2.7.3.5.2 投与終了の影響

国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）の漸増反復投与パート（多施設共同非盲検非対照デザイン）では，血液透析下の日本人 SHPT 患者を対象に ONO-5163 を週 3 回，12 週間投与（治験薬投与開始 82 日目に最終投与）した後に追跡期を設定し，治験薬投与開始 85 日目，89/90 日目，96 日目及び 110 日目に検査を実施した．

ONO-5163-[redacted] 試験の漸増反復投与パートでの治療期最終来院時（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 の実測値及び治験薬投与開始 1 日目投与前（ベースライン）からの変化率（%）の要約を表 2.7.3.5-3 に，ONO-5163-[redacted] 試験の漸増反復投与パートでの血清 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の経時推移を図 2.7.3.5-22～図 2.7.3.5-25 に示した．

治験薬投与開始 1 日目投与前に対する 82/83 日目及び 110 日目の変化率（平均値±標準偏差）は，血清 iPTH 濃度についてそれぞれ -65.87±19.08%及び -37.75±35.64%，血清 cCa 濃度についてそれぞれ -14.23±9.91%及び -6.68±7.15%，血清 P 濃度についてそれぞれ -24.37±22.31%及び -15.58±24.47%であった．血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P はいずれも，追跡期の間に徐々に上昇したが，追跡期の最終来院時においてもこれらの平均値はベースライン値よりも低かった．

なお，国内第Ⅲ相試験の 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．

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）

解析対象集団：薬力学解析対象集団

	血清 iPTH 濃度			血清 cCa 濃度			血清 P 濃度			cCa×P		
時期	N	実測値 (pg/mL)	変化率 (%)	N	実測値 (mg/dL)	変化率 (%)	N	実測値 (mg/dL)	変化率 (%)	N	実測値 (mg^2/dL^2)	変化率 (%)
1 日目透析前（ベースライン）	24	537.8 ±187.6	—	24	10.05 ±0.82	—	24	6.04 ±1.20	—	24	60.869 ±13.798	—
82/83 日目透析前（治療期最終来院時）	22	184.9 ±104.5	-65.87 ±19.08	22	8.52 ±0.83	-14.23 ±9.91	22	4.56 ±1.44	-24.37 ±22.31	22	38.884 ±12.785	-35.42 ±19.59
85 日目透析前	—	—	—	21	8.41 ±0.61	-14.84 ±9.01	21	4.94 ±1.39	-17.89 ±21.36	21	41.422 ±11.938	-30.37 ±19.15
89/90 日目透析前	22	236.3 ±148.4	-56.39 ±25.72	22	8.78 ±0.76	-11.75 ±8.40	22	4.76 ±1.40	-22.30 ±18.07	22	42.156 ±14.095	-31.12 ±18.28
96 日目透析前	21	280.9 ±145.9	-47.85 ±26.09	21	8.84 ±0.62	-10.64 ±7.71	21	4.96 ±1.12	-17.49 ±15.73	21	44.148 ±11.793	-25.97 ±16.22
110 日目透析前（追跡期最終来院時）	21	339.0 ±205.2	-37.75 ±35.64	21	9.23 ±0.57	-6.68 ±7.15	21	5.07 ±1.56	-15.58 ±24.47	21	46.915 ±15.512	-21.78 ±20.97

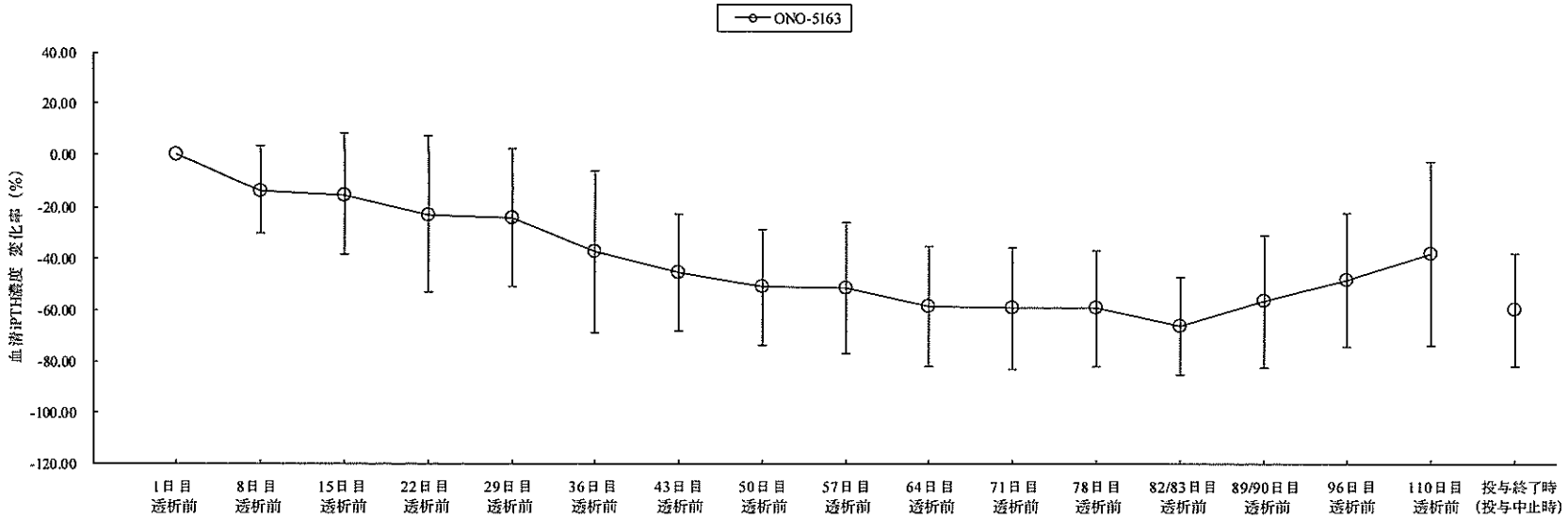
N = 対象者数，— = 該当せず

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

実測値及び変化率は，平均値±標準偏差

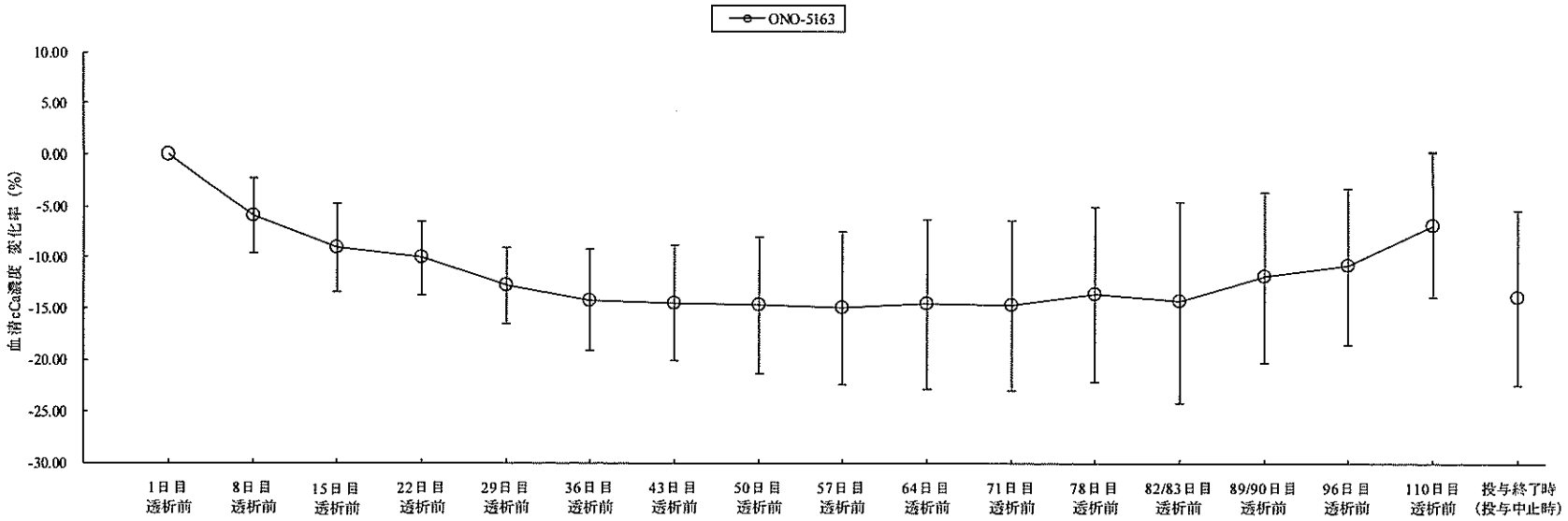
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 14.2.2-6 改変］

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）



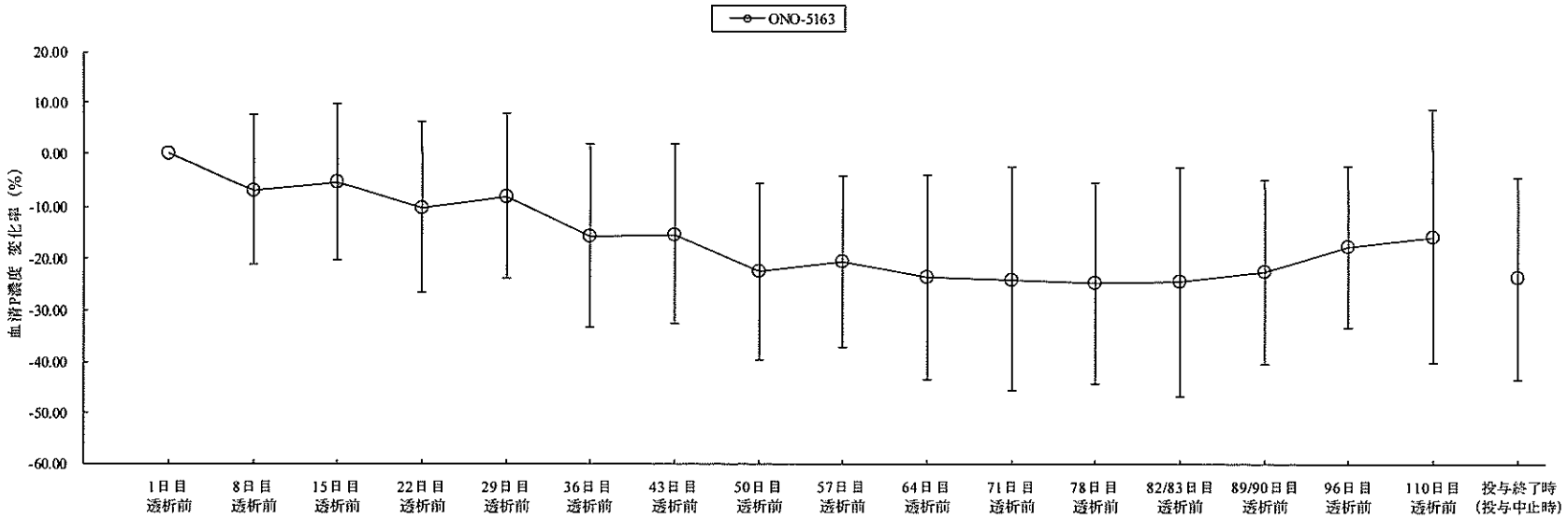
解析対象集団：薬力学解析対象集団
iPTH = intact parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-6］

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）



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 11.5-7］

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）

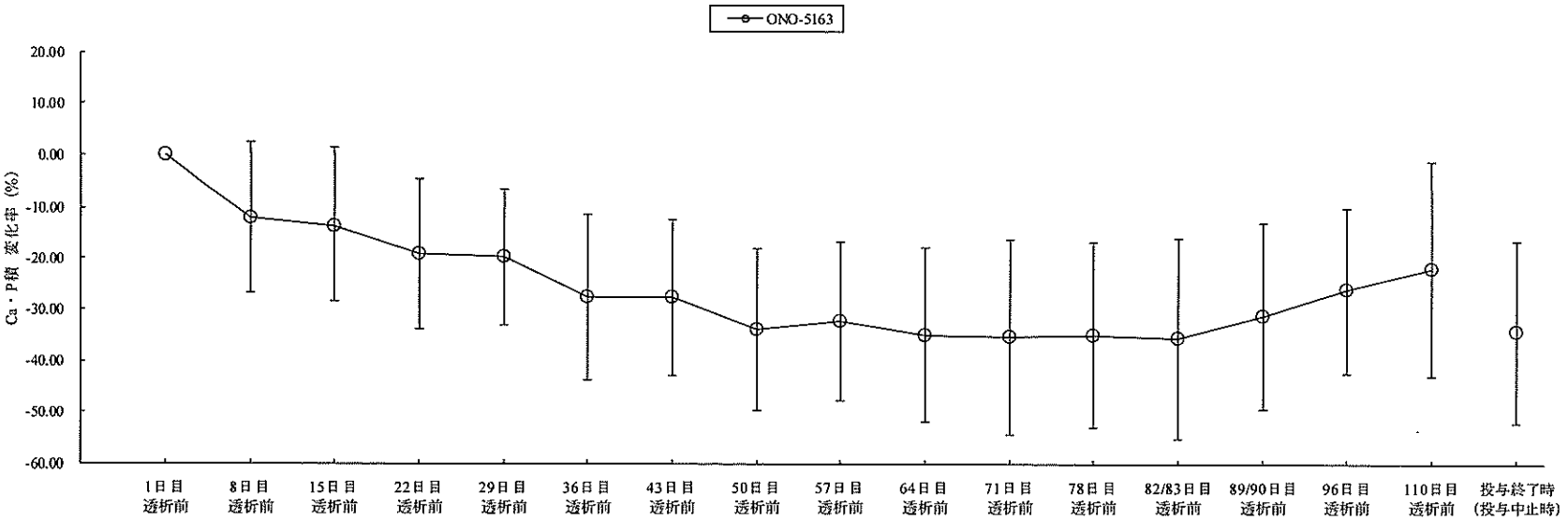


解析対象集団：薬力学解析対象集団

P = phosphorus

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-8］

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）



解析対象集団：薬力学解析対象集団

cCa×P = corrected calcium-phosphorus product

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-40］

2.7.3 臨床的有効性
エテルカルセチド塩酸塩

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，治験薬最終投与後 30 日間の後観察期が設定されていた．ONO-5163 の投与終了の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P に対する影響を，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）の Treatment Completer Set を対象として評価した．Treatment Completer Set は，20120229 試験又は 20120230 試験で 26 週間の ONO-5163 投与を完了したすべての被験者から成る解析対象集団である．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（%）を表 2.7.3.5-4 に示した．

30 日間の後観察期の最終来院時に，血清 iPTH 濃度の治療期最終来院時からの上昇率の平均値（標準誤差）は 132.33%（16.64%）であった．血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度も，治療期最終来院時から 30 日間の後観察期の最終来院時までに上昇した．海外第Ⅲ相プラセボ対照試験及び継続試験（併合成績）での血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度の平均値の経時推移（図 2.7.3.5-14～図 2.7.3.5-17）によると，親試験の第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験又は 20120230 試験）の 30 日間の後観察期の最終来院時には，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度の平均値はほぼベースライン値に復帰していた（それぞれ図 2.7.3.5-15，図 2.7.3.5-16 及び図 2.7.3.5-17）．一方で，血清 iPTH 濃度の平均値は投与終了時から上昇したものの，その平均値は依然としてベースライン値よりも約 40% 低かった（図 2.7.3.5-14）．

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）］

解析対象集団：Treatment Completer Set

AMG 416	PTH (pg/mL)	cCa (mg/dL)	cCa x P (mg^2/dL^2)	Phosphorus (mg/dL)
Week 26				
n	405	404	382	389
Mean (SE)	346.04 (18.25)	8.94 (0.04)	46.72 (0.88)	5.21 (0.09)
Week 27				
n	405	406	406	411
Mean (SE)	360.55 (19.64)	8.98 (0.04)	47.92 (0.90)	5.31 (0.09)
30-day follow-up				
n	393	392	376	378
Mean (SE)	528.12 (23.25)	9.60 (0.03)	53.42 (0.92)	5.56 (0.09)
Percent change from week 26 to week 27				
N	390	392	370	379
Mean (SE), %	20.92 (4.52)	0.62 (0.30)	4.18 (1.20)	3.81 (1.31)
Percent change from week 26 to follow-up				
N	382	377	346	355
Mean (SE), %	132.33 (16.64)	7.50 (0.46)	20.39 (1.95)	12.18 (1.78)

cCa = corrected calcium; cCa x P = corrected calcium-phosphorus product; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error
AMG 416 = ONO-5163
Treatment Completer Set：20120229 試験又は 20120230 試験で 26 週間の ONO-5163 投与を完了したすべての被験者から成る解析対象集団．26 週間の治療期を完了した ONO-5163 群の被験者は，20120229 試験の FAS 254 名のうち 211 名［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 9-1］，20120230 試験の FAS 255 名のうち 210 名［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 9-1］の合計 421 名であった．
出典［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 4.20～Table 4.23 改変］

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果

試験の種類 試験番号	被験者数 （有効性の主要な解析対象集団）	投与群	血清 iPTH 濃度 実測値 平均値 (pg/mL) （変化率 平均値）		血清 iPTH 濃度 管理目標値の達成	血清 iPTH 濃度 低下率の達成
国内試験（評価資料）						
第Ⅰ／Ⅱ相 ONO-5163-[redacted]	単回投与パート 18 名 反復投与パート 22 名 漸増反復投与パート 24 名 合計 64 名 薬力学解析対象集団	反復投与パート	Baseline	4 週間投与 投与終了時 （中止時）	管理目標値：60～240 pg/mL 投与終了時（投与中止時）	30%以上低下 投与終了時（投与中止時）
		ONO-5163 群 5 mg 群	481.7	258.7 (-45.65%)	4/8 名（50.0%）	6/8 名（75.0%）
		2.5 mg 群	666.8	498.9 (-26.25%)	0/8 名（0.0%）	6/8 名（75.0%）
		プラセボ群	610.8	592.3 (0.25%)	0/6 名（0.0%）	1/6 名（16.7%）
		漸増反復投与パート	Baseline	12 週間投与 投与終了時 （中止時）	管理目標値：60～240 pg/mL 投与終了時（投与中止時）	30%以上低下 投与終了時（投与中止時）
		ONO-5163 群	537.8	210.4 (-59.56%)	12/24 名（50.0%）	20/24 名（83.3%）
第Ⅲ相 ONO-5163-[redacted]	155 名 Full Analysis Set		Baseline	Day 85	〈主要評価項目〉 管理目標値：60～240 pg/mL Day 85（治験薬投与開始 85 日目）	〈副次評価項目〉 30%以上低下 Day 85
		ONO-5163 群	536.2	249.1 (-52.09%)	46/78 名（59.0%）	60/78 名（76.9%）
		プラセボ群	568.1	634.1 (12.49%)	1/77 名（ 1.3%）	4/77 名（ 5.2%）
					p<0.0001 層別 Mantel-Haenszel 検定	p<0.0001 層別 Mantel-Haenszel 検定

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果（続き 1）

試験の種類 試験番号	被験者数 （有効性の主要な解析対象集団）	投与群	血清 iPTH 濃度 実測値 平均値 (pg/mL) （変化率 平均値）		血清 iPTH 濃度 管理目標値の達成	血清 iPTH 濃度 低下率の達成
			時点		〈副次評価項目〉 管理目標値：60～240 pg/mL	〈副次評価項目〉 30%以上低下
第Ⅲ相 ONO-5163-[redacted]	190 名 Full Analysis Set	ONO-5163 群	Baseline	472.5	12/190 名（ 6.3%）	—
			Day 85	162.8 (-65.25%)	107/177 名（60.5%）	168/177 名（94.9%）
			Day 169	160.8 (-60.67%)	127/172 名（73.8%）	154/172 名（89.5%）
			Day 365	157.0 (-62.22%)	140/160 名（87.5%）	145/160 名（90.6%）

Day 85： 治験薬投与開始 85 日目
Day 169：治験薬投与開始 169 日目
Day 365：治験薬投与開始 365 日目

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果（続き 2）

試験の種類 試験番号	被験者数 （有効性の主要な解析対象集団）	投与群	血清 iPTH 濃度 実測値 平均値 (pg/mL) （変化率 平均値）		血清 iPTH 濃度 管理目標値の達成	血清 iPTH 濃度 低下率の達成
海外試験（参考資料）						
前期第Ⅱ相 20120330	コホート 1 10 名 コホート 2 42 名 コホート 3 26 名 合計 78 名 Modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団	2 週間投与	Baseline	有効性評価期	（副次評価項目） 管理目標値：300 pg/mL 以下 有効性評価期	（副次評価項目） 30%以上低下 有効性評価期（最終投与前後各 3 日間）
		コホート 1 ONO-5163 群 （5 mg）	588.3	462.4 (-19.4%)	1/6 名（16.7%）	2/6 名（33.3%）
		プラセボ群	636.3	648.2 (0.3%)	0/4 名（0.0%）	0/4 名（0.0%）
		4 週間投与				
		コホート 2 ONO-5163 群 （10 mg）	765.1	376.2 (-49.4%)	14/21 名（66.7%）	16/21 名（76.2%）
		プラセボ群	601.5	734.4 (28.5%)	1/21 名（4.8%）	2/21 名（9.5%）
					p<0.0001 Fisher の直接確率検定	p<0.0001 Fisher の直接確率検定
		4 週間投与				
		コホート 3 ONO-5163 群 （5 mg）	662.1	517.5 (-33.0%)	6/13 名（46.2%）	7/13 名（53.8%）
		プラセボ群	619.4	607.8 (2.3%)	1/13 名（7.7%）	2/13 名（15.4%）
					p=0.0730 Fisher の直接確率検定	p=0.0968 Fisher の直接確率検定

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果（続き 3）

試験の種類 試験番号	被験者数 （有効性の主要な解析対象集団）	投与群	血清 iPTH 濃度 実測値 平均値 (pg/mL) （変化率 平均値）		血清 iPTH 濃度 管理目標値の達成	血清 iPTH 濃度 低下率の達成
					〈副次評価項目〉 管理目標値：300 pg/mL 以下	〈副次評価項目〉 30%以上低下
			Baseline	Efficacy period	Efficacy period	Efficacy period
後期第Ⅱ相 20120331	37 名 Modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団	ONO-5163 群	853.4	459.9 (-53.6%)	20/36 名（56%）	32/36 名（89%）
		Efficacy period：最終投与前 14 日～最終投与後 3 日				
					検討せず	検討せず
			時点		血清 iPTH 濃度の実測値（平均値）の平均値算出に含めた時点ごとの被験者数	
後期第Ⅱ相 20120334	30 名 Full Analysis Set	ONO-5163 群	Baseline	862.1	30 名	
			13 週目	444.2 (-57.8%)	30 名 (30 名)	
			26 週目	305.1 (-61.0%)	25 名 (25 名)	
			52 週目	251.6 (-51.7%)	20 名 (20 名)	
		Baseline：親試験（20120331 試験）の ONO-5163 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 X 週目：親試験での投与開始からの通算．20120334 試験でのデータ収集は投与 13 週目に開始した．				

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果（続き 4）

試験の種類 試験番号	被験者数 （有効性の主要な解析対象集団）	投与群	血清 iPTH 濃度 実測値 平均値 (pg/mL) （変化率 平均値）		血清 iPTH 濃度 管理目標値の達成	血清 iPTH 濃度 低下率の達成
			Baseline	EAP	〈副次評価項目〉 管理目標値：300 pg/mL 以下 EAP（投与 20～27 週目）	〈主要評価項目〉 30%超低下 EAP
第Ⅲ相 20120229	508 名 Full Analysis Set	ONO-5163 群	848.70	383.57 (-55.11%)	126/254 名（49.6%）	188/254 名（74.0%）
		プラセボ群	819.74	897.39 (13.00%)	13/254 名（ 5.1%）	21/254 名（ 8.3%）
					p<0.001 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定	p<0.001 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定
第Ⅲ相 20120230	515 名 Full Analysis Set	ONO-5163 群	845.03	363.35 (-57.39%)	136/255 名（53.3%）	192/255 名（75.3%）
		プラセボ群	851.67	960.28 (13.72%)	12/260 名（ 4.6%）	25/260 名（ 9.6%）
					p<0.001 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定	p<0.001 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果（続き 5）

<table>
<tr><th>試験の種類
試験番号</th><th>被験者数
（有効性の主要な
解析対象集団）</th><th>投与群</th><th colspan="2">血清 iPTH 濃度
実測値 平均値 (pg/mL)
（変化率 平均値）</th><th>血清 iPTH 濃度
管理目標値の達成</th><th>血清 iPTH 濃度
低下率の達成</th></tr>
<tr><td rowspan="4">第Ⅲ相
20120359</td><td rowspan="4">147 名
Full Analysis Set</td><td></td><td colspan="2"></td><td>検討せず</td><td>検討せず</td></tr>
<tr><td></td><td>時点</td><td></td><td colspan="2">血清 iPTH 濃度の実測値（変化率）の平均値算出に含めた時点ごとの被験者数</td></tr>
<tr><td>ONO-5163 群</td><td>Baseline</td><td>786.3</td><td colspan="2">140 名</td></tr>
<tr><td></td><td>4 週目</td><td>651.2
(-10.9%)</td><td colspan="2">129 名
(123 名)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">第Ⅲ相
20120360</td><td rowspan="6">683 名
Full Analysis Set</td><td></td><td colspan="2"></td><td>〈探索的評価項目〉
管理目標値：300 pg/mL 以下</td><td>〈主要評価項目〉
30%超低下
非劣性の検証</td><td>〈副次評価項目〉
50%超低下 | 30%超低下
優越性の検証</td></tr>
<tr><td></td><td>Baseline</td><td>投与 26 週目</td><td>EAP（投与 20～27 週目）</td><td>EAP</td><td>EAP | EAP</td></tr>
<tr><td>ONO-5163 群</td><td>1095.3</td><td>579.3
(-52.2%)</td><td>131/340 名（38.5%）</td><td>232/298 名
(77.9%)</td><td>178/340 名 (52.4%) | 232/340 名 (68.2%)</td></tr>
<tr><td>シナカルセト群</td><td>1141.3</td><td>722.6
(-39.6%)</td><td>90/343 名（26.2%）</td><td>198/310 名
(63.9%)</td><td>138/343 名 (40.2%) | 198/343 名 (57.7%)</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">p<0.001
層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定</td><td>達成患者の割合の
投与群間差の
点推定値
-10.48%
両側 95%信頼区間
[-17.45%, -3.51%]

非劣性が示された</td><td>p=0.001 | p=0.004
層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

優越性が示された</td></tr>
<tr><td colspan="6">血清 iPTH 濃度の実測値（変化率）の平均値算出には Safety Analysis Set を用いた．時点ごとの被験者数は以下のとおり．
Baseline：ONO-5163 群 338 名，シナカルセト群 341 名；投与 26 週目：ONO-5163 群 255 名，シナカルセト群 274 名．</td></tr>
</table>

表 2.7.3.6-1　有効性試験の結果（続き 6）

試験の種類 試験番号	被験者数 （有効性の主要な解析対象集団）	投与群	血清 iPTH 濃度 実測値 平均値 (pg/mL) （変化率 平均値）	血清 iPTH 濃度 管理目標値の達成	血清 iPTH 濃度 低下率の達成
			時点	〈副次及び三次評価項目〉 管理目標値：300 pg/mL 以下	（副次及び三次評価項目） 30%超低下
第Ⅲ相 20120231	891 名 Full Analysis Set	ONO-5163 群	Baseline　769.50	—	—
			EAP6　404.06 (-25.35%)	431/776 名（55.5%）	505/742 名（68.1%）
			EAP12　379.03 (-25.59%)	399/708 名（56.4%）	456/676 名（67.5%）
			EAP　388.11 (-26.07%)	467/815 名（57.3%）	527/779 名（67.7%）
		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）：副次評価項目の評価時点 EAP12（投与 46～53 週目）：副次評価項目の評価時点 EAP6（投与 20～26 週目）：三次評価項目の評価時点			
			時点	〈副次評価項目〉 基準範囲上限値の 2 倍以上 9 倍以下	検討せず
第Ⅲ相 20130213	538 名 Full Analysis Set	ONO-5163 群	Baseline　615.8	—	
			投与 6 カ月目　489.6 (47.4%)	38/60 名（63.3%）	
		中間解析［予め規定したデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；組入れ継続中）までのデータを用いて実施］の結果を掲載 投与 12 及び 18 カ月目：中間解析の対象としなかった副次評価項目の評価時点 投与 6 カ月目：副次評価項目の評価時点 Baseline の血清 iPTH 濃度の実測値の平均値算出に含めた被験者数：455 名			

iPTH = intact parathyroid hormone

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 12
2.7.4.1 医薬品への曝露 12
2.7.4.2 有害事象 53
2.7.4.3 臨床検査値の評価 246
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 258
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 263
2.7.4.6 市販後データ 274
2.7.4.7 付録 274

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（第Ⅲ相試験） 15
表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた臨床試験一覧（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験） 16
表 2.7.4.1-3 第Ⅲ相試験の安全性の解析対象集団及びその定義 17
表 2.7.4.1-4 第Ⅲ相試験の安全性評価項目 18
表 2.7.4.1-5 第Ⅲ相試験で使用した MedDRA のバージョン 20
表 2.7.4.1-6 第Ⅲ相試験における有害事象の程度の判定基準 20
表 2.7.4.1-7 第Ⅲ相試験で検討した留意すべき有害事象とその定義 22
表 2.7.4.1-8 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験） 26
表 2.7.4.1-9 時点別の治験薬投与量の要約統計量（ONO-5163-[redacted] 試験） 27
表 2.7.4.1-10 時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted] 試験） 28
表 2.7.4.1-11 治験薬（ONO-5163）の曝露状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 29
表 2.7.4.1-12 有効性評価期の治験薬（ONO-5163）の曝露状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］ 30
表 2.7.4.1-13 治験薬（実薬）の曝露状況（20120360 試験） 32
表 2.7.4.1-14 最終時点の治験薬（実薬）投与量の分布（20120360 試験） 33
表 2.7.4.1-15 治験薬（実薬）の服薬率（20120360 試験） 34
表 2.7.4.1-16 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験） 35
表 2.7.4.1-17 時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted] 試験） 37
表 2.7.4.1-18 治験薬の曝露状況（20120231 試験） 44
表 2.7.4.1-19 治験薬の曝露状況（20130213 試験） 45

表 2.7.4.1-20　治験薬の曝露状況［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）及び海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］ 46
表 2.7.4.1-21　治験薬の曝露状況（20120359 試験） 47
表 2.7.4.1-22　併用薬（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）の使用状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 51
表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の要約（ONO-5163-[redacted]試験） 54
表 2.7.4.2-2　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 55
表 2.7.4.2-3　有害事象の要約［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 58
表 2.7.4.2-4　発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 60
表 2.7.4.2-5　副作用の SOC・PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 64
表 2.7.4.2-6　有害事象の要約（20120360 試験） 65
表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］ 66
表 2.7.4.2-8　副作用の SOC・PT 別発現頻度（20120360 試験） 69
表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 71
表 2.7.4.2-10　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］ 74
表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 75
表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験） 76
表 2.7.4.2-13　統合した群における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 79
表 2.7.4.2-14　いずれかの投与群における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］ 80
表 2.7.4.2-15　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 81
表 2.7.4.2-16　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験） 82

表 2.7.4.2-17　統合した ONO-5163 群において 1 名以上発現した投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 84
表 2.7.4.2-18　ONO-5163 群において 1 名以上発現した投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］ 86
表 2.7.4.2-19　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 87
表 2.7.4.2-20　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 100
表 2.7.4.2-21　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 102
表 2.7.4.2-22　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］ 105
表 2.7.4.2-23　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 109
表 2.7.4.2-24　有害事象の SOC 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］ 110
表 2.7.4.2-25　有害事象の SOC 別発現頻度（20120360 試験） 111
表 2.7.4.2-26　有害事象及び副作用の要約（ONO-5163-[redacted]試験） 112
表 2.7.4.2-27　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 114
表 2.7.4.2-28　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約（20120231 試験） 120
表 2.7.4.2-29　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約（20130213 試験） 122
表 2.7.4.2-30　発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験） 124
表 2.7.4.2-31　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］ 127
表 2.7.4.2-32　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］ 128

表 2.7.4.2-33　「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］ 130
表 2.7.4.2-34　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験） 133
表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験） 137
表 2.7.4.2-36　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験） 144
表 2.7.4.2-37　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］ 147
表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 150
表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験） 153
表 2.7.4.2-40　「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］ 181
表 2.7.4.2-41　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 183
表 2.7.4.2-42　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験） 185
表 2.7.4.2-43　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験） 191
表 2.7.4.2-44　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］ 194
表 2.7.4.2-45　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］ 200
表 2.7.4.2-46　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 205
表 2.7.4.2-47　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 210
表 2.7.4.2-48　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験） 214

表 2.7.4.2-49　留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度（20130213 試験）.....221
表 2.7.4.2-50　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）.....225
表 2.7.4.2-51　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度（20120231 試験）.....227
表 2.7.4.2-52　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度（20130213 試験）.....229
表 2.7.4.2-53　有害事象の SOC 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］.....231
表 2.7.4.2-54　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約（20120359 試験）.....233
表 2.7.4.2-55　発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）.....234
表 2.7.4.2-56　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）.....235
表 2.7.4.2-57　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）.....236
表 2.7.4.2-58　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）.....238
表 2.7.4.2-59　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120359 試験）.....239
表 2.7.4.2-60　有害事象の SOC 別発現頻度（20120359 試験）.....240
表 2.7.4.3-1　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted]試験）.....247
表 2.7.4.3-2　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］.....248
表 2.7.4.3-3　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（20120360 試験）.....249
表 2.7.4.3-4　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted]試験）.....251
表 2.7.4.3-5　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（20120231 試験）.....252
表 2.7.4.3-6　血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度における層別の被験者割合（20130213 試験）.....253
表 2.7.4.3-7　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］.....255
表 2.7.4.3-8　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］.....257
表 2.7.4.3-9　治療期の血清 cCa 濃度低値となった被験者の割合（20120359 試験）.....258

表 2.7.4.5-1　有害事象及び副作用発現率に対する性別によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……264
表 2.7.4.5-2　有害事象及び副作用発現率に対する年齢によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……265
表 2.7.4.5-3　有害事象及び副作用発現率に対する透析歴によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……267
表 2.7.4.5-4　有害事象及び副作用発現率に対するスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……269
表 2.7.4.5-5　有害事象及び副作用発現率に対するスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験，ONO-5163-[redacted]試験）……271
表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……275
表 2.7.4.7-2　有害事象の時期別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……289
表 2.7.4.7-3　副作用の時期別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……306
表 2.7.4.7-4　有害事象の発現時投与量別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……309
表 2.7.4.7-5　副作用の発現時投与量別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……319
表 2.7.4.7-6　死亡例の一覧表［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］……322
表 2.7.4.7-7　死亡例の一覧表（20120360 試験）……353
表 2.7.4.7-8　重篤な有害事象の一覧表［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］……372
表 2.7.4.7-9　重篤な有害事象の一覧表（20120360 試験）……457
表 2.7.4.7-10　投与中止の原因となった有害事象の一覧表［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］……502
表 2.7.4.7-11　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20120360 試験）……505
表 2.7.4.7-12　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……513
表 2.7.4.7-13　有害事象の時期別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……547
表 2.7.4.7-14　副作用の時期別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……571
表 2.7.4.7-15　有害事象の発現時投与量別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……576
表 2.7.4.7-16　副作用の発現時投与量別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）……600
表 2.7.4.7-17　発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）……605
表 2.7.4.7-18　死亡例の一覧表（20120231 試験）……626
表 2.7.4.7-19　死亡例の一覧表（20130213 試験）……688
表 2.7.4.7-20　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）……692

表 2.7.4.7-21　重篤な有害事象の一覧表（20120231 試験）.....743
表 2.7.4.7-22　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）.....847
表 2.7.4.7-23　重篤な有害事象の一覧表（20130213 試験）.....864
表 2.7.4.7-24　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）.....877
表 2.7.4.7-25　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20120231 試験）.....886
表 2.7.4.7-26　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20130213 試験）.....892
表 2.7.4.7-27　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120231 試験）.....893
表 2.7.4.7-28　死亡例の一覧表（20120359 試験）.....908
表 2.7.4.7-29　重篤な有害事象の一覧表（20120359 試験）.....909
表 2.7.4.7-30　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20120359 試験）.....912
表 2.7.4.7-31　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）.....913
表 2.7.4.7-32　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）.....913
表 2.7.4.7-33　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）.....914
表 2.7.4.7-34　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）.....917
表 2.7.4.7-35　重篤な有害事象の一覧表（20130139 試験）.....918
表 2.7.4.7-36　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20130139 試験）.....918
表 2.7.4.7-37　重篤な有害事象の一覧表（20120330 試験）.....919
表 2.7.4.7-38　死亡例の一覧表（20120331 試験）.....921
表 2.7.4.7-39　重篤な有害事象の一覧表（20120331 試験）.....922
表 2.7.4.7-40　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20120331 試験）.....923
表 2.7.4.7-41　死亡例の一覧表（20120334 試験）.....924
表 2.7.4.7-42　重篤な有害事象の一覧表（20120334 試験）.....930
表 2.7.4.7-43　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（20120334 試験）.....936
表 2.7.4.7-44　重篤な有害事象の一覧表（20130147 試験）.....937
表 2.7.4.7-45　バイタルサインの推移（ONO-5163-[redacted]試験）.....938
表 2.7.4.7-46　収縮期血圧の推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］.....949
表 2.7.4.7-47　拡張期血圧の推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］.....960
表 2.7.4.7-48　脈拍数の推移［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］.....971

表 2.7.4.7-49　収縮期血圧の推移（20120360 試験）.....982
表 2.7.4.7-50　拡張期血圧の推移（20120360 試験）.....984
表 2.7.4.7-51　バイタルサインの推移（ONO-5163-[redacted]試験）.....986
表 2.7.4.7-52　収縮期血圧の推移（20120231 試験）.....1014
表 2.7.4.7-53　拡張期血圧の推移（20120231 試験）.....1027
表 2.7.4.7-54　収縮期血圧の推移（20130213 試験）.....1040
表 2.7.4.7-55　拡張期血圧の推移（20130213 試験）.....1051
表 2.7.4.7-56　脈拍数の推移（20130213 試験）.....1062
表 2.7.4.7-57　体重の推移（ONO-5163-[redacted]試験）.....1073
表 2.7.4.7-58　体重の推移（20120229 試験）.....1074
表 2.7.4.7-59　体重の推移（20120230 試験）.....1077
表 2.7.4.7-60　体重の推移（20120360 試験）.....1080
表 2.7.4.7-61　体重の推移（ONO-5163-[redacted]試験）.....1082
表 2.7.4.7-62　体重の推移（20120231 試験）.....1084
表 2.7.4.7-63　体重の推移（20130213 試験）.....1097
表 2.7.4.7-64　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted]試験）.....1108
表 2.7.4.7-65　QTcF の分布［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］.....1118
表 2.7.4.7-66　QTcB の分布［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］.....1119
表 2.7.4.7-67　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted]試験）.....1120
表 2.7.4.7-68　有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1132
表 2.7.4.7-69　上部消化管障害に関する有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1136
表 2.7.4.7-70　下部消化管障害に関する有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1140
表 2.7.4.7-71　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発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1144
表 2.7.4.7-72　有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1148
表 2.7.4.7-73　上部消化管障害に関する有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1152
表 2.7.4.7-74　下部消化管障害に関する有害事象及び副作用発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....1156

表 2.7.4.7-75　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発現率に対するサブグループ解析（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1160

図

図 2.7.4.1-1　「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析対象概念図..... 14
図 2.7.4.7-1　QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連（QTcB　透析前）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1114
図 2.7.4.7-2　QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連（QTcB　透析後）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1115
図 2.7.4.7-3　QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連（QTcF　透析前）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1116
図 2.7.4.7-4　QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連（QTcF　透析後）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1117
図 2.7.4.7-5　QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連（QTcB　透析前）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1130
図 2.7.4.7-6　QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連（QTcF　透析前）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 1131

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）
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）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CYP	cytochrome P450（チトクロム P450）
FAS	Full Analysis Set
ICH	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
PT	preferred term（基本語）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTcB	Bazzet-corrected QT interval（Bazett 法を用いて補正した QT 間隔）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔）
SAF	Safety Set
SHPT	secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）
SMQ	standardised MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1（第Ⅲ相試験）及び表 2.7.4.1-2（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）に示した.

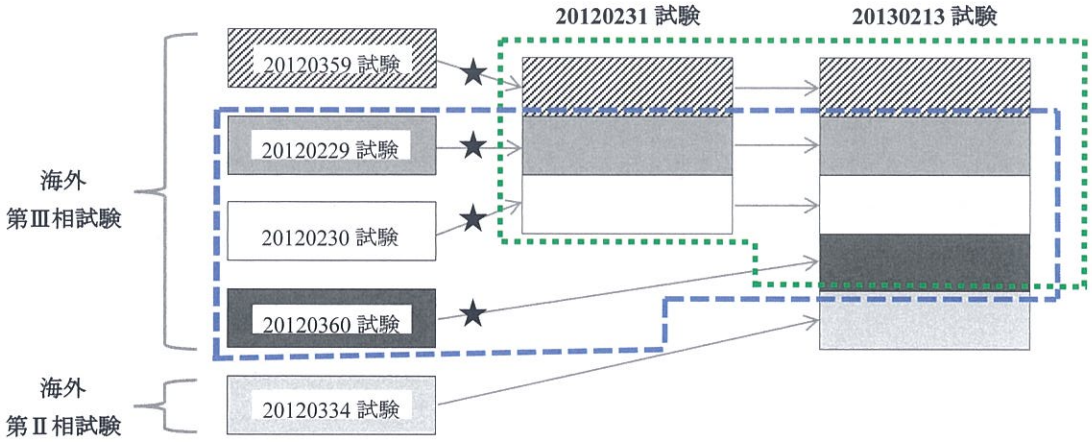
エテルカルセチド塩酸塩（ONO-5163）の安全性は，国内試験 4 試験及び海外試験 12 試験の計 16 試験で評価した．国内試験は，健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験（ONO-5163-[redacted] 試験），血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験 1 試験（ONO-5163-[redacted] 試験），第Ⅲ相試験 2 試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）の計 4 試験を「評価資料」とした．海外試験は，健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験（20130107 試験），血液透析下の末期腎不全患者を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験（20130147 試験），血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験（20130139 試験），第Ⅱ相試験 3 試験（20120330 試験，20120331 試験，20120334 試験），第Ⅲ相試験 6 試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験，20120231 試験，20120359 試験，20130213 試験）の計 12 試験を「参考資料」とした．この 16 試験のうち，本項では，国内外の第Ⅲ相試験 8 試験で安全性を主に評価した．これら 8 試験の内訳は，国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験），国内第Ⅲ相長期投与試験［ONO-5163-[redacted] 試験（治療期：52 週間）］，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験，20120230 試験），海外第Ⅲ相シナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）対照試験（20120360 試験），海外第Ⅲ相長期継続投与試験［20120231 試験（治療期：52 週間），20130213 試験（治療期：最長約 2.5 年間）］，海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験）である．残る 8 試験（国内外の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）は，本項では安全性成績の要約のみを 2.7.4.2.1.4 第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験に示し，安全性評価の方法及び安全性成績の詳細を 2.7.6 に示した.

安全性評価に際し，海外試験は，試験デザイン及び投与期間が類似している海外第Ⅲ相プラセボ対照試験 2 試験（20120229 試験，20120230 試験）の安全性成績を併合して評価した（併合データセットを以下「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」と表記）．なお，20120229 試験，20120230 試験と ONO-5163 の投与方法及び投与期間が同一である海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）については，併合解析の対象としなかったが，2.7.4.2 有害事象では有害事象の基本語（PT）別集計結果を「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」と同一の表に併記した．また，海外第Ⅲ相長期継続投与試験 2 試験［20120231 試験：海外第Ⅲ相試験 3 試験（20120229 試験，20120230 試験，20120359 試験）

を親試験とする継続試験，20130213 試験：海外第Ⅲ相試験 2 試験（20120231 試験，20120360 試験）及び海外第Ⅱ相試験 1 試験（20120334 試験）の計 3 試験を親試験とする継続試験］は，個々の臨床試験成績の評価とともに，両試験成績を併合した評価も行った（併合データの治療期：最長約 3.5 年間，併合データセットを以下「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」と表記）．更に，20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験で ONO-5163 群に割り付けられ，これらの継続投与試験である 20120231 試験及び 20130213 試験で ONO-5163 が投与された被験者の安全性成績を併合した評価も行った（併合データの治療期：最長約 4 年間，併合データセットを以下「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」と表記）．「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析対象概念図を図 2.7.4.1-1 に示した．20130213 試験の親試験である海外第Ⅱ相試験と海外第Ⅲ相試験との間では，目的，用量及び用量調節基準が異なっている．そこで，「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」では，20120231 試験及び 20130213 試験で得られたデータは，海外第Ⅱ相試験から移行した被験者の集団を除き，海外第Ⅲ相試験 4 試験から移行した被験者の集団を対象に併合解析を行った．更に，海外第Ⅲ相試験 4 試験のうち，20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験と 20120359 試験とでは試験デザインが大きく異なっていることから，親試験から長期継続投与試験までのデータを併合した「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」は，20120359 試験から移行した被験者の集団を除き，20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験の ONO-5163 群に割り付けられた被験者の集団を対象に併合解析を行った．その他の臨床試験は個々の臨床試験成績から評価した．なお，国内第Ⅲ相試験 2 試験は，併合解析は行わず，個々の臨床試験成績から評価した．

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

図 2.7.4.1-1 「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析対象概念図



▪▪▪▪：「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」の解析対象

▬▬：「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の解析対象
（20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験で ONO-5163 群に割り付けられた被験者を対象とした）

★：30 日間の wash out を実施

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（第Ⅲ相試験）

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

SHPT＝ 二次性副甲状腺機能亢進症

a　本項では，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」として，20120229 試験及び 20120230 試験の安全性成績を併合した結果を示した．

b　本項では，20120231 試験及び 20130213 試験の個々の安全性成績を示すとともに，「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」として，20120334 試験から移行した被験者の集団を除き，第Ⅲ相試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験，20120359 試験）から移行した被験者を対象に 20120231 試験及び 20130213 試験の安全性成績を併合した結果，並びに「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」として，20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験で ONO-5163 群に割り付けられ，20120231 試験及び 20130213 試験で ONO-5163 が投与された被験者の安全性成績を併合した結果を示した．

c　治験実施計画書改訂により 5 mg から 2.5 mg へ変更された．

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた臨床試験一覧（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）

試験の種類 試験番号	用法・用量 投与期間	安全性評価例数	対象
国内試験（評価資料）			
第Ⅰ相 ONO-5163-[redacted]	ONO-5163：2，5 mg，単回静脈内投与	計 16 名 ONO-5163：12 名 （2 mg：6 名，5 mg：6 名） プラセボ：4 名	健康成人男性
第Ⅰ／Ⅱ相 ONO-5163-[redacted]	単回投与パート： ONO-5163：5，10，20 mg，透析終了後に単回静脈内投与 反復投与パート： ONO-5163：2.5，5 mg，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより反復投与 投与期間：4 週間 漸増反復投与パート： ONO-5163：開始用量 5 mg，2.5～15 mg の範囲で用量調節，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより反復投与 投与期間：12 週間	計 64 名 単回投与パート：計 18 名 ONO-5163：12 名 （5 mg：4 名，10 mg：4 名，20 mg：4 名） プラセボ：6 名 反復投与パート：計 22 名 ONO-5163：16 名 （2.5 mg：8 名，5 mg：8 名） プラセボ：6 名 漸増反復投与パート：24 名	血液透析下の SHPT 患者
海外試験（参考資料）			
第Ⅰ相 20130107	ONO-5163：0.5，2，5，10 mg，単回静脈内投与	計 32 名 ONO-5163：24 名 （0.5 mg：6 名，2 mg：6 名，5 mg：6 名，10 mg：6 名） プラセボ：8 名	健康成人男性
第Ⅰ相 20130147	[^{14}C]ONO-5163，10 mg（750 nCi），透析終了時に単回静脈内投与	6 名	血液透析下の末期腎不全患者
第Ⅰ相 20130139	ONO-5163：5，10，20，40，60 mg，透析終了後に単回静脈内投与	計 28 名 プラセボ／ONO-5163（クロスオーバー）：11 名 （5 mg：4 名，10 mg：3 名，20 mg：4 名） ONO-5163 のみ：8 名 （40 mg：4 名，60 mg：4 名） プラセボのみ：9 名	血液透析下の SHPT 患者
前期第Ⅱ相 20120330	ONO-5163：5，10 mg，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：2 週間（コホート 1），4 週間（コホート 2 及び 3）	計 78 名 ONO-5163：40 名 （5 mg 2 週間投与：6 名，10 mg 4 週間投与：21 名，5 mg 4 週間投与：13 名） プラセボ：38 名	血液透析下の SHPT 患者
後期第Ⅱ相 20120331	ONO-5163：開始用量 5 mg，2.5～20 mg の範囲で用量調節，週 3 回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：12 週間	37 名	血液透析下の SHPT 患者
後期第Ⅱ相 20120334	ONO-5163：開始用量は親試験の最終投与時と同用量とし，2.5～15 mg[a] の範囲で用量調節，週 3 回，透析終了前 5 分間又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：40 週間（継続投与第 1 期），2 年間（継続投与第 2 期）[b]	30 名	血液透析下の SHPT 患者（20120331 試験からの長期継続投与）

SHPT＝ 二次性副甲状腺機能亢進症
a　治験実施計画書改訂により最大用量が 30 mg から 15 mg へ変更された.
b　本治験は，治験依頼者（Amgen 社）の決定により早期中止された.

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

1）　安全性の解析対象集団

第Ⅲ相試験の安全性の解析対象集団及びその定義を表 2.7.4.1-3 に示した.

表 2.7.4.1-3　第Ⅲ相試験の安全性の解析対象集団及びその定義

試験番号又は 併合データセット	安全性の 解析対象集団	定義
ONO-5163-[redacted]試験	Safety Set	治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
ONO-5163-[redacted]試験		
20120229 試験	Safety Analysis Set	無作為化され，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
20120230 試験		
海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）		20120229 試験及び 20120230 試験に組み入れられ，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
20120360 試験		無作為化され，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
20120231 試験		ONO-5163 が 1 回以上投与された被験者の集団
20130213 試験	Full Analysis Set	組み入れられ，20130213 試験で ONO-5163 が 1 回以上投与された被験者の集団
海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）	Safety Analysis Set	20120231 試験及び／又は 20130213 試験に組み入れられた被験者のうち，初めに第Ⅲ相試験の親試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験又は 20120359 試験）のいずれか 1 試験に組み入れられ，20120231 試験及び／又は 20130213 試験で治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）		20120231 試験及び 20130213 試験の親試験（20120229 試験，20120230 試験及び 20120360 試験）で ONO-5163 群に割り付けられ，治験薬が 1 回以上投与された被験者（継続投与試験である 20120231 試験及び 20130213 試験に組み入れられた被験者を含む）の集団
20120359 試験 [a]	Safety Analysis Set	ONO-5163 が 1 回以上投与された被験者の集団
	Full Analysis Set	組み入れられ，ONO-5163 が 1 回以上投与され，ベースライン後に 1 回以上血清 cCa 濃度が得られた被験者の集団

cCa = corrected calcium

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

2)　安全性評価項目

第Ⅲ相試験の安全性評価項目を表 2.7.4.1-4 に示した．

表 2.7.4.1-4　第Ⅲ相試験の安全性評価項目

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

cCa = corrected calcium
a　中間解析では，投与後 12 及び 18 カ月に達していないため，投与後 6 カ月のデータのみを解析した．
b　中間解析では，抗 ONO-5163 抗体について解析しなかった．

3)　有害事象の評価

(1)　有害事象の集計

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

海外第Ⅲ相試験のうち，20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験及び 20120359 試験では，治験薬（20120359 試験では，ONO-5163）投与開始日から最終投与後 30 日までに発現した事象を集計した．20120231 試験及び 20130213 試験では，当該試験での治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現した事象（中間解析ではデータカットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに発現した事象）を集計した．本項での併合解析による「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」，「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海

外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」では，それぞれの併合データセットを構成する個々の臨床試験で有害事象と定義された事象を集計した．

(2) 血清 Ca 濃度低下に関する有害事象

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

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

(3) 使用した ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のバージョン

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA を用いて読み替え，器官別大分類（SOC）別，PT 別に集計した．第Ⅲ相試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-5 に示した．

表 2.7.4.1-5　第Ⅲ相試験で使用した MedDRA のバージョン

試験番号又は 併合データセット	MedDRA の バージョン
ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験	ver 18.0J [c]
20120229 試験，20120230 試験 [a]	ver 17.0
20120360 試験，20130213 試験，海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）[a]，海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）．海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）	ver 17.1
20120231 試験 [b]	ver 18.0
20120359 試験	ver 16.1

a　20120229 試験及び 20120230 試験では，総括報告書及び 2.7.6 で MedDRA ver 17.0 を用い，本項での併合解析による「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の有害事象の集計にあたり MedDRA ver 17.1 を用いた．

b　20120231 試験では，総括報告書及び 2.7.6（本試験の最終解析結果に基づく）で MedDRA ver 18.0 を用い，本項での併合解析（本試験の中間解析結果に基づく）による「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の有害事象の集計にあたり MedDRA ver 17.1 を用いた．

c　MedDRA ver 18.0 日本語版

(4)　程度の判定基準

第Ⅲ相試験での有害事象の程度の判定基準を表 2.7.4.1-6 に示した．

国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）では，「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階で判定した．

海外第Ⅲ相試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験，20120231 試験，20130213 試験，20120359 試験）では，「軽度（mild）」，「中等度（moderate）」，「高度（severe）」，「生命を脅かす（maximal/life-threatening）」の 4 段階で判定した．

表 2.7.4.1-6　第Ⅲ相試験における有害事象の程度の判定基準

試験の種類	程度	判定基準（参考）
国内第Ⅲ相試験 [a]	軽度	徴候又は症状が認められるが，容易に耐えられるもの（Grade 1）
	中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの（Grade 2）
	高度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの（Grade 3）
海外第Ⅲ相試験 [b]	軽度 (mild)	一過性又は軽度の不快感が認められる；活動に支障をきたさない；医療行為／治療を要さない（Grade 1）
	中等度 (moderate)	活動が軽度から中等度に制限され，補助を要する場合がある；医療行為／治療を要さない又は最小限要する（Grade 2）
	高度 (severe)	活動が高度に制限され，補助を通常要する；医療行為／治療を要し，入院又は入院期間の延長を要する場合がある（Grade 3）
	生命を脅かす (maximal/ life-threatening)	活動が極度に制限され，重大な補助を要する，重大な医療行為／治療を要する，入院若しくは入院期間の延長又はホスピスケアを要する場合がある（Grade 4）

a　国内第Ⅲ相試験：ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験．

b　海外第Ⅲ相試験：20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験，20120231 試験，20130213 試験，20120359 試験．

(5) 因果関係の判断基準

国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）では 4 段階（「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」）で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，「副作用」として集計した．

海外第Ⅲ相試験（20120229 試験，20120230 試験，20120360 試験，20120231 試験，20130213 試験，20120359 試験）では 2 段階（「possibly related: yes」，「possibly related: no」）で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として集計した．

(6) 留意すべき有害事象

ONO-5163 の投与で留意すべき有害事象として，ONO-5163 の作用機序，ONO-5163 の薬理学的プロファイル，カルシウム受容体（CaSR）作動薬に分類される ONO-5163 の潜在的なリスク，並びに非臨床試験及び国内外の臨床試験の結果に基づいて特定された事象について安全性評価を行った．第Ⅲ相試験で検討した留意すべき有害事象とその定義を表 2.7.4.1-7 に示し，留意すべき有害事象とした理由を以下に記述した．

表 2.7.4.1-7　第Ⅲ相試験で検討した留意すべき有害事象とその定義

留意すべき有害事象	定義	検討した第Ⅲ相試験	
		国内[a]	海外[b]
低カルシウム血症	国内第Ⅲ相試験 ・発現した有害事象から「低カルシウム血症及び関連の可能性のある有害事象」に該当すると判断された有害事象を MedDRA PT に基づき抽出することにより特定された事象 海外第Ⅲ相試験 ・Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT に基づき特定された事象	○	○
低リン酸血症	Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT に基づき特定された事象		○
過敏症	SMQ「過敏症」（国内第Ⅲ相試験：広域及び狭域，海外第Ⅲ相試験：狭域）に分類される事象	○[c]	○
Infusion reaction	国内第Ⅲ相試験 ・発現した有害事象から「infusion reaction」と判断された有害事象を MedDRA PT に基づき抽出することにより特定された事象 海外第Ⅲ相試験 ・Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT に基づき特定された事象	○[c]	○
心再分極に対する影響	・SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」（狭域）に分類される事象 ・SMQ「心室性頻脈性不整脈」（狭域）に分類される事象	○	○
心不全	SMQ「心不全」（狭域）に分類される事象	○	○
痙攣	SMQ「痙攣」（狭域）に分類される事象	○	○
無形成骨	Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT に基づき特定された事象	○	○
上部消化管障害	発現した有害事象から「上部消化管障害」に該当すると判断された有害事象を MedDRA PT に基づき抽出することにより特定された事象	○	
下部消化管障害	発現した有害事象から「下部消化管障害」に該当すると判断された有害事象を MedDRA PT に基づき抽出することにより特定された事象	○	

a　国内第Ⅲ相試験：ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験．
b　海外第Ⅲ相試験：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，20120231 試験，20130213 試験，20120359 試験．
c　ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用について，被験者全体の発現頻度に加え，ONO-5163 群の被験者を対象に抗 ONO-5163 抗体の発現状況別の発現頻度も集計した．

a)　低カルシウム血症

ONO-5163 の投与に伴う血清 PTH 濃度低下の薬理作用の結果として，血清 Ca 濃度が低下し，低カルシウム血症を発現する可能性があることから，低カルシウム血症を留意すべき有害事象として評価した．

b) 低リン酸血症

ONO-5163 の投与に伴う血清 PTH 濃度低下による骨代謝改善の結果として，血清 P 濃度が低下する可能性がある．血清 P 濃度低下は透析患者にとってベネフィットとなる一方で，低リン酸血症に至る可能性があることから，低リン酸血症を留意すべき有害事象として評価した．

c) 過敏症及び infusion reaction

ONO-5163 は，透析回路静脈側ルートより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，過敏症及び infusion reaction を留意すべき有害事象として評価した．

d) 心再分極に対する影響

ONO-5163 の投与は，血清 Ca 濃度を低下させることにより，心臓に対して間接的に作用し，心室性不整脈及び／又は QT 間隔延長のリスクを増大させる可能性がある．QT 間隔延長は，その発現メカニズムにかかわらず，心室性不整脈と関連があることが報告されている[1)]．また，既存の CaSR 作動薬では，低カルシウム血症に伴う心室性不整脈を発現した症例が報告されている[2)~4)]．これらのことから，心再分極に対する影響を留意すべき有害事象として評価した．

e) 心不全

ONO-5163 の投与は，血清 Ca 濃度を低下させることにより，心不全を増悪させる可能性がある．また，心不全の増悪は，既存の CaSR 作動薬で特定されたリスクである．これらのことから，心不全を留意すべき有害事象として評価した．

f) 痙攣

血清 Ca 濃度の著しい低下により，痙攣閾値が低下する可能性がある．イヌを用いた非臨床試験では，高用量の ONO-5163 を投与したときに顕著な低カルシウム血症に関連した痙攣が認められた．これらのことから，痙攣を留意すべき有害事象として評価した．

g) 無形成骨

無形成骨は PTH が過度に低下した状態が維持されると認められることがある．ONO-5163 は血清 PTH 濃度を低下させる作用を有するため，PTH の慢性的な過度の低下及び無形成骨を引き起こす可能性があることから，無形成骨を留意すべき有害事象として評価した．

h) 上部消化管障害及び下部消化管障害

既存の CaSR 作動薬の国内試験において，主な副作用として悪心・嘔吐，胃不快感，食欲不振，腹部膨満などの消化器症状が認められていることから [4]，上部消化管障害及び下部消化管障害を留意すべき有害事象として評価した．

(7) 有害事象評価委員会が評価した有害事象

20120229 試験及び 20120230 試験では，死亡，心血管事象（心筋梗塞，脳卒中及び入院を必要とするうっ血性心不全）並びに痙攣発作に関連する有害事象について，事前に規定した基準に基づいて有害事象評価委員会が評価した．

4) 服薬率・遵守率の定義

(1) 服薬率

ONO-5163-[redacted] 試験では，分母を治験薬投与開始 85 日目までに予定された投与回数（途中中止された被験者は中止までに本来投与されるはずの投与回数），分子を被験者が実際に投与された回数として服薬率を算出した．正しい方法で投与されなかった場合は服薬率の計算に含めないこととした．また，休薬期間は投与された回数として分子に含めないこととした．

ONO-5163-[redacted] 試験では，分母を治験薬投与開始 365 日目までに予定された投与回数（途中中止された被験者は中止までに本来投与されるはずの投与回数），分子を被験者が実際に投与された回数として算出した．正しい方法で投与されなかった場合は服薬率の計算に含めないこととした．また，休薬期間は投与された回数として分子に含めないこととした．

20120360 試験では，ONO-5163 は分母を処方された回数，分子を実際に投与された回数，一方シナカルセトは分母を処方された日数，分子を実際に投与された日数として算出した．なお，各被験者に対して治験薬が投与されるべき期間のみを計算に含め，治験実施計画書の規定どおりに休薬した期間は計算に含めないこととした．

(2) 遵守率

ONO-5163-[redacted] 試験では，分母を治験薬投与開始 365 日目までに予定された投与回数（途中中止された被験者の場合は中止までに本来投与されるはずの投与回数），分子を被験者に実際に投与された回数として算出した．なお，正しい方法で投与されなかった場合は遵守率の計算に含めないが，治験実施計画書の規定どおりに休薬した期間は投与された回数として分子に含めることとした．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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

ONO-5163-[redacted] 試験における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は，5 mg を開始用量とし，血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度を 60～240 pg/mL の範囲で維持することを目標に，用量調節基準［2.7.6.6］に従い，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて調節した．治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-8 に，時点別の治験薬投与量の要約統計量を表 2.7.4.1-9 に，時点別の治験薬投与量の分布を表 2.7.4.1-10 に示した．

安全性の解析対象集団とした Safety Set（SAF）は，ONO-5163 群 78 名及びプラセボ群 77 名であった．

ONO-5163 群の曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 76.7±15.6 日，投与回数は 32.3±7.5 回，総投与量は 230.1±99.4 mg であった．（表 2.7.4.1-8）

ONO-5163 群の治験薬投与開始 29，57 及び 82 日目の治験薬投与量（平均値±標準偏差）はそれぞれ，7.37±3.19 mg，7.87±4.99 mg 及び 7.80±4.93 mg であった．（表 2.7.4.1-9）

ONO-5163 群における治験薬投与開始 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．ONO-5163 群で，治験薬投与開始 29，57 及び 82 日目の用量が 5 mg であった被験者の割合はそれぞれ 35.5%（27/76 名），28.4%（21/74 名）及び 23.0%（17/74 名）であった．1 回目の増量可否判定時に増量されて治験薬投与開始 29 日目に 10 mg を投与された被験者は 55.3%（42/76 名）とほぼ半数であり，そのおよそ半数弱に当たる 21.6%（16/74 名）の被験者が 2 回目の増量可否判定時にも増量されて治験薬投与開始 57 日目に 15 mg を投与された．用量維持又は 5 mg からの増量により治験薬投与開始 57 日目の用量が 10 mg であった被験者は 29.7%（22/74 名）であった．治験薬投与開始 82 日目（最終投与時）の用量が 10 mg 及び 15 mg であった被験者はそれぞれ 28.4%（21/74 名）及び 20.3%（15/74 名）であった．ONO-5163 群で，減量された用量（0 mg，2.5 mg，7.5 mg 又は 12.5 mg）を投与された被験者は，治験薬投与開始 29，57 及び 82 日目の各時点で各用量につき 1～10 名であった．（表 2.7.4.1-10）

治験薬の服薬率（2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 4）（1）に示した方法により算出；休薬期間は投与されなかったとみなす）（平均値±標準偏差）は，ONO-5163 群で 91.75±16.75%（範囲：38.9～100.0%），プラセボ群で 99.20±2.18%（範囲：87.5～100.0%）であった．いずれの投与群でも服薬率 80%以上の被験者が大半を占め，ONO-5163 群で 83.3%（65/78 名），プラセボ群で 100.0%（77/77 名）であった．（表 2.7.4.1-8）

表 2.7.4.1-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目		ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
	N	78	77
投与回数（回）			
	<18	7 (9.0)	5 (6.5)
	18 - <28	7 (9.0)	2 (2.6)
	>=28	64 (82.1)	70 (90.9)
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	32.3 ± 7.5	33.6 ± 6.8
	中央値	36.0	36.0
	最小値 ～ 最大値	5 ～ 36	3 ～ 36
曝露期間（日）			
	<29	3 (3.8)	4 (5.2)
	29 - <57	4 (5.1)	3 (3.9)
	>=57	71 (91.0)	70 (90.9)
	<70	9 (11.5)	9 (11.7)
	>=70	69 (88.5)	68 (88.3)
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	76.7 ± 15.6	76.8 ± 15.9
	中央値	82.0	82.0
	最小値 ～ 最大値	12 ～ 83	5 ～ 82
服薬率（%）			
	<80	13 (16.7)	0 (0.0)
	>=80	65 (83.3)	77 (100.0)
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	91.75 ± 16.75	99.20 ± 2.18
	中央値	100.00	100.00
	最小値 ～ 最大値	38.9 ～ 100.0	87.5 ～ 100.0
総投与量（mg）			
	<100	10 (12.8)	5 (6.5)
	100 - <200	27 (34.6)	4 (5.2)
	200 - <300	8 (10.3)	8 (10.4)
	>=300	33 (42.3)	60 (77.9)
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	230.1 ± 99.4	317.6 ± 87.6
	中央値	213.8	360.0
	最小値 ～ 最大値	25 ～ 360	15 ～ 360

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.1-1］

表 2.7.4.1-9　時点別の治験薬投与量の要約統計量（ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

時点 分類	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
投与29日目		
対象者数	76	73
平均値 ± 標準偏差	7.37 ± 3.19	9.52 ± 1.48
中央値	10.00	10.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 10.0	5.0 ～ 10.0
投与57日目		
対象者数	74	70
平均値 ± 標準偏差	7.87 ± 4.99	14.21 ± 2.19
中央値	10.00	15.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0	5.0 ～ 15.0
投与82日目		
対象者数	74	68
平均値 ± 標準偏差	7.80 ± 4.93	14.19 ± 2.22
中央値	8.75	15.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0	5.0 ～ 15.0

単位：mg
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.1-10］

表 2.7.4.1-10　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163	プラセボ
分類	n （%）	n （%）
投与29日目		
0 mg	5 (6.6)	0 (0.0)
2.5 mg	2 (2.6)	0 (0.0)
5 mg	27 (35.5)	7 (9.6)
7.5 mg	0 (0.0)	0 (0.0)
10 mg	42 (55.3)	66 (90.4)
対象者数	76	73
投与57日目		
0 mg	10 (13.5)	0 (0.0)
2.5 mg	4 (5.4)	0 (0.0)
5 mg	21 (28.4)	2 (2.9)
7.5 mg	1 (1.4)	0 (0.0)
10 mg	22 (29.7)	7 (10.0)
15 mg	16 (21.6)	61 (87.1)
対象者数	74	70
投与82日目		
0 mg	8 (10.8)	0 (0.0)
2.5 mg	9 (12.2)	0 (0.0)
5 mg	17 (23.0)	2 (2.9)
7.5 mg	3 (4.1)	0 (0.0)
10 mg	21 (28.4)	7 (10.3)
12.5 mg	1 (1.4)	0 (0.0)
15 mg	15 (20.3)	59 (86.8)
対象者数	74	68

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.1-7］

2）　海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

20120229 試験及び 20120230 試験における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は，5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下に維持すること（ただし 2 回連続で 100 pg/mL を下回らないこと）を目標に，用量調節基準［2.7.6.8 及び 2.7.6.9］に従い，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて調節した．ONO-5163 群における，治験薬（ONO-5163）の曝露状況を表 2.7.4.1-11 に，有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）の治験薬（ONO-5163）の曝露状況を表 2.7.4.1-12 に示した．

安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は，ONO-5163 群 503 名及びプラセボ群 513 名であった．

ONO-5163 群の曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 23.6±5.9 週，総投与量は 477.5±268.1 mg あった．（表 2.7.4.1-11）

ONO-5163 群の有効性評価期の 1 週間あたりの治験薬投与量（平均値±標準偏差）は 21.5 ±13.4 mg であった．（表 2.7.4.1-12）

ONO-5163 群の有効性評価期の最終投与量の分布は，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）

表 2.7.4.1-11　治験薬（ONO-5163）の曝露状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set（ONO-5163 群のみ）

	ONO-5163 (N=503)
Duration of exposure (weeks)	
n	503
Mean	23.6
SD	5.9
Median	25.9
Q1, Q3	25.7, 25.9
Min, Max	0, 27
Cumulative dose (mg)	
n	503
Mean	477.5
SD	268.1
Median	432.5
Q1, Q3	262.5, 690.0
Min, Max	5, 990

SD = standard deviation ; Q1 = first quartile ; Q3 = third quartile ; IP = investigational product
Safety analysis set: all subjects in the study/pool who have received at least one dose of IP.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 5.1 改変］

表 2.7.4.1-12　有効性評価期の治験薬（ONO-5163）の曝露状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］

解析対象集団：Safety Analysis Set（ONO-5163 群のみ）

	20120229 (N = 251)	20120230 (N = 252)	20120229 + 20120230 (N = 503)	20120360 (N = 338)
Average weekly dose (mg)				
n	211	209	420	284
Mean	22.2	20.9	21.5	20.8
SD	13.0	13.7	13.4	13.7
Median	21.4	16.4	20.4	15.0
Q1, Q3	10.7, 30.0	7.5, 30.0	8.9, 30.0	9.2, 30.0
Min, Max	1, 45	0, 45	0, 45	0, 48
Last dose (mg)				
n	225	220	445	284
Mean	6.7	6.2	6.5	6.8
SD	5.2	5.2	5.2	5.1
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Q1, Q3	2.5, 10.0	2.5, 10.0	2.5, 10.0	2.5, 10.0
Min, Max	0, 15	0, 15	0, 15	0, 15
Last dose – n (%)				
0 mg	49 (19.5)	54 (21.4)	103 (20.5)	51 (15.1)
2.5 mg	31 (12.4)	31 (12.3)	62 (12.3)	38 (11.2)
5 mg	34 (13.5)	37 (14.7)	71 (14.1)	65 (19.2)
7.5 mg	23 (9.2)	24 (9.5)	47 (9.3)	17 (5.0)
10 mg	38 (15.1)	32 (12.7)	70 (13.9)	56 (16.6)
12.5 mg	17 (6.8)	9 (3.6)	26 (5.2)	11 (3.3)
15 mg	33 (13.1)	33 (13.1)	66 (13.1)	46 (13.6)
Last weekly dose (mg)				
n	225	220	445	284
Mean	19.4	18.2	18.8	20.2
SD	14.7	15.3	15.0	14.8
Median	15.0	15.0	15.0	15.0
Q1, Q3	7.5, 30.0	5.0, 30.0	7.5, 30.0	7.5, 30.0
Min, Max	0, 45	0, 45	0, 45	0, 45

Page 1 of 2

Safety analysis set: all subjects in the study/pool who have received at least one dose of IP.

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 5.6］

表 2.7.4.1-12　有効性評価期の治験薬（ONO-5163）の曝露状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］（続き）

	20120229 (N = 251)	20120230 (N = 252)	20120229 + 20120230 (N = 503)	20120360 (N = 338)
Last weekly dose – n (%)				
>0 - <= 2.5 mg	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)	3 (0.9)
> 2.5 - < 15 mg	43 (17.1)	43 (17.1)	86 (17.1)	58 (17.2)
>= 15 - < 22.5 mg	48 (19.1)	39 (15.5)	87 (17.3)	64 (18.9)
>= 22.5 – < 30 mg	18 (7.2)	22 (8.7)	40 (8.0)	13 (3.8)
>= 30 - < 37.5 mg	37 (14.7)	28 (11.1)	65 (12.9)	55 (16.3)
>= 37.5 - < 45 mg	12 (4.8)	8 (3.2)	20 (4.0)	10 (3.0)
>= 45 mg	29 (11.6)	32 (12.7)	61 (12.1)	44 (13.0)
0 mg	37 (14.7)	43 (17.1)	80 (15.9)	37 (10.9)
Most frequent dose – n (%)				
0 mg	32 (12.7)	45 (17.9)	77 (15.3)	42 (12.4)
2.5 mg	34 (13.5)	30 (11.9)	64 (12.7)	37 (10.9)
5 mg	40 (15.9)	38 (15.1)	78 (15.5)	70 (20.7)
7.5 mg	22 (8.8)	27 (10.7)	49 (9.7)	18 (5.3)
10 mg	42 (16.7)	31 (12.3)	73 (14.5)	55 (16.3)
12.5 mg	19 (7.6)	10 (4.0)	29 (5.8)	11 (3.3)
15 mg	36 (14.3)	39 (15.5)	75 (14.9)	51 (15.1)

Page 2 of 2

Safety analysis set: all subjects in the study/pool who have received at least one dose of IP.

SD = standard deviation ; Q1 = first quartile ; Q3 = third quartile ; IP = investigational product
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 5.6］

3)　海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

20120360 試験における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は，5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度を維持することを目標に，用量調節基準［2.7.6.10］に従い，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて調節した．シナカルセト（1 日 1 回投与）の用量は，30 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度を維持することを目標に，用量調節基準［2.7.6.10］に従って被験者ごとに 30～180 mg の範囲にて調節した．血清 iPTH 濃度の管理目標値は，300 pg/mL 以下（ただし 2 回連続で 100 pg/mL を下回らないこと）とした．治験薬（実薬）の曝露状況を表 2.7.4.1-13 に，最終時点の治験薬（実薬）投与量の分布を表 2.7.4.1-14 に，治験薬（実薬）の服薬率を表 2.7.4.1-15 に示した．

安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は，ONO-5163 群 338 名及びシナカルセト群 341 名であった．

治験薬（実薬）の曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は ONO-5163 群で 161.6±44.9 日，シナカルセト群で 164.8±43.4 日であり，総投与量は ONO-5163 群で 480.8±275.4 mg，シナカルセト群で 8112.4±5038.2 mg であった．（表 2.7.4.1-13）

有効性評価期の 1 週間あたりの治験薬（実薬）投与量（平均値±標準偏差）は ONO-5163 群で 20.8±13.7 mg，シナカルセト群で 404.5±312.0 mg であった．（表 2.7.4.1-13）

治験薬（実薬）投与量の分布は，ONO-5163 群の投与 26 週目では，0 mg が 14.7%（40/272 名），2.5 mg が 13.6%（37/272 名），5 mg が 21.7%（59/272 名），7.5 mg が 5.5%（15/272 名），10 mg が 21.0%（57/272 名），12.5 mg が 3.7%（10/272 名），15 mg が 16.2%（44/272 名），未投与が 3.7%（10/272 名）であった．シナカルセト群の投与 25～26 週目（当該期間に処方された最高用量）では，30 mg が 33.9%（95/280 名），60 mg が 21.8%（61/280 名），90 mg が 15.7%（44/280 名），120 mg が 8.2%（23/280 名），180 mg が 9.3%（26/280 名），0 mg 又は未投与が 11.1%（31/280 名）であった．（表 2.7.4.1-14）

投与 1～26 週目の治験薬（実薬）服薬率（2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 4）（1）に示した方法により算出；治験実施計画書の規定どおりに休薬した期間は計算に含めない）（平均値±標準誤差）は，ONO-5163 群で 96.7±0.4%，シナカルセト群で 93.9±0.5%であり，いずれの投与群でも 90%を超えていた．また，ONO-5163 群はシナカルセト群よりも数値上，わずかに高かった．（表 2.7.4.1-15）

表 2.7.4.1-13 治験薬（実薬）の曝露状況（20120360 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Cinacalcet (N = 341)	AMG 416 (N = 338)
Duration of exposure (days)		
n	341	338
Mean (SD)	164.8 (43.4)	161.6 (44.9)
Median	181.0	181.0
Q1, Q3	180.0, 182.0	180.0, 182.0
Min, Max	3, 197	1, 190
Cumulative total dose (mg)		
n	339	338
Mean (SD)	8112.4 (5038.2)	480.8 (275.4)
Average weekly dose during the EAP (mg/week)		
n	292	284
Mean (SD)	404.5 (312.0)	20.8 (13.7)

EAP = efficacy assessment phase; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
This study was a double-blind, double-dummy study. Only exposure to the active oral or intravenous investigational product was summarized. The dummy component of the investigational product exposure is not presented in this table.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-1］

表 2.7.4.1-14　最終時点の治験薬（実薬）投与量の分布（20120360 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

Visit Dose Level	AMG 416 (N = 338) n (%)
Week 26 - N1	272
0.0 mg	40 (14.7)
2.5 mg	37 (13.6)
5.0 mg	59 (21.7)
7.5 mg	15 (5.5)
10.0 mg	57 (21.0)
12.5 mg	10 (3.7)
15.0 mg	44 (16.2)
Missed dose	10 (3.7)

Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
N1: number of subjects on IP at each visit.
Percentages are based on N1 at each time point.
Zero mg dose represents dose suspension per protocol.

Duration Dose Level	Cinacalcet (N = 341) n (%)
Week 25 to Week 26 - N1	280
30.0 mg	95 (33.9)
60.0 mg	61 (21.8)
90.0 mg	44 (15.7)
120.0 mg	23 (8.2)
180.0 mg	26 (9.3)
0 or Missing	31 (11.1)

Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
N1: number of subjects on IP at each visit.
Percentages are based on N1 at each time period.
Subject's highest dose level dispensed during each period is summarized. If no dose was dispensed during a period, subjects are summarized in the zero or missing category.

AMG 416 = ONO-5163 ; IP = investigational product

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-5.2 及び Table 14-5.3 改変］

表 2.7.4.1-15　治験薬（実薬）の服薬率（20120360 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

IP Adherence (%)	Cinacalcet (N = 341)	AMG 416 (N = 338)
Week 1 - Week 26		
n	325	338
Mean	93.9	96.7
SE	0.5	0.4
95% CI (mean)	93.0, 94.8	96.0, 97.4
Median	97	100
Q1, Q3	92.0, 99.4	96.1, 100.0
Min, Max	55, 100	50, 100

Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
n = Number of subjects contributing to adherence calculation in each period
CI: Confidence interval
IP adherence is defined as the compliance to investigational product in percentage (number of actual treatment taken / number of prescribed treatment *100). The calculation only considers the periods when a subject was supposed to receive IP and it will exclude the dose withholding periods due to protocol specified reasons on CRF, and records where prescribed or actual treatment taken information was not complete.

AMG 416 = ONO-5163；SE = standard error；Q1 = first quartile；Q3 = third quartile；IP = investigational product

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-3.2 改変］

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

ONO-5163-[redacted] 試験における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は，5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲で維持することを目標に，用量調節基準［2.7.6.11］に従い，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて調節した．治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-16 に，時点別の治験薬投与量の分布を表 2.7.4.1-17 に示した．

安全性の解析対象集団とした SAF は，190 名であった．

曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 318.4±95.5 日，投与回数は 121.3±44.3 回，総投与量は 792.6±610.3 mg であった．（表 2.7.4.1-16）

治験薬投与開始 362 日目（最終投与時）の治験薬投与量（平均値±標準偏差）は 5.55±4.72 mg であった．（表 2.7.4.1-17）

治験薬投与開始 362 日目（最終投与時）の治験薬投与量の分布は，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）

治験薬の服薬率（2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 4)（1）に示した方法により算出；休薬期間は投与されなかったとみなす）（平均値±標準偏差）は 84.72±20.65%（範囲：11.5～100.0%）であった．服薬率 80%以上の被験者は 70.0%（133/190 名）であった．治験薬の遵

守率（2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 4）（2）に示した方法により算出；治験実施計画書の規定どおりに休薬した期間は投与されたとみなす）（平均値±標準偏差）は，99.54±1.47%（範囲：89.1～100.0%）であった．遵守率 80%以上の被験者は，100.0%（190/190 名）であった．（表 2.7.4.1-16）

表 2.7.4.1-16 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-5163 n （%）
	N	190
投与回数（回）		
<78		34 (17.9)
78 - <125		38 (20.0)
>=125		118 (62.1)
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		121.3 ± 44.3
中央値		143.0
最小値 ～ 最大値		3 ～ 156
曝露期間（日）		
<29		2 (1.1)
29 - <57		9 (4.7)
57 - <85		5 (2.6)
85 - <113		1 (0.5)
113 - <141		1 (0.5)
141 - <169		2 (1.1)
169 - <197		1 (0.5)
197 - <225		6 (3.2)
225 - <253		3 (1.6)
253 - <281		2 (1.1)
281 - <309		5 (2.6)
309 - <337		5 (2.6)
>=337		148 (77.9)
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		318.4 ± 95.5
中央値		362.0
最小値 ～ 最大値		5 ～ 363

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.1-1］

表 2.7.4.1-16　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-5163 n （%）
	N	190
総投与量（mg）		
<200		27 (14.2)
200 - <400		33 (17.4)
400 - <600		36 (18.9)
600 - <800		37 (19.5)
800 - <1000		3 (1.6)
1000 - <1200		7 (3.7)
1200 - <1400		4 (2.1)
1400 - <1600		20 (10.5)
1600 - <1800		3 (1.6)
>=1800		20 (10.5)
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		792.6 ± 610.3
中央値		585.0
最小値 ～ 最大値		15 ～ 2160
服薬率（%）		
<80		57 (30.0)
>=80		133 (70.0)
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		84.72 ± 20.65
中央値		94.73
最小値 ～ 最大値		11.5 ～ 100.0
遵守率（%）		
<80		0 (0.0)
>=80		190 (100.0)
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		99.54 ± 1.47
中央値		100.00
最小値 ～ 最大値		89.1 ～ 100.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.1-1］

表 2.7.4.1-17　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163
分類	n （%）
投与29日目	
0 mg	10 (5.3)
2.5 mg	2 (1.1)
5 mg	112 (59.3)
7.5 mg	3 (1.6)
10 mg	62 (32.8)
対象者数	189
平均値 ± 標準偏差	6.39 ± 2.79
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 10.0
投与57日目	
0 mg	19 (10.4)
2.5 mg	24 (13.2)
5 mg	76 (41.8)
7.5 mg	2 (1.1)
10 mg	46 (25.3)
12.5 mg	2 (1.1)
15 mg	13 (7.1)
対象者数	182
平均値 ± 標準偏差	6.24 ± 4.02
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0
投与85日目	
0 mg	37 (21.0)
2.5 mg	24 (13.6)
5 mg	54 (30.7)
7.5 mg	8 (4.5)
10 mg	35 (19.9)
12.5 mg	1 (0.6)
15 mg	17 (9.7)
対象者数	176
平均値 ± 標準偏差	5.72 ± 4.58
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.1-8］

表 2.7.4.1-17　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163
分類	n （%）
投与113日目	
0 mg	38 (21.7)
2.5 mg	34 (19.4)
5 mg	40 (22.9)
7.5 mg	12 (6.9)
10 mg	31 (17.7)
12.5 mg	2 (1.1)
15 mg	18 (10.3)
対象者数	175
平均値 ± 標準偏差	5.60 ± 4.71
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0
投与141日目	
0 mg	34 (19.4)
2.5 mg	41 (23.4)
5 mg	42 (24.0)
7.5 mg	7 (4.0)
10 mg	30 (17.1)
12.5 mg	3 (1.7)
15 mg	18 (10.3)
対象者数	175
平均値 ± 標準偏差	5.56 ± 4.68
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0

表 2.7.4.1-17　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163
分類	n （%）
投与169日目	
0 mg	29 (16.9)
2.5 mg	48 (27.9)
5 mg	40 (23.3)
7.5 mg	6 (3.5)
10 mg	23 (13.4)
12.5 mg	2 (1.2)
15 mg	24 (14.0)
対象者数	172
平均値 ± 標準偏差	5.70 ± 4.88
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0
投与197日目	
0 mg	20 (11.6)
2.5 mg	61 (35.5)
5 mg	35 (20.3)
7.5 mg	7 (4.1)
10 mg	23 (13.4)
12.5 mg	2 (1.2)
15 mg	24 (14.0)
対象者数	172
平均値 ± 標準偏差	5.78 ± 4.78
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0

表 2.7.4.1-17　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163
分類	n （%）
投与225日目	
0 mg	17 (10.1)
2.5 mg	62 (36.9)
5 mg	33 (19.6)
7.5 mg	7 (4.2)
10 mg	23 (13.7)
12.5 mg	2 (1.2)
15 mg	24 (14.3)
対象者数	168
平均値 ± 標準偏差	5.88 ± 4.78
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0
投与253日目	
0 mg	29 (17.7)
2.5 mg	50 (30.5)
5 mg	34 (20.7)
7.5 mg	7 (4.3)
10 mg	22 (13.4)
12.5 mg	2 (1.2)
15 mg	20 (12.2)
対象者数	164
平均値 ± 標準偏差	5.44 ± 4.77
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0

表 2.7.4.1-17　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 4）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163
分類	n （%）
投与281日目	
0 mg	24 (14.7)
2.5 mg	52 (31.9)
5 mg	34 (20.9)
7.5 mg	7 (4.3)
10 mg	23 (14.1)
12.5 mg	3 (1.8)
15 mg	20 (12.3)
対象者数	163
平均値 ± 標準偏差	5.64 ± 4.74
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0
投与309日目	
0 mg	21 (13.0)
2.5 mg	58 (35.8)
5 mg	31 (19.1)
7.5 mg	10 (6.2)
10 mg	20 (12.3)
12.5 mg	3 (1.9)
15 mg	19 (11.7)
対象者数	162
平均値 ± 標準偏差	5.54 ± 4.64
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0

表 2.7.4.1-17　時点別の治験薬投与量の分布（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 5）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

時点	ONO-5163
分類	n （%）
投与337日目	
0 mg	18 (11.2)
2.5 mg	59 (36.6)
5 mg	31 (19.3)
7.5 mg	10 (6.2)
10 mg	20 (12.4)
12.5 mg	3 (1.9)
15 mg	20 (12.4)
対象者数	161
平均値 ± 標準偏差	5.68 ± 4.66
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0
投与362日目	
0 mg	22 (13.8)
2.5 mg	57 (35.6)
5 mg	29 (18.1)
7.5 mg	11 (6.9)
10 mg	18 (11.3)
12.5 mg	3 (1.9)
15 mg	20 (12.5)
対象者数	160
平均値 ± 標準偏差	5.55 ± 4.72
中央値	5.00
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 15.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 14.1-8］

5）　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験，20130213 試験，併合成績）

20120231 試験における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は，5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下に維持すること（ただし 2 回連続で 100 pg/mL を下回らないこと）を目標に，用量調節基準［2.7.6.14］に従い，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて調節した．20120231 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-18 に示した．

安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 890 名であった．

曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 317.6±94.9 日，総投与量は 852.0±577.4 mg であった．投与 6 カ月時点及び投与 12 カ月時点有効性評価期の 1 週間あたりの治験薬投与量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 21.3±12.3 mg 及び 20.0±12.8 mg であった．

20130213 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は，親試験の最終投与時と同用量（親試験が 20120360 試験の場合は 2.5 mg 又は 5 mg）を開始用量とし，血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度に基づく治験担当医師の判断で，血清 iPTH 濃度が基準値上限の 2 倍以上 9 倍以下を維持するように，2.5～15 mg の範囲にて調節した［2.7.6.15］．20130213 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-19 に示した．

安全性の解析対象集団とした Full Analysis Set（FAS）は 538 名であった．

曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 83.7±57.7 日，総投与量は 151.2±140.1 mg であった．1 週間あたりの治験薬投与量（平均値±標準偏差）は 12.9±8.5 mg であった．

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-20 に示した．

20120231 試験及び 20130213 試験の本項での併合解析による「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」では，安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 1289 名であった．

曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 32.9±17.4 週，総投与量は 592.5±548.3 mg であった．

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」では，安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 841 名であった．

曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 45.5±23.8 週，総投与量は 842.2±660.1 mg であった．

表 2.7.4.1-18　治験薬の曝露状況（20120231 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Total (N = 890)
Duration of exposure (days)	
n	890
Mean (SD)	317.6 (94.9)
Median	362.0
Min, Max	1, 383
Cumulative total dose of etelcalcetide (mg)	
n	890
Mean (SD)	852.0 (577.4)
Median	740.0
Min, Max	5.0, 2160.0
Average weekly dose of etelcalcetide (mg/week) during EAP6	
n	756
Mean (SD)	21.3 (12.3)
Median	17.1
Min, Max	2.5, 47.1
Average weekly dose of etelcalcetide (mg/week) during EAP12	
n	663
Mean (SD)	20.0 (12.8)
Median	15.0
Min, Max	0.4, 46.1

EAP6 = efficacy analysis phase at 6 months; EAP12 = efficacy analysis phase at 12 months; N = number of subjects; SD = standard deviation.
Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of IP

etelcalcetide = ONO-5163 ; IP = investigational product

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-1］

表 2.7.4.1-19　治験薬の曝露状況（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N = 206)	AMG 416 (N = 193)	AMG 416 (N = 139)	Total (N = 538)
Duration of exposure (days)				
n	206	193	139	538
Mean	96.9	97.1	45.4	83.7
SD	53.7	51.6	54.5	57.7
Median	90.0	88.0	30.0	72.0
Q1, Q3	58.0, 130.0	57.0, 130.0	11.0, 52.0	39.0, 121.0
Min, Max	1, 297	7, 226	1, 282	1, 297
Average weekly dose (mg/study week)				
n	206	193	139	538
Mean	10.6	10.7	19.5	12.9
SD	4.4	5.1	12.6	8.5
Median	8.4	8.3	15.4	10.2
Q1, Q3	7.5, 13.7	7.5, 14.7	8.2, 28.0	7.5, 15.2
Min, Max	3, 28	1, 37	2, 48	1, 48
Cumulative total dose (mg)				
n	206	193	139	538
Mean	159.9	160.4	125.6	151.2
SD	133.8	138.3	149.3	140.1
Median	107.5	110.0	70.0	103.8
Q1, Q3	62.5, 230.0	62.5, 220.0	25.0, 157.5	52.5, 215.0
Min, Max	5, 600	5, 800	3, 908	3, 908
Cumulative total dose from first dose to 24 weeks (mg)				
n	206	193	139	538
Mean	153.1	153.8	118.5	144.4
SD	120.5	128.2	130.0	126.5
Median	107.5	110.0	70.0	103.8
Q1, Q3	62.5, 220.0	62.5, 215.0	25.0, 157.5	52.5, 207.5
Min, Max	5, 590	5, 800	3, 675	3, 800

Full analysis set: subjects who received at least one dose of AMG 416
Only the exposure to investigational product during 20130213 study period was summarized. The exposure to inverstigational product during parent studies was not included.

AMG 416 = ONO-5163；SD = standard deviation；Q1 = first quartile；Q3 = third quartile
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-5.1 改変］

表 2.7.4.1-20 治験薬の曝露状況［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）及び海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a] (N=1289)	Phase 3 ONO-5163 Parent through OLE Combined Dataset[b] (N=841)
Duration of exposure (weeks)		
n	1289	841
Mean	32.9	45.5
SD	17.4	23.8
Median	37.6	42.1
Q1, Q3	15.7, 49.3	25.9, 67.1
Min, Max	0, 76	0, 90
Cumulative dose (mg)		
n	1289	841
Mean	592.5	842.2
SD	548.3	660.1
Median	407.5	675.0
Q1, Q3	147.5, 860.0	370.0, 1112.5
Min, Max	5, 2665	5, 3180

SD = standard deviation ; Q1 = first quartile ; Q3 = third quartile ; IP = investigational product ; OLE = open-label extension
Safety analysis set: all subjects in the study/pool who have received at least one dose of IP.
a Phase 3 Long-Term OLE Combined Dataset:all subjects enrolled in OLE studies 20120231 and/or 20130213, who were initially enrolled in one of the phase 3 parent studies 20120229, 20120230, 20120360, or 20120359.
b Phase 3 ONO-5163 parent through OLE Combined Dataset: subjects who were randomized to ONO-5163 in the parent studies 20120229, 20120230 or 20120360, including those who subsequently enrolled in 20120231 and 20130213.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 5.1 改変］

6） 海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験）

20120359 試験における ONO-5163（週 3 回投与）の用量は 5 mg とした．治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-21 に示した．

安全性の解析対象集団とした Safety Analysis Set は 148 名であった．

曝露期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 26.1±3.5 日，総投与量は 56.67±9.57 mg であった．1 週間あたりの治験薬投与量（平均値±標準偏差）は 15.32±2.35 mg であった．

表 2.7.4.1-21　治験薬の曝露状況（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Velcalcetide (N = 148)
Duration of exposure (days)	
n	148
Mean	26.1
SD	3.5
Median	26.5
Q1, Q3	26.0, 27.0
Min, Max	1, 34
Cumulative total dose (mg)	
n	148
Mean	56.67
SD	9.57
Median	60.00
Q1, Q3	55.00, 60.00
Min, Max	5.0, 85.0
Average weekly dose (mg/week)	
n	148
Mean	15.32
SD	2.35
Median	15.56
Q1, Q3	14.81, 16.15
Min, Max	1.9, 35.0

Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP

Velcalcetide = ONO-5163 ; SD = standard deviation ; Q1 = first quartile ; Q3 = third quartile ; IP = investigational product

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-5.1 改変］

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ONO-5163-[redacted] 試験（Enrollment Set），「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」（Full Analysis Set），20120360 試験（Full Analysis Set）及び ONO-5163-[redacted] 試験（Enrollment Set）の人口統計学的特性及びその他の特性については，［2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性］に詳細を示すとともに，以下に要約を記述した．その他の第Ⅲ相試験の人口統計学的特性及びその他の特性についてはモジュール 5 の各試験の総括報告書及び 2.7.6 に示した．

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

人口統計学的特性は，投与群間で均質であった．被験者の大部分が男性（ONO-5163 群 61.5%，プラセボ群 67.5%，以下同順）であった．平均年齢は ONO-5163 群で 62.1 歳，プラセボ群で 60.6 歳であった．両群で，65 歳以上 75 歳未満の被験者が最も多く（41.0%，31.2%），75 歳以上の被験者は ONO-5163 群で 5.1%，プラセボ群で 13.0%であった．［表 2.7.3.3-4］

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た（88.5%，81.8%）．［表 2.7.3.3-5］

ベースライン時の血清 iPTH 濃度の中央値は ONO-5163 群で 484.0 pg/mL（範囲：222～1470 pg/mL），プラセボ群で 504.0 pg/mL（範囲：209～2620 pg/mL）であった［表 2.7.3.3-7］．ベースライン時の血清 cCa 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 9.58±0.65 mg/dL，プラセボ群で 9.48±0.76 mg/dL であった．ベースライン時の血清 P 濃度の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 5.94±1.44 mg/dL，プラセボ群で 6.33±1.41 mg/dL であった．ベースライン時の cCa×P の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 57.109±15.161 mg^2/dL^2，プラセボ群で 59.918±13.252 mg^2/dL^2 であった．透析液 Ca 濃度が 3.0 mEq/L 未満の被験者と 3.0 mEq/L 以上の被験者は，両群ともほぼ半数ずつであった［表 2.7.3.3-5］．

腎不全に至った要因となる疾患は両群で概ね同様であり，両群ともに，最も多かった疾患は慢性糸球体腎炎（46.2%，49.4%）であり，次いで糖尿病性腎症（25.6%，19.5%）であった．既往歴を有する被験者は ONO-5163 群で 62.8%，プラセボ群で 71.4%であり，両群ともすべての被験者が何らかの合併症を有していた．［表 2.7.3.3-5］

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 製剤の使用を制限し，救済治療に該当する場合を除いて，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・用量を用いることとした［2.7.3.1.1.3 併用療法 2） 治験期間中に制限した治療法］．両群ともに，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群ともに高かった（94.9%，93.5%）．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 日目の活性型ビタミン 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，両群ともに経口剤（23.1%，27.3%）よりも注射剤（57.7%，59.7%）が数値上，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%）よりも数値上，高かったのに対し，プラセボ群では「有」（24.7%）が「無」（75.3%）よりも数値上，低かった．［表 2.7.3.3-6］

2.7.4.1.3.2 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

人口統計学的特性は，投与群間で均質であった．被験者の大部分が男性（ONO-5163 群 61.5%，プラセボ群 59.3%，以下同順）及び白人（66.0%，66.9%）であった．平均年齢は両群で 58 歳であり，被験者の大部分が 65 歳未満（64.6%，65.6%）であった．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．［表 2.7.3.3-8］

透析歴は被験者の大半が 1 年超であり，血液透析歴の中央値（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いずれの投与群でも約 85%を占めた．［表 2.7.3.3-9］

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P のベースライン値は，投与群間及び 20120229 試験と 20120230 試験の間で同程度であった［表 2.7.3.3-12］．ベースライン時の血清 iPTH 濃度の中央値（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．ベースライン時の血清 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．ベースライン時の血清 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．ベースライン時の 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．被験者の大部分は透析液 Ca 濃度が 2.5 mEq/L 以上であった（91.9%，90.9%）［表 2.7.3.3-9］．

末期腎不全に至った要因となる疾患として最も多かったものは糖尿病であった（28.7%，31.5%）［5.3.5.3-1（Integrated Summary of Efficacy）Table 2.4］．腎移植の既往を有する被験者の割合は，投与群間で同程度であった（11.4%，12.5%）．その他の既往歴は，投与群間及び 20120229 試験と 20120230 試験の間で均質であり，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 及び Table 2.6］．

20120229 試験及び 20120230 試験では，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤及びリン吸着剤の使用を制限し，スクリーニング検査前 2 週間から無作為化まで同一用量で用い，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［2.7.3.1.1.3 併用療法 2） 治験期間中に制限した治療法］．Safety Analysis Set の併

用薬（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）の使用状況を表 2.7.4.1-22 に示した．

ベースライン時に，両群で被験者の大部分が活性型ビタミン D 製剤を使用していた（69.0%，67.1%）（表 2.7.4.1-22）．リン吸着剤を使用していた被験者の割合は，ONO-5163 群 81.9%，プラセボ群で 84.4%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（8.0%）でプラセボ群（2.9%）よりも数値上，高かったものの，「カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム製剤」を使用していた被験者の割合は投与群間で同程度であった（37.0%，39.0%）（表 2.7.4.1-22）．ベースライン時の透析液 Ca 濃度別の被験者の割合は，2.5 mEq/L（63.8%，66.1%）が最も高く，次いで 3 mEq/L（23.5%，18.5%）が高かった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.31］．

治験薬投与後に，活性型ビタミン D 製剤を使用した被験者の割合（78.3%，69.6%）及び「カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム製剤」を使用した被験者の割合（70.4%，49.3%）は ONO-5163 群でプラセボ群よりも数値上，高かった．リン吸着剤を使用した被験者の割合は ONO-5163 群で 84.7%，プラセボ群で 86.5%であった．これらのカルシウム製剤及びビタミン D の使用状況の変化は，予想されたものであり，血清 Ca 濃度の管理に関連したものと考えられた．（表 2.7.4.1-22）

治験薬投与後に，両群で被験者の大部分が透析液 Ca 濃度を変更しなかった（74.2%，95.7%）．ベースライン時の透析液 Ca 濃度からの変更が「増量のみ」であった被験者の割合は，ONO-5163 群（24.9%）でプラセボ群（2.7%）よりも数値上，高かった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.31］

活性型ビタミン D 製剤の 1 週間あたりの投与量の平均値±標準偏差は，ベースライン時では ONO-5163 群で 16.15±13.73 μg，プラセボ群で 15.31±14.38 μg であり，投与 26 週目では ONO-5163 群で 16.60±13.15 μg，プラセボ群で 14.79±13.57 μg であった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 8.2］

表 2.7.4.1-22　併用薬（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）の使用状況［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 251) n (%)	Placebo (N = 259) n (%)	AMG 416 (N = 252) n (%)	Placebo (N = 513) n (%)	AMG 416 (N = 503) n (%)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest at baseline	245 (96.5)	241 (96.0)	245 (94.6)	233 (92.5)	490 (95.5)	474 (94.2)
Nutritional vitamin D	63 (24.8)	55 (21.9)	86 (33.2)	80 (31.7)	149 (29.0)	135 (26.8)
Vitamin D sterol	185 (72.8)	189 (75.3)	159 (61.4)	158 (62.7)	344 (67.1)	347 (69.0)
Calcium supplements	9 (3.5)	18 (7.2)	6 (2.3)	22 (8.7)	15 (2.9)	40 (8.0)
Phosphate binder	213 (83.9)	213 (84.9)	220 (84.9)	199 (79.0)	433 (84.4)	412 (81.9)
Calcium-containing phosphate binder or calcium supplement	93 (36.6)	98 (39.0)	107 (41.3)	88 (34.9)	200 (39.0)	186 (37.0)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest during the study	247 (97.2)	244 (97.2)	254 (98.1)	249 (98.8)	501 (97.7)	493 (98.0)
Nutritional vitamin D	68 (26.8)	66 (26.3)	98 (37.8)	93 (36.9)	166 (32.4)	159 (31.6)
Vitamin D sterol	191 (75.2)	214 (85.3)	166 (64.1)	180 (71.4)	357 (69.6)	394 (78.3)
Calcium supplements	36 (14.2)	118 (47.0)	41 (15.8)	141 (56.0)	77 (15.0)	259 (51.5)
Phosphate binder	219 (86.2)	217 (86.5)	225 (86.9)	209 (82.9)	444 (86.5)	426 (84.7)
Calcium-containing phosphate binder or calcium supplement	117 (46.1)	167 (66.5)	136 (52.5)	187 (74.2)	253 (49.3)	354 (70.4)

This combined dataset includes data from the two placebo-controlled studies 20120229 and 20120230.

Safety analysis set: all subjects in the combined dataset who received at least one dose of IP.

AMG 416 = ONO-5163 ; IP = investigational product

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 8.1 改変］

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

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 歳以上の被験者の割合は ONO-5163 群（22.9%）でシナカルセト群（29.2%）と比較して数値上，わずかに低かった．人種は被験者の大部分（78.8%）が白人であり，15.5%が黒人であった．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．

透析歴は被験者全体の大部分が 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］．被験者全体の血液透析歴の中央値（第 1 四分位値，第 3 四分位値）は，4.23（1.81，7.50）年であった［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.6］．

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P のベースライン値は投与群間で同程度であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度の中央値（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．ベースライン時の血清 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．ベースライン時の血清 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．ベースライン時の 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．被験者全体の 55.6%は透析液 Ca 濃度が 3 mEq/L 未満であった（ONO-5163 群 56.2%，シナカルセト群 55.1%，以下同順）．［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-4］

末期腎不全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（22.9%，17.8%）及び糖尿病（22.6%，19.2%）であり，シナカルセト群では高血圧（20.6%，23.3%）であった．腎移植の既往を有する被験者の割合は，投与群間で同程度であった（17.1%，14.0%）［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-2.6］．その他の既往歴についても，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］．

ベースライン時のビタミン 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」の使用状況は，投与群間で類似していた．［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-5］

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

被験者の 64.4%が男性であった．平均年齢は 59.0 歳であり，65 歳以上 75 歳未満の被験者は 30.9%，75 歳以上の被験者は 5.8%であった．［表 2.7.3.3-4］

透析歴の平均年数は 10.5 年（範囲：1～39 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 83.8%であった．［表 2.7.3.3-5］

ベースライン時の血清 iPTH 濃度の中央値は 406.5 pg/mL（範囲：152～1910 pg/mL）であった．ベースライン時の血清 cCa 濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は 9.49±0.66 mg/dL，ベースライン時の血清 P 濃度は 5.92±1.32 mg/dL，ベースライン時の cCa×P は 56.182±13.128 mg^2/dL^2 であった［表 2.7.3.3-7］．透析液 Ca 濃度が 3.0 mEq/L 未満の被験者と 3.0 mEq/L 以上の被験者は，ほぼ半数ずつであった［表 2.7.3.3-5］．

腎不全に至った要因となる疾患について，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．既往歴を有する被験者は 47.6%であり，すべての被験者が何らかの合併症を有していた．［表 2.7.3.3-5］

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 製剤の使用を制限しなかった［2.7.3.1.1.3 併用療法 2） 治験期間中に制限した治療法］．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，大部分の被験者（98.4%）で「無」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「有」の被験者の割合は 87.4%であった．活性型ビタミン D 製剤の種類別の被験者の割合は，経口剤のみ（19.9%）よりも注射剤のみ（66.5%）が数値上，高く，両方併用していた被験者は 2 名であった．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・用量変更については，「有」の被験者の割合が 91.6%と高かった．［表 2.7.3.3-6］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験）

1） 比較的よく見られる有害事象

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

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に示した．

有害事象は，ONO-5163 群の 65.4%（51/78 名）及びプラセボ群の 72.7%（56/77 名）に認められた．副作用は，ONO-5163 群の 19.2%（15/78 名）及びプラセボ群の 3.9%（3/77 名）に認められた．治験期間中（治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで）に，重篤な有害事象は ONO-5163 群の 2.6%（2/78 名）に認められた．重篤な副作用は認められなかった．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群

の 2.6%（2/78 名）に認められ，このうち 1.3%（1/78 名）は副作用であった．治験期間中に，いずれの投与群でも死亡は認められなかった．

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の要約（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

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

発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した．

ONO-5163 群で発現率が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎［ONO-5163 群 20.5%（16/78 名），プラセボ群 19.5%（15/77 名），以下同順］及び嘔吐［5.1%（4/78 名），0.0%（0/77 名）］であった．

ONO-5163 群で発現率が 2%以上の副作用は，嘔吐［3.8%（3/78 名），0.0%（0/77 名）］，補正カルシウム減少［3.8%（3/78 名），0.0%（0/77 名）］及び血中カルシウム減少［2.6%（2/78 名），0.0%（0/77 名）］であった．

表 2.7.4.2-2 発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
眼障害				
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)	1 (1.3)		
胃腸障害				
腹部膨満		2 (2.6)		
便秘	2 (2.6)	2 (2.6)		
下痢	3 (3.8)	2 (2.6)		
悪心	3 (3.8)		1 (1.3)	
口内炎	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
嘔吐	4 (5.1)		3 (3.8)	
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱		2 (2.6)		
感染症および寄生虫症				
気管支炎	2 (2.6)	2 (2.6)		
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.9)		
歯肉炎		2 (2.6)		
インフルエンザ	3 (3.8)	2 (2.6)		
鼻咽頭炎	16 (20.5)	15 (19.5)		
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷		5 (6.5)		
シャント狭窄		2 (2.6)		

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-1］

表 2.7.4.2-2 発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
処置による低血圧	3 (3.8)	1 (1.3)		
臨床検査				
血中カルシウム減少	3 (3.8)		2 (2.6)	
補正カルシウム減少	3 (3.8)		3 (3.8)	
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
背部痛	1 (1.3)	2 (2.6)		
筋痙縮	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	
筋肉痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
頚部痛	2 (2.6)			
神経系障害				
頭痛	2 (2.6)	3 (3.9)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (1.3)	2 (2.6)		
上気道の炎症	1 (1.3)	3 (3.9)		
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1 (1.3)	2 (2.6)		1 (1.3)
発疹	2 (2.6)		1 (1.3)	
血管障害				
高血圧	2 (2.6)			

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

表 2.7.4.2-2 発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	78	77	78	77
低血圧			2 (2.6)		

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-1］

有害事象及び副作用の程度別発現頻度

有害事象及び副作用の程度別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に示した．

有害事象及び副作用の程度は，大半の被験者で軽度であった．

中等度の有害事象は ONO-5163 群の 5.1%（4/78 名）及びプラセボ群の 6.5%（5/77 名）に認められた．中等度の副作用は，ONO-5163 群の補正カルシウム減少 1.3%（1/78 名）及びプラセボ群の筋力低下 1.3%（1/77 名）であった．

高度の有害事象は ONO-5163 群の 1.3%（1/78 名）に認められた脳梗塞であり，この脳梗塞は治験薬との因果関係は否定された．

有害事象及び副作用の時期別発現頻度

有害事象及び副作用の時期別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-3 に示した．

有害事象の時期別発現頻度は，「1 日目～28 日目」，「29 日目～56 日目」及び「57 日目～」に，ONO-5163 群でそれぞれ 33.3%（26/78 名），19.7%（15/76 名）及び 13.3%（10/75 名），プラセボ群でそれぞれ 37.7%（29/77 名），24.3%（18/74 名）及び 12.9%（9/70 名）であった（分母は，各時期に有害事象の観察が行われた被験者数）．

副作用の時期別発現頻度は，「1 日目～28 日目」，「29 日目～56 日目」及び「57 日目～」に，ONO-5163 群でそれぞれ 10.3%（8/78 名），3.9%（3/76 名）及び 5.3%（4/75 名），プラセボ群でそれぞれ 0.0%（0/77 名），2.7%（2/74 名）及び 1.4%（1/70 名）であった（分母は，各時期に有害事象の観察が行われた被験者数）．

両群ともに，有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に，曝露期間に伴う上昇傾向は認められなかった．

有害事象及び副作用の発現時投与量別発現頻度

有害事象及び副作用の発現時投与量別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示した.

ONO-5163 群の有害事象の発現時投与量別発現頻度は，ONO-5163 の投与量が 0 mg，2.5 mg，5 mg，7.5 mg，10 mg，12.5 mg，15 mg の順に，26.1%（6/23 名），33.3%（4/12 名），43.6%（34/78 名），16.7%（1/6 名），38.6%（17/44 名），0.0%（0/1 名），31.3%（5/16 名）であり，ONO-5163 群の副作用の発現時投与量別発現頻度は，0.0%（0/23 名），16.7%（2/12 名），11.5%（9/78 名），16.7%（1/6 名），9.1%（4/44 名），0.0%（0/1 名），6.3%（1/16 名）であった.

有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に，ONO-5163 の投与量依存的な上昇傾向は認められなかった.

(2) 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した.

有害事象は，ONO-5163 群の 91.7%（461/503 名）及びプラセボ群の 79.9%（410/513 名）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は，ONO-5163 群の 25.8%（130/503 名）及びプラセボ群の 29.0%（149/513 名）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は，ONO-5163 群の 1.8%（9/503 名）及びプラセボ群の 2.5%（13/513 名）に認められた．治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで）に，死亡は ONO-5163 群の 2.2%（11/503 名）及びプラセボ群の 2.9%（15/513 名）に認められた.

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

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

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.

AMG 416 = ONO-5163 ; IP = investigational product

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

発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した.

いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 63.8%（321/503 名），プラセボ群 10.1%（52/513 名），以下同順］，筋痙縮［11.5%（58/503 名），6.6%（34/513 名）］，下痢［10.7%（54/503 名），8.6%（44/513 名）］及び悪心［10.7%（54/503 名），6.2%（32/513 名）］であった.

ONO-5163 群で発現率が 5%以上かつプラセボ群よりも 1%以上高かった有害事象は，血中カルシウム減少［63.8%（321/503 名），10.1%（52/513 名）］，筋痙縮［11.5%（58/503 名），6.6%（34/513 名）］，下痢［10.7%（54/503 名），8.6%（44/513 名）］，悪心［10.7%（54/503 名），6.2%（32/513 名）］，嘔吐［8.9%（45/503 名），5.1%（26/513 名）］，頭痛［7.6%（38/503 名），6.0%（31/513 名）］及び低カルシウム血症［7.0%（35/503 名），0.2%（1/513 名）］であった.

表 2.7.4.2-4　発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	254	251	259	252	513	503
全体	200 (78.7)	230 (91.6)	210 (81.1)	231 (91.7)	410 (79.9)	461 (91.7)
血中カルシウム減少	21 (8.3)	153 (61.0)	31 (12.0)	168 (66.7)	52 (10.1)	321 (63.8)
筋痙縮	18 (7.1)	30 (12.0)	16 (6.2)	28 (11.1)	34 (6.6)	58 (11.5)
下痢	18 (7.1)	18 (7.2)	26 (10.0)	36 (14.3)	44 (8.6)	54 (10.7)
悪心	13 (5.1)	31 (12.4)	19 (7.3)	23 (9.1)	32 (6.2)	54 (10.7)
嘔吐	18 (7.1)	26 (10.4)	8 (3.1)	19 (7.5)	26 (5.1)	45 (8.9)
頭痛	20 (7.9)	18 (7.2)	11 (4.2)	20 (7.9)	31 (6.0)	38 (7.6)
低カルシウム血症	1 (0.4)	18 (7.2)	0 (0.0)	17 (6.7)	1 (0.2)	35 (7.0)
高血圧	17 (6.7)	12 (4.8)	12 (4.6)	19 (7.5)	29 (5.7)	31 (6.2)
低血圧	10 (3.9)	16 (6.4)	16 (6.2)	14 (5.6)	26 (5.1)	30 (6.0)
動静脈瘻部位合併症	14 (5.5)	13 (5.2)	12 (4.6)	16 (6.3)	26 (5.1)	29 (5.8)
呼吸困難	8 (3.1)	11 (4.4)	12 (4.6)	13 (5.2)	20 (3.9)	24 (4.8)
四肢痛	11 (4.3)	17 (6.8)	9 (3.5)	7 (2.8)	20 (3.9)	24 (4.8)
錯感覚	3 (1.2)	13 (5.2)	0 (0.0)	11 (4.4)	3 (0.6)	24 (4.8)
背部痛	8 (3.1)	8 (3.2)	11 (4.2)	14 (5.6)	19 (3.7)	22 (4.4)
咳嗽	7 (2.8)	12 (4.8)	15 (5.8)	10 (4.0)	22 (4.3)	22 (4.4)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.12 改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］（続き 1）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	254	251	259	252	513	503
高カリウム血症	6 (2.4)	10 (4.0)	5 (1.9)	12 (4.8)	11 (2.1)	22 (4.4)
関節痛	10 (3.9)	10 (4.0)	16 (6.2)	11 (4.4)	26 (5.1)	21 (4.2)
上気道感染	10 (3.9)	8 (3.2)	16 (6.2)	13 (5.2)	26 (5.1)	21 (4.2)
尿路感染	4 (1.6)	12 (4.8)	6 (2.3)	9 (3.6)	10 (1.9)	21 (4.2)
発熱	11 (4.3)	12 (4.8)	9 (3.5)	8 (3.2)	20 (3.9)	20 (4.0)
貧血	8 (3.1)	10 (4.0)	14 (5.4)	9 (3.6)	22 (4.3)	19 (3.8)
浮動性めまい	7 (2.8)	8 (3.2)	6 (2.3)	10 (4.0)	13 (2.5)	18 (3.6)
鼻咽頭炎	13 (5.1)	10 (4.0)	10 (3.9)	7 (2.8)	23 (4.5)	17 (3.4)
便秘	9 (3.5)	7 (2.8)	7 (2.7)	9 (3.6)	16 (3.1)	16 (3.2)
水分過負荷	7 (2.8)	9 (3.6)	4 (1.5)	7 (2.8)	11 (2.1)	16 (3.2)
転倒	5 (2.0)	3 (1.2)	9 (3.5)	12 (4.8)	14 (2.7)	15 (3.0)
気管支炎	4 (1.6)	7 (2.8)	4 (1.5)	7 (2.8)	8 (1.6)	14 (2.8)
食欲減退	4 (1.6)	8 (3.2)	4 (1.5)	6 (2.4)	8 (1.6)	14 (2.8)
口腔咽頭痛	4 (1.6)	8 (3.2)	6 (2.3)	6 (2.4)	10 (1.9)	14 (2.8)
処置による低血圧	12 (4.7)	7 (2.8)	6 (2.3)	7 (2.8)	18 (3.5)	14 (2.8)
腹痛	7 (2.8)	8 (3.2)	8 (3.1)	5 (2.0)	15 (2.9)	13 (2.6)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-4　発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］（続き 2）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
		プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	254	251	259	252	513	503
狭心症		2 (0.8)	11 (4.4)	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)	13 (2.6)
無力症		6 (2.4)	8 (3.2)	9 (3.5)	5 (2.0)	15 (2.9)	13 (2.6)
蜂巣炎		3 (1.2)	3 (1.2)	7 (2.7)	10 (4.0)	10 (1.9)	13 (2.6)
消化不良		5 (2.0)	10 (4.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	7 (1.4)	13 (2.6)
上腹部痛		8 (3.1)	8 (3.2)	6 (2.3)	4 (1.6)	14 (2.7)	12 (2.4)
不安		4 (1.6)	9 (3.6)	3 (1.2)	3 (1.2)	7 (1.4)	12 (2.4)
低血糖症		6 (2.4)	6 (2.4)	9 (3.5)	6 (2.4)	15 (2.9)	12 (2.4)
血管グラフト血栓症		5 (2.0)	4 (1.6)	5 (1.9)	8 (3.2)	10 (1.9)	12 (2.4)
心房細動		5 (2.0)	7 (2.8)	5 (1.9)	4 (1.6)	10 (1.9)	11 (2.2)
疲労		4 (1.6)	7 (2.8)	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (1.4)	11 (2.2)
疼痛		1 (0.4)	6 (2.4)	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (0.8)	11 (2.2)
肺炎		5 (2.0)	6 (2.4)	12 (4.6)	5 (2.0)	17 (3.3)	11 (2.2)
非心臓性胸痛		5 (2.0)	8 (3.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	8 (1.6)	10 (2.0)
末梢性浮腫		2 (0.8)	2 (0.8)	6 (2.3)	8 (3.2)	8 (1.6)	10 (2.0)
そう痒症		5 (2.0)	6 (2.4)	6 (2.3)	4 (1.6)	11 (2.1)	10 (2.0)
不眠症		6 (2.4)	4 (1.6)	8 (3.1)	4 (1.6)	14 (2.7)	8 (1.6)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.12 改変］

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，ONO-5163 群で発現率が 5%以上かつプラセボ群よりも 1%以上高かった有害事象を ONO-5163 の副作用とした．本基準に該当した事象は，血中カルシウム減少，筋痙縮，下痢，悪心，嘔吐，頭痛及び低カルシウム血症であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 1-1.12］．更に，ONO-5163 群で発現率が 5%未満の有害事象についても，生物学的妥当性，薬理学的及び医学的重要性，並びにプラセボ群との発現率の差に基づいて医学的に評価し，副作用を特定した．これにより副作用と判断された事象は，高カリウム血症［ONO-5163 群 4.4%（22/503 名），プラセボ群 3.1%（16/513 名），以下同順］，筋肉痛［1.6%（8/503 名），0.2%（1/513 名）］，低リン酸血症［1.4%（7/503 名），0.2%（1/513 名）］，錯感覚［4.8%（24/503 名），0.6%（3/513 名）］，感覚鈍麻［1.8%（9/503 名），0.8%（4/513 名）］であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 1-1.12］．「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示した．

表 2.7.4.2-5 副作用の SOC・PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

SOC PT		Total Phase 3 Placebo-controlled Studies (20120229, 20120230) プラセボ n (%)	 ONO-5163 n (%)
	N	513	503
胃腸障害			
下痢		44 (8.6)	54 (10.7)
悪心		32 (6.2)	54 (10.7)
嘔吐		26 (5.1)	45 (8.9)
臨床検査			
血中カルシウム減少		52 (10.1)	321 (63.8)
代謝および栄養障害			
低カルシウム血症		1 (0.2)	35 (7.0)
高カリウム血症[a]		16 (3.1)	22 (4.4)
低リン酸血症		1 (0.2)	7 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮		34 (6.6)	58 (11.5)
筋肉痛		1 (0.2)	8 (1.6)
神経系障害			
頭痛		31 (6.0)	38 (7.6)
錯感覚[b]		6 (1.2)	31 (6.2)

Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
副作用は，ONO-5163群における発現率が5%以上で，プラセボ群と比べて1%以上高い発現率の有害事象と定義し，医学的評価をもって決定した.
副作用の定義に該当しないが，生物学的妥当性があると考えられる事象も副作用とした.
a＝高カリウム血症には，高カリウム血症，血中カリウム増加を含めた.
b＝錯感覚には，PTによる錯感覚，感覚鈍麻を含めた.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 1-1.12 改変］

更に，有害事象評価委員会が評価した「入院を必要とするうっ血性心不全」の発現率がONO-5163 群［2.2%（11/503 名）］でプラセボ群［1.2%（6/513 名）］よりも数値上，高かったことから，表 2.7.4.2-5 に示した副作用に加え，心不全の増悪についても副作用とした.
［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.24］

(3) 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 に示した.

有害事象は，ONO-5163 群の 92.9%（314/338 名）及びシナカルセト群の 90.0%（307/341 名）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は，ONO-5163 群の 25.1%（85/338 名）及びシナカルセト群の 27.3%（93/341 名）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は，ONO-5163 群の 5.6%（19/338 名）及びシナカルセト群の 4.7%（16/341 名）に認められた．治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで）に，死亡は ONO-5163 群の 2.7%（9/338 名）及びシナカルセト群の 1.8%（6/341 名）に認められた．

表 2.7.4.2-6　有害事象の要約（20120360 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

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

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-6.1］

いずれかの投与群における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した．

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 68.9%（233/338 名），シナカルセト群 59.8%（204/341 名），以下同順］，悪心［18.3%（62/338 名），22.6%（77/341 名）］，嘔吐［13.3%（45/338 名），13.8%（47/341 名）］，低血圧［6.8%（23/338 名），2.9%（10/341 名）］，頭痛［6.5%（22/338 名），7.0%（24/341 名）］，筋痙縮［6.5%（22/338 名），5.9%（20/341 名）］，下痢［6.2%（21/338 名），10.3%（35/341 名）］，高血圧［6.2%（21/338 名），6.7%（23/341 名）］，貧血［5.0%（17/338 名），4.4%（15/341 名）］，四肢痛［5.0%（17/338 名），4.1%（14/341 名）］，低カルシウム血症［5.0%（17/338 名），2.3%（8/341 名）］及び気管支炎［1.5%（5/338 名），5.0%（17/341 名）］であった．有害事象の発現率は ONO-5163 群とシナカルセト群との間で同程度であり，両群の有害事象に注目すべき差異は認められなかった．

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Total placebo-controlled studies		20120360	
		プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	513	503	341	338
全体		410 (79.9)	461 (91.7)	307 (90.0)	314 (92.9)
血中カルシウム減少		52 (10.1)	321 (63.8)	204 (59.8)	233 (68.9)
筋痙縮		34 (6.6)	58 (11.5)	20 (5.9)	22 (6.5)
下痢		44 (8.6)	54 (10.7)	35 (10.3)	21 (6.2)
悪心		32 (6.2)	54 (10.7)	77 (22.6)	62 (18.3)
嘔吐		26 (5.1)	45 (8.9)	47 (13.8)	45 (13.3)
頭痛		31 (6.0)	38 (7.6)	24 (7.0)	22 (6.5)
低カルシウム血症		1 (0.2)	35 (7.0)	8 (2.3)	17 (5.0)
高血圧		29 (5.7)	31 (6.2)	23 (6.7)	21 (6.2)
低血圧		26 (5.1)	30 (6.0)	10 (2.9)	23 (6.8)
動静脈瘻部位合併症		26 (5.1)	29 (5.8)	6 (1.8)	9 (2.7)
呼吸困難		20 (3.9)	24 (4.8)	14 (4.1)	14 (4.1)
四肢痛		20 (3.9)	24 (4.8)	14 (4.1)	17 (5.0)
錯感覚		3 (0.6)	24 (4.8)	6 (1.8)	7 (2.1)
背部痛		19 (3.7)	22 (4.4)	10 (2.9)	9 (2.7)
咳嗽		22 (4.3)	22 (4.4)	9 (2.6)	10 (3.0)
高カリウム血症		11 (2.1)	22 (4.4)	15 (4.4)	13 (3.8)
関節痛		26 (5.1)	21 (4.2)	7 (2.1)	7 (2.1)
上気道感染		26 (5.1)	21 (4.2)	15 (4.4)	10 (3.0)
尿路感染		10 (1.9)	21 (4.2)	8 (2.3)	1 (0.3)
発熱		20 (3.9)	20 (4.0)	8 (2.3)	12 (3.6)
貧血		22 (4.3)	19 (3.8)	15 (4.4)	17 (5.0)
浮動性めまい		13 (2.5)	18 (3.6)	9 (2.6)	15 (4.4)
鼻咽頭炎		23 (4.5)	17 (3.4)	6 (1.8)	3 (0.9)
便秘		16 (3.1)	16 (3.2)	8 (2.3)	5 (1.5)
水分過負荷		11 (2.1)	16 (3.2)	7 (2.1)	7 (2.1)
転倒		14 (2.7)	15 (3.0)	8 (2.3)	3 (0.9)
気管支炎		8 (1.6)	14 (2.8)	17 (5.0)	5 (1.5)
食欲減退		8 (1.6)	14 (2.8)	6 (1.8)	8 (2.4)
口腔咽頭痛		10 (1.9)	14 (2.8)	3 (0.9)	4 (1.2)
処置による低血圧		18 (3.5)	14 (2.8)	10 (2.9)	8 (2.4)
腹痛		15 (2.9)	13 (2.6)	13 (3.8)	13 (3.8)
狭心症		5 (1.0)	13 (2.6)	4 (1.2)	1 (0.3)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.5 改変］

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］（続き）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Total placebo-controlled studies		20120360	
		プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	513	503	341	338
無力症		15 (2.9)	13 (2.6)	6 (1.8)	6 (1.8)
蜂巣炎		10 (1.9)	13 (2.6)	4 (1.2)	3 (0.9)
消化不良		7 (1.4)	13 (2.6)	5 (1.5)	7 (2.1)
上腹部痛		14 (2.7)	12 (2.4)	8 (2.3)	4 (1.2)
不安		7 (1.4)	12 (2.4)	6 (1.8)	5 (1.5)
低血糖症		15 (2.9)	12 (2.4)	3 (0.9)	3 (0.9)
血管グラフト血栓症		10 (1.9)	12 (2.4)	6 (1.8)	3 (0.9)
心房細動		10 (1.9)	11 (2.2)	5 (1.5)	1 (0.3)
疲労		7 (1.4)	11 (2.2)	3 (0.9)	5 (1.5)
疼痛		4 (0.8)	11 (2.2)	3 (0.9)	1 (0.3)
肺炎		17 (3.3)	11 (2.2)	3 (0.9)	6 (1.8)
非心臓性胸痛		8 (1.6)	10 (2.0)	3 (0.9)	1 (0.3)
末梢性浮腫		8 (1.6)	10 (2.0)	3 (0.9)	7 (2.1)
そう痒症		11 (2.1)	10 (2.0)	5 (1.5)	15 (4.4)
高リン酸塩血症		9 (1.8)	9 (1.8)	10 (2.9)	10 (3.0)
筋骨格痛		10 (1.9)	9 (1.8)	7 (2.1)	8 (2.4)
鼻出血		2 (0.4)	8 (1.6)	10 (2.9)	3 (0.9)
不眠症		14 (2.7)	8 (1.6)	5 (1.5)	6 (1.8)
血管確保合併症		7 (1.4)	7 (1.4)	7 (2.1)	2 (0.6)
胃腸炎		4 (0.8)	5 (1.0)	7 (2.1)	5 (1.5)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.5 改変］

20120360 試験では，ONO-5163 群で発現率が 5%以上の有害事象を医学的に評価し，ONO-5163 の副作用を決定した．20120360 試験ではプラセボ群を設定していないことから，副作用を決定する際に ONO-5163 群と対照群との発現率の差は考慮しなかった．本基準に該当した事象は，血中カルシウム減少，悪心，嘔吐，低カルシウム血症，高カリウム血症，筋痙縮，錯感覚及び低血圧であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.5］．ONO-5163 群で発現率が 5%以上であったが，医学的評価により副作用から除外された事象は，下痢，頭痛，高血圧，四肢痛及び貧血であった．なお，下痢及び頭痛は，発現率が 20120360 試験の ONO-5163 群［それぞれ 6.2%（21/338 名）及び 6.5%（22/338 名）］と「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」のプラセボ群［それぞれ 8.6%（44/513 名）

及び 6.0%（31/513 名）］との間で同程度であったことから，20120360 試験では副作用から除外されたが，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では副作用と判断された．更に，ONO-5163 群で発現率が 5%未満の有害事象についても医学的に評価し，ONO-5163 の副作用を特定した．これにより副作用と判断された事象は，錯感覚［ONO-5163 群 2.1%（7/338 名），シナカルセト群 1.8%（6/341 名），以下同順］，感覚鈍麻［1.2%（4/338 名），0.9%（3/341 名）］，高カリウム血症［3.8%（13/338 名），4.4%（15/341 名）］，血中カリウム増加［0.0%（0/338 名），0.9%（3/341 名）］であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.5］．20120360 試験の副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した．

20120360 試験で副作用と判断された事象は「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」と同様であり，新たに追加された事象は低血圧であった．

表 2.7.4.2-8　副作用の SOC・PT 別発現頻度（20120360 試験）
解析対象集団：Safety Analysis Set

SOC		20120360	
		シナカルセト	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	341	338
胃腸障害			
悪心		77 (22.6)	62 (18.3)
嘔吐		47 (13.8)	45 (13.3)
臨床検査			
血中カルシウム減少		204 (59.8)	233 (68.9)
代謝および栄養障害			
低カルシウム血症		8 (2.3)	17 (5.0)
高カリウム血症[a]		18 (5.3)	13 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮		20 (5.9)	22 (6.5)
神経系障害			
錯感覚[b]		9 (2.6)	11 (3.3)
血管障害			
低血圧		10 (2.9)	23 (6.8)

Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
副作用は，ONO-5163群における発現率が5%以上の有害事象と定義し，医学的評価をもって決定した.
副作用の定義に該当しないが，生物学的妥当性があると考えられる事象も副作用とした.
a＝高カリウム血症には，高カリウム血症，血中カリウム増加を含めた.
b＝錯感覚には，PTによる錯感覚，感覚鈍麻を含めた.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 1-1.12 改変］

長期投与試験を含むその他の海外試験の安全性情報についても同様に評価した結果，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」及び 20120360 試験における副作用に新たに追加される副作用は特定されなかった.

2)　死亡

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

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

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

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

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」における死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-6 に示した．

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで）に，死亡に至った有害事象は ONO-5163 群の 11/503 名（2.2%）及びプラセボ群の 15/513 名（2.9%）に認められた．ONO-5163 群で 2 名（0.4%）以上に発現した死亡に至った有害事象はなかった．死亡に至った有害事象は，いずれも血液透析下の慢性腎臓病（CKD）患者で認められる合併症と類似しており，またこれらの患者の一般的な死因と同様であった．

20120229 試験では，ONO-5163 群で認められた死亡 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Section 12.5］．20120230 試験では，死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Section 12.5］．

なお，治験薬最終投与後 30 日より後に，20120229 試験では 3 名が死亡し，死因は ONO-5163 群で慢性腎不全及び心突然死が各 1 名，プラセボ群で心臓弁膜疾患が 1 名であった［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Section 12.5］．20120230 試験では ONO-5163 群の 1 名が死亡し，死因は上部消化管出血であった［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Section 12.5］．

表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	254	251	259	252	513	503
全体	7 (2.8)	7 (2.8)	8 (3.1)	4 (1.6)	15 (2.9)	11 (2.2)
遠隔転移を伴う胆道癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
移植部位出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
術後呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
突然死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
脳死	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
細菌性心内膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
出血性卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.18 改変］

表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［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：Safety Analysis Set

項目		20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
		プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	254	251	259	252	513	503
高カリウム血症		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
低酸素性虚血性脳症		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺炎		2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
末梢循環不良		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
慢性腎不全		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
敗血症性ショック		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心室細動		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.18 改変］

(3) 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-7 に示した．

治験期間中（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日まで）に，死亡は ONO-5163 群の 9/338 名（2.7%）及びシナカルセト群の 6/341 名（1.8%）に認められた．いずれかの投与群で 2 名（0.6%）以上に発現した死亡に至った有害事象は，急性心不全［ONO-5163 群 2/338 名（0.6%），シナカルセト群 0/341 名（0.0%）］であった．急性心不全を発現した 2 名は，心不全の一因と推定される多くの合併症を有していた．

なお，治験薬最終投与後 30 日より後に，2 名が死亡した．死因は，ONO-5163 群で慢性腎不全が 1 名，シナカルセト群で急性心筋梗塞が 1 名であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 12.5］

死亡した 17 名（治験薬最終投与後 30 日より後の死亡例 2 名を含む）の死因となった有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された．［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 12.5］

表 2.7.4.2-10　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Total placebo-controlled studies		20120360	
		プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	513	503	341	338
全体		15 (2.9)	11 (2.2)	6 (1.8)	9 (2.7)
遠隔転移を伴う胆道癌		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止		1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
うっ血性心不全		2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
移植部位出血		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後呼吸不全		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故		0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症		2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
突然死		1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性冠動脈症候群		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
急性心筋梗塞		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
動静脈グラフト部位出血		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性敗血症		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳死		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心不全		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
心肺停止		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳出血		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性心内膜炎		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性卒中		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素性虚血性脳症		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎		2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢循環不良		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎不全		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管損傷		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心室細動		1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.11 改変］

3) その他の重篤な有害事象

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

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.4.2-12 に示した．

治験期間中（治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで）に，重篤な有害事象は ONO-5163 群の 2/78 名（2.6%）に認められ，その内訳は，脳梗塞及び血腫が各 1/78 名（1.3%）であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された．プラセボ群では，重篤な有害事象は認められなかった．

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

表 2.7.4.2-11 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	78	77	78	77
全体		2 (2.6)			
神経系障害		1 (1.3)			
脳梗塞		1 (1.3)			
血管障害		1 (1.3)			
血腫		1 (1.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 12.3.1-1］

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

投与群	薬剤番号	被験者識別コード	治験薬投与量(mg)	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/28	嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/30	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/12/01	投与期間中1回のみの事象であり、回復もしているため、関連性なし。
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/12/12	食欲不振 [食欲減退]	20[redacted]/12/12	軽度	非重篤	継続	キドミン輸液	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/01/19*	—
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/12/26	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/12/27*	軽度	非重篤	継続	PL配合顆粒	関連なし	回復	20[redacted]/01/04*	偶発的に感染したと考えられる
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/01/07*	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/01/08*	軽度	非重篤	継続	シーサール錠，アンブロキソール塩酸塩錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/12*	偶発的に感染したと考えられる。
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/01/05*	不安感 [不安]	20[redacted]/01/05*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	軽快	20[redacted]/02/16*	手術に対する不安と入院中の不安によるものであり、治験薬との関連はないと考える。
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/01/19*	発疹 [発疹]	20[redacted]/01/19	軽度	非重篤	継続	フェキソフェナジン塩酸塩錠，オイラックスHクリーム，ネオファーゲン静注	関連なし	回復	20[redacted]/02/01	抗生剤使用後に発現したことからその影響と考えられ、治験薬との関連はないと考える

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）

投与群	薬剤番号	被験者識別コード	治験薬投与量(mg)	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
ONO-5163	013	302003	5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/01/30	血腫（左上腕部） [血腫]	20[redacted]/02/01	中等度	③	継続	セルタッチパップ	関連なし	回復	20[redacted]/02/05	透析終了時の止血不良による血腫形成のため、治験薬との因果関係はない
ONO-5163	262	334007	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/02/16	右側脳室後角周囲白質急性脳梗塞 [脳梗塞]	20[redacted]/02/17	高度	③	中止	無	関連なし	未回復	20[redacted]/02/19	ＣＡＧ検査の際に生じた梗塞で薬剤よりむしろ検査そのものの因果関係を考える

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

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

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の統合した群における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-8 に示した．

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，重篤な有害事象（死亡を含む）は ONO-5163 群の 130/503 名（25.8%）及びプラセボ群の 149/513 名（29.0%）に認められた．ONO-5163 群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，高カリウム血症［ONO-5163 群 2.0%（10/503 名），プラセボ群 0.4%（2/513 名），以下同順］，肺炎［2.0%（10/503 名），2.7%（14/513 名）］，狭心症［1.4%（7/503 名），0.6%（3/513 名）］，水分過負荷［1.2%（6/503 名），1.4%（7/513 名）］，心房細動［1.0%（5/503 名），1.0%（5/513 名）］及びうっ血性心不全［1.0%（5/503 名），1.0%（5/513 名）］であった．このうち，ONO-5163 群でプラセボ群よりも発現率が数値上，高かった事象は高カリウム血症及び狭心症であった．

20120229 試験では，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 名に認められ，その内訳は，ONO-5163 群では低血圧，痙攣，死亡，心筋梗塞及び上室性頻脈が各 1 名，プラセボ群では痙攣が 1 名であった［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Section 12.4］．20120230 試験では，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 名に認められ，その内訳は ONO-5163 群では振戦，肝酵素上昇及び急性肝炎が各 1 名，プラセボ群では異常体重減少及び急性心筋梗塞が各 1 名であった［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Section 12.4］．

表 2.7.4.2-13　統合した群における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	254	251	259	252	513	503
全体	78 (30.7)	68 (27.1)	71 (27.4)	62 (24.6)	149 (29.0)	130 (25.8)
高カリウム血症	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	6 (2.4)	2 (0.4)	10 (2.0)
肺炎	4 (1.6)	6 (2.4)	10 (3.9)	4 (1.6)	14 (2.7)	10 (2.0)
狭心症	1 (0.4)	6 (2.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	7 (1.4)
水分過負荷	5 (2.0)	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	7 (1.4)	6 (1.2)
心房細動	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (1.0)	5 (1.0)
うっ血性心不全	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (1.5)	2 (0.8)	5 (1.0)	5 (1.0)
血管グラフト血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.8)	5 (1.0)	3 (0.6)
動静脈瘻血栓症	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.0)	2 (0.4)
貧血	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.0)	1 (0.2)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.14 改変］

(3) 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

いずれかの投与群における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-9 に示した．

重篤な有害事象（死亡を含む）は ONO-5163 群の 85/338 名（25.1%）及びシナカルセト群の 93/341 名（27.3%）に認められた．いずれかの投与群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，壊疽［ONO-5163 群 1.2%（4/338 名），シナカルセト群 0.0%（0/341 名），以下同順］，敗血症［0.9%（3/338 名），1.2%（4/341 名）］，高カリウム血症［0.3%（1/338 名），1.5%（5/341 名）］及び貧血［0.0%（0/338 名），1.2%（4/341 名）］であった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は ONO-5163 群の 5 名及びシナカルセト群の 6 名に認められた．その内訳は，ONO-5163 群では処置による低血圧，腹痛，肺高血圧症及び浮動性めまいが各 1 名，糖尿病性胃不全麻痺及び肝酵素上昇が 1 名（同一被験者に発現），シナカルセト群では，視神経炎，心停止，低リン酸血症，痙攣及び血中カルシウム減少が各 1 名，腹水，心房細動，水腎症，高カリウム血症，高血圧，腎排出不全，敗血症，尿路感染及び嘔吐が 1 名（同一被験者に発現）であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 12.4］

表 2.7.4.2-14 いずれかの投与群における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Total placebo-controlled studies		20120360	
	プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	513	503	341	338
全体	149 (29.0)	130 (25.8)	93 (27.3)	85 (25.1)
高カリウム血症	2 (0.4)	10 (2.0)	5 (1.5)	1 (0.3)
肺炎	14 (2.7)	10 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
狭心症	3 (0.6)	7 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
水分過負荷	7 (1.4)	6 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)
心房細動	5 (1.0)	5 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
うっ血性心不全	5 (1.0)	5 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (1.2)	3 (0.9)
血管グラフト血栓症	5 (1.0)	3 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)
動静脈瘻血栓症	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
壊疽	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.2)
貧血	5 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.2)	0 (0.0)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.7 改変］

4) その他の重要な有害事象

(1) 投与中止の原因となった有害事象

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

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.2-16 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 2/78 名（2.6%）に認められ，その内訳は，脳梗塞及び発疹が各 1/78 名（1.3%）であった．このうち発疹は副作用であった．この発疹を発現した被験者は，治験薬投与開始前から抗 ONO-5163 抗体が陽性であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）12.3.1.3 1）］．プラセボ群では，投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-15 投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
全体	2 (2.6)		1 (1.3)	
神経系障害	1 (1.3)			
脳梗塞	1 (1.3)			
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)		1 (1.3)	
発疹	1 (1.3)		1 (1.3)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 12.3.1-2］

表 2.7.4.2-16　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

投与群	薬剤番号	被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF 記載名） [MedDRA 基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日*	コメント
ONO-5163	130	317007	5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]/12/25	皮疹 [発疹]	20[redacted]/12/26	軽度	非重篤	中止	無	多分関連あり	未回復	20[redacted]/01/06	—
ONO-5163	262	334007	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/02/16	右側脳室後角周囲白質急性脳梗塞 [脳梗塞]	20[redacted]/02/17	高度	③	中止	無	関連なし	未回復	20[redacted]/02/19	ＣＡＧ検査の際に生じた梗塞で薬剤よりむしろ検査そのものの因果関係を考える

*1: ①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2: 事象名：MedDRA/J ver 18.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

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

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」の統合した ONO-5163 群において 1 名以上発現した投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-10 に示した．

「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 9/503 名（1.8%）及びプラセボ群の 13/513 名（2.5%）に認められた．ONO-5163 群の 2 名（0.4%）以上に発現した投与中止の原因となった有害事象は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 1.0%（5/503 名），プラセボ群 0.0%（0/513 名）］であった．

20120229 試験では，治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 4 名及びプラセボ群の 4 名に認められ，その内訳は，ONO-5163 群では血中カルシウム減少が 2 名，悪心及び嘔吐が 1 名（同一被験者に発現），多汗症及び胃腸奇形（胃腸管動静脈奇形）が 1 名（同一被験者に発現），プラセボ群では食欲減退，味覚異常，頚部痛及び口の錯感覚が 1 名（同一被験者に発現），高リン酸塩血症が 1 名，皮膚炎が 1 名，潮紅が 1 名であった［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Section 12.3］．20120230 試験では，治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 4 名及びプラセボ群の 1 名に認められ，その内訳は，ONO-5163 群では血中カルシウム減少が 3 名，胸部不快感及び不全片麻痺が 1 名（同一被験者に発現），プラセボ群では無力症及び低血圧が 1 名（同一被験者に発現）であった［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Section 12.3］．

表 2.7.4.2-17　統合した ONO-5163 群において 1 名以上発現した投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		20120229		20120230		Total placebo-controlled studies	
		プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	254	251	259	252	513	503
全体		7 (2.8)	5 (2.0)	6 (2.3)	4 (1.6)	13 (2.5)	9 (1.8)
血中カルシウム減少		0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.0)
胸部不快感		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
薬物過敏症		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸奇形		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不全片麻痺		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪心		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を統合した．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.16 改変］

c) 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

ONO-5163 群において 1 名以上発現した投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-11 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 19/338 名（5.6%）及びシナカルセト群の 16/341 名（4.7%）に認められた．ONO-5163 群の 2 名（0.6%）以上に発現した投与中止の原因となった有害事象は，嘔吐［ONO-5163 群 0.9%（3/338 名），シナカルセト群 0.3%（1/341 名），以下同順］，悪心［0.6%（2/338 名），0.9%（3/341 名）］及び皮膚炎［0.6%（2/338 名），0.0%（0/341 名）］であった．

治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 10 名及びシナカルセト群の 12 名に認められた．その内訳は，ONO-5163 群では嘔吐が 3 名，悪心及び皮膚炎が各 2 名，気管支痙攣，肝酵素上昇，筋力低下及び体重減少が各 1 名，シナカルセト群では悪心が 3 名，血中カルシウム減少が 2 名，腹痛，心停止，痙攣，食欲減退，下痢，低リン酸血症，視神経炎，上腹部痛及び嘔吐が各 1 名であった．［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Section 12.3］

表 2.7.4.2-18　ONO-5163 群において 1 名以上発現した投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Total placebo-controlled studies		20120360	
	プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	513	503	341	338
全体	13 (2.5)	9 (1.8)	16 (4.7)	19 (5.6)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸奇形	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.9)	2 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.9)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
昏睡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
出血性十二指腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
出血性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外傷性気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.9 改変］

（2）　休薬・減量の原因となった有害事象

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

休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した．

休薬・減量の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 7/78 名（9.0%）及びプラセボ群の 3/77 名（3.9%）に認められた．その内訳は，ONO-5163 群では，血清 Ca 濃度の低下に関連した事象として，補正カルシウム減少が 2/78 名（2.6%），血中カルシウム減少，低カルシウム血症が各 1/78 名（1.3%），その他の事象として，心房細動，悪心，嘔吐が各 1/78 名（1.3%）であり，プラセボ群では，大動脈弁狭窄，血圧低下，頭痛が各 1/77 名（1.3%）であった．これらのうち，ONO-5163 群で休薬・減量の原因となった事象はいずれも副作用であった．プラセボ群で休薬・減量の原因となった事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された．

表 2.7.4.2-19　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
全体	7 (9.0)	3 (3.9)	7 (9.0)	
心臓障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
大動脈弁狭窄		1 (1.3)		
心房細動	1 (1.3)		1 (1.3)	
胃腸障害	2 (2.6)		2 (2.6)	
悪心	1 (1.3)		1 (1.3)	
嘔吐	1 (1.3)		1 (1.3)	
臨床検査	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	
血中カルシウム減少	1 (1.3)		1 (1.3)	
血圧低下		1 (1.3)		
補正カルシウム減少	2 (2.6)		2 (2.6)	
代謝および栄養障害	1 (1.3)		1 (1.3)	
低カルシウム血症	1 (1.3)		1 (1.3)	
神経系障害		1 (1.3)		
頭痛		1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-3］

(3) 留意すべき有害事象

ONO-5163-[redacted] 試験の留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に，ONO-5163 群での抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した．また，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」及び 20120360 試験の留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した．

a) 低カルシウム血症

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

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は ONO-5163 群の 10.3%（8/78 名）及びプラセボ群の 6.5%（5/77 名）に認められた（表 2.7.4.2-20）．程度はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-1）．このうち，症候性低カルシウム血症の有害事象は，ONO-5163 群で低カルシウム血症が 1.3%（1/78 名）に認められ，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.2-20）．また，血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少は ONO-5163 群で各 3.8%（3/78 名）に認められ，プラセボ群では認められなかった．症候性低カルシウム血症の副作用は，ONO-5163 群で低カルシウム血症が 1.3%（1/78 名）に認められ，関連の可能性がある副作用は，ONO-5163 群で補正カルシウム減少が 3.8%（3/78 名），血中カルシウム減少が 2.6%（2/78 名），筋痙縮が 1.3%（1/78 名）に認められた（低カルシウム血症及び筋痙縮は同一被験者に発現）．プラセボ群では症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用は認められなかった．重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-11，表 2.7.4.2-15）．

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（20120229 試験，20120230 試験）では，無症候性の血清 Ca 濃度低下を MedDRA PT の血中カルシウム減少として報告し，症候性の血清 Ca 濃度低下を MedDRA PT の低カルシウム血症として報告した（2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 3）（2））．

低カルシウム血症に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 65.6%（330/503 名），プラセボ群の 10.3%（53/513 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．その内訳は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 63.8%（321/503 名），プラセボ群 10.1%（52/513 名），以下同順］，低カルシウム血症［7.0%（35/503 名），0.2%（1/513 名）］であり，これらの発現率は ONO-5163 群でプラセボ群よりも数値上，高かった．程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象は ONO-5163 群の 2/503 名（0.4%），プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.3］．重篤な有害事象は認

められなかった．投与中止の原因となった有害事象は，ONO-5163 群の 5/503 名（1.0%）に認められ，プラセボ群では認められなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した，低カルシウム血症に分類された有害事象の初回発現までの期間の中央値は，ONO-5163 群で 9.6 週間であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.33.1］．

低カルシウム血症の発現率が高かったことと一致して，血清 Ca 濃度低値に続発する神経筋の易刺激性の増大と関連の可能性がある有害事象の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群よりも数値上，高かった［錯感覚：4.8%（24/503 名），0.6%（3/513 名），感覚鈍麻：1.8%（9/503 名），0.8%（4/513 名），筋肉痛：1.6%（8/503 名），0.2%（1/513 名）］［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.13］．痙攣に分類された有害事象の発現率に投与群間で不均衡は認められなかった［0.8%（4/503 名），1.0%（5/513 名）］（表 2.7.4.2-22）．ONO-5163 群の 1 名（被験者識別コード：22951009004）で血中カルシウム減少及び低カルシウム血症の両事象と同時に痙攣が認められたが，本被験者は試験を継続した．心再分極に対する薬剤の影響との関連の可能性がある有害事象の発現率は，ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験）4）（3）d））．心室性頻脈は ONO-5163 群の 0.4%（2/503 名）に認められ，プラセボ群では認められなかった．心室性頻脈性不整脈及び心室細動は，ONO-5163 群では認められず，プラセボ群の各 0.2%（1/513 名）に認められた．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

20120360 試験では，無症候性の血清 Ca 濃度低下を MedDRA PT の血中カルシウム減少として報告し，症候性の血清 Ca 濃度低下を MedDRA PT の低カルシウム血症として報告した（2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 3）（2））．

低カルシウム血症に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 71.0%（240/338 名），シナカルセト群の 60.7%（207/341 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．このうち，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 68.9%（233/338 名），シナカルセト群 59.8%（204/341 名），以下同順］及び低カルシウム血症［5.0%（17/338 名），2.3%（8/341 名）］の発現率は，ONO-5163 群でシナカルセト群よりも数値上，高かった．低カルシウム血症に分類された有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象は ONO-5163 群の 5/338 名（1.5%），シナカルセト群の 5/341 名（1.5%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.3］．死亡に至った有害事象は認められなかった．重篤な有害事象は，ONO-5163 群の 1/338 名（0.3%），シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた血中カルシウム減少であった．このうち，ONO-5163 群の血中カルシウム減少は治験薬との因果関係が否定されたが，シナカルセト群の血中カルシウム減少は治験薬との因果関係が否定され

なかった（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 3）（3））．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群では認められず，シナカルセト群で 2/341 名（0.6%）に認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した，低カルシウム血症に分類された有害事象の初回発現までの期間の中央値は，ONO-5163 群で 9.7 週間，シナカルセト群で 13.3 週間であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.33.1］．

b） 低リン酸血症

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

低リン酸血症に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 1.4%（7/503 名），プラセボ群の 0.4%（2/513 名）に認められ，ONO-5163 群でプラセボ群よりも発現率が数値上，高かった（表 2.7.4.2-22）．程度はいずれも軽度又は中等度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.4］．重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

低リン酸血症に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 1.5%（5/338 名），シナカルセト群の 0.9%（3/341 名）に認められ，ONO-5163 群でシナカルセト群よりも発現率が数値上，高かった（表 2.7.4.2-22）．ONO-5163 群では，程度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.4］．シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた低リン酸血症は，程度が高度であり，重篤と判断され，投与中止の原因となった有害事象であった．シナカルセトとの因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 3）（3））．その他に，高度の有害事象，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．死亡に至った有害事象は認められなかった．

総合的な安全性評価の結果，低リン酸血症は重要な特定されたリスク又は重要な潜在的なリスクとは最終的に判断されなかった．

c） 過敏症及び infusion reaction

海外試験では，ONO-5163 の臨床開発段階において，過敏症は MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域検索）を用いた検索，infusion reaction は PT を用いた検索によりそれぞれ特定された事象を評価したが，これらの検索方法は特異性が低く，事象の発現と治験薬投与との時間的関連性が考慮されていなかった．そこで Amgen 社は，これらの検索で特定された

事象が過敏症又は infusion reaction に関連する可能性のある事象であるか否かを，以下の基準［事象の重篤性，因果関係，治験薬に対する処置（すなわち，投与中止）及び事象の発現が ONO-5163 の初回投与日又は治療期の初期であること］に基づいて評価した．更に，アナフィラキシーを示す MedDRA PT（アナフィラキシー反応，ショック，気管支痙攣など）についても評価した．

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

過敏症（SMQ 広域検索）に分類された有害事象は ONO-5163 群の 15.4%（12/78 名）及びプラセボ群の 15.6%（12/77 名）に認められた（表 2.7.4.2-20）．このうち，SMQ 狭域検索で過敏症に分類された有害事象は ONO-5163 群の 9.0%（7/78 名）及びプラセボ群の 3.9%（3/77 名）に認められた．過敏症に分類された有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-1）．SMQ 広域検索で ONO-5163 群の 2 名（2.6%）以上に発現した有害事象は，口内炎［ONO-5163 群 2.6%（2/78 名），プラセボ群 2.6%（2/77 名），以下同順］，アレルギー性結膜炎［2.6%（2/78 名），1.3%（1/77 名）］及び発疹［2.6%（2/78 名），0.0%（0/77 名）］であった（表 2.7.4.2-20）．このうち，SMQ 狭域検索で ONO-5163 群の 2 名（2.6%）以上に発現した有害事象は，アレルギー性結膜炎及び発疹であった．過敏症（SMQ 広域検索）に分類された副作用は ONO-5163 群の 2.6%［2/78 名；発疹及び口内炎が各 1.3%（1/78 名）］及びプラセボ群の 2.6%［2/77 名；そう痒症及び口内炎が各 1.3%（1/77 名）］に認められた．このうち，SMQ 狭域検索で過敏症に分類された副作用は ONO-5163 群の発疹 1.3%（1/78 名）であった．

Infusion reaction に分類された有害事象は ONO-5163 群の 14.1%（11/78 名）及びプラセボ群の 11.7%（9/77 名）に認められた（表 2.7.4.2-20）．程度はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-1）．このうち，ONO-5163 群の 2 名（2.6%）以上に発現した有害事象は，処置による低血圧［ONO-5163 群 3.8%（3/78 名），プラセボ群 1.3%（1/77 名），以下同順］，関節痛［2.6%（2/78 名），1.3%（1/77 名）］，筋肉痛［2.6%（2/78 名），1.3%（1/77 名）］，高血圧［2.6%（2/78 名），0.0%（0/77 名）］及び発疹［2.6%（2/78 名），0.0%（0/77 名）］であった（表 2.7.4.2-20）．Infusion reaction に分類された副作用は ONO-5163 群の 1.3%（1/78 名；発疹）及びプラセボ群の 1.3%（1/77 名；そう痒症）に認められた．

過敏症（SMQ 広域検索及び狭域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象に重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-11）．投与中止の原因となった有害事象は，ONO-5163 群の発疹 1.3%（1/78 名）であった（表 2.7.4.2-15）．

更に，ONO-5163-[redacted] 試験では，ONO-5163 群での抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に，過敏症（SMQ 広域検索，以下同様）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用を集計した（表 2.7.4.2-21）．過敏症に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 14.5%（11/76 名），治験薬投与開始前から陽性の被験者の 100.0%（1/1 名）に認められた．治験薬投与開始前から陽性の被験者で認められた有害事象は発疹 1/1 名（100.0%）であり，程度は軽度であった（表 2.7.4.7-1）．過敏症に分類された副作用は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 1/76 名（1.3%）に発現した口内炎，及び治験薬投与開始前から陽性の被験者の 1/1 名（100.0%）に発現した発疹であった（表 2.7.4.2-21）．

Infusion reaction に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 13.2%（10/76 名），治験薬投与開始前から陽性の被験者の 100.0%（1/1 名）に認められた（表 2.7.4.2-21）．治験薬投与開始前から陽性の被験者で認められた有害事象は発疹 1/1 名（100.0%）であり，程度は軽度であった（表 2.7.4.7-1）．Infusion reaction に分類された副作用は，治験薬投与開始前から陽性の被験者の 1/1 名（100.0%）に発現した発疹であった（表 2.7.4.2-21）．過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象のうち，投与中止の原因となった有害事象は，治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%）に発現した発疹であった．

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

過敏症（SMQ 狭域検索，以下同様）に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 4.4%（22/503 名），プラセボ群の 3.7%（19/513 名）に認められ，発現率は両群で同程度であった（表 2.7.4.2-22）．程度はほとんどが軽度又は中等度であり，高度と判断された有害事象はプラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められ，生命を脅かすと判断された有害事象は ONO-5163 群の 1/503 名（0.2%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.2］．死亡に至った有害事象は認められなかった．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 2/503 名（0.4%），プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた．このうち，ONO-5163 群で認められた事象は，触知可能紫斑病及びショックが各 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 3）（2））．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 1/503 名（0.2%），プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.2］．

過敏症反応を示唆する個々の有害事象（発疹，そう痒性皮疹，蕁麻疹，眼瞼浮腫，眼窩周囲浮腫など）の発現率は数値上，低く，ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.26］．また，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に，過敏症及び infusion reaction に

分類された有害事象を集計した［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.32］．過敏症に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 4.7%（21/447 名），治験薬投与開始前から陽性の被験者の 2.3%（1/43 名）に認められ，治験薬投与開始前に陰性で，投与開始後に陽性となった被験者 13 名には認められなかった．Infusion reaction に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 19.7%（88/447 名），治験薬投与開始前から陽性の被験者の 23.3%（10/43 名），治験薬投与開始前に陰性で，投与開始後に陽性となった被験者の 7.7%（1/13 名）に認められた．

Infusion reaction に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 19.7%（99/503 名），プラセボ群の 17.7%（91/513 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．認められた主な有害事象は高血圧，低血圧及び発熱であり，CKD 患者で一般的に認められる症状と一致していた．これらの事象の発現率は両群で同程度であった［高血圧：ONO-5163 群 6.2%（31/503 名），プラセボ群 5.7%（29/513 名），以下同順，低血圧：6.0%（30/503 名），5.1%（26/513 名），発熱：4.0%（20/503 名），3.9%（20/513 名）］．Infusion reaction に分類された有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度と判断された有害事象は ONO-5163 群の 14/503 名（2.8%），プラセボ群の 8/513 名（1.6%）に認められ，生命を脅かすと判断された有害事象は ONO-5163 群の 2/503 名（0.4%），プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.5］．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 12/503 名（2.4%），プラセボ群の 12/513 名（2.3%）に認められた．このうち，ONO-5163 群の低血圧 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 3）（2））．死亡に至った有害事象は ONO-5163 群の 1/503 名（0.2%），プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.5］．このうち，ONO-5163 群で認められた事象は突然死であり，治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 2）（2））．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 1/503 名（0.2%），プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.5］．このうち，ONO-5163 群で認められた事象は薬物過敏症であり，治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 4）（1）b））．

ONO-5163 群でアナフィラキシー型反応を示唆する重篤な事象は認められなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した，infusion reaction に分類された有害事象の初回発現までの期間は，両群で同程度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Figure 6.3］．ONO-5163 群の曝露と infusion reaction に分類された有害事象の発現との間に関連性は認められなかった．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

過敏症（SMQ 狭域検索，以下同様）に分類された有害事象は，ONO-5163 群 5.6%（19/338 名），シナカルセト群の 5.0%（17/341 名）に認められ，両群で発現率は同程度であった（表 2.7.4.2-22）．程度はいずれも軽度又は中等度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.2］．重篤な有害事象は認められなかった．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 3/338 名（0.9%）に認められた．

Infusion reaction に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 20.1%（68/338 名），シナカルセト群の 15.5%（53/341 名）に認められ，ONO-5163 群でシナカルセト群よりも発現率が数値上，高かった（表 2.7.4.2-22）．認められた主な有害事象は高血圧，低血圧及び発熱であり，CKD 患者で一般的に認められる症状と一致していた．Infusion reaction に分類された有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度と判断された有害事象は ONO-5163 群の 4/338 名（1.2%），シナカルセト群の 3/341 名（0.9%）に認められ，生命を脅かすと判断された有害事象は ONO-5163 群の 2/338 名（0.6%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.5］．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 8/338 名（2.4%），シナカルセト群の 2/341 名（0.6%）に認められた．ONO-5163 群で認められた重篤な有害事象は，いずれも治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 3） （3））．死亡に至った有害事象は ONO-5163 群の 1/338 名（0.3%）に認められた突然死であり，治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 2） （3））．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 1/338 名（0.3%），シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた．ONO-5163 群で認められた投与中止の原因となった事象は気管支痙攣であり，治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 4） （1） c））．ONO-5163 群でアナフィラキシー型反応を示唆する重篤な事象は認められなかった．

d） 心再分極に対する影響（心室性頻脈性不整脈及びトルサード ド ポアント／QT 延長）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 1.3%（1/78 名）に認められた心室性期外収縮であった（表 2.7.4.2-20）．程度は軽度であり（表 2.7.4.7-1），重篤と判断されず（表 2.7.4.2-11），投与中止の原因となった有害事象ではなかった（表 2.7.4.2-15）．治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-20）．

トルサード ド ポアント／QT 延長に分類された有害事象は認められなかった．

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 0.4%（2/503 名），プラセボ群の 0.8%（4/513 名）に認められ，両群で発現率は同程度であった（表 2.7.4.2-22）．程度が高度と判断された有害事象は ONO-5163 群の 0.4%（2/503 名）に認められ，生命を脅かすと判断された有害事象はプラセボ群の 0.2%（1/513 名）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.24］．死亡に至った有害事象はプラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた心室細動であった（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 2）（2））．その他の重篤な有害事象は ONO-5163 群の 2/503 名（0.4%）に認められた心室性頻脈であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.24］．投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

トルサード ド ポアント／QT 延長に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 1.2%（6/503 名），プラセボ群の 0.6%（3/513 名）に認められ，両群で発現率は同程度であった（表 2.7.4.2-22）．程度が高度の有害事象は ONO-5163 群の 0.4%（2/503 名）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.23］．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 2/503 名（0.4%）に認められた心室性頻脈であった．死亡に至った有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

心再分極に対する薬剤の影響との関連の可能性がある有害事象（ICH E14 ガイドライン[5]に基づく）の発現率は，ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった［失神：ONO-5163 群 0.8%（4/503 名），プラセボ群 1.0%（5/513 名），以下同順，痙攣：0.8%（4/503 名），0.8%（4/513 名），突然死：0.2%（1/503 名），0.2%（1/513 名），心室性頻脈：0.4%（2/503 名），0.0%（0/513 名），心室細動：0.0%（0/503 名），0.2%（1/513 名），心室性頻脈性不整脈：0.0%（0/503 名），0.2%（1/513 名）］［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.5］．心室性頻脈はいずれも低カルシウム血症発現時に発現したものではなかった（被験者識別コード：22966001003 及び 23066152021）．トルサード ド ポアントは認められなかった．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-22）．

トルサード ド ポアント／QT 延長に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 0.3%（1/338 名）に認められた心電図 QT 延長であり（表 2.7.4.2-22），程度は軽度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.23］．重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

心再分極に対する薬剤の影響との関連の可能性がある有害事象（ICH E14 ガイドライン[5]に基づく）の発現率は，ONO-5163 群とシナカルセト群で同程度であった［失神：ONO-5163 群 1.2%（4/338 名），シナカルセト群 0.6%（2/341 名），以下同順，痙攣：0.3%（1/338 名），0.6%（2/341 名），突然死：0.3%（1/338 名），0.0%（0/341 名）］．心室性頻脈，心室細動及び心室性頻脈性不整脈はいずれの投与群でも認められなかった．トルサード ド ポアントは認められなかった．

e） 心不全

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted]試験）

心不全に分類された有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-20）．

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

20120229 試験及び 20120230 試験では，心血管事象（心筋梗塞，脳卒中及び入院を必要とするうっ血性心不全）について有害事象評価委員会が盲検下で評価した．有害事象評価委員会が評価した「入院を必要とするうっ血性心不全」の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群よりも数値上，高かった［ONO-5163 群 2.2%（11/503 名），プラセボ群 1.2%（6/513 名），以下同順］［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.24］．

心不全に分類された有害事象は ONO-5163 群の 3.2%（16/503 名），プラセボ群の 2.5%（13/513 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．程度が高度と判断された有害事象［1.4%（7/503 名），1.6%（8/513 名）］及び生命を脅かすと判断された有害事象［0.4%（2/503 名），0.2%（1/513 名）］の発現率は，両群で同程度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.1］．死亡に至った有害事象は ONO-5163 群の 1/503 名（0.2%），プラセボ群の 2/513 名（0.4%）に認められ，両群で同程度であった．また，死亡に至った有害事象は，いずれも低カルシウム血症と関連がなかった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Figure 1-1.2］．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 12/503 名（2.4%），プラセボ群の 8/513 名（1.6%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.1］．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群では認められず，プラセボ群の 1/513 名（0.2%）に認められた．

ONO-5163 の曝露と心不全に分類された有害事象の発現との間に時間的な関連性は認められなかった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Figure 1-1.3］．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

心不全に分類された有害事象は ONO-5163 群の 3.0%（10/338 名），シナカルセト群の 0.6%（2/341 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．程度が高度と判断された有害事象は ONO-5163 群の 0.3%（1/338 名），シナカルセト群の 0.3%（1/341 名）に認められ，生命を脅かすと判断された有害事象は ONO-5163 群の 1.2%（4/338 名）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.1］．死亡に至った有害事象は ONO-5163 群の 3/338 名（0.9%）に認められた．その内訳は，急性心不全 2/338 名（0.6%），心不全 1/338 名（0.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.1 第Ⅲ相試験（プラセボ又はシナカルセト対照試験） 2）（3））．また，死亡に至った有害事象は，いずれも低カルシウム血症と関連がなかった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Figure 1-1.2］．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 5/338 名（1.5%），シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.1］．投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

ONO-5163 の曝露と心不全に分類された有害事象の発現との間に時間的な関連性は認められなかった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Figure 1-1.3］

f） 痙攣

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

痙攣に分類された有害事象は認められなかった．（表 2.7.4.2-20）

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

20120229 試験及び 20120230 試験では，痙攣発作について有害事象評価委員会が盲検下で評価した．有害事象評価委員会が評価した痙攣発作の発現率は，ONO-5163 群及びプラセボ群のいずれも 1.0%（ONO-5163 群 5/503 名，プラセボ群 5/513 名）であった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.24］

痙攣に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 0.8%（4/503 名），プラセボ群の 1.0%（5/513 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．程度が高度の有害事象は ONO-5163 群の 1/503 名（0.2%），プラセボ群の 4/513 名（0.8%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.25］．死亡に至った有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．重篤な有害事象は ONO-5163 群の 2/503 名（0.4%），プラセボ群の 5/513 名（1.0%）に認められた．ONO-5163 群の 1 名（被験者識別コード：22951009004）で血中カルシウム減少及び低カルシウム血症の両事象と同時に痙攣が認められたが，本被験者は試験

を継続した．その他に血中カルシウム減少又は低カルシウム血症に続発した，痙攣に分類された事象は認められなかった．

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

痙攣に分類された有害事象は，ONO-5163 群の 0.9%（3/338 名），シナカルセト群の 0.6%（2/341 名）に認められた（表 2.7.4.2-22）．程度が高度の有害事象は，ONO-5163 群の 1/338 名（0.3%），シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.31.25］．死亡に至った事象は認められなかった．重篤な有害事象は，ONO-5163 群の 1/338 名（0.3%），シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は，シナカルセト群の 1/341 名（0.3%）に認められた．血中カルシウム減少又は低カルシウム血症に続発した，痙攣に分類された事象は認められなかった．

g） 無形成骨

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

無形成骨に分類された有害事象は認められなかった．（表 2.7.4.2-20）

海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

無形成骨に分類された有害事象は認められなかった．（表 2.7.4.2-22）

海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

無形成骨に分類された有害事象は認められなかった．（表 2.7.4.2-22）

なお，国内外のいずれの試験でも骨生検は実施していない．

h） 上部消化管障害

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

上部消化管障害に関する有害事象は ONO-5163 群の 11.5%（9/78 名）及びプラセボ群の 7.8%（6/77 名）に認められた（表 2.7.4.2-20）．程度はいずれも軽度であった（表 2.7.4.7-1）．ONO-5163 群で発現率が最も高かった上部消化管障害に関する有害事象は，嘔吐［ONO-5163 群 5.1%（4/78 名），プラセボ群 0.0%（0/77 名）］であった．上部消化管障害に関する副作用は ONO-5163 群の 6.4%（5/78 名）に認められ，その内訳は，嘔吐が 3.8%（3/78 名），悪心及び食欲減退が各 1.3%（1/78 名）であった．プラセボ群では上部消化管

障害に関する副作用は認められなかった．重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-11，表 2.7.4.2-15）．

i) 下部消化管障害

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted]試験）

下部消化管障害に関する有害事象は ONO-5163 群の 9.0%（7/78 名）及びプラセボ群の 15.6%（12/77 名）に認められた（表 2.7.4.2-20）．程度はいずれも軽度であった（表 2.7.4.7-1）．ONO-5163 群で発現率が最も高かった下部消化管障害に関する有害事象は，下痢［ONO-5163 群 3.8%（3/78 名），プラセボ群 2.6%（2/77 名）］であった．下部消化管障害に関する副作用は ONO-5163 群の 1.3%（1/78 名）に認められた腸炎であった．プラセボ群では下部消化管障害に関する副作用は認められなかった．重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-11，表 2.7.4.2-15）．

表 2.7.4.2-20　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
無形成骨	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0
過敏症（SMQ 広域検索）	12 (15.4)	12 (15.6)	2 (2.6)	2 (2.6)
喘息		1 (1.3)		
水疱	1 (1.3)			
結膜炎		1 (1.3)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)	1 (1.3)		
皮膚炎		1 (1.3)		
接触性皮膚炎	1 (1.3)			
湿疹	1 (1.3)			
歯肉腫脹	1 (1.3)			
そう痒症	1 (1.3)	2 (2.6)		1 (1.3)
発疹	2 (2.6)		1 (1.3)	
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)			
皮膚剥脱	1 (1.3)	1 (1.3)		
口内炎	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
蕁麻疹		1 (1.3)		
季節性アレルギー		1 (1.3)		
全身性そう痒症		1 (1.3)		
過敏症（SMQ 狭域検索）	7 (9.0)	3 (3.9)	1 (1.3)	
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)	1 (1.3)		
皮膚炎		1 (1.3)		
接触性皮膚炎	1 (1.3)			
湿疹	1 (1.3)			
歯肉腫脹	1 (1.3)			
発疹	2 (2.6)		1 (1.3)	
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)			
蕁麻疹		1 (1.3)		
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象	8 (10.3)	5 (6.5)	6 (7.7)	0
血中カルシウム減少	3 (3.8)		2 (2.6)	
血圧低下		1 (1.3)		
感覚鈍麻		1 (1.3)		
低カルシウム血症	1 (1.3)		1 (1.3)	
低血圧		2 (2.6)		
筋痙縮	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	
補正カルシウム減少	3 (3.8)		3 (3.8)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 4 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-10 改変］

表 2.7.4.2-20 留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

項目	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
infusion reaction	11 (14.1)	9 (11.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
関節痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
血圧低下		1 (1.3)		
高血圧	2 (2.6)			
低血圧		2 (2.6)		
筋肉痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
そう痒症	1 (1.3)	2 (2.6)		1 (1.3)
発熱		2 (2.6)		
発疹	2 (2.6)		1 (1.3)	
蕁麻疹		1 (1.3)		
全身性そう痒症		1 (1.3)		
処置による低血圧	3 (3.8)	1 (1.3)		
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長	0	0	0	0
心室性頻脈性不整脈	1 (1.3)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.3)			
上部消化管障害	9 (11.5)	6 (7.8)	5 (6.4)	0
腹部膨満		2 (2.6)		
上腹部痛	1 (1.3)	1 (1.3)		
十二指腸潰瘍		1 (1.3)		
十二指腸炎		1 (1.3)		
胃炎	1 (1.3)			
びらん性胃炎		1 (1.3)		
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.9)		
悪心	3 (3.8)		1 (1.3)	
嘔吐	4 (5.1)		3 (3.8)	
食欲減退	1 (1.3)		1 (1.3)	
下部消化管障害	7 (9.0)	12 (15.6)	1 (1.3)	0
腹部膨満		2 (2.6)		
便秘	2 (2.6)	2 (2.6)		
下痢	3 (3.8)	2 (2.6)		
憩室炎	1 (1.3)			
腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.9)		
痔核		1 (1.3)		
腫瘤		1 (1.3)		
直腸ポリープ		1 (1.3)		
肛門脱		1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 4 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-10 改変］

表 2.7.4.2-21　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	有害事象			副作用		
	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	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
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	76	1	0	76	1	0
過敏症	11 (14.5)	1 (100.0)		1 (1.3)	1 (100.0)	
水疱	1 (1.3)					
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)					
接触性皮膚炎	1 (1.3)					
湿疹	1 (1.3)					
歯肉腫脹	1 (1.3)					
そう痒症	1 (1.3)					
発疹	1 (1.3)	1 (100.0)			1 (100.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-21］

表 2.7.4.2-21　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象			副作用		
		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	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
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	76	1	0	76	1	0
アレルギー性鼻炎		1 (1.3)					
皮膚剥脱		1 (1.3)					
口内炎		2 (2.6)			1 (1.3)		
infusion reaction		10 (13.2)	1 (100.0)			1 (100.0)	
関節痛		2 (2.6)					
高血圧		2 (2.6)					
筋肉痛		2 (2.6)					
そう痒症		1 (1.3)					

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

表 2.7.4.2-21　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象			副作用		
		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	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
PT		n　(%)	n　(%)	n　(%)	n　(%)	n　(%)	n　(%)
	N	76	1	0	76	1	0
発疹		1 (　1.3)	1 (100.0)			1 (100.0)	
処置による低血圧		3 (　3.9)					

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-21］

表 2.7.4.2-22 留意すべき有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Total placebo-controlled studies		20120360	
	プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	513	503	341	338
無形成骨	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	13 (2.5)	16 (3.2)	2 (0.6)	10 (3.0)
うっ血性心不全	6 (1.2)	8 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺水腫	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
急性肺水腫	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
心不全	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	3 (0.9)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心原性ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓性喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
左室不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.6)	3 (0.9)
痙攣	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)
全身性強直性間代性発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血糖性痙攣	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強直性痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
過敏症	19 (3.7)	22 (4.4)	17 (5.0)	19 (5.6)
薬物過敏症	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面浮腫	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.9)
接触性皮膚炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
触知可能紫斑病	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
EOI = event of interest; SMQ = standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.27 改変］

表 2.7.4.2-22 留意すべき有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］（続き 1）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Total placebo-controlled studies		20120360	
	プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	513	503	341	338
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.9)	3 (0.9)
ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
適用部位過敏反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
適用部位蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
造影剤反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
湿疹	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
剥脱性発疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
初回透析症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	53 (10.3)	330 (65.6)	207 (60.7)	240 (71.0)
血中カルシウム減少	52 (10.1)	321 (63.8)	204 (59.8)	233 (68.9)
低カルシウム血症	1 (0.2)	35 (7.0)	8 (2.3)	17 (5.0)
補正カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
クボステック徴候	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	2 (0.4)	7 (1.4)	3 (0.9)	5 (1.5)
低リン酸血症	1 (0.2)	7 (1.4)	3 (0.9)	2 (0.6)
血中リン減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
Infusion reaction	91 (17.7)	99 (19.7)	53 (15.5)	68 (20.1)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
EOI = event of interest; SMQ = standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query.

表 2.7.4.2-22　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］（続き 2）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Total placebo-controlled studies		20120360	
	プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	513	503	341	338
高血圧	29 (5.7)	31 (6.2)	23 (6.7)	21 (6.2)
低血圧	26 (5.1)	30 (6.0)	10 (2.9)	23 (6.8)
発熱	20 (3.9)	20 (4.0)	8 (2.3)	12 (3.6)
筋肉痛	1 (0.2)	8 (1.6)	2 (0.6)	5 (1.5)
失神	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.2)
薬物過敏症	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面浮腫	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.9)
全身性そう痒症	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.9)
呼吸窮迫	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期高血圧	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心原性肺水腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.9)	3 (0.9)
呼吸不全	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
突然死	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	5 (1.5)
収縮期血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
EOI = event of interest; SMQ = standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query.

表 2.7.4.2-22　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績），20120360 試験］（続き 3）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Total placebo-controlled studies		20120360	
	プラセボ	ONO-5163	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	513	503	341	338
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻呼吸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長	3 (0.6)	6 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	3 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
心室性頻脈	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈性不整脈	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室細動	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性頻脈性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Total placebo-controlledstudiesは，20120229試験，20120230試験を対象とした．
Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
EOI = event of interest; SMQ = standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.27 改変］

5）　器官別又は症候群別有害事象の解析

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

有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-23 に示した．

いずれかの投与群で SOC 別の発現率が 10%以上の有害事象は，「感染症および寄生虫症」［ONO-5163 群 30.8%（24/78 名），プラセボ群 31.2%（24/77 名），以下同順］，「胃腸障害」［19.2%（15/78 名），15.6%（12/77 名）］，「筋骨格系および結合組織障害」［14.1%（11/78 名），11.7%（9/77 名）］及び「傷害，中毒および処置合併症」［9.0%（7/78 名），20.8%（16/77 名）］であった．

SOC 別の副作用は，ONO-5163 群では「胃腸障害」が 7.7%（6/78 名），「臨床検査」が 6.4%（5/78 名），「代謝および栄養障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各 2.6%（2/78 名），「心臓障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 1.3%（1/78 名）に認められた．プラセボ群では「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 1.3%（1/77 名）に認められた．

表 2.7.4.2-23　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
全体	51 (65.4)	56 (72.7)	15 (19.2)	3 (3.9)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1 (1.3)		
心臓障害	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	
耳および迷路障害	2 (2.6)			
眼障害	3 (3.8)	3 (3.9)		
胃腸障害	15 (19.2)	12 (15.6)	6 (7.7)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	3 (3.9)		
免疫系障害		1 (1.3)		
感染症および寄生虫症	24 (30.8)	24 (31.2)		
傷害、中毒および処置合併症	7 (9.0)	16 (20.8)		
臨床検査	7 (9.0)	2 (2.6)	5 (6.4)	
代謝および栄養障害	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.6)	
筋骨格系および結合組織障害	11 (14.1)	9 (11.7)	2 (2.6)	1 (1.3)
神経系障害	3 (3.8)	6 (7.8)		
精神障害	2 (2.6)	1 (1.3)		
腎および尿路障害		1 (1.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.8)	6 (7.8)		
皮膚および皮下組織障害	7 (9.0)	7 (9.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
血管障害	3 (3.8)	3 (3.9)		

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-9］

(2)　海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

有害事象の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-24 に示した．

いずれかの投与群で SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は，「臨床検査」［ONO-5163 群 66.6%（335/503 名），プラセボ群 18.3%（94/513 名），以下同順］，「胃腸障害」［32.2%（162/503 名），25.9%（133/513 名）］及び「感染症および寄生虫症」［30.4%（153/503 名），27.9%（143/513 名）］であった．

表 2.7.4.2-24　有害事象の SOC 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

	親試験（20120229試験及び20120230試験）	
	プラセボ	ONO-5163
SOC	n （%）	n （%）
N	513	503
血液およびリンパ系障害	34 (6.6)	23 (4.6)
心臓障害	57 (11.1)	63 (12.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	11 (2.1)	8 (1.6)
内分泌障害	6 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	19 (3.7)	20 (4.0)
胃腸障害	133 (25.9)	162 (32.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	111 (21.6)	105 (20.9)
肝胆道系障害	11 (2.1)	9 (1.8)
免疫系障害	1 (0.2)	9 (1.8)
感染症および寄生虫症	143 (27.9)	153 (30.4)
傷害、中毒および処置合併症	128 (25.0)	125 (24.9)
臨床検査	94 (18.3)	335 (66.6)
代謝および栄養障害	77 (15.0)	121 (24.1)
筋骨格系および結合組織障害	116 (22.6)	142 (28.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.0)	7 (1.4)
神経系障害	82 (16.0)	96 (19.1)
精神障害	30 (5.8)	34 (6.8)
腎および尿路障害	9 (1.8)	16 (3.2)
生殖系および乳房障害	7 (1.4)	7 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (14.8)	87 (17.3)
皮膚および皮下組織障害	49 (9.6)	47 (9.3)
社会環境	0 (0.0)	1 (0.2)
外科および内科処置	2 (0.4)	2 (0.4)
血管障害	85 (16.6)	79 (15.7)

Safety analysis set：治験薬が少なくとも1回投与された被験者の集団.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.12 改変］

（3）　海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

有害事象の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-25 に示した.

いずれかの投与群で SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は，「臨床検査」［ONO-5163 群 70.7%（239/338 名），シナカルセト群 62.2%（212/341 名），以下同順］及び「胃腸障害」［36.4%（123/338 名），41.1%（140/341 名）］であった．

表 2.7.4.2-25　有害事象の SOC 別発現頻度（20120360 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	20120360試験	
	シナカルセト	ONO-5163
SOC	n （%）	n （%）
N	341	338
血液およびリンパ系障害	22 (6.5)	22 (6.5)
心臓障害	24 (7.0)	26 (7.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	2 (0.6)
耳および迷路障害	6 (1.8)	6 (1.8)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.3)
眼障害	9 (2.6)	13 (3.8)
胃腸障害	140 (41.1)	123 (36.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (13.8)	60 (17.8)
肝胆道系障害	6 (1.8)	2 (0.6)
免疫系障害	6 (1.8)	4 (1.2)
感染症および寄生虫症	82 (24.0)	76 (22.5)
傷害、中毒および処置合併症	65 (19.1)	58 (17.2)
臨床検査	212 (62.2)	239 (70.7)
代謝および栄養障害	59 (17.3)	63 (18.6)
筋骨格系および結合組織障害	71 (20.8)	75 (22.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.5)	5 (1.5)
神経系障害	70 (20.5)	65 (19.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0 (0.0)
精神障害	19 (5.6)	21 (6.2)
腎および尿路障害	5 (1.5)	3 (0.9)
生殖系および乳房障害	5 (1.5)	6 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (12.6)	43 (12.7)
皮膚および皮下組織障害	26 (7.6)	37 (10.9)
血管障害	44 (12.9)	57 (16.9)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-6.4 改変］

2.7.4.2.1.2 第Ⅲ相試験（長期投与試験）

1) 比較的よく見られる有害事象

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

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-26 に示した.

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

表 2.7.4.2-26 有害事象及び副作用の要約（ONO-5163-[redacted]試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-5163 n （%）
	N	190
有害事象発現者数		184 (96.8)
重篤な有害事象発現者数		28 (14.7)
有害事象による投与中止者数		14 (7.4)
副作用発現者数		53 (27.9)
重篤な副作用発現者数		4 (2.1)
副作用による投与中止者数		6 (3.2)
死亡者数		2 (1.1)

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

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

発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-27 に示した.

発現率が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎が 57.4%（109/190 名），下痢が 17.9%（34/190 名），挫傷が 15.8%（30/190 名），補正カルシウム減少が 10.0%（19/190 名），嘔吐が 9.5%（18/190 名），創傷，血中カルシウム減少及び背部痛が各 8.4%（16/190 名），処置による低血圧が 7.4%（14/190 名），便秘，擦過傷及び接触性皮膚炎が各 6.3%（12/190 名），

湿疹が 5.8%（11/190 名），回転性めまい，胃腸炎及び四肢痛が各 5.3%（10/190 名）であった．

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

表 2.7.4.2-27　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
血液およびリンパ系障害		
腎性貧血	4 (2.1)	
耳および迷路障害		
回転性めまい	10 (5.3)	
眼障害		
白内障	4 (2.1)	
結膜出血	5 (2.6)	
胃腸障害		
腹部不快感	5 (2.6)	1 (0.5)
上腹部痛	4 (2.1)	
便秘	12 (6.3)	1 (0.5)
齲歯	7 (3.7)	
下痢	34 (17.9)	3 (1.6)
胃ポリープ	7 (3.7)	
胃炎	5 (2.6)	
胃食道逆流性疾患	4 (2.1)	1 (0.5)
痔核	8 (4.2)	
悪心	9 (4.7)	1 (0.5)
口内炎	4 (2.1)	1 (0.5)
嘔吐	18 (9.5)	2 (1.1)
大腸ポリープ	4 (2.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態		

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-1］

表 2.7.4.2-27　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
胸痛		5 (2.6)	
感染症および寄生虫症			
気管支炎		9 (4.7)	
膀胱炎		8 (4.2)	
毛包炎		4 (2.1)	
胃腸炎		10 (5.3)	
歯肉炎		4 (2.1)	
麦粒腫		4 (2.1)	
インフルエンザ		5 (2.6)	
鼻咽頭炎		109 (57.4)	
咽頭炎		5 (2.6)	
足部白癬		5 (2.6)	
シャント感染		5 (2.6)	
感染性皮膚嚢腫		5 (2.6)	
傷害、中毒および処置合併症			
擦過傷		12 (6.3)	
挫傷		30 (15.8)	
創傷		16 (8.4)	
熱傷		7 (3.7)	
シャント狭窄		7 (3.7)	
シャント機能不全		4 (2.1)	
処置による低血圧		14 (7.4)	

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

表 2.7.4.2-27　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
臨床検査		
血中カルシウム減少	16 (8.4)	16 (8.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.1)	
補正カルシウム減少	19 (10.0)	18 (9.5)
代謝および栄養障害		
高リン酸塩血症	4 (2.1)	
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	7 (3.7)	
背部痛	16 (8.4)	
筋痙縮	4 (2.1)	1 (0.5)
筋骨格痛	6 (3.2)	
頚部痛	6 (3.2)	
四肢痛	10 (5.3)	
神経系障害		
手根管症候群	4 (2.1)	1 (0.5)
頭痛	5 (2.6)	
感覚鈍麻	5 (2.6)	
精神障害		
不眠症	4 (2.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	4 (2.1)	1 (0.5)
上気道の炎症	6 (3.2)	

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

表 2.7.4.2-27　発現率が 2%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
皮膚および皮下組織障害			
接触性皮膚炎		12 (6.3)	
湿疹		11 (5.8)	
そう痒症		8 (4.2)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
皮膚剥脱		9 (4.7)	
血管障害			
高血圧		7 (3.7)	
内出血		4 (2.1)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-1］

有害事象及び副作用の程度別発現頻度

有害事象及び副作用の程度別発現頻度を表 2.7.4.7-12 に示した．

発現した有害事象及び副作用の程度は，大半の被験者で軽度であった．

中等度の有害事象は 10.5%（20/190 名）に認められた．中等度の副作用は 1.6%（3/190 名）に認められ，その内訳は，胃食道逆流性疾患，悪心，嘔吐及び補正カルシウム減少が各 0.5%（1/190 名）であった（悪心及び嘔吐は同一被験者に発現）．

高度の有害事象は 6.8%（13/190 名）に認められ，その内訳は，肝細胞癌が 1.1%（2/190 名），心筋梗塞，網膜剥離，出血性腸憩室，大腸穿孔，急性膵炎，突然死，胆管結石，リステリア菌性髄膜炎，上腕骨骨折，シャント閉塞，脳幹出血，橋本脳症，大動脈解離及び動脈瘤破裂が各 0.5%（1/190 名）であった（網膜剥離及び急性膵炎，出血性腸憩室及び上腕骨骨折，リステリア菌性髄膜炎及び橋本脳症はそれぞれ同一被験者に発現）．高度の副作用は

1.6%（3/190 名）に認められ，その内訳は，心筋梗塞，突然死及び大動脈解離が各 0.5%（1/190 名）であった．

有害事象及び副作用の時期別発現頻度

有害事象及び副作用の時期別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した．

有害事象の時期別発現頻度は，「1 日目～28 日目」，「29 日目～56 日目」，「57 日目～84 日目」，「85 日目～112 日目」，「113 日目～140 日目」，「141 日目～168 日目」，「169 日目～196 日目」，「197 日目～224 日目」，「225 日目～252 日目」，「253 日目～280 日目」，「281 日目～308 日目」，「309 日目～336 日目」及び「337 日目～」に，それぞれ 40.5%（77/190 名），19.0%（36/189 名），9.3%（17/183 名），8.4%（15/178 名），5.1%（9/175 名），5.1%（9/175 名），2.9%（5/173 名），1.7%（3/173 名），3.6%（6/168 名），1.2%（2/167 名），1.8%（3/165 名），0.6%（1/163 名）及び 0.6%（1/163 名）であった（分母は，各時期に有害事象の観察が行われた被験者数）．

副作用の時期別発現頻度は，「1 日目～28 日目」，「29 日目～56 日目」，「57 日目～84 日目」，「85 日目～112 日目」，「113 日目～140 日目」，「141 日目～168 日目」，「169 日目～196 日目」，「197 日目～224 日目」，「225 日目～252 日目」，「253 日目～280 日目」，「281 日目～308 日目」，「309 日目～336 日目」及び「337 日目～」に，それぞれ 11.1%（21/190 名），7.4%（14/189 名），3.3%（6/183 名），1.1%（2/178 名），0.6%（1/175 名），0.6%（1/175 名），0.0%（0/173 名），0.0%（0/173 名），1.2%（2/168 名），0.6%（1/167 名），1.2%（2/165 名），0.6%（1/163 名）及び 1.2%（2/163 名）であった（分母は，各時期に有害事象の観察が行われた被験者数）．

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

有害事象及び副作用の発現時投与量別発現頻度

有害事象及び副作用の発現時投与量別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した．

有害事象の発現時投与量別発現頻度は，ONO-5163 の投与量が 0 mg，2.5 mg，5 mg，7.5 mg，10 mg，12.5 mg，15 mg の順に，56.0%（70/125 名），85.9%（85/99 名），62.6%（119/190 名），34.6%（9/26 名），64.9%（48/74 名），71.4%（5/7 名），76.7%（23/30 名）であり，副作用の発現時投与量別発現頻度は，3.2%（4/125 名），12.1%（12/99 名），16.8%（32/190 名），3.8%（1/26 名），21.6%（16/74 名），0.0%（0/7 名），16.7%（5/30 名）であった．

有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に，ONO-5163 の投与量依存的な上昇傾向は認められなかった．

(2) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-28 に示した．

有害事象は 89.8%（799/890 名，曝露期間で調整した発現率：356.9/100 人年）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44.0%（392/890 名，71.0/100 人年）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は 40.0%（356/890 名，55.4/100 人年）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は 4.6%（41/890 名，4.9/100 人年）に認められた．死亡は 5.7%（51/890 名，6.1/100 人年）に認められた．

表 2.7.4.2-28　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約（20120231 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Parent Study 20120229 and 20120230				Parent Study 20120359		Total	
	Placebo (N = 383)		Etelcalcetide (N = 384)		Etelcalcetide (N = 123)		Etelcalcetide (N = 890)	
	n/e (r)[a]	(%)[b]	n/e (r)[a]	(%)[b]	n/e (r)[a]	(%)[b]	n/e (r)[a]	(%)[b]
All treatment emergent adverse events	354/77.6 (456.2)	92.4	337/116.1 (290.3)	87.8	108/30.2 (358.0)	87.8	799/223.9 (356.9)	89.8
Serious adverse events	161/269.4 (59.8)	42.0	142/293.8 (48.3)	37.0	53/79.8 (66.4)	43.1	356/643.0 (55.4)	40.0
Treatment-related adverse events	215/194.8 (110.4)	56.1	141/267.5 (52.7)	36.7	36/89.4 (40.3)	29.3	392/551.7 (71.0)	44.0
Treatment-related serious adverse events	6/360.7 (1.7)	1.6	5/368.0 (1.4)	1.3	2/108.8 (1.8)	1.6	13/837.5 (1.6)	1.5
Adverse events leading to the discontinuation of etelcalcetide	22/359.7 (6.1)	5.7	11/368.6 (3.0)	2.9	8/109.4 (7.3)	6.5	41/837.6 (4.9)	4.6
Fatal adverse events	27/362.8 (7.4)	7.0	16/370.1 (4.3)	4.2	8/109.8 (7.3)	6.5	51/842.7 (6.1)	5.7

Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of etelcalcetide in this study
IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = the number of subjects in Safety Analysis Set; n = total number of subjects with the event.
Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject year = 100 x n/total subject-year at risk.
[a] n/e = n/total subject-year at risk (yrs); r = exposure adjusted incidence rate per 100 subject years;
[b] % = crude incidence rate. Crude incidence rate = 100 x n/N
Coded using MedDRA version 18.0

Etelcalcetide = ONO-5163 ; IP = investigational product
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-2］

発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-17 に示した.

発現率が 5%超の有害事象は，血中カルシウム減少が 43.3%（385/890 名，69.1/100 人年），下痢が 10.8%（96/890 名，12.2/100 人年），嘔吐が 10.4%（93/890 名，11.8/100 人年），悪心が 9.6%（85/890 名，10.7/100 人年），筋痙縮が 8.9%（79/890 名，9.9/100 人年），低血圧が 8.4%（75/890 名，9.3/100 人年），動静脈瘻部位合併症が 7.6%（68/890 名，8.5/100 人年），高血圧が 7.3%（65/890 名，8.1/100 人年），上気道感染及び高カリウム血症が各 6.3%（56/890 名，6.9/100 人年），咳嗽が 6.2%（55/890 名，6.8/100 人年），頭痛が 6.0%（53/890 名，6.5/100 人年），背部痛及び呼吸困難が各 5.6%（50/890 名，6.1/100 人年），関節痛が 5.5%（49/890 名，6.0/100 人年），四肢痛が 5.3%（47/890 名，5.8/100 人年），転倒が 5.1%（45/890 名，5.5/100 人年）であった.

発現率が 1%超の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血中カルシウム減少が 37.1%（330/890 名，55.7/100 人年），低カルシウム血症が 3.5%（31/890 名，3.8/100 人年），筋痙縮が 2.7%（24/890 名，2.9/100 人年），悪心が 1.7%（15/890 名，1.8/100 人年），錯感覚が 1.5%（13/890 名，1.6/100 人年），血中副甲状腺ホルモン減少が 1.1%（10/890 名，1.2/100 人年）であった. ［表 2.7.6.17-29］

(3) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-29 に示した.

有害事象は 38.5%（207/538 名，曝露期間で調整した発現率：238.8/100 人年）に認められた. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11.3%（61/538 名，53.8/100 人年）に認められた. 重篤な有害事象（死亡を含む）は 10.4%（56/538 名，47.9/100 人年）に認められた. 投与中止の原因となった有害事象は 0.9%（5/538 名，4.0/100 人年）に認められた. 死亡は 0.7%（4/538 名，3.2/100 人年）に認められた.

表 2.7.4.2-29　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360				Parent Studies 20120334 and 20120231			
	Cinacalcet (N = 206)		AMG 416 (N = 193)		AMG 416 (N = 139)		Total (N = 538)	
	n/e (r)[a]	(%)[b]	n/e (r)[a]	(%)[b]	n/e (r)[a]	(%)[b]	n/e (r)[a]	(%)[b]
All treatment emergent adverse events	87/37.6 (231.6)	42.2	83/36.5 (227.4)	43.0	37/12.6 (293.5)	26.6	207/86.7 (238.8)	38.5
Serious adverse events	21/52.8 (39.8)	10.2	25/48.2 (51.9)	13.0	10/15.9 (63.0)	7.2	56/116.8 (47.9)	10.4
Treatment related adverse events	28/49.1 (57.1)	13.6	28/47.3 (59.2)	14.5	5/17.0 (29.5)	3.6	61/113.3 (53.8)	11.3
Serious treatment related adverse events	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	1/17.3 (5.8)	0.7	2/125.0 (1.6)	0.4
Adverse events leading to the discontinuation of AMG 416	3/55.2 (5.4)	1.5	2/52.1 (3.8)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	5/124.6 (4.0)	0.9
Fatal adverse events	1/55.5 (1.8)	0.5	1/52.2 (1.9)	0.5	2/17.2 (11.6)	1.4	4/124.9 (3.2)	0.7

N = The number of subjects in the full analysis set. n = Total number of subjects with the event.
Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years = 100 • n/ Total subject-year at risk.
[a] n/e = n/Total subject-year at risk (years); r = Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years.
[b] % = Crude subject incidence. Crude subject incidence = 100 • n/N.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-1］

発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-30 に示した.

被験者全体で発現率の高かった有害事象は，順に，血中カルシウム減少 8.6%（46/538 名，39.5/100 人年），下痢 2.6%（14/538 名，11.4/100 人年）及び高血圧 2.2%（12/538 名，9.7/100 人年）であった.

発現率が 1%超の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血中カルシウム減少 8.4%（45/538 名，38.6/100 人年）及び悪心 1.3%（7/538 名，5.7/100 人年）であった. ［表 2.7.6.17-41］

表 2.7.4.2-30　発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）		合計	
SOC	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
胃腸障害								
下痢	4/54.7 (7.3)	1.9	7/51.2 (13.7)	3.6	3/17.0 (17.6)	2.2	14/122.9 (11.4)	2.6
臨床検査								
血中カルシウム減少	22/50.3 (43.7)	10.7	20/49.0 (40.8)	10.4	4/17.0 (23.5)	2.9	46/116.3 (39.5)	8.6
血管障害								
高血圧	7/54.3 (12.9)	3.4	3/51.7 (5.8)	1.6	2/17.3 (11.6)	1.4	12/123.2 (9.7)	2.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.2 及び Table 14-6.4 改変］

表 2.7.4.2-30　発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

	治験薬との因果関係が否定できない有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）		合計	
SOC	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
胃腸障害								
下痢	1/55.3 (1.8)	0.5	3/51.4 (5.8)	1.6	0/17.3 (0.0)	0.0	4/124.0 (3.2)	0.7
臨床検査								
血中カルシウム減少	21/50.5 (41.6)	10.2	20/49.0 (40.8)	10.4	4/17.0 (23.5)	2.9	45/116.5 (38.6)	8.4
血管障害								
高血圧	0/55.5 (0.0)	0.0	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	0/125.0 (0.0)	0.0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
n＝治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数．
e＝曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率 =100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.2 及び Table 14-6.4 改変］

(4) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-31 に示した．

有害事象は 73.4%（946/1289 名，曝露期間で調整した発現率：300.1/100 人年）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33.6%（433/1289 名，67.4/100 人年）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は 29.2%（376/1289 名，51.2/100 人年）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は 3.0%（39/1289 名，4.3/100 人年）に認められた．死亡は 3.6%（47/1289 名，5.1/100 人年）に認められた．

表 2.7.4.2-31　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Placebo in Parent Studies	Cinacalcet in Parent Study	AMG 416 in controlled Parent Studies	AMG 416 in single arm parent study	Total
	AMG 416 (N = 383) n/Y s c	AMG 416 (N = 206) n/Y s c	AMG 416 (N = 577) n/Y s c	AMG 416 (N = 123) n/Y s c	AMG 416 (N = 1289) n/Y s c
All treatment emergent adverse events	349/77.0, 453.0, 91.1	87/47.1, 184.8, 42.2	402/160.5, 250.4, 69.7	108/30.5, 353.7, 87.8	946/315.2, 300.1, 73.4
Serious adverse events	151/252.6, 59.8, 39.4	21/67.2, 31.2, 10.2	151/333.2, 45.3, 26.2	53/80.7, 65.7, 43.1	376/733.8, 51.2, 29.2
Treatment-related adverse events	210/182.8, 114.9, 54.8	28/63.1, 44.4, 13.6	162/306.3, 52.9, 28.1	33/90.3, 36.6, 26.8	433/642.4, 67.4, 33.6
Treatment-related serious adverse events	7/331.4, 2.1, 1.8	0/71.5, 0.0, 0.0	4/401.4, 1.0, 0.7	2/109.6, 1.8, 1.6	13/913.9, 1.4, 1.0
Adverse events leading to the discontinuation of investigational product	17/331.7, 5.1, 4.4	3/71.2, 4.2, 1.5	11/402.2, 2.7, 1.9	8/110.2, 7.3, 6.5	39/915.2, 4.3, 3.0
Fatal adverse events	23/333.4, 6.9, 6.0	1/71.5, 1.4, 0.5	15/403.1, 3.7, 2.6	8/110.7, 7.2, 6.5	47/918.7, 5.1, 3.6

Page 1 of 1

Placebo in parent studies: 20120229 and 20120230. Cinacalcet in parent study: 20120360.
AMG 416 in controlled parent studies: 20120229, 20120230 and 20120360. AMG 416 in single-arm parent study: 20120359.
This pool only includes data from Phase 3 OLE studies 20120231 and 20130213.
N = The number of subjects in safety analysis set. n = Total number of subjects with the event. Y = Total subject year exposure
s = Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100* n/ Y.
c = Crude subject incidence rate = 100*n/N.
Coded using MedDRA version 17.1

AMG 416 = ONO-5163 ; OLE = open-label extension
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.64］

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-32 に示した．

有害事象は 94.5%（795/841 名，曝露期間で調整した発現率：585.8/100 人年）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 72.3%（608/841 名，191.8/100 人年）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は 36.9%（310/841 名，46.9/100 人年）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は 4.6%（39/841 名，4.6/100 人年）に認められた．死亡は 4.2%（35/841 名，4.1/100 人年）に認められた．

表 2.7.4.2-32　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Parent studies		
	Parent study 20120360	20120229 + 20120230	Total
	AMG 416 (N = 338) n/Y s c	AMG 416 (N = 503) n/Y s c	AMG 416 (N = 841) n/Y s c
All treatment emergent adverse events	316/51.6, 612.3, 93.5	479/84.1, 569.6, 95.2	795/135.7, 585.8, 94.5
Serious adverse events	102/209.9, 48.6, 30.2	208/451.1, 46.1, 41.4	310/661.0, 46.9, 36.9
Treatment-related adverse events	252/93.3, 270.1, 74.6	356/223.7, 159.2, 70.8	608/317.0, 191.8, 72.3
Treatment-related serious adverse events	6/245.5, 2.4, 1.8	10/598.2, 1.7, 2.0	16/843.7, 1.9, 1.9
Adverse events leading to the discontinuation of investigational product	21/245.2, 8.6, 6.2	18/602.7, 3.0, 3.6	39/847.9, 4.6, 4.6
Fatal adverse events	10/248.0, 4.0, 3.0	25/605.1, 4.1, 5.0	35/853.1, 4.1, 4.2

Page 1 of 1

This pool includes data from the phase 3 controlled parent studies and the subsequent OLE studies (20120231 and 20130213) from start of parent study until the end or pre-specified cutoff date of OLE study, in subjects randomized to AMG 416 in the parent studies.
N = The number of subjects in safety analysis set. n = Total number of subjects with the event. Y = Total subject year exposure
s = Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100* n/ Y.
c = Crude subject incidence rate = 100*n/N.
Coded using MedDRA version 17.1

AMG 416 = ONO-5163 ; OLE = open-label extension
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.65］

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-33 に示した．

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」において，最も多く認められた有害事象は，血中カルシウム減少 31.0%（400/1289 名，60.9/100 人年）であった．血中カルシウム減少の発現率は，親試験でプラセボを投与されていた被験者で最も高かった［55.9%（214/383 名，120.2/100 人年）］．その他に発現率が 5%超の有害事象は，下痢が 7.8%（100/1289 名，

11.6/100 人年），悪心及び嘔吐が各 7.0%（90/1289 名，10.3/100 人年），筋痙縮が 6.1%（79/1289 名，9.0/100 人年），高血圧が 5.5%（71/1289 名，8.0/100 人年），動静脈瘻部位合併症及び低血圧が各 5.2%（67/1289 名，7.6/100 人年）であった．

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」では，有害事象全体について「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」との間に注目すべき差異は認められず，発現頻度が最も高かった有害事象も同様に血中カルシウム減少であった．血中カルシウム減少の発現頻度は，「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」［68.8%（579/841 名，176.6/100 人年）］で「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」［31.0%（400/1289 名，60.9/100 人年）］よりも数値上，高かった．これは，「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」の方が ONO-5163 の曝露期間が長いことに起因すると考えられた．

表 2.7.4.2-33 「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

	Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]	Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]
項目	ONO-5163	ONO-5163
PT	s, c	s, c
N	1289	841
全体	300.1, 73.4	585.8, 94.5
血中カルシウム減少	60.9, 31.0	176.6, 68.8
下痢	11.6, 7.8	15.0, 13.7
悪心	10.3, 7.0	17.4, 15.8
嘔吐	10.3, 7.0	14.8, 13.6
筋痙縮	9.0, 6.1	12.9, 11.8
高血圧	8.0, 5.5	8.7, 8.3
低血圧	7.6, 5.2	8.8, 8.4
動静脈瘻部位合併症	7.6, 5.2	7.7, 7.4
上気道感染	6.1, 4.2	5.6, 5.5
頭痛	5.8, 4.0	9.9, 9.4
高カリウム血症	5.8, 4.0	6.2, 6.1
四肢痛	5.7, 4.0	7.8, 7.5
咳嗽	5.7, 4.0	5.5, 5.4
背部痛	5.5, 3.8	6.1, 5.9
関節痛	5.3, 3.6	5.5, 5.4
呼吸困難	5.2, 3.6	6.5, 6.3
腹痛	5.2, 3.6	5.3, 5.2
鼻咽頭炎	4.6, 3.2	4.2, 4.2
貧血	4.5, 3.1	6.3, 6.2
転倒	4.5, 3.1	3.9, 3.8
低カルシウム血症	4.0, 2.8	7.3, 7.0
水分過負荷	4.0, 2.8	4.6, 4.5
高リン酸塩血症	3.9, 2.7	4.3, 4.3

a = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
b = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n = 有害事象発現例数，Y = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100* n/ Y，c = 有害事象発現率 = 100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.52 及び Table 6.53 改変］

表 2.7.4.2-33 「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 2%以上の有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］（続き）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]	Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]
		ONO-5163	ONO-5163
PT		s, c	s, c
	N	1289	841
発熱		3.8, 2.6	5.4, 5.4
便秘		3.4, 2.4	4.0, 3.9
無力症		3.4, 2.4	3.3, 3.3
気管支炎		3.4, 2.4	3.1, 3.1
浮動性めまい		3.2, 2.2	5.2, 5.1
処置による低血圧		3.2, 2.2	3.0, 3.0
胸痛		3.2, 2.2	2.6, 2.6
肺炎		3.1, 2.2	3.1, 3.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
b＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，c＝有害事象発現率＝100*n/N．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.52 及び Table 6.53 改変］

2） 死亡

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

死亡例の一覧表を表 2.7.4.2-34 に示した．

死亡に至った有害事象は 2/190 名（1.1%）に認められ（表 2.7.4.2-26），その内訳は，突然死及び脳幹出血が各 1 名であった（表 2.7.4.2-34）．突然死は副作用と判断され，脳幹出血は治験薬との因果関係は否定された．

突然死により死亡した 1 名は，治験薬投与の 3 日後に「会話がしづらい」との状態で救急搬送中に容態が急変し，搬送先で死亡が確認された被験者であった．当該被験者では動脈硬化が非常に強かったことから，何らかの血管イベントの可能性もあり，治験責任医師が死亡原因を判断する情報収集を試みたものの，はっきりとした死因を特定できなかったため，「死因が不明である以上，治験薬との因果関係を判断することは困難であり，因果関係は否定できない」と報告された．脳幹出血により死亡した 1 名は，治験薬投与の 3 日後に意識障

害にて倒れ，救急搬送先で施行したコンピュータ断層撮影にて脳幹出血を認めた被験者であり，救命困難な状態で，翌日に死亡が確認された．治験責任医師は，当該事象を引き起こした主たる要因として，ストレスによる急激な高血圧の上昇，長年にわたる血液透析，抗血小板薬の服薬の背景が考えられるとし，治験薬との因果関係は否定できると判断した．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）12.3.3 項］

表 2.7.4.2-34　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	実施医療機関	性別 年齢	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（医師記載） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	持続期間（または消失日）	経過判定日	死因
430004	5→10→0→7.5→10→15	[redacted]	女性 6[redacted]	20[redacted]/02/09 20[redacted]/08/31	高血圧症の悪化 [高血圧]	20[redacted]/08/31	軽度	非重篤	継続	オルメテック錠，ミリステープ	関連なし	未回復	14	20[redacted]/09/14	脳幹出血
430004	5→10→0→7.5→10→15	[redacted]	女性 6[redacted]	20[redacted]/02/09 20[redacted]/09/11	脳幹出血 [脳幹出血]	20[redacted]/09/14	高度	①，②，③	中止	無	関連なし	死亡	1	20[redacted]/09/15	脳幹出血
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/02/13	胸やけ [消化不良]	20[redacted]/02/14	軽度	非重篤	継続	—	関連なし	回復	16	20[redacted]/03/02	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/04/27	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/04/27	軽度	非重篤	継続	レボフロキサシン，ブルフェン錠，レスプレン錠	関連なし	回復	4	20[redacted]/05/01	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/02/25	う歯 [齲歯]	20[redacted]/02/26	軽度	非重篤	継続	オーラ注歯科用カートリッジ，ペリオドン	関連なし	未回復	333	20[redacted]/01/25*	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/05/04	筋肉痛 [筋肉痛]	20[redacted]/05/04	軽度	非重篤	継続	トクホン	関連なし	回復	7	20[redacted]/05/11	突然死

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 16.2.7-5 改変］

年齢，実施医療機関以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-34　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	実施医療機関	性別 年齢	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（医師記載） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	持続期間（または消失日）	経過判定日	死因
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/06/26	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/06/26	軽度	非重篤	継続	レボフロキサシン，ブルフェン錠，レスプレン錠，ムコダイン錠	関連なし	回復	26	20[redacted]/07/22	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/21	下痢 [下痢]	20[redacted]/08/22	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	4	20[redacted]/08/26	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/31	うっ血性心不全 [うっ血性心不全]	20[redacted]/08/31	軽度	非重篤	継続	酸素	関連なし	回復	2	20[redacted]/09/02	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/31	右上腕部疼痛 [四肢痛]	20[redacted]/08/31	軽度	非重篤	継続	セルタッチパップ	関連なし	回復	0	20[redacted]/08/31	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/31	上気道炎 [上気道の炎症]	20[redacted]/09/01	軽度	非重篤	継続	ムコダイン錠，クラビット錠，レスプレン錠，塩酸アンブロキソール錠	関連なし	回復	41	20[redacted]/10/12	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/10/14	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/10/15	軽度	非重篤	継続	アズノールうがい薬，SPトローチ，ブルフェン錠，塩酸アンブロキソール錠，柴胡桂枝湯	関連なし	回復	11	20[redacted]/10/26	突然死

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢，実施医療機関以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-34　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	実施医療機関	性別 年齢	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（医師記載） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	持続期間（または消失日）	経過判定日	死因
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/11/02	球結膜下出血 [結膜出血]	20[redacted]/11/02	軽度	非重篤	継続	プリビナ点眼	関連なし	回復	14	20[redacted]/11/16	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/10/19	便秘症の悪化 [便秘]	20[redacted]/10/20	軽度	非重篤	継続	－	関連なし	回復	24	20[redacted]/11/13*	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/12/18	透析困難症の悪化 [血液透析合併症]	20[redacted]/12/18*	軽度	非重篤	継続	ダントリウム，芍薬甘草湯，エホチール注	関連なし	未回復	38	20[redacted]/01/25*	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/08*	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/01/09*	軽度	非重篤	継続	キドミン輸液，セフキソン，クラビット錠，プリンペラン錠，レスプレン錠，塩酸アンブロキソール錠，メジコン錠，ムコダイン錠，フロモックス錠，ピーエイ錠	関連なし	回復	11	20[redacted]/01/20*	突然死
434005	5→10	[redacted]	男性 6[redacted]	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/22*	突然死 [突然死]	20[redacted]/01/25*	高度	①	中止	－	関連ないともいえない	死亡	0	20[redacted]/01/25*	突然死

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-5 改変］

年齢，実施医療機関以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

(2) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-35 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-18 に示した．

死亡に至った有害事象は 51/890 名（5.7%，6.1/100 人年）に認められた．2 名（0.2%）以上に認められた死亡に至った有害事象は，心停止が 9/890 名（1.0%，1.1/100 人年），心肺停止，心室細動，突然死及び敗血症が各 3/890 名（0.3%，0.4/100 人年），急性心筋梗塞，心不全及び敗血症性ショックが各 2/890 名（0.2%，0.2/100 人年）であった（表 2.7.4.2-35）．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.5］．

表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）
解析対象集団：SAF

SOC / PT	有害事象							
	親試験（20120229試験及び20120230試験）				親試験（20120359試験）		合計	
	プラセボ		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	383		384		123		890	
全体	27/362.8 (7.4)	7.0	16/370.1 (4.3)	4.2	8/109.8 (7.3)	6.5	51/842.7 (6.1)	5.7
心臓障害	13/363.0 (3.6)	3.4	8/370.4 (2.2)	2.1	5/109.8 (4.6)	4.1	26/843.2 (3.1)	2.9
心停止	3/363.1 (0.8)	0.8	2/370.4 (0.5)	0.5	4/109.8 (3.6)	3.3	9/843.3 (1.1)	1.0
心肺停止	0/363.1 (0.0)	0.0	3/370.4 (0.8)	0.8	0/109.8 (0.0)	0.0	3/843.3 (0.4)	0.3
心室細動	1/363.1 (0.3)	0.3	1/370.4 (0.3)	0.3	1/109.8 (0.9)	0.8	3/843.3 (0.4)	0.3
急性心筋梗塞	1/363.1 (0.3)	0.3	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	2/843.3 (0.2)	0.2
心不全	2/363.0 (0.6)	0.5	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	2/843.3 (0.2)	0.2
大動脈弁狭窄	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-6.7 改変］

表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC / PT	有害事象							
	親試験（20120229試験及び20120230試験）				親試験（20120359試験）		合計	
	プラセボ		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	383		384		123		890	
心障害	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
急性心不全	0/363.1 (0.0)	0.0	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
うっ血性心不全	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
心原性ショック	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
心血管不全	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
心筋虚血	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
胃腸障害	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
イレウス	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.

表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

	有害事象							
	親試験（20120229試験及び20120230試験）				親試験（20120359試験）		合計	
SOC	プラセボ		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	383		384		123		890	
一般・全身障害および投与部位の状態	1/363.1 (0.3)	0.3	1/370.4 (0.3)	0.3	1/109.8 (0.9)	0.8	3/843.3 (0.4)	0.3
突然死	1/363.1 (0.3)	0.3	1/370.4 (0.3)	0.3	1/109.8 (0.9)	0.8	3/843.3 (0.4)	0.3
感染症および寄生虫症	3/363.1 (0.8)	0.8	4/370.2 (1.1)	1.0	0/109.8 (0.0)	0.0	7/843.1 (0.8)	0.8
敗血症	2/363.1 (0.6)	0.5	1/370.2 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	3/843.1 (0.4)	0.3
敗血症性ショック	1/363.1 (0.3)	0.3	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	2/843.3 (0.2)	0.2
気管支肺炎	0/363.1 (0.0)	0.0	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
膿創	0/363.1 (0.0)	0.0	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
代謝および栄養障害	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.

表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象							
	親試験（20120229試験及び20120230試験）				親試験（20120359試験）		合計	
	プラセボ		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	383		384		123		890	
成長障害	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3/363.0 (0.8)	0.8	1/370.3 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	4/843.2 (0.5)	0.4
乳癌	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
遠隔転移を伴う肺癌	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
悪性新生物	0/363.1 (0.0)	0.0	1/370.3 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
膵癌	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
神経系障害	2/363.1 (0.6)	0.5	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	2/843.3 (0.2)	0.2
脳出血	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.

表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC / PT	有害事象							
	親試験（20120229試験及び20120230試験）				親試験（20120359試験）		合計	
	プラセボ		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	383		384		123		890	
低酸素性虚血性脳症	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2/363.1 (0.6)	0.5	1/370.3 (0.3)	0.3	1/109.8 (0.9)	0.8	4/843.3 (0.5)	0.4
急性呼吸不全	0/363.1 (0.0)	0.0	1/370.3 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
誤嚥	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
肺塞栓症	0/363.1 (0.0)	0.0	0/370.4 (0.0)	0.0	1/109.8 (0.9)	0.8	1/843.3 (0.1)	0.1
呼吸不全	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
外科および内科処置	0/363.1 (0.0)	0.0	0/370.4 (0.0)	0.0	1/109.8 (0.9)	0.8	1/843.3 (0.1)	0.1
治療中断	0/363.1 (0.0)	0.0	0/370.4 (0.0)	0.0	1/109.8 (0.9)	0.8	1/843.3 (0.1)	0.1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.

表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

	有害事象							
	親試験（20120229試験及び20120230試験）				親試験（20120359試験）		合計	
SOC	プラセボ		ONO-5163		ONO-5163		ONO-5163	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	383		384		123		890	
血管障害	1/363.1 (0.3)	0.3	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	2/843.3 (0.2)	0.2
低血圧	1/363.1 (0.3)	0.3	0/370.4 (0.0)	0.0	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1
末梢血管障害	0/363.1 (0.0)	0.0	1/370.4 (0.3)	0.3	0/109.8 (0.0)	0.0	1/843.3 (0.1)	0.1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**%=有害事象発現率 = 100*n/N.
SAF = Safety Analysis Set
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-6.7 改変］

(3) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-36 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-19 に示した．

死亡に至った有害事象は 4/538 名（0.7%，3.2/100 人年）に認められた．その内訳は，脳損傷，脳出血，レスピレータ依存及び敗血症が各 1/538 名（0.2%，0.8/100 人年）であった（表 2.7.4.2-36）．いずれの事象も ONO-5163 との因果関係は否定された［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.5］．

表 2.7.4.2-36　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

SOC PT		有害事象 親試験（20120360試験） シナカルセト n/e(r)*	(%)**	ONO-5163 n/e(r)*	(%)**	親試験（20120334試験及び 20120231試験） ONO-5163 n/e(r)*	(%)**	合計 n/e(r)*	(%)**
	N	206		193		139		538	
全体		1/55.5 (1.8)	0.5	1/52.2 (1.9)	0.5	2/17.2 (11.6)	1.4	4/124.9 (3.2)	0.7
感染症および寄生虫症		1/55.5 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2
敗血症		1/55.5 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2
神経系障害		0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	1/17.3 (5.8)	0.7	2/125.0 (1.6)	0.4
脳損傷		0/55.5 (0.0)	0.0	0/52.3 (0.0)	0.0	1/17.3 (5.8)	0.7	1/125.0 (0.8)	0.2
脳出血		0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**% = 有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.7 改変］

表 2.7.4.2-36　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き）
解析対象集団：FAS

SOC	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）		合計	
	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163			
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0/55.5 (0.0)	0.0	0/52.3 (0.0)	0.0	1/17.3 (5.8)	0.7	1/125.0 (0.8)	0.2
レスピレータ依存	0/55.5 (0.0)	0.0	0/52.3 (0.0)	0.0	1/17.3 (5.8)	0.7	1/125.0 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**% = 有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.7 改変］

(4) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）

死亡に至った有害事象のPT別発現頻度を表2.7.4.2-37に示した．

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」において，死亡に至った有害事象は47/1289名（3.6%，5.1/100人年）に認められた．2名（0.2%）以上に認められた死亡に至った有害事象は，心停止が9/1289名（0.7%，1.0/100人年），敗血症，突然死及び心室細動が各3/1289名（0.2%，0.3/100人年），心不全，心肺停止，脳出血及び敗血症性ショックが各2/1289名（0.2%，0.2/100人年）であった．

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」において，死亡に至った有害事象は35/841名（4.2%，4.1/100人年）に認められた．2名（0.2%）以上に認められた死亡に至った有害事象は，心停止が4/841名（0.5%，0.5/100人年），突然死，心肺停止及び急性心不全が各3/841名（0.4%，0.4/100人年），敗血症が2/841名（0.2%，0.2/100人年）であった．

表 2.7.4.2-37　死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]	Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]
		ONO-5163	ONO-5163
PT		s, c	s, c
	N	1289	841
全体		5.1, 3.6	4.1, 4.2
心停止		1.0, 0.7	0.5, 0.5
突然死		0.3, 0.2	0.4, 0.4
敗血症		0.3, 0.2	0.2, 0.2
心室細動		0.3, 0.2	0.1, 0.1
心肺停止		0.2, 0.2	0.4, 0.4
心不全		0.2, 0.2	0.1, 0.1
脳出血		0.2, 0.2	0.1, 0.1
敗血症性ショック		0.2, 0.2	0.1, 0.1
急性心不全		0.1, 0.1	0.4, 0.4
急性心筋梗塞		0.1, 0.1	0.1, 0.1
急性呼吸不全		0.1, 0.1	0.1, 0.1
気管支肺炎		0.1, 0.1	0.1, 0.1
うっ血性心不全		0.1, 0.1	0.1, 0.1
心筋虚血		0.1, 0.1	0.1, 0.1
悪性新生物		0.1, 0.1	0.1, 0.1
末梢血管障害		0.1, 0.1	0.1, 0.1
膿創		0.1, 0.1	0.1, 0.1
大動脈弁狭窄		0.1, 0.1	-
誤嚥		0.1, 0.1	-
乳癌		0.1, 0.1	-
心原性ショック		0.1, 0.1	-
成長障害		0.1, 0.1	-
低血圧		0.1, 0.1	-

a = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
b = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n = 有害事象発現例数，Y = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100* n/ Y，c = 有害事象発現率 = 100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.61 及び Table 6.62 改変］

表 2.7.4.2-37 死亡に至った有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］（続き）

解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]	Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]
	ONO-5163	ONO-5163
PT	s, c	s, c
N	1289	841
低酸素性虚血性脳症	0.1, 0.1	-
イレウス	0.1, 0.1	-
遠隔転移を伴う肺癌	0.1, 0.1	-
肺塞栓症	0.1, 0.1	-
呼吸不全	0.1, 0.1	-
治療中断	0.1, 0.1	-
遠隔転移を伴う胆道癌	-	0.1, 0.1
死亡	-	0.1, 0.1
壊疽	-	0.1, 0.1
移植部位出血	-	0.1, 0.1
心筋梗塞	-	0.1, 0.1
術後呼吸不全	-	0.1, 0.1
交通事故	-	0.1, 0.1
血管損傷	-	0.1, 0.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
b＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，c＝有害事象発現率＝100*n/N．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.61 及び Table 6.62 改変］

3) その他の重篤な有害事象

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

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-38 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.4.2-39 に示した．

治験期間中（治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまで）に，重篤な有害事象（死亡を含む）は 28/190 名（14.7%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，シャント閉塞及び肝細胞癌が各 2/190 名（1.1%）で

あった．重篤な副作用は 4/190 名（2.1%）に認められ，その内訳は，心筋梗塞，胃食道逆流性疾患，突然死及び大動脈解離が各 1/190 名（0.5%）であった．

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

表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
全体		28 (14.7)	4 (2.1)
心臓障害		3 (1.6)	1 (0.5)
心房細動		1 (0.5)	
うっ血性心不全		1 (0.5)	
心筋梗塞		1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害		1 (0.5)	
回転性めまい		1 (0.5)	
眼障害		2 (1.1)	
白内障		1 (0.5)	
網膜剥離		1 (0.5)	
胃腸障害		6 (3.2)	1 (0.5)
出血性腸憩室		1 (0.5)	
胃食道逆流性疾患		1 (0.5)	1 (0.5)
痔核		1 (0.5)	
大腸穿孔		1 (0.5)	
急性膵炎		1 (0.5)	
腹膜穿孔		1 (0.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.5)	1 (0.5)
突然死		1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害		1 (0.5)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-1］

表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
胆管結石	1 (0.5)	
感染症および寄生虫症	4 (2.1)	
大葉性肺炎	1 (0.5)	
リステリア菌性髄膜炎	1 (0.5)	
尿路感染	1 (0.5)	
腎嚢胞感染	1 (0.5)	
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6)	
上腕骨骨折	1 (0.5)	
シャント閉塞	2 (1.1)	
代謝および栄養障害	1 (0.5)	
脱水	1 (0.5)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.1)	
カルチノイド腫瘍	1 (0.5)	
肺腺癌	1 (0.5)	
肝細胞癌	2 (1.1)	
神経系障害	3 (1.6)	
脳幹出血	1 (0.5)	
ラクナ梗塞	1 (0.5)	
橋本脳症	1 (0.5)	
腎および尿路障害	1 (0.5)	

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

表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
水腎症		1 (0.5)	
血管障害		3 (1.6)	1 (0.5)
大動脈解離		1 (0.5)	1 (0.5)
血腫		1 (0.5)	
動脈瘤破裂		1 (0.5)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-1］

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
403002	5→10→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/11	逆流性食道炎 [胃食道逆流性疾患]	20[redacted]/02/13	中等度	③	中止	オメプラール注20mg，赤血球濃厚液，ネキシウムカプセル20mg，アルロイドG，トロンビン1万単位，生理食塩液	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]*/02/23	—
403002	5→10→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/11	鼻出血 [鼻出血]	20[redacted]*/02/12	軽度	非重篤	中止	無	関連ないともいえない	回復	20[redacted]*/02/13	—
407011	5→10→ 7.5→0→ 2.5	20[redacted]/01/26 20[redacted]/05/08	仮性動脈瘤破裂による血腫 [血腫]	20[redacted]/06/07	軽度	③	継続	ネスプ注射液，赤血球製剤，キシロカイン注射液1%	関連なし	回復	20[redacted]/07/17	血管の動脈硬化が著明で穿刺部位が解離し止血困難であったため
407011	5→10→ 7.5→0→ 2.5	20[redacted]/01/26 20[redacted]/06/12	接触性皮フ炎 [接触性皮膚炎]	20[redacted]/06/12	軽度	非重篤	継続	ヒビテン液，ゲンタシン軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/06/17	テープかぶれたため
407011	5→10→ 7.5→0→ 2.5	20[redacted]/01/26 20[redacted]/06/17	便秘症の悪化 [便秘]	20[redacted]/06/17	軽度	非重篤	継続	ガスター注射液，ロキソニン錠，ビオフェルミン錠剤，アローゼン顆粒，アミティーザカプセル	関連なし	回復	20[redacted]/10/01	穿刺部出血後の安静と精神的な要因による
407011	5→10→ 7.5→0→ 2.5	20[redacted]/01/26 20[redacted]/08/26	毛のう炎 [毛包炎]	20[redacted]/08/26	軽度	非重篤	継続	ゲンタシン軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/10/05	雑菌による毛孔感染
407011	5→10→ 7.5→0→ 2.5	20[redacted]/01/26 20[redacted]/12/02	restless legs症候群 [下肢静止不能症候群]	20[redacted]/12/03	軽度	非重篤	継続	タッチロンパップ，ミルタックスパップ，ニュープロパッチ，ビ・シフロール錠	関連なし	軽快	20[redacted]*/01/25	長期透析によるもの
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/01/05	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]*/01/05	軽度	非重篤	継続	葛根湯エキス顆粒	関連なし	回復	20[redacted]*/01/31	季節的な要因
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/01/05	血清カルシウム値低下の増悪 [血中カルシウム減少]	20[redacted]*/01/05	軽度	非重篤	継続	沈降炭酸カルシウム錠	多分関連あり	回復	20[redacted]*/02/02	—

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/02/06	両眼白内障 [白内障]	20[redacted]/02/06	軽度	③	継続	－	関連なし	回復	20[redacted]/03/27	治験開始後白内障と診断され今回手術をうけたが、その促進要因として治験薬というよりは年齢が原因と考えられる。
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/03/04	上気道炎 [上気道の炎症]	20[redacted]/03/04	軽度	非重篤	継続	ツムラ葛根湯エキス顆粒, SG配合顆粒, トランサミンカプセル, ムコダイン錠, SPトローチ, メジコン錠	関連なし	回復	20[redacted]/03/23	季節的なもの
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/03/13	高血圧症の悪化 [高血圧]	20[redacted]/03/14	軽度	非重篤	継続	アダラートL錠, アダラートCR錠	関連なし	回復	20[redacted]/06/12	目標体重の不適合
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/03/09	血清カルシウム値低下の増悪 [血中カルシウム減少]	20[redacted]/03/09	軽度	非重篤	継続	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/03/23	－
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/07/01	皮フそう痒症の悪化 [そう痒症]	20[redacted]/07/01	軽度	非重篤	継続	エピナスチン塩酸塩錠	関連なし	回復	20[redacted]/07/14	季節的なもの
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/07/15	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/07/15	軽度	非重篤	継続	PL配合顆粒, SPトローチ	関連なし	回復	20[redacted]/07/20	空調により体を冷やした為
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/12	右手首熱傷 [熱傷]	20[redacted]/08/12	軽度	非重篤	継続	プロペト軟膏, ゲンタシン軟膏, アズノール軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/09/28	不注意によるもの（お湯をかけた）
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/21	下痢 [下痢]	20[redacted]/08/23	軽度	非重篤	継続	ロペミンカプセル, ビオスリー錠	関連なし	回復	20[redacted]/08/28	冷たい食事を摂りすぎた為
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/28	回転性眩暈 [回転性めまい]	20[redacted]/08/28	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/09/21	治験薬投与前にも、同症状がみられており治験薬投与継続しても無処置で回復したため。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/24*	血清カルシウム値低下の増悪 [血中カルシウム減少]	20[redacted]/08/24*	軽度	非重篤	継続	沈降炭酸カルシウム錠	多分関連あり	回復	20[redacted]/09/21*	—
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/09/18*	下肢つり [筋痙縮]	20[redacted]/09/18*	軽度	非重篤	継続	芍薬甘草湯エキス	関連なし	回復	20[redacted]/09/18*	除水に伴う症状と思われます
408005	5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/09/07*	高リン血症の悪化 [高リン酸塩血症]	20[redacted]/09/07*	軽度	非重篤	継続	レナジェル錠，沈降炭酸カルシウム錠	関連なし	回復	20[redacted]/10/05*	食事によるもの。
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/04/03*	足白癬 [足部白癬]	20[redacted]/04/03*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	未回復	20[redacted]/12/14*	真菌感染によるもの
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/06/05*	腰痛 [背部痛]	20[redacted]/06/06*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/06/10*	机の角にぶつかり転倒したため
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/26*	右眼角膜カルシウム沈着 [角膜沈着物]	20[redacted]/08/27*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	未回復	20[redacted]/12/14*	長期透析患者にみられる合併症の一つ。
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/09/09*	左橋ラクナ梗塞 [ラクナ梗塞]	20[redacted]/09/09*	中等度	③	休薬	シロスタゾールOD錠，ノバスタンHI注	関連なし	回復	20[redacted]/10/05*	眼科手術のため、バイアスピリンを休薬したことによると考えられる。
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/09/09*	関節炎 [関節炎]	20[redacted]/09/20*	軽度	非重篤	継続	ロキソプロフェン錠	関連なし	回復	20[redacted]/09/28*	治験薬休薬中における事象のため。
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/09/09*	下痢 [下痢]	20[redacted]/09/20*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/09/28*	治験薬休薬中の事象。
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/11/16*	呼吸苦 [呼吸困難]	20[redacted]/11/16*	軽度	非重篤	継続	酸素	関連なし	回復	20[redacted]/11/16*	体重増加（飲水・摂食量過多）による症状
411002	5→12.5→ 0→12.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/11/16*	嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/16*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/11/16*	過食による症状
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]/01/06*	気管支炎 [気管支炎]	20[redacted]/01/06*	軽度	非重篤	継続	ビソルボン錠，ムコダイン錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/20*	ウイルス感染によるもの

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 3）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/01/17	回転性めまい [回転性めまい]	20[redacted]/01/19	軽度	非重篤	継続	ナウゼリンOD，メリスロン錠，メチコバール錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/29	投与中に回復したため回復後も治験薬を継続したが再発しなかったため
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/04/14	気管支炎 [気管支炎]	20[redacted]/04/14	軽度	非重篤	継続	ビソルボン錠，ムコソルバンLカプセル	関連なし	回復	20[redacted]/05/14	ウイルス感染によるもの
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/06/13	左手第2指熱傷 [熱傷]	20[redacted]/06/13	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/06/20	フライパンに触れたため
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/08/15	胃もたれ感 [腹部不快感]	20[redacted]/08/15	軽度	非重篤	継続	セルベックスカプセル，テプレノンカプセル	関連なし	回復	20[redacted]/08/25	食事の影響
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/08/20	回転性めまい [回転性めまい]	20[redacted]/08/21	軽度	非重篤	継続	メリスロン錠，アデホスコーワ顆粒10%	関連なし	軽快	20[redacted]/12/15	疲労と三半規管の一時的な障害によるもの
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/09/22	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/09/22	軽度	非重篤	継続	カロナール錠	関連なし	回復	20[redacted]/10/07	ウイルス感染のため
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/09/24	両側下葉肺炎 [大葉性肺炎]	20[redacted]/09/25	中等度	③	休薬	セフトリアキソン，酸素	関連なし	回復	20[redacted]/10/07	感冒から二次感染の肺炎にいたったものと考えられる。
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/09/26	透析時血圧低下 [処置による低血圧]	20[redacted]/10/01	軽度	非重篤	継続	ノルアドレナリン，酸素，生理食塩水	関連なし	回復	20[redacted]/10/06	ドライウエイトを下げたため
411006	5→0→2.5 →7.5→0 →7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/07/14	嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/07/14	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/07/14	一過性の症状で処置なく回復しており、再発もないため

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
411006	5→0→2.5→7.5→0→7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/09/22	高血圧症の悪化 [高血圧]	20[redacted]*/09/22	軽度	非重篤	継続	ジルチアゼム，ミリスロール，ニトロールスプレー	関連なし	回復	20[redacted]*/10/07	感冒及び肺炎による
411006	5→0→2.5→7.5→0→7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/10/31	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]*/10/31	軽度	非重篤	継続	ＰＬ配合顆粒，ＳＰトローチ	関連なし	回復	20[redacted]*/11/03	ウイルス感染によるもの
411006	5→0→2.5→7.5→0→7.5	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/11/14	化膿性咽頭炎 [細菌性咽頭炎]	20[redacted]*/11/14	軽度	非重篤	継続	ムコソルバン錠，ＳＰトローチ，クラビット錠	関連なし	未回復	20[redacted]*/12/15	細菌感染による
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]*/01/16	アレルギー性結膜炎 [アレルギー性結膜炎]	20[redacted]*/01/18	軽度	非重篤	継続	パタノール点眼液0.1%	関連なし	回復	20[redacted]*/01/26	すぐに回復し、再発もないため。
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]*/01/16	眼瞼皮フ炎 [眼瞼炎]	20[redacted]*/01/18	軽度	非重篤	継続	プレドニン眼軟膏0.25%	関連ないともいえない	回復	20[redacted]*/01/26	—
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]*/02/09	血中カルシウム減少 [血中カルシウム減少]	20[redacted]*/02/09	軽度	非重篤	継続	沈降炭酸カルシウム錠500mg	明らかに関連あり	回復	20[redacted]*/03/20	—
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]*/02/09	湿疹（両眼瞼） [眼瞼湿疹]	20[redacted]*/02/09	軽度	非重篤	継続	ネオメドロールEE軟膏	関連なし	回復	20[redacted]*/02/11	治験薬投与は20[redacted].12.29からであり、時間的に考えて関連はなしと判断。
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]*/02/13	急性膵炎 [急性膵炎]	20[redacted]*/02/14	高度	③	休薬	マイスリー錠，カロナール錠，アセトアミノフェン，スルペラゾン静注用，スルバクタム静注用，ナファモスタットメシル酸塩，アセリオ静注液，ワイスタール配合静注用	関連なし	軽快	20[redacted]*/03/23	治験薬投与より48日後の発症なので関連なしと考える
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]*/02/13	網膜剥離 [網膜剥離]	20[redacted]*/03/03	高度	③	継続	ミドリンP点眼液，ガチフロ0.3%点眼液，クラビット点眼液1.5%，ネバナック懸濁性点眼液0.1%，リンデロンA液	関連なし	軽快	20[redacted]*/03/23	発症時は休薬中であったため。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]/02/13	急性気管支炎 [気管支炎]	20[redacted]/02/23	軽度	非重篤	継続	ケフラールカプセル，アスベリン錠，カルボシステイン錠，ペントシリン，フスコデ配合シロップ	関連なし	軽快	20[redacted]/03/23	全身状態の悪化による感染と思われるため
412005	5→10→0	20[redacted]/12/29 20[redacted]/02/13	腎性貧血の悪化 [腎性貧血]	20[redacted]/03/07	中等度	非重篤	継続	ネスプ注射液60μｇ，赤血球液LR	関連なし	軽快	20[redacted]/03/23	全身状態の悪化による事象
414003	5→10→15→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/12/24	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/12/25	軽度	非重篤	継続	レスプレン錠，セラピナ配合顆粒	関連なし	回復	20[redacted]/01/19	一般感染症，季節的な
414003	5→10→15→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/03/02	右拇指化膿 [化膿]	20[redacted]/03/03	軽度	非重篤	継続	消毒薬（詳細不明）	関連なし	回復	20[redacted]/03/20	外傷による感染症
414003	5→10→15→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/03/04	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/03/05	軽度	非重篤	継続	レスプレン錠，セラピナ配合顆粒	関連なし	回復	20[redacted]/03/08	季節的な一般感染症。
414003	5→10→15→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/06/12	湿疹（左大腿） [湿疹]	20[redacted]/06/12	軽度	非重篤	継続	リンデロンVG軟膏0.12%	関連なし	回復	20[redacted]/07/03	発汗に伴う、湿疹。
414003	5→10→15→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/07/27	透析シャント感染 [シャント感染]	20[redacted]/07/27	軽度	非重篤	継続	クラビット錠，生理食塩液	関連なし	回復	20[redacted]/08/07	透析シャント再建手術に伴う、感染症。
414003	5→10→15→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/21	急性下壁心筋梗塞 [心筋梗塞]	20[redacted]/08/23	高度	③	中止	プラビックス錠，バイアスピリン錠，メインテート錠，アムロジピンOD錠，ニコランジル錠，アミオダロン塩酸塩速崩錠	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/09/21	被験者は高血圧、心臓弁膜症、不整脈を合併しており、急性冠動脈疾患を引き起こしやすい状況であったと考えるが、明確な要因を特定できない事から、治験薬が本事象を誘発した可能性も完全には否定できない。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
414003	5→10→15 →0	20[redacted]/12/15 20[redacted]/08/21	縦隔内出血 [縦隔出血]	20[redacted]/08/23	軽度	非重篤	継続	血液	関連なし	軽快	20[redacted]/09/28	心肺停止状態の、医療処置による、出血のため。処置として、透析時の抗凝固剤をヘパフィルドからブセロンそしてダルテパリンへと変更。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 7）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
414006	5→0→2.5→0	20[redacted]/01/26 20[redacted]/03/20	S状結腸穿孔 [大腸穿孔]	20[redacted]/03/20	高度	③	中止	1%プロポフォール注，アネトカインゼリー2%，アルチバ静注用，アルブミナー5%静注，液体酸素，エスラックス静注，オメプラゾール注射用，キシロカインゼリー2%，キシロカインポンプスプレー8%，ケタラール静注用，笑気ガス，生理食塩液，赤血球液-LR「日赤」，セボフレン吸入麻酔液，ソルデム1輸液，ニカルジピン塩酸塩注射液，ノイアート静注用，ノルエピネフリン注射液，パントール注射液，ブドウ糖注50%，メロペネム点滴静注用，リコモジュリン点滴静注用，ソル・コーテフ注射用，キシロカイン注，注射用ナオタミン，プリンペラン注射液，ヘパリンNaロック，ラクテック注，ロピオン静注，新鮮凍結血漿，レペタン注，アセリオ静注液，塩化ナトリウム注射液10%，キサクロット点滴静注，キドミン輸液，グリセレブ点滴静注，スルバシリン静注用，ビタシミン注射液，ビタメジン静注用，ヘパリンナトリウム注射液，リン酸Na補正液，KCL注，エレジェクト注，オーツカMV注，ハイカリックRF輸液，イントラリポス輸液，ソルデム3A輸液，インジゴカルミン注，ウログラフイン注60%，イオペリンシリンジ	関連なし	未回復	20[redacted]/04/21	治験薬は約3週間の休薬の後、20[redacted]/3/16～最少用量の2.5mgで再開したが、再開からの時間的経過より、治験薬が事象発現に関与したとは考えにくい。腸管穿孔の素因として便秘症を合併しており、併用薬による事象発現の可能性が高く、治験薬との因果関係は否定出来ると考える。DIC、および脳梗塞を併発したが、大腸穿孔に伴う一連の事象であると考える。S状結腸穿孔の随伴事象：DIC、脳梗塞

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 8）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/13	発作性心房細動の悪化 [心房細動]	20[redacted]/02/13*	中等度	非重篤	継続	ワソラン静注5mg	関連なし	回復	20[redacted]/02/14*	治験薬投与開始から発現までの時間経過が長く、短期間で回復していることから偶発事象であると判断する。
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/23	左第5趾切創 [創傷]	20[redacted]/02/24*	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/03/02*	外的要因による偶発事象
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/03/02	ドライアイ [眼乾燥]	20[redacted]/03/02*	軽度	非重篤	継続	アイケア点眼液0.1%	関連なし	未回復	20[redacted]/12/14*	季節的要因による偶発事象
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/04/10	アレルギー性結膜炎 [アレルギー性結膜炎]	20[redacted]/04/10*	軽度	非重篤	継続	フルメトロン点眼液0.1%	関連なし	未回復	20[redacted]/12/14*	季節的要因による偶発事象
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/04/17	膀胱炎 [膀胱炎]	20[redacted]/04/19*	軽度	非重篤	継続	レボフロキサシン錠100mg「科研」，レボフロキサシン錠250mg「DSEP」	関連なし	回復	20[redacted]/08/03*	感染性の事象であるため
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/04/24	左大腿部腫瘤 [下肢腫瘤]	20[redacted]/04/24*	軽度	非重篤	継続	レボフロキサシン錠100mg「科研」	関連なし	軽快	20[redacted]/12/14*	治験薬投与開始から発現までの時間経過が長く、投与継続するも徐々に症状は軽減しているため偶発事象であると判断する。
415001	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/07/20	発作性心房細動の悪化 [心房細動]	20[redacted]/07/20*	中等度	③	継続	ミオコールスプレー0.3mg，ワソラン錠40mg	関連なし	回復	20[redacted]/07/27*	治験薬投与継続するも症状の再発はなく、治験薬投与開始以前にも同症状を認めていることより因果関係はなしと判断した。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 9）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
415001	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/10/02	膀胱炎 [膀胱炎]	20[redacted]/10/02	軽度	非重篤	継続	クラリス錠200	関連なし	回復	20[redacted]/10/07	感染性の事象であるため
415001	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/11/16	左前頭部打撲 [挫傷]	20[redacted]/11/17	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/12/07	外的要因による事象
416007	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/12/22	(補正)カルシウム低値 [補正カルシウム減少]	20[redacted]/12/22	軽度	非重篤	減量	沈降炭酸カルシウム錠500mg	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/19	—
416007	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/01/14	便秘症 [便秘]	20[redacted]/01/16	軽度	非重篤	継続	ヨーデルS糖衣錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/30	沈降炭酸カルシウム製剤服用にて便秘
416007	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/02/23	肺腺癌 [肺腺癌]	20[redacted]/02/24	中等度	⑥	中止	無	関連なし	未回復	20[redacted]/03/02	本薬剤投与から８週間経過した時点での発現であり、本薬剤の影響により癌が発生したとは考えられないため
416007	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/02/20	心室性期外収縮 [心室性期外収縮]	20[redacted]/02/20	軽度	非重篤	継続	オリベス静注用２%，メキシチールカプセル50mg	関連なし	軽快	20[redacted]/03/02	合併症（陳旧性心筋梗塞）により発現したため
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/03/09	嘔吐症 [嘔吐]	20[redacted]/03/09	軽度	非重篤	継続	プリンペラン注射液，大塚生食注	関連なし	回復	20[redacted]/03/09	月曜の透析日で治験薬注入の前であるため
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/01/21	尿量減少 [尿量減少]	20[redacted]/01/21	軽度	非重篤	継続	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/03/11	—
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/01	尿量減少 [尿量減少]	20[redacted]/04/01	軽度	非重篤	継続	無	明らかに関連あり	軽快	20[redacted]/01/18	—
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/13	シャント閉塞 [シャント閉塞]	20[redacted]/04/14	中等度	非重篤	継続	—	関連なし	回復	20[redacted]/04/14	シャントの狭窄が徐々に増悪し閉塞に至ったと考える

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 10）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/29	下痢症 [下痢]	20[redacted]/06/02	軽度	非重篤	継続	—	関連なし	回復	20[redacted]/06/06	治験薬は4月27日のPTH正常化したため休薬中。元々便秘に対してマグミット処方していたが、中止して後速やかに症状改善した。
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/29	嘔吐症 [嘔吐]	20[redacted]/06/14	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/06/15	治験薬は休薬中。
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/29	嘔吐症 [嘔吐]	20[redacted]/08/09	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/08/09	発症時点では休薬中であったため
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/29	皮疹 [発疹]	20[redacted]/12/27*	軽度	非重篤	継続	リンデロン錠，デルモベート軟膏，ヒルドイドソフト軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/01/18*	エビを食べたために発症。治験薬は休薬中のため無関係と判断。
418007	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/29	シャント閉塞 [シャント閉塞]	20[redacted]/01/11*	中等度	③	継続	大塚生食注，ヘパリンナトリウム注一wf	関連なし	未回復	20[redacted]/01/18	元々シャント狭窄あり、治験薬も8ヶ月前より休薬しているため因果関係はないと判断する。
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/01/15	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/01/15	軽度	非重篤	継続	ロキソニン錠，PL配合顆粒，フラベリック錠，クラリチン錠	関連なし	回復	20[redacted]/02/14	気温変化のため
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/02/24	吐気 [悪心]	20[redacted]/02/24	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/02/24	血圧変動のため
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/03/14	嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/03/16	軽度	非重篤	継続	炭酸水素Na静注7%PL「フソー」	関連なし	回復	20[redacted]/03/16	血圧変動のため

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 11）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/04/02	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/04/13	軽度	非重篤	継続	PL配合顆粒	関連なし	回復	20[redacted]/04/14	気温変化のため
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/06/30	回転性めまい [回転性めまい]	20[redacted]/07/01	軽度	非重篤	継続	メリスロン錠	関連なし	回復	20[redacted]/07/02	加齢に伴う三半規管のおとろえによるもの
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/06/30	眼瞼下垂（左眼） [眼瞼下垂]	20[redacted]/07/01	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/07/06	加齢にともなうもの
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	内痔核 [痔核]	20[redacted]/11/10	軽度	非重篤	継続	強力ポステリザン軟膏	関連なし	未回復	20[redacted]*/01/05	トイレ排便をがまんが原因でおこったと思われる
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	便秘症の悪化 [便秘]	20[redacted]/11/19	軽度	非重篤	継続	ビオフェルミン配合散，センナリド錠，新レシカルボン坐剤，ガスコン錠	関連なし	回復	20[redacted]/12/03	加齢にともなう排便力低下のため
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	大腸憩室出血 [出血性腸憩室]	20[redacted]/12/03	高度	③	継続	アドナ注，赤血球濃厚液	関連なし	回復	20[redacted]/12/11	便秘症及び結腸憩室を合併しており、便秘状態が続いていたことで本事象が誘発されたと考える。処置として、透析時の抗凝固剤をヘパリンNaからナファモスタットへ変更した
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	睡眠時遊行症 [夢遊症]	20[redacted]/10/01	軽度	非重篤	継続	—	関連なし	回復	20[redacted]/12/11	マイスリーの副作用のため、処置としてマイスリーを中止した。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 12）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量 (mg)	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	右上腕骨頚部骨折 [上腕骨骨折]	20[redacted]/09/22	高度	③	継続	ロキソニン錠，カロナール細粒，ペンタジン注射液，生理食塩液，モーラスパップ	関連なし	軽快	20[redacted]/01/05*	バランスをくずし転倒した結果生じた偶発的事象と考える。
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	下痢症 [下痢]	20[redacted]/12/08*	軽度	非重篤	継続	ミヤBM錠	関連なし	回復	20[redacted]/12/11*	ビオフェルミンの作用のため
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	胸痛 [胸痛]	20[redacted]/01/02*	軽度	非重篤	継続	ニトロペン舌下錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/03*	治験参加前にも同様の症状が認められることがあったため
419001	5→10→0 →7.5→5 →2.5→0	20[redacted]/01/06 20[redacted]/09/05	回転性めまい [回転性めまい]	20[redacted]/01/05*	中等度	③	終了後発現	トラベルミン配合錠	関連なし	未回復	20[redacted]/01/05*	加齢にともなう三半規管のおとろえに加え透析時の血圧変動が影響した可能性を考える
419005	5→2.5→0	20[redacted]/01/20 20[redacted]/05/28	右前腕擦過傷 [擦過傷]	20[redacted]/05/28	軽度	非重篤	継続	スワブスティックベンザルコニウム	関連なし	回復	20[redacted]/05/28	手洗いのペーパーホルダーのふたが落下した事によるもの

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 13）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
419005	5→2.5→0	20[redacted]/01/20 20[redacted]/05/30	リステリア菌性髄膜炎 [リステリア菌性髄膜炎]	20[redacted]/06/29	高度	③	中止	鎮静剤（詳細不明），ヒシセオール液，セフトリアキソンナトリウム水和物，アシクロビル，水溶性プレドニン，アンピシリン，プレドニゾロン錠，ファンギゾンシロップ	関連なし	軽快	20[redacted]/08/20	感染によるものと考える。4ヵ月以上治験薬を投与した後、20[redacted]/6/2～休薬している状態で事象が発現しているため、治験薬の暴露期間から治験薬が事象発現に関与したとは考えにくい。重症度は高度となる。
419005	5→2.5→0	20[redacted]/01/20 20[redacted]/05/30	橋本脳症 [橋本脳症]	20[redacted]/07/07	高度	③	中止	ヒシセオール液，水溶性プレドニン，プレドニゾロン錠，ファンギゾンシロップ	関連なし	軽快	20[redacted]/08/20	4ヵ月以上治験薬を投与した後、20[redacted]/6/2～休薬している状態で事象が発現しているため、治験薬の暴露期間から治験薬が事象発現に関与したとは考えにくい。リステリア菌性髄膜炎の影響により合併症である橋本病が悪化したと考える。重症度は高度となる。
420004	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/09/22	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/09/22	軽度	非重篤	継続	メイアクトMS錠，ロキソプロフェンナトリウム錠，アズノールうがい液，ロセフィン静注用	関連なし	回復	20[redacted]/10/01	上気道症状に伴う感冒であり、治験薬との関連なし

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 14）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
420004	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/10/01	腹腔動脈側副血管胸腔穿破 [腹膜穿孔]	20[redacted]/10/01	軽度	③	継続	ロキソプロフェンナトリウム錠，ロセフィン静注用，レボフロキサシン錠，カロナール錠，カルバゾクロムスルホン酸Na錠，トランサミンカプセル	関連なし	回復	20[redacted]/12/09	心奇形があり、重症心疾患の合併がある為、血管の脆弱化が進んでいると考えられる。抗凝固剤をヘパリンからナファモスタットに変更。
420004	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/14	表皮剥離 [皮膚剥脱]	20[redacted]/11/16	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/12/22	angio時に外的要因で起きた事象なため
420004	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/10/27	気胸 [気胸]	20[redacted]/10/28	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/10/30	治験薬投与継続したが、気胸は改善した
420004	5	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/24	視神経炎 [視神経炎]	20[redacted]/11/24	軽度	非重篤	継続	無	関連ないともいえない	未回復	20[redacted]*/01/26	―
421001	5→2.5	20[redacted]/12/22 20[redacted]*/05/25	一過性意識消失発作 [失神]	20[redacted]*/05/25	軽度	非重篤	継続	リプラス1号	関連なし	回復	20[redacted]*/05/26	飲酒にともなう血管拡張によるものと考えられたため
421001	5→2.5	20[redacted]/12/22 20[redacted]*/09/07	外痔核 [痔核]	20[redacted]*/09/08	中等度	③	継続	ネリプロクト軟膏，ロキソプロフェン錠，ヘモリンガル舌下錠，セレコックス，リリカカプセル，強力ポステリザン，ボラザG軟膏，プロクトセディル軟膏	関連なし	軽快	20[redacted]*/12/21	便秘に伴い発症したと考えられる。
421001	5→2.5	20[redacted]/12/22 20[redacted]*/09/30	内痔核 [痔核]	20[redacted]*/10/01	軽度	非重篤	継続	ネリプロクト軟膏，ロキソプロフェン錠，ヘモリンガル舌下錠，セレコックス，強力ポステリザン，ボラザG軟膏	関連なし	軽快	20[redacted]*/12/21	便秘に伴って発症したと考えられる
422001	5→10→0→7.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/02/23	インフルエンザ [インフルエンザ]	20[redacted]/02/24	中等度	非重篤	継続	タミフル	関連なし	回復	20[redacted]/02/26	流行期のため

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 15）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
422001	5→10→0 →7.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/05/01	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/05/03	軽度	非重篤	継続	新ルルA錠, PL顆粒	関連なし	回復	20[redacted]/05/14	感冒に関連したウィルス罹患のため
422001	5→10→0 →7.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/07/24	左水腎症 [水腎症]	20[redacted]/07/27	中等度	③	休薬	モダシン, カロナール錠	関連なし	回復	20[redacted]/07/31	尿路感染に伴う出血が原因
422001	5→10→0 →7.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/07/24	尿路感染症 [尿路感染]	20[redacted]/07/27	中等度	③	休薬	レボフロキサシン錠, モダシン, カロナール錠	関連なし	回復	20[redacted]/08/03	細菌感染によるもの
422001	5→10→0 →7.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/09/23	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/09/24	軽度	非重篤	継続	アストミン錠, クラリシッド, ツムラ葛根湯エキス顆粒(1), 鼻炎ソフトカプセルS	関連なし	回復	20[redacted]/10/05	感染症です。治験薬と関連を認めません
422001	5→10→0 →7.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/07/24	左卵巣のう胞 [卵巣嚢胞]	20[redacted]/07/27	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	軽快	20[redacted]*/01/18	月経周期に関連した出血であり治験薬との因果関係はないと考えます
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]/12/03	シャント部表皮剥離 [皮膚剥脱]	20[redacted]/12/03	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/12/05	シャント穿刺部固定テープによる皮膚障害を原因とする
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]/11/24	補正血清カルシウム値の低下 [補正カルシウム減少]	20[redacted]/11/24	軽度	非重篤	休薬	アルファロールカプセル0.5μg, アルファロールカプセル1.0μg, アルファロールカプセル	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/12/29	―
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]/12/08	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]*/12/26	軽度	非重篤	継続	エスタックイブ, ピーエイ錠	関連なし	回復	20[redacted]*/12/31	気候変動によるもの
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/03/09	発熱 [発熱]	20[redacted]/04/29	軽度	非重篤	継続	ロキソニン錠60mg	関連なし	回復	20[redacted]*/04/29	一過性の事象のため

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 16）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/02/23	補正血清カルシウム値の低下 [補正カルシウム減少]	20[redacted]*/02/23	軽度	非重篤	継続	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]*/03/23	—
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/06/01	補正血清カルシウム値低下 [補正カルシウム減少]	20[redacted]*/06/01	軽度	非重篤	継続	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]*/07/27	—
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/08/10	補正血清カルシウム値の低下 [補正カルシウム減少]	20[redacted]*/08/10	軽度	非重篤	継続	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]*/09/07	—
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/08/10	右眼底出血 [網膜出血]	20[redacted]*/09/28	軽度	非重篤	継続	フサン注，アドナ錠	関連なし	回復	20[redacted]*/10/02	透析療法導入の原因疾患に関連した重症高血圧症による事象と考える
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/08/10	左腎動脈瘤破裂 [動脈瘤破裂]	20[redacted]*/10/01	高度	③	休薬	ロキソプロフェンナトリウム錠，赤血球濃厚液，フェジン注，エポエチンアルファ	関連なし	回復	20[redacted]*/11/16	合併する重症高血圧に関係する重度の動脈硬化からの瘤形成とその破裂を推定されるため
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/08/10	擦過傷(額) [擦過傷]	20[redacted]*/11/07	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]*/11/16	転倒によるもの
423001	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0	20[redacted]/11/17 20[redacted]*/08/10	打撲(右膝) [挫傷]	20[redacted]*/11/07	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]*/11/14	転倒によるもの

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 17）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
427004	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0→2.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/02/02	血清補正カルシウム低下 [補正カルシウム減少]	20[redacted]/02/02	軽度	非重篤	休薬	オキサロール注	多分関連あり	回復	20[redacted]/03/09	—
427004	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0→2.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/04/13	総胆管結石 [胆管結石]	20[redacted]/04/24	高度	③	継続	ブチルスコポラミン臭化物注20mg　1A，ソルデム1輸液200ml，ペンタジン注射液15，ソルデム6輸液　500ml，ソルラクト　500ml，セフトリアキソンナトリウム静注用1g「日医工」	関連なし	回復	20[redacted]/05/30	治験薬投与開始前にも総胆管結石の治療歴があり、また胆嚢結石も認めていたことから、胆道系に結石ができやすい素因がもともとあると考えられ、治験薬との因果関係はないと考える。
427004	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0→2.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/07/06	腰痛症 [背部痛]	20[redacted]/07/08	軽度	非重篤	継続	モーラステープL40mg，ロキソニンテープ100mg	関連なし	軽快	20[redacted]*/01/18	治験開始前より見られた事象であり、因果関係はない。
427004	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0→2.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/08/17	爪白癬 [爪真菌症]	20[redacted]/10/09	軽度	非重篤	継続	ゼフナートクリーム2%，クレナフィン爪外用液10%	関連なし	軽快	20[redacted]*/01/18	感染症であり、因果関係はない。
427004	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0→2.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]/08/17	右肩痛 [筋骨格痛]	20[redacted]*/11/16	軽度	非重篤	継続	モーラステープL40mg	関連なし	回復	20[redacted]*/11/16	無理な姿勢で作業したため発現した事象であり、因果関係はない。
427004	5→0→2.5 →0→2.5 →0→2.5 →0→2.5	20[redacted]/01/19 20[redacted]*/01/11	急性胃腸炎 [胃腸炎]	20[redacted]/01/11	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/01/18	季節性のウイルス感染症で偶発的事象のため因果関係はない

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 18）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/01/16	内シャント閉塞 [シャント閉塞]	20[redacted]*/01/18	高度	③	継続	ロキソプロフェンNaパップ，カロナール錠，モーラステープL40mg	関連なし	回復	20[redacted]*/02/26	閉塞の原因はシャント血管小蛇行による血流不全と考えられる。
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/01/21	インフルエンザA型 [インフルエンザ]	20[redacted]*/01/21	軽度	非重篤	継続	ラピアクタ点滴用バック，イソジンガーグル液	関連なし	回復	20[redacted]*/01/25	ウイルス感染によるもの
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/02	接触性皮膚炎 [接触性皮膚炎]	20[redacted]*/02/02	軽度	非重篤	継続	キンダベート軟膏0.05%，リバノール湿布	関連なし	回復	20[redacted]*/02/08	テープによるもの
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/16	不眠症 [不眠症]	20[redacted]*/02/16	中等度	非重篤	継続	ゾルピデム酒石酸塩錠10mg	関連なし	未回復	20[redacted]*/12/14	入院中のストレス、投薬によりコントロールされているので追跡は不要
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/03/02	抑うつ状態 [うつ病]	20[redacted]*/03/02	軽度	非重篤	継続	リフレックス錠15mg	関連なし	回復	20[redacted]*/04/06	長期入院に伴うもの
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/03/04	血管痛 [血管痛]	20[redacted]*/03/13	軽度	非重篤	継続	モーラステープL40mg，ロキソプロフェンNaパップ，カロナール錠200mg，ロキソプロフェン錠，ゼムバックパップ，ユーパッチテープ18mg	関連なし	未回復	20[redacted]*/12/14	透析治療に伴うもの、投薬によりコントロールされているので追跡不要

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 19）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/06/05	接触性皮膚炎 [接触性皮膚炎]	20[redacted]/06/05	軽度	非重篤	継続	キンダベート軟膏0.05%，ビーソフテンクリーム0.3%	関連なし	回復	20[redacted]/06/15	テープ使用によるもの
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/06/08	右眼結膜下出血 [結膜出血]	20[redacted]/06/09	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/06/19	物理的刺激によるもの
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/06/19	左手虫刺症 [節足動物刺傷]	20[redacted]/07/02	軽度	非重篤	継続	ネオファーゲン静注20ml，プレドニン錠5mg，フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg	関連なし	回復	20[redacted]/07/10	蜂にさされたため
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/06/19	下痢 [下痢]	20[redacted]/07/12	軽度	非重篤	継続	正露丸，ミヤBM錠	関連なし	回復	20[redacted]/07/17	治験薬休薬中の発現であり一過性のため
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/10/28	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/10/28	軽度	非重篤	継続	ピーエイ配合錠，ジェニナック錠200mg，ツムラ葛根湯加川きゅう辛夷エキス顆粒(2.5g/包)，PL配合顆粒	関連なし	回復	20[redacted]/11/23	感染症によるもの
429002	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5→0 →2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/11/04	白内障（両眼） [白内障]	20[redacted]/11/05	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	未回復	20[redacted]/12/14	加齢によるもの、軽症のため追跡不要
430004	5→10→0 →7.5→10 →15	20[redacted]/02/09 20[redacted]/08/31	高血圧症の悪化 [高血圧]	20[redacted]/08/31	軽度	非重篤	継続	オルメテック錠，ミリステープ	関連なし	未回復	20[redacted]/09/14	ストレスにより悪化したと考えられるため

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 20）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
430004	5→10→0 →7.5→10 →15	20[redacted]/02/09 20[redacted]/09/11	脳幹出血 [脳幹出血]	20[redacted]/09/14	高度	①, ②, ③	中止	無	関連なし	死亡	20[redacted]/09/15	高血圧の悪化、長期HD、抗血小板薬の服用が原因と考える
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/01/24	歯肉痛 [歯肉痛]	20[redacted]/01/24	軽度	非重篤	継続	カロナール錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/25	いかを食べたことが原因で起こった事象であるため治験薬との因果関係はない
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/02/21	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/02/22	軽度	非重篤	継続	ピーエイ錠, ムコダイン錠, イソジンガーグル, クラリチンレディタブ錠, トランサミン錠, ブルフェン錠, メイアクト錠	関連なし	回復	20[redacted]/03/05	季節性のものであり一過性の症状のみであったため治験薬との因果関係はない。
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/03/21	歯肉痛 [歯肉痛]	20[redacted]/03/21	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/03/24	義歯と歯肉のかみ合わせによる痛みと考えられるため一過性の症状である。治験薬との因果関係はない。
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/06/20	腰部打撲 [挫傷]	20[redacted]/06/21	軽度	非重篤	継続	ロキソニンテープ, スチックゼノール	関連なし	回復	20[redacted]/07/16	自宅で転倒したため
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/07/28	大腸憩室 [腸憩室]	20[redacted]/07/28	中等度	非重篤	継続	無	関連なし	未回復	20[redacted]/08/27	食生活や便秘、遺伝や加齢が要因と考える。
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/07/28	肝細胞癌 [肝細胞癌]	20[redacted]/07/28	高度	②	中止	ゾシン4.5g	関連なし	未回復	20[redacted]/08/27	HBV、HCVの感染があり、それに伴う発症と考える。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 21）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/02/13	胸やけ [消化不良]	20[redacted]/02/14	軽度	非重篤	継続	ー	関連なし	回復	20[redacted]/03/02	ホスレノール増量後、症状出現し、減量後症状改善したホスレノールが原因と予想された。
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/04/27	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/04/27	軽度	非重篤	継続	レボフロキサシン，ブルフェン錠，レスプレン錠	関連なし	回復	20[redacted]/05/01	一過性の症状であるため
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/02/25	う歯 [齲歯]	20[redacted]/02/26	軽度	非重篤	継続	オーラ注歯科用カートリッジ，ペリオドン	関連なし	未回復	20[redacted]*/01/25	口腔ケア不足のため
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/05/04	筋肉痛 [筋肉痛]	20[redacted]/05/04	軽度	非重篤	継続	トクホン	関連なし	回復	20[redacted]/05/11	臥位時の体勢によるもの
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/06/26	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/06/26	軽度	非重篤	継続	レボフロキサシン，ブルフェン錠，レスプレン錠，ムコダイン錠	関連なし	回復	20[redacted]/07/22	季節性によるもの
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/21	下痢 [下痢]	20[redacted]/08/22	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/08/26	食事内容による一過性のもので自然に症状改善した
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/31	うっ血性心不全 [うっ血性心不全]	20[redacted]/08/31	軽度	非重篤	継続	酸素	関連なし	回復	20[redacted]/09/02	心肥大及びドライウエイト不一致による症状で透析除水で改善した
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/31	右上腕部疼痛 [四肢痛]	20[redacted]/08/31	軽度	非重篤	継続	セルタッチパップ	関連なし	回復	20[redacted]/08/31	透析開始時の穿刺痛
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/08/31	上気道炎 [上気道の炎症]	20[redacted]/09/01	軽度	非重篤	継続	ムコダイン錠，クラビット錠，レスプレン錠，塩酸アンブロキソール錠	関連なし	回復	20[redacted]/10/12	偶発的な感染によるもの
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/10/14	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/10/15	軽度	非重篤	継続	アズノールうがい薬，SPトローチ，ブルフェン錠，塩酸アンブロキソール錠，柴胡桂枝湯	関連なし	回復	20[redacted]/10/26	季節性のもの

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 22）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/11/02	球結膜下出血 [結膜出血]	20[redacted]/11/02	軽度	非重篤	継続	プリビナ点眼	関連なし	回復	20[redacted]/11/16	眼をこすったことによる一過性のものである
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/10/19	便秘症の悪化 [便秘]	20[redacted]/10/20	軽度	非重篤	継続	ー	関連なし	回復	20[redacted]/11/13*	リオナが原因と思う
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/12/18	透析困難症の悪化 [血液透析合併症]	20[redacted]/12/18*	軽度	非重篤	継続	ダントリウム，芍薬甘草湯，エホチール注	関連なし	未回復	20[redacted]/01/25*	DWコントロール不良のため
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/08	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/01/09*	軽度	非重篤	継続	キドミン輸液，セフキソン，クラビット錠，プリンペラン錠，レスプレン錠，塩酸アンブロキソール錠，メジコン錠，ムコダイン錠，フロモックス錠，ピーエイ錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/20*	季節性のもの
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/22*	突然死 [突然死]	20[redacted]/01/25	高度	①	中止	ー	関連ないともいえない	死亡	20[redacted]/01/25	死亡原因を判断する情報収集したが不詳
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/04/14	深爪 [爪損傷]	20[redacted]/04/21	軽度	非重篤	継続	マスキン水，ゲンタシン軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/04/25	本人が爪をちぎった事によるため
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/07/07	打撲 [挫傷]	20[redacted]/07/07	軽度	非重篤	継続	ロキソニンテープ	関連なし	回復	20[redacted]/08/04	わき見運転で事故を起こしたため（ヘパリンをダルテパにした）
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/08/04	嘔気 [悪心]	20[redacted]/08/06	中等度	非重篤	休薬	ソリタT4輸液，プリンペラン注，50%ブドウ糖液	関連なし	回復	20[redacted]/08/06	検査のため朝食ぬきで来院したことによる一時的症状
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/07/28	腎性貧血の悪化 [腎性貧血]	20[redacted]/07/28	軽度	非重篤	継続	エポエチンアルファ，ネスプ	関連なし	回復	20[redacted]/11/10	ESA製剤用量不足

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 23）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/10/24	下痢 [下痢]	20[redacted]/10/25	軽度	非重篤	継続	ロペミン	関連なし	回復	20[redacted]/10/31	食事による影響
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/10/31	皮脂欠乏症 [皮脂欠乏症]	20[redacted]/10/31	軽度	非重篤	継続	ビーソフテンクリーム	関連なし	軽快	20[redacted]/12/03	季節性の乾燥によるもの。軟膏使用にて症状緩和されている。
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/11/24	転倒による頭部打撲 [挫傷]	20[redacted]/11/26	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	軽快	20[redacted]/12/03	脳梗塞後遺症による足のもつれが原因と考える
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/11/24	肝細胞癌 [肝細胞癌]	20[redacted]/11/24	高度	⑥	中止	無	関連なし	未回復	20[redacted]/12/03	過去に強度の飲酒歴があったこと長期間の喫煙、食生活が影響したと考えられる。
435007	5→10→0	20[redacted]/02/10 20[redacted]/02/17	口内炎 [口内炎]	20[redacted]/02/17	軽度	非重篤	継続	デスパコーワ口腔用クリーム	関連なし	回復	20[redacted]/02/24	一過性のものでありすぐに消失したため因果関係なし
435007	5→10→0	20[redacted]/02/10 20[redacted]/05/12	うっ血性心不全 [うっ血性心不全]	20[redacted]/05/13	中等度	③	継続	ー	関連なし	回復	20[redacted]/07/04	水分摂取コントロール不良によるため。5/16 ECUM実施
435007	5→10→0	20[redacted]/02/10 20[redacted]/05/21	ソケイ部感染 [鼠径部感染]	20[redacted]/05/22	軽度	非重篤	継続	リンデロンVGローション，セフカペンピボキシル塩酸塩錠	関連なし	回復	20[redacted]/06/21	透析治療下の免疫力低下における偶発事象
435007	5→10→0	20[redacted]/02/10 20[redacted]/08/28	逆流性食道炎 [胃食道逆流性疾患]	20[redacted]/08/28	軽度	非重篤	継続	ネキシウムカプセル	関連なし	未回復	20[redacted]/11/09	食生活の乱れによるもの。
435007	5→10→0	20[redacted]/02/10 20[redacted]/09/18	臀部感染性粉瘤 [感染性皮膚嚢腫]	20[redacted]/09/18	軽度	非重篤	継続	フロモックス錠，セフカペンピボキシル塩酸塩錠，ゲンタシン軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/10/19	不潔にしているため

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 24）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
435007	5→10→0	20[redacted]/02/10 20[redacted]/10/07	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/10/07	軽度	非重篤	継続	PL顆粒, SPトローチ，トランサミン錠	関連なし	回復	20[redacted]/10/19	季節的偶発的なもの
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/04/07	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/04/07	軽度	非重篤	継続	フロモックス錠，メジコン錠，PL配合顆粒，ムコダイン錠	関連なし	回復	20[redacted]/04/18	季節上の感染と思われます
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/09/17	右胸鎖乳突筋痛 [筋肉痛]	20[redacted]/09/18	軽度	非重篤	継続	湿布(詳細不明), MS冷シップ	関連なし	回復	20[redacted]/10/31	関連ないと考えます。外傷性のものと考えます。
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/14	急性胃炎 [胃炎]	20[redacted]/11/16	軽度	非重篤	継続	ネキシウムカプセル	関連なし	回復	20[redacted]/11/18	関連ないものと考えます。ネキシウムカプセル処方終了後も症状出ないため。
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/21	急性大動脈解離スタンフォードA型 [大動脈解離]	20[redacted]/11/21*	高度	②, ③	中止	酸素，キンダリー透析剤4E	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]/01/19*	—
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/21	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/01/13	軽度	非重篤	継続	PL配合顆粒，ムコダイン錠	関連なし	回復	20[redacted]/01/19*	休薬中に発現
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/21	左手根管症候群 [手根管症候群]	20[redacted]/12/11*	軽度	非重篤	継続	ロキソニン錠	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]/01/19*	—
438003	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/07/17*	脱水 [脱水]	20[redacted]/08/02*	中等度	③	継続	補液（薬剤名不明）	関連なし	回復	20[redacted]/08/05*	終日、野外にいたが水分補給を控えていたため
438003	5→2.5→0 →2.5	20[redacted]/11/24 20[redacted]/07/17*	胃ポリープ [胃ポリープ]	20[redacted]/08/05	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	未回復	20[redacted]/11/23	治験参加前より発現していたと考えられるため。検査実施予定ないため追跡不要
438004	5→10	20[redacted]/11/24 20[redacted]/12/22	左眼眼球結膜出血 [結膜出血]	20[redacted]/12/22	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/12/26	一時的な事象で投与中に消失しているため関連なし

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 25）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
438004	5→10	20[redacted]/11/24 20[redacted]/06/27	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/06/28	軽度	非重篤	継続	SPトローチ0.25mg, PL配合顆粒, ロキソニン錠60mg, ムコソルバン錠15mg, クラビット錠250mg, ムコダイン錠500mg	関連なし	回復	20[redacted]/07/11	感染による偶発的事象のため
438004	5→10	20[redacted]/11/24 20[redacted]/09/19	腎のう胞感染 [腎嚢胞感染]	20[redacted]/09/19	中等度	③	継続	シプロキサン注, クラビット錠	関連なし	回復	20[redacted]/10/13	細菌感染によるものであり因果関係なし
438004	5→10	20[redacted]/11/24 20[redacted]/09/19	胆のうポリープ [胆嚢ポリープ]	20[redacted]/09/24	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	未回復	20[redacted]/11/23	治験参加前からあったと考えられる為因果関係なし。検査実施予定ないため追跡不要。
440004	5→10→15 →10→15 →12.5→ 10→7.5→ 5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]/01/20	Ca低下 [血中カルシウム減少]	20[redacted]/01/20	軽度	非重篤	継続	沈降炭酸カルシウム錠, 乳酸カルシウム	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/02/03	—
440004	5→10→15 →10→15 →12.5→ 10→7.5→ 5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]/03/12	皮膚潰瘍（右足趾） [皮膚潰瘍]	20[redacted]/03/12	軽度	非重篤	継続	ゲンタシン軟膏, ヒルドイドクリーム, プロペト軟膏	関連なし	軽快	20[redacted]/11/28	治験開始前よりあり（季節的な変化の範囲内）
440004	5→10→15 →10→15 →12.5→ 10→7.5→ 5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]/07/14	Ca低下 [血中カルシウム減少]	20[redacted]/07/14	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]/08/11	比較的データは安定しており無処置で回復したため。
440004	5→10→15 →10→15 →12.5→ 10→7.5→ 5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]/07/25	感冒 [鼻咽頭炎]	20[redacted]/07/25	軽度	非重篤	継続	ブルフェン錠, トランサミン錠	関連なし	回復	20[redacted]/08/04	ねびえによる一過性の偶発症

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-39　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 26）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
440004	5→10→15→10→15→12.5→10→7.5→5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/08/19	胸腺定型カルチノイド [カルチノイド腫瘍]	20[redacted]*/08/20	中等度	⑥	中止	ソルデム3A，プロポフォール注１％，イノバン注，KN補液，イブタント，セファゾリンナトリウム注，プレセデックス200μg，生食，ハイカリックRF500	関連なし	回復	20[redacted]*/08/20	治験開始前より、胸腺腫は存在していたので
440004	5→10→15→10→15→12.5→10→7.5→5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/10/08	慢性副鼻腔炎 [慢性副鼻腔炎]	20[redacted]*/10/09	軽度	非重篤	継続	クラリシッドD.S，ポビドンヨードガーグル	関連なし	軽快	20[redacted]*/11/28	鼻腔内で起きた細菌感染によるものと考えられたため
440004	5→10→15→10→15→12.5→10→7.5→5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/11/19	Ca低下 [血中カルシウム減少]	20[redacted]*/11/26	軽度	非重篤	終了後発現	無	関連なし	未回復	20[redacted]*/11/28	治験終了後の変化である
440004	5→10→15→10→15→12.5→10→7.5→5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/09/08	Ca低下 [血中カルシウム減少]	20[redacted]*/09/08	軽度	非重篤	継続	無	関連なし	回復	20[redacted]*/09/22	術直後であり、輸液等の影響が考えられる
440004	5→10→15→10→15→12.5→10→7.5→5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]*/08/19	術後外傷（痰） [湿性咳嗽]	20[redacted]*/08/25	軽度	非重篤	継続	ムコダイン錠，ポビドンヨードガーグル	関連なし	軽快	20[redacted]*/11/28	術後の挿管tube長期になった為の影響と考えられる（抜管が３日目）。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

(2) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-20 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-21 に示した．

重篤な有害事象（死亡を含む）は，356/890 名（40.0%，55.4/100 人年）に認められた．

発現率が 1.5%以上の重篤な有害事象は，高カリウム血症が 3.3%（29/890 名，3.5/100 人年），うっ血性心不全が 2.0%（18/890 名，2.2/100 人年），肺炎，敗血症及び水分過負荷が各 1.7%（15/890 名，1.8/100 人年），心房細動，蜂巣炎及び動静脈瘻部位合併症が各 1.5%（13/890 名，1.6/100 人年）であった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，13/890 名（1.5%，1.6/100 人年）に認められた（表 2.7.4.2-28）．その内訳は，低カルシウム血症が 2 名，関節痛，低リン酸血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，骨痛，出血性胃炎，紫斑，血液透析誘発症状，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病，橈骨骨折，肉腫，痙攣発作及び洞結節機能不全が各 1 名であった（関節痛及び低リン酸血症は同一被験者に発現）［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.4］．

(3) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-22 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-23 に示した．

重篤な有害事象（死亡を含む）は，56/538 名（10.4%，47.9/100 人年）に認められた．3 名（0.6%）以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎が 5/538 名（0.9%，4.0/100 人年），失神が 4/538 名（0.7%，3.2/100 人年），敗血症が 3/538 名（0.6%，2.4/100 人年）であった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2/538 名（0.4%，1.6/100 人年）に認められた（表 2.7.4.2-29）．その内訳は，肝損傷が 1 名，悪心及び嘔吐が 1 名（同一被験者に発現）であった［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.4］．

(4) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-40 に示した．

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」において，重篤な有害事象（死亡を含む）は 376/1289 名（29.2%，51.2/100 人年）に認められた．発現率が 1%超の重篤な有害事象は，高カリウム血症が 2.2%（28/1289 名，3.1/100 人年），肺炎が 1.6%（20/1289 名，2.2/100 人年），うっ血性心不全が 1.5%（19/1289 名，2.1/100 人年），失神が 1.2%（15/1289 名，

1.6/100 人年），水分過負荷，敗血症及び蜂巣炎が各 1.1%（14/1289 名，1.5/100 人年）であった．

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」において，重篤な有害事象（死亡を含む）は 310/841 名（36.9%，46.9/100 人年）に認められた．「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」で認められた重篤な有害事象のプロファイルについて，「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」との間に注目すべき差異は認められなかった．

表 2.7.4.2-40 「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における発現率が 1%以上の重篤な有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

	Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]	Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]
項目	ONO-5163	ONO-5163
PT	s, c	s, c
N	1289	841
全体	51.2, 29.2	46.9, 36.9
高カリウム血症	3.1, 2.2	2.3, 2.3
肺炎	2.2, 1.6	2.3, 2.3
うっ血性心不全	2.1, 1.5	1.4, 1.4
失神	1.6, 1.2	0.7, 0.7
水分過負荷	1.5, 1.1	1.7, 1.7
敗血症	1.5, 1.1	0.9, 1.0
蜂巣炎	1.5, 1.1	0.8, 0.8
心房細動	1.4, 1.0	1.3, 1.3
動静脈瘻部位合併症	1.4, 1.0	0.9, 1.0

a = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
b = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n = 有害事象発現例数，Y = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100* n/ Y，c = 有害事象発現率 = 100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.55 及び Table 6.56 改変］

4) その他の重要な有害事象

(1) 投与中止の原因となった有害事象

a) 国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted]試験）

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-41 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.2-42 に示した．

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

表 2.7.4.2-41　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
全体	14 (7.4)	6 (3.2)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)
心筋梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	2 (1.1)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (0.5)
大腸穿孔	1 (0.5)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)
突然死	1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	
リステリア菌性髄膜炎	1 (0.5)	
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (0.5)
低カルシウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.1)	
カルチノイド腫瘍	1 (0.5)	
肺腺癌	1 (0.5)	
肝細胞癌	2 (1.1)	
神経系障害	4 (2.1)	1 (0.5)
脳幹出血	1 (0.5)	
アルツハイマー型認知症	1 (0.5)	
ジスキネジア	1 (0.5)	1 (0.5)

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-2］

表 2.7.4.2-41　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
橋本脳症		1 (0.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.5)	1 (0.5)
鼻出血		1 (0.5)	1 (0.5)
血管障害		1 (0.5)	1 (0.5)
大動脈解離		1 (0.5)	1 (0.5)

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-2］

表 2.7.4.2-42　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
403002	5→10→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/11	逆流性食道炎 [胃食道逆流性疾患]	20[redacted]*/02/13	中等度	③	中止	オメプラール注20mg，赤血球濃厚液，ネキシウムカプセル20mg，アルロイドG，トロンビン1万単位，生理食塩液	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]*/02/23	—
403002	5→10→0	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/02/11	鼻出血 [鼻出血]	20[redacted]*/02/12	軽度	非重篤	中止	無	関連ないともいえない	回復	20[redacted]*/02/13	—
407008	5→10→0 →10	20[redacted]/01/20 20[redacted]/02/17	頭部不随意運動 [ジスキネジア]	20[redacted]/02/18	軽度	非重篤	中止	無	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]*/03/12	—
414002	5→0	20[redacted]/12/01 20[redacted]/12/15	低カルシウム血症 [低カルシウム血症]	20[redacted]*/12/15	軽度	非重篤	中止	オキサロール注	明らかに関連あり	回復	20[redacted]*/01/12	症状：倦怠感
414003	5→10→15 →0	20[redacted]/12/15 20[redacted]*/08/21	急性下壁心筋梗塞 [心筋梗塞]	20[redacted]*/08/23	高度	③	中止	プラビックス錠，バイアスピリン錠，メインテート錠，アムロジピンOD錠，ニコランジル錠，アミオダロン塩酸塩速崩錠	関連ないともいえない	回復	20[redacted]*/09/21	被験者は高血圧、心臓弁膜症、不整脈を合併しており、急性冠動脈疾患を引き起こしやすい状況であったと考えるが、明確な要因を特定できない事から、治験薬が本事象を誘発した可能性も完全には否定できない。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.4.2-42　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
414006	5→0→2.5→0	20[redacted]/01/26 20[redacted]/03/20	S状結腸穿孔 [大腸穿孔]	20[redacted]/03/20	高度	③	中止	1%プロポフォール注，アネトカインゼリー2%，アルチバ静注用，アルブミナー5%静注，液体酸素，エスラックス静注，オメプラゾール注射用，キシロカインゼリー2%，キシロカインポンプスプレー8%，ケタラール静注用，笑気ガス，生理食塩液，赤血球液-LR「日赤」，セボフレン吸入麻酔液，ソルデム1輸液，ニカルジピン塩酸塩注射液，ノイアート静注用，ノルエピネフリン注射液，パントール注射液，ブドウ糖注50%，メロペネム点滴静注用，リコモジュリン点滴静注用，ソル・コーテフ注射用，キシロカイン注，注射用ナオタミン，プリンペラン注射液，ヘパリンNaロック，ラクテック注，ロピオン静注，新鮮凍結血漿，レペタン注，アセリオ静注液，塩化ナトリウム注射液10%，キサクロット点滴静注，キドミン輸液，グリセレブ点滴静注，スルバシリン静注用，ビタシミン注射液，ビタメジン静注用，ヘパリンナトリウム注射液，リン酸Na補正液，KCL注，エレジェクト注，オーツカMV注，ハイカリックRF輸液，イントラリポス輸液，ソルデム3A輸液，インジゴカルミン注，ウログラフイン注60%，イオベリンシリンジ	関連なし	未回復	20[redacted]/04/21	治験薬は約3週間の休薬の後、20[redacted]/3/16～最少用量の2.5mgで再開したが、再開からの時間的経過より、治験薬が事象発現に関与したとは考えにくい。腸管穿孔の素因として便秘症を合併しており、併用薬による事象発現の可能性が高く、治験薬との因果関係は否定出来ると考える。DIC、および脳梗塞を併発したが、大腸穿孔に伴う一連の事象であると考える。S状結腸穿孔の随伴事象：DIC、脳梗塞

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-42　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
416007	5→2.5→0→2.5	20[redacted]/12/15 20[redacted]/02/23	肺腺癌 [肺腺癌]	20[redacted]/02/24	中等度	⑥	中止	無	関連なし	未回復	20[redacted]/03/02	本薬剤投与から８週間経過した時点での発現であり、本薬剤の影響により癌が発生したとは考えられないため
419002	5→2.5	20[redacted]/01/06 20[redacted]/10/15	アルツハイマー型認知症 [アルツハイマー型認知症]	20[redacted]/10/16	中等度	非重篤	中止	アリセプトD錠	関連なし	未回復	20[redacted]/10/22	加齢と遺伝的要素のため
419005	5→2.5→0	20[redacted]/01/20 20[redacted]/05/30	リステリア菌性髄膜炎 [リステリア菌性髄膜炎]	20[redacted]/06/29	高度	③	中止	鎮静剤（詳細不明），ヒシセオール液，セフトリアキソンナトリウム水和物，アシクロビル，水溶性プレドニン，アンピシリン，プレドニゾロン錠，ファンギゾンシロップ	関連なし	軽快	20[redacted]/08/20	感染によるものと考える。4ヵ月以上治験薬を投与した後、20[redacted]/6/2～休薬している状態で事象が発現しているため、治験薬の暴露期間から治験薬が事象発現に関与したとは考えにくい。重症度は高度となる。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-42　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量（mg）	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
419005	5→2.5→0	20[redacted]/01/20 20[redacted]/05/30	橋本脳症 [橋本脳症]	20[redacted]/07/07	高度	③	中止	ヒシセオール液，水溶性プレドニン，プレドニゾロン錠，ファンギゾンシロップ	関連なし	軽快	20[redacted]/08/20	4ヵ月以上治験薬を投与した後、20[redacted]/6/2～休薬している状態で事象が発現しているため、治験薬の暴露期間から治験薬が事象発現に関与したとは考えにくい。リステリア菌性髄膜炎の影響により合併症である橋本病が悪化したと考える。重症度は高度となる。
430004	5→10→0 →7.5→10 →15	20[redacted]/02/09 20[redacted]/09/11	脳幹出血 [脳幹出血]	20[redacted]/09/14	高度	①，②，③	中止	無	関連なし	死亡	20[redacted]/09/15	高血圧の悪化、長期HD、抗血小板薬の服用が原因と考える
434004	5	20[redacted]/01/20 20[redacted]/07/28	肝細胞癌 [肝細胞癌]	20[redacted]/07/28	高度	②	中止	ゾシン4.5g	関連なし	未回復	20[redacted]/08/27	HBV、HCVの感染があり、それに伴う発症と考える。
434005	5→10	20[redacted]/02/02 20[redacted]*/01/22	突然死 [突然死]	20[redacted]*/01/25	高度	①	中止	－	関連ないともいえない	死亡	20[redacted]*/01/25	死亡原因を判断する情報収集したが不詳
434006	5→2.5→0 →2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/02/03 20[redacted]/11/24	肝細胞癌 [肝細胞癌]	20[redacted]/11/24	高度	⑥	中止	無	関連なし	未回復	20[redacted]/12/03	過去に強度の飲酒歴があったこと長期間の喫煙、食生活が影響したと考えられる。

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

表 2.7.4.2-42　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

被験者識別コード	治験薬投与量 (mg)	治験薬投与開始日 直近治験薬投与日	有害事象名（CRF記載名） [MedDRA基本語*2]	発現日	程度	重篤度*1	治験薬の投与継続の判断	処置	治験薬との因果関係	経過	経過判定日	コメント
436006	5→2.5→0 →2.5→0	20[redacted]/01/27 20[redacted]/11/21	急性大動脈解離スタンフォードA型 [大動脈解離]	20[redacted]/11/21	高度	②, ③	中止	酸素, キンダリー透析剤4E	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]/01/19	－
440004	5→10→15 →10→15 →12.5→ 10→7.5→ 5→2.5→0	20[redacted]/12/16 20[redacted]/08/19	胸腺定型カルチノイド [カルチノイド腫瘍]	20[redacted]/08/20	中等度	⑥	中止	ソルデム3A, プロポフォール注１％, イノバン注, KN補液, イブタント, セファゾリンナトリウム注, プレセデックス200μg, 生食, ハイカリックRF500	関連なし	回復	20[redacted]/08/20	治験開始前より、胸腺腫は存在していたので

*1:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*2:事象名：MedDRA/J ver18.0
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1 改変］

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

b) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-24 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-25 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は 41/890 名（4.6%，4.9/100 人年）に認められた．2 名（0.2%）以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は，心停止が 4/890 名（0.4%，0.5/100 人年），悪心，嘔吐，蜂巣炎，低カルシウム血症及び痙攣発作が各 2/890 名（0.2%，0.2/100 人年）であった．

治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は，10 名に認められ，その内訳は，悪心が 2 名，低カルシウム血症，筋力低下，感覚鈍麻，血中カルシウム減少，嘔吐，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病，汎血球減少症，徐脈及び肉腫が各 1 名であった［悪心（2 名中 1 名）及び嘔吐は同一被験者に発現］．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.3］

c) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-43 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-26 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は 5/538 名（0.9%，4.0/100 人年）に認められた．その内訳は，悪心及び嘔吐が各 3/538 名（0.6%，2.4/100 人年），不安及び上腹部痛が各 1/538 名（0.2%，0.8/100 人年）であった．これらの事象に重篤と判断されたものはなく，程度が高度又は生命を脅かすと判断されたものもなかった．治験薬との因果関係が否定できない投与中止の原因となった有害事象は，悪心が 2 名，嘔吐，不安及び上腹部痛が各 1 名であった．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.3］

表 2.7.4.2-43　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）
解析対象集団：FAS

	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
SOC	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
全体	3/55.2 (5.4)	1.5	2/52.1 (3.8)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	5/124.6 (4.0)	0.9
胃腸障害	3/55.2 (5.4)	1.5	2/52.1 (3.8)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	5/124.6 (4.0)	0.9
悪心	2/55.3 (3.6)	1.0	1/52.1 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	3/124.8 (2.4)	0.6
嘔吐	2/55.3 (3.6)	1.0	1/52.1 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	3/124.7 (2.4)	0.6
上腹部痛	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2
精神障害	1/55.4 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.9 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e＝n/e (yrs); r＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%＝有害事象発現率＝100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-3 改変］

表 2.7.4.2-43　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き）
解析対象集団：FAS

		有害事象							
		親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
SOC		シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT		n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
	N	206		193		139		538	
不安		1/55.4 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.9 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e＝n/e (yrs); r＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%＝有害事象発現率＝100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-3 改変］

d） **海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）**

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」における投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-44 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は 39/1289 名（3.0%，4.3/100 人年）に認められた．2 名（0.2%）以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は，悪心が 5/1289 名（0.4%，0.5/100 人年），心停止及び嘔吐が各 4/1289 名（0.3%，0.4/100 人年），蜂巣炎及び低カルシウム血症が各 2/1289 名（0.2%，0.2/100 人年）であった．

表 2.7.4.2-44　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Placebo in Parent Studies[a]	Cinacalcet in Parent Study[b]	ONO-5163 in controlled Parent Studies[c]	ONO-5163 in single arm parent study[d]	Total[e]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	383	206	577	123	1289
全体		17/331.7,5.1, 4.4	3/71.2,4.2, 1.5	11/402.2,2.7, 1.9	8/110.2,7.3, 6.5	39/915.2,4.3, 3.0
悪心		2/333.3,0.6, 0.5	2/71.3,2.8, 1.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	5/918.4,0.5, 0.4
心停止		2/333.7,0.6, 0.5	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.3,0.2, 0.2	1/110.7,0.9, 0.8	4/919.2,0.4, 0.3
嘔吐		1/333.5,0.3, 0.3	2/71.3,2.8, 1.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	4/918.6,0.4, 0.3
蜂巣炎		1/333.5,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	2/918.9,0.2, 0.2
低カルシウム血症		1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	2/918.9,0.2, 0.2
上腹部痛		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
不安		0/333.7,0.0, 0.0	1/71.4,1.4, 0.5	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
動静脈瘻部位出血		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
無力症		1/333.4,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/918.8,0.1, 0.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験でプラセボ群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20130213試験の親試験となる20120360試験でシナカルセト群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
d＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120359試験の被験者を対象とした．
e＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.58 改変］

表 2.7.4.2-44　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］（続き 1）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Placebo in Parent Studies[a]	Cinacalcet in Parent Study[b]	ONO-5163 in controlled Parent Studies[c]	ONO-5163 in single arm parent study[d]	Total[e]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	383	206	577	123	1289
心房細動		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
血中アルカリホスファターゼ増加		1/333.5,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/918.9,0.1, 0.1
血中カルシウム減少		1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
心肺停止		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
脳血管発作		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
胆嚢炎		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
結腸癌第２期		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.0,0.1, 0.1
錯乱状態		1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
痙攣		1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
脳症		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験でプラセボ群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20130213試験の親試験となる20120360試験でシナカルセト群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
d＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120359試験の被験者を対象とした．
e＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-44　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］（続き 2）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Placebo in Parent Studies[a]	Cinacalcet in Parent Study[b]	ONO-5163 in controlled Parent Studies[c]	ONO-5163 in single arm parent study[d]	Total[e]
	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
N	383	206	577	123	1289
胃食道逆流性疾患	1/333.5,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.0,0.1, 0.1
移植片感染	0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.6,0.9, 0.8	1/919.1,0.1, 0.1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
急性肝炎	0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
副甲状腺機能亢進症	0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.6,0.9, 0.8	1/919.1,0.1, 0.1
感覚鈍麻	1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
低血糖症	1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
低酸素性虚血性脳症	1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
腸管虚血	1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
脊椎転移	1/333.6,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.0,0.1, 0.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験でプラセボ群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20130213試験の親試験となる20120360試験でシナカルセト群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
d＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120359試験の被験者を対象とした．
e＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-44　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］（続き 3）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Placebo in Parent Studies[a]	Cinacalcet in Parent Study[b]	ONO-5163 in controlled Parent Studies[c]	ONO-5163 in single arm parent study[d]	Total[e]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	383	206	577	123	1289
筋力低下		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
心筋虚血		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
悪性新生物		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
腎硬化症		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.6,0.9, 0.8	1/919.1,0.1, 0.1
錯感覚		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.1,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.0,0.1, 0.1
末梢動脈閉塞性疾患		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
術後創感染		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
妊娠		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.6,0.9, 0.8	1/919.1,0.1, 0.1
肺塞栓症		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.7,0.9, 0.8	1/919.2,0.1, 0.1
肉腫		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.5,0.9, 0.8	1/919.0,0.1, 0.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験でプラセボ群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20130213試験の親試験となる20120360試験でシナカルセト群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
d＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120359試験の被験者を対象とした．
e＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-44　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］（続き 4）
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Placebo in Parent Studies[a]	Cinacalcet in Parent Study[b]	ONO-5163 in controlled Parent Studies[c]	ONO-5163 in single arm parent study[d]	Total[e]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	383	206	577	123	1289
敗血症		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
敗血症性ショック		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
突然死		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	1/110.7,0.9, 0.8	1/919.2,0.1, 0.1
上室性頻脈		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.2,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.1,0.1, 0.1
心室細動		1/333.7,0.3, 0.3	0/71.5,0.0, 0.0	0/403.3,0.0, 0.0	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1
膿創		0/333.7,0.0, 0.0	0/71.5,0.0, 0.0	1/403.3,0.2, 0.2	0/110.7,0.0, 0.0	1/919.2,0.1, 0.1

a＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験でプラセボ群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20130213試験の親試験となる20120360試験でシナカルセト群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
d＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120359試験の被験者を対象とした．
e＝20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験，20120359試験に含まれる被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.58 改変］

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」における投与中止の原因となった有害事象のPT別発現頻度を表2.7.4.2-45に示した．

投与中止の原因となった有害事象は39/841名（4.6%，4.6/100人年）に認められた．2名（0.2%）以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は，血中カルシウム減少及び嘔吐が各5/841名（0.6%，0.6/100人年），悪心が4/841名（0.5%，0.5/100人年），心停止，皮膚炎及び筋力低下が各2/841名（0.2%，0.2/100人年）であった．

表 2.7.4.2-45　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

項目	Parent study 20120360[a]	Parent studies 20120229 + 20120230[b]	Total[c]
	ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT	n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
N	338	503	841
全体	21/245.2, 8.6, 6.2	18/602.7, 3.0, 3.6	39/847.9, 4.6, 4.6
血中カルシウム減少	0/248.1, 0.0, 0.0	5/604.2, 0.8, 1.0	5/852.3, 0.6, 0.6
嘔吐	4/247.1, 1.6, 1.2	1/605.2, 0.2, 0.2	5/852.3, 0.6, 0.6
悪心	3/247.8, 1.2, 0.9	1/605.2, 0.2, 0.2	4/853.0, 0.5, 0.5
心停止	1/248.0, 0.4, 0.3	1/605.4, 0.2, 0.2	2/853.4, 0.2, 0.2
皮膚炎	2/247.9, 0.8, 0.6	0/605.4, 0.0, 0.0	2/853.2, 0.2, 0.2
筋力低下	1/248.1, 0.4, 0.3	1/605.3, 0.2, 0.2	2/853.3, 0.2, 0.2
上腹部痛	1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
気管支痙攣	1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
カルシフィラキシス	1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1

a＝20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20120229試験，20120230試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.59 改変］

表 2.7.4.2-45　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］

（続き 1）

解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Parent study 20120360[a]	Parent studies 20120229 + 20120230[b]	Total[c]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	338	503	841
蜂巣炎		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.3, 0.2, 0.2	1/853.5, 0.1, 0.1
胸部不快感		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.3, 0.1, 0.1
結腸癌第２期		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
昏睡		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
薬物過敏症		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.3, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
出血性十二指腸炎		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
脳症		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
四肢壊死		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.3, 0.1, 0.1
異常感		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
壊疽		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1

a＝20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20120229試験，20120230試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-45　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］

（続き 2）

解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Parent study 20120360[a]	Parent studies 20120229 + 20120230[b]	Total[c]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	338	503	841
胃腸奇形		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.1, 0.2, 0.2	1/853.2, 0.1, 0.1
不全片麻痺		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.3, 0.1, 0.1
肝酵素上昇		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.3, 0.1, 0.1
急性肝炎		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
多汗症		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.1, 0.2, 0.2	1/853.2, 0.1, 0.1
低カルシウム血症		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
心筋虚血		1/248.1, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.5, 0.1, 0.1
悪性新生物		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.3, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
出血性食道炎		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
錯感覚		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.2, 0.2, 0.2	1/853.3, 0.1, 0.1

a＝20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20120229試験，20120230試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

表 2.7.4.2-45　投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］

（続き 3）

解析対象集団：Safety Analysis Set

項目		Parent study 20120360[a]	Parent studies 20120229 + 20120230[b]	Total[c]
		ONO-5163	ONO-5163	ONO-5163
PT		n/Y, s, p	n/Y, s, p	n/Y, s, p
	N	338	503	841
末梢動脈閉塞性疾患		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.3, 0.2, 0.2	1/853.5, 0.1, 0.1
クレブシエラ菌性肺炎		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
外傷性気胸		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.4, 0.1, 0.1
術後創感染		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.3, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
傾眠		1/248.0, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.3, 0.1, 0.1
上室性頻脈		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.3, 0.2, 0.2	1/853.4, 0.1, 0.1
体重減少		1/247.9, 0.4, 0.3	0/605.4, 0.0, 0.0	1/853.2, 0.1, 0.1
膿創		0/248.1, 0.0, 0.0	1/605.4, 0.2, 0.2	1/853.5, 0.1, 0.1

a＝20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
b＝20120229試験，20120230試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
c＝20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした．
n＝ 有害事象発現例数，Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y，p＝有害事象発現率＝100*n/N.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.59 改変］

(2) 休薬・減量の原因となった有害事象

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

休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-46 に示した.

休薬・減量の原因となった有害事象は 28/190 名（14.7%）に認められ，このうち 2 名以上に認められた事象は，補正カルシウム減少が 11/190 名（5.8%），血中カルシウム減少が 4/190 名（2.1%），悪心及び嘔吐が各 2/190 名（1.1%）であった．休薬・減量の原因となった副作用は 19/190 名（10.0%）に認められ，その内訳は，補正カルシウム減少が 11/190 名（5.8%），血中カルシウム減少が 4/190 名（2.1%），嘔吐が 2/190 名（1.1%），悪心，口の感覚鈍麻，倦怠感及び発疹が各 1/190 名（0.5%）であった（補正カルシウム減少及び発疹，悪心及び嘔吐はそれぞれ同一被験者に発現）［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7-1］.

表 2.7.4.2-46　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
全体	28 (14.7)	19 (10.0)
耳および迷路障害	1 (0.5)	
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	
胃腸障害	5 (2.6)	3 (1.6)
悪心	2 (1.1)	1 (0.5)
急性膵炎	1 (0.5)	
嘔吐	2 (1.1)	2 (1.1)
口の感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	
大葉性肺炎	1 (0.5)	
尿路感染	1 (0.5)	
臨床検査	15 (7.9)	15 (7.9)
血中カルシウム減少	4 (2.1)	4 (2.1)
補正カルシウム減少	11 (5.8)	11 (5.8)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	
食欲減退	1 (0.5)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	
筋力低下	1 (0.5)	
神経系障害	2 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-3］

表 2.7.4.2-46　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
味覚異常		1 (0.5)	
ラクナ梗塞		1 (0.5)	
腎および尿路障害		1 (0.5)	
水腎症		1 (0.5)	
皮膚および皮下組織障害		1 (0.5)	1 (0.5)
発疹		1 (0.5)	1 (0.5)
血管障害		1 (0.5)	
動脈瘤破裂		1 (0.5)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-3］

(3)　留意すべき有害事象

第Ⅲ相長期投与試験では，留意すべき有害事象を個々の臨床試験成績から評価した．

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

留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-47 に，抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-48 に示した．

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は 27.9%（53/190 名）に認められ（表 2.7.4.2-47），程度はいずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-12）．症候性低カルシウム血症の有害事象は，低カルシウム血症が 1.1%（2/190 名）に認められた（表 2.7.4.2-47）．症候性低カルシウム血症の副作用は，低カルシウム血症が 1.1%（2/190 名）に

認められ，関連の可能性がある副作用は，補正カルシウム減少が 9.5%（18/190 名），血中カルシウム減少が 8.4%（16/190 名），筋痙縮及び口の感覚鈍麻が各 0.5%（1/190 名）であった（血中カルシウム減少及び口の感覚鈍麻は同一被験者に発現）．重篤な有害事象は，うっ血性心不全が 0.5%（1/190 名）であり，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-38）．投与中止の原因となった有害事象は低カルシウム血症が 0.5%（1/190 名）であり（表 2.7.4.2-41），副作用と判断され，転帰は回復であった（表 2.7.4.2-42）．

過敏症（SMQ 広域検索）に分類された有害事象は 28.4%（54/190 名）に認められ（表 2.7.4.2-47），程度はいずれも軽度であった（表 2.7.4.7-12）．SMQ 狭域検索で過敏症に分類された有害事象は 17.9%（34/190 名）であり，発現率が最も高かった事象は，SMQ 広域検索及び狭域検索のいずれでも，接触性皮膚炎が 6.3%（12/190 名）であった．副作用は，SMQ 広域検索では 1.1%（2/190 名）に認められ，その内訳は，発疹及び口内炎が各 0.5%（1/190 名）であり，このうち，発疹 1/190 名（0.5%）は狭域検索でも認められた．過敏症（SMQ 広域検索及び狭域検索）に分類された有害事象に重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-38，表 2.7.4.2-41）．

Infusion reaction に分類された有害事象は 26.3%（50/190 名）に認められ（表 2.7.4.2-47），程度が高度の事象は突然死が 0.5%（1/190 名）で（表 2.7.4.7-12），発現率が最も高かった事象は，処置による低血圧が 7.4%（14/190 名）であった（表 2.7.4.2-47）．Infusion reaction に分類された副作用は 1.1%（2/190 名）に認められ，その内訳は，発疹及び突然死が各 0.5%（1/190 名）であった．1/190 名（0.5%）に発現した突然死は死亡に至った有害事象（表 2.7.4.2-34），かつ，投与中止の原因となった有害事象であった（表 2.7.4.2-41）．当該事象は，治験薬投与の 3 日後に「会話がしづらい」との状態で救急搬送中に被験者の容態が急変し，搬送先で死亡が確認された事象であった．当該被験者では動脈硬化が非常に強かったことから，何らかの血管イベントの可能性もあり，治験責任医師が死亡原因を判断する情報収集を試みたものの，はっきりとした死因を特定できなかったため，「死因が不明である以上，治験薬との因果関係を判断することは困難であり，因果関係は否定できない」と報告された［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）12.3.2.1 項］．この突然死以外に，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

更に，ONO-5163-[redacted] 試験では，抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に，過敏症（SMQ 広域検索，以下同様）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を集計した（表 2.7.4.2-48）．過敏症に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 29.3%（54/184 名）に認められ，治験薬投与開始前から陽性の被験者 2 名及び治験薬投与開始後に陽性となった被験者 3 名には認められなかった．過敏症に分類された副作用は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の各 1/184 名（0.5%）に発現した発疹及び口内炎であった．

Infusion reaction に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の 26.6%（49/184 名）及び治験薬投与開始後に陽性となった被験者の 33.3%（1/3 名）に認められ，治験薬投与開始前から陽性の被験者 2 名には認められなかった．治験薬投与開始後に陽性となった被験者の 33.3%（1/3 名）に発現した事象は，処置による低血圧であった．当該事象（症例報告書記載名：透析時低血圧）の程度は軽度で，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] 試験）12.5.4 項］．Infusion reaction に分類された副作用は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者の各 1/184 名（0.5%）に発現した発疹及び突然死であった．

心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は 0.5%（1/190 名）に認められた心室性期外収縮であった（表 2.7.4.2-47）．程度は軽度であり（表 2.7.4.7-12），重篤と判断されず（表 2.7.4.2-38），投与中止の原因となった有害事象ではなかった（表 2.7.4.2-41）．治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2-47）．

心不全に分類された有害事象は 1.1%（2/190 名）に認められたうっ血性心不全であった（表 2.7.4.2-47）．いずれも，程度は軽度又は中等度であり（表 2.7.4.7-12），治験薬との因果関係は否定され（表 2.7.4.2-47），投与中止の原因となった有害事象ではなかった（表 2.7.4.2-41）．このうち，1/190 名（0.5%）は重篤と判断された（表 2.7.4.2-38）．

上部消化管障害に関する有害事象は 29.5%（56/190 名）に認められ（表 2.7.4.2-47），程度はいずれも軽度又は中等度で（表 2.7.4.7-12），発現率が最も高かった事象は，嘔吐が 9.5%（18/190 名）であった（表 2.7.4.2-47）．上部消化管障害に関する副作用は 2.6%（5/190 名）に認められ，その内訳は，嘔吐が 1.1%（2/190 名），腹部不快感，胃食道逆流性疾患，悪心及び心窩部不快感が各 0.5%（1/190 名）であった（嘔吐及び悪心は同一被験者に発現）．重篤な有害事象は，胃食道逆流性疾患及び腹膜穿孔が各 0.5%（1/190 名）であったが（表 2.7.4.2-38），このうち，腹膜穿孔と治験薬との因果関係は否定された．胃食道逆流性疾患は投与中止の原因となった有害事象であり，副作用と判断され，転帰は軽快であった（表 2.7.4.2-42）．その他に，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-38，表 2.7.4.2-41）．

下部消化管障害に関する有害事象は 36.8%（70/190 名）に認められ（表 2.7.4.2-47），程度が高度の事象は，出血性腸憩室及び大腸穿孔が各 0.5%（1/190 名）であり（表 2.7.4.7-12），発現率が最も高かった事象は，下痢 17.9%（34/190 名）であった（表 2.7.4.2-47）．下部消化管障害に関する副作用は 3.2%（6/190 名）に認められ，その内訳は，下痢が 1.6%（3/190 名），腹部不快感，便秘，痔出血及び軟便が各 0.5%（1/190 名）であった（便秘及び痔出血は同一被験者に発現）．重篤な有害事象は，出血性腸憩室，痔核，大腸穿孔及び腹膜穿孔が各 0.5%（1/190 名）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表

2.7.4.2-38）．このうち，大腸穿孔は投与中止の原因となった有害事象であった（表 2.7.4.2-41）．その他に，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

トルサード ド ポアント／QT 延長，痙攣又は無形成骨に分類された有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-47　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
無形成骨		0	0
心不全		2 (1.1)	0
うっ血性心不全		2 (1.1)	
痙攣		0	0
過敏症（SMQ 広域検索）		54 (28.4)	2 (1.1)
水疱		1 (0.5)	
結膜炎		2 (1.1)	
アレルギー性結膜炎		3 (1.6)	
アレルギー性皮膚炎		1 (0.5)	
接触性皮膚炎		12 (6.3)	
感染性皮膚炎		2 (1.1)	
湿疹		11 (5.8)	
貨幣状湿疹		1 (0.5)	
紅斑		2 (1.1)	
そう痒症		8 (4.2)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
皮膚剥脱		9 (4.7)	
口内炎		4 (2.1)	1 (0.5)
蕁麻疹		1 (0.5)	
季節性アレルギー		1 (0.5)	
造影剤アレルギー		1 (0.5)	
過敏症（SMQ 狭域検索）		34 (17.9)	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎		3 (1.6)	
アレルギー性皮膚炎		1 (0.5)	
接触性皮膚炎		12 (6.3)	
感染性皮膚炎		2 (1.1)	
湿疹		11 (5.8)	
貨幣状湿疹		1 (0.5)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
蕁麻疹		1 (0.5)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 4 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-8 改変］

表 2.7.4.2-47　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
造影剤アレルギー		1 (0.5)	
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象		53 (27.9)	37 (19.5)
血中カルシウム減少		16 (8.4)	16 (8.4)
血圧低下		2 (1.1)	
うっ血性心不全		2 (1.1)	
異常感		1 (0.5)	
感覚鈍麻		5 (2.6)	
低カルシウム血症		2 (1.1)	2 (1.1)
意識消失		3 (1.6)	
筋痙縮		4 (2.1)	1 (0.5)
筋骨格硬直		1 (0.5)	
口の感覚鈍麻		1 (0.5)	1 (0.5)
補正カルシウム減少		19 (10.0)	18 (9.5)
infusion reaction		50 (26.3)	2 (1.1)
関節痛		7 (3.7)	
血圧低下		2 (1.1)	
呼吸困難		1 (0.5)	
貨幣状湿疹		1 (0.5)	
高血圧		7 (3.7)	
意識消失		3 (1.6)	
筋肉痛		3 (1.6)	
そう痒症		8 (4.2)	
肺うっ血		1 (0.5)	
発熱		2 (1.1)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
突然死		1 (0.5)	1 (0.5)
失神		1 (0.5)	
蕁麻疹		1 (0.5)	
処置による低血圧		14 (7.4)	
トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長		0	0

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

表 2.7.4.2-47　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
心室性頻脈性不整脈		1 (0.5)	0
心室性期外収縮		1 (0.5)	
上部消化管障害		56 (29.5)	5 (2.6)
腹部不快感		5 (2.6)	1 (0.5)
腹部膨満		1 (0.5)	
腹痛		1 (0.5)	
上腹部痛		4 (2.1)	
慢性胃炎		1 (0.5)	
十二指腸炎		1 (0.5)	
消化不良		1 (0.5)	
胃アトニー		1 (0.5)	
胃ポリープ		7 (3.7)	
胃炎		5 (2.6)	
胃食道逆流性疾患		4 (2.1)	1 (0.5)
胃腸炎		10 (5.3)	
裂孔ヘルニア		1 (0.5)	
悪心		9 (4.7)	1 (0.5)
嘔吐		18 (9.5)	2 (1.1)
心窩部不快感		1 (0.5)	1 (0.5)
ブルンネル腺過形成		1 (0.5)	
食欲減退		2 (1.1)	
腹膜穿孔		1 (0.5)	
下部消化管障害		70 (36.8)	6 (3.2)
腹部不快感		5 (2.6)	1 (0.5)
腹部膨満		1 (0.5)	
腹痛		1 (0.5)	
下腹部痛		2 (1.1)	
便秘		12 (6.3)	1 (0.5)
下痢		34 (17.9)	3 (1.6)
腸憩室		1 (0.5)	
出血性腸憩室		1 (0.5)	

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

表 2.7.4.2-47　留意すべき有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
消化不良		1 (0.5)	
小腸炎		1 (0.5)	
腸炎		1 (0.5)	
胃腸炎		10 (5.3)	
痔核		8 (4.2)	
大腸穿孔		1 (0.5)	
偽膜性大腸炎		1 (0.5)	
大腸ポリープ		4 (2.1)	
痔出血		1 (0.5)	1 (0.5)
ウイルス性腸炎		1 (0.5)	
腹膜穿孔		1 (0.5)	
細菌性腸炎		1 (0.5)	
肛門びらん		1 (0.5)	
軟便		2 (1.1)	1 (0.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0J を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の 4 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-8 改変］

表 2.7.4.2-48　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
	抗ONO-5163抗体	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	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
項目 PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	184	2	3	184	2	3
過敏症		54 (29.3)			2 (1.1)		
水疱		1 (0.5)					
結膜炎		2 (1.1)					
アレルギー性結膜炎		3 (1.6)					
アレルギー性皮膚炎		1 (0.5)					
接触性皮膚炎		12 (6.5)					
感染性皮膚炎		2 (1.1)					
湿疹		11 (6.0)					
貨幣状湿疹		1 (0.5)					
紅斑		2 (1.1)					
そう痒症		8 (4.3)					

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-21］

表 2.7.4.2-48　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
抗ONO-5163抗体		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	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
項目		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
PT							
	N	184	2	3	184	2	3
発疹		5 (2.7)			1 (0.5)		
皮膚剥脱		9 (4.9)					
口内炎		4 (2.2)			1 (0.5)		
蕁麻疹		1 (0.5)					
季節性アレルギー		1 (0.5)					
造影剤アレルギー		1 (0.5)					
infusion reaction		49 (26.6)		1 (33.3)	2 (1.1)		
関節痛		7 (3.8)					
血圧低下		2 (1.1)					
呼吸困難		1 (0.5)					
貨幣状湿疹		1 (0.5)					

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

表 2.7.4.2-48　抗体検査結果（抗 ONO-5163 抗体）を層別因子とした過敏症（SMQ 広域検索）及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
	抗ONO-5163抗体	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	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
項目		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
PT							
	N	184	2	3	184	2	3
高血圧		7 (3.8)					
意識消失		3 (1.6)					
筋肉痛		3 (1.6)					
そう痒症		8 (4.3)					
肺うっ血		1 (0.5)					
発熱		2 (1.1)					
発疹		5 (2.7)			1 (0.5)		
突然死		1 (0.5)			1 (0.5)		
失神		1 (0.5)					
蕁麻疹		1 (0.5)					
処置による低血圧		13 (7.1)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-21］

b） 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-27 に示した．

低カルシウム血症に分類された有害事象は 44.6%（397/890 名，72.3/100 人年）に認められた．Infusion reaction に分類された有害事象は 23.9%（213/890 名，29.6/100 人年）に認められた．過敏症に分類された有害事象は 5.2%（46/890 名，5.6/100 人年）に認められた．その他の留意すべき有害事象は，いずれも発現率が 5%未満であった．無形成骨に分類された有害事象は認められなかった．（表 2.7.4.7-27）

低カルシウム血症に分類された有害事象は，無症候性の血清 cCa 濃度低下として，血中カルシウム減少が 43.3%（385/890 名，69.1/100 人年）に，補正カルシウム減少が 0.3%（3/890 名，0.4/100 人年）に認められた．また，症候性の血清 cCa 濃度低下として，低カルシウム血症が 3.7%（33/890 名，4.0/100 人年）に認められた．血中カルシウム減少又は低カルシウム血症は，大部分が軽度又は中等度で，一過性であり，薬剤処置又は治験薬の用量調節によって管理された．重篤な有害事象は，低カルシウム血症が 2/890 名（0.2%，0.2/100 人年），血中カルシウム減少が 1/890 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められた．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.6.1］

Infusion reaction に分類された有害事象の検索方法は，事象の発現と治験薬投与との時間的関連性は考慮されていなかった．この検索方法で infusion reaction に分類された有害事象の発現率は 23.9%（213/890 名，29.6/100 人年）であった．Infusion reaction に分類された主な有害事象は，低血圧が 8.4%（75/890 名，9.3/100 人年），高血圧が 7.3%（65/890 名，8.1/100 人年），発熱が 3.9%（35/890 名，4.2/100 人年）であり，これらは血液透析下の CKD 患者で一般的かつ非特異的に認められる事象であった．低血圧では 2/890 名（0.2%，0.2/100 人年），高血圧では 3/890 名（0.3%，0.4/100 人年）で，治験薬との因果関係が否定されなかった．発熱は，いずれも治験薬との因果関係が否定された．これらの有害事象の臨床的な重要性を精査するために，Infusion reaction に分類された有害事象のうち，治験薬投与当日に発現し，当日又は投与翌日に消失した有害事象を解析した結果，その発現率は 6.9%（61/890 名，7.6/100 人年）と低く，その主な有害事象は低血圧が 2.9%（26/890 名，3.2/100 人年）及び高血圧が 1.8%（16/890 名，1.9/100 人年）であった．データを症例ごとに精査した結果からは，infusion reaction に分類された有害事象のうち，治験薬投与開始当日に発現した又は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった．アナフィラキシー反応（報告された有害事象名：anaphylactic reaction to ceftriaxone）が 1/890 名（0.1%，0.1/100 人年）で治験薬投与当日（治験薬投与 181 日目）に発現し，同日消失した．当該事象は，重篤と判断されず，程度は中等度と判断された．当該事象はセフトリアキソンによるものであり，ONO-5163 は休薬されることなく投与継続され，治験薬との因果関係は否定さ

れた．以上の検討の結果から，本試験では，infusion reaction に分類された有害事象及びアナフィラキシーに関連する事象に ONO-5163 が原因と確認された事象はなかった．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.6.1 及び Table 14-6.8］

過敏症（SMQ 狭域検索，以下同様）に分類された有害事象は，5.2%（46/890 名，5.6/100 人年）に認められた．3 名（0.3%）以上に認められた過敏症に分類された有害事象は，顔面浮腫が 6/890 名（0.7%，0.7/100 人年），薬物過敏症及び発疹が各 5/890 名（0.6%，0.6/100 人年），アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹が各 4/890 名（0.4%，0.5/100 人年），眼瞼浮腫が 3/890 名（0.3%，0.4/100 人年）であった．重篤な有害事象は 4 名に認められ，このうち，1 名に認められたヘノッホ・シェーンライン紫斑病は治験薬との因果関係が否定されなかった．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.6.1］

トルサード ド ポアント／QT 延長に分類された有害事象は，0.6%（5/890 名，0.7/100 人年）に認められた．PT 別では，心電図 QT 延長が 4/890 名（0.4%，0.5/100 人年）に認められ，いずれも重篤と判断されず，程度は 3/890 名（0.3%）で軽度，1/890 名（0.1%）で中等度であった．このうち 2/890 名（0.2%）で，治験薬との因果関係が否定されなかった．トルサード ド ポアントは 1/890 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められ，治験薬との因果関係が否定された．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.6.1 及び Table 14-6.8］

心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は 1.0%（9/890 名，1.1/100 人年）に認められた．PT 別では，心室細動が 6/890 名（0.7%，0.7/100 人年）に認められ，程度はいずれも生命を脅かすと判断された．6 名中 3 名では，心室細動が認められた際に，血清 Ca 濃度の軽度の低下を伴った（2 名が 8.1 mg/dL，1 名が 8.0 mg/dL）．残る 3 名では，心室細動が認められた際の血清 Ca 濃度は正常であった．その他に，心室性期外収縮が 2/890 名（0.2%，0.2/100 人年）に認められ，程度はいずれも軽度であった．心室性期外収縮の発現前直近の血清 Ca 濃度は 8.5 mg/dL 及び 8.2 mg/dL であった．いずれも治験薬との因果関係が否定された．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.6.1］

痙攣に分類された有害事象は，0.9%（8/890 名，1.0/100 人年）に認められた．PT 別では，痙攣発作が 7/890 名（0.8%，0.8/100 人年）に認められ，程度は中等度が 3/890 名（0.3%），高度が 3/890 名（0.3%），生命を脅かすが 1/890 名（0.1%）であった．このうち 2/890 名（0.2%）で，治験薬との因果関係が否定されなかった．その他に，全身性強直性間代性発作が 1/890 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められ，程度は高度であり，治験薬との因果関係は否定された．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Section 12.6.1 及び Table 14-6.12］

c) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

データカットオフ時点で，無形成骨，トルサード ド ポアント／QT 延長，又は心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は認められなかった［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6］．留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-49 に示した．

心不全に分類された有害事象は，0.4%（2/538 名，1.6/100 人年）に認められ，うっ血性心不全及び肺水腫が各 1 名であった．いずれも重篤と判断され，程度は高度であり，治験薬との因果関係は否定された．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6.1］

痙攣に分類された有害事象は，0.7%（4/538 名，3.2/100 人年）に認められ，痙攣及びてんかんが各 2 名であった．いずれも重篤と判断されず，程度は軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係は否定された．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6.2 及び Table 14-6.11］

過敏症（SMQ 狭域検索，以下同様）に分類された有害事象は，0.2%（1/538 名，0.8/100 人年）に薬物過敏症が認められた．薬物過敏症は，重篤と判断されず，程度は中等度であり，治験薬との因果関係は否定された．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6.3 及び Table 14-6.11］

低カルシウム血症に分類された有害事象は 8.9%（48/538 名，41.4/100 人年）に認められた．無症候性の血清 cCa 濃度低下として，血中カルシウム減少が 8.6%（46/538 名，39.5/100 人年）に，補正カルシウム減少が 0.2%（1/538 名，0.8/100 人年）に認められた．また，症候性の血清 cCa 濃度低下として，低カルシウム血症が 0.2%（1/538 名，0.8/100 人年）に認められた．低カルシウム血症に分類された有害事象は，いずれも重篤と判断されず，程度は軽度又は中等度であった．血中カルシウム減少の 1 名を除き，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6.4 及び Table 14-6.11］

低リン酸血症に分類された有害事象は 0.4%（2/538 名，1.6/100 人年）に認められ，低リン酸血症（無症候性）が 2 名であった．いずれも重篤と判断されず，程度は中等度であった．いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6.5 及び Table 14-6.11］

Infusion reaction に分類された有害事象は 4.5%（24/538 名，19.7/100 人年）に認められた．Infusion reaction に分類された有害事象の検索方法は，他の事象と比較して特異性が低く，検索の際に事象の発現と治験薬投与との時間的関連性は考慮されていなかった．Infusion reaction に分類された主な有害事象は，高血圧 2.2%（12/538 名，9.7/100 人年），低血圧 0.9%（5/538 名，4.0/100 人年），失神 0.7%（4/538 名，3.2/100 人年），発熱 0.4%（2/538

名，1.6/100 人年）であり，いずれも血液透析下の CKD 患者で一般的に認められる事象であった．Infusion reaction に分類された重篤な有害事象は 7 名（失神 4 名，高血圧，発熱及び全身性炎症反応症候群が各 1 名）に認められた．程度は，5 名（失神 4 名及び高血圧 1 名）が高度であった．Infusion reaction に分類された有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は否定された．また，Amgen 社が事前に定義した infusion reaction に分類された有害事象として集計された事象は，結果としていずれも infusion reaction ではないと判断された．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Section 12.6.6］

表 2.7.4.2-49　留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度

（20130213 試験）
解析対象集団：FAS

	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
EOI	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
心不全	1/55.3 (1.8)	0.5	1/52.1 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.7 (1.6)	0.4
うっ血性心不全	1/55.3 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2
肺水腫	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.1 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.9 (0.8)	0.2
痙攣	1/55.5 (1.8)	0.5	1/52.2 (1.9)	0.5	2/17.0 (11.8)	1.4	4/124.7 (3.2)	0.7
痙攣	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	1/17.2 (5.8)	0.7	2/124.9 (1.6)	0.4
てんかん	1/55.5 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	1/17.1 (5.8)	0.7	2/124.9 (1.6)	0.4
過敏症	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.0 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2
薬物過敏症	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.0 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**%＝有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-4 改変］

表 2.7.4.2-49　留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き 1）
解析対象集団：FAS

	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
EOI	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
低カルシウム血症	24/50.0 (48.0)	11.7	20/49.0 (40.8)	10.4	4/17.0 (23.5)	2.9	48/116.0 (41.4)	8.9
補正カルシウム減少	1/55.2 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2
血中カルシウム減少	22/50.3 (43.7)	10.7	20/49.0 (40.8)	10.4	4/17.0 (23.5)	2.9	46/116.3 (39.5)	8.6
低カルシウム血症	1/55.4 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2
低リン酸血症	0/55.5 (0.0)	0.0	2/51.8 (3.9)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.6 (1.6)	0.4
低リン酸血症	0/55.5 (0.0)	0.0	2/51.8 (3.9)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.6 (1.6)	0.4
Infusion reaction	13/53.5 (24.3)	6.3	8/51.3 (15.6)	4.1	3/17.2 (17.5)	2.2	24/122.0 (19.7)	4.5
薬物過敏症	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.0 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**% = 有害事象発現率 = 100*n/N.

表 2.7.4.2-49　留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き 2）
解析対象集団：FAS

EOI	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
高血圧	7/54.3 (12.9)	3.4	3/51.7 (5.8)	1.6	2/17.3 (11.6)	1.4	12/123.2 (9.7)	2.2
低血圧	3/55.4 (5.4)	1.5	1/52.3 (1.9)	0.5	1/17.2 (5.8)	0.7	5/124.9 (4.0)	0.9
発熱	2/54.8 (3.6)	1.0	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.4 (1.6)	0.4
失神	1/55.4 (1.8)	0.5	3/52.0 (5.8)	1.6	0/17.3 (0.0)	0.0	4/124.7 (3.2)	0.7
全身性炎症反応症候群	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**% = 有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-4 改変］

5) 器官別又は症候群別有害事象の解析

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

有害事象及び副作用のSOC別発現頻度を表2.7.4.2-50に示した.

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

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

表 2.7.4.2-50　有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
	ONO-5163	ONO-5163
SOC	n （%）	n （%）
N	190	190
全体	184 (96.8)	53 (27.9)
血液およびリンパ系障害	7 (3.7)	
心臓障害	8 (4.2)	3 (1.6)
耳および迷路障害	13 (6.8)	
眼障害	21 (11.1)	1 (0.5)
胃腸障害	91 (47.9)	10 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.9)	2 (1.1)
肝胆道系障害	2 (1.1)	
免疫系障害	2 (1.1)	
感染症および寄生虫症	137 (72.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	83 (43.7)	
臨床検査	41 (21.6)	36 (18.9)
代謝および栄養障害	12 (6.3)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	59 (31.1)	2 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (4.2)	
神経系障害	35 (18.4)	5 (2.6)
精神障害	6 (3.2)	
腎および尿路障害	2 (1.1)	
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (12.1)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	52 (27.4)	1 (0.5)
血管障害	19 (10.0)	1 (0.5)

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-7］

（2）　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-51 に示した．

SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は，「臨床検査」が 48.9%（435/890 名，83.6/100 人年），「感染症および寄生虫症」が 35.2%（313/890 名，47.7/100 人年），「胃腸障害」が 33.5%（298/890 名，45.7/100 人年），「傷害，中毒および処置合併症」が 33.4%（297/890 名，45.1/100 人年）であった．

SOC 別の発現率が 30%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，「臨床検査」が 38.9%（346/890 名，59.6/100 人年）であった．

表 2.7.4.2-51　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度（20120231 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	有害事象		治験薬との因果関係が否定できない有害事象	
	ONO-5163		ONO-5163	
SOC	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	890		890	
血液およびリンパ系障害	59/809.7 (7.3)	6.6	2/841.9 (0.2)	0.2
心臓障害	151/770.3 (19.6)	17.0	5/840.9 (0.6)	0.6
先天性、家族性および遺伝性障害	1/842.6 (0.1)	0.1	0/843.3 (0.0)	0.0
耳および迷路障害	24/828.7 (2.9)	2.7	0/843.3 (0.0)	0.0
内分泌障害	12/836.1 (1.4)	1.3	3/840.6 (0.4)	0.3
眼障害	41/817.1 (5.0)	4.6	0/843.3 (0.0)	0.0
胃腸障害	298/652.1 (45.7)	33.5	30/822.6 (3.6)	3.4
一般・全身障害および投与部位の状態	213/714.5 (29.8)	23.9	6/839.4 (0.7)	0.7
肝胆道系障害	22/835.1 (2.6)	2.5	1/843.1 (0.1)	0.1
免疫系障害	12/837.2 (1.4)	1.3	0/843.3 (0.0)	0.0
感染症および寄生虫症	313/655.9 (47.7)	35.2	0/843.3 (0.0)	0.0
傷害、中毒および処置合併症	297/658.6 (45.1)	33.4	4/840.4 (0.5)	0.4
臨床検査	435/520.2 (83.6)	48.9	346/580.7 (59.6)	38.9
代謝および栄養障害	232/697.3 (33.3)	26.1	47/812.5 (5.8)	5.3
筋骨格系および結合組織障害	263/674.7 (39.0)	29.6	35/822.1 (4.3)	3.9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24/832.4 (2.9)	2.7	1/843.1 (0.1)	0.1
神経系障害	179/739.6 (24.2)	20.1	27/826.6 (3.3)	3.0
妊娠、産褥および周産期の状態	1/843.2 (0.1)	0.1	0/843.3 (0.0)	0.0
精神障害	74/804.5 (9.2)	8.3	0/843.3 (0.0)	0.0
腎および尿路障害	33/827.6 (4.0)	3.7	0/843.3 (0.0)	0.0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
n＝有害事象発現例数．
e＝曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-6.4 及び Table 14-6.8 改変］

表 2.7.4.2-51　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度（20120231 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Analysis Set

		有害事象		治験薬との因果関係が否定できない有害事象	
		ONO-5163		ONO-5163	
SOC		n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
	N	890		890	
生殖系および乳房障害		16/832.3 (1.9)	1.8	0/843.3 (0.0)	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		179/734.0 (24.4)	20.1	0/843.3 (0.0)	0.0
皮膚および皮下組織障害		102/777.8 (13.1)	11.5	10/837.7 (1.2)	1.1
外科および内科処置		8/839.4 (1.0)	0.9	0/843.3 (0.0)	0.0
血管障害		193/735.3 (26.2)	21.7	6/841.3 (0.7)	0.7

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**%=有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-6.4 及び Table 14-6.8 改変］

（3）　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-52 に示した．

SOC 別の発現率が 10%以上の有害事象は，「臨床検査」が 11.0%（59/538 名，52.0/100 人年），「感染症および寄生虫症」が 11.0%（59/538 名，51.0/100 人年）であった．

SOC 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，「臨床検査」が 9.1%（49/538 名，42.4/100 人年），「胃腸障害」が 1.7%（9/538 名，7.3/100 人年），「代謝および栄養障害」が 0.7%（4/538 名，3.2/100 人年），「神経系障害」が 0.4%（2/538 名，1.6/100 人年），「肝胆道系障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「精神障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 0.2%（1/538 名，0.8/100 人年）に認められた．

表 2.7.4.2-52　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

SOC		有害事象 n/e(r)*	有害事象 (%)**	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 n/e(r)*	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (%)**
	N	538		538	
血液およびリンパ系障害		7/123.5 (5.7)	1.3	0/125.0 (0.0)	0.0
心臓障害		19/122.3 (15.5)	3.5	0/125.0 (0.0)	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害		2/124.5 (1.6)	0.4	0/125.0 (0.0)	0.0
内分泌障害		2/124.8 (1.6)	0.4	0/125.0 (0.0)	0.0
眼障害		3/124.0 (2.4)	0.6	0/125.0 (0.0)	0.0
胃腸障害		46/117.3 (39.2)	8.6	9/123.3 (7.3)	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態		26/120.5 (21.6)	4.8	0/125.0 (0.0)	0.0
肝胆道系障害		2/124.7 (1.6)	0.4	1/125.0 (0.8)	0.2
免疫系障害		1/124.8 (0.8)	0.2	0/125.0 (0.0)	0.0
感染症および寄生虫症		59/115.7 (51.0)	11.0	0/125.0 (0.0)	0.0
傷害、中毒および処置合併症		30/119.0 (25.2)	5.6	0/125.0 (0.0)	0.0
臨床検査		59/113.5 (52.0)	11.0	49/115.5 (42.4)	9.1
代謝および栄養障害		25/120.8 (20.7)	4.6	4/124.5 (3.2)	0.7
筋骨格系および結合組織障害		30/119.6 (25.1)	5.6	1/124.9 (0.8)	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4/124.3 (3.2)	0.7	0/125.0 (0.0)	0.0
神経系障害		25/120.8 (20.7)	4.6	2/124.9 (1.6)	0.4
精神障害		7/124.1 (5.6)	1.3	1/124.9 (0.8)	0.2
腎および尿路障害		4/124.3 (3.2)	0.7	0/125.0 (0.0)	0.0
生殖系および乳房障害		6/123.8 (4.8)	1.1	0/125.0 (0.0)	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		10/122.9 (8.1)	1.9	0/125.0 (0.0)	0.0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
n＝有害事象発現例数．
e＝曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100 n/ e.
**%=有害事象発現率＝100*n/N.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.2 及び Table 14-6.4 改変］

表 2.7.4.2-52　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別発現頻度（20130213 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

SOC		有害事象 n/e(r)*	有害事象 (%)**	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 n/e(r)*	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (%)**
	N	538		538	
皮膚および皮下組織障害		5/123.9 (4.0)	0.9	1/125.0 (0.8)	0.2
血管障害		23/121.2 (19.0)	4.3	0/125.0 (0.0)	0.0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**%=有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.2 及び Table 14-6.4 改変］

（4）　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」及び「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」における有害事象の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-53 に示した．

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」において，SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は，「臨床検査」36.0%（464/1289 名，74.9/100 人年）であった．

「海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）」において，SOC 別の発現率が 30%以上の有害事象は，「臨床検査」が 71.7%（603/841 名，195.2/100 人年），「胃腸障害」が 41.5%（349/841 名，58.8/100 人年），「感染症および寄生虫症」が 35.1%（295/841 名，46.7/100 人年），「筋骨格系および結合組織障害」が 33.2%（279/841 名，44.3/100 人年）であった．

表 2.7.4.2-53 有害事象の SOC 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］
解析対象集団：Safety Analysis Set

	Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]		Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]	
	ONO-5163		ONO-5163	
SOC	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	1289		841	
血液およびリンパ系障害	65/886.4 (7.3)	5.0	72/809.7 (8.9)	8.6
心臓障害	158/851.6 (18.6)	12.3	145/763.5 (19.0)	17.2
先天性、家族性および遺伝性障害	3/917.7 (0.3)	0.2	3/852.8 (0.4)	0.4
耳および迷路障害	22/906.8 (2.4)	1.7	23/840.6 (2.7)	2.7
内分泌障害	14/912.7 (1.5)	1.1	6/850.1 (0.7)	0.7
眼障害	39/896.8 (4.3)	3.0	47/820.0 (5.7)	5.6
胃腸障害	320/743.8 (43.0)	24.8	349/594.0 (58.8)	41.5
一般・全身障害および投与部位の状態	220/799.7 (27.5)	17.1	230/698.5 (32.9)	27.3
肝胆道系障害	19/912.0 (2.1)	1.5	16/840.9 (1.9)	1.9
免疫系障害	10/914.0 (1.1)	0.8	17/839.6 (2.0)	2.0
感染症および寄生虫症	335/744.1 (45.0)	26.0	295/632.0 (46.7)	35.1
傷害、中毒および処置合併症	295/749.8 (39.3)	22.9	251/662.7 (37.9)	29.8
臨床検査	464/619.7 (74.9)	36.0	603/308.9 (195.2)	71.7
代謝および栄養障害	234/783.3 (29.9)	18.2	246/663.9 (37.1)	29.3
筋骨格系および結合組織障害	270/762.7 (35.4)	20.9	279/629.8 (44.3)	33.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	25/909.4 (2.7)	1.9	17/844.7 (2.0)	2.0

a = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験, 20120230試験, 20120360試験, 20120359試験に含まれる被験者を対象とした.
b = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験，20120230試験，20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた.
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した.
n = 有害事象発現例数.
e = 曝露期間の合計を年換算した値. 有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした.
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**%=有害事象発現率 = 100*n/N.
OLE = open-label extension
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.37 及び Table 6.38 改変］

表 2.7.4.2-53 有害事象の SOC 別発現頻度［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績），海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］（続き）
解析対象集団：Safety Analysis Set

	Phase 3 Long-term OLE Combined Dataset[a]		Phase 3 ONO-5163 Parent Through OLE Combined Dataset[b]	
	ONO-5163		ONO-5163	
SOC	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	1289		841	
神経系障害	185/826.9 (22.4)	14.4	217/700.9 (31.0)	25.8
妊娠、産褥および周産期の状態	1/919.1 (0.1)	0.1	0/853.5 (0.0)	0.0
精神障害	71/885.0 (8.0)	5.5	77/800.6 (9.6)	9.2
腎および尿路障害	34/905.4 (3.8)	2.6	34/830.6 (4.1)	4.0
生殖系および乳房障害	21/908.2 (2.3)	1.6	26/838.5 (3.1)	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	168/822.8 (20.4)	13.0	176/724.3 (24.3)	20.9
皮膚および皮下組織障害	101/861.9 (11.7)	7.8	115/773.2 (14.9)	13.7
社会環境	0/919.2 (0.0)	0.0	1/852.3 (0.1)	0.1
外科および内科処置	8/915.8 (0.9)	0.6	4/850.5 (0.5)	0.5
血管障害	193/823.8 (23.4)	15.0	189/725.0 (26.1)	22.5

a = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験, 20120230試験, 20120360試験, 20120359試験に含まれる被験者を対象とした.
b = 20120231試験及び20130213試験の親試験となる20120229試験, 20120230試験, 20120360試験でONO-5163群に割り付けられた被験者を対象とした.
医師から報告された有害事象名は, MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた.
因果関係の判断基準：因果関係は, 「possibly related: yes」, 「possibly related: no」の2段階で評価され, 「possibly related: yes」と判定された場合に, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した.
n = 有害事象発現例数.
e = 曝露期間の合計を年換算した値. 有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間, 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした.
n/e=n/e(yrs); r=曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**%=有害事象発現率 = 100*n/N.
OLE = open-label extension
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.37 及び Table 6.38 改変］

2.7.4.2.1.3 第Ⅲ相試験［海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359試験）］

1) 比較的よく見られる有害事象

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約を表 2.7.4.2-54 に示した.

有害事象は 48.6%（72/148 名）に認められた. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は, 7.4%（11/148 名）に認められた. 重篤な有害事象（死亡を含む）は 11.5%（17/148

名）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は 1.4%（2/148 名）に認められた．死亡は 0.7%（1/148 名）に認められた．

表 2.7.4.2-54　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	AMG 416 (N = 148) n (%)
All treatment-emergent adverse events n[%]	72 (48.6)
Serious adverse events	17 (11.5)
Leading to discontinuation of AMG 416	2 (1.4)
Fatal adverse events	1 (0.7)
Treatment-related adverse events	11 (7.4)

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-5］

発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-55 に示した．

発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった．発現率が 2%超の有害事象は，血中カルシウム減少が 3.4%（5/148 名），関節痛，筋痙縮及び咳嗽が各 2.7%（4/148 名）であった．治療期に低カルシウム血症は認められなかった．

発現率が 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血中カルシウム減少 2.0%（3/148 名）であった．

表 2.7.4.2-55　発現率が 2%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

		有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	148	148
感染症および寄生虫症			
上気道感染		3 (2.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症			
動静脈瘻部位合併症		3 (2.0)	0 (0.0)
処置による低血圧		3 (2.0)	1 (0.7)
臨床検査			
血中カルシウム減少		5 (3.4)	3 (2.0)
代謝および栄養障害			
高カリウム血症		3 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛		4 (2.7)	1 (0.7)
筋痙縮		4 (2.7)	0 (0.0)
神経系障害			
浮動性めまい		3 (2.0)	0 (0.0)
頭痛		3 (2.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽		4 (2.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
多汗症		3 (2.0)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.4 及び Table 14-6.8 改変］

2）　死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-56 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-28 に示した．

死亡に至った有害事象は，1/148 名（0.7%）に認められた胆道性敗血症であった．治験薬との因果関係は否定された［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Section 12.6］．

表 2.7.4.2-56　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	有害事象
SOC	ONO-5163
PT	n　(%)
N	148
全体	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)
胆道性敗血症	1 (0.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.7 改変］

3)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-57 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-29 に示した．

重篤な有害事象（死亡を含む）は 17/148 名（11.5%）に認められた．2 名（1.4%）以上に認められた重篤な有害事象は肺炎が 2/148 名（1.4%）であった．

表 2.7.4.2-57　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n （%）
N	148
全体	17 (11.5)
感染症および寄生虫症	6 (4.1)
肺炎	2 (1.4)
動静脈グラフト部位感染	1 (0.7)
胆道性敗血症	1 (0.7)
骨髄炎	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7)
心臓障害	2 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (0.7)
心停止	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4)
無力症	1 (0.7)
胸痛	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)
股関節部骨折	1 (0.7)
処置による低血圧	1 (0.7)
代謝および栄養障害	2 (1.4)
水分過負荷	1 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.5 改変］

表 2.7.4.2-57　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Analysis Set

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n　(%)
N	148
気胸	1 (0.7)
肺水腫	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)
胆管閉塞	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)
関節痛	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
非小細胞肺癌	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)
脳血管発作	1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)
精神状態変化	1 (0.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.5 改変］

4)　その他の重要な有害事象

(1)　投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-58 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-30 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は 2/148 名（1.4%）に認められた．その内訳は，下痢及び動静脈瘻閉塞が各 1/148 名（0.7%）であった．

表 2.7.4.2-58　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）
解析対象集団：Safety Analysis Set

	有害事象
SOC	ONO-5163
PT	n　(%)
N	148
全体	2 (1.4)
胃腸障害	1 (0.7)
下痢	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)
動静脈瘻閉塞	1 (0.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.6 改変］

(2)　留意すべき有害事象

留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-59 に示した．

低カルシウム血症に分類された有害事象は 3.4%（5/148 名）に認められ，いずれも血中カルシウム減少であった．このうち 3/148 名（2.0%）で治験薬との因果関係が否定されなかった［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Section 12.7.1，Table 14-6.8］．

Infusion reaction に分類された有害事象は 3.4%（5/148 名）に認められ，その内訳は，低血圧が 1.4%（2/148 名），発疹，咽喉絞扼感及び蕁麻疹が各 0.7%（1/148 名）であった．咽喉絞扼感を発現した 1 名は治験薬との因果関係が否定されず，ONO-5163 の投与を中止した．咽喉絞扼感は治療なしで消失し，当該被験者にその他の有害事象は発現しなかった．咽喉絞扼感を発現した 1 名を除き，infusion reaction に分類された有害事象を発現した被験者はいずれも ONO-5163 の投与を中止せず，infusion reaction に分類された新たな事象の発現はなかった．［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Section 12.7.1］

心不全に分類された有害事象は 1.4%（2/148 名）に認められ，その内訳は，うっ血性心不全及び肺水腫が各 0.7%（1/148 名）であった．（表 2.7.4.2-59）

痙攣に分類された有害事象は 0.7%（1/148 名）に認められた痙攣であった．治験薬との因果関係は否定された．当該被験者にその他の有害事象は発現しなかった．［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Section 12.7.1］

無形成骨，低リン酸血症，トルサード ド ポアント／QT 延長，又は心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-59　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

EOI	有害事象
	ONO-5163
PT	n　(%)
N	148
無形成骨	0 (　0.0)
心不全	2 (　1.4)
うっ血性心不全	1 (　0.7)
肺水腫	1 (　0.7)
痙攣	1 (　0.7)
痙攣	1 (　0.7)
過敏症	2 (　1.4)
発疹	1 (　0.7)
蕁麻疹	1 (　0.7)
低カルシウム血症	5 (　3.4)
血中カルシウム減少	5 (　3.4)
低リン酸血症	0 (　0.0)
Infusion reaction	5 (　3.4)
低血圧	2 (　1.4)
発疹	1 (　0.7)
咽喉絞扼感	1 (　0.7)
蕁麻疹	1 (　0.7)
トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長	0 (　0.0)
心室性頻脈性不整脈	0 (　0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-8 改変］

5)　器官別又は症候群別有害事象の解析

有害事象の SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-60 に示した．

SOC 別の発現率が 10%以上の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 10.8%（16/148 名）であった．

SOC 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，「胃腸障害」が 2.7%（4/148 名），「臨床検査」が 2.0%（3/148 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 0.7%（1/148 名）に認められた．［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.8］

表 2.7.4.2-60　有害事象の SOC 別発現頻度（20120359 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	有害事象
	ONO-5163
SOC	n　(%)
N	148
心臓障害	4 (2.7)
内分泌障害	1 (0.7)
眼障害	2 (1.4)
胃腸障害	9 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	16 (10.8)
傷害、中毒および処置合併症	11 (7.4)
臨床検査	9 (6.1)
代謝および栄養障害	7 (4.7)
筋骨格系および結合組織障害	12 (8.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
神経系障害	9 (6.1)
精神障害	3 (2.0)
腎および尿路障害	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	3 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	9 (6.1)
血管障害	3 (2.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.4 改変］

2.7.4.2.1.4　　第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験

国内外の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で認められた有害事象の要約を以下に示した.

1)　健康成人男性を対象とした臨床試験

(1)　国内第Ⅰ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

ONO-5163-[redacted] 試験では，健康成人男性を対象に，プラセボを対照として，ONO-5163 を 2 及び 5 mg の用量で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討した．有害事象は，ONO-5163 群（2 mg 群及び 5 mg 群の各 6 名）では認められず，プラセボ群の 25.0%（1/4 名）に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた．治験期間中に死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった．[2.7.6.1]

(2)　海外第Ⅰ相試験（20130107 試験）

20130107 試験では，健康成人男性を対象に，プラセボを対照として，ONO-5163 を 0.5，2，5 及び 10 mg の用量で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討した．有害事象はプラセボ群の 25%（2/8 名），2 mg 群の 17%（1/6 名），5 mg 群の 33%（2/6 名），10 mg 群の 33%（2/6 名）に認められ，0.5 mg 群（6 名）では認められなかった．有害事象の発現率は，ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった．有害事象の程度は軽度又は中等度であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は ONO-5163 群の 3 名に認められ，その内訳は 2 mg 群で熱感，5 mg 群で腹部不快感及び 10 mg 群で錯感覚が各 1/6 名（17%）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度はいずれも軽度であった．治験期間中に死亡，重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった．[2.7.6.2]

2)　血液透析下の SHPT 患者を対象とした臨床試験

(1)　国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）

ONO-5163-[redacted] 試験では，血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の用量で単回投与（単回投与パート：プラセボ対照），2.5 及び 5 mg の用量で週 3 回，4 週間反復投与（反復投与パート：プラセボ対照），又は 5 mg を開始用量として 2.5～15 mg の範囲で用量調節し，週 3 回，12 週間反復投与（漸増反復投与パート：非対照）したときの安全性及び忍容性を検討した.

単回投与パートでは，有害事象は 5 mg 群の 25.0%（1/4 名），10 mg 群の 25.0%（1/4 名），プラセボ群の 33.3%（2/6 名）に認められ，20 mg 群（4 名）では認められなかった．2 名（ONO-5163 群で 16.7%，プラセボ群で 33.3%）以上に認められた有害事象は活性化部分トロンボプラスチン時間異常（5 mg 群及び 10 mg 群で各 1 名）であった．有害事象の程

度は軽度又は中等度であった．副作用はプラセボ群の 16.7%（1/6 名）に認められた心房粗動であった．治験期間中に死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．［2.7.6.3］

反復投与パートでは，有害事象は 2.5 mg 群の 87.5%（7/8 名），5 mg 群の 37.5%（3/8 名），プラセボ群の 33.3%（2/6 名）に認められた．いずれの投与群でも 2 名（ONO-5163 群で 12.5%，プラセボ群で 33.3%）以上に認められた有害事象はなかった．有害事象の程度は，2.5 mg 群で認められた高度の心肺停止及び中等度の徐脈以外はすべて軽度であった．副作用は 2.5 mg 群の 50.0%（4/8 名），5 mg 群の 12.5%（1/8 名）に認められた．その内訳は，2.5 mg 群で徐脈，心肺停止，上室性期外収縮，発作性頻脈，心室性期外収縮及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1/8 名（12.5%），5 mg 群で血中カルシウム減少が 1/8 名（12.5%）であった．治験期間中に死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 2.5 mg 群で 1/8 名（12.5%）に心肺停止が認められ，治験薬との因果関係が否定されなかった．当該被験者は治験薬の投与を中止した．この 1 名以外に有害事象による投与中止は認められなかった．［2.7.6.3］

漸増反復投与パートでは，有害事象は 83.3%（20/24 名）に認められた．2 名（8.3%）以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎が 7/24 名（29.2%），血中カルシウム減少が 4/24 名（16.7%），嘔吐が 3/24 名（12.5%），下痢が 2/24 名（8.3%）であった．有害事象の程度は壊疽，敗血症及び背部痛が高度（2 名）であり，それ以外は軽度又は中等度であった．副作用は 37.5%（9/24 名）に認められた．その内訳は，血中カルシウム減少が 4/24 名（16.7%），右脚ブロック，心室性期外収縮，腹部不快感，嘔吐，胸痛，味覚異常，斑状皮疹及び蕁麻疹が各 1/24 名（4.2%）であった．治験期間中に死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 2/24 名（8.3%）に認められ，1 名で敗血症，他の 1 名で末梢動脈閉塞性疾患，壊疽及び背部痛が認められたが，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．敗血症は有害事象による投与中止に至り，治験薬投与期間中にこの 1 名以外に有害事象による投与中止は認められなかった．［2.7.6.3］

ONO-5163-[redacted] 試験の反復投与パートでの重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.4.7-31 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-32 に示し，漸増反復投与パートでの重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.4.7-33 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-34 に示した．

(2) 海外第 I 相試験（20130139 試験）

20130139 試験では，血液透析下の SHPT 患者を対象に，プラセボを対照として，ONO-5163 を 5，10，20，40 及び 60 mg の用量で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討し

た．コホート 1，2 及び 3（それぞれ 5，10 及び 20 mg）はクロスオーバーデザイン，コホート 4 及び 5（それぞれ 40 及び 60 mg）は並行群間比較デザインで実施した．有害事象は，プラセボ群の 10%（2/20 名），5 mg 群の 25%（1/4 名），10 mg 群の 33%（1/3 名），20 mg 群の 25%（1/4 名），40 mg 群の 100%（4/4 名），60 mg 群の 50%（2/4 名）に認められた．有害事象の程度は，大部分が軽度（11 件）であり，中等度が 4 件，高度が 2 件であった．有害事象の発現率は，ONO-5163 の投与後でプラセボ投与後と比較して高く，更に，40 mg 群及び 60 mg 群では他の用量群と比較して高かった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ群の 5%（1/20 名），5 mg 群の 25%（1/4 名），10 mg 群の 33%（1/3 名），40 mg 群の 100%（4/4 名），60 mg 群の 50%（2/4 名）に認められ，20 mg 群では認められなかった．その内訳は，プラセボ群で錯感覚が 1/20 名（5%），5 mg 群で錯感覚が 1/4 名（25%），10 mg 群でカルシウムイオン減少が 1/3 名（33%），40 mg 群でカルシウムイオン減少が 4/4 名（100%），錯感覚及び注射部位そう痒感が各 1/4 名（25%），60 mg 群でカルシウムイオン減少が 2/4 名（50%）であった．治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 1 名に 1 件認められ，コホート 2 で第 1 期のプラセボ投与後に発現した高度のうっ血性心不全であった．当該事象と治験薬との因果関係は否定された．被験者は，当該事象のため第 2 期の ONO-5163 の投与を中止した．その他に，有害事象による投与中止は認められなかった．［2.7.6.5］

20130139 試験での重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-35 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-36 に示した．

（3） 海外第Ⅱ相試験（20120330 試験，20120331 試験，20120334 試験）

20120330 試験では，血液透析下の SHPT 患者を対象に，プラセボを対照として，ONO-5163 を週 3 回，5 mg の用量で 2 週間（5 mg 2 週間投与群），10 mg の用量で 4 週間（10 mg 4 週間投与群）及び 5 mg の用量で 4 週間（5 mg 4 週間投与群），反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した．有害事象は 37.2%（29/78 名）に認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 66.7%（4/6 名），プラセボ群 25.0%（1/4 名），コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 28.6%（6/21 名），プラセボ群 47.6%（10/21 名），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 38.5%（5/13 名），プラセボ群 23.1%（3/13 名）であった．有害事象が認められた 29 名のうち，有害事象の最も高い程度が軽度の被験者は ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 6 名，中等度の被験者は ONO-5163 群 7 名，プラセボ群 5 名，高度の被験者は ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 3 名であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，10.3%（8/78 名）に認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 16.7%（1/6 名），プラセボ群 25.0%（1/4 名），コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 4.8%（1/21 名），

プラセボ群 19.0%（4/21 名），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 0.0%（0/13 名），プラセボ群 7.7%（1/13 名）であった．治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 12.8%（10/78 名）に 11 件認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 1/6 名（16.7%），プラセボ群 0/4 名（0.0%），コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 3/21 名（14.3%），プラセボ群 2/21 名（9.5%），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 3/13 名（23.1%），プラセボ群 1/13 名（7.7%）であった．ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれでも，2 名（ONO-5163 群又はプラセボ群で 5%）以上に認められた重篤な有害事象はなかった．また，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった．有害事象による投与中止は認められなかった．［2.7.6.7］

20120331 試験では，血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 を 5 mg を開始用量として 2.5～20 mg の範囲で用量調節し，週 3 回，12 週間反復投与したときの安全性を検討した．有害事象は 78.4%（29/37 名）に認められた．発現率が 10%以上の有害事象は血中カルシウム減少が 24%（9/37 名），下痢が 14%（5/37 名），低カルシウム血症が 11%（4/37 名）であった．有害事象の最も高い程度が軽度の被験者は 43.2%（16/37 名），中等度の被験者は 29.7%（11/37 名），高度の被験者は 2.7%（1/37 名），生命を脅かすの被験者は 2.7%（1/37 名）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 40.5%（15/37 名）に認められた．発現率が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は血中カルシウム減少が 22%（8/37 名），低カルシウム血症が 11%（4/37 名）であった．治験期間中に 1/37 名（2.7%）が急性心筋梗塞，胃腸出血及び心原性ショックにより死亡したが，いずれの事象も ONO-5163 との因果関係は否定された．重篤な有害事象（死亡を含む）は 3/37 名（8.1%）に認められた．このうち 1 名は上述の死亡例であった．死亡例以外の 2 名で発現した重篤な有害事象は，小腸閉塞及び肺炎が各 1/37 名（3%）であった．いずれも，ONO-5163 との因果関係は否定された．ONO-5163 の投与中止に至った有害事象は，1/37 名（2.7%）に認められた軽度の丘疹であった．当該事象は ONO-5163 との因果関係が否定されなかった．［2.7.6.12］

20120334 試験は，20120331 試験を親試験とする長期継続投与試験であり，ONO-5163 を親試験の最終投与時と同用量を開始用量として 2.5～15 mg（治験実施計画書改訂前の最大用量は 30 mg）の範囲で用量調節し，週 3 回，40 週間（継続投与第 1 期）及び 2 年間（継続投与第 2 期）反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した．なお，本試験は治験依頼者（Amgen 社）の決定により早期中止された．本試験の臨床試験成績は，親試験である 20120331 試験と併合して解析した．有害事象は 100%（30/30 名）に認められた．発現率が 10%超の有害事象は血中カルシウム減少が 33.3%（10/30 名，曝露期間で調整した発現率：27.3/100 人年），上気道感染が 30.0%（9/30 名，24.3/100 人年），下痢が 23.3%（7/30 名，

18.1/100 人年），肺炎が 20.0%（6/30 名，16.4/100 人年），悪心が 16.7%（5/30 名，13.0/100 人年），動静脈瘻部位合併症が 13.3%（4/30 名，9.9/100 人年），動静脈瘻血栓症が 13.3%（4/30 名，9.8/100 人年），水分過負荷が 13.3%（4/30 名，10.2/100 人年），低カルシウム血症が 13.3%（4/30 名，9.2/100 人年），四肢痛が 13.3%（4/30 名，9.5/100 人年），季節性アレルギーが 13.3%（4/30 名，9.7/100 人年）であった．有害事象の程度は，高度が 50.0%（15/30 名），生命を脅かすが 13.3%（4/30 名）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 43.3%（13/30 名）に認められた．発現率が 10%超の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は血中カルシウム減少が 30.0%（9/30 名，24.4/100 人年），低カルシウム血症が 13.3%（4/30 名，9.2/100 人年）であった．死亡に至った有害事象は 4/30 名（13.3%，8.9/100 人年）に認められ，その内訳は，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，不整脈，失血及び高窒素血症が各 1/30 名（3.3%）であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象（死亡を含む）は 18/30 名（60.0%）に認められた．2 名（6.7%）以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎が 13.3%（4/30 名，10.5/100 人年），水分過負荷が 10.0%（3/30 名，7.2/100 人年），狭心症が 6.7%（2/30 名，4.7/100 人年），菌血症が 6.7%（2/30 名，4.6/100 人年），医療機器関連感染が 6.7%（2/30 名，4.6/100 人年），胃腸出血が 6.7%（2/30 名，4.6/100 人年），肺水腫が 6.7%（2/30 名，4.6/100 人年）及び骨髄炎が 6.7%（2/30 名，4.5/100 人年）であった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，低カルシウム血症が 1/30 名（3.3%）に認められた．投与中止に至った有害事象は 3/30 名（10.0%）に認められ，その内訳は，遠隔転移を伴う悪性黒色腫が 1/30 名（3.3%），不整脈が 1/30 名（3.3%），貧血，白血球増加症及び慢性骨髄性白血病が 1/30 名（3.3%）（同一被験者に発現）であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された．［2.7.6.13］

20120330 試験での重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-37 に示した．20120331 試験での死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-38 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-39 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-40 に示した．20120334 試験での死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-41 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-42 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-43 に示した．

3)　血液透析下の末期腎不全患者を対象とした臨床試験

(1)　海外第 I 相マスバランス試験（20130147 試験）

20130147 試験では，血液透析下の末期腎不全患者を対象に，ONO-5163（[^{14}C]ONO-5163）を 10 mg の用量で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討した．有害事象は 83.3%（5/6 名）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33.3%（2/6 名）に認められ，その内訳は，便秘が 2 名［いずれも有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 1,

軽度］及び放屁が 1 名（CTCAE Grade 1，軽度）であった．有害事象の程度は，高度の肺炎（重篤な有害事象，CTCAE Grade 3）が 1 名に認められたが，それ以外はいずれも軽度であった．治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は，肺炎が 1 名に認められたが，治験薬との因果関係は否定された．有害事象又はその他の理由により治験を中止した被験者は認められなかった．［2.7.6.4］

20130147 試験での重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-44 に示した．

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

各試験における，ONO-5163 又はシナカルセトとの因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 に示し，それ以外の重篤な有害事象の詳細はモジュール 5 の各試験の総括報告書に示した．

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

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

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，ONO-5163 群では血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少が各 3.8%（3/78 名）であり，プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.2-2）．臨床検査（MedDRA SOC）に分類される副作用は，ONO-5163 群では補正カルシウム減少が 3/78 名（3.8%）及び血中カルシウム減少が 2/78 名（2.6%）に認められたが，プラセボ群で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 14.3.1-10］．

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-1 に示した．

血清 cCa 濃度（治療期中の最低値，透析前の時点を対象，以下同様）が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は，両群ともにいなかった．血清 cCa 濃度が 7.5，8.0 及び 8.4 mg/dL 未満となった被験者は，ONO-5163 群ではそれぞれ 14/78 名（17.9%），46/78 名（59.0%）及び 68/78 名（87.2%）であり，プラセボ群ではそれぞれ 0/77 名（0.0%），4/77 名（5.2%）及び 11/77 名（14.3%）であった．

表 2.7.4.3-1　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-5163	プラセボ
分類		n / N　(%)	n / N　(%)
血清cCa濃度（mg/dL）			
<7.0		0 / 78 (　0.0)	0 / 77 (　0.0)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]		
	治験薬の減量[a)]		
	治験薬の休薬[a)]		
<7.5		14 / 78 (17.9)	0 / 77 (　0.0)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	13 / 14 (92.9)	
	治験薬の減量[a)]	2 / 14 (14.3)	
	治験薬の休薬[a)]	13 / 14 (92.9)	
<8.0		46 / 78 (59.0)	4 / 77 (　5.2)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	36 / 46 (78.3)	2 / 4 (50.0)
	治験薬の減量[a)]	10 / 46 (21.7)	0 / 4 (　0.0)
	治験薬の休薬[a)]	14 / 46 (30.4)	0 / 4 (　0.0)
<8.4		68 / 78 (87.2)	11 / 77 (14.3)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	45 / 68 (66.2)	3 / 11 (27.3)
	治験薬の減量[a)]	12 / 68 (17.6)	0 / 11 (　0.0)
	治験薬の休薬[a)]	14 / 68 (20.6)	0 / 11 (　0.0)

a）各層に該当する被験者を対象とする．
cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.4-3］

2.7.4.3.2　　海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 63.8%（321/503 名），プラセボ群 10.1%（52/513 名）］であり，プラセボ群よりも ONO-5163 群で発現率が数値上，高かった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.12］

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-2 に示した．

ベースライン後の血清 Ca 濃度（治療期中の最低値）が 7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合［ONO-5163 群 7.6%（38/499 名），プラセボ群 3.1%（16/511 名），以下同順］，7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合［27.1%（135/499 名），5.5%（28/511 名）］及び 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合［78.6%（392/499 名），19.4%（99/511 名）］は，いずれもプラセボ群よりも ONO-5163 群で数値上，高かった．

表 2.7.4.3-2　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合［海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Total placebo-controlled studies	
	Placebo (N = 513) n/Y s c	AMG 416 (N = 503) n/Y s c
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	511	499
cCa < 7.0 mg/dL	16/264.0, 6.1, 3.1	38/254.4, 14.9, 7.6
cCa < 7.5 mg/dL	28/259.2, 10.8, 5.5	135/221.0, 61.1, 27.1
cCa < 8.3 mg/dL	99/232.3, 42.6, 19.4	392/101.2, 387.4, 78.6

Page 1 of 1

This pool includes data from the two placebo-controlled studies 20120229 and 20120230.
N = The number of subjects in safety analysis set.
n = Subject incidence
Y = Total Subject-year Exposure for patients with ≥ 1 post-baseline cCa value and is calculated as date of the first event of low calcium or date of the last cCa value if the subject experienced no low calcium event - date of Day 1 + 1, summed over all subjects(N1) (yrs).
s = Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100* n/Y.
c = Crude subject incidence rate = 100*n/N1.

AMG 416 = ONO-5163 ; cCa = corrected calcium
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.5］

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

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 68.9%（233/338 名），シナカルセト群 59.8%（204/341 名）］であり，シナカルセト群よりも ONO-5163 群で発現率が数値上，高かった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.13］

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-3 に示した．

ベースライン後の血清 Ca 濃度（治療期中の最低値）が 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合［ONO-5163 群 82.7%（278/336 名），シナカルセト群 72.7%（245/337 名），以下同順］は，シナカルセト群よりも ONO-5163 群で数値上，高かったものの，7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合［8.6%（29/336 名），9.5%（32/337 名）］及び 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合［26.5%（89/336 名），26.7%（90/337 名）］は投与群間で同程度であった［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.6］．

表 2.7.4.3-3　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（20120360 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Total placebo-controlled studies		20120360	
	Placebo (N = 513) n/Y s c	AMG 416 (N = 503) n/Y s c	Cinacalcet (N = 341) n/Y s c	AMG 416 (N = 338) n/Y s c
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	511	499	337	336
cCa < 7.0 mg/dL	16/264.0, 6.1, 3.1	38/254.4, 14.9, 7.6	32/172.4, 18.6, 9.5	29/166.3, 17.4, 8.6
cCa < 7.5 mg/dL	28/259.2, 10.8, 5.5	135/221.0, 61.1, 27.1	90/152.7, 58.9, 26.7	89/145.7, 61.1, 26.5
cCa < 8.3 mg/dL	99/232.3, 42.6, 19.4	392/101.2, 387.4, 78.6	245/81.6, 300.3, 72.7	278/65.1, 427.2, 82.7

Page 1 of 1

Total placebo-controlled studies: Studies 20120229 and 20120230.
N = The number of subjects in safety analysis set.
n = Subject incidence
Y = Total Subject-year Exposure for patients with ≥ 1 post-baseline cCa value and is calculated as date of the first event of low calcium or date of the last cCa value if the subject experienced no low calcium event - date of Day 1 + 1, summed over all subjects(N1) (yrs).
s = Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100* n/Y.
c = Crude subject incidence rate = 100*n/N1.

AMG 416 = ONO-5163；cCa = corrected calcium
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.6］

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

発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，補正カルシウム減少が 10.0%（19/190 名），血中カルシウム減少が 8.4%（16/190 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2.1%（4/190 名）であった（表 2.7.4.2-27）．臨床検査（MedDRA SOC）に分類される副作用は，補正カルシウム減少が 9.5%（18/190 名），血中カルシウム減少が 8.4%（16/190 名），尿量減少が 1.1%（2/190 名），心電図 ST 部分下降が 0.5%（1/190 名）であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-8］．

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-4 に示した．

血清 cCa 濃度（治療期中の最低値，透析前の時点を対象）が 7.0，7.5，8.0 及び 8.4 mg/dL 未満となった被験者は，それぞれ 2/190 名（1.1%），41/190 名（21.6%），127/190 名（66.8%）及び 164/190 名（86.3%）であった．

表 2.7.4.3-4　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		ONO-5163
分類		n / N　(%)
血清cCa濃度（mg/dL）		
<7.0		2 / 190 (　1.1)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	1 / 2 (50.0)
	治験薬の減量[a)]	1 / 2 (50.0)
	治験薬の休薬[a)]	2 / 2 (100.0)
<7.5		41 / 190 (21.6)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	29 / 41 (70.7)
	治験薬の減量[a)]	24 / 41 (58.5)
	治験薬の休薬[a)]	40 / 41 (97.6)
<8.0		127 / 190 (66.8)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	78 / 127 (61.4)
	治験薬の減量[a)]	79 / 127 (62.2)
	治験薬の休薬[a)]	46 / 127 (36.2)
<8.4		164 / 190 (86.3)
	カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	105 / 164 (64.0)
	治験薬の減量[a)]	94 / 164 (57.3)
	治験薬の休薬[a)]	50 / 164 (30.5)

a）各層に該当する被験者を対象とする．
「カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量」「治験薬の減量」「治験薬の休薬」について、1被験者が複数のカテゴリに該当する場合がある．

cCa = corrected calcium
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.4-3］

2.7.4.3.5　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少が 43.3%（385/890 名，69.1/100 人年）及び血中カルシウム増加が 2.8%（25/890 名，3.0/100 人年）であった．［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 14-6.4］

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-5 に示した.

ベースライン後の血清 cCa 濃度（治療期中の最低値）が 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 52.1%（464/890 名），7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満となった被験者の割合は 14.7%（131/890 名），7.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は 6.4%（57/890 名）であった.

表 2.7.4.3-5　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（20120231 試験）

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 383)	Etelcalcetide (N = 384)	Etelcalcetide (N = 123)	Etelcalcetide (N = 890)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa measurement	383	384	123	890
Subjects with lowest cCa < 7.0 mg/dL	26 (6.8)	26 (6.8)	5 (4.1)	57 (6.4)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.0 and < 7.5 mg/dL	75 (19.6)	44 (11.5)	12 (9.8)	131 (14.7)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.5 and < 8.3 mg/dL	218 (56.9)	185 (48.2)	61 (49.6)	464 (52.1)

cCa = corrected calcium; N = number of subjects
Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of IP
Categories are mutually exclusive. The lowest cCa value of each subject was used.
Etelcalcetide = ONO-5163 ; IP = investigational product
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-7］

2.7.4.3.6　　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少が 8.6%（46/538 名，39.5/100 人年）であった．［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 14-6.2］

血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-6 に示した.

本試験の治験薬投与開始後 6 カ月までに，血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満（又は血清イオン化 Ca 濃度が 1.038 mmol/L 未満）（治療期中の最低値，以下同様）となった被験者は 191/481 名（39.7%），血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満（又は血清イオン化 Ca 濃度が 0.938 mmol/L 未満）となった被験者は 12/481 名（2.5%）であった.

表 2.7.4.3-6　血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度における層別の被験者割合（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N=206)	AMG 416 (N=193)	AMG 416 (N=139)	Total (N=538)
Number of subjects with corrected calcium or ionized calcium data after Analysis Day 1 until month 6 – N1	195	185	101	481
Corrected calcium < 7.0 mg/dL (or ionized calcium < 0.875 mmol/L) - n (%)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
95% CI (%)	(0.1, 3.7)	(0.0, 2.0)	(0.0, 3.6)	(0.1, 1.5)
Corrected calcium < 7.5 mg/dL (or ionized calcium < 0.938 mmol/L) - n (%)	8 (4.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	12 (2.5)
95% CI (%)	(1.8, 7.9)	(0.6, 5.4)	(0.0, 3.6)	(1.3, 4.3)
Corrected calcium < 8.0 mg/dL (or ionized calcium < 1.000 mmol/L) - n (%)	46 (23.6)	42 (22.7)	16 (15.8)	104 (21.6)
95% CI (%)	(17.8, 30.2)	(16.9, 29.4)	(9.3, 24.4)	(18.0, 25.6)
Corrected calcium < 8.3 mg/dL (or ionized calcium < 1.038 mmol/L) - n (%)	83 (42.6)	72 (38.9)	36 (35.6)	191 (39.7)
95% CI (%)	(35.5, 49.8)	(31.9, 46.3)	(26.4, 45.8)	(35.3, 44.2)

Full analysis set: subjects who received at least 1 dose of AMG 416.
The lowest corrected calcium or ionized calcium value of each subject was used. One subject could fall into multiple low calcium categories.
Percentages are based on N1. 95% CI is Clopper-Pearson (exact) confidence interval.

AMG 416 = ONO-5163 ; CI = confidence interval

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-5］

2.7.4.3.7 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）

発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少が 31.0%（400/1289 名，60.9/100 人年）であった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.37］

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-7 に示した．

「海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）」の開始後 6 カ月までに，血清 cCa 濃度（治療期中の最低値，以下同様）が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は 43/1270 名（3.4%，9.3/100 人年），7.5 mg/dL 未満となった被験者は 158/1270 名（12.4%，36.2/100 人年），8.3 mg/dL 未満となった被験者は 710/1270 名（55.9%，251.0/100 人年）であった．開始後 12 カ月までに，血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は 53/1270 名（4.2%，7.3/100 人年），7.5 mg/dL 未満となった被験者は 191/1270 名（15.0%，28.8/100 人年），8.3 mg/dL 未満となった被験者は 784/1270 名（61.7%，211.1/100 人年）であった．開始後 18 カ月までに，血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は 54/1270 名（4.3%，7.1/100 人年），7.5 mg/dL 未満となった被験者は 193/1270 名（15.2%，28.1/100 人年），8.3 mg/dL 未満となった被験者は 792/1270 名（62.4%，210.1/100 人年）であった．これらの結果から，血清 Ca 濃度低下の発現頻度の推移は比較的一定であることが示された．

表 2.7.4.3-7　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合［海外第Ⅲ相長期継続投与試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Placebo in Parent Studies	Cinacalcet in Parent Study	AMG 416 in controlled Parent Studies	AMG 416 in single arm parent study	Total
	AMG 416 (N = 383) n/Y s c	AMG 416 (N = 206) n/Y s c	AMG 416 (N = 577) n/Y s c	AMG 416 (N = 123) n/Y s c	AMG 416 (N = 1289) n/Y s c
Up to 6 months					
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	383	195	569	123	1270
cCa < 7.0 mg/dL	19/159.5, 11.9, 5.0	2/46.8, 4.3, 1.0	18/204.6, 8.8, 3.2	4/50.8, 7.9, 3.3	43/461.7, 9.3, 3.4
cCa < 7.5 mg/dL	79/144.0, 54.8, 20.6	8/46.4, 17.3, 4.1	61/196.1, 31.1, 10.7	10/49.4, 20.3, 8.1	158/435.9, 36.2, 12.4
cCa < 8.3 mg/dL	292/71.4, 408.9, 76.2	82/36.3, 226.0, 42.1	277/139.6, 198.5, 48.7	59/35.6, 165.9, 48.0	710/282.8, 251.0, 55.9
Up to 12 months					
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	383	195	569	123	1270
cCa < 7.0 mg/dL	25/269.8, 9.3, 6.5	2/48.1, 4.2, 1.0	22/318.9, 6.9, 3.9	4/91.2, 4.4, 3.3	53/728.0, 7.3, 4.2
cCa < 7.5 mg/dL	99/231.5, 42.8, 25.8	8/47.7, 16.8, 4.1	69/297.9, 23.2, 12.1	15/86.7, 17.3, 12.2	191/663.7, 28.8, 15.0
cCa < 8.3 mg/dL	313/93.0, 336.5, 81.7	82/36.8, 222.9, 42.1	311/187.5, 165.9, 54.7	78/54.1, 144.1, 63.4	784/371.4, 211.1, 61.7
Up to 18 months					
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	383	195	569	123	1270
cCa < 7.0 mg/dL	25/282.3, 8.9, 6.5	2/48.1, 4.2, 1.0	22/331.3, 6.6, 3.9	5/94.4, 5.3, 4.1	54/756.1, 7.1, 4.3
cCa < 7.5 mg/dL	99/241.1, 41.1, 25.8	8/47.7, 16.8, 4.1	69/308.9, 22.3, 12.1	17/89.4, 19.0, 13.8	193/687.0, 28.1, 15.2
cCa < 8.3 mg/dL	317/94.2, 336.7, 82.8	82/36.8, 222.9, 42.1	315/191.0, 164.9, 55.4	78/55.1, 141.7, 63.4	792/377.0, 210.1, 62.4

Placebo in parent studies: 20120229 and 20120230. Cinacalcet in parent study: 20120360.
AMG 416 in controlled parent studies: 20120229, 20120230 and 20120360. AMG 416 in single-arm parent study: 20120359.
This pool only includes data from Phase 3 OLE studies 20120231 and 20130213.
N = The number of subjects in safety analysis set.
n = Subject incidence
Y = Total Subject-year Exposure for patients with ≥ 1 post-baseline cCa value and is calculated as date of the first event of low calcium or date of the last cCa value if the subject experienced no low calcium event - date of Day 1 + 1, summed over all subjects(N1) (yrs).
s = Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100* n/Y.
c = Crude subject incidence rate = 100*n/N1.

AMG 416 = ONO-5163 ; cCa = corrected calcium ; OLE = open-label extension

出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.8 改変］

2.7.4.3.8 海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）

発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少が 68.8%（579/841 名，176.6/100 人年），血中カルシウム増加が 2.5%（21/841 名，2.5/100 人年），血中副甲状腺ホルモン減少が 2.1%（18/841 名，2.1/100 人年）であった．［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 6.38］

血清 cCa 濃度における層別の被験者割合を表 2.7.4.3-8 に示した．

親試験の開始後 6 カ月までに，血清 cCa 濃度（治療期中の最低値，以下同様）が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は 66/835 名（7.9%，18.3/100 人年），7.5 mg/dL 未満となった被験者は 221/835 名（26.5%，69.2/100 人年），8.3 mg/dL 未満となった被験者は 670/835 名（80.2%，431.2/100 人年）であった．開始後 12 カ月までに，血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は 80/835 名（9.6%，14.0/100 人年），7.5 mg/dL 未満となった被験者は 251/835 名（30.1%，52.4/100 人年），8.3 mg/dL 未満となった被験者は 686/835 名（82.2%，363.4/100 人年）であった．開始後 18 カ月までに，血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は 86/835 名（10.3%，12.0/100 人年），7.5 mg/dL 未満となった被験者は 264/835 名（31.6%，45.0/100 人年），8.3 mg/dL 未満となった被験者は 697/835 名（83.5%，337.2/100 人年）であった．これらの結果から，血清 Ca 濃度低下の発現頻度の推移は比較的一定であることが示された．

表 2.7.4.3-8 血清 cCa 濃度における層別の被験者割合［海外第Ⅲ相プラセボ又はシナカルセト対照試験及び継続試験（併合成績）］

解析対象集団：Safety Analysis Set

	Parent studies		
	Parent study 20120360	20120229 + 20120230	Total
	AMG 416 (N = 338) n/Y s c	AMG 416 (N = 503) n/Y s c	AMG 416 (N = 841) n/Y s c
Up to 6 months			
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	336	499	835
cCa < 7.0 mg/dL	28/142.3, 19.7, 8.3	38/217.7, 17.5, 7.6	66/360.0, 18.3, 7.9
cCa < 7.5 mg/dL	89/127.0, 69.3, 26.2	133/192.4, 69.1, 26.7	221/319.3, 69.2, 26.5
cCa < 8.3 mg/dL	278/61.7, 450.2, 82.7	392/93.6, 418.7, 78.6	670/155.4, 431.2, 80.2
Up to 12 months			
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	336	499	835
cCa < 7.0 mg/dL	29/208.5, 13.9, 8.6	51/361.2, 14.1, 10.2	80/569.7, 14.0, 9.6
cCa < 7.5 mg/dL	91/178.7, 50.9, 27.1	160/300.7, 53.2, 32.1	251/479.4, 52.4, 30.1
cCa < 8.3 mg/dL	278/69.6, 399.4, 82.7	408/119.2, 342.4, 81.8	686/188.8, 363.4, 82.2
Up to 18 months			
Subjects with ≥ 1 post-baseline cCa value - N1	336	499	835
cCa < 7.0 mg/dL	29/213.0, 13.6, 8.6	57/506.2, 11.3, 11.4	86/719.2, 12.0, 10.3
cCa < 7.5 mg/dL	91/182.6, 49.8, 27.1	173/404.4, 42.8, 34.7	264/587.0, 45.0, 31.6
cCa < 8.3 mg/dL	278/69.9, 397.4, 82.7	419/136.7, 306.4, 84.0	697/206.7, 337.2, 83.5

This pool includes data from the phase 3 controlled parent studies and the subsequent OLE studies (20120231 and 20130213) from start of parent study until the end or pre-specified cutoff date of OLE study, in subjects randomized to AMG 416 in the parent studies.

N = The number of subjects in safety analysis set.
n = Subject incidence
Y = Total Subject-year Exposure for patients with ≥ 1 post-baseline cCa value and is calculated as date of the first event of low calcium or date of the last cCa value if the subject experienced no low calcium event - date of Day 1 + 1, summed over all subjects(N1) (yrs).
s = Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100* n/Y.
c = Crude subject incidence rate = 100*n/N1.

AMG 416 = ONO-5163 ; cCa = corrected calcium ; OLE = open-label extension
出典［5.3.5.3-2（Integrated Summary of Safety）Table 7.9 改変］

2.7.4.3.9 海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験）

発現率が 2%以上の臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，血中カルシウム減少が 3.4%（5/148 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.4］

20120359 試験では，主要評価項目として「治療期の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合」，副次評価項目として「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」を設定した．

治療期の血清 cCa 濃度低値となった患者の割合を表 2.7.4.3-9 に示した．

治療期の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は 1/147 名（0.7%［95%信頼区間：0.0%，3.7%］）であった．血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった被験者は 23/147 名（15.6%［95%信頼区間：10.2%，22.5%］）であった．ベースライン後に血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者はいなかった．

Wash out 前のシナカルセトの 1 日用量（30 mg，60 mg，90 mg 以上）別では，治療期の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は，30 mg が 28.6%（18/63 名）［95%信頼区間：17.9%，41.3%］と最も高く，60 mg が 8.5%（4/47 名）［95%信頼区間：2.4%，20.4%］，90 mg 以上が 2.9%（1/35 名）［95%信頼区間：0.1%，14.9%］であった．

表 2.7.4.3-9　治療期の血清 cCa 濃度低値となった被験者の割合（20120359 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416			
cCa Category	Pre-washout cinacalcet dose 30 mg (n = 63) n (%)	Pre-washout cinacalcet dose 60 mg (n = 47) n (%)	Pre-washout cinacalcet dose ≥90 mg (n = 35) n (%)	Total (N = 147) n (%)
cCa < 7.5 mg/dL	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
95% CI (%)	(0.0, 5.7)	(0.1, 11.3)	(0.0, 10.0)	(0.0, 3.7)
cCa < 8.3 mg/dL	18 (28.6)	4 (8.5)	1 (2.9)	23 (15.6)
95% CI (%)	(17.9, 41.3)	(2.4, 20.4)	(0.1, 14.9)	(10.2, 22.5)

cCa = albumin corrected calcium; CI = confidence interval
Note: Two subjects with pre-washout cinacalcet doses that averaged < 30 mg daily were included in the overall full analysis set ('Total' column) but excluded from the pre-washout 30 mg cinacalcet dose group.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-1］

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数，体重及び 12 誘導心電図について評価した．「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」では，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数及び心電図について評価した．なお，体重については，「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」を構成する個々の臨床試験（20120229 試験，20120230 試験）では評価したが，併合解析を実施しなかったため，個々の臨床試験成績を示した．20120360 試験及び 20120231 試験では，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）及び体重について評価した．20130213 試験では，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数及び体重について評価した．

2.7.4.4.1 バイタルサイン

個々の被験者のバイタルサインの異常変動は有害事象として集計し，その結果を 2.7.4.2 有害事象に示した．

2.7.4.4.1.1 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数

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

バイタルサインの推移を表 2.7.4.7-45 に示した．

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

2) 海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の推移をそれぞれ表 2.7.4.7-46，表 2.7.4.7-47 及び表 2.7.4.7-48 に示した．

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった．

3) 海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

収縮期血圧及び拡張期血圧の推移をそれぞれ表 2.7.4.7-49 及び表 2.7.4.7-50 に示した．

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，ONO-5163 群とシナカルセト群で同程度であった．

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

バイタルサインの推移を表 2.7.4.7-51 に示した．

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

5) 海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

収縮期血圧及び拡張期血圧の推移をそれぞれ表 2.7.4.7-52 及び表 2.7.4.7-53 に示した．

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められなかった．

6)　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の推移をそれぞれ表 2.7.4.7-54，表 2.7.4.7-55 及び表 2.7.4.7-56 に示した．

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数は，初回測定値と比較して大きな変動は認められなかった．

2.7.4.4.1.2　体重

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

体重の推移を表 2.7.4.7-57 に示した．

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

2)　海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（20120229 試験，20120230 試験）

20120229 試験及び 20120230 試験の体重の推移をそれぞれ表 2.7.4.7-58 及び表 2.7.4.7-59 に示した．

20120229 試験及び 20120230 試験のいずれでも，体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，ONO-5163 群とプラセボ群で同程度であった．

3)　海外第Ⅲ相シナカルセト対照試験（20120360 試験）

体重の推移を表 2.7.4.7-60 に示した．

体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，ONO-5163 群とシナカルセト群で同程度であった．

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

体重の推移を表 2.7.4.7-61 に示した．

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

5)　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120231 試験）

体重の推移を表 2.7.4.7-62 に示した．

体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められなかった．

6)　海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）

体重の推移を表 2.7.4.7-63 に示した.

体重は，初回測定値と比較して大きな変動は認められなかった.

2.7.4.4.2　心電図

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

QT 間隔，QTcB，QTcF の分布を表 2.7.4.7-64 に示した.

治験薬投与開始 29，57 及び 85 日目透析前の QTcB の実測値が 500 ms 超の被験者の割合は，ONO-5163 群でそれぞれ 2.9%（2/69 名），3.1%（2/64 名）及び 2.9%（2/70 名），プラセボ群で 2.9%（2/69 名），3.2%（2/63 名）及び 1.6%（1/62 名）と，両群に大きな違いはなかった．治験薬投与開始 29，57 及び 85 日目透析前の QTcF の実測値が 500 ms 超の被験者は両群ともに認められなかった.

治験薬投与開始 29，57 及び 85 日目透析前の QTcF の治験薬投与開始 1 日目からの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者の割合は ONO-5163 群でそれぞれ 7.8%（5/64 名），13.1%（8/61 名）及び 7.7%（5/65 名），プラセボ群でそれぞれ 0.0%（0/66 名），1.6%（1/63 名）及び 4.9%（3/61 名）であり，プラセボ群よりも ONO-5163 群で数値上，高かったが，60 ms 超の被験者は両群ともに認められなかった．QTcB の変化量についても QTcF と同様の結果であった.

ONO-5163 群及びプラセボ群で 30 ms 超の QTcB 又は QTcF の延長が認められたが，有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった.

QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連を図 2.7.4.7-1（QTcB 透析前），図 2.7.4.7-2（QTcB 透析後），図 2.7.4.7-3（QTcF 透析前）及び図 2.7.4.7-4（QTcF 透析後）に示した.

ONO-5163 群及びプラセボ群の QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連について Pearson の積率相関係数（r）から検討した結果，いずれの投与群でも透析前の QTcB と血清 cCa 濃度（ONO-5163 群 r=-0.3105，プラセボ群 r=-0.2129，以下同順），透析前の QTcF と血清 cCa 濃度（r=-0.3617，r=-0.2095）には弱い逆相関関係が示され，血清 Ca 濃度の低下に起因し，QTcB 又は QTcF の延長が認められたものと考えられた．一方，透析後の QTcB と血清 cCa 濃度（r=-0.0503，r=0.0988），透析後の QTcF と血清 cCa 濃度（r=-0.1799，r=0.0254）との相関関係は認められなかった.

2)　海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）

QTcF の分布を表 2.7.4.7-65 に，QTcB の分布を表 2.7.4.7-66 に示した.

ベースライン後の透析前 QTcF の実測値の最大値について，450 ms 超 480 ms 以下の被験者の割合［ONO-5163 群 28.4%（143/503 名），プラセボ群 18.7%（96/513 名），以下同順］，480 ms 超 500 ms 以下の被験者の割合［7.2%（36/503 名），5.5%（28/513 名）］及び 500 ms 超の被験者の割合［4.8%（24/503 名），1.9%（10/513 名）］は，プラセボ群よりも ONO-5163 群で数値上，高かった．透析前の QTcF のベースラインからの最大変化量について，30 ms 超 60 ms 以下の被験者の割合［19.7%（99/503 名），5.7%（29/513 名）］及び 60 ms 超の被験者の割合［1.2%（6/503 名），0.0%（0/513 名）］も，プラセボ群よりも ONO-5163 群で数値上，高かった．QTcB についても QTcF と同様の結果であった．

ONO-5163 群及びプラセボ群の透析前 QTcF のベースラインからの変化量と血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量の関連について検討した結果，逆相関関係が示され，血清 Ca 濃度の低下に起因し，QTcF の延長が認められたものと考えられた．QTcB についても QTcF と同様の結果であった．［5.3.5.3-4（Summary of Electrocardiographic Evaluations for AMG 416）Figure 5 及び Figure 1.13］

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

QT 間隔，QTcB，QTcF の分布を表 2.7.4.7-67 に示した．

治験薬投与開始後の各時点（治験薬投与開始 29，57，85，141，197，253，309 及び 365 日目透析前）の QTcB 又は QTcF の実測値が 500 ms 超の被験者は認められなかった．

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

有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-8］

QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連を図 2.7.4.7-5（QTcB 透析前）及び図 2.7.4.7-6（QTcF 透析前）に示した．

QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連について Pearson の積率相関係数（r）から検討した結果，透析前の QTcB と血清 cCa 濃度（r=-0.3015），透析前の QTcF と血清 cCa 濃度（r=-0.3408）には弱い逆相関関係が示され，血清 Ca 濃度の低下に起因し，QTcB 又は QTcF の延長が認められたものと考えられた．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因及び外因性要因

国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）の有害事象及び副作用の発現率に対して，層別因子によるサブグループ解析を行った．また，上部消化管障害，下部消化管障害，症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象についても，同様に解析を行った．両試験で解析に用いた層別因子は，人口統計学的変数（性別，年齢など），患者特性（透析歴など），有効性評価項目の基準値（血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度など），併用薬（リン吸着剤，カルシウム製剤，活性型ビタミン D 製剤），治験薬の用量に関する項目及び抗 ONO-5163 抗体の発現状況とした．ONO-5163-[redacted] 試験でのサブグループ解析の結果を表 2.7.4.7-68～表 2.7.4.7-71 に，ONO-5163-[redacted] 試験でのサブグループ解析の結果を表 2.7.4.7-72～表 2.7.4.7-75 に示した．

サブグループ解析の結果の概要を以下に記述した．

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

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

また，層別因子のうち性別，年齢，透析歴，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度及びスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度によるサブグループ解析の結果を 2.7.4.5.1.1～2.7.4.5.1.5 に記述した．

2.7.4.5.1.1 性別

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の有害事象及び副作用発現率に対する性別によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-1 に示した.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，性別のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった．また，性別のいずれのサブグループでも，ONO-5163 群とプラセボ群の間で発現率に大きな違いは認められなかった.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，性別のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-1 有害事象及び副作用発現率に対する性別によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

		ONO-5163-[redacted]		ONO-5163-[redacted]
		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
項目	性別	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
有害事象	男	31 / 48 (64.6)	39 / 52 (75.0)	117 / 122 (95.9)
	女	20 / 30 (66.7)	17 / 25 (68.0)	67 / 68 (98.5)
副作用	男	8 / 48 (16.7)	3 / 52 (5.8)	27 / 122 (22.1)
	女	7 / 30 (23.3)	0 / 25 (0.0)	26 / 68 (38.2)
上部消化管障害に関する有害事象	男	2 / 48 (4.2)	2 / 52 (3.8)	29 / 122 (23.8)
	女	7 / 30 (23.3)	4 / 25 (16.0)	27 / 68 (39.7)
上部消化管障害に関する副作用	男	2 / 48 (4.2)	0 / 52 (0.0)	2 / 122 (1.6)
	女	3 / 30 (10.0)	0 / 25 (0.0)	3 / 68 (4.4)
下部消化管障害に関する有害事象	男	5 / 48 (10.4)	6 / 52 (11.5)	43 / 122 (35.2)
	女	2 / 30 (6.7)	6 / 25 (24.0)	27 / 68 (39.7)
下部消化管障害に関する副作用	男	1 / 48 (2.1)	0 / 52 (0.0)	2 / 122 (1.6)
	女	0 / 30 (0.0)	0 / 25 (0.0)	4 / 68 (5.9)
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	男	3 / 48 (6.3)	4 / 52 (7.7)	29 / 122 (23.8)
	女	5 / 30 (16.7)	1 / 25 (4.0)	24 / 68 (35.3)
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用	男	2 / 48 (4.2)	0 / 52 (0.0)	22 / 122 (18.0)
	女	4 / 30 (13.3)	0 / 25 (0.0)	15 / 68 (22.1)

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4 改変］

2.7.4.5.1.2 年齢

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の有害事象及び副作用発現率に対する年齢によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-2 に示した.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，年齢のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった．また，年齢のいずれのサブグループでも，ONO-5163 群とプラセボ群の間で発現率に大きな違いは認められなかった.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，年齢のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-2 有害事象及び副作用発現率に対する年齢によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

		ONO-5163-[redacted]		ONO-5163-[redacted]
		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163
項目	年齢（歳）	n / N （%）	n / N （%）	n / N （%）
有害事象	<=64	27 / 42 (64.3)	33 / 43 (76.7)	116 / 121 (95.9)
	>=65	24 / 36 (66.7)	23 / 34 (67.6)	68 / 69 (98.6)
副作用	<=64	9 / 42 (21.4)	0 / 43 (0.0)	34 / 121 (28.1)
	>=65	6 / 36 (16.7)	3 / 34 (8.8)	19 / 69 (27.5)
上部消化管障害に関する有害事象	<=64	3 / 42 (7.1)	2 / 43 (4.7)	29 / 121 (24.0)
	>=65	6 / 36 (16.7)	4 / 34 (11.8)	27 / 69 (39.1)
上部消化管障害に関する副作用	<=64	3 / 42 (7.1)	0 / 43 (0.0)	2 / 121 (1.7)
	>=65	2 / 36 (5.6)	0 / 34 (0.0)	3 / 69 (4.3)
下部消化管障害に関する有害事象	<=64	4 / 42 (9.5)	6 / 43 (14.0)	33 / 121 (27.3)
	>=65	3 / 36 (8.3)	6 / 34 (17.6)	37 / 69 (53.6)
下部消化管障害に関する副作用	<=64	1 / 42 (2.4)	0 / 43 (0.0)	3 / 121 (2.5)
	>=65	0 / 36 (0.0)	0 / 34 (0.0)	3 / 69 (4.3)
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	<=64	4 / 42 (9.5)	2 / 43 (4.7)	33 / 121 (27.3)
	>=65	4 / 36 (11.1)	3 / 34 (8.8)	20 / 69 (29.0)
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用	<=64	3 / 42 (7.1)	0 / 43 (0.0)	25 / 121 (20.7)
	>=65	3 / 36 (8.3)	0 / 34 (0.0)	12 / 69 (17.4)

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4 改変］

2.7.4.5.1.3 透析歴

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の有害事象及び副作用発現率に対する透析歴によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-3 に示した.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，透析歴のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった．また，透析歴のいずれのサブグループでも，ONO-5163 群とプラセボ群の間で発現率に大きな違いは認められなかった.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，透析歴のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-3 有害事象及び副作用発現率に対する透析歴によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	透析歴（年）	ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n/N（%）	ONO-5163-[redacted] プラセボ n/N（%）	ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n/N（%）
有害事象	<5	8 / 9 (88.9)	11 / 16 (68.8)	42 / 43 (97.7)
	5 - <10	13 / 22 (59.1)	12 / 17 (70.6)	52 / 52 (100.0)
	10 - <20	25 / 38 (65.8)	25 / 33 (75.8)	73 / 76 (96.1)
	>=20	5 / 9 (55.6)	8 / 11 (72.7)	17 / 19 (89.5)
副作用	<5	3 / 9 (33.3)	0 / 16 (0.0)	16 / 43 (37.2)
	5 - <10	5 / 22 (22.7)	1 / 17 (5.9)	17 / 52 (32.7)
	10 - <20	6 / 38 (15.8)	2 / 33 (6.1)	15 / 76 (19.7)
	>=20	1 / 9 (11.1)	0 / 11 (0.0)	5 / 19 (26.3)
上部消化管障害に関する有害事象	<5	2 / 9 (22.2)	1 / 16 (6.3)	14 / 43 (32.6)
	5 - <10	3 / 22 (13.6)	2 / 17 (11.8)	17 / 52 (32.7)
	10 - <20	4 / 38 (10.5)	3 / 33 (9.1)	19 / 76 (25.0)
	>=20	0 / 9 (0.0)	0 / 11 (0.0)	6 / 19 (31.6)
上部消化管障害に関する副作用	<5	1 / 9 (11.1)	0 / 16 (0.0)	3 / 43 (7.0)
	5 - <10	2 / 22 (9.1)	0 / 17 (0.0)	0 / 52 (0.0)
	10 - <20	2 / 38 (5.3)	0 / 33 (0.0)	1 / 76 (1.3)
	>=20	0 / 9 (0.0)	0 / 11 (0.0)	1 / 19 (5.3)
下部消化管障害に関する有害事象	<5	2 / 9 (22.2)	1 / 16 (6.3)	19 / 43 (44.2)
	5 - <10	1 / 22 (4.5)	4 / 17 (23.5)	18 / 52 (34.6)
	10 - <20	3 / 38 (7.9)	6 / 33 (18.2)	27 / 76 (35.5)
	>=20	1 / 9 (11.1)	1 / 11 (9.1)	6 / 19 (31.6)
下部消化管障害に関する副作用	<5	0 / 9 (0.0)	0 / 16 (0.0)	3 / 43 (7.0)
	5 - <10	0 / 22 (0.0)	0 / 17 (0.0)	0 / 52 (0.0)
	10 - <20	0 / 38 (0.0)	0 / 33 (0.0)	2 / 76 (2.6)
	>=20	1 / 9 (11.1)	0 / 11 (0.0)	1 / 19 (5.3)
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	<5	2 / 9 (22.2)	0 / 16 (0.0)	15 / 43 (34.9)
	5 - <10	3 / 22 (13.6)	2 / 17 (11.8)	17 / 52 (32.7)
	10 - <20	3 / 38 (7.9)	2 / 33 (6.1)	18 / 76 (23.7)
	>=20	0 / 9 (0.0)	1 / 11 (9.1)	3 / 19 (15.8)
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用	<5	2 / 9 (22.2)	0 / 16 (0.0)	13 / 43 (30.2)
	5 - <10	2 / 22 (9.1)	0 / 17 (0.0)	11 / 52 (21.2)
	10 - <20	2 / 38 (5.3)	0 / 33 (0.0)	11 / 76 (14.5)
	>=20	0 / 9 (0.0)	0 / 11 (0.0)	2 / 19 (10.5)

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4 改変］

2.7.4.5.1.4 スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の有害事象及び副作用発現率に対するスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-4 に示した.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった. また，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度のいずれのサブグループでも，ONO-5163 群とプラセボ群の間で発現率に大きな違いは認められなかった.

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-4　有害事象及び副作用発現率に対するスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（pg/mL）	ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n / N（%）	ONO-5163-[redacted] プラセボ n / N（%）	ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n / N（%）
有害事象	<300	—	—	41 / 41 (100.0)
	300 - <500	—	—	88 / 92 (95.7)
	<500	26 / 42 (61.9)	33 / 42 (78.6)	—
	500 - <700	15 / 23 (65.2)	16 / 23 (69.6)	35 / 37 (94.6)
	>=700	10 / 13 (76.9)	7 / 12 (58.3)	20 / 20 (100.0)
副作用	<300	—	—	10 / 41 (24.4)
	300 - <500	—	—	22 / 92 (23.9)
	<500	8 / 42 (19.0)	2 / 42 (4.8)	—
	500 - <700	5 / 23 (21.7)	1 / 23 (4.3)	10 / 37 (27.0)
	>=700	2 / 13 (15.4)	0 / 12 (0.0)	11 / 20 (55.0)
上部消化管障害に関する有害事象	<300	—	—	15 / 41 (36.6)
	300 - <500	—	—	27 / 92 (29.3)
	<500	6 / 42 (14.3)	2 / 42 (4.8)	—
	500 - <700	2 / 23 (8.7)	3 / 23 (13.0)	8 / 37 (21.6)
	>=700	1 / 13 (7.7)	1 / 12 (8.3)	6 / 20 (30.0)
上部消化管障害に関する副作用	<300	—	—	0 / 41 (0.0)
	300 - <500	—	—	3 / 92 (3.3)
	<500	3 / 42 (7.1)	0 / 42 (0.0)	—
	500 - <700	1 / 23 (4.3)	0 / 23 (0.0)	0 / 37 (0.0)
	>=700	1 / 13 (7.7)	0 / 12 (0.0)	2 / 20 (10.0)
下部消化管障害に関する有害事象	<300	—	—	15 / 41 (36.6)
	300 - <500	—	—	33 / 92 (35.9)
	<500	3 / 42 (7.1)	7 / 42 (16.7)	—
	500 - <700	4 / 23 (17.4)	4 / 23 (17.4)	15 / 37 (40.5)
	>=700	0 / 13 (0.0)	1 / 12 (8.3)	7 / 20 (35.0)
下部消化管障害に関する副作用	<300	—	—	0 / 41 (0.0)
	300 - <500	—	—	3 / 92 (3.3)
	<500	0 / 42 (0.0)	0 / 42 (0.0)	—
	500 - <700	1 / 23 (4.3)	0 / 23 (0.0)	1 / 37 (2.7)
	>=700	0 / 13 (0.0)	0 / 12 (0.0)	2 / 20 (10.0)
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	<300	—	—	12 / 41 (29.3)
	300 - <500	—	—	24 / 92 (26.1)
	<500	5 / 42 (11.9)	3 / 42 (7.1)	—
	500 - <700	3 / 23 (13.0)	2 / 23 (8.7)	9 / 37 (24.3)
	>=700	0 / 13 (0.0)	0 / 12 (0.0)	8 / 20 (40.0)
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用	<300	—	—	9 / 41 (22.0)
	300 - <500	—	—	15 / 92 (16.3)
	<500	5 / 42 (11.9)	0 / 42 (0.0)	—
	500 - <700	1 / 23 (4.3)	0 / 23 (0.0)	6 / 37 (16.2)
	>=700	0 / 13 (0.0)	0 / 12 (0.0)	7 / 20 (35.0)

— = 該当せず
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4 改変］

2.7.4.5.1.5 スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験の有害事象及び副作用発現率に対するスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-5 に示した．

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった．また，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度のいずれのサブグループでも，ONO-5163 群とプラセボ群の間で発現率に大きな違いは認められなかった．

ONO-5163-[redacted] 試験では，有害事象，上部消化管障害，下部消化管障害に関する有害事象，並びに症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象について，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度のサブグループで発現率が明らかに高い傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5-5 有害事象及び副作用発現率に対するスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度によるサブグループ解析（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度（mg/dL）	ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n/N（%）	ONO-5163-[redacted] プラセボ n/N（%）	ONO-5163-[redacted] ONO-5163 n/N（%）
有害事象	<=10.0	40 / 60 (66.7)	44 / 60 (73.3)	149 / 153 (97.4)
	>10.0	11 / 18 (61.1)	12 / 17 (70.6)	35 / 37 (94.6)
副作用	<=10.0	10 / 60 (16.7)	3 / 60 (5.0)	43 / 153 (28.1)
	>10.0	5 / 18 (27.8)	0 / 17 (0.0)	10 / 37 (27.0)
上部消化管障害に関する有害事象	<=10.0	5 / 60 (8.3)	2 / 60 (3.3)	48 / 153 (31.4)
	>10.0	4 / 18 (22.2)	4 / 17 (23.5)	8 / 37 (21.6)
上部消化管障害に関する副作用	<=10.0	1 / 60 (1.7)	0 / 60 (0.0)	5 / 153 (3.3)
	>10.0	4 / 18 (22.2)	0 / 17 (0.0)	0 / 37 (0.0)
下部消化管障害に関する有害事象	<=10.0	5 / 60 (8.3)	7 / 60 (11.7)	58 / 153 (37.9)
	>10.0	2 / 18 (11.1)	5 / 17 (29.4)	12 / 37 (32.4)
下部消化管障害に関する副作用	<=10.0	1 / 60 (1.7)	0 / 60 (0.0)	4 / 153 (2.6)
	>10.0	0 / 18 (0.0)	0 / 17 (0.0)	2 / 37 (5.4)
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	<=10.0	7 / 60 (11.7)	5 / 60 (8.3)	43 / 153 (28.1)
	>10.0	1 / 18 (5.6)	0 / 17 (0.0)	10 / 37 (27.0)
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用	<=10.0	5 / 60 (8.3)	0 / 60 (0.0)	30 / 153 (19.6)
	>10.0	1 / 18 (5.6)	0 / 17 (0.0)	7 / 37 (18.9)

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4，5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.9-1～表 14.3.9-4 改変］

2.7.4.5.2 薬物相互作用

ONO-5163 の主な生体内変換は，ONO-5163 の L-システイン部分と ONO-5163 の D-アミノ酸ペプチド骨格又は内在性チオール基含有物質（アルブミン，グルタチオンなど）との可逆的なジスルフィド交換反応である．非臨床試験において，ONO-5163 はチトクロム P450（CYP）などの代謝酵素による影響をほとんど受けず阻害作用も誘導作用もなかった．ONO-5163 は肝臓の一般的なトランスポーターの基質ではなく，阻害作用もなかった［2.6.4.7］．このことから，薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった．

CaSR 強制発現細胞を用いた非臨床試験（*in vitro* 試験）において ONO-5163 とシナカルセトを併用した結果，CaSR 作動活性に相加的作用が認められた［2.6.2.5.1］．このことから，ONO-5163 とシナカルセトの併用投与は，低カルシウム血症の発現リスクを増大させる可能性がある．なお，他の血清 Ca 低下作用薬との併用投与試験は実施しなかった．血清 Ca 低

下作用薬を服用している場合には，ONO-5163 との併用に注意して投与し，血清 Ca 濃度を定期的に測定することが必要と考えられる．

海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験）において，血液透析下の SHPT 患者を対象に，シナカルセト（固定用量）の 1 日 1 回経口投与から，7 日間の wash out 後に ONO-5163 5 mg の週 3 回，4 週間投与へ切り替えた被験者の安全性を評価した結果，治療期 4 週間の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は 1/147 名（0.7%）と少なく，低カルシウム血症は認められなかった．（2.7.4.2.1.3 第Ⅲ相試験［海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験）］1）及び 2.7.4.3.9 海外第Ⅲ相シナカルセトからの切替え試験（20120359 試験））

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における臨床情報は得られていない．

非臨床試験では，ONO-5163 はラットにおいて受胎能に影響せず，ラット及びウサギにおいて催奇形性や胚・胎児に対する直接的な影響を示さなかった．母動物において血清 Ca 濃度の低下に伴う振戦，体重及び摂餌量の減少が認められ，これに伴い生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中のラット出生児で一過性の体重増加抑制が認められ，妊娠期間のわずかな延長も認められた．一方，ラット出生児の性成熟，行動機能及び生殖機能に対する ONO-5163 の影響は認められなかった［2.6.6.6］．ラットを用いた非臨床試験において，ONO-5163 は胎盤を通過し［2.6.4.4.4］，乳汁中に分泌された［2.6.4.6.2］．

海外では，ONO-5163 が投与された妊娠例が 4 件報告されている（臨床試験以外を情報源とする報告を含む）．このうち，3 件は母性曝露，1 件は父性曝露であった．母性曝露の 3 件の転帰は，2 件が自然流産，1 件が選択的中絶であった．父性曝露の 1 件は転帰不明であった．なお，国内では，ONO-5163 が投与された妊娠例は報告されていない．また，国内及び海外のいずれでも，授乳中の被験者への ONO-5163 の投与は報告されていない．

以上，妊娠及び授乳時の使用における臨床情報が得られていないこと，並びに非臨床試験に関する知見から，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること，及び授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましいと考えられる．したがって，添付文書（案）の「使用上の注意」の〔6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与〕において注意喚起することとした．

2.7.4.5.4 過量投与

ONO-5163 の臨床開発段階で用いられた最大用量は，単回投与では 60 mg（20130139 試験），反復投与では 22.5 mg の週 3 回，透析終了時投与（20120334 試験）であった（いずれも血液透析下の SHPT 患者を対象とした海外試験）．国内試験で用いられた最大用量は，単回投与では 20 mg（ONO-5163-[redacted] 試験：単回投与パート），反復投与では 15 mg の週 3 回，透析終了時投与（ONO-5163-[redacted] 試験：漸増反復投与パート，ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）であった（いずれも血液透析下の SHPT 患者を対象とした臨床試験）．20130139 試験では，治験実施計画書に従って 4 名に 60 mg が投与され，概ね良好な忍容性が確認された［2/4 名（50%）で有害事象が認められ，死亡，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった］．ONO-5163-[redacted] 試験の単回投与パートでは，治験実施計画書に従って 4 名に 20 mg が投与され，良好な忍容性が確認された（4 名に有害事象は認められなかった）．ONO-5163 の過量投与は，症候性又は無症候性の血清 Ca 濃度低下を発現させると考えられる．ONO-5163 は血液透析により除去されるが，血液透析を過量投与の処置とした検討は行っていない．また，ONO-5163 は，血液中で血清アルブミンに可逆的に共有結合している．なお，これまでに ONO-5163 の過量投与は報告されていない．

2.7.4.5.5 薬物乱用

ONO-5163 は，CaSR 作動活性の作用機序から，依存症及び乱用の可能性は低いと考えられる．また，ONO-5163 は，医療従事者が透析回路の静脈側ルートより投与することによってのみ使用可能な薬剤である．

ONO-5163 は膜透過性が低く，トランスポーターの基質でもないため，血液脳関門を通過しにくいと考えられ，ラットにおける中枢組織への分布も低かった［2.6.4.3.1，2.6.4.4.1］．イヌを用いた安全性薬理試験［2.6.2.4.1］及びラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験［2.6.6.3］では振戦，痙攣又は嘔吐などの一般状態の変化が認められたが，いずれも顕著な血清 Ca 濃度の低下による二次的変化又は消化管に発現する CaSR への直接的な影響と考えられ，中枢神経系への直接的な影響は認められなかった．また，ラットを用いた出生前後試験［2.6.6.6.8］において，出生児の記憶及び学習を含む行動機能に対する影響は認められなかった．ONO-5163 は依存性を有する既存の化合物と構造が類似せず，ONO-5163 より中枢移行性の高い同種同効薬のシナカルセトにおいても依存性を示唆する変化は認められていない．また，ONO-5163 は，依存性に関連するオピオイド，ドーパミン，セロトニン，GABA 及びニコチン性アセチルコリン受容体やノルエピネフリントランスポーターを含む 34 種類の分子標的に対する親和性を示さなかった［2.6.2.3.2］．以上のことから，ONO-5163 は中

枢神経系に対して活性を示さないと考えられたため，ICH M3（R2）ガイダンス [6] に基づき依存性試験は実施していない．

国内及び海外の ONO-5163 の臨床試験では，薬物探索行動は認められなかった．国内第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験）及び「海外第Ⅲ相プラセボ対照試験（併合成績）」において，SOC が「神経系障害」の有害事象について検討した結果，ONO-5163 が中枢神経系に対する刺激又は鎮静作用に起因すると考えられる事象（多幸気分，高度の覚醒又は鎮静など）を誘発する傾向はなかった．

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 の離脱症状及び反跳現象の評価を目的とした試験は実施していない．血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P に対する ONO-5163 の投与終了の影響については，［2.7.3.5.2 投与終了の影響］に示した．

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ONO-5163 は，自動車運転若しくは機械操作に関する能力，又は精神機能の障害に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えられる．

2.7.4.6 市販後データ

ONO-5163 は国内，海外のいずれにおいても未承認であり，市販後データはない．

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
PT		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	78	77	78	77
全体		51 (65.4)	56 (72.7)	15 (19.2)	3 (3.9)
軽度		46 (59.0)	51 (66.2)	14 (17.9)	2 (2.6)
中等度		4 (5.1)	5 (6.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
高度		1 (1.3)			
血液およびリンパ系障害		1 (1.3)	1 (1.3)		
中等度		1 (1.3)	1 (1.3)		
出血性貧血		1 (1.3)	1 (1.3)		
中等度		1 (1.3)	1 (1.3)		
出血性素因			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
心臓障害		3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	
軽度		3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	
狭心症		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
大動脈弁狭窄			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
心房細動		1 (1.3)		1 (1.3)	
軽度		1 (1.3)		1 (1.3)	
心室性期外収縮		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-13］

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
耳および迷路障害	2 (2.6)			
軽度	2 (2.6)			
感音性難聴	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
回転性めまい	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
眼障害	3 (3.8)	3 (3.9)		
軽度	3 (3.8)	2 (2.6)		
中等度		1 (1.3)		
結膜出血		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)	1 (1.3)		
軽度	2 (2.6)	1 (1.3)		
複視		1 (1.3)		
中等度		1 (1.3)		
眼出血	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
胃腸障害	15 (19.2)	12 (15.6)	6 (7.7)	1 (1.3)
軽度	15 (19.2)	12 (15.6)	6 (7.7)	1 (1.3)
腹部膨満		2 (2.6)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
PT		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	78	77	78	77
軽度			2 (2.6)		
上腹部痛		1 (1.3)	1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)	1 (1.3)		
口唇炎		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
便秘		2 (2.6)	2 (2.6)		
軽度		2 (2.6)	2 (2.6)		
齲歯			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
下痢		3 (3.8)	2 (2.6)		
軽度		3 (3.8)	2 (2.6)		
十二指腸潰瘍			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
十二指腸炎			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
腸炎		1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
軽度		1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
胃炎		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
びらん性胃炎			1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
軽度		1 (1.3)		
歯肉痛	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
歯肉腫脹	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
痔核		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
悪心	3 (3.8)		1 (1.3)	
軽度	3 (3.8)		1 (1.3)	
直腸ポリープ		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
口内炎	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
軽度	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
嘔吐	4 (5.1)		3 (3.8)	
軽度	4 (5.1)		3 (3.8)	
肛門脱		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	3 (3.9)		
軽度	2 (2.6)	3 (3.9)		
不快感	1 (1.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
軽度	1 (1.3)			
腫瘤		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
疼痛		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
発熱		2 (2.6)		
軽度		2 (2.6)		
血管穿刺部位炎症	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
免疫系障害		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
季節性アレルギー		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
感染症および寄生虫症	24 (30.8)	24 (31.2)		
軽度	23 (29.5)	23 (29.9)		
中等度	1 (1.3)	1 (1.3)		
気管支炎	2 (2.6)	2 (2.6)		
軽度	2 (2.6)	1 (1.3)		
中等度		1 (1.3)		
結膜炎		1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
PT		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	78	77	78	77
軽度			1 (1.3)		
膀胱炎		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
憩室炎		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
胃腸炎		1 (1.3)	3 (3.9)		
軽度		1 (1.3)	3 (3.9)		
歯肉炎			2 (2.6)		
軽度			2 (2.6)		
インフルエンザ		3 (3.8)	2 (2.6)		
軽度		2 (2.6)	2 (2.6)		
中等度		1 (1.3)			
鼻咽頭炎		16 (20.5)	15 (19.5)		
軽度		16 (20.5)	15 (19.5)		
歯周炎			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
皮膚感染		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
扁桃炎			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
眼瞼毛包炎		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
腎嚢胞感染	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
口腔ヘルペス		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
傷害、中毒および処置合併症	7 (9.0)	16 (20.8)		
軽度	7 (9.0)	15 (19.5)		
中等度		1 (1.3)		
凍瘡		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
足骨折		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
裂傷		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
靭帯捻挫	1 (1.3)	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)	1 (1.3)		
筋断裂		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
擦過傷	1 (1.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
軽度	1 (1.3)			
挫傷		5 (6.5)		
軽度		5 (6.5)		
創傷		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
熱傷		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
シャント狭窄		2 (2.6)		
軽度		1 (1.3)		
中等度		1 (1.3)		
処置による低血圧	3 (3.8)	1 (1.3)		
軽度	3 (3.8)	1 (1.3)		
歯牙破折		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
処置後炎症	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
処置による疼痛	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
臨床検査	7 (9.0)	2 (2.6)	5 (6.4)	
軽度	6 (7.7)	2 (2.6)	4 (5.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
中等度	1 (1.3)		1 (1.3)	
血中カルシウム減少	3 (3.8)		2 (2.6)	
軽度	3 (3.8)		2 (2.6)	
血中カリウム増加		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
血圧低下		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
補正カルシウム減少	3 (3.8)		3 (3.8)	
軽度	2 (2.6)		2 (2.6)	
中等度	1 (1.3)		1 (1.3)	
代謝および栄養障害	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.6)	
軽度	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.6)	
耐糖能障害		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
高カリウム血症	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
高リン酸塩血症		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
低カルシウム血症	1 (1.3)		1 (1.3)	
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)	
食欲減退	1 (1.3)		1 (1.3)	
軽度	1 (1.3)		1 (1.3)	
筋骨格系および結合組織障害	11 (14.1)	9 (11.7)	2 (2.6)	1 (1.3)
軽度	11 (14.1)	7 (9.1)	2 (2.6)	
中等度		2 (2.6)		1 (1.3)
関節痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
軽度	2 (2.6)	1 (1.3)		
背部痛	1 (1.3)	2 (2.6)		
軽度	1 (1.3)	2 (2.6)		
尾骨痛	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
側腹部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
軽度	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
筋痙縮	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	
軽度	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	
中等度		1 (1.3)		
筋力低下		1 (1.3)		1 (1.3)
中等度		1 (1.3)		1 (1.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
PT		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	78	77	78	77
筋肉痛		2 (2.6)	1 (1.3)		
軽度		2 (2.6)	1 (1.3)		
頚部痛		2 (2.6)			
軽度		2 (2.6)			
四肢痛		1 (1.3)	1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)	1 (1.3)		
神経系障害		3 (3.8)	6 (7.8)		
軽度		2 (2.6)	5 (6.5)		
中等度			1 (1.3)		
高度		1 (1.3)			
脳梗塞		1 (1.3)			
高度		1 (1.3)			
浮動性めまい			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
頭痛		2 (2.6)	3 (3.9)		
軽度		2 (2.6)	3 (3.9)		
感覚鈍麻			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
振戦			1 (1.3)		
中等度			1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
PT		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	78	77	78	77
精神障害		2 (2.6)	1 (1.3)		
軽度		2 (2.6)	1 (1.3)		
不安		1 (1.3)	1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)	1 (1.3)		
不眠症		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
腎および尿路障害			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
腎性高血圧			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (3.8)	6 (7.8)		
軽度		3 (3.8)	6 (7.8)		
喘息			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
咳嗽		1 (1.3)	2 (2.6)		
軽度		1 (1.3)	2 (2.6)		
アレルギー性鼻炎		1 (1.3)			
軽度		1 (1.3)			
上気道の炎症		1 (1.3)	3 (3.9)		
軽度		1 (1.3)	3 (3.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，
「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，
「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，
若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
PT	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
皮膚および皮下組織障害	7 (9.0)	7 (9.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
軽度	7 (9.0)	6 (7.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
中等度		1 (1.3)		
水疱	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
皮膚炎		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
接触性皮膚炎	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
湿疹	1 (1.3)			
軽度	1 (1.3)			
メラノーシス		1 (1.3)		
軽度		1 (1.3)		
そう痒症	1 (1.3)	2 (2.6)		1 (1.3)
軽度	1 (1.3)	1 (1.3)		1 (1.3)
中等度		1 (1.3)		
発疹	2 (2.6)		1 (1.3)	
軽度	2 (2.6)		1 (1.3)	
皮膚剥脱	1 (1.3)	1 (1.3)		
軽度	1 (1.3)	1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の程度別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
PT		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
程度		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	78	77	78	77
蕁麻疹			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
全身性そう痒症			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		
血管障害		3 (3.8)	3 (3.9)		
軽度		2 (2.6)	3 (3.9)		
中等度		1 (1.3)			
血腫		1 (1.3)			
中等度		1 (1.3)			
高血圧		2 (2.6)			
軽度		2 (2.6)			
低血圧			2 (2.6)		
軽度			2 (2.6)		
内出血			1 (1.3)		
軽度			1 (1.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
同一被験者にて，同じ有害事象が複数回発現している場合は，最も高い程度の事象を集計対象とした．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 14.3.1-13］