2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 27
2.7.6.1 第Ⅰ相試験 健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験（ONO-5163-[redacted] 試験）（評価資料） 33
2.7.6.2 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Rising Single Intravenous Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Healthy Male Volunteers（20130107 試験）（参考資料） 51
2.7.6.3 第Ⅰ／Ⅱ相試験 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした多施設共同単回及び反復静脈内投与試験（ONO-5163-[redacted] 試験）（評価資料） 74
2.7.6.4 An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [^{14}C]AMG 416 in Patients with End Stage Renal Disease Receiving Dialysis（20130147 試験）（参考資料） 138
2.7.6.5 A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Tolerability of Single Ascending Doses of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism（20130139 試験）（参考資料） 157
2.7.6.6 第Ⅲ相試験 血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験（ONO-5163-[redacted] 試験）（評価資料） 186
2.7.6.7 A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism（20120330 試験）（参考資料） 250
2.7.6.8 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis（20120229 試験）（参考資料） 301
2.7.6.9 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis（20120230 試験）（参考資料） 346

2.7.6.10 A Multicenter, Multiple-dose, Two-arm, Active-controlled, Double-blind, Double-dummy Study to Compare the Therapeutic Efficacy and Safety of Oral Doses of Cinacalcet HCl With Intravenous Doses of AMG 416 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism（20120360 試験）（参考資料）..... 390

2.7.6.11 第Ⅲ相試験　血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する多施設共同非盲検非対照 52 週間長期投与試験（ONO-5163-[redacted]試験）（評価資料）..... 450

2.7.6.12 A Single-arm, Open-label, Multicenter, Dose Titration Study of KAI-4169 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Subjects with Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder（20120331 試験）（参考資料）. 590

2.7.6.13 A Multicenter Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of KAI-4169 (also known as AMG 416) in the Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Patients with Secondary Hyperparathyroidism（20120334 試験）（参考資料）..... 624

2.7.6.14 Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis（20120231 試験）（参考資料）..... 676

2.7.6.15 A Multicenter, Multiple-dose, Single-arm Study to Switch Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism From Oral Cinacalcet HCl to Intravenous AMG 416（20120359 試験）（参考資料）..... 733

2.7.6.16 A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis（20130213 試験）（参考資料）.... 762

2.7.6.17 付録..... 802

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表..... 28

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted]試験）..... 33

表 2.7.6.1-2 治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）..... 36

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）..... 41

表 2.7.6.1-4　日本人の健康成人男性に ONO-5163 を 2 及び 5 mg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（ONO-5163-[redacted] 試験） 44
表 2.7.6.1-5　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（ONO-5163-[redacted] 試験） 47
表 2.7.6.1-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験） 48
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（20130107 試験） 51
表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（20130107 試験） 55
表 2.7.6.2-3　被験者の内訳（20130107 試験） 58
表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性（20130107 試験） 59
表 2.7.6.2-5　健康成人男性に ONO-5163 を 0.5，2，5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（20130107 試験） 61
表 2.7.6.2-6　有害事象の発現頻度の要約（20130107 試験） 68
表 2.7.6.2-7　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（20130107 試験） 69
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験） 74
表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験） 81
表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 96
表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 97
表 2.7.6.3-5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 98
表 2.7.6.3-6　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 102
表 2.7.6.3-7　パワーモデルを用いた回帰分析による ONO-5163 の Cmax 及び投与 4 日目の透析前までの AUC の用量比例性評価（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 102
表 2.7.6.3-8　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの ONO-5163 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 105
表 2.7.6.3-9　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験） 118

表 2.7.6.3-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）..... 119
表 2.7.6.3-11　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）..... 123
表 2.7.6.3-12　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）..... 124
表 2.7.6.3-13　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）..... 126
表 2.7.6.3-14　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）..... 126
表 2.7.6.3-15　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）..... 128
表 2.7.6.3-16　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）..... 129
表 2.7.6.3-17　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）..... 131
表 2.7.6.3-18　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）..... 134
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（20130147 試験）..... 138
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（20130147 試験）..... 141
表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（20130147 試験）..... 145
表 2.7.6.4-4　ベースラインの基準値の特性（20130147 試験）..... 146
表 2.7.6.4-5　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの[^{14}C]ONO-5163 由来放射能，ONO-5163 及び総 M11 の血漿中薬物動態パラメータ（20130147 試験）..... 151
表 2.7.6.4-6　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの初回透析時（治験薬投与 4 日目）の ONO-5163 の動脈及び静脈血漿中薬物動態パラメータ（20130147 試験）..... 152
表 2.7.6.4-7　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発現頻度の要約（20130147 試験）..... 154
表 2.7.6.4-8　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（20130147 試験）..... 155
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（20130139 試験）..... 157

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（20130139 試験）.....162
表 2.7.6.5-3　被験者の内訳[1]（20130139 試験）.....164
表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（20130139 試験）.....166
表 2.7.6.5-5　治験薬の曝露状況の要約（20130139 試験）.....169
表 2.7.6.5-6　血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10，20，40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（20130139 試験）.....171
表 2.7.6.5-7　有害事象の発現頻度の要約（20130139 試験）.....180
表 2.7.6.5-8　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（20130139 試験）.....181
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted]試験）.....186
，表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）.....195
表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（ONO-5163-[redacted]試験）.....200
表 2.7.6.6-4　中止・脱落の内訳（ONO-5163-[redacted]試験）.....201
表 2.7.6.6-5　人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）.....203
表 2.7.6.6-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（有効性評価項目）（ONO-5163-[redacted]試験）.....210
表 2.7.6.6-7　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted]試験）.....212
表 2.7.6.6-8　治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合に対する主要な解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....213
表 2.7.6.6-9　治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合に対する解析（ONO-5163-[redacted]試験）.....214
表 2.7.6.6-10　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（ONO-5163-[redacted]試験）.....221
表 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）.....222
表 2.7.6.6-12　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）.....229
表 2.7.6.6-13　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）.....231
表 2.7.6.6-14　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）.....232
表 2.7.6.6-15　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）.....234
表 2.7.6.6-16　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）.....235

表 2.7.6.6-17　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）.....236
表 2.7.6.6-18　過敏症及び 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）.....238
表 2.7.6.6-19　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted] 試験）.....241
表 2.7.6.6-20　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）.....243
表 2.7.6.6-21　抗 ONO-5163 抗体の発現の頻度分布（ONO-5163-[redacted] 試験）.....249
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（20120330 試験）.....250
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（20120330 試験）.....254
表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（20120330 試験）.....261
表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（20120330 試験）.....263
表 2.7.6.7-5　治験薬の曝露状況の要約（20120330 試験）.....265
表 2.7.6.7-6　有効性評価期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（20120330 試験）.....267
表 2.7.6.7-7　有効性評価期の血清 iPTH 濃度が低下した患者の割合（20120330 試験）.....271
表 2.7.6.7-8　有効性評価期の血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率及び血清 cCa 濃度が低下した患者の割合（20120330 試験）.....273
表 2.7.6.7-9　有効性評価期の cCa×P のベースラインからの変化率（20120330 試験）.....275
表 2.7.6.7-10　有効性評価期の血清 P 濃度のベースラインからの変化率及び血清 P 濃度が低下した患者の割合（20120330 試験）.....277
表 2.7.6.7-11　血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5 mg の用量で 2 週間（コホート 1），10 mg の用量で 4 週間（コホート 2）又は 5 mg の用量で 4 週間（コホート 3），週 3 回，反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（20120330 試験）.....284
表 2.7.6.7-12　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発現頻度の要約（20120330 試験）.....291
表 2.7.6.7-13　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）.....294
表 2.7.6.7-14　血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者の一覧（20120330 試験）.....298
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（20120229 試験）.....301
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（20120229 試験）.....306
表 2.7.6.8-3　被験者の内訳（20120229 試験）.....310
表 2.7.6.8-4　人口統計学的特性（20120229 試験）.....312

表 2.7.6.8-5　ベースラインの基準値の特性（20120229 試験）.....313
表 2.7.6.8-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120229 試験）.....314
表 2.7.6.8-7　治験薬の曝露状況の要約（20120229 試験）.....315
表 2.7.6.8-8　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（Non-responder Imputation）（20120229 試験）.....316
表 2.7.6.8-9　有効性評価期の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（Non-responder Imputation）（20120229 試験）.....317
表 2.7.6.8-10　有効性評価期の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率（反復測定データに対する混合効果モデル）（20120229 試験）.....318
表 2.7.6.8-11　投与 12 及び 27 週目の FGF-23（対数変換値），BSAP 及び CTx のベースラインからの変化率（20120229 試験）.....323
表 2.7.6.8-12　抗 ONO-5163 抗体の要約（20120229 試験）.....324
表 2.7.6.8-13　有害事象の発現頻度の要約（20120229 試験）.....325
表 2.7.6.8-14　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）.....327
表 2.7.6.8-15　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）.....329
表 2.7.6.8-16　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120229 試験）.....331
表 2.7.6.8-17　有害事象評価委員会が評価した有害事象の発現頻度（20120229 試験）.....334
表 2.7.6.8-18　臨床検査値異常（ベースライン時 Grade 0 又は 1 からベースライン後 Grade 3 又は 4 への変動）（20120229 試験）.....341
表 2.7.6.8-19　治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20120229 試験）.....342
表 2.7.6.8-20　透析前 QTcF のカテゴリカル解析の結果（20120229 試験）.....343
表 2.7.6.8-21　透析後 QTcF のカテゴリカル解析の結果（20120229 試験）.....344
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（20120230 試験）.....346
表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（20120230 試験）.....351
表 2.7.6.9-3　被験者の内訳（20120230 試験）.....355
表 2.7.6.9-4　人口統計学的特性（20120230 試験）.....357
表 2.7.6.9-5　ベースラインの基準値の特性（20120230 試験）.....358
表 2.7.6.9-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120230 試験）.....359
表 2.7.6.9-7　治験薬の曝露状況の要約（20120230 試験）.....360
表 2.7.6.9-8　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（Non-responder Imputation）（20120230 試験）.....361

表 2.7.6.9-9　有効性評価期の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（Non-responder Imputation）（20120230 試験）……362
表 2.7.6.9-10　有効性評価期の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率（反復測定データに対する混合効果モデル）（20120230 試験）……363
表 2.7.6.9-11　投与 12 及び 27 週目の FGF-23（対数変換値），BSAP 及び CTx のベースラインからの変化率（20120230 試験）……369
表 2.7.6.9-12　抗 ONO-5163 抗体の要約（20120230 試験）……370
表 2.7.6.9-13　有害事象の発現頻度の要約（20120230 試験）……371
表 2.7.6.9-14　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120230 試験）……373
表 2.7.6.9-15　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120230 試験）……375
表 2.7.6.9-16　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120230 試験）……377
表 2.7.6.9-17　有害事象評価委員会が評価した有害事象の発現頻度（20120230 試験）……380
表 2.7.6.9-18　臨床検査値異常（ベースライン時 Grade 0 又は 1 からベースライン後 Grade 3 又は 4 への変動）（20120230 試験）……386
表 2.7.6.9-19　治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20120230 試験）……387
表 2.7.6.9-20　QTcF のカテゴリカル解析の結果（20120230 試験）……388
表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（20120360 試験）……390
表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（20120360 試験）……396
表 2.7.6.10-3　被験者の内訳（20120360 試験）……398
表 2.7.6.10-4　人口統計学的特性（20120360 試験）……400
表 2.7.6.10-5　ベースラインの基準値の特性（20120360 試験）……401
表 2.7.6.10-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120360 試験）……402
表 2.7.6.10-7　治験薬の曝露状況の要約（20120360 試験）……403
表 2.7.6.10-8　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（非劣性）（imputation: Noninferiority Null Method）（20120360 試験）……404
表 2.7.6.10-9　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超又は 30%超低下した患者の割合（Nonresponder imputation）（20120360 試験）……405
表 2.7.6.10-10　治験薬投与開始後 8 週間の嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数（Poisson 回帰を用いた一般化線形混合モデル）（20120360 試験）……406
表 2.7.6.10-11　有効性評価期の血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率（反復測定データに対する混合効果モデル）（20120360 試験）……408

表 2.7.6.10-12　有効性評価期の血清 P 濃度が 4.5 mg/dL 以下となった患者の割合（Nonresponder imputation）（20120360 試験）……409
表 2.7.6.10-13　治験薬投与開始後 8 週間に発現した悪心の程度（共分散分析）（20120360 試験）……411
表 2.7.6.10-14　治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐の 1 週間あたりの発現件数（Poisson 回帰を用いた一般化線形混合効果モデル）（20120360 試験）……412
表 2.7.6.10-15　有効性評価期の血清 P 濃度のベースラインからの変化量及び変化率（20120360 試験）……413
表 2.7.6.10-16　有効性評価期の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（Nonresponder imputation）（20120360 試験）……415
表 2.7.6.10-17　投与 27 週目の BSAP，CTx 及び FGF-23 のベースラインからの変動（20120360 試験）……417
表 2.7.6.10-18　抗 ONO-5163 抗体の要約（20120360 試験）……418
表 2.7.6.10-19　有害事象の発現頻度の要約（20120360 試験）……419
表 2.7.6.10-20　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120360 試験）……421
表 2.7.6.10-21　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120360 試験）……423
表 2.7.6.10-22　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120360 試験）……428
表 2.7.6.10-23　治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20120360 試験）……447
表 2.7.6.10-24　治験期間中の症候性低カルシウム血症又は高リン酸血症を発現した患者の割合（20120360 試験）……448
表 2.7.6.10-25　臨床検査値異常（ベースライン時 Grade 0 又は 1 からベースライン後 Grade 3 又は 4 への変動）（20120360 試験）……448
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）……450
表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）……457
表 2.7.6.11-3　被験者の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）……467
表 2.7.6.11-4　中止・脱落の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）……468
表 2.7.6.11-5　時期別中止・脱落の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）……469
表 2.7.6.11-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted] 試験）……471
表 2.7.6.11-7　人口統計学的変数及びベースラインの特性（有効性評価項目）（ONO-5163-[redacted] 試験）……480
表 2.7.6.11-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）……482

表 2.7.6.11-9　血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化（ONO-5163-[redacted]試験）..... 485
表 2.7.6.11-11　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（ONO-5163-[redacted]試験）..... 506
表 2.7.6.11-12　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）..... 507
表 2.7.6.11-13　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted]試験）..... 521
表 2.7.6.11-14　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）..... 526
表 2.7.6.11-15　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）..... 530
表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）..... 533
表 2.7.6.11-17　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）..... 561
表 2.7.6.11-18　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）..... 563
表 2.7.6.11-19　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）..... 569
表 2.7.6.11-20　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted]試験）..... 576
表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted]試験）..... 578
表 2.7.6.11-22　抗 ONO-5163 抗体の発現の頻度分布（ONO-5163-[redacted]試験）..... 588
表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（20120331 試験）..... 590
表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（20120331 試験）..... 595
表 2.7.6.12-3　被験者の内訳（20120331 試験）..... 598
表 2.7.6.12-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（20120331 試験）..... 600
表 2.7.6.12-5　治験薬の曝露状況の要約（20120331 試験）..... 601
表 2.7.6.12-6　有効性評価期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（20120331 試験）..... 602
表 2.7.6.12-7　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上，40%以上及び 50%以上低下した被験者の割合（20120331 試験）..... 604
表 2.7.6.12-8　有効性評価期の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下及び 100 pg/mL 未満となった被験者の割合（20120331 試験）..... 605
表 2.7.6.12-9　血清 cCa 濃度の各時点の実測値及びベースラインからの変化率（20120331 試験）..... 606
表 2.7.6.12-10　血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満，及び 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満となった被験者の割合（20120331 試験）..... 609

表 2.7.6.12-11　有効性評価期の血清 P 濃度のベースラインからの変化率（20120331 試験）..... 610
表 2.7.6.12-12　有効性評価期の血清 P 濃度の平均値が 5.5 mg/dL 未満及び 4.5 mg/dL 未満であった患者の割合（20120331 試験）..... 612
表 2.7.6.12-13　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発現頻度の要約（20120331 試験）..... 614
表 2.7.6.12-14　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（20120331 試験）..... 616
表 2.7.6.12-15　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120331 試験）..... 620
表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（20120334 試験）..... 624
表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（20120334 試験）..... 630
表 2.7.6.13-3　被験者の内訳（治験薬の投与終了状態）（20120334 試験）..... 639
表 2.7.6.13-4　人口統計学的特性（20120334 試験）..... 642
表 2.7.6.13-5　ベースラインの基準値の特性（20120334 試験）..... 643
表 2.7.6.13-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120334 試験）..... 646
表 2.7.6.13-7　治験薬の曝露状況の要約（20120334 試験）..... 647
表 2.7.6.13-8　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発現頻度の要約（20120334 試験）..... 661
表 2.7.6.13-9　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）..... 663
表 2.7.6.13-10　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）..... 665
表 2.7.6.13-11　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）..... 668
表 2.7.6.13-12　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120334 試験）..... 671
表 2.7.6.13-13　治験期間（全体）中の被験者の血清 cCa 濃度最低値のカテゴリー別発現頻度（20120334 試験）..... 675
表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（20120231 試験）..... 676
表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（20120231 試験）..... 682
表 2.7.6.14-3　被験者の内訳（20120231 試験）..... 685
表 2.7.6.14-4　人口統計学的特性（20120231 試験）..... 688
表 2.7.6.14-5　ベースラインの基準値の特性（20120231 試験）..... 689
表 2.7.6.14-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120231 試験）..... 690
表 2.7.6.14-7　治験薬の曝露状況の要約（20120231 試験）..... 691
表 2.7.6.14-8　EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（20120231 試験）..... 692

表 2.7.6.14-9　EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（20120231 試験）……693
表 2.7.6.14-10　EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率（20120231 試験）……695
表 2.7.6.14-11　抗 ONO-5163 抗体の要約（20120231 試験）……701
表 2.7.6.14-12　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発現頻度の要約（20120231 試験）……703
表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）……705
表 2.7.6.14-14　臨床検査値異常（ベースライン時 Grade 0 又は 1 からベースライン後 Grade 3 又は 4 への変動）（20120231 試験）……730
表 2.7.6.14-15　治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20120231 試験）……731
表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（20120359 試験）……733
表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（20120359 試験）……737
表 2.7.6.15-3　人口統計学的特性（20120359 試験）……740
表 2.7.6.15-4　ベースラインの基準値の特性及び ESRD の既往（20120359 試験）……741
表 2.7.6.15-5　ONO-5163 の曝露状況の要約（20120359 試験）……743
表 2.7.6.15-6　治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の要約（20120359 試験）……744
表 2.7.6.15-7　スクリーニング時，ベースライン及び後観察期の血清 iPTH 濃度の要約（20120359 試験）……746
表 2.7.6.15-8　治療期の血清 cCa 濃度低値となった患者の割合（20120359 試験）……750
表 2.7.6.15-9　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発現頻度の要約（20120359 試験）……751
表 2.7.6.15-10　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）……752
表 2.7.6.15-11　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）……753
表 2.7.6.15-12　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）……755
表 2.7.6.15-13　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120359 試験）……757
表 2.7.6.15-14　治験期間中に血清 cCa 濃度低値となった被験者の割合の要約（20120359 試験）……760
表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（20130213 試験）……762
表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（20130213 試験）……767
表 2.7.6.16-3　人口統計学的特性（20130213 試験）……772

表 2.7.6.16-4　血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の初回測定値（20130213 試験）..... 773
表 2.7.6.16-5　治験薬の曝露状況の要約（20130213 試験）..... 774
表 2.7.6.16-6　投与 6 カ月目の血清 iPTH 濃度が ULN の 2 倍以上 9 倍以下であった患者の割合（20130213 試験）..... 776
表 2.7.6.16-7　投与 6 カ月目の血清 P 濃度が ULN 以下であった患者の割合（20130213 試験）..... 777
表 2.7.6.16-8　有害事象の発現頻度の要約（20130213 試験）..... 782
表 2.7.6.16-9　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）..... 784
表 2.7.6.16-10　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）..... 787
表 2.7.6.16-11　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）..... 791
表 2.7.6.16-12　血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20130213 試験）..... 797
表 2.7.6.17-1　重篤な有害事象の一覧表（20130147 試験）..... 803
表 2.7.6.17-2　重篤な有害事象の一覧表（20130139 試験）..... 803
表 2.7.6.17-3　投与中止に至った有害事象の一覧表（20130139 試験）..... 804
表 2.7.6.17-4　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（20120330 試験）..... 805
表 2.7.6.17-5　重篤な有害事象の一覧表（20120330 試験）..... 815
表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）..... 817
表 2.7.6.17-7　死亡した被験者の一覧表（20120229 試験）..... 845
表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）..... 866
表 2.7.6.17-9　重篤な有害事象の一覧表（20120229 試験）..... 876
表 2.7.6.17-10　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120229 試験）..... 929
表 2.7.6.17-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120230 試験）..... 931
表 2.7.6.17-12　死亡した被験者の一覧表（20120230 試験）..... 960
表 2.7.6.17-13　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120230 試験）..... 973
表 2.7.6.17-14　重篤な有害事象の一覧表（20120230 試験）..... 983
表 2.7.6.17-15　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120230 試験）..... 1023
表 2.7.6.17-16　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120360 試験）..... 1025
表 2.7.6.17-17　死亡した被験者の一覧表（20120360 試験）..... 1057
表 2.7.6.17-18　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120360 試験）..... 1079

表 2.7.6.17-19　重篤な有害事象の一覧表（20120360 試験）.....1090
表 2.7.6.17-20　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120360 試験）.....1140
表 2.7.6.17-21　死亡した被験者の一覧表（20120331 試験）.....1149
表 2.7.6.17-22　重篤な有害事象の一覧表（20120331 試験）.....1150
表 2.7.6.17-23　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120331 試験）.....1151
表 2.7.6.17-24　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）.....1152
表 2.7.6.17-25　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（20120334 試験）.....1164
表 2.7.6.17-26　死亡した被験者の一覧表（20120334 試験）.....1165
表 2.7.6.17-27　重篤な有害事象の一覧表（20120334 試験）.....1172
表 2.7.6.17-28　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120334 試験）.....1179
表 2.7.6.17-29　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 SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）.....1180
表 2.7.6.17-30　死亡した被験者の一覧表（20120231 試験）.....1350
表 2.7.6.17-31　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）.....1412
表 2.7.6.17-32　重篤な有害事象の一覧表（20120231 試験）.....1463
表 2.7.6.17-33　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）..1567
表 2.7.6.17-34　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120231 試験）.....1576
表 2.7.6.17-35　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120231 試験）.....1582
表 2.7.6.17-36　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）.....1597
表 2.7.6.17-37　死亡した被験者の一覧表（20120359 試験）.....1603
表 2.7.6.17-38　重篤な有害事象の一覧表（20120359 試験）.....1604
表 2.7.6.17-39　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120359 試験）.....1608
表 2.7.6.17-40　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）.....1609
表 2.7.6.17-41　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）.....1649
表 2.7.6.17-42　死亡した被験者の一覧表（20130213 試験）.....1655
表 2.7.6.17-43　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）.....1659
表 2.7.6.17-44　重篤な有害事象の一覧表（20130213 試験）.....1676
表 2.7.6.17-45　投与中止に至った有害事象の一覧表（20130213 試験）.....1691

図

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳（SAF）（ONO-5163-[redacted] 試験）.....39
図 2.7.6.1-2　日本人の健康成人男性に ONO-5163 を 2 及び 5 mg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）.....43
図 2.7.6.1-3　血清 iPTH 濃度の経時推移（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）.....45
図 2.7.6.1-4　血清 Ca 濃度の経時推移（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）.....49
図 2.7.6.2-1　健康成人男性に ONO-5163 を 0.5，2，5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（幾何平均値±標準誤差）（20130107 試験）.....60
図 2.7.6.2-2　ONO-5163 の各用量の Cmax 及び AUCall（平均値±標準誤差）（20130107 試験）.....63
図 2.7.6.2-3　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130107 試験）.....64
図 2.7.6.2-4　血清 cCa 濃度の経時推移（平均値±標準誤差）（20130107 試験）.....65
図 2.7.6.2-5　血清 P 濃度（血清リン酸濃度として測定）の経時推移（平均値±標準誤差）（20130107 試験）.....66
図 2.7.6.3-1　漸増反復投与パートでの治験薬の用量調節方法（ONO-5163-[redacted] 試験）.....80
図 2.7.6.3-2　被験者の内訳（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....92
図 2.7.6.3-3　被験者の内訳（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....94
図 2.7.6.3-4　被験者の内訳（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....95
図 2.7.6.3-5　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....100
図 2.7.6.3-6　ONO-5163 の投与量に対する Cmax 及び投与 4 日目の透析前までの AUC（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....101
図 2.7.6.3-7　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....104
図 2.7.6.3-8　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（透析前値のみ）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）.....105

図 2.7.6.3-9　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 5 mg を開始用量，15 mg を最大用量として，週 3 回，12 週間漸増反復投与したとき，5 mg を 8 週間維持した患者における透析前の血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……106
図 2.7.6.3-10　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……107
図 2.7.6.3-11　血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……108
図 2.7.6.3-12　血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……108
図 2.7.6.3-13　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……110
図 2.7.6.3-14　血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……111
図 2.7.6.3-15　血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）……112
図 2.7.6.3-16　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）……114
図 2.7.6.3-17　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）……115
図 2.7.6.3-18　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）……116
図 2.7.6.4-1　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度の推移（平均値±標準偏差）［治験薬投与前から投与後 10 日（治験薬投与 1～11 日目）］（20130147 試験）……148
図 2.7.6.4-2　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度の推移（平均値±標準偏差）［治験薬投与前から投与後 38 日（治験薬投与 1～39 日目）］（20130147 試験）……148
図 2.7.6.4-3　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血

漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度の推移（平均値±標準偏差）（初回透析時：治験薬投与 4 日目）（20130147 試験） 149
図 2.7.6.4-4 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの被験者ごとの全血中の血漿中に対する[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度比（20130147 試験） 149
図 2.7.6.4-5 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と血漿中総 M11 濃度の回帰プロット（20130147 試験） 150
図 2.7.6.5-1 治験薬投与方法（20130139 試験） 161
図 2.7.6.5-2 血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10，20，40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（幾何平均値±標準誤差）（20130139 試験） 170
図 2.7.6.5-3 ONO-5163 の用量に対する Cmax 及び AUC65h（平均値±標準誤差）（20130139 試験） 173
図 2.7.6.5-4 血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験） 175
図 2.7.6.5-5 血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験） 175
図 2.7.6.5-6 血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験） 177
図 2.7.6.5-7 cCa×P の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験） 178
図 2.7.6.6-1 治験薬の用量調節方法（ONO-5163-[redacted] 試験） 193
図 2.7.6.6-2 有効性評価項目の経時推移（血清 iPTH 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験） 216
図 2.7.6.6-3 有効性評価項目の経時推移（血清 cCa 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験） 217
図 2.7.6.6-4 有効性評価項目の経時推移（血清 P 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験） 218
図 2.7.6.6-5 有効性評価項目の経時推移（cCa×P　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験） 219
図 2.7.6.7-1 血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（コホート 1：20120330 試験） 268
図 2.7.6.7-2 血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（コホート 2：20120330 試験） 268

図 2.7.6.7-3　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（コホート 3：20120330 試験）.....269
図 2.7.6.7-4　血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5 mg の用量で 2 週間（コホート 1），10 mg の用量で 4 週間（コホート 2）又は 5 mg の用量で 4 週間（コホート 3），週 3 回，反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値±標準偏差）（20120330 試験）.....282
図 2.7.6.7-5　血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 10 mg の用量で 4 週間，週 3 回，反復静脈内投与したときの ONO-5163 及び総 M11 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（コホート 2：20120330 試験）.....283
図 2.7.6.8-1　治験薬の用量調節方法（20120229 試験）.....304
図 2.7.6.8-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120229 試験）.....319
図 2.7.6.8-3　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120229 試験）.....320
図 2.7.6.8-4　cCa×P のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120229 試験）.....321
図 2.7.6.8-5　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120229 試験）.....322
図 2.7.6.9-1　治験薬の用量調節方法（20120230 試験）.....349
図 2.7.6.9-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120230 試験）.....364
図 2.7.6.9-3　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120230 試験）.....365
図 2.7.6.9-4　cCa×P のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120230 試験）.....366
図 2.7.6.9-5　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120230 試験）.....367
図 2.7.6.10-1　治験薬の用量調節方法（20120360 試験）.....394
図 2.7.6.10-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120360 試験）.....404
図 2.7.6.10-3　治験薬投与開始後 8 週間の嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数の経時推移（平均値，95%信頼区間）（20120360 試験）.....407

図 2.7.6.10-4　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120360 試験）.....408
図 2.7.6.10-5　血清 P 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120360 試験）.....410
図 2.7.6.10-6　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120360 試験）.....414
図 2.7.6.11-1　治験薬の用量調節方法（ONO-5163-[redacted]試験）.....455
図 2.7.6.11-2　有効性評価項目の経時推移（血清 iPTH 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験）.....501
図 2.7.6.11-3　有効性評価項目の経時推移（血清 cCa 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験）.....502
図 2.7.6.11-4　有効性評価項目の経時推移（血清 P 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験）.....503
図 2.7.6.11-5　有効性評価項目の経時推移（cCa×P　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験）.....504
図 2.7.6.12-1　治験薬の用量調節方法（20120331 試験）.....593
図 2.7.6.12-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120331 試験）.....603
図 2.7.6.12-3　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120331 試験）.....608
図 2.7.6.12-4　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120331 試験）.....611
図 2.7.6.13-1　治験薬の用量調節方法（20120334 試験）.....627
図 2.7.6.13-2　被験者の内訳（治験終了状態）（20120334 試験）.....640
図 2.7.6.13-3　血清 iPTH 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....649
図 2.7.6.13-4　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....650
図 2.7.6.13-5　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....651
図 2.7.6.13-6　血清 cCa 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....653

図 2.7.6.13-7　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....654
図 2.7.6.13-8　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....655
図 2.7.6.13-9　血清 P 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....657
図 2.7.6.13-10　血清 P 濃度のベースラインからの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....658
図 2.7.6.13-11　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）.....659
図 2.7.6.14-1　治験薬の用量調節方法（20120231 試験）.....679
図 2.7.6.14-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）.....697
図 2.7.6.14-3　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）.....698
図 2.7.6.14-4　cCa×P のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）.....699
図 2.7.6.14-5　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）.....700
図 2.7.6.15-1　治験薬の投与方法（20120359 試験）.....736
図 2.7.6.15-2　被験者の内訳（20120359 試験）.....738
図 2.7.6.15-3　被験者全体の血清 iPTH 濃度の経時推移（平均値±標準誤差）（20120359 試験）.....747
図 2.7.6.15-4　wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量別の血清 iPTH 濃度の経時推移（平均値±標準誤差）（20120359 試験）.....748
図 2.7.6.16-1　治験薬の用量調節方法（20130213 試験）.....765
図 2.7.6.16-2　被験者の内訳（20130213 試験）.....770
図 2.7.6.16-3　血清 P 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）.....778
図 2.7.6.16-4　血清 P 濃度の初回測定値からの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）.....779
図 2.7.6.16-5　血清 P 濃度の初回測定値からの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）.....780

図 2.7.6.16-6　血清 cCa 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）..... 798
図 2.7.6.16-7　血清 cCa 濃度の初回測定値からの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）..... 799
図 2.7.6.16-8　血清 cCa 濃度の初回測定値からの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）..... 800

略号及び用語の定義一覧

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
AE	adverse event（有害事象）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT（GPT）	alanine aminotransferase（glutamic pyruvic transaminase）［アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）］
AMG 416	ONO-5163
AMS	accelerator mass spectrometry（加速器質量分析）
AST（GOT）	aspartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic transaminase）［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）］
AST（SGOT）	aspartate transaminase（serum glutamic oxaloacetic transaminase）［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）］
AUC	area under the concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC0-68h	area under the concentration-time curve from time 0 to 68 hours postdose（投与後 68 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC65h	area under the concentration-time curve from time 0 to 65 hours（投与後 65 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCA, HD	area under the arterial plasma concentration-time curve obtained during hemodialysis session（透析回路の動脈側ルートから採取した薬物動態用血漿検体の血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCall	area under the concentration-time curve between the time of dose and the last timepoint（0 時間から最終評価時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCbelowB	area below baseline and above the response curve（ベースライン下及び反応－時間曲線上面積，又はベースラインからの低下率×低下作用の持続時間）
AUCinf	area under the concentration-time curve extrapolated to infinity（無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCINFobs	observed area under the concentration-time curve extrapolated to infinity（無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUClast	area under the concentration-time curve from time 0 to the last sample collected prior to the subsequent hemodialysis（透析間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCV, HD	area under the venous plasma concentration-time curve obtained during hemodialysis session（透析回路の静脈側ルートから採取した薬物動態用血漿検体の血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC%EXTRAPobs	percent AUCinf (or AUCINFobs) resulting from extrapolation to concentration of 0 ng/mL［濃度 0 ng/mL までの血漿中濃度－時間曲線下面積外挿部分が AUCinf（又は AUCINFobs）に占める割合］
BAP	bone alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
BMI	body mass index（体格指数）
BSAP	bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
CaSR	calcium-sensing receptor（カルシウム受容体）

略号及び用語の定義一覧（続き 1）

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
cCa	corrected calcium（補正カルシウム）
cCa×P	corrected calcium-phosphorus product
CKD	chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral and bone disorder（慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常）
CL	total body clearance（全身クリアランス）
CLHD	hemodialysis clearance（透析クリアランス）
CLobs	total body clearance（全身クリアランス）
Cmax	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CTx	collagen type 1 cross-linked C-telopeptide（I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド）
EAP	efficacy assessment phase（有効性評価期）
EAP6	efficacy assessment phase at 6 months（投与 6 カ月時点有効性評価期）
EAP12	efficacy assessment phase at 12 months（投与 12 カ月時点有効性評価期）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EHD	hemodialysis extraction ratio（透析効率）
ENR	Enrollment Set
ESRD	end-stage renal disease（末期腎不全）
FAS	Full Analysis Set
fe	尿中排泄率
FGF-23	fibroblast growth factor-23（線維芽細胞成長因子 23）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
HD	hemodialysis（血液透析）
HDF	hemodiafiltration（血液濾過透析）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HLλz	half-life associated with the terminal (log-linear) elimination phase（消失半減期）
ICH	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
iFGF-23	intact fibroblast growth factor-23（インタクト線維芽細胞成長因子 23）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
KAI-4169	ONO-5163
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kt/V	標準化透析量
LC-FC-AMS	liquid chromatography-fraction collection-AMS（液体クロマトグラフィー／フラクションコレクター／AMS）

略号及び用語の定義一覧（続き 2）

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
LC-HRMS	liquid chromatography-high resolution mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／高分解能マススペクトロメトリー）
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー）
M11	ONO-5163 の L-システイン脱離体
総 M11	ONO-5163 関連物質をジスルフィド結合還元処理した還元産物
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MedDRA ver XJ	ICH 国際医薬用語集バージョン X 日本語版
MITT	modified intent-to-treat
NCI	米国 National Cancer Institute
NVSA	Nausea/Vomiting Symptom Assessment
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
PPS	Per Protocol Set
PR	心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
PRO	patient reported outcome
PT	preferred term（基本語）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
QRS	心電図 QRS 間隔（心室興奮時間）
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	補正 QT 間隔
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）
RND	Randomized Set（無作為化された被験者の集団）
RR	心室拍数
SAF	安全性及び薬力学に関する解析対象集団，安全性に関する解析対象集団，Safety (Analysis) 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）
T1/2	terminal half-life（消失半減期）
TCEP	tris (2-carboxyethyl) phosphine［トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン］
Tmax	time to reach maximum observed concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TRAP5b	tartrate resistant acid phosphatase-5b（酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）
TRAP-5b	tartrate resistant acid phosphatase-5b（酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）

略号及び用語の定義一覧（続き 3）

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
TRACP-5b	tartrate resistant acid phosphatase-5b（酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
URR	urea reduction ratio（尿素減少率）
Vss	volume of distribution at steady state（定常状態分布容積）
Vssobs	volume of distribution at steady state（定常状態分布容積）
wPTH	whole PTH
λz	terminal elimination rate constant（消失速度定数）
%AUCEXTRAP	percent AUCinf resulting from extrapolation from 65 hours onward（投与後 65 時間以降を外挿して得られた血漿中濃度－時間曲線下面積が AUCinf に占める割合）

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰ相試験（評価資料）	ONO-5163-[redacted]	5.3.3.1-1	安全性，忍容性，薬力学，薬物動態	16名 （ONO-5163群12名， プラセボ群　4名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	ONO-5163，2，5 mg， 単回投与（絶食下）， 静脈内投与	健康成人男性（日本）	単回投与	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験（参考資料）	20130107	5.3.3.1-2	安全性，忍容性，薬力学，薬物動態	32名 （ONO-5163群24名， プラセボ群　8名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	ONO-5163，0.5，2，5，10 mg， 単回投与（絶食下）， 静脈内投与	健康成人男性（海外）	単回投与	完了 最終報告書
第Ⅰ／Ⅱ相試験（評価資料）	ONO-5163-[redacted]	5.3.3.2-1	安全性，忍容性，薬力学，薬物動態	単回投与パート： 18名 （ONO-5163群12名 プラセボ群　6名） 反復投与パート： 22名 （ONO-5163群16名 プラセボ群　6名） 漸増反復投与パート： 24名 合計64名	単回投与パート及び反復投与パート： 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 漸増反復投与パート： 非盲検 非対照	ONO-5163， 単回投与パート： 5，10，20 mg 透析終了後に単回投与，静脈内投与 反復投与パート： 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 漸増反復投与パート： 開始用量5 mgとし，用量調節基準に従い，2.5～15 mgの範囲で調節（増量の可否を投与5及び9週目に判定） 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	血液透析下のSHPT患者（日本）	単回投与パート： 単回投与 反復投与パート： 4週間 漸増反復投与パート： 12週間	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験（参考資料）	20130147	5.3.3.2-2	マスバランス，安全性，忍容性，薬物動態	6名	非盲検 非対照	[^{14}C]ONO-5163，10 mg（750 nCi）， 透析終了時に単回投与， 静脈内投与	血液透析下の末期腎不全患者（海外）	単回投与	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験（参考資料）	20130139	5.3.3.2-3	安全性，忍容性，薬力学，薬物動態	28名 （クロスオーバー12名， 並行群間16名： ONO-5163群8名， プラセボ群　8名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	ONO-5163，5，10，20，40，60 mg， 透析終了後に単回投与， 静脈内投与	血液透析下のSHPT患者（海外）	単回投与	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 1）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験（評価資料）	ONO-5163-[redacted]	5.3.5.1-1	有効性，安全性	155 名（ONO-5163 群 78 名，プラセボ群　77 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	ONO-5163， 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 60～240 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目に判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（日本）	12 週間	完了 最終報告書
前期第Ⅱ相試験（参考資料）	20120330	5.3.5.1-2	有効性，安全性，忍容性，薬物動態	87 名（ONO-5163 群 45 名，プラセボ群　42 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	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 （コホート 3 で 20 mg の 4 週間投与を予定していたが，コホート 2 の投与後 2 週間の時点で有効性に関する増量中止基準に該当し，安全性評価委員会の推奨を受け，5 mg の 4 週間投与を実施）	血液透析下の SHPT 患者（海外）	コホート 1：2 週間 コホート 2 及び 3：4 週間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	20120229	5.3.5.1-3	有効性，安全性	508 名（ONO-5163 群 254 名，プラセボ群　254 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	ONO-5163， 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 300 pg/mL 以下を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5，9，13 及び 17 週目に判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	26 週間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	20120230	5.3.5.1-4	有効性，安全性	515 名（ONO-5163 群 255 名，プラセボ群　260 名）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	ONO-5163， 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 300 pg/mL 以下を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5，9，13 及び 17 週目に判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	26 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き 2）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験（参考資料）	20120360	5.3.5.1-5	有効性，安全性	683 名（ONO-5163 群 340 名，シナカルセト群 343 名）	二重盲検 無作為化 実薬対照（シナカルセト塩酸塩） ダブルダミー	治験薬は，血清 iPTH 濃度 100～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，以下の開始用量及び用量範囲で調節（増量の可否を投与 5，9，13 及び 17 週目に判定） ONO-5163： 開始用量 5 mg 用量範囲 2.5～15 mg 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 用量範囲 30～180 mg 1 日 1 回，経口投与	血液透析下の SHPT 患者（海外）	26 週間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（評価資料）	ONO-5163-[redacted]	5.3.5.2-1	長期投与時の安全性，忍容性及び有効性	191 名	非盲検 非対照	ONO-5163， 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 60～240 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目，以降は 4 週目ごとに判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（日本）	52 週間	完了 最終報告書
後期第Ⅱ相試験（参考資料）	20120331	5.3.5.2-2	有効性，安全性	37 名	非盲検 単群	ONO-5163， 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～20 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目に判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	12 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 3）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
後期第Ⅱ相試験（参考資料）	20120334	5.3.5.2-3	長期投与時の安全性，忍容性及び有効性	30 名	非盲検 単群 20120331 試験からの長期継続投与	ONO-5163， 開始用量は親試験（20120331 試験）の最終投与時と同用量とし，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg（治験実施計画書改訂前は 30 mg）の範囲で調節（増量の可否を，維続投与第 1 期には 8 週目ごと，維続投与第 2 期には適時判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	維続投与 第 1 期： 40 週間 維続投与 第 2 期： 2 年間 合計で最長 144 週間（親試験での 12 週間を含めて 156 週間）	早期中止 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	20120231	5.3.5.2-4	長期投与時の安全性，忍容性及び有効性	891 名	非盲検 単群 20120229 試験，20120230 試験及び 20120359 試験からの長期継続投与	ONO-5163， 開始用量 5 mg とし，血清 iPTH 濃度 300 pg/mL 以下を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を投与 5 及び 9 週目，以降は 8 週目ごとに判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	52 週間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（参考資料）	20120359	5.3.5.2-5	シナカルセト塩酸塩から ONO-5163 への切替えの安全性及び有効性	158 名	非盲検 単群	ONO-5163，5 mg（ただし，基準に従い，減量が必要な場合のみ 2.5 mg） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	4 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 4）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験（参考資料）	20130213	5.3.5.2-6	長期投与時の安全性，忍容性及び有効性	中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）時： 559 名	非盲検 単群 20120231 試験，20120334 試験及び 20120360 試験からの長期継続投与	ONO-5163， 開始用量は，20120231 試験及び 20120334 試験から継続した被験者では親試験の最終投与時と同用量，20120360 試験から継続した被験者では 2.5 mg とし，血清 iPTH 濃度が基準範囲上限の 2 倍以上 9 倍以下を目標に，用量調節基準に従い，2.5～15 mg の範囲で調節（増量の可否を，1 カ月に 1 回を超えない頻度で適時判定） 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	血液透析下の SHPT 患者（海外）	最長 2.5 年間	継続中 中間報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

2.7.6.1 第Ⅰ相試験　健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験（ONO-5163-[redacted]試験）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted]試験）

治験の標題	ONO-5163　第Ⅰ相試験　健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験
治験実施計画書番号	ONO-5163-[redacted]
治験実施施設	[redacted]（1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅰ相
目的	日本人健康成人男性を対象に，ONO-5163 を単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討する．
試験デザイン	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較
治験方法	本治験は，各コホートで諸検査を実施し，安全性を確認しながら段階的に投与量を増加するデザインとした．なお，コホート 1 のすべての被験者の事後検査終了後，コホート 2 の投与を行うこととした．また，各コホートでプラセボ投与被験者を 8 名中 2 名設定し，無作為割付けによる二重盲検下で治験薬投与を実施した． 被験者数は，2 コホートで各コホート ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名の計 16 名とした． いずれのコホートにおいても，各被験者とも治験薬投与前 10 時間より治験薬投与後 4 時間まで水以外の飲食物の摂取を禁止した．治験薬は，注射用水 4 mL を加えて溶解し，最終的に 2 mg/4mL（コホート 1），5 mg/4mL（コホート 2）となるように生理食塩液で調製した上で，午前 10 時を目安に投与開始から終了まで 30 秒以上 60 秒以内で静脈内投与した． 治験期間を通して安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討した．
被験者数	計画時：16 名（各コホート ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名） 解析時：16 名（各コホート ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名）
対象	日本人の健康成人男性
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1）日本人の健康成人男性 2）年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳以下 3）体重（治験薬投与前日）：50 kg 以上，100 kg 以下 4）BMI*（スクリーニング検査時）：18.5 以上，25.0 未満 *：BMI（Body Mass Index）＝体重（kg）／［身長（m）］^{2}で算出
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． 1）呼吸器系，循環器系，中枢神経系，消化器系，肝臓，腎臓，造血機能及び内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者，これらの既往を有する者で治験薬投与前 90 日以内に治療を受けていた者，あるいは治験責任医師又は治験分担医師が安全性上，本治験の対象として不適当と判定した者 2）副甲状腺に関する疾患の既往のある者 3）治験薬投与前 14 日以内に薬剤を使用した者で治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者，若しくは事後検査の終了までに薬剤の使用が見込まれる者 4）治験薬投与前に他のすべての治験薬の投与（臨床研究による未承認薬投与も含む）終了後 120 日を経過していない者 5）治験薬投与前 90 日以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），30 日以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 14 日以内に血漿・血小板成分献血をした者，あるいは治験薬投与開始前 90 日以内に輸血をした者 6）治験薬投与前 5 日から事後検査の終了まで激しい運動を控えられない者 7）薬物，食物アレルギーの既往のある者 8）薬物依存，アルコール依存の既往のある者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>9）治験薬投与前 48 時間から事後検査の終了までアルコール若しくはそれを含有する飲食物，カフェイン若しくはそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）を控えられない者
10）日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中瓶 2 本）以上］
11）スクリーニング検査前 180 日から事後検査の終了まで喫煙あるいはニコチンを含有する製品の使用を控えられない者
12）治験薬投与前 7 日から事後検査の終了までグレープフルーツ，セビリアオレンジ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）若しくはこれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者
13）治験薬投与から治験薬投与 28 日目までの避妊が困難な者
14）治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，一般臨床検査，理学的検査，12 誘導心電図検査及びその他の検査において本治験の対象として不適当と判定した者
15）スクリーニング検査から治験薬投与前のいずれかの 12 誘導心電図検査において QTcB あるいは QTcF の値が 450 を超える者
16）治験薬投与直前のイオン化カルシウム（Ca）濃度が基準値下限を下回る者
17）スクリーニング検査時の血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度が基準値から逸脱する者
18）スクリーニング検査時の推算糸球体濾過量（eGFR*）が 90 mL/min/1.73m^2 未満の者
*：eGFR＝194×（血清クレアチニン）$^{-1.094}$×（年齢）$^{-0.287}$ で算出
19）過去に本治験薬と同一成分の薬剤の投与を受けたことがある者
20）悪性腫瘍の既往あるいは疑いのある者
21）その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者</td></tr>
<tr><td>被験薬
用量，投与方法及びロット番号</td><td>・治験薬，剤形，含量及びロット番号
<table>
<tr><th>製剤</th><th>剤形</th><th>含量</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>ONO-5163
20 mg バイアル</td><td>[redacted]注射剤</td><td>1 バイアル中に ONO-5163 として
20 mg 含有</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>ONO-5163
プラセボバイアル</td><td colspan="2">ONO-5163 20 mg バイアルと外観（形状，色など）について識別不能である，ONO-5163 を含まない[redacted]注射剤</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
・用量及び投与方法
<table>
<tr><td colspan="2">コホート</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与量
(mg/person)</td><td>2</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="2">30 秒以上 60 秒以内で
静脈内投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与回数</td><td colspan="2">単回投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">公比</td><td>－</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td rowspan="3">被験者数
（名）</td><td>ONO-5163</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="3">計 16 名</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>1）スクリーニング期間
治験薬投与前 30 日～2 日まで
2）入所期間
被験者の入所は治験薬投与前日，退所は原則として治験薬投与 3 日目
3）事後検査
治験薬投与 8±1 日目
4）抗 ONO-5163 抗体測定
治験薬投与 22～28 日目
治験薬投与前 30 日～2 日までにスクリーニング検査を実施し被験者の適格性</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 2）

治験スケジュール（続き）	を確認した．被験者の入所は治験薬投与前日，退所は原則として治験薬投与 3 日目とした．退所は，退所時の検査結果に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判断をもって行った．治験薬投与 8 日目に通所し事後検査を実施した．また，抗 ONO-5163 抗体測定のために治験薬投与 22 日目にも通所した． 治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験薬投与前 14 日から最終検査の終了（事後検査，あるいは追跡検査のどちらか遅い検査．抗 ONO-5163 抗体測定のための採血はこれにあたらない．）まで原則として他の薬剤の使用を禁止した（やむを得ず，治験責任医師又は治験分担医師が認めた場合はこの限りではない）． 治験期間中の被験者の主な遵守事項は以下のとおりとした． 1）治験薬投与前 48 時間から事後検査の終了までアルコール若しくはそれを含有する飲食物，カフェイン若しくはそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を禁止した．また，治験薬投与前 7 日から事後検査の終了までグレープフルーツ，セビリアオレンジ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）若しくはそれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を禁止した． 2）ビタミンや栄養補助剤についても処方薬・一般薬と同様に，原則併用禁止とした． 3）スクリーニング検査前 180 日から事後検査の終了まで禁煙とし，ニコチンを含有する製品の使用も禁止した． 4）治験薬投与前 5 日から事後検査の終了まで，激しい運動を禁止した．
評価基準	1）安全性 自覚症状，他覚所見，理学的検査［血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重］，心電図検査（12 誘導心電図，モニター心電図），一般臨床検査［生化学検査，血液検査，凝固系検査，尿検査（随時尿，蓄尿）］，抗 ONO-5163 抗体 2）薬物動態 血漿中 ONO-5163 濃度，尿中 ONO-5163 濃度，薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（Cmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），消失半減期（T1/2），全身クリアランス（CL），定常状態分布容積（Vss）及び尿中排泄率（fe）など 3）薬力学 血清 iPTH 濃度
統計的手法	1）解析対象集団 本治験の安全性及び薬力学に関する解析対象集団（SAF）は，治験薬が投与された被験者の集団とした．また，薬物動態解析対象集団は，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守例で治験薬が投与された被験者のうち，血漿中濃度測定結果が得られた被験者の集団とした． 2）背景因子 頻度分布，若しくは要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値）を算出した． 3）臨床検査値，理学的検査値，心電図検査値，薬力学 臨床検査値，理学的検査値，心電図検査値，薬力学の各項目に対して各時間の実測値及び変化量の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値）又は頻度分布を示した． 4）有害事象 有害事象（臨床検査値，理学的検査値，心電図検査値の異常変動を含む）の発現頻度を集計した． 5）薬物動態 血漿中濃度の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差）及び薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，変動係数，最大値，最小値，中央値，幾何平均値）を算出した．

表 2.7.6.1-2 治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）

実施日（日）	-30～-2 日（スクリーニング検査）	-1 日（投与前日）		治験薬投与 1 日目										
時間		-24～-12	-12～	-1～0	0	5 分	10 分	30 分	1	2	3	6	9	12
検査・観察項目														
同意取得	X													
治験薬投薬					X									
既往・合併	X	X												
診察	X	X[3]		X				X	X		X	X		X
有害事象					X----------									
12 誘導心電図[1]	X	X		X				X	X		X	X		X
モニター心電図				X----------										
血圧，脈拍数，体温，呼吸数	X	X		X				X	X		X	X		X
身長[2]，体重	X	X												
一般臨床検査（採血，採尿）	X	X												
Alb，Ca，P（採血）				X			X	X	X		X	X	X	X
イオン化 Ca（採血）				X			X	X	X		X	X	X	X
iPTH（採血）	X			X[4]			X	X	X		X	X	X	X
PK（採血）				X		X	X	X	X	X	X	X		X
PK（蓄尿）				X[5]	X----------									XX--
抗 ONO-5163 抗体（採血）		X												
免疫検査（採血）	X													
一般臨床検査（蓄尿）		X-------X		X----------	XX----------									XX--
尿中薬物検査，呼気アルコール	X													

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.1-2 治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）（続き）

実施日（日）	2日目							3日目（退所）		8±1日目（事後検査）	22～28日目
時間	15	18	21	24	27	30	36	42	48		
検査・観察項目											
同意取得											
治験薬投薬											
既往・合併											
診察				X					X	X[7)]	
有害事象	----------X										
12 誘導心電図[1)]				X					X	X[7)]	
モニター心電図	----------X										
血圧，脈拍数，体温，呼吸数				X					X	X[7)]	
身長[2)]，体重				X					X	X[7)]	
一般臨床検査（採血，採尿）				X					X	X[7)]	
Alb，Ca，P（採血）	X	X	X		X	X	X	X			
イオン化 Ca（採血）	X	X	X	X	X	X	X	X	X[6)]		
iPTH（採血）	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
PK（採血）				X			X		X		
PK（蓄尿）	----------XX----------XX----------X										
抗 ONO-5163 抗体（採血）										X[7)]	X
免疫検査（採血）											
一般臨床検査（蓄尿）	----------XX----------X										
尿中薬物検査，呼気アルコール											

1）12 誘導心電図は 1 測定時点につき，2 分以上の間隔を空けて 3 回測定する（スクリーニング検査時のみ 1 回）．
2）身長は，スクリーニング検査時のみ測定する．
3）問診のみ実施する．
4）治験薬投与前 60 分以内に 2 回採血する．なお，採血の間隔は 5 分以上 30 分以内とする．
5）治験薬投与前の採尿は随時尿とする．
6）治験責任医師あるいは治験分担医師は，被験者の退所前に値を確認する．
7）中止時にも実施する（中止時＋3 日以内とする）．
Alb：アルブミン，Ca：カルシウム，iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，P：リン，PK：薬物動態
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.5.1.1-1］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

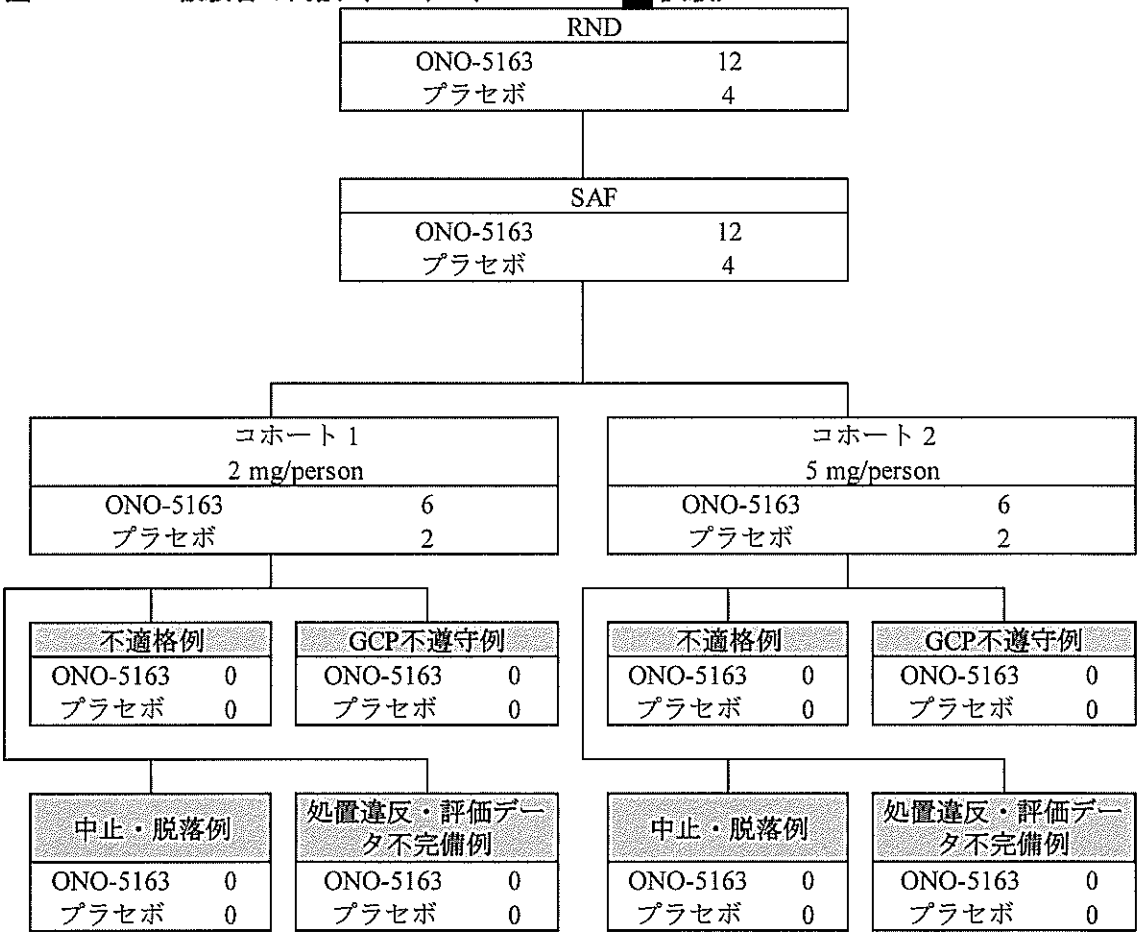
1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した.

コホート 1 及び 2 で各 8 名（ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名）の合計 16 名が各投与群に無作為割付けされ，二重盲検下にて治験薬が投与された．不適格例，GCP 不遵守例及び予備被験者との入れ替えはなかった．中止・脱落例，処置違反例及び評価データ不完備例はなく，各コホートいずれも 8 名すべてが治験を完了した.

薬物動態解析対象集団には，GCP 遵守例で ONO-5163 が投与された被験者のうち，血漿中濃度測定結果が得られた合計 12 名（コホート 1 及び 2 で各 6 名）の被験者すべてを採用した．SAF には，治験薬が 1 回以上投与された合計 16 名［コホート 1 及び 2 で各 8 名（ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名）］の被験者すべてを採用した.

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳（SAF）（ONO-5163-[redacted] 試験）



RND：Randomized Set. 無作為化された被験者の集団
SAF：安全性及び薬力学に関する解析対象集団
GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 10.1-1］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF の人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）を表 2.7.6.1-3 に示した.

2 mg 群（6 名），5 mg 群（6 名）及びプラセボ群（4 名）で，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 26.7±2.9 歳，23.3±2.9 歳及び 22.8±2.2 歳，身長はそれぞれ 171.82±5.52 cm，172.58±4.55 cm 及び 171.50±3.02 cm，体重はそれぞれ 62.33±3.77 kg，64.43±6.37 kg 及び 63.23±7.87 kg，BMI はそれぞれ 21.15±1.51 kg/m^2，21.63±1.95 kg/m^2 及び 21.47±2.18 kg/m^2 であった.

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

コホート・投与群		プラセボ[a)]	コホート 1 2 mg/person	コホート 2 5 mg/person
対象者数		4	6	6
性別	男	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
年齢 (歳)	<=19			
	20 - 24	3 (75.0)	1 (16.7)	4 (66.7)
	25 - 29	1 (25.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
	30 - 45		1 (16.7)	
	>=46			
	対象者数	4	6	6
	平均値 ± 標準偏差	22.8 ± 2.2	26.7 ± 2.9	23.3 ± 2.9
	中央値	22.0	27.0	23.5
	最小値 ～ 最大値	21 ～ 26	22 ～ 30	20 ～ 27
身長 (cm)	<160.0			
	160.0 - <170.0	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
	170.0 - <180.0	3 (75.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
	>=180.0			
	対象者数	4	6	6
	平均値 ± 標準偏差	171.50 ± 3.02	171.82 ± 5.52	172.58 ± 4.55
	中央値	171.40	172.05	171.55
	最小値 ～ 最大値	168.1 ～ 175.1	162.8 ～ 178.2	168.0 ～ 178.1
体重 (kg)	<50			
	50 - <60	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
	60 - <70	1 (25.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
	>=70	1 (25.0)		1 (16.7)
	対象者数	4	6	6
	平均値 ± 標準偏差	63.23 ± 7.87	62.33 ± 3.77	64.43 ± 6.37
	中央値	60.80	60.90	64.10
	最小値 ～ 最大値	56.7 ～ 74.6	59.7 ～ 69.7	56.8 ～ 75.1
BMI (kg/m^2)	<18.5			
	18.5 - <22.0	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
	22.0 - <25.0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (50.0)
	>=25.0			
	対象者数	4	6	6
	平均値 ± 標準偏差	21.47 ± 2.18	21.15 ± 1.51	21.63 ± 1.95
	中央値	21.25	20.79	21.79
	最小値 ～ 最大値	19.0 ～ 24.3	19.2 ～ 23.6	18.9 ～ 23.7

( ) 内は割合（%）を示す.
a) 各コホートのプラセボを併合.
BMI：body mass index
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1］

3) 治験薬の投与状況

すべての被験者について，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与された.

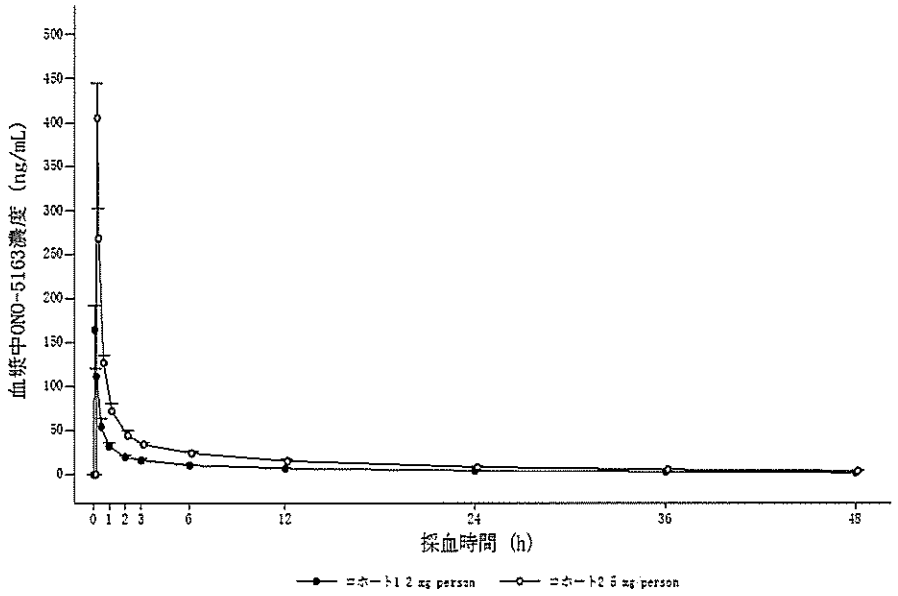
2.7.6.1.3 薬物動態の結果

日本人の健康成人男性に ONO-5163 を 2 及び 5 mg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移を図 2.7.6.1-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に示した.

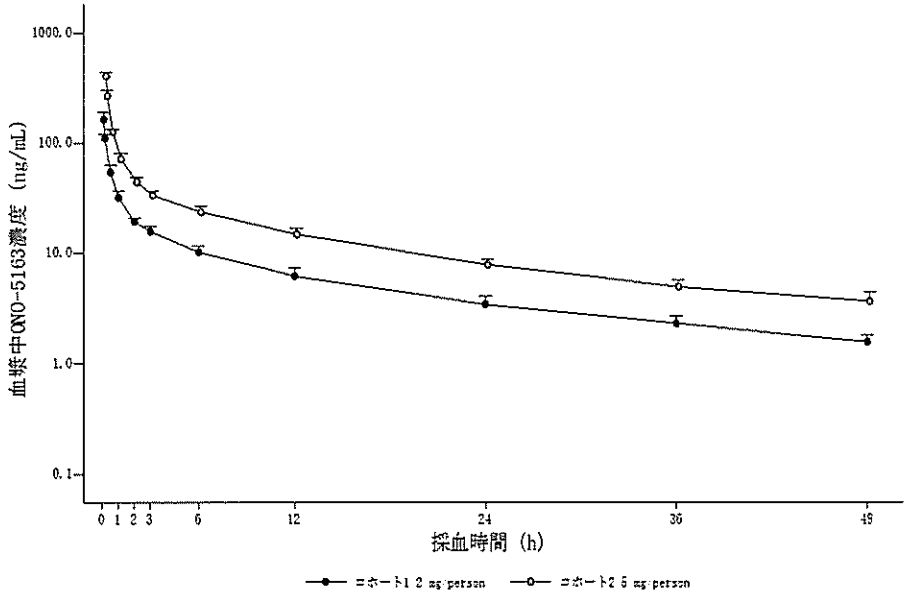
2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

血漿中 ONO-5163 濃度は多相性の消失を示し，終末相の T1/2 は 20 時間であった．Cmax 及び無限時間までの AUC（AUCinf）は用量に応じた増加を示し，T1/2，CL 及び Vss はいずれの用量でも同程度であった．投与後 48 時間までの ONO-5163 の fe は 28.4%であった．

図 2.7.6.1-2　日本人の健康成人男性に ONO-5163 を 2 及び 5 mg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬物動態解析対象集団



解析対象集団：薬物動態解析対象集団

上段：縦軸線形目盛，下段：縦軸対数目盛

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1-1］

表 2.7.6.1-4 日本人の健康成人男性に ONO-5163 を 2 及び 5 mg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート (投与量)	n	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	CL (L/h)	Vss (L)	fe (%)
1 (2 mg/person)	6	164 (28)	20 (1)	315 (38)	361 (43)	5.60 (0.61)	110 (14)	-*
2 (5 mg/person)	6	405 (40)	20 (3)	724 (80)	828 (104)	6.11 (0.70)	117 (11)	28.4 (3.5)

平均値（標準偏差）
*尿中 ONO-5163 濃度未測定のため
fe：投与後 48 時間までの累積尿中排泄量を ONO-5163 の投与量で除した尿中排泄率
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1-2 及び表 11.4.1-3 改変］

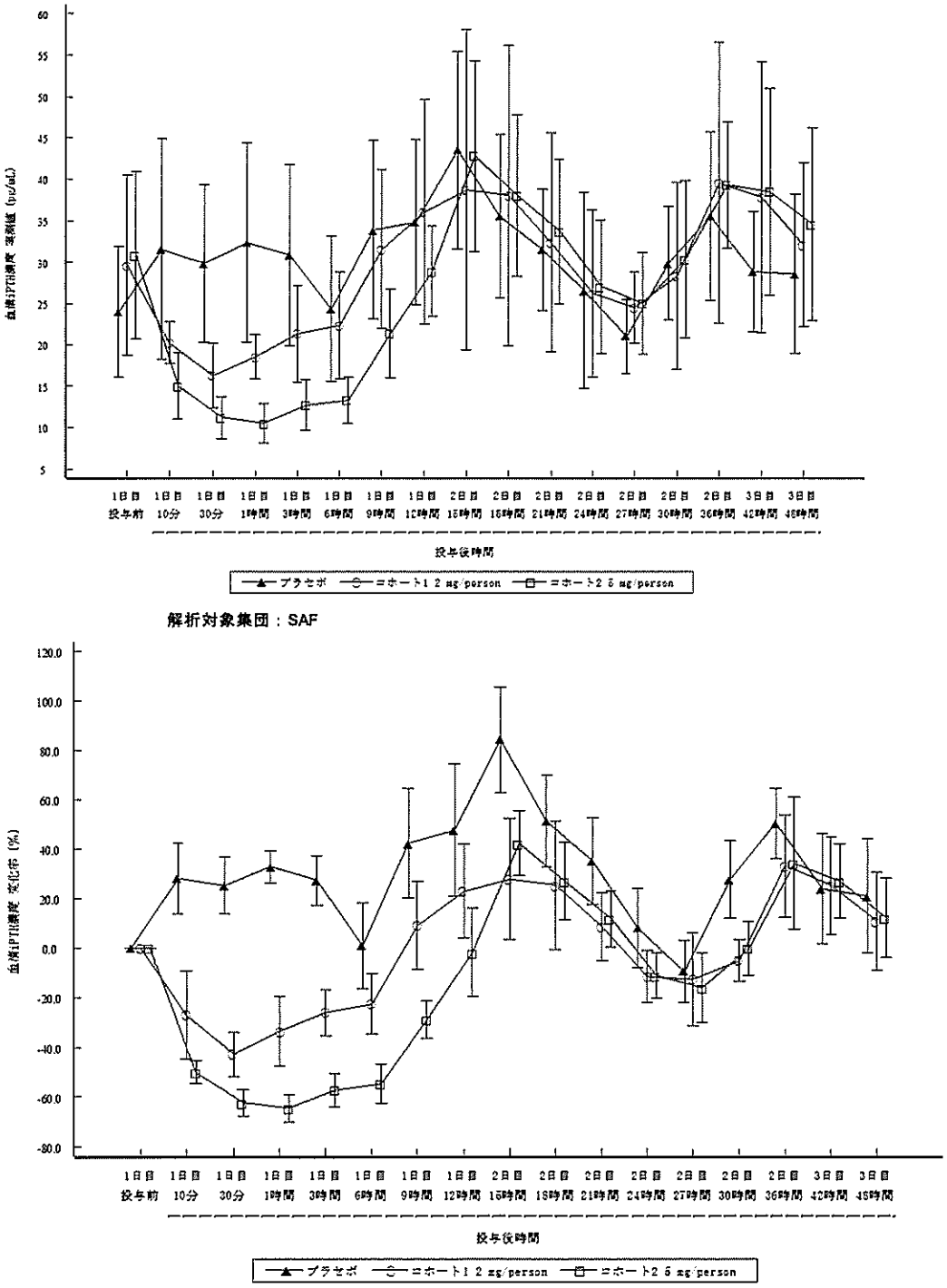
2.7.6.1.4 薬力学の結果

血清 iPTH 濃度の経時推移を図 2.7.6.1-3 に示した．

治験薬投与後の血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は，2 mg 群で投与後 30 分に-42.78±8.81%，5 mg 群で投与後 1 時間に-64.56±5.45%の最低値を示し，用量に応じて減少した．これに対し，プラセボ群は投与後 30 分に 25.33±11.41%，投与後 1 時間に 32.98±6.52%であった．2 mg 群及び 5 mg 群ともに，血清 iPTH 濃度変化率は投与後 24 時間までプラセボ群と比較して低値を示し，その後はプラセボ群と同様の推移を示した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

図 2.7.6.1-3　血清 iPTH 濃度の経時推移（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）



上段：縦軸実測値，下段：縦軸変化率（%）
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-1］

2.7.6.1.5 安全性の結果

1) 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.0 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，治験薬投与後から事後検査時までに発現した有害事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」及び「関連なし」の 4 段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連ないともいえない」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．

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.1-5 に，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-6 に示した．

有害事象は，ONO-5163 群では認められず，プラセボ群で 4 名中 1 名（25.0%）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．

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．

表 2.7.6.1-5　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（ONO-5163-[redacted]試験）
解析対象集団：SAF

コホート・投与群	プラセボ[a)]		コホート 1 2 mg/person		コホート 2 5 mg/person	
対象者数	4		6		6	
有害事象発現者数	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
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.
a）各コホートのプラセボを併合.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 12.2.3.1-1］

表 2.7.6.1-6　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

因果関係	有害事象			副作用		
コホート・投与群	プラセボ[a)]	コホート 1 2 mg/person	コホート 2 5 mg/person	プラセボ[a)]	コホート 1 2 mg/person	コホート 2 5 mg/person
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	4	6	6	4	6	6
全体	1　(25.0)					
臨床検査	1　(25.0)					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1　(25.0)					

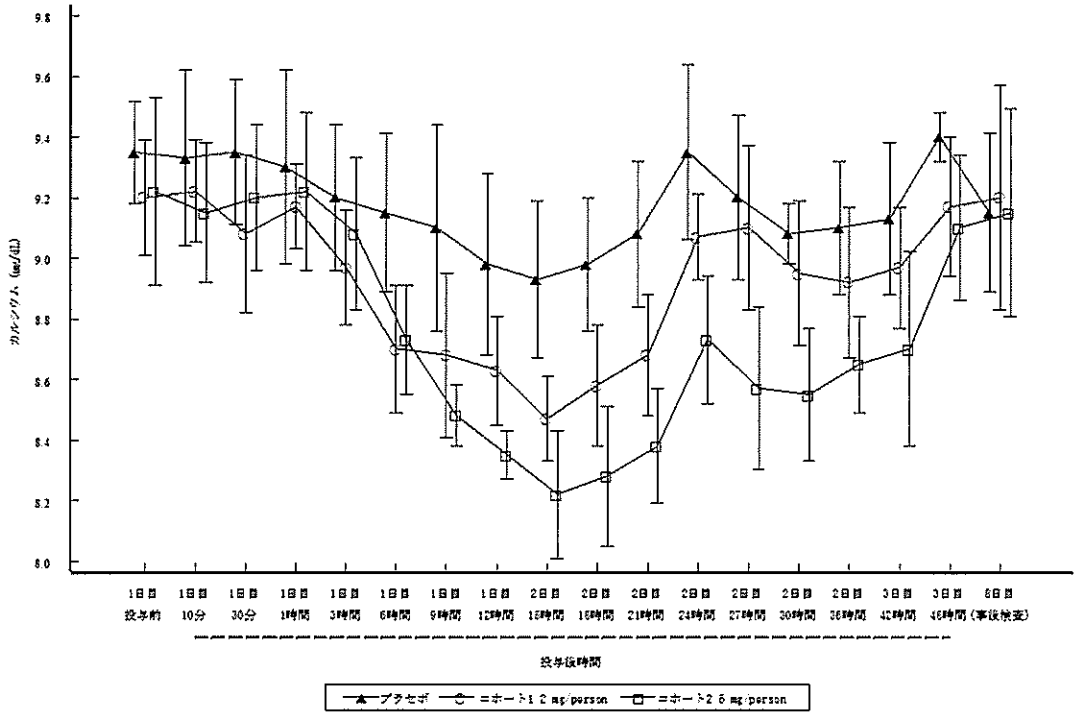
医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.0を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
a）各コホートのプラセボを併合．
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-2］

2) 臨床検査値

プラセボ群の 1 名に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた．その他に基準範囲を逸脱した被験者が認められたが，安全性上，特に問題となるものではなかった．

血清 Ca 濃度の経時推移を図 2.7.6.1-4 に示した．治験薬投与後の血清 Ca 濃度は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して低かったが，異常変動は認められなかった．また，これらの変化に基づくと考えられる有害事象も認められなかった．

図 2.7.6.1-4 血清 Ca 濃度の経時推移（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：SAF

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 12.4.2.2-1 改変］

3) 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

安静時 12 誘導心電図の QTcB 及び QTcF の結果から，ONO-5163 の QT 延長作用は示唆されなかった．

理学的検査及び心電図検査（安静時 12 誘導心電図及びモニター心電図）の各項目で，安全性上，特に問題となる異常値又は異常変動は認められなかった．

抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

2.7.6.1.6 結論

日本人の健康成人男性に ONO-5163 を 2 及び 5 mg の投与量で単回静脈内投与したとき，安全性に問題はなく，忍容性が確認された．抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．薬物動態について，血漿中 ONO-5163 濃度は多相性の消失を示し，終末相の T1/2 は 20 時間であった．Cmax 及び AUCinf は，用量に応じて増加した．投与後 48 時間までの ONO-5163 の fe は 28.4%であった．薬力学では，治験薬投与後の血清 iPTH 濃度変化率は用量に応じて減少し，2 mg 群及び 5 mg 群ともに投与後 24 時間までプラセボ群と比較して低値を示した．

2.7.6.2 A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Rising Single Intravenous Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Healthy Male Volunteers（20130107 試験）（参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（20130107 試験）

治験の標題	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Rising Single Intravenous Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Healthy Male Volunteers
治験実施計画書番号	20130107
治験実施施設	[redacted]（オーストラリア，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・健康成人男性を対象に，KAI-4169（ONO-5163，以下 ONO-5163）を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： ・健康成人男性を対象に，ONO-5163 を単回静脈内投与したときの薬力学を評価する． ・健康成人男性を対象に，ONO-5163 を単回静脈内投与したときの薬物動態を評価する． ・単回静脈内投与後の ONO-5163 の免疫原性を評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照
治験方法	本治験は，健康成人男性を対象とした，単施設，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単回投与試験であった．ONO-5163 の用量別（0.5 mg，2 mg，5 mg，10 mg）に 4 つのコホートに分け，0.5 mg を低速（30 秒以上 60 秒以内）で静脈内投与するコホートから開始した．各コホートでは 8 名を組み入れ，6：2 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けした．最初のコホートのみ，先に 2 名（ONO-5163 群 1 名，プラセボ群 1 名）を組み入れ，治験薬を投与して安全性を評価した後に，追加で 6 名（ONO-5163 群 5 名，プラセボ群 1 名）に治験薬を投与した．治験薬投与後 48 時間まで，被験者を入所下で観察した．入所期間中，安全性評価のための臨床検査，血漿イオン化カルシウム（Ca）濃度，血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度，総 Ca 濃度及びリン（P）濃度（血清リン酸濃度として測定）を定期的に測定した．入所期間後に安全性データを確認した後に，高い用量の次コホートへ移行した．次コホートへの移行中止基準に該当した場合には，前コホートの用量での安全性，忍容性及び薬物動態の特徴をより明らかにするため，前コホートへ最大 8 名を追加できることとした．有害事象は治験薬投与後 48 時間まで入所下で観察し，重篤な有害事象は治験薬投与 7 日目まで観察した．薬物動態解析用の血液検体は治験薬投与前，治験薬投与後 5，10，15，20，30，60，90，120，150，180，240 及び 360 分，並びに 12，24，36 及び 48 時間に採取した．抗 ONO-5163 抗体測定用の血液検体は，治験薬投与前並びに治験薬投与 7～12 日目及び 21～28 日目に採取した．
被験者数	計画時：56 名（7 コホート：各コホート ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名） 解析時：32 名（4 コホート：各コホート ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名） コホート 4 で，次コホートへの移行中止基準「ONO-5163 投与後 48 時間までの観察期間に補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度が 2 mmol/L 未満（8.0 mg/dL 未満）となった被験者の割合が 50%超」には該当しなかったものの，血清 cCa 濃度が 2 mmol/L 未満の被験者の割合が 50%であったため，次コホートへの移行は不要と判断された．
対象	健康成人男性

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（20130107 試験）（続き 1）

選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した. 1）年齢が 18 歳以上 45 歳以下の男性 2）治験手順を理解し，本治験への参加について文書による同意が得られた者 3）治験薬投与前 48 時間から入所期間中，アルコールを控える意思のある者 4）治験薬投与前 5 日から入所期間中，激しい運動（すなわち，激しい又は不慣れなウエイトリフティング，ランニング，サイクリングなど）を控える意思のある者 5）治験薬投与前 3 日から入所期間中，カフェイン含有製品（例えば，コーヒー，紅茶，カフェイン錠）を控える意思のある者 6）既往歴，理学的検査及び一般臨床検査に基づいて健康と判定された者．スクリーニング検査で以下の臨床検査値が基準範囲内であることとした：ヘモグロビン，白血球数，血小板数，ナトリウム，カリウム及びカルシウム．スクリーニング検査で以下の臨床検査値が基準上限を下回ることとした：AST（GOT），ALT（GPT），アルカリホスファターゼ，クレアチニン及びグルコース（これらの臨床検査について，臨床上問題とならない基準範囲外への軽微な変動は，治験依頼者が許可する場合があるとした）．バイタルサイン及び心電図検査は，収縮期血圧が 90 mmHg 以上 140 mmHg 以下，拡張期血圧が 50 mmHg 以上 85 mmHg 以下，安静時心拍数が 90 回／分以下，QTc が 450 msec 未満であることとした. 7）体重が 60 kg 以上 100 kg 以下，BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 8）スクリーニング検査前 6 カ月以内に喫煙せず，かつニコチンを含有する製品を常時使用しない者 9）同意取得時から入所期間中，全血又は血漿成分の献血を控える意思のある者 10）治験薬投与後 4 週間まで，効果の高い避妊法を用いる意思のある者，かつ治験薬投与後 4 週間まで，精子提供をしない者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した. 1）精神的若しくは法的に不適当である者，精神病の既往がある者，又は治験実施時に重大な情動の問題を有すると治験担当医師が判断した者 2）重大な急性若しくは慢性疾患（例えば，循環器，肺，肝臓，腎臓，血液，消化器，内分泌，免疫，皮膚若しくは神経の疾患）を有する，又はこれらの既往を有すると治験担当医師が判断した者 3）スクリーニング検査前 2 週間以内及びスクリーニング検査から入所時まで，処方薬による治療を必要とする現病歴を有する者 4）喘息（過去 5 年以内），皮膚反応を含む重度のアレルギー又は過去のアナフィラキシー型反応の既往を有する者 5）推算糸球体濾過量（eGFR*）が 60 mL/min/1.73m^2 以下の者 *：eGFR＝186×（血清クレアチニン／88.4）$^{-1.154}$×（年齢）$^{-0.203}$×（0.742：女性の場合）×（1.212：アフリカ系米国人の場合）で算出（血清クレアチニンの単位は μ mol/L） 6）本治験の結果に影響を及ぼす可能性がある，又は被験者に新たなリスクをもたらす可能性がある疾患の既往があると治験担当医師が判断した者 7）スクリーニング検査時の診察又は臨床検査で臨床上問題となる異常が認められた者（すべての検査は入所前約 3 週間以内に実施した．） 8）治験依頼者が許可した場合を除き，治験薬投与前 7 日以内に一般薬又はハーブサプリメントを使用した者 9）日常的な飲酒量が過度である者［過度の飲酒量の定義：1 日 2 単位超（1 単位の定義：ビール若しくはワインベースカクテル 355 mL，ワイン 148 mL，又は 80 プルーフの蒸留酒 44 mL）］，又は過去 2 年間にアルコール乱用の既往がある者 10）日常的に違法薬物を使用している者（娯楽目的を含む），又は過去 2 年間に薬物乱用の既往がある者 11）スクリーニング検査時又は入所時に乱用薬物スクリーニング検査で陽性であった者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（20130107 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	12）スクリーニング検査前 8 週間以内に外科手術，献血をした者，又はかなりの失血があった者 13）スクリーニング検査前 14 日以内に血漿成分献血をした者 14）スクリーニング検査前 8 週間以内に他の臨床試験に参加した者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-5163：ONO-5163（0.5，2，5 及び 10 mg）4 mL を，低速（投与時間 30 秒以上 60 秒以内）で単回静脈内投与した． ロット番号：[redacted] プラセボとして，ONO-5163 と同容量の 0.9%生理食塩液を，低速で単回静脈内投与した． なお，各被験者とも治験薬投与前 10 時間より治験薬投与後 2 時間以上まで水以外の飲食物の摂取を禁止した．
治験スケジュール	スクリーニング検査は治験薬投与前 21 日以内に実施した．治験薬投与前日から治験薬投与 3 日目まで入所した．抗 ONO-5163 抗体測定は，治験薬投与 7～12 日目及び 21～28 日目の計 2 回，通所により実施した．重篤な有害事象は治験薬投与 7 日目まで観察した．治験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した．
前治療薬及び併用療法	スクリーニング検査前 2 週間以内から治験薬投与まで，処方薬の使用を禁止した．治験薬投与前 7 日から治験薬投与まで，治験依頼者が許可した場合を除き，一般薬又はハーブサプリメントの使用を禁止した． 治験薬投与開始後は，有害事象に対する治療を除き，他の薬剤の併用を禁止した．
評価基準	安全性： 有害事象，血液検査，凝固系検査，生化学検査，尿検査，理学的検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について，観察・検査を実施した．連続心電図は，コホート 1 のみで実施した．ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎及び C 型肝炎の検査のため，別途血液検体を採取した．尿検体は，治験薬投与前 24 時間（±30 分）から治験薬投与後 48 時間まで，12 時間蓄尿を 6 回採取した． 薬力学： ONO-5163 の薬力学の評価指標は，治験薬投与後 48 時間の観察期間の血清 iPTH 濃度，血清総 Ca 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度，血漿イオン化 Ca 濃度，血清カルシトニン濃度及び血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度とした．探索的評価項目は，線維芽細胞成長因子 23（FGF-23）とした． 薬物動態： 最高血漿中濃度（Cmax），0 時間から最終評価時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCall），無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCINFobs），濃度 0 ng/mL までの AUC 外挿部分が AUCINFobs に占める割合（AUC%EXTRAPobs），消失速度定数（λz），消失半減期（T1/2 又は HLλz），全身クリアランス（CL）及び定常状態分布容積（Vssobs）を算出した． その他の評価項目： ・抗 ONO-5163 抗体 ヒト血清検体中の抗 ONO-5163 抗体の存在及び濃度を[redacted]により評価した．
統計的手法	無作為化され，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団とした．すべてのデータは，MITT 解析対象集団を対象に要約した． 被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性は，用量群ごとに要約した． 安全性の評価項目では，以下のデータを要約した． ・報告されたすべての有害事象名は，MedDRA ver 13.0 を用いて読み替えた．有害事象は，「治験薬投与開始後に発現した有害事象，又は治験薬投与開始前から認められたものの投与後に悪化した有害事象」と定義した．有害事象のみを要約した．有害事象の発現頻度，程度別有害事象，ONO-5163 との因果関係別有害事象を要約した． ・事前に設定した臨床上問題となる臨床検査値，バイタルサイン及び理学的検査所見を要約した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（20130107 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	血漿中 ONO-5163 濃度の解析結果として，血漿中 ONO-5163 濃度について，個々の及び平均値の経時推移の図を用量群別に示した．また，個々の血漿中 ONO-5163 濃度について，用量群別に各評価時点の記述統計量を要約した．尿中の総クレアチニン，リン酸及びカルシウムを，尿中濃度及び尿量から算出し，評価時点別に，ONO-5163 の各用量群，全 ONO-5163 群，全プラセボ群及び全投与群の記述統計量を要約した．

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（20130107 試験）

	Screen-ing	Admis-sion	Pre-dose	Treatment (hour)																							
Hours				0	0.08	0.17	0.25	0.33	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	15	18	21	24	27	30	36	42	48
Dosing KAI-4169 or Placebo[i)]				X																							
Informed Consent & Eligibility	X																										
Medical & Surgical History	X	X																									
Physical Examination[ii)]	X	X																									X
Oral Temperature & Respiratory Rate	X	X	X															X				X					X
Pulse Rate & Blood Pressure[iii)]	X	X	X						X									X				X					X
12 Lead ECG[iv)]	X		X						X									X				X					X
Continuous ECG Monitoring (Cohort 1 only)			X----																								----X
AEs[v)]	X----																										----X
Hematology, Chemistry & PT, APTT[vi)]	X	X	X															X				X					X
Serum Total Calcium, & Phosphate						X			X	X				X		X	X		X	X	X		X	X	X	X	

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 1］

表 2.7.6.2-2 治験スケジュール（20130107 試験）（続き）

	Screen-ing	Admis-sion	Pre-dose	Treatment (hour)																							
Hours				0	0.08	0.17	0.25	0.33	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	15	18	21	24	27	30	36	42	48
Plasma Ionized Calcium			X			X			X	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum iPTH[vii]			X			X			X	X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma PK			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X				X			X		X
Urinalysis	X	X																									
Timed Urine Collection[viii]		X---X---X		X---X---X																							
HIV, Hepatitis B & Hepatitis C	X																										
Urine Drug & Breath Alcohol Screens [ix]	X	X																									
Plasma and Serum for Archive			X			X			X					X				X				X					X
Serum for Antibodies to KAI-4169[x]		X																									

[i] Study drug was administered as an IV slow bolus with injection occurring over approximately 30 to 60 seconds.
[ii] A complete physical examination was performed at screening, and abbreviated physical examinations were performed at admission and Hour 48.
[iii] Subjects remained semirecumbent for 10 minutes prior to pulse rate and blood pressure measurements. Pulse rate and blood pressure were obtained twice within 60 minutes prior to dosing and at 30 minutes, 12 hours, 24 hours, and 48 hours after study drug administration.
[iv] 12-Lead ECG was recorded once at screening and in triplicate pre-dose and at 30 minutes, 12, 24 and 48 hours after study drug administration. Triplicate ECG recordings were performed approximately 2 minutes apart.
[v] Adverse events were captured from the time the informed consent was signed through Hour 48. Treatment-emergent adverse events were monitored from study drug administration through Hour 48. Serious adverse events were to be monitored through Day 7.
[vii] Two separate serum samples for pre-dose iPTH levels were drawn within 60 minutes prior to dosing. These samples were drawn at least 5 minutes and no more than 30 minutes apart (pre-dose iPTH was defined as the average of these two samples).

[viii] Urine was collected in 12-hour intervals from 24 hours prior to study drug administration through 48 hours after study drug administration (total of six 12-hour intervals).

[ix] Complete listing of drugs included in the urine drug screen are found in the Protocol (Appendix 16.1.1).

[x] Serum for assessment of antibodies to KAI-4169 was collected at admission. Subjects returned to the clinical research unit between Days 7-12 and again between Days 21-28 to provide serum samples for antibodies to KAI-4169. Any subjects with positive antibody titers may have been asked to return to the clinic and provide additional serum samples.

AE = adverse event; APTT = activated partial thromboplastin time; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; iPTH = intact parathyroid hormone; IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PK = pharmacokinetics; PT = prothrombin time

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 1］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した.

本治験では 32 名が組み入れられ，コホート 1，2，3 及び 4 で各 8 名（ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名）が各投与群に無作為割付けされ，治験薬が投与された．32 名すべてが治験を完了した.

MITT 解析対象集団には，無作為化され，治験薬が 1 回以上投与された 32 名すべてを採用した．薬物動態の解析の対象は，ONO-5163 が投与された 24 名すべてとした.

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳（20130107 試験）

	Placebo (pooled)	KAI-4169 IV					Total
		0.5 mg	2 mg	5 mg	10 mg	Pooled	
Enrolled, n	8	6	6	6	6	24	32
Treated, n (%)	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	32 (100)
Included in MITT population, n (%)	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	32 (100)
Withdrawn from Study, n	0	0	0	0	0	0	0
Completed Study, n (%)	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	32 (100)

Source: Table 14.1.1
IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; MITT = modified intent-to-treat
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 2］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

MITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-4 に示した.

ベースラインの特性について，投与群間で明らかな違いは認められなかった.

表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性（20130107 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

		Placebo (pooled)	KAI-4169 IV					Total
			0.5 mg	2 mg	5 mg	10 mg	Pooled	
Age (years)	N	8	6	6	6	6	24	32
	Mean (SD)	22.4 (3.5)	27.8 (8.9)	26.8 (4.9)	24.2 (4.4)	26.0 (6.2)	26.2 (6.1)	25.3 (5.7)
	Median (Range)	21.5 (18-27)	24.0 (20-43)	26.0 (22-35)	23.0 (20-32)	24.5 (20-34)	23.5 (20-43)	23.0 (18-43)
Height (cm)	N	8	6	6	6	6	24	32
	Mean (SD)	178.59 (10.63)	176.55 (3.34)	179.42 (6.73)	178.92 (7.79)	175.08 (9.85)	177.49 (7.06)	177.77 (7.92)
	Median (Range)	177.90 (166.5-195.2)	176.90 (170.5-180.0)	178.75 (172.0-191.0)	182.75 (168.0-185.0)	172.00 (166.0-189.0)	178.00 (166.0-191.0)	177.90 (166.0-195.2)
Weight (kg)	N	8	6	6	6	6	24	32
	Mean (SD)	76.14 (11.45)	76.00 (9.90)	76.47 (4.94)	75.27 (8.62)	76.52 (13.4)	76.06 (9.06)	76.08 (9.52)
	Median (Range)	79.7 (57.7-93.4)	74.60 (66.1-91.5)	74.95 (72.2-85.8)	74.70 (63.4-87.5)	74.25 (60.1-98.2)	74.75 (60.1-98.2)	75.8 (57.7-98.2)
BMI (kg/m^2)	N	8	6	6	6	6	24	32
	Mean (SD)	23.81 (2.57)	24.35 (2.70)	23.77 (1.12)	23.48 (1.83)	24.80 (2.19)	24.10 (1.97)	24.03 (2.10)
	Median (Range)	23.24 (20.8-27.9)	23.61 (21.3-28.6)	23.45 (22.7-25.7)	23.26 (21.3-26.0)	24.75 (21.0-27.5)	24.00 (21.0-28.6)	24.00 (20.8-28.6)
Sex, n (%)	Male	8 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	32 (100)
Race, n (%)	White	6 (75)	4 (67)	6 (100)	3 (50)	4 (67)	17 (71)	23 (72)
	Asian	2 (25)	2 (33)	0	2 (33)	2 (33)	6 (25)	8 (25)
	Other	0	0	0	1 (17)	0	1 (4)	1 (3)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0	0	1 (17)	0	0	1 (4)	1 (3)
	Non- Hispanic or Latino	8 (100)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	23 (96)	31 (97)

Source: Table 14.1.2

BMI = body mass index; IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 4］

3)　治験薬の投与状況

すべての被験者は，治験実施計画書の規定どおり ONO-5163 又はプラセボが単回静脈内投与された．

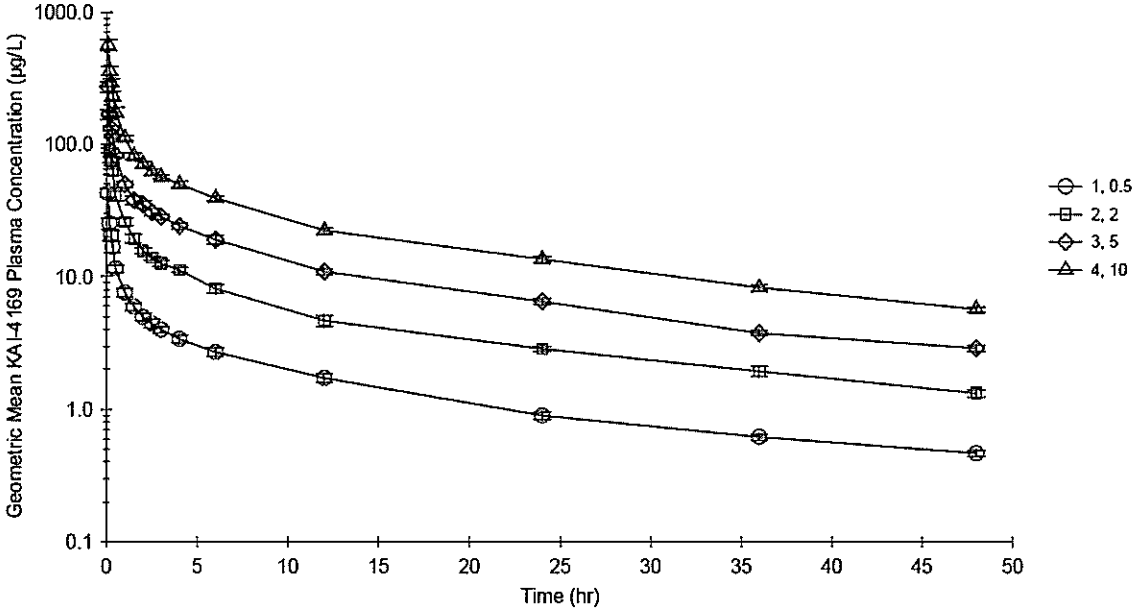
2.7.6.2.3　薬物動態の結果

健康成人男性に ONO-5163 を 0.5，2，5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移を図 2.7.6.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5 に示した．また，ONO-5163 の各用量の Cmax 及び AUCall を図 2.7.6.2-2 に示した．

血漿中 ONO-5163 濃度は，評価した 0.5～10 mg の用量範囲で，投与直後から投与後 48 時間までのすべての評価時点で検出された．Cmax 及び AUCall は低用量（0.5～2 mg）及び高用量（5～10 mg）では用量に比例して増加し，中用量（2～5 mg）では用量に比例した増加量よりやや低かったが，用量に応じて増加した．

血漿中 ONO-5163 濃度は投与後速やかに低下し，多相性の消失を示した．T1/2 はいずれの用量でも同程度であり，18.4～20.0 時間の範囲であった．CL は，0.5～5 mg の用量範囲では用量に応じて増加し，10 mg の用量ではプラトーに達した．Vssobs でも同様の傾向が認められた．

図 2.7.6.2-1　健康成人男性に ONO-5163 を 0.5，2，5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（幾何平均値±標準誤差）（20130107 試験）



KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report：Figure 2］

表 2.7.6.2-5 健康成人男性に ONO-5163 を 0.5, 2, 5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（20130107 試験）

Cohort/Dose	Statistic	C_{max} (μg/L)	AUC_{all} (hr* μg/L)	AUC_{INFobs} (hr* μg/L)	$AUC_{\%Extrapobs}$ (%)	λz (1/hr)	$HL_{\lambda z}$ (hr)	Cl_{obs} (L/hr)	Vss_{obs} (L)
1/ 0.5 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	43.5	81.1	94.3	14.0	0.0357	19.5	5.38	113
	SD	7.86	11.7	12.5	1.33	0.00246	1.35	0.675	19.6
	SE	3.21	4.78	5.11	0.545	0.001	0.551	0.276	7.98
	Geometric Mean	42.9	80.5	93.6	13.9	0.0357	19.4	5.34	112
	CV% Geometric Mean	18.9	14.0	13.0	9.6	6.9	6.9	13.0	18.0
2/ 2.0 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	171	256	294	13.2	0.0349	20.0	6.87	138
	SD	35.6	32.5	34.1	2.57	0.00337	2.25	0.750	26.0
	SE	14.5	13.3	13.9	1.05	0.00138	0.919	0.306	10.6
	Geometric Mean	168	254	293	13.0	0.0347	20.0	6.83	136
	CV% Geometric Mean	20.2	12.6	11.3	17.5	10.5	10.5	11.3	17.5
3/ 5.0 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	280	544	623	12.6	0.0378	18.6	8.11	160
	SD	59.3	57.7	71.5	2.43	0.00486	2.51	0.928	21.0
	SE	24.2	23.6	29.2	0.991	0.00198	1.02	0.379	8.55
	Geometric Mean	273	541	620	12.4	0.0375	18.5	8.07	159
	CV% Geometric Mean	25.1	10.8	11.5	19.5	13.2	13.2	11.5	12.7

Source: Appendix 16.1.10.1

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 5］

表 2.7.6.2-5 健康成人男性に ONO-5163 を 0.5, 2, 5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（20130107 試験）（続き）

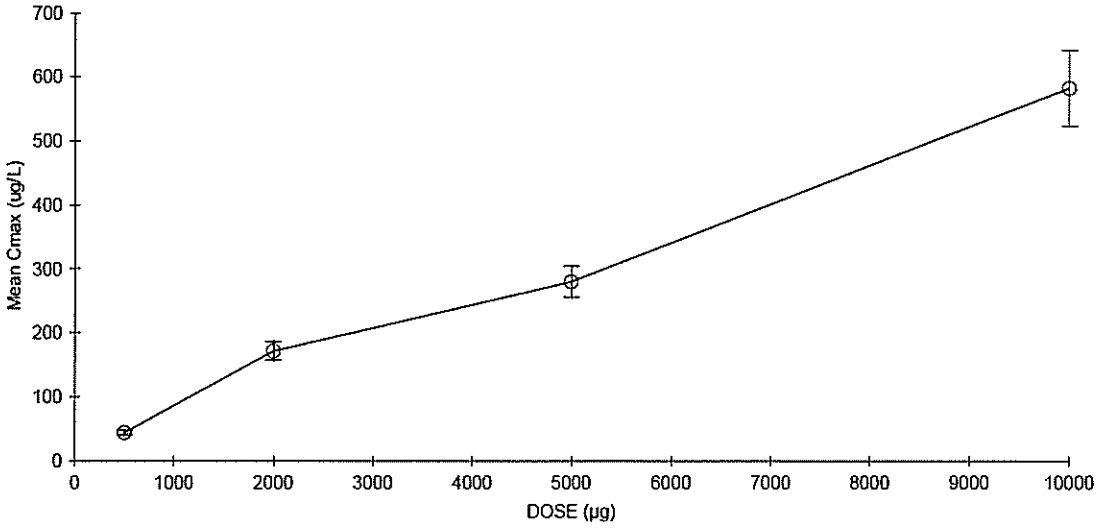
Cohort/Dose	Statistic	C_{max} (μg/L)	AUC_{all} (hr* μg/L)	AUC_{INFobs} (hr* μg/L)	$AUC_{\%Extra\ pobs}$ (%)	λz (1/hr)	$HL_{\lambda z}$ (hr)	Cl_{obs} (L/hr)	Vss_{obs} (L)
4/ 10.0 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	583	1130	1290	12.0	0.0382	18.4	7.83	152
	SD	144	129	116	2.79	0.00539	2.21	0.755	30.0
	SE	58.9	52.7	47.4	1.14	0.0022	0.901	0.308	12.2
	Geometric Mean	567	1130	1280	11.7	0.038	18.3	7.80	150
	CV% Geometric Mean	26.3	11.7	9.4	27.6	13.1	13.1	9.4	20.4

Source: Appendix 16.1.10.1

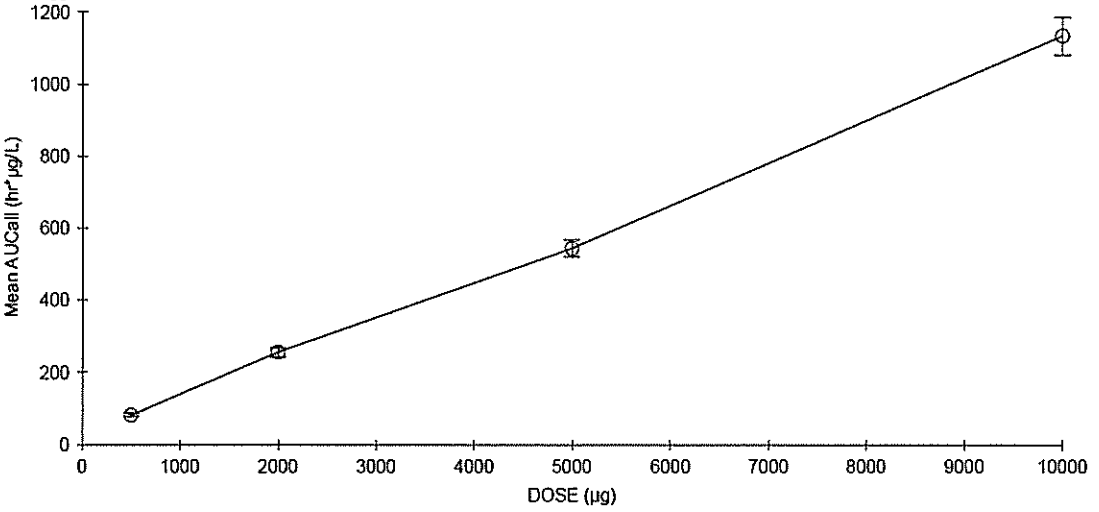
CV% = coefficient of variation; SD = standard deviation; SE = standard error

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 5］

図 2.7.6.2-2 ONO-5163 の各用量の Cmax 及び AUCall（平均値±標準誤差）（20130107 試験）



Source: Appendix 16.1.10.1



Source: Appendix 16.1.10.1

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Figure 1 及び Figure 2］

2.7.6.2.4 薬力学の結果

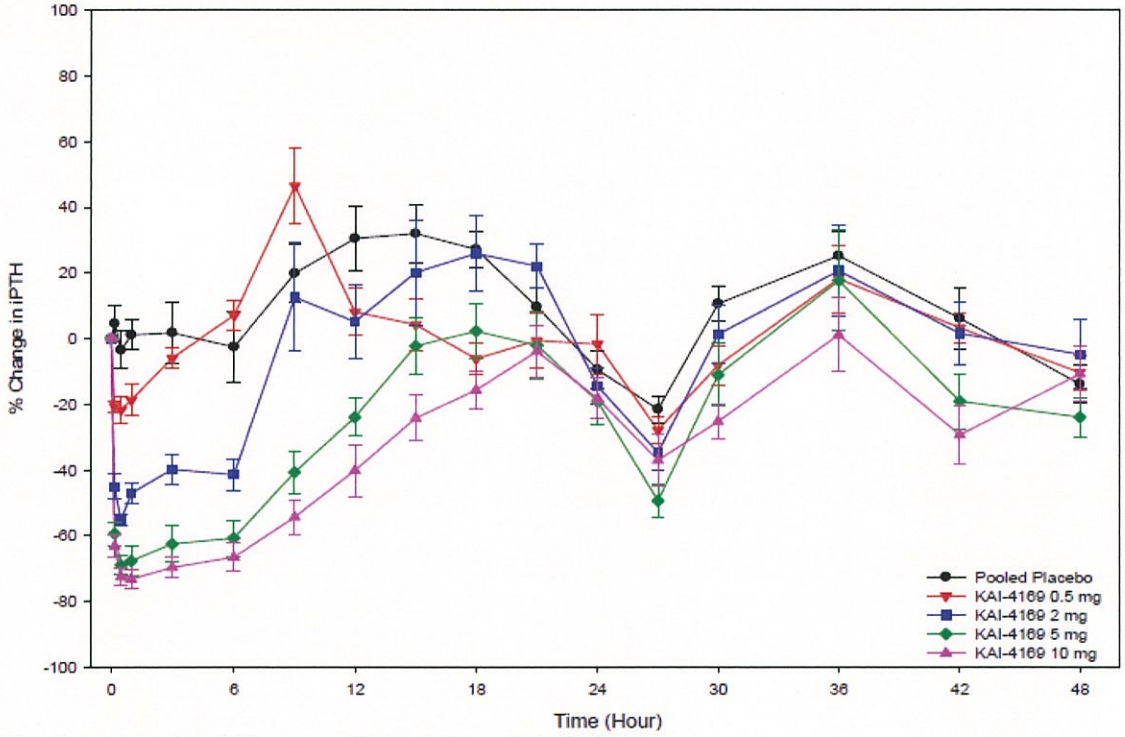
1） 血清 iPTH 濃度

血清 iPTH 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.2-3 に示した．

血清 iPTH 濃度（Elecsys PTH assay により測定）は，2 mg 群，5 mg 群及び 10 mg 群では投与後 10 分に速やかに低下した．0.5 mg 群では血清 iPTH 濃度の明らかな変化は認められなかった．投与後 30 分の血清 iPTH 濃度変化率（平均値）はプラセボ群-3.5%に対し，0.5 mg 群で-21.7%，2 mg 群で-55.4%，5 mg 群で-69.0%及び 10 mg 群で-72.6%であった．探索的な事後解析の結果，いずれの ONO-5163 群でもプラセボ群と比較して有意差が認められた

（0.5 mg 群：p<0.01，2 mg 群，5 mg 群及び 10 mg 群：p<0.0001）．血清 iPTH 濃度の低下は投与後 24 時間が最も顕著であり，低下作用の持続時間は用量に応じて延長した．血清 iPTH 濃度は，日内変動及び個体間変動を除き，用量に応じて低下した．血清 iPTH 濃度の最低値は 0.5～5 mg 群では用量に応じて低下し，10 mg 群ではプラトーに達した．血清 iPTH 濃度のベースライン下及び反応－時間曲線上面積（AUCbelowB）は，用量に応じて増加したものの，個体間変動が大きかった．血清 iPTH 濃度は，投与後約 10～24 時間以内に日内変動を維持しながら徐々にベースライン値まで回復した．ONO-5163 群の血清 iPTH 濃度は，日内変動を示すプラセボ群より低く推移した．

図 2.7.6.2-3　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130107 試験）
解析対象集団：MITT 解析対象集団



iPTH = intact parathyroid hormone; KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Figure 7］

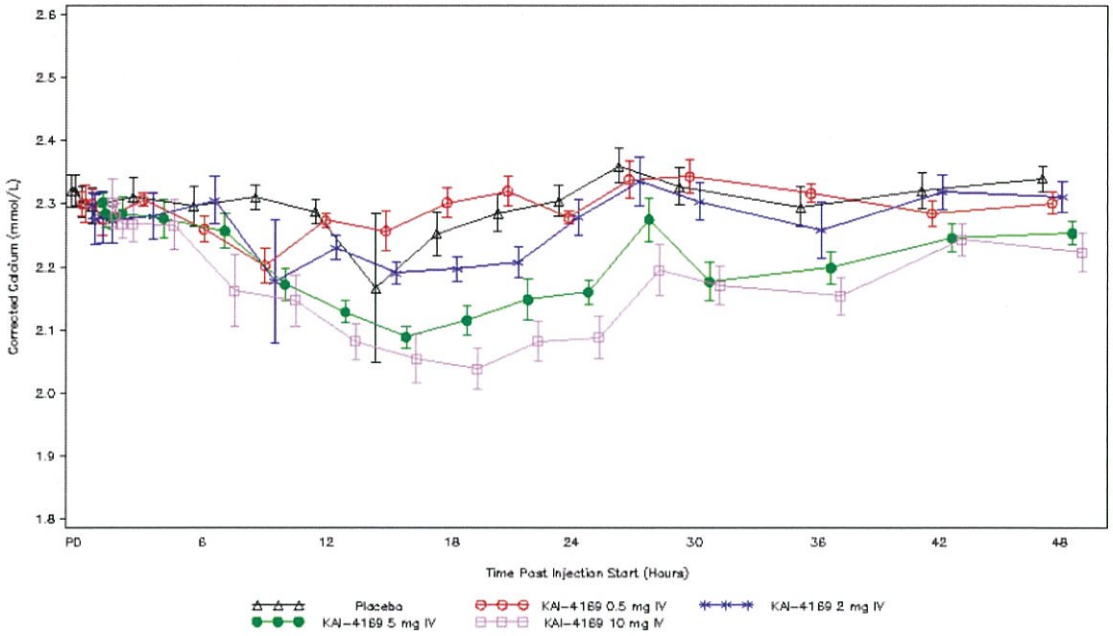
2）　血清 cCa 濃度

血清 cCa 濃度の経時推移を図 2.7.6.2-4 に示した．

血清 cCa 濃度と血清 Ca 濃度では同様の傾向が認められた．プラセボ群及び 0.5 mg 群では血清 cCa 濃度及び血清 Ca 濃度の明らかな変化は認められなかった．血清 cCa 濃度及び血清 Ca 濃度は，投与後 6 時間から緩やかに低下し，投与後 15～18 時間に最低値を示した後，投与後 48 時間にはベースライン値まで回復した．血清 cCa 濃度は用量に応じて低下したもの

の，最低値は用量に比例した値より大幅に低かった．血清 cCa 濃度の AUCbelowB は，用量に応じて増加したものの，個体間変動が大きかった．血清 cCa 濃度は日内変動を維持しながら徐々にベースライン値まで回復したものの，ベースライン値に回復するまでの時間が血清 iPTH 濃度よりも長かった．

図 2.7.6.2-4　血清 cCa 濃度の経時推移（平均値±標準誤差）（20130107 試験）
解析対象集団：MITT 解析対象集団



IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PD = pre-dose assessment
Note: Treatments are offset for ease of interpretation.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Figure 8］

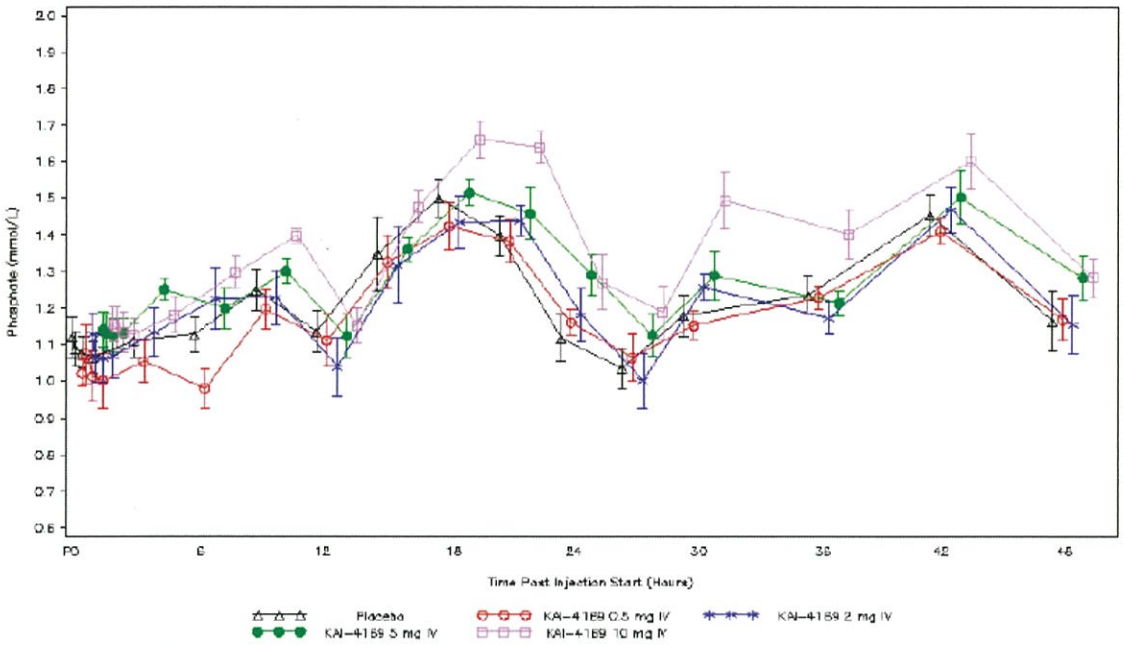
3）　血清 P 濃度

血清 P 濃度（血清リン酸濃度として測定）の経時推移を図 2.7.6.2-5 に示した．

血清 P 濃度は，1 日を通して大きく変動した．血清 P 濃度は，プラセボ群，0.5 mg 群，2 mg 群及び 5 mg 群で同程度であり，10 mg 群では投与後のほとんどの評価時点で他の用量群より高い傾向が認められた．

図 2.7.6.2-5 血清 P 濃度（血清リン酸濃度として測定）の経時推移（平均値±標準誤差）（20130107 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PD = pre-dose assessment
Note: Treatments are offset for ease of interpretation.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Figure 11］

4） 血清カルシトニン濃度

血清カルシトニン濃度のベースライン値は，投与群間で差がなかった．また，投与後の血清カルシトニン濃度に臨床的に意義のある変化が認められた被験者はいなかった．

5） 血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度

ベースライン時の血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度は，ONO-5163 群に比べてプラセボ群で高く，ONO-5163 群間では同程度であった．投与後の血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度は，ONO-5163 群ではすべての被験者のすべての評価時点で基準範囲内であった．また，投与後の血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度に臨床的に意義のある変化が認められた被験者はいなかった．プラセボ群では，血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度が投与後 12 時間に ONO-5163 群の投与前値近くまで低下した後，投与後 24 時間及び 48 時間にベースライン値まで回復した．ONO-5163 群では，投与後 12 時間の血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度が用量に応じて低下し，その変化率（平均値）は 0.5 mg 群で-4.64%，2 mg 群で-6.12%，5 mg 群で-18.43%及び 10 mg 群で-25.60%であった．0.5 mg 群，2 mg 群及び 5 mg 群では，血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度が投与後 24 時間及び 48 時間にベース

ライン値まで回復した．10 mg 群では，投与後 24 時間に血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度の低下が持続して認められたが（変化率：-14.51%），投与後 48 時間にはベースライン値近くまで回復した．

6) FGF-23（探索的評価項目）

FGF-23 は，ONO-5163 投与後に用量の増加に応じて低下した．FGF-23 は，投与後 12 時間から低下し，投与後 24 時間により大きく低下した後，すべての投与群で投与後 48 時間にベースライン値まで回復した．

2.7.6.2.5 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

2.7.6.2.6 安全性の結果

1) 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，治験薬投与開始から治験薬投与後 48 時間までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は「AE Causality: no」，「AE Causality: yes」の 2 段階で評価され，「AE Causality: 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．

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発現頻度の要約を表 2.7.6.2-6 に，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-7 に示した．

治験期間中の有害事象は，32 名中 7 名に 8 件認められ，その内訳はプラセボ群で 8 名中 2 名（25%）に 3 件，2 mg 群で 6 名中 1 名（17%）に 1 件，5 mg 群で 6 名中 2 名（33%）に 2 件及び 10 mg 群で 6 名中 2 名（33%）に 2 件であり，0.5 mg 群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．有害事象の発現件数又は発現被験者数に，ONO-5163 の用量に応じた明らかな増加は認められなかった．有害事象の程度は軽度又は中等度であった．いずれの有害事象も，治験終了までに後遺症なく消失した．最も多く認められた有害事象は SOC の「胃腸障害」に分類される事象であり，5 mg 群で腹部不快感が 1 名 1 件，プラセボ群で腹痛及び下痢が各 1 名 1 件の合計 3 件認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 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 名（17%）1 件であった．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．なお，10 mg

群の 1 名に認められた錯感覚は，低カルシウム血症でよく認められる症状である．当該被験者の錯感覚発現時の血漿イオン化 Ca 濃度（範囲）は 1.03～1.09 mmol/L（基準範囲：1.12～1.32 mmol/L），血清 cCa 濃度（範囲）は 2.03～2.13 mmol/L（基準範囲：2.14～2.5 mmol/L）であった．本事象（錯感覚）は無処置で消失した．

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．

表 2.7.6.2-6　有害事象の発現頻度の要約（20130107 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Placebo	KAI-4169				Total
	(pooled)	0.5 mg	2 mg	5 mg	10 mg	Pooled	
Subjects with TEAEs, n (%)	2 (25)	0	1 (17)	2 (33)	2 (33)	5 (21)	7 (22)
Number of TEAEs	3	0	1	2	2	5	8
Subjects with SAEs, n	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawals due to AEs, n	0	0	0	0	0	0	0
Deaths, n	0	0	0	0	0	0	0

MITT = modified intent-to-treat; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event
Source: Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Appendix 16.2.7.1.1 and Appendix16.2.7.1.2

KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 7］

表 2.7.6.2-7　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（20130107 試験）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC	有害事象											
			ONO-5163									
	プラセボ[a]		0.5 mg		2 mg		5 mg		10 mg		計[b]		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	8		6		6		6		6		24		32	
全体	2	(25)	0	(0)	1	(17)	2	(33)	2	(33)	5	(21)	7	(22)
胃腸障害	2	(25)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(4)	3	(9)
腹部不快感	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
腹痛	1	(13)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(3)
下痢	1	(13)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(3)
神経系障害	1	(13)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(4)	2	(6)
嗜眠	1	(13)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(3)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(4)	1	(3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.0Jを用いて読み替えた．
a）各コホートのプラセボを併合．
b）各コホートのONO-5163を併合．

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 8 及び Table 9 改変］

表 2.7.6.2-7　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（20130107 試験）（続き 1）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC	有害事象											
			ONO-5163									
	プラセボ[a]		0.5 mg		2 mg		5 mg		10 mg		計[b]		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	8		6		6		6		6		24		32	
全身障害および投与局所様態	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
背部痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(4)	1	(3)
鼻出血	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(4)	1	(3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.0Jを用いて読み替えた．
a）各コホートのプラセボを併合．
b）各コホートのONO-5163を併合．

表 2.7.6.2-7　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（20130107 試験）（続き 2）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC / PT	治験薬との因果関係が否定できない有害事象											
			ONO-5163									
	プラセボ[a]		0.5 mg		2 mg		5 mg		10 mg		計[b]		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	8		6		6		6		6		24		32	
全体	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(17)	1	(17)	3	(13)	3	(9)
胃腸障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
腹部不快感	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
神経系障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(4)	1	(3)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(17)	1	(4)	1	(3)
全身障害および投与局所様態	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(3)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	1	(4)	1	(3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「AE Causality:yes」，「AE Causality:no」の2段階で評価され，「AE Causality: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．
a）各コホートのプラセボを併合．
b）各コホートのONO-5163を併合．

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（20130107 試験）Table 8 及び Table 9 改変］

2)　臨床検査値

血液検査，尿検査，プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間について，明らかな傾向は認められなかった．生化学検査については，血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度（薬力学の評価項目としても測定）の想定内の変動を除き，明らかな傾向は認められなかった．

12 時間蓄尿検査について，リン酸排泄率，尿中総リン酸及び尿中リン酸／クレアチニン比は，2 mg 群，5 mg 群及び 10 mg 群で治験薬投与後に明らかな減少が認められた．Ca 排泄率，尿中総 Ca 及び尿中 Ca／クレアチニン比は，高用量群でやや変動が認められ，投与後 0～12 時間の蓄尿で最初の増加が認められた後，投与後 12～24 時間の蓄尿で減少が認められ，その後ベースライン値に回復した．プラセボ群及び 0.5 mg 群では明らかな変動が認められなかった．

重炭酸塩，クレアチンキナーゼ，グルコース，乳酸脱水素酵素，カリウム及びリンパ球について，治験薬投与後の検査値に基準範囲からの一過性の逸脱が散見された．臨床検査値が基準範囲を逸脱した被験者が認められたものの，治験担当医師が臨床上問題となると判断したものはなく，臨床検査値に基づく有害事象はなかった．

3)　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（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数）及び心電図検査（心拍数，QT 間隔，QTcF，QTcB）について，明らかな傾向は認められず，臨床上問題となる変動が認められた被験者もいなかった．

健康成人男性に ONO-5163 を 10 mg までの用量で単回静脈内投与したとき，心電図への影響は認められなかった．また，心再分極に 10 msec 未満の変化が認められたが，ONO-5163 の用量に応じた変化ではなく，血清 Ca 濃度の変化のみによるものであった．

理学的検査について，臨床上問題となる所見は認められなかった．

2.7.6.2.7　結論

- 健康成人男性に ONO-5163 を 0.5，2，5 及び 10 mg の用量で単回静脈内投与したとき，概ね安全性に問題はなく，良好な忍容性が確認された．
- 健康成人男性に ONO-5163 を 10 mg までの用量で単回静脈内投与したとき，心電図への影響は認められなかった．また，心再分極に 10 msec 未満の変化が認められたが，ONO-5163 の用量に応じた変化ではなく，血清 Ca 濃度の変化のみによるものであった．
- ONO-5163 の Cmax 及び AUCall は，低用量及び高用量では用量に比例して増加し，中用量では用量に比例した増加量よりやや低かった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

- 血漿中 ONO-5163 濃度は投与後速やかに低下し，多相性の消失を示した．
- ONO-5163 を 2，5 及び 10 mg の用量で投与したとき，血清 iPTH 濃度は用量に応じて低下し，低下作用の持続時間は用量に応じて延長した．
- 血清 iPTH 濃度は，ONO-5163 投与後速やかに低下したものの，投与後約 10～24 時間以内にベースライン値まで回復した．しかしながら，10 mg 群では，血清 iPTH 濃度は投与後 48 時間までプラセボ群より低く推移した．
- 血清 cCa 濃度は，血清 iPTH 濃度と比較して，ONO-5163 投与後ベースラインから緩やかに低下し，ベースライン値に回復するまでの時間も長かった．
- 血清 cCa 濃度及び血清 Ca 濃度は，ONO-5163 投与後に用量に応じて低下した．
- 血清 P 濃度（血清リン酸濃度として測定）は，1 日を通して大きく変動した．10 mg 群では，投与後のほとんどの評価時点で他の用量群と比較して血清 P 濃度が高い傾向が認められた．
- 血清カルシトニン濃度及び血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度では，ONO-5163 投与後に意味のある変化が認められなかった．
- 健康成人男性に ONO-5163 を単回投与したとき，抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

2.7.6.3 第Ⅰ／Ⅱ相試験　維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした多施設共同単回及び反復静脈内投与試験（ONO-5163-[redacted] 試験）（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）

治験の標題	ONO-5163　第Ⅰ／Ⅱ相試験　維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした多施設共同単回及び反復静脈内投与試験
治験実施計画書番号	ONO-5163-[redacted]
治験実施施設	[redacted]　[redacted]　他　計 16 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅰ／Ⅱ相
目的	維持透析下の日本人二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象に，ONO-5163 を単回あるいは反復静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態を検討する．
試験デザイン	【単回投与パート及び反復投与パート】 プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較 【漸増反復投与パート】 多施設共同，非盲検，非対照 ※単回投与パートは原則として単施設で実施するが，必要に応じて実施施設の追加も考慮することとした．また，漸増反復投与パートは原則として反復投与パート実施施設で実施するが，必要に応じて実施施設の追加も考慮することとした．
治験方法	単回投与パート，反復投与パート及び漸増反復投与パートのいずれも維持透析下の日本人 SHPT 患者を対象とした．単回投与パート及び反復投与パートは，プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験，漸増反復投与パートは，非盲検非対照試験の試験デザインで実施した． 単回投与パートは ONO-5163 の用量別（5 mg，10 mg，20 mg）に 3 つのコホートに分け，各コホートでは ONO-5163 を 4 名，プラセボを 2 名に単回投与した．低用量コホートから順に忍容性を確認しながらコホート移行した． 反復投与パートは ONO-5163 の用量別（2.5 mg，5 mg）に 2 つのコホートに分け，各コホートでは ONO-5163 を 8 名，プラセボを 3 名に週 3 回，4 週間反復投与した．2.5 mg の忍容性を確認した後に 5 mg コホートに移行した． 漸増反復投与パートは単一コホートとし，ONO-5163 5 mg を開始用量として 24 名に投与した．12 週間の漸増反復投与期間中は，血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度，補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度あるいは症候性低カルシウム血症などの有害事象の発現を指標とする用量調節基準に従って適宜用量を調節しながら ONO-5163 を週 3 回投与した．最小用量は 2.5 mg，最大用量は 15 mg とした． なお，単回投与パートは単施設で開始したが，実施施設を追加し 4 施設で実施した．また，反復投与パートは 10 施設，漸増反復投与パートは反復投与パートの 10 施設を含む 13 施設で実施した．
被験者数	計画時： 【単回投与パート】 18 名（3 コホート：各コホート ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 2 名） 【反復投与パート】 22 名（2 コホート：各コホート ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名） 【漸増反復投与パート】 21 名（ONO-5163 群のみ：治験薬投与開始被験者数として） 解析時： 【単回投与パート】 18 名（3 コホート：各コホート ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 2 名） 【反復投与パート】 22 名（2 コホート：各コホート ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

被験者数（続き）	【漸増反復投与パート】 24 名（ONO-5163 群のみ：治験薬投与開始被験者数として）
対象	維持透析下の日本人 SHPT 患者
選択基準	下記のすべての基準を満たす患者を選択した. 1）年齢（同意取得時）：20 歳以上 2）性別：不問 3）スクリーニング検査時までに 90 日以上，週 3 回の血液透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 4）スクリーニング検査時から治験薬初回投与時までの透析量が，いずれも標準化透析量（Kt/V）≧1.2，若しくは尿素減少率（URR）≧65%の患者 5）治験期間中安定したバスキュラーアクセスを維持できると判断された患者 6）スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（スクリーニング検査期間中に 2 回以上測定されている場合はその平均値）が 300 pg/mL 以上の患者 7）透析液カルシウム（Ca）濃度が 2.25 mEq/L 以上で，スクリーニング検査前 14 日から変更していない患者 8）シナカルセト塩酸塩最終服薬から，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定用採血時に 14 日以上経過し，かつ治験薬初回投与時に 28 日以上経過している患者 9）スクリーニング検査前 14 日から活性型ビタミン D 製剤（静注剤及び誘導体を含む）及びリン吸着剤の用法・用量を変更していない患者 10）スクリーニング検査前 7 日からカルシウム製剤の用法・用量を変更していない患者 11）スクリーニング検査前 14 日からダイアライザーを変更していない患者 12）機能分類がⅣ型あるいはⅤ型のダイアライザーを使用している患者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した. 1）原発性副甲状腺機能亢進症の患者 2）治験期間中に副甲状腺摘出術あるいは腎移植を予定している患者 3）治験薬初回投与前 90 日以内に副甲状腺摘出術を実施した患者 4）治験薬初回投与前 28 日以内に副甲状腺インターベンション療法（エタノール，酢酸又はビタミン D 及びその誘導体の副甲状腺内への注入療法）を実施した患者 5）症候性の狭心症あるいは慢性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅲ又はⅣ］を合併している患者 6）治験薬初回投与前 180 日以内に心筋梗塞の既往のある患者，あるいは冠動脈再建術，冠動脈バイパス術を受けた患者 7）症候性の心室頻拍あるいは倒錯型心室頻拍の既往がある患者 8）心臓ペースメーカーを装着している患者 9）心房細動あるいは完全左脚ブロックを合併する患者 10）発作性てんかんの合併又は治験薬初回投与前 1 年以内に発作の既往がある患者 11）治験薬初回投与前 56 日以内に大規模な外科手術を実施した患者 12）コントロール不良な糖尿病を合併する患者 13）治験薬初回投与前 90 日以内にコントロール不良な高血圧を合併する患者（透析後の収縮期血圧及び拡張期血圧が，それぞれ 180 mmHg 以上及び 110 mmHg 以上の患者など） 14）治験薬初回投与前 24 週間以内にビスホスホネート製剤の投与を受けた患者 15）スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定前 14 日以内，あるいは治験薬初回投与前 28 日以内にカルシトニン，エストロゲン製剤，合成エストロゲンあるいは選択的エストロゲン受容体モジュレーターの投与を受けた患者 16）エストロゲンホルモンの補充療法を施行中の患者 17）スクリーニング検査時の総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST（GOT），ALT（GPT）が施設正常値上限の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者 18）スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度が 9.0 mg/dL 未満の患者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>19）スクリーニング検査時のヘモグロビン値が 9.0 g/dL 未満の患者
20）スクリーニング検査時の血清マグネシウム値が施設正常値下限未満の患者
21）男性患者で，治験薬初回投与から治験薬最終投与後 90 日まで避妊を行うことに同意できない患者
22）妊娠可能な女性患者で，妊娠検査（治験薬初回投与前 14 日以内）が陽性，あるいは治験薬初回投与前 14 日から治験薬最終投与後の規定の妊娠検査まで避妊を行うことに同意できない患者．なお，最終月経より 1 年以上経過している患者，あるいは外科的処置（外科的避妊，両卵巣摘出，子宮摘出など）を受けた患者は妊娠不可能と判断する．
23）妊娠中，授乳中あるいは妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望する患者
24）薬剤による重篤なアレルギー既往のある患者
25）QT/QTc 間隔の著明な延長やそれを示唆する症状の既往又はその家族歴を有する患者
26）スクリーニング検査から治験薬初回投与前の心電図検査において QTcF の値が 450 ms を超える患者
27）薬物依存，アルコール依存を合併している，あるいはこれらの既往歴のある患者
28）スクリーニング検査時において，他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬を含む）の投与終了後 120 日を経過していない患者．なお，承認済みの対照薬や基礎治療薬はこれに含まない．
29）悪性新生物又は重篤な感染症などの重篤な合併症を有する患者
30）認知症などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
31）過去に本治験薬と同一成分の薬剤の投与を受けた患者
32）その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験薬
用量，投与方法及びロット番号</td><td>・治験薬，剤形，含量及びロット番号
<table>
<tr><th>製剤</th><th>剤形</th><th>含量</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>ONO-5163
20 mg バイアル</td><td>[redacted]
注射剤</td><td>1 バイアル中に ONO-5163 として 20 mg 含有</td><td>単回投与パート：[redacted]
反復投与パート：[redacted]
漸増反復投与パート：[redacted]</td></tr>
<tr><td>ONO-5163 プラセボバイアル</td><td>ONO-5163 20 mg バイアルと外観（形状，色など）について識別不能な ONO-5163 を含まない[redacted]注射剤</td><td>単回投与パート：[redacted]
反復投与パート：[redacted]</td></tr>
</table>
・用量及び投与方法
【単回投与パート】
<table>
<tr><td>パート</td><td colspan="2">単回投与パート</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>コホート</td><td colspan="2">S1</td><td>S2</td><td>S3</td></tr>
<tr><td>投与量
(mg/person)</td><td colspan="2">5</td><td>10</td><td>20</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="4">30 秒以上 60 秒以内で静脈内投与</td></tr>
<tr><td>投与回数</td><td colspan="4">単回投与</td></tr>
<tr><td>公比</td><td colspan="2">—</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">被験者数
（名）</td><td>ONO-5163</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="4">計 18 名</td></tr>
</table>
治験薬は，透析終了後 2 時間以上 4 時間以内に投与した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

<table>
<tr><td>被験薬
用量，投与方法及び
ロット番号（続き）</td><td>
【反復投与パート】
<table>
<tr><td colspan="2">パート</td><td colspan="2">反復投与パート</td></tr>
<tr><td colspan="2">コホート</td><td>M1</td><td>M2</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与量
(mg/person)</td><td>2.5</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="2">30 秒以上 60 秒以内で静脈内投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与回数</td><td colspan="2">週 3 回，4 週間</td></tr>
<tr><td colspan="2">公比</td><td>－</td><td>2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">被験者数
（名）</td><td>ONO-5163</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="3">計 22 名</td></tr>
</table>
治験薬は，透析終了時の返血中に透析回路の静脈側ルートより投与した．

【漸増反復投与パート】
<table>
<tr><td>パート</td><td colspan="3">漸増反復投与パート</td></tr>
<tr><td>コホート</td><td colspan="3">T1</td></tr>
<tr><td>週</td><td>1 週目～4 週目</td><td>5 週目～8 週目</td><td>9 週目～12 週目</td></tr>
<tr><td>投与量
(mg/person)</td><td>5 mg
（減量時 2.5 mg）</td><td>2.5～10 mg</td><td>2.5～15 mg</td></tr>
<tr><td>投与回数</td><td colspan="3">週 3 回（12 週間）</td></tr>
<tr><td>被験者数（名）</td><td colspan="3">治験薬投与開始被験者数として 21 名</td></tr>
</table>
治験薬は，透析終了時の返血中に透析回路の静脈側ルートより投与した．
漸増反復投与パートでの治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.3-1 に示した．</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>
【単回投与パート】
治験薬投与前 30 日～治験薬投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し被験者の適格性を確認した．治験薬投与前日から治験薬投与 4 日目まで入院し，治験薬投与 8 日目に通院し事後検査を実施した．コホート S1 及び S2 では，治験薬投与 29 日目に通院し抗 ONO-5163 抗体測定を実施した．また，コホート S3 では事後検査実施後，治験薬投与 15 日目及び 29 日目に検査のために通院した．
【反復投与パート】
治験薬初回投与前 30 日～治験薬初回投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し被験者の適格性を確認した．治験薬初回投与前日から治験薬初回投与 3 日目まで入院し，その後は週 3 回治験薬投与時（透析日）に通院した．また，治験薬初回投与 27 日目（治験薬最終投与日）から治験薬初回投与 29 日目まで入院し，治験薬初回投与 34 日目に通院し事後検査を実施した．更に，治験薬初回投与 41 日目及び治験薬初回投与 55 日目に検査のために通院した．
【漸増反復投与パート】
治験薬初回投与前 30 日～治験薬初回投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し被験者の適格性を確認した．治験薬初回投与開始から週 3 回治験薬投与時（透析日）に通院した．追跡期として治験薬初回投与 85 日目，89/90 日目，96 日目及び 110 日目に検査のために通院した．
治験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>
1）治験薬投与前及び期間中に禁止される治療法並びに許容される治療法
（1）禁止される治療法（全パート共通）
治験薬初回投与前 24 週から最終検査終了まで，以下の薬剤を併用禁止とした．
1．ビスホスホネート製剤
スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定前 14 日，かつ治験薬初回投与前 28 日から最終検査終了まで，以下の薬剤を併用禁止とした．
1．カルシトニン
2．エストロゲン製剤
3．合成エストロゲン
4．選択的エストロゲン受容体モジュレーター
5．シナカルセト塩酸塩</td></tr>
</table>

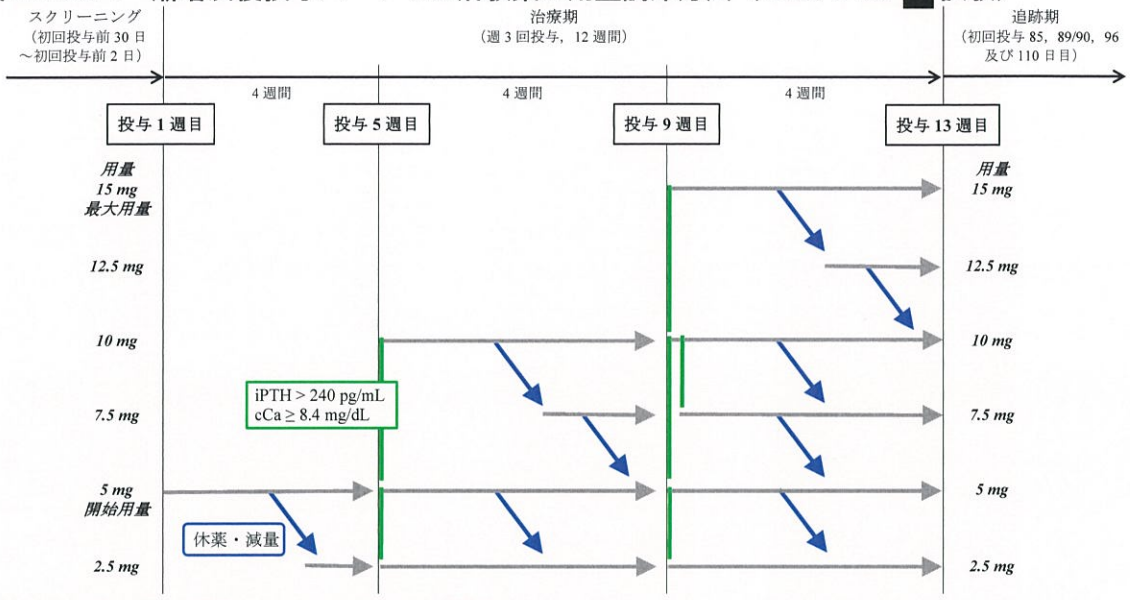
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

前治療及び併用療法（続き）	（2）許容される治療法 1. リン吸着剤（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） 2. カルシウム製剤（スクリーニング検査前 7 日から最終検査終了まで同一用法・用量） 3. 活性型ビタミン D 製剤（静注剤及び誘導体を含む）（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） ただし，救済治療に該当する場合はこの限りではないこととした． （3）透析条件に関する制限 1. 透析液 Ca 濃度（スクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで変更しない） 2. ダイアライザー（スクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで変更しない） 2）救済治療 （1）血清 Ca 濃度低下に関する処置 【全パート共通】 これまでの非臨床及び臨床試験の結果から，ONO-5163 の投与により発現する可能性が否定できない以下の事象について，参考として治療方法を記載した． ・ 急性の症候性低カルシウム血症に対する治療 10%グルコン酸カルシウム液 10～20 mL（カルシウムとして 93～186 mg）を，10 分かけて静脈内投与する．これに引き続き，10%グルコン酸カルシウム液 58～77 mL（カルシウムとして 540～720 mg）を 5%グルコース液 500～1000 mL に溶解して，0.5～2.0 mL/kg/h の速度で静脈内投与する（総量は 10～15 mg/kg）．あるいは，10%塩化カルシウム液を 10 分かけて 5 mL（カルシウムとして 136.5 mg）投与し，その後 10%塩化カルシウム液 36.6 mL（カルシウムとして 1 g）を 6～12 時間かけて静脈内投与する． 【単回投与パート】 ・ 血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合，必要に応じてカルシウム製剤，リン吸着剤若しくは活性型ビタミン D 製剤（静注剤及び誘導体を含む）の新規投与あるいは増量を行うこととした． 【反復投与パート】 ・ 血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合，治験薬の投与を中止するとともに，必要に応じてカルシウム製剤，リン吸着剤若しくは活性型ビタミン D 製剤（静注剤及び誘導体を含む）の新規投与あるいは増量を行うこととした． 【漸増反復投与パート】 ・ 血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 未満となった場合，必要に応じてカルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤の新規投与あるいは増量を行うこととした．また，血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 未満となり，治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は治験薬を休薬あるいは減量することも可とすることとした．なお，減量する場合は 2.5 mg 減量することとした．また，休薬後の投与再開は，休薬前と同用量か休薬前の用量から 2.5 mg 減量して再開することとした．ただし，血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合は，治験薬投与を休薬することとした．
評価基準	1）薬物動態 血漿中 ONO-5163 濃度，薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（Cmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC） 2）薬力学 血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清リン（P）濃度，whole 副甲状腺ホルモン（PTH）（単回投与パートのみ），Bone Alkaline Phosphatase（BAP），Fibroblast Growth Factor-23（FGF-23），1α,25-ジヒドロキシビタミン D，Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b（TRACP-5b） 3）安全性 自覚症状，他覚所見，理学的検査［血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重］，心電図検査［12 誘導心電図，モニター心電図（漸増反復投与パートを除

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

評価基準（続き）	く）］，一般臨床検査（生化学検査，血液検査，凝固系検査），抗 ONO-5163 抗体
統計的手法	1）解析対象集団 本治験の安全性に関する解析対象集団（SAF）は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした．また，薬物動態解析対象集団は，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守例で治験薬が投与された被験者のうち，血漿中濃度が得られた被験者の集団とした． 薬力学解析対象集団は，GCP 遵守例で治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，投与後に 1 回以上薬力学評価が行われている被験者の集団とした． 2）治験薬の投与状況 投与回数などの集計を行った． 3）背景因子 頻度分布，若しくは要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値）を算出した． 4）臨床検査値，理学的検査値，心電図検査値及び薬力学 臨床検査値，理学的検査値，心電図検査値及び薬力学の各項目に対して各時間の実測値及び変化量などの要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値）又は頻度分布を示した． 5）有害事象 有害事象（臨床検査値，理学的検査値，心電図検査値の異常変動を含む）の発現頻度を集計した． 6）薬物動態 血漿中濃度の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差）及び薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，変動係数，最大値，最小値，中央値，幾何平均値）を算出した．単回投与パート及び反復投与パートにおいて薬物動態パラメータと投与量の関係を解析した．反復投与パートにおいて初回及び最終投与時の薬物動態パラメータを比較した．

図 2.7.6.3-1　漸増反復投与パートでの治験薬の用量調節方法（ONO-5163-[redacted] 試験）



iPTH：血清 iPTH 濃度，cCa：血清 cCa 濃度

(1) 増量について

投与開始 5 週目（29 日目），9 週目（57 日目）の投与前に下記に示す増量判定基準に従い，増量の可否を判定した．被験者が増量判定基準すべてに合致し，かつ治験責任医師又は治験分担医師が安全性及び忍容性に問題ないと判断した場合に，5 mg 増量することとした．ただし，減量後の初めての増量は，2.5 mg 増量することとした．なお，最大用量は 15 mg とした．

＜増量判定基準＞

1）増量 1 週間前（22 日目，50 日目）の血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL を超えている．

2）増量 1 週間前（22 日目，50 日目）の血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 以上である．

(2) 休薬について

以下の休薬判定基準のいずれかに該当した場合に休薬することとした．

＜休薬判定基準＞

1）透析前の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合

2）症候性低カルシウム血症が発現した場合

3）有害事象の発現により休薬が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合

(3) 休薬後の投与再開について

休薬後の投与再開は，休薬前と同用量か休薬前の用量から 2.5 mg 減量して再開することとした．

ただし，血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下して休薬した場合は，休薬を 1 週間以上とし，血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 以上に回復した後に，休薬前の用量から 2.5 mg 減量して再開することとした．

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）

単回投与パート

実施日（日目）		-30～-2	投与前日（入院）	治験薬投与 1 日目							2 日目		
時間	透析			透析後	終了後 4h 以内								
	治験薬投与（時間）			-1	0	10 分	30 分	1	4	8	18	24	32
検査・観察項目													
同意取得		X											
治験薬投与					X								
既往・合併		X											
診察		X	X[6]	X			X	X	X	X	X	X	
有害事象[1]					投与----------								
12 誘導心電図[2]		X	X	X			X	X	X	X	X	X	
モニター心電図					投与前----------								
血圧・脈拍数，体温，呼吸数		X	X	X			X	X	X	X	X	X	
身長[3]，体重		X[5]		X									
採血	一般臨床検査	X	X								X		
	Alb，Ca，P			X			X	X	X	X		X	X
	イオン化 Ca			X			X	X	X	X	X	X	X
	25(OH)ビタミン D		X										
	iPTH	X	X	X[8]		X	X	X	X	X	X	X	X
	whole PTH，FGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b			X			X						
	薬物動態			X		X	X	X	X	X	X	X	X
	抗 ONO-5163 抗体		X										
	妊娠検査[4]		X[7]										
	免疫検査	X											

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

単回投与パート（続き）

実施日（日目）		3 日目			4 日目（退院）				8 日目（事後検査）		15 日目	29 日目	中止時
時間	透析				透析前	開始後 30 分	透析終了時	終了後 2 時間	透析前	透析後	透析前	透析前	
	治験薬投与（時間）	42	48	56	退院時								
検査・観察項目													
同意取得													
治験薬投与													
既往・合併													
診察		X			X				X		X[10)]	X[10)]	X
有害事象[1)]		----------											X
12 誘導心電図[2)]		X			X				X				X
モニター心電図		----------退院時診察											
血圧・脈拍数，体温，呼吸数		X			X				X				X
身長[3)]，体重								X[5)]		X			X
採血	一般臨床検査	X			X				X				X
	Alb，Ca，P		X	X							X[10)]	X[10)]	
	イオン化 Ca	X	X	X	X[9)]								
	25(OH)ビタミン D												
	iPTH	X	X	X	X				X		X[10)]	X[10)]	X
	whole PTH，FGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b		X		X								
	薬物動態		X		X	X	X	X	X		X[10)]	X[10)]	X
	抗 ONO-5163 抗体								X			X	X
	妊娠検査[4)]											X	
	免疫検査												

1） 有害事象は，治験薬投与後から治験薬最終投与 8 日目までに発現した事象について，最終検査までの経過を電子症例報告書（eCRF）に入力する．
2） 12 誘導心電図は，各時点とも 2 分以上の間隔を空けて 3 回測定し，その平均値を採用する（ただし，スクリーニング時のみ 1 回）．
3） 身長は，スクリーニング時のみ測定する．
4） 妊娠可能な女性のみ実施する．
5） その日の透析後に実施する．
6） 問診のみ実施する．
7） 治験薬投与前 14 日から投与前までに実施し，投与前に結果を確認することとする．
8） 治験薬投与前 60 分以内に，2 分以上 20 分以内の間隔で 2 回採血する．
9） 治験責任医師又は治験分担医師は退院前に値を確認する．
10） コホート S3 のみ実施する．

Alb：アルブミン，BAP：Bone Alkaline Phosphatase，Ca：カルシウム，FGF-23：Fibroblast Growth Factor-23，iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，P：リン，TRACP-5b：Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 2）

反復投与パート

実施日		-30～-2	初回投与前日（入院）	治験薬初回投与 1 日目								2 日目		
時間	透析			透析前		透析後返血中								
	治験薬投与（時間）				投与前	0	10 分	30 分	1	1.5	4	18	24	32
検査・観察項目														
同意取得		X												
治験薬投与						X								
既往・合併		X		X										
診察		X	X[5)]		X			X	X	X	X	X		
有害事象[1)]						投与----------								
12 誘導心電図[2)]		X	X	X				X	X	X	X	X		
モニター心電図					投与前----------									
血圧・脈拍数，体温，呼吸数		X	X	X				X	X	X	X	X		
身長[3)]，体重		X	X[6)]											
採血	一般臨床検査	X	X									X		
	Alb，Ca，P			X					X	X	X			
	25(OH)ビタミン D		X											
	FGF-23，TRACP-5b，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D			X										
	iPTH	X	X[7)]	X[7)]				X	X	X	X	X		
	薬物動態			X			X	X	X		X	X	X	X
	抗 ONO-5163 抗体		X											
	妊娠検査[4)]		X[8)]											
	免疫検査	X												

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

反復投与パート（続き 1）

実施日		3 日目（退院）					6，8，10，13，15，17，20，22，24 日目			
時間	透析	透析前		透析終了時	透析後返血中	透析後	透析前		透析後返血中	透析後
	治験薬投与（時間）		投与前		0			投与前	0	
検査・観察項目										
同意取得										
治験薬投与					X				X	
既往・合併										
診察			X					X		
有害事象 [1]		----------								
12 誘導心電図 [2]		X					X[9]			
モニター心電図		----------退院時診察								
血圧・脈拍数，体温，呼吸数		X					X			
身長 [3]，体重						X				X[10]
採血	一般臨床検査	X					X[10]			
	Alb，Ca，P						X			
	25(OH)ビタミン D									
	FGF-23，TRACP-5b，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D									
	iPTH	X					X			
	薬物動態	X		X			X[11]			
	抗 ONO-5163 抗体									
	妊娠検査 [4]									
	免疫検査									

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

反復投与パート（続き 2）

実施日		27 日目（入院）									28 日目		
時間	透析	透析前		透析終了時	透析後返血中								
	治験薬投与（時間）		投与前		0	10 分	30 分	1	1.5	4	18	24	32
検査・観察項目													
同意取得													
治験薬投与					X								
既往・合併													
診察			X				X	X	X	X	X		
有害事象 [1)]		----------											
12 誘導心電図 [2)]		X					X	X	X	X	X		
モニター心電図					投与前----------								
血圧，脈拍数，体温，呼吸数		X					X	X	X	X	X		
身長 [3)]，体重													
採血	一般臨床検査										X		
	Alb，Ca，P	X						X	X	X			
	25(OH)ビタミン D												
	FGF-23，TRACP-5b，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D												
	iPTH	X					X	X	X	X	X		
	薬物動態			X		X	X	X		X	X	X	X
	抗 ONO-5163 抗体												
	妊娠検査 [4)]												
	免疫検査												

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

反復投与パート（続き 3）

実施日		29 日目（退院）			34 日目（事後検査）		41 日目	55 日目	中止時
時間	透析	透析前	透析終了時	透析後	透析前	透析後	透析前	透析前	
	治験薬投与（時間）								
検査・観察項目									
同意取得									
治験薬投与									
既往・合併									
診察		X			X		X	X	X
有害事象 [1]		----------X							
12 誘導心電図 [2]		X			X				X
モニター心電図		-退院時診察							
血圧，脈拍数，体温，呼吸数		X			X				X
身長 [3]，体重				X		X			X
採血	一般臨床検査	X			X				X
	Alb，Ca，P						X	X	
	25(OH)ビタミン D								
	FGF-23，TRACP-5b，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D	X						X	
	iPTH	X			X		X	X	X
	薬物動態	X	X		X		X	X	X
	抗 ONO-5163 抗体	X						X	X
	妊娠検査 [4]						X		
	免疫検査								

1） 有害事象は，治験薬初回投与後から治験薬最終投与 8 日目までに発現した事象について，最終検査までの経過を eCRF に入力する．
2） 12 誘導心電図は，各時点とも 2 分以上の間隔を空けて 3 回測定し，その平均値を採用する（ただしスクリーニング検査時のみ 1 回）．
3） 身長は，スクリーニング時のみ測定する．
4） 妊娠可能な女性のみ実施する．
5） 問診のみ実施する．
6） 治験薬初回投与前 2 日の透析後に測定する．
7） 治験薬初回投与前日と 1 日目透析開始前の平均値をベースライン値とする．
8） 治験薬初回投与前 14 日から投与前までに実施し，投与前に結果を確認することとする．
9） 治験薬投与 8，15，22 日目のみ実施する．
10） 治験薬投与 15 日目のみ測定する．
11） 治験薬投与 6，10，15，20，24 日目のみ実施する．

Alb：アルブミン，BAP：Bone Alkaline Phosphatase，Ca：カルシウム，FGF-23：Fibroblast Growth Factor-23，iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，P：リン，TRACP-5b：Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）

漸増反復投与パート

		スクリーニング	治療期											
週			1			2	3	4	5			6	7	8
実施日（日目）		-30～-2	1 日目 [1]		3 日目	8 日目	15 日目	22 日目	29 日目		31 日目	36 日目	43 日目	50 日目
透析			透析前	投与後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	投与後	透析前	透析前	透析前	透析前
検査・観察項目														
同意取得		X												
治験薬投与				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
既往・合併		X												
診察		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [2]				→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
12 誘導心電図 [3]		X	X	X					X	X				
血圧・脈拍数，体温，呼吸数 [4]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長 [5]，体重		X								X				
採血	一般臨床検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alb，Ca，P													
	Mg，K [6]													
	25(OH)ビタミン D		X											
	iPTH	X	X			X	X	X	X			X	X	X
	FGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b		X						X					
	薬物動態		X	X		X	X	X	X	X		X	X	X
	抗 ONO-5163 抗体		X						X					
	妊娠検査 [7]	←	X [8]	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
	免疫検査	X												

表 2.7.6.3-2 治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 7）

漸増反復投与パート（続き）

		治療期								追跡期				中止時
週		9		10	11	12				F1	F2	F3	F4	
実施日（日目）		57 日目	59 日目	64 日目	71 日目	78 日目	82/83 日目			85 日目	89/90 日目	96 日目	110 日目	
透析		透析前	投与後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	投与後	透析前	透析前	透析前	透析前	
検査・観察項目														
同意取得														
治験薬投与		———	———	———	———	———	———	———	→					
既往・合併														
診察		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [2)]		———	———	———	———	———	———	———	———	———	→			
12 誘導心電図 [3)]		X	X				X	X			X			X
血圧・脈拍数，体温，呼吸数 [4)]		X	X	X	X	X	X	X		X	X			X
身長 [5)]，体重			X						X		X[9)]			X
採血	一般臨床検査	X								X	X			X
	Alb，Ca，P		X	X	X	X	X	X	X			X	X	
	Mg，K [6)]													
	25(OH)ビタミン D													
	iPTH	X			X	X	X	X			X	X	X	X
	FGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b	X								X			X	
	薬物動態	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X
	抗 ONO-5163 抗体	X											X	X
	妊娠検査 [7)]											X		
	免疫検査													

1）1 日目は原則，月曜日若しくは火曜日とするが，水曜日若しくは木曜日も許容する．
2）有害事象は，治験薬初回投与時から治験薬最終投与 8 日目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について，最終検査までの経過を eCRF に入力する．
3）12 誘導心電図は，各時点とも 1 分以上の間隔を空けて 3 回測定し，その平均値を採用する（ただし，スクリーニング時のみ 1 回）
4）5 分以上安静にした後に測定する．
5）身長は，スクリーニング時のみ測定する．
6）各来院日に以下のポイントで測定する．
　透析前：透析開始前
　投与後：治験薬投与後 10～30 分．
7）妊娠する可能性のある女性の場合に実施する．
8）治験薬初回投与前 14 日から投与前までに実施し，投与前に結果を確認することとする．
9）体重は，透析後に測定する．
Alb：アルブミン，BAP：Bone Alkaline Phosphatase，Ca：カルシウム，FGF-23：Fibroblast Growth Factor-23，iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，K：カリウム，Mg：マグネシウム，P：リン，TRACP-5b：Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.5.1.1-1］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

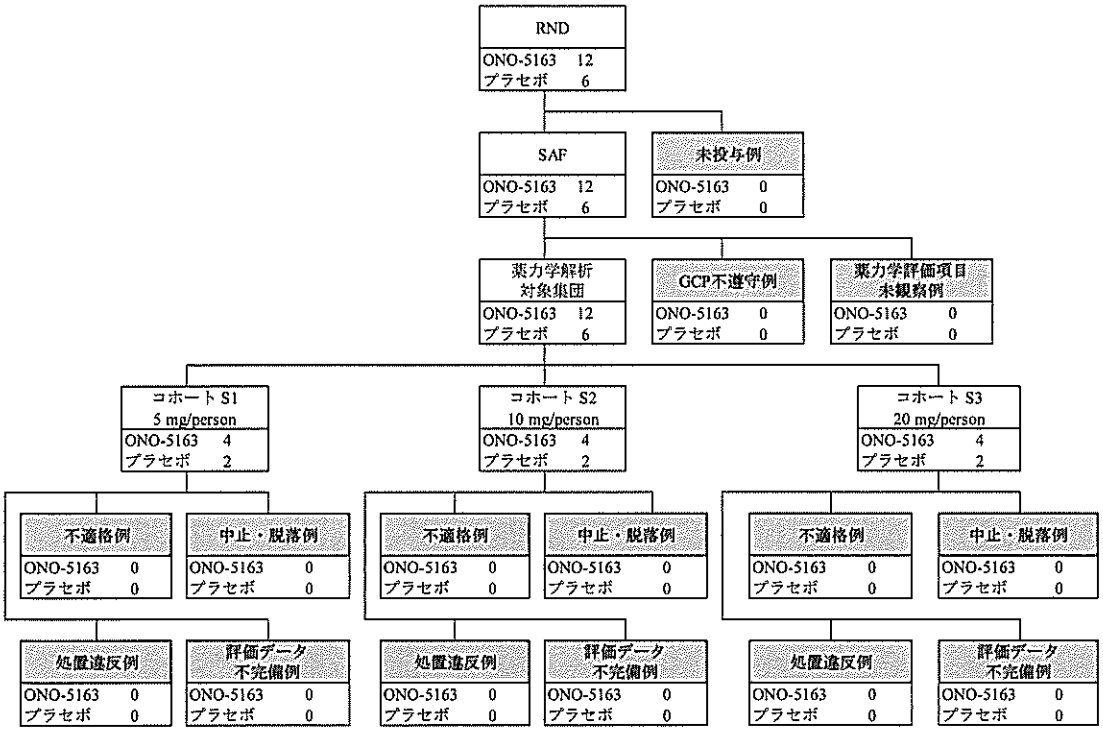
【単回投与パート】

本治験の単回投与パートの被験者の内訳を図 2.7.6.3-2 に示した.

コホート S1, S2 及び S3 で各 6 名（ONO-5163 群 4 名, プラセボ群 2 名）の合計 18 名が各投与群に無作為割付けされ, 二重盲検下にて治験薬が投与された. 中止・脱落例はなく, 各コホートいずれも 6 名すべてが単回投与パートを完了した. GCP 不遵守例, 不適格例, 処置違反例及び評価データ不完備例はなかった.

薬物動態解析対象集団には, GCP 遵守例で ONO-5163 が投与された被験者のうち, 血漿中濃度測定結果が得られた合計 12 名（コホート S1, S2 及び S3 で各 4 名）の被験者すべてを採用した. 薬力学解析対象集団には, GCP 遵守例で治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち, 投与後に 1 回以上薬力学評価が行われた被験者（コホート S1, S2 及び S3 で各 ONO-5163 群 4 名, プラセボ群 2 名）すべてを採用した. SAF には, 治験薬が 1 回以上投与された合計 18 名［コホート S1, S2 及び S3 で各 6 名（ONO-5163 群 4 名, プラセボ群 2 名）］の被験者すべてを採用した.

図 2.7.6.3-2 被験者の内訳（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



RND：Randomized Set（無作為化された被験者の集団）, SAF：Safety Analysis Set（安全性に関する解析対象集団）, GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 10.1-1］

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

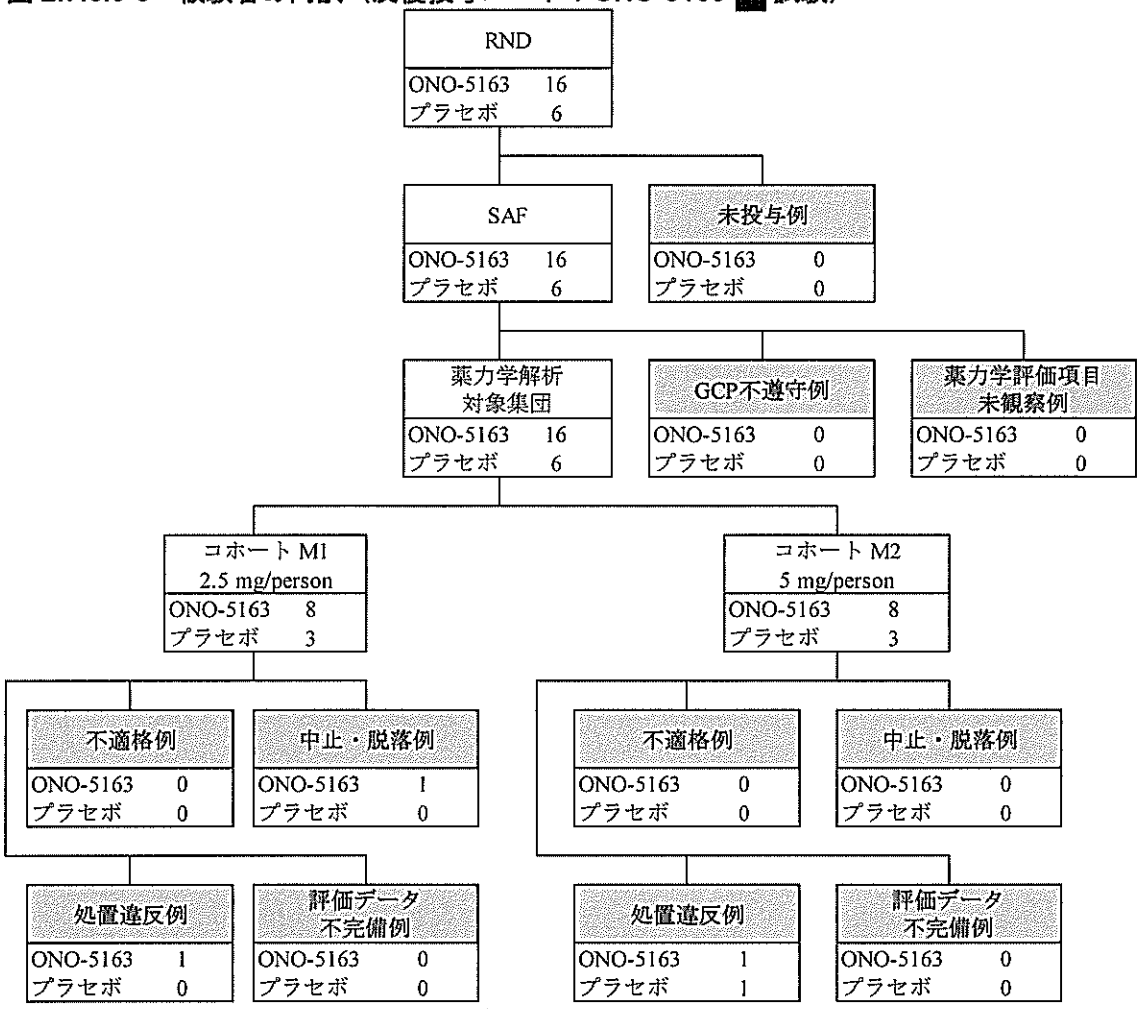
【反復投与パート】

本治験の反復投与パートの被験者の内訳を図 2.7.6.3-3 に示した.

コホート M1 及び M2 で各 11 名（ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名）の合計 22 名が各投与群に無作為割付けされ，二重盲検下にて治験薬が投与された．中止・脱落例はコホート M1 の 1 名（ONO-5163 群 1 名，プラセボ群 0 名），処置違反例はコホート M1 で 1 名（ONO-5163 群 1 名，プラセボ群 0 名）及びコホート M2 で 2 名（ONO-5163 群 1 名，プラセボ群 1 名）であった．GCP 不遵守例，不適格例及び評価データ不完備例はなかった.

薬物動態解析対象集団には，GCP 遵守例で ONO-5163 が投与された被験者のうち，血漿中濃度測定結果が得られた合計 16 名（コホート M1 及び M2 で各 8 名）の被験者すべてを採用した．薬力学解析対象集団には，GCP 遵守例で治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，投与後に 1 回以上薬力学評価が行われた被験者（コホート M1 及び M2 で各 ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名）すべてを採用した．SAF には，治験薬が 1 回以上投与された合計 22 名［コホート M1 及び M2 で各 11 名（ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名）］の被験者すべてを採用した.

図 2.7.6.3-3　被験者の内訳（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



RND：Randomized Set（無作為化された被験者の集団），SAF：Safety Analysis Set（安全性に関する解析対象集団），GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 10.1-2］

【漸増反復投与パート】

本治験の漸増反復投与パートの被験者の内訳を図 2.7.6.3-4 に示した．

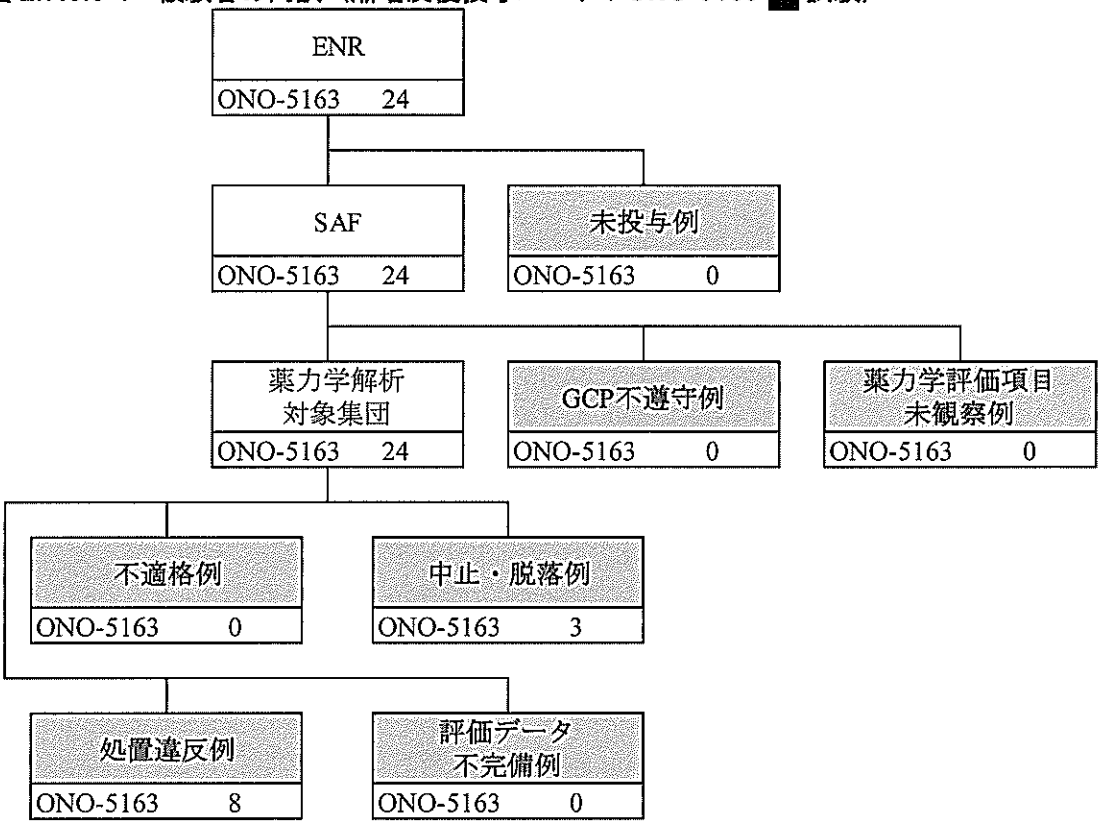
治験薬投与開始被験者数として 21 名を計画していたが，本登録された 24 名の被験者すべてに治験薬（ONO-5163 のみ）が投与された．

中止・脱落例は 3 名，処置違反例は 8 名であった．GCP 不遵守例，不適格例及び評価データ不完備例はなかった．

薬物動態解析対象集団には，GCP 遵守例で ONO-5163 が投与された被験者のうち，血漿中濃度測定結果が得られた 24 名の被験者すべてを採用した．薬力学解析対象集団には，GCP 遵守例で治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち，投与後に 1 回以上薬力学評価が

行われた 24 名の被験者すべてを採用した．SAF には，治験薬が 1 回以上投与された 24 名の被験者すべてを採用した．

図 2.7.6.3-4　被験者の内訳（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



ENR：Enrollment Set（本登録された被験者の集団），SAF：Safety Analysis Set（安全性に関する解析対象集団），GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 10.1-3］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

【単回投与パート】

単回投与パートの無作為化された被験者の集団（RND）の人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）を表 2.7.6.3-3 に示した．

5 mg 群（4 名），10 mg 群（4 名），20 mg 群（4 名）及びプラセボ群（6 名）で，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 54±11 歳，61±18 歳，55±5 歳及び 58±17 歳，体重はそれぞれ 84.7±26.3 kg，63.0±6.3 kg，64.8±16.7 kg 及び 64.3±9.5 kg，BMI はそれぞれ 28.7±7.4 kg/m^2，23.6±2.2 kg/m^2，24.1±4.8 kg/m^2 及び 24.7±5.1 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.3-3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：RND

コホート・投与群		プラセボ a)	コホート S1 5 mg/person	コホート S2 10 mg/person	コホート S3 20 mg/person
対象者数		6	4	4	4
性別	男	3 (50.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
	女	3 (50.0)		1 (25.0)	1 (25.0)
年齢（歳）	被験者数	6	4	4	4
	平均値 ± 標準偏差	58 ± 17	54 ± 11	61 ± 18	55 ± 5
	中央値	60	54	62	58
	最小値 ～ 最大値	35 ～ 79	41 ～ 67	40 ～ 78	48 ～ 58
体重（透析後）（kg）	被験者数	6	4	4	4
	平均値 ± 標準偏差	64.3 ± 9.5	84.7 ± 26.3	63.0 ± 6.3	64.8 ± 16.7
	中央値	62.1	74.6	64.3	63.8
	最小値 ～ 最大値	53.0 ～ 79.3	66.4 ～ 123.0	54.5 ～ 68.7	46.0 ～ 85.5
BMI（kg/m^2）	被験者数	6	4	4	4
	平均値 ± 標準偏差	24.7 ± 5.1	28.7 ± 7.4	23.6 ± 2.2	24.1 ± 4.8
	中央値	22.4	26.8	22.6	23.2
	最小値 ～ 最大値	19.8 ～ 32.6	22.4 ～ 38.8	22.1 ～ 26.8	20.2 ～ 29.9

（ ）内は割合（%）を示す.
a）各コホートのプラセボを併合.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.1-2 改変］

【反復投与パート】

反復投与パートの RND の人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）を表 2.7.6.3-4 に示した.

2.5 mg 群（8 名），5 mg 群（8 名）及びプラセボ群（6 名）で，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 64±9 歳，54±15 歳及び 54±17 歳，体重はそれぞれ 48.1±11.5 kg，63.9±18.5 kg 及び 52.1±6.6 kg，BMI はそれぞれ 19.6±2.8 kg/m^2，25.2±6.1 kg/m^2 及び 21.2±1.2 kg/m^2 であった.

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：RND

コホート・投与群		プラセボ [a)]	コホート M1 2.5 mg/person	コホート M2 5 mg/person
対象者数		6	8	8
性別	男	2 (33.3)	4 (50.0)	3 (37.5)
	女	4 (66.7)	4 (50.0)	5 (62.5)
年齢 （歳）	対象者数	6	8	8
	平均値 ± 標準偏差	54 ± 17	64 ± 9	54 ± 15
	中央値	54	62	54
	最小値 ～ 最大値	30 ～ 74	54 ～ 81	37 ～ 83
体重 （kg）	対象者数	6	8	8
	平均値 ± 標準偏差	52.1 ± 6.6	48.1 ± 11.5	63.9 ± 18.5
	中央値	48.8	46.3	63.9
	最小値 ～ 最大値	46.3 ～ 60.5	33.2 ～ 67.4	38.9 ～ 88.4
BMI （kg/m^2）	対象者数	6	8	8
	平均値 ± 標準偏差	21.2 ± 1.2	19.6 ± 2.8	25.2 ± 6.1
	中央値	21	18.7	23.7
	最小値 ～ 最大値	19.6 ～ 22.9	16.5 ～ 24.2	17.0 ～ 35.9

（ ）内は割合（%）を示す.
a）各コホートのプラセボを併合.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.1-8 改変］

【漸増反復投与パート】

漸増反復投与パートの薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）を表 2.7.6.3-5 に示した.

ONO-5163 群の被験者 24 名の年齢，体重及び BMI の平均値±標準偏差は，それぞれ 56±12 歳，56.7±13.0 kg 及び 22.2±4.7 kg/m^2 であった.

表 2.7.6.3-5 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（被験者背景）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

項目	分類	ONO-5163
対象者数		24
性別	男	12 (50.0)
	女	12 (50.0)
年齢（歳）	被験者数	24
	平均値 ± 標準偏差	56 ± 12
	中央値	60
	最小値 ～ 最大値	34 ～ 74
体重（kg）	被験者数	24
	平均値 ± 標準偏差	56.7 ± 13.0
	中央値	56.3
	最小値 ～ 最大値	38.7 ～ 102.3
BMI（kg/m^2）	被験者数	24
	平均値 ± 標準偏差	22.2 ± 4.7
	中央値	20.9
	最小値 ～ 最大値	17.5 ～ 39.5

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-3］

3) 治験薬の投与状況

【単回投与パート】

すべての被験者に，治験実施計画書の規定に従って治験薬が投与された.

【反復投与パート】

2.5 mg 群の 1 名を除くすべての被験者に，治験実施計画書の規定に従って治験薬が投与された.

【漸増反復投与パート】

すべての被験者に，治験実施計画書の規定に従って治験薬が投与された.

休薬・減量した被験者は 5 名（20.8%）であった．休薬・減量の理由の内訳（同一被験者が複数の休薬・減量理由に該当する場合があった）は，透析前の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下したためが 1 名（4.2%），有害事象の発現により休薬が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断したためが 1 名（4.2%），血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 未満に低下したためが 3 名（12.5%），その他が 1 名（4.2%）であった.

ONO-5163 の最大投与量は 5 mg が 8 名，10 mg が 11 名及び 15 mg が 5 名であり，最終投与量は 0 mg が 1 名（4.5%），5 mg が 8 名（36.4%），7.5 mg が 1 名（4.5%），10 mg が 8

名（36.4%）及び 15 mg が 4 名（18.2%）であった．治験薬投与期間中における中止・脱落者数は 2 名であった．

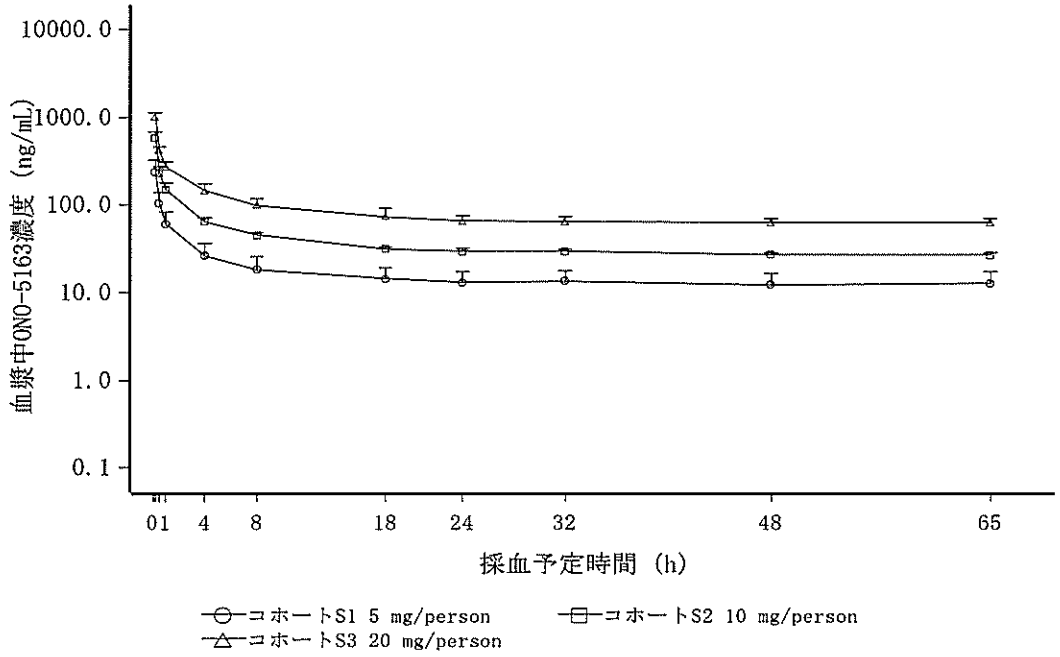
2.7.6.3.3 薬物動態の結果

【単回投与パート】

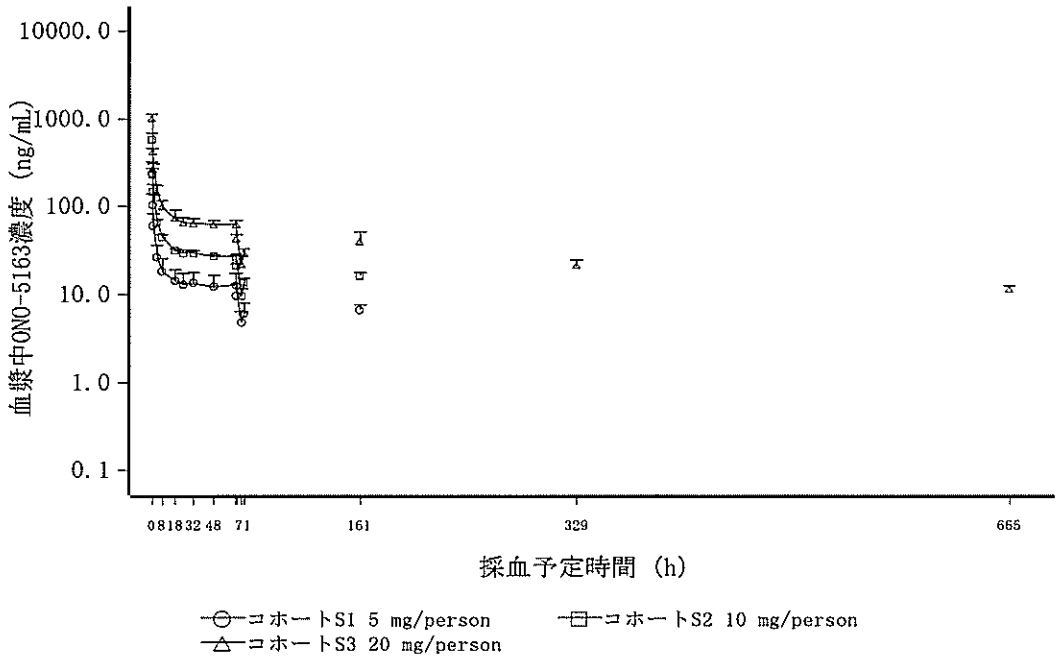
維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移を図 2.7.6.3-5 に，血漿中薬物動態パラメータ（投与 4 日目の透析前までの AUC 及び Cmax）を表 2.7.6.3-6 に示した．ONO-5163 の投与量に対する Cmax 及び投与 4 日目の透析前までの AUC を図 2.7.6.3-6 に示した．また，薬物動態パラメータの用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.6.3-7 に示した．

血漿中 ONO-5163 濃度は投与後 24 時間から投与 4 日目の透析前までほぼ一定の濃度で推移した後，透析により低下した．血漿中 ONO-5163 濃度は透析終了後に再度上昇したが，残存する血漿中 ONO-5163 濃度は透析を経るごとに低下した．投与 4 日目の透析前までの AUC 及び Cmax は投与量に比例して増加し，回帰曲線の傾き（β）の 95%信頼区間は 1 を含んだ．

図 2.7.6.3-5　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の投与量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

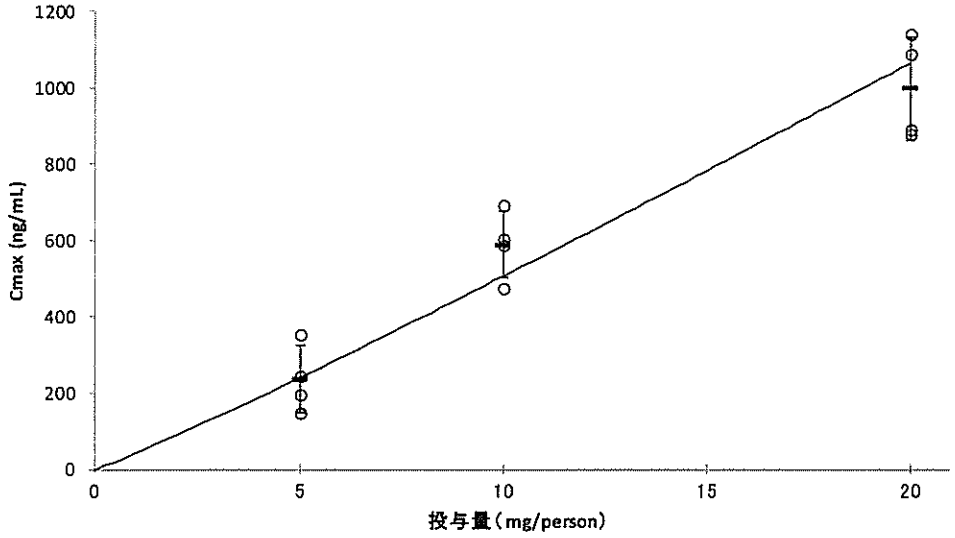


解析対象集団：薬物動態解析対象集団

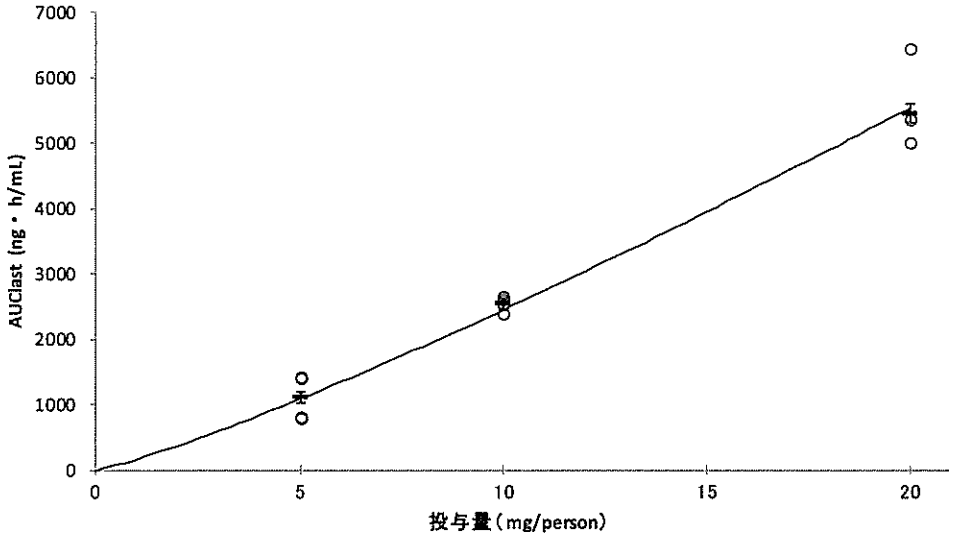


解析対象集団：薬物動態解析対象集団
上図：投与 4 日目の透析前まで，下図：全評価期間
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1-1 及び図 14.2.1-3］

図 2.7.6.3-6　ONO-5163 の投与量に対する Cmax 及び投与 4 日目の透析前までの AUC（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬物動態解析対象集団



解析対象集団：薬物動態解析対象集団
AUClast：投与 4 日目の透析前までの AUC
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1-2］

表 2.7.6.3-6　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の血漿中薬物動態パラメータ（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート（投与量）	n	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
S1 (5 mg)	4	1110 (360)	236 (89)
S2 (10 mg)	4	2550 (110)	589 (88)
S3 (20 mg)	4	5460 (680)	999 (135)

平均値（標準偏差）
AUClast：投与 4 日目の透析前までの AUC
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1-2］

表 2.7.6.3-7　パワーモデルを用いた回帰分析による ONO-5163 の Cmax 及び投与 4 日目の透析前までの AUC の用量比例性評価（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	投与量範囲	α（切片）	β（傾き）
Cmax	5-20 mg	42.7 (21.3 - 85.7)	1.07 (0.780 - 1.37)
AUClast	5-20 mg	164 (96.4 - 278)	1.18 (0.952 - 1.40)

点推定値（95%信頼区間）
パワーモデル：$\ln(Y)=\ln(\alpha)+\beta \ln(X)$，X＝投与量，Y＝Cmax 又は AUClast
AUClast：投与 4 日目の透析前までの AUC
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1-3］

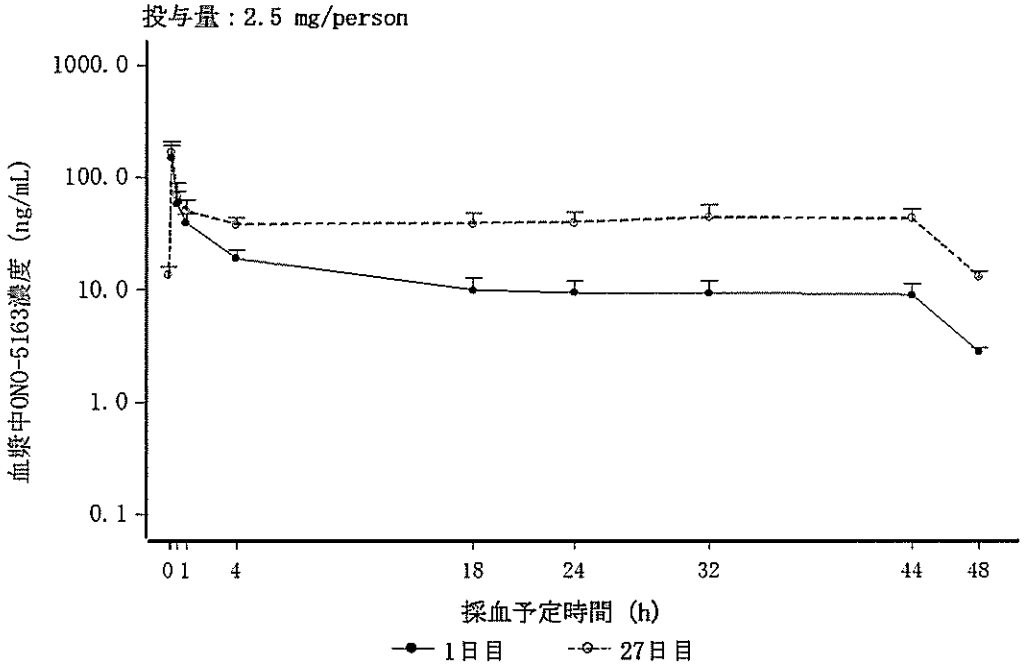
2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

【反復投与パート】

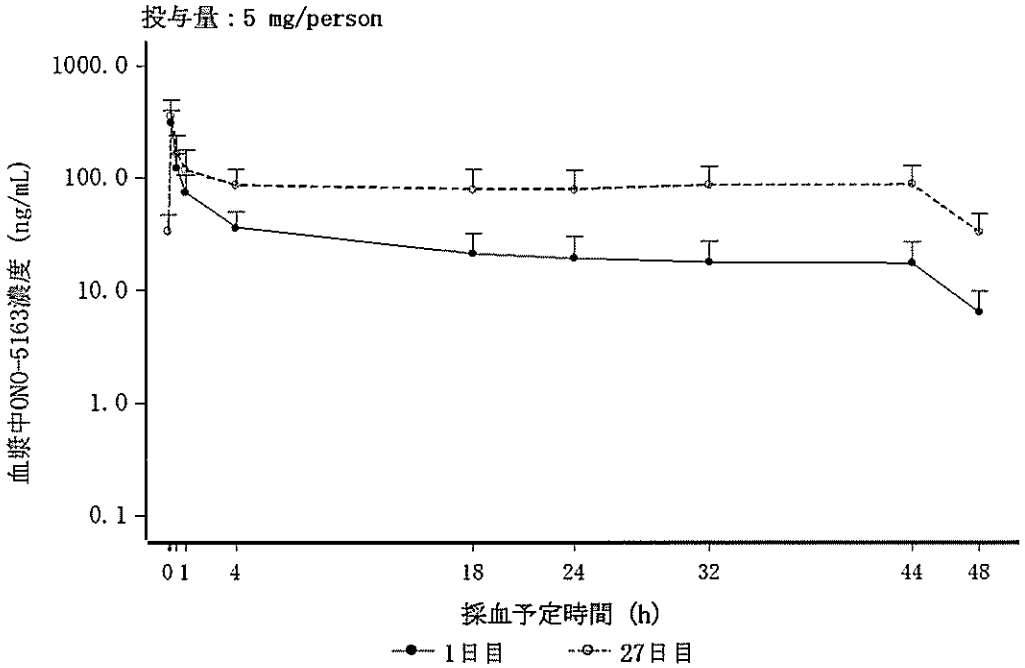
維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移を図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8 に，血漿中薬物動態パラメータ（投与 3 日目の透析前までの AUC 及び Cmax）を表 2.7.6.3-8 に示した．

透析前の血漿中 ONO-5163 濃度は経時的に増加し，4 週間後（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．投与 3 日目の透析前までの AUC 及び Cmax は投与量に応じて増加した．4 週間反復投与後（投与 27 日目）の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して，それぞれ 3.05～3.20 倍及び 1.09～1.18 倍であった．

図 2.7.6.3-7　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



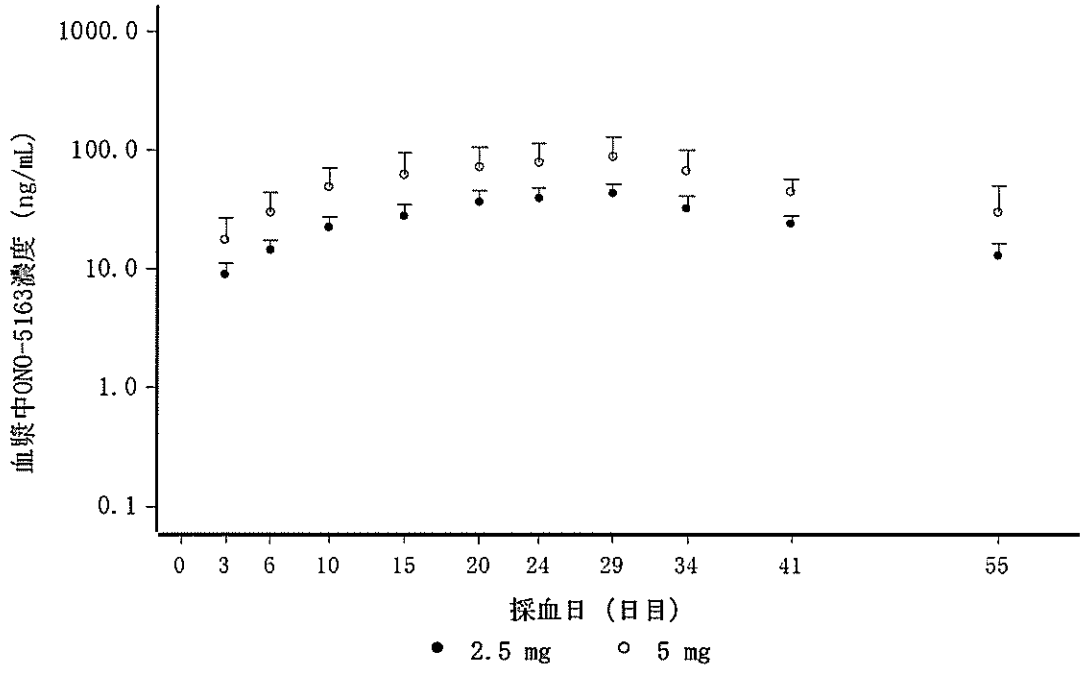
解析対象集団：薬物動態解析対象集団



解析対象集団：薬物動態解析対象集団

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1-3］

図 2.7.6.3-8　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（透析前値のみ）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬物動態解析対象集団
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 11.4.1-4］

表 2.7.6.3-8　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したときの ONO-5163 の血漿中薬物動態パラメータ（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

コホート（投与量）	評価日	n	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
M1 (2.5 mg)	1 日目	8	600 (133)	151 (56)
	27 日目	7	1830 (380)	168 (24)
	27 日目／1 日目	7	3.05 (2.91 – 3.19)	1.18 (0.86 – 1.62)
M2 (5 mg)	1 日目	8	1200 (560)	315 (89)
	27 日目	8	3860 (1840)	356 (143)
	27 日目／1 日目	8	3.20 (2.87 – 3.57)	1.09 (0.90 – 1.32)

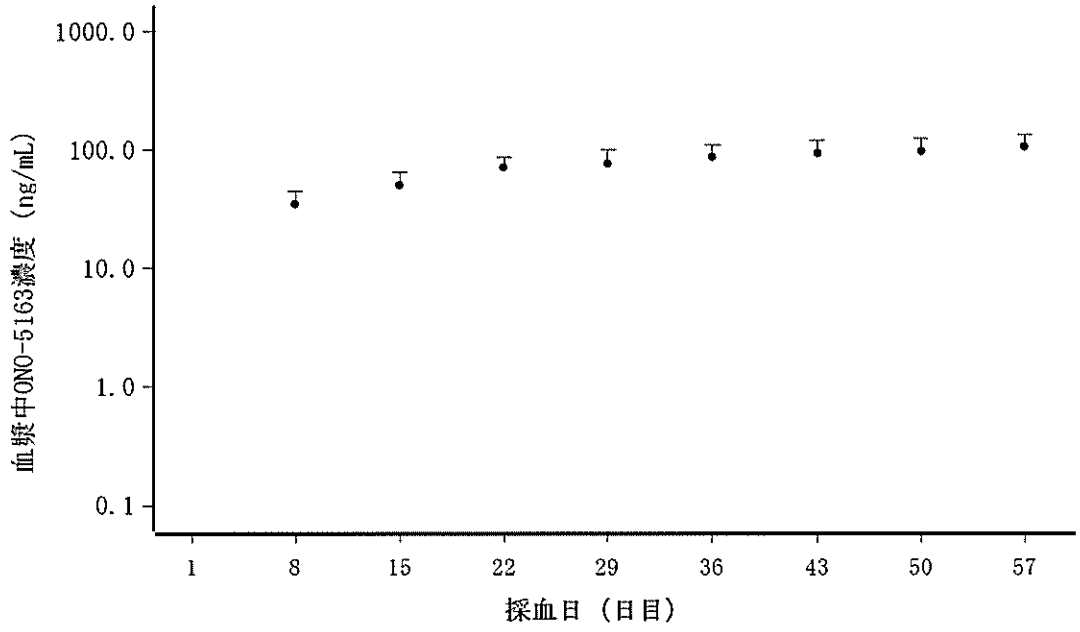
平均値（標準偏差），27 日目／1 日目は幾何平均値（95%信頼区間）
AUClast：投与 3 日目の透析前までの AUC
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.4.1-5］

【漸増反復投与パート】

維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 5 mg を開始用量，15 mg を最大用量として，週 3 回，12 週間漸増反復投与した．5 mg を週 3 回，8 週間維持した患者における透析前の血漿中 ONO-5163 濃度推移を図 2.7.6.3-9 に示した．

透析前の血漿中 ONO-5163 濃度は経時的に増加し，4 週間後（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．

図 2.7.6.3-9　維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 5 mg を開始用量，15 mg を最大用量として，週 3 回，12 週間漸増反復投与したとき，5 mg を 8 週間維持した患者における透析前の血漿中 ONO-5163 濃度推移（平均値＋標準偏差）（片対数グラフ）（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬物動態解析対象集団
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1-5］

2.7.6.3.4　　薬力学の結果

【単回投与パート】

単回投与パートでの血清 iPTH 濃度変化率，血清 cCa 濃度変化率及び血清 P 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.3-10～図 2.7.6.3-12 に示した．

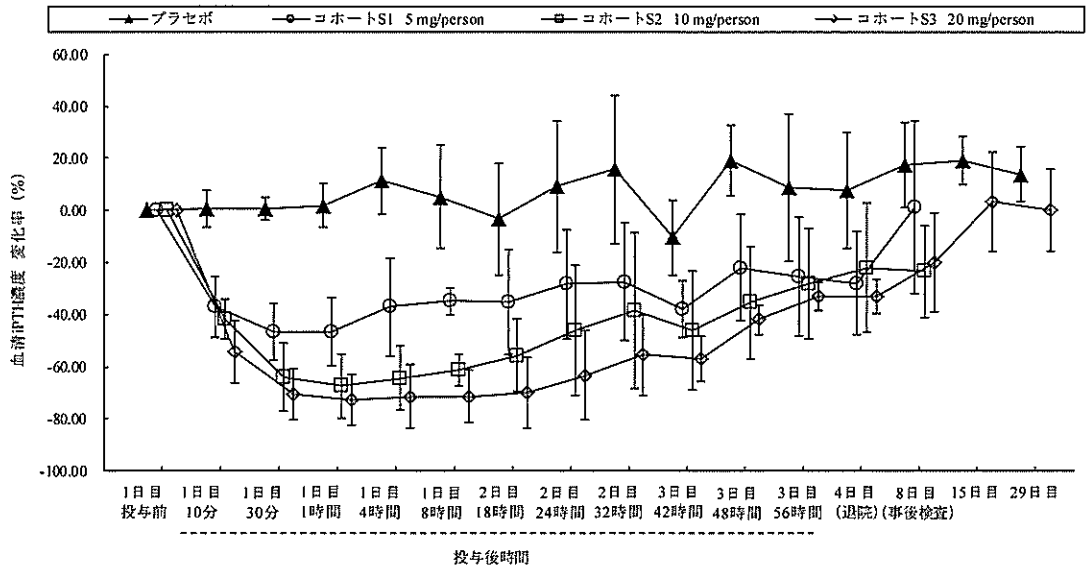
血清 iPTH 濃度変化率は，投与 1 日目投与後 10 分から投与 4 日目（退院）まで，いずれの本薬群（ONO-5163 群）もプラセボ群と比較して大きかった．血清 iPTH 濃度の投与 1 日目投与前に対する投与 4 日目（退院）までの最大変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ

群-16.21±8.51%に対し，本薬 5 mg 群で-50.43±12.63%，10 mg 群で-69.26±11.35%及び 20 mg 群で-74.47±11.12%であり，用量に応じて大きかった．

血清 cCa 濃度変化率は，投与 1 日目投与後 8 時間まではいずれの本薬群もプラセボ群と同様の推移を示し，投与 2 日目投与後 18 時間から投与 3 日目投与後 42 時間まで，いずれの本薬群もプラセボ群と比較して大きく，20 mg 群は更に投与 4 日目（退院）までプラセボ群を上回る変化率を示した．血清 cCa 濃度の投与 1 日目投与前に対する投与 4 日目（退院）までの最大変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の-4.13±5.41%に対し，本薬の 5 mg 群で-7.26±3.48%，10 mg 群で-6.79±5.86%及び 20 mg 群で-14.26±6.01%であり，いずれの本薬群もプラセボ群と比較して大きく，特に 20 mg 群がより大きかった．なお，治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は確認されなかった．

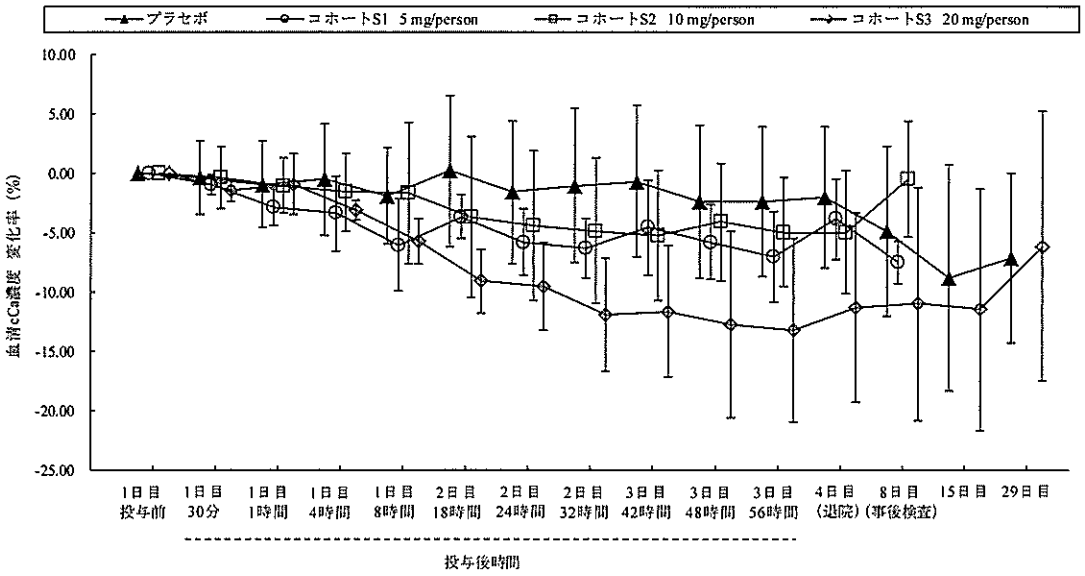
血清 P 濃度変化率は，投与 1 日目投与後 30 分から投与 1 日目投与後 1 時間までいずれの本薬群もプラセボ群と同様の推移を示し，投与 1 日目投与後 4 時間から投与 4 日目（退院）までプラセボ群を下回る変化率を示した．血清 P 濃度の投与 1 日目投与前に対する投与 4 日目（退院）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の 77.41±39.50%に対し，本薬の 5 mg 群で 49.97±43.84%，10 mg 群で 61.79±25.89%及び 20 mg 群で 54.13±19.67%であった．

図 2.7.6.3-10　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



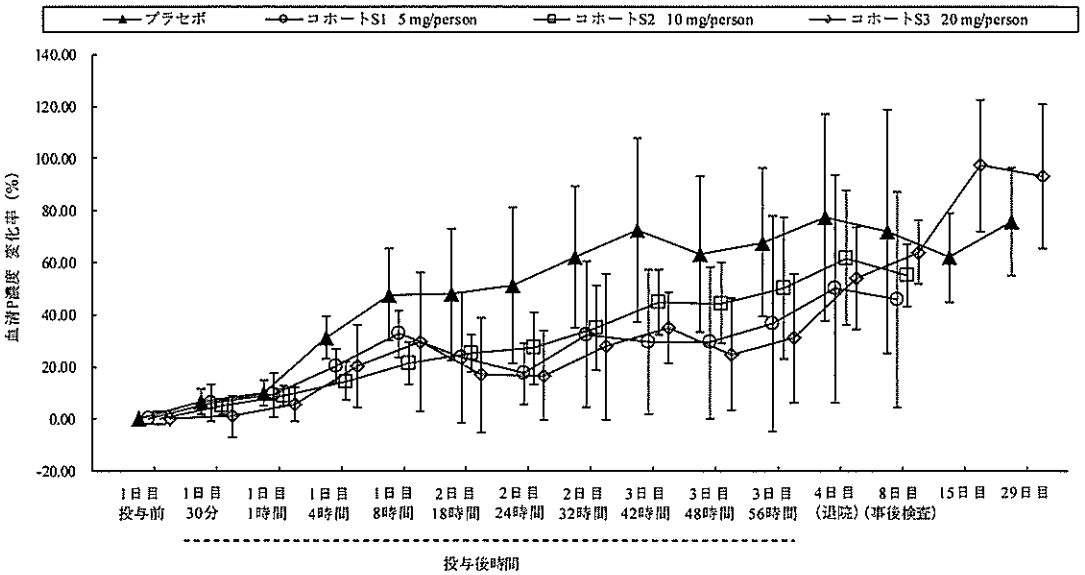
解析対象集団：薬力学解析対象集団
15 日目及び 29 日目のプラセボ群では n=2
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-1 改変］

図 2.7.6.3-11 血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬力学解析対象集団
15 日目及び 29 日目のプラセボ群では n=2
cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-1 改変］

図 2.7.6.3-12 血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬力学解析対象集団
15 日目及び 29 日目のプラセボ群では n=2
P：リン
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-4 改変］

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

【反復投与パート】

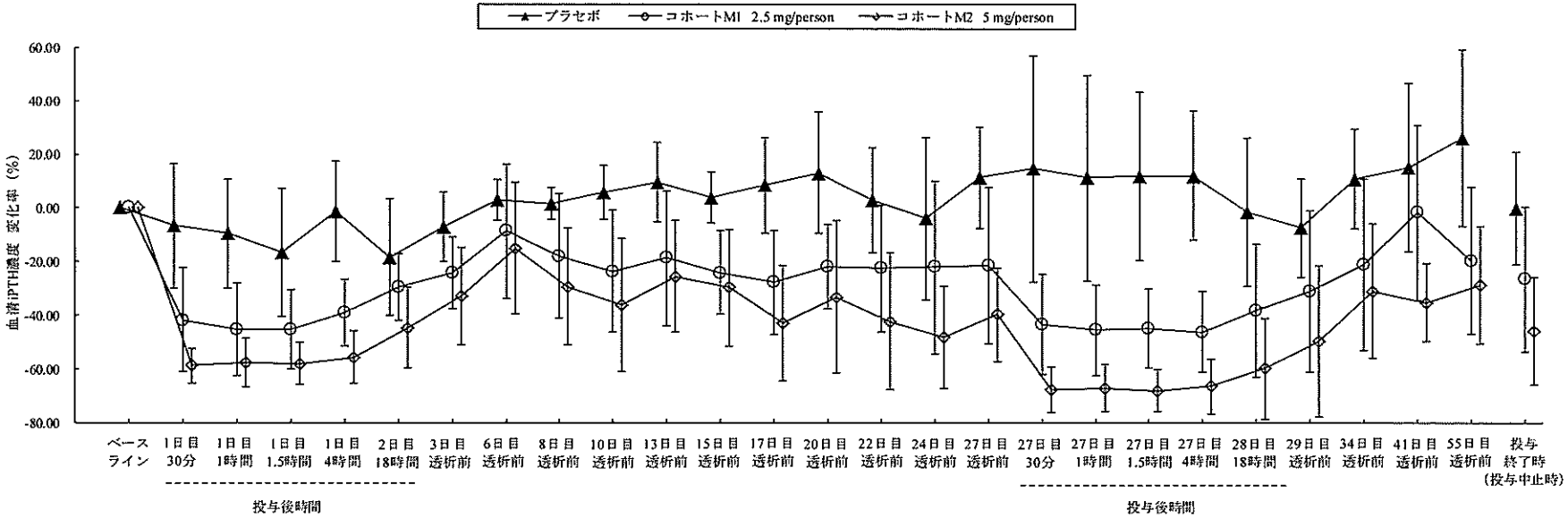
反復投与パートでの血清 iPTH 濃度変化率，血清 cCa 濃度変化率及び血清 P 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.3-13～図 2.7.6.3-15 に示した．

血清 iPTH 濃度変化率は本薬 2.5 mg 群及び 5 mg 群ともに投与 1 日目投与後 30 分に大きくなり，投与 3 日目（透析前）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の-6.94±13.00%に対し，2.5 mg 群で-24.25±13.36%及び 5 mg 群で-32.64±18.20%であり，プラセボ群と比較して大きかった．また，その作用は投与 27 日目においても同様の傾向であった．透析前の血清 iPTH 濃度変化率は本薬群で反復投与後に大きくなり，投与期間を通じてプラセボ群と比較して大きかった．血清 iPTH 濃度のベースライン値（初回投与前日と 1 日目透析前の平均値）に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の0.25±21.17%に対し，2.5 mg 群で-26.25±26.94%及び 5 mg 群で-45.65±20.06%であり，プラセボ群と比較して大きかった．また，血清 iPTH 濃度変化率は用量に応じて大きかった．

血清 cCa 濃度変化率は本薬 2.5 mg 群及び 5 mg 群ともに投与 2 日目から投与 41 日目までプラセボ群と比較して大きかった．血清 cCa 濃度のベースライン値（投与 1 日目透析前）に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の 0.41±2.73%に対し，2.5 mg 群で-7.05±4.60%及び 5 mg 群で-12.75±4.88%であり，用量に応じて大きかった．また，治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は確認されなかった．

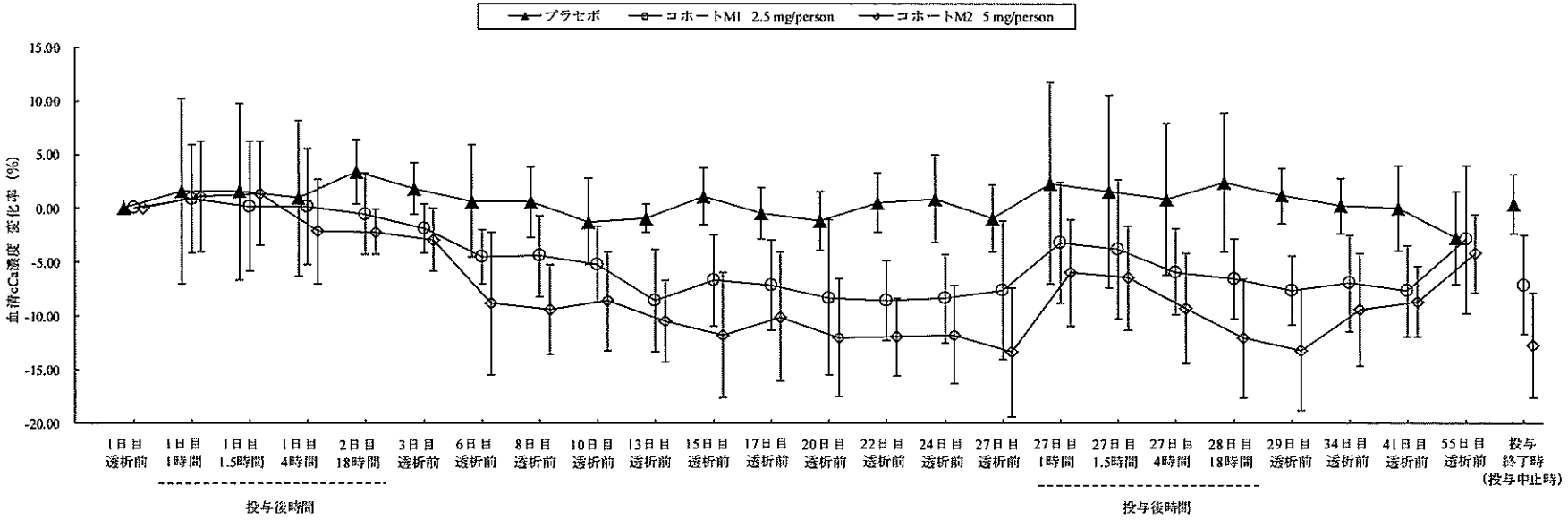
血清 P 濃度変化率は本薬 2.5 mg 群及び 5 mg 群ともに投与 8 日目以降投与 29 日目までの透析前値はプラセボ群と比較して大きく，血清 P 濃度のベースライン値（投与 1 日目透析前）に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群の-5.75±11.71%に対し，2.5 mg 群で-14.68±13.38%及び 5 mg 群で-13.79±18.18%であり，プラセボ群と比較して大きかった．

図 2.7.6.3-13　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬力学解析対象集団
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-3］

図 2.7.6.3-14　血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

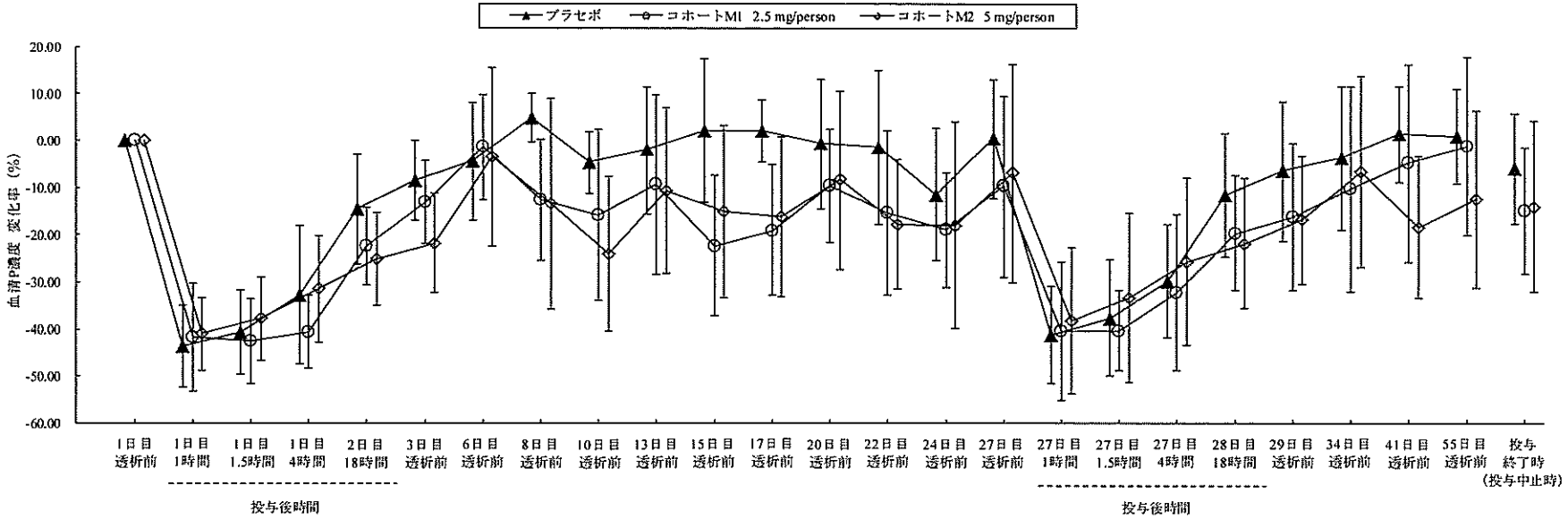


解析対象集団：薬力学解析対象集団

cCa：補正カルシウム

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-4］

図 2.7.6.3-15　血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準偏差）（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）



解析対象集団：薬力学解析対象集団

P：リン

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.5-5］

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

【漸増反復投与パート】

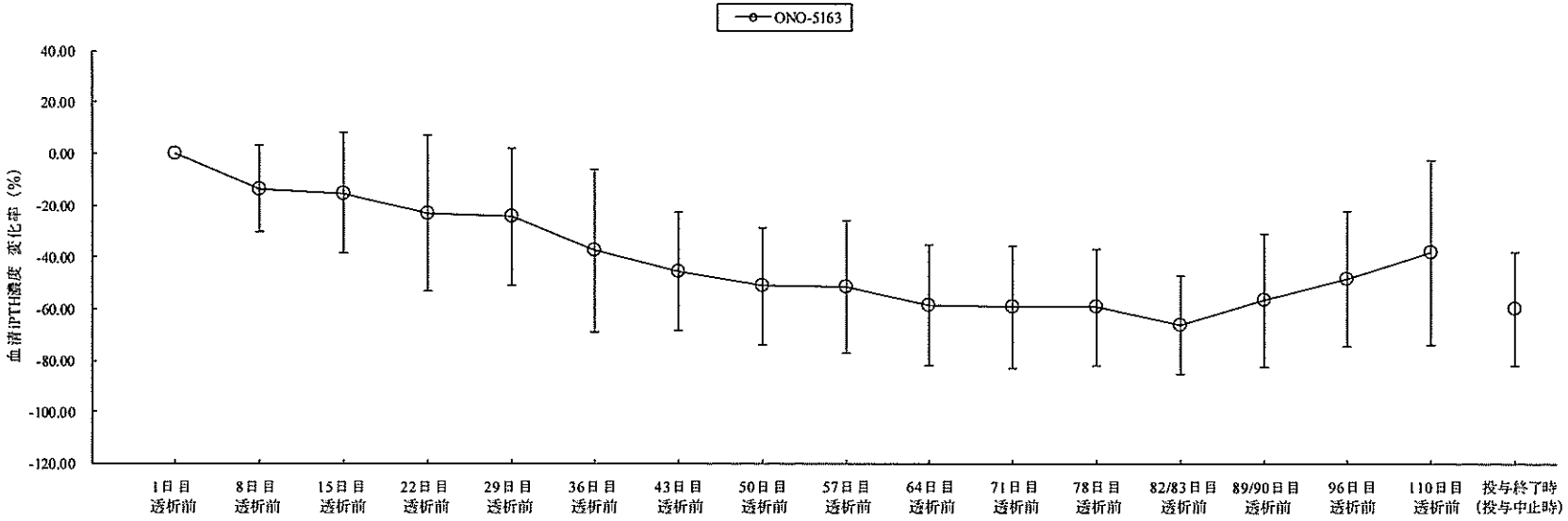
漸増反復投与パートでの血清 iPTH 濃度変化率，血清 cCa 濃度変化率及び血清 P 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.3-16～図 2.7.6.3-18 に示した．

血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は投与 82/83 日目透析前（12 週間後）において-65.87±19.08%であり，血清 iPTH 濃度は治療期間を通して経時的に減少した．血清 iPTH 濃度の投与 1 日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-59.56±22.02%であった．投与終了時（投与中止時）に血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下になった被験者は 12 名（50.0%）であった．投与終了時（投与中止時）における血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は ONO-5163 の最大投与量が 5 mg で-57.79±30.10%，10 mg で-61.55±19.63%，及び 15 mg で-57.99±14.82%であった．一方，血清 iPTH 濃度変化量（平均値±標準偏差）は 5 mg で-226.1±125.3 pg/mL，10 mg で-362.5±161.5 pg/mL 及び 15 mg で-412.4±130.2 pg/mL であり，増量による効果の上乗せが確認された．

血清 cCa 濃度は投与 36 日目透析前まで経時的に減少し，血清 cCa 濃度変化率（平均値±標準偏差）は投与 36 日目透析前において-14.11±4.96%であった．以降は投与 82/83 日目透析前の-14.23±9.91%まで一定であった．血清 cCa 濃度の投与 1 日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-13.79±8.64%であった．投与終了時（投与中止時）までのいずれかの時期に血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL を下回った被験者は 16 名（66.7%）であった．また，治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は 2 名（8.3%）であった．1 名はカルシウム含有リン吸着剤の増量及び治験薬の減量が行われていたが，その後，血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満となり治験薬投与期間が終了した．もう 1 名は血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満となり治験薬の休薬が行われ，そのまま治験薬投与期間が終了した．いずれの事象も一過性であり，これらの処置により速やかに回復した．投与終了時（投与中止時）における血清 cCa 濃度変化率（平均値±標準偏差）は ONO-5163 の最大投与量が 5 mg で-8.30±7.47%，10 mg で-14.70±7.55%，及び 15 mg で-20.60±8.27%と，用量に応じて大きかった．

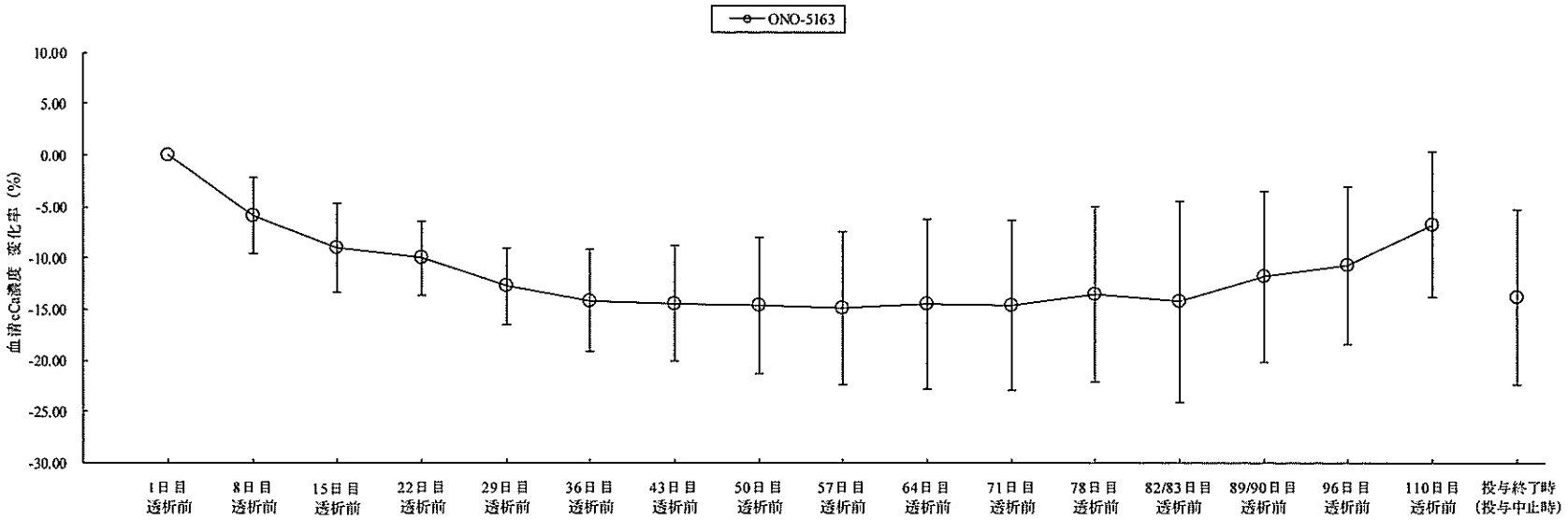
血清 P 濃度は投与 64 日目透析前まで経時的に減少し，血清 P 濃度変化率（平均値±標準偏差）は投与 64 日目透析前において-23.50±19.98%であった．以降は投与 82/83 日目透析前の-24.37±22.31%まで一定であった．血清 P 濃度の投与 1 日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-23.45±19.78%であった．

図 2.7.6.3-16　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：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 14.2.2-31］

図 2.7.6.3-17　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）

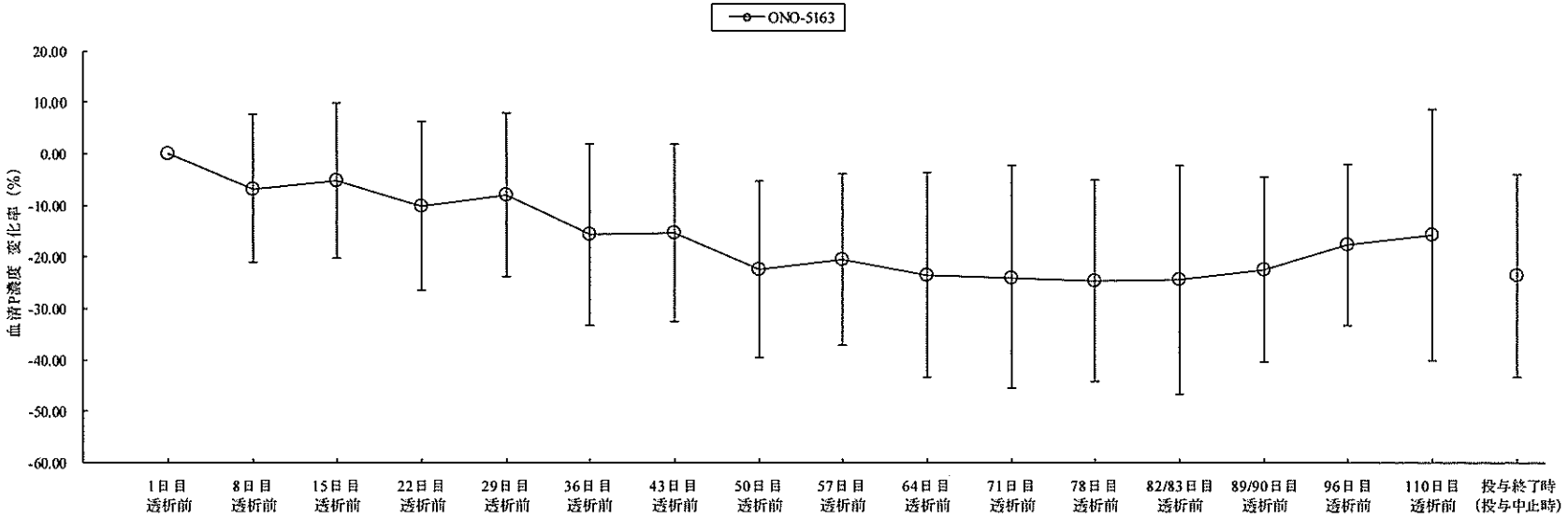


解析対象集団：薬力学解析対象集団

cCa：補正カルシウム

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-34］

図 2.7.6.3-18　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：リン

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 14.2.2-37］

2.7.6.3.5　　安全性の結果

1)　有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，治験薬投与後から治験薬最終投与 8 日目までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」及び「関連なし」の 4 段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連ないともいえない」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．

【単回投与パート】

単回投与パートでの有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.3-9 に，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-10 に示した．

有害事象は 5 mg 群の 4 名中 1 名（25.0%），10 mg 群の 4 名中 1 名（25.0%）及びプラセボ群の 6 名中 2 名（33.3%）に認められた．有害事象の内訳は，5 mg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間異常及びプロトロンビン量異常が各 1 名（25.0%），10 mg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間異常が 1 名（25.0%），並びにプラセボ群で心房粗動，疲労，四肢痛及び皮膚炎が各 1 名（16.7%）であった．2 名以上の被験者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 5 mg 群で認められた中等度の活性化部分トロンボプラスチン時間異常及びプロトロンビン量異常以外はすべて軽度であった．中等度の活性化部分トロンボプラスチン時間異常及びプロトロンビン量異常は無処置にて治験終了までに消失した．

認められた有害事象のうち副作用と判定されたものはプラセボ群の 1 名（16.7%）で認められた心房粗動のみであった．

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．

表 2.7.6.3-9　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

コホート・投与群	プラセボ [a)]		コホート S1 5 mg/person		コホート S2 10 mg/person		コホート S3 20 mg/person	
対象者数	6		4		4		4	
有害事象発現者数	2	(33.3)	1	(25.0)	1	(25.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
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.
a) 各コホートのプラセボを併合.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-1］

表 2.7.6.3-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

因果関係	有害事象				副作用			
コホート・投与群	プラセボ [a)]	コホート S1 5 mg/person	コホート S2 10 mg/person	コホート S3 20 mg/person	プラセボ [a)]	コホート S1 5 mg/person	コホート S2 10 mg/person	コホート S3 20 mg/person
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
対象者数	6	4	4	4	6	4	4	4
全体	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)		1 (16.7)			
心臓障害	1 (16.7)				1 (16.7)			
心房粗動	1 (16.7)				1 (16.7)			
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)							
疲労	1 (16.7)							
臨床検査		1 (25.0)	1 (25.0)					
活性化部分トロンボプラスチン時間異常		1 (25.0)	1 (25.0)					
プロトロンビン量異常		1 (25.0)						
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)							
四肢痛	1 (16.7)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 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．
a）各コホートのプラセボを併合．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-2］

表 2.7.6.3-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（単回投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

因果関係	有害事象				副作用			
コホート・投与群	プラセボ [a)]	コホート S1 5 mg/person	コホート S2 10 mg/person	コホート S3 20 mg/person	プラセボ [a)]	コホート S1 5 mg/person	コホート S2 10 mg/person	コホート S3 20 mg/person
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)	発現者数　発現率 (%)
対象者数	6	4	4	4	6	4	4	4
皮膚および皮下組織障害	1　(16.7)							
皮膚炎	1　(16.7)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 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．
a）各コホートのプラセボを併合．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-2］

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

【反復投与パート】

反復投与パートでの有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.3-11 に，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-12 に示した．また，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.3-13 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.6.3-14 に示した．

有害事象は本薬 2.5 mg 群の 8 名中 7 名（87.5%），5 mg 群の 8 名中 3 名（37.5%）及びプラセボ群の 6 名中 2 名（33.3%）に認められた．有害事象の内訳は，2.5 mg 群で心房細動，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，末梢性浮腫，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，プロトロンビン時間延長，白血球数増加，好中球百分率増加，リンパ球百分率減少及び上気道の炎症が各 1 名（12.5%），5 mg 群で頭位性回転性めまい，血中カルシウム減少及び低血圧が各 1 名（12.5%），並びにプラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中カリウム増加及び紅色汗疹が各 1 名（16.7%）であった．いずれの投与群でも 2 名以上の被験者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り，いずれの有害事象も治験終了までに消失した．

副作用は 2.5 mg 群の 4 名（50.0%）及び 5 mg 群の 1 名（12.5%）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 名（12.5%），5 mg 群で血中カルシウム減少が 1 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 名（12.5%）に心肺停止が認められ，副作用と判定された．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．

重篤な副作用を発現した 2.5 mg 群の 1 名の詳細を以下に叙述した．

被験者識別コード：008004（2.5 mg 群）（重篤な有害事象名：心肺停止）

人種	日本人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	末梢動脈閉塞性疾患，不眠症，脂質異常症，不整脈，そう痒症，凍瘡，高リン酸塩血症，高尿酸血症，高カリウム血症，腎性貧血及び眼精疲労
合併症	慢性腎不全，混合性大動脈弁疾患
併用薬	チクロピジン塩酸塩，エチゾラム，トリアゾラム，イコサペント酸エチル，ジソピラミド，ウルソデオキシコール酸，ナルフラフィン塩酸塩，リマプロスト アルファデクス，ベラパミル塩酸塩，トコフェロールニコチン酸エステル，沈降炭酸カルシウム，セベラマー塩酸塩，フェブキソスタット，グリチルリチン酸一アンモニウム／グリシン／L-システイン塩酸塩水和物，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，カルシトリオール，エポエチン ベータ ペゴル，ネオスチグミンメチル硫酸塩／塩化ナトリウム／塩化カルシウム水和物／炭酸水素ナトリウム／L-アスパラギン酸カリウム，ジフェンヒドラミン／l-メントール／チモール／カンフル精／ハッカ油

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

重篤な有害事象名	心肺停止
発現日	20[redacted]年3月4日
転帰	回復（20[redacted]年3月4日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年2月27日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年3月4日
重篤な有害事象発現の経緯	当該被験者は治験薬投与2日目までは著変なかった． 20[redacted]年3月1日，治験薬投与3日目に徐脈を確認したが，透析開始前の心電図検査の結果は正常であった．治験薬投与3日目の透析中に血圧低下が認められたため除水を停止し，透析時間を20分短縮して透析を終了した．治験薬投与後血圧の回復を確認し退院となった． 20[redacted]年3月3日，体調に変化がないことを確認した． 20[redacted]年3月4日，治験薬投与6日目（3回目の治験薬投与前）に透析を開始したが透析中に血圧低下を認め意識を消失した．30秒ほど意識が戻らず心臓マッサージ，血液回収及びグリポーゼ点滴を施行し，意識が回復した．SpO_2に対して酸素吸入を施行した．心電図検査の結果異常がなかったため，治験薬を投与した（3回目の治験薬投与）．SpO_2：100%にて酸素吸入を終了し，心電図検査及びバイタルに異常がないことを確認し帰宅となった． 20[redacted]年3月5日，被験者の体調に変わりはなかった． 20[redacted]年3月6日，治験薬との因果関係などを考慮し治験薬投与8日目に治験を中止した． 被験者背景にある大動脈弁狭窄兼閉鎖不全症及び19年の透析導入歴並びに体液量の増加などが関与している可能性があるが，過去に透析施行中の血圧低下は度々観察されたものの，心肺停止するほどの血圧低下はなかったことから治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断された．本事象は発現当日に回復した．本事象は3回目の治験薬投与後には発現していない．
治験薬との関連性	否定できない

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 2.7.6.3-11　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）
解析対象集団：SAF

コホート・投与群	プラセボ [a)]		コホート M1 2.5 mg/person		コホート M2 5 mg/person	
対象者数	6		8		8	
有害事象発現者数	2	(33.3)	7	(87.5)	3	(37.5)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
副作用発現者数	0	(0.0)	4	(50.0)	1	(12.5)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
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.
a）各コホートのプラセボを併合.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-3］

表 2.7.6.3-12　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

因果関係	有害事象						副作用					
コホート・投与群	プラセボ [a]		コホート M1 2.5 mg/person		コホート M2 5 mg/person		プラセボ [a]		コホート M1 2.5 mg/person		コホート M2 5 mg/person	
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	6		8		8		6		8		8	
全体	2	(33.3)	7	(87.5)	3	(37.5)			4	(50.0)	1	(12.5)
心臓障害			4	(50.0)					3	(37.5)		
心房細動			1	(12.5)								
徐脈			1	(12.5)					1	(12.5)		
心肺停止			1	(12.5)					1	(12.5)		
上室性期外収縮			1	(12.5)					1	(12.5)		
発作性頻脈			1	(12.5)					1	(12.5)		
心室性期外収縮			1	(12.5)					1	(12.5)		
耳および迷路障害					1	(12.5)						
頭位性回転性めまい					1	(12.5)						
一般・全身障害および投与部位の状態			1	(12.5)								
末梢性浮腫			1	(12.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 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．

a）各コホートのプラセボを併合．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-4］

表 2.7.6.3-12　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

因果関係	有害事象						副作用					
コホート・投与群	プラセボ [a]		コホート M1 2.5 mg/person		コホート M2 5 mg/person		プラセボ [a]		コホート M1 2.5 mg/person		コホート M2 5 mg/person	
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	6		8		8		6		8		8	
臨床検査	2	(33.3)	3	(37.5)	1	(12.5)			1	(12.5)	1	(12.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1	(12.5)								
血中カルシウム減少					1	(12.5)					1	(12.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(16.7)	1	(12.5)					1	(12.5)		
血中カリウム増加	1	(16.7)										
プロトロンビン時間延長			1	(12.5)								
白血球数増加			1	(12.5)								
好中球百分率増加			1	(12.5)								
リンパ球百分率減少			1	(12.5)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	(12.5)								
上気道の炎症			1	(12.5)								
皮膚および皮下組織障害	1	(16.7)										
紅色汗疹	1	(16.7)										
血管障害					1	(12.5)						
低血圧					1	(12.5)						

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 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．
a) 各コホートのプラセボを併合．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-4］

表 2.7.6.3-13　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）

コホート	被験者識別コード	薬剤番号	投与量（mg）	事象区分	内容 MedDRA 基本語 MedDRA 器官別大分類	程度	重篤/非重篤	重篤度	処置 処置内容	治験薬との因果関係	発現日	経過観察日 経過	コメント
M1	008004	M105	2.5	自覚症状/他覚所見	左手腫脹 末梢性浮腫 一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	非重篤		有	関連なし	20[redacted]年 02 月 28 日	20[redacted]年 02 月 28 日 消失	採血時の手技上のものであり、治験薬との因果関係はなしと考える。
M1	008004	M105	2.5	自覚症状/他覚所見	徐脈 徐脈 心臓障害	中等度	非重篤		無	関連ないともいえない	20[redacted]年 03 月 01 日	20[redacted]年 03 月 01 日 消失	4 時から 5 時すぎに時々徐脈 30～50 台。モニター記録打ち出しを試みるも記録紙が出ず、看護師の看視のみの対応とした。
M1	008004	M105	2.5	自覚症状/他覚所見	心肺停止 心肺停止 心臓障害	高度	重篤	生命を脅かすもの	有	関連ないともいえない	20[redacted]年 03 月 04 日	20[redacted]年 03 月 04 日 消失	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7.2-2 改変］

表 2.7.6.3-14　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）

コホート	被験者識別コード	薬剤番号	投与量（mg）	事象区分	内容 MedDRA基本語 MedDRA器官別大分類	程度	重篤/非重篤	重篤度	処置 処置内容	治験薬との因果関係	発現日	経過観察日 経過	コメント
M1	008004	M105	2.5	自覚症状/他覚所見	心肺停止 心肺停止 心臓障害	高度	重篤	生命を脅かすもの	有	関連ないともいえない	20[redacted]年03月04日	20[redacted]年03月04日 消失	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7.2-2 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

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

【漸増反復投与パート】

漸増反復投与パートでの有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.3-15 に，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-16 に示した．また，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.3-17 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.6.3-18 に示した．

有害事象は 24 名中 20 名（83.3%）に認められた．有害事象の内訳は，鼻咽頭炎が 7 名（29.2%），血中カルシウム減少が 4 名（16.7%），嘔吐が 3 名（12.5%），下痢が 2 名（8.3%），右脚ブロック，心室性期外収縮，眼精疲労，腹部不快感，齲歯，硬便，胸痛，穿刺部位疼痛，壊疽，敗血症，足部白癬，白血球数増加，好中球百分率増加，低血糖症，食欲減退，関節痛，背部痛，筋骨格硬直，味覚異常，緊張性頭痛，不眠症，接触性皮膚炎，湿疹，掌蹠角皮症，そう痒症，斑状皮疹，皮膚変色，皮膚潰瘍，蕁麻疹及び末梢動脈閉塞性疾患が各 1 名（4.2%）であった．2 名以上の被験者に認められた有害事象は鼻咽頭炎，血中カルシウム減少，嘔吐及び下痢であった．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，それ以外は中等度（4 名）及び軽度（14 名）であった．

副作用発現者数は 9 名（37.5%）であった．その内訳は，血中カルシウム減少が 4 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 名（4.2%）であった．副作用の程度に，高度は認められず，中等度が 3 名，軽度が 6 名であった．

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 名（8.3%）で認められ，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おいてこの 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．副作用による投与中止は認められなかった．

表 2.7.6.3-15　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted]試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-5163	
対象者数	24	
有害事象発現者数	20	(83.3)
重篤な有害事象発現者数	2	(8.3)
有害事象による投与中止者数	1	(4.2)
副作用発現者数	9	(37.5)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

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

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 12.2.3.1-5］

表 2.7.6.3-16 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-5163			
因果関係	有害事象		副作用	
有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	24		24	
全体	20	(83.3)	9	(37.5)
心臓障害	2	(8.3)	2	(8.3)
右脚ブロック	1	(4.2)	1	(4.2)
心室性期外収縮	1	(4.2)	1	(4.2)
眼障害	1	(4.2)		
眼精疲労	1	(4.2)		
胃腸障害	8	(33.3)	2	(8.3)
腹部不快感	1	(4.2)	1	(4.2)
齲歯	1	(4.2)		
下痢	2	(8.3)		
硬便	1	(4.2)		
嘔吐	3	(12.5)	1	(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(8.3)	1	(4.2)
胸痛	1	(4.2)	1	(4.2)
穿刺部位疼痛	1	(4.2)		
感染症および寄生虫症	9	(37.5)		
壊疽	1	(4.2)		
鼻咽頭炎	7	(29.2)		
敗血症	1	(4.2)		
足部白癬	1	(4.2)		
臨床検査	5	(20.8)	4	(16.7)
血中カルシウム減少	4	(16.7)	4	(16.7)
白血球数増加	1	(4.2)		
好中球百分率増加	1	(4.2)		
代謝および栄養障害	2	(8.3)		
低血糖症	1	(4.2)		
食欲減退	1	(4.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．

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

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-6］

表 2.7.6.3-16 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（漸増反復投与パート：ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-5163			
因果関係	有害事象		副作用	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	24		24	
筋骨格系および結合組織障害	3	(12.5)		
関節痛	1	(4.2)		
背部痛	1	(4.2)		
筋骨格硬直	1	(4.2)		
神経系障害	2	(8.3)	1	(4.2)
味覚異常	1	(4.2)	1	(4.2)
緊張性頭痛	1	(4.2)		
精神障害	1	(4.2)		
不眠症	1	(4.2)		
皮膚および皮下組織障害	6	(25.0)	2	(8.3)
接触性皮膚炎	1	(4.2)		
湿疹	1	(4.2)		
掌蹠角皮症	1	(4.2)		
そう痒症	1	(4.2)		
斑状皮疹	1	(4.2)	1	(4.2)
皮膚変色	1	(4.2)		
皮膚潰瘍	1	(4.2)		
蕁麻疹	1	(4.2)	1	(4.2)
血管障害	1	(4.2)		
末梢動脈閉塞性疾患	1	(4.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．

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

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3.1-6］

表 2.7.6.3-17　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）

コホート	被験者識別コード	投与量 (mg)	事象区分	内容 MedDRA 基本語 MedDRA 器官別大分類	程度	重篤/非重篤	重篤度	処置 処置内容	治験薬との因果関係	発現日	経過観察日 経過	コメント
T1	008008	5→10→0	自覚症状/他覚所見	感冒 鼻咽頭炎 感染症および寄生虫症	軽度	非重篤		有	関連なし	20[redacted]年 03 月 05 日	20[redacted]年 03 月 12 日 消失	感染による偶発的なもので、治験薬との因果関係はなしと考える。
T1	008008	5→10→0	一般臨床検査	心室性期外収縮（3 連発） 心室性期外収縮 心臓障害	軽度	非重篤		無	関連ないともいえない	20[redacted]年 04 月 14 日	20[redacted]年 06 月 27 日 不変	他院入院中のため、経過判定不可。
T1	008008	5→10→0	自覚症状/他覚所見	敗血症 敗血症 感染症および寄生虫症	高度	重篤	治療のため入所又は入所期間の延長が必要となるもの	有	関連なし	20[redacted]年 04 月 17 日	20[redacted]年 06 月 27 日 不変	MRSA 感染によるもの。原発巣は不明だが、合併症の先天性のう胞腎や肝のう胞があり、発熱や抗生剤治療の経過からのう胞に感染した可能性が高く、治験薬との因果関係はなしと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	右第 2 趾壊疽 壊疽 感染症および寄生虫症	高度	重篤	治療のため入所又は入所期間の延長が必要となるもの 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	有	関連なし	20[redacted]年 05 月 07 日	20[redacted]年 06 月 16 日 不変	閉塞性動脈硬化症の悪化により生じた事象のため、治験薬との因果関係はないと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	右第 3 趾壊疽 壊疽 感染症および寄生虫症	軽度	非重篤		有	関連なし	20[redacted]年 05 月 07 日	20[redacted]年 06 月 16 日 不変	閉塞性動脈硬化症の悪化により生じた事象のため、治験薬との因果関係はないと判断する。

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7.2-3 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 2.7.6.3-17　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）（続き 1）

コホート	被験者識別コード	投与量 (mg)	事象区分	内容 MedDRA 基本語 MedDRA 器官別大分類	程度	重篤/非重篤	重篤度	処置 処置内容	治験薬との因果関係	発現日	経過観察日 経過	コメント
T1	015003	5→10→15	一般臨床検査	好中球数の増加 好中球百分率増加 臨床検査	中等度	非重篤		無	関連なし	20[redacted]年 06 月 02 日	20[redacted] 年 06 月 09 日 不変	閉塞性動脈硬化症の悪化により壊疽が生じたため、好中球数が増加。治験薬との因果関係はないと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	腰痛症の悪化 背部痛 筋骨格系および結合組織障害	高度	重篤	治療のため入所又は入所期間の延長が必要となるもの	有	関連なし	20[redacted] 年 05 月 23 日	20[redacted] 年 06 月 16 日 不変	20[redacted]/5/15 閉塞性動脈硬化症のため PPI 施行。その際、長時間同一体位をとったことが要因と考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	左第 2 趾の黒色化 皮膚変色 皮膚および皮下組織障害	中等度	非重篤		無	関連なし	20[redacted] 年 05 月 28 日	20[redacted]年 06 月 16 日 不変	閉塞性動脈硬化症の悪化により生じた事象のため治験薬との因果関係はないと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	左第 4～第 5 趾潰瘍 皮膚潰瘍 皮膚および皮下組織障害	軽度	非重篤		有	関連なし	20[redacted] 年 06 月 04 日	20[redacted] 年 06 月 16 日 不変	以前より、両足に白癬がみられ、そのビラン部が閉塞性動脈硬化症の悪化に伴い、潰瘍化したものと考えられる為、治験薬との因果関係はないものと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	左母趾～第 2 趾間潰瘍 皮膚潰瘍 皮膚および皮下組織障害	軽度	非重篤		無	関連なし	20[redacted] 年 06 月 04 日	20[redacted] 年 06 月 16 日 不変	以前より、両足に白癬がみられ、そのビラン部が閉塞性動脈硬化症の悪化に伴い、潰瘍化したものと考えられる為、治験薬との因果関係はないものと判断する。

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた.

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 2.7.6.3-17　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）（続き 2）

コホート	被験者識別コード	投与量 (mg)	事象区分	内容 MedDRA 基本語 MedDRA 器官別大分類	程度	重篤/非重篤	重篤度	処置 処置内容	治験薬との因果関係	発現日	経過観察日 経過	コメント
T1	015003	5→10→15	一般臨床検査	白血球数増加 白血球数増加 臨床検査	中等度	非重篤		無	関連なし	20[redacted] 年 06 月 02 日	20[redacted] 年 06 月 09 日 不変	閉塞性動脈硬化症の悪化により壊疽が生じたため白血球が増加したため治験薬との因果関係はないものと考える。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	閉塞性動脈硬化症の悪化 末梢動脈閉塞性疾患 血管障害	中等度	重篤	治療のため入所又は入所期間の延長が必要となるもの	有	関連なし	20[redacted] 年 03 月 31 日	20[redacted] 年 05 月 22 日 軽快	2 型糖尿病・脂質異常症・慢性腎不全を長期にわたり合併している。これらの合併症が原因となり、治験中に偶発的に悪化したものと考えられる。また、治験薬投与開始前から当該事象発生の兆候が見られたため治験薬との因果関係はないものと判断する。
T1	015003	5→10→15	自覚症状/他覚所見	両瞳部角化症 掌蹠角皮症 皮膚および皮下組織障害	軽度	非重篤		有	関連なし	20[redacted] 年 04 月 30 日	20[redacted] 年 06 月 16 日 軽快	加齢によるもの思われるため、治験薬との因果関係はないと判断する。

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7.2-3 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 2.7.6.3-18　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）

コホート	被験者識別コード	投与量 (mg)	事象区分	内容 MedDRA 基本語 MedDRA 器官別大分類	程度	重篤/非重篤	重篤度	処置 処置内容	治験薬との因果関係	発現日	経過観察日 経過	コメント
T1	008008	5→10→0	自覚症状/他覚所見	敗血症 敗血症 感染症および寄生虫症	高度	重篤	治療のため入所又は入所期間の延長が必要となるもの	有	関連なし	20[redacted] 年 04 月 17 日	20[redacted] 年 06 月 27 日 不変	MRSA 感染によるもの。原発巣は不明だが、合併症の先天性のう胞腎や肝のう胞があり、発熱や抗生剤治療の経過からのう胞に感染した可能性が高く、治験薬との因果関係はなしと判断する。

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1 を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 16.2.7.2-3 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)　臨床検査値

【単回投与パート】

5 mg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間異常及びプロトロンビン量異常が同一被験者 1 名に認められ，いずれも中等度の有害事象と判断された．10 mg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間異常が 1 名に認められ，軽度の有害事象と判断された．いずれの有害事象も，治験薬投与との因果関係は「関連なし」と判定され，無処置で治験終了までに消失した．その他に基準範囲を逸脱した被験者が認められたが，安全性上，特に問題となるものではなかった．

血清 cCa 濃度について，治験期間中にそれぞれの被験者で施設基準値からの逸脱が散見されたが，そのうち，治験責任医師等が有害事象と判断した異常変動はなかった．

【反復投与パート】

2.5 mg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間延長，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，プロトロンビン時間延長，白血球数増加，好中球百分率増加及びリンパ球百分率減少が各 1 名（12.5%），5 mg 群で血中カルシウム減少が 1 名（12.5%），並びにプラセボ群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中カリウム増加が各 1 名（16.7%）に認められ，軽度の有害事象と判断された．2.5 mg 群の 1 名で認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び 5 mg 群の 1 名で認められた血中カルシウム減少以外は治験薬投与との因果関係は「関連なし」と判定された．いずれの有害事象も治験終了までに消失した．その他に基準範囲を逸脱した被験者が認められたが，安全性上，特に問題となるものではなかった．

血清 cCa 濃度について，治験期間中にそれぞれの被験者で施設基準値からの逸脱が散見された．そのうち，治験責任医師等が有害事象と判断した異常変動は，「血中カルシウム減少」が 5 mg 群で 1 名（12.5%）認められたが，無症候性で無処置により消失した．

【漸増反復投与パート】

血中カルシウム減少が 4 名に認められ，そのうち 2 名は軽度の有害事象，残りの 2 名は中等度の有害事象と判断され，いずれも治験薬投与との因果関係は否定されなかった．白血球数増加及び好中球百分率増加が各 1 名に認められ，いずれも中等度の有害事象と判断され，治験薬投与との因果関係は「関連なし」と判定された．いずれの有害事象も，無処置で治験終了までに消失した．その他に基準範囲を逸脱した被験者が認められたが，安全性上，特に問題となるものではなかった．

血清 cCa 濃度について，治験期間中にそれぞれの被験者で施設基準値からの逸脱が散見された．そのうち，治験責任医師等が有害事象と判断した異常変動は，「血中カルシウム減少」が 4 名（16.7%）認められたが，無症候性で無処置により消失した．

3)　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

【単回投与パート】

理学的検査及び心電図検査（12 誘導心電図及びモニター心電図）の各項目で，安全性上，特に問題となる異常値又は異常変動は認められなかった．プラセボ群の 1 名に心房粗動（軽度）が有害事象として認められ，副作用と判断された．

すべての被験者において，投与前及び投与後のすべての時点で抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

【反復投与パート】

理学的検査及び心電図検査（12 誘導心電図及びモニター心電図）の各項目で，安全性上，特に問題となる異常値又は異常変動は認められなかった．

すべての被験者において，投与前及び投与後のすべての時点で抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

【漸増反復投与パート】

理学的検査及び心電図検査（12 誘導心電図）の各項目で，安全性上，特に問題となる異常値又は異常変動は認められなかった．

すべての被験者において，投与前及び投与後のすべての時点で抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

2.7.6.3.6　結論

【単回投与パート】

維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10 及び 20 mg の投与量で単回静脈内投与したとき，安全性に問題はなく，忍容性が確認された．抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．薬物動態について，血漿中 ONO-5163 濃度は投与後 24 時間から投与 4 日目の透析前までほぼ一定の濃度で推移した．投与 4 日目の透析前までの AUC 及び Cmax は投与量に比例して増加した．薬力学では，血清 iPTH 濃度変化率は，投与 1 日目投与後 10 分から投与 4 日目（退院）まで，いずれの本薬群もプラセボ群と比較して大きかった．血清 iPTH 濃度の投与 1 日目投与前に対する投与 4 日目（退院）までの最大変化率（平均値±標準偏差）

はプラセボ群-16.21±8.51%に対し，本薬 5 mg 群で-50.43±12.63%，10 mg 群で-69.26±11.35%及び 20 mg 群で-74.47±11.12%であり，用量に応じて大きかった．治験期間中に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は確認されなかった．

【反復投与パート】

維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5 及び 5 mg の投与量で週 3 回，4 週間反復静脈内投与したとき，安全性に問題はなく，忍容性が確認された．抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．薬物動態について，透析前の血漿中 ONO-5163 濃度は経時的に増加し，4 週間後（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．投与 3 日目の透析前までの AUC 及び Cmax は投与量に応じて増加した．4 週間反復投与後（投与 27 日目）の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して，それぞれ 3.05～3.20 倍及び 1.09～1.18 倍であった．薬力学では，投与終了時の血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は 2.5 mg 群及び 5 mg 群でそれぞれ-26.25±26.94%及び-45.65±20.06%であり，5 mg 群の血清 iPTH 濃度の低下効果は 2.5 mg 群を上回っていた．また，薬理作用に起因する血清 cCa 濃度の過度な低下を含めて安全性に問題はなく，忍容性が確認されたことから，日本人の維持透析下の SHPT 患者を対象として 5 mg を開始用量として設定することは妥当と判断した．

【漸増反復投与パート】

維持透析下の日本人 SHPT 患者に ONO-5163 5 mg を開始用量，15 mg を最大用量として，用量調節基準に従い，週 3 回，12 週間漸増反復投与したとき，安全性に問題はなく，忍容性が確認された．抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．薬物動態について，5 mg の投与量を週 3 回，8 週間維持した患者での透析前の血漿中 ONO-5163 濃度は経時的に増加し，4 週間後（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．薬力学では，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度の減少効果が確認され，投与終了時に血清 iPTH 濃度が管理基準値の範囲（60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下）になった被験者は 12 名（50.0%）であった．また，開始用量である 5 mg から減量した被験者は認められず，最終投与量の分布では，5 mg が 8 名（36.4%），10 mg が 8 名（36.4%）と多くを占め，0 mg が 1 名（4.5%），7.5 mg が 1 名（4.5%），15 mg が 4 名（18.2%）であった．15 mg へ増量した被験者においても増量効果が認められ，安全性に問題はなく，忍容性が確認されたことから，日本人の維持透析下の SHPT 患者を対象として 15 mg を最大用量として設定することは妥当と判断した．

2.7.6.4 An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [^{14}C]AMG 416 in Patients with End Stage Renal Disease Receiving Dialysis（20130147 試験）（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（20130147 試験）

治験の標題	An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [^{14}C]AMG 416 in Patients with End Stage Renal Disease Receiving Dialysis
治験実施計画書番号	20130147
治験実施施設	[redacted]（米国，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）　：2014 年 2 月 [redacted] 日 （最後の被験者の事後検査完了日）：2014 年 8 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・[^{14}C]AMG 416（[^{14}C]ONO-5163，以下[^{14}C]ONO-5163）を投与したときの糞中，透析液中及び尿中（該当する場合）への[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の排泄速度，排泄量及び排泄経路を経時的に検討する． ・全血中及び血漿中放射能濃度を経時的に測定する． 副次目的： ・血漿中 ONO-5163 濃度を測定し，[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と比較する． ・血液透析下の末期腎不全患者を対象に ONO-5163 10 mg を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する． ・ONO-5163 及び[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の薬物動態に対する血液透析の影響を評価する． 探索的目的： ・ジスルフィド結合還元処理により生成する総生体内変換物質（総 M11）の血漿中濃度を測定し，[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と比較する． ・プール血漿中，尿中（該当する場合），糞中及び透析液中の生体内変換物質プロファイルを検討する．
試験デザイン	非盲検，非対照
治験方法	本治験は，[^{14}C]ONO-5163 の薬物動態，生体内変換及び排泄を評価することを目的とした，第 I 相，非盲検試験であった．血液透析下の末期腎不全を有する成人男女を組み入れ，750 nCi の[^{14}C]ONO-5163 を含む ONO-5163 10 mg/2mL 溶液を透析終了時に単回急速静脈内投与した．本治験を完了する被験者を 4 名以上確保するため，約 6 名の被験者を組み入れることとした．組み入れられた被験者は，治験薬投与前日から治験薬投与 11 日目までの 12 日間，治験実施施設に入院した．適格と判定された被験者に[^{14}C]ONO-5163 を透析終了時に単回静脈内投与した． 血液検体を採取し，放射能測定（全血及び血漿），ONO-5163 及びジスルフィド結合還元処理により生成する総生体内変換物質 M11［総 M11：血漿中の全 ONO-5163 関連物質をトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン（TCEP）処理した還元産物］の血漿中薬物動態，並びに血漿中生体内変換物質プロファイルの検討に用いた．また，治験薬投与 4 日目の透析前及び透析後（それぞれ透析回路の動脈側及び静脈側ルート）の血液検体を採取し，放射能測定（全血及び血漿），並びに ONO-5163 及び総 M11 の血漿中薬物動態の検討に用いた．透析後の血液検体は，治験薬投与 4 日目の血液透析終了後の ONO-5163 濃度再上昇の特徴を明らかにするために採取した．尿検体及び糞検体を採取し，放射能測定及び生体内変換物質プロファイルの検討に用いた．嘔吐物（嘔吐があった場合）を採取し，放射能測定に用いた．放射能分析を実施する可能性を考慮して，各透析時に透析液検体及び透析膜を採取した． 被験者は，入院期間終了後から治験薬投与 39 日目まで，被験者の所定の透析日に治験実施施設に来院した．来院期間中，治験実施計画書に規定した時点に血

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（20130147 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	液検体，透析液検体及び透析膜を採取した． 治験薬投与 39 日目までの結果に基づき，長期薬物動態用検体採取期として検査を実施するために，被験者に来院を依頼した．長期薬物動態用検体採取期間中，被験者は連続する 3 回の透析日に来院し（採取期 1），その約 1 カ月後に，再度，連続する 3 回の透析日に来院した（採取期 2）．血液検体及び透析液検体を各来院時に採取した．安全性の臨床検査（生化学検査のみ）用検体は，長期薬物動態用検体採取期の最初の来院時に採取した． 血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度は，液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法により測定した．全血中，嘔吐物中，透析液中，ダイアライザー中，糞中，血漿中及び尿中の総放射能カウントは，加速器質量分析（AMS）法により測定した．検体採取日以外の期間に排泄された放射能は，測定データの内挿法及び外挿法により推定した．血漿中，透析液中及び尿中の放射能プロファイルは，液体クロマトグラフィー／フラクションコレクター／AMS（LC-FC-AMS）法により検討した．生体内変換物質は，液体クロマトグラフィー／高分解能マススペクトロメトリー（LC-HRMS）法により同定した．同定された生体内変換物質の構造帰属は，高分解能質量分析データの解析により検討し，入手可能な場合には合成標準品を用いて確認した．抗 ONO-5163 抗体は，[redacted]法により検出及び確認した．
被験者数	計画時：6 名（評価可能な被験者数が 4 名を下回った場合，治験を中止した被験者及び／又は利用可能な放射能及び／又は薬物動態データが得られなかった被験者は補完することとした．） 解析時：6 名
対象	血液透析下の末期腎不全患者
主な選択基準	スクリーニング時の年齢が 18 歳以上，BMI が 18～38 kg/m^2 で，透析を必要とする末期腎不全患者を本治験に組み入れた．主な選択基準は，補正血清カルシウム（算出）濃度が 8.3 mg/dL 超及び血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度が 300～1200 pg/mL の患者とした．
主な除外基準	治験薬投与前 1 年以内に[^{14}C]標識薬剤を投与された患者，治験薬投与前 30 日以内にシナカルセト塩酸塩を服薬した患者，治験期間中に腎移植を予定している患者，スクリーニング検査時の 12 誘導心電図で不安定な不整脈若しくは心臓の異常が確認され，治験参加によりリスクが増大する可能性があると治験担当医師が判断した患者，特定の心血管疾患若しくは心臓の異常の既往を有する患者，又はスクリーニング検査前 12 カ月以内に発作性てんかんに対する治療を受けている，若しくは痙攣発作の既往がある患者は除外した．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	[^{14}C]ONO-5163：ONO-5163 の原薬は 8 アミノ酸から成る合成ペプチドの塩酸塩である．本治験では，750 nCi の[^{14}C]ONO-5163 を含む ONO-5163 10 mg/2mL 溶液を治験薬投与 1 日目の透析終了時に単回急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]
治験スケジュール	本治験は，治験薬投与 21 日前から 2 日前までのスクリーニング期，治験薬投与前日から治験薬投与 11 日目まで（12 日間）の入院期，入院期間終了後から治験薬投与 39 日目までの来院期，治験薬投与後最大 6 カ月までの長期薬物動態用検体採取期から構成された．治験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験期間を通して，治験担当医師の処方に基づき，適切な支持療法を実施するために必要と考えられる場合には，禁止される治療法以外のすべての薬剤又は治療法の使用を可とした． ＜治験期間中に禁止される治療法＞ 治験薬投与前 30 日から最終来院日（すなわち，治験薬投与 39 日目／治験中止時）まで，シナカルセト塩酸塩を併用禁止とした． 治験期間を通して，他のすべての未承認薬又は未承認医療機器の使用を禁止した． 治験終了まで，他のすべての放射性標識された未承認薬又は未承認医療機器の使用を禁止した． 被験者は本治験中に腎移植を実施しないこととした． 被験者は本治験中に血液／血漿の献血を実施しないこととした．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（20130147 試験）（続き 2）

評価基準	主要評価項目： ・尿中（該当する場合）及び糞中に排泄された，並びに透析液中に回収された，[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の回収速度及び回収量の経時的な推定［投与した総放射能に対する割合（%）として測定］ ・[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の全血中及び血漿中薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），治験薬投与 4 日目の透析中に透析回路の動脈側及び静脈側ルートから採取した薬物動態用血漿検体の AUC（それぞれ AUCA, HD 及び AUCV, HD），消失半減期（T1/2）など（算出可能なデータが得られた場合） 副次評価項目： ・ONO-5163 未変化体の血漿中薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUC，AUCA, HD，AUCV, HD，T1/2 など（算出可能なデータが得られた場合） ・[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の全血中，血漿中及び透析液中薬物動態パラメータ，並びに ONO-5163 未変化体の血漿中薬物動態パラメータ：透析クリアランス（CLHD）及び透析効率（EHD）など ・安全性の評価項目：有害事象，臨床検査，体重，バイタルサイン及び抗 ONO-5163 抗体など 探索的評価項目： ・総 M11 の血漿中薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUC，AUCA, HD，AUCV, HD，T1/2 など（算出可能なデータが得られた場合） ・[^{14}C]ONO-5163 の生体内変換物質の血漿中，尿中（該当する場合），透析液中及び糞中プロファイル
統計的手法	本治験では，統計学的な仮説を治験実施計画書に設定しておらず，仮説検定も実施しなかった．臨床的仮説は，「ONO-5163 が透析液中へ排出される」及び「透析下の患者では透析が ONO-5163 及び／又は[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の重要な排出経路である」とした．Safety Analysis Set（SAF）は ONO-5163 が投与されたすべての被験者とした．特記しない限り，すべてのデータ解析は SAF を対象に実施した． [^{14}C]ONO-5163 を一度でも投与され，かつ 1 検体以上の濃度測定が可能な被験者を主要評価項目の解析対象とした．排泄物中（尿及び糞），又は透析液中及び透析膜での放射能の回収速度及び回収量は，投与した総放射能に対する割合（%）として示した．回収データについて，記述統計量を算出した．[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の全血中及び血漿中薬物動態パラメータ，ONO-5163 未変化体の血漿中薬物動態パラメータ，並びに総 M11 の血漿中薬物動態パラメータについて，被験者ごとに Cmax，Tmax，AUC，AUCA, HD，AUCV, HD，T1/2，CLHD，EHD など（算出可能なデータが得られた場合）を算出した．これらパラメータは，濃度－時間データのノンコンパートメント解析を用いて算出した．被験者ごと及び平均値の濃度推移図を作成し，記述統計量を算出した． [^{14}C]ONO-5163 由来放射能の血漿中薬物動態パラメータに対する ONO-5163 未変化体の血漿中薬物動態パラメータの比を算出し，比の要約統計量も算出した．[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の全血中，血漿中及び透析液中薬物動態パラメータ，並びに ONO-5163 未変化体の血漿中薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した（算出可能なデータが得られた場合）． すべての有害事象名は，MedDRA ver 17.0 を用いて SOC 及び PT に読み替えた．すべての有害事象，重篤な有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，ONO-5163 の投与中止に至った有害事象の発現頻度を SOC・PT 別に表に集計した．臨床検査及びバイタルサインのデータは一覧表に示して評価した．抗 ONO-5163 抗体について，いずれかの評価時点で陽性となった被験者数及び割合を表に集計することとした．

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（20130147 試験）

Screening through Day 39

	Scr	Confinement Period												Outpatient Period[f]	
Study Day	-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13, 15, 18, 20, 22, 25, 27, 29, 32, 34, 36	Day 39 /EOS
Informed consent	X														
Demographics	X														
Medical history	X	X													
Physical examination	X														X
Body height/weight	X														
Vital signs[a]	X	X													X
ECG	X														
Serology Tests	X														
Pregnancy Test/ FSH (females only)	X														
Drug Screen	X														X
Alcohol Breath Test	X	X													X
Hematology, Chemistry	X	X													X
Calcium/PTH	X	X							X						X
Hemodialysis Treatment (Standard of Care)			X[e]			X		X		X			X	X	X
Dialysate and Dialysis Membrane Collection			X[e]			X		X		X			X	X	X
[^{14}C]AMG 416 Injection			X												
Urine/Emesis Collection[b]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Feces Collection[c]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Blood Collection[d]			X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ADA Sample		X													X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
AE Monitoring			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAE Monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 8-3 及び Table 8-4］

ADA = anti-drug antibody; AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; FSH = follicle-stimulating hormone; PTH = parathyroid hormone; SAE = serious adverse event; Scr = screening period

[a] Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, and oral temperature at screening, day -1, and before hemodialysis on day 39/EOS.

[b] If applicable, postdose urine and emesis were collected and labeled according to the following intervals relative to dosing: 0 to 24 hr, 24 to 48 hr, 48 to 72 hr, 72 to 96 hr, 96 to 120 hr, 120 to 144 hr, 144 to 168 hr, 168 to 192 hr, 192 to 216 hr, 216 to 240 hr.

[c] Postdose feces were collected at the following intervals: 0 to 24 hr, 24 to 48 hr, 48 to 72 hr, 72 to 96 hr, 96 to 120 hr, 120 to 144 hr, 144 to 168 hr, 168 to 192 hr, 192 to 216 hr, 216 to 240 hr.

[d] See Protocol Table 2a (Section 16.1.1 of this report) for specific blood collection time points.

[e] Predose procedure.

[f] Subjects were discharged from confinement after day 11 study procedures. Subjects continued in the study up to study day 39 (outpatient period). Subjects returned to the clinic for outpatient visits according to their dialysis treatment schedule (eg, Mon, Wed, Fri or Sat, Tue, Thurs). During each outpatient visit, whole blood and plasma samples and dialysate were collected; adverse events/serious adverse events and concomitant medications were monitored.

AMG 416 = ONO-5163

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（20130147 試験）（続き）

Extended Pharmacokinetic Collection Period

	Extended PK Collection Period 1 [a]			SEPARATED BY APPROXIMATELY 1 MONTH	Extended PK Collection Period 2 [a]		
Extended PK Collection Period Day	1	2	3		4	5	6
Informed consent (Re-consent)	X						
Review of ongoing inclusion/ exclusion criteria							
Chemistry	X						
Hemodialysis Treatment (Standard of Care)	X	X	X		X	X	X
Dialysate and Dialysis Membrane Collection	X	X	X		X	X	X
Blood Collection [b]	X	X	X		X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X		X	X	X
AE Monitoring	X	X	X		X	X	X
SAE Monitoring	X	X	X		X	X	X

AE = Adverse Event; PK = Pharmacokinetic; SAE = Serious Adverse Event

[a] Extended PK Collection Period Visits 1, 2, and 3 are three consecutive hemodialysis sessions. Extended PK Collection Period Visits 4, 5, and 6 are three consecutive hemodialysis sessions. The two collection periods are separated by approximately 1 month.

[b] See Protocol Table 2b (Section 16.1.1 of this report) for specific blood volumes.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 8-3 及び Table 8-4］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験では 6 名が組み入れられた．6 名すべてが[^{14}C]ONO-5163 を単回投与され，安全性及び薬物動態の解析対象に採用され，治験を完了した．長期薬物動態用検体採取期には，治験薬投与 39 日目までの結果に基づいて選択基準／除外基準への適格性を再確認し，適格と判定された 4 名が移行した．残る 2 名は長期薬物動態用検体採取期への移行に不適格と判定された．

SAF には，ONO-5163 が投与された 6 名すべてを採用した．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に，ベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.4-4 に示した．

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（20130147 試験）

解析対象集団：SAF

Characteristic	[^{14}C]AMG 416 (N = 6)
Sex – n (%)	
Male	3 (50.0)
Female	3 (50.0)
Ethnicity – n (%)	
Hispanic/Latino	0 (0)
Not Hispanic/Latino	6 (100.0)
Race – n (%)	
American Indian or Alaska Native	0 (0)
Asian	0 (0)
Black (or African American)	5 (83.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0)
White	1 (16.7)
Age (years)	
n	6
Mean	56.3
SD	16.4
Median	62.0
Q1, Q3	40.0, 66.0
Min, Max	33, 75
Age group – n (%)	
>18 years and < 65 years	3 (50.0)
≥ 65 years	3 (50.0)
≥ 75 years	1 (16.7)

N = number of subjects; n = non-missing value; Min = minimum; Max = maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Table 14-2.1.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 9-1］

表 2.7.6.4-4　ベースラインの基準値の特性（20130147 試験）

解析対象集団：SAF

	[^{14}C]AMG 416 (N = 6) n (%)
Height (cm)	
n	6
Mean	171.2
SD	8.4
Median	171.9
Q1, Q3	162.5, 175.1
Min, Max	162, 184
Weight (kg)	
n	6
Mean	90.37
SD	22.55
Median	91.30
Q1, Q3	86.10, 101.30
Min, Max	51.7, 120.5
BMI (kg/m^2)	
n	6
Mean	30.47
SD	5.56
Median	32.26
Q1, Q3	29.93, 33.04
Min, Max	19.7, 35.6

BMI = Body Mass Index; N = number of subjects; n = non-missing values; Min = minimum; Max = maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Table 14-2.2.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 9-2］

3)　　治験薬の投与状況

本治験に組み入れられた 6 名すべてが 750 nCi の[^{14}C]ONO-5163（ONO-5163 10 mg）を透析終了時に単回投与された.

2.7.6.4.3 薬物動態の結果

1) 薬物動態

(1) 血漿中薬物動態

血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度（主要評価項目），血漿中 ONO-5163 濃度（副次評価項目）及び血漿中総 M11 濃度（探索的評価項目）の推移について，治験薬投与 1～11 日目の結果を図 2.7.6.4-1 に，治験薬投与 1～39 日目の結果を図 2.7.6.4-2 に，初回透析時（治験薬投与 4 日目）の結果を図 2.7.6.4-3 に示した．全血中の血漿中に対する[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度比を図 2.7.6.4-4 に，血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と血漿中総 M11 濃度の回帰プロットを図 2.7.6.4-5 に示した．また，[^{14}C]ONO-5163 由来放射能（主要評価項目），ONO-5163（副次評価項目）及び総 M11（探索的評価項目）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に，初回透析時（治験薬投与 4 日目）の ONO-5163 の動脈及び静脈血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-6 に示した．

6 名の薬物動態プロファイルは類似していた．

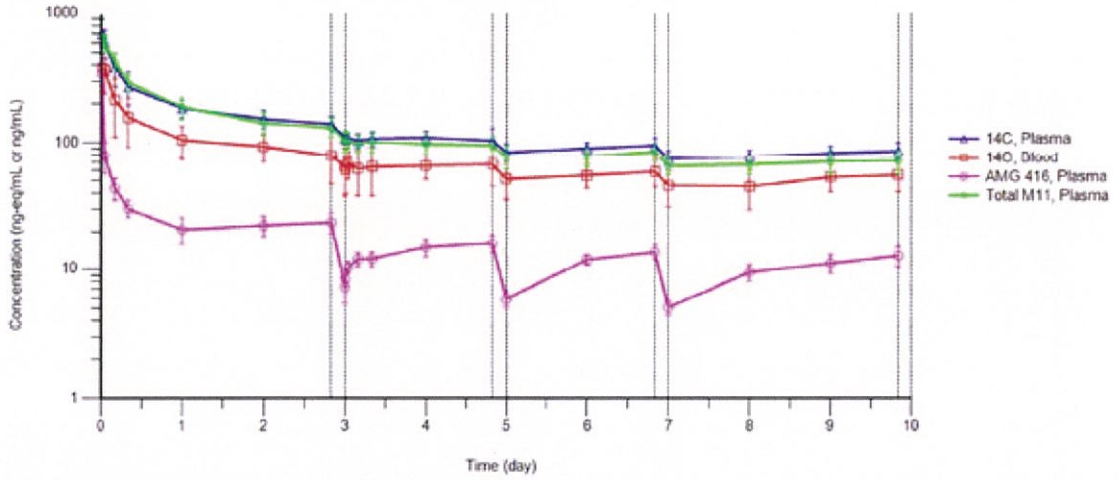
いずれの評価時点でも，全血中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して低かった（図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2）．全血中の血漿中に対する放射能濃度比は約 0.6 であったことから，[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の血球への分布が制限されていることが示された（図 2.7.6.4-4）．

血漿中 ONO-5163 濃度は血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と比較して低かったことから，血中生体内変換物質の存在が示された（図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2）．血漿中 ONO-5163 濃度は透析中に低下し，透析終了時に再上昇した（図 2.7.6.4-2）．

血漿中の総 M11 濃度は血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と同程度であった（図 2.7.6.4-3）．プールデータを用いて総 M11 濃度と血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度の回帰分析を実施した結果，適合度を示す決定係数（R^2）は 0.97 であった（図 2.7.6.4-5）．総 M11 と[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の血漿中 AUC 比も 1 に近かったことから（表 2.7.6.4-5），[^{14}C]ONO-5163 由来化合物のすべてが化学的還元処理により総 M11 へ定量的に変換されていることが示され，したがって，血漿中に存在するすべての[^{14}C]ONO-5163 由来化合物が D-アミノ酸ペプチド骨格を保持していることが示された．

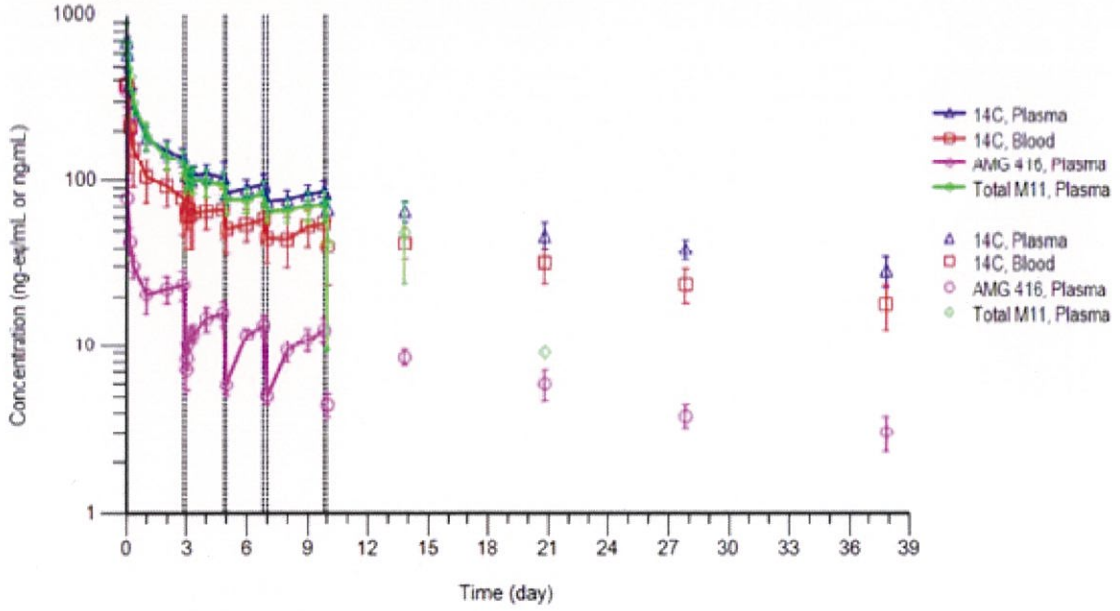
全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度は，動脈側ルートから採取した検体（透析前）で静脈側ルートから採取した検体（透析後）と比較して高かった（図 2.7.6.4-3）．ONO-5163 未変化体の透析抽出速度及び透析クリアランスの平均値は，それぞれ 0.385 及び 7660 mL/hr であった（表 2.7.6.4-6）．

図 2.7.6.4-1 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度の推移（平均値±標準偏差）［治験薬投与前から投与後 10 日（治験薬投与 1～11 日目）］（20130147 試験）



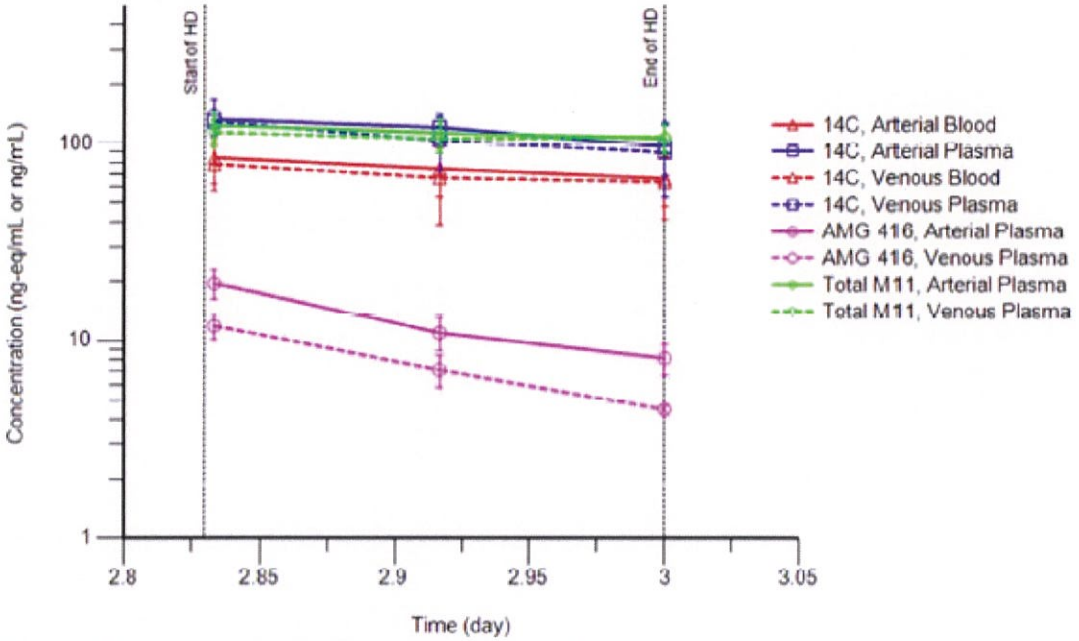
Vertical dashed lines represent the hemodialysis periods.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Figure 11-1］

図 2.7.6.4-2 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度の推移（平均値±標準偏差）［治験薬投与前から投与後 38 日（治験薬投与 1～39 日目）］（20130147 試験）



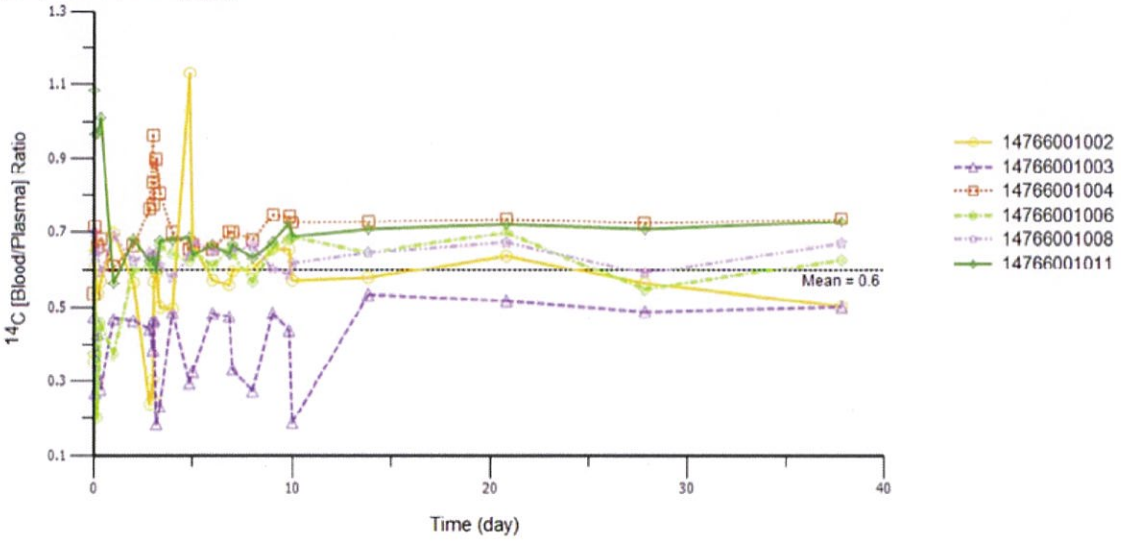
Vertical dashed lines represent the hemodialysis periods.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Figure 11-2］

図 2.7.6.4-3 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの全血中及び血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度，血漿中 ONO-5163 濃度及び血漿中総 M11 濃度の推移（平均値±標準偏差）（初回透析時：治験薬投与 4 日目）（20130147 試験）



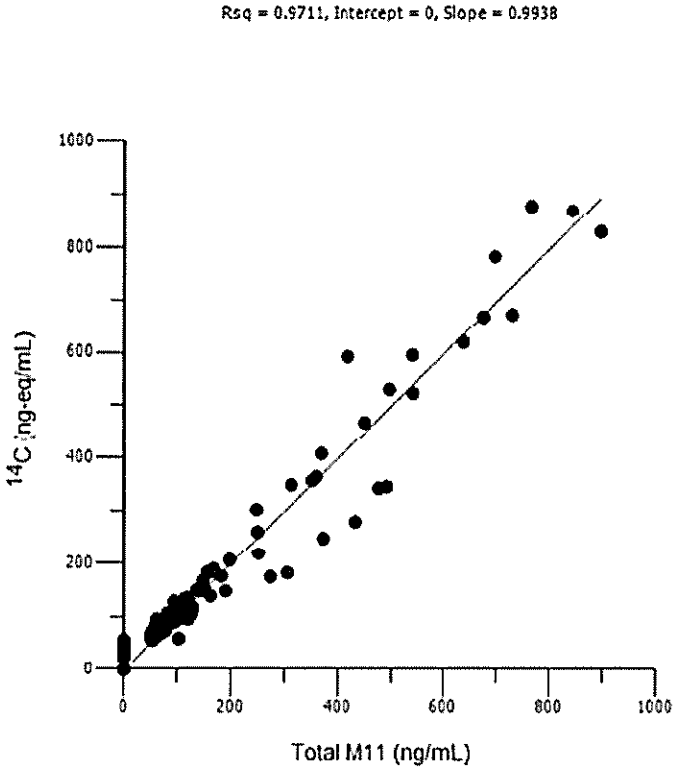
Vertical dashed lines represent the hemodialysis periods.
AMG 416 = ONO-5163; HD = hemodialysis
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Figure 11-3］

図 2.7.6.4-4 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの被験者ごとの全血中の血漿中に対する[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度比（20130147 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Figure 11-4］

図 2.7.6.4-5 血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの血漿中[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度と血漿中総 M11 濃度の回帰プロット（20130147 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Figure 11-5］

表 2.7.6.4-5　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの[^{14}C]ONO-5163 由来放射能，ONO-5163 及び総 M11 の血漿中薬物動態パラメータ（20130147 試験）

Analyte		t_{max}[b] (minutes)	C_{max}[a]	t_{last}[b] (days)	C_{last}[a,b]	$t_{1/2,z}$ (days)	AUC_{3d}[a]	AUC_{10d}[a]	Ratio to [^{14}C]AMG 416 AUC_{3d}	Ratio to [^{14}C]AMG 416 AUC_{10d}
^{14}C	N	6	6	6	6	4	6	6	NR	NR
	Mean	10	697	164	3.01	35.9	585	1220	NR	NR
	SD	10-12	207	37.6 -174	2.06 - 24.7	2.99	98.8	172	NR	NR
	CV%	NR	29.7	NR	NR	8.3	16.9	14.1	NR	NR
AMG 416	N	6	6	6	6	2	6	6	6	6
	Mean	10	347	37.8	2.50	NR	81.6	160	0.142	0.132
	SD	10-11	69.5	37.6-145	0.210 - 2.80	NR	8.41	16.9	0.0219	0.0151
	CV%	NR	20.0	NR	NR	NR	10.3	10.6	15.4	11.5
Total M11	N	6	6	6	6	NR	6	6	6	6
	Mean	10	705	13.8	57.9	NR	590	1150	1.01	0.947
	SD	10-60	172	9.83-20.7	50.8 - 62.7	NR	101	190	0.124	0.0973
	CV%	NR	24.4	NR	NR	NR	17.1	16.4	12.2	10.3

[*]C = [^{14}C]AMG 416-derived radioactivity; t_{max} = time to reach C_{max}; C_{max} = maximum observed drug concentration; t_{last} = time C_{last} was observed; C_{last} = last observed plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal half-life; AUC_{3d} = AUC from time zero to 3 days post dose; AUC_{10d} = AUC from time zero to 10 days post dose; CV = coefficient of variation; NR = not reported; SD = standard deviation; Values were rounded to 3 significant figures except for CV% and t_{max} which are reported to 1 decimal place and 2 significant figures, respectively.

[a] ^{14}C parameter values are reported in ng-eq/mL (C_{max} and C_{last}) and day•ng-eq/mL (AUC_{3d} and AUC_{10d}), whereas, plasma AMG 416 parameter values are reported in ng/mL (C_{max} and C_{last}) and day•ng/mL (AUC_{3d} and AUC_{10d}).

[b] Median (range) values are provided for t_{max}, t_{last}, and C_{last}.

Source: Table 9-6 of the ADME and ADA Report (Section 16.1.13.1)

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 11-1］

表 2.7.6.4-6　血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163（10 mg；750 nCi）を単回静脈内投与したときの初回透析時（治験薬投与 4 日目）の ONO-5163 の動脈及び静脈血漿中薬物動態パラメータ（20130147 試験）

Subject ID	Analyte AMG 416						
	$AUC_{A,HD}$ (ng•day/mL)	$AUC_{V,HD}$ (ng•day/mL)	E_{HD}	Q_B (mL/min)	HCT	Q_P (mL/min)	CL_{HD} (mL/hr)
14766001002	1.85	1.04	0.439	450	36.5	286	7540
14766001003	2.16	1.37	0.367	600	47.6	314	6920
14766001004	1.65	0.958	0.421	550	32.4	372	9390
14766001006	1.23	0.913	0.256	550	35.0	358	5480
14766001008	2.47	1.47	0.406	500	34.9	326	7930
14766001011	1.40	0.809	0.421	550	37.2	345	8720
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	1.79	1.09	0.385	533	37.3	333	7660
SD	0.467	0.264	0.0679	51.6	5.33	31.3	1380
CV%	26.1	24.2	17.6	9.7	14.3	9.4	18.0

$AUC_{A,HD}$ = area under the arterial plasma concentration-time curve obtained during the hemodialysis session on study day 4; $AUC_{V,HD}$ = area under the venous plasma concentration-time curve obtained during the hemodialysis session on study day 4; CL_{HD} = hemodialysis clearance; CV = coefficient of variation; E_{HD} = hemodialysis extraction ratio; HCT = hematocrit; Q_B = blood flow rate through the dialyzer during hemodialysis; Q_P = plasma flow rate through the dialyzer during hemodialysis; SD = standard deviation; Values were rounded to 3 significant figures except for CV% which is reported to 1 decimal place.
Source: Table 9-7 of the ADME and ADA Report (Section 16.1.13.1)

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 11-2］

（2） 放射能の排泄

[^{14}C]ONO-5163 を単回静脈内投与したとき，治験薬投与後 175 日までの回収率の推定値は 67.2%であった．放射能排出のほとんどは，透析による除去であった．透析液中に排出された放射能の推定値は，投与放射能の 59.6%（回収された放射能推定値の 88.7%）であった．尿中及び糞中への排泄量は少なかった（推定値：投与した放射能のそれぞれ 3.2%及び 4.5%）．^{14}C の透析液中への排出半減期（40.2 日）は血漿からの消失半減期（35.9 日）と同程度であった．6 名のマスバランスプロファイルは類似していた．

2） 尿中，血漿中及び透析液中の生体内変換物質プロファイル

治験薬投与後から初回の透析開始前までの総放射能の AUC0-68h に占める ONO-5163 未変化体の割合は約 17%であった．血漿中の生体内変換物質は，共有結合による蛋白付加体が最も多く，プール血漿 AUC では総放射能の 73%であった．*In vitro* 試験における全血中での ONO-5163 生体内変換評価に基づき，蛋白付加体は血清アルブミンーペプチド複合体と推測された．血清アルブミンーペプチド複合体は，ONO-5163 のペプチド骨格の D-システイン残基と血清アルブミンの L-システイン残基（N 末端から 34 番目）とのジスルフィド結合により形成されていた．血漿中の[^{14}C]ONO-5163 及びその生体内変換物質のすべてが TCEP 還元処理により総 M11（83.8%）へ変換されたことから，検出された各生体内変換物質が ONO-5163 の D-アミノ酸ペプチド骨格を完全に保持していることが示された．透析液中プロファイルは，ONO-5163 未変化体と血漿中に認められた非蛋白生体内変換物質から成り，これらのほとんどすべてが TCEP 還元処理により総 M11（77.8%）へ変換された．糞中プロファイルは，放射能の排泄量が少なかったため検討できなかった．

2.7.6.4.4 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0 を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の Grade は，NCI-CTCAE ver 4.0 を用いて評価した．有害事象の集計は，治験薬投与後から治験薬投与後 38 日までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「Relationship: yes」，「Relationship: no」の 2 段階で評価され，「Relationship: 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．

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発現頻度の要約を表 2.7.6.4-7 に，SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-8 に示した．

有害事象は 6 名中 5 名（83.3%）に 8 件認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 名（33.3%）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の内

訳は，便秘が 2 名（いずれも CTCAE Grade 1，軽度）及び放屁が 1 名（CTCAE Grade 1，軽度）であった．有害事象の程度については，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．重篤な有害事象については，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．治験期間中に死亡は認められなかった．

血中カルシウム減少又は低カルシウム血症（症候性）の有害事象は認められなかった．

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-1 に示した．

表 2.7.6.4-7　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発現頻度の要約（20130147 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 6)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	5 (83.3)
Serious adverse events	1 (16.7)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events - n (%)	2 (33.3)*
Serious adverse events	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
* flatulence (CTCAE grade 1, mild) and constipation (CTCAE grade 1, mild)
Coded using MedDRA version 17.0
Source: Table 14-6.1.1; Listing 16-2.7.1.1

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 12-1］

表 2.7.6.4-8 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（20130147 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 [^{14}C]ONO-5163 n (%)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 [^{14}C]ONO-5163 n (%)
	N	6	6
全体		5 (83.3)	2 (33.3)
胃腸障害		4 (66.7)	2 (33.3)
便秘		2 (33.3)	2 (33.3)
放屁		1 (16.7)	1 (16.7)
悪心		1 (16.7)	0 (0.0)
嘔吐		1 (16.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		2 (33.3)	0 (0.0)
肺炎		1 (16.7)	0 (0.0)
上気道感染		1 (16.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		1 (16.7)	0 (0.0)
接触性皮膚炎		1 (16.7)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「Relationship:yes」，「Relationship:no」の2段階で評価され，「Relationship: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．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（20130147 試験）Table 14-6.4.1 及び Table 14-6.4.5 改変］

2) 臨床検査値

臨床検査値について，治験期間中に臨床上問題となるベースラインからの変動は認められなかった．

3) 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

バイタルサインについて，治験期間中に臨床上問題となるベースラインからの変動は認められなかった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

本治験では 6 名すべての被験者で抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した．すべての被験者の投与前及び投与後（治験薬投与 39 日目）の検体で抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

2.7.6.4.5　　結論

血液透析下の末期腎不全患者に[^{14}C]ONO-5163 を単回静脈内投与したとき，治験薬投与後 175 日までに透析液中，尿中及び糞中に回収された[^{14}C]ONO-5163 は約 67%と推定された．薬物動態及びマスバランスプロファイルは，6 名すべての被験者間で類似していた．

血液透析は，[^{14}C]ONO-5163 及びその生体内変換物質（蛋白と共有結合していないもの）の主なクリアランス及び排出経路であった．ONO-5163 未変化体の透析抽出速度及び透析クリアランスは，それぞれ 0.385 及び 7660 mL/hr であった．血液透析による排出の推定値は 59.6%（回収された放射能推定値の 88.7%）であった．尿中及び糞中への排泄量は少なかった（いずれも回収された放射能推定値の 5%未満）．総 M11 濃度と[^{14}C]ONO-5163 由来放射能濃度は同程度であったことから，[^{14}C]ONO-5163 及びその生体内変換物質のすべてが化学的還元処理により総 M11 へ定量的変換可能な形態で存在することが示された．全血中の血漿中に対する放射能濃度比は約 0.6 であったことから，[^{14}C]ONO-5163 由来放射能の赤血球への分布が制限されていることが示された．

ONO-5163 の生体内変換は主にジスルフィド置換によるものであり，生体内変換物質の大部分が ONO-5163 の D-アミノ酸ペプチド骨格を保持していた．治験薬投与後から初回の透析開始までのプール血漿において，AUC の大部分は蛋白付加体（血清アルブミン－ペプチド複合体と推測される）であった．

有害事象は 6 名中 5 名に 8 件認められた．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．死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった．臨床検査値又はバイタルサインについて，臨床上問題となるベースラインからの変動は認められなかった．また，血清中に抗 ONO-5163 抗体は検出されなかった．

2.7.6.5 A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Tolerability of Single Ascending Doses of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism（20130139 試験）（参考資料）

本治験の総括報告書（Amendment 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は KAI 社が作成したが，Amgen 社は薬物動態に関する結果について，終末相の消失が認められず，透析により消失する本薬の特徴を踏まえると，消失相に関連する薬物動態パラメータは適切に評価できないと判断し，総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を作成した．本項は，総括報告書（Amendment 1）及び総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum に基づき作成した．

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（20130139 試験）

治験の標題	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Tolerability of Single Ascending Doses of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism
治験実施計画書番号	20130139
治験実施施設	2 カ国（米国及びオーストラリア）／計 3 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の最終来院日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I b 相
目的	主要目的： ・血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象に，KAI-4169（ONO-5163，以下 ONO-5163）を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： ・ONO-5163 を単回静脈内投与したときの血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度及び血清カルシウム（Ca）濃度を評価する． ・ONO-5163 を単回静脈内投与したときの薬物動態データ［最高血漿中濃度（Cmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］を算出する． ・ONO-5163 を単回静脈内投与したときの iPTH 及び Ca の動態を評価する． ・血液透析が ONO-5163 のクリアランスに及ぼす影響を探索的に評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，多施設共同
治験方法	本治験は，血液透析下の末期腎不全（ESRD）患者を対象とした，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，多施設共同試験であった．ONO-5163 の初回投与量は 5 mg とした．初回投与量は，健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験（20130107 試験）において，ONO-5163 5 mg を投与したとき，補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度及び血清 iPTH 濃度の最大変化率（平均値）が適度（血清 cCa 濃度の最大変化率：-9.8%）であり，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率が最も低かったことから設定した．用量は 10，20，40 及び 60 mg の順に増量した．治験薬は，血液透析終了後 2～4 時間に急速静脈内投与した．また，被験者は 3 日間の観察期間中に血液透析を受けないこととした（例えば，被験者が月，水及び金曜日に透析を受ける場合，金曜日の血液透析後に治験薬を投与され，月曜日の朝まで入院した）．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（20130139 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	コホート 1～3 は，2 期クロスオーバーデザインで実施した．クロスオーバーデザインの各コホートには 4 名の被験者を組み入れ，2 つの投与順序（ONO-5163→プラセボ又はプラセボ→ONO-5163）のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした．治験薬の投与間隔は 7～14 日とした．治験薬投与後最初の血液透析後，血漿中に治験薬の残留が認められ，かつ ESRD 患者で推定された ONO-5163 の消失半減期が 70～90 時間であったため，治験実施計画書を改訂（Amendment 4，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）し，コホート 4 及び 5 をクロスオーバーデザインから並行群間比較に変更した．コホート 4 及び 5 の各コホートには 8 名の被験者を組み入れ，ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした．当該用量での安全性，忍容性及び薬物動態の特徴を明らかにするため，移行中止基準に抵触しない場合は，投与中の用量又は低用量コホートへ被験者を追加で組み入れられることとした． 各期の治験薬投与後 3 日間，被験者を治験実施施設内で観察した．入院中は，有害事象，安全性の臨床検査，血清 iPTH 濃度，血清リン（P）濃度，血清 Ca 濃度，及び血漿イオン化 Ca 濃度を一定の間隔で測定した．薬物動態解析用の血液検体は，事前に設定した評価時点［退院後の血液透析終了時（全コホート）並びに Day 8，15 及び 29（コホート 4 及び 5）を含む］に採取した．重篤な有害事象は，同意取得後から第 2 期の治験薬投与後 21 日（コホート 1～3）まで又は治験薬投与後 28 日（コホート 4 及び 5）まで観察した．抗 ONO-5163 抗体測定用の血清検体は，コホート 1～3 では 4 時点（第 1 期の治験薬投与前，各期の治験薬投与後 7～10 日及び第 2 期の治験薬投与後 21～28 日）で採取した．コホート 4 及び 5 では 3 時点（治験薬投与前，治験薬投与後 7～10 日及び治験薬投与後 21～28 日）で採取した．コホート 1～3 並びにコホート 4 及び 5 の治験薬投与方法を図 2.7.6.5-1 に示した． 各コホートの安全性データの評価を実施後，高い用量の次コホートへの無作為割付けを行った．薬剤毒性のリスク及び拡大を制限するため，以下に示す次コホートへの移行中止基準を治験実施計画書で規定した．ONO-5163 を投与したとき，2 名が以下の移行中止基準に該当した場合は，いずれのコホートでも，安全性データが確認されるまで次コホートへの移行を延期することとした． ＜移行中止基準＞ ・3 日間の観察期間のいずれかの時点で，血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満（正常範囲：8.0～11.0 mg/dL） ・治療を要する症候性低カルシウム血症の発現 ・投与後 56 時間及び退院時の血清 iPTH 濃度がいずれも 100 pg/mL 未満 ・QTc 間隔延長［QTc 間隔（12 誘導心電図の 3 回の測定値の平均値に基づく）が 500 msec 超，かつ 60 msec を超えるベースラインからの延長］の発現
被験者数	計画時：20 名（5 コホート：各 4 名） 治験実施計画書改訂（Amendment 4）にて，コホート 1～3：各 4 名，コホート 4 及び 5：各 8 名（ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 4 名）に変更． 解析時：28 名 コホート 1～3：各 4 名 コホート 4 及び 5：各 8 名（ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 4 名）
対象	血液透析下の ESRD 患者における SHPT
主な選択基準	年齢が 18 歳以上の男性及び女性で，3 カ月以上前から週 3 回の血液透析を受けており，スクリーニング開始 1 カ月以内又はスクリーニング期間中の標準化透析量（Kt/V）（ダイアライザーの尿素クリアランス×透析時間／尿素の分布容積）≧1.2 又は尿素減少率（URR）≧65%で，適切に血液透析が実施されている患者を適格とした．主な選択基準は，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度が 400 pg/mL 以上（コホート 1～3 では，300 pg/mL 以上 1200 pg/mL 未満）の患者とした．また，スクリーニング検査時の血清 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上，スクリーニング検査時のヘモグロビン値が 9.5 g/dL 以上の患者とした．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（20130139 試験）（続き 2）

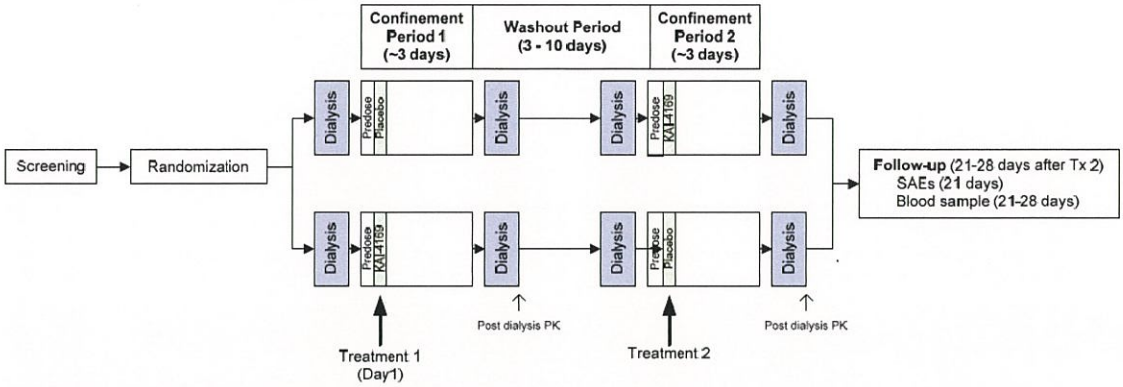
主な除外基準	治験薬投与開始前 3 週間以内にシナカルセト塩酸塩を服薬した患者，特定の心血管疾患若しくは心臓の異常の既往を有する患者，過去 12 カ月以内に発作性てんかんに対する治療を受けている若しくは痙攣発作の既往がある患者，治験期間中に副甲状腺摘出術を予定している患者，又はスクリーニング検査前 3 カ月以内に副甲状腺摘出術を実施した患者は除外した．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-5163：1 バイアル中に原薬 ONO-5163 20 mg，賦形剤として[redacted]，安定剤として[redacted]，緩衝剤として[redacted]を含む[redacted]． ONO-5163（5，10，20，40 及び 60 mg）を，血液透析終了後 2～4 時間に低速（投与時間 30 秒以上 60 秒以内）で採血部位とは異なる箇所から単回静脈内投与した． ロット番号：[redacted] プラセボとして，ONO-5163 と同容量の 0.9%生理食塩液を低速で単回静脈内投与した．
治験スケジュール	いずれのコホートでも，スクリーニング検査は治験薬投与前 8 週間以内［治験実施計画書改訂（Amendment 3，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前は 4 週間以内］に実施した．コホート 1～3 では，各期の治験薬投与前から治験薬投与 3 日目まで入院し，治験薬投与 4 日目に退院した．各期の間に 3～10 日間の wash out 期を設けた．また，抗 ONO-5163 抗体測定は，各期の治験薬投与後 7～10 日及び第 2 期の治験薬投与後 21～28 日の計 3 回，通院により実施した．重篤な有害事象は第 2 期の治験薬投与後 21 日まで観察した．コホート 4 及び 5 では，治験薬投与前から治験薬投与 3 日目まで入院し，治験薬投与 4 日目に退院した．その後，iPTH，Ca 及び薬物動態測定用血液検体採取は，治験薬投与 8，15 及び 29 日目の計 3 回，抗 ONO-5163 抗体測定は，治験薬投与後 7～10 日及び 21～28 日の計 2 回，通院により実施した．重篤な有害事象は，治験薬投与後 28 日まで観察した．治験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した．
前治療薬及び併用療法	ビタミン D 又はビタミン D 類似体（例えば，doxercalciferol，パリカルシトール）（経口剤又は静注剤）の治験薬投与前の使用は可としたが，治験薬投与前 3 週間から治験期間を通して用法・用量を変更しないこととした．治験期間中，臨床上問題のある低カルシウム血症又は高カルシウム血症の治療に必要な場合にのみ，ビタミン D 又はビタミン D 類似体の用法・用量の調節を可とした． 治験薬投与前の経口リン吸着剤の使用は可としたが，治験薬投与前 1 週間から治験期間を通して用法・用量を変更しないこととした． 治験薬投与前の経口カルシウム補助剤の使用は可としたが，治験薬投与前 1 週間から治験期間を通して用法・用量を変更しないこととした．治験期間中は，臨床上問題のある低カルシウム血症又は高カルシウム血症の治療に必要である場合にのみ，カルシウム補助剤の用法・用量の調節を可とした． シナカルセト塩酸塩を服薬していた被験者は，治験薬投与 3 週間以上前にシナカルセト塩酸塩療法を中止することとした．スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定は，シナカルセト塩酸塩の最終投与後 2 週間以降に実施することとした．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（20130139 試験）（続き 3）

評価基準	安全性： 有害事象，血液検査，凝固系検査，生化学検査，理学的検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について，観察・検査を実施した． 薬力学： ONO-5163 の薬力学の評価指標は，観察期間の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度，cCa×P 及び血漿イオン化 Ca 濃度のベースラインからの変化量について，ONO-5163 群（コホート 1～3 の ONO-5163 投与時並びにコホート 4 及び 5 の ONO-5163 群）とプラセボ群［コホート 1～3 のプラセボ投与時並びにコホート 4 及び 5 のプラセボ群の併合，以下プラセボ群（全体）］との比較とした．線維芽細胞成長因子 23（FGF-23）は探索的評価とした． 薬物動態 [a]： Cmax，0 時間から投与後 65 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC65h），及び投与後 65 時間以降を外挿して得られた AUC が AUCinf に占める割合（%AUCEXTRAP）を算出した．薬物動態パラメータは，治験薬投与から最初の透析までの間隔（投与後 0～65 時間）に得られた血漿中 ONO-5163 濃度を用いて算出した． a）総括報告書（Amendment 1）では，Cmax，0 時間から最終評価時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCall），無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCINFobs），濃度 0 ng/mL までの AUC 外挿部分が AUCinf に占める割合（AUC%EXTRAPobs），消失半減期（T1/2 又は HLλz），全身クリアランス（CLobs）及び定常状態分布容積（Vssobs）を算出したが，Amgen 社は消失相に関連するパラメータは適切に評価できないと判断し，総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum では Cmax，AUC65h，%AUCEXTRAP を示した． その他の評価項目： ・抗 ONO-5163 抗体 ヒト血清検体中の抗 ONO-5163 抗体の存在及び濃度を[redacted]により評価した．
統計的手法	すべてのデータは，modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団を対象に要約した．MITT 解析対象集団は，無作為化され，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団とした． 被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性は，用量群（コホート）ごとに要約した． 安全性の評価では，以下のデータを要約した． ・報告されたすべての有害事象名は，MedDRA ver 13.0 を用いて読み替えた．有害事象は，「各期の治験薬投与開始後に発現した有害事象，又は各期の治験薬投与開始前から認められたものの各期の治験薬投与後に悪化した有害事象」と定義した．有害事象のみを要約した．有害事象の発現頻度，程度別有害事象，治験薬との因果関係別有害事象を要約した． ・事前に設定した臨床上問題となる臨床検査値，バイタルサイン及び理学的検査所見を要約した． 本治験の探索的特性の観点から，各コホートの記述統計以外の正式な統計解析は実施しなかった．各薬物動態及び薬力学パラメータについて，記述統計量を示した．個々の血漿中 ONO-5163 濃度について，用量群別に各評価時点ごとの記述統計量を要約した．

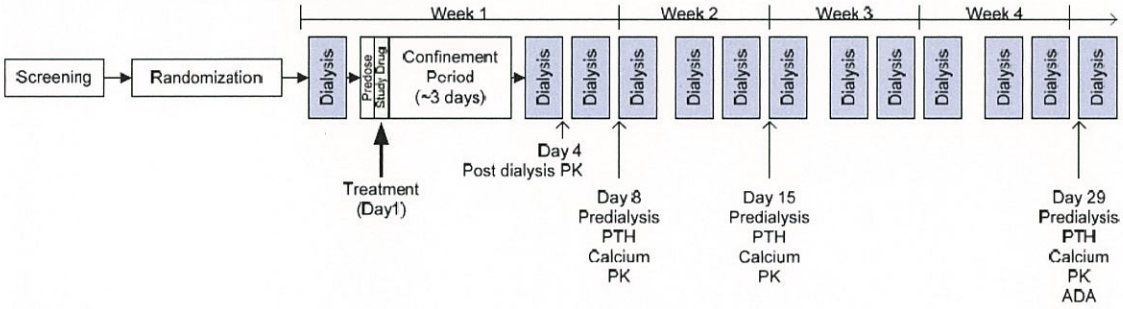
図 2.7.6.5-1　治験薬投与方法（20130139 試験）

＜コホート 1～3（クロスオーバーデザイン）＞



Study period = from informed consent through last follow-up
Confinement period = duration of time in clinical research unit from pre-dose to discharge
Washout period = time between confinement periods (discharge to pre-dose)
Treatment period = from start of first confinement period through discharge from second confinement period
Source: Appendix 16.1.1

＜コホート 4 及び 5（並行群間比較）＞



Source: Appendix 16.1.1

KAI-4169 = ONO-5163; PK = pharmacokinetics; PTH = parathyroid hormone; SAE = serious adverse event
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Figure 1 及び Figure 2］

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（20130139 試験）

		Confinement Procedures														
Assessment	Screening	Pre-dose	Day 1						Day 2			Day 3			Day 4	
Time (hour)			0	0.17	0.5	1	4	8	18	24	32	42	48	56	Discharge	After HD
Informed consent	X															
Eligibility	X															
Medical history	X	X														
Physical exam[i)]	X	X													X	
Hemodialysis symptoms[ii)]		X														
Study drug administration			X													
Oral temperature & respiratory rate	X	X													X	
Pulse rate & blood pressure[iii)]	X	X			X				X	X		X			X	
12-Lead ECG[iv)]	X	X			X				X	X					X	
Adverse events[v)]	X---------->															
Hematology, chemistry & PT, aPTT[vi)]	X	X							X			X			X	
iPTH[vii)]	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ionized calcium		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ca & phosphorus[viii)]					X	X	X	X		X	X		X	X		
25(OH)Vitamin D[ix)]		X														
PK samples[x)]		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X
Immunogenicity samples[xi)]		X														
Archive samples[xii)]		X			X								X		X	

i.　A complete physical examination was performed at screening, and abbreviated physical examinations were performed pre-dose and at discharge.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 2］

ii. Common symptoms associated with hemodialysis were captured prior to the first administration of study drug. Any worsening of hemodialysis symptoms was documented as an adverse event.
iii. Pulse rate and blood pressure were obtained twice within 60 minutes pre-dose and once each at 30 minutes, 18 hours, 24 hours and 42 hours after study drug administration and prior to discharge from the clinical research unit. Subjects remained semirecumbent for 10 minutes prior to measurement of pulse rate and blood pressure.
iv. 12-Lead ECG recordings were obtained once at screening and in triplicate pre-dose and at 30 minutes, 18 hours and 24 hours after study drug administration and prior to discharge from the clinical research unit. Triplicate 12-Lead ECG recordings were performed approximately 2 minutes apart.
v. Adverse events and serious adverse events were collected from informed consent through 21 days after study drug administration in the second period (Cohorts 1-3) or 28 days (Cohorts 4 and 5). For Cohorts 1-3, TEAEs and SAEs for the first confinement period were monitored from study drug administration in Period 1 up to study drug administration in Period 2 or 21 days after dosing in the first period, whichever occurred first. TEAEs and SAEs for the second confinement period were monitored from study drug administration in Period 2 through 21 days after study drug administration in the Period 2.
vi. The following hematology parameters were assessed: red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), white blood cell cound (WBC) with differential, and platelet count (Plt). The following chemistry parameters were assessed: sodium, potassium, chloride, bicarbonate, glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, urate, albumin, globulin, total protein, creatine phosphokinase, total bilirubin, direct bilirubin, alkaline phosphatase, ALT (SGPT), AST (SGOT), calcium, phohphate, lactate dehydrogenase (LDH), magnesium, cholesterol, and triglyceride.
vii. Samples for pre-dose iPTH level were drawn in duplicate within 60 minutes prior to dosing and at least 2 minutes and less than 20 minutes apart.
viii. Calcium and phosphorus were obtained as a part of serum chemistry panel at all timepoints when serum chemistry was drawn.
ix. 25(OH)Vitamin D was measured once prior to dosing.
x. Plasma samples for pharmacokinetics were obtained pre-dose and at 0.17, 0.5, 1, 4, 8, 18, 24, 32 and 48 hours after study drug administration and prior to discharge from the clinical research unit. A plasma sample for KAI-4169 concentration was also obtained after completion of the first hemodialysis session after discharge from the clinical research unit for each confinement period (all cohorts) and on Days 8, 15, and 29 (Cohorts 4 and 5).
xi. For Cohorts 1-3, serum samples for immunogenicity assay were drawn at four timepoints: prior to study drug administration in the first period, 7 - 10 days after study drug administration in each period, and 21-28 days after study drug administration in the second period. For Cohorts 4 and 5, serum for immunogenicity assay was drawn at three timepoints: prior to study drug administration and 7-10 days and 21-28 days after study drug administration. Any subjects with positive titers for antibodies to KAI-4169 may have been asked to return to the clinical research unit to provide additional serum samples.
xii. Archive plasma and serum samples may have been analyzed for whole-PTH/intact PTH ratio, fibroblast growth factor (FGF-23) and bone biomarkers. Pre-dose plasma and serum samples were drawn in duplicate within 60 minutes prior to dosing and at least 2 minutes and less than 20 minutes apart.

Source: Appendix 16.1.1

aPTT = activated partial thromboplastin time; ECG = electrocardiogram; HD = hemodialysis; iPTH = intact parathyroid hormone; KAI-4169 = ONO-5163; PK = pharmacokinetic; PT = prothrombin time; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 2］

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した.

本治験では 28 名が組み入れられ，治験薬が投与された．コホート 1～3（クロスオーバーデザイン，各 4 名）では，すべての被験者が第 1 期を完了し，1 名が第 2 期の治験薬投与前に中止した．中止した 1 名（被験者識別コード：0054）は，コホート 2 で第 1 期にプラセボを投与された後，第 2 期の ONO-5163 10 mg 投与前に治験を中止した．コホート 4 及び 5［並行群間比較デザイン，各 8 名（ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 4 名）］では，すべての被験者が治験を完了した.

MITT 解析対象集団には，本治験に組み入れられ，治験薬が 1 回以上投与された 28 名すべてを採用した．薬物動態の解析の対象は，ONO-5163 が投与された被験者とした.

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳[1]（20130139 試験）

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5	All subjects
N	4	4	4	8	8	28
Enrolled, n	4	4	4	8	8	28
Treated, n(%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	8 (100)	8 (100)	28 (100)
Included in MITT Population, n(%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	8 (100)	8 (100)	28 (100)
Period 1						
Completed, n(%)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	8 (100)	8 (100)	28 (100)
Withdrew, n	0	0	0	0	0	0
Period 2						
Completed, n(%)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	N/A	N/A	11 (92)
Withdrew, n(%)	0	1 (25)	0	N/A	N/A	1 (8)
-Due to AE, n(%)	0	1 (25)	0	N/A	N/A	1 (8)

1. Subjects in Cohort 1 received 5 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
Subjects in Cohort 2 received 10 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design. One subject was withdrawn prior to dosing with 10 mg KAI-4169 in Period 2.
Subjects in Cohort 3 received 20 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
4 subjects in Cohort 4 received 40 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 4 received placebo in a parallel group design.
4 subjects in Cohort 5 received 60 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 5 received placebo in a parallel group design.

Source: Table 14.1.1
AE = advese event; KAI-4169 = ONO-5163; MITT = modified intent-to-treat; N/A = not applicable
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 3］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

MITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示した.

年齢，体重，BMI 又は血液透析歴について，コホート間で明らかな違いは認められなかった．コホート 1 の被験者は，身長がやや低かったが，臨床上問題となる違いではなかった．コホート 3 及び 4 の各 1 名が本治験開始前に副甲状腺摘出術を受けていた．被験者の大部分で，性別は男性（71%），人種はアフリカ系米国人（86%），民族は非ヒスパニック又はラ

テン系（100%）であった．また，被験者の大部分がビタミン D を使用（82%）しており，ESRD の主因は高血圧（54%）であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度の平均値は，コホート間で大きな違いが認められた．また，ベースライン時の血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D 濃度の平均値もコホート間でわずかに違いが認められた．ベースライン時の血清 Ca 濃度，血漿イオン化 Ca 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の平均値にコホート間で明らかな違いは認められなかった．

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団 [1]

		Cohort 1 N = 4	Cohort 2 N = 4	Cohort 3 N = 4	Cohort 4 N = 8	Cohort 5 N = 8	Total N = 28
Age (years)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	54.3 (10.4)	59.0 (14.5)	52.8 (21.2)	52.9 (14.6)	47.5 (10.9)	52.4 (13.6)
	Median (Range)	56.0 (40-65)	60.5 (40-75)	46.5 (35-83)	53.5 (28-78)	49.0 (28-60)	53.0 (28-83)
Height (cm)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	165.00 (7.87)	177.25 (2.06)	174.63 (10.42)	171.75 (9.44)	177.25 (6.20)	173.55 (8.40)
	Median (Range)	167.00 (154.0-172.0)	177.00 (175.0-180.0)	173.75 (163.0-188.0)	173.50 (153.0-181.0)	177.50 (170.0-188.0)	175.50 (153.0-188.0)
Weight (kg)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	79.90 (25.32)	83.53 (22.78)	90.50 (16.20)	91.23 (19.86)	91.56 (18.09)	88.50 (19.11)
	Median (Range)	75.60 (56.3-112.1)	80.10 (60.7-113.2)	88.0 (73.5-112.5)	84.60 (72.5-128.2)	85.85 (71.5-126.8)	85.90 (56.3-128.2)
BMI (kg/m^2)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	29.83 (10.83)	26.49 (6.67)	30.17 (8.33)	31.01 (6.36)	29.15 (5.63)	29.55 (6.82)
	Median (Range)	29.22 (19.7-41.2)	25.83 (19.4-34.9)	26.86 (24.6-42.3)	32.36 (23.0-40.5)	27.56 (22.8-40.0)	28.44 (19.4-42.3)
Duration of Hemodialysis (years)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	7.76 (6.48)	7.15 (4.51)	9.43 (3.96)	5.45 (6.72)	4.59 (2.57)	6.35 (5.01)
	Median (Range)	5.36 (3.1-17.2)	6.48 (2.7-12.9)	11.31 (3.5-11.6)	3.35 (0.7-21.8)	4.02 (0.9-8.9)	4.35 (0.7-21.8)
Time since last parathyroid surgery (years)	N	0	0	1	1	0	2
	Mean (SD)	n/a	n/a	6.51 (n/a)	13.42 (n/a)	n/a	9.96 (4.88)
	Median (Range)	n/a	n/a	6.51 (6.5-6.5)	13.42 (13.4-13.4)	n/a	9.96 (6.5-13.4)
Sex (n, %)	Male	3 (75)	4 (100)	3 (75)	4 (50)	6 (75)	20 (71)
	Female	1 (25)	0	1 (25)	4 (50)	2 (25)	8 (29)

1. Subjects in Cohort 1 received 5 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   Subjects in Cohort 2 received 10 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   Subjects in Cohort 3 received 20 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   4 subjects in Cohort 4 received 40 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 4 received placebo in a parallel group design.
   4 subjects in Cohort 5 received 60 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 5 received placebo in a parallel group design.

n/a = not applicable; BMI = body mass index; ESRD = end stage renal disease; iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation
Source: Table 14.1.2

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 5］

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（20130139 試験）（続き 1）

解析対象集団：MITT 解析対象集団 [1]

		Cohort 1 N = 4	Cohort 2 N = 4	Cohort 3 N = 4	Cohort 4 N = 8	Cohort 5 N = 8	Total N = 28
Race (n, %)	White	1 (25)	0	1 (25)	0	1 (13)	3 (11)
	African American	2 (50)	4 (100)	3 (75)	8 (100)	7 (88)	24 (86)
	Asian	1 (25)	0	0	0	0	1 (4)
Ethnicity (n, %)	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0
	Non-Hispanic or Latino	4 (100)	4 (100)	4 (100)	8 (100)	8 (100)	28 (100)
Primary cause of ESRD	Diabetes	2 (50)	0	0	4 (50)	3 (38)	9 (32)
	Hypertension	1 (25)	2 (50)	3 (75)	4 (50)	5 (63)	15 (54)
	Cystic Kidneys	0	1 (25)	0	0	0	1 (4)
	Glomerulonephritis	1 (25)	1 (25)	0	0	0	2 (7)
	Other	0	0	1 (25)	0	0	1 (4)
Vitamin D Use (n, %)	Yes	4 (100)	2 (50)	3 (75)	8 (100)	6 (75)	23 (82)
	No	0	2 (50)	1 (25)	0	2 (25)	5 (18)
Baseline iPTH (pg/mL)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	449.88 (96.45)	632.00 (254.80)	1609.88 (1577.43)	910.81 (934.71)	820.94 (213.19)	879.32 (799.86)
	Median (Range)	419.75 (373.5-586.5)	562.75 (420.0-982.5)	880.25 (711.5-3967.5)	645.25 (315.5-3179.5)	830.75 (496.5-1116.5)	704.50 (315.5-3967.5)
Baseline calcium (mg/dL)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	9.40 (0.49)	10.00 (0.14)	10.50 (0.89)	9.45 (0.40)	9.45 (0.77)	9.67 (0.69)
	Median (Range)	9.40 (8.8-10.0)	10.05 (9.8-10.1)	10.20 (9.8-11.8)	9.40 (8.8-10.0)	9.30 (8.5-10.9)	9.80 (8.5-11.8)
Baseline Ionized calcium (mmol/L)	N	4	4	4	8	7	27
	Mean (SD)	1.08 (0.02)	1.10 (0.05)	1.13 (0.09)	1.04 (0.05)	1.01 (0.05)	1.06 (0.06)
	Median (Range)	1.07 (1.1-1.1)	1.11 (1.0-1.1)	1.13 (1.0-1.2)	1.03 (1.0-1.1)	1.01 (0.9-1.1)	1.04 (0.9-1.2)

1. Subjects in Cohort 1 received 5 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   Subjects in Cohort 2 received 10 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   Subjects in Cohort 3 received 20 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   4 subjects in Cohort 4 received 40 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 4 received placebo in a parallel group design.
   4 subjects in Cohort 5 received 60 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 5 received placebo in a parallel group design.

n/a = not applicable; BMI = body mass index; ESRD = end stage renal disease; iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation
Source: Table 14.1.2

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（20130139 試験）（続き 2）

解析対象集団：MITT 解析対象集団 [1]

		Cohort 1 N = 4	Cohort 2 N = 4	Cohort 3 N = 4	Cohort 4 N = 8	Cohort 5 N = 8	Total N = 28
Baseline Corrected calcium (mg/dL)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	9.45 (0.50)	10.00 (0.14)	10.50 (0.89)	9.45 (0.40)	9.46 (0.77)	9.68 (0.68)
	Median (Range)	9.50 (8.8-10.0)	10.05 (9.8-10.1)	10.20 (9.8-11.8)	9.40 (8.8-10.0)	9.35 (8.5-10.9)	9.80 (8.5-11.8)
Baseline phosphorus (mg/dL)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	3.15 (0.26)	3.28 (1.37)	3.92 (0.66)	3.02 (0.84)	3.74 (0.65)	3.41 (0.83)
	Median (Range)	3.07 (2.9-3.5)	3.01 (2.0-5.1)	3.76 (3.3-4.8)	3.07 (1.8-4.1)	3.76 (2.5-4.8)	3.50 (1.8-5.1)
Baseline Calcium Phosphorus Product (mg^2/dL^2)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	29.77 (3.57)	32.83 (13.98)	41.58 (10.80)	28.50 (8.04)	35.52 (7.47)	33.17 (9.36)
	Median (Range)	28.21 (27.5-35.1)	29.85 (20.0-51.6)	37.79 (33.6-57.1)	29.74 (17.2-39.2)	36.46 (21.8-47.5)	33.74 (17.2-57.1)
Baseline $1,25(OH)_2$ Vitamin D (ng/mL)	N	4	4	4	8	8	28
	Mean (SD)	17.00 (6.48)	36.25 (15.73)	22.50 (7.14)	21.00 (10.09)	15.00 (4.90)	21.11 (10.87)
	Median (Range)	16.50 (11.0-24.0)	31.50 (23.0-59.0)	19.50 (18.0-33.0)	18.50 (7.0-37.0)	14.50 (9.0-25.0)	18.00 (7.0-59.0)

1. Subjects in Cohort 1 received 5 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   Subjects in Cohort 2 received 10 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   Subjects in Cohort 3 received 20 mg KAI-4169 and placebo in a crossover design.
   4 subjects in Cohort 4 received 40 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 4 received placebo in a parallel group design.
   4 subjects in Cohort 5 received 60 mg KAI-4169 and 4 subjects in Cohort 5 received placebo in a parallel group design.

n/a = not applicable; BMI = body mass index; ESRD = end stage renal disease; iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation
Source: Table 14.1.2

KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 5］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.5-5 に示した.

コホート 1～3 はクロスオーバーデザインであり，被験者は，ONO-5163 及びプラセボを投与された．コホート 4 及び 5 は並行群間比較デザインであり，被験者は，ONO-5163 又はプラセボのいずれかを投与された.

表 2.7.6.5-5　治験薬の曝露状況の要約（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Cohort	Study Drug	Number of Subjects Exposed
1 N = 4	KAI-4169 5 mg	4
	Placebo	4
2 N = 4	KAI-4169 10 mg	3
	Placebo	4
3 N = 4	KAI-4169 20 mg	4
	Placebo	4
4 N = 8	KAI-4169 40 mg	4
	Placebo	4
5 N = 8	KAI-4169 60 mg	4
	Placebo	4

Source: Appendix 16.2.5.1

KAI-4169 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 7］

2.7.6.5.3　薬物動態の結果

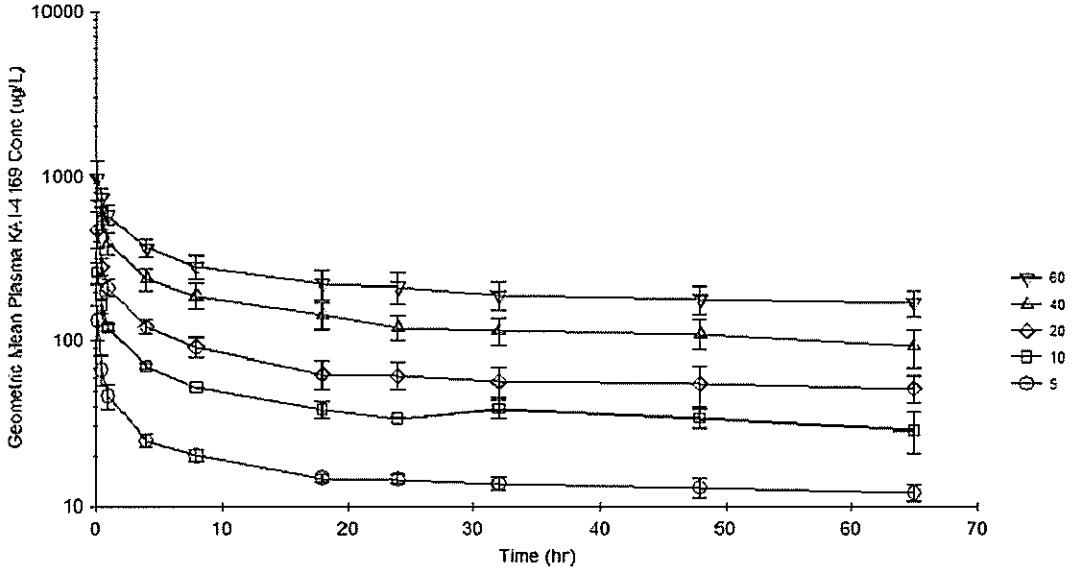
本治験の副次目的の一つは，ONO-5163 を単回静脈内投与したときの薬物動態データ（Cmax 及び AUC）の評価であった．しかし，薬物動態プロファイルは治験薬投与から最初の透析までの間隔（投与後 0～65 時間）に集中して評価されていること，血液透析が薬物動態に及ぼす影響を十分に評価できなかったこと，及び終末相の消失が認められなかったことから，Amgen 社は，総括報告書（Amendment 1，KAI 社作成）で報告された消失相に関連するパラメータ（AUCinf，T1/2，CL 及び Vss）は適切に評価できないと判断した．薬物動態解析報告書が改訂（薬物動態解析報告書改訂 2）され，Amgen 社は総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum を作成した．総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum では，治験薬投与から最初の透析までの間隔（投与後 0～65 時間）で薬物動態パラメータ（Cmax，AUC65h 及び%AUCEXTRAP）を算出した．本項の薬物動態の結果は，総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum に基づき，結果を示した.

血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10，20，40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移を図 2.7.6.5-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示した．また，ONO-5163 の用量に対する Cmax 及び投与後 65 時間までの AUC（AUC65h）を図 2.7.6.5-3 に示した．

血漿中 ONO-5163 濃度は，評価した用量範囲（5～60 mg）で，投与後最初の透析間隔（投与後 0～約 65 時間）を通じて検出された．血漿中 ONO-5163 濃度は投与後速やかに低下し，多相性の消失を示した．

Cmax 及び AUC65h は用量に応じて増加し，Cmax は用量に比例した増加量よりやや低かったが，AUC65h は 5～60 mg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した．用量は 12 倍の範囲で増加したのに対し，Cmax（平均値）は 7.86 倍，AUC65h（平均値）は 14.1 倍に増加した．

図 2.7.6.5-2　血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10，20，40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-5163 濃度推移（幾何平均値±標準誤差）（20130139 試験）



Conc = concentration;
Source: Amended pharmacokinetic report in Section 16.1.13.1 of this report.
KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Figure 1］

表 2.7.6.5-6 血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5, 10, 20, 40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（20130139 試験）

Cohort	Dose (mg)	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{65hr} (h•μg/L)	$\%AUC_{extrap}$ (%)
1	5	50	170	901	52.3
		51	218	1330	NC[b]
		52	128	1150	74.8
		53	65.2	1040	66.7
		N	4	4	3
		Mean	145	1110	64.6
		SD	64.8	182	11.4
		SE	32.4	91.0	6.59
		Geometric Mean	133	1100	63.9
		CV% Geometric Mean	55.8	16.6	18.5
2	10	55	202	2530	57.7
		56	252	2580	44.2
		57	335	3350	NC[b]
		N	3	3	2
		Mean	263	2820	50.9
		SD	67.2	458	9.55
		SE	38.8	264	6.75
		Geometric Mean	257	2800	50.5
		CV% Geometric Mean	25.8	15.7	19.0
3	20	58	358	4440	67.4
		59	451	7320	75.1
		60	850	4360	78.3
		61	384	3560	66.0
		N	4	4	4
		Mean	511	4920	71.7
		SD	230	1650	5.96
		SE	115	823	2.98
		Geometric Mean	479	4740	71.5
		CV% Geometric Mean	41.0	31.3	8.3

$\%AUC_{extrap}$ = percent AUC_{inf} resulting from extrapolation from 65 hours onward; AUC_{65hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 65 hours post dose; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; NC = not calculable; SD = standard deviation; SE = standard error; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

[a] For subject 101, the "discharge" sample (nominal 65 hr) was missing; consequently AUC_{65hr} was not calculable.

[b] For subjects 51, 57, and 101, $\%AUC_{extrap}$ was NC due to limited terminal phase data.

AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL, and V_{ss} were not reported due to truncated pharmacokinetic profiles (see Appendix 1 of the Amended Pharmacokinetic Report [Section 16.1.13.1 of this report]).

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Table 1］

表 2.7.6.5-6 血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5, 10, 20, 40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したときの ONO-5163 の薬物動態パラメータ（20130139 試験）（続き）

Cohort	Dose (mg)	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{65hr} (h·μg/L)	$\%AUC_{extrap}$ (%)
4	40	100	492	6160	32.3
		101	488	NC[a]	NC[b]
		104	1030	12800	65.1
		107	893	9700	83.2
		N	4	3	3
		Mean	726	9560	60.2
		SD	278	3340	25.8
		SE	139	1930	14.9
		Geometric Mean	686	9150	55.9
		CV% Geometric Mean	40.8	38.4	52.3
5	60	108	1250	16100	78.0
		110	694	19400	57.8
		112	1680	18900	68.4
		114	921	8370	67.8
		N	4	4	4
		Mean	1140	15700	68.0
		SD	428	5100	8.24
		SE	214	2550	4.12
		Geometric Mean	1080	14900	67.6
		CV% Geometric Mean	39.6	41.0	12.3

Page 2 of 2

$\%AUC_{extrap}$ = percent AUC_{inf} resulting from extrapolation from 65 hours onward; AUC_{65hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 65 hours post dose; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; NC = not calculable; SD = standard deviation; SE = standard error; $t_{1/2}$ = terminal half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

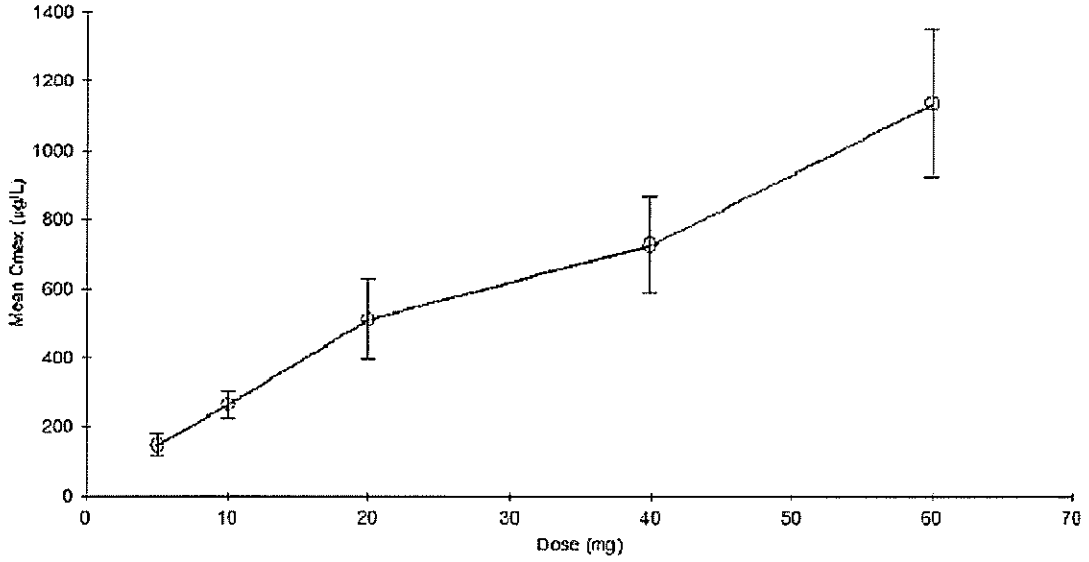
[a] For subject 101, the "discharge" sample (nominal 65 hr) was missing; consequently AUC_{65hr} was not calculable.

[b] For subjects 51, 57, and 101, $\%AUC_{extrap}$ was NC due to limited terminal phase data.

AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL, and V_{ss} were not reported due to truncated pharmacokinetic profiles (see Appendix 1 of the Amended Pharmacokinetic Report [Section 16.1.13.1 of this report]).

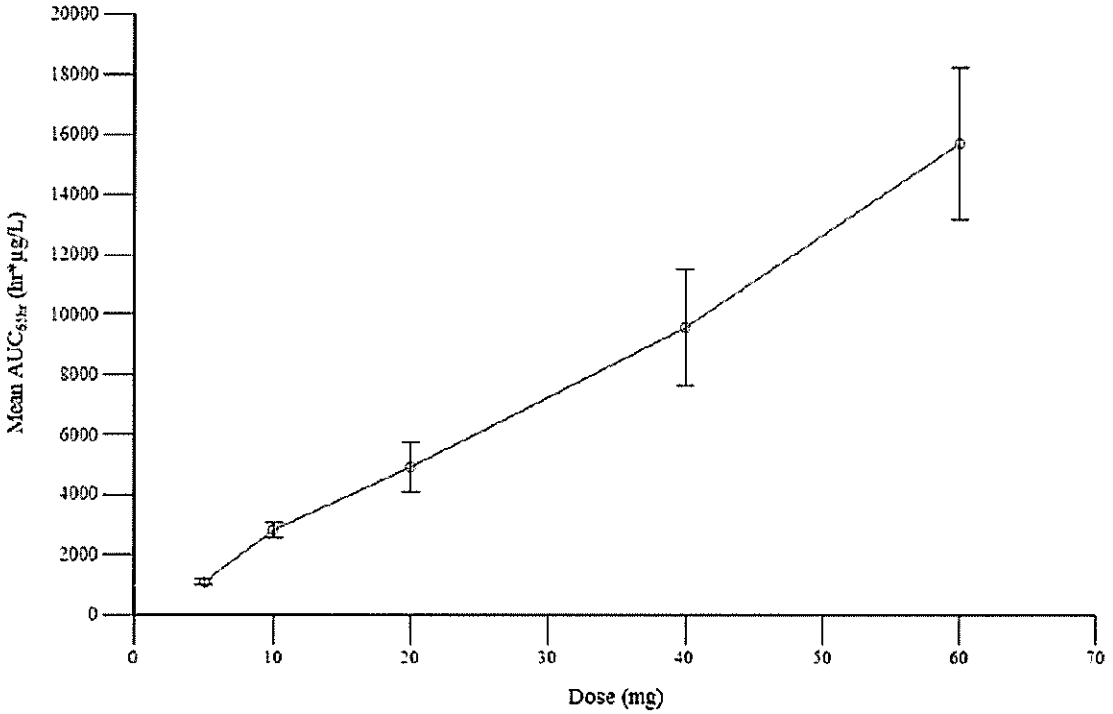
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Table 1］

図 2.7.6.5-3 ONO-5163 の用量に対する Cmax 及び AUC65h（平均値±標準誤差）（20130139 試験）



C_{max} = maximum observed concentration; SE = standard error.

Source: Amended pharmacokinetic report in Section 16.1.13.1 of this report.



AUC_{65hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 65 hours post dose; SE = standard error.

Source: Amended pharmacokinetic report in Section 16.1.13.1 of this report.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Figure 2 及び Figure 3］

2.7.6.5.4 薬力学の結果

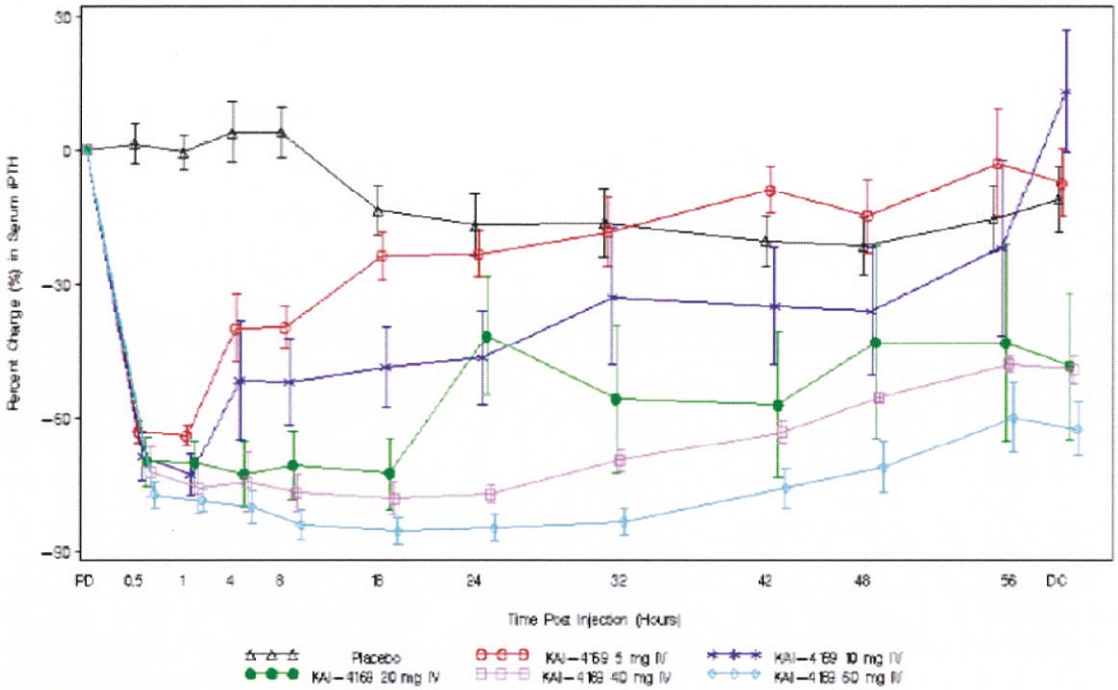
1) 血清 iPTH 濃度

血清 iPTH 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.5-4 に示した.

ベースライン時の血清 iPTH 濃度（Roche ECLIA assay により測定）（平均値）は用量群間でばらつきがあり，その範囲は 431～1555 pg/mL であった．複数の被験者でベースライン時の血清 iPTH 濃度は 1000 pg/mL 超であった．ONO-5163 を 5～60 mg の用量範囲で投与したとき，血清 iPTH 濃度は用量に応じて低下した．血清 iPTH 濃度の低下は最初の評価時点である投与後 30 分で認められた．血清 iPTH 濃度の低下は，投与後 24～48 時間で最も顕著であり，低下作用の持続時間は用量に応じて延長した．20 mg 群，40 mg 群及び 60 mg 群では，血清 iPTH 濃度は退院時でも大きく低下し，その変化率（平均値）はそれぞれ-48.5%，-49.3%及び-62.6%であった．血清 iPTH 濃度は，一部の個体間変動を除き，概ね用量に応じて低下した．投与後 56 時間又は退院時の血清 iPTH 濃度が 100 pg/mL 未満であった被験者はいなかった.

低下作用の最大効果（血清 iPTH 濃度のベースラインからの最大変化率）は，5 及び 10 mg の用量で投与後 1 時間以内に認められた．最大効果に至るまでの平均時間は，用量に応じて延長した．また，血清 iPTH 濃度がベースライン値に回復するまでの時間は，用量に応じて延長した．これらの結果は，血清 iPTH 濃度の低下作用の持続時間が用量に応じて延長することと合致した．血清 iPTH 濃度のベースラインからの低下率は，用量に応じて大きかった．また，血清 iPTH 濃度のベースラインからの低下率×低下作用の持続時間（AUCbelowB）も用量に応じて増加した.

図 2.7.6.5-4　血清 iPTH 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験）
解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Treatments are offset for ease of interpretation.
Source: Figure 14.5.5
iPTH = intact parathyroid hormone; IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PD = pre-dose; DC = discharge
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Figure 14］

2）　血清 cCa 濃度

血清 cCa 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.5-5 に示した．

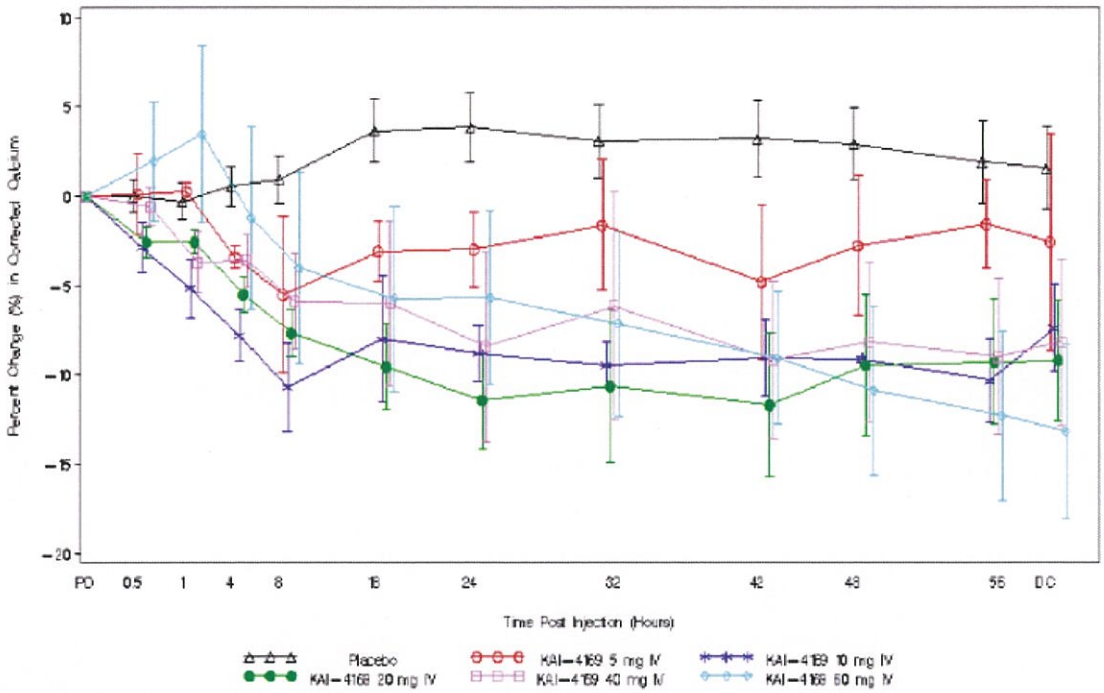
プラセボ群及び 5 mg 群では，血清 cCa 濃度に明らかな変化は認められなかった．10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群及び 60 mg 群の血清 cCa 濃度（平均値）は，観察期間中に約 12～14%低下し，60 mg 群で低下率が最も大きかった．血清 cCa 濃度は投与後 8 時間から低下し，投与後 24 時間を超えた時点で最低値を示し，その後，退院時までにベースライン値に回復しなかった．

治験期間中のいずれの評価時点でも，血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者はいなかった．血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 未満となった被験者は，5 mg 群の 1 名並びに 40 mg 群及び 60 mg 群の各 2 名であった．血清 cCa 濃度が最低値に至るまでの時間について，用量に応じた延長は認められなかった．また，血清 cCa 濃度の最低値について，用量に応じた明らかな低下は認められなかった．

血清 cCa 濃度のベースラインからの低下率は，評価した 5～60 mg の用量範囲で用量に応じて大きかった．血清 cCa 濃度は個体間変動が大きかった．

図 2.7.6.5-5　血清 cCa 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Treatments are offset for ease of interpretation.
Source: Figure 14.5.8
IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PD = pre-dose; DC = discharge
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Figure 19］

3） 血清 P 濃度

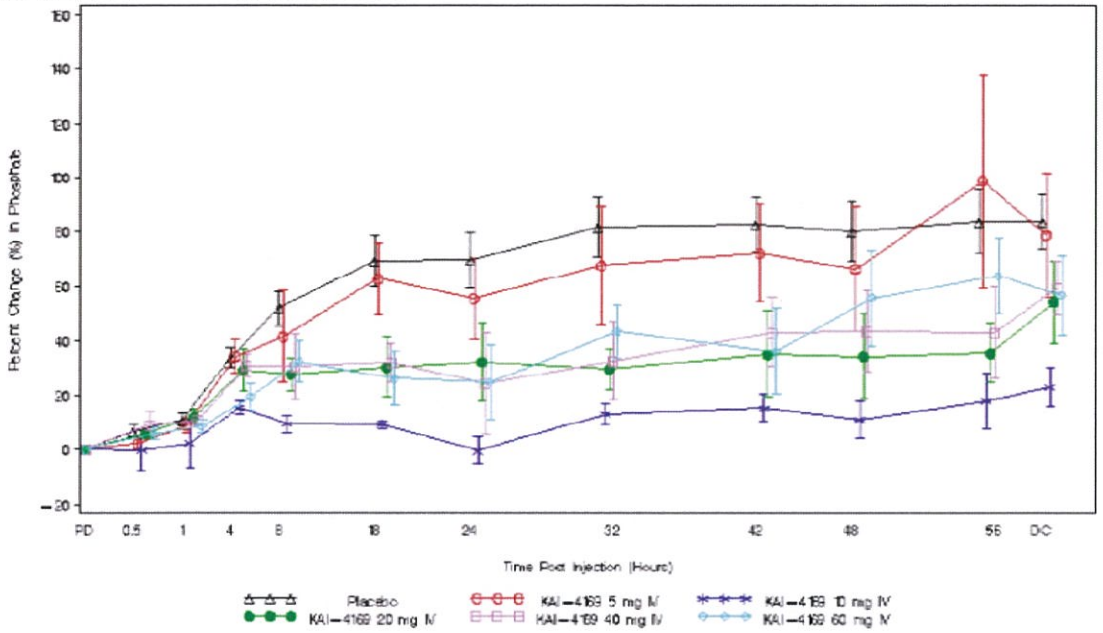
血清 P 濃度変化率の経時推移を図 2.7.6.5-6 に示した．

プラセボ群及び ONO-5163 のすべての用量群の血清 P 濃度は，治験薬投与前（透析後）のベースラインから退院までの期間を通じて上昇した．10 mg 以上の用量群では，プラセボ群と比較して観察期間の血清 P 濃度上昇の程度が小さかった．

プラセボ群の血清 P 濃度は投与後 32 時間までに速やかに上昇し，その後プラトーに達した．血清 P 濃度のベースラインからの変化率で評価したところ，10 mg 以上の用量群で投与直後の血清 P 濃度上昇の程度が小さく，観察期間中，プラトー時の血清 P 濃度は，5 mg 群及びプラセボ群と比較して低かった．退院時の血清 P 濃度の上昇率は，10～60 mg の用量群でプラセボ群と比較して 24～60%小さかった．観察期間の血清 P 濃度の上昇量（すなわち，退院時のベースラインからの変化量）（平均値）は，プラセボ群，5 mg 群，10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群及び 60 mg 群でそれぞれ 2.56 mg/dL，2.58 mg/dL，0.89 mg/dL，1.95 mg/dL，1.84 mg/dL 及び 2.09 mg/dL であった．

図 2.7.6.5-6　血清 P 濃度変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Treatments are offset for ease of interpretation.
Source: Figure 14.5.10
IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PD = pre-dose; DC = discharge
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Figure 25］

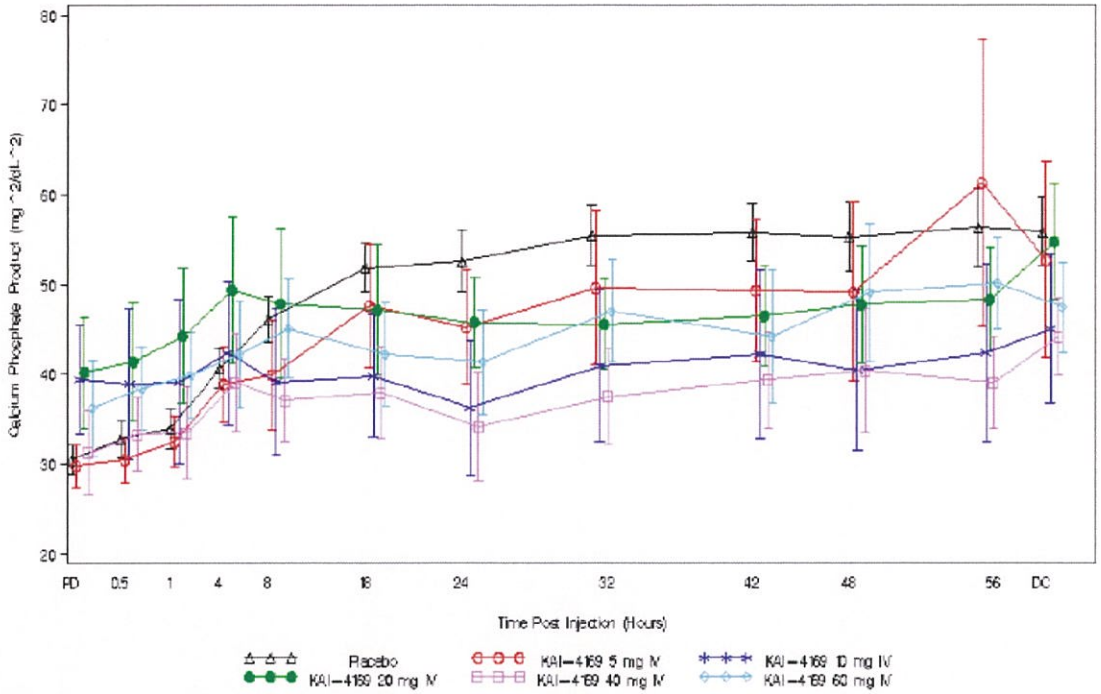
4）　cCa×P

cCa×P の経時推移を図 2.7.6.5-7 に示した．

プラセボ群の cCa×P は投与後 32 時間までに速やかに上昇し，その後プラトーに達した．ONO-5163 の各用量群では，プラセボ群と比較して cCa×P 上昇の程度が小さかった．ONO-5163 投与後の cCa×P の変化量は，用量に応じて減少した．退院時の cCa×P 上昇率（平均値）は，10～60 mg の用量群でプラセボ群と比較して約 40～73%小さかった．

図 2.7.6.5-7　cCa×P の経時推移（平均値±標準誤差）（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Treatments are offset for ease of interpretation.
Source: Figure 14.5.6
IV = intravenous; KAI-4169 = ONO-5163; PD = pre-dose; DC = discharge
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Figure 27］

5）　FGF-23（探索的評価項目）

プラセボ群及び 5 mg 群では，FGF-23（対数変換値）に明らかな変化は認められなかった．10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群及び 60 mg 群では，FGF-23（対数変換値）は ONO-5163 投与後に用量の増加に応じて低下した．FGF-23（対数変換値）の低下は投与後 48 時間に認められ，退院時まで持続した．

2.7.6.5.5　その他の結果

1）　抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．

2.7.6.5.6　安全性の結果

1）　有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，コホート 1～3 の第 1 期では，治験薬投与後から第 2 期の治験薬投与又は第 1 期の治験薬投与後 21 日のいずれか早い方まで，第 2 期では治験薬投与後から治験薬投与後 21 日ま

でに発現した事象を対象とした．コホート 4 及び 5 では治験薬投与後から治験薬投与後 28 日までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「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．

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.5-7 に，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 2.7.6.5-8 に示した．

治験期間中の有害事象は，28 名中 10 名に 17 件認められた．用量群別ではプラセボ群で 20 名中 2 名（10%）に 4 件，5 mg 群で 4 名中 1 名（25%）に 3 件，10 mg 群で 3 名中 1 名（33%）に 1 件，20 mg 群で 4 名中 1 名（25%）に 1 件，40 mg 群で 4 名中 4 名（100%）に 6 件及び 60 mg 群で 4 名中 2 名（50%）に 2 件であった．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 件に認められた．いずれの有害事象も，治験終了までに後遺症なく消失した．最も多く認められた有害事象は SOC の「臨床検査」に分類される事象であり，カルシウムイオン減少が 7 名 7 件認められた．カルシウムイオン減少はいずれも無症候性であった．カルシウムイオン減少はいずれも ONO-5163 投与後に発現し，治験薬との因果関係は否定されなかった．カルシウムイオン減少 7 件の他に，錯感覚 3 件及び注射部位そう痒感 1 件で，治験薬との因果関係は否定されなかった．全体として，ONO-5163 投与後の有害事象の発現率は，プラセボ投与後の有害事象の発現率と比較して高かった．また，40 mg 群及び 60 mg 群では，他の用量群と比較して有害事象の発現率が高く，40 mg 群ではすべての被験者に有害事象が認められた．

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，有害事象のため第 2 期の ONO-5163 投与前に治験を中止した．この他に，有害事象による投与中止は認められなかった．

重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-2 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-3 に示した．

表 2.7.6.5-7　有害事象の発現頻度の要約（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Placebo (pooled)	KAI-4169				
		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
Subjects with TEAEs, n (%)	2 (10)	1 (25)	1 (33)	1 (25)	4 (100)	2 (50)
Number of TEAEs	4	3	1	1	6	2
Subjects with SAEs	1	0	0	0	0	0
Withdrawals due to TEAEs	1	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event
Source: Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Appendix 16.2.1, Appendix 16.2.7.1.2

KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 8］

表 2.7.6.5-8　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（20130139 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

SOC / PT	有害事象											
			ONO-5163									
	プラセボ[a)]		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		60 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	20		4		3		4		4		4	
全体	2	(10)	1	(25)	1	(33)	1	(25)	4	(100)	2	(50)
臨床検査	0	(0)	0	(0)	1	(33)	0	(0)	4	(100)	2	(50)
カルシウムイオン減少	0	(0)	0	(0)	1	(33)	0	(0)	4	(100)	2	(50)
神経系障害	1	(5)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
錯感覚	1	(5)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
胃腸障害	0	(0)	1	(25)	0	(0)	1	(25)	0	(0)	0	(0)
胃食道逆流性疾患	0	(0)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
歯痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)	0	(0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.0Jを用いて読み替えた．
a）各コホートのプラセボを併合．
出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 9 及び Table 10 改変］

表 2.7.6.5-8　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（20130139 試験）（続き 1）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

SOC / PT	有害事象											
			ONO-5163									
	プラセボ[a)]		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		60 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	20		4		3		4		4		4	
血液およびリンパ系障害	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
貧血	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
心臓障害	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
うっ血性心不全	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
全身障害および投与局所様態	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
注射部位そう痒感	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
感染症および寄生虫症	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
肺炎	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.0Jを用いて読み替えた．
a）各コホートのプラセボを併合．

表 2.7.6.5-8　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（20130139 試験）（続き 2）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

SOC / PT	治験薬との因果関係が否定できない有害事象									
			ONO-5163							
	プラセボ[a)]		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		60 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	20		4		3		4		4		4	
全体	1	(5)	1	(25)	1	(33)	0	(0)	4	(100)	2	(50)
臨床検査	0	(0)	0	(0)	1	(33)	0	(0)	4	(100)	2	(50)
カルシウムイオン減少	0	(0)	0	(0)	1	(33)	0	(0)	4	(100)	2	(50)
神経系障害	1	(5)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
錯感覚	1	(5)	1	(25)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
全身障害および投与局所様態	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
注射部位そう痒感	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.0J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．
a）各コホートのプラセボを併合．

出典［総括報告書 5.3.3.2-3（20130139 試験）Table 9 及び Table 10 改変］

2)　臨床検査値

生化学検査について，尿素窒素，クレアチニン及び尿酸の増加傾向が認められたが，いずれも想定内の透析間の変動であった．血液検査について，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数にやや減少傾向が認められたが，臨床上問題となるものではなかった．治験期間中，プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間について，明らかな傾向は認められなかった．AST（SGOT），重炭酸塩，血糖値，ヘモグロビン，リンパ球，好中球数，血小板数，カリウム及び赤血球数について，治験薬投与後の検査値に基準範囲からの一過性の逸脱が散見されたが，治験担当医師が臨床上問題となると判断したものはなかった．臨床検査値に基づく有害事象は 8 名に認められた．その内訳はカルシウムイオン減少 7 名，貧血 1 名であった．

3)　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

プラセボ群では，収縮期血圧及び拡張期血圧にやや上昇傾向が認められ，心拍数にやや減少傾向が認められた．ONO-5163 群では，収縮期血圧，拡張期血圧，体温又は呼吸数に一貫した傾向又は用量に応じた傾向は認められなかった．バイタルサインについて，臨床上問題となる変動が認められた被験者はいなかった．

ONO-5163 のすべての用量群で，透析間隔を通して，心電図検査で軽度の心拍数減少傾向が認められた．QT 間隔，QTcF 及び QTcB について，明らかな傾向は認められなかった．ペースメーカーを使用している被験者 1 名で，心電図の自動測定に基づく QTcF 及び QTcB が移行中止基準（QTc 間隔が 500 msec 超，かつ QTc 間隔の 60 msec を超えるベースラインからの延長）に抵触したものの，臨床上問題となるものではなく，有害事象として報告されなかった．臨床上問題となる QTcF 及び QTcB の変動が認められた被験者はいなかった．

低カルシウム血症による心再分極の遅延が認められたものの，その他に ONO-5163 の投与による心電図への影響は認められなかった．

理学的検査で臨床上問題となる所見は認められなかった．

2.7.6.5.7　結論

- 血液透析下の成人男性及び女性の SHPT 患者に ONO-5163 を 5，10，20，40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したとき，概ね安全性に問題はなく，良好な忍容性が確認された．
- ONO-5163 を単回静脈内投与したとき，血漿中 ONO-5163 濃度は，評価した用量範囲（5～60 mg）で，投与後最初の透析間隔（投与後 0～約 65 時間）を通じて検出された．血漿中 ONO-5163 濃度は投与後速やかに低下し，多相性の消失を示した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

- ONO-5163 の Cmax 及び AUC65h は，用量に応じて増加した．評価した 5～60 mg の用量範囲で，AUC65h は概ね用量に比例して増加した．
- ONO-5163 の 5～60 mg の用量範囲で，血清 iPTH 濃度は用量に応じて低下した．血清 iPTH 濃度の低下は投与後 24～48 時間が最も顕著であり，低下作用の持続時間は用量に応じて延長した．
- 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群及び 60 mg 群の血清 cCa 濃度（平均値）は，観察期間中に約 12～14%低下した．60 mg 群では，血清 cCa 濃度の低下率が最も大きく，血清 cCa 濃度は最低値を示した．
- プラセボ群及び ONO-5163 のすべての用量群で，血清 P 濃度は透析後のベースラインから退院までの期間を通じて上昇した．10 mg 以上の用量群では，プラセボ群と比較して観察期間の血清 P 濃度の上昇の程度が小さかった．
- ONO-5163 の各用量群では，プラセボ群と比較して cCa×P の上昇の程度が小さかった．ONO-5163 投与後の cCa×P の変化量は，用量に応じて減少した．
- 低カルシウム血症による心再分極の遅延を除き，ONO-5163 の投与による心電図への影響は認められなかった．
- 血液透析下の ESRD 患者に ONO-5163 を単回静脈内投与したとき，抗 ONO-5163 抗体陽性は認められなかった．
- ONO-5163 を 10，20，40 及び 60 mg の用量で単回静脈内投与したとき，FGF-23（対数変換値）は用量の増加に応じて低下した．

2.7.6.6 第Ⅲ相試験　血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験（ONO-5163-[redacted] 試験）（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）

治験の標題	ONO-5163　第Ⅲ相試験　血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験
治験実施計画書番号	ONO-5163-[redacted]
治験実施施設	[redacted] 他　計 37 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：2014 年 10 月 [redacted] 日 （最後の被験者の最終観察日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者に対する ONO-5163 の有効性及び安全性について，プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討する．
試験デザイン	プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較
治験方法	本治験は，血液透析下の SHPT 患者を対象とした，プラセボ群，ONO-5163 群の中央登録方式による 2 群間の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した． 治験薬は治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者からの症例登録依頼を受け，症例登録センターが登録情報に基づき，プラセボ群又は ONO-5163 群のいずれかに 1：1 の比で動的割付けし，治験薬番号を発行することにより割り付けた． 本治験では，治験薬を投与せずに観察を行う観察期（4 週間以内）及び二重盲検下で 12 週間の治験薬投与を行う治療期で構成された．治験薬は治療期の 12 週間，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した．プラセボ又は ONO-5163 5 mg を開始用量として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，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて用量を調節した．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.6-1 に示した． 有効性の主要評価項目は，治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合とした．
被験者数	計画時：150 名（各群 75 名） 解析時：155 名（ONO-5163 群 78 名，プラセボ群 77 名）
対象	血液透析下の日本人 SHPT 患者
選択基準	観察期： 観察期開始時（仮登録時）に以下のすべての基準を満たす患者を選択した． 1）年齢（同意取得時）：20 歳以上 2）性別：不問 3）SHPT を合併した慢性腎不全患者 4）観察期開始時の 90 日以上前から週 3 回の血液透析を受けている患者 治療期： 観察期終了時に以下のすべての基準を満たす患者を治療期（本登録）に組み入れた． 1）治験薬投与開始前 14 日以内に測定した透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 300 pg/mL 以上の患者 2）透析液カルシウム（Ca）濃度が 2.25 mEq/L 以上で，スクリーニング検査前 14 日から変更していない患者 3）シナカルセト塩酸塩最終服薬から，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定用採血時に 14 日以上経過し，かつ治験薬初回投与時に 28 日以上経過している患者

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

選択基準（続き）	4）スクリーニング検査前 14 日からカルシウム製剤，活性型ビタミン D 製剤（経口剤及び静注剤，誘導体も含む）及びリン吸着剤（カルシウム含有リン吸着剤を含む）の用法・用量を変更していない患者 5）スクリーニング検査前 14 日から透析方法，血液透析器（ダイアライザー，ヘモダイアフィルターなど），透析時間及び血流量を変更していない患者 6）スクリーニング検査時からの透析量が Kt/V≧1.2，若しくは尿素減少率（URR）≧65%，又は透析時間が 4 時間以上である患者
除外基準	観察期： 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1）原発性副甲状腺機能亢進症の患者 2）治験期間中に副甲状腺摘出術，副甲状腺インターベンション療法（エタノール，酢酸又はビタミン D 及びその誘導体の副甲状腺内への注入療法）又は腎移植を予定している患者 3）観察期開始前 90 日以内に副甲状腺摘出術を実施した患者 4）観察期開始前 28 日以内に副甲状腺インターベンション療法を実施した患者 5）以下のいずれかの心機能に関する基準に該当する患者 ・症候性の狭心症（安静時若しくは軽労作時）又は慢性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅲ又はⅣ］の合併がある患者 ・観察期開始前 180 日以内に心筋梗塞の既往のある患者，又は冠動脈再建術，冠動脈バイパス術を受けた患者 ・症候性の心室性不整脈又は Torsades de Pointes の既往がある患者 ・QT 間隔又は QTc の著明な延長（例えば，QTcF≧450 msec が繰り返し認められる）やそれを示唆する症状の既往を有する患者 6）心臓ペースメーカー，植え込み型除細動器を使用している又は心臓再同期療法を実施している患者 7）発作性てんかんの合併又は観察期開始前 1 年以内に痙攣発作の既往がある患者 8）観察期開始前 56 日以内に大規模な外科手術（開胸，開腹，輸血を要する手術など）を実施した患者 9）コントロール不良な糖尿病を合併している患者 10）コントロール不良な高血圧を合併している患者 11）観察期開始前 24 週間以内にビスホスホネート製剤，ヒト副甲状腺ホルモン製剤又はデノスマブの投与を受けた患者 12）エストロゲンホルモンの補充療法を施行中の患者 13）妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）[#1] の場合，妊娠検査（治験薬初回投与前 14 日以内）が陽性，又は同意取得時から最終観察時までの二重避妊[#2] に同意できない患者 [#1]：妊娠する可能性のある女性とは，初潮を経験しており，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず，閉経していない女性すべてが含まれる．閉経後の定義は，特筆すべき理由がないにもかかわらず，12 カ月以上連続して無月経であることとする．経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす． [#2]：避妊については，相手男性の精管切除又はコンドーム，女性患者の卵管結紮，避妊ペッサリー，子宮内避妊器具又は経口避妊薬のうち，いずれか 2 つによる二重避妊に同意する必要がある． 14）妊娠中，授乳中若しくは妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望する患者 15）薬剤による重篤なアレルギー既往のある患者 16）治験薬投与開始時に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬を含む）の投与終了後 120 日を経過していない患者 17）悪性新生物又は重篤な感染症などの重篤な合併症を有する患者 18）認知症などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 19）過去に本治験薬と同一成分の薬剤の投与を受けた患者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	20）その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 治療期： 観察期終了時に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1）スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定前 14 日以内，又は治験薬初回投与前 28 日以内にカルシトニン，エストロゲン製剤，合成エストロゲン若しくは選択的エストロゲン受容体モジュレーターの投与を受けた患者 2）スクリーニング検査時の総ビリルビン（中央測定値）が 3.0 mg/dL 以上又は AST（GOT）（中央測定値），ALT（GPT）（中央測定値）が基準値上限の 2.5 倍以上（若しくは 100 IU/L 以上）の患者 3）スクリーニング検査時の補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 未満の患者 4）スクリーニング検査時のヘモグロビン値（中央測定値）が 8.0 g/dL 未満の患者 5）スクリーニング検査時の血清マグネシウム値（中央測定値）が基準値下限未満の患者 6）スクリーニング検査時の 12 誘導心電図で，不安定な不整脈又は心臓の異常が確認され（例えば，重度の心室期外収縮，持続性の心房細動・心房粗動など），治験参加によりリスクが増大する可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 7）観察期間終了時に観察期選択基準に示す基準を満たさない，又は観察期除外基準に示す基準に抵触することが判明した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	・治験薬，剤形，含量及びロット番号 製剤：ONO-5163 15 mg バイアル／剤形：[redacted]剤／含量：1 バイアル中に原薬を ONO-5163（フリー体）量として 15 mg 含有／ロット番号：[redacted] 製剤：ONO-5163 プラセボバイアル／剤形：ONO-5163 15 mg バイアルと外観（色など）について識別不能な ONO-5163 を含まない[redacted]剤／ロット番号：[redacted] ・用量及び投与方法 群：プラセボ群／ONO-5163 群 用量 (mg/person)：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，用量調節基準に従い，被験者ごとに 2.5～15 mg の範囲にて用量を調節した． 投与方法：透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与した． 投与期間：12 週間，週 3 回
治験スケジュール	本治験は，治験薬を投与せずに観察を行う観察期（4 週間以内）及び二重盲検下で 12 週間の治験薬投与を行う治療期から構成された． 治験薬初回投与前 28 日～治験薬初回投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し被験者の適格性を確認した（観察期）．治験薬初回投与開始から週 3 回治験薬投与時（透析日）に通院した（治療期）．規定の治験薬最終投与（治験薬投与開始 82 日目）の後，治験薬投与開始 85 日目（治験薬最終投与翌透析日）に最終検査を実施した． 治験スケジュールを，表 2.7.6.6-2 に示した．
前治療及び併用療法	1）禁止される治療法など 観察期開始前 24 週から最終検査終了まで，以下の薬剤を併用禁止とした． 1. ビスホスホネート 2. ヒト副甲状腺ホルモン製剤 3. デノスマブ

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

前治療及び併用療法（続き）	スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度測定前 14 日，かつ治験薬初回投与前 28 日から最終検査終了まで，以下の薬剤を併用禁止とした． 1. カルシトニン 2. エストロゲン製剤 3. 合成エストロゲン 4. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター 5. シナカルセト塩酸塩 治験薬投与開始前 120 日から最終検査終了時まですべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認薬の配合剤，新剤形薬を含む）を併用禁止とした． 2）許容される治療法など （1）許容される治療法 上記 1）「禁止される治療法など」及び下記（2）「使用が制限される治療法」以外のすべての治療法 （2）使用が制限される治療法 以下の薬剤は，スクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで同一用法・用量を用いることとした．ただし，4）救済治療に該当する場合はその限りではないこととした． 1. リン吸着剤（カルシウム含有リン吸着剤を含む） 2. カルシウム製剤 3. 活性型ビタミン D 製剤（経口剤及び静注剤，誘導体を含む） 3）透析条件に関する制限 下記の透析条件は，スクリーニング検査前 14 日から最終検査終了まで変更しないこととした． 1. 透析液中の Ca 濃度 2. 血液透析器（ダイアライザー／ヘモダイアフィルターなど） 3. 透析時間及び血流量 4. 透析方法［血液透析（HD）から血液濾過透析（HDF），HDF から HD への変更など］ 4）救済治療 （1）血清 iPTH 濃度高値の場合 治験薬投与開始 4 週目以降において，血清 iPTH 濃度が 1000 pg/mL 以上，若しくはベースライン値の 2 倍以上を満たした場合は活性型ビタミン D 製剤の新規投与又は増量を可とした． （2）血清 cCa 濃度低値の場合 血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 未満となった場合，カルシウム製剤若しくはカルシウム含有リン吸着剤の新規投与又は増量を可とした． 上記対応で血清 cCa 濃度がコントロール困難な場合，又は上記対応が困難であると治験責任医師若しくは治験分担医師が判断した場合に限り，治験薬を減量することも可とした． 治験薬を減量する場合は，原則，減量前の用量から 2.5 mg 減量することとした． 減量前の用量が 2.5 mg の場合は休薬し，血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 以上に回復した後に 2.5 mg から再開することとした． （3）血清 cCa 濃度高値の場合 治験薬投与開始 4 週目以降において，血清 cCa 濃度が 11.5 mg/dL を超えた場合，カルシウム製剤若しくはカルシウム含有リン吸着剤の減量又は休薬／中止を可とした． 上記対応で血清 cCa 濃度がコントロール困難な場合に限り，活性型ビタミン D 製剤の減量又は休薬／中止も可とした． （4）血清リン（P）濃度高値の場合 治験薬投与開始 4 週目以降において，血清 P 濃度が 7.0 mg/dL を超えた場合，リン吸着剤（カルシウム含有リン吸着剤を除く）の新規投与又は増量を可とした．

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

前治療及び併用療法（続き）	(5) 急性の症候性低カルシウム血症に対する治療 10%グルコン酸カルシウム液 10～20 mL（カルシウムとして 93～186 mg）を，10 分かけて静脈内投与することとした．これに引き続き，10%グルコン酸カルシウム液 58～77 mL（カルシウムとして 540～720 mg）を 5%グルコース液 500～1000 mL に溶解して，0.5～2.0 mL/kg/h の速度で静脈内投与することとした（総量は 10～15 mg/kg）．又は，10%塩化カルシウム液を 10 分かけて 5 mL（カルシウムとして 136.5 mg）投与し，その後 10%塩化カルシウム液 36.6 mL（カルシウムとして 1 g）を 6～12 時間かけて静脈内投与することとした．
評価基準	1) 有効性： (1) 主要評価項目 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合 (2) 副次評価項目 1. 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化 2. 血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者割合の経時変化 3. 血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化 4. 血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化 5. 血清 P 濃度のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化 6. cCa×P のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化 (3) 探索的評価項目 1. 血清 whole PTH（wPTH）のベースラインからの経時変化 2. intact-Fibroblast Growth Factor-23（iFGF-23）のベースラインからの経時変化 3. Bone Alkaline Phosphatase（BAP）のベースラインからの経時変化 4. Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b（TRACP-5b）のベースラインからの経時変化 5. 1α,25-ジヒドロキシビタミン D のベースラインからの経時変化 2) 安全性： (1) 有害事象，副作用 (2) 臨床検査 (3) バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数） (4) 体重 (5) 12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF） (6) 抗 ONO-5163 抗体 3) その他の評価項目： 血漿中 ONO-5163 濃度
統計的手法	1) 解析対象集団 有効性評価項目における主たる解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした： ・医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例ではない ・SHPT を合併した慢性腎不全患者である ・治験薬が投与され，投与後に 1 回以上有効性評価が行われている また，副次的に Per Protocol Set（PPS：FAS に含まれる被験者で，計画された有効性解析に影響を及ぼす重大なプロトコール逸脱がない被験者の集団）での解析も行った． 安全性評価項目における解析対象集団は Safety Set（SAF）とした．SAF は治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした． 2) 有効性の主要評価項目に対する解析 (1) 解析項目 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合

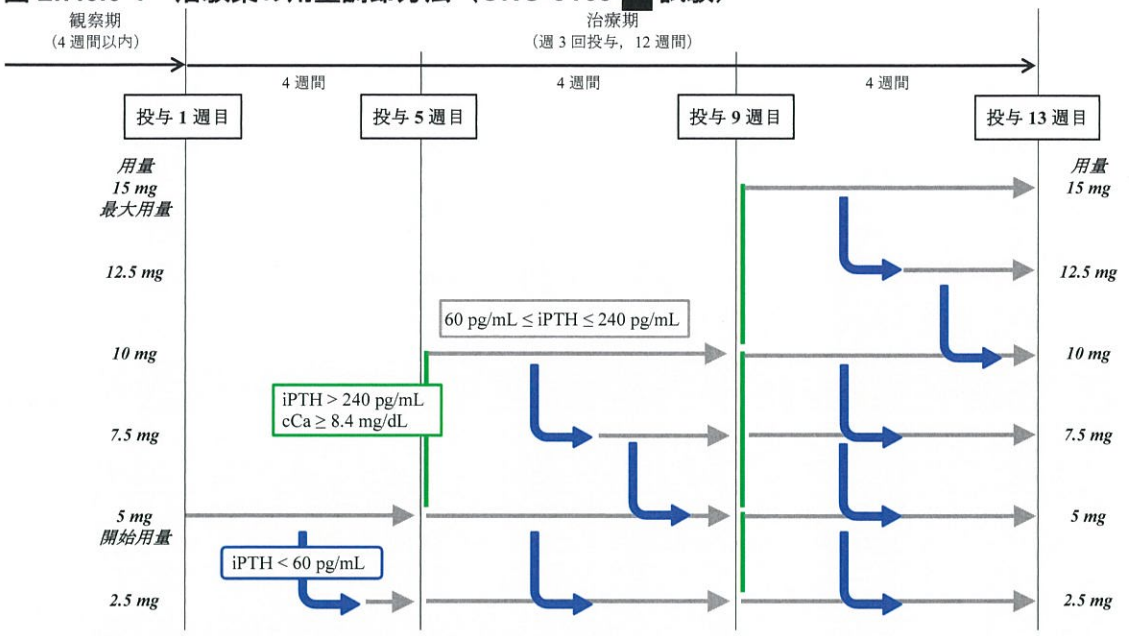
表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

統計的手法（続き）	(2) データの取扱い 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度のデータがない被験者又は治療期に救済治療（血清 iPTH に関する救済治療のみ）を実施した被験者は，主要評価項目を達成しなかった被験者として取扱った． (3) 主たる解析方法 ONO-5163 群とプラセボ群における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合の比較を，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセト塩酸塩の wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定で行った． (4) 副次的な解析方法 1. ONO-5163 群とプラセボ群における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合の差及びその両側 95%信頼区間について，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセト塩酸塩の wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出した． 2. 投与群ごとに血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した．また，ONO-5163 群とプラセボ群における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合の比較を，Fisher の直接確率検定で行った． 3. ONO-5163 群とプラセボ群における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合の比較を，投与群，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセト塩酸塩の wash out の有無を因子とした logistic 回帰分析で行った．ONO-5163 群とプラセボ群における血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合に関するオッズ比とその両側 95%信頼区間を算出した． (5) 感度解析 欠測値に対するデータの取扱いの影響を検討するために，以下の解析を行った． 1. 主要評価項目のデータが存在している被験者のみを対象に主たる解析方法と同様の解析を行った． 2. 曝露期間が 56 日間以上の被験者について，治験薬最終投与直近の血清 iPTH 濃度（血清 iPTH 濃度は治験薬投与開始 56 日目以降のデータとした）が 60～240 pg/mL の範囲となった患者は主要評価項目を達成したとして，主たる解析方法と同様の解析を行った．なお，曝露期間が 56 日間未満の被験者又は治験薬投与開始 56 日目以降の血清 iPTH 濃度のデータがない被験者は，主要評価項目を達成しなかった被験者として取扱うこととした． 3) 有効性の副次評価項目に対する解析 (1) 解析項目 1. 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合 2. 血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合 3. 血清 iPTH 濃度の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 4. 血清 cCa 濃度の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 5. 血清 P 濃度の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 6. cCa×P の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 (2) 解析方法 1. 解析項目 1，2 に対して，投与群ごとに各時点における頻度分布を算出した． 2. 解析項目 2（治験薬投与開始 85 日目のみ）に対して，主要評価項目に対する解析と同様の解析を行った． 3. 解析項目 3～6 に対して，投与群ごとに各時点における要約統計量を算出した．

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）

統計的手法（続き）	4. 解析項目 3～6（ベースラインからの変化量及び変化率のみ）に対して，投与群，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセト塩酸塩の wash out の有無，時点，及び時点と投与群，時点とスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，時点とスクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，及び時点とシナカルセト塩酸塩の wash out の有無との交互作用項を因子とした反復測定データに対する共分散分析によって投与群間の比較を行った．反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた．各時点におけるベースラインからの変化量及び変化率に対して，ONO-5163 群とプラセボ群との最小二乗平均差，その標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した．また，投与群ごとにベースラインからの変化率の最小二乗平均値，その標準誤差及び両側 95%信頼区間についても算出した． 4）有効性の探索的評価項目に対する解析 （1）解析項目 1. 血清 wPTH の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 2. iFGF-23 の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 3. BAP の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 4. TRACP-5b の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 5. 1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 （2）解析方法 解析項目 1～5 に対して，投与群ごとに各時点における要約統計量を算出した． 5）安全性 （1）解析項目 1. 有害事象，副作用 2. 臨床検査 3. バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数） 4. 体重 5. 12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF） 6. 抗 ONO-5163 抗体 （2）解析方法 1. 有害事象，副作用の発現率を算出し，群間比較を行った． 2. 有害事象は，SOC 別，PT 別などの集計を行った． 3. 臨床検査値について，投与群ごとに各時点における要約統計量を算出した．また，一般臨床検査の異常値の頻度分布を算出した．血清 cCa 濃度（mg/dL）においては，治療期中の最低値（透析前の時点を対象）について，7.0 未満，7.5 未満，8.0 未満及び 8.4 未満の層別に投与群ごとに頻度分布を算出した． 4. バイタルサイン及び体重について，投与群ごとに各時点における要約統計量を算出した． 5. 12 誘導心電図について，投与群ごとに各時点における異常所見の頻度分布を算出した．また，心電図パラメータ（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF）は，投与群ごとに各時点における要約統計量及び頻度分布を算出した． 6. 抗 ONO-5163 抗体について，投与群ごとに各時点における陽性の割合を算出した．

図 2.7.6.6-1　治験薬の用量調節方法（ONO-5163-[redacted]試験）



iPTH：血清 iPTH 濃度，cCa：血清 cCa 濃度

注 1　ONO-5163 の用量は，血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲で維持することを目標に調節した．

(1)　増量について

投与開始 5 週目及び 9 週目において，下記に示す増量判定基準に従い，増量の可否を判定した．すべての増量判定基準に合致し，かつ治験責任医師又は治験分担医師が安全性及び忍容性に問題ないと判断した場合に，5 mg 増量した．ただし，減量後初めての増量は，減量直前の用量までとした．なお，最大用量は 15 mg とした．

＜増量判定基準＞

1. 増量時までに増量前の用量を 4 週間以上維持している．
2. 投与開始 4 週目及び 8 週目において血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL を超えている．
3. 投与開始 4 週目及び 8 週目において血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 以上である．
4. 増量時に症候性低カルシウム血症など，増量不可な有害事象が発現していない．

(2)　減量について

以下のいずれかの基準に該当した場合に減量した．

1）血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 60 pg/mL 未満に低下した場合
- 減量前の用量から 2.5 mg 減量した．減量前の用量が 2.5 mg の場合は休薬し，60 pg/mL 以上となった後に必要に応じて 2.5 mg から再開した．

2）有害事象の発現により減量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
- 原則，減量前の用量から 2.5 mg 減量した．

(3)　休薬について

以下のいずれかの基準に該当した場合に休薬した．

1）透析前の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合
- 休薬後の再開は，血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 以上に回復した後に，原則，休薬前の用量から 2.5 mg 減量した用量を用いた．休薬前の用量が 2.5 mg の場合は 2.5 mg を用いた．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

2) 症候性低カルシウム血症が発現した場合
・休薬後の再開は，原則，休薬前と同用量か 2.5 mg 減量した用量を用いた.
3) 有害事象の発現により休薬が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
・休薬後の再開は，原則，休薬前と同用量か 2.5 mg 減量した用量を用いた.