, **表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）**

治験スケジュール[1]	観察期		W1		W2	W3	W4	W5	
	-28～-2 日		1 日目[3]		8 日目	15 日目	22 日目	29 日目	
透析前後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析後
治験薬投与				→	→	→	→	→	→
Dose Titration[11]				→	→	→	→	→	→
検査・観察項目									
同意取得[2]	●								
患者背景	●								
併用薬・併用療法	●	→	→	→	→	→	→	→	→
有害事象[5]				→	→	→	→	→	→
12 誘導心電図[6], [7], [8]	●	●	●					●	
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7]	●		●		●	●	●	●	
身長	●								
体重		●							
採血									
一般臨床検査	●		●					●	
アルブミン，Ca，P[8]	●	●[14]	●		●	●	●	●	
Mg，K[8]	●	●	●					●	
25（OH）ビタミン D			●						
iFGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b			●					●	
iPTH	●[12]		●		●	●	●	●	
wPTH			●					●	
薬物動態[8]								●	
抗 ONO-5163 抗体			●						
妊娠検査[9]	●[10]								

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 9.1.6-1］

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）

治験スケジュール[1)]	W6	W7	W8	W9		W10	W11
	36 日目	43 日目	50 日目	57 日目		64 日目	71 日目
透析前後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析後	透析前	透析前
治験薬投与	→	→	→	→	→	→	→
Dose Titration[11)]	→	→	→	→	→	→	→
検査・観察項目							
併用薬・併用療法	→	→	→	→	→	→	→
有害事象[5)]	→	→	→	→	→	→	→
12 誘導心電図[6), 7), 8)]				●	●[13)]		
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7)]	●	●	●	●		●	●
身長							
体重							
採血							
一般臨床検査				●			
アルブミン，Ca，P[8)]	●	●	●	●	●[14)]	●	●
Mg，K[8)]				●	●		
iFGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b				●			
iPTH	●	●	●	●		●	●
wPTH				●			
薬物動態[8)]				●	●[13)]		
抗 ONO-5163 抗体							
妊娠検査[9)]							

表 2.7.6.6-2 治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

治験スケジュール [1]	W12			FU/投与中止時 [4]		中止時 [4]	
	78 日目	82 日目		85 日目			
透析前後	透析前	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後
治験薬投与	→	→	→				
Dose Titration[11]	→	→	→				
検査・観察項目							
併用薬・併用療法	→	→	→	→	→	→	→
有害事象 [5]	→	→	→	→	→	→	→
12 誘導心電図 [6], [7], [8]				●		●	
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7]	●			●		●	
身長							
体重					●		●
採血							
一般臨床検査				●		●	
アルブミン，Ca，P[8]	●			●		●	
Mg，K[8]				●		●	
iFGF-23，BAP，1α,25-ジヒドロキシビタミン D，TRACP-5b				●			
iPTH	●			●		●	
wPTH				●			
薬物動態 [8]				●			
抗 ONO-5163 抗体				●		●	
妊娠検査 [9]				●		●	

1）各種検査・採血は治験薬初回投与日と同じ曜日（可能な限り同一の時刻）に実施した．
2）Wash out が必要な場合は，Wash out を実施する前に文書同意を取得することとした．
3）1 日目は月曜日又は火曜日とした．
4）治験薬の投与を中止した場合は，可能な限り投与中止直後の来院で投与中止時検査を実施することとした．ただし，投与中止前 7 日以内の来院で投与中止時と同じ検査が実施されている場合は不要とした．
中止時検査は可能な限り最終投与後 7 日以内に実施することとした．ただし，最終投与後に投与中止時検査が実施されている場合は不要とした．
5）有害事象は，治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに発現した事象について，最終（FU）検査までの経過を電子症例報告書（eCRF）に入力した．
6）12 誘導心電図は，各時点とも 3 回測定し，その平均値を採用した（ただし，観察期透析前のみ 1 回）．
7）5 分以上安静にした後に測定した．
8）各来院日に以下のポイントで測定した．
透析前：透析開始前
透析後：治験薬投与後 5～60 分（観察期は透析終了後 5～60 分）
9）妊娠する可能性のある女性の場合に実施することとした．
10）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した．
11）投与開始 5 週目及び 9 週目において，増量判定基準に従い，増量の可否を判定した．また，増量判定には透析前の測定値を用いた．
12）治験薬投与開始前の 14 日以内に測定した．
13）薬物動態採血は可能な限り 12 誘導心電図測定の直前又は直後に実施した．また，透析後の採血は透析施行の反対側の前腕部より採血し，原則，12 誘導心電図測定の直後に実施した．
14）アルブミン，Ca のみ測定した．

BAP：Bone Alkaline Phosphatase，Ca：カルシウム，iFGF-23：intact-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，W：week，wPTH：whole PTH
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.1.6-1］

2.7.6.6.2 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 2.7.6.6-3 に示した.

同意を取得した被験者 247 名のうち，92 名が観察期に脱落し，155 名が本登録され，無作為割付けされた（ONO-5163 群 78 名，プラセボ群 77 名）．本登録された 155 名のすべての被験者に治験薬が投与された．ONO-5163 群の 78 名中 74 名及びプラセボ群の 77 名中 68 名が治験を完了した.

本登録された被験者の中止・脱落の内訳を表 2.7.6.6-4 に示した.

本登録後の中止・脱落理由は，ONO-5163 群の 4 名では，有害事象が 2 名，被験者より治験中止の申し出 1 名，治験継続が適当でないとの治験責任医師又は治験分担医師の判断 1 名であり，プラセボ群の 9 名では，被験者より治験中止の申し出 7 名，治験継続が適当でないとの治験責任医師又は治験分担医師の判断 1 名，救済治療実施後の中止基準に該当 1 名であった.

本登録された ONO-5163 群 78 名及びプラセボ群 77 名のすべての被験者からなる集団を Enrollment Set（ENR）とした．ENR に含まれる被験者に治験薬未投与例に該当した被験者はなく，ONO-5163 群 78 名及びプラセボ群 77 名のすべての被験者を SAF に採用した．更に，SAF に含まれる被験者には，GCP 不遵守例，対象疾患外症例又は有効性評価項目未観察例に該当した被験者はなく，ONO-5163 群 78 名及びプラセボ群 77 名のすべての被験者を FAS に採用した.

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）

	N
同意を取得した被験者	247
観察期に脱落した被験者	92
被験者より治験中止の申し出があったため	6
被験者の選択基準を満たさなくなったため	50
被験者の除外基準に抵触することが新たに判明したため	35
その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため	8
本登録された被験者	155
ONO-5163	78
治験薬が投与された被験者	78
完了	74
治験中止	4
プラセボ	77
治験薬が投与された被験者	77
完了	68
治験中止	9

観察期に脱落した理由について，1被験者が複数の脱落理由に該当する場合がある．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 10.1-1］

表 2.7.6.6-4　中止・脱落の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：ENR

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

iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，cCa：補正カルシウム，P：リン
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 10.1-2］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

ENR の被験者の人口統計学的変数及びベースラインの特性を，被験者背景項目について表 2.7.6.6-5 に，有効性評価項目について表 2.7.6.6-6 に示した．

性別では男性の割合が両投与群ともに高く，ONO-5163 群で 61.5%（48/78 名），プラセボ群で 67.5%（52/77 名）であった．年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は ONO-5163 群で 62.1±9.9 歳，プラセボ群で 60.6±12.3 歳であった．体重は ONO-5163 群で 59.27±11.63 kg，プラセボ群で 62.22±13.07 kg であった．BMI は ONO-5163 群で 22.67±3.55 kg/m^2，プラセボ群で 23.12±3.55 kg/m^2 であった．

すべての被験者の原疾患は二次性副甲状腺機能亢進症であり，選択基準に合致していた．既往歴を有する被験者は ONO-5163 群で 62.8%（49/78 名），プラセボ群で 71.4%（55/77 名）であり，両投与群ともすべての被験者が何らかの合併症を有していた．

過去にシナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者は，いずれの投与群でも過半数（ONO-5163 群で 64.1%，プラセボ群で 64.9%，以下同順）であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

腎不全に至った要因となる疾患は両投与群で概ね同様であり，両投与群ともに，該当する被験者の割合が最も高かった疾患は慢性糸球体腎炎（46.2%，49.4%）であり，次いで高かったのは糖尿病性腎症（25.6%，19.5%）であった．

透析歴の平均年数はいずれの投与群でも 10 年以上［11.9 年（範囲：1～41 年），11.8 年（範囲：1～32 年）］であり，透析方法では，血液透析を実施している被験者が大多数を占めていた（88.5%，81.8%）．また，透析液 Ca 濃度が 3.0 mEq/mL 未満の被験者と 3.0 mEq/mL 以上の被験者は，両投与群ともほぼ半数ずつであった．

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

人口統計学的変数及びベースラインの特性について，その他の被験者背景項目及び有効性評価に関する臨床検査項目のベースライン値はいずれも投与群間で同様であった．

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）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
	N	78	77
性別			
男		48 (61.5)	52 (67.5)
女		30 (38.5)	25 (32.5)
年齢（歳）			
<55		17 (21.8)	22 (28.6)
55 - <65		25 (32.1)	21 (27.3)
65 - <75		32 (41.0)	24 (31.2)
>=75		4 (5.1)	10 (13.0)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		62.1 ± 9.9	60.6 ± 12.3
中央値		64.0	61.0
最小値 ～ 最大値		37 ～ 83	22 ～ 86
身長（cm）			
<160.0		31 (39.7)	29 (37.7)
160.0 - <170.0		31 (39.7)	28 (36.4)
>=170.0		16 (20.5)	20 (26.0)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		161.43 ± 8.96	163.48 ± 8.18
中央値		162.10	163.60
最小値 ～ 最大値		142.6 ～ 177.8	148.0 ～ 182.7
体重（透析後）（kg）			
<50.0		14 (17.9)	12 (15.6)
50.0 - <60.0		33 (42.3)	23 (29.9)
>=60.0		31 (39.7)	42 (54.5)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		59.27 ± 11.63	62.22 ± 13.07
中央値		58.40	61.20
最小値 ～ 最大値		39.2 ～ 97.2	39.1 ～ 104.0

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする.
b) 欠測も割合の分母に含める.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1］

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）（続き 1）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
	N	78	77
BMI（kg/m^2）			
<18.5		7 (9.0)	4 (5.2)
18.5 - <25.0		55 (70.5)	53 (68.8)
>=25.0		16 (20.5)	20 (26.0)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		22.67 ± 3.55	23.12 ± 3.55
中央値		22.15	22.85
最小値 ～ 最大値		16.3 ～ 34.2	14.8 ～ 33.2
原疾患			
二次性副甲状腺機能亢進症		78 (100.0)	77 (100.0)
既往歴			
有		49 (62.8)	55 (71.4)
無		29 (37.2)	22 (28.6)
合併症			
有		78 (100.0)	77 (100.0)
無		0 (0.0)	0 (0.0)
喫煙歴			
吸わない		61 (78.2)	62 (80.5)
5本/日未満		3 (3.8)	2 (2.6)
5本/日以上20本/日未満		12 (15.4)	10 (13.0)
20本/日以上		2 (2.6)	3 (3.9)
飲酒歴			
飲まない		57 (73.1)	51 (66.2)
月に数回		14 (17.9)	16 (20.8)
週に3～4回		7 (9.0)	5 (6.5)
ほぼ毎日		0 (0.0)	5 (6.5)

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする.
b) 欠測も割合の分母に含める.

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）（続き 2）

解析対象集団：ENR

項目	ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
N	78	77
シナカルセト塩酸塩の使用経験		
有	50 (64.1)	50 (64.9)
無	28 (35.9)	27 (35.1)
シナカルセト塩酸塩の使用期間[a)] （年）		
<1.0	18 (36.0)	16 (32.0)
1.0 - <3.0	10 (20.0)	12 (24.0)
>=3.0	22 (44.0)	22 (44.0)
対象者数	50	50
平均値 ± 標準偏差	2.71 ± 2.12	2.87 ± 2.26
中央値	2.25	2.75
最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 6.4	0.0 ～ 6.9
シナカルセト塩酸塩の用法[a)]		
1回/1日	50 (100.0)	46 (92.0)
2回/1日	0 (0.0)	1 (2.0)
3回/1日	0 (0.0)	0 (0.0)
4回/1日	0 (0.0)	0 (0.0)
隔日	0 (0.0)	0 (0.0)
頓用	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	3 (6.0)
シナカルセト塩酸塩の最大1日投与量[a)] （mg）		
25	21 (42.0)	24 (48.0)
50	18 (36.0)	15 (30.0)
75	7 (14.0)	7 (14.0)
100	3 (6.0)	4 (8.0)
不明	1 (2.0)	0 (0.0)
対象者数	49	50
平均値 ± 標準偏差	45.9 ± 22.4	45.5 ± 24.1
中央値	50.0	50.0
最小値 ～ 最大値	25 ～ 100	25 ～ 100

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする.
b) 欠測も割合の分母に含める.

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）（続き 3）

解析対象集団：ENR

項目	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
N	78	77
シナカルセト塩酸塩の最終1日投与量[a] （mg）		
12.5	0 (0.0)	1 (2.0)
25	27 (54.0)	29 (58.0)
50	16 (32.0)	13 (26.0)
75	5 (10.0)	5 (10.0)
100	2 (4.0)	2 (4.0)
対象者数	50	50
平均値 ± 標準偏差	41.0 ± 20.7	39.3 ± 21.1
中央値	25.0	25.0
最小値 ～ 最大値	25 ～ 100	12.5 ～ 100
シナカルセト塩酸塩の最終投与直前の血清iPTH濃度[a) b)] （pg/mL）		
<60	0 (0.0)	1 (2.0)
60 - 240	26 (52.0)	18 (36.0)
>240	22 (44.0)	28 (56.0)
欠測	2	3
対象者数	48	47
平均値 ± 標準偏差	271.8 ± 147.4	375.7 ± 468.7
中央値	226.0	290.0
最小値 ～ 最大値	102 ～ 941	45 ～ 3051
シナカルセト塩酸塩の最終投与直前の血清wPTH濃度[a) b)] （pg/mL）		
<35.0	0 (0.0)	0 (0.0)
35.0 - 150.0	1 (2.0)	1 (2.0)
>150.0	1 (2.0)	2 (4.0)
欠測	48	47
対象者数	2	3
平均値 ± 標準偏差	143.50 ± 75.66	162.00 ± 113.27
中央値	143.50	185.00
最小値 ～ 最大値	90.0 ～ 197.0	39.0 ～ 262.0

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする.
b) 欠測も割合の分母に含める.
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，wPTH：whole PTH

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）（続き 4）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
	N	78	77
腎不全に至った要因となる疾患			
糖尿病性腎症		20 (25.6)	15 (19.5)
腎硬化症		7 (9.0)	5 (6.5)
慢性糸球体腎炎		36 (46.2)	38 (49.4)
多発性嚢胞腎		8 (10.3)	1 (1.3)
慢性腎盂腎炎		0 (0.0)	1 (1.3)
急速進行性糸球体腎炎		0 (0.0)	2 (2.6)
SLE腎炎		2 (2.6)	0 (0.0)
その他		5 (6.4)	15 (19.5)
透析歴（年）			
<5		9 (11.5)	16 (20.8)
5 - <10		22 (28.2)	17 (22.1)
10 - <20		38 (48.7)	33 (42.9)
>=20		9 (11.5)	11 (14.3)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		11.9 ± 7.3	11.8 ± 7.8
中央値		11.0	11.0
最小値 ～ 最大値		1 ～ 41	1 ～ 32
透析方法			
HD		69 (88.5)	63 (81.8)
HDF		8 (10.3)	11 (14.3)
その他		1 (1.3)	3 (3.9)
透析時間（hr）			
<4.0		6 (7.7)	4 (5.2)
4.0		56 (71.8)	56 (72.7)
>4.0		16 (20.5)	17 (22.1)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		4.13 ± 0.47	4.16 ± 0.47
中央値		4.00	4.00
最小値 ～ 最大値		3.0 ～ 6.0	3.0 ～ 6.0

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする.
b) 欠測も割合の分母に含める.
SLE：全身性エリテマトーデス，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

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）（続き 5）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
	N	78	77
血流量（mL/min）			
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		222.3 ± 32.2	220.6 ± 31.1
中央値		220.0	220.0
最小値 ～ 最大値		150 ～ 300	150 ～ 300
透析液流量（mL/min）			
400		10 (12.8)	11 (14.3)
420		0 (0.0)	1 (1.3)
450		5 (6.4)	12 (15.6)
500		62 (79.5)	51 (66.2)
600		0 (0.0)	2 (2.6)
700		1 (1.3)	0 (0.0)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		486.5 ± 42.4	479.5 ± 42.0
中央値		500.0	500.0
最小値 ～ 最大値		400 ～ 700	400 ～ 600
透析液Ca濃度（mEq/L）			
<3.0		37 (47.4)	41 (53.2)
>=3.0		41 (52.6)	36 (46.8)
スクリーニング検査時の血清iPTH濃度（pg/mL）			
300 - <500		42 (53.8)	42 (54.5)
500 - <700		23 (29.5)	23 (29.9)
>=700		13 (16.7)	12 (15.6)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		532.3 ± 212.9	555.6 ± 323.2
中央値		478.0	475.0
最小値 ～ 最大値		301 ～ 1240	300 ～ 2190
スクリーニング検査時の血清cCa濃度（mg/dL）			
8.4 - 10.0		60 (76.9)	60 (77.9)
>10.0		18 (23.1)	17 (22.1)
対象者数		78	77
平均値 ± 標準偏差		9.56 ± 0.64	9.46 ± 0.73
中央値		9.60	9.40
最小値 ～ 最大値		8.4 ～ 10.9	8.4 ～ 11.0

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする.
b) 欠測も割合の分母に含める.
Ca：カルシウム，iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，cCa：補正カルシウム

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）（続き 6）

解析対象集団：ENR

項目	ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
N	78	77
シナカルセト塩酸塩のwash outの有無		
有	40 (51.3)	39 (50.6)
無	38 (48.7)	38 (49.4)
併用薬（全体）		
有	78 (100.0)	77 (100.0)
無	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬（リン吸着剤）		
有	74 (94.9)	72 (93.5)
無	4 (5.1)	5 (6.5)
併用薬（リン吸着剤）の種類		
カルシウム含有のみ	8 (10.3)	11 (14.3)
カルシウム非含有のみ	41 (52.6)	26 (33.8)
両方併用	25 (32.1)	35 (45.5)
併用薬（カルシウム製剤）		
有	0 (0.0)	1 (1.3)
無	78 (100.0)	76 (98.7)
併用薬（活性型ビタミンD製剤）		
有	63 (80.8)	67 (87.0)
無	15 (19.2)	10 (13.0)
併用薬（活性型ビタミンD製剤）の種類		
経口剤	18 (23.1)	21 (27.3)
注射剤	45 (57.7)	46 (59.7)
併用薬（リン吸着剤，カルシウム製剤，活性型ビタミンD製剤）の用法・用量変更の有無		
有	46 (59.0)	19 (24.7)
無	32 (41.0)	58 (75.3)
併用療法		
有	9 (11.5)	10 (13.0)
無	69 (88.5)	67 (87.0)

a) シナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者を対象とする．
b) 欠測も割合の分母に含める．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1］

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）

解析対象集団：ENR

項目	要約統計量	ONO-5163	プラセボ
血清iPTH濃度（pg/mL）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	536.2 ± 245.7	568.1 ± 354.1
	中央値	484.0	504.0
	最小値 ～ 最大値	222 ～ 1470	209 ～ 2620
血清cCa濃度（mg/dL）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	9.58 ± 0.65	9.48 ± 0.76
	中央値	9.60	9.50
	最小値 ～ 最大値	8.2 ～ 11.1	7.8 ～ 11.1
血清P濃度（mg/dL）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	5.94 ± 1.44	6.33 ± 1.41
	中央値	5.80	6.20
	最小値 ～ 最大値	3.4 ～ 10.7	3.4 ～ 11.4
cCa×P			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	57.109 ± 15.161	59.918 ± 13.252
	中央値	56.155	59.400
	最小値 ～ 最大値	30.60 ～ 118.77	31.08 ～ 96.00
血清wPTH濃度（pg/mL）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	290.28 ± 139.31	301.41 ± 197.68
	中央値	253.50	259.00
	最小値 ～ 最大値	85.8 ～ 729.0	53.7 ～ 1510.0
iFGF-23（pg/mL）対数変換値			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	9.03 ± 1.53	9.25 ± 1.42
	中央値	9.11	9.38
	最小値 ～ 最大値	4.9 ～ 12.4	4.2 ～ 12.4

iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，cCa：補正カルシウム，P：リン，wPTH：whole PTH，iFGF-23：intact-Fibroblast Growth Factor-23
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.2-2］

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）（続き）

解析対象集団：ENR

項目	要約統計量	ONO-5163	プラセボ
BAP（μg/L）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	19.35 ± 8.96	19.56 ± 10.62
	中央値	16.80	16.60
	最小値 ～ 最大値	7.5 ～ 64.5	7.9 ～ 78.3
TRACP-5b（mU/dL）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	854.5 ± 351.5	873.3 ± 344.5
	中央値	791.5	864.0
	最小値 ～ 最大値	279 ～ 1990	244 ～ 1780
1α,25-ジヒドロキシビタミンD（pg/mL）			
	対象者数	78	77
	平均値 ± 標準偏差	10.57 ± 5.30	10.88 ± 6.21
	中央値	9.65	9.10
	最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 26.3	2.0 ～ 29.9

BAP：Bone Alkaline Phosphatase，TRACP-5b：Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.2-2］

3) 治験薬の投与状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.6-7 に示した.

曝露期間の平均値±標準偏差は ONO-5163 群で 76.7±15.6 日，プラセボ群で 76.8±15.9 日であった.

ONO-5163 群における投与 82 日目（最終投与時）の用量は，0 mg，2.5 mg，5 mg，7.5 mg，10 mg，12.5 mg 及び 15 mg でそれぞれ 10.8%（8/74 名），12.2%（9/74 名），23.0%（17/74 名），4.1%（3/74 名），28.4%（21/74 名），1.4%（1/74 名）及び 20.3%（15/74 名）であった．また，投与 82 日目の治験薬投与量（平均値±標準偏差）は 7.80±4.93 mg であった.

表 2.7.6.6-7　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

2.7.6.6.3　　有効性の結果

1)　主要評価項目

(1)　血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合

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の結果を表 2.7.6.6-8 に示した.

主要評価項目とした治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合（達成率）は，ONO-5163 群で 59.0%（46/78 名），プラセボ群で 1.3%（1/77 名）であった．達成率の投与群間差は 60.0%［両側 95%信頼区間：49.7%，70.4%］であり，統計学的に有意であった［p<0.0001（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）］.

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）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
	N	78	77
達成率		46 (59.0)	1 (1.3)
割合の差[a)]		60.0	
割合の差の両側95%信頼区間[a)]		[49.7, 70.4]	
p値[b)]		p < 0.0001	
両側95%信頼区間[c)]		[47.3, 70.0]	[0.0, 7.0]
Fisherの直接確率検定によるp値		p < 0.0001	
オッズ比[d)]		152.1	
オッズ比の両側95%信頼区間[d)]		[19.2, 1207.2]	
p値[d)]		p < 0.0001	

a) スクリーニング検査時の血清iPTH濃度，スクリーニング検査時の血清cCa濃度，シナカルセト塩酸塩の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.
b) スクリーニング検査時の血清iPTH濃度，スクリーニング検査時の血清cCa濃度，シナカルセト塩酸塩のwash outの有無により層別したMantel-Haenszel検定によるp値
c) Clopper-Pearson法により算出した.
d) 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回帰分析により算出した.
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1］

2) 副次評価項目

(1) 治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合の投与群間比較

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ついて，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）に対する主要な解析方法と同様の解析を行った結果を表 2.7.6.6-9 に示した．

治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合は，ONO-5163 群で 76.9%（60/78 名），プラセボ群で 5.2%（4/77 名）であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた［p<0.0001（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）］．

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）

解析対象集団：FAS

項目		ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
	N	78	77
達成率		60 (76.9)	4 (5.2)
割合の差[a)]		72.2	
割合の差の両側95%信頼区間[a)]		[62.4, 82.0]	
p値[b)]		p < 0.0001	
両側95%信頼区間[c)]		[66.0, 85.7]	[1.4, 12.8]
Fisherの直接確率検定によるp値		p < 0.0001	
オッズ比[d)]		65.1	
オッズ比の両側95%信頼区間[d)]		[20.4, 208.1]	
p値[d)]		p < 0.0001	

a) スクリーニング検査時の血清iPTH濃度，スクリーニング検査時の血清cCa濃度，シナカルセト塩酸塩の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．
b) スクリーニング検査時の血清iPTH濃度，スクリーニング検査時の血清cCa濃度，シナカルセト塩酸塩のwash outの有無により層別したMantel-Haenszel検定によるp値
c) Clopper-Pearson法により算出した．
d) 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回帰分析により算出した．
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン，cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.2-1］

(2) 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 群では，血清 iPTH 濃度の実測値が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合は，徐々に上昇して 78 日目から 85 日目には最高値に達したとみられ，1 日目に 1.3%［両側 95%信頼区間：0.0%，6.9%］であったのに対し，85 日目では 62.2%［両側 95%信頼区間：50.1%，73.2%］であった．

(3) 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

ONO-5163 群では，血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者割合は，徐々に上昇して 71 日目から 85 日目には最高値に達したとみられ，8 日目に 16.7%［両側 95%信頼区間：9.2%，26.8%］であったのに対し，85 日目では 81.1%［両側 95%信頼区間：70.3%，89.3%］であった．

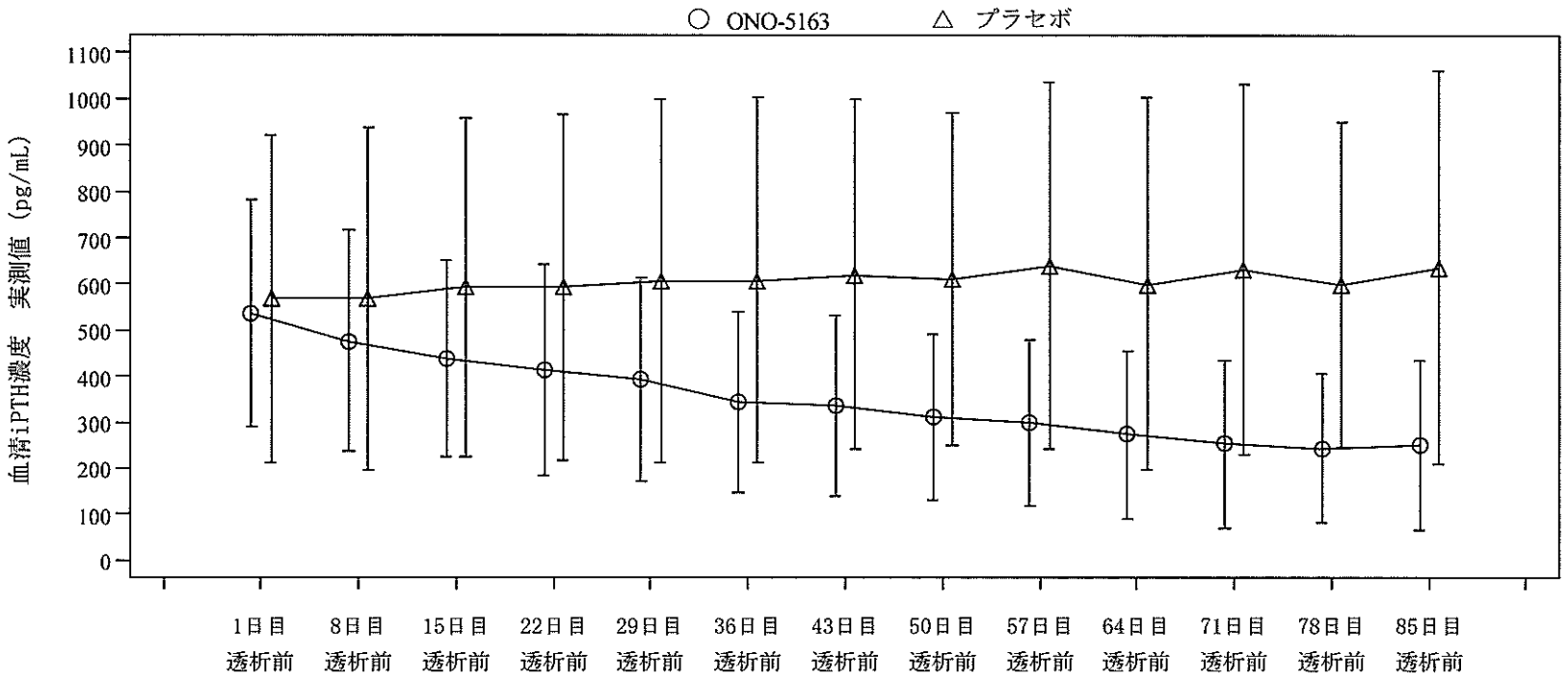
(4) 有効性評価項目の経時変化

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P について，投与群ごとに各時点における実測値の平均値±標準偏差の経時推移図を図 2.7.6.6-2～図 2.7.6.6-5 に示した．

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P の実測値，変化量及び変化率の経時推移には，プラセボ群ではほとんど変化が認められなかったのに対して，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

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）

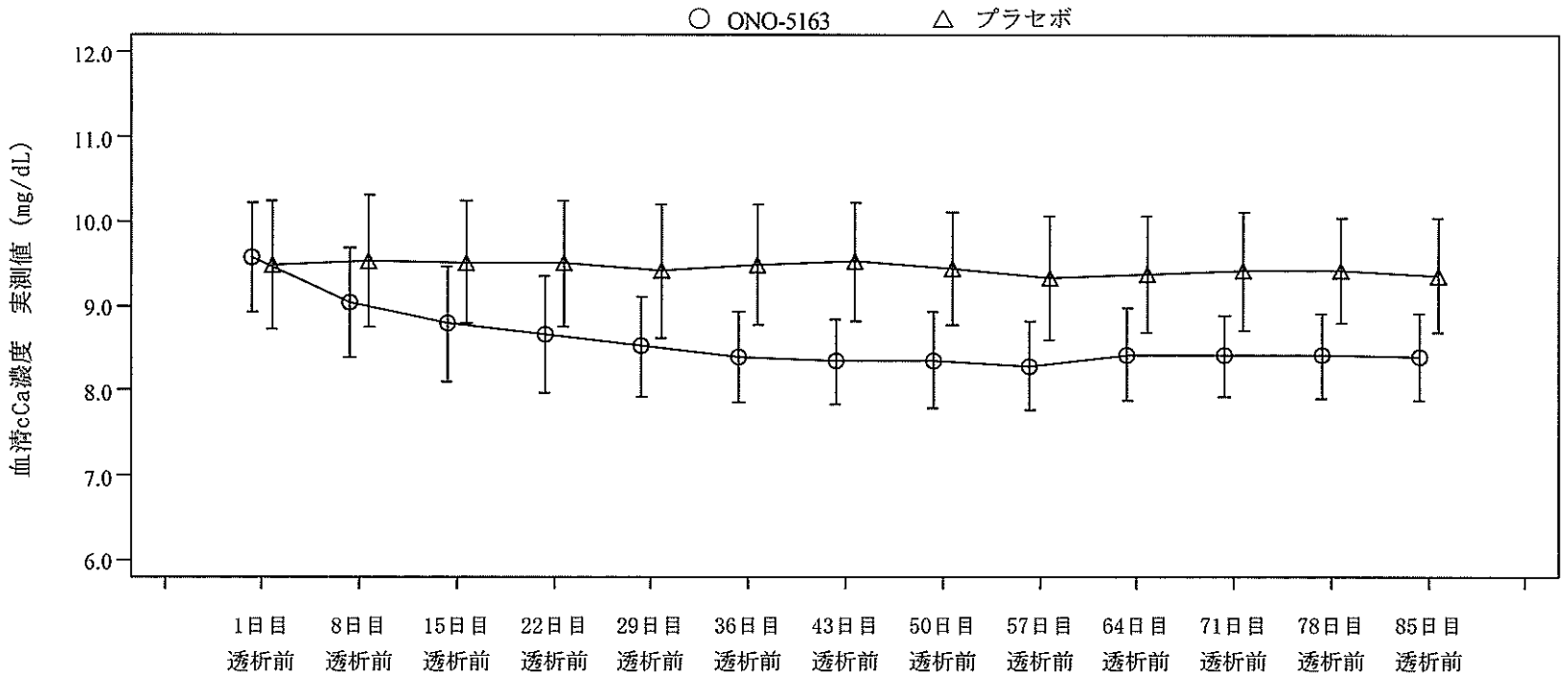
解析対象集団：FAS



iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-1］

図 2.7.6.6-3　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）

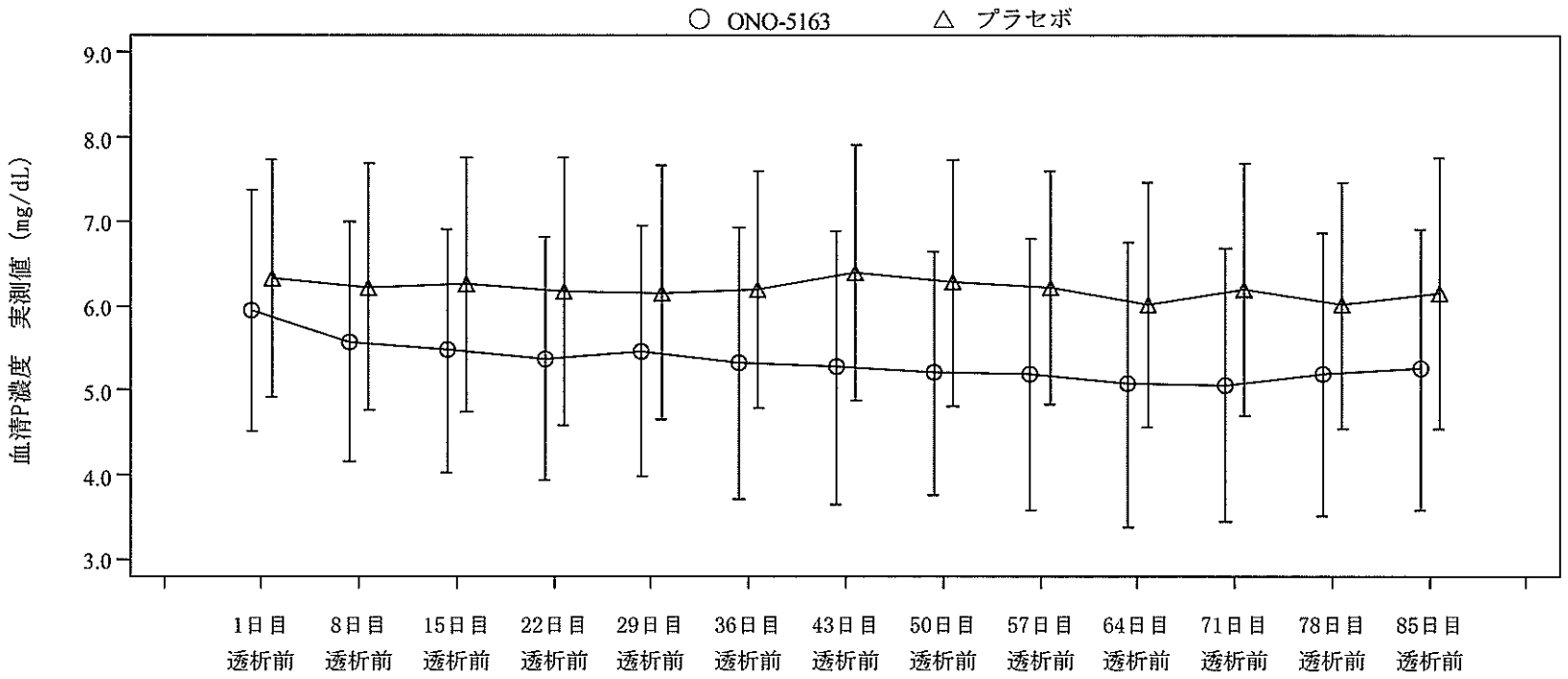
解析対象集団：FAS



cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-2］

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）

解析対象集団：FAS

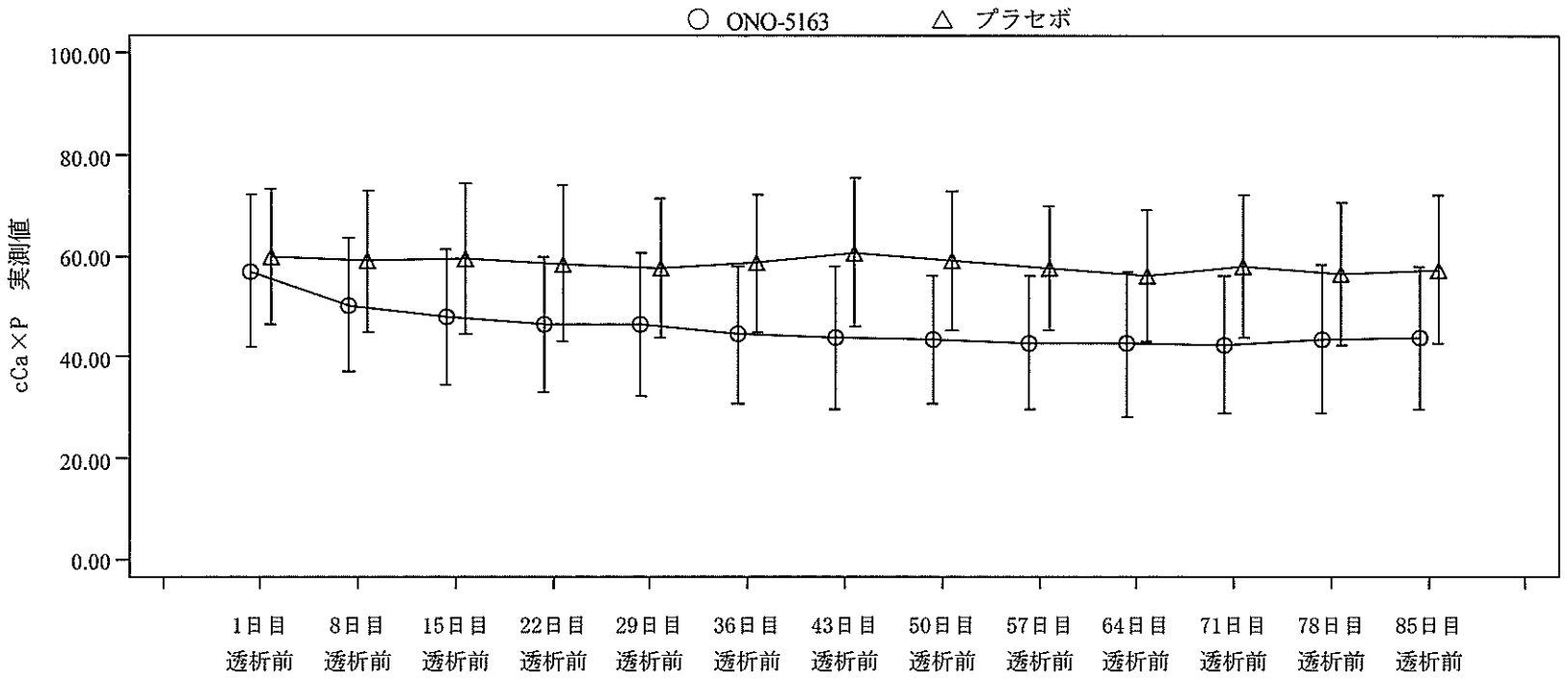


P：リン

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

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）

解析対象集団：FAS



cCa：補正カルシウム，P：リン
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.2-4］

3) 探索的評価項目

(1) 血清 wPTH 濃度，iFGF-23（対数変換値），BAP，TRACP-5b 及び 1α,25-ジヒドロキシビタミン D の経時変化

血清 wPTH 濃度，iFGF-23（対数変換値）及び TRACP-5b の実測値及び変化率の経時推移には，プラセボ群ではほとんど変化が認められなかったのに対して，ONO-5163 群ではベースラインからの低下が認められた．

BAP は，ベースラインと比較していずれの投与群でもほとんど変化は認められなかった．

1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値及び変化率の経時推移には，ベースラインと比較していずれの投与群でもほとんど変化が認められなかった．

2.7.6.6.4 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 18.0J を用いて読み替えた．有害事象（重篤な有害事象を含む）の集計は，治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を，副作用として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度の詳細を表 2.7.6.6-10 に示した．

有害事象は，ONO-5163 群の 51/78 名（65.4%）及びプラセボ群の 56/77 名（72.7%）に認められたが，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定：p=0.3229）．このうち副作用は，ONO-5163 群の 15/78 名（19.2%）及びプラセボ群の 3/77 名（3.9%）であり，プラセボ群と比較して ONO-5163 群で統計学的に有意に高かった（χ^2 検定：p=0.0029）．

有害事象及び副作用の程度は，大半の被験者で軽度であった．中等度の有害事象は ONO-5163 群の 4/78 名（5.1%）及びプラセボ群の 5/77 名（6.5%）に認められた．このうち中等度の副作用は各投与群 1 名（いずれも 1.3%）であった．高度の有害事象は ONO-5163 群の 1/78 名（1.3%）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された．

治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに，死亡は認められなかった．また，重篤な有害事象は，ONO-5163 群の 2/78 名（2.6%）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

その他に，重篤な有害事象が 3 名に認められた．これらの事象は，治験薬最終投与翌透析日以降に重篤と判断された．1 名（プラセボ群）は合併症の悪化により死亡し，他の 2 名（いずれも ONO-5163 群）は入院又は入院期間の延長を必要とした．いずれの事象も，治験薬との因果関係は否定された．

投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 2/78 名（2.6%）に認められ，このうち 1/78 名（1.3%）は副作用であった．

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）
解析対象集団：SAF

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

因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.1-1］

(2)　有害事象の分析

a)　比較的よく見られた有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.6-11 に示した．

発現頻度が最も高かった有害事象は，両投与群ともに鼻咽頭炎であり，ONO-5163 群の 16/78 名（20.5%）及びプラセボ群の 15/77 名（19.5%）に発現した．次いで発現頻度の高かった有害事象は，ONO-5163 群では嘔吐 4/78 名（5.1%）であり，プラセボ群では嘔吐は認められなかった．

発現率が 2%以上（2 名以上に発現）の副作用は，ONO-5163 群では，嘔吐 3/78 名（3.8%），補正カルシウム減少 3/78 名（3.8%）及び血中カルシウム減少 2/78 名（2.6%）であった．プラセボ群では，これらの副作用は認められなかった．

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）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
全体	51 (65.4)	56 (72.7)	15 (19.2)	3 (3.9)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1 (1.3)		
出血性貧血	1 (1.3)	1 (1.3)		
出血性素因		1 (1.3)		
心臓障害	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	
狭心症	1 (1.3)			
大動脈弁狭窄		1 (1.3)		
心房細動	1 (1.3)		1 (1.3)	
心室性期外収縮	1 (1.3)			
耳および迷路障害	2 (2.6)			
感音性難聴	1 (1.3)			
回転性めまい	1 (1.3)			
眼障害	3 (3.8)	3 (3.9)		
結膜出血		1 (1.3)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.6)	1 (1.3)		
複視		1 (1.3)		
眼出血	1 (1.3)			
胃腸障害	15 (19.2)	12 (15.6)	6 (7.7)	1 (1.3)
腹部膨満		2 (2.6)		
上腹部痛	1 (1.3)	1 (1.3)		

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

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）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
口唇炎	1 (1.3)			
便秘	2 (2.6)	2 (2.6)		
齲歯		1 (1.3)		
下痢	3 (3.8)	2 (2.6)		
十二指腸潰瘍		1 (1.3)		
十二指腸炎		1 (1.3)		
腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
胃炎	1 (1.3)			
びらん性胃炎		1 (1.3)		
歯肉痛	1 (1.3)			
歯肉腫脹	1 (1.3)			
痔核		1 (1.3)		
悪心	3 (3.8)		1 (1.3)	
直腸ポリープ		1 (1.3)		
口内炎	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
嘔吐	4 (5.1)		3 (3.8)	
肛門脱		1 (1.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	3 (3.9)		
不快感	1 (1.3)			
腫瘤		1 (1.3)		

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

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
疼痛		1 (1.3)		
発熱		2 (2.6)		
血管穿刺部位炎症	1 (1.3)			
免疫系障害		1 (1.3)		
季節性アレルギー		1 (1.3)		
感染症および寄生虫症	24 (30.8)	24 (31.2)		
気管支炎	2 (2.6)	2 (2.6)		
結膜炎		1 (1.3)		
膀胱炎	1 (1.3)			
憩室炎	1 (1.3)			
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.9)		
歯肉炎		2 (2.6)		
インフルエンザ	3 (3.8)	2 (2.6)		
鼻咽頭炎	16 (20.5)	15 (19.5)		
歯周炎		1 (1.3)		
皮膚感染	1 (1.3)			
扁桃炎		1 (1.3)		
眼瞼毛包炎		1 (1.3)		
腎嚢胞感染	1 (1.3)			
口腔ヘルペス		1 (1.3)		

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

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
傷害、中毒および処置合併症	7 (9.0)	16 (20.8)		
凍瘡		1 (1.3)		
足骨折		1 (1.3)		
裂傷		1 (1.3)		
靭帯捻挫	1 (1.3)	1 (1.3)		
筋断裂		1 (1.3)		
擦過傷	1 (1.3)			
挫傷		5 (6.5)		
創傷		1 (1.3)		
熱傷		1 (1.3)		
シャント狭窄		2 (2.6)		
処置による低血圧	3 (3.8)	1 (1.3)		
歯牙破折		1 (1.3)		
処置後炎症	1 (1.3)			
処置による疼痛	1 (1.3)			
臨床検査	7 (9.0)	2 (2.6)	5 (6.4)	
血中カルシウム減少	3 (3.8)		2 (2.6)	
血中カリウム増加		1 (1.3)		
血圧低下		1 (1.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)			

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

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
補正カルシウム減少	3 (3.8)		3 (3.8)	
代謝および栄養障害	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (2.6)	
耐糖能障害		1 (1.3)		
高カリウム血症	1 (1.3)			
高リン酸塩血症		1 (1.3)		
低カルシウム血症	1 (1.3)		1 (1.3)	
食欲減退	1 (1.3)		1 (1.3)	
筋骨格系および結合組織障害	11 (14.1)	9 (11.7)	2 (2.6)	1 (1.3)
関節痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
背部痛	1 (1.3)	2 (2.6)		
尾骨痛	1 (1.3)			
側腹部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
筋痙縮	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	
筋力低下		1 (1.3)		1 (1.3)
筋肉痛	2 (2.6)	1 (1.3)		
頚部痛	2 (2.6)			
四肢痛	1 (1.3)	1 (1.3)		
神経系障害	3 (3.8)	6 (7.8)		
脳梗塞	1 (1.3)			
浮動性めまい		1 (1.3)		

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

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	78	77	78	77
頭痛	2 (2.6)	3 (3.9)		
感覚鈍麻		1 (1.3)		
振戦		1 (1.3)		
精神障害	2 (2.6)	1 (1.3)		
不安	1 (1.3)	1 (1.3)		
不眠症	1 (1.3)			
腎および尿路障害		1 (1.3)		
腎性高血圧		1 (1.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.8)	6 (7.8)		
喘息		1 (1.3)		
咳嗽	1 (1.3)	2 (2.6)		
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)			
上気道の炎症	1 (1.3)	3 (3.9)		
皮膚および皮下組織障害	7 (9.0)	7 (9.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
水疱	1 (1.3)			
皮膚炎		1 (1.3)		
接触性皮膚炎	1 (1.3)			
湿疹	1 (1.3)			
メラノーシス		1 (1.3)		
そう痒症	1 (1.3)	2 (2.6)		1 (1.3)

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

表 2.7.6.6-11 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象		副作用	
		ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	N	78	77	78	77
発疹		2 (2.6)		1 (1.3)	
皮膚剥脱		1 (1.3)	1 (1.3)		
蕁麻疹			1 (1.3)		
全身性そう痒症			1 (1.3)		
血管障害		3 (3.8)	3 (3.9)		
血腫		1 (1.3)			
高血圧		2 (2.6)			
低血圧			2 (2.6)		
内出血			1 (1.3)		

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-10］

b） 特定の有害事象及び副作用

既存の Ca 受容体（CaSR）作動薬で認められ，特定の有害事象及び副作用として注目した，上部消化管障害，下部消化管障害，症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.6-12 に示した．

上部消化管障害に関する有害事象は ONO-5163 群の 9/78 名（11.5%）及びプラセボ群の 6/77 名（7.8%）に，下部消化管障害に関する有害事象は ONO-5163 群の 7/78 名（9.0%）及びプラセボ群の 12/77 名（15.6%）に，症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある有害事象は ONO-5163 群の 8/78 名（10.3%）及びプラセボ群の 5/77 名（6.5%）に認められた．上部消化管障害に関する副作用は ONO-5163 群の 5/78 名（6.4%）に，下部消化管障害に関する副作用は ONO-5163 群の 1/78 名（1.3%）に，症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある副作用は ONO-5163 群の 6/78 名（7.7%）に認められたが，プラセボ群ではいずれの特定の副作用も認められなかった．これら特定の有害事象に重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.6-12　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
上部消化管障害	9 (11.5)	6 (7.8)	5 (6.4)	
腹部膨満		2 (2.6)		
上腹部痛	1 (1.3)	1 (1.3)		
十二指腸潰瘍		1 (1.3)		
十二指腸炎		1 (1.3)		
胃炎	1 (1.3)			
びらん性胃炎		1 (1.3)		
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.9)		
悪心	3 (3.8)		1 (1.3)	
嘔吐	4 (5.1)		3 (3.8)	
食欲減退	1 (1.3)		1 (1.3)	
下部消化管障害	7 (9.0)	12 (15.6)	1 (1.3)	
腹部膨満		2 (2.6)		
便秘	2 (2.6)	2 (2.6)		
下痢	3 (3.8)	2 (2.6)		
憩室炎	1 (1.3)			
腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
胃腸炎	1 (1.3)	3 (3.9)		
痔核		1 (1.3)		
腫瘤		1 (1.3)		

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-2］

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）（続き）

解析対象集団：SAF

項目	有害事象		副作用	
	ONO-5163	プラセボ	ONO-5163	プラセボ
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	78	77	78	77
直腸ポリープ		1 (1.3)		
肛門脱		1 (1.3)		
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象	8 (10.3)	5 (6.5)	6 (7.7)	
血中カルシウム減少	3 (3.8)		2 (2.6)	
血圧低下		1 (1.3)		
感覚鈍麻		1 (1.3)		
低カルシウム血症	1 (1.3)		1 (1.3)	
低血圧		2 (2.6)		
筋痙縮	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	
補正カルシウム減少	3 (3.8)		3 (3.8)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-2］

c） 有害事象及び副作用の程度別発現頻度

有害事象及び副作用の程度は，大半の被験者で軽度であった．中等度の有害事象は ONO-5163 群の 4/78 名（5.1%）及びプラセボ群の 5/77 名（6.5%）に認められ，このうち中等度の副作用は各投与群 1 名（各 1.3%）で，ONO-5163 群の補正カルシウム減少及びプラセボ群の筋力低下であった．高度の有害事象は ONO-5163 群の 1/78 名（1.3%）に認められた脳梗塞であり，治験薬との因果関係は否定された．

d） 有害事象及び副作用の時期別発現頻度

有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に，ONO-5163 の曝露期間に伴う上昇傾向は認められなかった．

e） 有害事象及び副作用の発現時投与量別発現頻度

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

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

いずれの投与群でも，治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに，死亡は認められなかった．

なお，プラセボ群の 1 名は，治験薬最終投与の 7 日後に合併症（大動脈弁狭窄症）の悪化により死亡した．治験薬との因果関係は否定された．

(2) その他の重篤な有害事象

治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに発現した重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.6-13 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 2.7.6.6-14 に示した．

重篤な有害事象は，ONO-5163 群の 2/78 名（2.6%）に認められ，その内訳は，脳梗塞 1/78 名（1.3%）及び血腫 1/78 名（1.3%）であった．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．

その他に，重篤な有害事象が 3 名に認められた．これらの事象は，治験薬最終投与翌透析日以降に重篤と判断された．1 名（プラセボ群）は合併症（大動脈弁狭窄症）の悪化により死亡し，他の 2 名（いずれも ONO-5163 群）は入院又は入院期間の延長を必要とした（1 名は出血性貧血，もう 1 名は腎嚢胞感染）．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．

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）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.6-14　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

表 2.7.6.6-14　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

(3) 他の重要な有害事象

本治験では，投与中止の原因となった有害事象，休薬・減量の原因となった有害事象，過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象に注目した．

a) 投与中止の原因となった有害事象及び副作用

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.6-15 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.6.6-16 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 2/78 名［2.6%；脳梗塞及び発疹が各 1.3%（各 1/78 名）］に認められ，このうち 1/78 名（1.3%）は副作用（発疹）であった．

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）

解析対象集団：SAF

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

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

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

表 2.7.6.6-16　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

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

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

*2: 事象名：MedDRA/J ver 18.0

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

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

b) 休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用

休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.6-17 に示した.

休薬・減量の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 7/78 名（9.0%）及びプラセボ群の 3/77 名（3.9%）に認められた. 2 名以上に認められた休薬・減量の原因となった有害事象は, ONO-5163 群では補正カルシウム減少 2/78 名（2.6%）であり, プラセボ群では認められなかった. ONO-5163 群に発現した補正カルシウム減少（2 名）は副作用と判断された.

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）

解析対象集団：SAF

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-3］

c) 過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用

ONO-5163 群での抗 ONO-5163 抗体の発現状況別に，過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.6-18 に示した．

過敏症に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者 11/76 名（14.5%），治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%）に認められ，infusion reaction に分類された有害事象は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者 10/76 名（13.2%），治験薬投与開始前から陽性の被験者 1/1 名（100.0%）に認められた．過敏症及び infusion reaction に分類された副作用は，抗 ONO-5163 抗体陰性の被験者 1 名（1.3%）に発現した口内炎，及び治験薬投与開始前から陽性の被験者 1 名（100.0%）に発現した発疹であった．

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）
解析対象集団：SAF

項目		有害事象			副作用		
		陰性	治験薬投与開始前から陽性	治験薬投与開始後に陽性	陰性	治験薬投与開始前から陽性	治験薬投与開始後に陽性
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	76	1	0	76	1	0
過敏症		11 (14.5)	1 (100.0)		1 (1.3)	1 (100.0)	
水疱		1 (1.3)					
アレルギー性結膜炎		2 (2.6)					
接触性皮膚炎		1 (1.3)					
湿疹		1 (1.3)					
歯肉腫脹		1 (1.3)					
そう痒症		1 (1.3)					
発疹		1 (1.3)	1 (100.0)			1 (100.0)	

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

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

表 2.7.6.6-18　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）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目	有害事象			副作用		
	陰性	治験薬投与開始前から陽性	治験薬投与開始後に陽性	陰性	治験薬投与開始前から陽性	治験薬投与開始後に陽性
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	76	1	0	76	1	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)					
皮膚剥脱	1 (1.3)					
口内炎	2 (2.6)			1 (1.3)		
infusion reaction	10 (13.2)	1 (100.0)			1 (100.0)	
関節痛	2 (2.6)					
高血圧	2 (2.6)					
筋肉痛	2 (2.6)					
そう痒症	1 (1.3)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.6.6-18　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）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目		有害事象			副作用		
		陰性	治験薬投与開始前から陽性	治験薬投与開始後に陽性	陰性	治験薬投与開始前から陽性	治験薬投与開始後に陽性
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	76	1	0	76	1	0
発疹		1 (1.3)	1 (100.0)			1 (100.0)	
処置による低血圧		3 (3.9)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

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

3) 臨床検査値

2名以上に認められたMedDRA SOCの臨床検査に分類される有害事象は，ONO-5163群で血中カルシウム減少及び補正カルシウム減少が各3.8%（3/78名）であり，プラセボ群では認められなかった．ONO-5163群の補正カルシウム減少3.8%（3/78名）及び血中カルシウム減少2.6%（2/78名）は副作用と判断された．

SAFを対象とした，血清cCa濃度における層別の被験者割合を表2.7.6.6-19に示した．

血清cCa濃度が7.0 mg/dL未満の被験者は，両投与群ともにおらず，血清cCa濃度が7.5及び8.4 mg/dL未満の被験者は，ONO-5163群の78名のうち，それぞれ14名（17.9%）及び68名（87.2%）であり，プラセボ群の77名のうち，それぞれ0名（0.0%）及び11名（14.3%）であった．

有害事象と判断されなかった基準範囲を逸脱した臨床検査値について，異常変動はなく，生理的変動の範囲内であり，安全性上問題となるものではないと判断された．

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）
解析対象集団：SAF

項目 分類	ONO-5163 n / N (%)	プラセボ n / N (%)
血清cCa濃度（mg/dL）		
<7.0	0 / 78 (0.0)	0 / 77 (0.0)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]		
治験薬の減量[a)]		
治験薬の休薬[a)]		
<7.5	14 / 78 (17.9)	0 / 77 (0.0)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	13 / 14 (92.9)	
治験薬の減量[a)]	2 / 14 (14.3)	
治験薬の休薬[a)]	13 / 14 (92.9)	
<8.0	46 / 78 (59.0)	4 / 77 (5.2)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	36 / 46 (78.3)	2 / 4 (50.0)
治験薬の減量[a)]	10 / 46 (21.7)	0 / 4 (0.0)
治験薬の休薬[a)]	14 / 46 (30.4)	0 / 4 (0.0)
<8.4	68 / 78 (87.2)	11 / 77 (14.3)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	45 / 68 (66.2)	3 / 11 (27.3)
治験薬の減量[a)]	12 / 68 (17.6)	0 / 11 (0.0)
治験薬の休薬[a)]	14 / 68 (20.6)	0 / 11 (0.0)

a) 各層に該当する被験者を対象とする．

cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.4-3］

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1)　バイタルサイン

各時点におけるベースラインからのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の平均変化量は両投与群ともに小さく，一定の変動傾向は認められなかった．

(2)　体重

85 日目透析後におけるベースラインからの体重の平均変化量は両投与群ともに小さく，一定の変動傾向は認められなかった．また，すべての被験者で臨床的に意味のある異常変動は認められなかった．

(3)　心電図

12 誘導心電図の QT 間隔，QTcB，QTcF の分布を表 2.7.6.6-20 に示した．

a)　QTcB 及び QTcF の実測値及び変化量

治験薬投与開始 29，57 及び 85 日目透析前の QTcB について，実測値が 500 ms 超の被験者は，ONO-5163 群でそれぞれ 2/69 名（2.9%），2/64 名（3.1%）及び 2/70 名（2.9%），プラセボ群で 2/69 名（2.9%），2/63 名（3.2%）及び 1/62 名（1.6%）と，両投与群に大きな違いはなかった．変化量が 60 ms 超であった被験者は両投与群ともに認められなかった．

治験薬投与開始 29，57 及び 85 日目透析前の QTcF について，実測値が 500 ms 超の被験者又は変化量が 60 ms 超の被験者のいずれも，両投与群ともに認められなかった．

ONO-5163 群及びプラセボ群で 30 ms 超の QTcB 又は QTcF の延長が認められたが，有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった．

表 2.7.6.6-20 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
QT間隔（ms）				
透析前				
実測値	1日目透析前	<=450	65 (95.6)	68 (98.6)
		>450 - 480	3 (4.4)	1 (1.4)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	68	69
	29日目透析前	<=450	63 (91.3)	68 (98.6)
		>450 - 480	6 (8.7)	1 (1.4)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	69	69
	57日目透析前	<=450	55 (85.9)	62 (98.4)
		>450 - 480	8 (12.5)	1 (1.6)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	1 (1.6)	0 (0.0)
		対象者数	64	63
	85日目透析前	<=450	63 (90.0)	61 (98.4)
		>450 - 480	6 (8.6)	1 (1.6)
		>480 - 500	1 (1.4)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	70	62
変化量	29日目透析前	<=30	53 (82.8)	65 (98.5)
		>30 - 60	11 (17.2)	1 (1.5)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	64	66

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.7-3］

表 2.7.6.6-20 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
QT間隔（ms）				
透析前				
変化量	57日目透析前	<=30	45 (73.8)	59 (93.7)
		>30 - 60	15 (24.6)	4 (6.3)
		>60	1 (1.6)	0 (0.0)
		対象者数	61	63
	85日目透析前	<=30	57 (87.7)	60 (98.4)
		>30 - 60	8 (12.3)	1 (1.6)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	65	61
透析後				
実測値	スクリーニング	<=450	63 (94.0)	62 (95.4)
		>450 - 480	3 (4.5)	1 (1.5)
		>480 - 500	1 (1.5)	1 (1.5)
		>500	0 (0.0)	1 (1.5)
		対象者数	67	65
	57日目透析後	<=450	58 (87.9)	52 (92.9)
		>450 - 480	6 (9.1)	4 (7.1)
		>480 - 500	2 (3.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	66	56
変化量	57日目透析後	<=30	57 (90.5)	53 (98.1)
		>30 - 60	6 (9.5)	1 (1.9)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	63	54
QTcB（ms）				
透析前				
実測値	1日目透析前	<=450	46 (67.6)	47 (68.1)
		>450 - 480	17 (25.0)	20 (29.0)
		>480 - 500	5 (7.4)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	2 (2.9)
		対象者数	68	69

表 2.7.6.6-20 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n (%)	プラセボ n (%)
QTcB（ms）				
透析前				
実測値	29日目透析前	<=450	35 (50.7)	45 (65.2)
		>450 - 480	25 (36.2)	19 (27.5)
		>480 - 500	7 (10.1)	3 (4.3)
		>500	2 (2.9)	2 (2.9)
		対象者数	69	69
	57日目透析前	<=450	29 (45.3)	47 (74.6)
		>450 - 480	26 (40.6)	13 (20.6)
		>480 - 500	7 (10.9)	1 (1.6)
		>500	2 (3.1)	2 (3.2)
		対象者数	64	63
	85日目透析前	<=450	33 (47.1)	40 (64.5)
		>450 - 480	31 (44.3)	19 (30.6)
		>480 - 500	4 (5.7)	2 (3.2)
		>500	2 (2.9)	1 (1.6)
		対象者数	70	62
変化量	29日目透析前	<=30	59 (92.2)	66 (100.0)
		>30 - 60	5 (7.8)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	64	66
	57日目透析前	<=30	51 (83.6)	63 (100.0)
		>30 - 60	10 (16.4)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	61	63
	85日目透析前	<=30	60 (92.3)	59 (96.7)
		>30 - 60	5 (7.7)	2 (3.3)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	65	61

表 2.7.6.6-20 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
QTcB（ms）				
透析後				
実測値	スクリーニング	<=450	38 (56.7)	29 (44.6)
		>450 - 480	23 (34.3)	27 (41.5)
		>480 - 500	6 (9.0)	6 (9.2)
		>500	0 (0.0)	3 (4.6)
		対象者数	67	65
	57日目透析後	<=450	38 (57.6)	27 (48.2)
		>450 - 480	22 (33.3)	23 (41.1)
		>480 - 500	6 (9.1)	4 (7.1)
		>500	0 (0.0)	2 (3.6)
		対象者数	66	56
変化量	57日目透析後	<=30	62 (98.4)	54 (100.0)
		>30 - 60	1 (1.6)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	63	54
QTcF（ms）				
透析前				
実測値	1日目透析前	<=450	57 (83.8)	63 (91.3)
		>450 - 480	11 (16.2)	6 (8.7)
		>480 - 500	0 (0.0)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	68	69
	29日目透析前	<=450	52 (75.4)	60 (87.0)
		>450 - 480	16 (23.2)	8 (11.6)
		>480 - 500	1 (1.4)	1 (1.4)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	69	69

表 2.7.6.6-20 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
QTcF（ms）				
透析前				
実測値	57日目透析前	<=450	46 (71.9)	58 (92.1)
		>450 - 480	15 (23.4)	4 (6.3)
		>480 - 500	3 (4.7)	1 (1.6)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	64	63
	85日目透析前	<=450	52 (74.3)	55 (88.7)
		>450 - 480	17 (24.3)	7 (11.3)
		>480 - 500	1 (1.4)	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	70	62
変化量	29日目透析前	<=30	59 (92.2)	66 (100.0)
		>30 - 60	5 (7.8)	0 (0.0)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	64	66
	57日目透析前	<=30	53 (86.9)	62 (98.4)
		>30 - 60	8 (13.1)	1 (1.6)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	61	63
	85日目透析前	<=30	60 (92.3)	58 (95.1)
		>30 - 60	5 (7.7)	3 (4.9)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	65	61
透析後				
実測値	スクリーニング	<=450	57 (85.1)	51 (78.5)
		>450 - 480	9 (13.4)	12 (18.5)
		>480 - 500	1 (1.5)	2 (3.1)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	67	65

表 2.7.6.6-20 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）	プラセボ n （%）
QTcF（ms）				
透析後				
実測値	57日目透析後	<=450	52 (78.8)	49 (87.5)
		>450 - 480	14 (21.2)	6 (10.7)
		>480 - 500	0 (0.0)	1 (1.8)
		>500	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	66	56
変化量	57日目透析後	<=30	61 (96.8)	53 (98.1)
		>30 - 60	2 (3.2)	1 (1.9)
		>60	0 (0.0)	0 (0.0)
		対象者数	63	54

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.7-3］

b） QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連

ONO-5163 群及びプラセボ群の QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連について検討した結果，いずれの投与群でも透析前の QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度には弱い逆相関関係が示され，血清 Ca 濃度の低下に起因し，QTcB 又は QTcF の延長が認められたものと考えられた．一方，透析後の QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度との相関関係は認められなかった．

（4） 抗 ONO-5163 抗体

SAF を対象として，ONO-5163 群での抗 ONO-5163 抗体の発現の頻度分布を表 2.7.6.6-21 に示した．なお，SAF の ONO-5163 群の 78 名中 1 名は治験薬投与後の検査が実施されなかったため，集計から除外した．プラセボ群については，抗 ONO-5163 抗体の発現頻度を評価しなかった．

ONO-5163 群の 77 名のうち 1 名（1.3%）は，抗 ONO-5163 抗体が治験薬投与開始前から陽性であり，発疹が認められた（表 2.7.6.6-18）．治験薬投与開始前に陰性であった 76 名で治験薬投与開始後に陽性となった被験者はいなかった．

表 2.7.6.6-21　抗 ONO-5163 抗体の発現の頻度分布（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-5163 n / N　(%)	プラセボ n / N　(%)
抗ONO-5163抗体		
陰性	76 / 77 (98.7)	-
治験薬投与開始前から陽性	1 / 77 (　1.3)	-
治験薬投与開始後に陽性	0 / 77 (　0.0)	-

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.8-1］

2.7.6.6.5　　結論

有効性の主要評価項目を治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合として，ONO-5163 群のプラセボ群に対する優越性が検証された．また，既存の CaSR 作動薬で認められる低カルシウム血症及び悪心や嘔吐などの消化器症状について，本治験では臨床上特に大きな問題となる事象は認められなかった．以上の結果から，本試験で用いた用法（5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度 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する）及び投与方法（透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与する）は，有効かつ安全であり，血液透析下の SHPT に対する本剤の有用性が確認された．

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）

本治験の総括報告書（初版，20■ 年 ■月 ■ 日）では，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■ 年 ■ 月 ■ 日）が作成された．本項は，総括報告書 初版及び総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum に基づき作成した．

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（20120330 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	20120330
治験実施施設	1 カ国（米国）／計 11 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■ 年 ■ 月 ■ 日 （最後の被験者の後観察期完了日）：20■ 年 ■ 月 ■ 日
開発フェーズ	前期第Ⅱ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，血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度に対する AMG 416（KAI-4169，ONO-5163，以下 ONO-5163）週 3 回静脈内投与の影響をプラセボと比較検討する． 副次目的： ・血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 週 3 回静脈内投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する． ・血液透析下の SHPT 患者を対象に，補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度，血清リン（P）濃度及び cCa×P に対する ONO-5163 週 3 回静脈内投与の影響をプラセボと比較検討する． ・血液透析下の SHPT 患者を対象に ONO-5163 を単回及び反復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）］を測定する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
治験方法	本治験は，血液透析下の SHPT 患者を対象に，ONO-5163 反復投与の有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．コホート 1 では治験薬を 2 週間投与し，薬物動態／薬力学サンプリングを実施することとした．コホート 2 及び 3 では，有効性及び安全性を検討するために，治験薬を 4 週間投与した． コホート 1 では 10 名の被験者を ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれかに 3：2 の比で無作為割付けすることとした．コホート 2 及び 3 では各 20 名の被験者を ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けすることとし，前コホートの投与後 2 週間のデータの安全性評価に基づき被験者数を増加できることとした．すべてのコホートの無作為化は，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（600 pg/mL 未満，600 pg/mL 以上）により層別した．治験薬を週 3 回，2 週間（コホート 1）又は 4 週間（コホート 2 及び 3）投与した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（20120330 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	コホート 1 の用量は 5 mg とし，前コホートの安全性評価後に次コホートでの用量を 10 及び 20 mg の順に増加させることとした．リスク及び薬物毒性の程度を制限するために，安全性及び有効性の両方の基準からなる増量中止基準を設定した． 治験薬投与終了後に，コホート 1 では約 4 週間（治験薬投与 14～41 日目），コホート 2 及び 3 では約 5 週間（治験薬投与 28～55 日目）の後観察期を設定し，安全性，忍容性，抗 ONO-5163 抗体，薬物動態及び有効性を評価した． 2 週間又は 4 週間の治療期を通して，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を透析前に測定した．治験担当医師は，治験薬の休薬基準への該当の有無，又はカルシウム補助剤による治療の要否を決定するために，透析前の血清カルシウム（Ca）濃度及び被験者の症状をモニターした．休薬を含む安全性モニタリングのための血清 cCa 濃度は，治験実施施設で測定した（特定の評価時点に採取した血清検体は中央測定も実施したが，重複した測定結果の混同を避けるため，治験担当医師に対して血清 cCa 濃度の中央測定値を盲検化した）． 後観察期にも，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を測定した．その他の検体採取については，薬物動態解析用の血漿検体を治療期及び後観察期間中の特定の評価時点の血液透析前に採取し，抗 ONO-5163 抗体解析用の血清検体を特定の評価時点に採取した． 血液透析療法は，標準治療に従って実施した．治験期間中，SHPT 関連の併用薬（例えば，リン吸着剤，活性型ビタミン D 製剤，活性型ビタミン D 類似体及びカルシウム補助剤）の用法・用量を変更せず，SHPT を管理するための血清 iPTH 濃度の定期的モニタリングを休止した．治験期間中は，治験担当医師及び治験実施施設の職員に対して血清 iPTH 濃度の結果を盲検化した．カルシウム補助剤の用量及び透析液 Ca 濃度については，臨床上問題となる低カルシウム血症又は高カルシウム血症を管理する（例えば，基準値範囲を超える血清 Ca 濃度を正常化する）目的でのみ，調整可とした．
被験者数	計画時：70 名 コホート 1：10 名（3：2 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群に無作為割付け） コホート 2 及び 3：各 20 名（1：1 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群に無作為割付け），コホート 3（コホート 3 の用量で良好な忍容性が認められない場合はコホート 2）の被験者数は 40 名に拡大する場合があることとした． 解析時：87 名 コホート 1：12 名（ONO-5163 群 7 名，プラセボ群 5 名） コホート 2：42 名（ONO-5163 群 21 名，プラセボ群 21 名） コホート 3：33 名（ONO-5163 群 17 名，プラセボ群 16 名）
対象	血液透析下の SHPT 患者
主な選択基準	スクリーニング検査時の年齢が 18 歳以上の男女で，スクリーニング検査の 6 カ月以上前から週 3 回の維持血液透析を受けており，スクリーニング検査 1 カ月以内の標準化透析量（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（中央測定値）が 350 pg/mL 以上，血清 cCa 濃度（施設測定値）が 9.0 mg/dL 以上，ヘモグロビン値が 9.0 mg/dL 以上の患者とした．
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，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，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．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（20120330 試験）（続き 2）

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，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]. ONO-5163 は，5 mg（コホート 1 及び 3）又は 10 mg（コホート 2）の用量で，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急速静脈内投与した（当初，コホート 3 では ONO-5163 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「投与後 2 週間の透析前の血清 iPTH 濃度が 30%以上低下した患者の割合が ONO-5163 群で 50%超，かつプラセボ群より 20%以上高い」に該当したことから，安全性評価委員会の推奨を受け，5 mg の 4 週間投与が実施された）. ロット番号：[redacted]
対照薬 用量，投与方法及び ロット番号	プラセボ：1 バイアル中に[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]. プラセボは，ONO-5163 の各用量に対応する容量とし，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 8 週間以内のスクリーニング期，治験薬の週 3 回，2 週間投与（コホート 1）又は 4 週間投与（コホート 2 及び 3）を行う治療期，約 4 週間（治験薬投与 14～41 日目，コホート 1）又は約 5 週間（治験薬投与 28～55 日目，コホート 2 及び 3）の後観察期から構成された．コホート 1 及び 2 では，投与開始後 2 週間に，安全性評価及び増量中止基準への抵触の有無の確認を実施した．治験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した.
前治療及び併用療法	シナカルセト塩酸塩を使用していた被験者は，治験薬投与の 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. 治験期間中，治験実施計画書のガイダンスに従っている場合には，カルシウム補助剤，リン吸着剤，活性型ビタミン D 製剤，活性型ビタミン D 類似体及びビタミン D 補助剤の併用を可とした. 治験期間中，臨床上問題となる低カルシウム血症又は高カルシウム血症を治療するための透析液 Ca 濃度の調整を可とした.
評価基準	有効性の主要評価項目： ・有効性評価期（治験薬最終投与の前後各 3 日間と定義）の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率 有効性の副次評価項目： ・有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合 ・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 ・有効性評価期の血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率 ・有効性評価期の血清 P 濃度が 4.5 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下となった患者の割合 有効性の探索的評価項目： ・有効性評価期の骨型アルカリホスファターゼ（BAP）のベースラインからの変化率 ・有効性評価期の線維芽細胞成長因子 23（FGF-23）及び酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（TRAP5b）のベースラインからの変化率 安全性の評価項目は，有害事象の頻度，臨床検査（血液検査，凝固系検査，生化学検査），バイタルサイン及び心電図検査とした. その他の評価項目： ・薬物動態 a)：Cmax，透析間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast），消失半減期（T1/2）を算出した. a) 総括報告書 初版では，0 時間から最終評価時点までの AUC（AUCall），無限時間まで外挿した AUC（AUCinf），全身クリアランス（CL）及び定常状態分布容積（Vss）の結果が示されたが，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 ではこれらに代わり AUClast の結果を示した. ・抗 ONO-5163 抗体

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（20120330 試験）（続き 3）

統計的手法	有効性及び安全性の解析対象集団は，modified intent-to-treat（MITT）解析対象集団とした．MITT 解析対象集団は，無作為化され，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした．無作為化は，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（600 pg/mL 未満，600 pg/mL 以上）により層別した． 有効性の主要評価項目である「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」について，投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（600 pg/mL 未満，600 pg/mL 以上）を因子とした分散分析モデルを用いて解析した．投与群間の比較を行うため，ONO-5163 群とプラセボ群との最小二乗平均差，その標準誤差，95%信頼区間及び p 値を分散分析モデルから算出した．主要評価項目の解析について，コホート 2 及び 3 では片側検定を用い，有意水準 5%とした．有効性の検定を目的としてデザインされていないコホート 1 では，統計学的な検定を計画しなかった． 有効性の副次評価項目の「有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合」及び「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」について，これらの変化が認められた患者数及び割合をコホート別及び投与群別に示し，コホート 2 及び 3 では ONO-5163 群とプラセボ群との比較を Fisher の直接確率検定を用いて解析した． 血漿中 ONO-5163 濃度について，バリデートされた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）法を用いて血漿検体を分析した．また，追加解析として，コホート 2 の被験者から無作為に抽出した部分集団（7 名）の検体を還元処理し，血漿中総 M11（ONO-5163 の L-システイン脱離体）濃度を部分的にバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した．薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて算出した． バイオマーカーについて，探索的に解析し，記述的に要約した．ヒト血清検体中の抗 ONO-5163 抗体の有無及び濃度を，[redacted]により評価した． 安全性では，有害事象，血清 cCa 濃度，臨床検査，バイタルサイン及び心電図について解析した．また，抗 ONO-5163 抗体陽性であった被験者の頻度を一覧表に示した．

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（20120330 試験）
コホート 1：臨床検査以外

		Study Visit (Day)									
Treatments and Procedures	Screening	-2 M/T	1 W/Th (HD)	3 F/S (HD)	6 M/T (HD)	8 W/Th (HD)	10 F/S (HD)	13 M/T (HD)	14 T/W	15/ET[a] W/Th (HD)	41 M/T (HD)
Informed consent	X										
Eligibility	X										
Medical and surgical history	X										
Physical exam[b]	X		X							X	
Hemodialysis symptoms[c]	X										
Investigational product administration[d]			X	X	X	X	X	X			
Pulse and blood pressure[e]	X		X	X	X	X	X	X		X	
12-lead electrocardiogram[f]	X	X						X	X		
Adverse events[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

M = Monday; T = Tuesday; W = Wednesday; Th = Thursday; F = Friday; S = Saturday; HD = hemodialysis; ET = early termination
[a] If a treated subject withdrew before completion of dosing, the investigator was to make every effort to perform day 15 assessments as close as possible to 2 days after the last dose of investigational product.
[b] complete physical examination was performed at screening. Abbreviated physical examinations were performed on day 1 (only if day 1 occurred > 2 weeks after screening physical examination) and day 15. Height was captured once at screening; weight was recorded after dialysis.
[c] Common symptoms associated with hemodialysis were captured at screening. Any worsening of hemodialysis symptoms were to be reported as an adverse event.
[d] Investigational product was administered by intravenous (IV) injection over approximately 30 seconds into the venous line with dialysis rinse back at the end of the dialysis session.
[e] Subjects remained sitting for at least 10 minutes before measurement of predialysis pulse rate and blood pressure.
[f] Subjects remained sitting for at least 5 minutes before recoding 12-lead electrocardiograms (ECG). Screening 12-lead ECG was recorded before hemodialysis. The day -2 12-lead ECG was recorded 15 minutes after hemodialysis rinse back. After the last dose of investigational product on day 13, 12-lead ECGs were recorded at 15 minutes and between 18 and 30 hours (recorded on day 14) after dosing.
[g] Adverse events were collected from informed consent through day 41.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 7-3，Table 7-4，Table 7-5 及び Table 7-6］

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（20120330 試験）（続き 1）
コホート 1：臨床検査

Assessment	Blood Draw Time	Study Visit (Day)													
		Screening	-2 M/T	1 W/Th (HD)	2 Th/F	3 F/S (HD)	6 M/T (HD)	8 W/Th (HD)	10 F/S (HD)	13 M/T (HD)	14 T/W	15/ET[a] W/Th (HD)	20 M/T (HD)	27 M/T (HD)	41 M/T (HD)
Local Laboratory															
Pregnancy test[b]	Pre-HD	X											X		
Hematology, PT, aPTT[c]	Pre-HD	X		X				X				X			
Albumin and calcium (cCa)[d]	Pre-HD	X	X	X		X	X	X	X	X					
	SDA + 4 hr			X						X					
	SDA + 18 to 30 hr				X						X				
Central Laboratory															
Chemistry	Pre-HD	X		X				X				X			
Albumin, calcium (cCa), phosphorus, BUN, creatinine	Pre-HD					X									
	Start HD + 30 min					X						X			
BUN, creatinine	End HD - 15 min					X						X			
Albumin, calcium (cCa), phosphorus	Pre-HD		X				X		X	X			X	X	X
	SDA + 4 hr			X						X					
	SDA + 18 to 30 hr				X						X				
Phosphorus	SDA + 60, 90 min			X						X					
iPTH[e]	Pre-HD	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X
	SDA + 60, 90 min and 4 hr			X						X					
	SDA + 18 to 30 hr				X						X				

Footnotes defined on last page of this table

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（20120330 試験）（続き 2）
コホート 1：臨床検査（続き）

Assessment	Blood Draw Time	Screening	Study Visit (Day) -2 M/T	1 W/Th (HD)	2 Th/F	3 F/S (HD)	6 M/T (HD)	8 W/Th (HD)	10 F/S (HD)	13 M/T (HD)	14 T/W	15/ET[a] W/Th (HD)	20 M/T (HD)	27 M/T (HD)	41 M/T (HD)
Central Labs															
PK	Pre-HD			X		X	X	X	X	X		X	X	X	X
	Start HD + 30 min					X						X			
	End HD - 15 min					X						X			
	SDA + 10 min			X		X	X	X	X	X					
	SDA + 30, 60, 90 min and 4 hr			X						X					
	SDA + 18 to 30 hr				X						X				
25(OH) vitamin D	Pre-HD			X											
Bone alkaline phosphatase	Pre-HD			X								X			X
Anti-drug antibodies[f]	Pre-HD		X					X				X			X
Plasma for archive[g]	Pre-HD			X				X				X			X
Serum for archive[g]	Pre-HD			X				X				X			X

Page 2 of 2

M = Monday; T = Tuesday; W = Wednesday; Th = Thursday; F = Friday; S = Saturday; HD = hemodialysis; ET = early termination; cCa = albumin-corrected calcium; SDA = Study drug administration

[a] If a treated subject withdrew before completion of dosing, the investigator made every effort to obtain day 15 samples as close to 2 days after the last dose of investigational product as possible.

[b] Pregnancy tests were performed in women of child-bearing potential only within 7 days prior to start of investigational product.

[c] Blood sample for prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) were drawn prior to heparin administration for dialysis.

[d] Serum samples for albumin and calcium for screening and routine monitoring of predialysis cCa were submitted to the local laboratory. When albumin was less than 4.0 mg/dl, the calcium level was corrected according to the formula: cCa (mg/dL) = total Ca (mg/dL) + (4 – albumin (g/dL))*0.8. Corrected calcium results informed dosing/dose withholding at the next hemodialysis session.

[e] Baseline iPTH was the average of predialysis iPTH levels on day -2 and day 1.

[f] Any subjects with positive titers for antibodies to KAI-4169 may have been asked to provide additional serum samples.

[g] Archive samples were collected predialysis at selected time points and may have been analyzed for alternative PTH assays, chemistry tests, FGF-23 and/or biomarkers of bone and mineral metabolism (eg, tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP5b), 1,25-dihydroxyvitamin D).

BUN = blood urea nitrogen; FGF-23 = fibroblast growth factor 23; iPTH = intact parathyroid hormone; KAI-4169 = ONO-5163; PK = pharmacokinetics

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（20120330 試験）（続き 3）
コホート 2 及び 3：臨床検査以外

	Study Visit (Day)																
Treatments and Procedures	Screening	-2 M/T	1 W/Th (HD)	3 F/S (HD)	6 M/T (HD)	8 W/Th (HD)	10 F/S (HD)	13 M/T (HD)	15 W/Th (HD)	17 F/S (HD)	20 M/T (HD)	22 W/Th (HD)	24 F/S (HD)	27 M/T (HD)	28 M/T	29/ETa M/T (HD)	55 M/T (HD)
Informed consent	X																
Eligibility	X																
Medical and surgical history	X																
Physical exam[b]	X		X													X	
Hemodialysis symptoms[c]	X																
Investigational product administration[d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Pulse and blood pressure[e]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
12-lead electrocardiogram[f]	X	X															
Adverse events[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

ET = early termination; HD = hemodialysis; M = Monday; T = Tuesday; W = Wednesday; Th = Thursday; F = Friday; S = Saturday

[a] If a treated subject withdrew before completion of dosing, the investigator was to make every effort to perform day 29 assessments as close to 2 days after the last dose of investigational product as possible.

[b] A complete physical examination was performed at screening. Abbreviated physical examinations were performed on day 1 (only if day 1 occurred more than 2 weeks after screening physical examination) and day 29. Height was captured once at screening. Weight was recorded after dialysis.

[c] Common symptoms associated with hemodialysis were captured at screening. Any worsening of hemodialysis symptoms was to be reported as an adverse event.

[d] Investigational product was administered by intravenous (IV) injection over approximately 30 seconds into the venous line with dialysis rinse back at the end of the dialysis session.

[e] Subjects remained sitting for at least 10 minutes prior to measurement of predialysis pulse rate and blood pressure.

[f] Subjects remained sitting for at least 5 minutes prior to recoding 12-lead electrocardiogram (ECG). Screening 12-lead ECG was recorded prior to hemodialysis. The day -2 12-lead ECG was recorded 15 minutes after hemodialysis rinse back. After the last dose of investigational product on day 27, 12-lead ECGs were recorded at 15 minutes and between 18 and 30 hours (recorded on day 28) post-dose.

[g] Adverse events were collected from informed consent through day 55.

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（20120330 試験）（続き 4）
コホート 2 及び 3：臨床検査

		Study Visit (Day)																			
Time	Assessment	Screen-ing	-2 M/T	1 W/Th (HD)	2 Th/F	3 F/S (HD)	6 M/T (HD)	8 W/Th (HD)	10 F/S (HD)	13 M/T (HD)	15 W/Th (HD)	17 F/S (HD)	20 M/T (HD)	22 W/Th (HD)	24 F/S (HD)	27 M/T (HD)	28 M/T	29/ET[a] M/T (HD)	34 M/T (HD)	41 M/T (HD)	55 M/T (HD)
Local Laboratory																					
Pre-HD	Pregnancy test[b]	X																	X		
	Hematology, PT, aPTT[c]	X		X							X							X			
	Albumin, calcium (cCa), phosphorus[d]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Central Laboratory																					
Pre-HD	Chemistry	X		X							X							X			
	Albumin, calcium (cCa), phosphorus		X			X		X						X		X			X	X	X
	iPTH[e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
	25(OH) vitamin D			X																	
	Bone alkaline phosphatase			X														X			X
	Anti-drug antibodies[f]		X															X			X
	Serum for archive[g]			X														X			X
	PK			X		X		X			X			X		X		X	X	X	X
	Plasma for archive[g]			X														X			X
SDA + 10 min	PK			X				X			X			X		X					
SDA + 30 min	PK			X												X					

Footnotes defined on last page of this table.

表 2.7.6.7-2 治験スケジュール（20120330 試験）（続き 5）
コホート 2 及び 3：臨床検査（続き）

			Study Visit (Day)																		
Time	Assessment	Screening	-2 M/T	1 W/Th (HD)	2 Th/F	3 F/S (HD)	6 M/T (HD)	8 W/Th (HD)	10 F/S (HD)	13 M/T (HD)	15 W/Th (HD)	17 F/S (HD)	20 M/T (HD)	22 W/Th (HD)	24 F/S (HD)	27 M/T (HD)	28 M/T	29/ET[a] M/T (HD)	34 M/T (HD)	41 M/T (HD)	55 M/T (HD)
Central Labs																					
SDA + 60 min	PK			X												X					
SDA + 90 min	Albumin, calcium (cCa), phosphorus			X												X					
	iPTH			X												X					
	PK			X												X					
SDA + 18 to 30 hr	Albumin, calcium (cCa), phosphorus				X												X				
	iPTH				X												X				
	PK				X												X				

M = Monday; T = Tuesday; W = Wednesday; Th = Thursday; F = Friday; S = Saturday; HD = hemodialysis; ET = early termination; cCa = albumin-corrected calcium; SDA = Study drug administration

[a] If a treated subject withdrew before completion of dosing, the investigator made every effort to obtain day 29 samples as close to 2 days after the last dose of investigational product as possible.

[b] Pregnancy tests were performed in women of child-bearing potential only within 7 days prior to start of investigational product.

[c] Blood sample for PT and aPTT were drawn prior to heparin administration for dialysis. Day 1 hematology and coagulation tests were performed only if day 1 occurred more than 2 weeks after the screening hematology and coagulation tests.

[d] Serum samples for albumin and calcium for screening and routine monitoring of predialysis cCa were submitted to the local laboratory. When albumin was less than 4.0 mg/dl, the calcium level was corrected according to the formula: cCa (mg/dL) = total Ca (mg/dL) + (4 – albumin (g/dL))*0.8. Corrected calcium results informed dosing/dose withholding at the next hemodialysis session.

[e] Baseline iPTH was the average of predialysis iPTH levels on day -2 and day 1.

[f] Serum samples for anti-drug antibodies were collected predialysis on days -2, 29, and 55. Any subjects with positive titers for antibodies to AMG 416 may have been asked to return to the clinical research unit to provide additional serum samples.

[g] Archive samples were collected predialysis at selected time points and may have been analyzed for alternative PTH assays, chemistry tests, FGF-23 and/or biomarkers of bone and mineral metabolism (eg, TRAP5b, 1,25-dihydroxyvitamin D).

AMG 416 = ONO-5163; aPTT = activated partial thromboplastin time; FGF-23 = fibroblast growth factor; iPTH = intact parathyroid hormone; PK = pharmacokinetics; PT = prothrombin time; TRAP5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 7-3，Table 7-4，Table 7-5 及び Table 7-6］

2.7.6.7.2 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 2.7.6.7-3 に示した.

合計 87 名が本治験に組み入れられ，各投与群に無作為割付けされた．このうち 78 名が治験薬を 1 回以上投与され，76 名が治験を完了した．コホート 1 では 12 名が組み入れられ（ONO-5163 群 7 名，プラセボ群 5 名，以下同順），このうち 10 名（6 名，4 名）が治験薬を 1 回以上投与された．コホート 2 では初めに 20 名が組み入れられ，本コホートでの投与後 2 週間の時点の安全性評価で，有効性に関する増量中止基準「投与後 2 週間の透析前の血清 iPTH 濃度が 30%以上低下した患者の割合が ONO-5163 群で 50%超，かつプラセボ群より 20%以上高い」に該当すると判定された．安全性に関する増量中止基準には該当しなかった．このため，治験実施計画書の治験デザインに従って，安全性評価委員会により，10 mg 投与のコホート（コホート 2）の被験者数を拡大すべきであること，及び今後の用量漸増試験の開始用量として 10 mg が十分な用量と考えられたため更なる増量は不要であることが結論付けられた．また，コホート 1 の 5 mg 2 週間投与で臨床的に意味のある薬理反応が認められたことから，安全性評価委員会により 5 mg の 4 週間投与のコホート（コホート 3）への被験者の組み入れが推奨された．したがって，コホート 2 では被験者数が拡大されて合計 42 名が組み入れられ（21 名，21 名），42 名すべてが治験薬を 1 回以上投与された．コホート 3 では被験者数が拡大されて 33 名が組み入れられ（17 名，16 名），このうち 26 名（13 名，13 名）が治験薬を 1 回以上投与された．コホート 3 に組み入れられた被験者は ONO-5163 を（当初予定していた 20 mg の用量の代わりに）5 mg の用量で 4 週間投与され，本用量での治療期 4 週間の安全性及び有効性が検討された．中止例は 2 名（コホート 2 の ONO-5163 群及びコホート 3 のプラセボ群で各 1 名）であった．中止理由は，コホート 2 の ONO-5163 群 1 名が腎移植のための入院，コホート 3 のプラセボ群 1 名が治験手順違反であった.

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 78 名すべてが採用された（コホート 1 の ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 4 名，コホート 2 の ONO-5163 群 21 名，プラセボ群 21 名，コホート 3 の ONO-5163 群 13 名，プラセボ群 13 名）．薬物動態の解析の対象は，プラセボが投与された被験者を除く，コホート 1 の 6 名，コホート 2 の 21 名及びコホート 3 の 13 名とした.

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（20120330 試験）

解析対象集団：無作為化された被験者の集団

		Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		
		Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416	All subjects
N		5	7	21	21	16	17	87
Subjects randomized	(n [%])	5 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	21 (100.0)	16 (100.0)	17 (100.0)	87 (100.0)
Subjects who received ≥ 1 dose of investigational product	(n [%])	4 (80.0)	6 (85.7)	21 (100.0)	21 (100.0)	13 (81.3)	13 (76.5)	78 (89.7)
Discontinued from treatment visit	(n [%])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (2.6)
Adverse event		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance to study procedures		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
Lost to follow up		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject withdrew consent		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator's decision		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Discontinued from follow-up visit	(n [%])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (2.6)
Adverse event		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance to study procedures		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
Lost to follow up		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject withdrew consent		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator's decision		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

Page 1 of 1

Source: Table 14.1.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 8-1］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-4 に示した.

被験者全体で，年齢の平均値（標準偏差）は 53.7（12.88）歳，範囲は 20.0～86.0 歳であった．被験者の 61.5%が男性であり，被験者数の少なかったコホート 1 を除くコホートの各投与群で男性の割合が高かった．人種は被験者の大部分が黒人（80.8%）であり，白人が 19.2%であった．民族は，ヒスパニック又はラテン系が 10.3%であった.

選択基準で規定したとおり，組み入れられたすべての被験者が透析を受けていた．末期腎不全に至った主な要因となる疾患は，高血圧が 52.6%，糖尿病が 26.9%であった．ベースライン時の透析歴の中央値（範囲）は 4.5（0.4～18.3）年であった.

被験者の大部分がビタミン D 類似体及びリン吸着剤を服薬していた（それぞれ 89.7%及び 93.6%）．3 名の被験者が，副甲状腺摘出術を本治験開始前 4.8～7.6 年に受けていた.

スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（施設測定値）は，被験者の大部分（59.0%）が 600 pg/mL 未満であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度（中央測定値）［平均値（標準偏差），以下同様］は 659.4（361.28）pg/mL，血清 cCa 濃度（施設測定値）は 9.6（0.63）mg/mL，血清 P 濃度（施設測定値）は 5.7（1.49）mg/dL であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度は，コホート 2 の血清 iPTH 濃度が ONO-5163 群でプラセボ群より高かったが，それ以外は投与群間で概ね類似していた．被験者の 65.4%がシナカルセト塩酸塩の使用経験があり，シナカルセト塩酸塩の最終投与直前の血清 iPTH 濃度の平均値（標準偏差）は 665.2（463.01）pg/mL，範囲は 91.0～2634.0 pg/mL であった.

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416	All subjects
N	4	6	21	21	13	13	78
Age (years)							
N	4	6	21	21	13	13	78
Mean (SD)	47.8 (16.66)	54.0 (10.00)	52.4 (13.65)	50.7 (13.60)	56.7 (11.61)	59.6 (10.99)	53.7 (12.88)
Median	50.0	54.5	53.0	51.0	57.0	61.0	53.5
Minimum, maximum	28.0, 63.0	37.0, 68.0	24.0, 86.0	20.0, 73.0	41.0, 75.0	44.0, 77.0	20.0, 86.0
Sex (n [%])							
Male	2 (50.0)	2 (33.3)	13 (61.9)	15 (71.4)	8 (61.5)	8 (61.5)	48 (61.5)
Female	2 (50.0)	4 (66.7)	8 (38.1)	6 (28.6)	5 (38.5)	5 (38.5)	30 (38.5)
Race (n [%])							
White	2 (50.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (14.3)	4 (30.8)	4 (30.8)	15 (19.2)
Black or African American	2 (50.0)	5 (83.3)	20 (95.2)	18 (85.7)	9 (69.2)	9 (69.2)	63 (80.8)
Ethnicity (n [%])							
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (15.4)	3 (23.1)	8 (10.3)
Non Hispanic or Latino	4 (100.0)	5 (83.3)	21 (100.0)	19 (90.5)	11 (84.6)	10 (76.9)	70 (89.7)
Primary cause of ESRD							
Diabetes	1 (25.0)	4 (66.7)	4 (19.0)	3 (14.3)	3 (23.1)	6 (46.2)	21 (26.9)
Hypertension	3 (75.0)	1 (16.7)	15 (71.4)	12 (57.1)	6 (46.2)	4 (30.8)	41 (52.6)
Cystic kidneys	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.3)
Glomerulonephritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (3.8)
Other	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	5 (23.8)	2 (15.4)	3 (23.1)	12 (15.4)

Footnotes defined on last page of this Table

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 8-2］

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）（続き）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416	All subjects
N	4	6	21	21	13	13	78
Baseline iPTH (pg/mL)							
N	4	6	21	21	13	13	78
Mean (SD)	636.3 (191.64)	588.3 (250.52)	601.5 (329.20)	765.1 (480.82)	619.4 (310.35)	662.1 (442.01)	659.4 (361.28)
Median	676.3	512.5	536.0	641.5	526.0	536.5	538.5
Minimum, maximum	369.5, 823.0	341.5, 1049.5	196.0, 1018.5	258.5, 2185.5	179.5, 1245.0	344.0, 1988.5	179.5, 2185.5
Screening iPTH (pg/mL) (n [%])							
< 600	3 (75.0)	4 (66.7)	11 (52.4)	12 (57.1)	7 (53.8)	9 (69.2)	46 (59.0)
≥ 600	1 (25.0)	2 (33.3)	10 (47.6)	9 (42.9)	6 (46.2)	4 (30.8)	32 (41.0)
Baseline local corrected calcium (mg/dL)							
N	4	6	21	21	12	12	76
Mean (SD)	9.1 (0.84)	9.3 (0.44)	9.8 (0.62)	9.7 (0.59)	9.3 (0.58)	9.7 (0.62)	9.6 (0.63)
Median	8.7	9.5	9.9	9.8	9.3	9.6	9.7
Minimum, maximum	8.6, 10.4	8.6, 9.7	8.6, 10.8	8.1, 10.5	8.0, 9.9	9.2, 11.2	8.0, 11.2
Baseline local phosphorus (mg/dL)							
N	0	0	18	17	12	12	59
Mean (SD)	0	0	6.5 (1.83)	5.7 (1.18)	5.2 (1.17)	5.0 (1.02)	5.7 (1.49)
Median			6.5	5.6	5.4	4.9	5.5
Minimum, maximum			3.9, 11.1	4.2, 8.2	3.1, 7.1	3.5, 7.1	3.1, 11.1

Source: *Table 14.1.2*

SD = standard deviation; ESRD = end-stage renal disease; iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 8-2］

3) 治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.7-5 に示した.

治験薬の服薬回数の中央値は，いずれの投与群でも，コホート 1 で 6.0 回，コホート 2 で 12.0 回，コホート 3 で 12.0 回であった.

表 2.7.6.7-5 治験薬の曝露状況の要約（20120330 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416	All subjects
Number of doses received							
N	4	6	21	21	13	13	78
Mean (SD)	6.0 (0.00)	5.7 (0.52)	11.9 (0.30)	11.7 (1.11)	10.6 (3.01)	10.8 (1.68)	10.7 (2.45)
Median	6.0	6.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Minimum	6.0	5.0	11.0	7.0	1.0	8.0	1.0
Maximum	6.0	6.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Number of subjects who missed (n [%])							
1 dose	0 (0.0)	2 (33)	2 (10)	2 (10)	1 (8)	3 (23)	10 (13)
2 doses	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23)	0 (0.0)	3 (4)
3 doses	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4 doses	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23)	3 (4)
≥ 5 doses	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)	1 (8)	0 (0.0)	2 (3)

The MITT population is defined as all randomized subjects who received 1 dose of investigational product.
Source: *Table 14.3.6.5*

AMG 416 = ONO-5163; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 11-2］

2.7.6.7.3 有効性の結果

1) 主要評価項目

(1) 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

有効性評価期（治験薬最終投与の前後各 3 日間と定義）の血清 iPTH 濃度（Roche Elecsys® assay により測定）のベースラインからの変化率を表 2.7.6.7-6 に示した．また，コホート 1, 2 及び 3 の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.7-1～図 2.7.6.7-3 に示した.

コホート 1 では，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の平均値（標準偏差）は，ONO-5163 5 mg の 2 週間投与（以下，5 mg 2 週間投与群）で-19.4 (20.65) %，プラセボ群で 0.3 (17.11) %であった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

コホート 2（有効性の主要解析対象集団）及びコホート 3 では，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の平均値は，ONO-5163 10 mg の 4 週間投与（以下，10 mg 4 週間投与群）及び 5 mg の 4 週間投与（以下，5 mg 4 週間投与群）でそれぞれ-49.4%及び-33.0%，プラセボ群で 28.5%（コホート 2）及び 2.3%（コホート 3）であった．コホート 2 及び 3 の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について，ONO-5163 群のプラセボ群に対する最小二乗平均差は，10 mg 4 週間投与群で-76.9%，5 mg 4 週間投与群で-36.7%であり，いずれの用量でも ONO-5163 群での低下率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（10 mg 4 週間投与群：投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，ノンパラメトリック分散分析モデル：$p<0.0001$，5 mg 4 週間投与群：投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした分散分析モデル：$p=0.0032$）．

コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群では，血清 iPTH 濃度は ONO-5163 の初回投与後速やかに低下し，治験薬投与後 90 分の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（平均値，以下同様）は-47.1%であった．その後，次回透析までの 48 時間に血清 iPTH 濃度は徐々に上昇し，次回（投与 3 日目）透析前のベースラインからの変化率は-21.6%であった．一方，プラセボ群では，初回投与後から次回透析までの期間全体で，血清 iPTH 濃度はベースライン値と比較して同程度又は高かった．10 mg 4 週間投与群では，最終投与日（投与 27 日目）の透析前の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は-49.0%であり，治験薬投与後 90 分には更に低下して-69.7%であった．その後，次回透析までの 48 時間に血清 iPTH 濃度は徐々に上昇したものの，次回（投与 29 日目）透析前のベースラインからの変化率は-52.3%であった．プラセボ群では，投与 27 日目の透析前から投与 29 日目の透析前までの血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は，28.2～35.8%の範囲であった．

コホート 3 の 5 mg 4 週間投与群では，血清 iPTH 濃度は ONO-5163 の初回投与後低下し，治験薬投与後 90 分の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は-20.2%であった（プラセボ群：27.5%）．次回（投与 3 日目）透析前の血清 iPTH 濃度のベースラインからの低下はわずかであり，変化率は 5 mg 4 週間投与群で-5.7%，プラセボ群で-2.5%であった．5 mg 4 週間投与群では，最終投与日（投与 27 日目）の透析前の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は-32.6%であり，治験薬投与後 90 分には更に低下して-52.5%であった．その後，次回透析までの 48 時間に血清 iPTH 濃度は上昇したものの，次回（投与 29 日目）透析前の変化率は-28.1%であった．プラセボ群では，投与 27 日目の透析前から投与 29 日目の透析前までの血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は，7.1～31.6%の範囲であった．

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416
Baseline[a]						
N	4	6	21	21	13	13
Mean (SD)	636.3 (191.64)	588.3 (250.52)	601.5 (239.20)	765.1 (480.82)	619.4 (310.35)	662.1 (442.01)
Median	676.3	512.5	536.0	641.5	526.0	536.5
Minimum, maximum	369.5, 823.0	341.5, 1049.5	196.0, 1018.5	258.5, 2185.5	179.5, 1245.0	344.0, 1988.5
Percent change from baseline to endpoint						
N	4	6	21	21	13	13
Mean (SD)	0.3 (17.11)	-19.4 (20.65)	28.5 (70.39)	-49.4 (20.42)	2.3 (29.44)	-33.0 (26.28)
Median	1.0	-15.4	13.0	-54.5	0.0	-36.1
Minimum, maximum	-20.2, 19.3	-44.3, 11.6	-73.0, 293.9	-76.5, 3.8	-46.3, 47.1	-68.3, 20.7
LS mean[c]	2.2	-18.1	28.9	-48.0	1.9	-34.8
LS mean for difference[c]		-20.3		-76.9		-36.7
95% CI for difference[c]		-51.4, 10.8		-109.1, -44.8		-59.8, -13.6
P-value[c]				< 0.0001		0.0032
95% CI for difference[d]				-86.9, -50.0		
P-value[d]				< 0.0001		

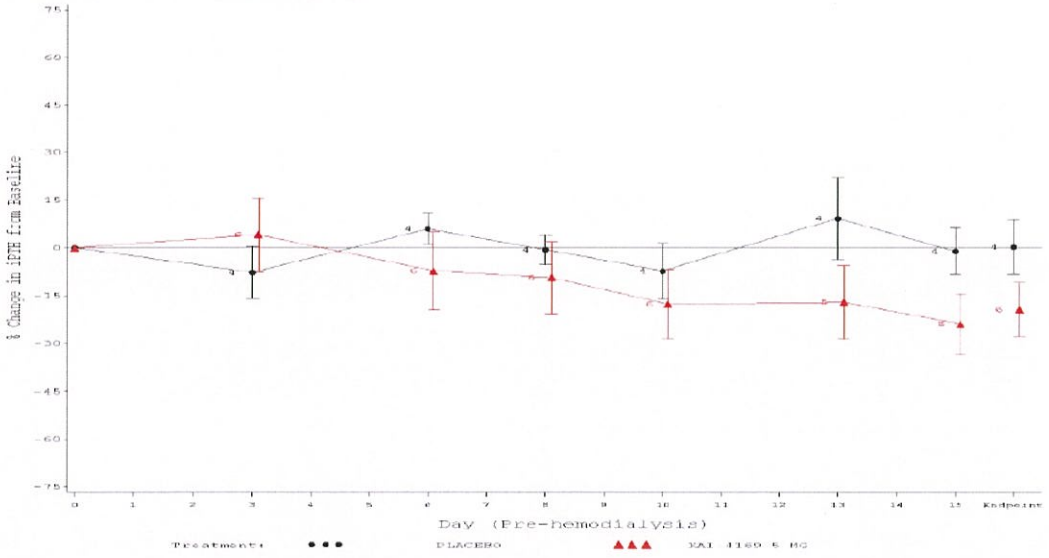
[a] Baseline defined as the average of prehemodialysis iPTH values obtained on day -2 and day 1.
[b] Endpoint defined as the mean of the prehemodialysis values obtained between 3 days prior and 3 days following the last dose.
[c] Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. Least squares mean, 95% CI, and p-value obtained from an analysis of variance (ANOVA) model with treatment, screening iPTH (< 600 or ≥ 600 pg/mL) as factors.
[d] Only reported if normality assumption is violated. Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. 95% CI is estimated using the Moses method. P-value obtained from the non-parametric ANOVA model with treatment, screening iPTH as factors.
Source: *Table 14.2.1*

iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation; LS = least-squares; CI = confidence interval; AMG 416 = ONO-5163，血清 iPTH 濃度の単位：pg/mL
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-1］

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Source: Figure 14.5.2

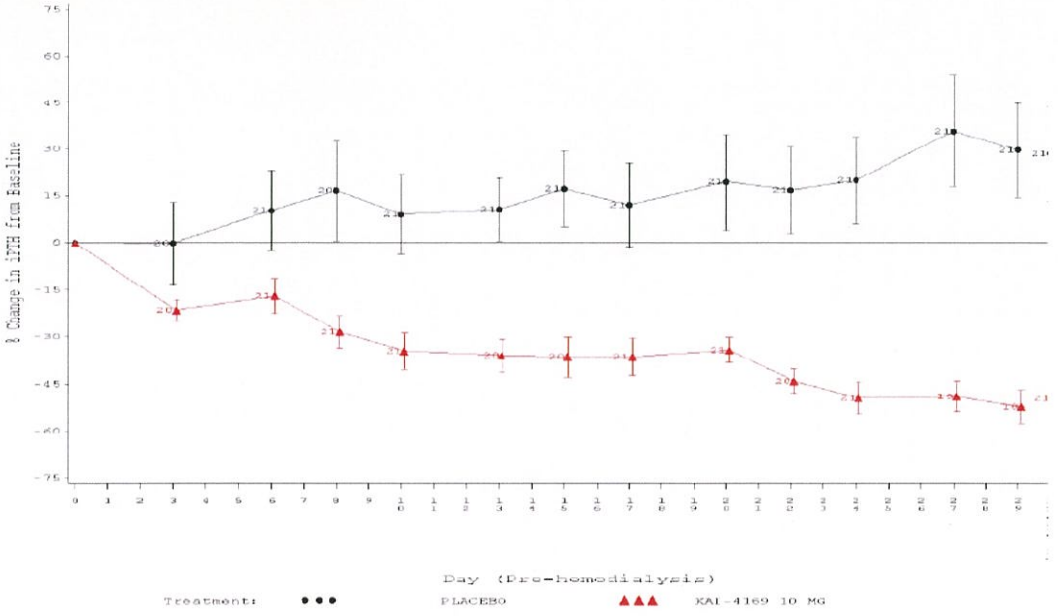
KAI-4169 = ONO-5163; iPTH = intact parathyroid hormone

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Figure 9-1］

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

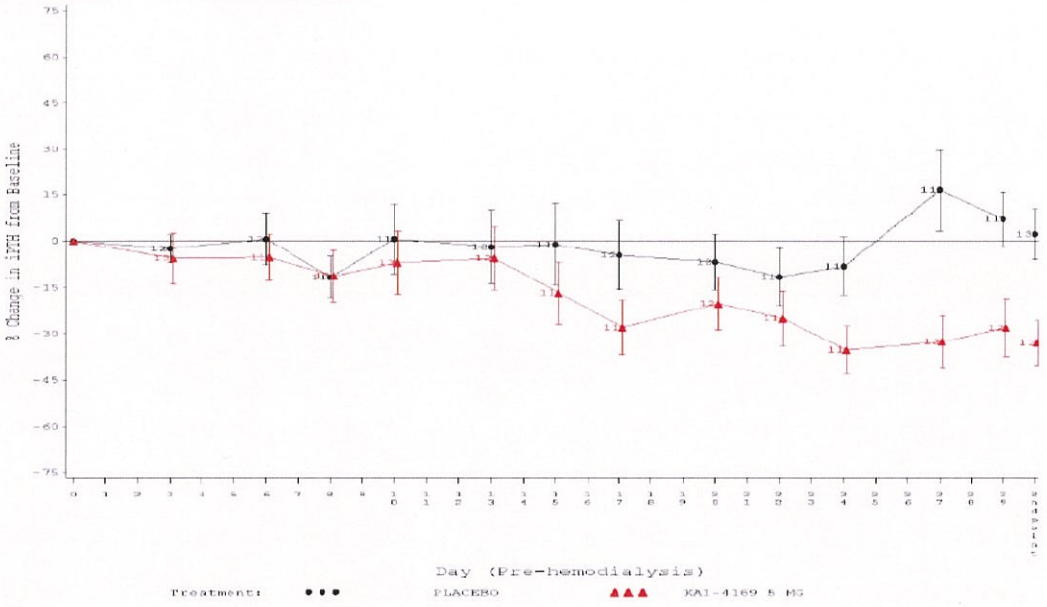


Source: Figure 14.5.4

KAI-4169 = ONO-5163; iPTH = intact parathyroid hormone

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Figure 9-2］

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）
解析対象集団：MITT 解析対象集団



Source: Figure 14.5.6
KAI-4169 = ONO-5163; iPTH = intact parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Figure 9-3］

2）　副次評価項目

（1）　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合

有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合を表 2.7.6.7-7 に示した.

コホート 1 では，有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合は，5 mg 2 週間投与群で 33.3%（2/6 名），プラセボ群で 0.0%（0/4 名）であった.

コホート 2 では，有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合は，10 mg 4 週間投与群で 76.2%（16/21 名），プラセボ群で 9.5%（2/21 名）であり，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して有意に高かった（Fisher の直接確率検定：$p<0.0001$）.

コホート 3 では，有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合は，5 mg 4 週間投与群で 53.8%（7/13 名），プラセボ群で 15.4%（2/13 名）であり，投与群間で比較した結果は有意ではなかった（Fisher の直接確率検定：$p=0.0968$）.

(2) 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

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を表 2.7.6.7-7 に示した.

コホート 1 では，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は，5 mg 2 週間投与群で 16.7%（1/6 名），プラセボ群で 0.0%（0/4 名）であった.

コホート 2 では，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は，10 mg 4 週間投与群で 66.7%（14/21 名），プラセボ群で 4.8%（1/21 名）であり，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定：$p<0.0001$）.

コホート 3 では，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は，5 mg 4 週間投与群で 46.2%（6/13 名），プラセボ群で 7.7%（1/13 名）であり，投与群間で比較した結果は有意ではなかった（Fisher の直接確率検定：$p=0.0730$）.

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416	All subjects
N	4	6	21	21	13	13	78
Subjects with ≥ 30% decrease in iPTH	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (9.5)	16 (76.2)	2 (15.4)	7 (53.8)	29 (37.2)
P-value[a]				< 0.0001		0.0968	
Subjects with ≥ 40% decrease in iPTH	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (4.8)	15 (71.4)	2 (15.4)	5 (38.5)	25 (32.1)
P-value[a]				< 0.0001		0.3783	
Subjects with ≥ 50% decrease in iPTH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	12 (57.1)	0 (0.0)	4 (30.8)	17 (21.8)
P-value[a]				0.0005		0.0957	
Subjects with iPTH ≤ 300 pg/mL	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	14 (66.7)	1 (7.7)	6 (46.2)	23 (29.5)
P-value[a]				< 0.0001		0.0730	

[a] P-value obtained from Fisher's exact test comparing AMG 416 dose and placebo within each cohort.
Source: *Table 14.2.4*

iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-2］

(3) 有効性評価期の血清 cCa 濃度及び cCa×P のベースラインからの変化率

a) 血清 cCa 濃度

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を表 2.7.6.7-8 に示した.

コホート 1 では，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の平均値は，5 mg 2 週間投与群で-7.3%，プラセボ群で 1.7%であった.

コホート 2 では，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の平均値は，10 mg 4 週間投与群で-13.0%，プラセボ群で-1.7%であった．ONO-5163 群のプラセボ群に対する最小二乗平均差は-11.3%であり，投与群間差は有意であった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，ノンパラメトリック分散分析モデル：$p<0.0001$）.

コホート 3 では，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の平均値は，5 mg 4 週間投与群で-6.0%，プラセボ群で 1.0%であり，投与群間差は有意であった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした分散分析モデル：$p=0.0235$）.

有効性評価期の血清 cCa 濃度（施設測定値）が 7.0 mg/dL 未満となった被験者は確認されなかった．有効性評価期の血清 cCa 濃度（施設測定値）が（1 評価時点以上で）7.5 mg/dL 未満となった被験者は ONO-5163 群の 2 名（コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群及びコホート 3 の 5 mg 4 週間投与群で各 1 名）であった．有効性評価期の血清 cCa 濃度（施設測定値）が 8.0 mg/dL 未満となった被験者は，7.5 mg/dL 未満となった上述の 2 名に加えて，ONO-5163 群の 7 名（コホート 1 の 5 mg 2 週間投与群 2 名，コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群 5 名）であった.

b) cCa×P

有効性評価期の cCa×P のベースラインからの変化率を表 2.7.6.7-9 に示した.

コホート 1 では，すべての評価時点で血清 P 濃度が得られなかったため，cCa×P を算出しなかった.

コホート 2 では，有効性評価期の cCa×P のベースラインからの変化率の平均値は，10 mg 4 週間投与群で-11.0%，プラセボ群で-0.3%であった．ONO-5163 群のプラセボ群に対する最小二乗平均差は-11.2%であり，投与群間差は有意であった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，ノンパラメトリック分散分析モデル：$p=0.0112$）.

コホート 3 では，有効性評価期の cCa×P のベースラインからの変化率の平均値は，5 mg 4 週間投与群で-12.6%，プラセボ群で 14.7%であり，投与群間差は有意でなかった（投与群及びスクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度を因子とした，ノンパラメトリック分散分析モデル：$p=0.0554$）.

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416
Baseline[a]						
N	4	6	21	21	12	12
Mean (SD)	9.1 (0.84)	9.3 (0.44)	9.8 (0.62)	9.7 (0.59)	9.3 (0.58)	9.7 (0.62)
Median	8.7	9.5	9.9	9.8	9.3	9.6
Minimum, maximum	8.6, 10.4	8.6, 9.7	8.6, 10.8	8.1, 10.5	8.0, 9.9	9.2, 11.2
Percent change from baseline to endpoint[b]						
N	4	6	21	21	12	12
Mean (SD)	1.7 (3.76)	-7.3 (2.62)	-1.7 (6.25)	-13.0 (10.17)	1.0 (5.26)	-6.0 (7.95)
Median	2.0	-6.8	-2.7	-15.0	0.3	-7.2
Minimum, maximum	-2.4, 5.1	-11.7, -4.1	-13.6, 11.7	-26.7, 22.8	-8.1, 10.3	-21.0, 10.3
Subjects with local cCa at anytime during the efficacy assessment period (n [%])						
< 7.0 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
< 7.5 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.7)
< 8.0 mg/dL	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	0 (0.0)	1 (7.7)

Footnotes defined on the last page of this table.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-3］

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）（続き）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416
LS mean[c]	2.0	-7.1	-1.6	-12.9	1.0	-5.8
LS mean for difference[c]		-9.1		-11.3		-6.9
95% CI for difference[c]		-14.1, -4.1		-16.6, -5.9		-12.8, -1.0
P-value[c]				0.0001		0.0235
95% CI for difference[d]				-16.4, -8.4		
P-value[d]				< 0.0001		

[a] Baseline defined as the average of prehemodialysis values obtained on day -2 and day 1.
[b] Endpoint defined as the mean of the prehemodialysis values obtained between 3 days prior and 3 days following the last dose.
[c] Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. Least square mean, 95% CI, and p-value obtained from an analysis of variance (ANOVA) model with treatment, screening iPTH (< 600 or ≥ 600 pg/mL) as factors.
[d] Only reported if normality assumption is violated. Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. 95% CI is estimated using the Moses method. P-value obtained from the non-parametric ANOVA model with treatment, screening iPTH as factors.
Source: *Table 14.2.5*

SD = standard deviation; cCa = corrected calcium; LS = leaset-squares; CI = confidence interval; iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163，血清 cCa 濃度の単位：mg/dL
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-3］

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416
Baseline[a]						
N	0	0	18	17	12	12
Mean (SD)			63.3 (16.25)	54.6 (14.83)	48.1 (12.04)	48.2 (10.01)
Median			65.8	52.2	48.7	48.0
Minimum, maximum			38.6, 95.0	25.1, 82.0	27.8, 69.8	32.0, 64.5
Percent change from baseline to endpoint[b]						
N	0	0	17	17	12	12
Mean (SD)			-0.3 (16.25)	-11.0 (32.32)	14.7 (35.79)	-12.6 (14.99)
Median			-6.4	-21.1	2.4	-9.4
Minimum, maximum			-21.3, 29.9	-38.5, 70.0	-17.9, 97.3	-37.3, 8.5
LS mean[c]			-0.6	-11.8	14.4	-13.3
LS mean for difference[c]				-11.2		-27.7
95% CI for difference[c]				-29.1, 6.7		-51.6, -3.8
P-value[c]				0.2113		0.0250
95% CI for difference[d]				-26.8, -4.9		-39.3, -1.6
P-value[d]				0.0112		0.0554

[a]Baseline defined as the average of prehemodialysis values obtained on day -2 and day 1.
[b] Endpoint defined as the mean of the prehemodialysis values obtained between 3 days prior and 3 days following the last dose.
[c] Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. Least square mean, 95% CI, and p-value obtained from an analysis of variance (ANOVA) model with treatment, screening iPTH (< 600 or ≥ 600 pg/mL) as factors.
[d] Only reported if normality assumption is violated. Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. 95% CI is estimated using the Moses method. P-value obtained from the non-parametric ANOVA model with treatment, screening iPTH as factors.
Source: *Table 14.2.5*

SD = standard deviation; LS = least-squares; CI = confidence interval; iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163，cCa×P の単位：mg^2/dL^2
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-4］

(4) 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，及び有効性評価期の血清 P 濃度が 4.5 mg/dL 以下又は 5.5 mg/dL 以下となった患者の割合

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を表 2.7.6.7-10 に示した．

コホート 1 では，すべての評価時点で血清 P 濃度が得られなかったため，血清 P 濃度について要約しなかった．

コホート 2 及び 3 では，有効性評価期の血清 P 濃度が 5.5 mg/dL 以下となった患者の割合は，10 mg 4 週間投与群で 66.7%，5 mg 4 週間投与群で 76.9%，コホート 2 及び 3 のプラセボ群でそれぞれ 33.3%及び 53.8%であり，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．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は，10 mg 4 週間投与群で 47.6%，5 mg 4 週間投与群で 46.2%，コホート 2 及び 3 のプラセボ群でそれぞれ 4.8%及び 15.4%であった．

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416
Baseline[a]						
N	0	0	18	17	12	12
Mean (SD)			6.5 (1.83)	5.7 (1.18)	5.2 (1.17)	5.0 (1.02)
Median			6.5	5.6	5.4	4.9
Minimum, maximum			3.9, 11.1	4.2, 8.2	3.1, 7.1	3.5, 7.1
Percent change from baseline to endpoint[b]						
N	0	0	17	17	12	12
Mean (SD)			1.4 (17.92)	-2.4 (26.86)	14.1 (36.05)	-7.3 (12.83)
Median			-6.0	-8.8	1.9	-2.9
Minimum, maximum			-22.8, 40.4	-29.8, 86.4	-18.0, 103.6	-32.2, 6.5
Subjects with mean local serum phosphorus during the efficacy assessment period (n [%])						
≤ 4.5 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	10 (47.6)	2 (15.4)	6 (46.2)
≤ 5.5 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	14 (66.7)	7 (53.8)	10 (76.9)

Page 1 of 2

Footnotes defined on last page of this table.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-5］

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）（続き）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Placebo	5 mg AMG 416	Placebo	10 mg AMG 416	Placebo	5 mg AMG 416
LS mean[c]			1.2	-3.0	13.7	-8.2
LS mean for difference[c]				-4.2		-21.8
95% CI for difference[c]				-20.3, 11.9		-45.3, 1.6
P-value[c]				0.5976		0.0666
95% CI for difference[d]				-18.6, 5.7		-29.8, 5.9
P-value[d]				0.2255		0.1751

[a] Baseline defined as the average of prehemodialysis values obtained on day -2 and day 1.
[b] Endpoint defined as the mean of the prehemodialysis values obtained between 3 days prior and 3 days following the last dose.
[c] Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. Least square mean, 95% CI, and p-value obtained from an analysis of variance (ANOVA) model with treatment, screening iPTH (< 600 or ≥ 600 pg/mL) as factors.
[d] Only reported if normality assumption is violated. Comparison between AMG 416 dose and placebo within each cohort. 95% CI is estimated using the Moses method. P-value obtained from the non-parametric ANOVA model with treatment, screening iPTH as factors.
Source: *Table 14.2.5*

SD = standard deviation; LS = least-squares; CI = confience interval; iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163, 血清 P 濃度の単位：mg/dL
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 9-5］

3) 探索的評価項目

(1) バイオマーカー

a) BAP

コホート 2 及び 3 では，有効性評価期の BAP のベースラインからの変化率の中央値は，10 mg 4 週間投与群で 17.7%，5 mg 4 週間投与群で 6.3%であり，BAP の上昇率は用量の増加に応じて大きかった．また，コホート 2 及び 3 のプラセボ群でそれぞれ 5.4%及び 0.0%であった．後観察期 4 週目の BAP のベースラインからの変化率の中央値は，10 mg 4 週間投与群で-17.7%，5 mg 4 週間投与群で-6.3%であり，コホート 2 及び 3 のプラセボ群でそれぞれ 8.3%及び-6.0%であった．

b) TRAP5b

コホート 2 及び 3 では，有効性評価期の TRAP5b のベースラインからの変化率の中央値は，10 mg 4 週間投与群で-22.3%，5 mg 4 週間投与群で-19.1%であり，TRAP5b の低下率は用量の増加に応じて大きかった．また，コホート 2 及び 3 のプラセボ群でそれぞれ-1.7%及び-0.9%であった．

c) FGF-23

コホート 2 及び 3 では，有効性評価期の FGF-23（対数変換値）のベースラインからの変化率の中央値は，10 mg 4 週間投与群で-10.4%，5 mg 4 週間投与群で-7.3%であり，FGF-23（対数変換値）の低下率は用量の増加に応じて大きかった．また，コホート 2 及び 3 のプラセボ群でそれぞれ 0.4%及び 0.2%であった．

2.7.6.7.4 薬物動態の結果

本治験の副次目的の一つは，ONO-5163 を単回及び反復静脈内投与したときの薬物動態データ（Cmax，AUC）の測定とした．Amgen 社は，総括報告書 初版に示された薬物動態プロファイルが，ONO-5163 の薬物動態に対する血液透析の顕著な影響を十分に特徴づけていないと判断した．このため，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，その結果に基づき総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum が作成された．総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum では，適切に評価ができなかった AUCall，AUCinf，CL 及び Vss に代わり，Cmax と AUClast（透析間隔の AUC）を用いて ONO-5163 の曝露が評価された．更に，総括報告書 補遺 Pharmacokinetic Report Addendum では，新たに総 M11 の探索的な薬物動態評価の結果も示された．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．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

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 ONO-5163 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-11 に示した．また，コホート 2 の被験者から無作為に抽出した部分集団（7 名）における ONO-5163 及び総 M11 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-5 に示した．

血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を静脈内投与したとき，単回投与後及び反復投与後のいずれでも，コホート 3 の治験薬投与 1 日目の 2 名を除くすべての被験者で，血漿中に ONO-5163 が検出された．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．反復投与後の T1/2 は，40 名中 7 名と限られた被験者のみで算出可能であったため，要約統計量は算出しなかった．最終投与後の T1/2 は変動が大きく，17.3～70.5 時間の範囲であった．しかしながら，T1/2 は限られた透析前薬物動態データに基づいており，ほとんどの被験者で算出できなかったことから，慎重に解釈する必要があると考えられる．

治験薬投与 1 日目及び 27 日目の ONO-5163 の Cmax 及び AUClast は，検討した 5 及び 10 mg の用量で，用量に応じて増加した．治験薬投与 1 日目の Cmax 及び AUClast は，10 mg 4 週間投与群（コホート 2）で 5 mg 2 週間投与群（コホート 1）と比較してそれぞれ 1.73 倍及び 1.93 倍に増加した．治験薬投与 1 日目の血漿中濃度が低かった 2 名（コホート 2）を外れ値として除外した場合は，それぞれ 1.90 倍及び 2.13 倍の増加であった．

治験薬投与 1 日目の Cmax 及び AUClast は，10 mg 4 週間投与群（コホート 2）で 5 mg 4 週間投与群（コホート 3）と比較してそれぞれ 2.23 倍及び 1.74 倍に増加した．治験薬投与 1 日目の血漿中濃度が低かった 2 名（コホート 2）を外れ値として除外した場合は，それぞれ 2.45 倍及び 1.12 倍の増加であった．

治験薬投与 27 日目の Cmax 及び AUClast は，10 mg 4 週間投与群（コホート 2）で 5 mg 4 週間投与群（コホート 3）と比較してそれぞれ 2.42 倍及び 2.73 倍に増加した．

治験薬投与 1 日目の Cmax 及び AUClast は，5 mg 2 週間投与群（コホート 1）と 5 mg 4 週間投与群（コホート 3）の間で同程度（1.3 倍以内）であった．また，Cmax 及び AUClast は，5 mg 2 週間投与群（コホート 1）の治験薬投与 13 日目と 5 mg 4 週間投与群（コホート 3）の治験薬投与 27 日目の間でも同程度（1.3 倍以内）であった．

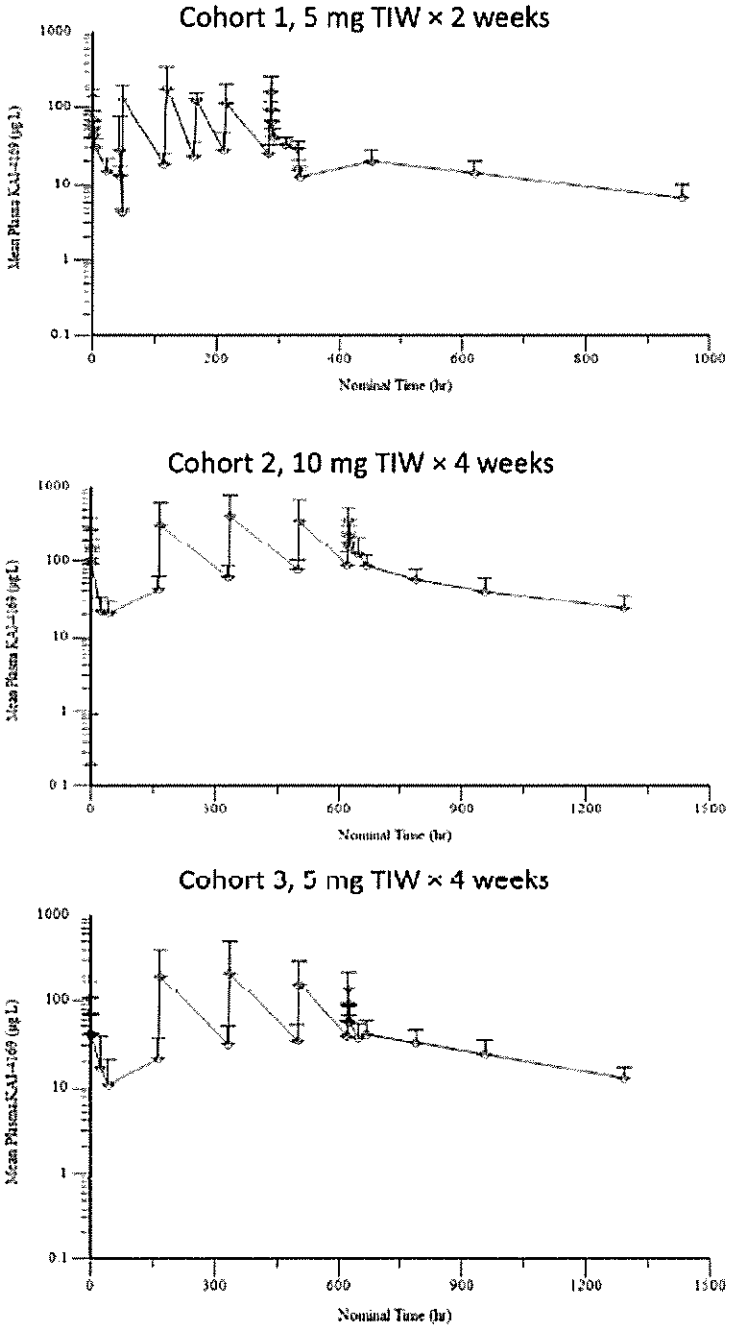
ONO-5163 の週 3 回反復投与により，ONO-5163 の Cmax 及び AUClast の平均値は概ね増加した．5 mg 2 週間投与群（コホート 1）では，治験薬投与 13 日目の Cmax 及び AUClast は治験薬投与 1 日目と比較してそれぞれ 1.12 倍及び 1.83 倍に増加した．同様に，10 mg 4 週間投与群（コホート 2）では，治験薬投与 27 日目の Cmax 及び AUClast は治験薬投与 1 日目と比較してそれぞれ 1.75 倍及び 3.14 倍に増加した（治験薬投与 1 日目の 2 名の外れ値を除

外した場合）．5 mg 4 週間投与群（コホート 3）では，治験薬投与 27 日目の Cmax 及び AUClast は治験薬投与 1 日目と比較してそれぞれ 2.80 倍及び 5.85 倍に増加した．

5 mg 2 週間投与群（コホート 1）の薬物動態データから，透析が ONO-5163 の効果的なクリアランスに寄与することが示唆された．

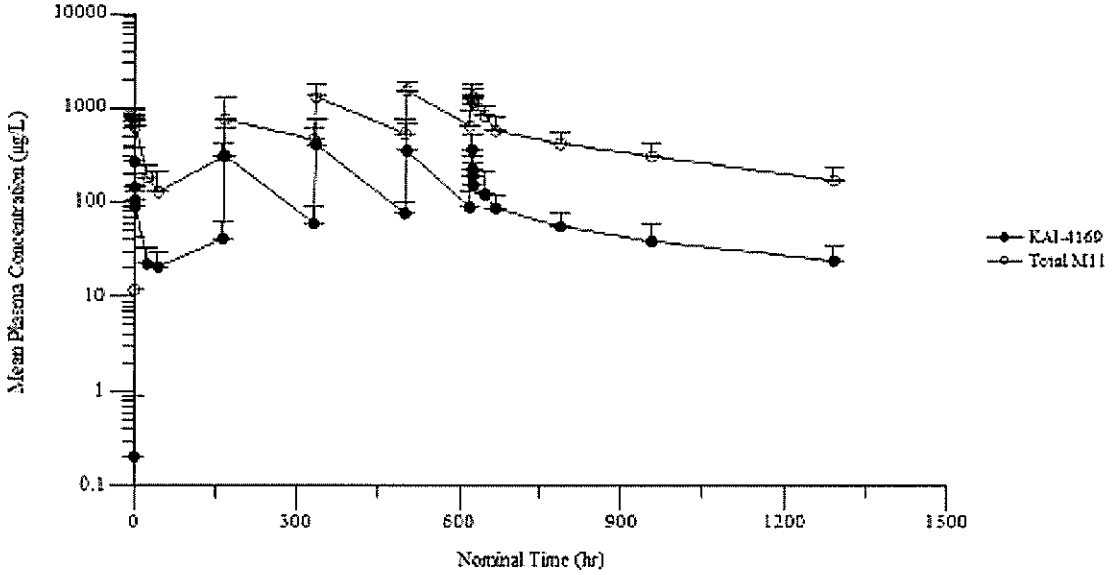
追加解析として，単回投与後及び反復投与後の総 M11 の血漿中薬物動態について，10 mg 4 週間投与群（コホート 2）の被験者から無作為に抽出した部分集団（7 名）の検体を対象に検討した結果を以下に示した．ONO-5163 を静脈内投与したとき，単回投与後及び反復投与後のいずれでも，すべての被験者で，血漿中に総 M11 が検出された．ONO-5163 の週 3 回反復投与により，総 M11 の Cmax 及び AUClast の平均値は概ね増加した．治験薬投与 27 日目の Cmax 及び AUClast は治験薬投与 1 日目と比較してそれぞれ 1.73 倍及び 3.08 倍に増加した．血漿中 ONO-5163 濃度に対する血漿中総 M11 濃度の比は，ONO-5163 投与直後（範囲：2.41～3.88）と比較して，透析前及び後観察期の評価時点（範囲：4.93～8.34）で高かった．

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）



Note: Subjects received hemodialysis treatments TIW. AMG 416 was administered at the end of hemodialysis by IV bolus injection into the venous line of the dialysis circuit during rinse back. Samples for pharmacokinetic assessments were collected at selected timepoints per protocol.
IV = intravenous; KAI-4169, AMG 416 = ONO-5163; TIW = three times a week
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Figure 1］

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）



Note: Subjects received hemodialysis treatments TIW. AMG 416 was administered at the end of hemodialysis by IV bolus injection into the venous line of the dialysis circuit during rinse back. Samples for pharmacokinetic assessments were collected at selected timepoints per protocol.

コホート 2 から無作為に抽出した部分集団（7 名）のデータを示した．
IV = intravenous; KAI-4169, AMG 416 = ONO-5163; TIW = three times a week
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Figure 2］

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）

Cohort	Dose (mg)	Day	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{last} (hr•μg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} Day13/Day1	AUC_{last} Day13/Day1
1	5	1	1001	162	1120	NA	NA	NA
			1003	149	802	NA	NA	NA
			1006	147	810	NA	NA	NA
			1007	132	693	NA	NA	NA
			1009	194	1330	NA	NA	NA
			1011	75.1	606	NA	NA	NA
			N	6	6	0	0	0
			Mean	143	893	NA	NA	NA
			SD	39.4	276	NA	NA	NA
			SE	16.1	113	NA	NA	NA
			Geometric Mean	138	860	NA	NA	NA
			CV% Geometric Mean	33.2	30.3	NA	NA	NA
		13[a]	1001	311	2050	NR	1.92	1.84
			1003	124	1330	NR	0.832	1.65
			1006	132	1680	70.5	0.898	2.07
			1007	107	1220	NR	0.811	1.76
			N	4	4	1	4	4
			Mean	169	1570	NR	1.12	1.83
			SD	95.6	376	NR	0.538	0.178
			SE	47.8	188	NR	0.269	0.089
			Geometric Mean	153	1540	NR	1.04	1.83
			CV% Geometric Mean	51.1	23.8	NR	43	9.6

Page 1 of 5

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Table 1］

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）（続き 1）

Cohort	Dose (mg)	Day	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{last} (hr•μg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} Day27/Day1	AUC_{last} Day27/Day1
			1101	337	1810	NA	NA	NA
			1103	273	1420	NA	NA	NA
			1105	182	2140	NA	NA	NA
			1107	88.8	1320	NA	NA	NA
			1110	387	2390	NA	NA	NA
			1111	277	1830	NA	NA	NA
			1113	572	3430	NA	NA	NA
			1115	358	2030	NA	NA	NA
			1118	251	1710	NA	NA	NA
			1119	318	2260	NA	NA	NA
			1122	117	1000	NA	NA	NA
			1124	119	1410	NA	NA	NA
			1126	219	2000	NA	NA	NA
2	10	1	1128	303	1540	NA	NA	NA
			1129	195	1720	NA	NA	NA
			1132	18.9	118	NA	NA	NA
			1134	2.23	1.85	NA	NA	NA
			1135	322	3160	NA	NA	NA
			1138	191	1960	NA	NA	NA
			1140	357	1310	NA	NA	NA
			1141	306	1620	NA	NA	NA
			N	21	21	0	0	0
			Mean	247	1720	NA	NA	NA
			SD	134	798	NA	NA	NA
			SE	29.2	174	NA	NA	NA
			Geometric Mean	175	1150	NA	NA	NA
			CV% Geometric Mean	187.8	354.2	NA	NA	NA

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）（続き 2）

Cohort	Dose (mg)	Day	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{last} (hr•μg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} Day27/Day1	AUC_{last} Day27/Day1
2	10	1	N[b]	19	19	0	0	0
			Mean[b]	272	1900	NA	NA	NA
			SD[b]	114	606	NA	NA	NA
			SE[b]	26.1	139	NA	NA	NA
			Geometric Mean[b]	248	1820	NA	NA	NA
			CV% Geometric Mean[b]	49.1	30.7	NA	NA	NA
		27[c]	1101	439	4600	NR	1.30	2.54
			1105	189	5970	NR	1.04	2.79
			1107	869	15500	NR	9.79	11.7
			1110	375	5080	NR	0.969	2.12
			1111	307	5690	NR	1.11	3.11
			1113	516	7480	NR	0.902	2.18
			1118	408	5040	NR	1.63	2.94
			1119	299	6320	NR	0.940	2.80
			1124	257	3780	36.6	2.16	2.68
			1126	352	3390	41.2	1.61	1.69
			1128	244	4420	NR	0.805	2.86
			1129	160	2150	NR	0.821	1.25
			1132	374	4060	NR	19.8[d]	34.3[d]
			1134	472	4280	NR	212[d]	2310[d]
			1135	457	10300	25.4	1.42	3.27
			1138	330	7280	17.3	1.73	3.71
			1140	451	3900	NR	1.26	2.98
			1141	182	2550	NR	0.595	1.58

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）（続き 3）

Cohort	Dose (mg)	Day	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{last} (hr•μg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} Day27/Day1	AUC_{last} Day27/Day1
2	10	27	N	18	18	4	16	16
			Mean	371	5650	NR	1.75	3.14
			SD	163	3130	NR	2.18	2.38
			SE	38.5	737	NR	0.545	0.596
			Geometric Mean	342	5050	NR	1.32	2.72
			CV% Geometric Mean	43.7	49.7	NR	69.9	51.6
3	5	1[e]	1202	197	1270	NA	NA	NA
			1203	88.7	733	NA	NA	NA
			1206	207	792	NA	NA	NA
			1208	127	724	NA	NA	NA
			1210	NC	NC	NA	NA	NA
			1220	101	1010	NA	NA	NA
			1221	37.2	356	NA	NA	NA
			1224	125	2980	NA	NA	NA
			1227	NC	NC	NA	NA	NA
			1233	7.51	53.2	NA	NA	NA
			N	8	8	0	0	0
			Mean	111	990	NA	NA	NA
			SD	69.5	887	NA	NA	NA
			SE	24.6	314	NA	NA	NA
			Geometric Mean	79.7	646	NA	NA	NA
			CV% Geometric Mean	152.0	172.5	NA	NA	NA

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）（続き 4）

Cohort	Dose (mg)	Day	Subject	C_{max} (μg/L)	AUC_{last} (hr•μg/L)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} Day27/Day1	AUC_{last} Day27/Day1
3	5	27[e]	1202	338	3540	NR	1.72	2.78
			1203	193	1930	NR	2.18	2.64
			1206	137	1910	66.2	0.662	2.41
			1208	182	1700	NR	1.43	2.36
			1210	64.6	1010	NR	NC	NC
			1220	170	2570	NR	1.68	2.54
			1221	119	1780	NR	3.20	5.00
			1224	135	2730	NR	1.08	0.916
			1225	122	2490	42.0	NC	NC
			1227	68.6	694	NR	NC	NC
			1230	225	2950	NR	NC	NC
			1233	78.6	1500	NR	10.5	28.1
			N	12	12	2	8	8
			Mean	153	2070	NR	2.80	5.85
			SD	77.1	820	NR	3.19	9.08
			SE	22.2	237	NR	1.13	3.21
			Geometric Mean	137	1890	NR	1.96	3.29
			CV% Geometric Mean	52.7	48.9	NR	98.3	127.7

Page 5 of 5

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last sample collected prior to the subsequent hemodialysis; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; NA = not applicable; NC = not calculable; NR = not reported; SD = standard deviation; SE = standard error; $t_{1/2}$ = terminal half-life.

[a] Subjects 1009 and 1011 in cohort 1 were excluded from analysis on day 13 due to deviations in dosing.
[b] Subjects 1132 and 1134 in cohort 2 were excluded from descriptive statistics.
[c] Subjects 1103, 1115, and 1122 in cohort 2 were excluded from analysis on Day 27 due to deviations in dosing.
[d] Values for C_{max} and AUC_{last} ratios calculated for subjects 1132 and 1134 are excluded from descriptive statistics.
[e] Subjects 1225, 1230, and 1231 in cohort 3 were excluded from analysis on day 1 and subject 1231 on day 27 due to deviations in dosing.
AUC_{all}, AUC_{inf}, CL, and V_{ss} were not reported (see Appendix 1 of the Amended Pharmacokinetic Report [Section 16.1.13.1 of this report]).

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）補遺 Pharmacokinetic Report Addendum Table 1］

2.7.6.7.5 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった被験者は認められなかった．ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であった被験者は 1 名であった．当該被験者は，ONO-5163 の服薬歴がなく，治験薬投与 15 日目に低血圧（軽度，ONO-5163 との因果関係は否定された）を発現した．当該被験者では，治療期を通して血清 iPTH 濃度の低下が認められており，ONO-5163 に対する反応は十分であった．

2.7.6.7.6 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 13.1 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，コホート 1 では治験薬初回投与日から治験薬投与 41 日目までに発現した事象，コホート 2 及び 3 では治験薬初回投与日から治験薬投与 55 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，「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．

(1) 有害事象の要約

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 2.7.6.7-12 に示した．

有害事象は 29 名（37.2%）に認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 4 名（66.7%），プラセボ群 1 名（25.0%），コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 6 名（28.6%），プラセボ群 10 名（47.6%），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 5 名（38.5%），プラセボ群 3 名（23.1%）であった．

有害事象が認められた 29 名のうち，有害事象の最も高い程度が軽度の被験者は ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 6 名，中等度の被験者は ONO-5163 群 7 名，プラセボ群 5 名，高度の被験者は ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 3 名であった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 名（10.3%）に認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 1 名（16.7%），プラセボ群 1 名（25.0%），コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 1 名（4.8%），プラセボ群 4 名（19.0%），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 0 名，プラセボ群 1 名（7.7%）であった．

治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 10 名（12.8%）に 11 件認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 1 名（16.7%），プラセボ群 0 名，コ

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

ホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 3 名（14.3%），プラセボ群 2 名（9.5%），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 3 名（23.1%），プラセボ群 1 名（7.7%）であった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった．有害事象による投与中止は認められなかった．

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）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		
Preferred Term	Placebo (N = 4)	5 mg AMG 416 (N = 6)	Placebo (N = 21)	10 mg AMG 416 (N = 21)	Placebo (N = 13)	5 mg AMG 416 (N = 13)	All subjects (N = 78)
Treatment-emergent adverse events (n [%])							
All	1 (25.0)	4 (66.7)	10 (47.6)	6 (28.6)	3 (23.1)	5 (38.5)	29 (37.2)
Drug-related	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	8 (10.3)
Treatment-emergent adverse events by maximum severity (n [%])							
All							
Mild	0 (0.0)	3 (50.0)	5 (23.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	10 (12.8)
Moderate	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (15.4)	4 (30.8)	12 (15.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	7 (9.0)
Drug-related							
Mild	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (3.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
Serious adverse events (SAEs) (n [%])							
Treatment-emergent SAEs	0 (0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (14.3)	1 (7.7)	3 (23.1)	10 (12.8)
Drug-related treatment-emergent SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Discontinuation of investigational product due to treatment-emergent adverse events (n [%])							
Treatment-emergent	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Drug-related	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

The MITT population is defined as all randomized subjects who received 1 dose of investigational product.
Source: Table 14.3.1.1

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 11-1］

(2) 有害事象の分析

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 2.7.6.17-4 に示した.

最も多く認められた有害事象は SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される事象であり，ONO-5163 群 4 名及びプラセボ群 4 名に認められた．大部分の有害事象は各投与群で 1 名に認められた．いずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象は，高カルシウム血症及び悪心のみであった．高カルシウム血症はコホート 2 のプラセボ群 3 名（14%）に認められ，その他の投与群では認められなかった．悪心はコホート 3 の 5 mg 4 週間投与群 2 名（15%）に認められ，その他の投与群では認められなかった.

コホート 1 の 5 mg 2 週間投与群の 1 名で治験薬投与 8 日目に軽度の血中カルシウム減少が認められ［治験薬投与 8 日目及び 10 日目の血清 cCa 濃度（施設測定値）はそれぞれ 7.7 mg/dL 及び 7.5 mg/dL］，コホート 3 の 5 mg 4 週間投与群の 1 名で治験薬投与 15 日目に軽度の錯感覚が認められた［発現日の血清 cCa 濃度の施設又は中央測定値は得られなかった］．症候性の低カルシウム血症は認められなかった.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 名（10.3%）に認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 1 名，プラセボ群 1 名，コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 1 名，プラセボ群 4 名，コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 0 名，プラセボ群 1 名であった．いずれかの投与群で 2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は高カルシウム血症のみであった．治験薬との因果関係が否定できない高カルシウム血症はコホート 2 のプラセボ群 3 名に認められた．コホート 1 の 5 mg 2 週間投与群の 1 名で治験薬との因果関係が否定できない血中カルシウム減少が認められた.

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

治験期間中［同意取得から治験薬投与 41 日目（コホート 1）又は治験薬投与 55 日目（コホート 2 及び 3）まで］に死亡は認められなかった.

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.7-13 に示した．また，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-5 に示した.

重篤な有害事象は 10 名（12.8%）に 11 件認められ，その内訳は，コホート 1 では 5 mg 2 週間投与群 1 名（16.7%），プラセボ群 0 名，コホート 2 では 10 mg 4 週間投与群 3 名（14.3%），プラセボ群 2 名（9.5%），コホート 3 では 5 mg 4 週間投与群 3 名（23.1%），

プラセボ群 1 名（7.7%）であった．ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれでも，2 名以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった．いずれの重篤な有害事象も，治験終了までに後遺症なく消失した．

表 2.7.6.7-13　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象											
	コホート 1			コホート 2			コホート 3					
SOC	プラセボ		ONO-5163 5 mg		プラセボ		ONO-5163 10 mg		プラセボ		ONO-5163 5 mg		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
全体	0	(0)	1	(17)	2	(10)	3	(14)	1	(8)	3	(23)	10	(13)
心臓障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(1)
狭心症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(1)
胃腸障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(10)	0	(0)	0	(0)	2	(3)
胃腸出血	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
マロリー・ワイス症候群	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
膵炎	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	2	(3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 14.3.1.7 改変］

表 2.7.6.7-13　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 1）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象											
	コホート 1			コホート 2			コホート 3					
SOC	プラセボ		ONO-5163 5 mg	プラセボ		ONO-5163 10 mg	プラセボ		ONO-5163 5 mg	合計		
PT	n	(%)	n (%)	n	(%)	n (%)	n	(%)	n (%)	n	(%)	
N	4		6	21		21	13		13	78		
動静脈グラフト部位感染	0	(0)	0 (0)	0	(0)	0 (0)	1	(8)	0 (0)	1	(1)	
ブドウ球菌性菌血症	0	(0)	0 (0)	1	(5)	0 (0)	0	(0)	0 (0)	1	(1)	
傷害、中毒および処置合併症	0	(0)	0 (0)	0	(0)	0 (0)	0	(0)	2 (15)	2	(3)	
偶発的過量投与	0	(0)	0 (0)	0	(0)	0 (0)	0	(0)	1 (8)	1	(1)	
血管グラフト血栓症	0	(0)	0 (0)	0	(0)	0 (0)	0	(0)	1 (8)	1	(1)	
代謝および栄養障害	0	(0)	0 (0)	1	(5)	1 (5)	0	(0)	0 (0)	2	(3)	
水分過負荷	0	(0)	0 (0)	1	(5)	1 (5)	0	(0)	0 (0)	2	(3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0)	1 (17)	0	(0)	0 (0)	0	(0)	0 (0)	1	(1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.6.7-13　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 2）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象													
	コホート 1				コホート 2				コホート 3					
			ONO-5163				ONO-5163				ONO-5163			
SOC	プラセボ		5 mg		プラセボ		10 mg		プラセボ		5 mg		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
喘息	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 14.3.1.7 改変］

(3) 他の重要な有害事象

有害事象による投与中止は認められなかった．本治験では，留意すべき有害事象として事前に設定した有害事象はなかった．

3) 臨床検査値

血液検査又は生化学検査について，臨床上問題となる明らかな傾向は認められなかった．

有害事象として報告された臨床検査値異常は 7 名で認められ，その内訳は，コホート 2 のプラセボ群 3 名で認められた中等度から高度の高カルシウム血症，コホート 1 の 5 mg 2 週間投与群 1 名で認められた無症候性の軽度の血中カルシウム減少，コホート 1 のプラセボ群 1 名で認められた中等度の貧血，コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群 1 名で認められた軽度の高カリウム血症，コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群 1 名で認められた高度のヘマトクリット減少，高度のヘモグロビン減少，軽度の血小板数減少及び高度の血中リン増加であった．これらの有害事象は，プラセボ群 1 名で認められた貧血を除き，いずれも治験終了までに消失した．

血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者の一覧を表 2.7.6.7-14 に示した．

施設測定値に基づき血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は ONO-5163 群の 2 名であった（10 mg 4 週間投与群及び 5 mg 4 週間投与群の各 1 名，2.7.6.7.32）（3）参照）．中央測定による血清 cCa 濃度の解析に基づき，これら 2 名に加えて，新たに 12 名で血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満が認められた．これらの被験者の多くは，コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群であった．

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）

Subject No.	Dose/ Cohort	Local Lab Results			Central Lab Results[a]		
		Study Day	Date	Result[b]	Study Day	Date	Result[b]
Cohort 1							
0503-1006	5 mg/ cohort 1	15	NAV	NAV	15	4/6/20[redacted]	7.4
0503-1009	5 mg/ cohort 1	10	4/22/20[redacted]	7.5	10	4/22/20[redacted]	7.4
Cohort 2							
0506-1103	10 mg/ cohort 2	22	6/9/20[redacted]	8.3	22	6/9/20[redacted]	7.4
0502-1105	10 mg/ cohort 2	2	NAV	NAV	2	5/19/20[redacted]	7
		3	5/20/20[redacted]	9.2	3	5/20/20[redacted]	7.4
0500-1110	10 mg/ cohort 2	22	6/15/20[redacted]	7.6	22	6/15/20[redacted]	7.2
		29	NAV	NAV	29	6/22/20[redacted]	7.3
0500-1113	10 mg/ cohort 2	8	5/25/20[redacted]	9.1	8	5/25/20[redacted]	6.3
0505-1122	10 mg/ cohort 2	8	5/25/20[redacted]	7.3	8	5/25/20[redacted]	6.9
		22	6/8/20[redacted]	7.2	22	6/8/20[redacted]	7.1
		24	6/10/20[redacted]	7.4	24	NAV	NAV
		27	6/13/20[redacted]	7	27	6/13/20[redacted]	6.9
		28	NAV	NAV	28	6/14/20[redacted]	7.3
		41	NAV	NAV	41	6/27/20[redacted]	6.6
0508-1126	10 mg/ cohort 2	28	NAV	NAV	28	6/14/20[redacted]	7.1
		29	NAV	NAV	29	6/15/20[redacted]	7
0513-1128	10 mg/ cohort 2	22	6/8/20[redacted]	7.8	22	6/8/20[redacted]	7.4
		27	6/13/20[redacted]	7.7	27	6/13/20[redacted]	7.4
		27	NAV	NAV	27	6/13/20[redacted]	7.4
		29	NAV	NAV	29	6/15/20[redacted]	7.4
		34	NAV	NAV	34	6/20/20[redacted]	7.4
0503-1134	10 mg/ cohort 2	28	NAV	NAV	28	6/22/20[redacted]	7.2
0502-1135	10 mg/ cohort 2	8	6/29/20[redacted]	8	8	6/29/20[redacted]	7.4
		15	7/6/20[redacted]	7.9	15	7/6/20[redacted]	7
		22	7/13/20[redacted]	7.9	22	7/13/20[redacted]	7.4
0511-1141	10 mg/ cohort 2	15	7/7/20[redacted]	7.6	15	7/7/20[redacted]	7.3
		27	7/19/20[redacted]	7.6	27	7/19/20[redacted]	7.4
		28	NAV	NAV	28	7/20/20[redacted]	7.1
		29	NAV	NAV	29	7/21/20[redacted]	7.3

NAV = not available.
[a] = Reference range for central laboratory for calcium = 8.5 to 10.5 mg/dL
[b] = Values in bold are < 7.5 mg/dL
Source: Listing 16.2.6.1 (local labs) and Listing 16.2.8.2 (central labs)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 11-5］

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）（続き）

Subject No.	Dose/ Cohort	Local Lab Results			Central Lab Results[a]		
		Study Day	Date	Result[b]	Study Day	Date	Result[b]
Cohort 3							
0513-1231	5 mg/ cohort 3	15	7/13/20[redacted]	7	15	7/13/20[redacted]	**6.9**
		17	7/15/20[redacted]	**7.4**	NAV	NAV	NAV
		20	7/18/20[redacted]	**7.4**	NAV	NAV	NAV
		22	7/20/20[redacted]	**7.7**	22	7/20/20[redacted]	**7.3**
		24	7/22/20[redacted]	**7.4**	24	NAV	NAV
0502-1213	Placebo/ cohort 3	1	NAV	NAV	1	6/29/20[redacted]	**7.3**
		2	NAV	NAV	2	6/30/20[redacted]	**7.2**

NAV = not available.
[a] = Reference range for central laboratory for calcium = 8.5 to 10.5 mg/dL
[b] = Values in bold are < 7.5 mg/dL
Source: Listing 16.2.6.1 (local labs) and Listing 16.2.8.2 (central labs)
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 11-5］

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）又は理学的検査所見について，治験期間中に治験薬投与に関連した影響が示唆されるパターン又は傾向は認められなかった．

有害事象として報告されたバイタルサインの変動は 3 名で認められ，その内訳は，コホート 2 のプラセボ群 1 名で認められた軽度の心拍数減少，コホート 3 のプラセボ群 1 名で認められた軽度の低血圧，中等度の高血圧及び軽度の動悸，コホート 2 の 10 mg 4 週間投与群 1 名で認められた軽度の低血圧であった．いずれの有害事象も 3 日以内に消失した．

（2） 心電図検査

心電図の中央解析に基づき，臨床上問題となる心拍数，房室伝導（PR 間隔により測定）若しくは心臓の脱分極（QRS 間隔により測定）の変動，心電図波形の形態変化又は新たな心調律は認められなかった．

10 mg 4 週間投与群（コホート 2）の 1 名は，治験薬投与後に QTcF 間隔が 500 msec 超となった．QTcF 間隔のベースラインからの延長が 30～60 msec であった被験者は，プラセボ群で ONO-5163 群と比較して多く認められた．血漿中 ONO-5163 濃度と心電図データの評価時点を対応させて解析した結果，心再分極遅延（QT 間隔延長）に対する血漿中 ONO-5163 濃度の直接の影響を示唆するエビデンスは認められなかったものの，QT 間隔の変動は ONO-5163 による血清 Ca 濃度の低下に関連している可能性が考えられた．

2.7.6.7.7 結論

血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5 及び 10 mg の用量で週 3 回，4 週間静脈内投与したとき，有効性評価期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの低下率は，プラセボと比較して統計学的に有意に大きかった．ONO-5163 を静脈内投与したとき，ONO-5163 の Cmax 及び AUClast は，検討した 5 及び 10 mg の用量で，用量に応じて増加した．ONO-5163 を週 3 回，2 又は 4 週間反復投与したときの Cmax 及び AUClast の平均値は単回投与後（治験薬投与 1 日目）と比較して，それぞれ 1.12～2.80 倍及び 1.83～5.85 倍であった．血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 5 及び 10 mg の用量で投与したとき，概ね安全性に問題はなく，良好な忍容性が確認された．血清 cCa 濃度の変動について，良好な忍容性が確認され，症候性の低カルシウム血症は認められなかった．ONO-5163 を 5 及び 10 mg の用量で最大 4 週間投与したとき，血清 Ca 濃度の低下に関連した想定内の軽微な心再分極遅延（QT 間隔延長）を除き，心電図検査値に対する影響は認められなかった．

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）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（20120229 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	20120229
治験実施施設	15 カ国（カナダ，米国，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，ポーランド，ロシア連邦，スペイン及び英国）／計 111 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）　：2013 年 3 月 [redacted] 日 （最後の被験者の後観察期完了日）：2014 年 6 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	血液透析下の慢性腎臓病（CKD）患者における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）に対する AMG 416（ONO-5163，以下 ONO-5163）の有効性及び安全性を検討する． 主要目的： 血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度のベースラインから 30%超低下を指標として，ONO-5163 の有効性をプラセボと比較検討する． 副次目的： 補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度，cCa×リン（P）及び血清 P 濃度に対する ONO-5163 の影響をプラセボと比較検討する． 安全性の目的： ONO-5163 の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する． 探索的目的： バイオマーカーである線維芽細胞成長因子 23（FGF-23），骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）に対する ONO-5163 反復投与の影響を評価する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
治験方法	本治験は，血液透析下の CKD 患者における SHPT に対する ONO-5163 の有効性及び安全性を検討することを目的とした，26 週間，第Ⅲ相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．適格と判定された被験者を，ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした．無作為化は，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（600 pg/mL 未満，600～1000 pg/mL，1000 pg/mL 超），シナカルセト塩酸塩による前治療（無作為化前 8 週間以内）の有無及び地域（北米，北米以外）により層別した．割り付けられた治験薬にかかわらず，すべての被験者に，治験実施計画書の規定に従って標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，活性型ビタミン D 製剤，ビタミン D 補助剤及びリン吸着剤の併用を可とした． ONO-5163 又はプラセボを，5 mg を開始用量として，週 3 回静脈内投与した．治験薬の用量は，血清 iPTH 濃度 300 pg/mL 以下を達成し，かつ適切な血清 cCa 濃度を維持するように，4 週間ごと（すなわち，投与 5，9，13 及び 17 週目）に調節した．最小用量は 2.5 mg，最大用量は 15 mg とした．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.8-1 に示した． 治験期間を通して，透析前及び透析後の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を定期的に測定した．有効性の評価項目には，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を含めた．安全性の評価項目には，すべての有害事象の発現頻度及び程度，並びに臨床検査値及び心電図検査の変動を含めた．

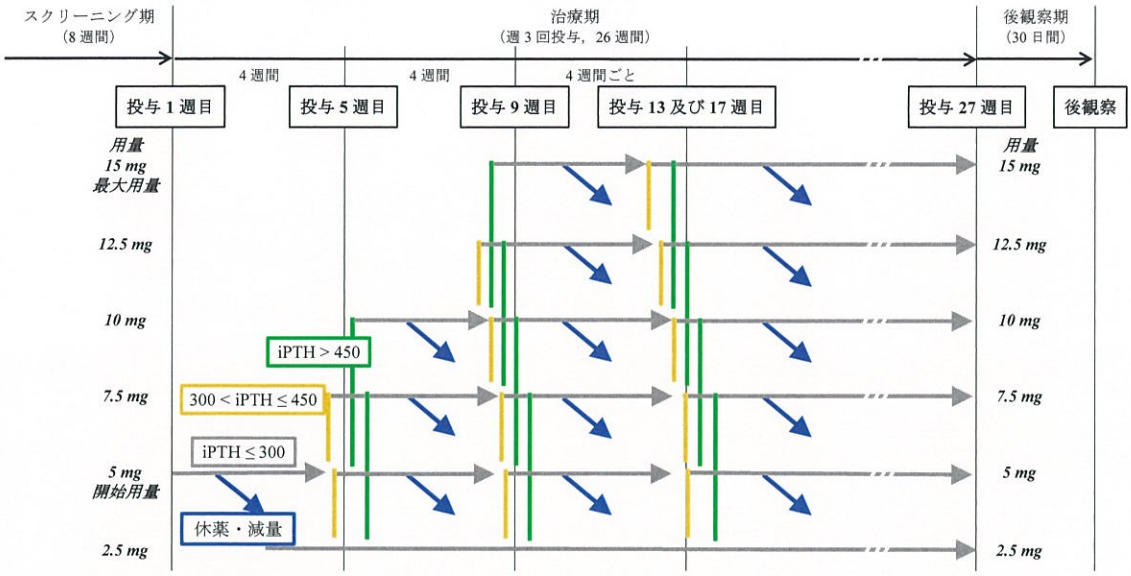
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（20120229 試験）（続き 1）

被験者数	計画時：500 名（1：1 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群に無作為割付け） 解析時：508 名（ONO-5163 群 254 名，プラセボ群 254 名）
対象	血液透析下の CKD 患者における SHPT
主な選択基準	年齢が 18 歳以上で，3 カ月以上前から週 3 回の血液透析を受けている患者を適格とした．主な選択基準は，透析液カルシウム（Ca）濃度が 2.25 mEq/L 以上で安定しており，スクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度が 400 pg/mL 超，血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の患者とした．活性型ビタミン D 製剤，リン吸着剤又はカルシウム補助剤の用法・用量を変更していない患者とした．
主な除外基準	スクリーニング検査前 4 週間以内にシナカルセト塩酸塩を服薬した患者，治験薬投与開始前 3 カ月以内に副甲状腺摘出術を実施した患者，又は治療期間中に副甲状腺摘出術若しくは腎移植を予定している患者は除外した．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，又は痙攣発作の既往を有する，若しくは発作性てんかんに対する治療を受けている患者は除外した．
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 10 mg，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． ONO-5163 は，最大 15 mg の用量で，週 3 回，透析終了直後の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	プラセボ：1 バイアル中に[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． プラセボは，ONO-5163 の各用量に対応する容量とし，週 3 回，透析終了直後の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]
治験スケジュール	本治験は，8 週間のスクリーニング期，治験薬の週 3 回 26 週間投与を行う治療期，治験薬最終投与後 30 日間の後観察期から構成された．治験スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した．
前治療及び併用療法	被験者は，週 3 回の透析条件で維持血液透析を受けていることとした．至適透析を維持するための透析時間及び透析膜の変更は可とした．至適透析を維持するために透析条件の重大な変更（例えば，週 3 回からの恒久的変更）を要した被験者については，治験薬の投与を中止し，可能な限り治験期間を通して追跡調査を継続することとした．間欠的血液透析の追加実施（例えば，限外濾過のため）又は血液透析スケジュールの変更（例えば，未実施，実施日変更又はスケジュールの変更）は，透析条件の重大な変更とはしなかった． 割り付けられた治験薬にかかわらず，すべての被験者に，治験担当医師の処方に基づき標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，活性型ビタミン D 製剤，ビタミン D 補助剤又はリン吸着剤の併用を可とした．また，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＞ スクリーニング検査前 4 週から最終来院日（すなわち，最終投与後 30 日の後観察期における検査）まで，シナカルセト塩酸塩を併用禁止とした．治験期間中，低カルシウム血症との関連が知られている他の薬剤を併用しないことを強く推奨した．
評価基準	主要評価項目：有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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 副次評価項目： ・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 ・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 安全性の評価項目： ・治験期間中に報告されたすべての有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係 ・バイタルサイン，並びに心電図検査及び臨床検査（生化学検査を含む）の変動

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（20120229 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	探索的評価項目：投与 12 及び 27 週目の FGF-23，BSAP 及び CTx のベースラインからの変動 その他の評価項目： ・抗 ONO-5163 抗体 ・血漿中 ONO-5163 濃度
統計的手法	有効性の解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は無作為化されたすべての被験者の集団とした． 安全性の解析対象集団は，Safety Analysis 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． 有効性の副次評価項目（血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度）の解析には，有効性評価期の平均値を用いた．有効性の主要評価項目，及び有効性の副次評価項目の「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」は，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した．有効性の副次評価項目の「ベースラインからの変化率」は，反復測定データに対する混合効果モデルを用いて解析した． 試験全体の第 I 種の過誤確率を制御するために，事前に規定した有意水準 5%の両側検定で主要評価項目が有意であった場合にのみ，副次評価項目の検定を実施することとした．副次評価項目は，有意水準 5%で以下の順に検定した． ・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 ・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 ・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 ・有効性評価期の cCa×P のベースラインからの変化率 ・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 治験薬の安全性及び忍容性は，有害事象の発現頻度並びに臨床検査値及び心電図の変動を集計して評価した．有害事象の発現頻度は，SOC 別，PT 別，程度別及び重篤度別に集計した．有害事象評価委員会が評価した有害事象及び留意すべき有害事象の発現率を別途要約した．

図 2.7.6.8-1　治験薬の用量調節方法（20120229 試験）



iPTH：血清 iPTH 濃度（pg/mL）

注 1　ONO-5163 の用量は，透析前血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下とすることを目標に，以下に示す血清 iPTH 濃度を基準として調節した．

注 2　有効性評価期は，投与 20～27 週目と定義した．

投与 5，9，13 及び 17 週目の血清 iPTH 濃度に基づく用量調節

血清 iPTH 濃度	ONO-5163 用量
450 pg/mL 超	5 mg 増量
300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下	2.5 mg 増量
300 pg/mL 以下	用量を維持

(1)　増量について

投与 5，9，13 及び 17 週目に透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 450 pg/mL 超の場合に 5 mg 増量，300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下の場合に 2.5 mg 増量，300 pg/mL 以下の場合に用量を維持することとした．ただし，以下のいずれかの基準に該当した場合は，増量不可とした．

- 増量前 3 週間の未服薬回数が 3 回以上の場合
- 増量前 3 週間以内に治験薬を減量した場合
- 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る場合
- 増量前 1 週間の透析前血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満の場合

(2)　休薬，減量について

以下のいずれかの基準に該当した場合に休薬することとした．なお，休薬後の再開は，休薬に至った要因の基準がすべて回復した後に実施することとした．

1）透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 1 週間以上の間隔で 2 回連続で 100 pg/mL 未満に低下した場合

- 血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 以上に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，休薬前の用量から 2.5 mg 減量した用量で再開することとした．
- 休薬前の用量が 2.5 mg の場合は，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，2.5 mg で再開することとした．

2）血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合［ただし，血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満に低下後に，経口カルシウム製剤の増量，透析液 Ca 濃度の増量，又は他の治療が無効の場合に活性型ビタミン D 類似体による治療開始若しくは増量を実施してもなお，低下した場合］

・透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

3）症候性低カルシウム血症が発現した場合

・症候性低カルシウム血症が消失し，透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

4）有害事象の発現により休薬が必要と治験担当医師が判断した場合

・休薬に至る要因となった有害事象について，治験薬との因果関係が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前と同用量で再開することとした．

・休薬に至る要因となった有害事象について，治験薬との因果関係が否定できないが血清 iPTH 濃度 100 pg/mL 未満，血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満又は症候性低カルシウム血症との関連がないと治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

表 2.7.6.8-2 治験スケジュール（20120229 試験）

	Screening	Treatment Period[a]																
Study Week (Day)		Day 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Investigational product administration		Three times per week with hemodialysis treatment																
Dose titration						T				T				T				T
Informed consent	X																	
Inclusion/ exclusion	X																	
Medical history & hemodialysis symptoms	X																	
Prior & concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X																	
Randomization[b]		X																
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior to dialysis																		
12-Lead ECG[c]	X	X				X								X				
Pregnancy test	X												X					
Hematology	X	X				X								X				
Chemistry 1	X	X				X								X				
Albumin, Ca, and phosphorus	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Albumin and Ca																		
PTH	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
Pharmacokinetics		X			X	X							X	X				
25(OH)D		X																
BSAP		X											X					
FGF-23		X											X					
CTX		X											X					
Anti-AMG 416 antibodies		X											X					
Hepatitis B and C serology		X																
Archive plasma & serum		X											X					
After dialysis																		
12-Lead ECG[c] (10 to 30 min postdose)	X	X				X								X				
Pharmacokinetics (10 to 30 min postdose)		X				X								X				
Chemistry 2 (10 to 30 min postdose)	X	X				X								X				
PTH (10 to 30 min postdose)	X	X				X								X				
Pulse and blood pressure[d]	X	X			X				X				X				X	
Weight	X	X			X				X				X				X	

Page 1 of 2

Footnotes defined on the last page

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 8-2］

表 2.7.6.8-2 治験スケジュール（20120229 試験）（続き）

	Treatment Period[a]							Follow-up		
Study Week (Day)	**18**	**19**	**20**	**22**	**24**	**26**	**27[a]**	**30 days after last dose ± 3 days**	**Early Term**	**Dose Suspension**
Investigational product administration	**Three times per week with hemodialysis treatment**									
Dose titration										
Informed consent										
Inclusion/ exclusion										
Medical history & hemodialysis symptoms										
Prior & concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical examination							X	X	X	
Randomization										
Adverse events[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prior to dialysis										
12-Lead ECG[c]						X			X	
Pregnancy test					X			X	X	
Hematology						X		X	X	
Chemistry 1						X		X	X	
Albumin, Ca, and phosphorus	X	X	X	X	X		X			
Albumin and Ca										X[g]
PTH	X		X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacokinetics			X			X		X	X	
25(OH)D										
BSAP							X		X	
FGF-23							X		X	
CTX							X		X	
Anti-AMG 416antibodies							X	X	X	
Hepatitis B and C serology										
Archive plasma & serum							X		X	
After dialysis										
12-Lead ECG[c] (10 to 30 min postdose)						X				
Pharmacokinetics (10 to 30 min postdose)						X				
Chemistry 2 (10 to 30 min postdose)						X				
PTH (10 to 30 min postdose)						X				
Pulse and blood pressure[d]			X		X		X	X	X	
Weight			X		X		X	X	X	

Footnotes defined on the following page

25(OH)D = 25-hydroxy vitamin D; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; cCa = corrected calcium; Ca = calcium; CTX = collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PTH = parathyroid hormone.

[a] Baseline assessments were performed on the first day of dosing with investigational product (Day 1). Assessments during the treatment period were performed during the designated study week on the same hemodialysis treatment day of the week as the day dosing was started whenever possible.

[b] Randomization was performed within 1 day before the first dose of investigational product.

[c] Subjects remained supine or sitting for at least 10 minutes before recording 12-lead ECGs, and were supine during the 12-lead ECG. The screening predialysis ECG was a single recording; all other predialysis and postdialysis ECG recordings were performed in triplicate with recordings approximately 2 minutes apart. All postdialysis blood collection was performed before the ECG recordings.

[d] Subjects remained sitting for at least 5 minutes before all measurements of pulse rate and blood pressure.

[e] Week 27 assessments were performed on the day of the first hemodialysis treatment after the last dose of investigational product.

[f] Subjects were followed for both adverse events and serious adverse events for 30 days after the last dose of investigational product.

[g] When dosing with investigational product was suspended for cCa < 7.5 mg/dL, a predialysis serum sample for albumin and calcium was submitted to the central laboratory on the day dosing is suspended. Dose suspension samples did not need to be collected if a routine chemistry or albumin/calcium/phosphorus sample is obtained on the same day.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 8-2］

2.7.6.8.2 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 2.7.6.8-3 に示した.

合計 508 名が 111 施設で組み入れられ，各投与群に無作為割付けされた（ONO-5163 群 254 名，プラセボ群 254 名，以下同順）．このうち 505 名（99.4%，251 名，254 名）に治験薬が 1 回以上投与され，413 名（81.3%，220 名，193 名）が治験を完了した．中止例［34 名（13.4%），61 名（24.0%）］を除いて，被験者の内訳は投与群間で同様であった．中止例の投与群間での違いは，主に投与 12 週目より後に血清 iPTH 濃度上昇のため中止基準に抵触した被験者数の違いによるものであった［1 名（0.4%），29 名（11.4%）］.

FAS には，無作為化された 508 名（254 名，254 名）を採用した．SAF には，治験薬が 1 回以上投与された 505 名（251 名，254 名）を採用した.

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳（20120229 試験）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 254) n (%)	Total (N = 508) n (%)
Full Analysis Set Inclusion	254 (100.0)	254 (100.0)	508 (100.0)
Completer Analysis Set Inclusion			
iPTH Completer Analysis Set	219 (86.2)	229 (90.2)	448 (88.2)
cCa Completer Analysis Set	219 (86.2)	229 (90.2)	448 (88.2)
cCa x P Completer Analysis Set	218 (85.8)	229 (90.2)	447 (88.0)
Phosphrous Completer Analysis Set	218 (85.8)	229 (90.2)	447 (88.0)
Safety Analysis Set Inclusion	254 (100.0)	251 (98.8)	505 (99.4)
Investigational product accounting (Full Analysis Set)			
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (0.6)
Subjects who received investigational product	254 (100.0)	251 (98.8)	505 (99.4)
Subjects who completed investigational product	187 (73.6)	211 (83.1)	398 (78.3)
Subjects who discontinued investigational product	67 (26.4)	40 (15.7)	107 (21.1)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Noncompliance	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Adverse event	7 (2.8)	5 (2.0)	12 (2.4)
Lost to follow-up	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
Death	5 (2.0)	5 (2.0)[a]	10 (2.0)
Decision by sponsor	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Subject request	13 (5.1)	17 (6.7)	30 (5.9)
Protocol specified criteria	40 (15.7)	8 (3.1)	48 (9.4)
Subject requires significant permanent change in hemodialysis prescription	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)
Subject meets rising iPTH discontinuation criteria after Week 12	29 (11.4)	2 (0.8)	31 (6.1)
Subject is to receive kidney transplant	8 (3.1)	3 (1.2)	11 (2.2)
Subject is to undergo parathyroidectomy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study completion accounting (Full Analysis Set)			
Subjects who completed study	193 (76.0)	220 (86.6)	413 (81.3)
Subjects who discontinued study	61 (24.0)	34 (13.4)	95 (18.7)
Withdrawal of consent from study	15 (5.9)	12 (4.7)	27 (5.3)
Lost to follow-up	10 (3.9)	11 (4.3)	21 (4.1)
Death	7 (2.8)[b]	9 (3.5)[c]	16 (3.1)
Decision by sponsor	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Protocol specified criteria	29 (11.4)	1 (0.4)	30 (5.9)
Subject meets rising iPTH discontinuation criteria after Week 12	29 (11.4)	1 (0.4)	30 (5.9)

cCa = corrected calcium; cCa x P = corrected calcium phosphorus product; iPTH = parathyroid hormone.
[a] Two subjects (Subject 22966027002 and Subject 22966169001) died during the follow-up period but after completing the study; therefore, they did not discontinue due to death.
[b] In the placebo group, Subject 22948005001 died after completing the study and is not included as a discontinuation due to death. In addition, Subject 22966089005 died after the follow-up period and therefore is not included in the list of subjects with treatment emergent fatal adverse events (Table 12-2).
[c] Subject 22966017001 and Subject 22966049003 died after the follow-up period and therefore are not included in the list of subjects with treatment emergent fatal adverse events (Table 12-2).
Source: Modified from Table 14-2.4 and Table 14-1.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 9-1］

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 2.7.6.8-4 に，ベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.8-5 に，ベースライン時の併用薬の使用状況を表 2.7.6.8-6 に示した．

人口統計学的特性は，投与群間で均質であった．性別は男性 57.3%，女性 42.7%であった．年齢の平均値（標準偏差）は 57.7（14.6）歳，範囲は 21～93 歳であり，被験者の 34.6%が 65 歳以上であった．人種は被験者の大部分が白人（68.5%）であり，次いで黒人（27.8%），アジア人（1.6%）及びその他（1.6%）であった．透析歴は 1 年以下が 12.6%（64 名），1 年超 5 年以下が 48.0%（244 名），5 年超が 39.4%（200 名）であった．血液透析歴の中央値は 3.88 年であった．

ベースライン時の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P は，投与群間で類似していた．ベースライン時の血清 iPTH 濃度は，600 pg/mL 未満が 33.7%（171 名），600 pg/mL 以上 1000 pg/mL 以下が 45.1%（229 名），1000 pg/mL 超が 21.3%（108 名）であった．

ベースライン時のビタミン D 補助剤，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム補助剤及びリン吸着剤の使用状況は，投与群間で類似していた．

表 2.7.6.8-4　人口統計学的特性（20120229 試験）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 254) n (%)	Total (N = 508) n (%)
Sex – n (%)			
Male	140 (55.1)	151 (59.4)	291 (57.3)
Female	114 (44.9)	103 (40.6)	217 (42.7)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic/Latino	33 (13.0)	33 (13.0)	66 (13.0)
Not Hispanic/Latino	220 (86.6)	221 (87.0)	441 (86.8)
Missing	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Race – n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)
Black (or African American)	69 (27.2)	72 (28.3)	141 (27.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
White	175 (68.9)	173 (68.1)	348 (68.5)
Other	4 (1.6)	4 (1.6)	8 (1.6)
Missing	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Age (years)			
n	254	254	508
Mean	57.1	58.4	57.7
SD	14.5	14.6	14.6
Median	58.0	59.0	59.0
Q1, Q3	48.0, 68.0	49.0, 69.0	48.0, 68.0
Min, Max	22, 90	21, 93	21, 93
Age group – n (%)			
< 65 years	168 (66.1)	164 (64.6)	332 (65.4)
≥ 65 years	86 (33.9)	90 (35.4)	176 (34.6)
≥ 75 years	27 (10.6)	35 (13.8)	62 (12.2)

N, n = number of subjects; Q1 = first quartiles; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Full analysis set: all randomized subjects
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam.adsl*

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 9-3］

表 2.7.6.8-5 ベースラインの基準値の特性（20120229 試験）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)	Total (N = 508)
Dialysis vintage - n (%)			
0 to ≤ 1 years	35 (13.8)	29 (11.4)	64 (12.6)
> 1 to ≤ 5 years	124 (48.8)	120 (47.2)	244 (48.0)
> 5 years	95 (37.4)	105 (41.3)	200 (39.4)
Dialysate calcium (mEq/L) - n (%)			
< 2.5 mEq/L	18 (7.1)	13 (5.1)	31 (6.1)
≥ 2.5 mEq/L	236 (92.9)	239 (94.1)	475 (93.5)
Missing	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
PTH (pg/mL)			
Mean (SD)	819.7 (386.0)	848.7 (520.4)	834.2 (457.9)
Median	705.8	706.2	705.8
Q1, Q3	562.8, 993.7	551.5, 950.4	554.6, 964.6
Min, Max	298, 2850	337, 4614	298, 4614
Corrected Calcium (mg/dL)			
Mean (SD)	9.61 (0.60)	9.65 (0.66)	9.63 (0.63)
Median	9.57	9.60	9.60
Q1, Q3	9.20, 9.97	9.20, 10.03	9.20, 10.00
Min, Max	8.2, 12.1	8.5, 11.7	8.2, 12.1
Phosphorus (mg/dL)			
n	250	250	500
Mean (SD)	5.78 (1.60)	5.95 (1.59)	5.87 (1.59)
Median	5.60	5.80	5.70
Q1, Q3	4.60, 6.77	4.75, 6.85	4.70, 6.80
Min, Max	2.3, 10.2	1.1, 12.2	1.1, 12.2
cCa x P (mg^2/dL^2)			
n	249	250	499
Mean (SD)	55.54 (15.81)	57.37 (15.51)	56.46 (15.67)
Median	53.76	56.24	54.93
Q1, Q3	43.69, 64.38	45.83, 67.50	44.90, 66.59
Min, Max	22.5, 103.5	10.7, 106.5	10.7, 106.5

cCa x P = corrected calcium phosphorus product; N, n = number of subjects; PTH = parathyroid hormone; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Source: Modified from Table 14-2.2.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 9-4］

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 254) n (%)	Total (N = 508) n (%)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest at baseline	245 (96.5)	244 (96.1)	489 (96.3)
Nutritional vitamin D	63 (24.8)	55 (21.7)	118 (23.2)
Vitamin D sterol	185 (72.8)	191 (75.2)	376 (74.0)
Calcium supplements	9 (3.5)	18 (7.1)	27 (5.3)
Phosphate binder	213 (83.9)	216 (85.0)	429 (84.4)
Calcium containing phosphate binder or calcium supplement	93 (36.6)	99 (39.0)	192 (37.8)

Full analysis set: all randomized subjects.
Source: Modified from Table 14-2.3.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 9-5］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.8-7 に示した.

曝露期間の平均値（標準偏差）は，ONO-5163 群で 165.5（43.1）日，プラセボ群で 160.2（41.4）日であった.

表 2.7.6.8-7　治験薬の曝露状況の要約（20120229 試験）

解析対象集団：SAF

	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 251)
Duration of exposure (days)		
n	254	251
Mean (SD)	160.2 (41.4)	165.5 (43.1)
Median	180.0	181.0
Q1, Q3	166.0, 181.0	180.0, 181.0
Min, Max	3, 189	1, 183
Cumulative total dose of AMG 416 (mg)		
n	254	251
Mean (SD)	587.4 (274.0)	479.4 (268.0)
Average weekly dose of AMG 416 (mg/week)		
n	204	211
Mean (SD)	29.2 (11.8)	22.2 (13.0)

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Modified from Table 14-5.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-1］

2.7.6.8.3　　有効性の結果

1）　主要評価項目

（1）　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

有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）の血清 iPTH 濃度（[redacted]により測定）がベースラインから 30%超低下した患者の割合を表 2.7.6.8-8 に示した.

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は，ONO-5163 群で 74.0%（188/254 名），プラセボ群で 8.3%（21/254 名）であり，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（層別 CMH 検定：オッズ比 32.46［95%信頼区間：18.71，56.31］，$p<0.001$）.

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)	Treatment Difference
Subjects with > 30% decrease from baseline in PTH[a] - n (%)	21 (8.3)	188 (74.0)	
CMH stratified[b] odds ratio (AMG 416: placebo)			32.46
(95% CI)			(18.71, 56.31)
p-value[c]			< 0.001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data in the analysis set; PTH = parathyroid hormone.
[a] Subjects who had PTH reduction > 30% during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive). Subjects who had no scheduled assessments during the EAP were considered to be non-responders.
[b] Stratification factors based on screening PTH level, prior cinacalcet use within 8 weeks prior to randomization, and region were from the interactive voice/web reponse system.
[c] CMH test
Source: Modified from Table 14-4.1.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 10-1］

2） 副次評価項目

（1） 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

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を表 2.7.6.8-9 に示した．

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

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)	Treatment Difference
Subjects achieving PTH ≤ 300 pg/mL during EAP[a], n (%)	13 (5.1)	126 (49.6)	
CMH stratified[b] odds ratio (AMG 416: placebo)			22.08
(95% CI)			(11.47, 42.48)
p-value[c]			< 0.001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data in the analysis set; PTH = parathyroid hormone.
[a] Subjects who had PTH ≤ 300 pg/mL during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive). Subjects who had no scheduled assessments during the EAP were considered to be non-responders.
[b] Stratification factors based on screening PTH level, prior cinacalcet use within 8 weeks prior to randomization, and region were from the interactive voice/web reponse system.
[c] CMH test
Source: Modified from Table 14-4.6.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 10-2］

（2）　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

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を表 2.7.6.8-10 に示した．また，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.8-2～図 2.7.6.8-5 に示した．

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低下率は，いずれも ONO-5163 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった．

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）

解析対象集団：FAS

Percent change from baseline to EAP in predialysis:	PTH	cCa	cCa × P	Phosphorus
Placebo (N = 254)				
n	219	219	213	214
Mean (SE), %	13.00 (2.81)	1.18 (0.29)	-0.19 (1.44)	-1.31 (1.42)
AMG 416 (N = 254)				
n	229	229	227	227
Mean (SE), %	-55.11 (1.94)	-7.29 (0.53)	-14.34 (2.06)	-7.71 (2.16)
Treatment difference (AMG 416 – placebo)				
Adjusted analysis[a]				
Estimate[b] (SE), %	-71.11 (3.39)	-8.38 (0.58)	-14.99 (2.41)	-7.45 (2.47)
(95% CI), %	(-77.77, -64.46)	(-9.52, -7.23)	(-19.73, -10.25)	(-12.31, -2.59)
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003

cCa = corrected calcium; cCa × P = corrected calcium phosphorus product; CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data in the analysis set; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error.

[a] Mixed-effects model included treatment, stratification factors, visit, and treatment by visit interaction as covariates.

[b] Estimated difference in mean percent change during the EAP for corresponding lab parameter between the treatment groups (AMG 416-placebo).

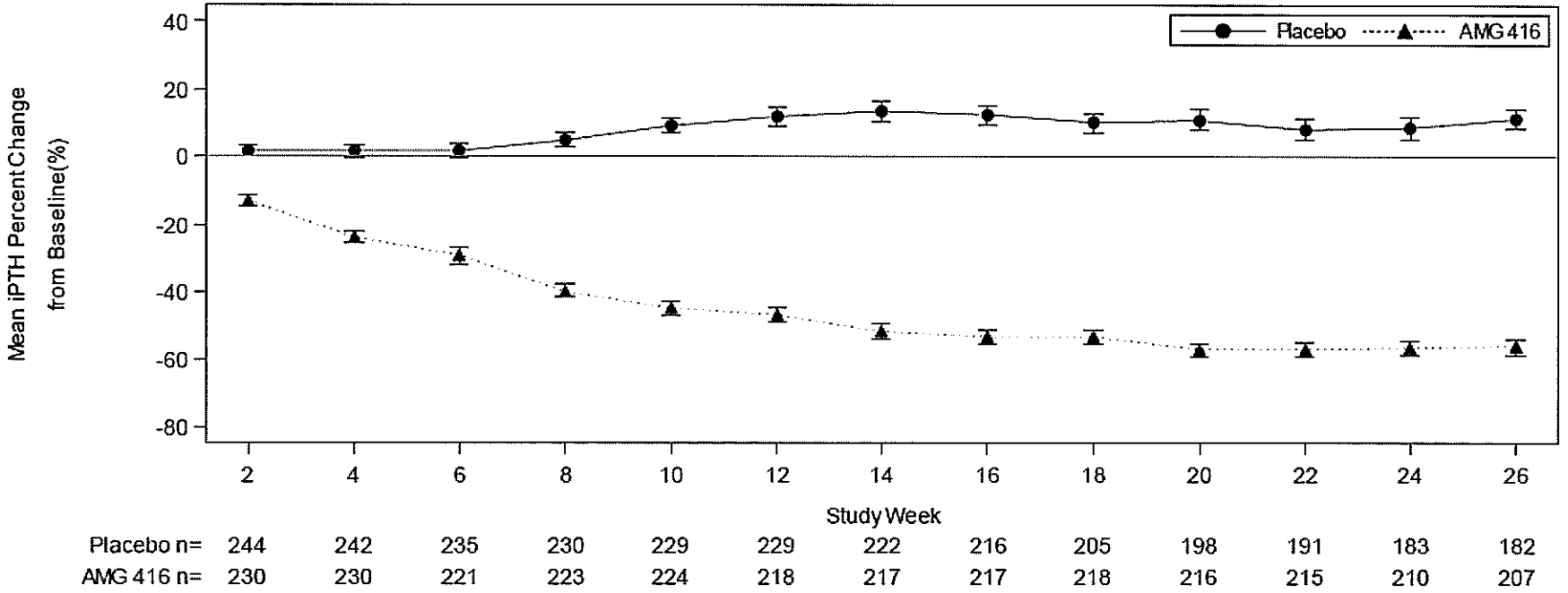
Source: Modified from Table 14-4.12, Table 14-4.14, Table 14-4.16, and Table 14-4.18.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 10-3］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



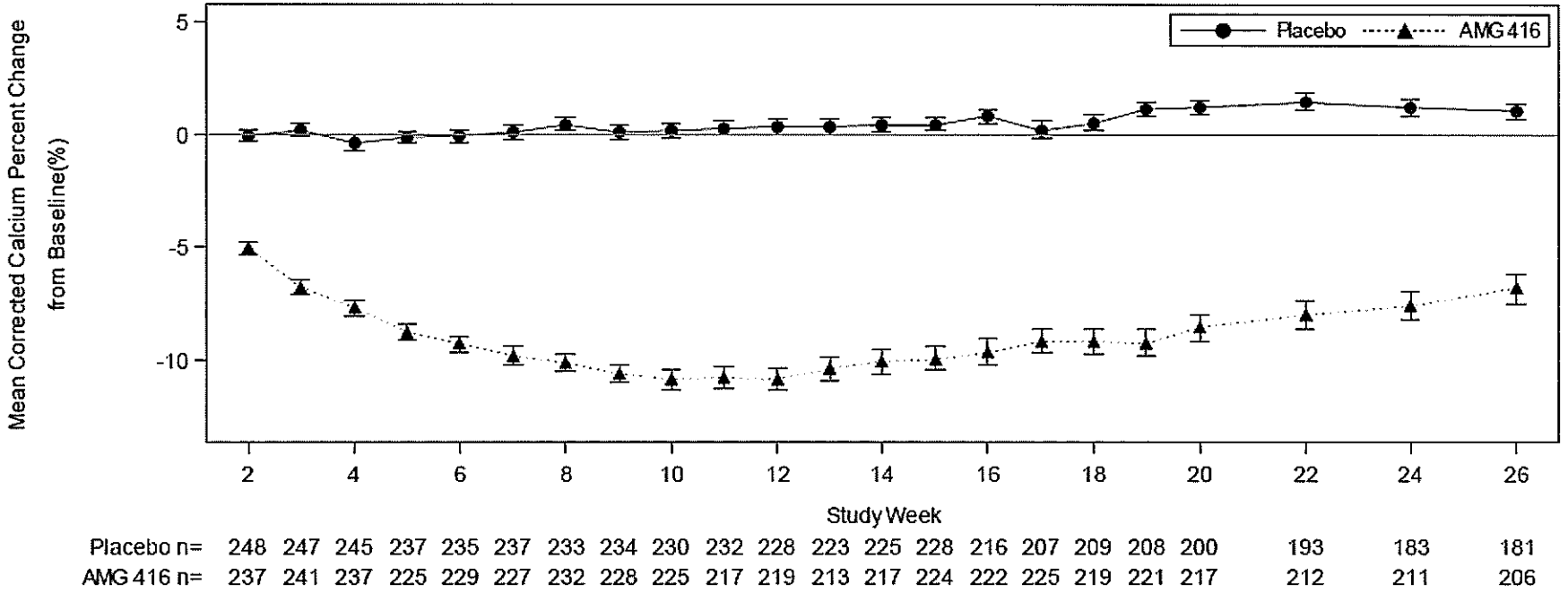
Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: Data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are included.
Vertical lines represent the Standard Error

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

IP = investigational product; iPTH = parathyroid hormone
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Figure 10-2］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



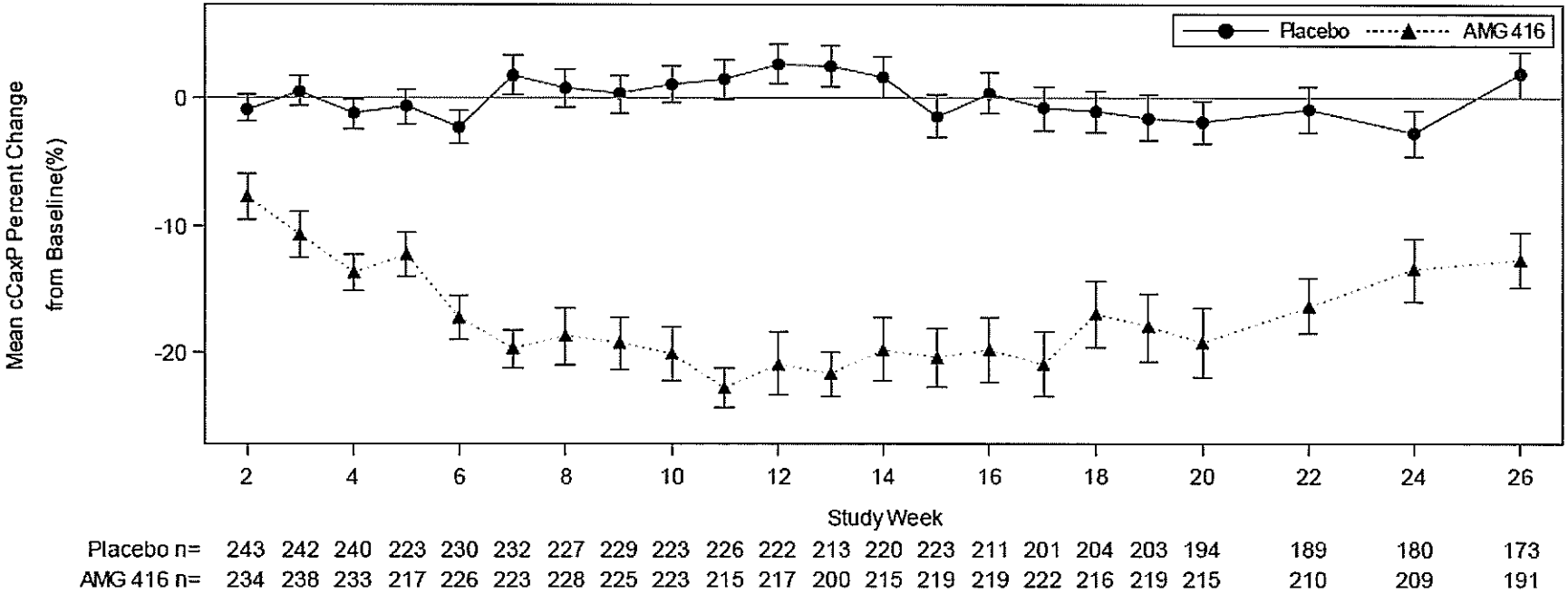
Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: Data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are included.
Vertical lines represent the Standard Error

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

IP = investigational product
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Figure 10-3］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



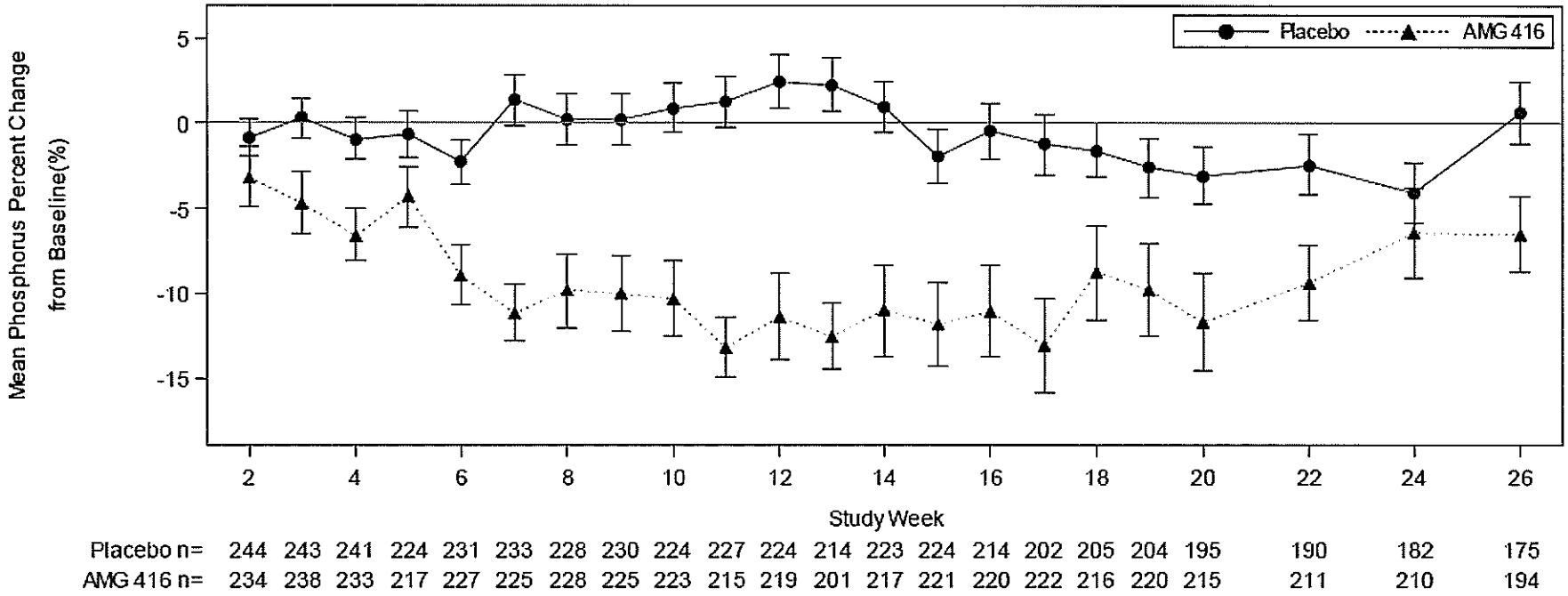
Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: Data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are included.
Vertical lines represent the Standard Error

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

cCa x P = corrected calcium-phosphorus product; IP = investigational product
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Figure 10-4］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



Placebo n=	244	243	241	224	231	233	228	230	224	227	224	214	223	224	214	202	205	204	195	190	182	175
AMG 416 n=	234	238	233	217	227	225	228	225	223	215	219	201	217	221	220	222	216	220	215	211	210	194

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

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

IP = investigational product
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Figure 10-5］

3)　探索的評価項目

(1)　バイオマーカー

探索的評価項目として，投与 12 及び 27 週目の FGF-23，BSAP 及び CTx のベースラインからの変動を検討した．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を表 2.7.6.8-11 に示した．

ONO-5163 群ではプラセボ群と比較して，投与 12 週目の FGF-23（対数変換値）及び CTx，並びに投与 27 週目の FGF-23（対数変換値），BSAP 及び CTx でベースラインからの低下が認められた．

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 254)	AMG 416 (N = 254)
Percent change from baseline to Week 12 in log FGF-23		
n	227	220
Mean (SE) (%)	0.58 (0.57)	-14.56 (0.72)
Percent change from baseline to Week 27 in log FGF-23		
n	187	212
Mean (SE) (%)	1.47 (0.75)	-12.58 (1.00)
Percent change from baseline to Week 12 in BSAP		
n	227	216
Mean (SE) (%)	5.49 (1.92)	11.62 (3.43)
Percent change from baseline to Week 27 in BSAP		
n	186	210
Mean (SE) (%)	17.72 (3.85)	-14.63 (3.71)
Percent change from baseline to Week 12 in CTX		
n	220	216
Mean (SE) (%)	5.92 (1.88)	-23.35 (2.24)
Percent change from baseline to Week 27 in CTX		
n	182	206
Mean (SE) (%)	4.47 (2.92)	-33.89 (2.95)

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; CTX = collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; SE = standard error.
Source: Modified from Table 14-4.24. Table 14-4.25. and Table 14-4.26.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 11-1］

2.7.6.8.4 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体の要約を表 2.7.6.8-12 に示した.

抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した 251 名（ONO-5163 群）のうち，38 名（15.1%）が抗 ONO-5163 抗体陽性であった．このうち 29 名（11.8%）は ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であり，9 名（3.7%）は ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった．この 9 名中 2 名は，一過性の抗 ONO-5163 抗体陽性であった．また，この 9 名に治験期間中，抗体陽性に関連する臨床上問題となる所見は認められなかった.

表 2.7.6.8-12 抗 ONO-5163 抗体の要約（20120229 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 251) n (%)
Subjects with an on-study result[a] – N1	251
Total antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at any time	38 (15.1)
Subjects with a result at baseline – N1	245
Pre-existing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at or before baseline	29 (11.8)
Subjects with a postbaseline result – N1	244
Developing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	9 (3.7)
Transient[b]	2 (0.8)

Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period
Source: Modified from Table 14-10.1.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 11-2］

2.7.6.8.5 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 ver 17.0 を用いて読み替えた．有害事象（重篤な有害事象を含む）の集計は，治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 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.

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

（1） 有害事象の要約

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.8-13 に示した.

治験期間中，治験薬が 1 回以上投与された ONO-5163 群の 251 名及びプラセボ群の 254 名のうち，大部分の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた［ONO-5163 群 230 名（91.6%），プラセボ群 200 名（78.7%），以下同順］. 有害事象の程度は，大部分の被験者で軽度又は中等度であった. 重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は，投与群間で同程度であった［重篤な有害事象：68 名（27.1%），78 名（30.7%），投与中止に至った有害事象：5 名（2.0%），7 名（2.8%），死亡に至った有害事象：7 名（2.8%），7 名（2.8%）］.

表 2.7.6.8-13 有害事象の発現頻度の要約（20120229 試験）

解析対象集団：SAF

	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 251) n (%)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	200 (78.7)	230 (91.6)
Mild	67 (26.4)	62 (24.7)
Moderate	70 (27.6)	103 (41.0)
Severe	56 (22.0)	55 (21.9)
Life threatening	7 (2.8)	10 (4.0)
Serious adverse events	78 (30.7)	68 (27.1)
Leading to discontinuation of investigational product	7 (2.8)	5 (2.0)
Fatal treatment emergent adverse events	7 (2.8)[a]	7 (2.8)[b]

[a] In the placebo group, Subject 22966089005 died after the follow-up period and therefore is not included in the list of subjects with treatment emergent fatal adverse events. Subject 22948005001 died after completing the study but within the follow-up period; this subject is included as having a fatal treatment emergent adverse event but is not included in Table 9-1 as a discontinuation due to death.
[b] Subject 22966017001 and Subject 22966049003 died after the follow-up period and therefore are not included in the list of subjects with treatment emergent fatal adverse events.
Source: Modified from Table 14-6.1 and Table 14-6.11.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-2］

（2） 有害事象の分析

有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-6 に示した.

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%超）は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 153 名（61.0%），プラセボ群 21 名（8.3%），以下同順］，悪心［31 名（12.4%），13 名（5.1%）］，筋痙縮［30 名（12.0%），18 名（7.1%）］及び嘔吐［26 名（10.4%），18 名（7.1%）］であった. ONO-5163 群でプラセボ群と比較して発現率が高い事象（投与群間

の発現率の差 4%以上）は血中カルシウム減少［153 名（61.0%），21 名（8.3%）］，悪心［31 名（12.4%），13 名（5.1%）］，筋痙縮［30 名（12.0%），18 名（7.1%）］，低カルシウム血症［18 名（7.2%），1 名（0.4%）］及び錯感覚［13 名（5.2%），3 名（1.2%）］であった．

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.8-14 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-7 に示した．

治療期間中から治験薬最終投与後 30 日までに，死亡に至った有害事象は 14 名［ONO-5163 群 7 名（2.8%），プラセボ群 7 名（2.8%）］に認められた．死亡に至った有害事象は，ONO-5163 群で心停止，うっ血性心不全，心筋梗塞，死亡，移植部位出血，交通事故及び遠隔転移を伴う胆道癌が各 1 名（0.4%），プラセボ群で肺炎が 2 名（0.8%），心停止，うっ血性心不全，心室細動，脳死，細菌性心内膜炎，敗血症，敗血症性ショック及び低酸素性虚血性脳症が各 1 名（0.4%）であった．このうち，ONO-5163 群の死亡 1 名は，治験薬との因果関係が否定されなかった．

治験薬最終投与後 30 日より後に，3 名が死亡した．死因は，ONO-5163 群で慢性腎不全及び心突然死が各 1 名，プラセボ群で心臓弁膜疾患が 1 名であった．

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）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
全体	7 (2.8)	7 (2.8)
心臓障害	3 (1.2)	3 (1.2)
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.4)
心室細動	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)
死亡	0 (0.0)	1 (0.4)
脳死	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (2.0)	0 (0.0)
細菌性心内膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.8)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (0.8)
移植部位出血	0 (0.0)	1 (0.4)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.4)
遠隔転移を伴う胆道癌	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)	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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-6 改変］

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）（続き）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
低酸素性虚血性脳症		1 （ 0.4）	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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-6 改変］

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-8 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-9 に示した．

1 件以上の重篤な有害事象は，ONO-5163 群で 68 名（27.1%），プラセボ群で 78 名（30.7%）に認められた．主な重篤な有害事象は，狭心症［ONO-5163 群 6 名（2.4%），プラセボ群 1 名（0.4%），以下同順］，肺炎［6 名（2.4%），4 名（1.6%）］，水分過負荷［4 名（1.6%），5 名（2.0%）］，高カリウム血症［4 名（1.6%），1 名（0.4%）］及び心房細動［3 名（1.2%），4 名（1.6%）］であった．低カルシウム血症の重篤な有害事象は認められなかった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，6 名に認められた．ONO-5163 群では低血圧，痙攣，死亡，心筋梗塞及び上室性頻脈が各 1 名，プラセボ群では痙攣が 1 名であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.8-15 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-10 に示した．

投与中止に至った有害事象は 12 名［ONO-5163 群 5 名（2.0%），プラセボ群 7 名（2.8%），以下同順］に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，血中カルシウム減少［2 名（0.8%），0 名］であった．

治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は，8 名（4 名，4 名）に認められた．ONO-5163 群では血中カルシウム減少が 2 名，悪心及び嘔吐が 1 名（両事象は同一被験者で発現），多汗症及び胃腸奇形（胃腸管動静脈奇形）が 1 名（両事象は同一被験

者で発現）であった．プラセボ群では高リン酸塩血症が 1 名，食欲減退，味覚異常，頚部痛及び口の錯感覚が 1 名（4 事象は同一被験者で発現），皮膚炎が 1 名，潮紅が 1 名であった．

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）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
全体		7 (2.8)	5 (2.0)
心臓障害		1 (0.4)	0 (0.0)
心拡大		1 (0.4)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害		0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸奇形		0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害		2 (0.8)	1 (0.4)
悪心		0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐		0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸毛細血管拡張症		1 (0.4)	0 (0.0)
口の錯感覚		1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害		0 (0.0)	1 (0.4)
薬物過敏症		0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症		1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎		1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査		0 (0.0)	2 (0.8)
血中カルシウム減少		0 (0.0)	2 (0.8)
代謝および栄養障害		2 (0.8)	0 (0.0)
食欲減退		1 (0.4)	0 (0.0)
高リン酸塩血症		1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		2 (0.8)	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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-6.6 改変］

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）（続き）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n (%)	 ONO-5163 n (%)
	N	254	251
背部痛		1 (0.4)	0 (0.0)
頚部痛		1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害		1 (0.4)	0 (0.0)
味覚異常		1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		1 (0.4)	1 (0.4)
多汗症		0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚炎		1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害		1 (0.4)	0 (0.0)
潮紅		1 (0.4)	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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-6.6 改変］

b） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象として，無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈を事前に定義した．無形成骨，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction に分類された有害事象は，Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT の一覧を用いて解析した．心不全，痙攣，過敏症，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索用語を用いて解析した．留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.8-16 に示した．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象を除いて，留意すべき有害事象（無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象）の発現率は，投与群間で同程度であった．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象の発現率は，ONO-5163 群［158 名（62.9%）］でプラセボ群［22 名（8.7%）］と比較して高かった．発現が認められた「低カルシウム血症」に分類された有害事象は，血中カルシウム減少及び低カルシウム血症で

あった．血中カルシウム減少は ONO-5163 群で 153 名（61.0%），プラセボ群で 21 名（8.3%）に認められ，低カルシウム血症（症候性）は ONO-5163 群で 18 名（7.2%），プラセボ群で 1 名（0.4%）に認められた．血中カルシウム減少及び低カルシウム血症は，概ね軽度又は中等度で，一過性であり，薬剤処置又は治験薬の用量調節によって管理された．

「トルサード ド ポアント／QT 延長」に分類された有害事象は，いずれの投与群でも 2 名（0.8%）に認められた．

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）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
無形成骨	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	5 (2.0)	9 (3.6)
うっ血性心不全	2 (0.8)	5 (2.0)
急性肺水腫	1 (0.4)	2 (0.8)
心不全	1 (0.4)	2 (0.8)
心原性ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
駆出率減少	1 (0.4)	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.4)	1 (0.4)
痙攣	2 (0.8)	1 (0.4)
痙攣	2 (0.8)	1 (0.4)
過敏症	8 (3.1)	12 (4.8)
薬物過敏症	0 (0.0)	3 (1.2)
顔面浮腫	1 (0.4)	2 (0.8)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	2 (0.8)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	2 (0.8)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (0.4)
ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
適用部位蕁麻疹	1 (0.4)	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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-8 改変］

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）（続き 1）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)
湿疹	2 (0.8)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)
低カルシウム血症	22 (8.7)	158 (62.9)
血中カルシウム減少	21 (8.3)	153 (61.0)
低カルシウム血症	1 (0.4)	18 (7.2)
低リン酸血症	2 (0.8)	2 (0.8)
低リン酸血症	1 (0.4)	2 (0.8)
血中リン減少	1 (0.4)	0 (0.0)
Infusion reaction	42 (16.5)	48 (19.1)
低血圧	10 (3.9)	16 (6.4)
高血圧	17 (6.7)	12 (4.8)
発熱	11 (4.3)	12 (4.8)
筋肉痛	1 (0.4)	4 (1.6)
薬物過敏症	0 (0.0)	3 (1.2)
顔面浮腫	1 (0.4)	2 (0.8)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	2 (0.8)
失神	0 (0.0)	2 (0.8)

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．

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）（続き 2）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.4)
拡張期高血圧	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)
ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
喘鳴	2 (0.8)	1 (0.4)
収縮期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.4)	0 (0.0)
頻呼吸	1 (0.4)	0 (0.0)
トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長	2 (0.8)	2 (0.8)
心電図ＱＴ延長	2 (0.8)	1 (0.4)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性頻脈性不整脈	3 (1.2)	1 (0.4)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)
心室細動	1 (0.4)	0 (0.0)
心室性頻脈性不整脈	1 (0.4)	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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-8 改変］

c）　有害事象評価委員会が評価した有害事象

本治験では，事前に規定した有害事象（死亡，心筋梗塞，脳卒中，入院を必要とするうっ血性心不全，及び発作に関連する事象）を有害事象評価委員会が盲検下で評価した．有害事象評価委員会が評価した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-17 に示した．

有害事象評価委員会が評価した有害事象（死亡，心筋梗塞，脳卒中，入院を必要とするうっ血性心不全，及び発作）の発現率は，「入院を必要とするうっ血性心不全」を除いて投与群間で同程度であった．「入院を必要とするうっ血性心不全」の発現率は，ONO-5163 群［7 名（2.8%）］でプラセボ群［2 名（0.8%）］と比較して高かった．

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）
解析対象集団：SAF

EOI		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
死亡		7 (2.8)	7 (2.8)
心筋梗塞		2 (0.8)	3 (1.2)
脳卒中		1 (0.4)	1 (0.4)
入院を必要とするうっ血性心不全		2 (0.8)	7 (2.8)
発作に関連する事象		2 (0.8)	2 (0.8)
発作の既往歴		1 (0.4)	0 (0.0)

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-9 改変］

（4）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

ONO-5163 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を以下に叙述した．

被験者識別コード：22933001002（重篤な有害事象名：低血圧）

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，多発性嚢胞腎，末期腎不全，血液透析，軽度の身体活動制限（NYHA 分類Ⅱ度），貧血，アデノイド切除，高カリウム血症，高リン酸塩血症，扁桃摘出，左卵巣嚢腫摘除，子宮摘出，脳動脈瘤の外科手術，両側腎摘除，顔面皮膚血管腫の移動術，胆石症，非特異的な多発性肺結節，脂質異常症，右卵巣摘除，うっ血性心不全，中等度の慢性低血圧． シナカルセト塩酸塩の使用歴があった． 腎移植歴又は喫煙歴はなかった．
併用薬	パリカルシトール，セベラマー，ferrous gluconate，アセチルサリチル酸，ウルソデオキシコール酸，葉酸，sodium polystyrene sulfate，オメプラゾール，アトルバスタチン，エポエチンアルファ，calcifediol，diosmin，ヘスペリジン．
重篤な有害事象名	低血圧
発現日	20[redacted]**年 6 月 6 日
転帰	回復（20[redacted]**年 6 月 7 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]**年 5 月 8 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 8 月（日付不明），被験者は両側の腎摘除後に低血圧と診断された． 20[redacted]**年 5 月 8 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]**年 6 月 5 日，事象発現前直近の血液透析．事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]**年 6 月 6 日 16 時，被験者は長時間の散歩後，血圧測定不能とともに胸部の不快感（苦悶感）を訴えた．これら症状のため被験者は救急外

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

	来を受診し，以下の臨床検査が施行された：ヘモグロビン 10.8 g/dL，カリウム 5 mEq/L，カルシウム 8.3 mg/dL，トロポニン T 35.47 pg/mL，マグネシウム 1.53 mg/dL．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，乳酸脱水素酵素及びクレアチンホスホキナーゼは正常であった．心電図も正常であった．救急外来到着時の被験者の血圧は生理食塩水注入前 75/45 mmHg であった．被験者は，高度の腎不全のため，平常時からトロポニン T（正常範囲：0～14 pg/mL）が高値であった．5 時間後に再検査されたトロポニン T 値も，35.3 pg/mL と同程度であった．追加治療として炭酸カルシウムのみが投与された． 20[redacted]**年 6 月 7 日，生理食塩水（塩化ナトリウム）注入により症状は消失し，同日 0 時 15 分に，被験者は退院した．治験薬は継続され，事象の再発はなかった． 重篤な有害事象の最終診断は，高度の低血圧であり，非特異的な胸部の不快感は低血圧の症状とされた．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22951009004（重篤な有害事象名：痙攣）

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，多発性嚢胞腎，血液透析，慢性 C 型ウイルス性肝炎，左肩の動静脈瘻，脳血管疾患，慢性十二指腸炎，高リン酸塩血症，慢性胃炎，慢性腎盂腎炎寛解，貧血，動脈性高血圧，代謝性脳症，頚椎変性疾患，下肢のニューロパチー，冠動脈疾患，高血圧，狭心症． シナカルセト塩酸塩の使用歴があった． 腎移植歴，うっ血性心不全の既往歴及び喫煙歴はなかった．
併用薬	水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム，炭酸カルシウム，葉酸，シアノコバラミン，チアミン塩酸塩，アスコルビン酸，ピリドキシン，ワルファリン，エノキサパリンナトリウム，含糖酸化鉄，グルコン酸カルシウム，meldonium．
重篤な有害事象名	痙攣
発現日	20[redacted]年 10 月 23 日
転帰	回復（20[redacted]年 10 月 23 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 7 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 7 月 24 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年 10 月 21 日，事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]年 10 月 23 日午前 5 時 30 分，透析治療のために病院へ車で向かう途中に被験者は意識を消失したが，自然回復した．他の患者から被験者が痙攣発作を発現していたことが報告されたが，被験者本人は意識消失及び痙攣発作を記憶していなかった．被験者は透析センターで医師の診察を受けた．失見当識があり，「概ね局所性（rough focal）の神経症状」が認められた．血圧 115/70 mmHg，脈拍 80 bpm．臨床検査：カルシウム 2.05 mmol/L．被験者は，問題なく透析を受けた．その後被験者は神経科医の診察を受け，代謝異常の結果として意識消失を発現したと結論付けられた（治験担当医師は，「代謝異常」を神経科医の仮説と判断した）．痙攣発作発現時に脳卒中の所見はなかったことが，治験担当医師により確認された．痙攣の事象に対する治療薬投与はなかった．事象発現後に幼牛血液抽出物質（低分子量）を投与された．同日，痙攣発作は消失した． 痙攣発作により，治験薬は休薬した．
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

被験者識別コード：22965007001（重篤な有害事象名：死亡）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析治療中の末期腎不全（主な原因は不明），腎細胞癌（推定），甲状腺機能亢進症（19[redacted]年6月に診断），肺炎，急性冠動脈症候群の疑い，右鎖骨下静脈狭窄症，軽度から中等度の左腎動脈狭窄症，脂質異常症，腹膜透析，腹膜炎，車椅子使用者，両側股関節部骨折. 腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴，うっ血性心不全の既往歴又は喫煙歴はなかった.
前治療及び併用薬	前治療薬及び併用薬にはアルファカルシドールが含まれた.
重篤な有害事象名	死亡
発現日	20[redacted]年9月1日
転帰	死亡（20[redacted]年9月2日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年8月22日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年8月31日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年（日付不明），核磁気共鳴血管造影：左腎腫瘤がみられたが，遠隔転移を伴う疾患は認められなかった. 20[redacted]年5月25，副甲状腺摘出. 20[redacted]年2月（日付不明），副甲状腺ホルモン 624 ng/mL. 20[redacted]年8月13日，インタクト副甲状腺ホルモン 524.5～524.9 pg/mL，カルシウム 8.9 mg/dL. 20[redacted]年8月15日，インタクト副甲状腺ホルモン 474.2～474.5 pg/mL，カルシウム 9.1 mg/dL. 20[redacted]年8月22日，被験者は治験薬の初回投与を受けた．カルシウム 9.1 mg/dL. 20[redacted]年8月24日，被験者は2回目の治験薬投与を受けた．被験者はその後一過性の「動揺している感覚」（詳細不明）を経験したと報告したが，「説明するのが難しい」と述べた. 20[redacted]年8月27日，被験者は3回目の治験薬投与を受けたが，「動揺している感覚」の症状再発の報告はなかった. 20[redacted]年8月29日，被験者は4回目の治験薬投与を受けた．「動揺している感覚」の症状再発の報告はなかったが，約2週間に1回の頻度で何カ月も嘔吐が持続していると訴えた．症状は出血，腹痛，下痢又は体重減少を伴わず，被験者によると「胸部の発汗（wet chest）」の症状を伴った．同日の臨床検査では水分過負荷や呼吸器感染は認められなかった．治験担当医師は，被験者が本診察中に「通常の健康状態」のようであったと述べた．医師は被験者にメトクロプラミドを継続するよう指示し，そう痒の訴えに対してセチリジンと抗ヒスタミン薬を推奨した．臨床検査：補正カルシウム 8.9 mg/dL（アルブミン 3.3 g/dL）. 20[redacted]年8月31日，被験者は問題なく5回目の治験薬投与（治験薬の最終投与）を受けた．被験者は透析後夕方までは「体調良好」であったと報告した．しかし同日夜に，大量の暗色の内容物の嘔吐が発現した．また大量の下痢も発現し，夜中持続した. 20[redacted]年9月1日夜，嘔吐及び下痢が認められ，脱力と嗜眠が進行した. 20[redacted]年9月2日朝，被験者は主治医を受診した．その際，入院不要な程度に状態は良好であり，「tummy bug」と診断された．症状が改善しなかったため被験者は再受診した．同日14時頃，被験者は自宅にて主治医による診察を受けた．被験者は明朗快活であり，心拍数 98，血圧 98/60，呼吸数 18 回/min，不安定感を訴えた．腹部膨満が認められたが柔軟であり，胃腸炎と診断された．医療従事者，家族及び被験者は入院の必要がないとの意見で一致した．同日午後，被験者は悪化し，不明瞭発話，舌の感覚の変化，腹痛及び腹部膨満を伴う傾眠状態に陥った．家族が主治医に電話連絡し，救急車での救急救命室受診を勧められた．同日16時22分頃，救急隊が到着し，吐血及びメレナ並びに腹部の顕著な膨張が認められた．被験者は急速な増悪と意識消失による誤嚥があり

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
＃　：「17年後」を意味する
＃＃　：「18年後」を意味する
＃＃＃：「25年後」を意味する

	（多量の口内分泌物があった），コーヒー残渣様内容物を嘔吐した．バイタルサイン：心拍数 33 bpm，血糖値 8.7 mmol/L．心電図：無脈．グラスゴー昏睡尺度 3 のため，心肺蘇生法が開始され，挿管された．塩化ナトリウム静注により治療された．直近病院への搬送中も心肺機能蘇生術が継続されたが応答はなく，搬送中に死亡した．同日 17 時 22 分，血液循環が認められなかったため被験者は死亡が宣告された． 剖検結果：黄疸，ばち状手指，リンパ節症，末梢性浮腫は認められなかった．心臓血管系：加齢性の心臓弁の変化が認められた．左心室の心筋壁に 5 mm 未満の斑点状の瘢痕が 1 個認められた．冠状動脈は 50%のアテローム性動脈硬化症（中等度）が認められた．大動脈は腎門周囲のアテローム性狭窄を合併したアテローム性動脈硬化症が認められた．頚部，腹部及び骨盤の大動脈には中等度のアテロームが認められた．呼吸器系：肺に末期のうっ血及び浮腫が認められた．消化管系：非常に小さいストレス性の粘膜潰瘍が認められた．肝臓は柔らかく角が平滑であり，脂肪化を示していた．泌尿生殖器系：左腎上極及び中極に出血を伴うそれぞれ 60 mm 及び 40 mm の 2 個の限局性の結節が認められた．腎臓背面の皮質領内には主に 5～10 mm の嚢胞を伴う皮層及び髄質の消失がみられた．両腎盂に幾分かの拡張があった．子宮には 10 mm の筋腫が認められた．内分泌系：甲状腺の萎縮が認められた．細網内皮系：脾臓のうっ血が認められた．中枢神経系：消失した硬膜下出血とともに脳底部の動脈の軽度のアテロームが認められた．血液，肝臓，胃内容物に関する死後の毒性学報告にてコデインとアセトアミノフェンが認められ，最近の投薬治療と矛盾しなかった．肝臓の組織学的検査：一定度の類洞のうっ血を伴う大滴性の脂肪変性が大部分を占めていた．軽度の肝門部胆管の増殖（軽度）があった．肺の組織学的検査：類洞のうっ血を伴う肺胞の色素性マクロファージが認められた．心臓の組織学的検査：慢性の虚血性変化の特徴を示す血管周囲の繊維症の領域が認められた．心血管系に抹消血管狭窄を伴う病巣が複数存在．リポフスチン色素沈着を伴う代償性筋細胞肥大があった．急性虚血の形跡はなかった．腎臓の組織学的検査：糸球体硬化症，尿細管萎縮，背面の間質性線維症を伴う慢性腎臓病が認められた．扁平立方上皮に覆われた複数の嚢胞が存在した．腎腫瘍の腫瘤病変部の組織学的検査：様々な構造パターンを持つ明細胞型腎細胞癌の特徴を示した．免疫組織化学的染色：明細胞型腎細胞癌を示す病変部位は CD10 及び CK7 陽性であった．これら腫瘍細胞にはファーマングレードⅡの特徴を持つ領域が認められた．副甲状腺の組織学的検査：脂肪細胞の混合を成す主細胞の結節過形成が認められた．骨髄の組織学的検査：初期の骨粗しょう症変化を伴う骨梁が認められた．日付不明，超音波画像診断により腎皮質の菲薄化，長期にわたる損傷像がみられた． 被験者には透析中に顕著な電解質異常の傾向がなかったことを治験担当医師は確認した．治験前の被験者のカルシウム値は正常であった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22966049003（重篤な有害事象名：心筋梗塞）

人種	黒人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析（20[redacted]年 7 月 10 日～），末期腎不全（ESRD），2 型糖尿病，うっ血性心不全，高脂血症，緑内障，閉塞性睡眠時無呼吸，慢性心房細動又は粗動，cyclobenzaprine hydrochloride に対するアレルギー，冠動脈ステント装着，心筋梗塞，肺炎，不安定狭心症（間欠性の胸痛），間欠性の水分過負荷，高血圧，糖尿病性ニューロパチー，間欠性の便秘，間欠性の両下肢浮腫，輸血，間欠性の頭痛，間欠性の筋痙攣，間欠性の下痢，間欠性の息切れ，冠動脈疾患，冠動脈形成，冠動脈バイパス移植，貧血，腎性骨異栄養症，左下肢の深部静脈血栓症（DVT），経皮的冠動脈インターベンション．

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

	シナカルセト塩酸塩の使用歴があった. 腎移植歴又は喫煙歴はなかった.
併用薬	エポエチンアルファ，パリカルシトール，sevelamer carbonate，インスリンヒト注射液（イソフェン），ジゴキシン，硝酸イソソルビド，アトルバスタチンカルシウム，リシノプリル，プレガバリン，カルベジロール，フロセミド，hydrocodone／アセトアミノフェン，クロピドグレル，トラマドール，アムロジピン，アセチルサリチル酸.
重篤な有害事象名	心筋梗塞
発現日	20[redacted]年8月21日
転帰	回復（20[redacted]年9月1日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年8月16日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年8月16日，被験者は二次性副甲状腺機能亢進症に対して治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年8月19日，事象発現前直近の治験薬投与．事象発現前直近の血液透析. 20[redacted]年8月21日，被験者は胸痛を訴え，救急車で緊急救命室に搬送され，同日入院した．臨床検査：部分トロンボプラスチン時間 34.1 s，アニオンギャップ 18 mmol/L，カルシウム 8.3 mg/dL，クロール 109 mmol/L，クレアチニン 12.6 mg/dL，カリウム 7.4 mmol/L，血中尿素窒素（BUN）112 mg/dL，クレアチンキナーゼ分画 57.20 及び 34.20 ng/mL，クレアチンキナーゼ 440 U/L，CK MB 13.0%，トロポニンI 19.0，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）868 pg/mL，二酸化炭素 11 mmol/L，好酸球数比 4.8%，ヘマトクリット 30%，ヘモグロビン 9.3 g/dL，国際標準比（INR）1.38，プロトロンビン時間 16.9（単位不明），平均赤血球ヘモグロビン濃度 31 g/dL，平均赤血球容積（MCV）94.9 fL，ミオグロビン 337～365 ng/mL，血小板数 71×10^3/L，赤血球数（RBC）$3.16\times10^6/\mu$L，トロポニンI 0.015 ng/dL．同日の胸部X線で軽度の肺血管のうっ血，安定した心拡大が認められた．早朝の心電図記録では，心拍数 45 の第1度心ブロック及びその後の正常な洞調律 62 が認められた．心電図検査では PR 間隔延長の洞調律が認められ，下壁又は前壁心筋梗塞が疑われた. 20[redacted]年8月22日，理学的検査：胸痛による全身不快感．聴診：正常洞調律，胸骨左縁上部で最大収縮期雑音聴取（2/6），両肺野聴診清．腹部は柔らかく，圧痛なし，膨満なし．腸音ありで，経鼻胃管から血液の混じった分泌物．四肢：下肢浮腫なし，神経学的局所所見なし．血圧 120/47 mmHg，体温 97.5～98.1 F，心拍数 82，呼吸数 13（単位不明）．臨床検査：部分トロンボプラスチン時間 28.3 s，アニオンギャップ 13 mmol/L，クレアチニン 11.1 mg/dL，血糖値 69～180 mg/dL，カリウム 5.8 mmol/L，BUN 115 mg/dL，BNP 380.2 pg/mL，好酸球数比 53%，ヘマトクリット 21.9～25.4%，ヘモグロビン 7.2～8.2 g/dL，INR 1.23，プロトロンビン時間 15.5（単位不明），MCV 92.4 fL，ミオグロビン 496～1373 ng/mL，血小板数 81×10^3/L，RBC $2.75\times10^6/\mu$L，トロポニンI 0.015 ng/dL．便潜血検査：陽性．心電図検査：正常洞調律，IIIST の軽度上昇，T 波逆転（誘導法）及び第1度 AV ブロックを伴う洞調律が認められ，下壁心筋梗塞を否定できなかった（恐らく陳旧性の中等度の ST 低下）．2D 心エコー像：目測による左心室の駆出率 30～35%，左室全体の収縮機能が中等度に低下，左室の拡張期充満の弛緩障害．中等度の前壁中隔，心尖及び前壁の心筋梗塞．右室のサイズと収縮機能は正常．左心房はサイズ及び構造ともに正常. 20[redacted]年8月23日，臨床検査：部分トロンボプラスチン時間 28.3 s，アニオンギャップ 13～14 mmol/L，カルシウム 8.3 mg/dL，クレアチニン 11.1～11.7 mg/dL，血糖値 115～151 mg/dL，リン 8.0 mg/dL，カリウム 5.8 mmol/L，BUN 115～124 mg/dL，BNP 380.2 pg/mL，好酸球数比 5～5.3%，ヘマトクリット 20.7～25.4%，ヘモグロビン 6.8～8.2 g/dL，INR 1.23，プロトロンビン時間 15.5（単位不明），ミオグロビン 303～461 ng/mL，血小板数 $69\sim81\times10^3$/L，RBC $2.26\sim2.75\times10^6/\mu$L，トロポニンI 0.015～0.023 ng/dL．事象発現後の治療にはニトログリセリン，

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
＊＊＊＊　：「4年後」を意味する

	エソメプラゾールマグネシウム，塩化ナトリウム及びブドウ糖を使用した． 20[redacted]****年（日付不明），入院中，被験者の鑑別診断には心筋梗塞，慢性呼吸不全，肺炎，筋骨格痛，移植片機能不全及び移植片感染が含まれた．治験薬は休薬した． 20[redacted]**年9月1日，事象は消失し．同日被験者は退院した． 治験薬は継続された．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22966133007（重篤な有害事象名：上室性頻脈）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，末期腎不全，高血圧，血液透析，1年前（透析中に血圧が低下したためのメトプロロール中止時）からの上室性頻脈，下垂体卒中，下垂体機能低下症，大動脈移植部感染，胃食道逆流性疾患，バレット食道，帯状疱疹，痛風，冠動脈疾患，大動脈二尖弁，大動脈狭窄を伴う大動脈二尖弁，アルポート症候群，胸部大動脈瘤，左脳神経麻痺，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染，ワルファリン及び造影剤に対するアレルギー． シナカルセト塩酸塩の使用歴があった． 腎移植歴，うっ血性心不全の既往歴又は喫煙歴はなかった． 手術歴：扁桃摘出，鼻中隔形成，ブタ大動脈弁置換，冠動脈バイパス移植，胸部大動脈瘤修復，アデノイド切除． 家族歴：アルポート症候群（母親）
併用薬	doxercalciferol，酢酸カルシウム，メトプロロール酒石酸，ヒドロコルチゾン，レボチロキシンナトリウム（20[redacted]*年3月1日に開始），アセチルサリチル酸，ヘパリン．
重篤な有害事象名	上室性頻脈
発現日	20[redacted]*年10月18日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]*年7月25日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]*年5月（日付不明），被験者は初回の上室性頻脈を発現した． 20[redacted]*年7月25日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]*年8月以降，被験者は上室性頻脈を複数回発現した． 20[redacted]*年10月17日，事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]*年10月18日，被験者は動悸を呈し，上室性頻脈が判明した（心拍数150台であったが，アデノシン6 mg投与後に回復）．同日，被験者は上室性頻脈の再発と診断され，入院となった．低用量のメトプロロール再開を含む治療が実施された．被験者の心疾患は安定しており（動悸を感じるが失神なし），アデノシン投与後は正常洞調律であったが，第1度房室（AV）ブロックを伴い，脈拍数50台後半の洞性徐脈が時々認められた．胸部X線（前後）撮影では浸潤病巣及び有意な肺血管のうっ血は認められなかった．臨床検査：尿素窒素51，カルシウム7.9，糸球体濾過率（GFR）5，赤血球数（RBC）4.10，白血球数（WBC）12.1，単球数0.8，好塩基球数0.12，活性化部分トロンボプラスチン時間26.0，カルシウムイオン3.53（以上，単位不明），ヘモグロビン13.0 g/dL，ヘマトクリット39.3%． 20[redacted]*年10月19日，臨床検査：尿素窒素59，クレアチニン12.0，カルシウム8.0，GFR 4，RBC 3.64，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）32.7，血小板数112，単球数0.7，好塩基球数0.00（以上，単位不明），ヘモグロビン11.5 g/dL，ヘマトクリット35.2%，平均赤血球容積（MCV）96.8 fL． 20[redacted]*年10月20日，心エコー：正常に機能する人工大動脈血管が認められた．左室及び右室の機能は正常．軽度の僧帽弁逆流あり．心嚢液貯留なし．ドップラー走査：中等度の左房圧上昇（15～22 mmHg）がみられ

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
＊＊＊＊　：「4年後」を意味する

	た．心室の大きさから左室の伸展性の低下が示された（拡張期血圧－体積関係が左方移動）．機能評価の概算：駆出率 65.0%，肺動脈収縮期圧 35.0 mmHg．臨床検査：RBC 3.74，ヘモグロビン 11.9 g/dL，ヘマトクリット 36.5%，MCV 97.7 fL，MCHC 32.6，単球数 0.6，好塩基球数 0.00，血小板数 121 K/UL．バイタルサイン：血圧 123/52，心拍数 56，呼吸数 18，体温 97.5（以上，単位不明），酸素飽和度 99%． 20[redacted]*年 10 月 21 日，臨床検査：尿素窒素 66，クレアチニン 11.3，カルシウム 8.4，GFR 5，RBC 3.94，血小板数 125，単球数 0.7，好塩基球数 0.10，ヘモグロビン 12.3 g/dL，ヘマトクリット 37.2%． 20[redacted]*年 10 月 22 日，臨床検査：クロール 96，二酸化炭素 21，血糖値 117，尿素窒素 89，クレアチニン 12.8，カルシウム 8.2，GFR 4，RBC 3.49，MCHC 32.4，血小板数 109，好塩基球数 0.09（以上，単位不明），MCV 96.5 fL，ヘモグロビン 10.9 g/dL，ヘマトクリット 33.7%． 被験者はレボチロキシンナトリウム，metoprolol succinate，アスコルビン酸／葉酸／詳細不明のビタミン B，セベラマー，pantoprazole sodium sesquihydrate，ゾルピデム酒石酸塩により治療された． 入院中に上室性頻脈の再発はなかった． 日付不明，臨床検査：遊離サイロキシン 840，甲状腺刺激ホルモン 480（以上，単位不明）． 日付不明，治験薬は休薬した． 20[redacted]*年 10 月 24 日，被験者は退院した． 20[redacted]年 10 月 26 日，治験薬は再開された．
治験薬との関連性	否定できない

3） 臨床検査値

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 に変動した臨床検査値異常を表 2.7.6.8-18 に，治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.6.8-19 に示した．

血清 cCa 濃度の変動について，ベースライン後に Grade 3 の血清 cCa 濃度低下が認められた被験者の割合は ONO-5163 群［13 名（5.2%）］でプラセボ群［4 名（1.6%）］と比較して高かったものの，Grade 4 の血清 cCa 濃度低下及び Grade 3 の血清 cCa 濃度上昇が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった．

ベースライン後の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった被験者数は ONO-5163 群で 187 名，プラセボ群で 44 名，7.5 mg/dL 未満となった被験者数は ONO-5163 群で 55 名，プラセボ群で 11 名であり，いずれも ONO-5163 群でプラセボ群と比較して多かった．

臨床検査の異常値に関連する主な有害事象のうち，投与群間の発現率の差が最も大きかった事象は血中カルシウム減少［ONO-5163 群 153 名（61.0%），プラセボ群 21 名（8.3%），以下同順］であった．その他に ONO-5163 群でプラセボ群と比較して発現率が高かった事象は，低カルシウム血症［18 名（7.2%），1 名（0.4%）］，高カリウム血症［10 名（4.0%），6 名（2.4%）］，高カルシウム血症［5 名（2.0%），1 名（0.4%）］及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加［4 名（1.6%），1 名（0.4%）］であった．その他の臨床検査の異常値に関連する有害事象の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して同程度又は低かった．

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

臨床検査の異常値に関連する投与中止に至った有害事象は，ONO-5163 群で血中カルシウム減少が 2 名，プラセボ群で高リン酸塩血症が 1 名であった．

大部分の臨床検査の異常値は，程度（NCI-CTCAE ver 4.0 を用いて評価）が軽度又は中等度で，一過性であった．臨床検査の異常値に関連する重篤な有害事象は，高カリウム血症［4 名（1.6%），1 名（0.4%）］，低血糖症［2 名（0.8%），2 名（0.8%）］，高血糖［2 名（0.8%），1 名（0.4%）］，血液量増加症［1 名（0.4%），0 名］，代謝性アシドーシス［1 名（0.4%），0 名］及び糖尿病性ケトアシドーシス［0 名，1 名（0.4%）］であった．

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Baseline Grade[a]	Postbaseline Grade[a]	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 251) n (%)
Chemistry					
Albumin					
	Decrease	0	3	2 (0.8)	2 (0.8)
	Decrease	1	3	0 (0.0)	1 (0.4)
Bilirubin					
	Increase	0	3	1 (0.4)	1 (0.4)
Corrected calcium					
	Decrease	0	3	4 (1.6)	13 (5.2)
	Decrease	0	4	3 (1.2)	3 (1.2)
	Increase	0	3	1 (0.4)	1 (0.4)
	Increase	1	3	1 (0.4)	0 (0.0)
Phosphorus					
	Decrease	0	3	11 (4.3)	20 (8.0)
Potassium					
	Decrease	0	3	0 (0.0)	4 (1.6)
	Increase	0	3	6 (2.4)	17 (6.8)
	Increase	0	4	2 (0.8)	2 (0.8)
	Increase	1	3	1 (0.4)	1 (0.4)
Hematology					
Hemoglobin					
	Decrease	1	3	3 (1.2)	3 (1.2)
	Increase	0	3	1 (0.4)	0 (0.0)

[a] Laboratory toxicity grading was based on CTCAE version 4.0.
Source: Modified from Table 14-7.9.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-10］

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）

解析対象集団：SAF

	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 251) n (%)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa measurement	253	249
Subjects with lowest cCa < 7.0 mg/dL	7 (2.8)	16 (6.4)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.0 and < 7.5 mg/dL	4 (1.6)	39 (15.7)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.5 and < 8.3 mg/dL	33 (13.0)	132 (53.0)

cCa = corrected calcium
Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product. Categories are mutually exclusive. The lowest cCa value of each subject is used. Percentages are based on N1.
Source: Modified from Table 14-7.10.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-11］

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　バイタルサイン

血圧及び体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず．投与群間で同程度であった．

（2）　心電図検査

透析前及び透析後の QTcF のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ表 2.7.6.8-20 及び表 2.7.6.8-21 に示した．

心電図のカテゴリカル解析の結果，血清 Ca 濃度を低下させる治療法で予想されるとおり，ベースライン後の QTcF 延長の発現率は ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．透析前 QTcF のベースラインからの最大延長について，30 ms 超 60 ms 以下であった被験者の割合は ONO-5163 群で 18.3%，プラセボ群で 6.3%であり，60 ms 超であった被験者の割合は ONO-5163 群で 1.6%，プラセボ群で 0.0%であった．ベースライン後の透析前 QTcF の最大値が 500 ms 超の被験者の割合は ONO-5163 群で 5.6%，プラセボ群で 1.6%であった．透析後心電図の所見も同様であった．

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

QTcF (msec) (prehemodialysis)	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 251) n (%)
Baseline		
≤ 450	210 (82.7)	179 (71.3)
> 450 to 480	25 (9.8)	46 (18.3)
> 480 to 500	6 (2.4)	6 (2.4)
> 500	4 (1.6)	2 (0.8)
Missing	9 (3.5)	18 (7.2)
Maximum postbaseline		
≤ 450	177 (69.7)	124 (49.4)
> 450 to 480	49 (19.3)	72 (28.7)
> 480 to 500	13 (5.1)	15 (6.0)
> 500	4 (1.6)	14 (5.6)
Missing	11 (4.3)	26 (10.4)
Maximum increase from baseline		
≤ 30	222 (87.4)	168 (66.9)
> 30 to 60	16 (6.3)	46 (18.3)
> 60	0 (0.0)	4 (1.6)
Missing	16 (6.3)	33 (13.1)

Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product
On-treatment approach: Data collected on or before the last non-missing dose of investigational product are included.
Source: Modified from Table 14-8.6.1.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-13］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

QTcF (msec) (posthemodialysis)	Placebo (N = 254) n (%)	AMG 416 (N = 251) n (%)
Baseline		
≤ 450	173 (68.1)	166 (66.1)
> 450 to 480	57 (22.4)	55 (21.9)
> 480 to 500	7 (2.8)	10 (4.0)
> 500	7 (2.8)	7 (2.8)
Missing	10 (3.9)	13 (5.2)
Maximum postbaseline		
≤ 450	149 (58.7)	119 (47.4)
> 450 to 480	59 (23.2)	73 (29.1)
> 480 to 500	23 (9.1)	16 (6.4)
> 500	10 (3.9)	21 (8.4)
Missing	13 (5.1)	22 (8.8)
Maximum increase from baseline		
≤ 30	218 (85.8)	197 (78.5)
> 30 to 60	17 (6.7)	25 (10.0)
> 60	1 (0.4)	2 (0.8)
Missing	18 (7.1)	27 (10.8)

Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product
On-treatment approach: Data collected on or before the last non-missing dose of investigational product are included.
Source: Modified from Table 14-8.6.2.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 12-14］

2.7.6.8.6　　結論

- ONO-5163 を投与したとき，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は，プラセボと比較して統計学的に有意に高かった．
- ONO-5163 を投与したとき，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は，プラセボと比較して統計学的に有意に高かった．
- ONO-5163 を 26 週間投与したとき，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低下率は，プラセボと比較して有意に大きかった．
- 低カルシウム血症及び血中カルシウム減少の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．これらの事象は概ね軽度又は中等度で，一過性であり，カルシウム補助剤若しくは活性型ビタミン D 製剤による薬剤処置又は治験薬の用量調節によって管理された．
- 血清 Ca 濃度を低下させる治療法で予想されるとおり，QTcF 延長の発現率は ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

- ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった被験者は 9 名であり，このうち 2 名での抗 ONO-5163 抗体陽性反応は一過性であった．また，これら 9 名では，治験期間中に抗体陽性に関連する臨床上問題となる所見は認められなかった．
- ONO-5163 群ではプラセボ群と比較して，投与 12 週目の FGF-23（対数変換値）及び CTx，並びに投与 27 週目の FGF-23（対数変換値），BSAP 及び CTx でベースラインからの低下が認められた．

以上より，SHPT に対する ONO-5163 の血清 iPTH 濃度低下作用が確認された．本治験の血液透析下の患者を対象に ONO-5163 を開始用量 5 mg，最大用量 15 mg で個体内漸増により週 3 回 26 週間投与したとき，概ね良好な忍容性が確認された．

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）

2.7.6.9.1 試験方法の概要

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（20120230 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	20120230
治験実施施設	15 カ国（米国，カナダ，オーストラリア，ベルギー，チェコ共和国，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，オランダ，ポーランド，ロシア連邦，スペイン及びスウェーデン）／計 97 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 （最後の被験者の後観察期完了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	血液透析下の慢性腎臓病（CKD）患者における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）に対する AMG 416（ONO-5163，以下 ONO-5163）の有効性及び安全性を検討する． 主要目的： 血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度のベースラインから 30%超低下を指標として，ONO-5163 の有効性をプラセボと比較検討する． 副次目的： 補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度，cCa×リン（P）及び血清 P 濃度に対する ONO-5163 の影響をプラセボと比較検討する． 安全性の目的： ONO-5163 の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する． 探索的目的： バイオマーカーである線維芽細胞成長因子 23（FGF-23），骨型アルカリホスファターゼ（BSAP）及び I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）に対する ONO-5163 反復投与の影響を評価する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
治験方法	本治験は，血液透析下の CKD 患者における SHPT に対する ONO-5163 の有効性及び安全性を検討することを目的とした，26 週間，第Ⅲ相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった．適格と判定された被験者を，ONO-5163 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした．無作為化は，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（600 pg/mL 未満，600～1000 pg/mL，1000 pg/mL 超），シナカルセト塩酸塩による前治療（無作為化前 8 週間以内）の有無及び地域（北米，北米以外）により層別した．割り付けられた治験薬にかかわらず，すべての被験者に，治験実施計画書の規定に従って標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，活性型ビタミン D 製剤，ビタミン D 補助剤及びリン吸着剤の併用を可とした． ONO-5163 又はプラセボを，5 mg を開始用量として，週 3 回静脈内投与した．治験薬の用量は，血清 iPTH 濃度 300 pg/mL 以下を達成し，かつ適切な血清 cCa 濃度を維持するように，4 週間ごと（すなわち，投与 5，9，13 及び 17 週目）に調節した．最小用量は 2.5 mg，最大用量は 15 mg とした．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.9-1 に示した． 治験期間を通して，透析前の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を定期的に測定した．有効性の評価項目には，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を含めた．安全性の評価項目には，すべての有害事象の発現頻度及び程度，並びに透析前の臨床検査値及び心電図検査の変動を含めた．

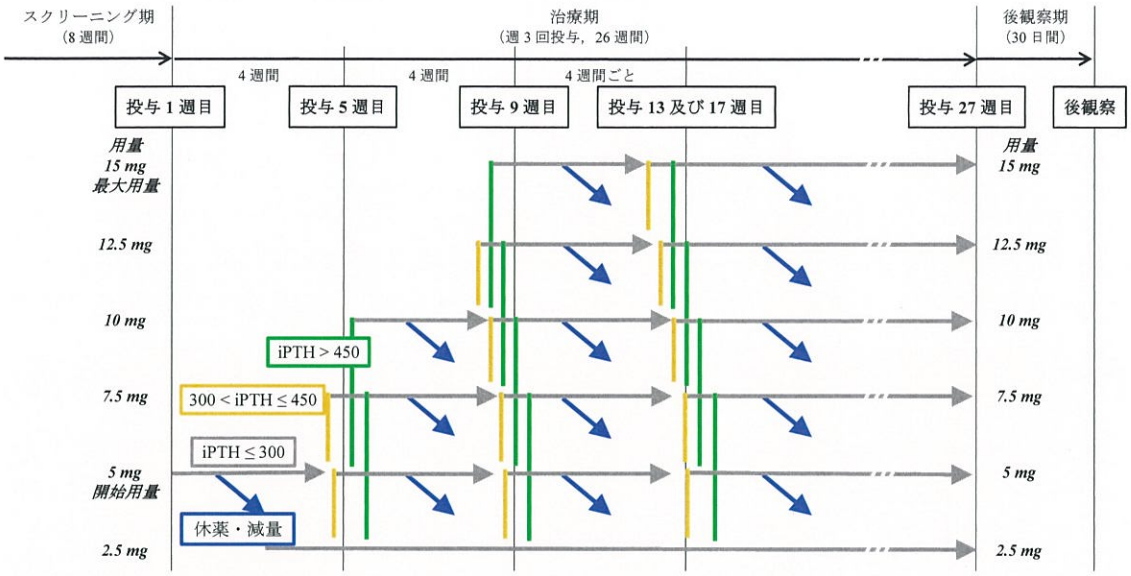
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（20120230 試験）（続き 1）

被験者数	計画時：500 名（1：1 の比で ONO-5163 群又はプラセボ群に無作為割付け） 解析時：515 名（ONO-5163 群 255 名，プラセボ群 260 名）
対象	血液透析下の CKD 患者における SHPT
主な選択基準	年齢が 18 歳以上で，3 カ月以上前から週 3 回の血液透析を受けている患者を適格とした．主な選択基準は，透析液カルシウム（Ca）濃度が 2.25 mEq/L 以上で安定しており，スクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度が 400 pg/mL 超，血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の患者とした．活性型ビタミン D 製剤，リン吸着剤又はカルシウム補助剤の用法・用量を変更していない患者とした．
主な除外基準	スクリーニング検査前 4 週間以内にシナカルセト塩酸塩を服薬した患者，治験薬投与開始前 3 カ月以内に副甲状腺摘出術を実施した患者，又は治療期間中に副甲状腺摘出術若しくは腎移植を予定している患者は除外した．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，又は痙攣発作の既往を有する，若しくは発作性てんかんに対する治療を受けている患者は除外した．
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 10 mg，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． ONO-5163 は，最大 15 mg の用量で，週 3 回，透析終了直後の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	プラセボ：1 バイアル中に[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． プラセボは，ONO-5163 の各用量に対応する容量とし，週 3 回，透析終了直後の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]
治験スケジュール	本治験は，8 週間のスクリーニング期，治験薬の週 3 回 26 週間投与を行う治療期，治験薬最終投与後 30 日間の後観察期から構成された．治験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した．
前治療及び併用療法	被験者は，週 3 回の透析条件で維持血液透析を受けていることとした．至適透析を維持するための透析時間及び透析膜の変更は可とした．至適透析を維持するために透析条件の重大な変更（例えば，週 3 回からの恒久的変更）を要した被験者については，治験薬の投与を中止し，可能な限り治験期間を通して追跡調査を継続することとした．間欠的血液透析の追加実施（例えば，限外濾過のため）又は血液透析スケジュールの変更（例えば，未実施，実施日変更又はスケジュールの変更）は，透析条件の重大な変更とはしなかった． 割り付けられた治験薬にかかわらず，すべての被験者に，治験担当医師の処方に基づき標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，活性型ビタミン D 製剤，ビタミン D 補助剤又はリン吸着剤の併用を可とした．また，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＞ スクリーニング検査前 4 週から最終来院日（すなわち，最終投与後 30 日の後観察期における検査）まで，シナカルセト塩酸塩を併用禁止とした．治験期間中，低カルシウム血症との関連が知られている他の薬剤を併用しないことを強く推奨した．
評価基準	主要評価項目：有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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 副次評価項目： ・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 ・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 安全性の評価項目： ・治験期間中に報告されたすべての有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係 ・バイタルサイン，並びに心電図検査及び臨床検査（生化学検査を含む）の変動

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（20120230 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	探索的評価項目：投与 12 及び 27 週目の FGF-23，BSAP 及び CTx のベースラインからの変動 その他の評価項目： ・抗 ONO-5163 抗体 ・血漿中 ONO-5163 濃度
統計的手法	有効性の解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は無作為化されたすべての被験者の集団とした． 安全性の解析対象集団は，Safety Analysis 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． 有効性の副次評価項目（血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度）の解析には，有効性評価期の平均値を用いた．有効性の主要評価項目，及び有効性の副次評価項目の「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」は，Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した．有効性の副次評価項目の「ベースラインからの変化率」は，反復測定データに対する混合効果モデルを用いて解析した． 試験全体の第 I 種の過誤確率を制御するために，事前に規定した有意水準 5%の両側検定で主要評価項目が有意であった場合にのみ，副次評価項目の検定を実施することとした．副次評価項目は，有意水準 5%で以下の順に検定した． ・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 ・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 ・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 ・有効性評価期の cCa×P のベースラインからの変化率 ・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 治験薬の安全性及び忍容性は，有害事象の発現頻度並びに臨床検査値及び心電図の変動を集計して評価した．有害事象の発現頻度は，SOC 別，PT 別，程度別及び重篤度別に集計した．有害事象評価委員会が評価した有害事象及び留意すべき有害事象の発現率を別途要約した．

図 2.7.6.9-1　治験薬の用量調節方法（20120230 試験）



iPTH：血清 iPTH 濃度（pg/mL）

注 1　ONO-5163 の用量は，透析前血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下とすることを目標に，以下に示す血清 iPTH 濃度を基準として調節した．

注 2　有効性評価期は，投与 20～27 週目と定義した．

投与 5，9，13 及び 17 週目の血清 iPTH 濃度に基づく用量調節

血清 iPTH 濃度	ONO-5163 用量
450 pg/mL 超	5 mg 増量
300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下	2.5 mg 増量
300 pg/mL 以下	用量を維持

(1)　増量について

投与 5，9，13 及び 17 週目に透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 450 pg/mL 超の場合に 5 mg 増量，300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下の場合に 2.5 mg 増量，300 pg/mL 以下の場合に用量を維持することとした．ただし，以下のいずれかの基準に該当した場合は，増量不可とした．

- 増量前 3 週間の未服薬回数が 3 回以上の場合
- 増量前 3 週間以内に治験薬を減量した場合
- 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る場合
- 増量前 1 週間の透析前血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満の場合

(2)　休薬，減量について

以下のいずれかの基準に該当した場合に休薬することとした．なお，休薬後の再開は，休薬に至った要因の基準がすべて回復した後に実施することとした．

1）透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 1 週間以上の間隔で 2 回連続で 100 pg/mL 未満に低下した場合

- 血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 以上に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，休薬前の用量から 2.5 mg 減量した用量で再開することとした．
- 休薬前の用量が 2.5 mg の場合は，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，2.5 mg で再開することとした．

2）血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合［ただし，血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満に低下後に，経口カルシウム製剤の増量，透析液 Ca 濃度の増量，又は他の治療が無効の場合に活性型ビタミン D 類似体による治療開始若しくは増量を実施してもなお，低下した場合］

・透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

3）症候性低カルシウム血症が発現した場合

・症候性低カルシウム血症が消失し，透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

4）有害事象の発現により休薬が必要と治験担当医師が判断した場合

・休薬に至る要因となった有害事象について，治験薬との因果関係が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前と同用量で再開することとした．

・休薬に至る要因となった有害事象について，治験薬との因果関係が否定できないが血清 iPTH 濃度 100 pg/mL 未満，血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満又は症候性低カルシウム血症との関連がないと治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（20120230 試験）

	Screening	Treatment Period[a]																
Study Week (Day)		**Day 1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
Investigational product administration		**Three times per week with hemodialysis treatment**																
Dose titration						T				T				T				T
Informed consent	X																	
Inclusion/ exclusion	X																	
Medical history & hemodialysis symptoms	X																	
Prior & concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X																	
Randomization[b]		X																
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior to dialysis																		
12-Lead ECG[c]	X	X				X								X				
Pregnancy test	X												X					
Hematology	X	X				X								X				
Chemistry	X	X				X								X				
Albumin, Ca, and phosphorus Albumin and Ca	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
PTH	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X	
Pharmacokinetics		X			X	X							X	X				
25(OH)D		X																
BSAP		X											X					
FGF-23		X											X					
CTX		X											X					
Anti-AMG 416 antibodies		X											X					
Hepatitis B and C serology		X																
Archive plasma & serum		X											X					
After dialysis																		
Pulse and blood pressure[d]	X	X			X				X				X				X	
Weight	X	X			X				X				X				X	

Page 1 of 2

Footnotes defined on the last page.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 8-2］

表 2.7.6.9-2 治験スケジュール（20120230 試験）（続き）

	Treatment Period[a]							Follow-up		
Study Week (Day)	**18**	**19**	**20**	**22**	**24**	**26**	**27[e]**	**30 days after last dose ± 3 days**	**Early Term**	**Dose Suspension**
Investigational product administration	Three times per week with hemodialysis treatment									
Dose titration										
Informed consent										
Inclusion/ exclusion										
Medical history & hemodialysis symptoms										
Prior & concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical examination							X	X	X	
Randomization										
Adverse events[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prior to dialysis										
12-Lead ECG[c]						X			X	
Pregnancy test					X			X	X	
Hematology						X		X	X	
Chemistry						X		X	X	
Albumin, Ca, and phosphorus	X	X	X	X	X		X			
Albumin and Ca										X[g]
PTH	X		X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacokinetics			X			X		X	X	
25(OH)D										
BSAP							X		X	
FGF-23							X		X	
CTX							X		X	
Anti-AMG 416 antibodies							X	X	X	
Hepatitis B and C serology										
Archive plasma & serum							X		X	
After dialysis										
Pulse and blood pressure[d]			X		X		X	X	X	
Weight			X		X		X	X	X	

Footnotes defined on the following page.

25(OH)D = 25-hydroxy vitamin D; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; cCa = corrected calcium; Ca = calcium; CTX = collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PTH = parathyroid hormone.

[a] Baseline assessments were performed on the first day of dosing with investigational product (day 1). Assessments during the treatment period were performed during the designated study week on the same hemodialysis treatment day of the week as the day dosing was started whenever possible.

[b] The first dose of investigational product occurred within 1 day after randomization.

[c] Subjects remained supine or sitting for at least 10 minutes before recording 12-lead ECGs, and were supine during the 12-lead ECG. The screening predialysis ECG was a single recording; all other ECG recordings were performed in triplicate with recordings approximately 2 minutes apart.

[d] Subjects remained sitting for at least 5 minutes before all measurements of pulse rate and blood pressure.

[e] Week 27 assessments were performed on the day of the first hemodialysis treatment after the last dose of investigational product.

[f] Subjects were followed for both adverse events and serious adverse events for 30 days after the last dose of investigational product.

[g] When dosing with investigational product was suspended for cCa < 7.5 mg/dL, a predialysis serum sample for albumin and calcium was submitted to the central laboratory on the day dosing was suspended. Dose suspension samples did not need to be collected if a routine chemistry or albumin/calcium/phosphorus sample was obtained on the same day.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 8-2］

2.7.6.9.2 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 2.7.6.9-3 に示した.

合計 515 名が 97 施設で組み入れられ，各投与群に無作為割付けされた（ONO-5163 群 255 名，プラセボ群 260 名，以下同順）．このうち 511 名（99.2%，252 名，259 名）に治験薬が 1 回以上投与され，422 名（81.9%，218 名，204 名）が治験を完了した．中止例［37 名（14.5%），56 名（21.5%）］を除いて，被験者の内訳は投与群間で同様であった．中止例の投与群間での違いは，主に投与 12 週目より後に血清 iPTH 濃度上昇のため中止基準に抵触した被験者数の違いによるものであった［1 名（0.4%），25 名（9.6%）］.

FAS には無作為化された 515 名（255 名，260 名），SAF には治験薬が 1 回以上投与された 511 名（252 名，259 名）を採用した.

表 2.7.6.9-3 被験者の内訳（20120230 試験）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260) n (%)	AMG 416 (N = 255) n (%)	Total (N = 515) n (%)
Full Analysis Set Inclusion	260 (100.0)	255 (100.0)	515 (100.0)
Completer Analysis Set Inclusion			
iPTH Completer Analysis Set	237 (91.2)	227 (89.0)	464 (90.1)
cCa Completer Analysis Set	237 (91.2)	227 (89.0)	464 (90.1)
cCa x P Completer Analysis Set	237 (91.2)	227 (89.0)	464 (90.1)
Phosphrous Completer Analysis Set	237 (91.2)	227 (89.0)	464 (90.1)
Safety Analysis Set Inclusion	259 (99.6)	252 (98.8)	511 (99.2)
Investigational product accounting (Full Analysis Set)			
Subjects who never received investigational product	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
Subjects who received investigational product	259 (99.6)	252 (98.8)	511 (99.2)
Subjects who completed investigational product	193 (74.2)	210 (82.4)	403 (78.3)
Subjects who discontinued investigational product	66 (25.4)	42 (16.5)	108 (21.0)
Protocol deviation	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Noncompliance	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
Adverse event	6 (2.3)	4 (1.6)	10 (1.9)
Lost to follow-up	2 (0.8)	4 (1.6)	6 (1.2)
Death	5 (1.9)	4 (1.6)	9 (1.7)
Decision by sponsor	4 (1.5)	7 (2.7)	11 (2.1)
Subject request	13 (5.0)	12 (4.7)	25 (4.9)
Protocol specified criteria	34 (13.1)	8 (3.1)	42 (8.2)
Subject requires significant permanent change in hemodialysis prescription	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject meets rising iPTH discontinuation criteria after Week 12	26 (10.0)	1 (0.4)	27 (5.2)
Subject is to receive kidney transplant	6 (2.3)	7 (2.7)	13 (2.5)
Subject is to undergo parathyroidectomy	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Study completion accounting (Full Analysis Set)			
Subjects who completed study	204 (78.5)	218 (85.5)	422 (81.9)
Subjects who discontinued study	56 (21.5)	37 (14.5)	93 (18.1)
Withdrawal of consent from study	12 (4.6)	12 (4.7)	24 (4.7)
Lost to follow-up	12 (4.6)	19 (7.5)	31 (6.0)
Death	7 (2.7)	5 (2.0)[a]	12 (2.3)
Protocol specified criteria	25 (9.6)	1 (0.4)	26 (5.0)
Subject meets rising iPTH discontinuation criteria after Week 12	25 (9.6)	1 (0.4)	26 (5.0)

cCa = corrected calcium; cCa x P = corrected calcium phosphorus product; iPTH = parathyroid hormone.
[a] Subject 23066026008 died > 30 days after the last dose of study treatment and therefore is not included in the list of subjects with treatment emergent fatal adverse events.
Source: Modified from Table 14-2.4 and Table 14-1.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 9-1］

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 2.7.6.9-4 に，ベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.9-5 に，ベースライン時の併用薬の使用状況を表 2.7.6.9-6 に示した．

人口統計学的特性は，投与群間で均質であった．性別は男性 63.5%，女性 36.5%であった．年齢の平均値（標準偏差）は 58.7（14.3）歳，範囲は 22～91 歳であり，被験者の 35.1%が 65 歳以上であった．人種は被験者の大部分が白人（64.5%）であり，次いで黒人（28.0%），アジア人（3.7%）であった．透析歴は 1 年以下が 12.2%（63 名），1 年超 5 年以下が 48.2%（248 名），5 年超が 39.6%（204 名）であった．血液透析歴の中央値は 3.85 年であった．

ベースライン時の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P は，投与群間で類似していた．ベースライン時の血清 iPTH 濃度は，600 pg/mL 未満が 32.6%（168 名），600 pg/mL 以上 1000 pg/mL 以下が 46.4%（239 名），1000 pg/mL 超が 21.0%（108 名）であった．

ベースライン時のビタミン D 補助剤，活性型ビタミン D 製剤及びリン吸着剤の使用状況は，投与群間で類似していた．カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム補助剤の使用割合は，プラセボ群でわずかに高かった（ONO-5163 群 34.5%，プラセボ群 41.2%）．

表 2.7.6.9-4　人口統計学的特性（20120230 試験）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Total (N = 515)
Sex – n (%)			
Male	165 (63.5)	162 (63.5)	327 (63.5)
Female	95 (36.5)	93 (36.5)	188 (36.5)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic/Latino	33 (12.7)	32 (12.5)	65 (12.6)
Not Hispanic/Latino	227 (87.3)	221 (86.7)	448 (87.0)
Missing	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
Race – n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	6 (2.3)	13 (5.1)	19 (3.7)
Black (or African American)	80 (30.8)	64 (25.1)	144 (28.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (1.2)	7 (2.7)	10 (1.9)
White	169 (65.0)	163 (63.9)	332 (64.5)
Other	2 (0.8)	6 (2.4)	8 (1.6)
Missing	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
Age (years)			
n	260	255	515
Mean	59.0	58.4	58.7
SD	13.9	14.6	14.3
Median	59.0	59.0	59.0
Q1, Q3	51.0, 69.0	48.0, 69.0	49.0, 69.0
Min, Max	22, 90	23, 91	22, 91
Age group – n (%)			
< 65 years	169 (65.0)	165 (64.7)	334 (64.9)
≥ 65 years	91 (35.0)	90 (35.3)	181 (35.1)
≥ 75 years	37 (14.2)	39 (15.3)	76 (14.8)

N, n = number of subjects; Q1 = first quartiles; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Full analysis set: all randomized subjects
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam.adsl*

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 9-3］

表 2.7.6.9-5　ベースラインの基準値の特性（20120230 試験）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Total (N = 515)
Dialysis vintage - n (%)			
0 to ≤ 1 years	32 (12.3)	31 (12.2)	63 (12.2)
> 1 to ≤ 5 years	121 (46.5)	127 (49.8)	248 (48.2)
> 5 years	107 (41.2)	97 (38.0)	204 (39.6)
Dialysate calcium (mEq/L) - n (%)			
< 2.5 mEq/L	28 (10.8)	24 (9.4)	52 (10.1)
≥ 2.5 mEq/L	231 (88.8)	229 (89.8)	460 (89.3)
Missing	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
PTH (pg/mL)			
Mean (SD)	851.7 (552.0)	845.0 (464.3)	848.4 (510.0)
Median	725.7	740.3	733.3
Q1, Q3	553.4, 968.7	551.8, 949.2	552.3, 954.7
Min, Max	378, 6477	359, 4669	359, 6477
Corrected Calcium (mg/dL)			
Mean (SD)	9.70 (0.69)	9.63 (0.65)	9.66 (0.67)
Median	9.60	9.53	9.57
Q1, Q3	9.20, 10.07	9.20, 10.03	9.20, 10.03
Min, Max	8.4, 11.8	8.2, 11.9	8.2, 11.9
Phosphorus (mg/dL)			
n	257	251	508
Mean (SD)	5.83 (1.45)	5.76 (1.60)	5.79 (1.53)
Median	5.60	5.60	5.60
Q1, Q3	4.80, 6.60	4.60, 6.80	4.75, 6.70
Min, Max	2.7, 11.8	2.5, 11.5	2.5, 11.8
cCa x P (mg^2/dL^2)			
n	257	251	508
Mean (SD)	56.37 (14.50)	55.30 (15.27)	55.84 (14.88)
Median	54.64	53.76	54.11
Q1, Q3	46.04, 65.03	44.64, 65.84	45.69, 65.25
Min, Max	24.5, 113.5	22.1, 106.4	22.1, 113.5

cCa x P = corrected calcium phosphorus product; N, n = number of subjects; PTH = parathyroid hormone; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Source: Modified from Table 14-2.2.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 9-4］

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260) n (%)	AMG 416 (N = 255) n (%)	Total (N = 515) n (%)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest at baseline	246 (94.6)	236 (92.5)	482 (93.6)
Nutritional vitamin D	86 (33.1)	81 (31.8)	167 (32.4)
Vitamin D sterol	160 (61.5)	160 (62.7)	320 (62.1)
Calcium supplements	6 (2.3)	22 (8.6)	28 (5.4)
Phosphate binder	220 (84.6)	202 (79.2)	422 (81.9)
Calcium-containing phosphate binder or calcium supplement	107 (41.2)	88 (34.5)	195 (37.9)

Full analysis set: all randomized subjects
Source: Modified from Table 14-2.3.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 9-5］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.9-7 に示した.

曝露期間の平均値（標準偏差）は，ONO-5163 群で 165.4（40.1）日，プラセボ群で 163.4（38.1）日であった.

表 2.7.6.9-7　治験薬の曝露状況の要約（20120230 試験）

解析対象集団：SAF

	Placebo (N = 259)	AMG 416 (N = 252)
Duration of exposure (days)		
n	259	252
Mean (SD)	163.4 (38.1)	165.4 (40.1)
Median	180.0	180.0
Q1, Q3	173.0, 181.0	180.0, 181.0
Min, Max	1, 183	1, 190
Cumulative total AMG 416 dose or equivalent (mg)		
n	259	252
Mean (SD)	595.3 (268.1)	475.5 (268.8)
Average weekly AMG 416 dose or equivalent during the EAP (mg/week)		
n	223	220
Mean (SD)	27.5 (12.7)	19.4 (14.3)

EAP = efficacy assessment phase; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Modified from Table 14-5.1.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-1］

2.7.6.9.3　　有効性の結果

1）　主要評価項目

（1）　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

有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）の血清 iPTH 濃度（[redacted]により測定）がベースラインから 30%超低下した患者の割合を表 2.7.6.9-8 に示した．

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は，ONO-5163 群で 75.3%（192/255 名），プラセボ群で 9.6%（25/260 名）であり，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（層別 CMH 検定：オッズ比 30.80［95%信頼区間：18.18，52.17］，$p<0.001$）．

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Treatment Difference
Subjects with > 30% decrease from baseline in PTH[a] - n (%)	25 (9.6)	192 (75.3)	
CMH stratified[b] odds ratio (AMG 416: placebo)			30.80
(95% CI)			(18.18, 52.17)
p-value [c]			< 0.001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data in the analysis set; PTH = parathyroid hormone.
[a] Subject had PTH reduction > 30% during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive). Subjects who had no scheduled assessments during the EAP were considered to be nonresponders.
[b] Stratification factors based on screening PTH level, prior cinacalcet use within 8 weeks prior to randomization, and region were from the interactive voice/web reponse system.
[c] CMH test
Source: Modified from Table 14-4.1.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 10-1］

2） 副次評価項目

（1） 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

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を表 2.7.6.9-9 に示した．

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

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)	Treatment Difference
Subjects achieving PTH ≤ 300 pg/mL during EAP[a], n (%)	12 (4.6)	136 (53.3)	
CMH stratified[b] odds ratio (AMG 416: placebo)			33.92
(95% CI)			(16.35, 70.37)
p-value[c]			< 0.001

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone.
[a] Subject had PTH ≤ 300 pg/mL during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive). Subjects who had no scheduled assessments during the EAP were considered to be nonresponders.
[b] Stratification factors based on screening PTH level, prior cinacalcet use within 8 weeks prior to randomization, and region were from the interactive voice/web reponse system.
[c] CMH test
Source: Modified from Table 14-4.6.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 10-2］

（2） 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

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を表 2.7.6.9-10 に示した．また，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.9-2～図 2.7.6.9-5 に示した．

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低下率は，いずれも ONO-5163 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった．

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）

解析対象集団：FAS

Percent change from baseline to EAP in predialysis:	PTH	cCa	cCa x P	Phosphorus
Placebo (N = 260)				
n	237	237	234	234
Mean (SE), %	13.72 (2.50)	0.58 (0.29)	-1.06 (1.42)	-1.60 (1.42)
AMG 416 (N = 255)				
n	227	227	223	223
Mean (SE), %	-57.39 (1.91)	-6.69 (0.55)	-15.84 (1.57)	-9.63 (1.61)
Treatment difference				
Adjusted analysis[a]				
Estimate[b] (SE), %	-71.34 (3.15)	-7.20 (0.60)	-14.58 (2.07)	-8.04 (2.09)
(95% CI), %	(-77.53, -65.14)	(-8.38, -6.03)	(-18.65, -10.51)	(-12.15, -3.92)
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

cCa = corrected calcium; cCa x P = corrected calcium phosphorus product; CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data in the analysis set; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error.

[a] Mixed-effects model included treatment, stratification factors, visit, and treatment by visit interaction as covariates.

[b] Estimated difference in mean percent change during the EAP for corresponding lab parameter between the treatment groups (AMG 416-placebo).

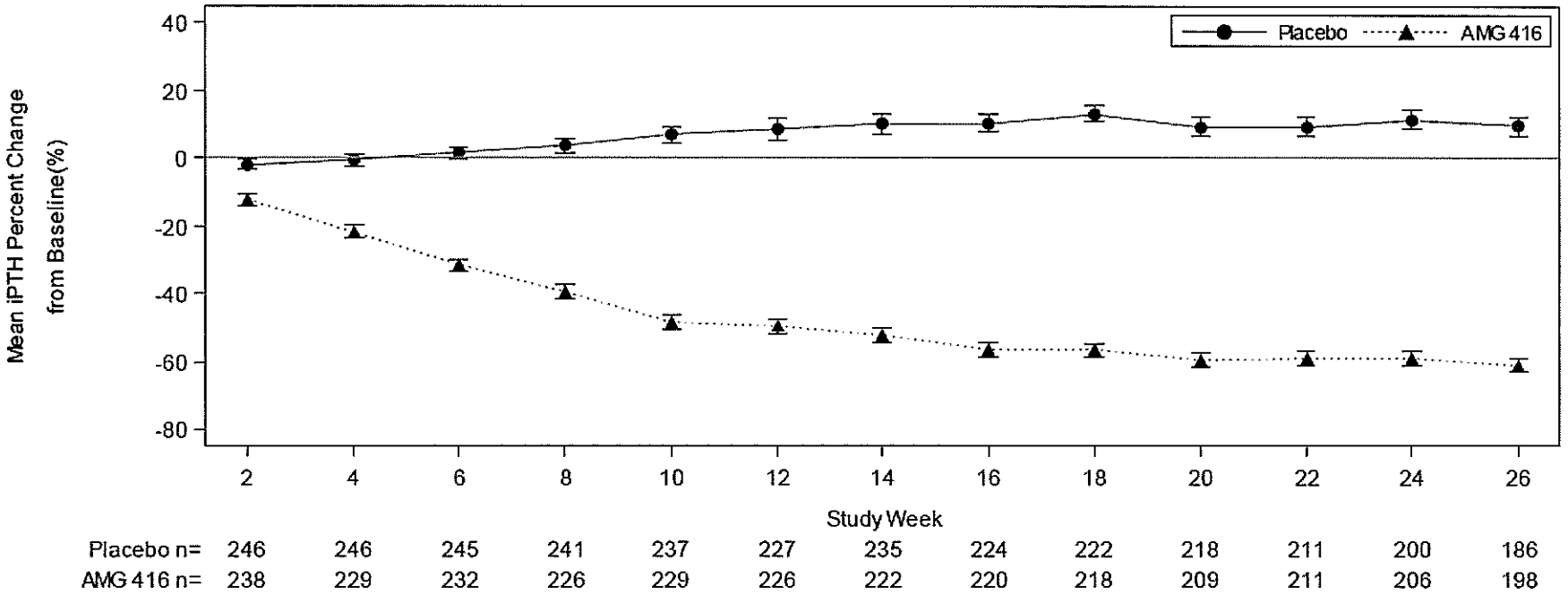
Source: Modified from Table 14-4.12, Table 14-4.14, Table 14-4.16, and Table 14-4.18.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 10-3］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: Data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are included.
Vertical lines represent the Standard Error
Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

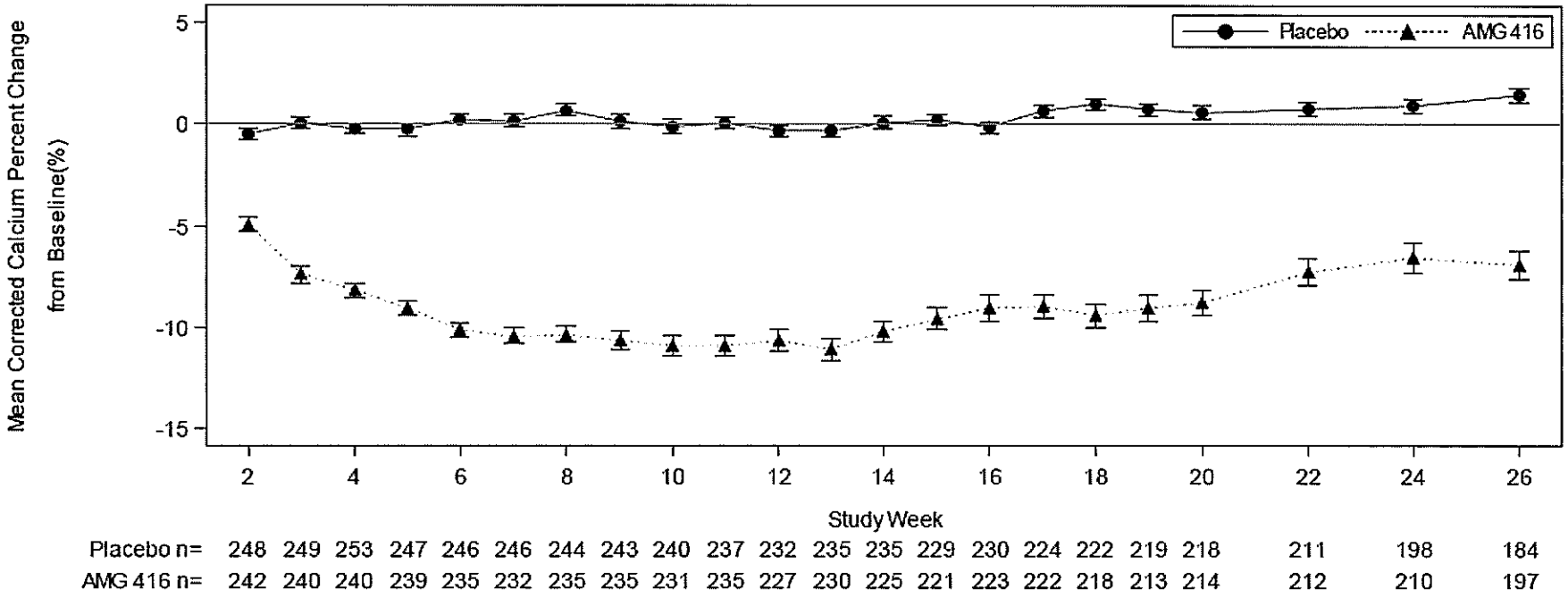
IP = investigational product; iPTH = parathyroid hormone

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Figure 10-2］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



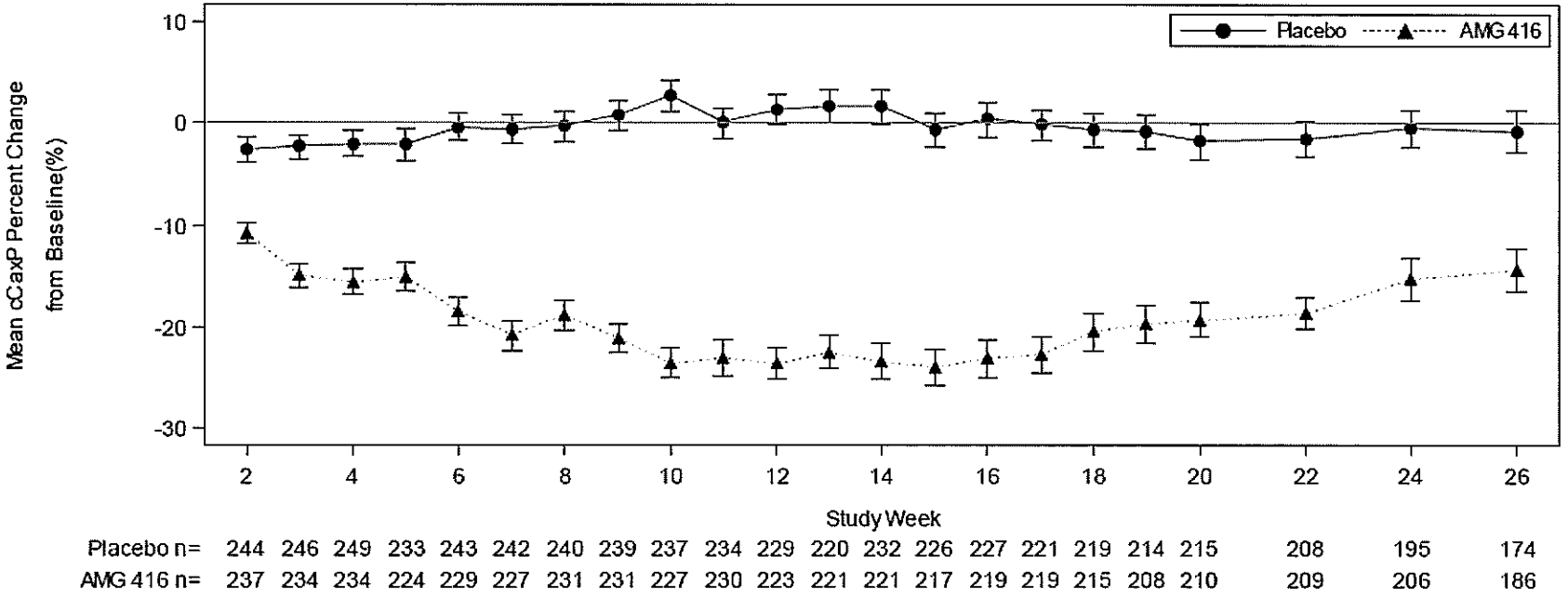
Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: Data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are included.
Vertical lines represent the Standard Error

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

IP = investigational product
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Figure 10-3］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



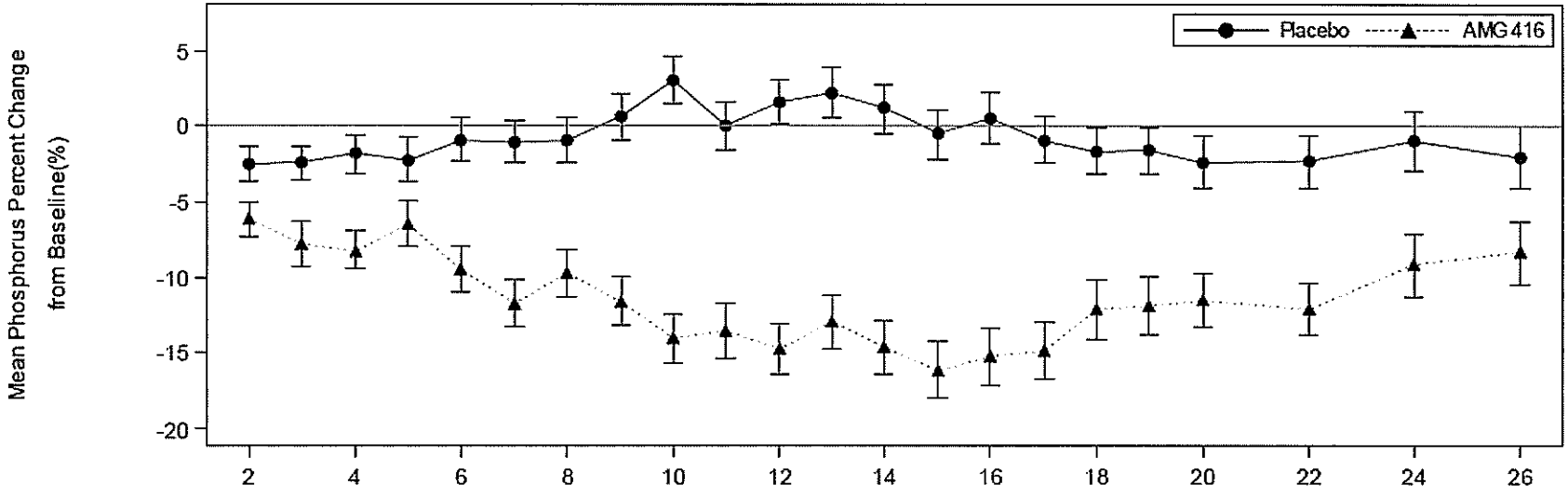
Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: Data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are included.
Vertical lines represent the Standard Error

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

cCa x P = corrected calcium-phosphorus product; IP = investigational product
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Figure 10-4］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



Placebo n=	246	247	249	234	244	242	242	239	238	235	230	221	234	228	227	224	219	214	216	208	197	175
AMG 416 n=	239	237	236	227	229	229	233	234	229	230	224	221	222	223	220	219	220	209	210	209	207	190

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

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

IP = investigational product
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Figure 10-5］

3) 探索的評価項目

(1) バイオマーカー

探索的評価項目として，投与 12 及び 27 週目の FGF-23，BSAP 及び CTx のベースラインからの変動を検討した．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を表 2.7.6.9-11 に示した．

ONO-5163 群ではプラセボ群と比較して，投与 12 週目の FGF-23（対数変換値）及び CTx，並びに投与 27 週目の FGF-23（対数変換値），BSAP 及び CTx でベースラインからの低下が認められた．

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）

解析対象集団：FAS

	Placebo (N = 260)	AMG 416 (N = 255)
Percent change from baseline to Week 12 in log FGF-23		
n	235	227
Mean (SE) (%)	0.97 (0.56)	-14.79 (0.87)
Percent change from baseline to Week 27 in log FGF-23		
n	200	209
Mean (SE) (%)	-0.20 (0.89)	-11.19 (1.21)
Percent change from baseline to Week 12 in BSAP		
n	224	214
Mean (SE) (%)	12.02 (2.83)	8.21 (3.04)
Percent change from baseline to Week 27 in BSAP		
n	194	201
Mean (SE) (%)	24.72 (4.34)	-22.56 (2.51)
Percent change from baseline to Week 12 in CTX		
n	229	219
Mean (SE) (%)	5.81 (2.08)	-29.82 (1.95)
Percent change from baseline to Week 27 in CTX		
n	184	195
Mean (SE) (%)	4.79 (3.37)	-43.42 (2.43)

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; CTX = collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; SE = standard error.
Source: Modified from Table 14-4.24, Table 14-4.25, and Table 14-4.26
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 11-1］

2.7.6.9.4 その他の結果

1） 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体の要約を表 2.7.6.9-12 に示した．

抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した 252 名（ONO-5163 群）のうち，18 名（7.1%）が抗 ONO-5163 抗体陽性であった．このうち 14 名（5.6%）は ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であり，4 名（1.7%）は ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった．

この 4 名中 1 名は，一過性の抗 ONO-5163 抗体陽性であった．また，この 4 名に治験期間中，抗体陽性に関連する臨床上問題となる所見は認められなかった．

表 2.7.6.9-12　抗 ONO-5163 抗体の要約（20120230 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 252) n (%)
Subjects with an on-study result[a]	252
Total antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at anytime	18 (7.1)
Subjects with a result at baseline	250
Pre-existing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at or before baseline	14 (5.6)
Subjects with a postbaseline result	239
Developing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	4 (1.7)
Transient[b]	1 (0.4)

Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product
[a] Subjects considered on-study after signing informed consent
[b] Negative result at the subject's last timepoint tested within the study period
Source: Modified from Table 14-10.1.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 11-2］

2.7.6.9.5　　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 ver 17.0 を用いて読み替えた．有害事象（重篤な有害事象を含む）の集計は，治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 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．

（1）　有害事象の要約

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.9-13 に示した．

治験期間中，治験薬が 1 回以上投与された ONO-5163 群 252 名及びプラセボ群 259 名のうち，大部分の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた［ONO-5163 群 231 名（91.7%），プラセボ群 210 名（81.1%），以下同順］．有害事象の程度は，大部分の被験者で軽度又は中等度であった．重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の

発現率は，投与群間で同程度であった［重篤な有害事象：62 名（24.6%），71 名（27.4%），投与中止に至った有害事象：4 名（1.6%），6 名（2.3%），死亡に至った有害事象：4 名（1.6%），8 名（3.1%）］.

表 2.7.6.9-13　有害事象の発現頻度の要約（20120230 試験）

解析対象集団：SAF

	Placebo (N = 259) n (%)	AMG 416 (N = 252) n (%)
All treatment emergent adverse events - n (%)	210 (81.1)	231 (91.7)
Mild	74 (28.6)	75 (29.8)
Moderate	85 (32.8)	100 (39.7)
Severe	42 (16.2)	50 (19.8)
Life threatening	9 (3.5)	6 (2.4)
Serious adverse events	71 (27.4)	62 (24.6)
Leading to discontinuation of investigational product	6 (2.3)	4 (1.6)
Fatal adverse events	8 (3.1)	4 (1.6)[a]

[a] Subject 23066026008 died > 30 days after the last dose of study treatment and therefore is not included in the list of subjects with treatment emergent fatal adverse events.
Source: Modified from Table 14-6.1 and Table 14-6.11.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-2］

（2）　有害事象の分析

有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-11 に示した.

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%超）は，血中カルシウム減少［ONO-5163 群 168 名（66.7%），プラセボ群 31 名（12.0%），以下同順］，下痢［36 名（14.3%），26 名（10.0%）］及び筋痙縮［28 名（11.1%），16 名（6.2%）］であった．ONO-5163 群でプラセボ群と比較して発現率が高い事象（投与群間の発現率の差 4%以上）は血中カルシウム減少［168 名（66.7%），31 名（12.0%）］，下痢［36 名（14.3%），26 名（10.0%）］，筋痙縮［28 名（11.1%），16 名（6.2%）］，嘔吐［19 名（7.5%），8 名（3.1%）］，低カルシウム血症［17 名（6.7%），0 名］及び錯感覚［11 名（4.4%），0 名］であった.

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.9-14 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-12 に示した．

治療期間中から治験薬最終投与後 30 日までに，死亡に至った有害事象は 12 名［ONO-5163 群 4 名（1.6%），プラセボ群 8 名（3.1%）］に認められた．死亡に至った有害事象は，ONO-5163 群で突然死，壊疽，敗血症及び術後呼吸不全が各 1 名（0.4%），プラセボ群で敗血症，細菌性敗血症，うっ血性心不全，突然死，高カリウム血症，出血性卒中，慢性腎不全及び末梢循環不良が各 1 名（0.4%）であり，いずれも治験薬との因果関係が否定された．

治験薬最終投与後 30 日より後に，1 名（ONO-5163 群）が死亡した．死因は，上部消化管出血であった．

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）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	259	252
全体	8 (3.1)	4 (1.6)
心臓障害	1 (0.4)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)
突然死	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (0.8)	2 (0.8)
壊疽	0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.4)
術後呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.4)	0 (0.0)
出血性卒中	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0 (0.0)
慢性腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢循環不良	1 (0.4)	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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-6 改変］

（2）　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-13 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-14 に示した．

1 件以上の重篤な有害事象は，ONO-5163 群で 62 名（24.6%），プラセボ群で 71 名（27.4%）に認められた．主な重篤な有害事象は，高カリウム血症［ONO-5163 群 6 名

（2.4%），プラセボ群 1 名（0.4%），以下同順］，肺炎［4 名（1.6%），10 名（3.9%）］，うっ血性心不全［2 名（0.8%），4 名（1.5%）］及び血管グラフト血栓症［2 名（0.8%），4 名（1.5%）］であった．低カルシウム血症の重篤な有害事象は認められなかった．

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，5 名に認められた．ONO-5163 群では振戦，肝酵素上昇及び急性肝炎が各 1 名，プラセボ群では異常体重減少及び急性心筋梗塞が各 1 名であった．

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.9-15 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-15 に示した．

投与中止に至った有害事象は 10 名［ONO-5163 群 4 名（1.6%），プラセボ群 6 名（2.3%），以下同順］に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，血中カルシウム減少［3 名（1.2%），0 名］であった．

治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は，5 名（4 名，1 名）に認められた．ONO-5163 群では血中カルシウム減少が 3 名，胸部不快感及び不全片麻痺が 1 名（両事象は同一被験者で発現）であった．プラセボ群では無力症及び低血圧が 1 名（両事象は同一被験者で発現）であった．

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）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n (%)	 ONO-5163 n (%)
N	259	252
全体	6 (2.3)	4 (1.6)
心臓障害	1 (0.4)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	3 (1.2)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	3 (1.2)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	0 (0.0)
食道腺癌	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.8)	1 (0.4)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (0.4)
出血性卒中	1 (0.4)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.4)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.4)	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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 14-6.6 改変］

b） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象として，無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈を

事前に定義した．無形成骨，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction に分類された有害事象は，Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT の一覧を用いて解析した．心不全，痙攣，過敏症，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索用語を用いて解析した．留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.9-16 に示した．

「低カルシウム血症」及び「トルサード ド ポアント／QT 延長」に分類された有害事象を除いて，留意すべき有害事象（無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低リン酸血症，infusion reaction 及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象）の発現率は，投与群間で同程度であった．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象の発現率は，ONO-5163 群［172 名（68.3%）］でプラセボ群［31 名（12.0%）］と比較して高かった．発現が認められた「低カルシウム血症」に分類された有害事象は，血中カルシウム減少及び低カルシウム血症であった．血中カルシウム減少は ONO-5163 群で 168 名（66.7%），プラセボ群で 31 名（12.0%）に認められ，低カルシウム血症（症候性）は ONO-5163 群で 17 名（6.7%），プラセボ群で 0 名に認められた．血中カルシウム減少及び低カルシウム血症は，概ね軽度又は中等度で，一過性であり，薬剤処置又は治験薬の用量調節によって管理された．

「トルサード ド ポアント／QT 延長」に分類された有害事象は，5 名［ONO-5163 群 4 名（1.6%），プラセボ群 1 名（0.4%），以下同順］に認められた．PT 別では心電図 QT 延長［3 名（1.2%），1 名（0.4%）］及び心室性頻脈［1 名（0.4%），0 名］であった．治験担当医師は，いずれの心電図 QT 延長も重篤と判断せず，心室性頻脈は重篤と判断した．心電図 QT 延長のうち，2 件の治験終了時の転帰は未回復であった．その他の「トルサード ド ポアント／QT 延長」に分類された有害事象は治験終了時までに消失した．

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）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	259	252
無形成骨	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	8 (3.1)	7 (2.8)
うっ血性心不全	4 (1.5)	3 (1.2)
肺水腫	3 (1.2)	3 (1.2)
心不全	0 (0.0)	1 (0.4)
急性肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)
左室不全	1 (0.4)	0 (0.0)
痙攣	3 (1.2)	3 (1.2)
痙攣	2 (0.8)	3 (1.2)
高血糖性痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)
過敏症	11 (4.2)	10 (4.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	2 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.4)	2 (0.8)
接触性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)
顔面浮腫	3 (1.2)	1 (0.4)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (0.0)	1 (0.4)
触知可能紫斑病	0 (0.0)	1 (0.4)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	2 (0.8)	1 (0.4)
湿疹	1 (0.4)	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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-8 改変］

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）（続き 1）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	259	252
剥脱性発疹	1 (0.4)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
低カルシウム血症	31 (12.0)	172 (68.3)
血中カルシウム減少	31 (12.0)	168 (66.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	17 (6.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	5 (2.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	5 (2.0)
Infusion reaction	49 (18.9)	51 (20.2)
高血圧	12 (4.6)	19 (7.5)
低血圧	16 (6.2)	14 (5.6)
発熱	9 (3.5)	8 (3.2)
筋肉痛	0 (0.0)	4 (1.6)
呼吸窮迫	1 (0.4)	3 (1.2)
全身性そう痒症	2 (0.8)	2 (0.8)
失神	5 (1.9)	2 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.4)	2 (0.8)
顔面浮腫	3 (1.2)	1 (0.4)
非心原性肺水腫	0 (0.0)	1 (0.4)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)

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．

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）（続き 2）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	259	252
発疹	2 (0.8)	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)
突然死	1 (0.4)	1 (0.4)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.4)
血圧上昇	2 (0.8)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)
トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長	1 (0.4)	4 (1.6)
心電図ＱＴ延長	1 (0.4)	3 (1.2)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性頻脈性不整脈	1 (0.4)	1 (0.4)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.4)	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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-8 改変］

c)　有害事象評価委員会が評価した有害事象

本治験では，事前に規定した有害事象（死亡，心筋梗塞，脳卒中，入院を必要とするうっ血性心不全，及び発作に関連する事象）を有害事象評価委員会が盲検下で評価した．有害事象評価委員会が評価した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.9-17 に示した．

有害事象評価委員会が評価した有害事象（死亡，心筋梗塞，脳卒中，入院を必要とするうっ血性心不全，及び発作）の発現率は，投与群間で同程度であった．

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）
解析対象集団：SAF

EOI		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	259	252
死亡		8 (3.1)	4 (1.6)
心筋梗塞		3 (1.2)	5 (2.0)
脳卒中		2 (0.8)	1 (0.4)
入院を必要とするうっ血性心不全		4 (1.5)	4 (1.6)
発作に関連する事象		3 (1.2)	3 (1.2)
発作の既往歴		0 (0.0)	1 (0.4)

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-9 改変］

（4）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

ONO-5163 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を以下に叙述した．

被験者識別コード：23058010002（重篤な有害事象名：振戦）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析下の末期腎不全（ESRD），2 型糖尿病（ESRD の主因），うっ血性心不全，バルトリン腺外陰血腫，β-ラクタム及びアミノグリコシド抗生物質に対するアレルギー，バルトリン腺炎，硝子体血腫（両眼），硝子体切除（右眼），眼内レンズ挿入眼（両眼），慢性緑内障，白内障による水晶体摘出，大動脈弁及び僧帽弁の人口心臓弁使用，高リン酸塩血症，心不全，不眠症，高尿酸血症，角膜炎（両眼），心臓弁膜症，軽度の肺高血圧症，リウマチ熱，貧血，全身性変形性関節症，微結晶性関節炎，呼吸器感染，不安，胸部帯状疱疹，網膜症，抹消血管疾患，慢性心房細動及び粗動，脂質異常症，高血圧． シナカルセト塩酸塩の使用歴はなかった． 腎移植歴又は喫煙歴はなかった．
併用薬	パリカルシトール，酢酸カルシウム／炭酸マグネシウム，炭酸カルシウム，ミダゾラム，ヘパリンナトリウム，ジゴキシン，エポエチンアルファ，含糖酸化鉄，塩化カリウム，acenocoumarol，ロサルタンカリウム，エノキサパリン，インスリンリスプロ，ドキサゾシンメシル酸塩，インスリンリスプロ／プロタミン懸濁液，アセトアミノフェン，ヒトインスリン，インスリンアスパルト，ブロマゼパム，アムロジピン，ジアゼパム，アモキシシリン水和物／クラブラン酸カリウム，イソフェンインスリン，ピタバスタチンカルシウム，インスリングラルギン，オメプラゾール，ベンラファキシン．
重篤な有害事象名	振戦
発現日	20[redacted]年 10 月 1 日
転帰	回復（20[redacted]年 10 月 15 日）

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

治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年5月16日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年5月16日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年10月1日，事象発現前直近の治験薬投与．発熱及び不安によるものと思われる振戦が発現した．振戦は血液透析中に発現し，持続性であった．ジアゼパム投与により振戦の症状は改善した． 20[redacted]年10月2日，被験者は入院した．入院中，血液透析を実施した．理学的検査：血圧147/42 mmHg，脈拍数78 beats/分，肺聴診は正常，下肢に浮腫なし．臨床検査：血糖値163 mg/dL，尿素76 mg/dL，クレアチニン4.0 mg/dL，γ-グルタミントランスフェラーゼ（GGT）74.00 U/L，ジゴキシン3.1 ng/mL，遊離トリヨードチロニン（T3）1.63 pg/mL．血液検査：リンパ球数0.76×10^3/mL，ヘモグロビン11.10 g/dL，国際標準比（INR）13.61，ヘマトクリット33.80（単位不明）．尿検査：尿培養検査にて尿中コロニー（大腸菌）100000 CFU/mL．発熱及び振戦は持続していた．治験薬の投与は継続した． 20[redacted]年10月4日，尿培養検査にて大腸菌陽性（シプロフロキサシン感受性）であったためアモキシシリン水和物／クラブラン酸カリウムからシプロフロキサシンに変更された． 20[redacted]年（日付不明），血液培養は陰性であった．間接免疫蛍光法によるHIV 1/2Ac，梅毒及びリーシュマニアの検査結果も陰性であった．血沈検査の結果は24 mmであった． 20[redacted]年10月7日，発熱は認められなかった．不安の増大に伴い振戦が認められたが，ジアゼパムの投与により治まった．また，過鎮静も認められ，全面的な調査の結果，考えられる原因はslopeであった． 20[redacted]年10月15日，発熱及び振戦は消失し，同日被験者は退院した． 20[redacted]年10月18日，治療薬として，ラクツロース，フルオキセチン，ヒドロコルチゾン酢酸エステル及びシプロフロキサシンを追加した． 20[redacted]年10月28日，発熱の原因は尿路感染であると治験担当医師が確定したため，事象名を発熱から尿路感染に変更した． 20[redacted]年12月11日，治験担当医師は尿路感染は治験薬との因果関係を否定した．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：23066006028（重篤な有害事象名：肝酵素上昇）

人種	アジア人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析下の慢性腎臓病，貧血，胃食道逆流性疾患，右腎嚢胞，高リン酸塩血症，そう痒，便秘，高血圧，多発性嚢胞腎疾患，末期腎不全（ESRD），軽度の縦隔中部リンパ節腫脹，肺炎，急性呼吸不全，胸痛，息切れ． シナカルセト塩酸塩の使用歴はなかった． 腎移植歴又は喫煙歴はなかった． うっ血性心不全及びA型肝炎の既往歴はなかった．
併用薬	エポエチンアルファ，アスコルビン酸／ビオチン／シアノコバラミン／葉酸／ニコチン酸アミド／パントテン酸／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／塩酸チアミン，ベナゼプリル，葉酸，カルベジロール，ニフェジピン，グリクラジド，メトクラプラミド，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，アセトアミノフェン，ferric sodium gluconate complex，セベラマー，酢酸カルシウム，エルゴカルシフェロール，*スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びバンコマイシン（20[redacted]年9月17日～20[redacted]*年10月5日，動静脈グラフト膿疱に使用），ピリドキシン，ヘパリン．
重篤な有害事象名	肝酵素上昇
発現日	20[redacted]年9月24日
転帰	回復（20[redacted]*年10月8日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年8月27日

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

	治験薬の最終投与日：20[redacted]**年2月18日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年12月14日，血液透析開始. 20[redacted]*年8月20日，スクリーニング検査でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）31，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）28であった. 20[redacted]*年8月27日，被験者は治験薬の初回投与を受けた．肝機能のベースライン検査値はALT 28，AST 24であった. 20[redacted]*年9月5日，補正Ca濃度は7.9であった．治験担当医師は重篤な有害事象の基準には該当しないとした. 20[redacted]*年9月21日，事象発現前直近の治験薬投与. 20[redacted]*年9月24日，肝酵素上昇が発現した．臨床検査：ALT 588 U/L，AST 1002 U/L，乳酸脱水素酵素 588 U/L．院内で再検査を実施した．肝酵素上昇による他覚症状又は自覚症状は認められず，治療は行われなかった．治験薬は休薬した. 20[redacted]*年9月26日，臨床検査：赤血球数（RBC）3.29×10^6/μL，ヘマトクリット31.8%，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCH）33.7 pg，好酸球数比7%，絶対好酸球数 0.5×10^3/μL，血糖値160 mg/dL，血中尿素窒素（BUN）58 mg/dL，血清クレアチニン9.40 mg/dL，推算糸球体濾過量（eGFR）（非アフリカ系米国人）4 mL/min/1.73m^2，eGFR（アフリカ系米国人）5 mL/min/1.73m^2，BUN／クレアチニン比6，血清カリウム5.8 mmol/L，血清カルシウム7.7 mg/dL，アルブミン／グロブリン比0.2，アルブミン4.3 g/dL，アルカリホスファターゼ209 IU/L，総ビリルビン0.3 mg/dL，AST 101 IU/L，ALT 247 IU/L．C型肝炎ウイルス抗体は0.1 s/co未満（基準範囲：0.0～0.9 s/co），B型肝炎e抗原は陰性であった. 20[redacted]*年10月4日，IgM型A型肝炎（HA）抗体は陰性，総HA抗体は陽性であった. また，検査日は不明であるが，IgM型HA抗体は陰性，総HA抗体は陽性，B型肝炎及びC型肝炎の検査結果は陰性と報告された. 肝酵素の検査直前又は検査中にアセトアミノフェンは投与されなかった．処置としてバンコマイシン及び炭酸カルシウムが投与された. 20[redacted]*年10月8日，肝酵素上昇は消失した. 20[redacted]*年10月29日，肝酵素は正常化していた（検査値不明）．治験薬投与を再開した. 20[redacted]*年10月31日，臨床検査：ALT 41，AST 20，総ビリルビン0.5，アルカリホスファターゼ197（以上、単位不明）. 20[redacted]*年11月19日，臨床検査：ALT 29，AST 27，総ビリルビン0.4，アルカリホスファターゼ167（以上、単位不明）. 20[redacted]**年2月18日，治験薬の最終投与（投与26週目）終了．血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度が治験実施計画書に定めた基準値である100を下回っていたため，最後の2回は投与されなかった.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：23066010003（重篤な有害事象名：急性肝炎）

人種	黒人
性別	男性
年齢	3[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，末期腎不全（ESRD），糸球体腎炎（ESRDの主因），血液透析，腎移植（20[redacted]年2月23日、20[redacted]#年11月15日失敗，透析再導入），十二指腸炎，移植腎摘除，腎性骨異栄養症，タンパク質・熱量不足栄養障害，薬物アレルギー（betadine，クロルヘキシジングルコン酸塩），右顔面の膿瘍，遠位膵切除術，ヘルニア修復，高カリウム血症，バスキュラーアクセスのスチール症候群，環境アレルギー，うつ病，高脂血症（脂質異常症），尿道炎，高リン酸塩血症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，高血圧，間欠性の透析回路の狭窄，胃炎，巣状分節性糸球体硬化症，肺塞栓症，コレステロール高値，肺炎，腎機能不

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
#　　：「6年後」を意味する

	全. 喫煙歴があった. シナカルセト塩酸塩の使用歴はなかった. うっ血性心不全の既往歴はなかった.
併用薬	エポエチンアルファ，シナカルセト塩酸塩，doxercalciferol，酢酸カルシウム，セベラマー，炭酸カルシウム，オキシコドン，ドキシサイクリン，ferric sodium gluconate complex，グラミシジン／ネオマイシン硫酸塩／ポリミキシン B 硫酸塩，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，イブプロフェン，セファレキシン，リシノプリル，フェンタニル，ミダゾラム，リドカイン，ヘパリン，acetylsalicylic acid，イオジキサノール，アジスロマイシン，オキシコドン塩酸塩／oxycodone terephthalate／アセトアミノフェン，メトプロロール，エソメプラゾールマグネシウム，メトクロプラミド，アスコルビン酸／ビオチン／シアノコバラミン／葉酸／ニコチン酸アミド／パントテン酸／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／塩酸チアミン，prednison.
重篤な有害事象名	急性肝炎
発現日	20[redacted]##年 12 月 10 日
転帰	回復（20[redacted]###年 1 月 6 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]##年 8 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]##年 8 月 19 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]##年 11 月 13 日，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 5 であった（単位不明）. 20[redacted]##年 12 月 6 日，臨床検査：ALT 51，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）65（単位不明）. 20[redacted]##年 12 月 9 日，事象発現前直近の治験薬投与. 20[redacted]##年 12 月 10 日，発熱，悪寒，膿性痰及び患者との接触歴はなかったものの悪心，嘔吐，下痢及び乾性咳嗽の症状が 2 週間前から持続しており，悪化したため緊急受診した．肝酵素（AST 及び ALT）の急激な上昇（20[redacted]##年 12 月 6 日と比べて有意に上昇）が認められた．被験者は肝炎（20[redacted]###年 1 月 14 日に急性肝炎に事象名を変更）と診断され，同日入院した．被験者は肝炎ウイルスへの曝露経験ありとの報告があった（詳細は不明）．肝炎検査及び RNA 定量はいずれも陰性であり，便検査も陰性であった．肝機能検査では，数日間上昇傾向であったが，その後低下した．被験者は入院中，低カルシウム血症及び低リン酸血症となり，酢酸カルシウム及びセベラマーの服薬を数日間中止するよう指示された．ベースラインのヘモグロビン（HGB）は 11.4 g/dL であった．臨床検査：赤血球（RBC）2.96～3.47×10^6/μL，HGB 9.8～11.4 g/dL，ヘマトクリット（HCT）29.0～34.1%，平均赤血球ヘモグロビン（MCH）33.1 pg，赤血球分布幅（RDW）16.3～17.0%，血小板数 123×10^3/μL，乳酸塩 3.4 mmol/L，アルカリホスファターゼ 214 U/L，総ビリルビン 1.6 mg/dL，クロール 96 mmol/L，アニオンギャップ 18 mmol/L，BUN 27～30 mg/dL，クレアチニン 9.82～10.11 mg/dL，血糖値 100～115 mg/dL，カルシウム 7.0～7.7 mg/dL．糞便培養では，グラム陰性桿便細菌叢及びサルモネラ菌は陰性であり，赤痢菌，カンピロバクター，アエロモナス／プレジオモナス及び大腸菌 O157 は陽性であった．エルシニア属及びビブリオ属は分離されなかった．中性脂肪（定性），脂肪（定量）及び便中白血球染色を含む追加の便検査は陰性であった．免疫グロブリン M（IgM）型 A 型肝炎（HA）抗体及び IgM 型 B 型肝炎コア（HBc）抗体，C 型肝炎抗体はすべて陰性であった．ロタウイルス抗原迅速検査の結果，ロタウイルスは認められなかった．微胞子虫門の芽胞検査，寄生虫検査（シクロスポリジウム抗原，ジアルディア抗原）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査はすべて陰性であった. 20[redacted]##年 12 月 11 日，治験薬の投与は継続されていた．臨床検査：ALT 408，AST 440（単位不明）．胸部 X 線検査では，急性の所見はなく安定な状態を示した．腹部及び腎臓，尿管並びに膀胱の X 線検査では，微量の腹水，胆嚢及び萎縮腎に圧痛を伴わない胆嚢周囲の体液が認められた．腹部超音波検査では，肝臓はエコー反射性正常及びエコー像の均質

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
＃＃　：「7年後」を意味する
＃＃＃：「8年後」を意味する

	性を示した．明らかな巣状肝腫瘤及び肝内胆管拡張は認められなかった．総胆管の内径は約 4.2 mm で正常であった．胆嚢壁の肥厚は 3.5 mm であり，マーフィー徴候は陰性であった． 20[##]年 12 月 12 日，臨床検査：ALT 748，AST 710，RBC 3.03×10^6/μL，HGB 10.1 g/dL，HCT 29.9%，MCH 33.3 pg，RDW 17.2%，血小板数 138×10^3/μL，アルカリホスファターゼ 154 U/L，クレアチニン 7.19 mg/dL，血糖値 112 mg/dL，カルシウム 6.7 mg/dL． 20[##]年 12 月 13 日，胸部 X 線検査で，軽度の右側肺底実質の瘢痕及び早期の肺炎を伴う新たな軽度の左下葉気腔疾患が認められた．安定した少量の両側胸水及び安定した軽度の心拡大が認められた．臨床検査：ALT 573，AST 336，RBC 3.19×10^6/μL，HGB 10.4 g/dL，HCT 31.7%，RDW 18.6%，アルカリホスファターゼ 155 U/L，アルブミン 3.5 g/dL，総タンパク 6.0 g/dL，クロール 96 mmol/L，BUN 37 mg/dL，クレアチニン 10.62 mg/dL，カルシウム 6.4 mg/dL． 20[##]年 12 月 14 日，ALT 414，AST 165 であった．肝炎検査では，IgM 型 HBc 抗体，IgM 型 HA 抗体，HBs 抗体，C 型肝炎抗体は陰性であった．治験担当医師は，臨床検査結果より ALT 及び AST 上昇が認められるが，肝炎検査はすべて陰性であり，急性肝炎の原因は不明であるとした．肝炎ウイルスへの曝露は病院の報告からは確認できなかった．曝露したとされる肝炎の種類も不明であり，被験者が A 型肝炎の予防接種を受けた可能性は低かった．また被験者の肝炎の予防接種歴の詳細についても不明であった．被験者に流行地への渡航歴がないことが確認されており，最近の A 型肝炎患者への接触は確認されなかった．理学的検査：血圧（BP）158/109，脈拍数 69，体温 97.1，呼吸数 20，酸素飽和度（SpO_2）98%．臨床検査：アルブミン 3.1 g/dL，アルカリホスファターゼ 153 U/L，総タンパク 5.8 g/dL，クレアチニン 7.36 mg/dL，カルシウム 6.5 mg/dL．後前方向撮影による胸部 X 線：層積した急性経過はなく，両側実質の瘢痕が認められた．心影像を拡大したが変化はなかった．左肋骨横隔膜角の慢性の鈍化がみられ，瘢痕組織の新たな領域に関与している可能性が考えられた． 高トランスアミナーゼ血症の原因は不明であったが，肝機能検査値は持続的に低下した．被験者はアジスロマイシンを処方され，退院した． 退院時，悪心，嘔吐及び下痢は消失しており，通常の食事が可能であった． 20[###]年 1 月 6 日，急性肝炎（原因不明）は消失した． 治験薬は一時的に休薬した（日付不明）．
治験薬との関連性	否定できない

3） 臨床検査値

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 に変動した臨床検査値異常を表 2.7.6.9-18 に，治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.6.9-19 に示した．

血清 cCa 濃度の変動について，ベースライン後に Grade 3 の血清 cCa 濃度低下が認められた被験者の割合は ONO-5163 群［17 名（6.7%）］でプラセボ群［6 名（2.3%）］と比較して高かったものの，Grade 4 の血清 cCa 濃度低下が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった．Grade 3 の血清 cCa 濃度上昇が認められた被験者の割合は ONO-5163 群［4 名（1.6%）］でプラセボ群（0 名）と比較して高かった．

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
＃＃　：「7年後」を意味する
＃＃＃：「8年後」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

ベースライン後の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった被験者数は ONO-5163 群で 205 名，プラセボ群で 55 名，7.5 mg/dL 未満となった被験者数は ONO-5163 群で 80 名，プラセボ群で 17 名であり，いずれも ONO-5163 群でプラセボ群と比較して多かった．

臨床検査の異常値に関連する主な有害事象のうち，投与群間の発現率の差が最も大きかった事象は血中カルシウム減少［ONO-5163 群 168 名（66.7%），プラセボ群 31 名（12.0%），以下同順］であった．その他に ONO-5163 群でプラセボ群と比較して発現率が高かった事象は，血中カルシウム増加［7 名（2.8%），1 名（0.4%）］，低カルシウム血症［17 名（6.7%），0 名］，高カリウム血症［12 名（4.8%），5 名（1.9%）］及び低リン酸血症［5 名（2.0%），0 名］であった．その他の臨床検査の異常値に関連する有害事象の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して同程度又は低かった．

臨床検査の異常値に関連する投与中止に至った有害事象は，ONO-5163 群で血中カルシウム減少が 3 名，プラセボ群で高リン酸塩血症が 1 名であった．

大部分の臨床検査の異常値は，程度（NCI-CTCAE ver 4.0 を用いて評価）が軽度又は中等度で，一過性であった．臨床検査の異常値に関連する重篤な有害事象は，高カリウム血症［6 名（2.4%），1 名（0.4%）］，代謝性アシドーシス［2 名（0.8%），0 名］，低血糖症［1 名（0.4%），1 名（0.4%）］，高血糖［1 名（0.4%），0 名］，血液量増加症［1 名（0.4%），0 名］，肝酵素上昇［1 名（0.4%），0 名］，高カルシウム血症［0 名，1 名（0.4%）］及び低カリウム血症［0 名，1 名（0.4%）］であった．重篤な高カリウム血症の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．その他の臨床検査の異常値に関連する重篤な有害事象の発現率は低く，投与群間で同程度であった．

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Baseline Grade[a]	Postbaseline Grade[a]	Placebo (N = 259) n (%)	AMG 416 (N = 252) n (%)
Chemistry					
Alanine Aminotransferase					
	Increase	0	3	0 (0.0)	1 (0.4)
Albumin					
	Decrease	0	3	4 (1.5)	3 (1.2)
	Decrease	1	3	1 (0.4)	0 (0.0)
Alkaline Phosphatase					
	Increase	0	3	1 (0.4)	0 (0.0)
Aspartate Aminotransferase					
	Increase	0	4	0 (0.0)	1 (0.4)[b]
Corrected calcium					
	Decrease	0	3	6 (2.3)	17 (6.7)
	Decrease	0	4	3 (1.2)	4 (1.6)
	Decrease	1	4	0 (0.0)	1 (0.4)
	Increase	0	3	0 (0.0)	4 (1.6)
Phosphorus					
	Decrease	0	3	12 (4.6)	38 (15.1)
Potassium					
	Decrease	0	3	2 (0.8)	1 (0.4)
	Increase	0	3	6 (2.3)	12 (4.8)
	Increase	0	4	3 (1.2)	1 (0.4)
	Increase	1	3	2 (0.8)	2 (0.8)
Hematology					
Hemoglobin					
	Decrease	1	3	4 (1.5)	2 (0.8)

[a] Laboratory toxicity grading was based on CTCAE version 4.0.
[b] Grade 4 value was reported for Subject 23066006028; a narrative for this subject is available in Section 14.6.2.
Source: Modified from Table 14-7.9.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-10］

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）

解析対象集団：SAF

	Placebo (N = 259) n (%)	AMG 416 (N = 252) n (%)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa measurement (N1)	258	250
Subjects with lowest cCa < 7.0 mg/dL	9 (3.5)	22 (8.8)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.0 and < 7.5 mg/dL	8 (3.1)	58 (23.2)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.5 and < 8.3 mg/dL	38 (14.7)	125 (50.0)

cCa = corrected calcium; N1 = number of subjects with at least 1 postbaseline cCa measurement.
Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product.
Categories are mutually exclusive. The lowest corrected calcium value of each subject is used.
Percentages are based on N1.
Source: Modified from Table 14-7.10.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-11］

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　バイタルサイン

血圧及び体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められず，投与群間で同程度であった．

（2）　心電図検査

QTcF のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6.9-20 に示した．

心電図のカテゴリカル解析の結果，血清 Ca 濃度を低下させる治療法で予想されるとおり，ベースライン後の QTcF 延長の発現率は ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．透析前 QTcF のベースラインからの最大延長について，30 ms 超 60 ms 以下であった被験者の割合は ONO-5163 群で 21.4%，プラセボ群で 5.8%であり，60 ms 超であった被験者の割合は ONO-5163 群で 1.2%，プラセボ群で 0.0%であった．ベースライン後の QTcF の最大値が 500 ms 超の被験者の割合は ONO-5163 群で 4.4%，プラセボ群で 2.7%であった．

表 2.7.6.9-20　QTcF のカテゴリカル解析の結果（20120230 試験）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

QTcF (msec) (prehemodialysis)	Placebo (N = 259) n (%)	AMG 416 (N = 252) n (%)
Baseline		
≤ 450	199 (76.8)	198 (78.6)
> 450 to 480	31 (12.0)	36 (14.3)
> 480 to 500	14 (5.4)	7 (2.8)
> 500	2 (0.8)	0 (0.0)
Missing	13 (5.0)	11 (4.4)
Maximum postbaseline		
≤ 450	172 (66.4)	134 (53.2)
> 450 to 480	53 (20.5)	72 (28.6)
> 480 to 500	15 (5.8)	23 (9.1)
> 500	7 (2.7)	11 (4.4)
Missing	12 (4.6)	12 (4.8)
Maximum increase from baseline		
≤ 30	227 (87.6)	180 (71.4)
> 30 to 60	15 (5.8)	54 (21.4)
> 60	0 (0.0)	3 (1.2)
Missing	17 (6.6)	15 (6.0)

Safety analysis set: subjects who received at least 1 dose of investigational product.
On-treatment approach: Data collected on or before the last non-missing dose of investigational product are included.
Source: Modified from Table 14-8.6.
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（20120230 試験）Table 12-13］

2.7.6.9.6　　結論

- ONO-5163 を 26 週間投与したとき，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は，プラセボと比較して統計学的に有意に高かった．
- ONO-5163 を 26 週間投与したとき，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は，プラセボと比較して統計学的に有意に高かった．
- ONO-5163 を 26 週間投与したとき，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低下率は，プラセボと比較して有意に大きかった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

- 低カルシウム血症及び血中カルシウム減少を除き，有害事象の発現率及び程度，投与中止に至った有害事象の発現率，並びに重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して同程度であった．
- 低カルシウム血症及び血中カルシウム減少の発現率は，ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．これらの事象は概ね軽度又は中等度で，一過性であり，カルシウム補助剤若しくは活性型ビタミン D 製剤による薬剤処置又は治験薬の用量調節によって管理された．
- 血清 Ca 濃度を低下させる治療法で予想されるとおり，QTcF 延長の発現率は ONO-5163 群でプラセボ群と比較して高かった．
- ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった被験者は 4 名であり，このうち 1 名での抗 ONO-5163 抗体陽性反応は一過性であった．また，これら 4 名では，治験期間中に抗体陽性に関連する臨床上問題となる所見は認められなかった．
- ONO-5163 群ではプラセボ群と比較して，投与 12 週目の FGF-23（対数変換値）及び CTx，並びに投与 27 週目の FGF-23（対数変換値），BSAP 及び CTx でベースラインからの低下が認められた．

以上より，SHPT に対する ONO-5163 の血清 iPTH 濃度低下作用が確認された．本治験の血液透析下の患者を対象に ONO-5163 を開始用量 5 mg，最大用量 15 mg で個体内漸増により週 3 回 26 週間投与したとき，概ね良好な忍容性が確認された．

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）

2.7.6.10.1 試験方法の概要

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（20120360 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	20120360
治験実施施設	22 カ国（米国，カナダ，オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イタリア，ラトビア，リトアニア，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，ロシア連邦，スペイン，スウェーデン，スイス及びトルコ）／計 164 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）　：2013 年 8 月 [redacted] 日 （最後の被験者の後観察期完了日）　：2015 年 1 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 血液透析下の慢性腎臓病（CKD）患者における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）に対する血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度のベースラインから 30%超低下を指標として，AMG 416（ONO-5163，以下 ONO-5163）のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性を示す． 副次目的： 以下の項目について，ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する優越性を評価する． ・血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超低下した患者の割合 ・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 ・治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数の平均値 ・補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度のベースラインからの変化量 ・透析前血清リン（P）濃度の平均値 ・悪心の程度の平均値 ・治験薬投与開始後 8 週間に発現した 1 週間あたりの嘔吐の発現件数の平均値 悪心及び嘔吐の発現は Nausea/Vomiting Symptom Assessment（NVSA）質問票の patient reported outcome（PRO）を用いて収集した． 安全性の目的： ONO-5163 の安全性及び忍容性をシナカルセト塩酸塩と比較する． 探索的目的： 血清 P 濃度，血清 iPTH 濃度，骨代謝パラメータ［骨型アルカリホスファターゼ（BSAP），Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTx）及び線維芽細胞成長因子 23（FGF-23）］並びに嘔吐及び悪心の発現（PRO による収集）に対する ONO-5163 の影響を評価する．
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（20120360 試験）（続き 1）

治験方法	本治験は，血液透析下の CKD 患者における SHPT に対する血清 iPTH 濃度の低下を指標として，ONO-5163 の有効性をシナカルセト塩酸塩と比較することを目的とした，26 週間，第Ⅲ相，多施設共同，無作為化，実薬対照，二重盲検，ダブルダミー試験であった．適格と判定された被験者を，ONO-5163 静脈内投与＋シナカルセト塩酸塩プラセボ経口投与群（以下，ONO-5163 群）又はシナカルセト塩酸塩経口投与＋ONO-5163 プラセボ静脈内投与群（以下，シナカルセト群）のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした．無作為化は，スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度（900 pg/mL 未満，900 pg/mL 以上）及び地域（北米，北米以外）により層別した．割り付けられた治験薬にかかわらず，すべての被験者に，治験担当医師の処方に基づき，標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，リン吸着剤及びビタミン D 補助剤の併用を可とした．治験期間を通して，透析前の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を定期的に測定した． ONO-5163 又は ONO-5163 プラセボの静脈内投与を週 3 回，シナカルセト塩酸塩又はシナカルセト塩酸塩プラセボの経口投与を 1 日 1 回，26 週間実施した．治験薬の用量は，血清 iPTH 濃度 100 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下を達成し，かつ血清 cCa 濃度 8.3 mg/dL 以上を維持するように，必要に応じて投与 5，9，13 及び 17 週目に調節した．ONO-5163 静脈内投与の開始用量は 5 mg とし，2.5～15 mg の範囲で調節した．シナカルセト塩酸塩経口投与の開始用量は 1 日 30 mg とし，最大用量は 1 日 180 mg とした．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.10-1 に示した．
被験者数	計画時：600 名（各投与群 300 名） 解析時：683 名（ONO-5163 群 340 名，シナカルセト群 343 名）
対象	血液透析下の CKD 患者における SHPT
主な選択基準	年齢が 18 歳以上で，週 3 回の維持血液透析を適切に受け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前 4 週間の透析液カルシウム（Ca）濃度が 2.5 mEq/L 以上で，無作為化前 2 週間以内に測定したスクリーニング検査時の透析前血清 iPTH 濃度が 500 pg/mL 超，血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の患者とした．活性型ビタミン D 製剤，リン吸着剤又はカルシウム補助剤の用法・用量を変更していない患者とした．
主な除外基準	スクリーニング検査前 3 カ月間以内にシナカルセト塩酸塩を服薬した患者は除外した．治験薬投与開始前 6 カ月以内に副甲状腺摘出術を実施した患者又は治験期間中に副甲状腺摘出術若しくは腎移植を予定している患者は除外した．特定の心血管疾患又は心臓の異常の既往を有する患者は除外した．
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 10 mg，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． ONO-5163 プラセボ：1 バイアル中に[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． ONO-5163 は，開始用量を 5 mg とし，2.5～15 mg の用量で，週 3 回，透析終了時の返血直前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ONO-5163 プラセボは，ONO-5163 の各用量に対応する容量とし，週 3 回，透析終了時の返血直前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：ONO-5163 及び ONO-5163 プラセボのロット番号は総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Listing 16-1.6.1 参照．

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（20120360 試験）（続き 2）

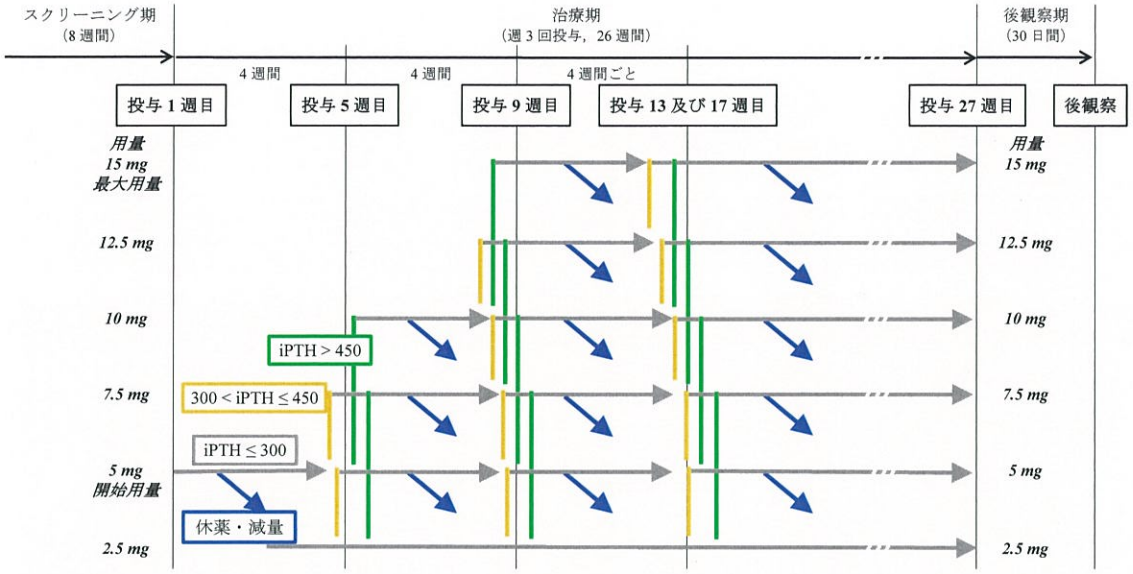
対照薬 用量，投与方法及び ロット番号	シナカルセト塩酸塩錠 30 mg，60 mg 及び 90 mg：1 錠中にシナカルセト塩酸塩 30 mg，60 mg 又は 90 mg 及び賦形剤（[redacted]）を含むコーティング錠． シナカルセト塩酸塩プラセボ錠：1 錠中に賦形剤（[redacted]）を含むコーティング錠．シナカルセト塩酸塩錠の各用量と識別不能な外観（大きさ及び色）及び包装（容器の大きさ，色及び形状）とした． シナカルセト塩酸塩錠は，1 日 30 mg を開始用量とし，1 日 180 mg までの用量で，1 日 1 回，食事とともに，毎日ほぼ同時刻かつ血清 iPTH 濃度測定の 12 時間以上前に経口投与した． シナカルセト塩酸塩プラセボ錠は，シナカルセト塩酸塩錠に相当する錠剤とし，1 日 1 回，食事とともに，毎日ほぼ同時刻かつ血清 iPTH 濃度測定の 12 時間以上前に経口投与した． ロット番号：シナカルセト塩酸塩錠及びシナカルセト塩酸塩プラセボ錠のロット番号は総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Listing 16-1.6.1 参照．
治験スケジュール	本治験は，8 週間のスクリーニング期，治験薬の 26 週間投与を行う治療期，治験薬最終投与後 30 日間の後観察期から構成された．治験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した．
前治療及び併用療法	被験者は，週 3 回の透析条件で維持血液透析を受けていることとした．至適透析を維持するための透析時間及び透析膜の変更は可とした．至適透析を維持するために透析条件の重大な変更（例えば，週 3 回からの恒久的変更）を要した被験者については，治験薬の投与を中止し，可能な限り治験期間を通して追跡調査を継続することとした．投与時期にかかわらず，血液透析に関連する症状又は合併症に対する投薬は併用薬とした．治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日間の後観察期に使用した併用薬はすべて記録した． 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．更に，カルシウム補助剤，リン吸着剤及び／又は活性型ビタミン D 製剤の併用を可とし，治験実施計画書の規定に従って透析液 Ca 濃度を変更した． ＜治験期間中に禁止される治療法＞ スクリーニング検査前 3 カ月から最終来院日（すなわち，最終投与後 30 日の後観察期における検査）まで，シナカルセト塩酸塩の市販薬を使用禁止とした． 治験期間中，低カルシウム血症との関連が知られている他の薬剤を併用しないことを強く推奨した．治験期間中，グレープフルーツジュース及び漢方薬の使用を禁止した．
評価基準	主要評価項目は，有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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とした（非劣性）． 有効性の主要評価項目で ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された場合にのみ，3 つの主たる副次評価項目の検定を実施することとした． 主たる副次評価項目： ・有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超低下した患者の割合（優越性） ・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（優越性） ・治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数 なお，本治験では多重性を考慮し，上記主たる副次評価項目のすべてが統計学的に有意（事前に有意水準を 0.05 と規定）であった場合にのみ，その他の副次評価項目の検定を実施することとした． その他の副次評価項目： ・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 ・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 ・治験薬投与開始後 8 週間に発現した悪心の程度

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（20120360 試験）（続き 3）

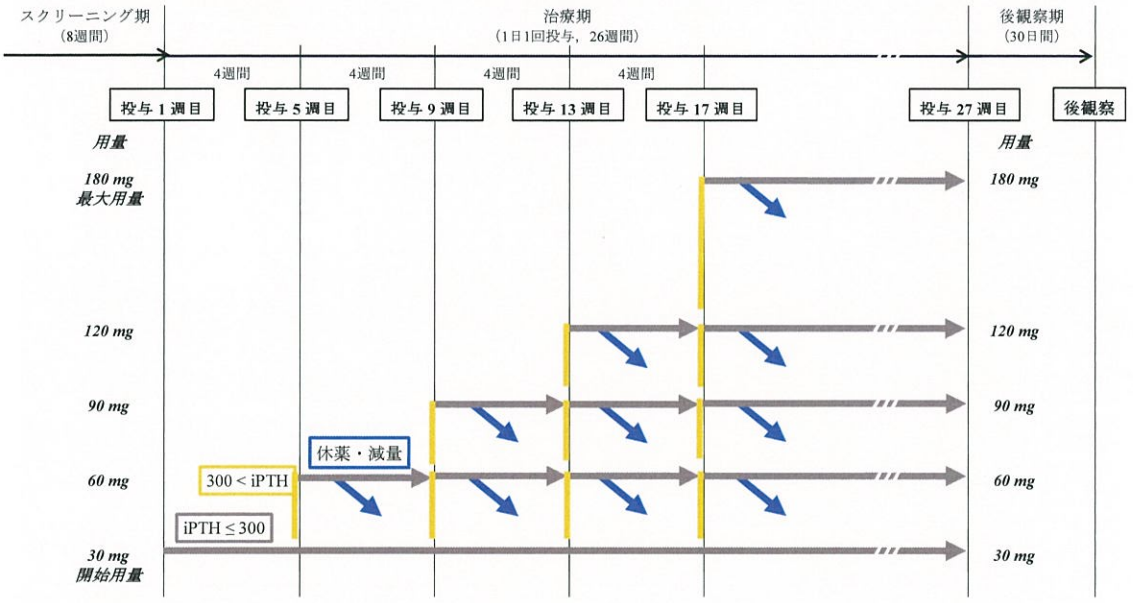
評価基準（続き）	・治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐の 1 週間あたりの発現件数 安全性の評価項目： ・治験期間中に血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満，8.0 mg/dL 未満又は 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合 ・治験期間中の症候性低カルシウム血症の発現率 ・治験期間中の高リン酸血症（血清 P 濃度 5.5 mg/dL 超と定義）の発現率 ・有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係 探索的評価項目は，有効性評価期の血清 P 濃度のベースラインからの変化率，有効性評価期の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合，投与 27 週目の BSAP，CTx 及び FGF-23 のベースラインからの変動，治験薬投与開始後 16 週間及び 26 週間に発現した嘔吐の 1 週間あたりの発現件数並びに治験薬投与開始後 16 週間及び 26 週間に発現した悪心の程度とした．
統計的手法	有効性の解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は無作為化されたすべての被験者の集団とした． 安全性の解析対象集団は，Safety Analysis Set（SAF）とした．SAF は無作為化され，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした． 有効性の主要評価項目は，無作為化の層別因子（スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度及び地域）により層別した Mantel-Haenszel 推定量を用いて，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の投与群間差（シナカルセト群－ONO-5163 群）及びその両側 95%信頼区間を算出した．投与群間差の両側 95%信頼区間の上側限界値が，事前に設定した非劣性マージンである 12%を下回った場合に，ONO-5163 はシナカルセト塩酸塩に対して非劣性であるとした． 有効性の主要評価項目で ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された場合にのみ，3 つの主たる副次評価項目（ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する優越性）の検定を有意水準 5%（両側）で実施した．評価項目の「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」については，無作為化の層別因子により層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した．悪心／嘔吐の評価項目は，Poisson 回帰による一般化線形混合モデルを用いて解析した． 更に，すべての主たる副次評価項目が統計学的に有意であった場合は，その他の副次評価項目の検定を有意水準 0.05 で実施することとした．試験全体の第 I 種の過誤確率を制御するため，Hochberg の方法を用いることとした． 治験薬の安全性及び忍容性は，有害事象の発現頻度及び臨床検査値の変動を集計して評価した．有害事象の発現頻度は，SOC 別，PT 別，程度別及び重篤度別に集計した．留意すべき有害事象の発現率を別途要約した．

図 2.7.6.10-1　治験薬の用量調節方法（20120360 試験）

＜ONO-5163＞



＜シナカルセト塩酸塩＞



iPTH：血清 iPTH 濃度（pg/mL）

注 1　ONO-5163 及びシナカルセト塩酸塩の用量は，透析前血清 iPTH 濃度を 300 pg/mL 以下とすることを目標に，以下に示す血清 iPTH 濃度を基準として調節した．

投与 5，9，13 及び 17 週目の血清 iPTH 濃度に基づく用量調節

血清 iPTH 濃度	ONO-5163 用量	シナカルセト塩酸塩用量*
450 pg/mL 超	5 mg 増量	30 mg 増量
300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下	2.5 mg 増量	30 mg 増量
300 pg/mL 以下	用量を維持	用量を維持

*　シナカルセト塩酸塩の増量前の用量が 120 mg の場合は，180 mg に増量した．

注 2　有効性評価期は，投与 20～27 週目と定義した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

(1) 増量について
投与 5，9，13 及び 17 週目に透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 450 pg/mL 超の場合は ONO-5163 を 5 mg，シナカルセト塩酸塩を 30 mg 増量，300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下の場合は ONO-5163 を 2.5 mg，シナカルセト塩酸塩を 30 mg 増量，300 pg/mL 以下の場合はいずれの治験薬も用量を維持することとした．ただし，以下のいずれかの基準に該当した場合は，増量不可とした．
・増量前 3 週間の未服薬回数が 3 回以上の場合
・増量前 3 週間以内に治験薬を減量した場合
・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る場合
・増量前 1 週間の透析前血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満の場合
・増量前 1 週間の透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 300 pg/mL 未満の場合

(2) 休薬，減量について
以下のいずれかの基準に該当した場合に休薬することとした．なお，休薬後の再開は，休薬に至った要因の基準がすべて回復した後に実施することとした．
1）透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 1 週間以上の間隔で 2 回連続で 100 pg/mL 未満に低下した場合
・血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 以上に回復し，かつ血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，ONO-5163 は休薬前の用量から 2.5 mg 減量，シナカルセト塩酸塩は休薬前の用量から 30 mg 減量して再開することとした．
・休薬前の ONO-5163 の用量が 2.5 mg の場合は，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，2.5 mg で再開することとした．
・休薬前のシナカルセト塩酸塩の用量が 30 mg の場合は，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，30 mg で再開することとした．
2）血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下，又は症候性低カルシウム血症が発現した場合
［ただし，血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満に低下後に，経口カルシウム製剤の増量，透析液 Ca 濃度の増量，又は他の治療が無効の場合に活性型ビタミン D 類似体による治療開始若しくは増量を実施してもなお，低下した場合］
・透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復し，低カルシウム血症の症状がすべて消失した時点で，ONO-5163 は休薬前の用量から 5 mg 減量又は最小用量 2.5 mg のうちいずれか高い用量，シナカルセト塩酸塩は休薬前の用量から 30 mg 減量又は最小用量 30 mg のうちいずれか高い用量で再開することとした．
3）有害事象の発現により休薬が必要と治験担当医師が判断した場合
・休薬に至る要因となった有害事象について，治験薬との因果関係が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前と同用量で再開することとした．
・休薬に至る要因となった有害事象について，治験薬との因果関係が否定できないが血清 iPTH 濃度 100 pg/mL 未満，血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満又は症候性低カルシウム血症との関連が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，ONO-5163 は休薬前の用量から 5 mg 減量又は最小用量 2.5 mg のうちいずれか高い用量，シナカルセト塩酸塩は 30 mg 減量又は最小用量 30 mg のうちいずれか高い用量で再開することとした．

また，入院中又は治験担当医師の所属する治験実施施設以外の施設で血液透析を実施する場合は，治験薬（経口投与及び静脈内投与のいずれも）を休薬することとした．

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（20120360 試験）

Study Week (Day)	Screen	E	D1	1	2	3	4	T 5	6	7	8	T 9	10	11	12	T 13	14	15	16	T 17	M 18	M 19
Informed consent	X																					
Inclusion/exclusion	X																					
Demographics	X																					
Medical history	X																					
Physical examination	X																					
Randomization		X																				
Daily tablet IP (by subject)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TIW admin of IV IP (by site)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dose titration								X				X				X				X		
Prior and concomitant meds	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pill count					X		X		X		X		X		X		X		X		X	
Daily NVSA	At least 7X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KDQOL-36™	X						X				X											
FLIE	X						X				X											
Before Dialysis																						
ECG			X																			
Pregnancy	X		X												X							
Hematology	X																					
Chemistry	X																					
Phosphorus			X				X				X				X				X			
Albumin and calcium			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
PTH	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
25(OH)D			X																			
BSAP			X												X							
FGF-23			X												X							
CTX			X												X							
ADA			X												X							
Postdialysis																						
Vital signs (heart rate, BP)			X																			
Height/weight			X																			

25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; ADA = antidrug antibody; admin = administration; BP = blood pressure; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; CTX = serum collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; D = day; E = enrollment; ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; FLIE = Functional Living Index - Emesis; IP = investigational product; IV = intravenous; KDQOL-36™ = Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; M = maintenance; NVSA = Nausea/Vomiting Symptom Assessment; PTH = parathyroid hormone; T = titration; TIW = 3 times a week

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 8-3］

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（20120360 試験）（続き）

Study Week (Day)	EAP 20	EAP 21	EAP 22	EAP 23	EAP 24	EAP 25	EAP 26	EAP 27	SFU 30	ET	SD
Informed consent											
Inclusion/exclusion											
Demographics											
Medical history											
Physical examination									X	X	
Randomization											
Daily tablet IP (by subject)	X	X	X	X	X	X	X				
TIW admin of IV IP (by site)	X	X	X	X	X	X	X				
Dose titration											
Prior and concomitant meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pill count	X		X		X		X	X		X	
Daily NVSA	X	X	X	X	X	X	X			X	
KDQOL-36™							X			X	
FLIE							X			X	
Before Dialysis											
ECG								X		X	
Pregnancy					X				X	X	
Hematology									X	X	
Chemistry									X	X	
Phosphorus	X				X		X	X		X	
Albumin and calcium	X		X		X		X	X		X	X
PTH	X		X		X		X	X	X	X	
25(OH)D								X		X	
BSAP								X		X	
FGF-23								X		X	
CTX								X		X	
ADA									X	X	
Postdialysis											
Vital Signs (heart rate, BP)								X		X	
Weight								X		X	

25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; ADA = antidrug antibody; admin = administration; BP = blood pressure; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; CTX = serum collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; EAP = efficacy assessment phase; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; FLIE = Functional Living Index - Emesis; IP = investigational product; IV = intravenous; KDQOL-36™ = Kidney Disease and Quality of Life Short Form 36; NVSA = Nausea/Vomiting Symptom Assessment; PTH = parathyroid hormone; SD = suspended dose; SFU 30 = 30-day safety follow-up visit; TIW = 3 times a week

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 8-3］

2.7.6.10.2 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 2.7.6.10-3 に示した.

合計 683 名が 22 カ国，164 施設で組み入れられ，各投与群に無作為割付けされた（ONO-5163 群 340 名，シナカルセト群 343 名，以下同順）．このうち 679 名（99.4%，338 名，341 名）に治験薬が 1 回以上投与され，581 名（85.1%，287 名，294 名）が治験を完了した．被験者の内訳は，投与群間で同様であった.

FAS には，無作為化された 683 名（340 名，343 名）を採用した．SAF には，治験薬が 1 回以上投与された 679 名（338 名，341 名）を採用した.

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳（20120360 試験）

	Cinacalcet (N = 343) n (%)	AMG 416 (N = 340) n (%)	Total (N = 683) n (%)
Full Analysis Set Inclusion	343 (100.0)	340 (100.0)	683 (100.0)
Completer Analysis Set Inclusion	310 (90.4)	298 (87.6)	608 (89.0)
Safety Analysis Set Inclusion	341 (99.4)	338 (99.4)	679 (99.4)
Per Protocol Analysis Set Inclusion	287 (83.7)	272 (80.0)	559 (81.8)
Investigational product accounting (Full Analysis Set)			
Subjects who never received investigational product	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
Subjects who received investigational product	341 (99.4)	338 (99.4)	679 (99.4)
Subjects who completed investigational product	282 (82.2)	271 (79.7)	553 (81.0)
Subjects who discontinued investigational product	61 (17.8)	69 (20.3)	130 (19.0)
Adverse event	16 (4.7)	19 (5.6)	35 (5.1)
Lost to follow-up	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.3)
Death	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.3)
Decision by sponsor	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
Subject request	34 (9.9)	28 (8.2)	62 (9.1)
Protocol-specified criteria	5 (1.5)	15 (4.4)	20 (2.9)
Subject was to receive kidney transplant	5 (1.5)	15 (4.4)	20 (2.9)
Study completion accounting (Full Analysis Set)			
Subjects who completed study	294 (85.7)	287 (84.4)	581 (85.1)
Subjects who discontinued study	49 (14.3)	53 (15.6)	102 (14.9)
Withdrawal of consent from study[a]	32 (9.3)	31 (9.1)	63 (9.2)
Lost to follow-up	9 (2.6)	12 (3.5)	21 (3.1)
Death	6 (1.7)	10 (2.9)	16 (2.3)
Decision by sponsor	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)

Analysis sets are defined in Table 8-4.
[a] Eight subjects from Site 66059 withdrew consent from the study. Of the 8 subjects, 6 subjects withdrew consent on [redacted] 20[redacted] (dataset adsl.sas7bdat [redacted] 20[redacted]). Subjects withdrew consent subsequent to the investigator's decision to withdraw from the study.
Source: Modified from Table 14-1.1 and Table 14-2.4
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-1］

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 2.7.6.10-4 に，ベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.10-5 に，ベースライン時の併用薬の使用状況を表 2.7.6.10-6 に示した．

人口統計学的特性は投与群間で均質であった．性別は男性 56.2%，女性 43.8%であった．年齢の平均値（標準偏差）は 54.7（14.1）歳，範囲は 18～87 歳であった．65 歳以上の被験者の割合は ONO-5163 群（22.9%）でシナカルセト群（29.2%）と比較してわずかに低かった．人種は被験者の大部分が白人（78.8%）であり，黒人は 15.5%であった．民族は，被験者全体の 88.4%が非ヒスパニック／ラテン系であった．

被験者の大部分で透析歴が 1 年超～5 年以内（43.2%）又は 5 年超（43.0%）であった．透析歴の中央値は 4.23 年であった．

ベースラインの血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，血清 P 濃度及び cCa×P は投与群間で類似しており，ベースライン時の血圧も同様に投与群間で類似していた．

ベースライン時のビタミン D 補助剤，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム補助剤，リン吸着剤及びカルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム補助剤の使用状況は，投与群間で類似していた．

表 2.7.6.10-4　人口統計学的特性（20120360 試験）

解析対象集団：FAS

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Total (N = 683)
Sex - n (%)			
Male	192 (56.0)	192 (56.5)	384 (56.2)
Female	151 (44.0)	148 (43.5)	299 (43.8)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	41 (12.0)	38 (11.2)	79 (11.6)
Not Hispanic/Latino	302 (88.0)	302 (88.8)	604 (88.4)
Race - n (%)			
Asian	7 (2.0)	9 (2.6)	16 (2.3)
Black	52 (15.2)	54 (15.9)	106 (15.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.9)	6 (1.8)	9 (1.3)
White	277 (80.8)	261 (76.8)	538 (78.8)
Other	4 (1.2)	10 (2.9)	14 (2.0)
Age (years)			
n	343	340	683
Mean	55.3	54.0	54.7
SD	14.4	13.8	14.1
Median	56.0	55.0	55.0
Q1, Q3	45.0, 66.0	44.0, 64.0	45.0, 65.0
Min, Max	21, 86	18, 87	18, 87
Age group - n (%)			
< 65 years	243 (70.8)	262 (77.1)	505 (73.9)
≥ 65 years	100 (29.2)	78 (22.9)	178 (26.1)
≥ 75 years	33 (9.6)	23 (6.8)	56 (8.2)

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Table 14-2.1

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-3］

表 2.7.6.10-5　ベースラインの基準値の特性（20120360 試験）

解析対象集団：FAS

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Total (N = 683)
Dialysis vintage – n (%)			
0 to ≤ 1 year	48 (14.0)	46 (13.5)	94 (13.8)
> 1 to ≤ 5 years	146 (42.6)	149 (43.8)	295 (43.2)
> 5 years	149 (43.4)	145 (42.6)	294 (43.0)
Baseline dialysate calcium (mEq/L) – n (%)			
< 3.0 mEq/L	189 (55.1)	191 (56.2)	380 (55.6)
≥ 3.0 mEq/L	154 (44.9)	149 (43.8)	303 (44.4)
PTH (pg/mL)			
n	343	340	683
Mean (SD)	1138.71 (706.77)	1092.12 (622.81)	1115.52 (666.22)
Median	929.80	899.73	915.70
Q1, Q3	694.05, 1327.30	684.88, 1265.63	693.15, 1308.55
Min, Max	323.1, 4840.3	298.0, 4380.3	298.0, 4840.3
Corrected calcium (mg/dL)			
n	343	340	683
Mean (SD)	9.58 (0.67)	9.67 (0.71)	9.62 (0.69)
Median	9.55	9.60	9.60
Q1, Q3	9.10, 10.00	9.20, 10.10	9.15, 10.05
Min, Max	8.1, 12.8	7.7, 12.3	7.7, 12.8
Phosphorus (mg/dL)			
n	341	337	678
Mean (SD)	5.82 (1.58)	5.81 (1.69)	5.81 (1.63)
Median	5.65	5.75	5.70
Q1, Q3	4.75, 6.70	4.75, 6.90	4.75, 6.80
Min, Max	2.2, 11.5	1.8, 12.7	1.8, 12.7
Corrected calcium phosphorus product (mg^2/dL^2)			
n	341	337	678
Mean (SD)	55.65 (15.37)	56.36 (17.15)	56.00 (16.27)
Median	54.18	54.42	54.36
Q1, Q3	44.44, 64.86	46.01, 66.66	44.92, 65.69
Min, Max	22.1, 110.4	15.9, 113.5	15.9, 113.5

PTH = parathyroid hormone; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Source: Modified from Table 14-2.2

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-4］

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）

解析対象集団：FAS

	Cinacalcet (N = 343) n (%)	AMG 416 (N = 340) n (%)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest	318 (92.7)	312 (91.8)
Nutritional vitamin D	69 (20.1)	73 (21.5)
Vitamin D sterol	206 (60.1)	200 (58.8)
Calcium supplements	161 (46.9)	160 (47.1)
Phosphate binder	165 (48.1)	172 (50.6)
Calcium-containing phosphate binder or calcium supplement	168 (49.0)	172 (50.6)

Source: Table 14-2.3
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 9-5］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.10-7 に示した．

曝露期間の平均値（標準偏差）は，ONO-5163 群で 161.6（44.9）日，シナカルセト群で 164.8（43.4）日であり，投与群間で同程度であった．

投与 1～26 週目の治験薬（実薬）の服薬率の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で 96.7（0.4）%，シナカルセト群で 93.9（0.5）%と，いずれの投与群でも 90%超であった．服薬率は，ONO-5163 でシナカルセト塩酸塩と比較してわずかに高かった．なお，ONO-5163 とシナカルセト塩酸塩で服薬率の評価方法は異なり，ONO-5163 は，治験実施施設での静脈内投与時に服薬状況を確認したが，シナカルセト塩酸塩（経口剤）は月 1 回の頻度で被験者に処方され，被験者の 2 週間ごとの来院時に回収された治験薬から服薬状況を確認した．

表 2.7.6.10-7　治験薬の曝露状況の要約（20120360 試験）

解析対象集団：SAF

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

EAP = efficacy assessment phase; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
This study was a double-blind, double-dummy study. Only exposure to the active oral or intravenous investigational product was summarized. The dummy component of the investigational product exposure is not presented in this table.
Source: Modified from Table 14-5.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-1］

2.7.6.10.3　　有効性の結果

1）　主要評価項目

（1）　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）

有効性評価期（投与 20～27 週目と定義）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を表 2.7.6.10-8 に，血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.10-2 に示した．

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は，ONO-5163 群で 77.9%（232/298 名），シナカルセト群で 63.9%（198/310 名）であり，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して高かった．投与群間差（シナカルセト群－ONO-5163 群）の点推定値は-10.48%［95%信頼区間：-17.45%，-3.51%］であり，両側 95%信頼区間の上側限界値が 12%（事前に規定した非劣性マージン）未満であったことから，ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された．

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）

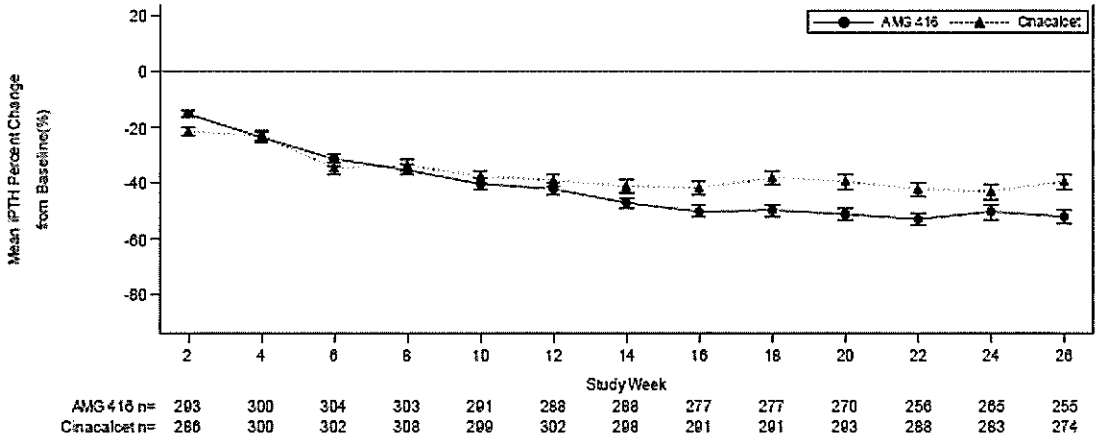
解析対象集団：FAS

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

CI = confidence interval; PTH = parathyroid hormone
n = number of subjects with observed data before imputation
[a] Number of subjects before imputation
[b] Subject had PTH reduction > 30% during the efficacy assessment phase (weeks 20 to 27, inclusive).
[c] Stratification factors were based on mean screening PTH concentration and region.
[d] Mantel-Haenszel estimator of the proportion difference of cinacalcet minus AMG 416
[e] If the upper bound of the 95% CI is smaller than 12% (the noninferiority margin), then AMG 416 is considered noninferior to cinacalcet.
Source: Modified from Table 14-4.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-1］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



iPTH = parathyroid hormone

On-treatment approach: data collected on or before the last nonmissing dose of investigational product were summarized by visit.

Vertical lines represent the standard error.

Source: Figure 14-7.3
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Figure 10-1］

2) 主たる副次評価項目

主要評価項目で ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示されたことから，主たる副次評価項目を検討した．

（1） 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（優越性）

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を表 2.7.6.10-9 に示した．

有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超低下した患者の割合は，ONO-5163 群で 52.4%（178/340 名），シナカルセト群で 40.2%（138/343 名）であり，ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する優越性が示された（層別 CMH 検定：オッズ比 1.65［95%信頼区間：1.21，2.23］，p=0.001）．また，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は，ONO-5163 群で 68.2%（232/340 名），シナカルセト群で 57.7%（198/343 名）であり，ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する優越性が示された（層別 CMH 検定：オッズ比 1.59［95%信頼区間：1.16，2.17］，p=0.004）．

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）

解析対象集団：FAS

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

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone
n = number of subjects with observed data after nonresponder imputation
[a] Number of subjects after nonresponder imputation
[b] Subject had PTH reduction > 50% or > 30% (as applicable) during the EAP (weeks 20 to 27, inclusive).
[c] Stratification factors were based on mean screening PTH concentration and region.
[d] CMH test
Source: Modified from Table 14-4.5.1 and Table 14-4.5.2
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-2］

(2) 嘔吐又は悪心の発現日数（優越性）

NVSA 質問票の PRO に基づく，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を表 2.7.6.10-10 に示した．また，治験薬投与開始後 8 週間の嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数の経時推移を図 2.7.6.10-3 に示した．

治験薬投与開始後 8 週間の嘔吐又は悪心の 1 週間あたりの発現日数の調整済み平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で 0.4（0.04）日，シナカルセト群で 0.3（0.03）日であり，ONO-5163 群とシナカルセト群に統計学的に有意な差はみられなかった（Poisson 回帰による一般化線形混合モデル：投与群間比 1.2［95%信頼区間：0.89，1.49］，p=0.27）．

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）

解析対象集団：FAS

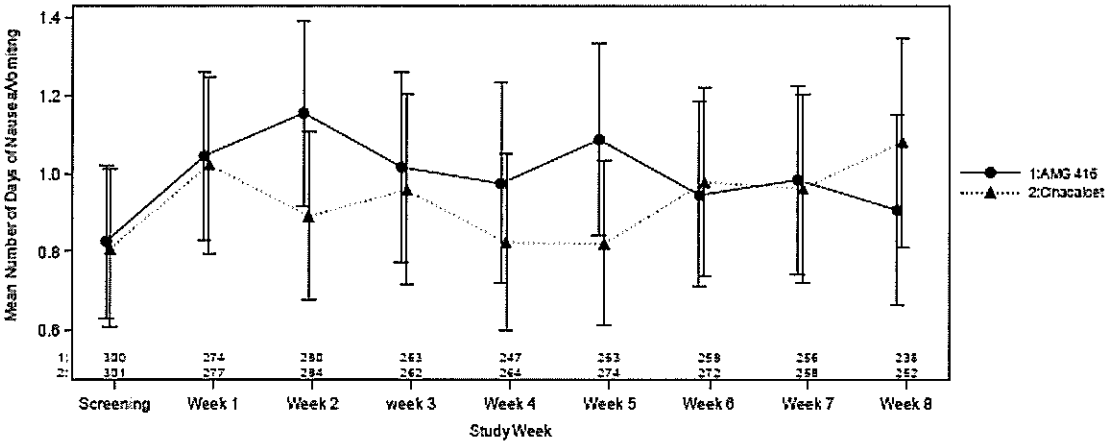
	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Rate Ratio of AMG 416:Cinacalcet
Screening[a]			
n	301	300	
Mean (SE)	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	
95% CI (mean)	0.6, 1.0	0.6, 1.0	
First 8 Weeks[b]			
n	324	331	
Mean (SE)	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	
95% CI (mean)	0.8, 1.2	0.9, 1.2	
Adjusted analysis[c,d]			
Estimate (SE)	0.3 (0.03)	0.4 (0.04)	1.2 (0.15)
95% CI	0.26, 0.38	0.30, 0.44	0.89, 1.49
p-value			0.27

CI = confidence interval; SE = standard error
For responses < 7 days in a week, data from that week did not contribute to the analysis.
[a] The screening value was defined by the average of the last 7 responses in the 2-week period before the first dose.
[b] For each subject, the mean number of days of vomiting or nausea per week during the first 8 weeks was calculated. Based on these values, summary statistics were provided across subjects within each group.
[c] Generalized linear mixed model included screening value of the number of days of nausea and vomiting, treatment, stratification factors, study weeks, and treatment by study weeks as covariates.
[d] Stratification factors were based on screening parathyroid hormone concentration and region.
Source: Modified from Table 14-4.13

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-3］

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）

解析対象集団：FAS



For responses < 7 days in a week, data from that week did not contribute to the analysis.

Vertical lines represent the 95% confidence interval around the mean.

Source: Figure 14-4.3

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Figure 10-2］

3)　その他の副次評価項目

本治験では，多重性を考慮し，すべての主たる副次評価項目について，事前に規定した有意水準 0.05 で統計学的に有意であった場合にのみ，その他の副次評価項目の検定を実施することとした．主たる副次評価項目のうち，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に，投与群間で統計学的に有意な差がみられなかったことから，その他の副次評価項目の検定結果は参考値として扱った．

（1）　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

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を表 2.7.6.10-11 に，血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.10-4 に示した．

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の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で-9.83（0.49）%，シナカルセト群で-6.28（0.44）%であり，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して低下した．

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）

解析対象集団：FAS

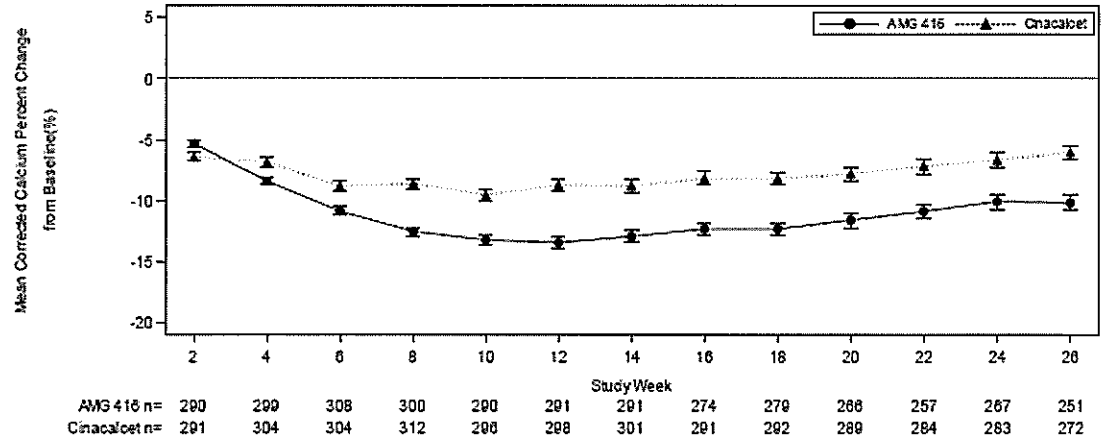
	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference
Percent change from baseline in cCa during the EAP			
n	310	298	
Mean (SE) - %	-6.28 (0.44)	-9.83 (0.49)	
Adjusted analysis[a]			
Estimate (SE) - %			-3.48 (0.65)
95% CI - %			-4.76, -2.21
p-value			< 0.001

cCa = corrected calcium; CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; SE = standard error
[a] Mixed-effects model included treatment, stratification factors, study week, and study week by treatment as covariates.
Nominal p-value was provided.
Source: Modified from Table 14-4.11

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-4］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



On-treatment approach: data collected on or before the last nonmissing dose of investigational product were summarized by visit.

Vertical lines represent the standard error.

Source: Figure 14-7.6
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Figure 10-3］

（2） 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

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を表 2.7.6.10-12 に，血清 P 濃度の実測値の経時推移を図 2.7.6.10-5 に示した．

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は，ONO-5163 群で 32.1%（109/340 名），シナカルセト群で 29.2%（100/343 名）であり，投与群間で同程度であった．

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）

解析対象集団：FAS

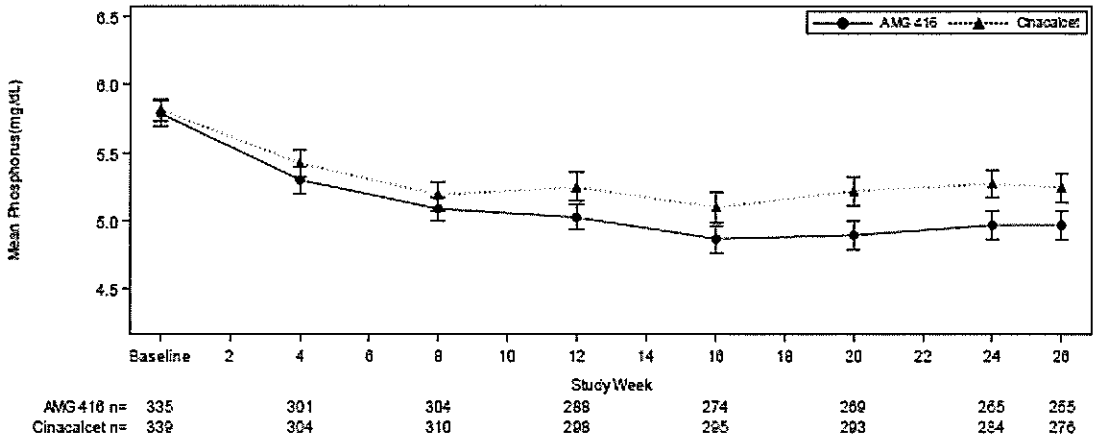
	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference
Subjects achieving mean predialysis serum phosphorus ≤ 4.5 mg/dL during the EAP – n (%)[a]	100 (29.2)	109 (32.1)	
CMH-stratified[b] odds ratio (AMG 416:Cinacalcet)			1.15
95% CI			0.83, 1.59
p-value[c]			0.41

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EAP = efficacy assessment phase; PTH = parathyroid hormone
n = number of subjects with observed data after nonresponder imputation
[a] Subject had mean predialysis serum phosphorus ≤ 4.5 mg/dL during the EAP (weeks 20 to 27, inclusive).
[b] Stratification factors were based on mean screening PTH concentration and region.
[c] CMH test; nominal p-value was provided.
Source: Modified from Table 14-4.10

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-5］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



On-treatment approach: data collected on or before the last nonmissing dose of investigational product were summarized by visit.

Vertical lines represent the standard error.

Source: Figure 14-7.10

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Figure 10-4］

（3）　治験薬投与開始後 8 週間に発現した悪心の程度

治験薬投与開始後 8 週間に発現した悪心の程度を表 2.7.6.10-13 に示した．

治験薬投与開始後 8 週間に発現した悪心の程度の調整済み平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で 0.45（0.06），シナカルセト群で 0.48（0.06）であり，投与群間で同程度であった．

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）

解析対象集団：FAS

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference
Screening[a]			
n	301	300	
Mean (SE)	0.28 (0.06)	0.27 (0.04)	
95% CI (mean)	0.17, 0.40	0.18, 0.36	
First 8 Weeks			
n	339	339	
Mean (SE)	0.41 (0.06)	0.38 (0.05)	
95% CI (mean)	0.29, 0.52	0.28, 0.47	
Adjusted analysis[b,c]			
Estimate (SE)	0.48 (0.06)	0.45 (0.06)	-0.03 (0.08)
95% CI	0.37, 0.59	0.34, 0.56	-0.18, 0.12
p-value			0.71

CI = confidence interval; SE = standard error
For each subject, the mean severity of nausea was calculated by averaging all available daily severity values reported in the first 8 weeks.
[a] The screening value was defined by the average of the last 7 responses in the 2-week period before the first dose.
[b] Adjusted for stratification factors using an analysis of covariance model.
[c] Stratification factors were based on screening parathyroid hormone concentration and region.
The nominal p-value was provided.
Source: Modified from Table 14-4.22

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-6］

（4）　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

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を表 2.7.6.10-14 に示した．

治験薬投与開始後 8 週間に発現した嘔吐の 1 週間あたりの発現件数の調整済み平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で 0.2（0.02）件，シナカルセト群で 0.1（0.02）件であり，投与群間で同程度であった．

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）

解析対象集団：FAS

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Rate Ratio of AMG 416:Cinacalcet
Screening[a]			
n	301	299	
Mean (SE)	0.7 (0.3)	0.6 (0.2)	
95% CI (mean)	0.2, 1.2	0.2, 0.9	
First 8 Weeks			
n	324	331	
Mean (SE)	1.0 (0.3)	0.7 (0.1)	
95% CI (mean)	0.4, 1.5	0.4, 1.0	
Adjusted analysis[b,c]			
Estimate (SE)	0.1 (0.02)	0.2 (0.02)	1.2 (0.22)
95% CI	0.11, 0.18	0.13, 0.22	0.86, 1.72
p-value			0.26

CI = confidence interval; SE = standard error
For responses < 7 days in a week, data from that week did not contribute to the analysis.
[a] The screening value was defined by the average of the last 7 responses in the 2-week period before the first dose.
[b] Generalized linear mixed model included screening value of number of episodes of vomiting, treatment, stratification factors, study weeks, and treatment by study weeks as covariates.
[c] Stratification factors were based on screening parathyroid hormone concentration and region.
The nominal p-value was provided.
Source: Modified from Table 14-4.18
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 10-7］

4） 探索的評価項目

（1） 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

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を表 2.7.6.10-15 に，血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.10-6 に示した．

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の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群で-10.21（1.68）%，シナカルセト群で-7.61（1.35）%であり，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較してわずかに大きかった．

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）

解析対象集団：FAS

Phosphorus (mg/dL)

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)
Baseline		
n	341	337
Mean	5.82	5.81
SD	1.58	1.69
SE	0.09	0.09
95% CI (mean)	5.65, 5.99	5.63, 5.99
Median	5.65	5.75
Q1, Q3	4.75, 6.70	4.75, 6.90
Min, Max	2.2, 11.5	1.8, 12.7
EAP		
n	310	297
Mean	5.29	5.00
SD	1.57	1.53
SE	0.09	0.09
95% CI (mean)	5.11, 5.46	4.82, 5.17
Median	5.15	4.95
Q1, Q3	4.23, 6.25	3.93, 6.03
Min, Max	2.0, 11.5	1.1, 10.9
Change from baseline to EAP		
n	308	294
Mean	-0.57	-0.76
SD	1.31	1.44
SE	0.07	0.08
95% CI (mean)	-0.72, -0.43	-0.93, -0.60
Median	-0.51	-0.70
Q1, Q3	-1.35, 0.19	-1.83, 0.15
Min, Max	-4.7, 3.6	-4.4, 4.0
Percent change from baseline to EAP (%)		
n	308	294
Mean	-7.61	-10.21
SD	23.64	28.80
SE	1.35	1.68
95% CI (mean)	-10.26, -4.96	-13.52, -6.90
Median	-10.36	-13.34
Q1, Q3	-23.39, 3.63	-28.61, 3.49
Min, Max	-60.9, 128.4	-61.6, 147.9

Full analysis set: all randomized subjects

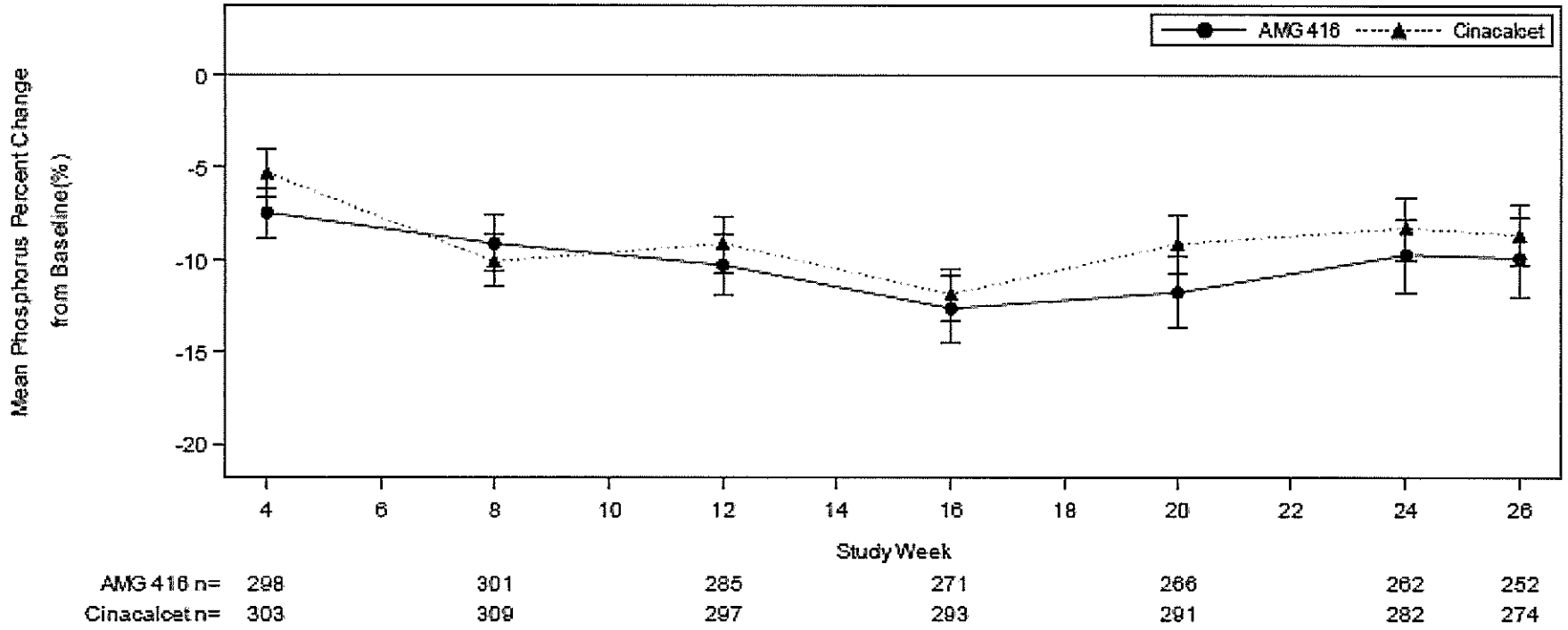
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source data: adam.adlb*

CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.32］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



AMG 416 n=	298	301	285	271	266	262	252
Cinacalcet n=	303	309	297	293	291	282	274

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

On treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.

Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]

Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Figure 14-7.12］

（2） 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

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を表 2.7.6.10-16 に示した．

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は，ONO-5163 群で 38.5%（131/340 名），シナカルセト群で 26.2%（90/343 名）であり，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して高かった（層別 CMH 検定：オッズ比 1.87［95%信頼区間：1.33, 2.63］）．

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）

解析対象集団：FAS

	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)	Treatment Difference
Subject Status			
Number of subjects	343	340	
Yes - n (%) [a]	90 (26.2)	131 (38.5)	
Screening iPTH < 900 pg/mL	69 (20.1)	88 (25.9)	
Screening iPTH >= 900 pg/mL	21 (6.1)	43 (12.6)	
North America	33 (9.6)	48 (14.1)	
Non-North America	57 (16.6)	83 (24.4)	
No - n (%) [a]	253 (73.8)	209 (61.5)	
Screening iPTH < 900 pg/mL	102 (29.7)	81 (23.8)	
Screening iPTH >= 900 pg/mL	151 (44.0)	128 (37.6)	
North America	72 (21.0)	55 (16.2)	
Non-North America	181 (52.8)	154 (45.3)	
CMH-stratified [b] odds ratio (AMG 416: Cinacalcet)			1.87
(95% CI)			(1.33, 2.63)
p-value [c]			< 0.001

Page 1 of 1

Full analysis set: all randomized subjects
n=Number of subjects with observed data after imputation. CI=Confidence Interval.
[a]Subject has iPTH ≤ 300 pg/mL (yes) or > 300 pg/mL (no) during the EAP (study visits during week 20 to week 27, inclusive).
[b]Stratification factors based on screening iPTH level and region were from IXRS
[c]Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source data: adam.adlb*

EAP = efficacy assessment phase; iPTH = intact parathyroid hormone; IXRS = interactive voice/web response system; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-4.12］

(3) 治験薬投与開始後 16 週間及び 26 週間に発現した嘔吐の 1 週間あたりの発現件数

ONO-5163 群及びシナカルセト群のいずれの投与群でも，治験薬投与開始後 16 週間及び 26 週間を通して，嘔吐の 1 週間あたりの発現件数の平均値に一定の傾向はみられなかった．嘔吐の 1 週間あたりの発現件数の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群及びシナカルセト群で投与 16 週目ではそれぞれ 0.43（0.11）件及び 0.62（0.18）件，投与 26 週目ではそれぞれ 0.51（0.22）件及び 0.89（0.34）件であった．

(4) 治験薬投与開始後 16 週間及び 26 週間に発現した悪心の程度

悪心の程度の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群及びシナカルセト群で治験薬投与開始後 16 週間ではそれぞれ 0.39（0.05）及び 0.43（0.06），26 週間ではそれぞれ 0.38（0.05）及び 0.44（0.06）であり，いずれの期間でも ONO-5163 群でシナカルセト群と比較してわずかに低かった．また，治験薬投与開始後 16 週間及び 26 週間を通して，各週の悪心の程度の平均値は，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して同程度又はわずかに低かった．

(5) バイオマーカー

探索的評価項目として，投与 27 週目の BSAP，CTx 及び FGF-23 のベースラインからの変動を検討した．投与 27 週目の BSAP，CTx 及び FGF-23 のベースラインからの変動を表 2.7.6.10-17 に示した．

投与 27 週目の BSAP，CTx 及び FGF-23 の変化量の平均値（標準誤差）は，ONO-5163 群でそれぞれ-10.76（2.59）μg/L，-1048.22（72.91）ng/L 及び-6443.7（1172.5）pg/mL であり，いずれもベースラインからの低下が認められた．ベースラインからの低下量は，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して大きかった．

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）

解析対象集団：FAS

Change from baseline to week 27	Cinacalcet (N = 343)	AMG 416 (N = 340)
BSAP - μg/L		
n	280	270
Mean (SE)	-0.27 (2.16)	-10.76 (2.59)
Median	-3.11	-7.13
Q1, Q3	-11.79, 6.24	-15.58, 0.50
CTX – ng/L		
n	268	259
Mean (SE)	-425.30 (78.05)	-1048.22 (72.91)
Median	-490.00	-980.00
Q1, Q3	-1190.00, 390.00	-1750.00, -220.00
FGF-23 – pg/mL		
n	293	274
Mean (SE)	-1671.3 (850.7)	-6443.7 (1172.5)
Median	-607.6	-1798.8
Q1, Q3	-4271.5, 380.4	-8834.9, -86.4

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; CTX = serum collagen type 1 cross-linked C-telopeptide; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SE = standard error
Source: Modified from Table 14-4.29, Table 14-4.30, and Table 14-4.31

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 11-1］

2.7.6.10.4 その他の結果

1） 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体の要約を表 2.7.6.10-18 に示した．

ONO-5163 群で抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した 338 名のうち 7 名（2.1%）が ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であった．1 名（0.3%）は ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となったが，一過性であった．この 1 名に治験期間中，抗体陽性に関する臨床上問題となる所見は認められなかった．

表 2.7.6.10-18　抗 ONO-5163 抗体の要約（20120360 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 338)
Subjects with an on-study result[a] – N1	338
Total antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at anytime	8 (2.4)
Subjects with a result at baseline – N1	330
Pre-existing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive at or before baseline	7 (2.1)
Subjects with a postbaseline result – N1	316
Developing antibody incidence - n (%)	
Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	1 (0.3)
Transient[b]	1 (0.3)

Percentages are based on N1.
[a] Subjects were considered on-study after signing informed consent.
[b] Negative result at the subject's last time point tested within the study period
Source: Table 14-10.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 11-2］

2.7.6.10.5　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 ver 17.1 を用いて読み替えた．有害事象（重篤な有害事象を含む）の集計は，治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 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．

（1）　有害事象の要約

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.10-19 に示した．

治験期間中，無作為化され，治験薬が 1 回以上投与された ONO-5163 群 338 名及びシナカルセト群 341 名のうち，大部分の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた［ONO-5163 群 314 名（92.9%），シナカルセト群 307 名（90.0%），以下同順］．有害事象の程度は，大部分の被験者で軽度又は中等度であった．重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であった［重篤な有害事象：85 名（25.1%），93 名（27.3%），投与中止に至った有害事象：19 名（5.6%），16 名（4.7%）］．死亡に至った有害事象は，

ONO-5163 群で 9 名（2.7%），シナカルセト群で 6 名（1.8%）に認められ，いずれも治験担当医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係が否定された．

表 2.7.6.10-19　有害事象の発現頻度の要約（20120360 試験）

解析対象集団：SAF

	Cinacalcet (N = 341)	AMG 416 (N = 338)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	307 (90.0)	314 (92.9)
Mild	85 (24.9)	112 (33.1)
Moderate	154 (45.2)	133 (39.3)
Severe	55 (16.1)	52 (15.4)
Life Threatening	13 (3.8)	17 (5.0)
Serious adverse events	93 (27.3)	85 (25.1)
Adverse events leading to discontinuation of investigational product	16 (4.7)	19 (5.6)
Fatal adverse events	6 (1.8)	9 (2.7)

Source: Modified from Table 14-6.1 and Table 14-6.9
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-2］

（2）　有害事象の分析

有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-16 に示した．

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%超）は，血中カルシウム減少（無症候性）［ONO-5163 群 233 名（68.9%），シナカルセト群 204 名（59.8%），以下同順］，悪心［62 名（18.3%），77 名（22.6%）］，嘔吐［45 名（13.3%），47 名（13.8%）］，及び下痢［21 名（6.2%），35 名（10.3%）］であった．ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して発現率が高い事象（投与群間の発現率の差 5%以上）は血中カルシウム減少（無症候性）のみであった．悪心及び下痢はシナカルセト群で ONO-5163 群と比較して発現率が約 4%高かった．

低カルシウム血症（症候性）の発現率は ONO-5163 群で 5.0%（17 名），シナカルセト群で 2.3%（8 名）であった．

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.10-20 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-17 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

治療期間中から治験薬最終投与後 30 日までに，死亡に至った有害事象は 15 名［ONO-5163 群 9 名（2.7%），シナカルセト群 6 名（1.8%）］に認められた．死亡に至った有害事象は ONO-5163 群で急性心不全が 2 名（0.6%），心停止，心不全，心肺停止，心筋虚血，敗血症，血管損傷及び突然死が各 1 名（0.3%），シナカルセト群で心停止，急性冠動脈症候群，急性心筋梗塞，敗血症，動静脈グラフト部位出血及び脳出血が各 1 名（0.3%）であった．

治験薬最終投与後 30 日より後に，2 名（ONO-5163 群 1 名，シナカルセト群 1 名）が死亡した．死因は，ONO-5163 群で慢性腎不全が 1 名，シナカルセト群で急性心筋梗塞が 1 名であった．

死亡例 17 名（治験薬最終投与後 30 日より後の死亡例 2 名を含む）の死因となった有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された．

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）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 シナカルセト n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	341	338
全体		6 (1.8)	9 (2.7)
心臓障害		3 (0.9)	6 (1.8)
急性心不全		0 (0.0)	2 (0.6)
心停止		1 (0.3)	1 (0.3)
心不全		0 (0.0)	1 (0.3)
心肺停止		0 (0.0)	1 (0.3)
心筋虚血		0 (0.0)	1 (0.3)
急性冠動脈症候群		1 (0.3)	0 (0.0)
急性心筋梗塞		1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症		1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.3)	1 (0.3)
血管損傷		0 (0.0)	1 (0.3)
動静脈グラフト部位出血		1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	1 (0.3)
突然死		0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害		1 (0.3)	0 (0.0)
脳出血		1 (0.3)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-7 改変］

(2)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-18 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-19 に示した．

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

［0 名（0.0%），4 名（1.2%）］であった．血中カルシウム減少（無症候性）の重篤な有害事象は ONO-5163 群及びシナカルセト群のいずれでも 1 名（0.3%）に認められたが，低カルシウム血症（症候性）の重篤な有害事象は認められなかった．

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

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.10-21 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-20 に示した．

投与中止に至った有害事象は 35 名［ONO-5163 群 19 名（5.6%），シナカルセト群 16 名（4.7%），以下同順］に認められた．いずれかの投与群で 3 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，嘔吐［3 名（0.9%），1 名（0.3%）］及び悪心［2 名（0.6%），3 名（0.9%）］であった．

治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は，22 名（10 名，12 名）に認められた．ONO-5163 群では嘔吐が 3 名，悪心及び皮膚炎が各 2 名，気管支痙攣，肝酵素上昇，筋力低下及び体重減少が各 1 名，シナカルセト群では悪心が 3 名，血中カルシウム減少（無症候性）が 2 名，腹痛，心停止，痙攣，食欲減退，下痢，低リン酸血症，視神経炎，上腹部痛及び嘔吐が各 1 名であった．

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）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		シナカルセト	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	341	338
全体		16 (4.7)	19 (5.6)
心臓障害		2 (0.6)	2 (0.6)
心停止		2 (0.6)	1 (0.3)
心筋虚血		0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動		1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害		7 (2.1)	5 (1.5)
嘔吐		1 (0.3)	3 (0.9)
悪心		3 (0.9)	2 (0.6)
出血性十二指腸炎		0 (0.0)	1 (0.3)
出血性食道炎		0 (0.0)	1 (0.3)
腹痛		1 (0.3)	0 (0.0)
上腹部痛		1 (0.3)	0 (0.0)
下痢		2 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0 (0.0)	1 (0.3)
異常感		0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害		1 (0.3)	0 (0.0)
血性胆汁		1 (0.3)	0 (0.0)
肝硬変		1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		3 (0.9)	2 (0.6)
壊疽		0 (0.0)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-6.6 改変］

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）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 シナカルセト n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	341	338
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)
腹部膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
感染性胆嚢炎	1 (0.3)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.3)
外傷性気胸	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)	2 (0.6)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.3)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.3)
血中カルシウム減少	2 (0.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (0.9)	1 (0.3)
カルシフィラキシス	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.6)	1 (0.3)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．

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）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	341	338
変形性関節症	1 (0.3)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0 (0.0)
咽頭癌	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.6)	2 (0.6)
昏睡	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)
視神経炎	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0 (0.0)
妊娠	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	1 (0.3)
気管支痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)
胸水	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (0.6)
皮膚炎	0 (0.0)	2 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢壊死	0 (0.0)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 14-6.6 改変］

b) 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象として，無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈を事前に定義した．無形成骨，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction に分類された有害事象は，Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT の一覧を用いて解析した．

心不全，痙攣，過敏症，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索を用いて解析した．留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.10-22 に示した．

ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して発現率が高い留意すべき有害事象は，低カルシウム血症，infusion reaction 及び心不全に分類された有害事象であった．その他の留意すべき有害事象（痙攣，過敏症，低リン酸血症及びトルサード ド ポアント／QT 延長に分類された有害事象）の発現率は，投与群間で同程度であった．また，無形成骨及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は認められなかった．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象の発現率は，ONO-5163 群で 71.0%（240 名），シナカルセト群で 60.7%（207 名）であった．無症候性かつ臨床検査所見でカルシウム減少が認められた場合は，MedDRA PT の血中カルシウム減少に分類した［ONO-5163 群 233 名（68.9%），シナカルセト群 204 名（59.8%），以下同順］．症候性のカルシウム減少が認められた場合は，MedDRA PT の低カルシウム血症に分類した［17 名（5.0%），8 名（2.3%）］．その他の「低カルシウム血症」に分類された有害事象は，補正カルシウム減少［2 名（0.6%），0 名（0.0%）］及びクボステック徴候［0 名（0.0%），1 名（0.3%）］であった．無症候性の血中カルシウム減少は ONO-5163 群及びシナカルセト群の各 1 名（0.3%）で重篤と判断された．また，シナカルセト群の 2 名は無症候性の血中カルシウム減少により治験薬の投与を中止した．「低カルシウム血症」に分類された有害事象は，概ね軽度又は中等度で，一過性であり，薬剤処置，透析液 Ca 濃度の変更又は治験薬の用量調節によって管理された．

「infusion reaction」に分類された有害事象の発現率は，ONO-5163 群で 20.1%（68 名），シナカルセト群で 15.5%（53 名）であった．発現率の投与群間差は主に低血圧の発現率の差によるものであった［23 名（6.8%），10 名（2.9%）］．なお，低血圧は透析下の患者で多く認められる事象である．ONO-5163 群で発現した低血圧のうち 2 名で重篤と判断されたものの，その発現は治験薬初回投与後 2 及び 6 カ月であり，infusion reaction を強く示唆する ONO-5163 投与との時間的関連はなかった．ONO-5163 群の 1 名で発現した突然死は，治験薬初回投与後約 6 カ月に発現し，ONO-5163 との因果関係は否定された．また，シナカルセト群で発現したアナフィラキシー反応（1 名）並びに ONO-5163 群で発現した顔面浮腫（3

名）及び眼球浮腫（1 名）の程度はいずれも軽度であった．ONO-5163 群及びシナカルセト群のいずれでも高度のアナフィラキシー様反応は認められなかった．

「心不全」に分類された有害事象の発現率は，ONO-5163 群で 3.0%（10 名），シナカルセト群で 0.6%（2 名）であり，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較してわずかに高かった．その内訳は，心不全［3 名（0.9%），1 名（0.3%）］，急性心不全［2 名（0.6%），0 名（0.0%）］，肺水腫［2 名（0.6%），0 名（0.0%）］，うっ血性心不全［1 名（0.3%），1 名（0.3%）］，急性肺水腫［1 名（0.3%），0 名（0.0%）］及び心臓性喘息［1 名（0.3%），0 名（0.0%）］であった．重篤な「心不全」に分類された有害事象は ONO-5163 群で 5 名（このうち 3 名は死亡に至った有害事象），シナカルセト群で 1 名に認められた．死亡に至った又は重篤な「心不全」に分類された有害事象で，低カルシウム血症発現時に発現したものはなかった．なお，重篤とは判断されなかったものの，血清 cCa 濃度の低下に関連した「心不全」に分類された有害事象が ONO-5163 群の 2 名（心不全及びうっ血性心不全が各 1 名）に認められた．「心不全」に分類された有害事象はいずれも，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．

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）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	341	338
無形成骨	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	2 (0.6)	10 (3.0)
心不全	1 (0.3)	3 (0.9)
急性心不全	0 (0.0)	2 (0.6)
肺水腫	0 (0.0)	2 (0.6)
急性肺水腫	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓性喘息	0 (0.0)	1 (0.3)
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)
痙攣	2 (0.6)	3 (0.9)
痙攣	2 (0.6)	1 (0.3)
全身性強直性間代性発作	0 (0.0)	1 (0.3)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)
過敏症	17 (5.0)	19 (5.6)
発疹	3 (0.9)	3 (0.9)
皮膚炎	0 (0.0)	3 (0.9)
顔面浮腫	0 (0.0)	3 (0.9)
湿疹	1 (0.3)	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	1 (0.3)
気管支痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-9 改変］

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）（続き 1）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	341	338
過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)
造影剤反応	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0 (0.0)
適用部位過敏反応	1 (0.3)	0 (0.0)
眼部腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)
初回透析症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
低カルシウム血症	207 (60.7)	240 (71.0)
血中カルシウム減少	204 (59.8)	233 (68.9)
低カルシウム血症	8 (2.3)	17 (5.0)
補正カルシウム減少	0 (0.0)	2 (0.6)
クボステック徴候	1 (0.3)	0 (0.0)
低リン酸血症	3 (0.9)	5 (1.5)
血中リン減少	0 (0.0)	3 (0.9)
低リン酸血症	3 (0.9)	2 (0.6)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．

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）（続き 2）
解析対象集団：SAF

EOI		有害事象	
		シナカルセト	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	341	338
Infusion reaction		53 (15.5)	68 (20.1)
低血圧		10 (2.9)	23 (6.8)
高血圧		23 (6.7)	21 (6.2)
発熱		8 (2.3)	12 (3.6)
血圧上昇		3 (0.9)	5 (1.5)
筋肉痛		2 (0.6)	5 (1.5)
失神		2 (0.6)	4 (1.2)
発疹		3 (0.9)	3 (0.9)
顔面浮腫		0 (0.0)	3 (0.9)
全身性そう痒症		0 (0.0)	3 (0.9)
気管支痙攣		1 (0.3)	1 (0.3)
薬物過敏症		1 (0.3)	1 (0.3)
過敏症		1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸不全		1 (0.3)	1 (0.3)
循環虚脱		0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼浮腫		0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸停止		0 (0.0)	1 (0.3)
突然死		0 (0.0)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応		1 (0.3)	0 (0.0)
眼部腫脹		1 (0.3)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．

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）（続き 3）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象	
	シナカルセト	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	341	338
アレルギー性そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.3)	0 (0.0)
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	1 (0.3)
心室性頻脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-9 改変］

(4) 妊娠

留意すべき有害事象として事前に規定してなかったが，本治験ではシナカルセト群の 2 名に妊娠が認められた．1 名は本治験中に妊娠し，投与中止に至った．治験薬最終投与後 30 日より後に，妊娠 16 週目で自然流産となった．もう 1 名は妊娠中絶を選択した．

(5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した ONO-5163 群 5 名及びシナカルセト群 6 名の詳細を以下に叙述した．

＜ONO-5163 群＞

被験者識別コード：36029006004（重篤な有害事象名：処置による低血圧）

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，末期腎不全（ESRD），2 型糖尿病（ESRD の主因），血液透析，うっ血性心不全，子宮外妊娠，胆嚢切除，臍ヘルニア修復，虫垂切除，網膜症，末梢血管疾患，冠動脈疾患，脂質異常症，高血圧．腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴及び喫煙歴はなかった．
併用薬	コレカルシフェロール，acetylsalicylic acid，ビソプロロールフマル酸塩，フロセミド，アトルバスタチン，プレガバリン，チオクト酸，グリキドン，アムロジピンベシル酸塩，SP54，calcium carbonicum 及び citrocalcium．
重篤な有害事象名	処置による低血圧

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

発現日	20[redacted]年10月27日
転帰	回復（20[redacted]年11月5日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年5月16日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年5月16日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年10月26日，事象発現前直近の治験薬（経口）投与． 20[redacted]年10月27日，事象発現前直近の治験薬（静脈内）投与． 被験者は処置による低血圧（収縮期血圧60 mmHg）を発現し，入院した．治験薬は休薬した． 20[redacted]年11月3日，臨床検査：カルシウム2.11 mmol/L，アルブミン34 g/L． 20[redacted]年11月5日，処置による低血圧は消失し，被験者は退院した． 治験担当医師は，カルシウム値の低下により低血圧を引き起こした可能性があると報告した． 日付不明，臨床検査：補正カルシウム6.8 mg/dL． 20[redacted]年12月10日，治験薬は20[redacted]年10月27日以降投与されていないことを確認した．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36060005001（重篤な有害事象名：腹痛）

人種	黒人
性別	女性
年齢	3[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，末期腎不全（ESRD），泌尿器疾患（ESRDの主因），慢性B型肝炎，高血圧，弁膜性心疾患．喫煙歴があった．腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴，うっ血性心不全の既往歴はなかった．
併用薬	ダルベポエチンアルファ，moxonidine，ferric carboxymaltose，グルコン酸カルシウム，リシノプリル，トラセミド，酢酸カルシウム，オキサゼパム，ミルタザピン，コレカルシフェロール，ニフェジピン．
重篤な有害事象名	腹痛
発現日	1回目：20[redacted]*年2月12日 2回目：20[redacted]*年2月*23日
転帰	1回目：回復（20[redacted]年2月13日） 2回目：未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年12月11日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年12月11日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]*年2月10日，事象発現前直近の治験薬（静脈内）投与． 20[redacted]*年2月11日，事象発現前直近の治験薬（経口）投与． 20[redacted]*年2月12日，透析中に突然，過換気を伴う腹痛（1回目）が発現した．被験者は緊急治療室に搬送され，アセトアミノフェン及びモルヒネを投与された．被験者の容態は改善したが，精査及び婦人科診察のため入院となった．リパーゼ値は100 μ/Lであったが改善した．治験担当医師の診断は，便秘の疑いであった． 20[redacted]*年2月13日，腹痛（1回目）は消失し，被験者は入院から24時間後に退院した． 治験薬（静脈内，経口）はいずれも休薬した（投与10週目）． 20[redacted]*年2月19日，治験薬投与を再開した（投与11週目）． 20[redacted]*年2月23日，腹痛（2回目）が発現した．造影CT検査を実施したが，原因は不明であった．腹部に腫瘤や腹水は認められず，低密度の部位を伴う矮小腎が認められたが，診断は困難であった．C反応性蛋白（CRP）は1 mg/dL未満，リパーゼは正常値をわずかに上回っていた． 腹痛（2回目）は未回復であった．
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

被験者識別コード：36066041006（重篤な有害事象名：肺高血圧症）

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，末期腎不全（透析中），血液透析，2型糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，病的肥満，蜂巣炎再発，閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSA）［持続的気道陽圧（CPAP）に忍容性なし］，甲状腺機能低下症，関節炎，高血圧，慢性貧血，慢性腎不全，膝蓋骨骨折，変形性関節症，胆嚢切除，右膝蓋骨骨折手術，左下肢血管外科手術，血小板減少症及び左側動静脈瘻（静脈カニューレ挿入），慢性的白血球数増加，薬物アレルギー［シプロフロキサシン，クリンダマイシン，Dilaudid（hydromorphone bulk），エリスロマイシン，Keflex（セファレキシン），Percocet（アセトアミノフェン／オキシコドン），D-ソルビトール，テトラサイクリン及びVicodin（hydrocodone／アセトアミノフェン）］，胆嚢炎，白内障手術，末梢血管疾患，脂質異常症，右心不全（RSHF），肺高血圧症，皮疹，喘息，ビタミンD欠乏． 腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴，うっ血性心不全の既往歴及び喫煙歴はなかった．受動喫煙歴あり．家族歴に，母親：肺気腫及び冠動脈疾患，父親：糖尿病．
前治療及び併用薬	前治療では，シナカルセト塩酸塩が投与されていた． 併用薬は，サルブタモール硫酸塩，エルゴカルシフェロール，グリメピリド，グルカゴン，イブプロフェン，インスリンアスパルト，インスリングラルギン，レボチロキシン，メトプロロール酒石酸塩，ニコチン酸アミド，フェノキシメチルペニシリンカリウム，sevelamer carbonate，シンバスタチン，アスコルビン酸／ビオチン／パントテン酸カルシウム／シアノコバラミン／葉酸／ニコチン酸アミド／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン塩酸塩，メトプロロール，サルブタモール，doxercalciferol，コレカルシフェロール，クロベタゾール及びフルチカゾンプロピオン酸エステル及びcalcium carbonateであった．
重篤な有害事象名	肺高血圧症
発現日	20[redacted]*年5月21日
転帰	回復（20[redacted]*年5月22日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]*年2月12日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]*年11月20日，心エコー検査実施（結果は不明）． 20[redacted]*年12月5日，心エコー検査：左心室腔の大きさ，壁厚及び収縮機能は正常．左室壁運動の評価には画像が不十分であった．左心房は軽度に拡大．肺動脈収縮期圧は正常範囲内（25～30 mmHg）であった．下大静脈の大きさは正常，呼吸性変動は50%以上で正常範囲内であり，所見は中心静脈圧が正常であることと一致した． 20[redacted]*年2月12日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]*年4月28日，事象発現前直近の治験薬投与．なお，被験者は救急部門受診前に治験薬（静脈内）の投与を受けたが，治験薬（経口）は服薬しなかったと20[redacted]*年6月2日に治験担当医師が報告した． 20[redacted]*年5月21日，被験者は左下肢浮腫を認め，深部静脈血栓症（DVT）の検査のため救急部門（ED）を受診した．被験者によると，前日の透析後に浮腫に気づいたとのことであった．超音波検査の結果，血栓（DVT）は陰性であった．被験者は蜂巣炎に対する長期抑制療法として抗生物質を使用中であった．検査時のバイタルサイン：血圧95/54，呼吸数10，酸素飽和度92%．左足内側／足関節の表面に創傷．聴診：全体的に呼吸音の減弱．臨床検査：白血球（WBC）15.91，平均赤血球容積（MCV）106，ヘモグロビン12.1，血小板（PLT）119，二酸化炭素（CO_2）35，クレアチニン3.03，糸球体濾過率16，赤血球（RBC）3.71，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）38.7，赤血球分布幅（RDW）19.4，好中球81，リンパ球14，絶対好中球数12.88（以上，単位不明）．夜間，睡眠中に酸素飽和度（room air）が70%台後半に低下

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

	した．動脈血ガス（ABG）は 7.17/92/94 であり，被験者にバイレベル気道陽圧装置（BiPAP）を装着した．被験者は高炭酸ガス血性呼吸不全と診断された．被験者は眠い様子ではあったがすぐに覚醒し，見当識は保たれていた．下肢腫脹，低酸素症及び頻脈のため，胸部造影 CT 検査を実施したが，肺塞栓症及び肺水腫は認められなかった．無気肺のような亜区域性の低膨張肺，肺の陣旧性肉芽腫性疾患，冠状動脈及び大動脈のアテローム性動脈硬化症が認められた．右心房及び右心室の軽度の拡大により右心圧の上昇が示唆され，肥満低換気症候群で認められる腫大である可能性があった．右胸壁及び側腹部に沿った非対称性皮下浮腫の部分的な画像からは臨床上問題があるとは判断できず，被験者が好む体勢と関連している可能性もあった．肝小結節形成も同様に，臨床上問題があるとは判断できないが，初期の肝硬変の可能性が高かった．他の危険因子はなく，肝硬変には脂肪性肝炎又はうっ血肝が関係している可能性があった． 肺高血圧症が発現した． 20[*]年 5 月 22 日，午前 0 時過ぎ，被験者は入院した．ABG 検査：pH 7.17～7.32，炭酸ガス分圧（pCO_2）60～76，酸素分圧（pO_2）45～66．高炭酸ガス血性呼吸不全発現後の治療には，塩化ナトリウム／エリスロマイシン，スルファメトキサゾールとトリメトプリムを併用した．過量の酸素補給により急速維持され，被験者の肺の予備能が低下した可能性があった．また，在宅時より臥位の状態を保っていた． 高炭酸ガス血性呼吸不全及び肺高血圧症は消失し，同日，被験者は退院した．入院期間は 24 時間未満であった．発現した症状は OSA 及び肥満低換気症候群の症状とよく合致していた． 20[*]年 6 月 23 日，胸部造影 CT 検査（20[*]年 5 月 21 日実施の CT と比較）：肺塞栓症は認められなかった．所見は肺高血圧症を示唆した．亜区域性無気肺が両肺に点在．陣旧性肉芽腫性疾患も認められた．前回と同じく肝硬変を示唆するいくつかの所見を認め，他の臨床的因子との相関関係が提言された．被験者は，新たに肺高血圧症と診断された． 日付不明，被験者の精神状態は改善した． 入院中の心エコー検査にて認められた肺高血圧症の偶発的所見について，治験担当医師は「事象とは関連性なし」と判断した． 治験薬は継続した．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36066048002（重篤な有害事象名：浮動性めまい）

人種	黒人
性別	女性
年齢	4[ ]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症（発現日不明），血液透析（20[ ]年 1 月～），末期腎不全（ESRD），高血圧（ESRD の主因），喫煙者，アレルギーなし，インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチンの接種歴あり．腎移植歴，うっ血性心不全の既往歴及びシナカルセト塩酸塩の使用歴はなかった．
併用薬	calcium carbonate，セベラマー，ニフェジピン，一硝酸イソソルビド，葉酸，アスピリン，ロサルタン，総合ビタミン剤，エポエチンアルファ，doxercalciferol，saccharated iron oxide.
重篤な有害事象名	浮動性めまい
発現日	20[ ]年 5 月 17 日 #######
転帰	回復（20[ ]年 5 月 18 日） ####
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[ ]年 2 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[ ]年 2 月 17 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． ######## 20[ ]年 5 月 12 日，事象発現前直近の治験薬投与． ######## 20[ ]年 5 月 16 日，被験者は，透析後にめまいを感じた．また，左前腕部動静脈瘻に違和感と熱感があったが，それ以上具体的に説明できなかった．透析中，動静脈瘻部に合併症は認められなかった．

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
＃＃＃＃：「9年後」を意味する

	20[redacted]####年5月17日，被験者は緊急治療室（ER）を受診した．ERにて軽度の前頭部痛が発現し，治験担当医師は動静脈瘻（AVF）感染を疑った．被験者は発熱／悪寒，脱力，胸痛，動悸，息切れ，腹痛，尿の異常，下肢発赤，疼痛及び腫脹を否定した．前腕部の違和感と熱感はERにて消失した．同日，AVF感染の疑い及び浮動性めまいのため入院となり，抗生物質の静脈内投与にて治療することとした． 入院期間中，発熱はなく，バイタルサインは正常範囲内で安定していた．血液培養は実施しなかった．治療薬は，vancomycin，ピペラシリンナトリウム／tazobactam sodium，マグネシウム製剤及びゲンタマイシンであった． 浮動性めまいの診断で入院後に，カルシウム6.9 mg/dLの低カルシウム血症が認められた．治験担当医師は，浮動性めまいの発現はカルシウム低値に関連しているとした． 入院中の臨床検査：白血球数（WBC）$8.5\times10^3/\mu L$，赤血球数（RBC）$3.56\times10^6/\mu L$，ヘモグロビン（Hgb）9.6 g/dL，ヘマトクリット29.0%，赤血球分布幅（RDW）18.3%，平均血小板容積（MPV）9.1 fL，単球$0.62\times10^3/\mu L$，未熟顆粒球$0.03\times10^3/\mu L$，血中尿素窒素27 mg/dL，クレアチニン5.8 mg/dL，血糖値115 mg/dL，カルシウム6.9 mg/dL，アルブミン3.4 g/dL，マグネシウム1.4 mEq/L．入院中の臨床再検査：クレアチニン4.9 mg/dL，血糖値147 mg/dL，カルシウム7.3 mg/dL，アルブミン3.5 g/dL，WBC 9.4（左方移動なし）．脳のCT検査：異常なし．上肢X線検査：軟部組織に空気を認めた． 20[redacted]###年5月18日，浮動性めまいは消失し，被験者は退院した． 20[redacted]####年5月19日，透析科の再受診時，抗生物質療法を実施した． 治験薬は，同日から20[redacted]###年6月18日まで休薬した．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36066073001（重篤な有害事象名：糖尿病性胃不全麻痺，肝酵素上昇）

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症（20[redacted]年～），1型糖尿病（最高値747の血糖不安定），末期腎不全（ESRD），うっ血性心不全，retinol repair bilateral，不安，回転性めまい，うつ病，胃不全麻痺，慢性的な貧血，びらん性食道炎，胃腸出血（20[redacted]*年1月4日），感音難聴（右側），前庭神経炎（右側），増殖性糖尿病網膜症，脂質異常症，高血圧，狭心症，卵管結紮，Bactrim（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）に対する薬物アレルギー，テープアレルギーによる水疱，Paxil（パロキセチン塩酸塩）に対する非アレルギー性反応（悪夢を惹起），慢性腎臓病（ステージ5，2～3カ月間透析），右胸部留置カテーテル（2～3カ月間），低血糖症に伴う痙攣発作，片頭痛，糖尿病性腸障害に続発する慢性下痢，糖尿病性胃不全麻痺，帝王切開，左側動静脈瘻（AVF），ヘルニア縫合，高リン酸塩血症，不眠症（時折）． 腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴，喫煙歴，飲酒歴及び薬物使用歴はなかった．
前治療及び併用薬	前治療は，血液透析（20[redacted]年11月2日～）であった． 併用薬は，酢酸カルシウム，パリカルシトール，プロメタジン，コレカルシフェロール，セルトラリン，オクスカルバゼピン，ヘパリン，プロクロルペラジン，aluminium hydroxide，アセトアミノフェン，カルベジロール，アトルバスタチン，アムロジピンベシル酸塩／バルサルタン，インスリンリスプロ，インスリングラルギン，オメプラゾール，オキシコドン塩酸塩／アセトアミノフェン，ベンラファキシン塩酸塩，インスリンアスパルト，オキシコドン塩酸塩／oxycodone terephthalate／アセトアミノフェン，ranolazine及びエポエチンアルファであった．
重篤な有害事象名	糖尿病性胃不全麻痺，肝酵素上昇
発現日	20[redacted]**年3月24日

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
＊＊＊：「3年後」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

転帰	糖尿病性胃不全麻痺　：回復（20[redacted]年4月4日） 肝酵素上昇　：回復（20[redacted]年4月4日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年3月7日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年4月23日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年3月7日，被験者は治験薬（静脈内，経口）の初回投与を受けた． 20[redacted]年3月21日，事象発現前直近の治験薬（静脈内）投与． 20[redacted]年3月23日，事象発現前直近の治験薬（経口）投与． 20[redacted]年3月24日，被験者は透析のために受診したが，透析装置の装着前に疼痛スケール10段階中8の痙攣性の腹痛（既往のコーヒー残渣様嘔吐を伴う胃不全麻痺の発作と一致）を発現し，透析科から緊急治療室（ER）に搬送された．被験者によると，疼痛の増悪又は緩和要因は不明で，過去に複数回コーヒー残渣様嘔吐を伴う胃不全麻痺を発現していた．また，血便，咳嗽，感冒，発熱，胸痛，息切れ及び悪寒はなく，病人への接触及び旅行歴もなかった． バイタルサイン：体温97.2度（華氏），心拍数44 bpm，酸素飽和度89.7～100%，呼吸数20回/min，収縮期血圧146 mmHg，拡張期血圧59 mmHg．理学的検査：軽度の苦痛が認められた以外は発達も栄養状態も良かった．吐血，高カリウム血症及び急性糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）が認められた．血糖値は高く，血圧は正常範囲内，脈拍数は50台の徐脈であった．再診察では，腹部は柔軟で，圧痛は認めらず，外科的処置を要する急性腹症の徴候もなかった． 被験者は，胃炎及び糖尿病性食道炎の続発性コーヒー残渣様嘔吐，持続的悪心を伴う胃不全麻痺（糖尿病性胃不全麻痺），切迫性糖尿病性ケトアシドーシスを伴うコントロール不良の1型糖尿病と診断され，ICU入院となった．原因不明の肝酵素上昇が認められた． 血糖値は600超（単位不明）であった．初期治療としてインスリン点滴，プロトンポンプ阻害剤の投与を開始した．インスリンの急速静脈内投与及び点滴後も悪心及び嘔吐は持続しており，既往の胃不全麻痺の関与が考えられた．メトクロプラミド及びオンダンセトロンを投与し，改善に伴いエリスロマイシンを投与した．疼痛に対してはhydromorphone hydrochlorideを投与した．他の治療薬は，葉酸，アムロジピンベシル酸塩，ゾルピデム及びロサルタンであった．入院期間中，高血糖及び低血糖を数回繰り返し，血糖値は不安定であったが，直近のインスリン投与後48時間は安定していた． 治験薬は休薬した． 臨床検査：動脈血ガス（ABG）pH 7.17，動脈血酸素分圧（PO_2）68 mmHg，重炭酸塩（HCO_3）15 mmol/L，過剰塩基12.3 mmol/L，カリウム6.4 mmol/L，クロール88 mmol/L，二酸化炭素（CO_2）17 mmol/L，血中尿素窒素（BUN）57 mg/dL，クレアチニン8.74 mg/dL，カルシウム7.8 mg/dL，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）1461 units/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）762 units/L，アルカリホスファターゼ168 units/L，白血球（WBC）10.9，ヘモグロビン（Hb）10.7 g/dL，Hb 12.1 g/dL，平均赤血球容積（MCV）105 fL，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）30.6 g/dL，ポイントオブケア検査（POCT）血糖値600 mg/dL超，直接ビリルビン0.1 mg/dL，総ビリルビン0.5 mg/dL，ヘマトクリット（HCt）39.5%，リパーゼ318 units/L，平均赤血球ヘモグロビン（MCH）32.2 pg，平均血小板容積（MPV）8.2 fL，酸化ヘモグロビン88.4%，炭酸ガス分圧（PCO_2）44 mmHg，総蛋白7.4 g/dL，血小板数235×10^3/mm^3，プロトロンビン時間（PT）10.5秒，ヘモグロビン動脈血ガス（Hb-ABG）10.7 g/dL，血糖値642 mg/dL，ナトリウム121 mmol/L，慢性腎不全（CKD）スクリーニング（非アフリカ系アメリカ人）5 mL/min/1.73m^2，CKDスクリーニング（アフリカ系アメリカ人）6 mL/min/1.73m^2． ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）は陰性． 上部内視鏡検査（食道胃十二指腸内視鏡検査）：疼痛と慢性胃不全麻痺の所見が一致し，明白な急性腹腔内病理所見は認められず追加X線検査は不要であった．食道炎及び胃炎が認められたが活動性の出血の形跡は

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
＊＊＊：「3年後」を意味する

	なかった．心電図：心拍数 79 の正常洞調律，第一度房室（AV）ブロック，左脚ブロックを認めた．心臓モニター：洞性徐脈を認めた．胸部画像診断：肺中央部の血管うっ血を伴う軽度の心拡大が認められた．胆嚢超音波検査：慢性肝損傷の可能性を示す粗雑化したエコー像．また，軽度の腹水，浮腫性胆嚢壁肥厚及び腎疾患を裏付ける軽度の腎萎縮を認めた．鑑別疾患は，無石胆嚢炎，慢性肝疾患及び水分過負荷などであった． 20[redacted]年 4 月 4 日，原因不明の肝酵素上昇，糖尿病性胃不全麻痺及び糖尿病性ケトアシドーシスを伴うコントロール不良の 1 型糖尿病は消失した． 被験者は状態が安定し，退院した．退院時診断は，切迫性糖尿病性ケトアシドーシスを伴うコントロール不良の 1 型糖尿病，血液透析中の ESRD，胃炎及び食道炎の続発性コーヒー残渣様嘔吐，糖尿病性ニューロパチー及び網膜症，持続的悪心を伴う糖尿病性胃不全麻痺，高血圧，上部消化管出血並びに高カリウム血症であった． 治験薬の投与を再開した． 臨床検査：血糖値 421 mg/dL，酵素免疫測定法：クロストリジウム・ディフィシル抗原であるグルタミン酸脱水素酵素抗原及びトキシン A/B 陰性*** 20[redacted]年 4 月 5 日，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）培養検査は陰性***であった． 20[redacted]年 4 月 23 日，治験薬の最終投与． 20[redacted]***年 4 月 25 日，入院中に発現していた肝酵素上昇のため，治験薬（静脈内，経口）の投与を中止した． 治験担当医師によると，事象は再発しなかった．治験担当医師は入院中の検査値を確認し，診療記録を入手後に治験薬の投与中止を決定した． 日付不明（入院中），臨床検査：酸素飽和度 89.7%，国際標準比（INR）1.0（単位不明），血糖値 683 mg/dL，ナトリウム 6.4 mmol/L，アルブミン 4.9 g/dL，赤血球（RBC）3.75，赤血球分布幅（RDW）12.6%，部分トロンボプラスチン時間（PTT）29.0 秒，IgM-HA 抗体（I 型），IgM-HBc 抗体（I 型），B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎抗体は陰性．便潜血検査は陰性，血液培養も陰性であった．
治験薬との関連性	否定できない

＜シナカルセト群＞

被験者識別コード：36013001002（重篤な有害事象名：視神経炎）

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，末期腎不全（ESRD），糸球体腎炎（ESRD の主因），タルク製剤の胸膜癒着，貧血，アシドーシス，コレステロール高値，高リン酸塩血症，高血圧，硝子体出血による硝子体切除，白内障手術及び虹彩形成術（20[redacted]年 2 月 14 日），眼内の油滴（20[redacted]年 6 月 3 日），右側虹彩形成術（20[redacted]年 10 月 7 日） 喫煙歴なし，腎移植及び胸腔内視鏡検査歴あり．うっ血性心不全の既往歴及びシナカルセト塩酸塩及び勃起障害薬の使用歴はなかった． 心内膜炎，血液凝血異常（鎌状赤血球貧血又は抗リン脂質抗体），眼の感染症，動脈炎，眼の外傷，新生物，高度の近視，アテローム性動脈硬化症，脳卒中，緑内障の既往歴はなかった．
併用薬	ダルベポエチンアルファ，シンバスタチン，コレカルシフェロール，メチルプレドニゾロン，タクロリムス，ジメチンデン，アルファカルシドール，クロベタゾール，肺炎球菌ワクチン，含糖酸化鉄，オメプラゾール，酢酸カルシウム，アセトアミノフェン，葉酸，炭酸水素ナトリウム，メトプロロール，ペリンドプリルエルブミン，シアノコバラミン／ピリドキシン塩酸塩／チアミン塩酸塩，ミコフェノール酸モフェチ

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
＊＊＊：「3年後」を意味する

	ル，ラシジピン．
重篤な有害事象名	視神経炎
発現日	20[redacted]年4月21日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年11月18日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年4月29日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年11月18日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年4月21日，事象発現前直近の治験薬投与． 被験者は突然右眼の視力を失った．右眼の視神経炎であり，左眼にもわずかに認められると眼科にて診断された． 20[redacted]年4月28日，治験薬（静脈内）の最終投与． 右側の視神経乳頭浮腫を認めた．被験者によると，突然の視力消失以外には，目の痛み及び中央部の視野消失といった視神経炎が示唆される症状はなかった．しびれ感，ピリピリ感，四肢の脱力，歩行の変化，膀胱及び腸の機能変化など他の症状はなかった． 最終診断をされず，本事象に対する治療は行われなかった．被験者の視力は改善しており，腰椎穿刺又は腰椎のMRI検査は実施しなかった． 眼科医と協議の上，治験薬との因果関係が否定できないと判断されたため，治験薬の投与を中止した． 20[redacted]年4月29日，治験薬（経口）の最終投与． 事象発現中に測定した右眼の眼圧は，12 mmHgであった．視力は右眼0.08，左眼0.7であった（細孔法）． 20[redacted]年8月25日，被験者は右眼の乳頭炎（持続性）を疑い眼科を受診した．右眼の遠見：0.12 sgntv，plano and far oculus sinister 0.6 plano，0.9 stenopeic．右眼，Snellen 6，plano with +3D，左眼 Snellen 1，plano with +3D．アムスラーチャートでは，右眼は放散変視症，左眼は正常であった．生体顕微鏡検査：両眼の角膜は透明，前眼房はerectであった．角膜反射試験：右眼には偽水晶体，散瞳，下位の虹彩縫合を認めた．左眼には水晶体後方に別のプラークを，角膜の下鼻側に傷跡を認めた．眼圧：右眼16.0 mmHg，左眼12.0 mmHg．眼底検査：右眼は視神経乳頭の蒼白，やや不鮮明，視神経乳頭浮腫は消失しており，明らかな斑点及び後極が認められた．左眼は，視神経乳頭が鮮明，明らかな斑点及び後極が認められた．右眼の瞳孔反射はわずかに強直瞳孔を示した（瞳孔形成術）．左眼の直接及び間接瞳孔反射は正常であった．石原式色覚異常検査：右眼の誤答数は14/14（テストシートのみ正解），左眼は正常．視神経乳頭のステレオ写真：右眼には視神経乳頭浮腫及び視神経乳頭の蒼白を認めなかった．左眼は白内障のため不鮮明（視神経乳頭は評価できなかった）．自動視野計オクトパス測定：右眼はthird baseline，軽度の改善，中央部及び下鼻部に暗点を認め，左眼はthird baseline，悪化，中央部及び上鼻部に暗点を認めた． 受診の結果，右眼の乳頭炎（疑い）は経過観察，右眼の視神経乳頭浮腫は完全に再吸収されており，中心領域の視野測定では軽度の改善が認められた．ほとんど視力はなかったが，これは中心暗点のためであった．遺伝子検査の結果，レーバー遺伝性視神経萎縮症は陰性であった．左眼は別に発現した後発白内障のために視野が消失していると考えられた（中心領域の視野の変性）． 日付不明，胸部X線検査及び腹部超音波検査では，明らかな異常は認めなかった． 日付不明，MRI検査では，脳質周囲の白質に不定形の陰影を認め，視神経炎を示していた．治療薬は投与されなかった． 日付不明，頭部MRI検査の結果，視神経の周囲にわずかな液状の塊が認められた．塊は左側に比べ右側に多くみられ，脳質周囲の白質領域全体に広がり，非定形の「篩骨洞及び上顎洞の副鼻腔炎」を示した． 治験担当医師は20[redacted]年2月～6月の右眼の検査歴を確認したが，20[redacted]年に実施した全ての手術後及びそれ以降治験参加前までの眼科検査結果はなかった． 治験担当医師は，「篩骨洞及び上顎洞の副鼻腔炎」は未治療で，視神経

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
＃＃＃　：「8年後」を意味する
＃＃＃＃：「9年後」を意味する

	炎のリスク因子ではないと判断した.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36060003001（重篤な有害事象名：心停止）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，末期腎不全（ESRD），多発性嚢胞腎（ESRD の主因），うっ血性心不全，甲状腺機能低下症，脳卒中，痙攣発作，心室性頻脈／心室細動，自動植込み型除細動器，ペースメーカー挿入，不眠症. 喫煙歴及びアルコール嗜癖歴あり，シナカルセト塩酸塩を使用した前治療歴あり．腎移植歴はなかった.
併用薬	レボチロキシンナトリウム，フロセミド，ブロマゼパム，塩酸ロピニロール，カルベジロール，リシノプリル，アミオダロン塩酸塩，acenocoumarol，セベラマー，酢酸カルシウム，マグネシウム製剤，デスロラタジン，アスコルビン酸／葉酸／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン硝化物，カルシトリオール. シルデナフィル及びハーブサプリメントは使用していなかった.
重篤な有害事象名	心停止
発現日	20[redacted]年 5 月 28 日
転帰	回復（20[redacted]年 6 月 23 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 2 月 26 日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年 5 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 2 月 26 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年 3 月 1 日，臨床検査：補正カルシウム 2.0 mmol/L. 20[redacted]年 3 月 19 日，臨床検査：補正カルシウム 2.22 mmol/L. 20[redacted]年 4 月 2 日，臨床検査：補正カルシウム 2.02 mmol/L 及び 2.15 mmol/L，リン酸 1.44 mmol/L. 20[redacted]年 4 月 16 日，臨床検査：補正カルシウム 2.11 mmol/L，リン 1.32（単位不明）. 20[redacted]年 4 月 30 日，臨床検査：補正カルシウム 2.00 mmol/L. 20[redacted]年 5 月日付不明（事象発現 3 週間前），軽度の呼吸困難が発現した. 20[redacted]年 5 月 7 日，臨床検査：補正カルシウム 1.90 mmol/L，リン酸 1.2 mmol/L. 20[redacted]年 5 月 14 日，臨床検査：補正カルシウム 2.1 mmol/L，リン酸 1.29 mmol/L. 20[redacted]年 5 月 19 日，臨床検査：補正カルシウム 1.93 mmol/L，リン酸 1.2 mmol/L. 20[redacted]年 5 月 27 日，治験薬（経口）の最終投与. 20[redacted]年 5 月 28 日，治験薬（静脈内）の最終投与. 透析終了 1 時間後に心室細動を発現し，同日ペースメーカー交換のため入院した．被験者は心不全と診断された. 治験担当医師によると，除細動器の端子に不具合があった．透析は通常の圧力で実施し，悪心，発汗又は動悸の発現はなかった．被験者は帰宅途中，発汗を感じ意識を消失した．近隣の緊急治療室に搬送され，体外心臓マッサージを受けた．電気ショック 1 回の後，15 分で心拍再開した．除細動器のデータによると，心室性頻脈が生じ，除細動を 7 回試みたが失敗していた．直近の透析から直後に心室細動が発現した透析までの期間のドライウェイト及び除水量について，心不全発現前の 1 週間でドライウェイトは 400 g 減少しており，限外濾過率は同程度であった. 心不全時のバイタルサイン（透析前から）：血圧 84/61 mmHg，心拍数 68 bpm．臨床検査：補正カルシウム 2.0 mmol/L．同日 18 時，緊急治療室にて，補正カルシウム 1.95 mmol/L，リン酸 1.52 mmol/L．蘇生後，リン酸 0.73 mmol/L．心電図：初めは，心室性細動を示した．心臓マッ

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

	サージ及び電気ショック 1 回の後，15 分で心拍再開し，心室ペーシングにより心電図は安定に戻った． 治験薬は休薬した． 20[redacted] 年 6 月 23 日，心不全が消失し，被験者は退院した．治験薬の投与は再開しなかった．治験担当医師は，心不全の原因は治験薬及び除細動器の端子の不具合であった可能性があると判断した． 心不全の直接の原因は不明であった．被験者は 20[redacted] 年 1 月に無症候性の心室性頻脈を発現しており，被験者の心臓は心室性頻脈又は心室細動を起こすリスクが高かった．しかし，過去に心室性不整脈の既往はなかった．最近，低カルシウム血症の傾向があったこと及び治験薬の投与直後に心不全が発現したことから，治験薬と心不全との因果関係は否定できなかった．しかし，低カルシウム血症の程度は高度ではなく，不整脈を引き起こしやすい他の電解質（カリウム及びマグネシウムなど）は，すべて正常範囲内であった．心不全発現前の 3 カ月間は治験薬との因果関係が否定できない有害事象の徴候もなく治験薬に忍容性を示した． 治験担当医師の見解では，心不全と治験薬との因果関係がある確証はないが，疑いが否定できないため，治験薬の投与を中止した． 日付不明，臨床検査：重炭酸塩 19.5 mmol/L，アルブミン 46 g/L，トロポニン T 58 ng/L，カルシウム 1.25 mmol/L，ナトリウム 142，カリウム 4.5 及び 2 mmol/L，マグネシウム 0.97，補正カルシウム 1.95（単位不明），リン酸（蘇生後）0.73 mmol/L． 日付不明，心電図：心室ペーシングによる QRS 幅の拡大が認められた．胸部 X 線：浸潤は認められず，肺浮腫，心肥大も認められなかった．透析液カリウム濃度又はカルシウム濃度に変動は認められなかった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36060003002（重篤な有害事象名：低リン酸血症）

人種	黒人
性別	男性
年齢	3[redacted] 歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，高血圧，βサラセミア，睡眠時無呼吸症候群，マラリア，網膜症，心筋梗塞，冠動脈疾患，経皮的冠インターベンション，脂質異常症，狭心症，非 ST 部分上昇型心筋梗塞，消化不良，下肢痛，末期腎不全（ESRD）． 喫煙歴あり．腎移植歴又はうっ血性心不全の既往歴なし．シナカルセト塩酸塩を使用した治験に参加歴あり．
併用薬	モルシドミン，酢酸カルシウム，プレガバリン，炭酸ランタン，イルベサルタン，アムロジピン，メトプロロール，アセトアミノフェン，ニトログリセリン，アトルバスタチン，エソメプラゾール．
重篤な有害事象名	低リン酸血症
発現日	20[redacted] 年 5 月 15 日
転帰	回復（20[redacted] 年 6 月 5 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 9 日，臨床検査：クレアチニン 318 mmol/L，モル浸透圧濃度 268 mmol/kg，リン酸 0.46 mmol/L，カリウム 3.2 mmol/L，糸球体濾過率（EGFR）19 mL/min. 20[redacted] 年 2 月 6 日，臨床検査：カリウム 4.8 mmol/L，総カルシウム 2.11 mmol/L，補正カルシウム 2.04 mmol/L，クレアチニン 1018 mmol/L，尿素 16.6 mmol/L（透析前）及び 3.4 mmol/L（透析後），EGFR 5 mL/min. 20[redacted] 年 2 月 11 日，臨床検査：C 反応性蛋白<1 mg/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）12 U/L，ホスファターゼ 189 U/L. 20[redacted] 年 2 月 25 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted] 年 3 月 6 日，臨床検査：総カルシウム 2.01 mmol/L，補正カルシウ

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

	ム 1.94 mmol/L，リン酸 0.85 mmol/L，クレアチニン 1044 mmol/L，EGFR 5 mL/min，尿素 18.9 mmol/L（透析前）及び 4.2 mmol/L（透析後）． 20[redacted] 年 4 月 3 日，臨床検査：カリウム 3.3～4.7 mmol/L，総カルシウム 2.10 mmol/L，補正カルシウム 2 mmol/L，リン酸 0.75 mmol/L，モル浸透圧濃度 286 mmol/kg，クレアチニン 1103 mmol/L，EGFR 5 mL/min，尿素 17.5 mmol/L（透析前）及び 4.2 mmol/L（透析後），トランスフェリン 22 mumol/L，フェリチン 410 mug/L，ASAT 13 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）10 U/L．血液学的検査：白血球 2.9×10^6/L，赤血球 4.18×10^9/L，ヘモグロビン 114 g/L，ヘマトクリット 36%，赤血球分布幅（RDW）16.1%，血小板 140×10^6/L 及び平均血小板分布幅 19.7 fL． 20[redacted] 年 4 月 22 日，治験薬（経口）の最終の用量調節． 20[redacted] 年 5 月 8 日，臨床検査：補正カルシウム 2.05 mmol/L，カルシウム 2.12 mmol/L，クレアチニン 1105 mmol/L，リン酸 0.24 mmol/L，カリウム 5.1 mmol/L，尿素 18.9 mmol/L（透析前）及び 4.3 mmol/L（透析後），EGFR 5 mL/min．血液学的検査：ヘマトクリット 38%，ヘモグロビン 118 g/L，赤血球 4.25×10^9/L，RDW 16.7%，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）309 g/L． 20[redacted] 年 5 月 13 日，事象発現前直近の透析を実施． 20[redacted] 年 5 月 14 日，事象発現前直近の治験薬（経口）投与． 20[redacted] 年 5 月 15 日，事象発現前直近の治験薬（静脈内）投与． 高度の低リン酸血症（リン酸値 0.24 mmol/L）が発現したが，原因は不明であった．心電図に異常は認められなかった．新規のリン吸着剤は使用していなかった．治験薬（シナカルセト塩酸塩／velcalcetide）の他に新たな薬剤は使用していなかった．被験者の栄養状態は良好であった．低リン酸血症による症状が認められた．臨床検査：リン酸 0.48 mmol/L．治療には，リン酸製剤（不特定）及びカルシトリオールを使用した（日付不明）． 治験薬は休薬した． 20[redacted] 年 5 月 17 日，臨床検査：リン酸 0.26～0.54 mmol/L． 20[redacted] 年 5 月 20 日，臨床検査：補正カルシウム 2.09 mmol/L，総カルシウム 2.14 mmol/L，リン酸 0.39 mmol/L． 20[redacted] 年 5 月 24 日，臨床検査：アルカリホスファターゼ 125 U/L，クレアチニン 1050 mmol/L，リン酸 0.61 mmol/L，尿素 23.5 mmol/L，カリウム 5 mmol/L，EGFR 5 mL/min，トロポニン T 27 ng/L，クレアチンホスホキナーゼ（CK）-MB 型 14 U/L． 20[redacted] 年 5 月 27 日，臨床検査：アルブミン 55 g/L，アルカリホスファターゼ 138 U/L，総カルシウム 2.71，CK 228 U/L，リン酸 0.68 mmol/L，トロポニン T 24 ng/L，血小板 135×10^6/L，RDW 16.9%． 20[redacted] 年 5 月 29 日，臨床検査：アルカリホスファターゼ 114 U/L，血小板 141×10^6/L，RDW 15.9%，白血球 2.8． 20[redacted] 年 6 月 5 日，高度の低リン酸血症は消失した． 臨床検査：補正カルシウム 2.01 mmol/L，総カルシウム 2.12 mmol/L，クレアチニン 1163 mmol/L，カリウム 5.1 mmol/L，尿素 16.5 mmol/L（透析前）及び 3.5 mmol/L（透析後），EGFR 4 mL/min，ヘモグロビン 126 g/L，RDW 15.9%，白血球 3×10^6/L． 20[redacted] 年 6 月 12 日，臨床検査：補正カルシウム 2.08 mmol/L 20[redacted] 年 6 月 19 日，臨床検査：補正カルシウム 2.07 mmol/L，リン酸 0.40 mmol/L 20[redacted] 年 6 月 20 日，臨床検査：クレアチニン 817 mmol/L 20[redacted] 年 6 月 26 日，臨床検査：補正カルシウム 2.08 mmol/L，リン酸 0.35 mmol/L 20[redacted] 年 7 月 1 日，臨床検査：リン酸 0.53 mmol/L（低リン酸血症） 20[redacted] 年 7 月 3 日，臨床検査：補正カルシウム 2.08 mmol/L，補正モル浸透圧濃度 295 mmol/kg 及び 272 mmol/kg，血糖値（静脈血）4.1 mmol/L 及び 5.8 mmol/L，クレアチニン 1085 mmol/L 及び 375 mmol/L，EGFR 5 mL/min 及び 10 mL/min，総蛋白 86 g/L，トランスフェリン 23 mumol/L，フェリチン 367 mug/L，ALAT 10 U/L．

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

	20[redacted]年7月10日，臨床検査：補正カルシウム 1.99 mmol/L，総カルシウム 2.02 mmol/L，リン酸 1.11 mmol/L.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36066034027（重篤な有害事象名：痙攣）

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，高血圧（末期腎不全の主因），慢性腎疾患による貧血，便秘，胃食道逆流性疾患，下肢痛，糖尿病性ニューロパチー，高リン酸塩血症，全身疼痛，ビタミン欠乏，ビタミン D 欠乏，一過性脳虚血発作，末梢血管疾患，冠動脈疾患，冠動脈バイパス移植，脂質異常症，2 型糖尿病. 腎移植歴，うっ血性心不全の既往歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴又は喫煙歴はなかった．痙攣／てんかんの家族歴はなかった.
併用薬	アセトアミノフェン，アスピリン，インスリンデテミル，アスコルビン酸／vitamin B，インスリンアスパルト，エルゴカルシフェロール，シタグリプチンリン酸塩，ペントキシフィリン，プラバスタチン，doxercalciferol，saccharated iron oxide，カルベジロール，calcium carbonate，セフトリアキソンナトリウム，senna alexandrina，アミトリプチリン，エソメプラゾール，フロセミド，ガバペンチン，ヒドララジン，hydrocodone.
重篤な有害事象名	痙攣
発現日	20[redacted]年8月17日
転帰	回復（20[redacted]年8月26日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年3月31日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年8月15日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年3月31日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年8月13日，カルシウム 6.7，補正カルシウム 7.0（単位及び基準範囲不明），マグネシウムは不明であった. 20[redacted]年8月15日，事象発現前直近の治験薬（静脈内）投与．事象発現前直近の治験薬（経口）投与. 血液透析を実施した（午前5時31分～午前9時54分）．透析中の最高血圧は 157/76，最低血圧は 126/64，除水量は 4.0（単位不明）であった. 20[redacted]年8月17日，痙攣発作が発現し，被験者は入院した. 被験者には当時，頭部の外傷，脳の感染症，発熱／感染過程，高血圧／低血圧，高度の脳血管出血，尿毒症，重金属中毒の既往はなかった．緊急治療室にてロラゼパム及び fosphenytoin sodium を投与し，痙攣発作は治まった．脳波は，てんかん様を示した．MRI は陰性であった．フェニトイン投与で痙攣発作の再発は抑制されていた. 20[redacted]年8月20日，治験薬投与を中止し，治験を中止した. 20[redacted]年8月26日，痙攣発作は消失し，被験者は退院した. 治療期間中に合併症はなかった. 20[redacted]年9月10日，被験者は低カルシウム血症であったことが判明した．被験者のカルシウムは，入院時で 7.2（単位不明），未治療（日付不明）で 8.2（単位不明）であった．その他，痙攣発作終了後までのカルシウム及びマグネシウム検査値は不明であった.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36066059020（重篤な有害事象名：血中カルシウム減少）

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted]歳

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

既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，2型糖尿病，末期腎不全（ESRD），うっ血性心不全，胃炎，高カリウム血症，脳卒中，脂質異常症，慢性心房細動／粗動，高血圧，高リン酸塩血症，不整脈，右股関節修復（3年前），結腸癌切除（2年前），メトホルミンに対するアレルギー．腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴，喫煙歴及び飲酒歴はなかった．
併用薬	カルシトリオール，カルベジロール，リシノプリル，オメプラゾール，シンバスタチン，ニフェジピン，酢酸カルシウム，葉酸，ビタミンB及びC（アスコルビン酸／ビオチン／カルシウム／パントテン酸カルシウム／シアノコバラミン／ニコチン酸アミド／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン塩酸塩），アミオダロン，アスコルビン酸／ビオチン／パントテン酸カルシウム／シアノコバラミン／葉酸／ニコチン酸アミド／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン塩酸塩．
重篤な有害事象名	血中カルシウム減少
発現日	20[redacted]年10月5日
転帰	回復（20[redacted]年10月7日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年5月5日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年5月5日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年10月3日，事象発現前直近の治験薬（静脈内）投与． 20[redacted]年10月5日，事象発現前直近の治験薬（経口）投与． 午後，全身の攣縮が発現し始め，被験者は緊急治療室を受診した．全身（両手，両腕，両下肢，首及び舌）に攣縮がみられ，被験者はやや発語及び発話しにくいと訴えた．理学的検査：体温36.1℃，脈拍数84，呼吸数18及び20，血圧84/50～130/60（単位不明）．カルシウム（cCa）6.9 g/dL．診察所見は，副甲状腺摘出後の飢餓骨症候群に続発した高度の症候性低カルシウム血症（血清カルシウム減少）であった．高度の低カルシウム血症（血清カルシウム減少）のため被験者は集中治療室（ICU）に入院した．低カルシウム血症は事実上，医原性と判明した．calcium gluceptate／calcium gluconateを静脈内投与し，高カルシウム（3 mEq/L）透析液での血液透析後，カルシウム値は9.7（単位不明）と正常値になった．その他の治療薬として，アスコルビン酸／レチノール／トコフェロール，クロニジン，エポエチンアルファ，アスコルビン酸／ビオチン／シアノコバラミン／葉酸／ニコチン酸アミド／パントテン酸／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン塩酸塩，pantoprazole sodium sesquihydrate及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムを使用した． 治験薬は休薬した． 臨床検査：ヘモグロビン10.9 g/dL，カリウム5.2 mol/L，クロール99及び94 mol/L，二酸化炭素29，血中尿素窒素51 g/dL，クレアチニン8.0 mg/dL，カルシウム6.9 mg/dL，アルブミン3.8 g/dL，脳性ナトリウム利尿ペプチド18.300 pg/mL，トロポニン0.016，アルカリホスファターゼ164 U/L，国際標準比（INR）1，乳酸1.1 mol/L，血糖値123 mg/dL，赤血球（RBC），ヘマトクリット33.0%，平均赤血球容積（MCV）103 fL，平均赤血球ヘモグロビン（MCH）34 pg，赤血球分布幅（RDW）15.0%，好中球77.1%，リンパ球7.7%，白血球（WBC）8.8，血小板数316及び216，ナトリウム138 mol/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ17，糸球体濾過率（アフリカ系アメリカ人）（GFRAA）6，部分トロンボプラスチン時間44.9（単位不明）．心電図：QT間隔延長（0.417）を伴う心室性期外収縮，正常同調律．クヴォステック及びトルソー徴候：陽性．胸部X線（ポータブル）：肺血管のうっ血を伴う心拡大，大動脈蛇行及び大動脈の変性を伴う初期の浮腫を認めた．治験担当医師の見解では，QT間隔延長は低カルシウム血症（血清カルシウム減少）の症状であった． 20[redacted]年10月6日，カルシウム値9.6 g/dL（基準範囲：8.4～10.2 g/dL）．臨床検査：ヘモグロビン11.8 g/dL，ヘマトクリット34.9%，MCV 100 fL，MCH 34 pg，平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）33.8 g/dL，RDW 14.6%，好中球81.5%，リンパ球6.4%，血

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

	中尿素窒素 18 及び 24 mg/dL，クレアチニン 3.5 及び 5.2 mg/dL，糸球体濾過率 16 及び 10，カリウム 3.2 mol/L，クロール 94 mol/L 及び 95 mol/L，RBC 3.49（単位不明）． 20[redacted]年 10 月 7 日，血中カルシウム減少は消失し，被験者は退院した．退院時診断は医原性低カルシウム血症（血清カルシウム減少），ESRD 及び高カリウム血症であった．退院時の投薬は，ビサコジル，hydrocodone bitartrate／アセトアミノフェンであった．また，ニフェジピン（カルシウムチャネル拮抗薬）の服用中止を推奨した． 退院後，毎透析時にカルシトリオール 3 μg を投与した． 臨床検査：血中尿素窒素 45 mg/dL，クレアチニン 7.2 mg/dL，ナトリウム 136 mol/L，カリウム 5.7 mol/L，クロール 92 mol/L． 20[redacted]年 10 月 31 日，治験薬（静脈内，経口）は休薬中であった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36066025001（重篤な有害事象名：腹水，心房細動，水腎症，高カリウム血症，高血圧，胃排出不全，敗血症，尿路感染，嘔吐）

人種	黒人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析（20[redacted]年 9 月 1 日～），高血圧（末期腎不全の主因），2 型糖尿病，便秘，腎不全，腸閉塞による結腸切除（日付不明），扁桃摘出．腎移植歴，シナカルセト塩酸塩の使用歴，うっ血性心不全の既往歴はなく，飲酒歴，喫煙歴もなかった．
併用薬	パリカルシトール，ニフェジピン，エポエチンアルファ，インフルエンザワクチン，ferritin，リシノプリル，カルベジロール，ニコチン酸アミド／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン塩酸塩，コレカルシフェロール，docusate sodium，インスリンデテミル，sevelamer carbonate，炭酸カルシウム，含糖酸化鉄，インスリンアスパルト．
重篤な有害事象名	腹水，心房細動，水腎症，高カリウム血症，高血圧，胃排出不全，敗血症，尿路感染，嘔吐
発現日	腹水　　：20[redacted]**年 11 月 25 日 心房細動　：20[redacted]**年 11 月 25 日 水腎症　　：20[redacted]**年 11 月 26 日 高カリウム血症：20[redacted]**年 11 月 25 日 高血圧　　：20[redacted]**年 11 月 25 日 胃排出不全：20[redacted]**年 11 月 26 日 敗血症　　：20[redacted]**年 11 月 26 日 尿路感染　：20[redacted]**年 11 月 26 日 嘔吐　　：20[redacted]**年 11 月 25 日
転帰	腹水　　：回復（20[redacted]**年 11 月 26 日） 心房細動　：回復（20[redacted]**年 11 月 26 日） 水腎症　　：回復（20[redacted]**年 12 月 9 日） 高カリウム血症：回復（20[redacted]**年 11 月 26 日） 高血圧　　：回復（20[redacted]**年 11 月 26 日） 胃排出不全：回復（20[redacted]**年 12 月 9 日） 敗血症　　：回復（20[redacted]**年 12 月 9 日） 尿路感染　：回復（20[redacted]**年 12 月 9 日） 嘔吐　　：回復（20[redacted]**年 11 月 25 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]**年 9 月 3 日 治験薬の最終投与日：20[redacted]**年 11 月 23 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]**年 9 月 3 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]**年 11 月 23 日，事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]**年 11 月 25 日，高度の嘔吐が発現し，入院した． 被験者は疼痛スケール 10 段階中 9 の下腹部痛を訴え，救急部門を受診した．悪心及び嘔吐も発現していた．発熱，悪寒，下痢及び吐血／血便

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

	はなかった．救急部門の医師による診断は，高血圧切迫症，水分過負荷による腹部膨満であった．理学的検査：腹部は膨張，柔軟．圧痛なし，腹壁反跳痛又は fluid wave なし，腸音正常，肝脾腫大なし．カリウム 5.7（単位不明）であることから，被験者は高カリウム血症と診断された．更に腹水／腹部膨満も認められた． 同日，病院にて透析中に，高血圧増悪（213/92）及び頻拍性心房細動（心拍数 160）が発現した．透析の除水量は 1800 mL であった．胸痛はなかった．心電図にて，頻拍性の心房細動及び ST-T 波の変化が認められた．ラベタロール，メトプロロール，ジルチアゼムを急速静脈内投与及び持続点滴静注した．その他，クロニジン，セフトリアキソンナトリウム，メトクロプラミド，アセトアミノフェン，ヒドララジン塩酸塩，ジフェンヒドラミン塩酸塩，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，メトプロロール，酢酸カルシウム，nitroglycerin ointment USP, 2%，シンバスタチンを投与した．治験担当医師は，シナカルセト塩酸塩の市販薬は，自宅から持参した薬としてのみ報告されており，使用されていないことを確認した． 被験者は集中治療室に搬送された．胸部 X 線：胸水，肺水腫，気胸は認められなかった．腎臓専門医の診断は，末期腎不全，高カリウム血症は消失，頻脈はジルチアゼム点滴により管理されており，ヘモグロビンは許容範囲内，血圧はコントロール良好（80 まで低下）であった． 同日，嘔吐は消失した． 治験薬は休薬した． 臨床検査：呼吸数 21，血圧 229/86 mmHg，酸素飽和度 99%，体温 38℃，104～108 bpm の洞性頻脈，白血球（WBC）数 16.4，赤血球（RBC）数 3.93，ヘモグロビン 11，ヘマトクリット 33.1，好中球 13.80，単球 0.99，血小板数 298，血中グルカゴン 225～255，血中尿素窒素（BUN）45～48，カリウム 5.5～5.7，ナトリウム 139，クレアチニン 7.15～7.17，アルブミン 4.3，カルシウム 7.7～7.8，蛋白 8.5，アルカリホスファターゼ 154，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）19，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）20，糸球体濾過量（非アフリカ系アメリカ人）（GFRNONAA）6，糸球体濾過量（アフリカ系アメリカ人）（GFRAA）7（単位不明）．心電図：正常，正常洞調律．胸部 X 線：活動性の疾患の兆候なし．経胸壁ドプラ心エコー：駆出率 57%，僧帽弁口の流入血流は弛緩障害（軽度の拡張機能障害）を示し，左右心室心房ともに大きさは正常，中等度の左室肥大が認められた．高度の肺高血圧症，僧帽弁逆流の痕跡，軽度の三尖弁逆流，軽度の大動脈硬化症，軽度の僧帽弁輪石灰化が認められた． 20[redacted]**年 11 月 26 日，治験担当医師による診察で，原因感染の続発性右側水腎症，敗血症，腸閉塞，尿路感染及び胃不全麻痺が認められた． 同日，腹水／腹部膨満，高血圧増悪，高カリウム血症，透析中に発現した頻拍性心房細動は消失した． 臨床検査：BUN 23～51，クレアチニン 4.4～7.6，血糖値 156～280，カルシウム 7.5～9.1，アルブミン 4.2，カリウム 3.6，リン 5.4，アルカリホスファターゼ 165，ALT 27，AST 31，血中ビリルビン 1.7，蛋白 8.5，トロポニン T 0.02（13 時 27 分），0.20（22 時 07 分），血圧 168/53～213/92，体温 36.9℃，心拍数 87～160，呼吸数 18～20，酸素飽和度 93%，活性化部分トロンボプラスチン時間 34，LABPT 13，WBC 21.8～23.5，RBC 3.96，ヘマトクリット 31.4～33.4，ヘモグロビン 10.2～10.9，血小板数 256～291（単位不明）． 腹部／骨盤 CT 検査：中等度の右側水腎症及び腎水腫を認めた．腎水腫は原因感染又は最近の結石通過に続発した可能性があった．腹部超音波：腎周囲の右側水腎水尿管症を認めた（直近の結石通過の続発性と考えられる）．ドップラー超音波（両下肢静脈）：急性の深部静脈血栓症は認められなかった． 20[redacted]**年 11 月 27 日，頻拍性の心房細動，肝酵素上昇は末期腎不全の可能性が最も高く，心筋梗塞（MI）は除外した．腎臓の超音波再検査では，中等度から高度の右側水腎症（20[redacted]**年 11 月 25 日施行の CT 検査と類似）が認められた．治療薬にはアスピリン，ファモチジン，フロセミド

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

	，塩化ナトリウム，ヒドロモルフォン，オンダンセトロン，diatrizonate meglumine-sodium，ジフェンヒドラミン，イオパミドール，セフトリアキソン，塩酸メトクロプラミド，pantoprazole sodium sesquihydrate，ヘパリン，アセトアミノフェン，血糖値，グルカゴン，ヒドララジン，モルヒネ，saccharomyces boulardii，ジゴキシン，酢酸カルシウム，グルコン酸カルシウム，ジルチアゼム，シンバスタチン，ニトログリセリン，インスリン アスパルトを使用した． 治験薬投与を中止した． 臨床検査：WBC 21.3，RBC 3.61，ヘマトクリット 31.0，ヘモグロビン 9.9，血糖値 136，BUN 34，クレアチニン 6.83，カルシウム 7.8，GFRNONAA 6，GFRAA 7，カルシウムイオン（Ca イオン）0.95，トロポニン T 0.27，コレステロール 172，トリグリセリド 131，高密度リポ蛋白質（HDL）38，低密度リポ蛋白質 108，非 HDL コレステロール 134，血圧 166/52～180/63，体温 37.4℃～37.6℃，心拍数 79～92（単位不明），**酸素飽和度 98%． 20[redacted]年 12 月 9 日，右側水腎症，胃不全麻痺，敗血症及び尿路感染は消失し，被験者は退院した．
治験薬との関連性	否定できない

3)　臨床検査値

治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.6.10-23 に，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を表 2.7.6.10-24 に示した．また，ベースライン後に Grade 0 又は 1 から Grade 3 又は 4 に変動した臨床検査値異常を表 2.7.6.10-25 に示した．

ベースライン後の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった患者の割合は，ONO-5163 群で 82.7%（278 名），シナカルセト群では 72.7%（245 名），8.0 mg/dL 未満となった患者の割合は ONO-5163 群で 65.5%（220 名），シナカルセト群で 59.3%（200 名）であり，いずれも ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して高かったものの，7.5 mg/dL 未満となった患者の割合は投与群間で同程度であった［ONO-5163 群 26.5%（89 名），シナカルセト群 26.7%（90 名），以下同順］．

高リン酸血症（血清 P 濃度が 5.5 mg/dL 超と定義）の発現率は投与群間で同程度であった［71.3%（241 名），70.7%（241 名）］．

血清 cCa 濃度の変動について，ベースライン時に Grade 0 でベースライン後に Grade 3（NCI-CTCAE ver 4.0 を用いて評価）の血清 cCa 濃度低下が認められた被験者の割合は，シナカルセト群［7.0%（24 名）］で ONO-5163 群［5.9%（20 名）］と比較して高かったものの，ベースライン時に Grade 0 でベースライン後に Grade 4 の血清 cCa 濃度低下が認められた被験者の割合は ONO-5163 群［2.1%（7 名）］でシナカルセト群［1.2%（4 名）］と比較して高かった．

血清 P 濃度の変動について，ベースライン時に Grade 0 でベースライン後に Grade 3 の血清 P 濃度低下が認められた被験者の割合は，ONO-5163 群［5.9%（20 名）］でシナカルセト群［4.1%（14 名）］と比較して高かった．

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

臨床検査の異常値に関連する主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）は，血中カルシウム減少（無症候性）［ONO-5163 群 68.9%（233 名），シナカルセト群 59.8%（204 名），以下同順］であった．臨床検査に関連する重篤な有害事象は，高カリウム血症［0.3%（1 名），1.5%（5 名）］，血中カルシウム減少［0.3%（1 名），0.3%（1 名）］，肝酵素上昇［0.3%（1 名），0.0%（0 名）］，国際標準比増加［0.3%（1 名），0.0%（0 名）］，糖尿病性ケトアシドーシス［0.3%（1 名），0.0%（0 名）］，高血糖［0.3%（1 名），0.0%（0 名）］，貧血［0.0%（0 名），1.2%（4 名）］及び低リン酸血症［0.0%（0 名），0.3%（1 名）］であった．

臨床検査の異常値に関連する，投与中止に至った有害事象は，肝酵素上昇［0.3%（1 名），0.0%（0 名）］，血中カルシウム減少［0.0%（0 名），0.6%（2 名）］，低カリウム血症［0.0%（0 名），0.3%（1 名）］及び低リン酸血症［0.0%（0 名），0.3%（1 名）］であった．

その他の生化学検査値又は血液検査値に，ONO-5163 又はシナカルセト塩酸塩と臨床上問題となる臨床検査値の変化との関連を裏付ける，変化傾向は認められなかった．

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）
解析対象集団：SAF

	Cinacalcet (N = 341)	AMG 416 (N = 338)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa – N1	337	336
cCa < 8.3 mg/dL		
n (%)	245 (72.7)	278 (82.7)
95% CI - %	67.6, 77.4	78.3, 86.6
cCa < 8.0 mg/dL		
n (%)	200 (59.3)	220 (65.5)
95% CI - %	53.9, 64.6	60.1, 70.6
cCa < 7.5 mg/dL		
n (%)	90 (26.7)	89 (26.5)
95% CI - %	22.1, 31.8	21.8, 31.5

cCa = corrected calcium; CI = confidence interval
Categories are not mutually exclusive. Incidence at any time during the study was included.
Percentages are based on N1.
95% CI is Clopper-Pearson (exact) CI.
Source: Table 14-7.16

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-10］

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）

解析対象集団：SAF

	Cinacalcet (N = 341)	AMG 416 (N = 338)
Symptomatic hypocalcemia[a]		
n (%)	8 (2.3)	17 (5.0)
95% CI - %	1.0, 4.6	3.0, 7.9
Hyperphosphatemia[b]		
n (%)	241 (70.7)	241 (71.3)
95% CI - %	65.5, 75.5	66.2, 76.1

CI = confidence interval
95% CI is Clopper-Pearson (exact) CI.
[a] Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 17.1. Identified by preferred term.
[b] Defined as serum phosphorus > 5.5 mg/dL.
Source: Table 14-6.11, Table 14-6.12, and Table 14-6.13.

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-11］

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）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Baseline Grade	Maximum Postbaseline Grade	Cinacalcet (N = 341) n (%)	AMG 416 (N = 338) n (%)
Chemistry					
Albumin					
	Decrease	0	3	3 (0.9)	1 (0.3)
Calcium (Corrected)					
	Decrease	0	3	24 (7.0)	20 (5.9)
	Decrease	0	4	4 (1.2)	7 (2.1)
	Decrease	1	3	0 (0.0)	1 (0.3)
	Decrease	1	4	1 (0.3)	0 (0.0)
	Increase	0	3	1 (0.3)	2 (0.6)
Phosphorus					
	Decrease	0	3	14 (4.1)	20 (5.9)
Potassium					
	Decrease	0	3	0 (0.0)	1 (0.3)

On-treatment approach: data collected on or before the last nonmissing dose of the investigational product were summarized.
Grading categories determined by Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.
Source: Modified from Table 14-7.11

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.1-5（20120360 試験）Table 12-12］

4) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧及び体重の平均値は治験期間を通して一定であり，投与群間で同様であった．

2.7.6.10.6　　結論

- 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を指標として，ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された（主要評価項目）．投与群間差（シナカルセト群－ONO-5163 群）の両側 95%信頼区間の上側限界値（-3.51%）が事前に規定した非劣性基準である 12%未満を満たした．
- 有効性評価期間の血清 iPTH 濃度がベースラインから 50%超及び 30%超低下した患者の割合について，ONO-5163 のシナカルセト塩酸塩に対する優越性が示された（主たる副次評価項目）．
- 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について，投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった（主たる副次評価項目）．
- 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は，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して低下した．また，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は ONO-5163 群とシナカルセト群で同程度であった（その他の副次評価項目）．
- 血液透析下の患者に ONO-5163 を 5 mg を開始用量とし，治験実施計画書に規定した用量調節基準に従い投与したとき，全般的に忍容性は良好であった．
- 血中カルシウム減少（無症候性）及び低カルシウム血症（症候性）の発現率は，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較して高かった．これらの事象の程度は概ね軽度又は中等度で，一過性であり，カルシウム補助剤若しくは活性型ビタミン D 製剤による薬剤処置，透析液 Ca 濃度の調節又は治験薬の用量調節によって管理された．
- 「心不全」に分類された有害事象の発現率は，ONO-5163 群でシナカルセト群と比較してわずかに高かった．死亡に至った又は重篤な「心不全」に分類された有害事象で，低カルシウム血症発現時に発現したものはなかった．「心不全」に分類された有害事象を発現した被験者はいずれも，心不全の発現要因となるような複数の合併症を有していた．
- 1 名が ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となったが，抗 ONO-5163 抗体陽性反応は一過性であった．この 1 名に治験期間中に抗体陽性に関連する臨床上問題となる所見は認められなかった．
- ONO-5163 群ではシナカルセト群と比較して，投与 27 週目の BSAP，CTx 及び FGF-23 でベースラインからの低下が大きかった．

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）

2.7.6.11.1 試験方法の概要

表 2.7.6.11-1　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多施設共同非盲検非対照 52 週間長期投与試験
治験実施計画書番号	ONO-5163-[redacted]
治験実施施設	[redacted] 他　計 41 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）：2016 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 の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性について非盲検非対照試験により検討する．
試験デザイン	非対照，多施設共同，非盲検
治験方法	本治験は，血液透析下の SHPT 患者を対象とした，ONO-5163 群のみの中央登録方式による多施設共同非盲検非対照試験として実施した． すべての被験者に治験薬として ONO-5163 を投与した． 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）及び非盲検下で 52 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 52 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． ONO-5163 5 mg を開始用量とし，血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度を 60～240 pg/mL の範囲で維持することを目標に，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 2.7.6.11-1 に示した． ONO-5163 の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討した．
被験者数	計画時：投与被験者数として 180 名 解析時：191 名（投与被験者数として 190 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 240 pg/mL を超える患者 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 4）スクリーニング検査前 14 日から透析方法及び血液透析器（ダイアライザー，ヘモダイアフィルターなど）を変更していない患者 5）スクリーニング検査時からの透析量が標準化透析量（Kt/V）urea≧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

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）

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 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

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	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] ・用量及び投与方法 用量（mg/person）：ONO-5163 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：52 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）及び非盲検下で 52 週間の治験薬投与を行う治療期で構成された． 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）．52 週間治験薬投与を行った．治験薬初回投与開始から週 3 回，治験薬投与時（透析日）に通院することとした（治療期）． 治験スケジュールを表 2.7.6.11-2 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 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．

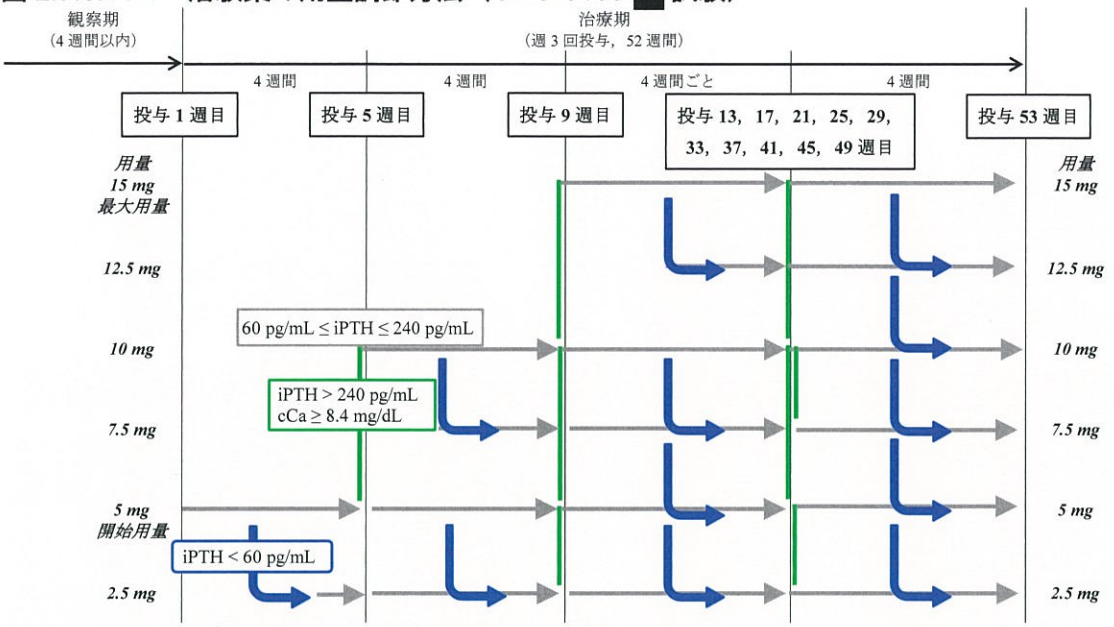
表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

前治療及び併用療法（続き）	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」以外のすべての治療法 （2）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］ （3）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した．
評価基準	1）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 2）有効性： （1）有効性の評価項目 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. 血清リン（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 （2）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
統計的手法	1）解析対象集団 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． 有効性評価項目における解析対象集団は，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

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	2）安全性に対する解析 （1）目的 ONO-5163 の長期投与時の安全性を検討する． （2）解析方法 治験薬投与開始 169 日目までのデータ，治験薬投与開始 365 日目までのデータそれぞれに対して次の解析を行った． 1. 有害事象，副作用の発現率を算出した． 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，時点ごとに要約統計量を算出し，経時的推移について検討した．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，時点ごとに要約統計量を算出し，経時的推移について検討した． 5. 12 誘導心電図について，時点ごとに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，時点ごとに要約統計量及び頻度分布を算出し，経時的推移について検討した． 6. 抗 ONO-5163 抗体について，時点ごとに陽性の割合を算出した． 3）有効性に関する解析 （1）目的 ONO-5163 の長期投与における有効性を検討する． （2）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 7. 血清 wPTH の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 8. iFGF-23 の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 9. BAP の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 10. TRACP-5b の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率 11. 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 （3）解析方法 治験薬投与開始 169 日目までのデータ，治験薬投与開始 365 日目までのデータそれぞれに対して次の解析を行った． 1. 解析項目 1，2 に対して，時点ごとに頻度分布を算出し，経時的推移について検討した． 2. 解析項目 3～11 に対して，時点ごとに要約統計量を算出し，経時的推移について検討した．また，ベースラインからの変化量及び変化率について両側 95%信頼区間を算出し，投与前後の比較を対応のある t 検定により行った．

図 2.7.6.11-1　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，以後 4 週ごとにおいて，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，以後 4 週ごとにおいて血清 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，以後 4 週ごとにおいて血清 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，必要に応じて 60 pg/mL 以上となった後に 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．