使用経験 | 有，無 |
| シナカルセトの最終 1 日投与量（mg） | 12.5，25，50，75，100 |
| 腎不全に至った要因となる疾患 | 糖尿病性腎症，腎硬化症，慢性糸球体腎炎，その他（多発性嚢胞腎，慢性腎盂腎炎，急速進行性糸球体腎炎，SLE 腎炎を含む） |
| 透析歴（年） | <5，5 - <10，10 - <20，≥20 |
| 透析液 Ca 濃度（mEq/L） | <3.0，≥3.0 |
| スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（pg/mL） | <500，500 - <700，≥700 |
| スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度（mg/dL） | ≤10.0，>10.0 |
| シナカルセトの wash out | 有，無 |
| 前治療薬及び併用薬 | |
| 治験薬投与開始 1 日目の併用薬（リン吸着剤） | 有，無 |
| 治験薬投与開始 1 日目のリン吸着剤の種類 | 両方併用，カルシウム含有のみ，カルシウム非含有のみ |
| 治験薬投与開始 1 日目の併用薬（活性型ビタミン D 製剤） | 有，無 |
| 治験薬投与開始 1 日目の活性型ビタミン D 製剤の種類 | 経口剤，注射剤，両方併用 a) |
| 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）の用法・用量の変更状況 | 変更なし，増量，減量，その他 |
| 治験薬の投与状況 | |
| 被験者ごとの最大投与量（mg） | 5，7.5，10，12.5，15 |
| 被験者ごとの最終投与量（mg） | 0，2.5，5，7.5，10，12.5，15 |
| 免疫学的特性 | |
| 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 |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; Ca = calcium ; SLE = systemic lupus erythematosus

a) 「両方併用」に該当した被験者は ONO-5163-[redacted] 試験で 0 名，ONO-5163-[redacted] 試験で 2 名であったため（表 2.7.3.3-6），この分類は ONO-5163-[redacted] 試験のサブグループ解析でのみ用いた．

**表 2.7.3.1-9 サブグループ解析に用いた層別因子［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）］**

| サブグループの項目 | 分類 |
|---|---|
| 人口統計学的変数 | |
| 人種 | 黒人，白人／その他 |
| 年齢（歳）[a)] | < 65，≥ 65 |
| 性別[a)] | 男，女 |
| 地域[b)] | 北米，欧州，その他 |
| 患者特性 | |
| スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（pg/mL） | < 600，600 - ≤ 1000，> 1000 |
| 透析方法[a)] | 血液透析，血液濾過透析 |
| 透析歴（年） | > 0 - ≤ 1，> 1 - ≤ 5，> 5 |
| 前治療薬及び併用薬 | |
| 無作為化前 8 週間以内のシナカルセトによる前治療 | 有，無 |
| ベースライン時の透析液 Ca 濃度（mEq/L） | < 2.5，≥ 2.5 |
| ベースライン時の併用薬（活性型ビタミン D 製剤） | 有，無 |
| ベースライン時の併用薬（カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム製剤） | 有，無 |

iPTH = intact parathyroid hormone ; Ca = calcium

a) 20120229 試験及び 20120230 試験の各試験の総括報告書で報告したサブグループ解析には含まれていない.

b) 20120229 試験及び 20120230 試験の各試験の総括報告書で報告したサブグループ解析では，無作為割付けの層別因子と同じ分類（北米，北米以外）を用いた.

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」のデータセットを用いたサブグループ解析の統計的手法の詳細は，［5.3.5.3-1（Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy）］に示した．この解析計画に基づき，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）」のデータセットを用いて，主要評価項目及び副次評価項目に対して，以下の因子によるサブグループ解析も実施した.

| サブグループの項目 | 分類 |
|---|---|
| 20120231 試験（第Ⅲ相長期投与試験）への組入れ | 有，無 |
| シナカルセトによる前治療の主な中止理由 | 有効性の欠如，副作用又は不耐容，その他の理由 |

更に，評価項目のサブセットに対して，以下の因子によるサブグループ解析を実施した．

| 評価項目 | サブグループの項目 | 分類 |
|---|---|---|
| 血清 cCa 濃度関連 | ベースラインの血清 cCa 濃度（mg/dL） | ≤ 10.6，> 10.6 |
| 血清 P 濃度関連 | ベースラインの血清 P 濃度（mg/dL） | ≤ 5.1，> 5.1 |
| 血清 iPTH 及び P 濃度関連 | 治験期間の活性型ビタミン D 製剤の併用 | 有，無 |

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

#### 2.7.3.1.4.2 第Ⅲ相シナカルセト対照試験

シナカルセトを対照とした 20120360 試験の主要評価項目及び副次評価項目に用いた統計的手法を表 2.7.3.1-10 に要約した．20120360 試験で用いられた統計的手法はすべて，個々の試験の統計解析計画書［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 16.1.9］に記載されている．

20120360 試験の総括報告書で報告した解析結果に加え，20120360 試験のデータを用いた補足的な解析を実施し，その結果を［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）］に含めた．この解析に用いた統計的手法の詳細は［5.3.5.3-1（Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy）］に記載されている．PTH の管理に対する有効性は，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の場合と同様に評価した．20120360 試験のサブグループ解析も「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の場合と同様の手法により適宜実施した．

**表 2.7.3.1-10　有効性の解析方法の要約（20120360 試験）**

| Endpoint | Analysis |
|---|---|
| Primary Endpoint | |
| Proportion of subjects with > 30% reduction from baseline in mean predialysis serum PTH level during the EAP (noninferiority) | A Mantel-Haenszel method with adjustment for the randomization stratification factors based on the FAS. Imputation under the noninferiority null method was applied to subjects who did not have data during the EAP. The imputation was performed 5 times to account for variability introduced by imputation. The observed proportion (without imputation) of subjects achieving the endpoint in each group was reported. |
| Secondary Endpoints | |
| Proportion of subjects with > 50% reduction from baseline in mean predialysis serum PTH during the EAP (superiority) | A CMH test stratified by the randomization stratification factors based on the FAS. Subjects were considered as not achieving the endpoint if they did not have data during the EAP (ie, nonresponder imputation). |
| Proportion of subjects with > 30% reduction from baseline in mean predialysis serum PTH during the EAP (superiority) | A CMH test stratified by the randomization stratification factors based on the FAS. Subjects were considered as not achieving the endpoint if they did not have data during the EAP (ie, nonresponder imputation). |
| Mean number of days of vomiting or nausea per week in the first 8 weeks | A generalized linear mixed model with Poisson regression, including the randomization stratification factors and other prespecified covariates |

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; FAS = full analysis set; PTH = parathyroid hormone
Source: Section 16.1.9 of Study 20120360

2.7.3.1.4.3　　ONO-5163 の長期投与時の有効性を検討した試験

第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-[redacted] 試験及び 20120231 試験はいずれも，ONO-5163 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有効性の目的としており，検定による仮説の検証は行わず，項目間及び時点間の多重性の調整は行わなかった．

ONO-5163-[redacted] 試験の中間解析は，事前に計画したとおり，治験を継続しているすべての被験者が治験薬投与開始 169 日目を完了した時点で実施された．ONO-5163-[redacted] 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．有効性の解析対象集団は FAS とし，ONO-5163-[redacted] 試験と同様に，「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と定義した．ONO-5163-[redacted] 試験の FAS に含まれる被験者は，中間解析と最終解析で変わらず 190 名であった．

20120231 試験の中間解析は，100 名以上の被験者が ONO-5163 の曝露を親試験（20120229 試験，20120230 試験及び 20120359 試験）での開始から通算 1 年間以上完了した時点で実施する計画で，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 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み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「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）」の 3 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「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．中間解析のためのデータカットオフまでに 20120231 試験への被験者の組入れは完了していたため，20120231 試験の FAS に含まれる被験者は，中間解析と最終解析で変わらず 891 名であった．なお，前述のとおり，本項には，20120229 試験及び 20120230 試験で ONO-5163 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[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）に基づくデータも，2.7.3.5.1 効果の持続に示した．

また，主要な第Ⅲ相試験ではないが，第Ⅱ相長期投与試験である 20120334 試験は，後期第Ⅱ相試験からの継続試験であり，前述のとおり，本項には，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「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」の解析結果を示した．

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」並びに「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」の各データセットにおける ONO-5163 への曝露期間の要約を表 2.7.3.1-11 に示した．

**表 2.7.3.1-11 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）並びに海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）の各データセットにおける ONO-5163 への曝露期間の要約**

| データセット | 親試験の試験番号／曝露期間 | 継続試験の試験番号／曝露期間 | 被験者数 | 曝露期間（通算） |
|---|---|---|---|---|
| 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績） | 20120229，20120230／最長 26 週 | 20120231／最長 52 週 a) | 509 名 | 最長 78 週 |
| 海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績） | 20120331／最長 12 週 | 20120334／最長 106 週 b) | 37 名 | 最長 118 週 |

a) 併合データセットに含まれる 20120231 試験のデータは中間解析に基づくため，解析時点で治験を完了していたのは被験者の一部であった．
b) 20120334 試験では，約 40 週間の継続投与第 1 期及びその後 2 年間の継続投与第 2 期を計画したが，管理上の判断により本治験は早期中止された．

ONO-5163-[redacted] 試験，20120231 試験，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」及び「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」の各解析では，各評価時点での血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を算出した．また，ONO-5163-[redacted] 試験では，ONO-5163-[redacted] 試験で用いたのと同じ背景因子（表 2.7.3.1-8）によるサブグループ解析を実施した．海外の併合解析データセットを用いた統計解析計画の詳細は［5.3.5.3-1（Statistical Analysis Plan for Integrated Summary of Efficacy）］を参照のこと．

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性を検討したすべての試験における有効性の結果の要約を 2.7.3.6 付録 表 2.7.3.6-1 に一覧としてまとめた．また，各試験の有効性の結果の概要を以下に示した．

#### 2.7.3.2.1 第Ⅲ相検証試験及び第Ⅲ相長期投与試験

##### 1) ONO-5163-[redacted] 試験（国内第Ⅲ相プラセボ対照試験）

ONO-5163-[redacted] 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．FAS からの除外例に該当した被験者はなく，すべての被験者が FAS に採用された（ONO-5163 群 78 名，プラセボ群 77 名）．ONO-5163 群の 78 名中 74 名及びプラセボ群の 77 名中 68 名が治験を完了した．

治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合（主要評価項目）は，ONO-5163 群で 59.0%（46/78 名），プラセボ群で 1.3%（1/77 名）であった（治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度のデータがない又は治療期に血清 iPTH に関する救済治療を実施した被験者を，主要評価項目を達成しなかった被験者として取扱っ

て算出）．治験薬投与開始 85 日目における血清 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は，FAS を対象とした主要解析で，統計学的に有意であった（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 検定，$p<0.0001$）．

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，ONO-5163 群で 76.9%（60/78 名），プラセボ群で 5.2%（4/77 名）であった（治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率のデータがない被験者を，この評価項目を達成しなかった被験者として取扱って算出）．

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P 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，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び cCa×P のベースラインからの低下は，8 日目透析前から 85 日目透析前のすべての時点で認められ，血清 P 濃度のベースラインからの低下は，8 日目透析前を除く 15 日目透析前から 85 日目透析前のすべての時点で認められた．

血清 wPTH 濃度，インタクト線維芽細胞成長因子 23（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，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．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は認められなかった．1α,25-ジヒドロキシビタミン D では，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は認められず，ONO-5163 群とプラセボ群の経時推移は同様であった．

**2） ONO-5163-[redacted] 試験（国内第Ⅲ相長期投与試験）**

ONO-5163-[redacted] 試験では適格性を確認された 191 名が ONO-5163 の単群に割り付けられ，このうち 190 名に ONO-5163 が投与された．ONO-5163 を投与された 190 名のうち，FAS からの除外例に該当した被験者はなく，190 名のすべての被験者が FAS に採用された．ONO-5163 を投与された 190 名のうち 17 名が治験薬投与開始 169 日目までに治験を中止し，173 名が治験薬投与開始 169 日目の評価を完了した．また，ONO-5163 を投与された 190 名のうち 30 名が治験薬投与開始 365 日目までに治験を中止し，160 名が治験薬投与開始 365 日目の評価を完了した．

治験薬投与開始 365 日目に，血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合［両側 95%信頼区間］は 87.5%［81.4%，92.2%］，ベースラインから 30%以上低下した患者割合［両側 95%信頼区間］は 90.6%［85.0%，94.7%］であった．

血清 iPTH 濃度の実測値（平均値）には，ベースラインからの低下が認められた．血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値（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が，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．

血清 wPTH 濃度及び TRACP-5b の実測値（平均値）には，ベースラインからの低下が認められ，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．BAP の実測値（平均値）には一過性の上昇が認められたが，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．iFGF-23（対数変換値）の実測値（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が，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値（平均値）には，大きな変化は認められなかった．

### 3)　20120229 試験（海外第Ⅲ相プラセボ対照試験）

20120229 試験では 508 名の被験者が無作為化され，そのすべての被験者が FAS に採用された［ONO-5163 群 254 名（未投与の 3 名を含む），プラセボ群 254 名］．全体で 413 名（ONO-5163 群 220 名，プラセボ群 193 名）が治験を完了した．

有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（主要評価項目）は，ONO-5163 群で 74.0%（188/254 名），プラセボ群で 8.3%（21/254 名）であり，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［両側 95%信頼区間］：32.46［18.71，56.31］，p<0.001）．主要評価項目のサブグループ解析（層別因子は表 2.7.3.1-9 参照）の結果，サブグループを通して一貫して投与群間差が認められ，ONO-5163 群ではプラセボ群と比較して高かった．

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（副次評価項目）は，ONO-5163 群で 49.6%（126/254 名），プラセボ群で 5.1%（13/254 名）であり，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［両側 95%信頼区間］：22.08［11.47，42.48］，p<0.001］．

事前に規定した階層的な検定手順の下で，すべての有効性評価項目（主要評価項目及び各副次評価項目）について ONO-5163 群とプラセボ群との投与群間差は統計学的に有意であった．血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

また，BAP，CTx 及び FGF-23（対数変換値）（探索的評価項目）でも，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

4)　20120230 試験（海外第Ⅲ相プラセボ対照試験）

20120230 試験では 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［ONO-5163 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）］．全体で 422 名（ONO-5163 群 218 名，プラセボ群 204 名）が治験を完了した．

有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（主要評価項目）は，ONO-5163 群で 75.3%（192/255 名），プラセボ群で 9.6%（25/260 名）であり，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［両側 95%信頼区間］：30.80［18.18，52.17］，p<0.001）．主要評価項目のサブグループ解析（層別因子は表 2.7.3.1-9 参照）の結果，サブグループを通して一貫して投与群間差が認められ，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して高かった．

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，ONO-5163 群で 53.3%（136/255 名），プラセボ群で 4.6%（12/260 名）であり，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［両側 95%信頼区間］：33.92［16.35，70.37］，p<0.001）．

事前に規定した階層的な検定手順の下で，すべての有効性評価項目（主要評価項目及び各副次評価項目）について ONO-5163 群とプラセボ群との投与群間差は統計学的に有意であった．血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

また，BAP，CTx 及び FGF-23（対数変換値）（探索的評価項目）でも，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

5)　20120360 試験（海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験）

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［ONO-5163 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）］．全体で 581 名（ONO-5163 群 287 名，シナカルセト群 294 名）が治験を完了した．

有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合について，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する非劣性が示された（主要評価項目）．Observed proportion データを用いて算出した，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，ONO-5163 群で 77.9%（232/298 名），シナカルセト群で 63.9%（198/310 名）であった．Noninferiority null method による補完データを用い，無作為化の層別因子により層別した Mantel-Haensze 推定量を用いて算出した投与群間差（シナカルセト群－ONO-5163 群）の点推定値［両側 95%信頼区間］

は -10.48% [-17.45%, -3.51%] であった．両側 95%信頼区間の上側限界値（-3.51%）が 12%（事前に規定した非劣性マージン）未満であったことから，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する非劣性が示された．更に，有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する優越性が示された（副次評価項目）．この副次評価項目では，nonresponder imputation を主要なデータ補完法とし，この補完データを用いて算出した，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，ONO-5163 群で 68.2%，シナカルセト群で 57.7%であり，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する優越性が示された（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［両側 95%信頼区間］：1.59［1.16，2.17］，p=0.004）．

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，ONO-5163 群で 52.4%，シナカルセト群で 40.2%であり，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する優越性が示された（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［両側 95%信頼区間］：1.65［1.21，2.23］，p=0.001）．

サブグループ解析（層別因子は次のとおり：スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，シナカルセトによる前治療，人種，性別，年齢，地域，透析歴，透析液 Ca 濃度，スクリーニング検査時の活性型ビタミン D 製剤の使用，スクリーニング検査時のカルシウム製剤又はカルシウム含有リン吸着剤の使用）の結果，サブグループを通して一貫して，有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超又は 50%超低下した患者の割合は，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して高かった．

副次評価項目として評価した，治験薬投与開始後 8 週間の嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数の調整済み平均値に投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった［Poisson 回帰を用いた一般化線形混合モデルにより推定した投与群間比（ONO-5163 群／シナカルセト群）［両側 95%信頼区間］：1.2［0.89，1.49］，p＝0.27］．本治験では多重性の調節のため，この評価項目について統計学的に有意であることが，残りの副次評価項目について検定を実施するのに必要な条件であった．したがって，以下に示す，その他の副次評価項目の検定結果は参考値として扱った．

有効性評価期の平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で-9.83（0.49）%，シナカルセト群で-6.28（0.44）%であり，シナカルセト群と比較して ONO-5163 群で大きく低下した．有効性評価期の平均血清 P 濃度の平均値が 4.5 mg/dL 以下となった患者の割合，治験薬投与開始後 8 週間に発現した悪心の程度の調整済み平均値，及び治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐の 1 週間あたりの発現件数の調整済み平均値はいずれも，ONO-5163 群とシナカルセト群で同程度であった．

BAP，CTx 及び FGF-23（探索的評価項目）は，シナカルセト群と比較して ONO-5163 群で大きく低下した．

6)　20120231 試験（海外第Ⅲ相長期投与試験）

20120231 試験には，891 名の被験者が組み入れられた［20120229 試験から 373 名（ONO-5163 群 190 名，プラセボ群 183 名），20120230 試験から 395 名（ONO-5163 群 194 名，プラセボ群 201 名），20120359 試験から 123 名（ONO-5163 群の単群）］．そのすべての被験者が FAS に採用された．891 名中 890 名（99.9%）が ONO-5163 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，201 名（22.6%）が 52 週間の治療期及びその後 30 日間の後観察期を完了（治験を完了）した．治験を中止した被験者は 891 名中 687 名（77.1%）であった．なお，治験を中止した 687 名のうち 476 名は本治験での ONO-5163 投与を完了して 20130213 試験に組み入れられ，30 日間の後観察期を延期したため，本治験の治験実施計画書に事前に規定した基準により，治験を中止した被験者に分類された．曝露期間の平均値（標準偏差）は 317.6（94.9）日，累積投与量の平均値（標準偏差）は 852.0（577.4）mg であった．

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［両側 95%信頼区間］は，有効性評価期（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）では 67.7%［64.2%，70.9%］，投与 12 カ月時点有効性評価期（EAP12）では 67.5%［63.8%，71.0%］，投与 6 カ月時点有効性評価期（EAP6）では 68.1%［64.6%，71.4%］であった．EAP，EAP12 及び EAP6 のいずれでも，過半数の被験者で血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下であった（EAP 57.3%［95%信頼区間：53.8%，60.7%］，EAP12 56.4%［95%信頼区間：52.6%，60.0%］，EAP6 55.5%［95%信頼区間：52.0%，59.1%］）．

EAP では，血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値は-26.07%であった．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の平均値はそれぞれ-8.41%，-3.62%及び-12.04%であった．EAP6 及び EAP12 でも同様に，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低下が認められた．

2.7.3.2.2　その他の第Ⅲ相試験

1)　20120359 試験（海外第Ⅲ相試験）

20120359 試験では 158 名の被験者が組み入れられ，148 名が ONO-5163 を投与され，このうち 140 名が治験を完了した．FAS には，ONO-5163 が 1 回以上投与され，ベースライン後の血清 cCa 濃度が 1 回以上得られた 147 名が採用された．

治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，投与 2 週目で-3.9（2.6）%，投与 3 週目で-7.8（3.1）%，投与 4 週目で-10.9（2.9）%であった．

2） 20130213 試験（海外第Ⅲ相長期投与試験）

20130213 試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で，被験者の組入れを継続中であり，この時点までに組み入れられていた被験者は 559 名であった［20120360 試験から 409 名（ONO-5163 群 198 名，シナカルセト群 211 名），20120231 試験から 139 名（ONO-5163 群の単群），20130334 試験から 11 名（ONO-5163 群の単群）］．このうち 21 名（3.8%）は本治験で ONO-5163 を投与されておらず，538 名（96.2%）は本治験で ONO-5163 を 1 回以上投与されていた．FAS には，本治験で ONO-5163 を 1 回以上投与された 538 名が採用された．データカットオフ時点で，ONO-5163 の投与を完了した被験者はなく，510 名（91.2%）が投与中で，28 名（5.0%）が投与を中止していた．

投与 6 カ月目の血清 iPTH 濃度が得られた被験者 60 名のうち，半数以上の被験者 38 名（63.3%）で，血清 iPTH 濃度は，（透析実施施設ごとの検査機関で使用されているアッセイ法の）基準範囲上限値の 2 倍以上 9 倍以下とされる KDIGO 診療ガイドラインによる管理目標値の範囲内であった．

投与 6 カ月目の血清 P 濃度が得られた被験者 56 名のうち，血清 P 濃度が基準範囲上限値以下であった被験者は 22 名（39.3%）であった．

2.7.3.2.3 第Ⅰ／Ⅱ相試験

1） ONO-5163-[redacted] 試験（国内第Ⅰ／Ⅱ相試験）

【単回投与パート】

コホート S1，S2 及び S3 で各 6 名（ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 2 名）の合計 18 名が各投与群に無作為割付けされ，そのすべての被験者に二重盲検下で治験薬が投与された．薬力学解析対象集団からの除外例に該当した被験者はなく，各コホート 6 名のすべての被験者が薬力学解析対象集団に採用された．また，各コホート 6 名のすべての被験者が単回投与パートを完了した．

血清 iPTH 濃度変化率は，治験薬投与開始 1 日目投与後 10 分から 4 日目（退院）まで，単回投与量 5 mg（コホート S1），10 mg（コホート S2）及び 20 mg（コホート S3）のいずれの ONO-5163 群もプラセボ群（各コホートのプラセボ群を併合）と比較して大きかった．血清 iPTH 濃度の治験薬投与開始 1 日目投与前に対する 4 日目（退院）までの最大変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群 -16.21±8.51%に対し，ONO-5163 5 mg 群で-50.43±12.63%，ONO-5163 10 mg 群で-69.26±11.35%及び ONO-5163 20 mg 群で-74.47±11.12%で

あった．血清 iPTH 濃度は，ONO-5163 の用量に応じて低下した．血清 iPTH 濃度は，いずれの ONO-5163 群でも投与後 30 分で低下し，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 濃度の治験薬投与開始 1 日目投与前に対する 4 日目（退院）までの最大変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の-4.13±5.41%に対し，ONO-5163 5 mg 群で-7.26±3.48%，ONO-5163 10 mg 群で-6.79±5.86%及び ONO-5163 20 mg 群で-14.26±6.01%であり，低下率は 20 mg 群で最も大きかった．血清 cCa 濃度は，プラセボ群と比較していずれの用量の ONO-5163 群でもベースラインから大きく低下し，特に ONO-5163 20 mg 群で大きかった．血清 cCa 濃度は投与後 8 又は 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．治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は確認されなかった．

血清 P 濃度の治験薬投与開始 1 日目投与前に対する 4 日目（退院）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の 77.41±39.50%に対し，ONO-5163 5 mg 群で 49.97±43.84%，ONO-5163 10 mg 群で 61.79±25.89%及び ONO-5163 20 mg 群で 54.13±19.67%であった．

【反復投与パート】

コホート M1 及び M2 で各 11 名（ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名）の合計 22 名が各投与群に無作為割付けされ，そのすべての被験者に二重盲検下で治験薬が投与された．薬力学解析対象集団からの除外例に該当した被験者はなく，各コホート 11 名のすべての被験者が薬力学解析対象集団に採用された．また，コホート M1 の ONO-5163 2.5 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が反復投与パート（週 3 回，4 週間反復投与）を完了した．

血清 iPTH 濃度のベースライン値（治験薬初回投与開始前日と 1 日目透析前の平均値）に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の 0.25±21.17%に対し，ONO-5163 2.5 mg 群及び ONO-5163 5 mg 群でそれぞれ -26.25±26.94%及び-45.65±20.06%であり，ONO-5163 5 mg 群の血清 iPTH 濃度の低下効果は ONO-5163 2.5 mg 群を上回っていた．

血清 cCa 濃度のベースライン値（治験薬投与開始 1 日目透析前）に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の 0.41±2.73%に対し，ONO-5163 2.5 mg 群で-7.05±4.60%及び ONO-5163 5 mg 群で-12.75±4.88%であった．血清 cCa 濃度は ONO-5163 の用量に応じて低下した．治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は確認されなかった．

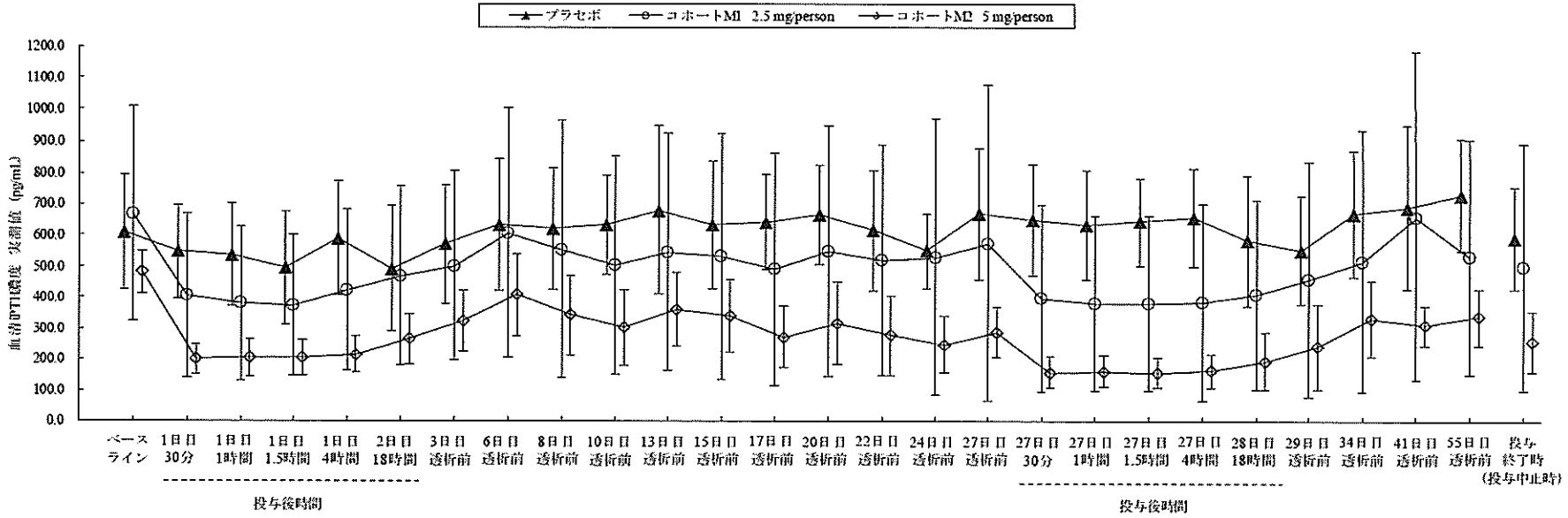
血清 P 濃度のベースライン値（治験薬投与開始 1 日目透析前）に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の-5.75±11.71%に対し，ONO-5163

2.5 mg 群で-14.68±13.38%及び ONO-5163 5 mg 群で-13.79±18.18%であった．血清 P 濃度は，プラセボ群と比較していずれの用量の ONO-5163 群でもベースラインから大きく低下した．

また，ONO-5163 2.5 mg 又は 5 mg を 4 週間反復投与した結果，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（図 2.7.3.2-1，図 2.7.3.2-2 及び図 2.7.3.2-3）．

**図 2.7.3.2-1　血清 iPTH 濃度実測値の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）**

解析対象集団：薬力学解析対象集団

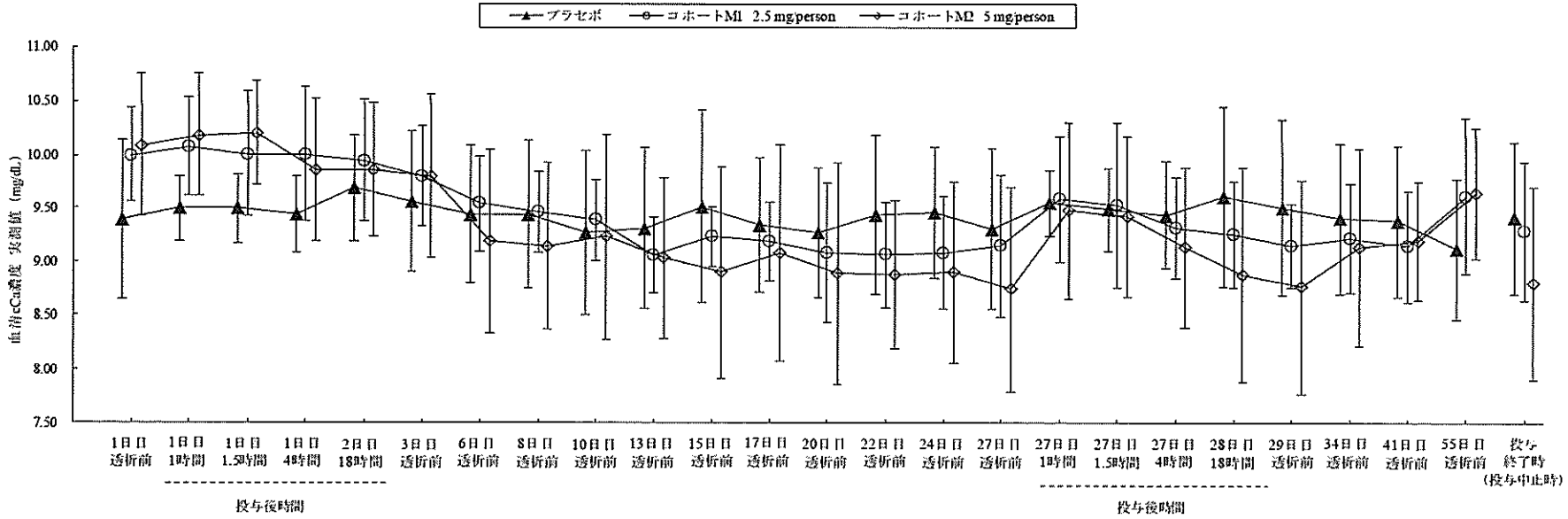



iPTH = intact parathyroid hormone

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-11］

**図 2.7.3.2-2　血清 cCa 濃度実測値の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）**

解析対象集団：薬力学解析対象集団

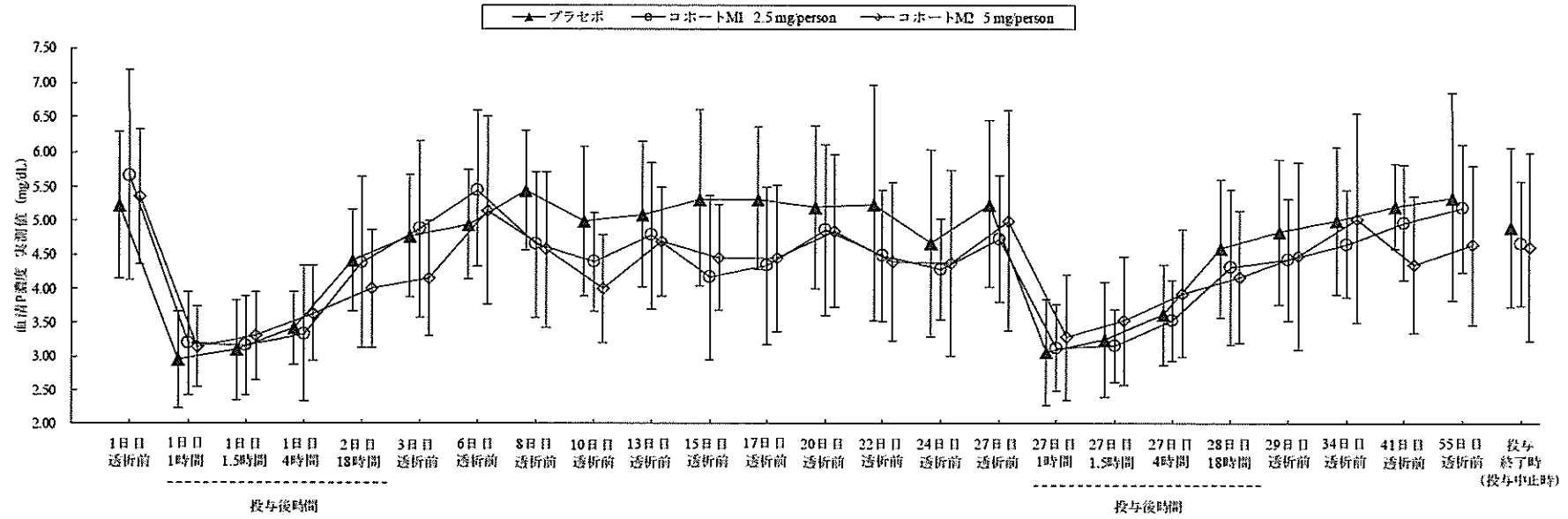



cCa = corrected calcium

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-13］

**図 2.7.3.2-3　血清 P 濃度実測値の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）**

解析対象集団：薬力学解析対象集団




P = phosphorus

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-16］

【漸増反復投与パート】

24 名が本登録され，そのすべての被験者に非盲検下で ONO-5163 が投与された．薬力学解析対象集団からの除外例に該当した被験者はなく，24 名のすべての被験者が薬力学解析対象集団に採用された．24 名中 21 名が治験を完了した．

開始用量である 5 mg から減量した被験者は認められず，最終投与量の分布では，5 mg が 8 名（36.4%），10 mg が 8 名（36.4%）と多くを占め，0 mg が 1 名（4.5%），7.5 mg が 1 名（4.5%），15 mg が 4 名（18.2%）であった．

血清 iPTH 濃度の治験薬投与開始 1 日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-59.56±22.02%であった．投与終了時（投与中止時）に血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下（管理目標値）になった被験者は 12 名（50.0%）であった．投与終了時（投与中止時）における血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は ONO-5163 の最大投与量が 5 mg で-57.79±30.10%，10 mg で-61.55±19.63%，及び 15 mg で-57.99±14.82%であった．一方，血清 iPTH 濃度変化量（平均値±標準偏差）は 5 mg で-226.1±125.3 pg/mL，10 mg で-362.5±161.5 pg/mL 及び 15 mg で-412.4±130.2 pg/mL であり，増量による効果の上乗せが確認された．

血清 cCa 濃度の治験薬投与開始 1 日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-13.79±8.64%であった．治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は 2 名（8.3%）であったが，いずれの事象も一過性であった．投与終了時（投与中止時）における血清 cCa 濃度変化率（平均値±標準偏差）は ONO-5163 の最大投与量が 5 mg で-8.30±7.47%，10 mg で-14.70±7.55%，及び 15 mg で-20.60±8.27%と，用量に応じて大きかった．

血清 P 濃度の治験薬投与開始 1 日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-23.45±19.78%であった．

### 2)　20120330 試験（海外前期第Ⅱ相試験）

20120330 試験では，87 名の被験者が無作為化（コホート 1：12 名，コホート 2：42 名，コホート 3：33 名）され，このうち 78 名が治験薬を 1 回以上投与され，modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団に採用された［コホート 1（2 週間投与）：ONO-5163 群（5 mg）6 名，プラセボ群 4 名；コホート 2（4 週間投与）：ONO-5163 群（10 mg）21 名，プラセボ群 21 名；コホート 3（4 週間投与）：ONO-5163 群（5 mg）13 名，プラセボ群 13 名］．全体で 76 名が治験を完了した（コホート 1：ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 4 名；コホート 2：ONO-5163 群 20 名，プラセボ群 21 名；コホート 3：ONO-5163 群 13 名，プラセボ群 12

名）．コホート 2（有効性の主要な評価対象集団）及びコホート 3 を対象として実施した有効性の解析結果を以下に示した．

ONO-5163 10 mg（コホート 2）又は 5 mg（コホート 3）を 4 週間，週 3 回投与された被験者（以下，それぞれ ONO-5163 10 mg 群及び ONO-5163 5 mg 群）では，有効性評価期（治験薬最終投与の前後各 3 日間と定義）の平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（主要評価項目）の平均値（標準偏差）は，それぞれ-49.4%（20.42%）及び-33.0%（26.28%）であった．一方，プラセボ群では，コホート 2 で 28.5%（70.39%），コホート 3 で 2.3%（29.44%）であった．

有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合（副次評価項目）は，コホート 2 ではプラセボ群で 9.5%（2/21 名）に対して ONO-5163 10 mg 群で 76.2%（16/21 名）であり（Fisher の直接確率検定，p<0.0001），コホート 3 ではプラセボ群 15.4%（2/13 名）に対して ONO-5163 5 mg 群では 53.8%（7/13 名）であった（Fisher の直接確率検定，p=0.0968）．

有効性評価期の平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，コホート 2 では ONO-5163 10 mg 群で-13.0%，プラセボ群で-1.7%であり，ONO-5163 10 mg 群のプラセボ群に対する最小二乗平均差は-11.3%で，投与群間差は統計学的に有意であった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，ノンパラメトリック分散分析モデル，p<0.0001）．コホート 3 では，ONO-5163 5 mg 群で-6.0%，プラセボ群で 1.0%であり，投与群間差は統計学的に有意であった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，分散分析モデル，p=0.0235）．

有効性評価期の平均 cCa×P のベースラインからの変化率の平均値は，コホート 2 では，ONO-5163 10 mg 群で-11.0%，プラセボ群で-0.3%であり，投与群間差は統計学的に有意であった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，ノンパラメトリック分散分析モデル，p=0.0112）．コホート 3 では，有効性評価期の平均 cCa×P のベースラインからの変化率の平均値は，ONO-5163 5 mg 群で-12.6%，プラセボ群で 14.7%であり，投与群間差は統計学的に有意ではなかった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子としたノンパラメトリック分散分析モデル，p=0.0554）．

### 3)　20120331 試験（海外後期第Ⅱ相試験）

20120331 試験では，組み入れられた 37 名の被験者が ONO-5163 を 1 回以上投与され，MITT 解析対象集団に採用された．全体で 32 名が治療期を完了した．

有効性評価期（ONO-5163 最終投与前 14 日～最終投与後 3 日と定義）の平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値［両側 95%信頼区間］は，-53.6%

［-60.8%，-46.4%］であった．有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合［両側 95%信頼区間］は，89%［73.9%，96.9%］であった．全体で 56%の被験者が有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった．

有効性評価期の平均血清 cCa 濃度の平均値（標準偏差）は，8.6（0.75）mg/dL であった．治療期のいずれかの時点で血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満であった被験者は 13 名（35%），7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満であった被験者は 2 名（5%）であった．

有効性評価期の平均血清 P 濃度のベースラインからの変化率の平均値［両側 95%信頼区間］は，-10.4%［-17.1%，-3.7%］であった．

#### 4） 20120334 試験（第Ⅱ相長期投与試験）

20120334 試験では，20120331 試験の治療期を完了した 32 名のうち 30 名が組み入れられ，そのすべての被験者が ONO-5163 を 1 回以上投与され，FAS に採用された．本治験に組み入れられた 30 名のうち，継続投与第 1 期（40 週間）を完了した被験者は 20 名，この間に治験を中止した被験者は 10 名であった．継続投与第 1 期を完了した 20 名のうち 17 名が継続投与第 2 期（2 年間）に移行したが，本治験は Amgen 社により早期中止され，継続投与第 2 期を完了した被験者はいなかった．継続投与第 2 期の治験中止理由が「治験依頼者による管理上の判断による治験の早期中止」であった被験者は 13 名であった．曝露期間の平均値（標準偏差）は，親試験での ONO-5163 の初回投与から本治験の最終投与までの通算で，521.5（286.3）日であった．

血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-57.8（4.0）%，投与 26 週目で-61.0（5.2）%，投与 52 週目で-51.7（6.8）%であった．

血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-16.16（1.26）%，投与 26 週目で-13.09（1.02）%，投与 52 週目で-11.69（1.38）%であった．

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）の結果を中心に示し，これと関連する，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（201202229 試験及び 20120230 試験の各試験並びに併合成績）及び海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）の結果を該当箇所に示した．国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted] 試験），海外第Ⅲ相長期投与試験（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）」の試験対象集団については 2.7.3.3.1 試験対象集団に含めたが，ONO-5163 の長期投与時の有効性の結果については主に 2.7.3.5.1 効果の持続に示した．

### 2.7.3.3.1 試験対象集団

#### 2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

1) ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験である ONO-5163-[redacted] 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，FAS に採用された（ONO-5163 群 78 名，プラセボ群 77 名）．治験を中止した被験者は，ONO-5163 群 4 名（5.1%）及びプラセボ群 9 名（11.7%）であった．ONO-5163-[redacted] 試験での中止・脱落理由を表 2.7.3.3-1 に示した．中止・脱落理由は，ONO-5163 群の 4 名では，有害事象が 2 名，被験者からの中止の申し出が 1 名，治験継続が適当でないとの判断が 1 名であり，プラセボ群の 9 名では，被験者からの中止の申し出が 7 名，治験継続が適当でないとの判断が 1 名，救済治療実施後に中止基準に該当が 1 名であった．

**表 2.7.3.3-1 治療期組入れ後に治験を中止した被験者の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：ENR**

| | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|
| | n （%） | n （%） |
| N | 78 | 77 |
| 中止・脱落者数 | 4 ( 5.1) | 9 (11.7) |
| 被験者より治験中止の申し出があったため | 1 ( 1.3) | 7 ( 9.1) |
| 被験者の治療期選択基準を満たしていないことが判明したため | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 被験者の治療期除外基準に抵触することが判明したため | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため | 2 ( 2.6) | 0 ( 0.0) |
| 来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| 救済治療実施後の中止基準に該当したため | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.3) |
| 治療期，かつ救済治療実施後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清iPTH濃度が1000 pg/mL以上，かつベースライン値の1.5倍以上を満たした場合 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ救済治療実施後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清cCa濃度が7.5 mg/dL未満となった場合 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ救済治療実施後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清cCa濃度が11.5 mg/dLを超えた場合 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ救済治療実施後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清P濃度が7.0 mg/dLを超えた場合 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.3) |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 10.1-2］

国内第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-[redacted] 試験では適格性を確認された 191 名が ONO-5163 の単群に割り付けられ，このうち 190 名に ONO-5163 が投与され，そのすべての被験者が FAS に採用された．ONO-5163 を投与された 190 名のうち 17 名が治験薬投与開始 169 日目までに治験を中止し，173 名が治験薬投与開始 169 日目の評価を完了した．また，ONO-5163 を投与された 190 名のうち 30 名が治験薬投与開始 365 日目までに治験を中止し，160 名が治験薬投与開始 365 日目の評価を完了した．ONO-5163-[redacted] 試験での中止・脱落理由を表 2.7.3.3-2 に示した．治験を中止した被験者 31 名（16.2%）の中止・脱落理由は，有害事象が 14 名，治験継続が適当でないとの判断が 8 名（うち 1 名は「治験薬初回投与ができなかったため」に中止した未投与例），被験者からの中止の申し出が 6 名，治療期除外基準抵触が 3 名であり，臨床検査値に基づく中止基準に該当した被験者はいなかった．

**表 2.7.3.3-2　治療期組入れ後に治験を中止した被験者の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：ENR**

| | ONO-5163 |
|---|---|
| | n （%） |
| N | 191 |
| 中止・脱落者数 | 31 ( 16.2) |
| 被験者より治験中止の申し出があったため | 6 ( 3.1) |
| 被験者の治療期選択基準を満たしていないことが判明したため | 0 ( 0.0) |
| 被験者の治療期除外基準に抵触することが判明したため | 3 ( 1.6) |
| 治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため，治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため | 14 ( 7.3) |
| 来院予定日に来院せず，治験の継続ができなくなったため | 0 ( 0.0) |
| その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため | 8 ( 4.2) |
| 臨床検査値に基づく中止基準に該当したため | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清iPTH濃度が1000 pg/mL以上，かつベースライン値の1.5倍以上を満たした場合 | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清cCa濃度が7.5 mg/dL未満となった場合 | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清cCa濃度が11.5 mg/dLを超えた場合 | 0 ( 0.0) |
| 治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清P濃度が7.0 mg/dLを超えた場合 | 0 ( 0.0) |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 10.1-2］

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）

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，試験間で被験者の内訳は概ね同様であった．20120229 試験では 508 名の被験者が無作為化され，そのすべての被験者が FAS に採用された［ONO-5163 群 254 名（未投与の 3 名を含む），プラセボ群 254 名］．20120230 試験では 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［ONO-5163 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）］．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の FAS に含まれる被験者は，これら 2 試験を合計した 1023 名［ONO-5163 群 509 名（未投与の 6 名を含む），プラセボ群 514 名（未投与の 1 名を含む）］であった．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）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）では，治験を中止した被験者は ONO-5163 群で 13.9%に対してプラセボ群で 22.8%と多かった．同様に，治験薬投与を中止した被験者は ONO-5163 群で 16.1%に対してプラセボ群で 25.9%と多く，この投与群間の違いは 20120229 試験及び 20120230 試験の各試験でも一致していた．この投与中止率の違いの主な原因は，血清 iPTH 濃度が上昇し，治験実施計画書に規定した中止基準（投与 12 週目以降）に該当した被験者が ONO-5163 群（0.6%）よりもプラセボ群（10.7%）で多かったためであった．ただし，ベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値は，ONO-5163 群（846.9 pg/mL）とプラセボ群（835.9 pg/mL）で同程度であった（表 2.7.3.3-12）．20120229 試験及び 20120230 試験では，透析前血清 iPTH 濃度が 1 週間以上の間隔で 2 回連続でベースラインから 50%以上上昇し，かつ 1000 pg/mL 超である被験者では，治験を中止するよう，治験担当医師に通知していた．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の ONO-5163 群で最も多かった投与中止理由は「被験者からの申し出」（5.7%）であり，この理由による治験薬の投与中止はプラセボ群でも同程度（5.1%）であった．

**表 2.7.3.3-3　被験者の内訳［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) n (%) | AMG 416 (N = 254) n (%) | Placebo (N = 260) n (%) | AMG 416 (N = 255) n (%) | Placebo (N = 514) n (%) | AMG 416 (N = 509) n (%) |
| Investigational product accounting | | | | | | |
| Subjects who never received investigational product | 0 (0.0) | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 3 (1.2) | 1 (0.2) | 6 (1.2) |
| Subjects who received investigational product | 254 (100.0) | 251 (98.8) | 259 (99.6) | 252 (98.8) | 513 (99.8) | 503 (98.8) |
| Subjects who completed investigational product | 187 (73.6) | 211 (83.1) | 193 (74.2) | 210 (82.4) | 380 (73.9) | 421 (82.7) |
| Subjects who discontinued investigational product | 67 (26.4) | 40 (15.7) | 66 (25.4) | 42 (16.5) | 133 (25.9) | 82 (16.1) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Noncompliance | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 3 (1.2) | 1 (0.2) | 4 (0.8) |
| Adverse event | 7 (2.8) | 5 (2.0) | 6 (2.3) | 4 (1.6) | 13 (2.5) | 9 (1.8) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (1.6) | 2 (0.4) | 6 (1.2) |
| Death | 5 (2.0) | 5 (2.0) | 5 (1.9) | 4 (1.6) | 10 (1.9) | 9 (1.8) |
| Decision by sponsor | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 4 (1.5) | 7 (2.7) | 6 (1.2) | 8 (1.6) |
| Subject request | 13 (5.1) | 17 (6.7) | 13 (5.0) | 12 (4.7) | 26 (5.1) | 29 (5.7) |
| Protocol-specified criteria | 40 (15.7) | 8 (3.1) | 34 (13.1) | 8 (3.1) | 74 (14.4) | 16 (3.1) |
| Subject required significant permanent change in hemodialysis prescription | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 4 (0.8) | 3 (0.6) |
| Subject met rising PTH discontinuation criteria after week 12 | 29 (11.4) | 2 (0.8) | 26 (10.0) | 1 (0.4) | 55 (10.7) | 3 (0.6) |
| Subject was to receive kidney transplant | 8 (3.1) | 3 (1.2) | 6 (2.3) | 7 (2.7) | 14 (2.7) | 10 (2.0) |
| Subject was to undergo parathyroidectomy | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 0 (0.0) |



PTH = parathyroid hormone
This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 1.1 改変］

**表 2.7.3.3-3　被験者の内訳［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) n (%) | AMG 416 (N = 254) n (%) | Placebo (N = 260) n (%) | AMG 416 (N = 255) n (%) | Placebo (N = 514) n (%) | AMG 416 (N = 509) n (%) |
| Study completion accounting | | | | | | |
| Subjects who completed study | 193 (76.0) | 220 (86.6) | 204 (78.5) | 218 (85.5) | 397 (77.2) | 438 (86.1) |
| Subjects who discontinued study | 61 (24.0) | 34 (13.4) | 56 (21.5) | 37 (14.5) | 117 (22.8) | 71 (13.9) |
| Withdrawal of consent from study | 15 (5.9) | 12 (4.7) | 12 (4.6) | 12 (4.7) | 27 (5.3) | 24 (4.7) |
| Lost to follow-up | 10 (3.9) | 11 (4.3) | 12 (4.6) | 19 (7.5) | 22 (4.3) | 30 (5.9) |
| Death | 7 (2.8) | 9 (3.5) | 7 (2.7) | 5 (2.0) | 14 (2.7) | 14 (2.8) |
| Decision by sponsor | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| Protocol-specified criteria | 29 (11.4) | 1 (0.4) | 25 (9.6) | 1 (0.4) | 54 (10.5) | 2 (0.4) |
| Subject met rising PTH discontinuation criteria after week 12 | 29 (11.4) | 1 (0.4) | 25 (9.6) | 1 (0.4) | 54 (10.5) | 2 (0.4) |

Page 2 of 2

PTH = parathyroid hormone
This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset
AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 1.1 改変］

### 3)　20120360 試験

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験である 20120360 試験では 683 名の被験者が無作為化され，そのすべての被験者が FAS に採用された［ONO-5163 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）］［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-1］．20120360 試験の被験者の内訳は，投与群間で概ね同様であり，治験を中止した被験者は ONO-5163 群で 15.6%，シナカルセト群で 14.3%であった．治験薬投与を中止した被験者は ONO-5163 群で 20.3%，シナカルセト群で 17.8%であり，ONO-5163 群でわずかに多かったが，この違いは主に，腎移植を受けることになり，治験実施計画書の規定により投与を中止した被験者がシナカルセト群（1.5%）よりも ONO-5163 群（4.4%）でわずかに多かったためであった．

### 4)　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）」

海外第Ⅲ相長期投与試験である 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，ONO-5163 群 190 名（親試験の治療期及び後観察期を完了した患者 189 名及び血清 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 名及び血清 iPTH 濃度の上昇により親試験を中止した患者 27 名）であり［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-1.2］，20120230 試験から継続した被験者の内訳は，ONO-5163 群 194 名（親試験の治療期及び後観察期を完了した患者 193 名及び血清 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 名及び血清 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［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-1.3］．20120231 試験に組み入れられた 891 名のうち，大部分の被験者［890 名（99.9%）］が ONO-5163 を 1 回以上投与された．891 名中 682 名（76.5%）が 52 週間の治療期を完了し，201 名（22.6%）が 52 週間の治療期及びその後 30 日間の後観察期を完了（治験を完了）した．治験を中止した被験者は，891 名中 687 名（77.1%）であった．なお，治験を中止した 687 名のうち 476 名は，20120231 試験での ONO-5163 投与を完了して 20130213 試験に組み入れられ，30 日間の後観察期を延期したため，本治験の治験実施計画書に事前に規定した基準により，治験を中止した被験者に分類された［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-1］．

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［20120229 試験及び 20120230 試験で ONO-5163 群に無作為化された被験者，それぞ

れ 254 名及び 255 名（それぞれ未投与の 3 名を含む）；20120231 試験の中間解析時点までのデータを用いており，治験の完了／中止による被験者の内訳は集計しなかった］．

### 2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

#### 1） ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の人口統計学的変数を表 2.7.3.3-4 に示した．

ONO-5163-[redacted] 試験の Enrollment set（ENR；本治験では FAS に一致）の被験者の人口統計学的特性は，投与群間で均質であった．ONO-5163-[redacted] 試験の両投与群ともに被験者の半数以上が男性（ONO-5163 群 61.5%，プラセボ群 67.5%）であった．平均年齢は ONO-5163 群で 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，ONO-5163 群の 41.0%，プラセボ群の 31.2%であり，75 歳以上の被験者の割合は ONO-5163 群の 5.1%，プラセボ群の 13.0%であった．平均体重は ONO-5163 群で 59.27 kg（範囲：39.2～97.2 kg），プラセボ群で 62.22 kg（範囲：39.1～104.0 kg）であった．BMI の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 22.67±3.55 kg/m$^2$，プラセボ群で 23.12±3.55 kg/m$^2$ であった．

ONO-5163-[redacted] 試験の人口統計学的特性は ONO-5163-[redacted] 試験と同様であり，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．平均体重は 60.98 kg（範囲：35.3～111.4 kg），BMI の平均値±標準偏差は 22.76±3.90 kg/m$^2$ であった．

**表 2.7.3.3-4 人口統計学的変数（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| | ONO-5163-[redacted] | | ONO-5163-[redacted] |
|---|---|---|---|
| | ONO-5163 | プラセボ | ONO-5163 |
| 項目 | n （%） | n （%） | n （%） |
| N | 78 | 77 | 191 |
| 性別 | | | |
| 男 | 48 ( 61.5) | 52 ( 67.5) | 123 ( 64.4) |
| 女 | 30 ( 38.5) | 25 ( 32.5) | 68 ( 35.6) |
| 年齢（歳） | | | |
| <55 | 17 ( 21.8) | 22 ( 28.6) | 67 ( 35.1) |
| 55 - <65 | 25 ( 32.1) | 21 ( 27.3) | 54 ( 28.3) |
| 65 - <75 | 32 ( 41.0) | 24 ( 31.2) | 59 ( 30.9) |
| >=75 | 4 ( 5.1) | 10 ( 13.0) | 11 ( 5.8) |
| 平均値 ± 標準偏差 | 62.1 ± 9.9 | 60.6 ± 12.3 | 59.0 ± 10.8 |
| 中央値 | 64.0 | 61.0 | 61.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 37 ～ 83 | 22 ～ 86 | 31 ～ 84 |
| 体重（透析後）（kg） | | | |
| <50.0 | 14 ( 17.9) | 12 ( 15.6) | 44 ( 23.0) |
| 50.0 - <60.0 | 33 ( 42.3) | 23 ( 29.9) | 48 ( 25.1) |
| >=60.0 | 31 ( 39.7) | 42 ( 54.5) | 99 ( 51.8) |
| 平均値 ± 標準偏差 | 59.27 ± 11.63 | 62.22 ± 13.07 | 60.98 ± 14.19 |
| 中央値 | 58.40 | 61.20 | 61.10 |
| 最小値 ～ 最大値 | 39.2 ～ 97.2 | 39.1 ～ 104.0 | 35.3 ～ 111.4 |
| BMI（$kg/m^2$） | | | |
| <18.5 | 7 ( 9.0) | 4 ( 5.2) | 26 ( 13.6) |
| 18.5 - <25.0 | 55 ( 70.5) | 53 ( 68.8) | 116 ( 60.7) |
| >=25.0 | 16 ( 20.5) | 20 ( 26.0) | 49 ( 25.7) |
| 平均値 ± 標準偏差 | 22.67 ± 3.55 | 23.12 ± 3.55 | 22.76 ± 3.90 |
| 中央値 | 22.15 | 22.85 | 22.37 |
| 最小値 ～ 最大値 | 16.3 ～ 34.2 | 14.8 ～ 33.2 | 15.8 ～ 38.6 |

BMI = body mass index
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1 改変］

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の患者特性を表 2.7.3.3-5 に示した．

ONO-5163-[redacted] 試験の被験者の患者特性には，投与群間で明らかな違いは認められなかった．すべての被験者の原疾患は二次性副甲状腺機能亢進症であり，選択基準に合致していた．既往歴を有する被験者は ONO-5163 群で 62.8%（49/78 名），プラセボ群で 71.4%（55/77 名）であり，両投与群ともすべての被験者が何らかの合併症を有していた．シナカルセトの使用経験が有の被験者は，ONO-5163 群で 64.1%（50/78 名），プラセボ群で 64.9%（50/77 名）であった．シナカルセトの最終 1 日投与量の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 41.0±20.7 mg，プラセボ群で 39.3±21.1 mg であった．腎不全に至った要因となる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（ONO-5163 群 46.2%，プラセボ群 49.4%）であり，次いで糖尿病性腎症（ONO-5163 群 25.6%，プラセボ群 19.5%）であった．透析歴の平均年数は ONO-5163 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．透析方法では，血液透析を実施している被験者が大多数を占め，ONO-5163 群で 88.5%，プラセボ群で 81.8%であった．ONO-5163-[redacted] 試験では，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，及びシナカルセトの wash out の有無を動的割付けの調整因子に含めた．スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 532.3±212.9 pg/mL（範囲：301～1240 pg/mL），プラセボ群で 555.6±323.2 pg/mL（範囲：300～2190 pg/mL）であったのに対して，中央値は ONO-5163 群で 478.0 pg/mL，プラセボ群で 475.0 pg/mL であり，300 pg/mL 以上 500 pg/mL 未満の被験者が両投与群ともに過半数を占めた．スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 9.56±0.64 mg/dL（範囲：8.4～10.9 mg/dL），プラセボ群で 9.46±0.73 mg/dL（範囲：8.4～11.0 mg/dL）であった．スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度が 10.0 mg/dL 超の被験者の割合は，ONO-5163 群で 23.1%（18/78 名），プラセボ群で 22.1%（17/77 名）であった．シナカルセトを wash out した被験者は，両投与群ともほぼ半数であった．

ONO-5163-[redacted] 試験の被験者の患者特性も ONO-5163-[redacted] 試験と同様であった．すべての被験者の原疾患は二次性副甲状腺機能亢進症であり，選択基準に合致していた．既往歴を有する被験者は 47.6%（91/191 名）であり，すべての被験者が何らかの合併症を有していた．シナカルセトの使用経験が有の被験者は 65.4%（125/191 名）で，シナカルセトの最終 1 日投与量の平均値±標準偏差は 40.6±23.2 mg であった．腎不全に至った要因となる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）であり，透析方法では，血液透析を実施している被験者が 83.8%であった．スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度の平均値±標準偏差は 459.9±213.1 pg/mL（範囲：241～1650 pg/mL），中央値は 403.5 pg/mL であり，

300 pg/mL 以上 500 pg/mL 未満の被験者の割合が 48.4%であった．スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は 9.47±0.67 mg/dL（範囲：8.4～11.6 mg/dL）で，10.0 mg/dL 超であった被験者の割合は 19.5%（37/190 名）であった．シナカルセトを wash out した被験者は 52.9%であった．

**表 2.7.3.3-5 患者特性（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| | ONO-5163-[redacted] | | ONO-5163-[redacted] |
|---|---|---|---|
| | ONO-5163 | プラセボ | ONO-5163 |
| 項目 | n （%） | n （%） | n （%） |
| N | 78 | 77 | 191 |
| 原疾患 | | | |
| 二次性副甲状腺機能亢進症 | 78 (100.0) | 77 (100.0) | 191 (100.0) |
| 既往歴 | | | |
| 有 | 49 ( 62.8) | 55 ( 71.4) | 91 ( 47.6) |
| 無 | 29 ( 37.2) | 22 ( 28.6) | 100 ( 52.4) |
| 合併症 | | | |
| 有 | 78 (100.0) | 77 (100.0) | 191 (100.0) |
| 無 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| シナカルセトの使用経験 | | | |
| 有 | 50 ( 64.1) | 50 ( 64.9) | 125 ( 65.4) |
| 無 | 28 ( 35.9) | 27 ( 35.1) | 66 ( 34.6) |
| シナカルセトの最終 1 日投与量[a] （mg） | | | |
| 12.5 | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.0) | 4 ( 3.2) |
| 25 | 27 ( 54.0) | 29 ( 58.0) | 71 ( 56.8) |
| 50 | 16 ( 32.0) | 13 ( 26.0) | 27 ( 21.6) |
| 75 | 5 ( 10.0) | 5 ( 10.0) | 16 ( 12.8) |
| 100 | 2 ( 4.0) | 2 ( 4.0) | 7 ( 5.6) |
| 対象者数 | 50 | 50 | 125 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 41.0 ± 20.7 | 39.3 ± 21.1 | 40.6 ± 23.2 |
| 中央値 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 25 ～ 100 | 12.5 ～ 100 | 12.5 ～ 100 |
| 腎不全に至った要因となる疾患 | | | |
| 糖尿病性腎症 | 20 ( 25.6) | 15 ( 19.5) | 38 ( 19.9) |
| 腎硬化症 | 7 ( 9.0) | 5 ( 6.5) | 19 ( 9.9) |
| 慢性糸球体腎炎 | 36 ( 46.2) | 38 ( 49.4) | 88 ( 46.1) |
| 多発性嚢胞腎 | 8 ( 10.3) | 1 ( 1.3) | 14 ( 7.3) |
| 慢性腎盂腎炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.6) |
| 急速進行性糸球体腎炎 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.6) | 2 ( 1.0) |
| SLE 腎炎 | 2 ( 2.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| その他 | 5 ( 6.4) | 15 ( 19.5) | 26 ( 13.6) |

SLE = 全身性エリテマトーデス
a) シナカルセトの使用経験が有の被験者を対象とする．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1 改変］

**表 2.7.3.3-5 患者特性（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| 項目 | ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n (%) | ONO-5163-[redacted] プラセボ n (%) | ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n (%) |
|---|---|---|---|
| N | 78 | 77 | 191 |
| 透析歴（年） | | | |
| <5 | 9 ( 11.5) | 16 ( 20.8) | 43 ( 22.5) |
| 5 - <10 | 22 ( 28.2) | 17 ( 22.1) | 52 ( 27.2) |
| 10 - <20 | 38 ( 48.7) | 33 ( 42.9) | 77 ( 40.3) |
| >=20 | 9 ( 11.5) | 11 ( 14.3) | 19 ( 9.9) |
| 平均値 ± 標準偏差 | 11.9 ± 7.3 | 11.8 ± 7.8 | 10.5 ± 6.8 |
| 中央値 | 11.0 | 11.0 | 10.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 1 ～ 41 | 1 ～ 32 | 1 ～ 39 |
| 透析方法 | | | |
| HD | 69 ( 88.5) | 63 ( 81.8) | 160 ( 83.8) |
| HDF | 8 ( 10.3) | 11 ( 14.3) | 31 ( 16.2) |
| その他 | 1 ( 1.3) | 3 ( 3.9) | 0 ( 0.0) |
| 透析時間（hr） | | | |
| <4.0 | 6 ( 7.7) | 4 ( 5.2) | 9 ( 4.7) |
| 4.0 | 56 ( 71.8) | 56 ( 72.7) | 133 ( 69.6) |
| >4.0 | 16 ( 20.5) | 17 ( 22.1) | 49 ( 25.7) |
| 平均値 ± 標準偏差 | 4.13 ± 0.47 | 4.16 ± 0.47 | 4.16 ± 0.39 |
| 中央値 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| 最小値 ～ 最大値 | 3.0 ～ 6.0 | 3.0 ～ 6.0 | 3.0 ～ 5.5 |
| 血流量（mL/min） | | | |
| 平均値 ± 標準偏差 | 222.3 ± 32.2 | 220.6 ± 31.1 | 231.5 ± 34.9 |
| 中央値 | 220.0 | 220.0 | 230.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 150 ～ 300 | 150 ～ 300 | 150 ～ 350 |
| 透析液流量（mL/min） | | | |
| 400 | 10 ( 12.8) | 11 ( 14.3) | 36 ( 18.8) |
| 420 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) |
| 450 | 5 ( 6.4) | 12 ( 15.6) | 3 ( 1.6) |
| 480 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| 500 | 62 ( 79.5) | 51 ( 66.2) | 140 ( 73.3) |
| 600 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.6) | 6 ( 3.1) |
| 650 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 700 | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 800 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 1000 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 平均値 ± 標準偏差 | 486.5 ± 42.4 | 479.5 ± 42.0 | 488.2 ± 63.4 |
| 中央値 | 500.0 | 500.0 | 500.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 400 ～ 700 | 400 ～ 600 | 400 ～ 1000 |
| 透析液 Ca 濃度（mEq/L） | | | |
| <3.0 | 37 ( 47.4) | 41 ( 53.2) | 98 ( 51.3) |
| >=3.0 | 41 ( 52.6) | 36 ( 46.8) | 93 ( 48.7) |

HD = 血液透析；HDF = 血液濾過透析；Ca = calcium
a) シナカルセトの使用経験が有の被験者を対象とする.

**表 2.7.3.3-5 患者特性（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）（続き 2）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| 項目 | ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n (%) | ONO-5163-[redacted] プラセボ n (%) | ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n (%) |
|---|---|---|---|
| N | 78 | 77 | 191 |
| スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（pg/mL） | | | |
| <300 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 41 ( 21.6) |
| 300 - <500 | 42 ( 53.8) | 42 ( 54.5) | 92 ( 48.4) |
| 500 - <700 | 23 ( 29.5) | 23 ( 29.9) | 37 ( 19.5) |
| >=700 | 13 ( 16.7) | 12 ( 15.6) | 20 ( 10.5) |
| 欠測 | 0 | 0 | 1 |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 532.3 ± 212.9 | 555.6 ± 323.2 | 459.9 ± 213.1 |
| 中央値 | 478.0 | 475.0 | 403.5 |
| 最小値 ～ 最大値 | 301 ～ 1240 | 300 ～ 2190 | 241 ～ 1650 |
| スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度（mg/dL） | | | |
| 8.4 - 10.0 | 60 ( 76.9) | 60 ( 77.9) | 153 ( 80.5) |
| >10.0 | 18 ( 23.1) | 17 ( 22.1) | 37 ( 19.5) |
| 欠測 | 0 | 0 | 1 |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 9.56 ± 0.64 | 9.46 ± 0.73 | 9.47 ± 0.67 |
| 中央値 | 9.60 | 9.40 | 9.40 |
| 最小値 ～ 最大値 | 8.4 ～ 10.9 | 8.4 ～ 11.0 | 8.4 ～ 11.6 |
| シナカルセトの wash out の有無 | | | |
| 有 | 40 ( 51.3) | 39 ( 50.6) | 101 ( 52.9) |
| 無 | 38 ( 48.7) | 38 ( 49.4) | 90 ( 47.1) |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium
a) シナカルセトの使用経験が有の被験者を対象とする.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.2-1，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.2-1 改変］

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の併用薬・併用療法を表 2.7.3.3-6 に示した．

ONO-5163-[redacted] 試験の両投与群ともに，治験薬投与開始 1 日目にすべての被験者が何らかの併用薬を使用していた．治験薬投与開始 1 日目にリン吸着剤の併用「有」の被験者の割合は両投与群ともに高く，ONO-5163 群で 94.9%，プラセボ群で 93.5%であった．治験薬投与開始 1 日目のリン吸着剤の種類別の被験者の割合は，「カルシウム非含有のみ」及び「（カルシウム含有と非含有の）両方併用」が高かった．治験薬投与開始 1 日目のカルシウム製剤の併用は，プラセボ群の 1 名を除くすべての被験者で「無」であった．治験薬投与開始 1 日目に活性型ビタミン D 製剤の併用「有」の被験者の割合は，ONO-5163 群で 80.8%，プラセボ群で 87.0%であった．治験薬投与開始 1 日目の活性型ビタミン D 製剤の種類別の被験者の割合は，両投与群ともに経口剤（ONO-5163 群 23.1%，プラセボ群 27.3%）よりも注射剤（ONO-5163 群 57.7%，プラセボ群 59.7%）が高かった．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）の用法・用量変更の有無別の内訳は，投与群間で異なり，ONO-5163 群では「有」59.0%が「無」41.0%よりも高かったのに対し，プラセボ群では「有」24.7%が「無」75.3%よりも低かった．

ONO-5163-[redacted] 試験では，大部分の被験者（99.5%，190/191 名）が治験薬投与開始 1 日目に何らかの併用薬を使用していた．ONO-5163-[redacted] 試験と同様に，ONO-5163-[redacted] 試験でも，治験薬投与開始 1 日目にリン吸着剤の併用「有」の被験者の割合は高く，95.8%であり，リン吸着剤の種類別では，「カルシウム非含有のみ」及び「（カルシウム含有と非含有の）両方併用」の割合が高かった．治験薬投与開始 1 日目のカルシウム製剤の併用は「無」の割合が高く，98.4%であった．治験薬投与開始 1 日目の活性型ビタミン D 製剤の併用は「有」の割合が高く，87.4%であり，活性型ビタミン D 製剤の種類別では，経口剤（19.9%）よりも注射剤（66.5%）の割合が高く，残り 1.0%（2/191 名）の被験者は経口剤と注射剤の両方を併用していた．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）の用法・用量変更については，ONO-5163-[redacted] 試験では救済治療として制限を設けたのに対し，制限を設けなかった ONO-5163-[redacted] 試験では，用法・用量変更「有」の被験者の割合が 91.6%と高かった．

**表 2.7.3.3-6 併用薬・併用療法（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| 項目 | ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n (%) | ONO-5163-[redacted] プラセボ n (%) | ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n (%) |
|---|---|---|---|
| N | 78 | 77 | 191 |
| 併用薬（全体）[a)] | | | |
| 有 | 78 (100.0) | 77 (100.0) | 190 ( 99.5) |
| 無 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 併用薬（リン吸着剤）[a)] | | | |
| 有 | 74 ( 94.9) | 72 ( 93.5) | 183 ( 95.8) |
| 無 | 4 ( 5.1) | 5 ( 6.5) | 8 ( 4.2) |
| 併用薬（リン吸着剤）の種類[a)] | | | |
| カルシウム含有のみ | 8 ( 10.3) | 11 ( 14.3) | 31 ( 16.2) |
| カルシウム非含有のみ | 41 ( 52.6) | 26 ( 33.8) | 82 ( 42.9) |
| 両方併用 | 25 ( 32.1) | 35 ( 45.5) | 70 ( 36.6) |
| 併用薬（カルシウム製剤）[a)] | | | |
| 有 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.6) |
| 無 | 78 (100.0) | 76 ( 98.7) | 188 ( 98.4) |
| 併用薬（活性型ビタミンD製剤）[a)] | | | |
| 有 | 63 ( 80.8) | 67 ( 87.0) | 167 ( 87.4) |
| 無 | 15 ( 19.2) | 10 ( 13.0) | 24 ( 12.6) |
| 併用薬（活性型ビタミンD製剤）の種類[a)] | | | |
| 経口剤 | 18 ( 23.1) | 21 ( 27.3) | 38 ( 19.9) |
| 注射剤 | 45 ( 57.7) | 46 ( 59.7) | 127 ( 66.5) |
| 両方併用 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| 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）の用法・用量変更の有無 | | | |
| 有 | 46 ( 59.0) | 19 ( 24.7) | 175 ( 91.6) |
| 無 | 32 ( 41.0) | 58 ( 75.3) | 16 ( 8.4) |
| 併用療法[a)] | | | |
| 有 | 9 ( 11.5) | 10 ( 13.0) | 35 ( 18.3) |
| 無 | 69 ( 88.5) | 67 ( 87.0) | 156 ( 81.7) |

a) 治験薬投与開始1日目の状況を集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1 改変］

2.7.3 臨床的有効性
エテルカルセチド塩酸塩

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の有効性評価項目の基準値を表 2.7.3.3-7 に示した.

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P，血清 P 濃度，血清 wPTH 濃度，iFGF-23（対数変換値），BAP，TRACP-5b 及び 1α,25-ジヒドロキシビタミン D のベースライン値は，ONO-5163-[redacted] 試験の投与群間で同様であった．ベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 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 ONO-5163 群で 484.0 pg/mL，プラセボ群で 504.0 pg/mL であった．ベースラインの血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 9.58±0.65 mg/dL（範囲：8.2～11.1 mg/dL），プラセボ群で 9.48 ±0.76 mg/dL（範囲：7.8～11.1 mg/dL）であった．ベースラインの血清 P 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 5.94±1.44 mg/dL（範囲：3.4～10.7 mg/dL），プラセボ群で 6.33± 1.41 mg/dL（範囲：3.4～11.4 mg/dL）であった．

ONO-5163-[redacted] 試験で血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以上の患者を組み入れたのに対し，ONO-5163-[redacted] 試験では 240 pg/mL 超の患者を組み入れたことによりベースラインの血清 iPTH 濃度は ONO-5163-[redacted] 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．血清 iPTH 濃度と同様にベースラインの血清 wPTH 濃度も，ONO-5163-[redacted] 試験で ONO-5163-[redacted] 試験よりも低かった．ONO-5163-[redacted] 試験のベースラインの血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の平均値±標準偏差はそれぞれ 9.49±0.66 mg/dL（範囲：8.2～11.5 mg/dL）及び 5.92±1.32 mg/dL（範囲：3.2～10.7 mg/dL）であり，ONO-5163-[redacted] 試験と同様であった．その他の有効性評価項目のベースライン値も，ONO-5163-[redacted] 試験と同様であった．

**表 2.7.3.3-7 有効性評価項目の基準値（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| 項目 | ONO-5163-[redacted] | | ONO-5163-[redacted] |
|---|---|---|---|
| | ONO-5163 | プラセボ | ONO-5163 |
| N | 78 | 77 | 191 |
| 血清 iPTH 濃度（pg/mL） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 536.2 ± 245.7 | 568.1 ± 354.1 | 472.5 ± 248.8 |
| 中央値 | 484.0 | 504.0 | 406.5 |
| 最小値 ～ 最大値 | 222 ～ 1470 | 209 ～ 2620 | 152 ～ 1910 |
| 血清 cCa 濃度（mg/dL） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 9.58 ± 0.65 | 9.48 ± 0.76 | 9.49 ± 0.66 |
| 中央値 | 9.60 | 9.50 | 9.40 |
| 最小値 ～ 最大値 | 8.2 ～ 11.1 | 7.8 ～ 11.1 | 8.2 ～ 11.5 |
| 血清 P 濃度（mg/dL） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 5.94 ± 1.44 | 6.33 ± 1.41 | 5.92 ± 1.32 |
| 中央値 | 5.80 | 6.20 | 5.70 |
| 最小値 ～ 最大値 | 3.4 ～ 10.7 | 3.4 ～ 11.4 | 3.2 ～ 10.7 |
| cCa×P（$mg^2/dL^2$） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 57.109 ± 15.161 | 59.918 ± 13.252 | 56.182 ± 13.128 |
| 中央値 | 56.155 | 59.400 | 54.425 |
| 最小値 ～ 最大値 | 30.60 ～ 118.77 | 31.08 ～ 96.00 | 30.24 ～ 98.80 |
| 血清 wPTH 濃度（pg/mL） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 290.28 ± 139.31 | 301.41 ± 197.68 | 258.34 ± 142.14 |
| 中央値 | 253.50 | 259.00 | 225.50 |
| 最小値 ～ 最大値 | 85.8 ～ 729.0 | 53.7 ～ 1510.0 | 73.1 ～ 1090.0 |
| iFGF-23（pg/mL）対数変換値 | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 9.03 ± 1.53 | 9.25 ± 1.42 | 8.97 ± 1.39 |
| 中央値 | 9.11 | 9.38 | 9.02 |
| 最小値 ～ 最大値 | 4.9 ～ 12.4 | 4.2 ～ 12.4 | 4.8 ～ 12.0 |
| BAP（μg/L） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 19.35 ± 8.96 | 19.56 ± 10.62 | 19.00 ± 11.38 |
| 中央値 | 16.80 | 16.60 | 15.75 |
| 最小値 ～ 最大値 | 7.5 ～ 64.5 | 7.9 ～ 78.3 | 6.1 ～ 71.6 |

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium ; P = phosphorus ; cCa×P = corrected calcium-phosphorus product ; wPTH = whole parathyroid hormone ; iFGF-23 = intact-fibroblast growth factor-23 ; BAP = bone (specific) alkaline phosphatase
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-2，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-2 改変］

**表 2.7.3.3-7 有効性評価項目の基準値（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）**
**解析対象集団：Enrollment Set**

| 項目 | ONO-5163-[redacted] | | ONO-5163-[redacted] |
|---|---|---|---|
| | ONO-5163 | プラセボ | ONO-5163 |
| N | 78 | 77 | 191 |
| TRACP-5b（mU/dL） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 854.5 ± 351.5 | 873.3 ± 344.5 | 831.5 ± 432.3 |
| 中央値 | 791.5 | 864.0 | 774.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 279 ～ 1990 | 244 ～ 1780 | 192 ～ 2630 |
| 1α,25-ジヒドロキシビタミン D（pg/mL） | | | |
| 対象者数 | 78 | 77 | 190 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 10.57 ± 5.30 | 10.88 ± 6.21 | 10.76 ± 6.88 |
| 中央値 | 9.65 | 9.10 | 8.95 |
| 最小値 ～ 最大値 | 2.0 ～ 26.3 | 2.0 ～ 29.9 | 2.0 ～ 44.1 |

TRACP-5b = tartrate resistant acid phosphatase-5b
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-2，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-2 改変］

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 [11]（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．

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 ONO-5163-[redacted] 試験で 10.5 年，ONO-5163-[redacted] 試験で約 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 [12]，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，ONO-5163 による治療対象と想定した血液透析下にある SHPT を伴う CKD 患者集団の特性に合致していた．

### 2) 20120229 試験，20120230 試験，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験及び 20120231 試験

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）の人口統計学的変数を表 2.7.3.3-8 に示した．

20120229 試験及び 20120230 試験の各試験の投与群間又は試験間で，人口統計学的特性には明らかな違いは認められなかった．人口統計学的特性は，各試験及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の投与群間で均質であった．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半数以上が，男性（ONO-5163 群 61.5%，プラセボ群 59.3%）であり，人種別は白人（ONO-5163 群 66.0%，プラセボ群 66.9%）であった．黒人の割合は，ONO-5163 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 58 歳であり，年齢の範囲は，ONO-5163 群で 21～93 歳，プラセボ群で 22～90 歳であった．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）では，65 歳以上の被験者は，ONO-5163 群で 35.4%及びプラセボ群で 34.4%であり，75 歳以上の被験者は ONO-5163 群で 14.5%，プラセボ群で 12.5%であった．

20120360 試験の被験者の人口統計学的特性は，投与群間で均質であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-3］．被験者全体の 56.2%が男性であり，年齢の平均値±標準偏差は 54.7±14.1 歳，範囲は 18～87 歳であった．65 歳以上の被験者は ONO-5163 群（22.9%）でシナカルセト群（29.2%）と比較してわずかに低く，75 歳以上の被験者は ONO-5163 群で 6.8%及びシナカルセト群で 9.6%であった．人種は被験者の大部分が白人（78.8%）であり，黒人は 15.5%であった．民族は被験者全体の 88.4%が非ヒスパニック又はラテン系であった．

20120231 試験の被験者は，親試験の 3 試験のうち 20120359 試験からの継続被験者（123 名）に対して 20120229 試験及び 20120230 試験からの継続被験者（それぞれ 373 名及び 395 名）が多かったため，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）と同様であった．被験者全体の半数以上が，男性（61.7%）であり，人種別では白人（63.6%）であった．被験者全体の年齢の平均値±標準偏差は 58.3±14.4 歳，範囲は 22～94 歳であった．65 歳以上の被験者は 35.2%，75 歳以上の被験者は 14.0%であった［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-3］．

**表 2.7.3.3-8　人口統計学的変数［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) |
| Sex - n (%) | | | | | | |
| Male | 140 (55.1) | 151 (59.4) | 165 (63.5) | 162 (63.5) | 305 (59.3) | 313 (61.5) |
| Female | 114 (44.9) | 103 (40.6) | 95 (36.5) | 93 (36.5) | 209 (40.7) | 196 (38.5) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | | |
| Hispanic/Latino | 33 (13.0) | 33 (13.0) | 33 (12.7) | 32 (12.5) | 66 (12.8) | 65 (12.8) |
| Not Hispanic/Latino | 220 (86.6) | 221 (87.0) | 227 (87.3) | 221 (86.7) | 447 (87.0) | 442 (86.8) |
| Missing | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 1 (0.2) | 2 (0.4) |
| Race - n (%) | | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Asian | 3 (1.2) | 5 (2.0) | 6 (2.3) | 13 (5.1) | 9 (1.8) | 18 (3.5) |
| Black (or African American) | 69 (27.2) | 72 (28.3) | 80 (30.8) | 64 (25.1) | 149 (29.0) | 136 (26.7) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (1.2) | 7 (2.7) | 5 (1.0) | 7 (1.4) |
| White | 175 (68.9) | 173 (68.1) | 169 (65.0) | 163 (63.9) | 344 (66.9) | 336 (66.0) |
| Other | 4 (1.6) | 4 (1.6) | 2 (0.8) | 6 (2.4) | 6 (1.2) | 10 (2.0) |
| Missing | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 1 (0.2) | 2 (0.4) |



This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.1 改変］

**表 2.7.3.3-8　人口統計学的変数［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) |
| Age (years) | | | | | | |
| n | 254 | 254 | 260 | 255 | 514 | 509 |
| Mean | 57.1 | 58.4 | 59.0 | 58.4 | 58.1 | 58.4 |
| SD | 14.5 | 14.6 | 13.9 | 14.6 | 14.3 | 14.6 |
| Median | 58.0 | 59.0 | 59.0 | 59.0 | 59.0 | 59.0 |
| Q1, Q3 | 48.0, 68.0 | 49.0, 69.0 | 51.0, 69.0 | 48.0, 69.0 | 49.0, 68.0 | 49.0, 69.0 |
| Min, Max | 22, 90 | 21, 93 | 22, 90 | 23, 91 | 22, 90 | 21, 93 |
| Age group - n (%) | | | | | | |
| < 65 years | 168 (66.1) | 164 (64.6) | 169 (65.0) | 165 (64.7) | 337 (65.6) | 329 (64.6) |
| ≥ 65 years | 86 (33.9) | 90 (35.4) | 91 (35.0) | 90 (35.3) | 177 (34.4) | 180 (35.4) |
| ≥ 75 years | 27 (10.6) | 35 (13.8) | 37 (14.2) | 39 (15.3) | 64 (12.5) | 74 (14.5) |

Page 2 of 2

Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation
This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset
AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.1 改変］

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）の患者特性を表 2.7.3.3-9 に示した．20120229 試験及び 20120230 試験の各試験の投与群間又は試験間で，患者特性には明らかな違いは認められなかった．患者特性は，各試験及び海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の投与群間で均質であった．20120229 試験及び 20120230 試験の被験者の大半は透析歴が 1 年超であり，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）では，ONO-5163 群の 48.5%及びプラセボ群の 47.7%の被験者が透析歴 1 年超 5 年以内で，透析歴 5 年超の被験者は両投与群とも約 40%であった．透析歴が 1 年未満の被験者の割合は小さかった（ONO-5163 群 11.8%，プラセボ群 13.0%）．透析歴の平均年数は ONO-5163 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）であり，中央値（第 1 四分位値，第 3 四分位値）は ONO-5163 群で 3.98（1.98，7.75）年，プラセボ群で 3.79（1.79，6.85）年であった．透析方法では，血液透析を実施している被験者が，20120229 試験及び 20120230 試験の両投与群とも約 85%であった．

末期腎不全（ESRD）に関連した患者特性も，20120229 試験と 20120230 試験の 2 試験間で類似していた［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.4］．ESRD に至った要因として最も多かった疾患は，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の両投与群ともに，糖尿病であった（ONO-5163 群 28.7%，プラセボ群 31.5%）．腎移植歴のある被験者の割合は，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の両投与群で同程度であった（ONO-5163 群 11.4%，プラセボ群 12.5%）．その他，既往歴についても，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の投与群間で均質であり，対象とした患者集団に典型的なものであった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.5，Table 2.6］．

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）の無作為化に用いた層別因子の要約を表 2.7.3.3-10 に示した．20120229 試験及び 20120230 試験の海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 2 試験では，無作為化の層別因子として，スクリーニング検査時の血清 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）を用いた．血清 iPTH 濃度の各層の被験者の割合は，投与群間及び試験間で同様であった．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．無作為化前 8 週間以内にシナカルセトによる前治療のない被験者が大半（ONO-5163 群 87.8%，プラセボ群 87.0%）を占めた．北米からの被験者が，両投与群の半数強（ONO-5163 群 54.6%，プラセボ群 54.3%）であった．

20120360 試験の患者特性は，投与群間で類似していた．被験者全体のうちの大部分が，透析歴が 1 年超 5 年以内（43.2%）又は 5 年超（43.0%）であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-4］．被験者全体の透析歴の平均年数は 5.52 年（範囲：0.3～32.2

年），中央値（第 1 四分位値，第 3 四分位値）は 4.23（1.81，7.50）年であり，透析方法では，血液透析を実施している被験者が 76.0%であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.6］．また，ESRD に至った要因として多かった疾患は，ONO-5163 群では糸球体腎炎（ONO-5163 群 22.9%，シナカルセト群 17.8%）及び糖尿病（ONO-5163 群 22.6%，シナカルセト群 19.2%）であり，シナカルセト群では高血圧（ONO-5163 群 20.6%，シナカルセト群 23.3%）であった．腎移植歴のある被験者の割合は，両投与群で同程度であった（ONO-5163 群 17.1%，シナカルセト群 14.0%）［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.6］．その他，既往歴についても，投与群間で均質であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.5］．20120360 試験では，無作為化の層別因子として，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（900 pg/mL 未満，900 pg/mL 以上），及び地域（北米，北米以外）を用いた．スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度が 900 pg/mL 未満の被験者は 49.8%，900 pg/mL 以上の被験者は 50.2%であり，北米からの被験者は 30.5%，北米以外からの被験者は 69.5%であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.8］．20120360 試験では，20120229 試験及び 20120230 試験と比較して，糖尿病から ESRD に至った被験者の割合がやや低く，腎移植歴のある被験者の割合がやや高く，北米以外からの被験者の割合が高かったものの，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．

20120231 試験は，20120229 試験，20120230 試験及び 20120359 試験からの継続試験であるため，透析歴，ESRD に至った要因となった疾患，腎移植歴などの患者特性については集計しなかった．20120231 試験では「20120229 試験，20120230 試験又は 20120359 試験を完了した患者」又は「血清 iPTH 濃度上昇により 20120229 試験又は 20120230 試験を中止した患者」を適格としたが，後者により組み入れられた被験者の割合は低かった（5.6%）．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）は，600 pg/mL 未満がほぼ半数の 45.5%であり，600 pg/mL 以上 1000 pg/mL 以下が 24.8%，1000 pg/mL 超が 25.6%であった．また，透析液 Ca 濃度が 2.25 mEq/L 以上である患者を適格としたが，ベースラインの透析液 Ca 濃度は大部分の被験者（92.9%）で 2.5 mEq/L 以上であった［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-4］．

**表 2.7.3.3-9　患者特性［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) |
| Dialysis vintage - n (%) | | | | | | |
| 0 - ≤ 1 year | 35 (13.8) | 29 (11.4) | 32 (12.3) | 31 (12.2) | 67 (13.0) | 60 (11.8) |
| > 1 to ≤ 5 year | 124 (48.8) | 120 (47.2) | 121 (46.5) | 127 (49.8) | 245 (47.7) | 247 (48.5) |
| > 5 year | 95 (37.4) | 105 (41.3) | 107 (41.2) | 97 (38.0) | 202 (39.3) | 202 (39.7) |
| Mode of dialysis - n (%) | | | | | | |
| Hemodialysis | 213 (83.9) | 213 (83.9) | 225 (86.5) | 224 (87.8) | 438 (85.2) | 437 (85.9) |
| Hemodiafiltration | 41 (16.1) | 41 (16.1) | 35 (13.5) | 31 (12.2) | 76 (14.8) | 72 (14.1) |
| Hemodialysis vintage (years) | | | | | | |
| n | 254 | 254 | 260 | 255 | 514 | 509 |
| Mean (SD) | 5.14 (4.74) | 5.86 (5.50) | 5.34 (4.89) | 5.37 (5.13) | 5.24 (4.81) | 5.62 (5.32) |
| Median | 3.77 | 3.95 | 3.81 | 4.00 | 3.79 | 3.98 |
| Q1, Q3 | 1.65, 6.85 | 1.95, 8.36 | 2.00, 6.77 | 2.17, 7.10 | 1.79, 6.85 | 1.98, 7.75 |
| Min, Max | 0.3, 32.2 | 0.1, 31.5 | 0.3, 27.5 | 0.3, 32.1 | 0.3, 32.2 | 0.1, 32.1 |
| Dialysate calcium (mEq/L) - n (%) | | | | | | |
| < 2.5 mEq/L | 18 (7.1) | 13 (5.1) | 28 (10.8) | 24 (9.4) | 46 (8.9) | 37 (7.3) |
| ≥ 2.5 mEq/L | 236 (92.9) | 239 (94.1) | 231 (88.8) | 229 (89.8) | 467 (90.9) | 468 (91.9) |
| Missing | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 1 (0.2) | 4 (0.8) |

Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation
This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset

AMG 416 = ONO-5163

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.2，Table 2.4 改変］

**表 2.7.3.3-10　無作為化に用いた層別因子の要約［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**

| Stratification Factor<br>Category | 20120229<br>Placebo<br>(N = 254)<br>n (%) | 20120229<br>AMG 416<br>(N = 254)<br>n (%) | 20120230<br>Placebo<br>(N = 260)<br>n (%) | 20120230<br>AMG 416<br>(N = 255)<br>n (%) | Total placebo-controlled studies<br>Placebo<br>(N = 514)<br>n (%) | Total placebo-controlled studies<br>AMG 416<br>(N = 509)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mean screening serum PTH (pg/mL) | | | | | | |
| < 600 | 84 (33.1) | 87 (34.3) | 84 (32.3) | 84 (32.9) | 168 (32.7) | 171 (33.6) |
| ≥ 600 to ≤ 1000 | 114 (44.9) | 115 (45.3) | 121 (46.5) | 118 (46.3) | 235 (45.7) | 233 (45.8) |
| > 1000 | 56 (22.0) | 52 (20.5) | 55 (21.2) | 53 (20.8) | 111 (21.6) | 105 (20.6) |
| Recent cinacalcet use within 8 weeks prior to randomization | | | | | | |
| Yes | 34 (13.4) | 33 (13.0) | 33 (12.7) | 29 (11.4) | 67 (13.0) | 62 (12.2) |
| No | 220 (86.6) | 221 (87.0) | 227 (87.3) | 226 (88.6) | 447 (87.0) | 447 (87.8) |
| Region | | | | | | |
| North America | 129 (50.8) | 132 (52.0) | 150 (57.7) | 146 (57.3) | 279 (54.3) | 278 (54.6) |
| Non-North America | 125 (49.2) | 122 (48.0) | 110 (42.3) | 109 (42.7) | 235 (45.7) | 231 (45.4) |

PTH = parathyroid hormone
Stratification data were from the interactive voice/web response system.
This table presents the values of stratification factors at the time of randomization.
This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset

AMG 416 = ONO-5163

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.7 改変］

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）のベースライン時の併用薬を表 2.7.3.3-11 に示した．ベースライン時の併用薬の使用状況は，20120229 試験及び 20120230 試験の各試験の投与群間及び試験間で同様であった．両投与群ともに被験者の半数以上が，ベースライン時に活性型ビタミン D 製剤を使用していた（ONO-5163 群 69.0%，プラセボ群 67.1%）．ベースライン時にリン吸着剤を使用していた被験者は，ONO-5163 群の 82.1%及びプラセボ群の 84.2%であった．カルシウム製剤を使用していた被験者の割合は，ONO-5163 群（7.9%）でプラセボ群（2.9%）よりも高かったものの，「カルシウム製剤又はカルシウム含有リン吸着剤」を使用していた被験者の割合は両投与群で同程度であった（ONO-5163 群 36.7%，プラセボ群 38.9%）．

20120360 試験では，ビタミン D 補助剤，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，リン吸着剤，「カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム製剤」をベースライン時に使用していた被験者は，ONO-5163 群（91.8%）とシナカルセト群（92.7%）で同程度であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-5］．20120229 試験及び 20120230 試験と同様に，20120360 試験での被験者の多くが，ベースライン時に活性型ビタミン D 製剤を使用していた（ONO-5163 群 58.8%，シナカルセト群 60.1%）．20120360 試験ではカルシウム製剤を使用していた被験者の割合が高く（ONO-5163 群 47.1%，シナカルセト群 46.9%），リン吸着剤の使用（ONO-5163 群 50.6%，シナカルセト群 48.1%）及び「カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム製剤」の使用（ONO-5163 群 50.6%，シナカルセト群 49.0%）と同程度であった．

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（組入れ 891 名中，それぞれ 373 名及び 395 名）ため，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は，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）と同様に，リン吸着剤（81.6%）及び活性型ビタミン D 製剤（68.9%）であった［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-5］．

**表 2.7.3.3-11　ベースライン時の併用薬［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) n (%) | AMG 416 (N = 254) n (%) | Placebo (N = 260) n (%) | AMG 416 (N = 255) n (%) | Placebo (N = 514) n (%) | AMG 416 (N = 509) n (%) |
| Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest | 245 (96.5) | 244 (96.1) | 246 (94.6) | 236 (92.5) | 491 (95.5) | 480 (94.3) |
| Nutritional vitamin D | 63 (24.8) | 55 (21.7) | 86 (33.1) | 81 (31.8) | 149 (29.0) | 136 (26.7) |
| Vitamin D sterol | 185 (72.8) | 191 (75.2) | 160 (61.5) | 160 (62.7) | 345 (67.1) | 351 (69.0) |
| Calcium supplements | 9 (3.5) | 18 (7.1) | 6 (2.3) | 22 (8.6) | 15 (2.9) | 40 (7.9) |
| Phosphate binder | 213 (83.9) | 216 (85.0) | 220 (84.6) | 202 (79.2) | 433 (84.2) | 418 (82.1) |
| Calcium-containing phosphate binder or calcium supplement | 93 (36.6) | 99 (39.0) | 107 (41.2) | 88 (34.5) | 200 (38.9) | 187 (36.7) |

This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset

AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.3 改変］

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）の有効性評価項目の基準値を表 2.7.3.3-12 に示した．

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースライン値は，20120229 試験及び 20120230 試験の各試験の投与群間及び試験間で同様であった．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 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 846.9±492.6 pg/mL，プラセボ群で 835.9±477.0 pg/mL であり，中央値（第 1 四分位値，第 3 四分位値）は ONO-5163 群で 723.5（551.6，949.2）pg/mL，プラセボ群で 715.6（556.9，982.4）pg/mL であった．ベースラインの血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 9.64±0.66 mg/dL，プラセボ群で 9.65±0.65 mg/dL であった．ベースラインの血清 P 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 5.86±1.59 mg/dL，プラセボ群で 5.80±1.53 mg/dL であった．ベースラインの cCa×P の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 56.34±15.41 $mg^2/dL^2$，プラセボ群で 55.96±15.15 $mg^2/dL^2$ であった．

20120360 試験の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースライン値は，投与群間で類似していた．ベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 1092.12±622.81 pg/mL，シナカルセト群で 1138.71±706.77 pg/mL であり，中央値（第 1 四分位値，第 3 四分位値）は ONO-5163 群で 899.73（684.88，1265.63）pg/mL，シナカルセト群で 929.80（694.05，1327.30）pg/mL であった．ベースラインの血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 9.67±0.71 mg/dL，シナカルセト群で 9.58±0.67 mg/dL であった．ベースラインの血清 P 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 5.81±1.69 mg/dL，シナカルセト群で 5.82±1.58 mg/dL であった．ベースラインの cCa×P の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 56.36±17.15 $mg^2/dL^2$，シナカルセト群で 55.65±15.37 $mg^2/dL^2$ であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-4］．20120229 試験及び 20120230 試験では 400 pg/mL 超の患者を組み入れたのに対して，20120360 試験では血清 iPTH 濃度が 500 pg/mL 超の患者を組み入れたことによりベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値及び中央値は 20120229 試験及び 20120230 試験よりも高かった．その他の有効性評価項目のベースライン値には試験間で大きな違いはなかった．

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）の平均値±標準偏差は 769.5±574.4 pg/mL，中央値（第 1 四分位値，第 3 四分位値）は 637.8（360.7，1027.5）pg/mL であった．ベースラインの血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は 9.67±0.68 mg/dL であった．ベースラインの血清 P 濃度の平均値±標準偏差は 5.63±1.75 mg/dL であり，ベースラインの cCa×P の平均値±標準偏差は 54.36±17.17 $mg^2/dL^2$ であった［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-4］．

**表 2.7.3.3-12　有効性評価項目の基準値［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 (pg/mL) | | | | | | |
| n | 254 | 254 | 260 | 255 | 514 | 509 |
| Mean (SD) | 819.7 (386.0) | 848.7 (520.4) | 851.7 (552.0) | 845.0 (464.3) | 835.9 (477.0) | 846.9 (492.6) |
| Median | 705.8 | 706.2 | 725.7 | 740.3 | 715.6 | 723.5 |
| Q1, Q3 | 562.8, 993.7 | 551.5, 950.4 | 553.4, 968.7 | 551.8, 949.2 | 556.9, 982.4 | 551.6, 949.2 |
| Min, Max | 298, 2850 | 337, 4614 | 378, 6477 | 359, 4669 | 298, 6477 | 337, 4669 |
| Corrected Calcium (mg/dL) | | | | | | |
| n | 254 | 254 | 260 | 255 | 514 | 509 |
| Mean (SD) | 9.61 (0.60) | 9.65 (0.66) | 9.70 (0.69) | 9.63 (0.65) | 9.65 (0.65) | 9.64 (0.66) |
| Median | 9.57 | 9.60 | 9.60 | 9.53 | 9.60 | 9.60 |
| Q1, Q3 | 9.20, 9.97 | 9.20, 10.03 | 9.20, 10.07 | 9.20, 10.03 | 9.20, 10.00 | 9.20, 10.03 |
| Min, Max | 8.2, 12.1 | 8.5, 11.7 | 8.4, 11.8 | 8.2, 11.9 | 8.2, 12.1 | 8.2, 11.9 |
| Phosphorus (mg/dL) | | | | | | |
| n | 250 | 250 | 257 | 251 | 507 | 501 |
| Mean (SD) | 5.78 (1.60) | 5.95 (1.59) | 5.83 (1.45) | 5.76 (1.60) | 5.80 (1.53) | 5.86 (1.59) |
| Median | 5.60 | 5.80 | 5.60 | 5.60 | 5.60 | 5.70 |
| Q1, Q3 | 4.60, 6.77 | 4.75, 6.85 | 4.80, 6.60 | 4.60, 6.80 | 4.70, 6.70 | 4.70, 6.83 |
| Min, Max | 2.3, 10.2 | 1.1, 12.2 | 2.7, 11.8 | 2.5, 11.5 | 2.3, 11.8 | 1.1, 12.2 |
| cCa x P ($mg^2/dL^2$) | | | | | | |
| n | 249 | 250 | 257 | 251 | 506 | 501 |
| Mean (SD) | 55.54 (15.81) | 57.37 (15.51) | 56.37 (14.50) | 55.30 (15.27) | 55.96 (15.15) | 56.34 (15.41) |
| Median | 53.76 | 56.24 | 54.64 | 53.76 | 54.36 | 55.18 |
| Q1, Q3 | 43.69, 64.38 | 45.83, 67.50 | 46.04, 65.03 | 44.64, 65.84 | 45.08, 64.53 | 45.33, 66.75 |
| Min, Max | 22.5, 103.5 | 10.7, 106.5 | 24.5, 113.5 | 22.1, 106.4 | 22.5, 113.5 | 10.7, 106.5 |

cCa x P = corrected calcium-phosphorus product; PTH = parathyroid hormone; Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation
This dataset includes data from the 2 placebo-controlled Studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset

AMG 416 = ONO-5163

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.2 改変］

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1 血清 iPTH 濃度

1) 管理目標値の達成

ONO-5163-[redacted] 試験では，「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」を主要評価項目として検討し，その主要な解析の結果を表 2.7.3.3-13 に示した．治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度のデータがない又は治療期に救済治療（血清 iPTH に関する救済治療のみ）を実施した被験者を，主要評価項目を達成しなかった被験者として取扱って算出したとき，「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」は，ONO-5163 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」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，$p<0.0001$）．

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）では，「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」を副次評価項目として検討し，その結果を表 2.7.3.3-14 に示した．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「有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 300 pg/mL 以下となった患者の割合」は，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して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 試験の 2 試験で同程度であり，20120229 試験の ONO-5163 群で 49.6%，プラセボ群で 5.1%，20120230 試験の ONO-5163 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，ONO-5163 群で 51.5%，プラセボ群で 4.9%であった．

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（投与 20～27 週目と定義）の平均血清 iPTH 濃度がベースラインから 300 pg/mL 以下となった患者の割合」は，シナカルセト群（26.2%）よりも ONO-5163 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-[redacted] 試験では，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を副次評価項目とした．「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」を検討し，その主要な解析の結果を表 2.7.3.3-13 に示した．治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率のデータがない被験者を，この評価項目を達成しなかった被験者として取扱って算出したとき，「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，ONO-5163 群で 76.9%，プラセボ群で 5.2%であった．「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，$p<0.0001$）．

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）では，「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」を主要評価項目として検討し，その結果を表 2.7.3.3-14 に示した．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，ONO-5163 は臨床的に意義のある iPTH 低下効果を示した．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，ONO-5163 群はプラセボ群と比較して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 試験の 2 試験で同程度であり，20120229 試験の ONO-5163 群で 74.0%，プラセボ群で 8.3%，20120230 試験の ONO-5163 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，ONO-5163 群で 74.7%，プラセボ群で 8.9%であった．

20120360 試験でも，ONO-5163 群とシナカルセト群について，「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」を評価した．この試験の結果，Observed proportions データを用いて算出した「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，ONO-5163 群で 77.9%，シナカルセト群で 63.9%であった．Noninferiority null method による補完データを用い，無作為化の層別因子により層別した Mantel-Haensze 推定量を用いて算出した「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」の投与群間差（シナカルセト群－ONO-5163 群）の点推定値［両側 95%信頼区間］は -10.48%［-17.45%，-3.51%］であり（表 2.7.3.3-15），両側 95%信頼区間の上側限界値（-3.51%）が 12%（事前に規定した非劣性マージン）未満であったことから，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する非劣性（主要評

価項目）が示された．また，nonresponder imputation による補完データを用いて算出した「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，ONO-5163 群で 68.2%，シナカルセト群で 57.7%であり，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する優越性（副次評価項目）が示された（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p=0.004）（表 2.7.3.3-16）．

更に，20120360 試験では，副次評価項目として「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」についても ONO-5163 群のシナカルセト群に対する優越性を検討した．Nonresponder imputation による補完データを用いて算出した「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，ONO-5163 群で 52.4%，シナカルセト群で 40.2%であり，この副次評価項目についても，ONO-5163 群のシナカルセト群に対する優越性が示された（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定，p=0.001）（表 2.7.3.3-16）．

**表 2.7.3.3-13　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-[redacted] 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 ; cCa= corrected calcium
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-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1，表 11.4.1.2-1 改変］

**表 2.7.3.3-14　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［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.1 改変］

**表 2.7.3.3-15 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] - % | | | -10.48 |
| 95% CI - %[e] | | | (-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 10-1］

**表 2.7.3.3-16 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 |

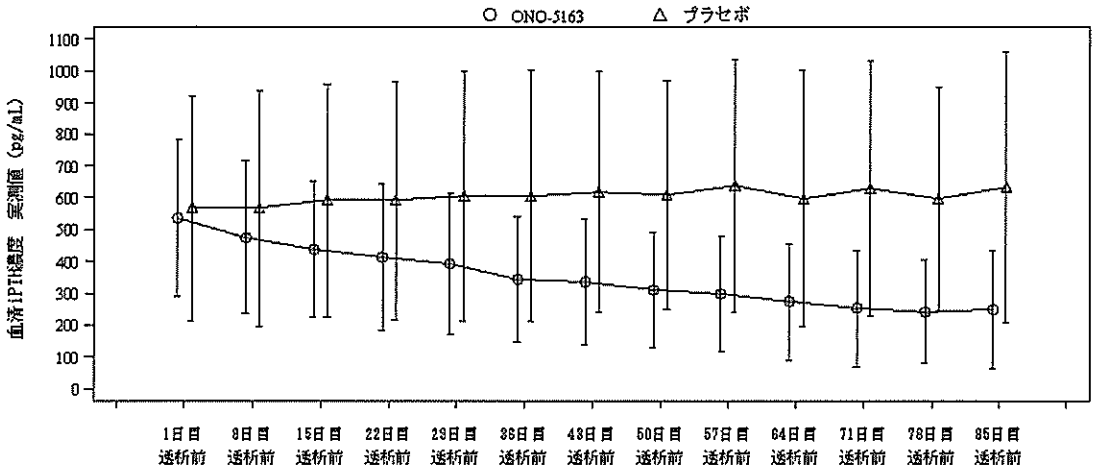
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone
n = number of subjects with observed data after nonresponder imputation
[a] Number of subjects after nonresponder imputation
[b] Subject had PTH reduction > 50% or > 30% (as applicable) 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 10-2］

### 3) ベースラインからの経時変化

ONO-5163-[redacted] 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．血清 iPTH 濃度の実測値の経時推移を図 2.7.3.3-1 に，ベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.3.3-2 に示した．

**図 2.7.3.3-1 血清 iPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**

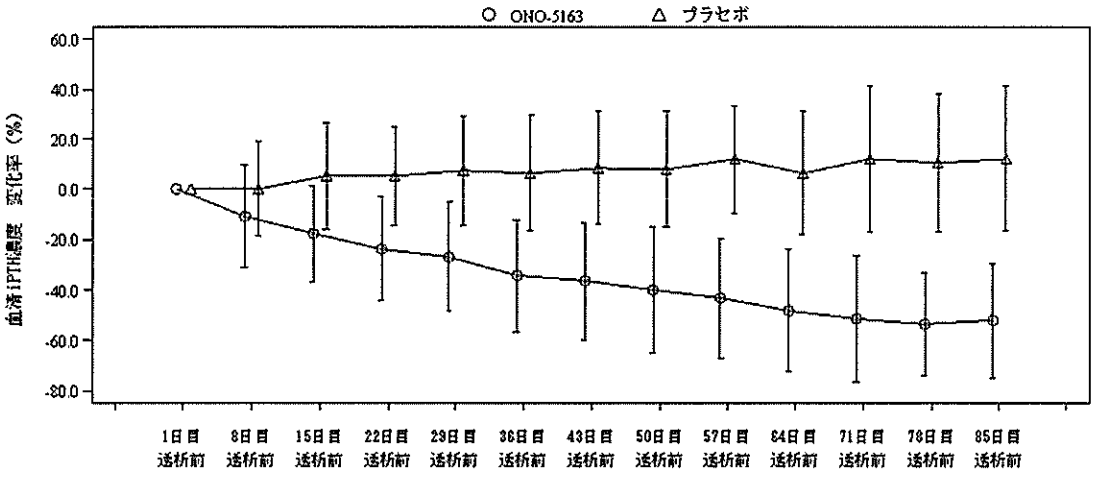
**解析対象集団：Full Analysis Set**




iPTH = intact parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-1］

**図 2.7.3.3-2 血清 iPTH 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




iPTH = intact parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-3］

ONO-5163-[redacted] 試験の治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-17 に示した．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，ONO-5163 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（実測値）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 634.1±426.4 pg/mL に対して，ONO-5163 群で 249.1±183.9 pg/mL であった．ONO-5163 群の治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 iPTH 濃度（実測値）の中央値は 198.0 pg/mL であり，治療目標である 60～240 pg/mL の範囲内であった．治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の投与群間差は，統計学的に有意であった（反復測定データに対する共分散分析，$p<0.0001$）．

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）では，有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率を副次評価項目として検討し，その結果を表 2.7.3.3-18 に示した．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，有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の ONO-5163 群で-56.25%，プラセボ群で 13.37%であった．有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の投与群間差（ONO-5163 群－プラセボ群）は，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，統計学的に有意であった（反復測定データに対する混合効果モデル，いずれも $p<0.001$）．

20120360 試験では，有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，ONO-5163 群で-50.81%，シナカルセト群で-37.87%であった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.87］．

**表 2.7.3.3-17 治験薬投与開始 85 日目における血清 iPTH 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 1 日目透析前 | 対象者数 | 78 | 77 |
| (pg/mL) | | 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 | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 66 |
| (%) | | 平均値±標準偏差 | -52.09 ± 22.82 | 12.49 ± 29.16 |
| | | 中央値 | -58.32 | 9.17 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | -90.6 ～ 8.8 | -54.1 ～ 80.4 |
| | | 最小二乗平均差±標準誤差 a) | -65.66 ± 4.36 | |
| | | 最小二乗平均差の両側 95%信頼区間 a) | [ -74.27, -57.05 ] | |
| | | p 値 a) | p < 0.0001 | |

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．

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium

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

**表 2.7.3.3-18　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 iPTH 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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) |
| Baseline PTH (pg/mL) | | | | | | |
| n | 254 | 254 | 260 | 255 | 514 | 509 |
| Mean | 819.74 | 848.70 | 851.67 | 845.03 | 835.89 | 846.86 |
| SE | 24.22 | 32.65 | 34.23 | 29.08 | 21.04 | 21.83 |
| Mean PTH (pg/mL) during the EAP | | | | | | |
| n | 219 | 229 | 237 | 227 | 456 | 456 |
| Mean | 897.39 | 383.57 | 960.28 | 363.35 | 930.07 | 373.51 |
| SE | 32.21 | 25.40 | 48.09 | 26.26 | 29.40 | 18.25 |
| Percent change from baseline in PTH during the EAP (%) | | | | | | |
| n | 219 | 229 | 237 | 227 | 456 | 456 |
| Mean | 13.00 | -55.11 | 13.72 | -57.39 | 13.37 | -56.25 |
| SE | 2.81 | 1.94 | 2.50 | 1.91 | 1.87 | 1.36 |
| Treatment difference (AMG 416 - Placebo) from adjusted analysis[a] | | | | | | |
| Estimate | | -71.11 | | -71.34 | | -71.30 |
| SE | | 3.39 | | 3.15 | | 2.31 |
| (95% CI) | | (-77.77, -64.46) | | (-77.53, -65.14) | | (-75.84, -66.76) |
| p-value | | < 0.001 | | < 0.001 | | < 0.001 |

CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error
Full analysis set: all randomized subjects in the dataset
[a] Mixed-effects model includes treatment and stratification factors as covariates. For individual study, stratification factors were screening PTH level, prior cinacalcet use, and region; for integrated studies, stratification factors were screening PTH level, prior cinacalcet use, region, and study.

AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.5 改変］

### 2.7.3.3.2.2 血清 cCa 濃度

本項では，有効性の観点から血清 cCa 濃度のベースラインからの変化について検討した結果を示した．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及び副作用並びに血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を分析した結果は，［2.7.4.3 臨床検査値の評価］に示した．

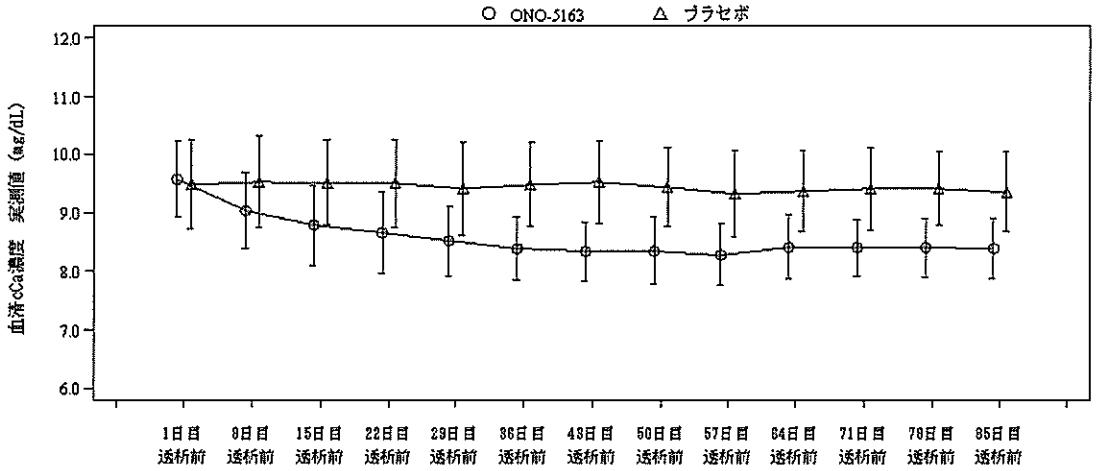
ONO-5163-[redacted] 試験では，血清 cCa 濃度を副次評価項目のパラメータとして，実測値，ベースラインからの変化量及び変化率の経時変化を検討した．血清 cCa 濃度の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-3 に，治験薬投与開始 85 日目における血清 cCa 濃度の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-19 に示した．治験薬投与開始 85 日目までの血清 cCa 濃度は，プラセボ群ではベースラインからほとんど変化しなかったのに対して，ONO-5163 群では治験薬投与後の最初の評価時点（治験薬投与開始 8 日目透析前）から低下が認められ，その後も徐々に低下して，およそ 36 日目以降の時点でほぼ安定したとみられた．治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 cCa 濃度（実測値）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 9.35±0.69 mg/dL に対して，ONO-5163 群で 8.38±0.52 mg/dL であった．治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の投与群間差は，統計学的に有意であった（反復測定データに対する共分散分析，$p<0.0001$）．

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）では，有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率を副次評価項目として検討し，その結果を表 2.7.3.3-20 に示した．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，有効性評価期における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，ONO-5163 群でプラセボ群よりも大きかった．有効性評価期における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の ONO-5163 群で-7.00%，プラセボ群で 0.87%であった．有効性評価期における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の投与群間差（ONO-5163 群－プラセボ群）は，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，統計学的に有意であった（反復測定データに対する混合効果モデル，いずれも $p<0.001$）．

20120360 試験では，有効性評価期における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，ONO-5163 群で-9.83%，シナカルセト群で-6.28%であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.11］．

**図 2.7.3.3-3 血清 cCa 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-2］

**表 2.7.3.3-19 治験薬投与開始 85 日目における血清 cCa 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 (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 (%) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | -12.35 ± 7.06 | -0.55 ± 3.62 |
| | | 中央値 | -12.75 | -0.99 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | -26.0 ～ 4.8 | -11.7 ～ 7.7 |
| | | 最小二乗平均差±標準誤差 a) | -11.23 ± 0.86 | |
| | | 最小二乗平均差の両側 95%信頼区間 a) | [ -12.93, -9.53 ] | |
| | | p 値 a) | p < 0.0001 | |

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．

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-5，表 14.2.2-6 改変］

**表 2.7.3.3-20　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 cCa 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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) |
| Baseline cCa (mg/dL) | | | | | | |
| n | 254 | 254 | 260 | 255 | 514 | 509 |
| Mean | 9.61 | 9.65 | 9.70 | 9.63 | 9.65 | 9.64 |
| SE | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.03 | 0.03 |
| Mean cCa (mg/dL) during the EAP | | | | | | |
| n | 219 | 229 | 237 | 227 | 456 | 456 |
| Mean | 9.72 | 8.92 | 9.71 | 8.93 | 9.71 | 8.93 |
| SE | 0.04 | 0.05 | 0.04 | 0.04 | 0.03 | 0.03 |
| Percent change from baseline in cCa during the EAP (%) | | | | | | |
| n | 219 | 229 | 237 | 227 | 456 | 456 |
| Mean | 1.18 | -7.29 | 0.58 | -6.69 | 0.87 | -7.00 |
| SE | 0.29 | 0.53 | 0.29 | 0.55 | 0.20 | 0.39 |
| Treatment difference (AMG 416 - Placebo) from adjusted analysis[a] | | | | | | |
| Estimate | | -8.38 | | -7.20 | | -7.77 |
| SE | | 0.58 | | 0.60 | | 0.42 |
| (95% CI) | | (-9.52, -7.23) | | (-8.38, -6.03) | | (-8.60, -6.94) |
| p-value | | < 0.001 | | < 0.001 | | < 0.001 |

cCa = corrected calcium; CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error
[a] Mixed-effects model includes treatment and stratification factors as covariates. For individual study, stratification factors were screening PTH level, prior cinacalcet use, and region; for integrated studies, stratification factors were screening PTH level, prior cinacalcet use, region, and study.

AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.6 改変］

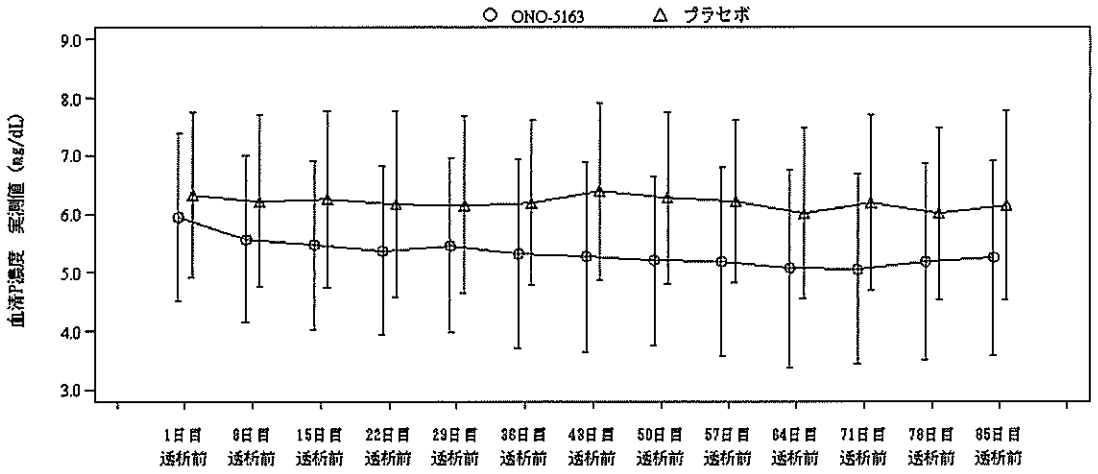
### 2.7.3.3.2.3 血清 P 濃度

ONO-5163-[redacted] 試験では，血清 P 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変化を検討した．血清 P 濃度の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-4 に，治験薬投与開始 85 日目における血清 P 濃度の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-21 に示した．治験薬投与開始 85 日目までの血清 P 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，ONO-5163 群では徐々に低下して，およそ 50 日目以降の時点でほぼ安定したとみられた．治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 P 濃度（実測値）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 6.14±1.61 mg/dL に対して，ONO-5163 群で 5.24±1.66 mg/dL であった．治験薬投与開始 85 日目透析前の血清 P 濃度のベースラインからの変化率の投与群間差は，統計学的に有意であった（反復測定データに対する共分散分析，p=0.0079）．

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）では，有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 P 濃度のベースラインからの変化率を副次評価項目として検討し，その結果を表 2.7.3.3-22 に示した．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，有効性評価期における平均血清 P 濃度は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の ONO-5163 群で-8.66%，プラセボ群で-1.46%であった．

20120360 試験では，有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，ONO-5163 群で-10.21%，シナカルセト群で-7.61%であった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.88］．

**図 2.7.3.3-4　血清 P 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




P = phosphorus
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-3］

**表 2.7.3.3-21　治験薬投与開始 85 日目における血清 P 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 (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 (%) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | -10.60 ± 24.02 | -1.25 ± 23.07 |
| | | 中央値 | -11.91 | -5.97 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | -65.5 ～ 55.8 | -52.5 ～ 76.5 |
| | | 最小二乗平均差 ±標準誤差 a) | -10.59 ± 3.93 | |
| | | 最小二乗平均差の 両側 95%信頼区間 a) | [ -18.37, -2.82 ] | |
| | | p 値 a) | p = 0.0079 | |

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．

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-5，表 14.2.2-6 改変］

**表 2.7.3.3-22　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均血清 P 濃度の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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) |
| Baseline phosphorus (mg/dL) | | | | | | |
| n | 250 | 250 | 257 | 251 | 507 | 501 |
| Mean | 5.78 | 5.95 | 5.83 | 5.76 | 5.80 | 5.86 |
| SE | 0.10 | 0.10 | 0.09 | 0.10 | 0.07 | 0.07 |
| Mean phosphorus (mg/dL) during the EAP | | | | | | |
| n | 218 | 229 | 237 | 227 | 455 | 456 |
| Mean | 5.61 | 5.30 | 5.58 | 5.09 | 5.59 | 5.19 |
| SE | 0.10 | 0.11 | 0.08 | 0.11 | 0.06 | 0.08 |
| Percent change from baseline in phosphorus during the EAP (%) | | | | | | |
| n | 214 | 227 | 234 | 223 | 448 | 450 |
| Mean | -1.31 | -7.71 | -1.60 | -9.63 | -1.46 | -8.66 |
| SE | 1.42 | 2.16 | 1.42 | 1.61 | 1.00 | 1.35 |
| Treatment difference (AMG 416 - Placebo) from adjusted analysis[a] | | | | | | |
| Estimate | | -7.45 | | -8.04 | | -7.59 |
| SE | | 2.47 | | 2.09 | | 1.62 |
| (95% CI) | | (-12.31, -2.59) | | (-12.15, -3.92) | | (-10.77, -4.40) |
| p-value | | 0.003 | | < 0.001 | | < 0.001 |

CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error

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

AMG 416 = ONO-5163

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.8 改変］

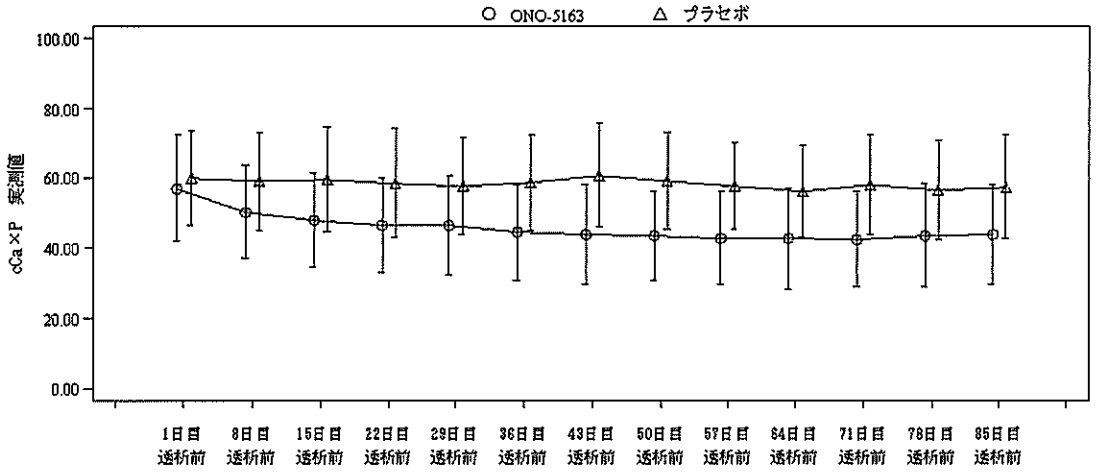
2.7.3.3.2.4　　cCa×P

ONO-5163-[redacted] 試験では，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変化を検討した．cCa×P の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-5 に，治験薬投与開始 85 日目における cCa×P の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-23 に示した．治験薬投与開始 85 日目までの cCa×P 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，ONO-5163 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て，およそ 43 日目以降の時点でほぼ安定したとみられた．治験薬投与開始 85 日目透析前の cCa×P（実測値）の平均値±標準偏差は，プラセボ群で 57.327±14.728 $mg^2/dL^2$ に対して，ONO-5163 群で 43.938±14.097 $mg^2/dL^2$ であった．治験薬投与開始 85 日目透析前の cCa×P のベースラインからの変化率の投与群間差は，統計学的に有意であった（反復測定データに対する共分散分析，$p<0.0001$）．

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）では，有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均 cCa×P のベースラインからの変化率を副次評価項目として検討し，その結果を表 2.7.3.3-24 に示した．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，有効性評価期における平均 cCa×P は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群でベースラインからの低下が認められた．有効性評価期における平均 cCa×P のベースラインからの変化率の平均値は，ONO-5163 群で-15.09%，プラセボ群で-0.64%であった．有効性評価期における平均 cCa×P のベースラインからの変化率の投与群間差（ONO-5163 群－プラセボ群）は，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，統計学的に有意であった（反復測定データに対する混合効果モデル，いずれも $p<0.001$）．

20120360 試験では，有効性評価期における平均 cCa×P のベースラインからの変化率の平均値は ONO-5163 群で-18.63%，シナカルセト群で-13.14%であった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.89］．

**図 2.7.3.3-5　cCa×P（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




cCa×P = corrected calcium-phosphorus product
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 11.4.1.2-4］

**表 2.7.3.3-23　治験薬投与開始 85 日目における cCa×P の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する共分散分析）（ONO-5163-[redacted]試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 ($mg^2/dL^2$) | 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 (%) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | -22.03 ± 20.74 | -2.10 ± 21.63 |
| | | 中央値 | -25.31 | -6.18 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | -69.3 ～ 39.7 | -49.2 ～ 74.7 |
| | | 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 ] | |
| | | p 値 a) | p < 0.0001 | |

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．

iPTH = intact parathyroid hormone ; cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 14.2.2-5，表 14.2.2-6 改変］

**表 2.7.3.3-24　有効性評価期（投与 20～27 週目）における平均 cCa×P の実測値，ベースラインからの変化率（%）及びその投与群間比較（反復測定データに対する混合効果モデル）［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) |
| Baseline cCa x P ($mg^2/dL^2$) | | | | | | |
| n | 249 | 250 | 257 | 251 | 506 | 501 |
| Mean | 55.54 | 57.37 | 56.37 | 55.30 | 55.96 | 56.34 |
| SE | 1.00 | 0.98 | 0.90 | 0.96 | 0.67 | 0.69 |
| Mean cCa x P ($mg^2/dL^2$) during the EAP | | | | | | |
| n | 218 | 229 | 237 | 227 | 455 | 456 |
| Mean | 54.54 | 47.39 | 54.11 | 45.40 | 54.32 | 46.40 |
| SE | 1.01 | 1.03 | 0.82 | 1.04 | 0.65 | 0.73 |
| Percent change from baseline in cCa x P during the EAP (%) | | | | | | |
| n | 213 | 227 | 234 | 223 | 447 | 450 |
| Mean | -0.19 | -14.34 | -1.06 | -15.84 | -0.64 | -15.09 |
| SE | 1.44 | 2.06 | 1.42 | 1.57 | 1.01 | 1.30 |
| Treatment difference (AMG 416 - Placebo) from adjusted analysis[a] | | | | | | |
| Estimate | | -14.99 | | -14.58 | | -14.68 |
| SE | | 2.41 | | 2.07 | | 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 x P = corrected calcium-phosphorus product; CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error

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

AMG 416 = ONO-5163

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.7 改変］

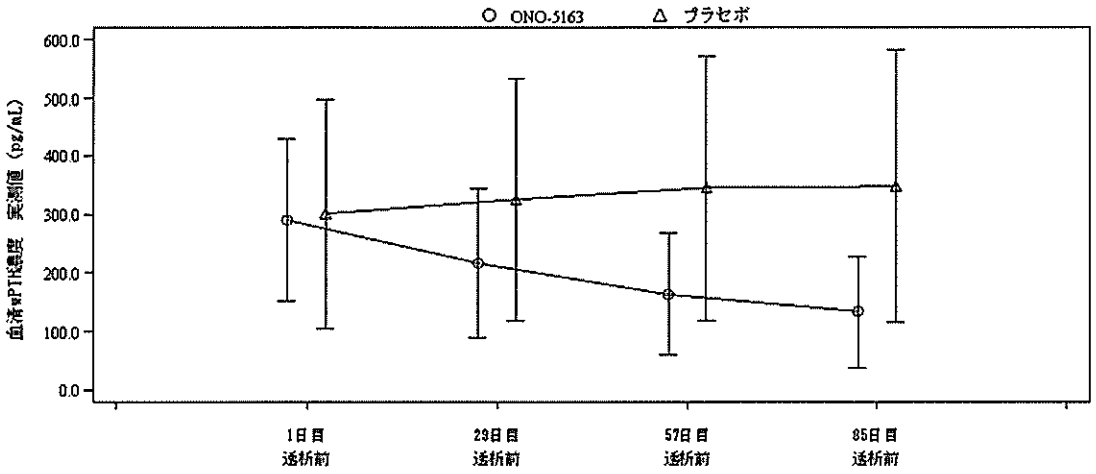
### 2.7.3.3.2.5 探索的評価項目

#### 1) 血清 wPTH 濃度

ONO-5163-[redacted] 試験では，血清 wPTH 濃度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．血清 wPTH 濃度の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-6 に，治験薬投与開始 85 日目における血清 wPTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-25 に示した．治験薬投与開始 85 日目までの血清 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，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

**図 2.7.3.3-6 血清 wPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




wPTH = whole parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-6］

**表 2.7.3.3-25 治験薬投与開始 85 日目における血清 wPTH 濃度の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 (pg/mL) | 1 日目透析前 | 対象者数 | 78 | 77 |
| | | 平均値±標準偏差 | 290.28 ± 139.31 | 301.41 ± 197.68 |
| | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | 132.90 ± 95.51 | 348.78 ± 233.42 |
| 変化率 (%) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | -52.19 ± 24.24 | 18.72 ± 36.88 |

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

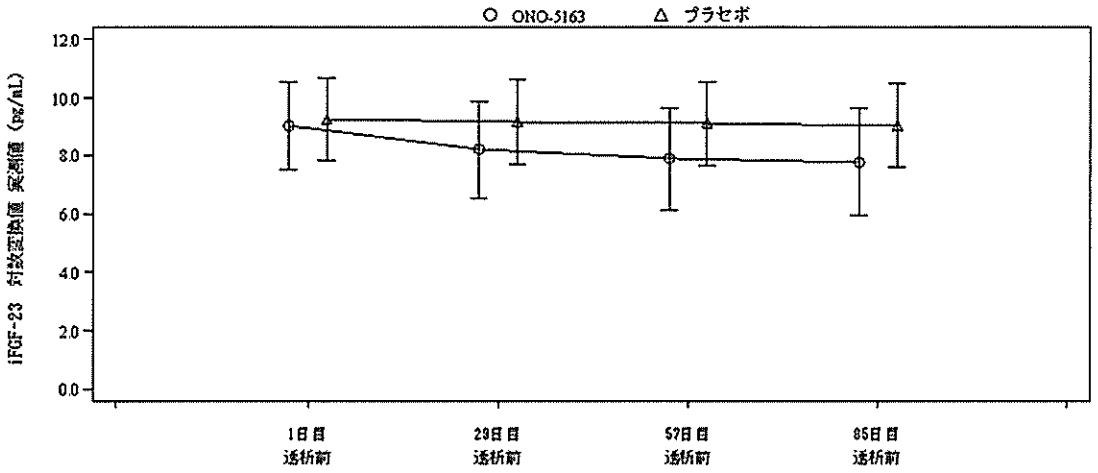
2） FGF-23

ONO-5163-[redacted] 試験では，iFGF-23 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．iFGF-23（対数変換値）の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-7 に，治験薬投与開始 85 日目における iFGF-23（対数変換値）の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-26 に示した．治験薬投与開始 85 日目までの iFGF-23（対数変換値）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，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．なお，ONO-5163-[redacted] 試験では，iFGF-23 の実数値についても投与群ごとに各時点における実測値，ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を算出するとともに，実数値の実測値及びベースラインからの変化率の平均値±標準偏差の経時推移図を作成した［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-12，図 14.2.2-23 及び図 14.2.2-24］．

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）では，FGF-23 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．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，投与 12 週目及び投与 27 週目における FGF-23（実数値）は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた［5.3.5.3（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.13］．ONO-5163 群の投与 12 週目及び投与 27 週目における FGF-23 のベースラインからの変化量は，20120229 試験及び 20120230 試験の 2 試験，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），及び 20120360 試験［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.31］の間で同程度であった．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）での投与 12 週目及び投与 27 週目における FGF-23（対数変換値）のベースラインからの変化量を［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.14］に示した．

**図 2.7.3.3-7 iFGF-23（対数変換値）（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




iFGF-23 = intact-fibroblast growth factor-23
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-6］

**表 2.7.3.3-26 治験薬投与開始 85 日目における iFGF-23（対数変換値）の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 対数変換値 | 1 日目透析前 | 対象者数 | 78 | 77 |
| 実測値 | | 平均値±標準偏差 | 9.03 ± 1.53 | 9.25 ± 1.42 |
| (pg/mL) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | 7.79 ± 1.85 | 9.04 ± 1.45 |
| 対数変換値 | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| 変化率 (%) | | 平均値±標準偏差 | -14.64 ± 10.90 | -0.67 ± 6.62 |

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

3) 骨代謝マーカー

ONO-5163-[redacted] 試験では，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．

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）では，BAP 及び CTx について，投与 12 週目及び投与 27 週目の変化を探索的評価項目として検討した．

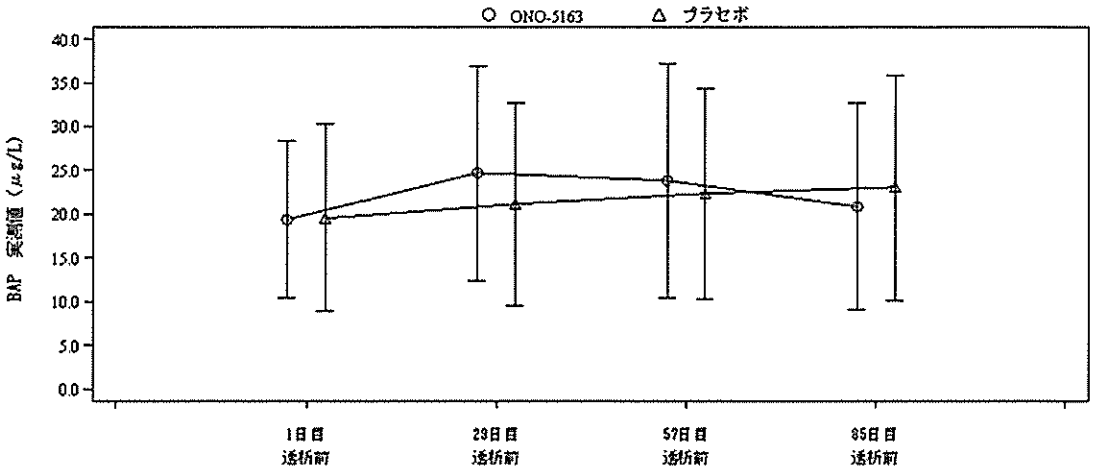
(1) 骨形成マーカー：BAP

ONO-5163-[redacted] 試験での BAP の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-8 に，治験薬投与開始 85 日目における BAP の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-27 に示した．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．

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）での投与 12 週目及び投与 27 週目における BAP のベースラインからの変化量及び変化率（%）を表 2.7.3.3-28 に示した．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，投与 27 週目における BAP は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．20120360 試験の ONO-5163 群では，BAP のベースラインからの低下は，20120229 試験及び 20120230 試験の 2 試験と同程度であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.29］．

ONO-5163-[redacted] 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-[redacted] 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-[redacted] 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 ONO-5163 群と同様に，ベースラインからの低下が認められた（図 2.7.3.5-11，表 2.7.3.5-2）．

**図 2.7.3.3-8　BAP（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




BAP = bone (specific) alkaline phosphatase
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 11.4.1.2-7］

**表 2.7.3.3-27　治験薬投与開始 85 日目における BAP の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 1 日目透析前 | 対象者数 | 78 | 77 |
| (μg/L) | | 平均値±標準偏差 | 19.35 ± 8.96 | 19.56 ± 10.62 |
| | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | 20.87 ± 11.83 | 23.01 ± 12.96 |
| 変化率 (%) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | 8.27 ± 28.65 | 14.57 ± 22.58 |

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

**表 2.7.3.3-28　投与 12 週目及び 27 週目における BAP のベースラインからの変化量及び変化率（%）［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) |
| Bone specific alkaline phosphatase (μg/L) | | | | | | |
| Baseline | | | | | | |
| n | 250 | 243 | 254 | 247 | 504 | 490 |
| Mean (SD) | 34.00 (30.98) | 29.13 (23.87) | 32.15 (35.95) | 31.61 (29.37) | 33.07 (33.56) | 30.38 (26.78) |
| Change from baseline to week 12 | | | | | | |
| n | 227 | 216 | 224 | 214 | 451 | 430 |
| Mean (SE) | 1.05 (0.79) | 0.88 (1.04) | 2.11 (0.88) | 0.90 (1.01) | 1.58 (0.59) | 0.89 (0.72) |
| Percent change from baseline to week 12 (%) | | | | | | |
| n | 227 | 216 | 224 | 214 | 451 | 430 |
| Mean (SE) | 5.49 (1.92) | 11.62 (3.43) | 12.02 (2.83) | 8.21 (3.04) | 8.73 (1.71) | 9.92 (2.29) |
| Change from baseline to week 27 | | | | | | |
| n | 186 | 210 | 194 | 201 | 380 | 411 |
| Mean (SE) | 3.78 (1.27) | -7.27 (1.23) | 4.74 (1.21) | -8.74 (1.27) | 4.27 (0.88) | -7.99 (0.88) |
| Percent change from baseline to week 27 (%) | | | | | | |
| n | 186 | 210 | 194 | 201 | 380 | 411 |
| Mean (SE) | 17.72 (3.85) | -14.63 (3.71) | 24.72 (4.34) | -22.56 (2.51) | 21.29 (2.91) | -18.51 (2.26) |

SD = standard deviation; SE = standard error

Early termination or unscheduled visits that do not fall in the window of weeks 12 and 27 are not included.

AMG 416 = ONO-5163

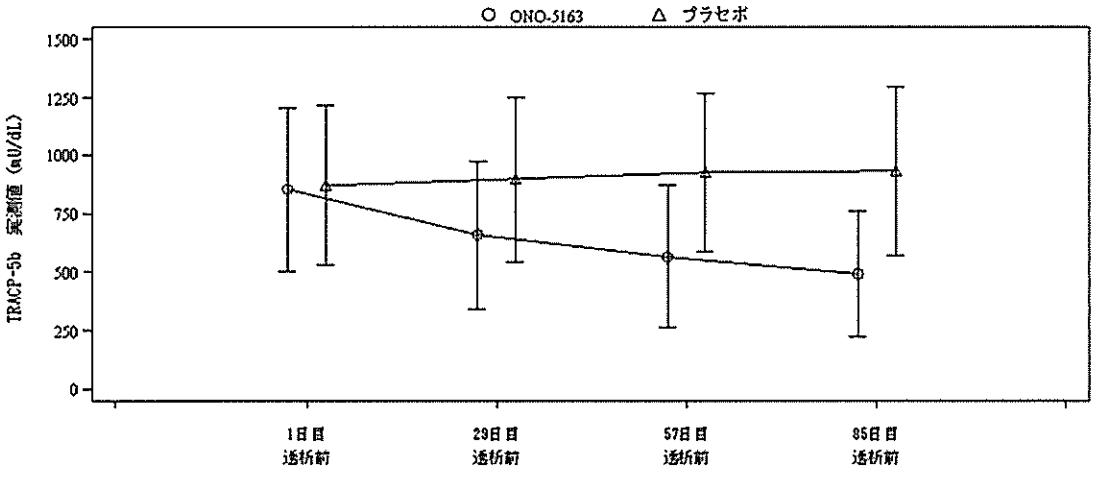
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.15 改変］

### (2) 骨吸収マーカー：TRACP-5b，CTx

ONO-5163-[redacted] 試験での TRACP-5b の実測値の平均値の経時推移を図 2.7.3.3-9 に，治験薬投与開始 85 日目における TRACP-5b の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.3-29 に示した．治験薬投与開始 85 日目までの TRACP-5b の実測値（平均値）には，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，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

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）での投与 12 週目及び投与 27 週目における CTx のベースラインからの変化量及び変化率（%）を表 2.7.3.3-30 に示した．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，投与 12 週目及び投与 27 週目における CTx は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．20120360 試験の ONO-5163 群では CTx のベースラインからの低下は，20120229 試験及び 20120230 試験の 2 試験と同程度であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.30］．

**図 2.7.3.3-9 TRACP-5b（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




TRACP-5b = tartrate resistant acid phosphatase-5b
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-8］

**表 2.7.3.3-29　治験薬投与開始 85 日目における TRACP-5b の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| 項目 | 時点 | | ONO-5163 | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 (mU/dL) | 1 日目透析前 | 対象者数 | 78 | 77 |
| | | 平均値±標準偏差 | 854.5 ± 351.5 | 873.3 ± 344.5 |
| | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | 489.5 ± 267.2 | 931.0 ± 363.1 |
| 変化率 (%) | 85 日目透析前 | 対象者数 | 74 | 68 |
| | | 平均値±標準偏差 | -42.67 ± 19.86 | 6.11 ± 17.40 |

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

**表 2.7.3.3-30　投与 12 週目及び 27 週目における CTx のベースラインからの変化量及び変化率（%）［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) |
| Type I collagen C-telopeptide (ng/L) | | | | | | |
| Baseline | | | | | | |
| n | 247 | 241 | 252 | 248 | 499 | 489 |
| Mean (SD) | 3401.74 (1442.27) | 3165.23 (1413.80) | 3203.77 (1292.38) | 3212.30 (1476.37) | 3301.76 (1370.83) | 3189.10 (1444.59) |
| Change from baseline to week 12 | | | | | | |
| N | 220 | 216 | 229 | 219 | 449 | 435 |
| Mean (SE) | 88.86 (54.39) | -784.63 (70.70) | 79.08 (57.52) | -968.13 (67.22) | 83.88 (39.59) | -877.01 (48.90) |
| Percent change from baseline to week 12 (%) | | | | | | |
| N | 220 | 216 | 229 | 219 | 449 | 435 |
| Mean (SE) | 5.92 (1.88) | -23.35 (2.24) | 5.81 (2.08) | -29.82 (1.95) | 5.86 (1.40) | -26.61 (1.49) |
| Change from baseline to week 27 | | | | | | |
| n | 182 | 206 | 184 | 195 | 366 | 401 |
| Mean (SE) | -23.90 (83.36) | -1178.45 (79.99) | -23.70 (78.64) | -1371.95 (73.43) | -23.80 (57.20) | -1272.54 (54.59) |
| Percent change from baseline to week 27 (%) | | | | | | |
| n | 182 | 206 | 184 | 195 | 366 | 401 |
| Mean (SE) | 4.47 (2.92) | -33.89 (2.95) | 4.79 (3.37) | -43.42 (2.43) | 4.63 (2.23) | -38.52 (1.93) |

SD = standard deviation; SE = standard error

Early termination or unscheduled visits that do not fall in the window of weeks 12 and 27 are not included.

AMG 416 = ONO-5163

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.16 改変］

4) 1α,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

ONO-5163-[redacted] 試験では，1α,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．1α,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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-5，図 14.2.2-21］．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1) ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験

ONO-5163-[redacted] 試験では，表 2.7.3.1-8 に示した背景因子を層別因子として，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及び治験薬投与開始 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におけるサブグループ解析を実施した．これらの結果をそれぞれ表 2.7.3.3-31 及び表 2.7.3.3-32 に示した．検討した背景因子が有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった．同様に，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におけるサブグループ解析の結果からも，検討した背景因子が有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-9］．

同様に，ONO-5163-[redacted] 試験で，治験薬投与開始 365 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，治験薬投与開始 365 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，及び治験薬投与開始 365 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におけるサブグループ解析を実施した結果からも，検討した背景因子が有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-1，表 14.2.2-2，表 14.2.2-3］．

**表 2.7.3.3-31　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おけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：FAS**

| 項目 | ONO-5163<br>n / N （%） | プラセボ<br>n / N （%） |
|---|---|---|
| 性別 | | |
| 男 | 26 / 48 ( 54.2) | 0 / 52 ( 0.0) |
| 女 | 20 / 30 ( 66.7) | 1 / 25 ( 4.0) |
| 年齢（歳） | | |
| <=64 | 24 / 42 ( 57.1) | 1 / 43 ( 2.3) |
| >=65 | 22 / 36 ( 61.1) | 0 / 34 ( 0.0) |
| 体重（透析後）（kg） | | |
| <50.0 | 11 / 14 ( 78.6) | 0 / 12 ( 0.0) |
| 50.0 - <60.0 | 18 / 33 ( 54.5) | 0 / 23 ( 0.0) |
| >=60.0 | 17 / 31 ( 54.8) | 1 / 42 ( 2.4) |
| シナカルセト塩酸塩の使用経験 | | |
| 有 | 30 / 50 ( 60.0) | 0 / 50 ( 0.0) |
| 無 | 16 / 28 ( 57.1) | 1 / 27 ( 3.7) |
| シナカルセト塩酸塩の最終1日投与量（mg） | | |
| 12.5 | | 0 / 1 ( 0.0) |
| 25 | 18 / 27 ( 66.7) | 0 / 29 ( 0.0) |
| 50 | 8 / 16 ( 50.0) | 0 / 13 ( 0.0) |
| 75 | 2 / 5 ( 40.0) | 0 / 5 ( 0.0) |
| 100 | 2 / 2 (100.0) | 0 / 2 ( 0.0) |
| 腎不全に至った要因となる疾患 | | |
| 糖尿病性腎症 | 12 / 20 ( 60.0) | 1 / 15 ( 6.7) |
| 腎硬化症 | 5 / 7 ( 71.4) | 0 / 5 ( 0.0) |
| 慢性糸球体腎炎 | 19 / 36 ( 52.8) | 0 / 38 ( 0.0) |
| その他（多発性嚢胞腎，慢性腎盂腎炎，急速進行性糸球体腎炎，SLE腎炎を含む） | 10 / 15 ( 66.7) | 0 / 19 ( 0.0) |

SLE＝ 全身性エリテマトーデス
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-7］

**表 2.7.3.3-31　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おけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）**

**解析対象集団：FAS**

| 項目 | ONO-5163<br>n / N （%） | プラセボ<br>n / N （%） |
|---|---|---|
| 透析歴（年） | | |
| <5 | 7 / 9 ( 77.8) | 0 / 16 ( 0.0) |
| 5 - <10 | 10 / 22 ( 45.5) | 1 / 17 ( 5.9) |
| 10 - <20 | 23 / 38 ( 60.5) | 0 / 33 ( 0.0) |
| >=20 | 6 / 9 ( 66.7) | 0 / 11 ( 0.0) |
| 透析液Ca濃度（mEq/L） | | |
| <3.0 | 22 / 37 ( 59.5) | 0 / 41 ( 0.0) |
| >=3.0 | 24 / 41 ( 58.5) | 1 / 36 ( 2.8) |
| スクリーニング検査時の血清iPTH濃度（pg/mL） | | |
| <500 | 31 / 42 ( 73.8) | 1 / 42 ( 2.4) |
| 500 - <700 | 10 / 23 ( 43.5) | 0 / 23 ( 0.0) |
| >=700 | 5 / 13 ( 38.5) | 0 / 12 ( 0.0) |
| スクリーニング検査時の血清cCa濃度（mg/dL） | | |
| <=10.0 | 37 / 60 ( 61.7) | 1 / 60 ( 1.7) |
| >10.0 | 9 / 18 ( 50.0) | 0 / 17 ( 0.0) |
| シナカルセト塩酸塩のwash out | | |
| 有 | 26 / 40 ( 65.0) | 0 / 39 ( 0.0) |
| 無 | 20 / 38 ( 52.6) | 1 / 38 ( 2.6) |
| 治験薬投与開始1日目の併用薬（リン吸着剤） | | |
| 有 | 44 / 74 ( 59.5) | 1 / 72 ( 1.4) |
| 無 | 2 / 4 ( 50.0) | 0 / 5 ( 0.0) |
| 治験薬投与開始1日目のリン吸着剤の種類 | | |
| カルシウム含有のみ | 5 / 8 ( 62.5) | 0 / 11 ( 0.0) |
| カルシウム非含有のみ | 27 / 41 ( 65.9) | 0 / 26 ( 0.0) |
| 両方併用 | 12 / 25 ( 48.0) | 1 / 35 ( 2.9) |
| 治験薬投与開始1日目の併用薬（活性型ビタミンD製剤） | | |
| 有 | 42 / 63 ( 66.7) | 1 / 67 ( 1.5) |
| 無 | 4 / 15 ( 26.7) | 0 / 10 ( 0.0) |
| 治験薬投与開始1日目の活性型ビタミンD製剤の種類 | | |
| 経口剤 | 10 / 18 ( 55.6) | 0 / 21 ( 0.0) |
| 注射剤 | 32 / 45 ( 71.1) | 1 / 46 ( 2.2) |

iPTH = intact parathyroid hormone ; Ca = calcium ; cCa = corrected calcium

**表 2.7.3.3-31　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おけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）**

**解析対象集団：FAS**

| 項目 | ONO-5163<br>n / N （%） | プラセボ<br>n / N （%） |
|---|---|---|
| 併用薬（リン吸着剤）の用法・用量の変更状況 | | |
| 変更なし | 20 / 38 ( 52.6) | 1 / 61 ( 1.6) |
| 増量 | 6 / 13 ( 46.2) | 0 / 7 ( 0.0) |
| 減量 | | |
| その他 | 20 / 27 ( 74.1) | 0 / 9 ( 0.0) |
| 併用薬（カルシウム製剤）の用法・用量の変更状況 | | |
| 変更なし | 43 / 70 ( 61.4) | 1 / 76 ( 1.3) |
| 増量 | | |
| 減量 | | |
| その他 | 3 / 8 ( 37.5) | 0 / 1 ( 0.0) |
| 併用薬（活性型ビタミンD製剤）の用法・用量の変更状況 | | |
| 変更なし | 46 / 77 ( 59.7) | 1 / 73 ( 1.4) |
| 増量 | | 0 / 1 ( 0.0) |
| 減量 | | |
| その他 | 0 / 1 ( 0.0) | 0 / 3 ( 0.0) |
| 被験者ごとの最大投与量（mg） | | |
| 5 | 19 / 34 ( 55.9) | 1 / 6 ( 16.7) |
| 7.5 | | |
| 10 | 20 / 28 ( 71.4) | 0 / 10 ( 0.0) |
| 12.5 | | |
| 15 | 7 / 16 ( 43.8) | 0 / 61 ( 0.0) |
| 被験者ごとの最終投与量（mg） | | |
| 0 | 2 / 10 ( 20.0) | 0 / 2 ( 0.0) |
| 2.5 | 7 / 9 ( 77.8) | |
| 5 | 11 / 18 ( 61.1) | 1 / 5 ( 20.0) |
| 7.5 | 2 / 3 ( 66.7) | |
| 10 | 17 / 22 ( 77.3) | 0 / 9 ( 0.0) |
| 12.5 | 1 / 1 (100.0) | |
| 15 | 6 / 15 ( 40.0) | 0 / 61 ( 0.0) |
| 抗ONO-5163抗体の発現状況 | | |
| 陰性 | 46 / 76 ( 60.5) | - |
| 治験薬投与開始前から陽性 | 0 / 1 ( 0.0) | - |
| 治験薬投与開始後に陽性 | | - |

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-7］

**表 2.7.3.3-32　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におけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：FAS**

| 項目 | ONO-5163<br>n / N （%） | プラセボ<br>n / N （%） |
|---|---|---|
| 性別 | | |
| 男 | 33 / 48 ( 68.8) | 2 / 52 ( 3.8) |
| 女 | 27 / 30 ( 90.0) | 2 / 25 ( 8.0) |
| 年齢（歳） | | |
| <=64 | 33 / 42 ( 78.6) | 1 / 43 ( 2.3) |
| >=65 | 27 / 36 ( 75.0) | 3 / 34 ( 8.8) |
| 体重（透析後）（kg） | | |
| <50.0 | 13 / 14 ( 92.9) | 2 / 12 ( 16.7) |
| 50.0 - <60.0 | 25 / 33 ( 75.8) | 0 / 23 ( 0.0) |
| >=60.0 | 22 / 31 ( 71.0) | 2 / 42 ( 4.8) |
| シナカルセト塩酸塩の使用経験 | | |
| 有 | 41 / 50 ( 82.0) | 2 / 50 ( 4.0) |
| 無 | 19 / 28 ( 67.9) | 2 / 27 ( 7.4) |
| シナカルセト塩酸塩の最終1日投与量（mg） | | |
| 12.5 | | 0 / 1 ( 0.0) |
| 25 | 25 / 27 ( 92.6) | 2 / 29 ( 6.9) |
| 50 | 10 / 16 ( 62.5) | 0 / 13 ( 0.0) |
| 75 | 4 / 5 ( 80.0) | 0 / 5 ( 0.0) |
| 100 | 2 / 2 (100.0) | 0 / 2 ( 0.0) |
| 腎不全に至った要因となる疾患 | | |
| 糖尿病性腎症 | 16 / 20 ( 80.0) | 1 / 15 ( 6.7) |
| 腎硬化症 | 6 / 7 ( 85.7) | 0 / 5 ( 0.0) |
| 慢性糸球体腎炎 | 26 / 36 ( 72.2) | 3 / 38 ( 7.9) |
| その他（多発性嚢胞腎，慢性腎盂腎炎，急速進行性糸球体腎炎，SLE腎炎を含む） | 12 / 15 ( 80.0) | 0 / 19 ( 0.0) |

SLE＝ 全身性エリテマトーデス
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-8］

**表 2.7.3.3-32　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におけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）**

**解析対象集団：FAS**

| 項目 | ONO-5163<br>n / N （%） | プラセボ<br>n / N （%） |
|---|---|---|
| 透析歴（年） | | |
| <5 | 7 / 9 ( 77.8) | 1 / 16 ( 6.3) |
| 5 - <10 | 15 / 22 ( 68.2) | 1 / 17 ( 5.9) |
| 10 - <20 | 31 / 38 ( 81.6) | 1 / 33 ( 3.0) |
| >=20 | 7 / 9 ( 77.8) | 1 / 11 ( 9.1) |
| 透析液Ca濃度（mEq/L） | | |
| <3.0 | 29 / 37 ( 78.4) | 2 / 41 ( 4.9) |
| >=3.0 | 31 / 41 ( 75.6) | 2 / 36 ( 5.6) |
| スクリーニング検査時の血清iPTH濃度（pg/mL） | | |
| <500 | 32 / 42 ( 76.2) | 1 / 42 ( 2.4) |
| 500 - <700 | 18 / 23 ( 78.3) | 3 / 23 ( 13.0) |
| >=700 | 10 / 13 ( 76.9) | 0 / 12 ( 0.0) |
| スクリーニング検査時の血清cCa濃度（mg/dL） | | |
| <=10.0 | 46 / 60 ( 76.7) | 4 / 60 ( 6.7) |
| >10.0 | 14 / 18 ( 77.8) | 0 / 17 ( 0.0) |
| シナカルセト塩酸塩のwash out | | |
| 有 | 32 / 40 ( 80.0) | 1 / 39 ( 2.6) |
| 無 | 28 / 38 ( 73.7) | 3 / 38 ( 7.9) |
| 治験薬投与開始1日目の併用薬（リン吸着剤） | | |
| 有 | 56 / 74 ( 75.7) | 3 / 72 ( 4.2) |
| 無 | 4 / 4 (100.0) | 1 / 5 ( 20.0) |
| 治験薬投与開始1日目のリン吸着剤の種類 | | |
| カルシウム含有のみ | 5 / 8 ( 62.5) | 1 / 11 ( 9.1) |
| カルシウム非含有のみ | 30 / 41 ( 73.2) | 1 / 26 ( 3.8) |
| 両方併用 | 21 / 25 ( 84.0) | 1 / 35 ( 2.9) |
| 治験薬投与開始1日目の併用薬（活性型ビタミンD製剤） | | |
| 有 | 52 / 63 ( 82.5) | 4 / 67 ( 6.0) |
| 無 | 8 / 15 ( 53.3) | 0 / 10 ( 0.0) |
| 治験薬投与開始1日目の活性型ビタミンD製剤の種類 | | |
| 経口剤 | 15 / 18 ( 83.3) | 0 / 21 ( 0.0) |
| 注射剤 | 37 / 45 ( 82.2) | 4 / 46 ( 8.7) |

iPTH = intact parathyroid hormone ; Ca = calcium ; cCa = corrected calcium

**表 2.7.3.3-32　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におけるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）**

**解析対象集団：FAS**

| 項目 | ONO-5163<br>n / N （%） | プラセボ<br>n / N （%） |
|---|---|---|
| 併用薬（リン吸着剤）の用法・用量の変更状況 | | |
| 変更なし | 27 / 38 ( 71.1) | 2 / 61 (  3.3) |
| 増量 | 10 / 13 ( 76.9) | 1 / 7 ( 14.3) |
| 減量 | | |
| その他 | 23 / 27 ( 85.2) | 1 / 9 ( 11.1) |
| 併用薬（カルシウム製剤）の用法・用量の変更状況 | | |
| 変更なし | 55 / 70 ( 78.6) | 4 / 76 (  5.3) |
| 増量 | | |
| 減量 | | |
| その他 | 5 / 8 ( 62.5) | 0 / 1 (  0.0) |
| 併用薬（活性型ビタミンD製剤）の用法・用量の変更状況 | | |
| 変更なし | 59 / 77 ( 76.6) | 4 / 73 (  5.5) |
| 増量 | | 0 / 1 (  0.0) |
| 減量 | | |
| その他 | 1 / 1 (100.0) | 0 / 3 (  0.0) |
| 被験者ごとの最大投与量（mg） | | |
| 5 | 22 / 34 ( 64.7) | 1 / 6 ( 16.7) |
| 7.5 | | |
| 10 | 25 / 28 ( 89.3) | 1 / 10 ( 10.0) |
| 12.5 | | |
| 15 | 13 / 16 ( 81.3) | 2 / 61 (  3.3) |
| 被験者ごとの最終投与量（mg） | | |
| 0 | 2 / 10 ( 20.0) | 0 / 2 (  0.0) |
| 2.5 | 9 / 9 (100.0) | |
| 5 | 13 / 18 ( 72.2) | 1 / 5 ( 20.0) |
| 7.5 | 3 / 3 (100.0) | |
| 10 | 20 / 22 ( 90.9) | 1 / 9 ( 11.1) |
| 12.5 | 1 / 1 (100.0) | |
| 15 | 12 / 15 ( 80.0) | 2 / 61 (  3.3) |
| 抗ONO-5163抗体の発現状況 | | |
| 陰性 | 60 / 76 ( 78.9) | - |
| 治験薬投与開始前から陽性 | 0 / 1 (  0.0) | - |
| 治験薬投与開始後に陽性 | | - |

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-8］

以上のサブグループ解析に加え，ONO-5163-[redacted] 試験では，主要評価項目「治験薬投与開始 85 日目における血清 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．検討する背景因子は，有効性評価項目に対するサブグループ解析で設定した項目（表 2.7.3.1-8）とした．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，背景因子，投与群と背景因子との交互作用を因子とした．背景因子が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 濃度及びシナカルセトの wash out の有無の場合は，背景因子は logistic 回帰分析には含めず，それぞれ投与群とスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，投与群とスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度及び投与群とシナカルセトの wash out の有無との交互作用を検定した．その結果，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［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-10］．

また，ONO-5163-[redacted] 試験では，主要評価項目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．検討する背景因子は，有効性評価項目に対するサブグループ解析で設定した項目（表 2.7.3.1-8）としたが，プラセボ群では抗 ONO-5163 抗体の測定は行わなかったため，「抗 ONO-5163 抗体の発現状況」を除く背景因子について調整解析を行った．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 の有無を因子とする logistic 回帰分析により算出した，調整なしのオッズ比［両側 95％信頼区間］は 152.1［19.2，1207.2］であり，統計学的に有意であった（$p<0.0001$）．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，背景因子を因子とする 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 $p<0.0001$）［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-11］．

### 2)　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（併合成績）のデータセットを用いた有効性の主要評価項目及び副次評価項目の併合解析では，表 2.7.3.1-9 に示した人口統計学的変数，患者特性，前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析を実施した．

#### (1)　血清 iPTH 濃度

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の主要評価項目「有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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」及び副次評価項目「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」の

いずれについても，サブグループを通して一貫して投与群間差が認められ，プラセボ群と比較して ONO-5163 群で高かった（主要評価項目について図 2.7.3.3-10 及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.2］；副次評価項目について図 2.7.3.3-11 及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.3］）．同様に，副次評価項目の「有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率」については，すべてのサブグループを通して，プラセボ群と比較して ONO-5163 群でベースラインからの低下が認められた（［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.9］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.38］）．

20120229 試験及び 20120230 試験の被験者の多くがベースライン時に活性型ビタミン D 製剤を使用していたことから（表 2.7.3.3-11），2.7.3.1.4 統計的手法に述べたように，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）のデータセットを用いて，主要評価項目及び副次評価項目に対して「治験中の活性型ビタミン D 製剤の使用」の有無によるサブグループ解析を実施した．その結果，「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」及び「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」のいずれの評価からも，「治験中の活性型ビタミン D 製剤の使用」の有無によらず，ONO-5163 が血清 iPTH 濃度を低下させるのに有効であることが示された（主要評価項目について［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.2］；副次評価項目について［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.3］）．

### (2) 血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の副次評価項目である「有効性評価期における平均血清 cCa 濃度，cCa×P，及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率」からは，サブグループを通して一貫して，プラセボ群と比較して ONO-5163 群でベースラインからの低下が認められ，サブグループ間で明らかな違いはなかった（血清 cCa 濃度について［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.10］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.39］；cCa×P について［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.11］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.40］；血清 P 濃度について［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.12］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.41］）．

ONO-5163 が高カルシウム血症を有する被験者における多様な血清 cCa 濃度を低下させる効果を評価するため，「ベースラインの血清 cCa 濃度」を 10.6 mg/dL 以下又は 10.6 mg/dL 超で分類して「有効性評価期における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率」のサブグループ解析を実施した．なお，10.6 mg/dL は 20120229 試験及び 20120230 試験で用いた

血清 cCa 濃度の基準範囲上限値であった．その結果，「ベースラインの血清 cCa 濃度」が 10.6 mg/dL 超又は 10.6 mg/dL 以下によらず，有効性評価期における平均血清 cCa 濃度のベースラインからの低下率は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群で大きかった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.10］．

同様に，ベースラインの高リン血症の有無により，ONO-5163 が平均血清 P 濃度を低下させる効果を検討するため，有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの変化を分析した．高リン血症は，20120229 試験及び 20120230 試験で用いた血清 P 濃度の基準範囲上限値（5.1 mg/dL）を超えることとした．その結果，「ベースラインの血清 P 濃度」が 5.1 mg/dL 超又は 5.1 mg/dL 以下によらず，有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの低下は，プラセボ群と比較して ONO-5163 群で大きかった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.12］．

更に，ONO-5163 は「治験中の活性型ビタミン D 製剤の使用」の有無によらず，血清 P 濃度を低下させた［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.12］．また，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の ONO-5163 群で，「有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの変化率」に対する「活性型ビタミン D 製剤の用量変更」の分類（減量，変更なし，増量）によるサブグループ解析を実施した［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.19］．分類は，1 週間に静脈内投与されたパリカルシトール等量の平均値に基づいて決定した．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の ONO-5163 群では，有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，活性型ビタミン D 製剤を減量した被験者［-12.48（4.05）%］では，用量を変更しなかった被験者［-8.99（1.95）%］又は増量した被験者［-6.60（1.79）%］よりも大きな低下を示した．この結果は，20120229 試験及び 20120230 試験の試験間で同様であった．

### 3)　20120360 試験

20120360 試験で，「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」若しくは「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」，又は「有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率」に対して，人口統計学的変数，ベースライン時の血清 iPTH 濃度，及びベースライン時の治療によるサブグループ解析の結果，サブグループを通して，サブグループと投与群との間に有意な交互作用は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 10.2.1，5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.84，5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.60］．また，「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，ベースライン時の血清 iPTH 濃度の分類

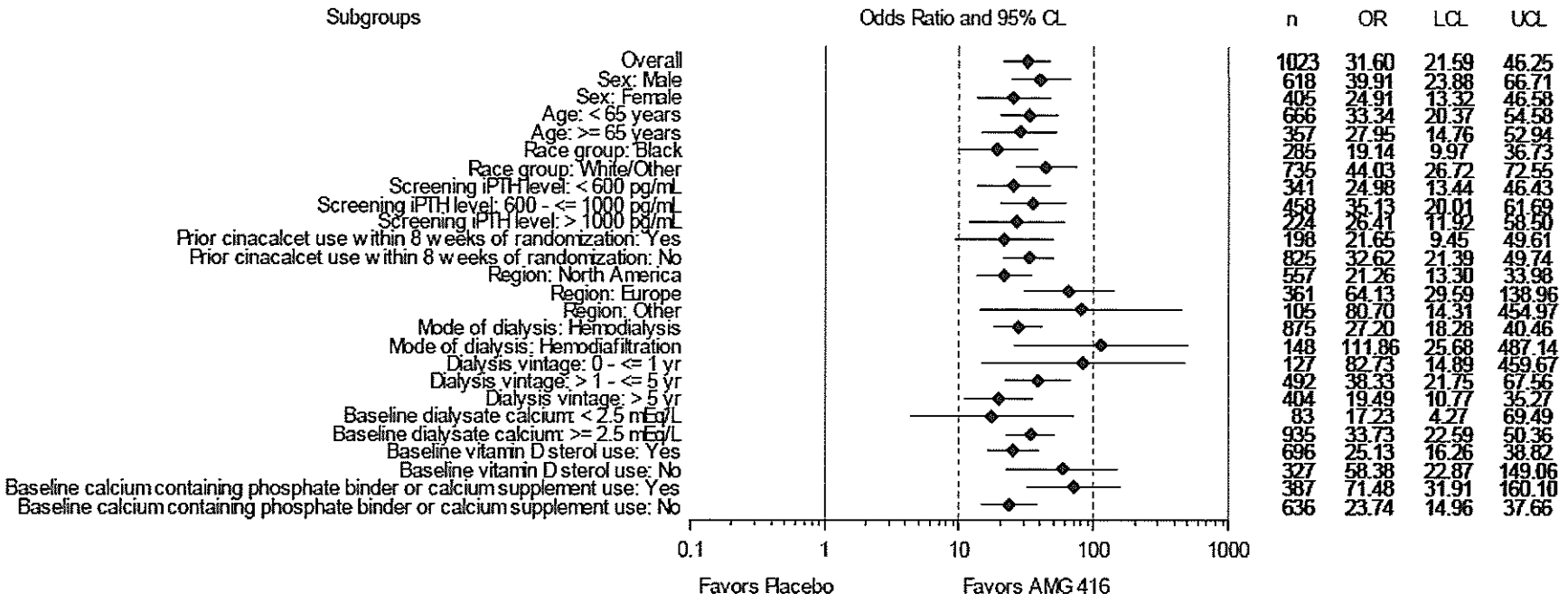
（600 pg/mL 未満，600～1000 pg/mL，1000 pg/mL 超）によらず，シナカルセト群よりも ONO-5163 群で高かった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.86］.

4) サブグループ解析のまとめ

以上，国内外の第Ⅲ相試験について主要評価項目及び副次評価項目に対するサブグループ解析の結果，ONO-5163 の有効性は，ベースラインの人口統計学的変数，SHPT の患者特性，及び併用薬の使用状況によらず，一貫して認められた．サブグループを通して再現性の高い ONO-5163 の効果が確認されたことから，ONO-5163 が広範な SHPT 患者で使用可能であることが示された．

**図 2.7.3.3-10　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のサブグループ別投与群間差［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**

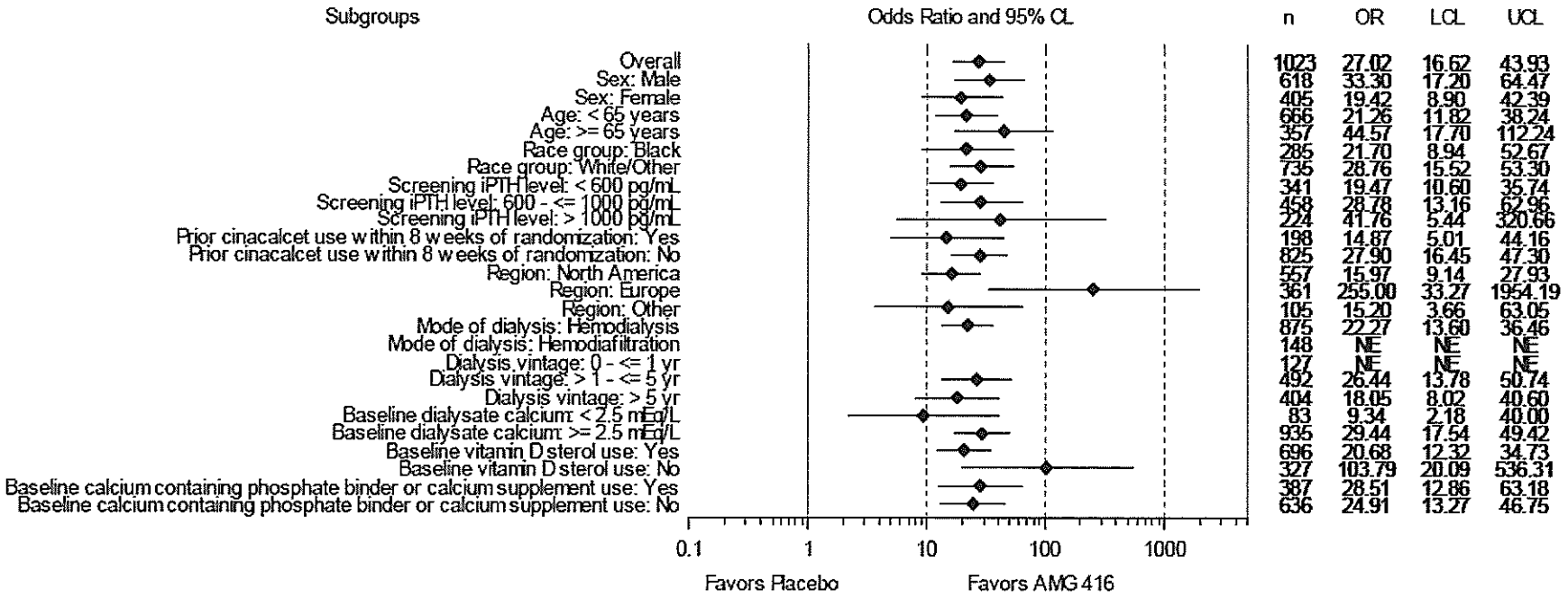



有効性評価期は，投与 20～27 週目と定義した．

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.36］

**図 2.7.3.3-11　有効性評価期の平均血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者割合のサブグループ別投与群間差［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**




This pool includes data from the two placebo-controlled studies 20120229 and 20120230.
Full analysis set: all randomized subjects in the pool.

Program:
Output: Source Data: adam.adlb

有効性評価期は，投与 20～27 週目と定義した．
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.37］

### 5) シナカルセトによる前治療を中止した被験者における ONO-5163 の有効性

シナカルセトによる前治療歴を有していた被験者は，国内第Ⅲ相試験では約 65%（ONO-5163-[redacted] 試験：ONO-5163 群 64.1%，プラセボ群 64.9%；ONO-5163-[redacted] 試験：65.4%），海外の 20120229 試験では約 40%（ONO-5163 群 40.6%，プラセボ群 42.9%），20120230 試験では約 50%（ONO-5163 群 53.7%，プラセボ群 48.5%），「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」ではおよそ 50%弱（ONO-5163 群 47.2%，プラセボ群 45.7%），20120360 試験では約 25%（ONO-5163 群 23.5%，シナカルセト群 26.8%）であった（表 2.7.3.3-5，［5.3.5.3（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.4］及び［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.6］）．シナカルセトの前治療歴の有無は，国内外の主要評価項目及び副次評価項目に対するサブグループ解析の層別因子の 1 つとしたが，2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較の 1）～4）に前述のとおり，有効性評価に与える明らかな影響は認められなかった．そこで更に，2.7.3.1.4 統計的手法に述べたように，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」のデータセットを用いて，シナカルセトによる前治療を「有効性の欠如」，「副作用又は不耐容」，又は「その他の理由」により中止した被験者における ONO-5163 の有効性をサブグループ解析により検討した．その結果，「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」及び「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，「シナカルセトによる前治療の主な中止理由」によらず，プラセボ群と比較して ONO-5163 群で高かった（それぞれ［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.2］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.3］）．また，有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P，及び血清 P 濃度は，「シナカルセトによる前治療の主な中止理由」によらず，プラセボ群と比較して ONO-5163 群でベースラインから低下した［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.9～Table 4.12］．

### 6) 20120231 試験（第Ⅲ相長期投与試験）への組入れの有無別の ONO-5163 の有効性

20120229 試験及び 20120230 試験から非盲検の 20120231 試験へ継続した被験者において ONO-5163 の有効性に違いが認められるかを検討するため，2.7.3.1.4 統計的手法に述べたように，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」のデータセットを用いて主要評価項目及び副次評価項目に対して「20120231 試験（海外第Ⅲ相長期投与試験）への組入れ」の有無によるサブグループ解析を実施した．その結果，予測されたとおり，20120229 試験及び 20120230 試験で臨床的に意味のある血清 iPTH 濃度の低下を示した被験者は，より高い頻度で 20120231 試験へ継続して組み入れられていた．「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」及び「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，「20120231 試験（海外第Ⅲ相長期投与試験）への組入れ」の有無によらず，プラセボ群よりも ONO-5163 群で高かった（それぞれ［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.2 ］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.3］）．ただし，これらの評価項目を達成した患者の割合に対する層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法によるオッズ比（ONO-5163 群：プラセボ群）は，20120231 試験へ継続して組み入れられた被験者のサブグループで，組み入れられなかった被験者のサブグループよりも高かった．また，有効性評価期における平均血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，及び cCa ×P は「20120231 試験（海外第Ⅲ相長期投与試験）への組入れ」の有無によらず，プラセボ群と比較して ONO-5163 群でベースラインから低下した（それぞれ［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.9］，［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.10］及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.11］）．反復測定データに対する混合効果モデルによる投与群間差の調整済み平均値は，20120231 試験へ継続して組み入れられた被験者のサブグループで，組み入れられなかった被験者のサブグループよりも大きかった．有効性評価期における平均血清 P 濃度のベースラインからの低下は，20120231 試験へ継続して組み入れられた被験者のサブグループではプラセボ群よりも ONO-5163 群で大きかったのに対して，20120231 試験へ組み入れられなかった被験者のサブグループでは ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.12］．

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SHPT 患者の治療では，生命予後の観点から，血清 P 濃度，血清 cCa 濃度，血清 PTH 濃度の順に優先して，管理目標値内に維持することが「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝の診療ガイドライン」[1] で推奨されており，CaSR 作動薬である ONO-5163 を SHPT の臨床的管理に用いる際には，個々の患者の血清 PTH 及び Ca 濃度の十分な観察のもと，用量調節を行う必要がある．ONO-5163 の開始用量を 1 回 5 mg とし，増量を行う場合は 4 週間以上の間隔をあけて 1 回 2.5～15 mg の範囲内で適宜用量を調節し，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートから投与する方法は，第Ⅲ相試験の結果から有効であることが示され，ONO-5163 の薬物動態／薬力学によって裏付けられている．ONO-5163 の投与により，PTH は用量依存的に低下した．開始用量，最大用量，投与頻度，投与経路を含む推奨用法・用量は，日本人と非日本人で一致している．

1) 開始用量

ONO-5163-[redacted] 試験の反復投与パートで，日本人の血液透析下の SHPT 患者を対象として，プラセボ，ONO-5163 2.5 mg 及び 5 mg を 4 週間反復投与したとき，投与終了時における投与開始前からの血清 iPTH 濃度の変化率の平均値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.25%（-33.4～32.7%），-26.25%（-53.2～18.0%）及び-45.65%（-69.6～-14.4%）であった［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-4］．用量 5 mg での血清 iPTH 濃度の低下効果は用量 2.5 mg を上回っていたこと，また，用量 5 mg において，薬理作用に起因する血清 cCa 濃度の過度な低下を含めて安全性に問題がなく，忍容性が確認されたことから，日本人の血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅲ相試験での開始用量を 5 mg と設定した．

ONO-5163-[redacted] 試験の ONO-5163 群では，最初に増量の可否を判断した投与 5 週目までに血清 iPTH 濃度の経時的な低下が認められ，治験薬投与開始 29 日目透析前（最初の増量前）に ONO-5163 群で血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者は 22.4%，ベースラインから 30%以上低下した患者は 46.1%であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-1］．一方で，投与 5 週目までに血清 iPTH 若しくは cCa 濃度の低下又は有害事象発現により減量又は休薬が必要と判断され，治験薬投与開始 29 日目の投与量が 0 mg 又は 2.5 mg であった被験者は 10%未満（それぞれ 6.6%及び 2.6%）であった［表 2.7.4.1-10］．ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬投与開始 29 日目透析前（最初の増量前）に血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者は 45.5%，ベースラインから 30%以上低下した患者は 57.7%であり［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1］，一方で，治験薬投与開始 29 日目の投与量が 0 mg 又は 2.5 mg であった被験者は 10%未満（それぞれ 5.3%及び 1.1%）であった［表 2.7.4.1-17］．これらの有効性及び安全性の結果から，開始用量 5 mg は妥当と考えられた．

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験でも，最初に増量の可否を判断した投与 5 週目に 5 mg を維持又は増量した被験者が約 90%であったことから，開始用量 5 mg は妥当と確認された［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-5.2，総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 14-5.2］．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）及び 20120360 試験で，投与 4 週目（最初の増量前）に ONO-5163 群で血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者は，約 35%であった（図 2.7.3.4-1 及び図 2.7.3.4-2）．

2) 投与頻度及び増量間隔

血漿中の ONO-5163 は，透析により効率よく除去されることから，透析終了時の週 3 回投与を投与頻度として選択した．日本人 SHPT 患者において，血漿中 ONO-5163 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（［2.7.2.2.3.1 SHPT を伴う

血液透析下の CKD 患者を対象とした日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted]）］及び 2.7.3.2.3 1) ONO-5163-[redacted] 試験（国内第Ⅰ／Ⅱ相試験）），国内の第Ⅲ相試験では 4 週ごとに増量判定した．国内外の第Ⅲ相試験で，増量間隔を 4 週間としたことにより有効性が確認され，安全性上の問題は生じなかった．

3)　最大用量

ONO-5163-[redacted] 試験の漸増反復投与パートで，開始用量を 5 mg，最大用量を 15 mg とし，用量調節基準に従って 12 週間漸増反復投与したときの最終投与量の分布は，0 mg が 1/22 名（4.5%），2.5 mg が 0/22 名，5 mg が 8/22 名（36.4%），7.5 mg が 1/22 名（4.5%），10 mg が 8/22 名（36.4%），12.5 mg が 0/22 名，15 mg が 4/22 名（18.2%）であった［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.1-15］．また，最大投与量ごとの投与終了時の血清 iPTH 濃度の変化率の平均値（最小値～最大値）は，5 mg で-57.79%（-92.3～-20.9%），10 mg で-61.55%（-87.4～-28.9%），15 mg で-57.99%（-75.4～-41.6%）であった．一方，最大投与量ごとの投与終了時の血清 iPTH 濃度の変化量の平均値（最小値～最大値）は 5 mg で-226.1 pg/mL（-372～-47 pg/mL），10 mg で-362.5 pg/mL（-666～-95 pg/mL），15 mg で-412.4 pg/mL（-571～-283 pg/mL）であったこと，また，最大投与量が 15 mg の被験者 5 名のうち 2 名（40.0%）では投与終了時の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL となったことから，増量による効果の上乗せが確認された［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-8］．また，15 mg へ増量した被験者 5 名のうち 4 名（80%）で安全性に問題なく，治験薬の投与が完了した．なお，15 mg へ増量後に減量した被験者が 1 名認められたが，その理由は血中カルシウム減少であり，有害事象として報告された．この血中カルシウム減少は，治験薬の減量及び処置（カルシウム含有リン吸着剤の投与）により回復した［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.5.1-3，表 16.2.7.2-3，表 16.2.4.2-3］．以上のことから，日本人における最大用量として 15 mg を設定することは妥当であると判断した．

ONO-5163-[redacted] 試験の ONO-5163 群では，最大用量が 15 mg の被験者 16 名のうち 7 名（43.8%）で治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL となった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-7］．ONO-5163-[redacted] 試験では，最大用量が 15 mg の被験者 25 名のうち 19 名（76.0%）で治験薬投与開始 365 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL となった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.2-1］．

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の 20120229 試験及び 20120230 試験でも，それぞれ約 18% 及び約 23%の被験者が，血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下とすることを目標として最終の増量の可否を判断した投与 17 週目までに最大用量である 15 mg へ増量したことから［総括報

告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-5.2，総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 14-5.2］，被験者ごとに適切な用量を選択するために，最大用量 15 mg の必要性が示された．

4） 増量幅

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，増量幅を 5 mg とし，増量間隔を 4 週間に設定して試験を実施した結果，安全性に大きな問題は生じなかった．ただし，これらの試験では減量基準（表 2.7.3.1-4）に該当した場合には減量前の用量から，原則，2.5 mg 減量することとしたところ，ONO-5163 の投与量が 7.5 mg 及び 12.5 mg であった被験者は，ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬投与開始 82 日目（最終投与時）にそれぞれ 4.1%（3/74 名）及び 1.4%（1/74 名）であり［表 2.7.4.1-10］，ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬投与開始 362 日目（最終投与時）にそれぞれ 6.9%（11/160 名）及び 1.9%（3/160 名）であった［表 2.7.4.1-17］．このことから，血清 iPTH 濃度を管理目標値まで低下させるために開始用量 5 mg よりも高用量の投与を必要とした一方で，血清 iPTH 若しくは cCa 濃度の低下又は有害事象発現のため減量による用量調節を必要とした被験者が存在した．したがって，2.5 mg 増量の選択肢も必要と考えられる．

なお，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験では，増量幅を 2.5 mg 又は 5 mg と設定したことにより，有効性及び安全性上適切に管理された．

5） 用量範囲

ONO-5163-[redacted] 試験の治験薬投与開始 82 日目（最終投与時）の投与量の分布は，0 mg が 10.8%（8/74 名），2.5 mg が 12.2%（9/74 名），5 mg が 23.0%（17/74 名），7.5 mg が 4.1%（3/74 名），10 mg が 28.4%（21/74 名），12.5 mg が 1.4%（1/74 名），15 mg が 20.3%（15/74 名）であった［表 2.7.4.1-10］．ONO-5163-[redacted] 試験の治験薬投与開始 362 日目（最終投与時）の投与量の分布は 0 mg が 13.8%（22/160 名），2.5 mg が 35.6%（57/160 名），5 mg が 18.1%（29/160 名），7.5 mg が 6.9%（11/160 名），10 mg が 11.3%（18/160 名），12.5 mg が 1.9%（3/160 名），15 mg が 12.5%（20/160 名）であった［表 2.7.4.1-17］．以上の結果から，被験者ごとに血清 iPTH 及び cCa 濃度によって投与量が選択されたことが確認された．

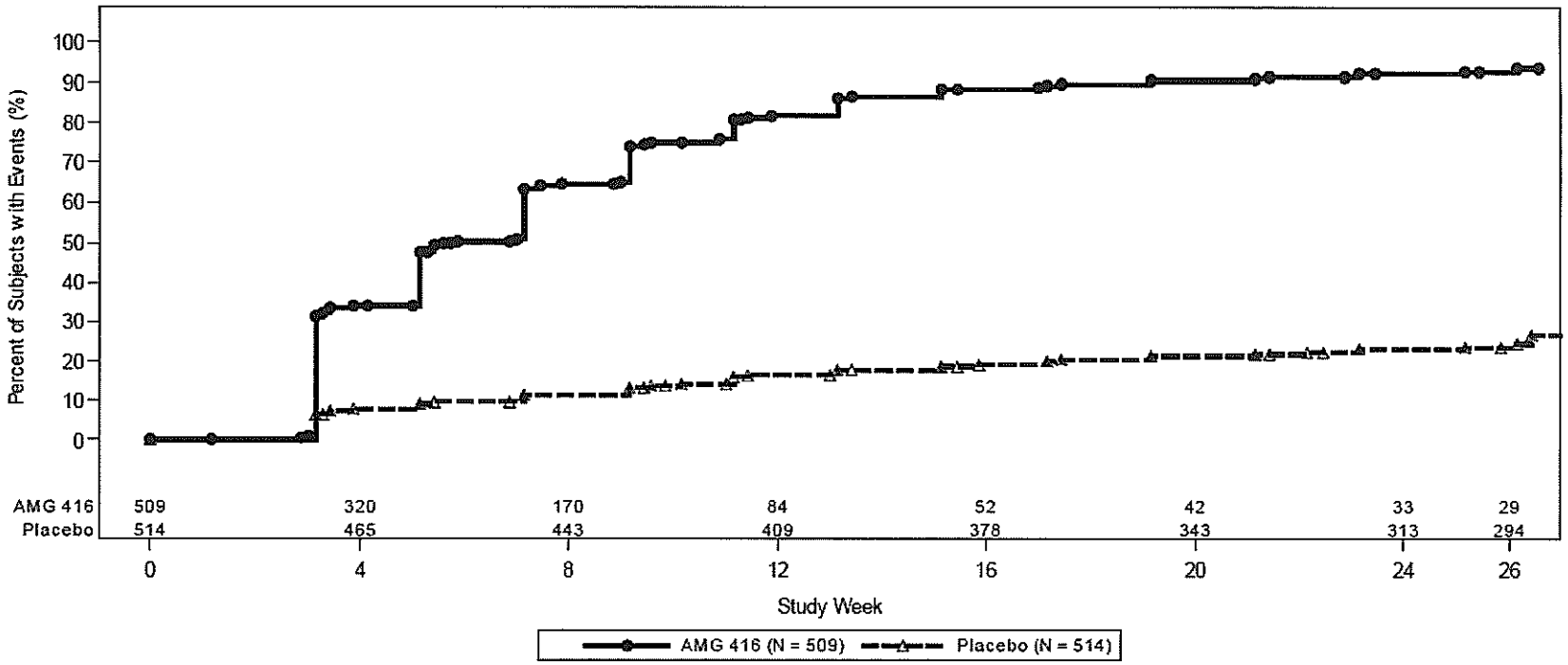
海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の 20120229 試験及び 20120230 試験の有効性評価期での最終投与量の分布は試験間で同様であり，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）では，0 mg が 20.5%（103/503 名），2.5 mg が 12.3%（62/503 名），5 mg が 14.1%（71/503 名），7.5 mg が 9.3%（47/503 名），10 mg が 13.9%（70/503 名），12.5 mg が 5.2%（26/503 名），15 mg が 13.1%（66/503 名）であった［表 2.7.4.1-12］．海外第Ⅲ相長期投与試験である

20120231 試験の投与 52 週目の投与量の分布は，0 mg が 12.9%（89/690 名），2.5 mg が 21.3%（147/690 名），5 mg が 23.5%（162/690 名），7.5 mg が 12.9%（89/690 名），10 mg が 10.3%（71/690 名），12.5 mg が 6.1%（42/690 名），15 mg が 12.6%（87/690 名）であった［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-5.2］．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び海外第Ⅲ相長期投与試験の結果からも，被験者ごとに血清 iPTH 及び cCa 濃度によって投与量が選択されたことが確認された．

以上，国内外の第Ⅲ相試験で用いた，ONO-5163 の開始用量を 1 回 5 mg とし，用量調節基準にしたがって 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，安全性及び有効性が示された［2.7.4 臨床的安全性］．

**図 2.7.3.4-1　Kaplan-Meier 解析による血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下するまでの時間［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**



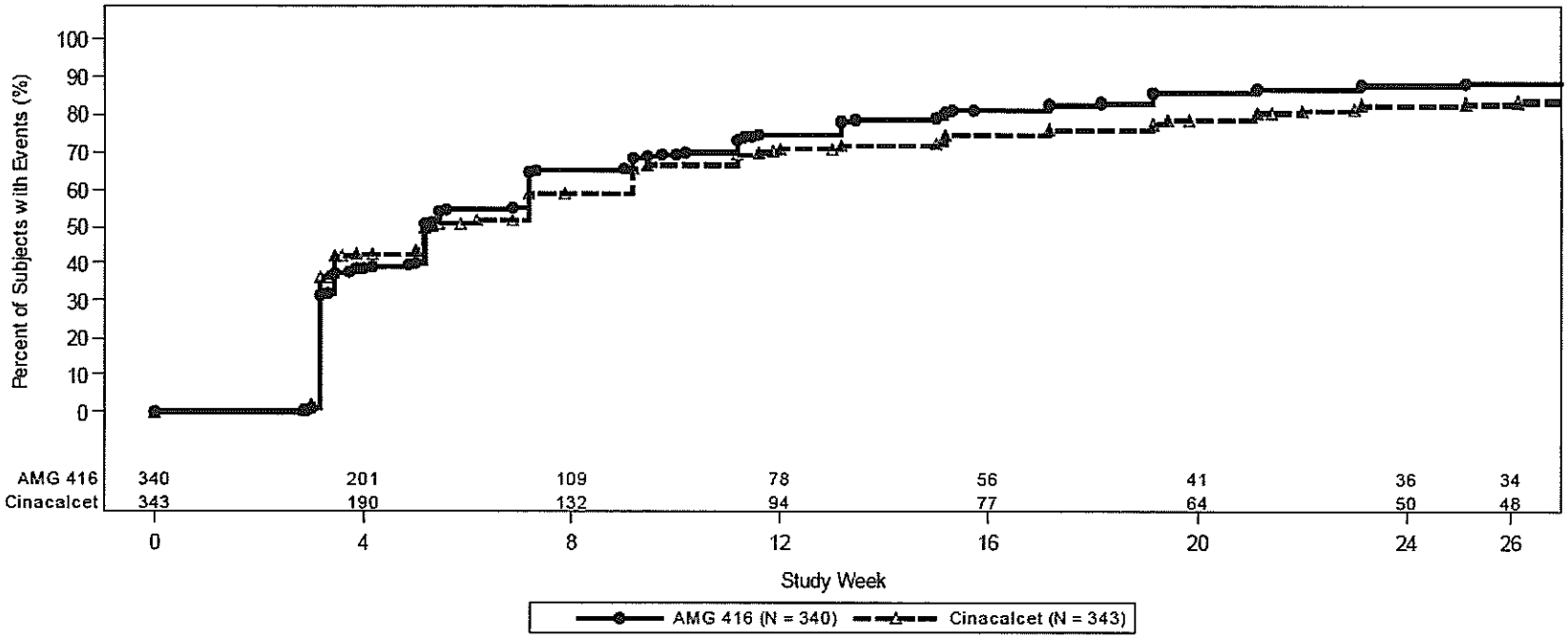

Rolling averages of 3 iPTH values instead of single time point values were used.

Program:
Output: Source Data: adam.adtte

AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.56］

**図 2.7.3.4-2　Kaplan-Meier 解析による血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下するまでの時間（20120360 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




Rolling averages of 3 iPTH values instead of single time point values were used
Full analysis set: all randomized subjects

Program:
Output: Source Data: adam.adtte

AMG 416 = ONO-5163
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.59］

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

#### 2.7.3.5.1 効果の持続

ONO-5163 を最長 12 週間投与したときの有効性をプラセボ対照により評価した ONO-5163-[redacted] 試験の成績は，2.7.3.2 個々の試験結果の要約及び 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した．ONO-5163 を 26 週間投与したときの有効性をプラセボ対照により評価した 20120229 試験及び 20120230 試験の 2 試験並びにシナカルセト対照により評価した 20120360 試験の成績は，2.7.3.2 個々の試験結果の要約に示した．ONO-5163 を長期投与したときの有効性は，2.7.3.1.4.3 ONO-5163 の長期投与時の有効性を検討した試験に示したとおり，国内第Ⅲ相長期投与試験である ONO-5163-[redacted] 試験（曝露期間：最長 363 日）及び海外第Ⅲ相長期投与試験である 20120231 試験（曝露期間：最長 383 日；親試験での曝露期間を含まない）の 2 試験，並びに「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」（曝露期間：最長 78 週）及び「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」（曝露期間：最長 118 週）の 2 つの併合データセットで評価した．

ONO-5163-[redacted] 試験の治験薬投与開始 365 日目までの血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P について，実測値（平均値）の経時推移をそれぞれ図 2.7.3.5-1，図 2.7.3.5-3，図 2.7.3.5-5 及び図 2.7.3.5-7 に，ベースラインからの変化率（平均値）の経時推移をそれぞれ図 2.7.3.5-2，図 2.7.3.5-4，図 2.7.3.5-6 及び図 2.7.3.5-8 に示した．治験薬投与開始 85 日目，169 日目及び 365 日目における血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.5-1 に示した．

血清 iPTH 濃度の実測値［平均値±標準偏差（中央値）］は徐々に低下し，治験薬投与開始 1 日目に 472.5±248.8 pg/mL（406.5 pg/mL）であったのに対して，85 日目に 162.8±157.4 pg/mL（113.0 pg/mL），169 日目に 160.8±114.9 pg/mL（124.5 pg/mL），365 日目に 157.0±130.5 pg/mL（135.0 pg/mL）であった（図 2.7.3.5-1 及び表 2.7.3.5-1）．血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合［両側 95%信頼区間］は徐々に上昇し，治験薬投与開始 85 日目に 60.5%［52.8%，67.7%］であり，169 日目に 73.8%［66.6%，80.2%］，365 日目に 87.5%［81.4%，92.2%］であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1］．また，血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は徐々に大きくなり，治験薬投与開始 85 日目に-65.25%であった．治験薬投与開始 169 日目には-60.67%，365 日目には-62.22%であった（図 2.7.3.5-2 及び表 2.7.3.5-1）．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［両側 95%信頼区間］は，治験薬投与開始 85 日目に 94.9%［90.6%，97.6%］，169 日目に 89.5%［84.0%，93.7%］，365 日目に 90.6%［85.0%，94.7%］であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1］．血清 iPTH 濃度低下作用に長期投与による効果の減弱は認められなかった．

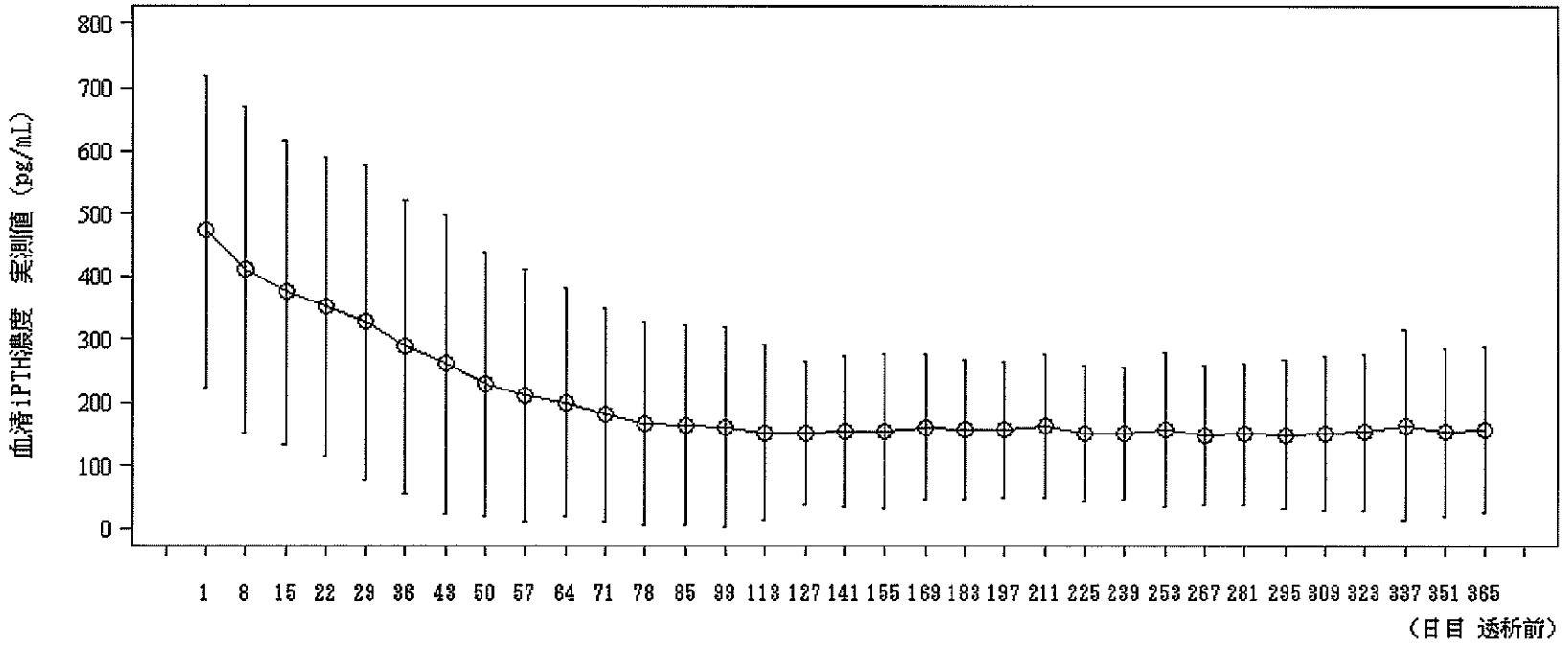
2.7.3 臨床的有効性
エテルカルセチド塩酸塩

血清 cCa 濃度の実測値（平均値±標準偏差）は治験薬投与開始 1 日目の 9.49±0.66 mg/dL から徐々に低下し，29 日目に最低値 8.45±0.67 mg/dL を示した後，徐々に上昇し，85 日目に 8.85±0.74 mg/dL，169 日目に 9.06±0.71 mg/dL であった．治験薬投与開始 365 日目には 8.94±0.68 mg/dL で，ベースラインよりも低値を示した（図 2.7.3.5-3，表 2.7.3.5-1 及び［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 14.2.1-1］）．血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は，治験薬投与開始 29 日目に最大となり-10.86%を示した後，85 日目に-6.55%，169 日目に-4.37%，365 日目に-5.46%であった（図 2.7.3.5-4，表 2.7.3.5-1 及び［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 14.2.1-1］）．

血清 P 濃度の実測値（平均値±標準偏差）は治験薬投与開始 1 日目の 5.92±1.32 mg/dL から徐々に低下し，85 日目に 5.21±1.30 mg/dL であった．治験薬投与開始 169 日目には 5.32±1.27 mg/dL であった．治験薬投与開始 365 日目には 5.49±1.37 mg/dL で，ベースラインよりも低値を示した（図 2.7.3.5-5 及び表 2.7.3.5-1）．血清 P 濃度のベースラインからの変化率（平均値）は，治験薬投与開始 85 日目に-9.60%，169 日目に-6.59%，365 日目に-2.88%であった（図 2.7.3.5-6 及び表 2.7.3.5-1）．

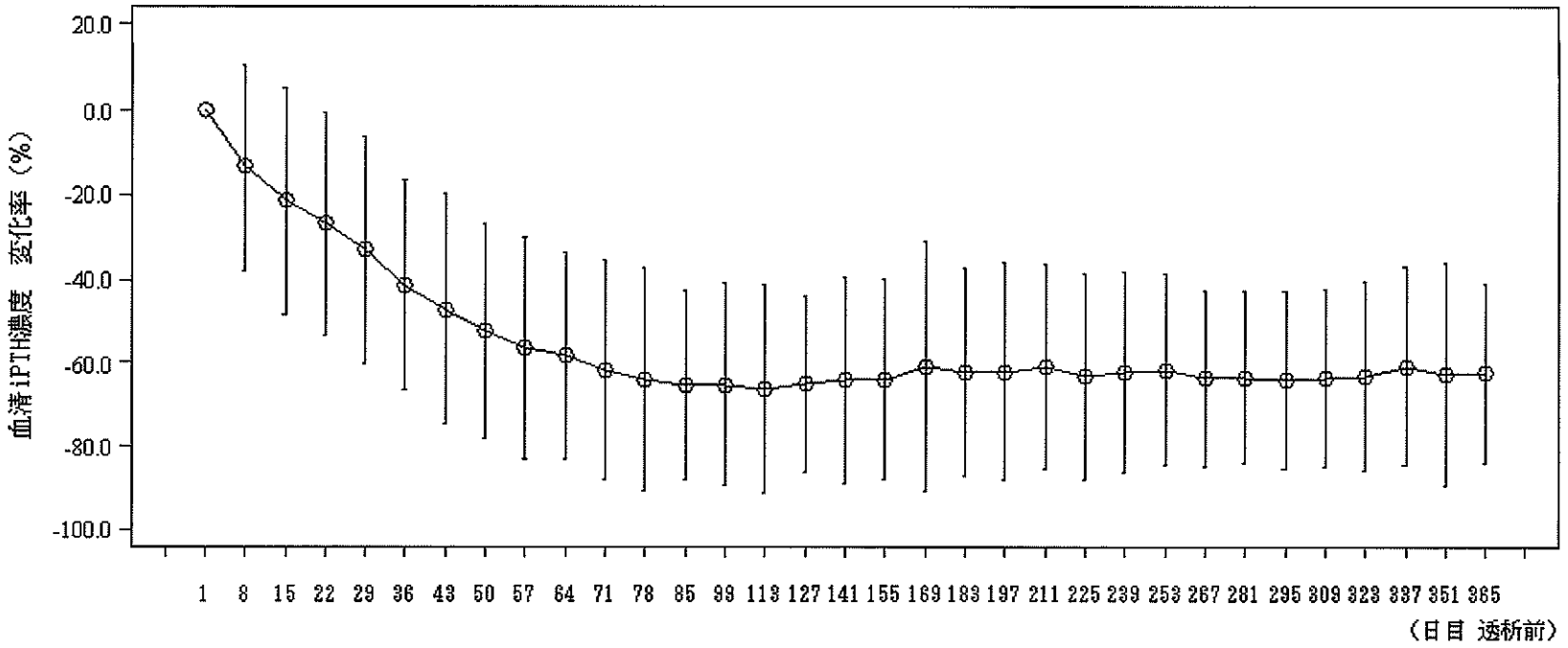
cCa×P の実測値（平均値±標準偏差）は治験薬投与開始 1 日目の 56.182±13.128 $mg^2/dL^2$ から徐々に低下し，85 日目に 46.100±12.388 $mg^2/dL^2$ であった．治験薬投与開始 169 日目には 48.145±12.152 $mg^2/dL^2$ であった．治験薬投与開始 365 日目には 48.929±11.713 $mg^2/dL^2$ で，ベースラインよりも低値を示した（図 2.7.3.5-7 及び表 2.7.3.5-1）．cCa×P のベースラインからの変化率（平均値）は，治験薬投与開始 85 日目に-15.33%，169 日目に-10.34%，365 日目に-8.48%であった（図 2.7.3.5-8 及び表 2.7.3.5-1）．

**図 2.7.3.5-1　血清 iPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**



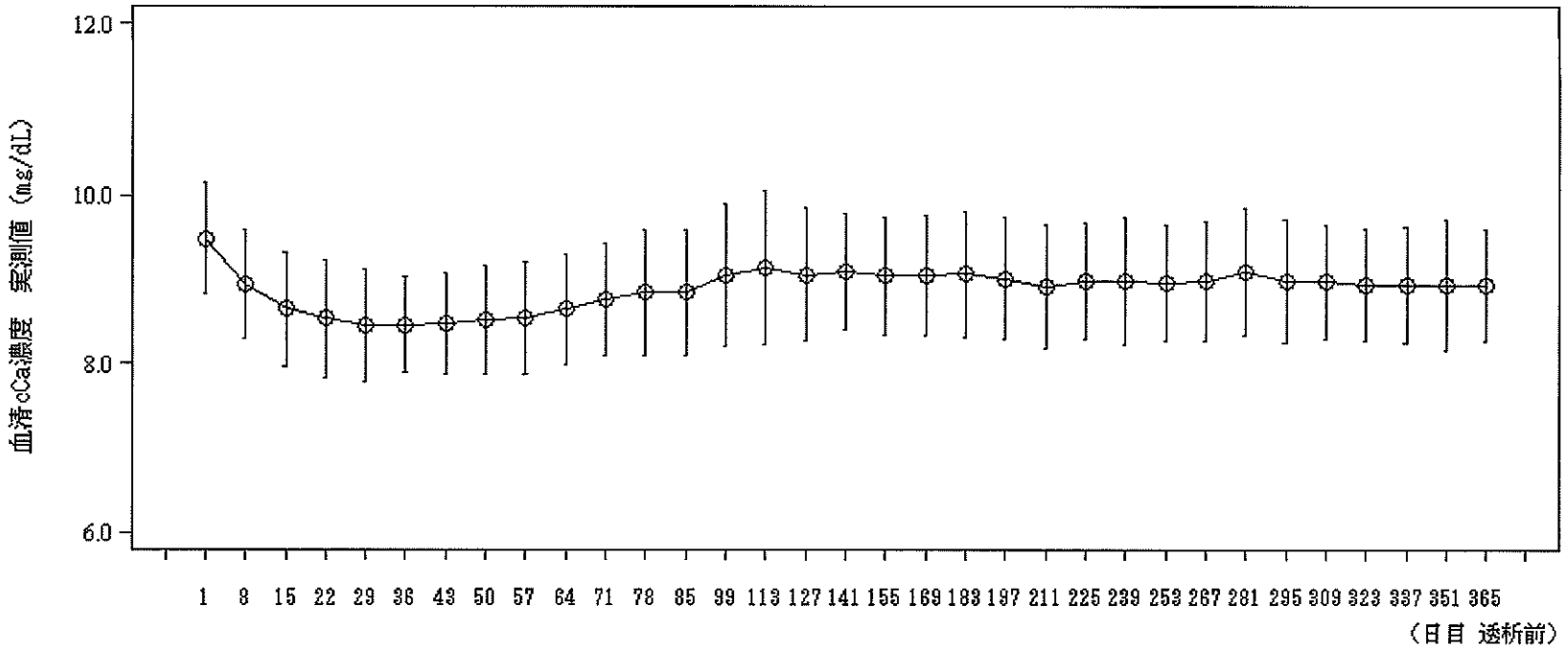

iPTH = intact parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.1-1］

**図 2.7.3.5-2　血清 iPTH 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**



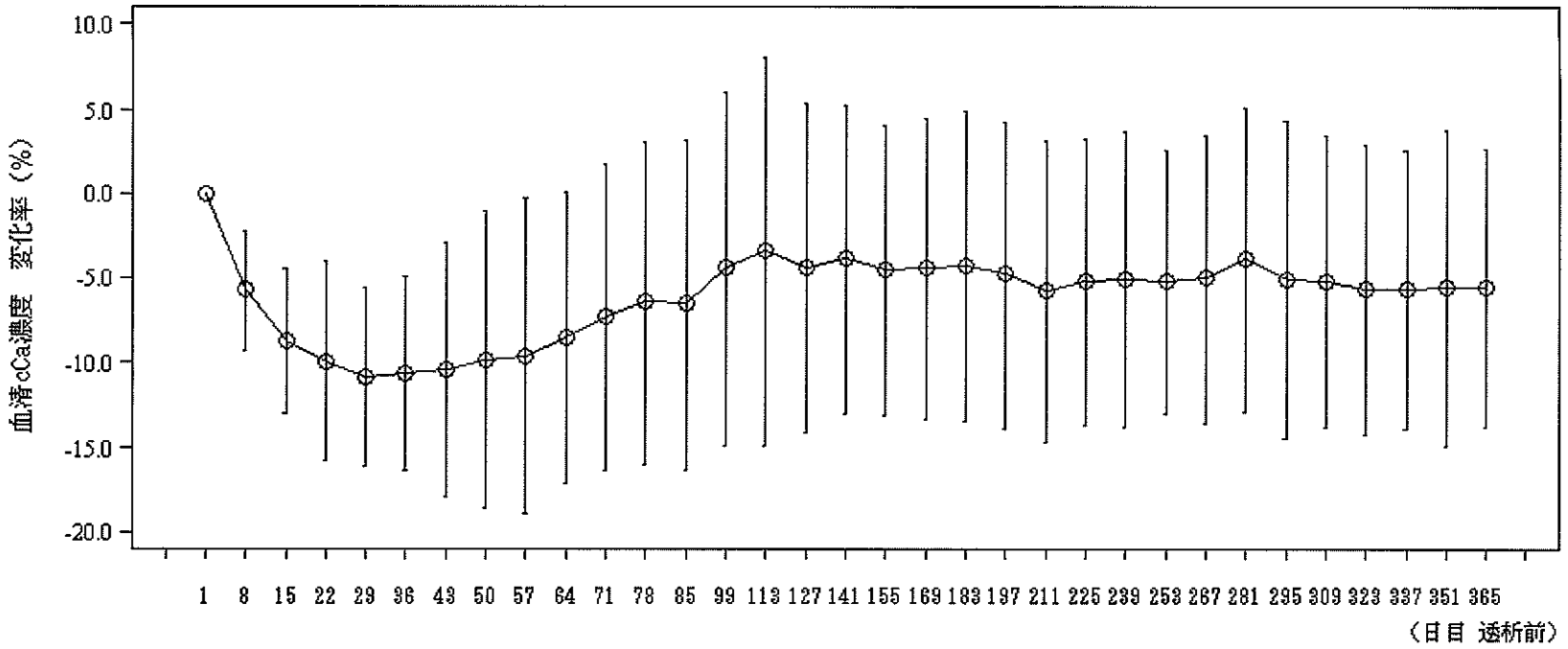

iPTH = intact parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.1-3］

**図 2.7.3.5-3　血清 cCa 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**



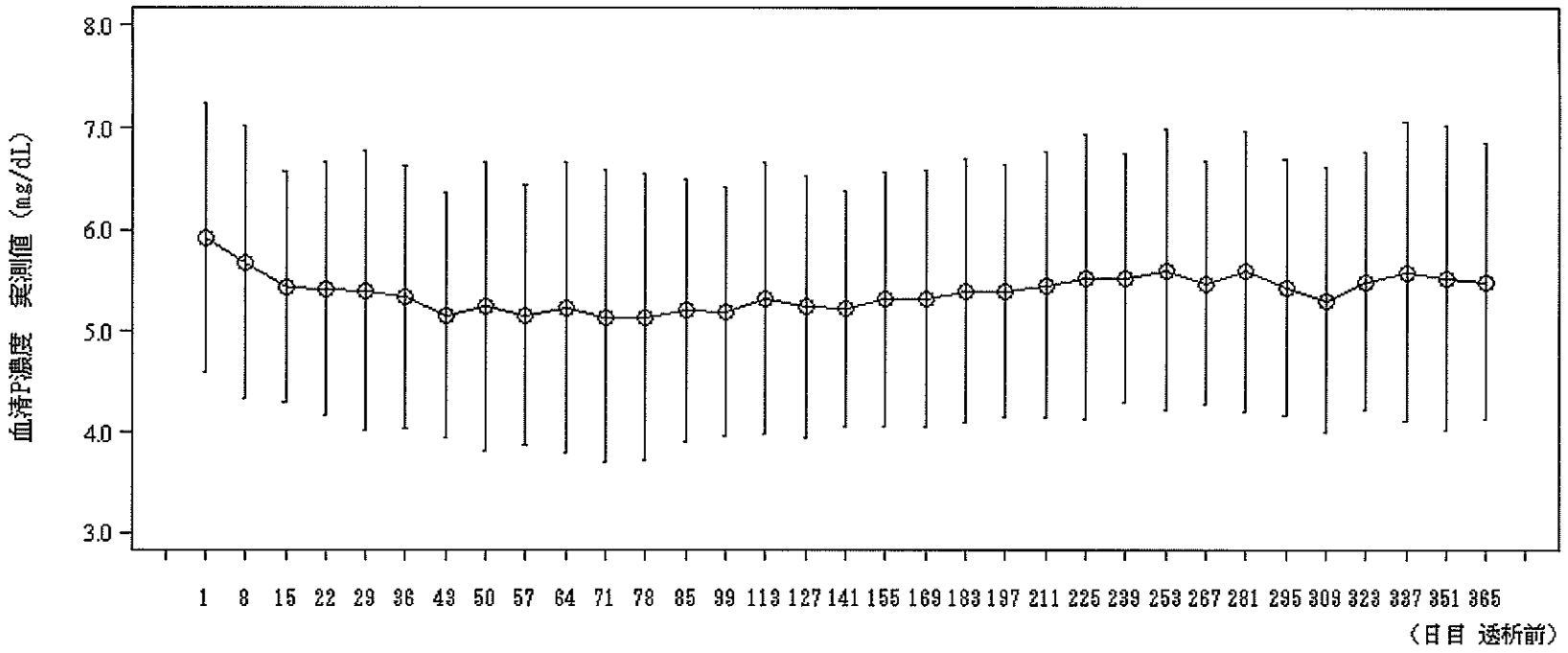

cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.1-2］

**図 2.7.3.5-4　血清 cCa 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**



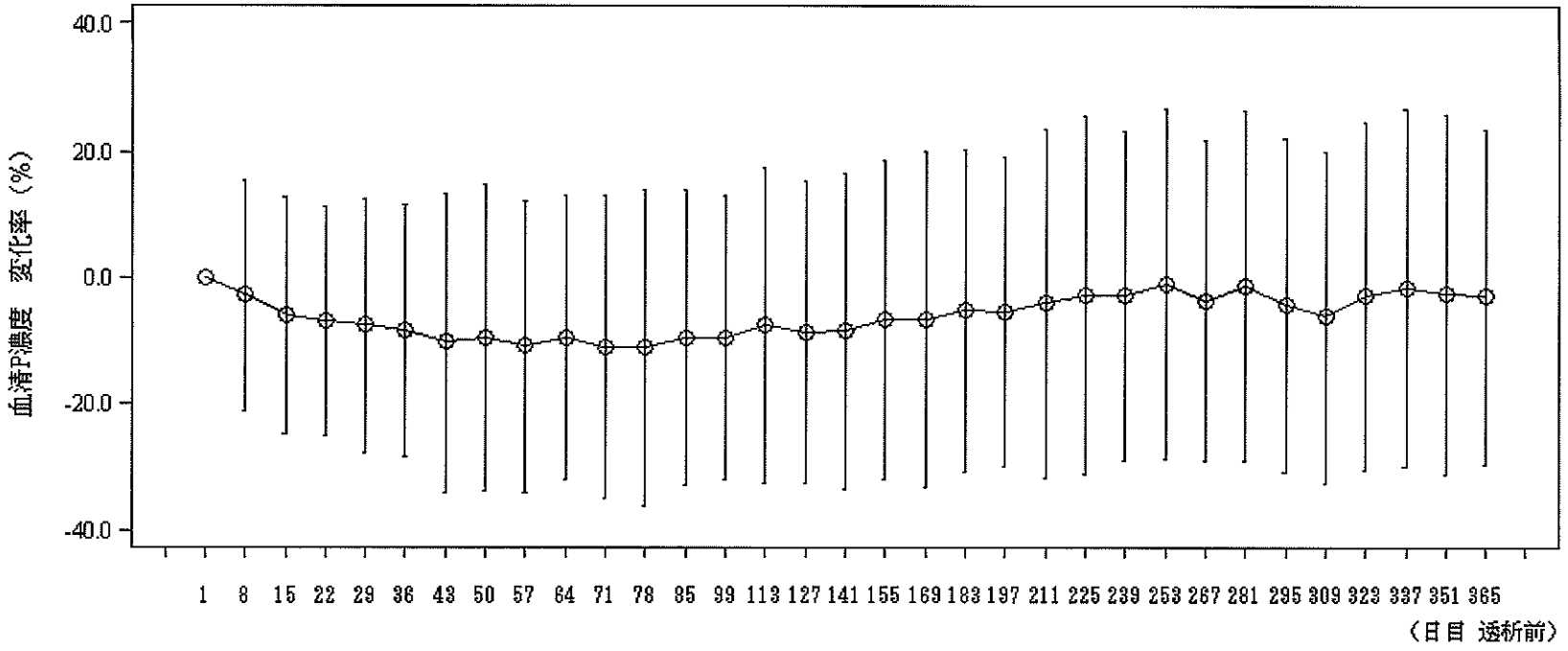

cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.1-6］

**図 2.7.3.5-5　血清 P 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**



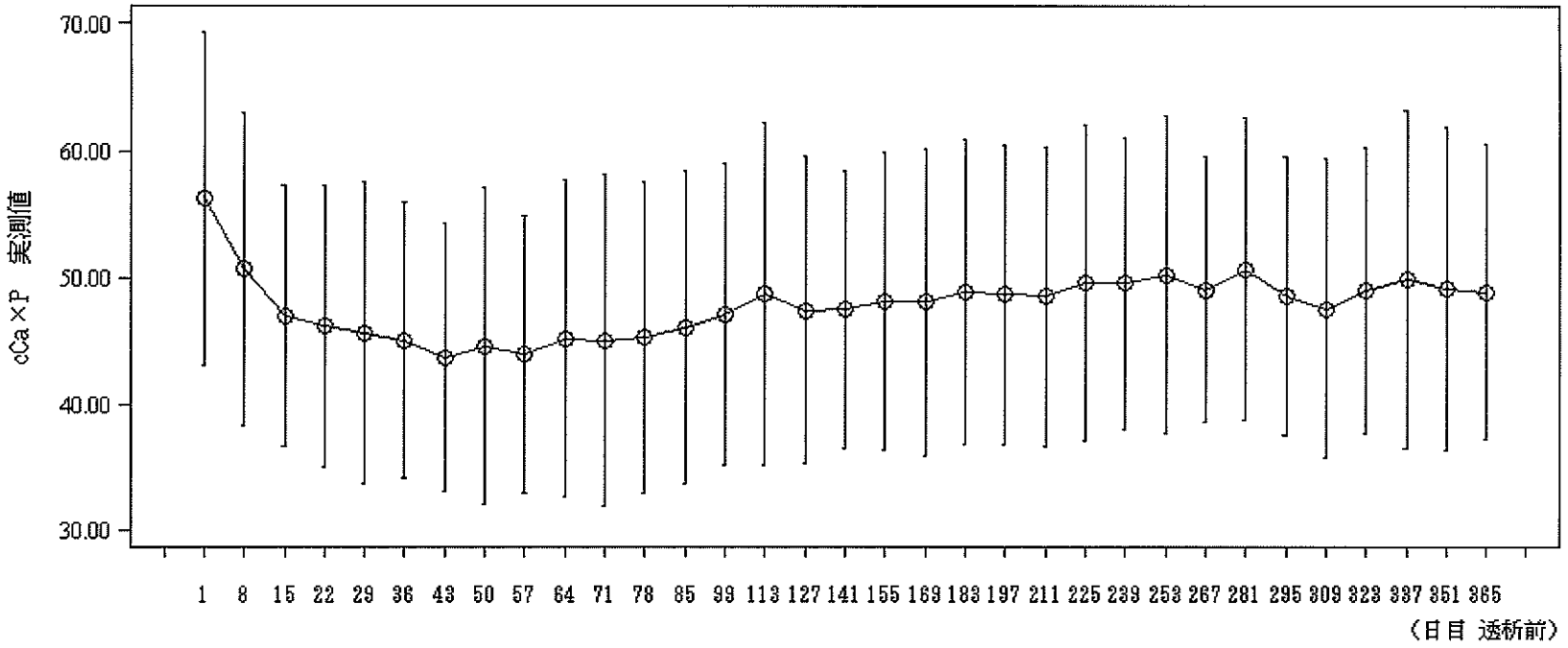

P = phosphorus
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.1-3］

**図 2.7.3.5-6　血清 P 濃度（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**



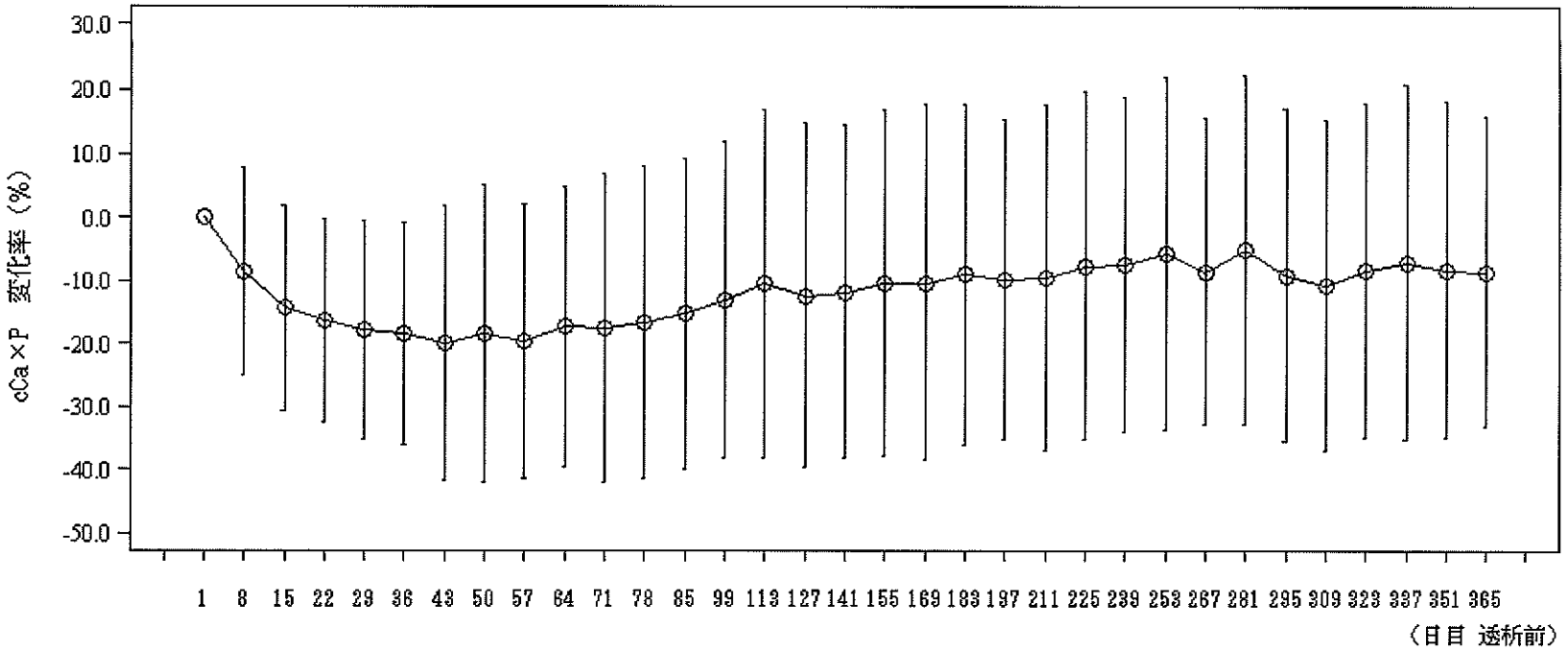

P = phosphorus
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.1-9］

**図 2.7.3.5-7　cCa×P（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




cCa×P = corrected calcium-phosphorus product
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 11.4.1.1-4］

**図 2.7.3.5-8　cCa×P（変化率，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




cCa×P = corrected calcium-phosphorus product
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 14.2.1-12］

**表 2.7.3.5-1　治験薬投与開始 85 日目，169 日目及び 365 日目における血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| | 対象者数 | 血清 iPTH 濃度 | | 血清 cCa 濃度 | | 血清 P 濃度 | | cCa×P | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 実測値 [a] (pg/mL) | 変化率 [b] (%) | 実測値 [a] (mg/dL) | 変化率 [b] (%) | 実測値 [a] (mg/dL) | 変化率 [b] (%) | 実測値 [a] ($mg^2/dL^2$) | 変化率 [b] (%) |
| 1 日目<br>透析前 | 190 | 472.5 ± 248.8<br>( 406.5 ) | — | 9.49 ± 0.66<br>( 9.40 ) | — | 5.92 ± 1.32<br>( 5.70 ) | — | 56.182 ± 13.128<br>( 54.425 ) | — |
| 85 日目<br>透析前 | 177 | 162.8 ± 157.4<br>( 113.0 ) | -65.25 ± 23.00<br>[ -68.66, -61.84 ] | 8.85 ± 0.74<br>( 8.70 ) | -6.55 ± 9.76<br>[ -8.00, -5.10 ] | 5.21 ± 1.30<br>( 5.20 ) | -9.60 ± 23.44<br>[ -13.08, -6.12 ] | 46.100 ± 12.388<br>( 45.000 ) | -15.33 ± 24.58<br>[ -18.97, -11.68 ] |
| 169 日目<br>透析前 | 172 | 160.8 ± 114.9<br>( 124.5 ) | -60.67 ± 30.09<br>[ -65.20, -56.15 ] | 9.06 ± 0.71<br>( 9.00 ) | -4.37 ± 8.92<br>[ -5.71, -3.03 ] | 5.32 ± 1.27<br>( 5.20 ) | -6.59 ± 26.68<br>[ -10.61, -2.58 ] | 48.145 ± 12.152<br>( 46.920 ) | -10.34 ± 28.18<br>[ -14.58, -6.10 ] |
| 365 日目<br>透析前 | 160 | 157.0 ± 130.5<br>( 135.0 ) | -62.22 ± 21.74<br>[ -65.61, -58.83 ] | 8.94 ± 0.68<br>( 8.90 ) | -5.46 ± 8.27<br>[ -6.75, -4.17 ] | 5.49 ± 1.37<br>( 5.30 ) | -2.88 ± 26.70<br>[ -7.05, 1.29 ] | 48.929 ± 11.713<br>( 48.030 ) | -8.48 ± 24.71<br>[ -12.34, -4.63 ] |

— = 該当せず

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

a)　上段：平均値±標準偏差，下段：( 中央値 )

b)　上段：平均値±標準偏差，下段：[ 両側 95%信頼区間 ]

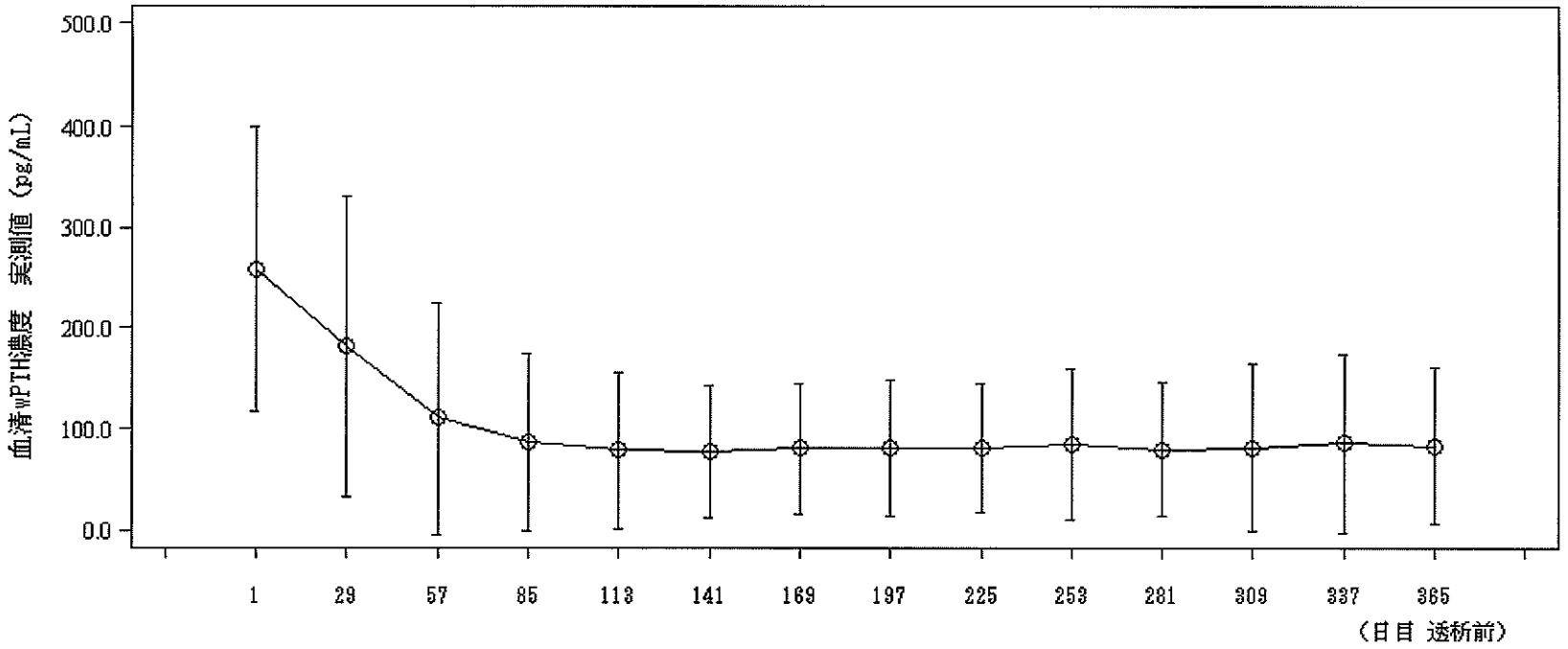
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.1-1 改変］

ONO-5163-[redacted] 試験の探索的評価項目について，血清 wPTH 濃度，iFGF-23（対数変換値），BAP，TRACP-5b 及び 1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値（平均値）の経時推移をそれぞれ図 2.7.3.5-9，図 2.7.3.5-10，図 2.7.3.5-11，図 2.7.3.5-12 及び図 2.7.3.5-13 に示した．治験薬投与開始 85 日目，169 日目及び 365 日目における探索的評価項目の実測値及びベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3.5-2 に示した．

血清 wPTH 濃度及び TRACP-5b の実測値（平均値）には，ベースラインからの低下が認められ，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．BAP の実測値（平均値）には一過性の上昇が認められたが，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．iFGF-23（対数変換値）の実測値（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が，治験薬投与開始 365 日目ではベースラインよりも低値を示した．

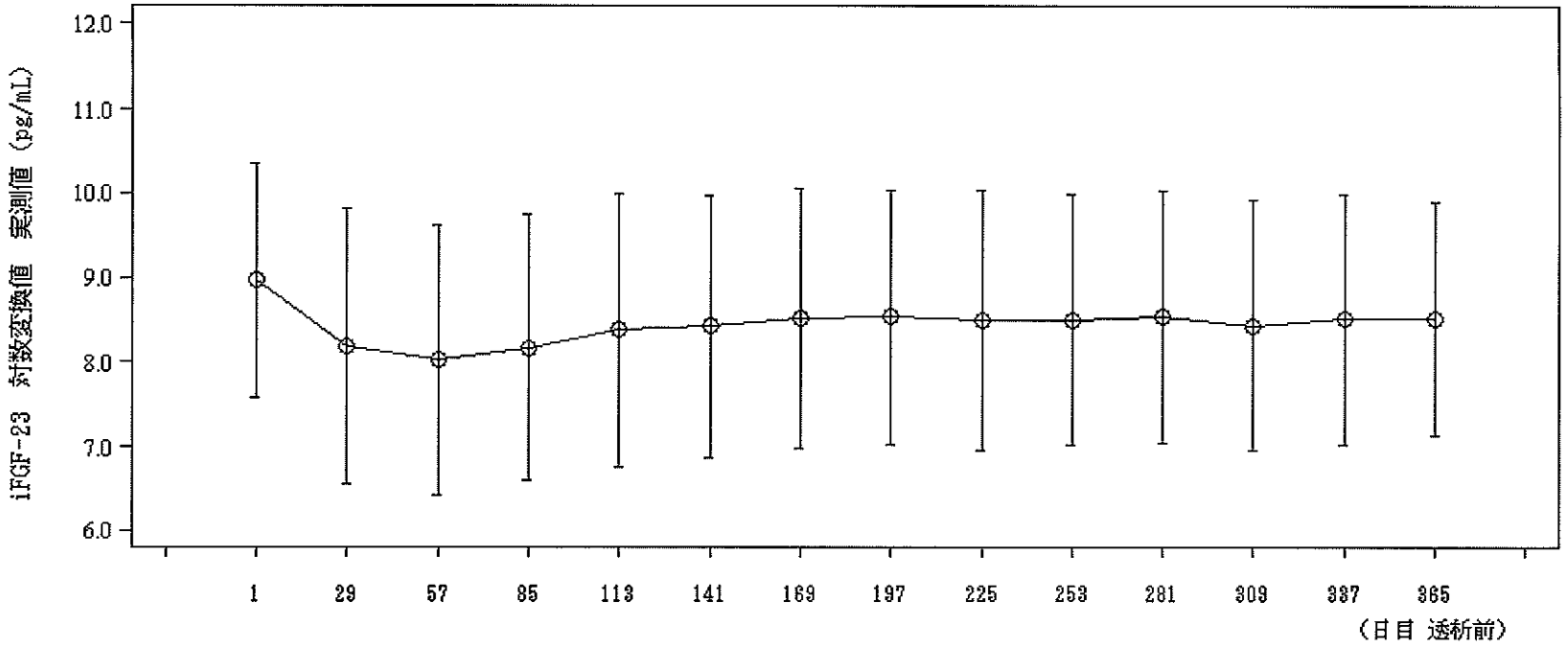
1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値（平均値）には，大きな変化は認められなかった．

**図 2.7.3.5-9　血清 wPTH 濃度（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




wPTH = whole parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-1］

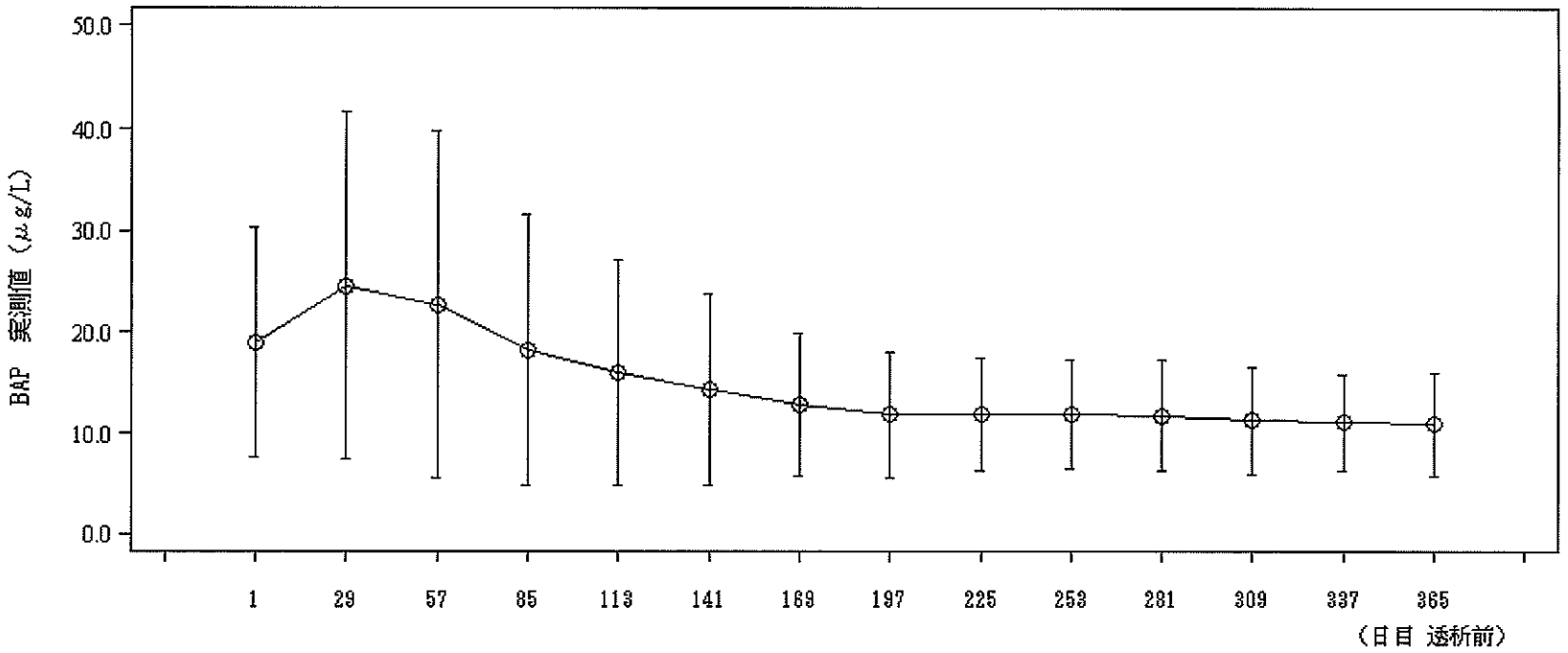
**図 2.7.3.5-10　iFGF-23（対数変換値）（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




iFGF-23 = intact-fibroblast growth factor-23
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-2］

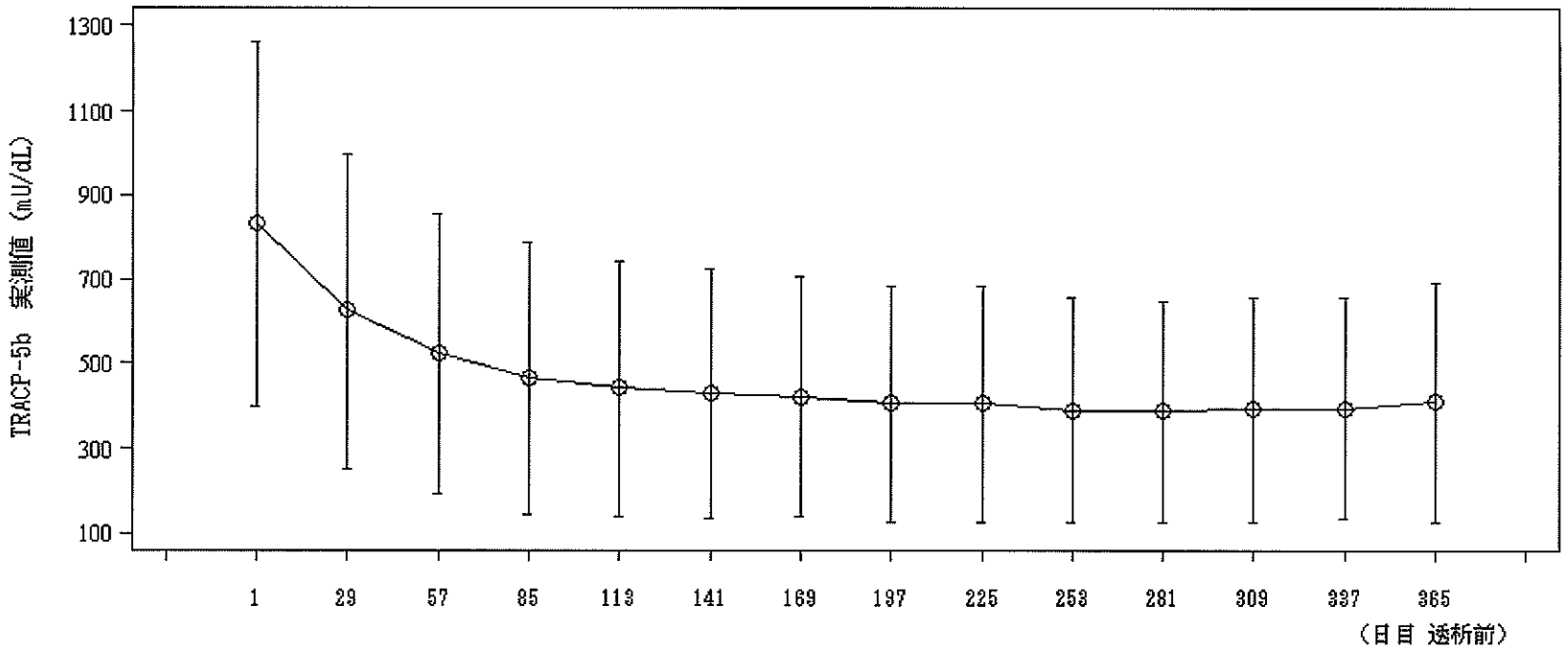
**図 2.7.3.5-11　BAP（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**



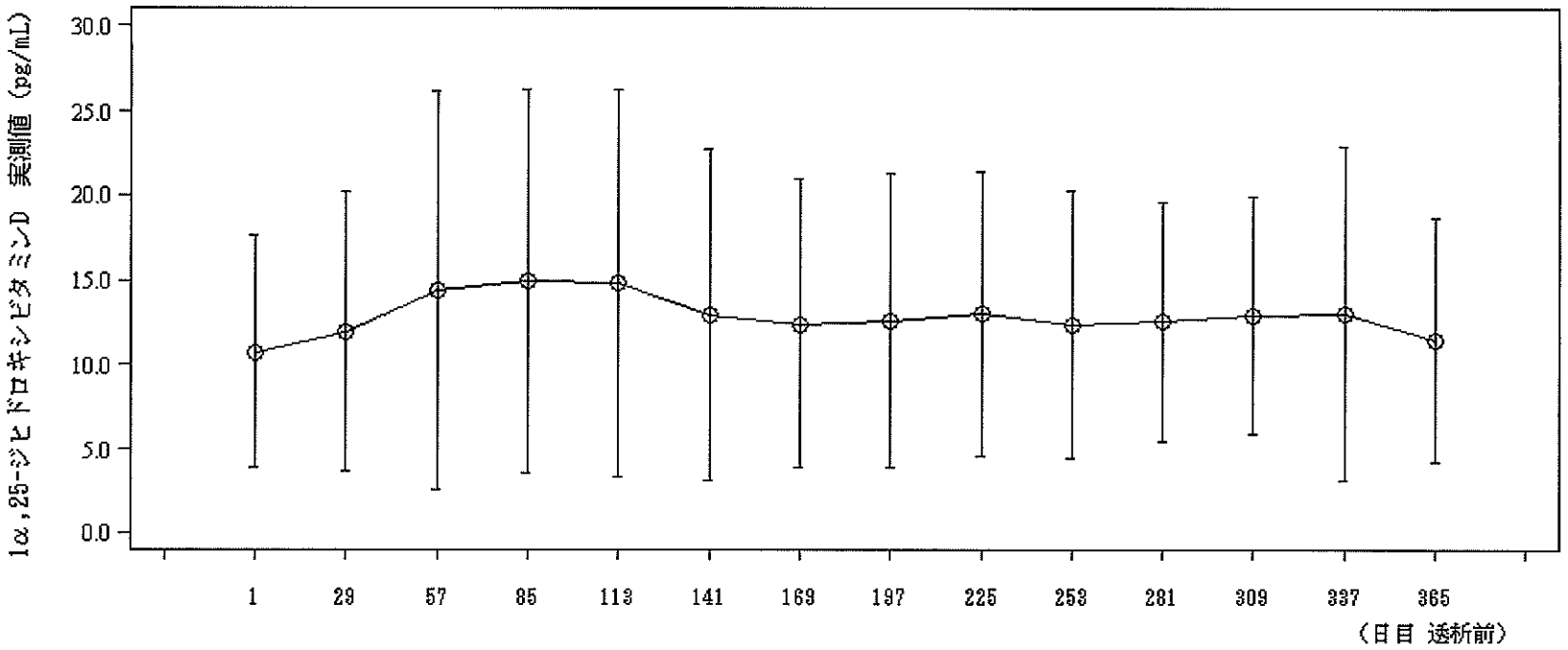

BAP = bone (specific) alkaline phosphatase
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-3］

**図 2.7.3.5-12　TRACP-5b（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted]試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




TRACP-5b = tartrate resistant acid phosphatase-5b
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 11.4.1.2-4］

**図 2.7.3.5-13　1α,25-ジヒドロキシビタミン D（実測値，平均値±標準偏差）の経時推移（ONO-5163-[redacted] 試験）**
**解析対象集団：Full Analysis Set**




出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-5］

**表 2.7.3.5-2　治験薬投与開始 85 日目，169 日目及び 365 日目における血清 wPTH 濃度，iFGF-23（対数変換値），BAP，TRACP-5b 及び 1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値及びベースラインからの変化率（%）（ONO-5163-[redacted] 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| | | 血清 wPTH 濃度 | | iFGF-23（対数変換値） | | BAP | | TRACP-5b | | 1α,25-ジヒドロキシビタミン D | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 | 対象者数 | 実測値 (pg/mL) | 変化率 (%) | 実測値 (pg/mL) | 変化率 (%) | 実測値 (μg/L) | 変化率 (%) | 実測値 (mU/dL) | 変化率 (%) | 実測値 (pg/mL) | 変化率 (%) |
| 1 日目 透析前 | 190 | 258.34 ± 142.14 | — | 8.97 ± 1.39 | — | 19.00 ± 11.38 | — | 831.5 ± 432.3 | — | 10.76 ± 6.88 | — |
| 85 日目 透析前 | 178[a)] | 87.15 ± 88.40 | -66.18 ± 24.78 | 8.17 ± 1.58 | -9.15 ± 11.07 | 18.25 ± 13.43 | -2.66 ± 30.14 | 466.9 ± 322.6 | -44.71 ± 17.30 | 14.97 ± 11.41 | 77.26 ± 215.18 |
| 169 日目 透析前 | 172 | 80.68 ± 63.72 | -63.52 ± 31.52 | 8.51 ± 1.54 | -4.76 ± 12.98 | 12.82 ± 7.15 | -26.95 ± 21.35 | 422.1 ± 284.8 | -48.15 ± 18.84 | 12.42 ± 8.52 | 46.85 ± 145.33 |
| 365 日目 透析前 | 160 | 83.84 ± 77.38 | -62.73 ± 24.39 | 8.52 ± 1.39 | -3.70 ± 14.52 | 10.89 ± 5.08 | -34.73 ± 23.68 | 410.5 ± 284.1 | -48.96 ± 21.02 | 11.49 ± 7.26 | 40.31 ± 142.76 |

— = 該当せず

wPTH = whole parathyroid hormone；iFGF-23 = intact-fibroblast growth factor-23；BAP = bone (specific) alkaline phosphatase；TRACP-5b = tartrate resistant acid phosphatase-5b

実測値及び変化率は，平均値±標準偏差

a)　BAP 及び 1α,25-ジヒドロキシビタミン D は 177 名

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.2.1-1 改変］

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」のデータセットでは，血清iPTH 濃度の持続的な低下（ベースラインからの変化率の平均値：約-55%）が，治験薬を投与しなかった 30 日間（投与 27～31 週目）を除き，治療期を通して認められた（［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.24］及び図 2.7.3.5-14）．また，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度の平均値は治験薬投与開始当初に低下して投与 12 週目頃にベースラインからの変化率が最大（平均値でそれぞれ約-10%，-20%及び-12%）となり，その後，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度は徐々に上昇したものの，依然としてベースラインからは十分に低下していた（それぞれ，［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.26］及び図 2.7.3.5-15，［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.28］及び図 2.7.3.5-16，並びに［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.30］及び図 2.7.3.5-17）．血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度は，治験薬を投与しなかった 30 日間（投与 27～31 週目）を除き，治療期に概ね一定の値（ベースラインからの変化率の平均値：それぞれ約-7%，-13%及び-6%）を持続した．なお，投与 27～31 週目は，継続試験への組入れ前に実施した，親試験の第Ⅲ相試験での治験薬最終投与後 30 日間の後観察期であった．

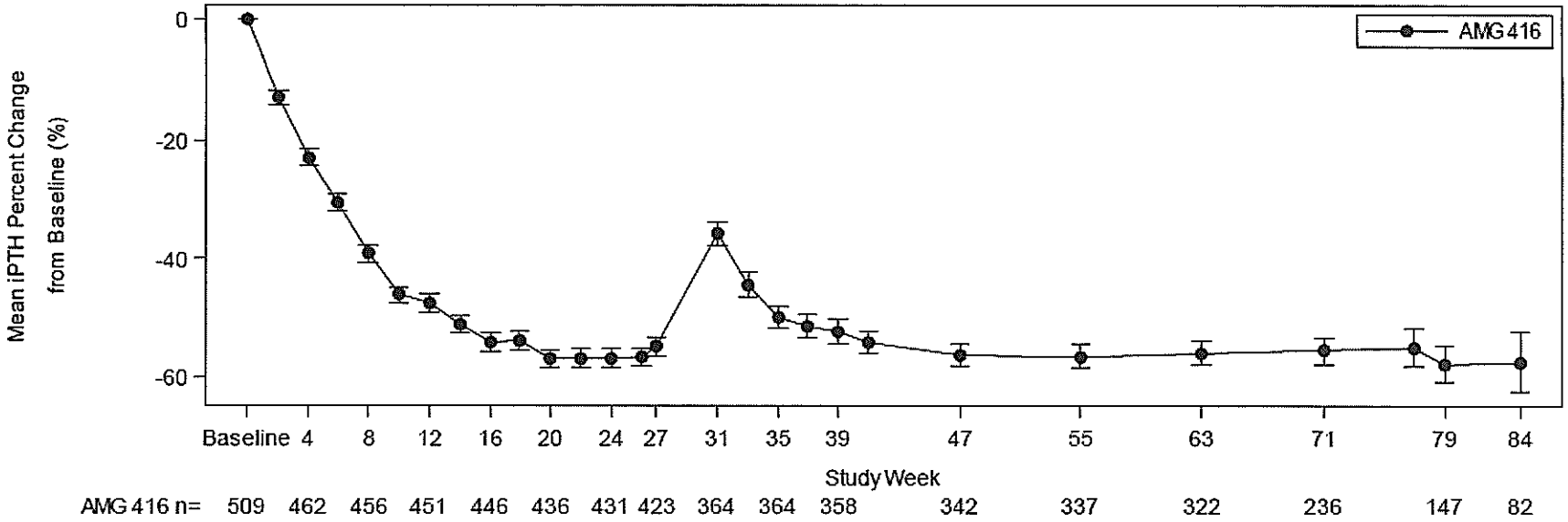
20120229 試験及び 20120230 試験のプラセボ群並びに 20120359 試験からの継続被験者も含めて解析した，20120231 試験の最終の治験総括報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）から，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.3.5-18～図 2.7.3.5-21 に示した．なお，20120231 試験では，20120231 試験での投与 1 日目又はそれ以前の直近の測定値をベースライン値とし，20120231 試験での投与週に基づき解析した．したがって，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」のように親試験からの通算の投与週に基づく解析ではなく，親試験での後観察期を含まない．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）での血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は-26.07%，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率はそれぞれ-8.41%，-12.04%及び-3.62%であり，EAP6（投与 20～26 週目）及び EAP12（投与 46～53 週目）でも同様に，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの低下が認められた（図 2.7.3.5-18～図 2.7.3.5-21 及び［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-3］）．したがって，ONO-5163 の有効性は持続的であり，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下が継続することが示された．また，20120231 試験で血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合［両側 95%信頼区間］は，EAP 67.7%［64.2%，70.9%］，EAP12 67.5%［63.8%，71.0%］，EAP6 68.1%［64.6%，71.4%］であった［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-1］．これらの値は，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の ONO-5163 群で「有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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 2.7.3.3-14）よりもやや低かった．ただし，20120231 試験に組み入れられた被験者の過半数（891 名中 509 名）が「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析対象被験者であったこと，また，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）」の解析で，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験の後観察期最終来院時の血清 iPTH 濃度（20120231 試験でのベースライン値に相当）の平均値が海外第Ⅲ相プラセボ対照試験でのベースライン値よりも低下していたこと（図 2.7.3.5-14；後観察期の推移に関する詳細は 2.7.3.5.2 投与終了の影響参照）を考慮すると，継続試験である 20120231 試験と「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」との間にみられた「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」の違いは，継続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 ONO-5163 の効果の減弱を示唆するものではないと考えられた．20120231 試験で血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合［両側 95%信頼区間］は，EAP 57.3%［53.8%，60.7%］，EAP12 56.4%［52.6%，60.0%］，EAP6 55.5%［52.0%，59.1%］であり［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-2］，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の ONO-5163 群で「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」（51.5%；表 2.7.3.3-14）と概ね同程度であった．

「海外第Ⅱ相試験及び継続試験（併合成績）」のデータセットでは，血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値は，投与 76 週目まで約-50%であり，それ以降は約-25%であった［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.25，Figure 4.62］．血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化は，それぞれ［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.27，Figure 4.65］，［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.29，Figure 4.68］，及び［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.31，Figure 4.71］に示した．

**図 2.7.3.5-14　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




This pool includes data from the phase 3 placebo-controlled parent studies and the subsequent OLE study 20120231 starting from the baseline of the parent study until the end or the pre-specified cutoff date of the OLE study, whichever is earlier, in subjects randomized to AMG 416 in the parent studies.

Full analysis set: all randomized subjects in the pool

Weeks 27 to 31 were the 30-day drug-free period (the 30-day follow-up period of the phase 3 study before entry into the extension study).

Program: [redacted]

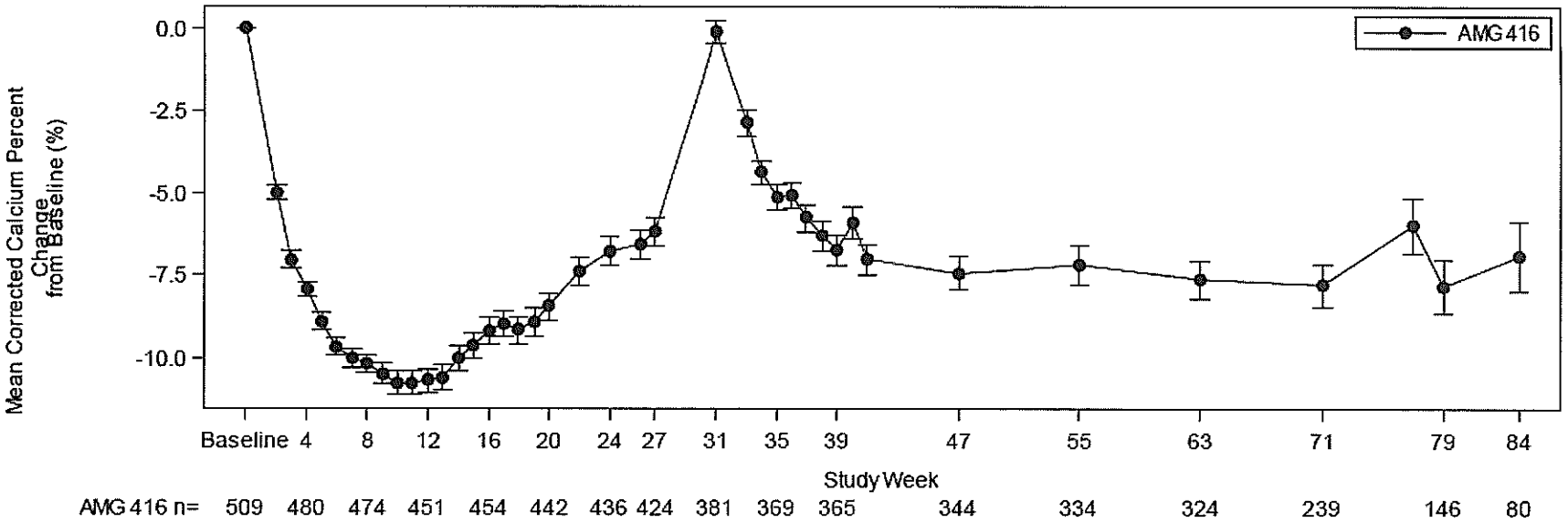
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163 ; OLE = open-label extention ; iPTH = intact parathyroid hormone

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.74］

**図 2.7.3.5-15　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




This pool includes data from the phase 3 placebo-controlled parent studies and the subsequent OLE study 20120231 starting from the baseline of the parent study until the end or the pre-specified cutoff date of the OLE study, whichever is earlier, in subjects randomized to AMG 416 in the parent studies.

Full analysis set: all randomized subjects in the pool

Weeks 27 to 31 were the 30-day drug-free period (the 30-day follow-up period of the phase 3 study before entry into the extension study).

Program: [redacted]

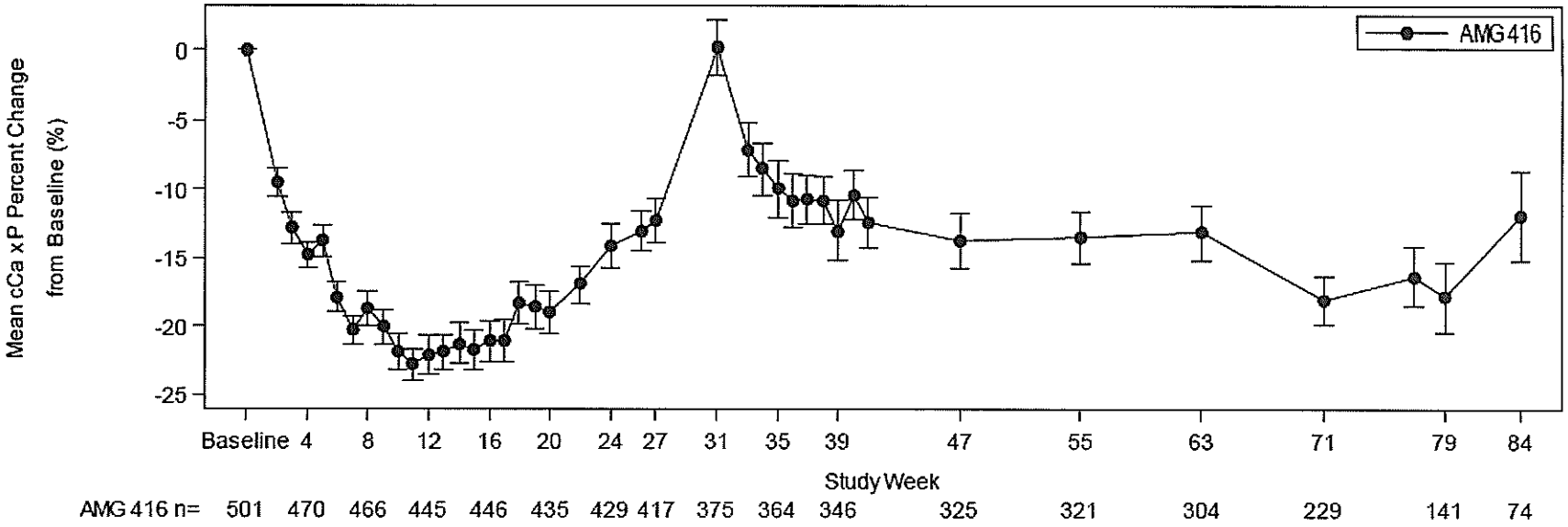
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163 ; OLE = open-label extention

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.77］

**図 2.7.3.5-16　cCa×P のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




This pool includes data from the phase 3 placebo-controlled parent studies and the subsequent OLE study 20120231 starting from the baseline of the parent study until the end or the pre-specified cutoff date of the OLE study, whichever is earlier, in subjects randomized to AMG 416 in the parent studies.

Full analysis set: all randomized subjects in the pool

Weeks 27 to 31 were the 30-day drug-free period (the 30-day follow-up period of the phase 3 study before entry into the extension study).

Program: [redacted]

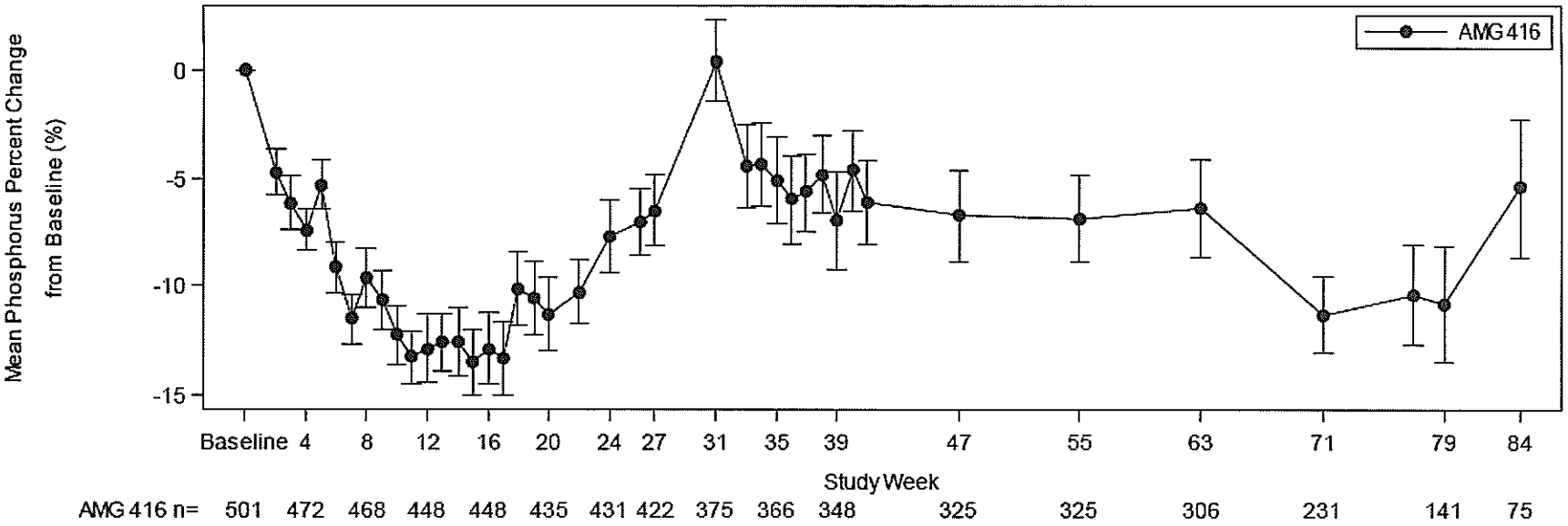
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163 ; OLE = open-label extention ; cCa×P = corrected calcium-phosphorus product

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.80］

**図 2.7.3.5-17　血清 P 濃度のベースラインからの変化率（%）の平均値（標準誤差）の経時推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）］**

**解析対象集団：Full Analysis Set**




This pool includes data from the phase 3 placebo-controlled parent studies and the subsequent OLE study 20120231 starting from the baseline of the parent study until the end or the pre-specified cutoff date of the OLE study, whichever is earlier, in subjects randomized to AMG 416 in the parent studies.

Full analysis set: all randomized subjects in the pool

Weeks 27 to 31 were the 30-day drug-free period (the 30-day follow-up period of the phase 3 study before entry into the extension study).

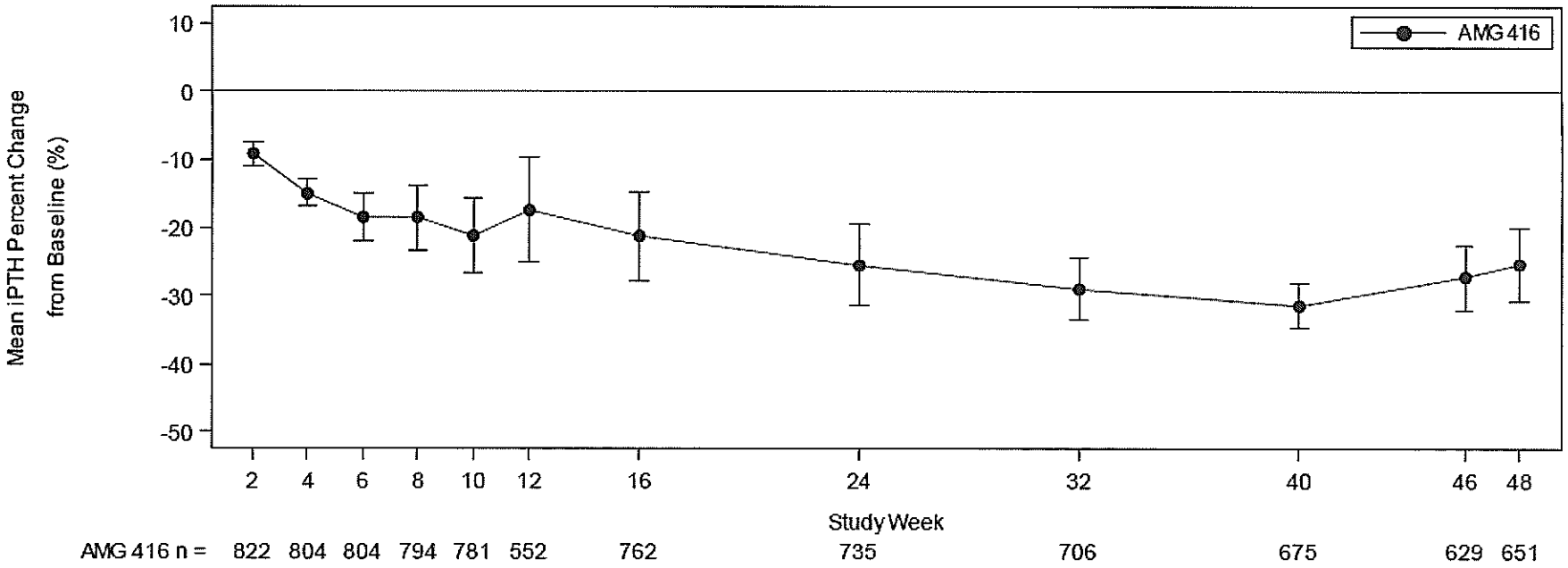
Program: [redacted]

Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163 ; OLE = open-label extention

出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Figure 4.83］

**図 2.7.3.5-18　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）**
**解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）**

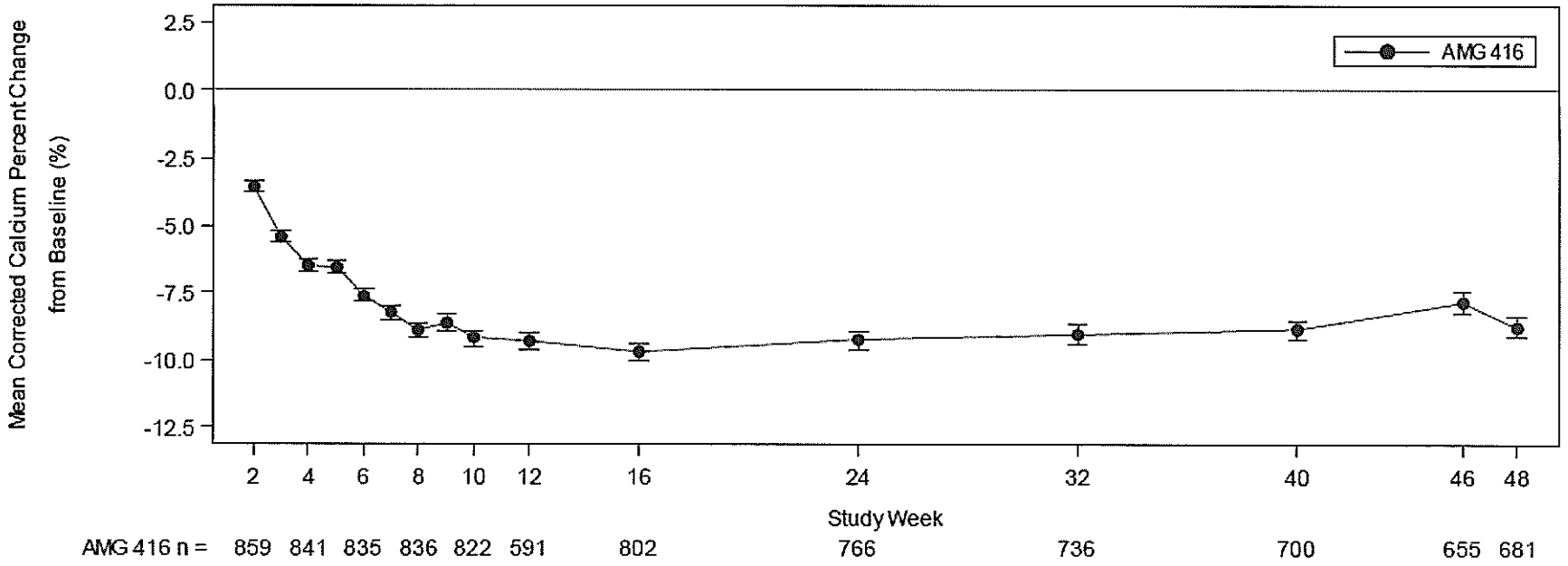



Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-1］

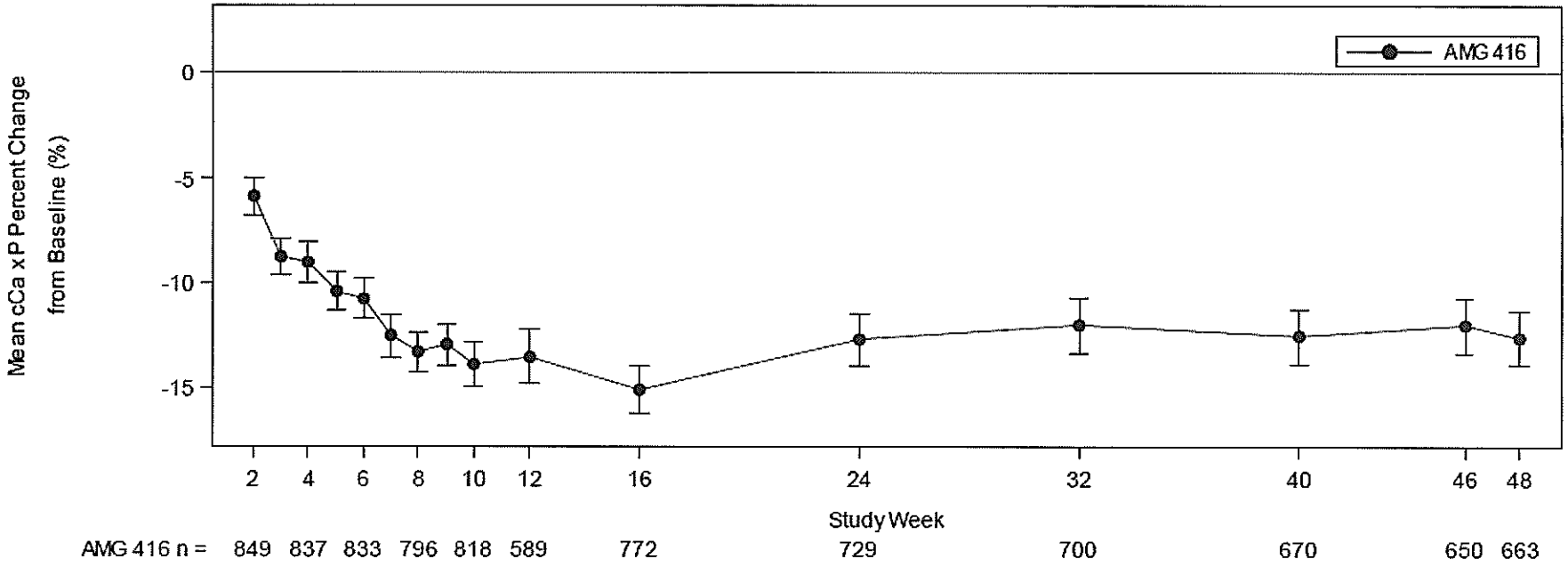
**図 2.7.3.5-19　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）**
**解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）**




Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb
IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-2］

**図 2.7.3.5-20　cCa×P のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）**
**解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）**

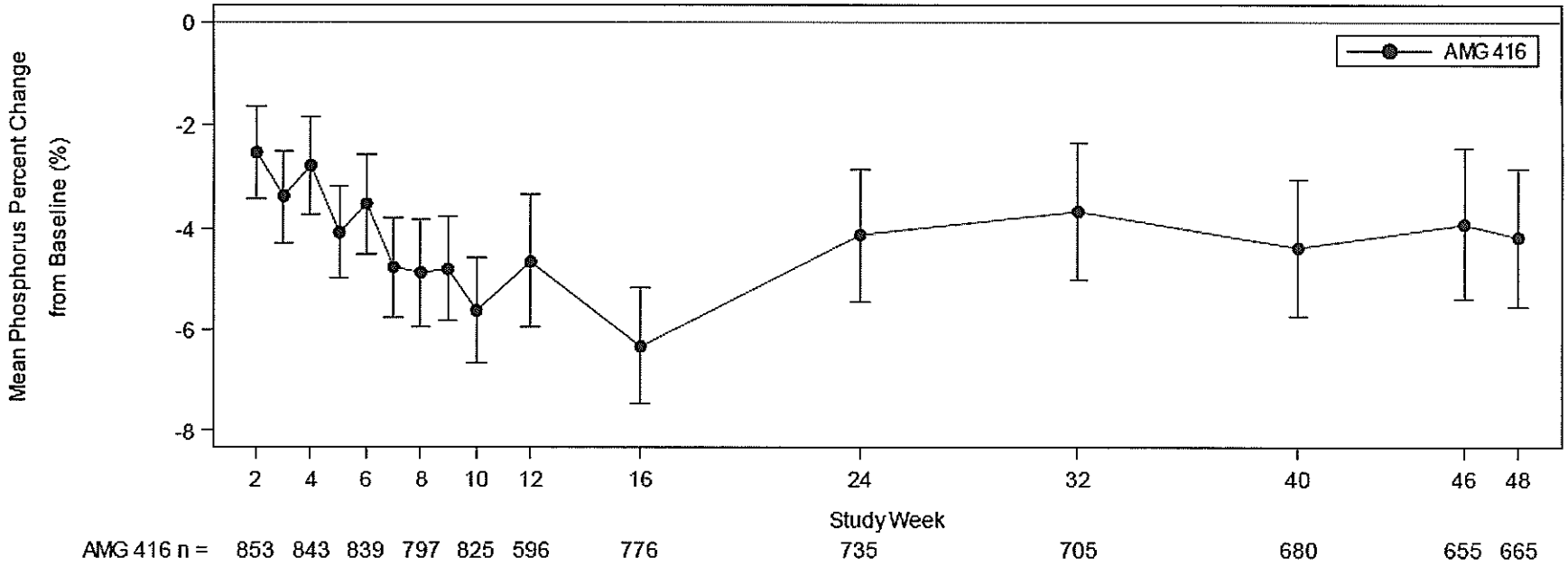



Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

cCa×P = corrected calcium-phosphorus product; IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-3］

**図 2.7.3.5-21　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）**
**解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）**




Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-4］