表 2.7.6.11-2　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]	●		●		●	●	●	●	
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			●					●	
抗 ONO-5163 抗体			●						
妊娠検査 [9]	● [10]								

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.1.6-1］

表 2.7.6.11-2　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	W12
	36 日目	43 日目	50 日目	57 日目	64 日目	71 日目	78 日目
透析前後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	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)]				●			
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)]				●			
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	●	●	●	●	●	●	●
wPTH				●			
抗 ONO-5163 抗体							
妊娠検査 [9)]							

表 2.7.6.11-2　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)]	W13		W14	W15	W16	W17	W18	W19
	85 日目		92 日目	99 日目	106 日目	113 日目	120 日目	127 日目
透析前後	透析前	透析後	透析前	透析前	透析前	透析前	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)]	●							
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7)]	●			●		●		●
体重		●						
採血								
一般臨床検査	●							
アルブミン，Ca，P[8)]	●			●		●		●
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	●			●		●		●
wPTH	●					●		
抗 ONO-5163 抗体	●							
妊娠検査 [9)]	●							

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

治験スケジュール [1)]	W20	W21	W22	W23	W24	W25		W26
	134 日目	141 日目	148 日目	155 日目	162 日目	169 日目		176 日目
透析前後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	透析後	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)]		●						
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7)]		●		●		●		
体重							●	
採血								
一般臨床検査		●						
アルブミン，Ca，P [8)]		●		●		●		
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		●		●		●		
wPTH		●				●		
抗 ONO-5163 抗体						●		
妊娠検査 [9)]						●		

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

治験スケジュール [1)]	W27	W28	W29	W30	W31	W32	W33
	183 日目	190 日目	197 日目	204 日目	211 日目	218 日目	225 日目
透析前後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	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)]			●				
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7)]	●		●		●		●
体重							
採血							
一般臨床検査			●				
アルブミン，Ca，P[8)]	●		●		●		●
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	●		●		●		●
wPTH			●				●
抗 ONO-5163 抗体							
妊娠検査 [9)]							

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

治験スケジュール [1)]	W34	W35	W36	W37		W38	W39	W40
	232 日目	239 日目	246 日目	253 日目		260 日目	267 日目	274 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	透析前
治験薬投与	→	→	→	→	→	→	→	→
Dose Titration[1)]	→	→	→	→	→	→	→	→
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)]		●		●			●	
体重					●			
採血								
一般臨床検査				●				
アルブミン，Ca，P[8)]		●		●			●	
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		●		●			●	
wPTH				●				
抗 ONO-5163 抗体				●				
妊娠検査 [9)]				●				

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）

治験スケジュール [1)]	W41	W42	W43	W44	W45	W46	W47
	281 日目	288 日目	295 日目	302 日目	309 日目	316 日目	323 日目
透析前後	透析前	透析前	透析前	透析前	透析前	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)]					●		
バイタルサイン（血圧，脈拍数）[7)]	●		●		●		●
体重							
採血							
一般臨床検査					●		
アルブミン，Ca，P[8)]	●		●		●		●
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	●		●		●		●
wPTH	●				●		
抗 ONO-5163 抗体							
妊娠検査 [9)]							

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 7）

治験スケジュール [1)]	W48	W49		W50	W51	W52			FU/投与中止時 [4)]		中止時 [4)]	
	330 日目	337 日目		344 日目	351 日目	358 日目	362 日目		365 日目			
透析前後	透析前	透析前	透析後	透析前	透析前	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 [1)]	→	→	→	→	→	→	→	→				
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)]		●			●				●		●	
体重			●							●		●
採血												
一般臨床検査									●		●	
アルブミン，Ca，P [8)]		●			●				●		●	
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		●			●				●		●	
wPTH		●							●			
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
9) 妊娠する可能性のある女性の場合に実施した.
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した.
11) 投与開始 5 週目及び 9 週目（以降は 4 週ごと）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.

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 9.1.6-1］

2.7.6.11.2 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 2.7.6.11-3 に示した.

同意を取得した被験者 257 名のうち，66 名が観察期に脱落し，191 名が本登録された．本登録された被験者のうち，190 名に治験薬（ONO-5163）が投与された．治験薬を投与された 190 名のうち 17 名が治験薬投与開始 169 日目までに治験を中止し，173 名が治験薬投与開始 169 日目の評価を完了した．また，治験薬を投与された 190 名のうち 30 名が治験薬投与開始 365 日目までに治験を中止し，160 名が治験薬投与開始 365 日目の評価を完了した.

本登録された被験者の中止・脱落の内訳を表 2.7.6.11-4 に，時期別中止・脱落の内訳を表 2.7.6.11-5 に示した.

本登録後の中止・脱落者数は 31/191 名（16.2%）であった．これらの被験者の中止・脱落理由は，有害事象 14 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 8 名（うち 1 名は「治験薬初回投与ができなかったため」に中止した未投与例），被験者より治験中止の申し出 6 名，治療期除外基準に抵触 3 名であり，臨床検査値に基づく中止基準に該当した被験者はいなかった.

時期別の中止・脱落者数は，本登録日～84 日目に 13/191 名（6.8%），85 日目～168 日目に 5/178 名（2.8%），169 日目～252 日目に 6/173 名（3.5%），253 日目～336 日目に 4/167 名（2.4%），337 日目以降に 3/163 名（1.8%）であった.

本登録された 191 名のすべての被験者からなる集団を Enrollment Set（ENR）とした．ENR に含まれる被験者のうち，治験薬未投与例 1 名を除く 190 名を SAF に採用した．更に，SAF に含まれる被験者のうち，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，190 名のすべての被験者を FAS に採用した.

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

	N
同意を取得した被験者	257
観察期に脱落した被験者	66
被験者より治験中止の申し出があったため	7
被験者の選択基準を満たさなくなったため	28
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	30
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	3
本登録された被験者	191
治験中止	1
治験薬が投与された被験者	190
169日目まで	
完了	173
治験中止	17
365日目まで	
完了	160
治験中止	30

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 10.1-1］

表 2.7.6.11-4　中止・脱落の内訳（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

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

iPTH：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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 10.1-2］

表 2.7.6.11-5　時期別中止・脱落の内訳（ONO-5163-[redacted]試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

	ONO-5163				
	本登録日～84日目	85日目～168日目	169日目～252日目	253日目～336日目	337日目～
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	191	178	173	167	163
中止・脱落者数	13 (6.8)	5 (2.8)	6 (3.5)	4 (2.4)	3 (1.8)
被験者より治験中止の申し出があったため	4 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	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	2 (1.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	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	4 (2.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.8)	3 (1.8)
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)	0 (0.0)	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	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査値に基づく中止基準に該当したため	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清iPTH濃度が1000 pg/mL以上，かつベースライン値の1.5倍以上を満たした場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清cCa濃度が7.5 mg/dL未満となった場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清cCa濃度が11.5 mg/dLを超えた場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療期，かつ必要な処置後に2回連続（少なくとも1週間の間隔を空けて）血清P濃度が7.0 mg/dLを超えた場合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 10.1-3］

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 2.7.6.11-6 に，有効性評価項目について表 2.7.6.11-7 に示した．

性別では男性の割合が高く，64.4%（123/191 名）であった．年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 59.0±10.8 歳，体重は 60.98±14.19 kg，BMI は 22.76±3.90 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 47.6%（91/191 名）であり，すべての被験者が何らかの合併症を有していた．

過去にシナカルセト塩酸塩の使用経験が有の被験者は，65.4%（125/191 名）であり，これらの被験者の最終 1 日投与量の平均値±標準偏差は 40.6±23.2 mg であった．

腎不全に至った要因となる疾患では，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 46.1%（88/191 名）であり，次いで高かったのは糖尿病性腎症 19.9%（38/191 名）であった．

透析歴の平均年数は 10.5 年（範囲：1～39 年）であった．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，83.8%（160/191 名）であった．また，透析液の Ca 濃度が 3.0 mEq/L 未満の被験者と 3.0 mEq/L 以上の被験者は，ほぼ半数ずつであった．

大部分の被験者（99.5%，190/191 名）が治験薬投与開始 1 日目に何らかの併用薬を使用していた．リン吸着剤の併用「有」の被験者の割合は高く，95.8%（183/191 名）であった．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，大部分の被験者（98.4%，188/191 名）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 87.4%（167/191 名）であった．併用薬（リン吸着剤，カルシウム製剤，活性型ビタミン D 製剤）の用法・用量変更については，「有」の被験者の割合が 91.6%（175/191 名）と高かった．

表 2.7.6.11-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
性別		
男		123 (64.4)
女		68 (35.6)
年齢（歳）		
<55		67 (35.1)
55 - <65		54 (28.3)
65 - <75		59 (30.9)
>=75		11 (5.8)
平均値 ± 標準偏差		59.0 ± 10.8
中央値		61.0
最小値 ～ 最大値		31 ～ 84
身長（cm）		
<160.0		65 (34.0)
160.0 - <170.0		77 (40.3)
>=170.0		49 (25.7)
平均値 ± 標準偏差		162.92 ± 9.40
中央値		164.00
最小値 ～ 最大値		139.1 ～ 186.0
体重（透析後）（kg）		
<50.0		44 (23.0)
50.0 - <60.0		48 (25.1)
>=60.0		99 (51.8)
平均値 ± 標準偏差		60.98 ± 14.19
中央値		61.10
最小値 ～ 最大値		35.3 ～ 111.4

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.11-6 人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
BMI（kg/m^2）		
<18.5		26 (13.6)
18.5 - <25.0		116 (60.7)
>=25.0		49 (25.7)
平均値 ± 標準偏差		22.76 ± 3.90
中央値		22.37
最小値 ～ 最大値		15.8 ～ 38.6
原疾患		
二次性副甲状腺機能亢進症		191 (100.0)
既往歴		
有		91 (47.6)
無		100 (52.4)
合併症		
有		191 (100.0)
無		0 (0.0)
喫煙歴		
吸わない		152 (79.6)
5本/日未満		5 (2.6)
5本/日以上20本/日未満		24 (12.6)
20本/日以上		10 (5.2)
飲酒歴		
飲まない		120 (62.8)
月に数回		42 (22.0)
週に3～4回		17 (8.9)
ほぼ毎日		12 (6.3)

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 2.7.6.11-6 人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n (%)
	N	191
シナカルセト塩酸塩の使用経験		
有		125 (65.4)
無		66 (34.6)
シナカルセト塩酸塩の使用期間[a)] (年)		
<1.0		32 (25.6)
1.0 - <3.0		33 (26.4)
>=3.0		60 (48.0)
対象者数		125
平均値 ± 標準偏差		3.14 ± 2.21
中央値		2.82
最小値 ～ 最大値		0.0 ～ 7.1
シナカルセト塩酸塩の用法[a)]		
1回/1日		116 (92.8)
2回/1日		0 (0.0)
3回/1日		0 (0.0)
4回/1日		0 (0.0)
隔日		0 (0.0)
頓用		1 (0.8)
その他		8 (6.4)
シナカルセト塩酸塩の最大1日投与量[a)] (mg)		
12.5		2 (1.6)
25		56 (44.8)
50		37 (29.6)
75		21 (16.8)
100		8 (6.4)
不明		1 (0.8)
対象者数		124
平均値 ± 標準偏差		45.6 ± 23.6
中央値		50.0
最小値 ～ 最大値		12.5 ～ 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 2.7.6.11-6 人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 3）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
シナカルセト塩酸塩の最終1日投与量[a] （mg）		
12.5		4 (3.2)
25		71 (56.8)
50		27 (21.6)
75		16 (12.8)
100		7 (5.6)
対象者数		125
平均値 ± 標準偏差		40.6 ± 23.2
中央値		25.0
最小値 ～ 最大値		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		3 (2.4)
60 - 240		53 (42.4)
>240		53 (42.4)
欠測		16
対象者数		109
平均値 ± 標準偏差		267.1 ± 152.5
中央値		234.0
最小値 ～ 最大値		28 ～ 1070.8
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		1 (0.8)
35.0 - 150.0		7 (5.6)
>150.0		8 (6.4)
欠測		109
対象者数		16
平均値 ± 標準偏差		151.81 ± 62.03
中央値		150.50
最小値 ～ 最大値		30.0 ～ 270.0

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 2.7.6.11-6 人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 4）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n (%)
	N	191
腎不全に至った要因となる疾患		
糖尿病性腎症		38 (19.9)
腎硬化症		19 (9.9)
慢性糸球体腎炎		88 (46.1)
多発性嚢胞腎		14 (7.3)
慢性腎盂腎炎		3 (1.6)
急速進行性糸球体腎炎		2 (1.0)
SLE腎炎		1 (0.5)
その他		26 (13.6)
透析歴（年）		
<5		43 (22.5)
5 - <10		52 (27.2)
10 - <20		77 (40.3)
>=20		19 (9.9)
平均値 ± 標準偏差		10.5 ± 6.8
中央値		10.0
最小値 ～ 最大値		1 ～ 39
透析方法		
HD		160 (83.8)
HDF		31 (16.2)
その他		0 (0.0)
透析時間（hr）		
<4.0		9 (4.7)
4.0		133 (69.6)
>4.0		49 (25.7)
平均値 ± 標準偏差		4.16 ± 0.39
中央値		4.00
最小値 ～ 最大値		3.0 ～ 5.5

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.
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 2.7.6.11-6 人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 5）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
血流量（mL/min）		
対象者数		191
平均値 ± 標準偏差		231.5 ± 34.9
中央値		230.0
最小値 ～ 最大値		150 ～ 350
透析液流量（mL/min）		
400		36 (18.8)
450		3 (1.6)
480		3 (1.6)
500		140 (73.3)
600		6 (3.1)
650		1 (0.5)
800		1 (0.5)
1000		1 (0.5)
平均値 ± 標準偏差		488.2 ± 63.4
中央値		500.0
最小値 ～ 最大値		400 ～ 1000
透析液Ca濃度（mEq/L）		
<3.0		98 (51.3)
>=3.0		93 (48.7)

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

表 2.7.6.11-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 6）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
スクリーニング検査時の血清iPTH濃度（pg/mL）		
<300		41 (21.6)
300 - <500		92 (48.4)
500 - <700		37 (19.5)
>=700		20 (10.5)
欠測		1
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		459.9 ± 213.1
中央値		403.5
最小値 ～ 最大値		241 ～ 1650
スクリーニング検査時の血清cCa濃度（mg/dL）		
8.4 - 10.0		153 (80.5)
>10.0		37 (19.5)
欠測		1
対象者数		190
平均値 ± 標準偏差		9.47 ± 0.67
中央値		9.40
最小値 ～ 最大値		8.4 ～ 11.6
シナカルセト塩酸塩のwash outの有無		
有		101 (52.9)
無		90 (47.1)

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，cCa：補正カルシウム

表 2.7.6.11-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 7）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
併用薬（全体）		
有		190 (99.5)
無		1 (0.5)
併用薬（リン吸着剤）		
有		183 (95.8)
無		8 (4.2)
併用薬（リン吸着剤）の種類		
カルシウム含有のみ		31 (16.2)
カルシウム非含有のみ		82 (42.9)
両方併用		70 (36.6)
併用薬（カルシウム製剤）		
有		3 (1.6)
無		188 (98.4)
併用薬（活性型ビタミンD製剤）		
有		167 (87.4)
無		24 (12.6)
併用薬（活性型ビタミンD製剤）の種類		
経口剤のみ		38 (19.9)
注射剤のみ		127 (66.5)
両方併用		2 (1.0)
併用薬（リン吸着剤，カルシウム製剤，活性型ビタミンD製剤）の用法・用量変更の有無		
有		175 (91.6)
無		16 (8.4)

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 2.7.6.11-6　人口統計学的変数及びベースラインの特性（被験者背景）（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 8）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：ENR

項目		ONO-5163 n （%）
	N	191
併用療法		
有		35 (18.3)
無		156 (81.7)

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.11-7　人口統計学的変数及びベースラインの特性（有効性評価項目）（ONO-5163-[redacted]試験）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：ENR

項目	要約統計量	ONO-5163
血清iPTH濃度（pg/mL）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	472.5 ± 248.8
	中央値	406.5
	最小値 ～ 最大値	152 ～ 1910
血清cCa濃度（mg/dL）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	9.49 ± 0.66
	中央値	9.40
	最小値 ～ 最大値	8.2 ～ 11.5
血清P濃度（mg/dL）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	5.92 ± 1.32
	中央値	5.70
	最小値 ～ 最大値	3.2 ～ 10.7
cCa×P		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	56.182 ± 13.128
	中央値	54.425
	最小値 ～ 最大値	30.24 ～ 98.80
血清wPTH濃度（pg/mL）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	258.34 ± 142.14
	中央値	225.50
	最小値 ～ 最大値	73.1 ～ 1090.0
iFGF-23（pg/mL）実数		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	16693.2 ± 22280.6
	中央値	8300.0
	最小値 ～ 最大値	122 ～ 157000

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）表 11.2-2］

表 2.7.6.11-7 人口統計学的変数及びベースラインの特性（有効性評価項目）（ONO-5163-[redacted]試験）（続き）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：ENR

項目	要約統計量	ONO-5163
iFGF-23（pg/mL）対数変換値		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	8.97 ± 1.39
	中央値	9.02
	最小値 ～ 最大値	4.8 ～ 12.0
BAP（μg/L）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	19.00 ± 11.38
	中央値	15.75
	最小値 ～ 最大値	6.1 ～ 71.6
TRACP-5b（mU/dL）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	831.5 ± 432.3
	中央値	774.0
	最小値 ～ 最大値	192 ～ 2630
1α,25-ジヒドロキシビタミンD（pg/mL）		
	対象者数	190
	平均値 ± 標準偏差	10.76 ± 6.88
	中央値	8.95
	最小値 ～ 最大値	2.0 ～ 44.1

iFGF-23：intact-Fibroblast Growth Factor-23，BAP：Bone Alkaline Phosphatase，TRACP-5b：Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（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 2.7.6.11-8 に示した．

ONO-5163 の総投与量（平均値±標準偏差）は 792.6±610.3 mg（中央値：585.0 mg，範囲：15～2160 mg），投与回数（平均値±標準偏差，以下同様）は 121.3±44.3 回，曝露期間は 318.4±95.5 日であった．治験薬投与開始 362 日目（最終投与時）の ONO-5163 の投与量（平均値±標準偏差）は 5.55±4.72 mg であり，投与量の分布は，0 mg が 13.8%（22/160 名），2.5 mg が 35.6%（57/160 名），5 mg が 18.1%（29/160 名），7.5 mg が 6.9%（11/160

名），10 mg が 11.3%（18/160 名），12.5 mg が 1.9%（3/160 名），15 mg が 12.5%（20/160 名）であった.

表 2.7.6.11-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.11-8　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

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

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

2.7.6.11.3 有効性の結果

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

血清 iPTH 濃度の実測値について「60～240 pg/mL，300 pg/mL 以下」の 2 つの層別に，各時点における頻度分布を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した．血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化を表 2.7.6.11-9 に示した．

各時点の透析前の実測値のデータから，血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合は徐々に上昇し，治験薬投与開始 85 日目では 60.5%（107/177 名［両側 95%信頼区間：52.8%，67.7%］），169 日目では 73.8%（127/172 名［両側 95%信頼区間：66.6%，80.2%］），365 日目では 87.5%（140/160 名［両側 95%信頼区間：81.4%，92.2%］）であった．

表 2.7.6.11-9　血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化

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

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
実測値	1日目透析前	60 - 240	割合	12 (6.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[3.3, 10.8]
		<=300	割合	44 (23.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[17.4, 29.8]
		対象者数		190
	8日目透析前	60 - 240	割合	47 (24.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[18.8, 31.5]
		<=300	割合	75 (39.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[32.5, 46.8]
		対象者数		190
	15日目透析前	60 - 240	割合	64 (34.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[27.3, 41.3]
		<=300	割合	90 (47.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[40.5, 55.3]
		対象者数		188
	22日目透析前	60 - 240	割合	73 (39.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[32.0, 46.4]
		<=300	割合	97 (51.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[44.5, 59.2]
		対象者数		187
	29日目透析前	60 - 240	割合	86 (45.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[38.3, 52.9]
		<=300	割合	114 (60.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[53.0, 67.3]
		対象者数		189
	36日目透析前	60 - 240	割合	94 (49.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[42.4, 57.1]
		<=300	割合	128 (67.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[60.6, 74.3]
		対象者数		189

a) Clopper-Pearson法により算出した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1 改変］

表 2.7.6.11-9 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
実測値	43日目透析前	60 - 240	割合	101 (53.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[46.1, 60.7]
		<=300	割合	132 (69.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[62.8, 76.3]
		対象者数		189
	50日目透析前	60 - 240	割合	102 (55.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[47.7, 62.4]
		<=300	割合	147 (79.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[72.9, 85.0]
		対象者数		185
	57日目透析前	60 - 240	割合	107 (58.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[51.3, 66.0]
		<=300	割合	147 (80.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.3, 86.2]
		対象者数		182
	64日目透析前	60 - 240	割合	104 (57.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[50.2, 65.1]
		<=300	割合	144 (80.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.4, 85.6]
		対象者数		180
	71日目透析前	60 - 240	割合	104 (57.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[50.2, 65.1]
		<=300	割合	148 (82.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[75.8, 87.5]
		対象者数		180
	78日目透析前	60 - 240	割合	107 (60.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[53.2, 68.1]
		<=300	割合	155 (88.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.3, 92.5]
		対象者数		176

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-9 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化

（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
実測値	85日目透析前	60 - 240	割合	107 (60.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[52.8, 67.7]
		<=300	割合	156 (88.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.4, 92.5]
		対象者数		177
	99日目透析前	60 - 240	割合	109 (62.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[55.0, 69.8]
		<=300	割合	159 (91.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[86.2, 95.1]
		対象者数		174
	113日目透析前	60 - 240	割合	115 (66.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[58.5, 73.1]
		<=300	割合	160 (92.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[86.9, 95.5]
		対象者数		174
	127日目透析前	60 - 240	割合	131 (74.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[67.8, 81.1]
		<=300	割合	163 (93.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[88.3, 96.4]
		対象者数		175
	141日目透析前	60 - 240	割合	128 (73.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[65.9, 79.6]
		<=300	割合	159 (90.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[85.6, 94.7]
		対象者数		175
	155日目透析前	60 - 240	割合	127 (73.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[65.7, 79.4]
		<=300	割合	162 (93.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[88.3, 96.4]
		対象者数		174

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-9 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化

（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
実測値	169日目透析前	60 - 240	割合	127 (73.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[66.6, 80.2]
		<=300	割合	155 (90.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[84.6, 94.1]
		対象者数		172
	183日目透析前	60 - 240	割合	140 (81.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[75.3, 87.3]
		<=300	割合	158 (92.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[87.4, 95.9]
		対象者数		171
	197日目透析前	60 - 240	割合	138 (80.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.0, 86.3]
		<=300	割合	158 (92.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[87.4, 95.9]
		対象者数		171
	211日目透析前	60 - 240	割合	132 (78.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[71.1, 84.1]
		<=300	割合	153 (90.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[85.1, 94.5]
		対象者数		169
	225日目透析前	60 - 240	割合	135 (81.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.6, 86.9]
		<=300	割合	155 (93.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[88.5, 96.6]
		対象者数		166
	239日目透析前	60 - 240	割合	133 (80.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.7, 86.3]
		<=300	割合	156 (94.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[89.9, 97.5]
		対象者数		165

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-9 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化

（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
実測値	253日目透析前	60 - 240	割合	142 (86.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[80.4, 91.4]
		<=300	割合	154 (93.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[89.1, 97.0]
		対象者数		164
	267日目透析前	60 - 240	割合	139 (84.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.8, 89.4]
		<=300	割合	158 (95.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[91.5, 98.3]
		対象者数		165
	281日目透析前	60 - 240	割合	137 (84.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.5, 89.3]
		<=300	割合	154 (94.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[89.8, 97.4]
		対象者数		163
	295日目透析前	60 - 240	割合	136 (84.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.4, 89.2]
		<=300	割合	156 (96.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[92.1, 98.6]
		対象者数		162
	309日目透析前	60 - 240	割合	137 (85.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[78.6, 90.2]
		<=300	割合	152 (94.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[89.7, 97.4]
		対象者数		161
	323日目透析前	60 - 240	割合	137 (85.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[78.6, 90.2]
		<=300	割合	152 (94.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[89.7, 97.4]
		対象者数		161

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-9 血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合の経時変化（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
実測値	337日目透析前	60 - 240	割合	134 (83.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[76.5, 88.6]
		<=300	割合	150 (93.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[88.1, 96.5]
		対象者数		161
	351日目透析前	60 - 240	割合	130 (81.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.3, 87.0]
		<=300	割合	152 (95.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[90.4, 97.8]
		対象者数		160
	365日目透析前	60 - 240	割合	140 (87.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[81.4, 92.2]
		<=300	割合	152 (95.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[90.4, 97.8]
		対象者数		160

a）Clopper-Pearson法により算出した.

iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1 改変］

(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

血清 iPTH 濃度の変化率について「-30%以下，-40%以下，-50%以下」の 3 つの層別に，各時点における頻度分布を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した．血清 iPTH 濃度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を表 2.7.6.11-10 に示した．

各時点の透析前の変化率のデータから，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，治験薬投与開始 85 日目では 94.9%（168/177 名［両側 95%信頼区間：90.6%，97.6%］），169 日目では 89.5%（154/172 名［両側 95%信頼区間：84.0%，93.7%］），365 日目では 90.6%（145/160 名［両側 95%信頼区間：85.0%，94.7%］）であった．

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
変化率（%）	8日目透析前	<=-30	割合	49 (25.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[19.7, 32.6]
		<=-40	割合	24 (12.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[8.3, 18.2]
		<=-50	割合	8 (4.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[1.8, 8.1]
		対象者数		190
	15日目透析前	<=-30	割合	68 (36.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[29.3, 43.5]
		<=-40	割合	39 (20.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[15.2, 27.2]
		<=-50	割合	21 (11.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[7.0, 16.6]
		対象者数		188

a） Clopper-Pearson法により算出した.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1 改変］

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	22日目透析前	<=-30	割合	88 (47.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[39.7, 54.5]
		<=-40	割合	59 (31.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[25.0, 38.7]
		<=-50	割合	38 (20.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[14.8, 26.8]
		対象者数		187
	29日目透析前	<=-30	割合	109 (57.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[50.3, 64.8]
		<=-40	割合	83 (43.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[36.7, 51.3]
		<=-50	割合	52 (27.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[21.3, 34.5]
		対象者数		189
	36日目透析前	<=-30	割合	134 (70.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[63.9, 77.3]
		<=-40	割合	107 (56.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[49.2, 63.8]
		<=-50	割合	75 (39.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[32.7, 47.0]
		対象者数		189
	43日目透析前	<=-30	割合	148 (78.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[71.7, 84.0]
		<=-40	割合	122 (64.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[57.3, 71.4]
		<=-50	割合	93 (49.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[41.9, 56.6]
		対象者数		189

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	50日目透析前	<=-30	割合	153 (82.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[76.5, 87.9]
		<=-40	割合	129 (69.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[62.6, 76.3]
		<=-50	割合	107 (57.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[50.4, 65.0]
		対象者数		185
	57日目透析前	<=-30	割合	155 (85.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[79.2, 90.0]
		<=-40	割合	140 (76.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[70.1, 82.8]
		<=-50	割合	120 (65.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[58.6, 72.8]
		対象者数		182
	64日目透析前	<=-30	割合	157 (87.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[81.4, 91.7]
		<=-40	割合	144 (80.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.4, 85.6]
		<=-50	割合	127 (70.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[63.3, 77.1]
		対象者数		180
	71日目透析前	<=-30	割合	164 (91.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[86.0, 94.8]
		<=-40	割合	149 (82.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[76.5, 88.0]
		<=-50	割合	130 (72.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[65.1, 78.6]
		対象者数		180

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	78日目透析前	<=-30	割合	163 (92.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[87.7, 96.0]
		<=-40	割合	153 (86.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[81.0, 91.5]
		<=-50	割合	142 (80.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.1, 86.2]
		対象者数		176
	85日目透析前	<=-30	割合	168 (94.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[90.6, 97.6]
		<=-40	割合	156 (88.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.4, 92.5]
		<=-50	割合	142 (80.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.6, 85.8]
		対象者数		177
	99日目透析前	<=-30	割合	158 (90.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[85.5, 94.7]
		<=-40	割合	152 (87.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[81.5, 91.9]
		<=-50	割合	141 (81.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.4, 86.6]
		対象者数		174
	113日目透析前	<=-30	割合	161 (92.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[87.6, 96.0]
		<=-40	割合	156 (89.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[84.1, 93.8]
		<=-50	割合	147 (84.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[78.2, 89.5]
		対象者数		174

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 4）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	127日目透析前	<=-30	割合	160 (91.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[86.3, 95.1]
		<=-40	割合	152 (86.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[80.9, 91.5]
		<=-50	割合	141 (80.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.9, 86.2]
		対象者数		175
	141日目透析前	<=-30	割合	157 (89.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[84.2, 93.8]
		<=-40	割合	155 (88.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.9, 92.9]
		<=-50	割合	146 (83.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.1, 88.6]
		対象者数		175
	155日目透析前	<=-30	割合	157 (90.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[84.8, 94.2]
		<=-40	割合	151 (86.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[80.8, 91.4]
		<=-50	割合	139 (79.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.2, 85.6]
		対象者数		174
	169日目透析前	<=-30	割合	154 (89.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[84.0, 93.7]
		<=-40	割合	147 (85.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[79.3, 90.4]
		<=-50	割合	132 (76.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[69.7, 82.8]
		対象者数		172

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 5）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	183日目透析前	<=-30	割合	153 (89.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[83.9, 93.6]
		<=-40	割合	143 (83.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.2, 88.8]
		<=-50	割合	133 (77.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[70.8, 83.8]
		対象者数		171
	197日目透析前	<=-30	割合	159 (93.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[88.1, 96.3]
		<=-40	割合	149 (87.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[81.2, 91.8]
		<=-50	割合	131 (76.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[69.5, 82.7]
		対象者数		171
	211日目透析前	<=-30	割合	149 (88.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.3, 92.6]
		<=-40	割合	142 (84.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.6, 89.2]
		<=-50	割合	126 (74.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[67.3, 80.9]
		対象者数		169
	225日目透析前	<=-30	割合	148 (89.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[83.4, 93.4]
		<=-40	割合	144 (86.7)
			両側95%信頼区間[a)]	[80.6, 91.5]
		<=-50	割合	135 (81.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.6, 86.9]
		対象者数		166

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 6）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	239日目透析前	<=-30	割合	146 (88.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.6, 92.9]
		<=-40	割合	141 (85.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[79.1, 90.5]
		<=-50	割合	123 (74.5)
			両側95%信頼区間[a)]	[67.2, 81.0]
		対象者数		165
	253日目透析前	<=-30	割合	145 (88.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.5, 92.9]
		<=-40	割合	138 (84.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.6, 89.4]
		<=-50	割合	124 (75.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[68.3, 82.0]
		対象者数		164
	267日目透析前	<=-30	割合	155 (93.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[89.1, 97.1]
		<=-40	割合	149 (90.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[84.7, 94.4]
		<=-50	割合	130 (78.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[71.8, 84.8]
		対象者数		165
	281日目透析前	<=-30	割合	151 (92.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[87.5, 96.1]
		<=-40	割合	146 (89.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[83.8, 93.8]
		<=-50	割合	132 (81.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.1, 86.7]
		対象者数		163

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 7）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	295日目透析前	<=-30	割合	152 (93.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[88.9, 97.0]
		<=-40	割合	144 (88.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[83.0, 93.3]
		<=-50	割合	131 (80.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[74.0, 86.6]
		対象者数		162
	309日目透析前	<=-30	割合	147 (91.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[85.8, 95.2]
		<=-40	割合	142 (88.2)
			両側95%信頼区間[a)]	[82.2, 92.7]
		<=-50	割合	129 (80.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.1, 86.0]
		対象者数		161
	323日目透析前	<=-30	割合	148 (91.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[86.6, 95.6]
		<=-40	割合	139 (86.3)
			両側95%信頼区間[a)]	[80.0, 91.2]
		<=-50	割合	127 (78.9)
			両側95%信頼区間[a)]	[71.8, 84.9]
		対象者数		161
	337日目透析前	<=-30	割合	141 (87.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[81.5, 92.2]
		<=-40	割合	133 (82.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[75.9, 88.1]
		<=-50	割合	125 (77.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[70.4, 83.8]
		対象者数		161

a) Clopper-Pearson法により算出した.

表 2.7.6.11-10 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-[redacted] 試験）（続き 8）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：FAS

項目	時点	分類		ONO-5163 n （%）
血清iPTH濃度（pg/mL）				
変化率（%）	351日目透析前	<=-30	割合	143 (89.4)
			両側95%信頼区間[a)]	[83.5, 93.7]
		<=-40	割合	133 (83.1)
			両側95%信頼区間[a)]	[76.4, 88.6]
		<=-50	割合	128 (80.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[73.0, 85.9]
		対象者数		160
	365日目透析前	<=-30	割合	145 (90.6)
			両側95%信頼区間[a)]	[85.0, 94.7]
		<=-40	割合	134 (83.8)
			両側95%信頼区間[a)]	[77.1, 89.1]
		<=-50	割合	120 (75.0)
			両側95%信頼区間[a)]	[67.6, 81.5]
		対象者数		160

a) Clopper-Pearson法により算出した.
iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 11.4.1.1-1 改変］

（3） 血清 iPTH 濃度の経時変化

血清 iPTH 濃度について，各時点の透析前の実測値の平均値±標準偏差の経時推移図を図 2.7.6.11-2 に示した．血清 iPTH 濃度の実測値の平均値±標準偏差（対象者数）は徐々に低下し，治験薬投与開始 1 日目に 472.5±248.8 pg/mL（190 名）であったのに対して，85 日目に 162.8±157.4 pg/mL（177 名），169 日目に 160.8±114.9 pg/mL（172 名），365 日目に 157.0 ±130.5 pg/mL（160 名）であった．また，治験薬投与開始 1 日目，85 日目，169 日目及び 365 日目の血清 iPTH 濃度の実測値の中央値は，それぞれ 406.5 pg/mL，113.0 pg/mL，124.5 pg/mL 及び 135.0 pg/mL であった．血清 iPTH 濃度の変化率（平均値）は徐々に大きくなり，治験薬投与開始 85 日目では-65.25%であった．治験薬投与開始 169 日目では-60.67%，365 日目では-62.22%であった．

（4） 血清 cCa 濃度の経時変化

血清 cCa 濃度について，各時点の透析前の実測値の平均値±標準偏差の経時推移図を図 2.7.6.11-3 に示した．血清 cCa 濃度の実測値の平均値±標準偏差（対象者数）は治験薬投与

開始 1 日目の 9.49±0.66 mg/dL（190 名）から徐々に低下し，29 日目に最低値 8.45±0.67 mg/dL（189 名）を示した後，徐々に上昇し，85 日目に 8.85±0.74 mg/dL（177 名），169 日目に 9.06±0.71 mg/dL（172 名）であった．治験薬投与開始 365 日目には 8.94±0.68 mg/dL（160 名）で，ベースラインよりも低値を示した．血清 cCa 濃度の変化率（平均値）は，治験薬投与開始 29 日目に最大となり-10.86%を示した後，85 日目に-6.55%，169 日目に-4.37%，365 日目に-5.46%であった．

（5） 血清 P 濃度の経時変化

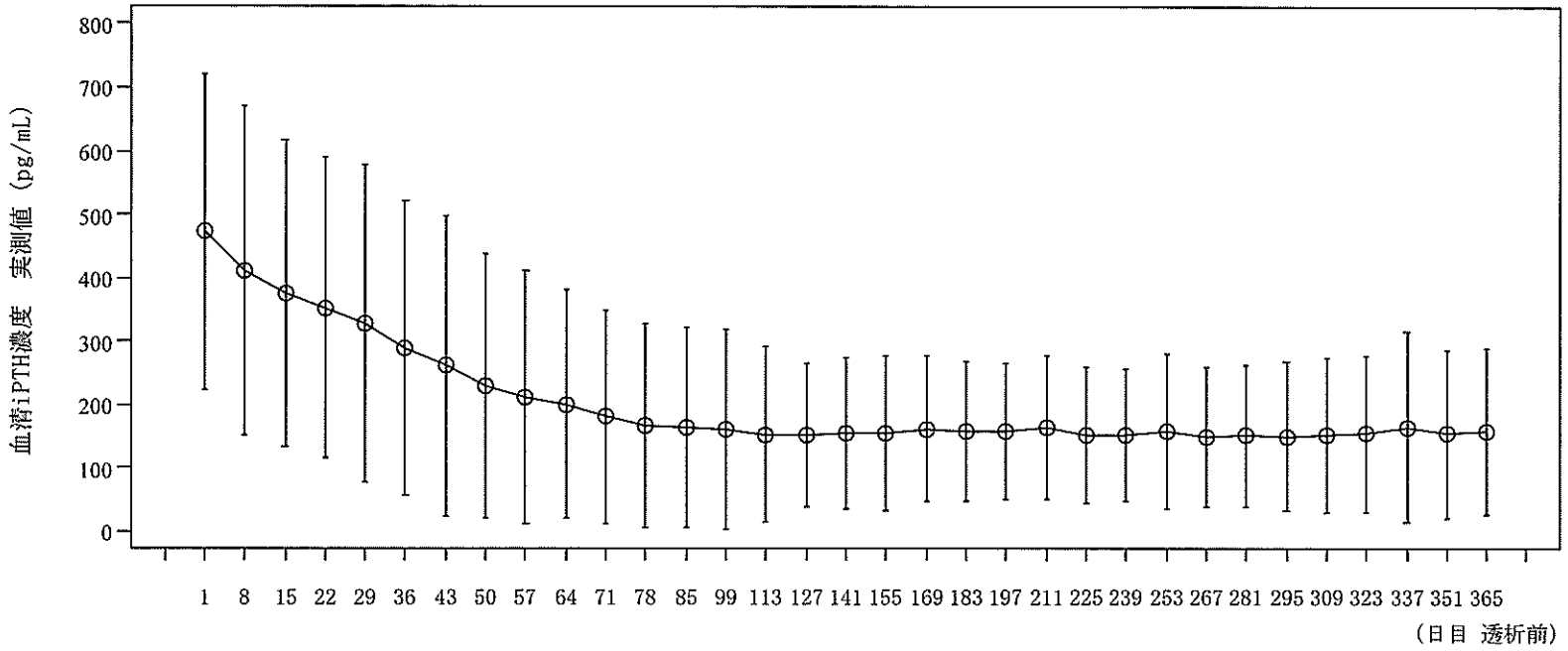
血清 P 濃度について，各時点の透析前の実測値の平均値±標準偏差の経時推移図を図 2.7.6.11-4 に示した．血清 P 濃度の実測値の平均値±標準偏差（対象者数）は治験薬投与開始 1 日目の 5.92±1.32 mg/dL（190 名）から徐々に低下し，85 日目に 5.21±1.30 mg/dL（177 名）であった．治験薬投与開始 169 日目には 5.32±1.27 mg/dL（172 名）であった．治験薬投与開始 365 日目には 5.49±1.37 mg/dL（160 名）で，ベースラインよりも低値を示した．血清 P 濃度の変化率（平均値）は，治験薬投与開始 85 日目に-9.60%，169 日目に-6.59%，365 日目に-2.88%であった．

（6） cCa×P の経時変化

cCa×P について，各時点の透析前の実測値の平均値±標準偏差の経時推移図を図 2.7.6.11-5 に示した．cCa×P の実測値の平均値±標準偏差（対象者数）は治験薬投与開始 1 日目の 56.182±13.128 mg^2/dL^2（190 名）から徐々に低下し，85 日目に 46.100±12.388 mg^2/dL^2（177 名）であった．治験薬投与開始 169 日目には 48.145±12.152 mg^2/dL^2（172 名）であった．治験薬投与開始 365 日目には 48.929±11.713 mg^2/dL^2（160 名）で，ベースラインよりも低値を示した．cCa×P の変化率（平均値）は，治験薬投与開始 85 日目に-15.33%，169 日目に-10.34%，365 日目に-8.48%であった．

図 2.7.6.11-2　有効性評価項目の経時推移（血清 iPTH 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

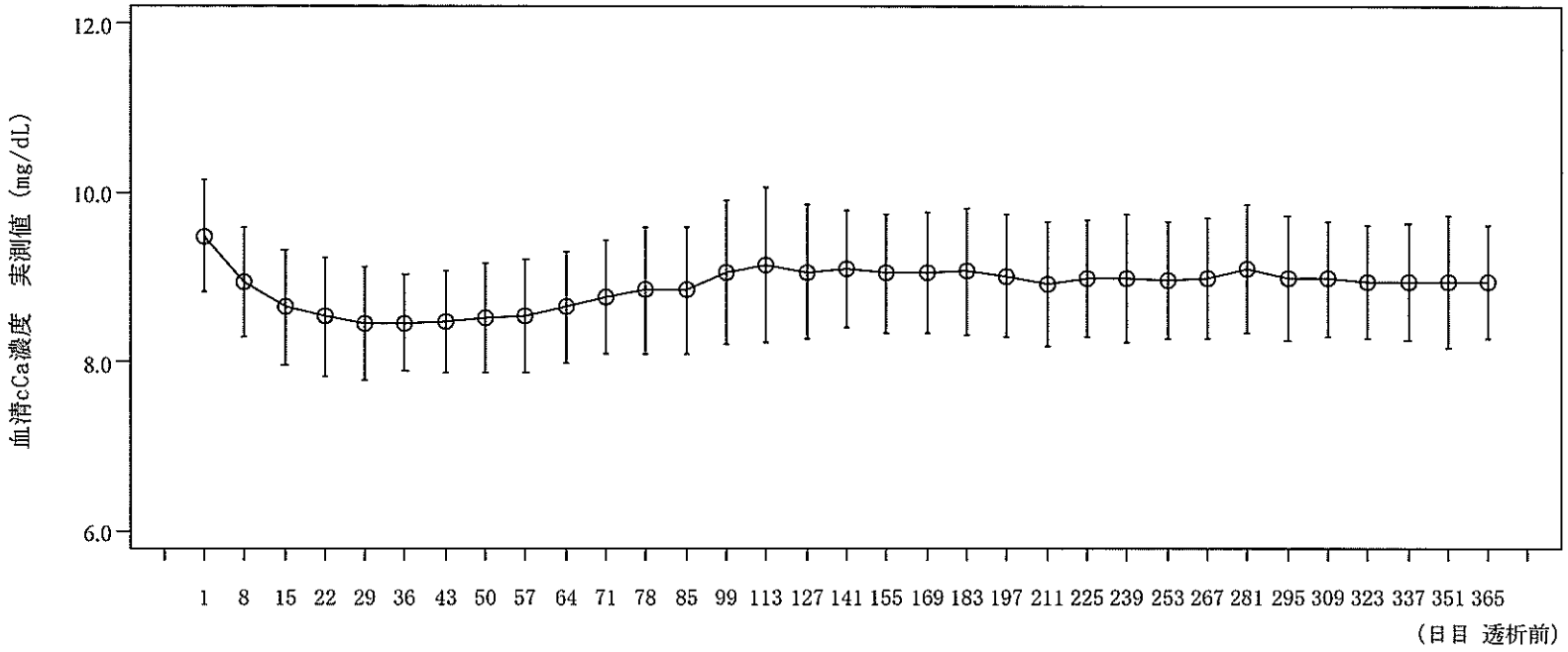
解析対象集団：FAS



iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.1-1］

図 2.7.6.11-3　有効性評価項目の経時推移（血清 cCa 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

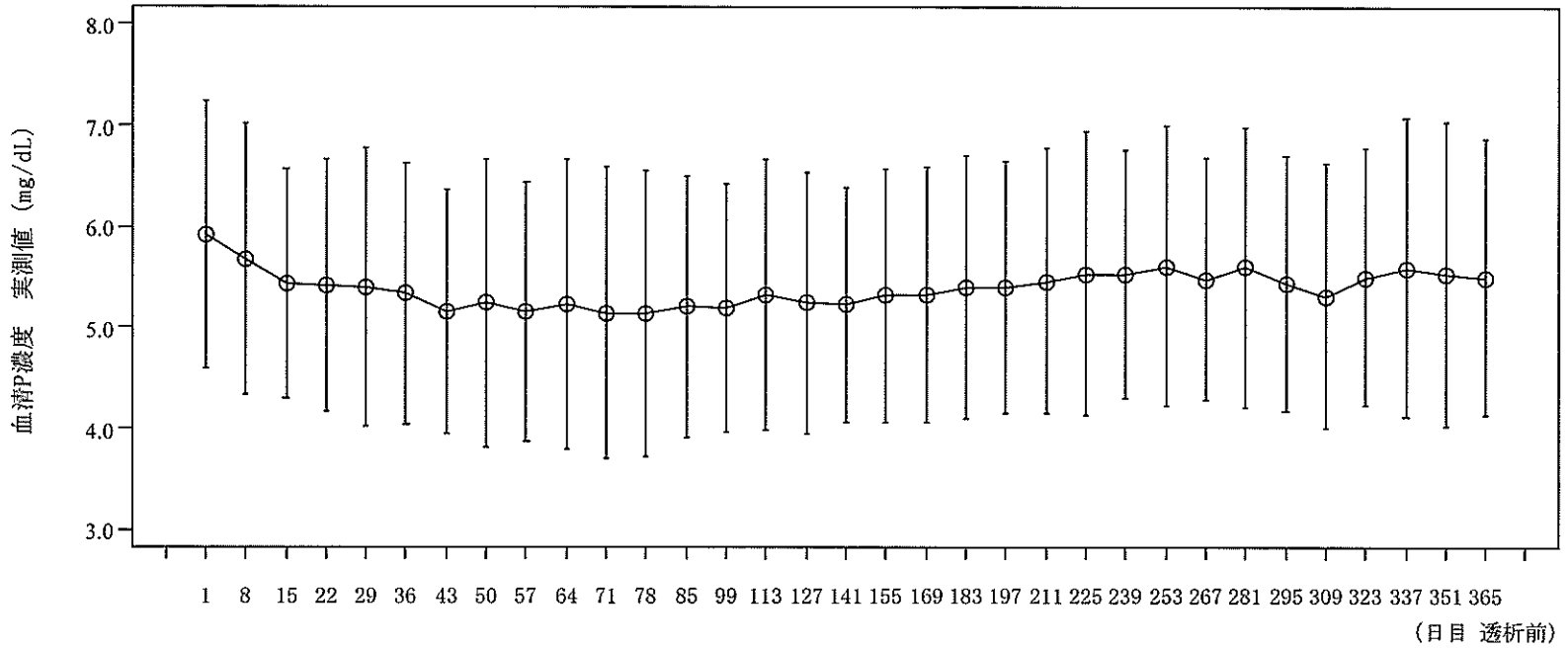
解析対象集団：FAS



cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）図 11.4.1.1-2］

図 2.7.6.11-4　有効性評価項目の経時推移（血清 P 濃度　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

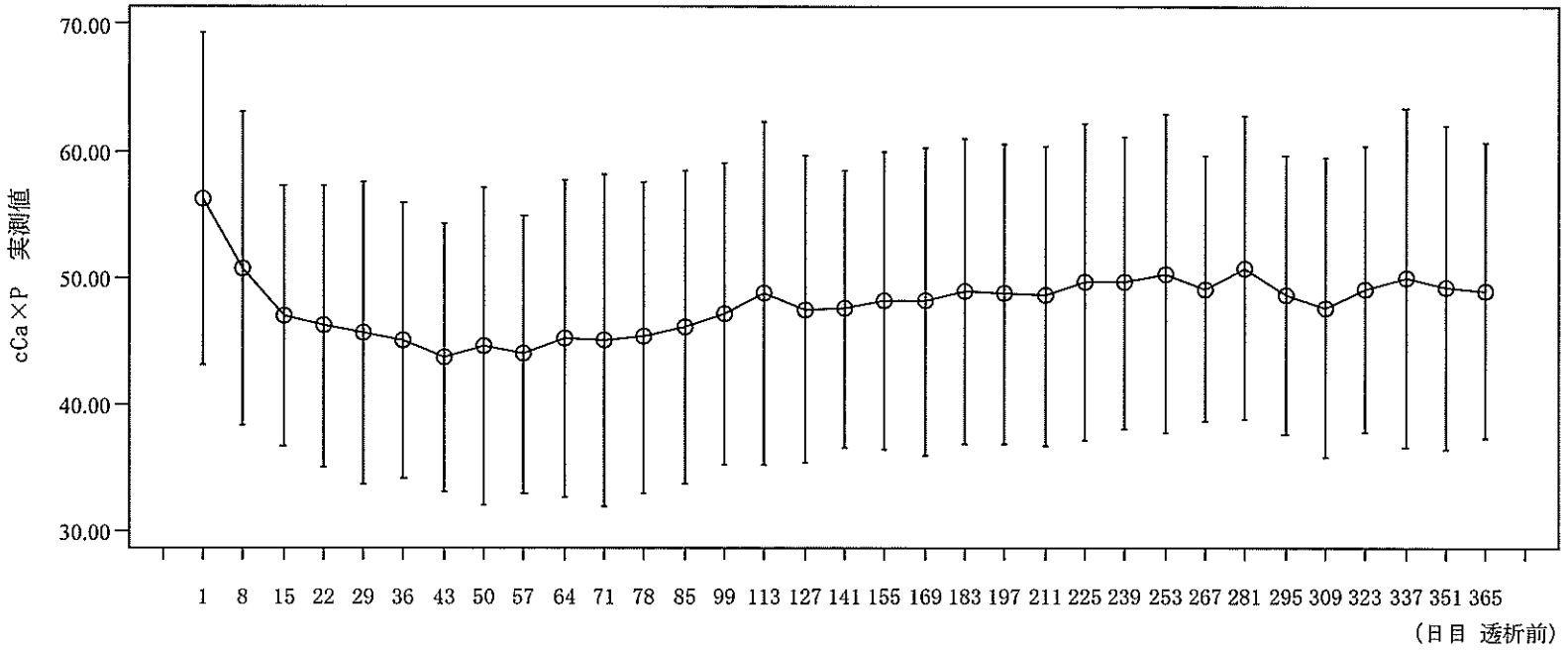
解析対象集団：FAS



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

図 2.7.6.11-5　有効性評価項目の経時推移（cCa×P　実測値）（平均値±標準偏差）（ONO-5163-[redacted]試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted]試験）図 11.4.1.1-4］

2)　探索的評価項目

血清 wPTH 濃度及び TRACP-5b の実測値及び変化率の経時推移には，ベースラインからの低下が認められ，治験薬投与開始 365 日目の実測値の平均値は，ベースラインよりも低値を示した．BAP の実測値及び変化率の経時推移には，一過性の上昇が認められたが，治験薬投与開始 365 日目の実測値の平均値はベースラインよりも低値を示した．iFGF-23（対数変換値）の実測値及び変化率の経時推移には，ベースラインから徐々に低下した後に上昇が認められたが，治験薬投与開始 365 日目の実測値の平均値は，ベースラインよりも低値を示した．

1α,25-ジヒドロキシビタミン D の実測値及び変化率の経時推移には，大きな変化は認められなかった．

2.7.6.11.4　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 2.7.6.11-11 に示した．

有害事象は 184/190 名（96.8%）に認められ，副作用は 53/190 名（27.9%）に認められた．

有害事象及び副作用の程度は，大部分の被験者で軽度であった．中等度の有害事象は 20/190 名（10.5%）に認められ，このうち中等度の副作用は 3/190 名（1.6%）であった．高度の有害事象は 13/190 名（6.8%）に認められ，このうち高度の副作用は 3/190 名（1.6%）であった．

死亡は 2/190 名（1.1%）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は 28/190 名（14.7%）に認められ，このうち重篤な副作用は 4/190 名（2.1%）であった．

投与中止の原因となった有害事象は 14/190 名（7.4%）に認められ，このうち投与中止の原因となった副作用は 6/190 名（3.2%）であった．

表 2.7.6.11-11　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

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

因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.1-1］

（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 2.7.6.11-12 に示した．

発現頻度が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎であり，109/190 名（57.4%）に発現した．次いで発現頻度の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，下痢が 34/190 名（17.9%），挫傷が 30/190 名（15.8%），補正カルシウム減少が 19/190 名（10.0%），嘔吐が 18/190 名（9.5%），創傷，血中カルシウム減少及び背部痛が各 16/190 名（8.4%），処置による低血圧が 14/190 名（7.4%），便秘，擦過傷及び接触性皮膚炎が各 12/190 名（6.3%），湿疹が 11/190 名（5.8%），回転性めまい，胃腸炎及び四肢痛が各 10/190 名（5.3%）であった．

発現率が 2%以上（4 名以上に発現）の副作用は，補正カルシウム減少が 18/190 名（9.5%）及び血中カルシウム減少が 16/190 名（8.4%）であった．

表 2.7.6.11-12　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n （%）	副作用 ONO-5163 n （%）
	N	190	190
全体		184 (96.8)	53 (27.9)
血液およびリンパ系障害		7 (3.7)	
貧血		1 (0.5)	
鉄欠乏性貧血		1 (0.5)	
リンパ節症		1 (0.5)	
腎性貧血		4 (2.1)	
心臓障害		8 (4.2)	3 (1.6)
心房細動		1 (0.5)	
うっ血性心不全		2 (1.1)	
心筋梗塞		1 (0.5)	1 (0.5)
動悸		1 (0.5)	
上室性期外収縮		1 (0.5)	1 (0.5)
心室性期外収縮		1 (0.5)	
頻脈性不整脈		1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害		13 (6.8)	
耳鳴		1 (0.5)	
回転性めまい		10 (5.3)	
頭位性回転性めまい		2 (1.1)	
眼障害		21 (11.1)	1 (0.5)
眼瞼炎		2 (1.1)	1 (0.5)
白内障		4 (2.1)	
結膜出血		5 (2.6)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-8］

表 2.7.6.11-12　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
アレルギー性結膜炎		3 (1.6)	
角膜沈着物		1 (0.5)	
眼乾燥		1 (0.5)	
眼瞼湿疹		1 (0.5)	
眼脂		1 (0.5)	
眼瞼下垂		1 (0.5)	
網膜剥離		1 (0.5)	
網膜出血		1 (0.5)	
高血圧性網膜症		1 (0.5)	
硝子体浮遊物		1 (0.5)	
強膜出血		1 (0.5)	
結膜充血		1 (0.5)	
眼そう痒症		1 (0.5)	
胃腸障害		91 (47.9)	10 (5.3)
腹部不快感		5 (2.6)	1 (0.5)
腹部膨満		1 (0.5)	
腹痛		1 (0.5)	
下腹部痛		2 (1.1)	
上腹部痛		4 (2.1)	
口唇炎		1 (0.5)	
慢性胃炎		1 (0.5)	
便秘		12 (6.3)	1 (0.5)

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n （%）	副作用 ONO-5163 n （%）
	N	190	190
齲歯		7 (3.7)	
下痢		34 (17.9)	3 (1.6)
腸憩室		1 (0.5)	
出血性腸憩室		1 (0.5)	
十二指腸炎		1 (0.5)	
消化不良		1 (0.5)	
小腸炎		1 (0.5)	
腸炎		1 (0.5)	
胃アトニー		1 (0.5)	
胃ポリープ		7 (3.7)	
胃炎		5 (2.6)	
胃食道逆流性疾患		4 (2.1)	1 (0.5)
歯肉痛		1 (0.5)	
舌炎		1 (0.5)	
痔核		8 (4.2)	
裂孔ヘルニア		1 (0.5)	
大腸穿孔		1 (0.5)	
口唇潰瘍		1 (0.5)	
悪心		9 (4.7)	1 (0.5)
急性膵炎		1 (0.5)	
口内炎		4 (2.1)	1 (0.5)
歯痛		1 (0.5)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	副作用
	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
嘔吐	18 (9.5)	2 (1.1)
口唇のひび割れ	1 (0.5)	
大腸ポリープ	4 (2.1)	
心窩部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)
痔出血	1 (0.5)	1 (0.5)
ブルンネル腺過形成	1 (0.5)	
口の感覚鈍麻	1 (0.5)	1 (0.5)
腹膜穿孔	1 (0.5)	
肛門びらん	1 (0.5)	
口腔粘膜血腫	1 (0.5)	
軟便	2 (1.1)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.9)	2 (1.1)
胸痛	5 (2.6)	
異常感	1 (0.5)	
倦怠感	3 (1.6)	1 (0.5)
発熱	2 (1.1)	
突然死	1 (0.5)	1 (0.5)
虚血性潰瘍	1 (0.5)	
穿刺部位疼痛	1 (0.5)	
血管穿刺部位そう痒感	1 (0.5)	
穿刺部位腫脹	2 (1.1)	
肝胆道系障害	2 (1.1)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	副作用
	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
胆管結石	1 (0.5)	
胆嚢ポリープ	1 (0.5)	
免疫系障害	2 (1.1)	
季節性アレルギー	1 (0.5)	
造影剤アレルギー	1 (0.5)	
感染症および寄生虫症	137 (72.1)	1 (0.5)
細菌性膣症	1 (0.5)	
気管支炎	9 (4.7)	
気管支肺炎	1 (0.5)	
慢性副鼻腔炎	1 (0.5)	
結膜炎	2 (1.1)	
膀胱炎	8 (4.2)	
感染性皮膚炎	2 (1.1)	
毛包炎	4 (2.1)	
せつ	1 (0.5)	
胃腸炎	10 (5.3)	
歯肉炎	4 (2.1)	
単純ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)
麦粒腫	4 (2.1)	
インフルエンザ	5 (2.6)	
大葉性肺炎	1 (0.5)	
リステリア菌性髄膜炎	1 (0.5)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
鼻咽頭炎		109 (57.4)	
爪真菌症		3 (1.6)	
精巣炎		1 (0.5)	
中耳炎		1 (0.5)	
歯冠周囲炎		1 (0.5)	
歯周炎		3 (1.6)	
咽頭炎		5 (2.6)	
偽膜性大腸炎		1 (0.5)	
歯髄炎		1 (0.5)	
膿皮症		1 (0.5)	
皮下組織膿瘍		1 (0.5)	
足部白癬		5 (2.6)	
尿路感染		1 (0.5)	
肛径部感染		1 (0.5)	
細菌性咽頭炎		1 (0.5)	
シャント感染		5 (2.6)	
腎嚢胞感染		1 (0.5)	
細菌性結膜炎		1 (0.5)	
ウイルス性腸炎		1 (0.5)	
化膿		1 (0.5)	
細菌性腸炎		1 (0.5)	
口腔ヘルペス		3 (1.6)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
感染性皮膚嚢腫	5 (2.6)	
傷害、中毒および処置合併症	83 (43.7)	
足関節部骨折	1 (0.5)	
節足動物刺傷	2 (1.1)	
上顎炎	1 (0.5)	
足骨折	2 (1.1)	
上腕骨骨折	1 (0.5)	
裂傷	2 (1.1)	
靭帯捻挫	2 (1.1)	
爪裂離	1 (0.5)	
引っかき傷	1 (0.5)	
シャント閉塞	3 (1.6)	
皮下血腫	2 (1.1)	
外傷性血腫	1 (0.5)	
擦過傷	12 (6.3)	
挫傷	30 (15.8)	
創傷	16 (8.4)	
熱傷	7 (3.7)	
外耳道損傷	1 (0.5)	
シャント狭窄	7 (3.7)	
舌損傷	1 (0.5)	
シャント機能不全	4 (2.1)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 7）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
処置による低血圧	14 (7.4)	
歯牙破折	1 (0.5)	
処置後炎症	1 (0.5)	
シャント血流過剰	1 (0.5)	
熱中症	1 (0.5)	
爪損傷	1 (0.5)	
血液透析合併症	1 (0.5)	
眼挫傷	1 (0.5)	
臨床検査	41 (21.6)	36 (18.9)
血中カルシウム減少	16 (8.4)	16 (8.4)
血中カルシウム増加	1 (0.5)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.1)	
血中カリウム増加	1 (0.5)	
血圧低下	2 (1.1)	
心電図ＳＴ部分下降	1 (0.5)	1 (0.5)
尿量減少	2 (1.1)	2 (1.1)
補正カルシウム減少	19 (10.0)	18 (9.5)
代謝および栄養障害	12 (6.3)	2 (1.1)
脱水	1 (0.5)	
糖尿病	1 (0.5)	
高カルシウム血症	1 (0.5)	
高リン酸塩血症	4 (2.1)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 8）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n （%）	副作用 ONO-5163 n （%）
	N	190	190
低カルシウム血症		2 (1.1)	2 (1.1)
低血糖症		1 (0.5)	
栄養障害		1 (0.5)	
食欲減退		2 (1.1)	
筋骨格系および結合組織障害		59 (31.1)	2 (1.1)
関節痛		7 (3.7)	
関節炎		3 (1.6)	
背部痛		16 (8.4)	
滑液包炎		1 (0.5)	
肋軟骨炎		1 (0.5)	
筋膜炎		2 (1.1)	
側腹部痛		1 (0.5)	
腰部脊柱管狭窄症		2 (1.1)	
筋痙縮		4 (2.1)	1 (0.5)
筋力低下		1 (0.5)	
筋骨格痛		6 (3.2)	
筋肉痛		3 (1.6)	
頚部痛		6 (3.2)	
変形性関節症		3 (1.6)	
四肢痛		10 (5.3)	
関節周囲炎		3 (1.6)	
側弯症		1 (0.5)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 9）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n （%）	副作用 ONO-5163 n （%）
	N	190	190
変形性脊椎症		3 (1.6)	
腱鞘炎		2 (1.1)	
下肢腫瘤		1 (0.5)	
筋骨格硬直		1 (0.5)	
狭窄性腱鞘炎		1 (0.5)	
脊椎すべり症		1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		8 (4.2)	
カルチノイド腫瘍		1 (0.5)	
ケラトアカントーマ		1 (0.5)	
肺腺癌		1 (0.5)	
脂漏性角化症		1 (0.5)	
骨の良性新生物		1 (0.5)	
胃新生物		1 (0.5)	
肝細胞癌		2 (1.1)	
神経系障害		35 (18.4)	5 (2.6)
脳幹出血		1 (0.5)	
手根管症候群		4 (2.1)	1 (0.5)
アルツハイマー型認知症		1 (0.5)	
浮動性めまい		2 (1.1)	
味覚異常		3 (1.6)	2 (1.1)
ジスキネジア		2 (1.1)	1 (0.5)
頭痛		5 (2.6)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 10）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

	有害事象	副作用
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	190	190
感覚鈍麻	5 (2.6)	
意識消失	3 (1.6)	
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	
視神経炎	1 (0.5)	1 (0.5)
傾眠	2 (1.1)	
失神	1 (0.5)	
緊張性頭痛	2 (1.1)	
ラクナ梗塞	1 (0.5)	
下肢静止不能症候群	2 (1.1)	
橋本脳症	1 (0.5)	
精神障害	6 (3.2)	
うつ病	1 (0.5)	
不眠症	4 (2.1)	
神経症	1 (0.5)	
夢遊症	1 (0.5)	
腎および尿路障害	2 (1.1)	
尿路結石	1 (0.5)	
水腎症	1 (0.5)	
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	
卵巣嚢胞	1 (0.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (12.1)	1 (0.5)
慢性気管支炎	1 (0.5)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 11）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
咳嗽		2 (1.1)	
呼吸困難		1 (0.5)	
鼻出血		4 (2.1)	1 (0.5)
気胸		1 (0.5)	
湿性咳嗽		1 (0.5)	
肺うっ血		1 (0.5)	
鼻漏		2 (1.1)	
上気道の炎症		6 (3.2)	
縦隔出血		1 (0.5)	
口腔咽頭不快感		1 (0.5)	
口腔咽頭痛		2 (1.1)	
皮膚および皮下組織障害		52 (27.4)	1 (0.5)
水疱		1 (0.5)	
皮膚嚢腫		1 (0.5)	
アレルギー性皮膚炎		1 (0.5)	
接触性皮膚炎		12 (6.3)	
皮膚乾燥		3 (1.6)	
湿疹		11 (5.8)	
貨幣状湿疹		1 (0.5)	
紅斑		2 (1.1)	
皮下出血		2 (1.1)	
嵌入爪		2 (1.1)	

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

表 2.7.6.11-12 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 12）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
ケロイド瘢痕		1 (0.5)	
そう痒症		8 (4.2)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎		1 (0.5)	
皮膚剥脱		9 (4.7)	
皮膚潰瘍		1 (0.5)	
蕁麻疹		1 (0.5)	
乾皮症		1 (0.5)	
皮脂欠乏症		1 (0.5)	
血管障害		19 (10.0)	1 (0.5)
大動脈解離		1 (0.5)	1 (0.5)
血腫		1 (0.5)	
高血圧		7 (3.7)	
起立性低血圧		2 (1.1)	
末梢冷感		1 (0.5)	
血管痛		2 (1.1)	
動脈瘤破裂		1 (0.5)	
内出血		4 (2.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.1-8］

b） 特定の有害事象及び副作用

特定の有害事象及び副作用として注目した，既存の Ca 受容体（CaSR）作動薬で認められる事象（上部消化管障害，下部消化管障害，症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象），並びに過敏症及び 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 2.7.6.11-13 に示した．

上部消化管障害に関する有害事象及び副作用はそれぞれ 56/190 名（29.5%）及び 5/190 名（2.6%）に，下部消化管障害に関する有害事象及び副作用はそれぞれ 70/190 名（36.8%）及び 6/190 名（3.2%）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及び副作用はそれぞれ 53/190 名（27.9%）及び 37/190 名（19.5%）に認められた．過敏症に分類された有害事象及び副作用はそれぞれ 54/190 名（28.4%）及び 2/190 名（1.1%）に，infusion reaction に分類された有害事象及び副作用はそれぞれ 50/190 名（26.3%）及び 2/190 名（1.1%）に認められた．

特定の有害事象として注目した事象のうち，重篤と判断された有害事象は，上部消化管障害に関する有害事象では胃食道逆流性疾患及び腹膜穿孔，下部消化管障害に関する有害事象では出血性腸憩室，痔核，大腸穿孔及び腹膜穿孔，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ではうっ血性心不全，infusion reaction に分類された有害事象では突然死が，各 1/190 名（0.5%）に認められた．このうち，腹膜穿孔，出血性腸憩室，痔核，大腸穿孔及びうっ血性心不全と治験薬との因果関係は否定され，重篤な副作用と判断された事象は，胃食道逆流性疾患及び突然死であった．胃食道逆流性疾患は，程度は中等度であり，治験薬の投与中止後，処置により転帰は軽快であった．突然死は，程度は高度であり，はっきりとした死因を特定することができなかったことから，因果関係は否定できないと報告された．重篤な副作用と判断された胃食道逆流性疾患及び突然死の詳細は，2.7.6.11.4 2）（4）項に示した．

特定の有害事象として注目した事象のうち，投与中止の原因となった有害事象は，上部消化管障害に関する有害事象では胃食道逆流性疾患，下部消化管障害に関する有害事象では大腸穿孔，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では低カルシウム血症，infusion reaction に分類された有害事象では突然死が，各 1/190 名（0.5%）に認められた．低カルシウム血症は副作用と判断されたが，治療薬の投与により回復した．

表 2.7.6.11-13　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
上部消化管障害		56 (29.5)	5 (2.6)
腹部不快感		5 (2.6)	1 (0.5)
腹部膨満		1 (0.5)	
腹痛		1 (0.5)	
上腹部痛		4 (2.1)	
慢性胃炎		1 (0.5)	
十二指腸炎		1 (0.5)	
消化不良		1 (0.5)	
胃アトニー		1 (0.5)	
胃ポリープ		7 (3.7)	
胃炎		5 (2.6)	
胃食道逆流性疾患		4 (2.1)	1 (0.5)
胃腸炎		10 (5.3)	
裂孔ヘルニア		1 (0.5)	
悪心		9 (4.7)	1 (0.5)
嘔吐		18 (9.5)	2 (1.1)
心窩部不快感		1 (0.5)	1 (0.5)
ブルンネル腺過形成		1 (0.5)	
食欲減退		2 (1.1)	
腹膜穿孔		1 (0.5)	
下部消化管障害		70 (36.8)	6 (3.2)
腹部不快感		5 (2.6)	1 (0.5)
腹部膨満		1 (0.5)	
腹痛		1 (0.5)	
下腹部痛		2 (1.1)	
便秘		12 (6.3)	1 (0.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-2］

表 2.7.6.11-13 特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
下痢		34 (17.9)	3 (1.6)
腸憩室		1 (0.5)	
出血性腸憩室		1 (0.5)	
消化不良		1 (0.5)	
小腸炎		1 (0.5)	
腸炎		1 (0.5)	
胃腸炎		10 (5.3)	
痔核		8 (4.2)	
大腸穿孔		1 (0.5)	
偽膜性大腸炎		1 (0.5)	
大腸ポリープ		4 (2.1)	
痔出血		1 (0.5)	1 (0.5)
ウイルス性腸炎		1 (0.5)	
腹膜穿孔		1 (0.5)	
細菌性腸炎		1 (0.5)	
肛門びらん		1 (0.5)	
軟便		2 (1.1)	1 (0.5)
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象		53 (27.9)	37 (19.5)
血中カルシウム減少		16 (8.4)	16 (8.4)
血圧低下		2 (1.1)	
うっ血性心不全		2 (1.1)	
異常感		1 (0.5)	
感覚鈍麻		5 (2.6)	
低カルシウム血症		2 (1.1)	2 (1.1)
意識消失		3 (1.6)	
筋痙縮		4 (2.1)	1 (0.5)

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 2.7.6.11-13　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
筋骨格硬直		1 (0.5)	
口の感覚鈍麻		1 (0.5)	1 (0.5)
補正カルシウム減少		19 (10.0)	18 (9.5)
過敏症		54 (28.4)	2 (1.1)
水疱		1 (0.5)	
結膜炎		2 (1.1)	
アレルギー性結膜炎		3 (1.6)	
アレルギー性皮膚炎		1 (0.5)	
接触性皮膚炎		12 (6.3)	
感染性皮膚炎		2 (1.1)	
湿疹		11 (5.8)	
貨幣状湿疹		1 (0.5)	
紅斑		2 (1.1)	
そう痒症		8 (4.2)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
皮膚剥脱		9 (4.7)	
口内炎		4 (2.1)	1 (0.5)
蕁麻疹		1 (0.5)	
季節性アレルギー		1 (0.5)	
造影剤アレルギー		1 (0.5)	
infusion reaction		50 (26.3)	2 (1.1)
関節痛		7 (3.7)	
血圧低下		2 (1.1)	
呼吸困難		1 (0.5)	
貨幣状湿疹		1 (0.5)	
高血圧		7 (3.7)	

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 2.7.6.11-13　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目		有害事象	副作用
		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
意識消失		3 (1.6)	
筋肉痛		3 (1.6)	
そう痒症		8 (4.2)	
肺うっ血		1 (0.5)	
発熱		2 (1.1)	
発疹		5 (2.6)	1 (0.5)
突然死		1 (0.5)	1 (0.5)
失神		1 (0.5)	
蕁麻疹		1 (0.5)	
処置による低血圧		14 (7.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.2.3-2］

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，大部分の被験者で軽度であった．中等度の有害事象は 20/190 名（10.5%）に認められた．中等度の副作用は 3/190 名（1.6%）で，その内訳は，胃食道逆流性疾患，悪心，嘔吐及び補正カルシウム減少が各 1/190 名（0.5%）であった（ただし，このうち悪心及び嘔吐は同一被験者に発現）．高度の有害事象は 13/190 名（6.8%）に認められ，その内訳は，肝細胞癌が 2/190 名（1.1%），心筋梗塞，網膜剥離，出血性腸憩室，大腸穿孔，急性膵炎，突然死，胆管結石，リステリア菌性髄膜炎，上腕骨骨折，シャント閉塞，脳幹出血，橋本脳症，大動脈解離及び動脈瘤破裂が各 1/190 名（0.5%）であった（ただし，このうち網膜剥離及び急性膵炎，出血性腸憩室及び上腕骨骨折，リステリア菌性髄膜炎及び橋本脳症はそれぞれ同一被験者に発現）．高度の副作用は 3/190 名（1.6%）に認められ，その内訳は，心筋梗塞，突然死及び大動脈解離が各 1/190 名（0.5%）であった．

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

死亡例の一覧表を表 2.7.6.11-14 に示した．

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した被験者は 2 名（1.1%：突然死及び脳幹出血が各 1 名）であり，このうち突然死は副作用と判断され，脳幹出血と治験薬との因果関係は否定された．

突然死により死亡した被験者（被験者識別コード：434005）は，治験薬投与の 3 日後に「会話がしづらい」との状態で救急搬送中に容態が急変し，搬送先で死亡が確認された被験者であった．治験責任医師は，「当院での過去の CT を確認すると動脈硬化が非常に強いことから，何らかの血管イベントの可能性が考えられるが，あくまでも可能性の 1 つであり断定はできない．様々な情報収集を試みたものの，これ以上の情報収集は不可能であり，はっきりとした死因を特定することは困難である．死因が不明である以上，治験薬との因果関係を判断することは困難であり，因果関係は否定できない．」と報告した．

脳幹出血により死亡した被験者（被験者識別コード：430004）は，治験薬投与の 3 日後に意識障害にて倒れ，救急搬送先で CT にて脳幹出血を認めた被験者であり，救命困難な状態で，翌日に死亡が確認された．治験責任医師は，「被験者にはストレスによる急激な高血圧の上昇に加え，長年にわたる血液透析，抗血小板薬の服薬の背景があり，これらの背景が本事象を引き起こした主たる要因であると考えられ，治験薬との因果関係は否定できると判断した．」と報告した．

副作用と判断された突然死を発現した被験者の詳細を 2.7.6.11.4 2) (4) 項に示した．

表 2.7.6.11-14　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

表 2.7.6.11-14　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

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

表 2.7.6.11-14　死亡例の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.11-15 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.11-16 に示した．

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，重篤な有害事象（死亡を含む）は 28/190 名（14.7%）に 33 件認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，シャント閉塞及び肝細胞癌が各 2/190 名（1.1%）であった．重篤な副作用は 4/190 名（2.1%）に認められ，その内訳は，心筋梗塞，胃食道逆流性疾患，突然死及び大動脈解離が各 1/190 名（0.5%）であった．

その他に，治験薬最終投与翌透析日以降に重篤と判断された有害事象が 1 名に 1 件認められた．この 1 名（被験者識別コード：434004）は，治験薬投与中に重篤な有害事象「肝細胞癌」（治験薬との因果関係は否定された）を発現した被験者であるが，治験薬投与中に発現し，非重篤な有害事象として集計された「腸憩室」（治験薬との因果関係は否定された）が原因で，治験薬最終投与翌透析日以降（治験薬最終投与の 18 日後）に下血を発現し，入院を要したため，重篤と判断された．腸憩室は，重篤度に変更があったものの，治験薬との因果関係はないとの判断に変更はなかった．

表 2.7.6.11-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-1］

表 2.7.6.11-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

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

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

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

表 2.7.6.11-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5163-[redacted] 試験）

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

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

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

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

表 2.7.6.11-16 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 4）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 5）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 7）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 8）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 9）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 10）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 11）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 12）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 13）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 14）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 15）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 16）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 17）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 18）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 19）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 20）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 21）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 22）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted]試験）（続き 23）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 24）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 25）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-16　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 26）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

(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 2.7.6.11-17 に，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.6.11-18 に示した．

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

表 2.7.6.11-17　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

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

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-2］

表 2.7.6.11-17　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

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

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-2］

表 2.7.6.11-18　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

表 2.7.6.11-18　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-18　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-18　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

表 2.7.6.11-18　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）

（治験薬投与開始 365 日目の評価時）

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

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

*2:事象名：MedDRA/J ver18.0

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

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

b） 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 2.7.6.11-19 に示した.

休薬・減量の原因となった有害事象は，28/190 名（14.7%）に認められた．このうち休薬・減量の原因となった副作用は 19/190 名（10.0%）であった．2 名以上に認められた休薬・減量の原因となった副作用は，補正カルシウム減少が 11/190 名（5.8%），血中カルシウム減少が 4/190 名（2.1%），嘔吐が 2/190 名（1.1%）であった.

表 2.7.6.11-19 休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

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

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
全体		28 (14.7)	19 (10.0)
耳および迷路障害		1 (0.5)	
頭位性回転性めまい		1 (0.5)	
胃腸障害		5 (2.6)	3 (1.6)
悪心		2 (1.1)	1 (0.5)
急性膵炎		1 (0.5)	
嘔吐		2 (1.1)	2 (1.1)
口の感覚鈍麻		1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.5)	1 (0.5)
倦怠感		1 (0.5)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症		2 (1.1)	
大葉性肺炎		1 (0.5)	
尿路感染		1 (0.5)	
臨床検査		15 (7.9)	15 (7.9)
血中カルシウム減少		4 (2.1)	4 (2.1)
補正カルシウム減少		11 (5.8)	11 (5.8)
代謝および栄養障害		1 (0.5)	
食欲減退		1 (0.5)	
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.5)	
筋力低下		1 (0.5)	
神経系障害		2 (1.1)	

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-3］

表 2.7.6.11-19 休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

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

		有害事象	副作用
SOC		ONO-5163	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	190	190
味覚異常		1 (0.5)	
ラクナ梗塞		1 (0.5)	
腎および尿路障害		1 (0.5)	
水腎症		1 (0.5)	
皮膚および皮下組織障害		1 (0.5)	1 (0.5)
発疹		1 (0.5)	1 (0.5)
血管障害		1 (0.5)	
動脈瘤破裂		1 (0.5)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，「明らかに関連あり」の4段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合，若しくは因果関係が不明と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 12.3.1-3］

（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

重篤な副作用（死亡を含む）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：403002（重篤な有害事象名：胃食道逆流性疾患）

人種	日本人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴／合併症	既往歴はなかった． 合併症：腰痛症，慢性胆嚢炎，胆石症，糖尿病，糖尿病性網膜症，血液透析合併症，高カリウム血症，高リン血症，高尿酸血症，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，閉塞性動脈硬化症，糖尿病性腎症（ESRD の主因）．
併用薬	チクロピジン塩酸塩，アルファカルシドール，ポリスチレンスルホン酸カルシウム，沈降炭酸カルシウム，クエン酸第二鉄水和物，インスリンヒト，アメジニウムメチル硫酸塩，ダルベポエチンアルファ，塩化ナトリウム／L-乳酸ナトリウム／ブドウ糖，チアミン塩化物塩酸塩／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン，オメプラゾールナトリウム水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アルギン酸ナトリウム，リドカイン，ジメチコン，トロンビン，塩化ナトリウム，酸素，赤血球

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

重篤な有害事象名	胃食道逆流性疾患
発現日	20[redacted]年2月13日 （直近治験薬投与日：20[redacted]年2月11日，投与量：10 mg）
転帰	軽快
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年12月15日 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11月7日，同意取得. 20[redacted]年11月12日，レグパラ25 mgを休薬. 20[redacted]年12月15日，治験薬投与開始. 20[redacted]年1月12日，治験薬を10 mgに増量. 20[redacted]年2月2日，RBC 415×10⁴/μL，Hb 12.9 g/dL，Ht 39.8%. 20[redacted]年2月12日，寝ている間に鼻出血が認められた. 20[redacted]年2月13日，午前3時，嘔気のため覚醒し，鼻出血に気付いた．収縮期血圧80 mmHg．午前9時頃，嘔吐（黒色）した．黒色便4～5回あり，その後血液透析のため来院した．来院時，収縮期血圧81 mmHgと低値継続し，補液施行するも血圧改善せず．嘔吐（黒色），黒色便から消化管出血が疑われ，血圧も低値であるため精査・加療目的で入院となった．血液透析は施行せず，赤血球濃厚液2単位を輸血．RBC 325×10⁴/μL，Hb 10.0 g/dL，Ht 31.2%. 20[redacted]年2月14日，血液透析施行．赤血球濃厚液2単位を輸血．収縮期血圧88 mmHg．出血の原因検索と止血目的でGIFを施行．鼻出血の有無は不明．活動性の出血病変なし．逆流性食道炎があり，そこから出血したものと考えられ，アルロイドG，ネキシウムカプセルの内服を開始．食事再開に伴い，内服薬すべて再開．RBC 300×10⁴/μL，Hb 9.4 g/dL，Ht 27.7%．有害事象発現のため，治験薬の休薬が必要と判断（～18日）. 20[redacted]年2月16日，血液透析施行．赤血球濃厚液2単位を輸血．収縮期血圧130 mmHg．RBC 288×10⁴/μL，Hb 8.8 g/dL，Ht 26.5%. 20[redacted]年2月17日，黒色便が続くため便潜血検査を実施．結果は陽性. 20[redacted]年2月18日，血液透析施行．便潜血検査2回目の結果は陰性. RBC 323×10⁴/μL，Hb 9.7 g/dL，Ht 30.0%. 20[redacted]年2月19日，心エコー検査を実施したが，前回（20[redacted]年1月29日）の検査結果と比較して大きな変化は認めなかった．治験中止（有害事象発現のため，治験の継続が困難と判断）. 20[redacted]年2月20日，黒色便継続しているが，リオナ内服中であるため外来にてCF実施を検討することとした．Hb 10.2 g/dLで安定したため，血液透析施行後に退院となった．RBC 332×10⁴/μL，Hb 10.2 g/dL，Ht 31.0%.
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：414003（重篤な有害事象名：心筋梗塞）

人種	日本人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	既往歴：十二指腸潰瘍，胃潰瘍，一過性脳虚血発作 合併症：不整脈，前立腺肥大症，心臓弁膜症，脳梗塞後遺症，脳梗塞，両結膜炎，結腸憩室，胃底腺ポリープ，逆流性食道炎，脂肪肝，高リン血症，高血圧症，高尿酸血症，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，左上肢内シャント狭窄，腎硬化症（ESRDの主因）.
併用薬	マキサカルシトール，セベラマー塩酸塩，炭酸ランタン水和物，カンデサルタン シレキセチル，アスピリン，ランソプラゾール，アロプリノール，シルニジピン，エポエチン ベータ（遺伝子組換え），含糖酸化鉄，エプラジノン塩酸塩，サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩，消毒薬（詳細不明），ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩，リドカイン，レボフロキサシン水和物，生理食塩水，造影剤（詳細不明），麻酔

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
＊＊＊　：「3年後」を意味する
＊＊＊＊　：「4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

	薬（詳細不明），血液，ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え），クロピドグレル硫酸塩，ビソプロロールフマル酸塩，アムロジピンベシル酸塩，パンテチン，スボレキサント，ラメルテオン，ニコランジル，アミオダロン塩酸塩，クラブラン酸カリウム／アモキシシリン水和物
重篤な有害事象名	心筋梗塞
発現日	20[*]年 8 月 23 日 （直近治験薬投与日：20[*]年 8 月 21 日，投与量：15 mg）
転帰	回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[*]年 12 月 15 日 治験薬の最終投与日：20[*]年 8 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[*]年 11 月 10 日，同意取得. 20[*]年 12 月 15 日，治験薬投与開始. 20[*]年 8 月 23 日，スポーツ観戦時，胸部違和感を自覚，意識レベル低下あり．心肺停止となったため速やかに心肺蘇生法（CPR）施行開始．救急隊到着時に心室細動を認めたため自動体外式除細動器（AED）を 2 回施行．自己心拍再開後，他院に緊急搬送され，同日入院となった．搬入時の心電図では洞調律なるも，右脚ブロック，V4-6 で ST 低下，心臓超音波検査（UCG）にて後下壁の壁運動低下が認められたため，急性冠症候群（ACS）による心室細動と判断し同日緊急カテーテル施行. 冠動脈造影検査にて#1 に 90%の造影不良な病変あり．左冠動脈には 75～90%の狭窄を認めるものの，明らかな責任病変はないため，#1 を責任病変と判断し，同部位に薬剤溶出ステントを 2 本留置. 20[*]年 8 月 24 日，診療情報提供書及び治験参加レターを他院に FAX. 有害事象発現のため，治験薬の休薬が必要と判断（～28 日）. 20[*]年 8 月 28 日，会話ができるまでに意識レベルは回復．入院加療を継続．入院直後より胸部 X-P にて心拡大を認めたため，ドライウェイト（DW）を漸減. 20[*]年 8 月 31 日，治験中止（有害事象発現のため，治験の継続が困難と判断）. 20[*]年 9 月 2 日，絶食により内服薬中止していたが，高リン血症傾向を認めたため，レナジェルのみ投与開始. 20[*]年 9 月 9 日，胸部 X-P で右側胸水残存を認めたため，DW を漸減継続．入院中，最大 8 連の多形性の非持続性心室頻拍症を認め，アミオダロン 100 mg 内服開始．心臓マッサージのためか縦隔内に出血があり，Hb 7.4 g/dL まで低下したため輸血施行．その後，ヘパリン中止（バイアスピリン，プラビックスは投与継続）にて貧血の進行なし. 20[*]年 9 月 17 日，もともと後下壁の壁運動は低下しており，進行性心筋虚血による心室細動とは一元的に考えにくいとの循環器科医師の判断にて，植え込み型除細動器（ICD）植え込み施行. 20[*]年 9 月 19 日，術後経過良好にて他院を退院. 20[*]年 9 月 21 日，実施医療機関にて維持透析再開.
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：434005（重篤な有害事象名：突然死）

人種	日本人
性別	男性
年齢	6[*]歳
既往歴／合併症	既往歴はなかった. 合併症：腰痛症，右中大脳動脈狭窄，脳梗塞後遺症，慢性胃炎，便秘症，透析困難症，高脂血症，高リン血症，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，閉塞性動脈硬化症，皮膚掻痒症，腎性高血圧症，慢性鼻炎，右椎骨動脈閉塞，肩部皮下異物刺入，慢性糸球体腎炎（ESRD の主因）.
併用薬	炭酸ランタン水和物，マキサカルシトール，クエン酸第二鉄水和物，レバミピド，メキシレチン塩酸塩，アロチノロール塩酸塩，バルサルタン，アムロジピンベシル酸塩，ドキサゾシンメシル酸塩，イコサペント酸エチル，ワルファリンカリウム，クロピドグレル硫酸塩，エソメプラ

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

	ゾールマグネシウム水和物，リドカイン，エポエチン カッパ（遺伝子組換え）［エポエチンアルファ後続1］，ロキソプロフェンナトリウム水和物，サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩，レボフロキサシン水和物，イブプロフェン，エプラジノン塩酸塩，リドカイン／アドレナリン酒石酸水素塩，パラホルムアルデヒド／ジブカイン塩酸塩，イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩，含糖酸化鉄，L-カルボシステイン，サリチル酸メチル／dl-カンフル／l-メントール／トコフェロール酢酸エステル／グリチルレチン酸，フェルビナク，酸素，レボフロキサシン水和物，アンブロキソール塩酸塩，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，デカリニウム塩化物，柴胡桂枝湯，インフルエンザHAワクチン，ナファゾリン硝酸塩，ダントロレンナトリウム水和物，芍薬甘草湯，エチレフリン塩酸塩，L-ロイシン／L-イソロイシン／L-バリン／L-リシン酢酸塩／L-トレオニン／L-トリプトファン／L-メチオニン／L-システイン／L-フェニルアラニン／L-チロシン／L-アルギニン／L-ヒスチジン／L-アラニン／L-プロリン／L-セリン／L-アスパラギン酸／L-グルタミン酸，セフトリアキソンナトリウム水和物，メトクロプラミド，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物
重篤な有害事象名	突然死
発現日	20[redacted]年1月25日 （直近治験薬投与日：20[redacted]**年1月22日，投与量：10 mg）
転帰	死亡
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]*年2月2日 治験薬の最終投与日：20[redacted]**年1月22日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年11月10日，ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）363. 20[redacted]*年1月5日，同意取得. 20[redacted]*年2月2日，治験薬投与開始. 20[redacted]*年2月9日，心胸郭比（CTR）52.1%. 20[redacted]*年8月31日，CTR 59.6%. 20[redacted]*年9月14日，CTR 53.7%. 20[redacted]*年9月30日，hANP 195.1. 20[redacted]*年11月25日，hANP 200.2. 20[redacted]年12月18日～20[redacted]**年1月18日，下肢のつれ，シャント肢痛などの出現あり．透析中の血圧も100台～150台と低く，エホチール注を臨時で使用することがあり，透析困難症の悪化がみられた．DWの変更も頻回に施行された. 20[redacted]**年1月8日，hANP 69.1. 20[redacted]**年1月11日，CTR 51.3%. 20[redacted]**年1月13日，心エコー所見：中等度の心肥大・左房径拡大・中等度の大動脈弁逆流の所見あり．20[redacted]*年6月と12月の所見からの明らかな変化はみられなかった. 20[redacted]**年1月22日，血圧120台～140台にて，著変なく通常透析施行された．（治験薬10 mg投与） 20[redacted]**年1月25日，12時30分頃，被験者から家族に電話．「会話がしづらい」との内容であり，近所の方が救急車要請した．救急隊との会話は可能であり，ドクターヘリにて他院へ搬送．搬送中，急変し心臓マッサージを施行したが反応なし．14時05分，搬送先の他院救命救急センターにて死亡確認．被験者家族提供の死体検案書に「死因は不詳」と記載されていたことを確認した. 20[redacted]*年1月28日，他院の救命救急担当医に電話確認し，下記情報を収集した. ・頭部CT上，明らかな異常所見認めず. ・採血結果カリウム値6.7．高カリウム血症での心肺停止は否定的. ・採血結果pH値6.8．アシドーシスを認めた.
治験薬との関連性	関連ないともいえない

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：436006（重篤な有害事象名：大動脈解離）

人種	日本人
性別	男性
年齢	3[redacted]歳
既往歴／合併症	既往歴はなかった． 合併症：高カリウム血症，高マグネシウム血症，高リン血症，高血圧症，高尿酸血症，腎性貧血，多発性嚢胞腎（ESRD の主因）．
併用薬	沈降炭酸カルシウム，クエン酸第二鉄水和物，マキサカルシトール，バルサルタン，アムロジピンベシル酸塩，ドキサゾシンメシル酸塩，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え），セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩，L-カルボシステイン，リドカイン，メチルドパ水和物，インフルエンザワクチン，ニフェジピン，エソメプラゾールマグネシウム水和物，芍薬甘草湯，酸素，イミダプリル塩酸塩，カルベジロール，テルミサルタン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ランソプラゾール，宮入菌末，アンピシリン水和物，トラネキサム酸，塩化ナトリウム／塩化カリウム／塩化カルシウム水和物／塩化マグネシウム／無水酢酸ナトリウム／ブドウ糖／炭酸水素ナトリウム，湿布（詳細不明），サリチル酸メチル／dl-カンフル／l-メントール
重篤な有害事象名	大動脈解離
発現日	20[redacted]年 11 月 21 日 （直近治験薬投与日：20[redacted]年 11 月 21 日，投与量：2.5 mg）
転帰	軽快
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 1 月 27 日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年 11 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 1 月 20 日，同意取得後，観察期スクリーニングを実施． 20[redacted]年 1 月 27 日，治験薬投与開始（5 mg）． 20[redacted]年 3 月 26 日，治験実施計画書の規定に基づき，治験薬 2.5 mg に減量． 20[redacted]年 4 月 14 日，治験実施計画書の規定に基づき，減量（休薬）． 20[redacted]年 5 月 12 日，治験実施計画書の規定に基づき，治験薬 2.5 mg 投与再開． 20[redacted]年 11 月 21 日，14 時 35 分，透析室入室時，血圧 158/98，脈拍 79． 17 時 01 分，のどの違和あり．緊急補液 100 mL． 17 時 09 分，芍薬甘草湯 1 包服薬． 17 時 16 分，緊急補液 200 mL．のど違ったと訴えあり．徐々に痙攣始まり顔面不良．眼球上転みられ，意識消失．ベッド下肢上げ，O_2 投与． 17 時 18 分，呼びかけに応じる．眼，焦点合う．頸部，腰の痛みあり．頭から下肢の脱力感あり． 17 時 24 分，徐々に脱力感軽減．頸部の違りあり． 17 時 33 分，血圧 118/66，脈拍 57．のどの痛み，引っ張られる感じあり．指示動作可，四肢動きスムーズ，会話成立． 17 時 34 分，高感度トロポニン I 9.8 pg/mL，CPK 172 U/L，CPK-MB 10 U/L． 18 時 00 分，血圧 96/59，脈拍 58，心拍数 60，洞調律． 18 時 15 分，O_2 3 L．被験者へ入院説明． 18 時 20 分，医師の指示で，オンライン血液透析濾過（OHDF）終了．治験薬 2.5 mg 投与． 18 時 30 分，血圧 104/62，脈拍 57，心拍数 65．のどの痛み，ふくらはぎ違り感あり．顔色良好． 19 時 10 分，透析後，血圧低下のため入院．血圧 72/47，脈拍 76．O_2 2 L 透析室より施行，SpO_2 100%．

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

	19時15分，前胸部から頸部への違和感，息詰まり感あり．血圧105/63，脈拍57． 21時00分，被験者より血圧低下の訴えあり．血圧81/65，脈拍67，体温37.0℃．クーリング，ラクテック開始．モニター上ST上昇あり．トロポニンテスト陽性． 21時05分，高感度トロポニンI 122.8 pg/mL，CPK 215 U/L，CPK-MB 7 U/L． 22時00分，前胸部から頸部への違和感強くなる．血圧87/64，脈拍67． 22時35分，他院へ転院． 20[redacted]年11月24日，有害事象発現のため，治験薬の休薬が必要と判断（～20[redacted]*年1月14日）． 20[redacted]年12月1日，転院先から，A型急性大動脈解離のため上行部分弓部大動脈置換術を行ったとの報告があり，それを確認した． 20[redacted]年12月21日，転院先から次のような経過報告が届いた． 「11月21日発症の急性大動脈解離スタンフォードA型で，翌22日深夜，緊急手術にて上行部分弓部大動脈置換術を施行した．術後，集中治療室にて管理行い，透析をCHDFにて電解質，水分管理を行った．12月3日，人工呼吸器を離脱した．12月11日，一般病棟へ転床した．」 20[redacted]*年1月12日，転院先より退院． 20[redacted]*年1月14日，実施医療機関にて透析再開．治験は中止とした．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

3)　臨床検査値

臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象の発現率は，21.6%（41/190名）であった．その内訳は，補正カルシウム減少が10.0%（19/190名），血中カルシウム減少が8.4%（16/190名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が2.1%（4/190名），血圧低下及び尿量減少が各1.1%（2/190名），血中カルシウム増加，血中カリウム増加及び心電図ST部分下降が各0.5%（1/190名）であった（ただし，41名のうち5名はそれぞれ，補正カルシウム減少及び血中カルシウム増加，補正カルシウム減少及び尿量減少，血中カルシウム減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加，補正カルシウム減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中カリウム増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の2事象を発現）．臨床検査（MedDRA SOC）に分類される有害事象の大部分が副作用と判断され，副作用の発現率は18.9%（36/190名）であった．その内訳は，補正カルシウム減少が9.5%（18/190名），血中カルシウム減少が8.4%（16/190名），尿量減少が1.1%（2/190名），心電図ST部分下降が0.5%（1/190名）であった（ただし，36名のうち1名は，補正カルシウム減少及び尿量減少の2事象を発現）（表2.7.6.11-12）．

SAFを対象として，血清cCa濃度における層別の被験者割合を表2.7.6.11-20に示した．

血清cCa濃度（治療期中の最低値）が7.0，7.5，8.0及び8.4 mg/dL未満となった被験者は，それぞれ2/190名（1.1%），41/190名（21.6%），127/190名（66.8%）及び164/190名（86.3%）であった．

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 2.7.6.11-20　血清 cCa 濃度における層別の被験者割合（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-5163
分類	n / N　(%)
血清cCa濃度（mg/dL）	
<7.0	2 / 190 (　1.1)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	1 / 2 (50.0)
治験薬の減量[a)]	1 / 2 (50.0)
治験薬の休薬[a)]	2 / 2 (100.0)
<7.5	41 / 190 (21.6)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	29 / 41 (70.7)
治験薬の減量[a)]	24 / 41 (58.5)
治験薬の休薬[a)]	40 / 41 (97.6)
<8.0	127 / 190 (66.8)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	78 / 127 (61.4)
治験薬の減量[a)]	79 / 127 (62.2)
治験薬の休薬[a)]	46 / 127 (36.2)
<8.4	164 / 190 (86.3)
カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量[a)]	105 / 164 (64.0)
治験薬の減量[a)]	94 / 164 (57.3)
治験薬の休薬[a)]	50 / 164 (30.5)

a）各層に該当する被験者を対象とする．
「カルシウム製剤あるいはカルシウム含有リン吸着剤を新規投与あるいは増量」「治験薬の減量」「治験薬の休薬」について、1被験者が複数のカテゴリに該当する場合がある．
cCa：補正カルシウム
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（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

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

(2) 体重

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

(3) 心電図

12 誘導心電図の QT 間隔，QTcB，QTcF の分布を表 2.7.6.11-21 に示した．

a) QTcB 及び QTcF の実測値及び変化量

QTcB について，治験薬投与開始 1 日目透析前の実測値が 500 ms 超の被験者は 1/177 名（0.6%）であった．治験薬投与開始後の各時点（29，57，85，141，197，253，309 及び 365 日目透析前）の QTcB の実測値が 500 ms 超の被験者は認められなかった．QTcB の変化量が 60 ms 超の被験者は，治験薬投与開始 309 及び 365 日目透析前でそれぞれ 1/150 名（0.7%）及び 2/146 名（1.4%）であったが，その他の時点（治験薬投与開始 29，57，85，141，197 及び 253 日目透析前）では認められなかった．

QTcF について，治験薬投与開始 1 日目透析前の実測値が 500 ms 超の被験者は認められなかった．治験薬投与開始後の各時点（29，57，85，141，197，253，309 及び 365 日目透析前）の QTcF の実測値が 500 ms 超の被験者は認められなかった．QTcF の変化量が 60 ms 超の被験者は，治験薬投与開始 57，197，253 及び 309 日目透析前でそれぞれ 1/170 名（0.6%），1/158 名（0.6%），1/153 名（0.7%）及び 1/150 名（0.7%）であったが，その他の時点（治験薬投与開始 29，85，141 及び 365 日目透析前）では認められなかった．

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 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QT間隔（ms）			
透析前			
実測値	1日目透析前	<=450	175 (98.9)
		>450 - 480	2 (1.1)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	177
	29日目透析前	<=450	170 (97.7)
		>450 - 480	4 (2.3)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	174
	57日目透析前	<=450	169 (97.7)
		>450 - 480	4 (2.3)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	173
	85日目透析前	<=450	161 (98.2)
		>450 - 480	3 (1.8)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	164
	141日目透析前	<=450	161 (99.4)
		>450 - 480	1 (0.6)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	162

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.7-3］

表 2.7.6.11-21 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 1）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QT間隔（ms）			
透析前			
実測値	197日目透析前	<=450	154 (96.3)
		>450 - 480	6 (3.8)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	160
	253日目透析前	<=450	149 (96.1)
		>450 - 480	5 (3.2)
		>480 - 500	1 (0.6)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	155
	309日目透析前	<=450	145 (94.8)
		>450 - 480	7 (4.6)
		>480 - 500	1 (0.7)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	153
	365日目透析前	<=450	141 (94.6)
		>450 - 480	8 (5.4)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	149
変化量	29日目透析前	<=30	157 (91.3)
		>30 - 60	15 (8.7)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	172

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 2）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QT間隔（ms）			
透析前			
変化量	57日目透析前	<=30	150 (88.2)
		>30 - 60	18 (10.6)
		>60	2 (1.2)
		対象者数	170
	85日目透析前	<=30	150 (92.6)
		>30 - 60	11 (6.8)
		>60	1 (0.6)
		対象者数	162
	141日目透析前	<=30	140 (87.0)
		>30 - 60	21 (13.0)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	161
	197日目透析前	<=30	137 (86.7)
		>30 - 60	20 (12.7)
		>60	1 (0.6)
		対象者数	158
	253日目透析前	<=30	133 (86.9)
		>30 - 60	18 (11.8)
		>60	2 (1.3)
		対象者数	153
	309日目透析前	<=30	124 (82.7)
		>30 - 60	24 (16.0)
		>60	2 (1.3)
		対象者数	150

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 3）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QT間隔（ms）			
透析前			
変化量	365日目透析前	<=30	126 (86.3)
		>30 - 60	19 (13.0)
		>60	1 (0.7)
		対象者数	146
QTcB（ms）			
透析前			
実測値	1日目透析前	<=450	146 (82.5)
		>450 - 480	30 (16.9)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	1 (0.6)
		対象者数	177
	29日目透析前	<=450	119 (68.4)
		>450 - 480	54 (31.0)
		>480 - 500	1 (0.6)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	174
	57日目透析前	<=450	117 (67.6)
		>450 - 480	54 (31.2)
		>480 - 500	2 (1.2)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	173
	85日目透析前	<=450	129 (78.7)
		>450 - 480	34 (20.7)
		>480 - 500	1 (0.6)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	164

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 4）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QTcB（ms）			
透析前			
実測値	141日目透析前	<=450	113 (69.8)
		>450 - 480	46 (28.4)
		>480 - 500	3 (1.9)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	162
	197日目透析前	<=450	105 (65.6)
		>450 - 480	53 (33.1)
		>480 - 500	2 (1.3)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	160
	253日目透析前	<=450	106 (68.4)
		>450 - 480	46 (29.7)
		>480 - 500	3 (1.9)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	155
	309日目透析前	<=450	113 (73.9)
		>450 - 480	38 (24.8)
		>480 - 500	2 (1.3)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	153
	365日目透析前	<=450	109 (73.2)
		>450 - 480	38 (25.5)
		>480 - 500	2 (1.3)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	149

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 5）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QTcB（ms）			
透析前			
変化量	29日目透析前	<=30	159 (92.4)
		>30 - 60	13 (7.6)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	172
	57日目透析前	<=30	158 (92.9)
		>30 - 60	12 (7.1)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	170
	85日目透析前	<=30	155 (95.7)
		>30 - 60	7 (4.3)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	162
	141日目透析前	<=30	146 (90.7)
		>30 - 60	15 (9.3)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	161
	197日目透析前	<=30	145 (91.8)
		>30 - 60	13 (8.2)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	158
	253日目透析前	<=30	139 (90.8)
		>30 - 60	14 (9.2)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	153

表 2.7.6.11-21 QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 6）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QTcB（ms）			
透析前			
変化量	309日目透析前	<=30	137 (91.3)
		>30 - 60	12 (8.0)
		>60	1 (0.7)
		対象者数	150
	365日目透析前	<=30	136 (93.2)
		>30 - 60	8 (5.5)
		>60	2 (1.4)
		対象者数	146
QTcF（ms）			
透析前			
実測値	1日目透析前	<=450	175 (98.9)
		>450 - 480	1 (0.6)
		>480 - 500	1 (0.6)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	177
	29日目透析前	<=450	169 (97.1)
		>450 - 480	5 (2.9)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	174
	57日目透析前	<=450	165 (95.4)
		>450 - 480	8 (4.6)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	173

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 7）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QTcF（ms）			
透析前			
実測値	85日目透析前	<=450	161 (98.2)
		>450 - 480	3 (1.8)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	164
	141日目透析前	<=450	158 (97.5)
		>450 - 480	4 (2.5)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	162
	197日目透析前	<=450	152 (95.0)
		>450 - 480	8 (5.0)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	160
	253日目透析前	<=450	143 (92.3)
		>450 - 480	12 (7.7)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	155
	309日目透析前	<=450	148 (96.7)
		>450 - 480	5 (3.3)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	153

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 8）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QTcF（ms）			
透析前			
実測値	365日目透析前	<=450	145 (97.3)
		>450 - 480	4 (2.7)
		>480 - 500	0 (0.0)
		>500	0 (0.0)
		対象者数	149
変化量	29日目透析前	<=30	164 (95.3)
		>30 - 60	8 (4.7)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	172
	57日目透析前	<=30	163 (95.9)
		>30 - 60	6 (3.5)
		>60	1 (0.6)
		対象者数	170
	85日目透析前	<=30	154 (95.1)
		>30 - 60	8 (4.9)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	162
	141日目透析前	<=30	149 (92.5)
		>30 - 60	12 (7.5)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	161
	197日目透析前	<=30	148 (93.7)
		>30 - 60	9 (5.7)
		>60	1 (0.6)
		対象者数	158

表 2.7.6.11-21　QT 間隔，QTcB，QTcF の分布（ONO-5163-[redacted] 試験）（続き 9）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	時点	分類	ONO-5163 n （%）
QTcF（ms）			
透析前			
変化量	253日目透析前	<=30	141 (92.2)
		>30 - 60	11 (7.2)
		>60	1 (0.7)
		対象者数	153
	309日目透析前	<=30	140 (93.3)
		>30 - 60	9 (6.0)
		>60	1 (0.7)
		対象者数	150
	365日目透析前	<=30	136 (93.2)
		>30 - 60	10 (6.8)
		>60	0 (0.0)
		対象者数	146

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.7-3］

b） QTcB，QTcF と血清 cCa 濃度の関連

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．

（4） 抗 ONO-5163 抗体

SAF を対象として，抗 ONO-5163 抗体の発現の頻度分布を表 2.7.6.11-22 に示した．

治験薬投与開始後に抗 ONO-5163 抗体が測定された 189 名のうち，抗 ONO-5163 抗体が治験薬投与開始前から陽性であった被験者は 2 名（1.1%），治験薬投与開始後に陽性となった被験者は 3 名（1.6%）であり，残り 184 名はいずれの時点でも抗 ONO-5163 抗体が陰性であった．

抗 ONO-5163 抗体が治験薬投与開始前から陽性であった被験者では，2 名のいずれの被験者にも，過敏症及び infusion reaction に分類された有害事象は認められなかった．このうち 1 名（被験者識別コード：407001）は，治験薬投与開始 1 日目（治験薬投与前）並びに 85，169，253，337 及び 365 日目の計 6 回の検査のうち，253 日目を除く 5 回の検査で抗 ONO-5163 抗体が陽性であった．もう 1 名（被験者識別コード：416007）は，治験薬投与開始 85

日目より前に有害事象（肺腺癌；治験薬との因果関係は否定された）により治験を中止し，治験薬投与開始 1 日目（治験薬投与前）及び中止時に実施された 2 回の検査で抗 ONO-5163 抗体が陽性であった．抗 ONO-5163 抗体が治験薬投与開始後に陽性となった被験者では，3 名のうち 1 名で infusion reaction に分類された有害事象（処置による低血圧）が認められた．過敏症に分類された有害事象は 3 名のいずれの被験者にも認められなかった．処置による低血圧を発現した 1 名（被験者識別コード：425009）は，計 6 回の検査のうち治験薬投与開始 337 及び 365 日目の 2 回の検査で抗 ONO-5163 抗体が陽性であった．本事象（症例報告書記載名：透析時低血圧）は軽度で，生理食塩液の投与により回復した．透析による除水量が多かったことから，治験薬との因果関係は関連なしと報告された．抗 ONO-5163 抗体が治験薬投与開始後に陽性となった被験者 3 名のうち，もう 1 名（被験者識別コード：425003）は，計 6 回の検査のうち治験薬投与開始 365 日目のみ抗 ONO-5163 抗体が陽性であった．残り 1 名（被験者識別コード：402001）は，計 6 回の検査のうち治験薬投与開始 253 日目のみ抗 ONO-5163 抗体が陽性であり，一過性の陽性であった．

表 2.7.6.11-22　抗 ONO-5163 抗体の発現の頻度分布（ONO-5163-[redacted] 試験）
（治験薬投与開始 365 日目の評価時）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-5163 n / N　(%)
抗ONO-5163抗体	
陰性	184 / 189 (97.4)
治験薬投与開始前から陽性	2 / 189 (　1.1)
治験薬投与開始後に陽性	3 / 189 (　1.6)
抗ONO-5163抗体陽性	
1日目透析前	2 / 190 (　1.1)
85日目透析前	1 / 177 (　0.6)
169日目透析前	1 / 172 (　0.6)
253日目透析前	1 / 164 (　0.6)
337日目透析前	2 / 161 (　1.2)
365日目透析前	3 / 160 (　1.9)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5163-[redacted] 試験）表 14.3.8-1］

2.7.6.11.5　　結論

血液透析下の SHPT 患者に対する ONO-5163 の長期（52 週間）投与時の忍容性は，良好であることが示された．また，重篤な有害事象，投与中止，又は休薬・減量の原因となった

有害事象など，有害事象の発現頻度が投与期間の延長に伴って増加することはなかった．既存の CaSR 作動薬で認められる低カルシウム血症，悪心及び嘔吐などの消化器症状について，臨床上特に大きな問題となる有害事象は認められなかった．また，血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合は治験薬投与開始後に上昇し，治験薬投与開始 365 日目に約 8 割以上の被験者が管理目標値の範囲内に入っており，効果の減弱は認められなかった．以上の結果から，血液透析下の SHPT 患者に対する本治験で用いた用法・用量（5 mg を開始用量とし，血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲内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）における ONO-5163 の長期（52 週間）投与時の安全性，忍容性及び有効性が確認された．

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

2.7.6.12.1 試験方法の概要

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（20120331 試験）

治験の標題	A Single-arm, Open-label, Multicenter, Dose Titration Study of KAI-4169 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Subjects with Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
治験実施計画書番号	20120331
治験実施施設	1 カ国（米国）／計 5 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	後期第Ⅱ相
目的	主要目的： 血液透析下の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）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（KAI-4169，ONO-5163，以下 ONO-5163）の週 3 回静脈内投与による有効性を，有効性評価期の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の変化率（%）を指標として評価する． 副次目的： ・ONO-5163 の週 3 回静脈内投与による有効性を，有効性評価期に血清 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指標として評価する． ・ONO-5163 の週 3 回静脈内投与による有効性を，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指標として評価する． ・ONO-5163 の週 3 回静脈内投与による有効性を，有効性評価期の補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度及び血清リン（P）濃度のベースラインからの変化量を指標として評価する．
試験デザイン	多施設共同，単群，非盲検
治験方法	本治験は，血液透析下の CKD-MBD 患者における SHPT に対する ONO-5163 の有効性を検討することを目的とした，12 週間，単群，非盲検試験（後観察期 4 週間）であった． ONO-5163 を，5 mg を開始用量として，週 3 回，12 週間静脈内投与した． ONO-5163 の用量は，目標の血清 iPTH 濃度（150 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下）を達成し，かつ許容可能な血清 cCa 濃度を維持するように，4 週間ごと（すなわち，投与 5 及び 9 週目）に調節した．最小用量は 2.5 mg，最大用量は 20 mg とした．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.12-1 に示した． 本治験では，高度の SHPT（血清 iPTH 濃度 700 pg/mL 超）を有する患者 12 名以上を組み入れ，本治験での ONO-5163 の最大用量 20 mg が高度の SHPT をコントロールするのに十分な用量であるか検討した．治療期及び後観察期に，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．安全性評価のため，12 週間の治療期及び ONO-5163 最終投与後 4 週間，被験者を追跡した．
被験者数	計画時：30 名（スクリーニング検査時の平均血清 iPTH 濃度 700 pg/mL 超の被験者 12 名以上） 解析時：37 名（スクリーニング検査時の平均血清 iPTH 濃度 700 pg/mL 超の被験者 15 名）
対象	血液透析下の CKD-MBD 患者における SHPT

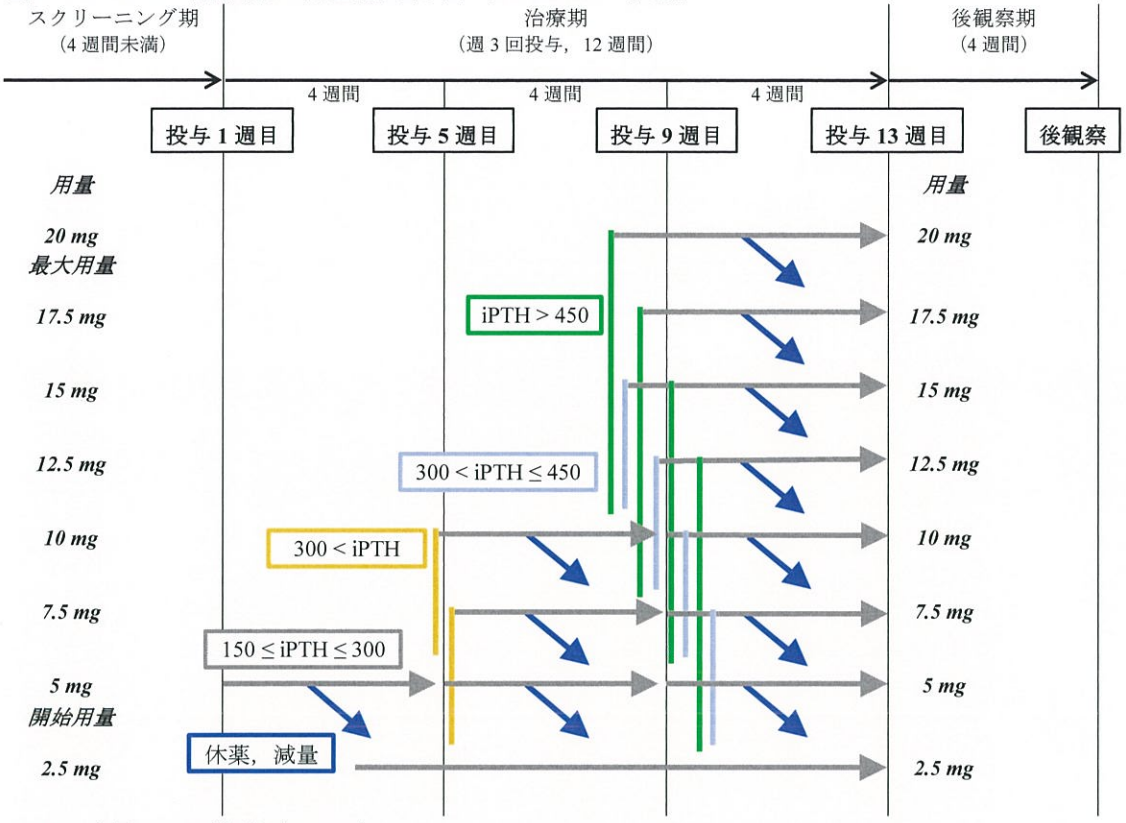
表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（20120331 試験）（続き 1）

主な選択基準	スクリーニング検査時に，年齢が 18 歳以上の男性及び女性で，3 カ月以上前から週 3 回の血液透析を受けて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（中央測定値）が 350 pg/mL 以上（被験者のうち 12 名以上では 700 pg/mL 超），透析前血清 cCa 濃度が 8.5 mg/dL 以上，ヘモグロビン濃度が 8.5 mg/dL 以上の患者とした．また，シナカルセト塩酸塩の服薬歴がない，又は同意取得 4 週間以前にシナカルセト塩酸塩の服薬を中止した患者とし，シナカルセト塩酸塩を服薬中の患者の場合はシナカルセト塩酸塩を wash out するための前スクリーニング期に組み入れた．活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体，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	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．その他の主な除外基準では，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 20 mg，[redacted] mg，[redacted] mg 及び[redacted] mg を含む[redacted]． ONO-5163 は，最大 20 mg の用量で，週 3 回，透析終了後の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]，[redacted]
治験スケジュール	本治験は，2～4 週間の前スクリーニング期，4 週間未満のスクリーニング期，治験薬の週 3 回 12 週間投与を行う治療期，治験薬最終投与後 4 週間の後観察期から構成された． 同意取得時にシナカルセト塩酸塩の服薬歴のない患者又はシナカルセト塩酸塩の中止から 4 週間を超えている患者の場合，前スクリーニング期を実施することなく，スクリーニング期に組み入れられ，適格性を評価された． 同意取得時にシナカルセト塩酸塩を服薬中の患者は，前スクリーニング期に組み入れられ，シナカルセト塩酸塩の最終投与から最短 2 週間，かつ，血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度が選択基準に合致するまで又は最長 4 週間に達するまでのいずれか早い時点まで，前スクリーニング期を継続した．前スクリーニング期の後，スクリーニング期に適格性を評価された． 治験スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示した．
前治療及び併用療法	シナカルセト塩酸塩を服薬中の患者は，前スクリーニング期（シナカルセト塩酸塩最終投与後 2～4 週間）に組み入れ，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（すなわち，最終来院日まで），シナカルセト塩酸塩の服薬中止を継続することとした． 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，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． 透析液 Ca 濃度は 2.25 mEq/L 以上で，スクリーニング検査前に 2 週間以上安定していなければならないこととし（選択基準），スクリーニング期を通して，及び治験期間中（すなわち，最終来院日まで），安定していることとした．
評価基準	主要評価項目： ・有効性評価期（ONO-5163 最終投与前 14 日～最終投与後 3 日と定義）の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（%） 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 濃度及び血清 P 濃度のベースラインからの変化量 探索的評価項目： ・骨型アルカリホスファターゼ（BAP），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（TRAP-5b）のベースラインからの変化率（%）

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（20120331 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	安全性の評価項目： 有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係，臨床検査，心電図検査並びにバイタルサイン その他の評価項目： ・血漿中 ONO-5163 濃度 ・抗 ONO-5163 抗体
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，ONO-5163 が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団とした．有効性の結果は，被験者全体及びベースラインの血清 iPTH 濃度別（700 pg/mL 以下又は 700 pg/mL 超）に要約した． 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，記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値，四分位範囲，最小値及び最大値）で要約した．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及び中央値について，95%信頼区間を推定した．有効性の副次評価項目である「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，これらの評価項目を達成した被験者数及び割合とともに，割合の 95%信頼区間を示した．血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度については，有効性の主要評価項目と同様に要約した． 安全性では，有害事象，血清 cCa 濃度，臨床検査値，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示した．

図 2.7.6.12-1　治験薬の用量調節方法（20120331 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 150 pg/mL 以上 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，ONO-5163 最終投与前 14 日～最終投与後 3 日と定義した．

投与 5 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
300 pg/mL 超	5 mg 増量
150 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下	用量を維持
150 pg/mL 未満	以下の「(2) 休薬，減量について」に，減量方法を示した．

投与 9 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	10 mg 増量
300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下	5 mg 増量
150 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下	用量を維持
150 pg/mL 未満	以下の「(2) 休薬，減量について」に，減量方法を示した．

(1)　増量について

直近の血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 以上で，増量不可な有害事象が発現していない場合，投与 5 週目では血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超の場合に 5 mg 増量，150 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下の場合に用量を維持することとした．投与 9 週目では血清 iPTH 濃度が 450 pg/mL 超の場合に 10 mg 増量，300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下の場合に 5 mg 増量，150 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下の場合に用量を維持することとした．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

(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．
1）症候性低カルシウム血症が発現した場合
・血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 以上に回復し，かつ，症候性低カルシウム血症が消失した時点で，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．
2）血清 cCa 濃度（中央測定値）が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合
・血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 以上に回復し，症候性低カルシウム血症が認められる場合にはそれが消失した時点で，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．
3）有害事象（低カルシウム血症を除く）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
・低カルシウム血症と関連のない有害事象により休薬に至った場合は，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．

上記に加え，以下のいずれかの基準に該当した場合に減量することとした．
1）血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 1 週間以上の間隔で 2 回連続して 150 pg/mL 未満，かつ，血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 以上の場合，活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体を 25%減量又は治験実施計画書に示した最小用量のうち，いずれか高い用量へ減量することとした．活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体の用量調節後 2 週間以上経過してもなお血清 iPTH 濃度 150 pg/mL 未満が持続していた場合，ONO-5163 を 2.5 mg 減量することとした．
2）血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 1 週間以上の間隔で 2 回連続して 150 pg/mL 未満，かつ，活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体を投与されていない又は血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 未満の場合，ONO-5163 を 2.5 mg 減量することとした．

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（20120331 試験）

	Pre-screen[a]	Screen-ing	Treatment Phase													Follow-up Phase			Early Term[b]	Unsche-duled[c]
Study Week			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	V1	V2	V3		
Reference Study Day			1[d]	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	82/83	85	99 ± 3	113 ± 3		
Informed consent[e]	X	X																		
Inclusion/ exclusion	X	X																		
Medical/ surgical history		X																		
Prior/ concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical examination		X														X		X	X	
Hemodialysis symptoms		X																		
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Holter ECG[f]		X	X				X				X				X			X	X	
Evaluate for dose increase[g]							X				X									
Predialysis																				
25(OH)D			X																	
Pregnancy test[h]		X														X			X	
Hematology[i]		X	X				X				X					X		X	X	
PT, aPTT[i]		X	X				X				X					X		X	X	
Chemistry		X	X				X				X					X		X	X	
Albumin, calcium, phosphorus	X (weekly)			X	X	X		X	X	X		X	X	X			X			

Footnotes defined on last page of the table

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 7-6］

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（20120331 試験）（続き）

	Pre-screen[a]	Screen-ing	Treatment Phase													Follow-up Phase			Early Term[b]	Unsche-duled[c]
Study Week			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	V1	V2	V3		
Reference Study Day			1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	82/83	85	99 ± 3	113 ± 3		
Albumin, calcium																				X
iPTH[k]	X (weekly)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
PK			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bone alkaline phospha-tase, TRAP-5b, FGF-23			X		X		X		X		X		X			X	X	X	X	
Antidrug antibodies[l]			X				X											X	X	
Archive serum[m]			X				X				X					X		X	X	
Archive plasma[m]			X				X				X					X		X	X	
Postdialysis																				
PK (15-30 min postdose)[n]			X				X				X				X					
Pulse/blood pressure		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	
Weight		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	

Footnotes defined on last page of the table

V = visit; ECG = electrocardiogram; 25(OH)D = 25-hydroxyvitaminD; PT = prothrombin time; aPTT = activated partial thromboplastin time; iPTH = intact parathyroid hormone; PK = pharmacokinetics; TRAP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase-5b; FGF-23 = fibroblast growth factor 23; cCa = corrected calcium; MWF = Monday/Wednesday/Friday; TTS = Tuesday/Thursday/Saturday; CKD-MBD = chronic kidney disease-mineral bone disease.

[a] Subjects receiving cinacalcet at study entry must have entered a prescreening period to washout of cinacalcet. During the prescreening period, albumin, calcium, phosphorus, and iPTH samples were to be collected prior to discontinuing cinacalcet and then weekly for a minimum of 2 weeks until iPTH concentration was ≥ 350 pg/mL and cCa ≥ 8.5 mg/dL or 4 weeks, whichever occurred first. At least 12 subjects were to have a screening iPTH > 700 pg/mL. For these subjects, albumin, calcium, phosphorus, and iPTH samples were to be collected prior to discontinuing cinacalcet and then weekly for a minimum of 2 weeks until iPTH concentration was > 700 pg/mL and cCa ≥ 8.5 mg/dL or 4 weeks, whichever occurred first.

[b] If a subject discontinued AMG 416 treatment prior to completing the treatment phase (ie, early termination), then the early term assessments should have been performed at the first hemodialysis session after the last dose of AMG 416 if at all possible or at the earliest possible hemodialysis session, and subjects should have been followed for 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up phase) whenever possible. If a subject discontinued study participation after completing the treatment phase but prior to completing the follow-up phase, the follow-up visit 3 assessments should have been performed at the earliest possible hemodialysis session.

[c] Unscheduled laboratory assessments were performed on each visit when AMG 416 dose was withheld due to cCa concentration < 7.5 mg/dL or symptoms of hypocalcemia to inform resuming dosing. Samples were submitted to the central laboratory.

[d] The first dose of AMG 416 should have been administered with the Monday or Wednesday hemodialysis session for subjects on a MWF schedule or with the Tuesday or Thursday hemodialysis session for subjects on a TTS schedule.

[e] Subjects who were receiving cinacalcet at study entry were to provide informed consent prior to discontinuing cinacalcet and any study-related prescreening assessments. Subjects who were cinacalcet naïve or who had discontinued cinacalcet for more than 4 weeks were to provide informed consent prior to any study-related screening assessments.

[f] 12-lead Holter ECG recordings were performed at screening, on the first day of dosing (day 1), on each day on which the dose of AMG 416 was increased/maintained (ie, week 5 [day 29] and week 9 [day 57]), on the last day of dosing (end of week 12 [day 82/83]), and 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up visit 3). The Holter monitor recording was to be started prior to the start of hemodialysis, if possible, or at least 30 ± 5 minutes before the anticipated end of hemodialysis and continue through at least 30 minutes after administration of AMG 416 (or at least 30 minutes after the end of hemodialysis for screening and follow-up recordings).

[g] Subjects should have been evaluated for AMG 416 dose increase during week 5 (day 29) and week 9 (day 57). Holter ECG recordings, chemistry, and predose and postdose PK samples should have been drawn on the same day the dose of AMG 416 was increased/maintained per Table 20 in the protocol (Appendix 1) during weeks 5 and 9.

[h] A central laboratory pregnancy test was preferred; however, a local laboratory pregnancy test result was acceptable.

[i] Predialysis hematology samples were only to be performed if the first dose of AMG 416 (day 1) occurred more than 3 weeks after the qualifying screening hematology tests.

[j] Blood sample for PT and aPTT were to be obtained prior to administration of anticoagulation for dialysis. Prothrombin time and aPTT tests were only to be performed if the first dose of AMG 416 (day 1) occurred more than 3 weeks after the qualifying screening PT and aPTT tests.

[k] Screening iPTH level was the average of 2 predialysis iPTH levels drawn on separate days, within 2 weeks of each other, and the average must have been ≥ 350 pg/mL; at least 12 subjects must have had screening iPTH > 700 pg/mL. Baseline iPTH was the average of 3 predialysis iPTH results obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416. Baseline levels may have included screening results if the cinacalcet washout (prescreening) and timing requirements were met. Additional baseline iPTH assessments may have been required if prescreening and/or screening iPTH assessments were not completed within 3 weeks of the first dose and prior to the first dose of AMG 416. The third baseline sample was included as predialysis iPTH sample on day 1 prior to the first dose of study drug.

[l] Antidrug antibody samples were to be collected at 3 time points: first dose of study drug (day 1), week 5 (day 29), and 4 weeks after the last dose of KAI-4169 (follow-up visit 3). If a subject discontinued study participation early, the last sample should have been collected at the time of early termination labs.

[m] Archive serum and plasma samples may have been analyzed for alternate iPTH assay, chemistry tests, and markers of CKD-MBD.

[n] Postdialysis plasma samples for PK were to be collected 15-30 minutes following dosing on the first day of dosing (day 1), on each day on which the dose of AMG 416 may have been increased/maintained (ie, week 5 [day 29] and week 9 [day 57]), on the last day of dosing (week 12 [day 82/83]), and 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up visit 3).

KAI-4169, AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 7-6］

2.7.6.12.2 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 2.7.6.12-3 に示した.

合計 37 名が本治験に組み入れられた. 37 名すべてが ONO-5163 を 1 回以上投与され, 32 名が治療期を完了した. 中止例は 5 名であり, 中止理由は, 有害事象が 2 名, その他が 2 名, 同意撤回が 1 名であった.

MITT 解析対象集団には, ONO-5163 を 1 回以上投与された 37 名すべてが採用された.

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	Number (%) of Subjects
	Total (N = 37)
Subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416	37 (100.0)
Subjects completed treatment period	32 (86.5)
Subjects did not complete treatment period	5 (13.5)
Adverse event	2 (5.4)
Subject withdrew consent	1 (2.7)
Other	2 (5.4)
Subjects completed the follow-up period	3 (8.1)
Subjects did not complete the follow-up period	34 (91.9)
Death	1 (2.7)
Subject withdrew consent	1 (2.7)
Subject enrolled in extension protocol	30 (81.1)
Other	2 (5.4)

Modified Intent-to-Treat Population includes all subjects who receive at least one dose of AMG 416
Source: *Table 14.1.1*

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 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 2.7.6.12-4 に示した.

被験者全体の年齢の平均値（標準偏差）は 56.5（13.30）歳, 範囲は 23.0～81.0 歳であった. 被験者は, 男性（51.4%）と女性（48.6%）, 及び黒人又はアフリカ系米国人（51.4%）と白人（48.6%）が, 均衡していた. 民族は, ヒスパニック又はラテン系が 29.7%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血液透析を受けており, ベースライン時の血液透析歴の平均値（範囲）は 4.3（0.8～15.1）年であった. 末期腎不全に至った主な要因となる疾患は, 糖尿病が 43.2%, 高血圧が 24.3%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

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 86.5%及び 94.6%）．本治験開始前に副甲状腺摘出術を受けた被験者はいなかった．

ベースライン時の血清 iPTH 濃度［平均値（標準偏差），以下同様］は，全体で 853.4（644.25）pg/mL であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度は，被験者の 59.5%で 700 pg/mL 以下であった．ベースライン時の血清 cCa 濃度は 10.1（0.62）mg/dL，血清 P 濃度は 5.7（1.38）mg/dL であった．被験者の 75.7%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 濃度は 740.1（780.43）pg/mL，範囲は 64.0～3100.0 pg/mL であった．

表 2.7.6.12-4　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Characteristic	Total (N = 37)
Age (years)	
N	37
Mean (SD)	56.5 (13.30)
Median	58.0
Minimum, Maximum	23.0, 81.0
Sex (n [%])	
Male	19 (51.4)
Female	18 (48.6)
Race (n [%])	
White	18 (48.6)
Black or African American	19 (51.4)
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	11 (29.7)
Non Hispanic or Latino	26 (70.3)
Primary cause of ESRD (n [%])	
Diabetes	16 (43.2)
Hypertension	9 (24.3)
Cystic kidneys	4 (10.8)
Glomerulonephritis	1 (2.7)
Other	7 (18.9)
Baseline iPTH (pg/mL)	
N	37
Mean (SD)	853.4 (644.25)
Median	652.7
Minimum, Maximum	330.0, 3214.7
Baseline iPTH (pg/mL) (n [%])	
≤ 700	22 (59.5)
> 700	15 (40.5)
Baseline corrected calcium (mg/dL)	
N	37
Mean (SD)	10.1 (0.62)
Median	10.2
Minimum, Maximum	9.0, 11.8
Baseline phosphorus (mg/dL)	
N	37
Mean (SD)	5.7 (1.38)
Median	5.5
Minimum, Maximum	3.8, 9.7

SD = standard deviation; ESRD = end-stage renal disease, iPTH = intact parathyroid hormone.
Source: *Table 14.1.2*

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 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 2.7.6.12-5 に示した.

治験薬の投与回数の平均値（範囲）は，被験者全体，ベースライン時の血清 iPTH 濃度が 700 pg/mL 以下の被験者，及び 700 pg/mL 超の被験者でそれぞれ 31.2（1.0～36.0）回，30.5（1.0～36.0）回及び 32.3（21.0～36.0）回であった．治験薬の曝露期間の平均値（標準偏差）は，それぞれ 10.6（2.79）週，10.2（3.42）週及び 11.1（1.41）週であった．治験薬の最終投与量の平均値は，それぞれ 11.1 mg，8.8 mg 及び 14.5 mg であった.

表 2.7.6.12-5　治験薬の曝露状況の要約（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Number of doses received			
N	22	15	37
Mean (SD)	30.5 (10.24)	32.3 (4.20)	31.2 (8.29)
Median	35.0	32.0	34.0
Minimum, Maximum	1.0, 36.0	21.0, 36.0	1.0, 36.0
Extent of exposure (weeks)			
N	22	15	37
Mean (SD)	10.2 (3.42)	11.1 (1.41)	10.6 (2.79)
Median	11.7	11.6	11.7
Minimum, Maximum	0.0, 11.7	6.7, 11.7	0.0, 11.7
Mean dose level at end of treatment (mg)	8.8	14.5	11.1

Source: *Table 14.3.6.6*
iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 11-2］

2.7.6.12.3　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（ONO-5163 最終投与前 14 日～最終投与後 3 日と定義）の血清 iPTH 濃度（[redacted] により測定）のベースラインからの変化率を表 2.7.6.12-6 に示した．また，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 2.7.6.12-2 に示した.

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，被験者全体で-53.6%［95%信頼区間：-60.8%，-46.4%］であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度別

では，700 pg/mL 以下の被験者で-55.6%［95%信頼区間：-64.5%，-46.6%］，700 pg/mL 超の被験者で-50.8%［95%信頼区間：-64.2%，-37.5%］であった．

表 2.7.6.12-6 有効性評価期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率（20120331 試験）

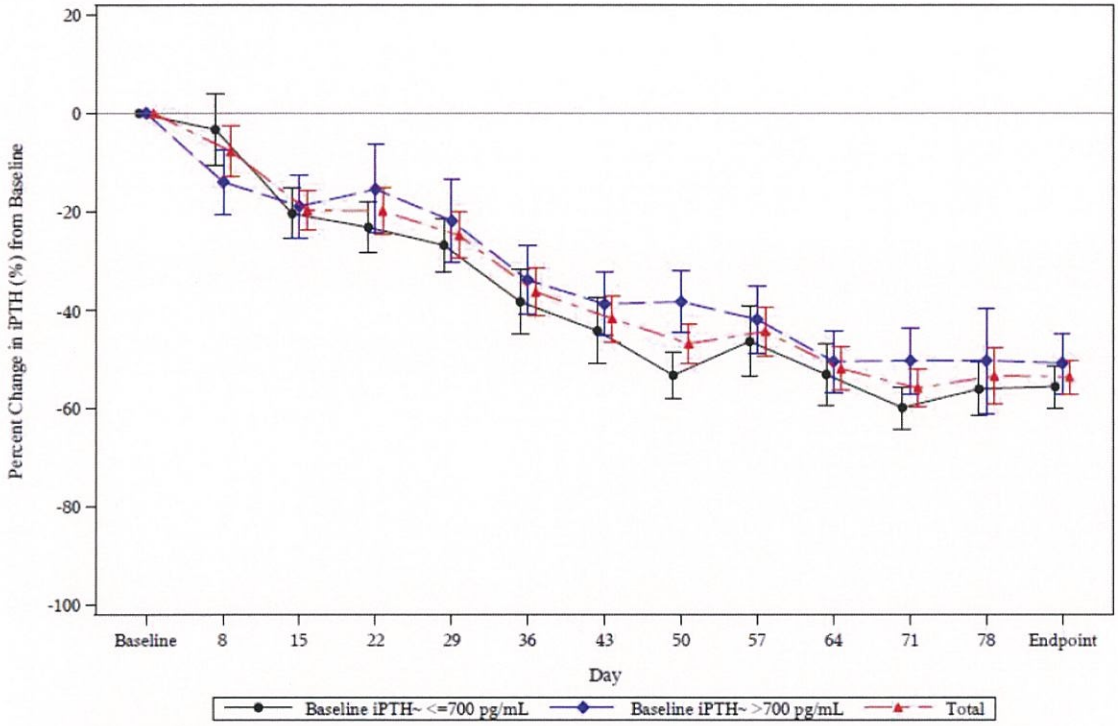
解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Baseline[a]			
N	22	15	37
Mean (SD)	523.5 (106.67)	1337.3 (792.65)	853.4 (644.25)
Median	517.1	1054.0	652.7
Minimum, Maximum	330.0, 686.9	719.7, 3214.7	330.0, 3214.7
Percent change from baseline to endpoint[b]			
N	21	15	36
Mean (SD)	-55.6 (19.65)	-50.8 (24.12)	-53.6 (21.42)
Median	-56.0	-53.5	-54.7
Interquartile range	-73.4, -43.6	-68.7, -34.7	-71.2, -41.1
Minimum, Maximum	-84.0, -5.9	-92.7, -9.2	-92.7, -5.9
95% CI for mean[c]	-64.5, -46.6	-64.2, -37.5	-60.8, -46.4
95% CI for median[c]	-73.4, -43.6	-68.7, -34.7	-63.2, -45.9

[a] Baseline was defined as the average of 3 predialysis iPTH results obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
[b] Endpoint was defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period; the efficacy period was defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of AMG 416.
[c] The 95% CI for the mean was obtained from a 1-sample t-test; the 95% CI for the median was obtained from a 1-sample Wilcoxon test (only derived if n ≥ 5).
Source: *Table 14.2.1*
iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation; CI = confidence interval; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-1］

図 2.7.6.12-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Baseline is defined as the average of three predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of KAI-4169. Endpoint is defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period. The efficacy period is defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of KAI-4169.

Source：Figure 14.5.2
iPTH = intact parathyroid hormone; KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Figure 9-2］

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 2.7.6.12-7 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%以上低下した患者の割合は，被験者全体で 89%（32/36 名［95%信頼区間：73.9%，96.9%］）であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 95%（20/21 名［95%信頼区間：76.2%，99.9%］），700 pg/mL 超の被験者で 80%（12/15 名［95%信頼区間：51.9%，95.7%］）であった．

表 2.7.6.12-7　有効性評価期の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上，40%以上及び 50%以上低下した被験者の割合（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 21)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 36)
Subjects with ≥ 30% reduction from baseline			
n (%)	20 (95)	12 (80)	32 (89)
95% CI	76.2, 99.9	51.9, 95.7	73.9, 96.9
Subjects with ≥ 40% reduction from baseline			
n (%)	17 (81)	10 (67)	27 (75)
95% CI	58.1, 94.6	38.4, 88.2	57.8, 87.9
Subjects with ≥ 50% reduction from baseline			
n (%)	12 (57)	9 (60)	21 (58)
95% CI	34.0, 78.2	32.3, 83.7	40.8, 74.5

Endpoint is defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period
Source: *Table 14.2.22*

iPTH = intact parathyroid hormone; CI = confidence interval; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-2］

（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 2.7.6.12-8 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，被験者全体で 56%（20/36 名）であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 76%（16/21 名），700 pg/mL 超の被験者で 27%（4/15 名）であった．

表 2.7.6.12-8 有効性評価期の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下及び 100 pg/mL 未満となった被験者の割合（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 21)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 36)
Subjects with mean iPTH ≤ 300 pg/mL			
n (%)	16 (76)	4 (27)	20 (56)
95% CI	52.8, 91.8	7.8, 55.1	38.1, 72.1
Subjects with mean iPTH < 100 pg/mL			
n (%)	1 (5)	1 (7)	2 (6)
95% CI	0.1, 23.8	0.2, 31.9	0.7, 18.7

Source: *Table 14.2.22*
iPTH = intact parathyroid hormone; CI = confidence interval; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-3］

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

a) 血清 cCa 濃度

ベースライン時の血清 cCa 濃度の平均値（標準偏差）は，被験者全体で 10.1（0.62）mg/dL であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 10.0（0.68）mg/dL，700 pg/mL 超の被験者で 10.3（0.49）mg/dL であった．有効性評価期の血清 cCa 濃度の平均値（標準偏差）（有効性評価期中に得られた透析前の値の平均値と定義）は，被験者全体で 8.6（0.75）mg/dL であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 8.8（0.87）mg/dL，700 pg/mL 超の被験者で 8.4（0.49）mg/dL であった．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は，被験者全体で-15.1%［95%信頼区間：-17.0%，-13.1%］であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で-13.0%［95%信頼区間：-15.2%，-10.8%］，700 pg/mL 超の被験者で-17.9%［95%信頼区間：-21.2%，-14.6%］であった．

血清 cCa 濃度の各時点での実測値及びベースラインからの変化率を表 2.7.6.12-9 に，ベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.12-3 に示した．

表 2.7.6.12-9 血清 cCa 濃度の各時点の実測値及びベースラインからの変化率（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Baseline[a] (mg/dL)			
N	22	15	37
Mean (SD)	10.0 (0.68)	10.3 (0.49)	10.1 (0.62)
Median	10.0	10.2	10.2
Minimum, Maximum	9.0, 11.8	9.5, 11.0	9.0, 11.8
Week 2 (mg/dL)			
N	20	15	35
Mean (SD)	9.4 (0.72)	9.6 (0.72)	9.5 (0.72)
Median	9.4	9.5	9.5
Minimum, Maximum	8.2, 11.4	8.7, 11.0	8.2, 11.4
Percent change from baseline to week 2			
Mean (SD)	-6.8 (3.69)	-6.5 (3.67)	-6.7 (3.63)
Median	-7.3	-6.4	-6.6
Minimum, Maximum	-14.0, -0.3	-12.7, 0.5	-14.0, 0.5
Week 6 (mg/dL)			
N	19	15	34
Mean (SD)	8.7 (0.57)	9.0 (0.60)	8.8 (0.60)
Median	8.7	9.0	9.0
Minimum, Maximum	7.6, 9.3	8.0, 10.4	7.6, 10.4
Percent change from baseline to week 6			
Mean (SD)	-13.3 (5.50)	-12.6 (4.68)	-13.0 (5.09)
Median	-11.1	-14.4	-11.7
Minimum, Maximum	-27.5, -6.7	-17.8, -5.4	-27.5, -5.4
Week 12 (mg/dL)			
N	19	14	33
Mean (SD)	8.6 (0.82)	8.7 (0.62)	8.7 (0.73)
Median	8.5	8.9	8.6
Minimum, Maximum	7.7, 11.2	7.5, 9.5	7.5, 11.2

Page 1 of 2

[a] Baseline was defined as the average of 3 predialysis iPTH results obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
Source: *Table 14.2.29, Table 14.2.39*

iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-4］

表 2.7.6.12-9 血清 cCa 濃度の各時点の実測値及びベースラインからの変化率（20120331 試験）（続き）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Percent change from baseline to week 12			
Mean (SD)	-13.7 (5.91)	-15.6 (6.90)	-14.5 (6.31)
Median	-14.0	-15.4	-15.0
Minimum, Maximum	-20.6, 5.7	-30.7, -5.1	-30.7, 5.7
Follow-up visit 1 (mg/dL)			
N	19	11	30
Mean (SD)	8.6 (0.59)	8.3 (0.72)	8.5 (0.64)
Median	8.7	8.3	8.5
Minimum, Maximum	7.4, 10.0	7.5, 9.9	7.4, 10.0
Percent change from baseline to follow-up visit 1			
Mean (SD)	-13.3 (6.09)	-19.1 (6.46)	-15.5 (6.74)
Median	-12.8	-20.3	-15.7
Minimum, Maximum	-23.5, 0.0	-28.0, -7.1	-28.0, 0.0

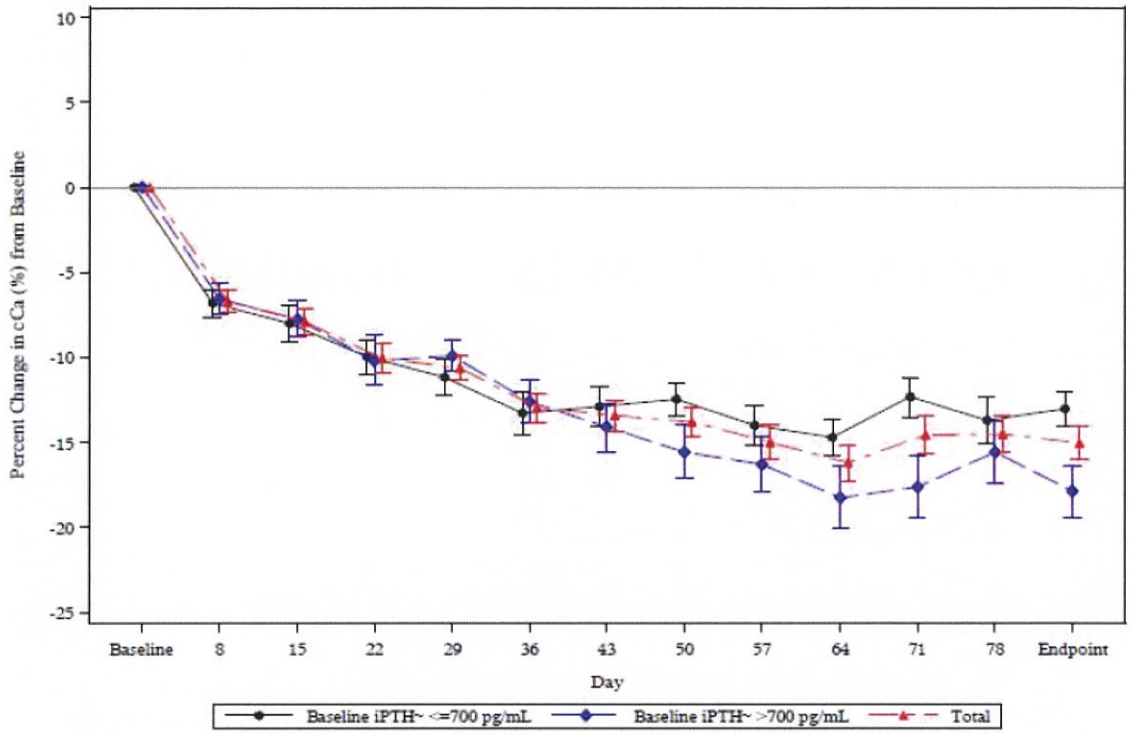
Page 2 of 2

[a] Baseline was defined as the average of 3 predialysis iPTH results obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
Source: *Table 14.2.29, Table 14.2.39*

iPTH = intact parathyroid hormone; SD = standard deviation; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-4］

図 2.7.6.12-3 血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Baseline is defined as the average of three predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of KAI-4169. Endpoint is defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period. The efficacy period is defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of KAI-4169.

Source：Figure 14.5.4
cCa = corrected calcium; iPTH = intact parathyroid hormone; KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Figure 9-3］

治療期のいずれかの時点で血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満，及び 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満であった患者の割合を表 2.7.6.12-10 に示した．

治療期のいずれかの時点で血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満であった被験者は，被験者全体で 13 名（35%）であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 7 名（32%），700 pg/mL 超の被験者で 6 名（40%）であった．治療期のいずれかの時点で血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満であった被験者は，被験者全体で 2 名（5%）であり，いずれもベースライン時の血清 iPTH 濃度が 700 pg/mL 以下の被験者であった．

表 2.7.6.12-10 血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満，及び 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満となった被験者の割合（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Subjects with corrected calcium at any time during the treatment period			
< 8.0 – 7.5 mg/dL			
n (%)	7 (32)	6 (40)	13 (35)
95% CI	13.9, 54.9	16.3, 67.7	20.2, 52.5
< 7.5 – 7.0 mg/dL			
n (%)	2 (9)	0	2 (5)
95% CI	1.1, 29.2		0.7, 18.2
Subjects with corrected calcium at endpoint			
< 8.0 – 7.5 mg/dL			
n (%)	3 (14)	2 (13)	5 (14)
95% CI	3.0, 36.3	1.7, 40.5	4.7, 29.5

Treatment Period is defined in the protocol as Treatment Phase Week 1/Day 1 up to Week 12/Day 82/83. Endpoint is defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period. The efficacy period is defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of AMG 416.
Source: *Table 14.2.44*
iPTH = intact parathyroid hormone; CI = confidence interval; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-5］

b） 血清 P 濃度

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を表 2.7.6.12-11 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は，被験者全体で-10.4%［95%信頼区間：-17.1%，-3.7%］であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で-7.7%［95%信頼区間：-17.7%，2.3%］，700 pg/mL 超の被験者で-14.2%［95%信頼区間：-23.3%，-5.2%］であった．

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 2.7.6.12-4 に示した．

表 2.7.6.12-11 有効性評価期の血清 P 濃度のベースラインからの変化率（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Baseline [a] (mg/dL)			
N	22	15	37
Mean (SD)	5.1 (0.87)	6.5 (1.60)	5.7 (1.38)
Median	5.0	6.0	5.5
Minimum, Maximum	3.9, 7.1	3.8, 9.7	3.8, 9.7
Endpoint [b] (mg/dL)			
N	21	15	36
Mean (SD)	4.7 (1.37)	5.5 (1.41)	5.1 (1.42)
Median	4.9	5.6	5.1
Minimum, Maximum	2.0, 7.5	2.5, 7.9	2.0, 7.9
Percent change from baseline to endpoint			
N	21	15	36
Mean (SD)	-7.7 (21.92)	-14.2 (16.27)	-10.4 (19.78)
Median	-2.4	-13.3	-12.7
Interquartile range	-21.4, 8.2	-23.7, -0.7	-23.5, 6.5
Minimum, Maximum	-50.4, 34.8	-38.8, 13.0	-50.4, 34.8
95% CI for the mean [c]	-17.7, 2.3	-23.3, -5.2	-17.1, -3.7

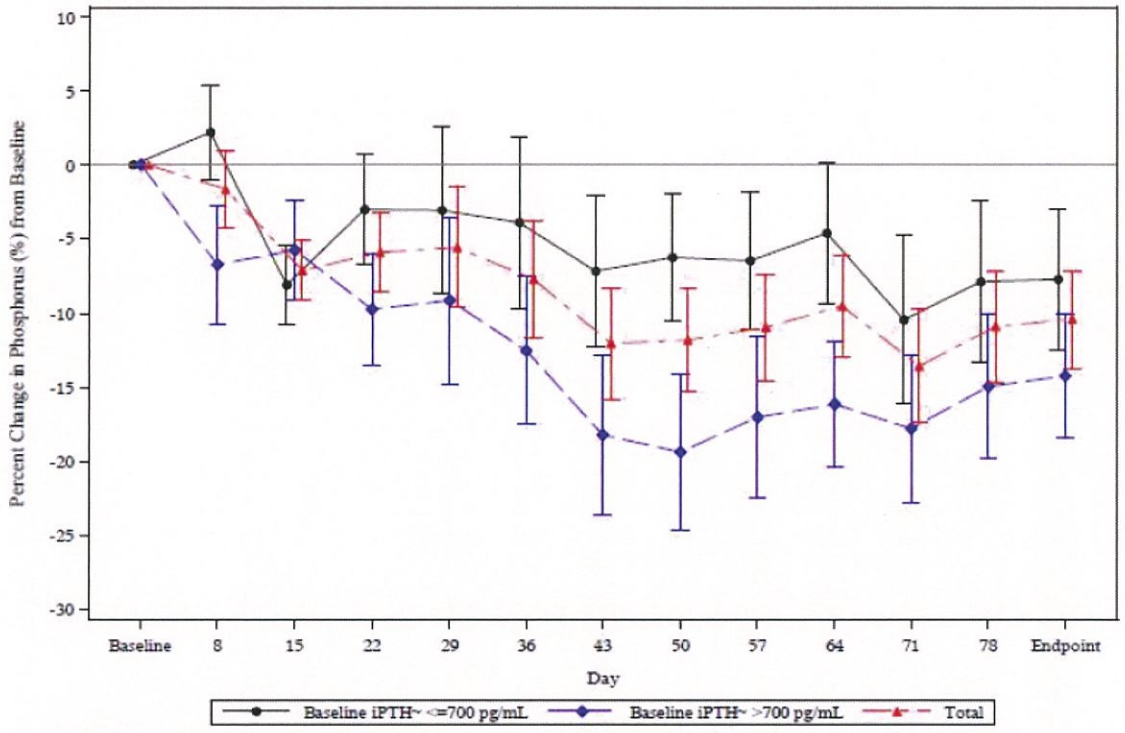
[a] Baseline was defined as the average of 3 predialysis iPTH results obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
[b] Endpoint was defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period; the efficacy period was defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of AMG 416.
[c] The 95% CI for the mean was obtained from a 1-sample t-test (only derived if n ≥ 5).
Source: *Table 14.2.24*

iPTH = intact parathyroid hormone; CI = confidence interval; SD = standard deviation; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-6］

図 2.7.6.12-4　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団



Note: Baseline is defined as the average of three predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of KAI-4169. Endpoint is defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period. The efficacy period is defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of KAI-4169.

Source：Figure 14.5.6
iPTH = intact parathyroid hormone; KAI-4169 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Figure 9-4］

有効性評価期の血清 P 濃度の平均値が 5.5 mg/dL 未満及び 4.5 mg/dL 未満であった患者の割合を表 2.7.6.12-12 に示した.

有効性評価期の血清 P 濃度の平均値が 5.5 mg/dL 未満及び 4.5 mg/dL 未満であった患者の割合は，被験者全体でそれぞれ 58%（21 名）及び 28%（10 名）であった.

表 2.7.6.12-12　有効性評価期の血清 P 濃度の平均値が 5.5 mg/dL 未満及び 4.5 mg/dL 未満であった患者の割合（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

Category Statistic	AMG 416 Baseline iPTH ≤ 700 pg/mL (N = 22)	AMG 416 Baseline iPTH > 700 pg/mL (N = 15)	AMG 416 Total (N = 37)
Subjects with serum phosphorus at endpoint			
< 5.5 mg/dL			
n (%)	14 (67)	7 (47)	21 (58)
95% CI	43.0, 85.4	21.3, 73.4	40.8, 74.5
< 4.5 mg/dL			
n (%)	8 (38)	2 (13)	10 (28)
95% CI	18.1, 61.6	1.7, 40.5	14.2, 45.2

Endpoint is defined as the mean of the prehemodialysis values obtained during the efficacy period. The efficacy period is defined as the period from 14 days prior to and 3 days after the last dose of AMG 416.
Source: *Table 14.2.44*

iPTH = intact parathyroid hormone; CI = confidence interval; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 9-7］

3)　探索的評価項目

(1)　バイオマーカー

a)　BAP

ベースライン時の BAP の平均値（範囲）は，被験者全体で 37.8（9.7～346.6）mg/dL であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，BAP の平均値（標準偏差）は，700 pg/mL 以下の被験者で 21.2（6.93）mg/dL，700 pg/mL 超の被験者で 62.0（84.30）mg/dL であった．有効性評価期の BAP のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は，被験者全体で-8.9（40.62）%であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で-21.7（23.27）%，700 pg/mL 超の被験者で 9.0（52.55）%であった．

b)　FGF-23

ベースライン時の FGF-23（対数変換値）の平均値（標準偏差）は，被験者全体で 7.4（2.25）pg/mL であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 7.0（2.01）pg/mL，700 pg/mL 超の被験者で 8.1（2.48）pg/mL であった．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平均値（標準偏差）は，被験者全体で-17.1（15.39）%であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で-15.5（16.34）%，700 pg/mL 超の被験者で-19.3（14.22）%であった．

c) TRAP-5b

ベースライン時の TRAP-5b の平均値（標準偏差）は，被験者全体で 8.0（2.89）U/L であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で 6.9（1.83）U/L，700 pg/mL 超の被験者で 9.5（3.42）U/L であった．有効性評価期の TRAP-5b のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は，被験者全体で-17.4（29.70）%であり，ベースライン時の血清 iPTH 濃度別では，700 pg/mL 以下の被験者で-15.4（32.23）%，700 pg/mL 超の被験者で-20.0（27.09）%であった．

2.7.6.12.4 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

12 週間の 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．

2.7.6.12.5 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 14.0 を用いて読み替えた．有害事象は，同意取得時から ONO-5163 の最終投与後 4 週間を通して調査し，ONO-5163 の初回投与後に発現した（treatment-emergent）すべての有害事象（以下，有害事象）を集計対象とした．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 2.7.6.12-13 に示した．

ONO-5163 が 1 回以上投与された 37 名のうち，29 名（78.4%）に 1 件以上の有害事象が認められた．有害事象の最も高い程度が軽度の被験者は 16 名（43.2%），中等度の被験者は 11 名（29.7%），高度の被験者は 1 名（2.7%），生命を脅かすの被験者は 1 名（2.7%）であった．1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 15 名（40.5%）に認められた．

治験期間中に 1 名が死亡し，重篤な有害事象は 3 名（8.1%）に認められた（3 名中 1 名は死亡例）．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．有害事象により 1 名が治験薬の投与を中止した．

表 2.7.6.12-13 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度の要約（20120331 試験）

解析対象集団：MITT 解析対象集団

	AMG 416
	Total (N = 37)
Treatment-emergent adverse events (n [%])	
All	29 (78.4)
Drug-related	15 (40.5)
Treatment-emergent adverse events by maximum severity (n [%])	
All	
Mild	16 (43.2)
Moderate	11 (29.7)
Severe	1 (2.7)
Maximal/Life-threatening	1 (2.7)
Drug-related	
Mild	10 (27.0)
Moderate	5 (13.5)
Severe	0 (0.0)
Maximal/Life-threatening	0 (0.0)
Deaths	1 (2.7)
Serious adverse events (SAEs) (n [%])	
Treatment-emergent SAEs	3 (8.1)
Drug-related treatment-emergent SAEs	0 (0.0)
Discontinuation of AMG 416 due to treatment-emergent adverse events (n [%])	
Treatment-emergent	1 (2.7)
Drug-related	1 (2.7)

Source: *Table 14.3.1.1*
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 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 2.7.6.12-14 に示した.

主な有害事象（発現率 10%以上）は，血中カルシウム減少［9 名（24%）］，下痢［5 名（14%）］及び低カルシウム血症［4 名（11%）］であった．治験依頼者が指定したとおり，PT の血中カルシウム減少は，無症候性のカルシウム減少として報告された事象，PT の低カルシウム血症は，症候性のカルシウム減少として報告された事象とした．報告された血中カルシウム減少及び低カルシウム血症はいずれも，軽度又は中等度であった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率 10%以上）は，血中カルシウム減少［8 名（22%）］及び低カルシウム血症［4 名（11%）］であった．特記すべき事項として，非重篤な動悸（治験薬投与 43 日目）及び心拍数不整（治験薬投与 49～50 日目）が認められた 1 名の被験者（被験者識別コード：0516-1511，6[redacted] 歳，男性）に，血中カルシウム減少（治験薬投与 43～47 日目）も認められた．当該被験者の血清 cCa 濃度は，治験薬投与 43 日目に 7.8 mg/dL，50 日目に 8.4 mg/dL であった．いずれの事象も後遺症なく消失した．

表 2.7.6.12-14 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120331 試験）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
SOC	ONO-5163	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	37	37
全体	29 (78)	15 (41)
血液およびリンパ系障害	1 (3)	0 (0)
貧血	1 (3)	0 (0)
心臓障害	2 (5)	1 (3)
急性心筋梗塞	1 (3)	0 (0)
心原性ショック	1 (3)	0 (0)
動悸	1 (3)	1 (3)
眼障害	1 (3)	0 (0)
一過性黒内障	1 (3)	0 (0)
胃腸障害	9 (24)	1 (3)
下痢	5 (14)	1 (3)
口内乾燥	1 (3)	0 (0)
胃腸出血	1 (3)	0 (0)
消化器痛	1 (3)	0 (0)
悪心	2 (5)	0 (0)
肛門周囲痛	1 (3)	0 (0)
直腸出血	1 (3)	0 (0)
小腸閉塞	1 (3)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5)	0 (0)
顔面浮腫	1 (3)	0 (0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver14.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.4 改変］

表 2.7.6.12-14 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120331 試験）（続き 1）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n (%)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ONO-5163 n (%)
	N	37	37
注入部位血管外漏出		1 (3)	0 (0)
免疫系障害		1 (3)	0 (0)
季節性アレルギー		1 (3)	0 (0)
感染症および寄生虫症		12 (32)	1 (3)
気管支炎		1 (3)	0 (0)
眼感染		1 (3)	0 (0)
せつ		1 (3)	0 (0)
胃腸炎		1 (3)	1 (3)
ウイルス性胃腸炎		1 (3)	0 (0)
鼻咽頭炎		1 (3)	0 (0)
肺炎		2 (5)	0 (0)
副鼻腔炎		1 (3)	0 (0)
ブドウ球菌感染		1 (3)	0 (0)
上気道感染		3 (8)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症		9 (24)	0 (0)
動静脈瘻部位血腫		1 (3)	0 (0)
動静脈瘻血栓症		1 (3)	0 (0)
胸部損傷		1 (3)	0 (0)
造影剤反応		1 (3)	0 (0)
転倒		1 (3)	0 (0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver14.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

表 2.7.6.12-14 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120331 試験）（続き 2）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n (%)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ONO-5163 n (%)
	N	37	37
頭部損傷		1 (3)	0 (0)
上腕骨骨折		1 (3)	0 (0)
関節捻挫		1 (3)	0 (0)
処置による低血圧		1 (3)	0 (0)
熱傷		1 (3)	0 (0)
脛骨骨折		1 (3)	0 (0)
臨床検査		9 (24)	8 (22)
血中カルシウム減少		9 (24)	8 (22)
心拍数不整		1 (3)	1 (3)
代謝および栄養障害		6 (16)	4 (11)
コントロール不良の糖尿病		1 (3)	0 (0)
低カルシウム血症		4 (11)	4 (11)
低血糖症		1 (3)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害		1 (3)	0 (0)
滑液包炎		1 (3)	0 (0)
神経系障害		4 (11)	1 (3)
頭痛		1 (3)	0 (0)
嗜眠		1 (3)	0 (0)
錯感覚		1 (3)	1 (3)
刺激無反応		1 (3)	0 (0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver14.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

表 2.7.6.12-14 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120331 試験）（続き 3）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n (%)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ONO-5163 n (%)
N	37	37
精神障害	1 (3)	0 (0)
うつ病	1 (3)	0 (0)
腎および尿路障害	1 (3)	0 (0)
腎結石症	1 (3)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3)	0 (0)
鼻出血	1 (3)	0 (0)
鼻漏	1 (3)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	3 (8)	1 (3)
アレルギー性皮膚炎	1 (3)	0 (0)
丘疹	1 (3)	1 (3)
発疹	1 (3)	0 (0)
外科および内科処置	1 (3)	0 (0)
ヘルニア修復	1 (3)	0 (0)
血管障害	2 (5)	0 (0)
高血圧	1 (3)	0 (0)
静脈狭窄	1 (3)	0 (0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver14.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の2段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.4 改変］

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

死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-21 に示した．被験者 1 名（被験者識別コード：0517-1547，5[redacted] 歳，男性）が，治験期間中に急性心筋梗塞，胃腸出血及び心原性ショックに

より死亡した．当該被験者は，関連する既往歴／合併症として，2 型糖尿病，うっ血性心不全，心拡大，冠動脈疾患及びバイパス手術歴，狭心症，並びに急性心筋梗塞を有していた．死亡に至った有害事象はいずれも，治験担当医師により ONO-5163 との因果関係は否定された．

(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 2.7.6.12-15 に示した．また，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-22 に示した．

重篤な有害事象は，3 名（8.1%）に認められた．このうち 1 名は上記の死亡例であった．死亡例以外の 2 名で発現した重篤な有害事象は，小腸閉塞が 1 名，肺炎が 1 名であった．いずれも，治験担当医師により ONO-5163 との因果関係は否定された．

表 2.7.6.12-15 重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120331 試験）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n (%)
N	37
全体	3 (8)
心臓障害	1 (3)
急性心筋梗塞	1 (3)
心原性ショック	1 (3)
胃腸障害	2 (5)
胃腸出血	1 (3)
小腸閉塞	1 (3)
感染症および寄生虫症	1 (3)
肺炎	1 (3)
代謝および栄養障害	1 (3)
低血糖症	1 (3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver14.0Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（20120331 試験）Table 11-3 改変］

（3） 他の重要な有害事象

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．

投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-23 に示した．ONO-5163 の投与中止に至った有害事象は，1 名（被験者識別コード：0511-1504，7[redacted] 歳，女性）に認められた．当該事象は軽度の丘疹で，ONO-5163 との因果関係は治験担当医師により否定できないと判断された．当該事象に対する治療は行われず，報告時点で転帰は未回復（終了日不明）であった．

3） 臨床検査値

各時点の生化学検査値について評価した結果，治験期間中に平均値及び中央値のベースラインからの増加がクレアチンキナーゼ及び乳酸脱水素酵素に認められたのを除き，明らかな変化は認められなかった．クレアチンキナーゼの治験薬投与 9 週目の変化量の平均値（標準偏差）は 38.2（54.56）U/L，乳酸脱水素酵素の治験薬投与 9 週目の変化量の平均値（標準偏差）は 25.1（20.99）U/L であり，増加を示した．これらの増加は，臨床上問題となるものではないと考えられた．血液検査及び凝固系検査では，明らかな所見は認められなかった．

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

治験薬投与 12 週目の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）はそれぞれ 12.0（22.19）mmHg 及び 8.7（14.32）mmHg であり，増加を示した．詳細を分析したところ，血圧値では個体内変動が大きく，外れ値は認められなかった．また，収縮期血圧又は拡張期血圧の経時的な変化と ONO-5163 の用量との明らかな関連は認められず，服薬している降圧剤の数に経時的な変化は認められなかった．治験期間中に高血圧が 1 件，有害事象として報告されたが，該当する血圧の測定値は不明であり，発現日に後遺症なく消失し，ONO-5163 との因果関係は否定された．

（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，PR 間隔及び QRS 間隔の変化は認められなかった．QTcF を主要な評価パラメータとして，各時点でのベースラインからの変化量に基づき ONO-5163 の心再分極に対する影響を検討した結果，ONO-5163 の心再分極に対する影響を示す明らかな兆候は，治験薬投与 12 週目を除いて認められなかった．治験薬投与 12 週目の QTcF のベースラインからの変化量には用量依存性が示唆されたが，QTc 値の変動が大きかったため，意味のある変動を明確に示すことはできなかった．また，観察数

が比較的少ないこと，プラセボ群による補正がないこと，及び本治験では心電図検査と同時に測定した血清中 Ca 濃度がないために血清中 Ca 濃度の変化に対する QTcF の変化を測定できないことを考慮すると，血漿中 ONO-5163 濃度と QTcF の変化との薬物動態学／薬力学的関連性について解釈することは困難であった．特定の範囲から外れた異常値の分析では，新たにベースラインからの QTc 延長が 60 msec を超えた又は異常 U 波が認められた被験者はいなかった．1 名の被験者は，スクリーニング検査時の平均 QTcF（1 時点につき 3 回の測定値から算出，以下同様）が 500 msec 未満で，ベースライン時の平均 QTcF が 500 msec 超であった．また，2 名の被験者は，ベースライン時の平均 QTcF が 500 msec 未満で，治療期に QTcF が 500 msec 超となった．この両名とも，治験期間中に心臓関連の有害事象は認められなかった．また，両名には有害事象として治験期間中に血中カルシウム減少が認められ，1 名は QT 間隔延長の既往歴を有していた．

2.7.6.12.6　　結論

血液透析下の SHPT 患者に ONO-5163 を 2.5～20 mg の用量で週 3 回，12 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変化率の平均値は-53.6%［95%信頼区間：-60.8%，-46.4%］であった．血清 iPTH 濃度の低下は，ベースライン時の血清 iPTH 濃度が 700 pg/mL 以下であった被験者と 700 pg/mL 超であった被験者で同程度であった．

主な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は血中カルシウム減少（有害事象発現率 24%，治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率 22%）であった．また，低カルシウム血症の発現率（有害事象と治験薬との因果関係が否定できない有害事象で一致）は 11%であった．これらの事象は，いずれも非重篤であり，投与中止には至らなかった．

治験薬投与 12 週目の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）はそれぞれ 12.0（22.19）mmHg 及び 8.7（14.32）mmHg であり，増加を示した．収縮期血圧又は拡張期血圧のベースラインからの変化量の大きさに対して標準偏差が大きいことから示されるように，各時点で，血圧のベースラインからの変化量には大きな変動が認められた．この所見は，血圧値では経時的に個体内変動が大きかったことから裏付けられ，被験者数が少数であったこと，既知のとおり透析を受けている患者では血圧の変動が大きいこと，透析を受けている患者では血圧に影響する因子が複雑であること，及び本治験では血圧測定法を標準化していないことから予測されるとおりであった．また，収縮期血圧又は拡張期血圧の経時的な変化と ONO-5163 の用量との関連を示す明らかな裏づけはなく，服薬し

ている降圧剤の数に経時的な変化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として報告された高血圧はなかった．

ONO-5163 の心再分極に対する影響を示す明らかな兆候は認められなかった．

ONO-5163 は，検討した用量において，単群試験である本治験に参加した患者集団に対して安全で忍容性は良好であると考えられた．

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

2.7.6.13.1 試験方法の概要

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要（20120334 試験）

治験の標題	A Multicenter Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of KAI-4169 (also known as AMG 416) in the Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Patients with Secondary Hyperparathyroidism
治験実施計画書番号	20120334
治験実施施設	1 カ国（米国）／計 5 施設
治験期間	［本治験に最初に組み入れた被験者の海外後期第Ⅱ相試験（20120331 試験，以下，親試験）での治験薬初回投与日］：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （最後の被験者の最終来院日）：2014 年 5 月 [redacted] 日
公表文献	Block GA, Martin KJ, Bushinsky DA, et al. Long-term safety and efficacy of velcalcetide (AMG 416), a calcium-sensing receptor agonist for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients [abstract]. J Am Soc Nephrol. 2013;24:759A. Abstract SA-PO575.
開発フェーズ	後期第Ⅱ相
目的	主要目的： 血液透析下の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）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（KAI-4169，ONO-5163，以下 ONO-5163）の長期投与時の安全性及び忍容性を，有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係を指標として評価する． 副次目的： ONO-5163 の長期投与時の有効性を，治療期［親試験の治療期及び本治験（継続投与第 1 期及び第 2 期）の治療期を含む，以下，治療期（全体）］の血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度，補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度及び血清リン（P）濃度のベースラインからの変化量を指標として評価する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，単群，継続投与
治験方法	本治験は，血液透析下の CKD-MBD 患者における SHPT に対する ONO-5163 の長期投与時の忍容性，安全性及び有効性を検討することを目的とした，多施設共同，非盲検，単群，継続投与試験であった．親試験で ONO-5163 による 12 週間の治療期を完了した患者を適格とし，40 週間，非盲検の継続投与第 1 期に組み入れた．継続投与第 1 期を完了した被験者を適格とし，2 年間，非盲検の継続投与第 2 期に組み入れた．なお，本治験は治験依頼者の決定により，継続投与第 2 期に組み入れられた被験者全員が 2 年間の評価期間を完了する前に，早期中止した．また，継続投与第 2 期に組み入れられた被験者は海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）に移行可能とした． 本治験の ONO-5163 の開始用量は，用量調節が必要な場合を除き，親試験での最終投与時と同用量とし，週 3 回の透析終了時に急速静脈内投与した．本治験への組み入れ時に，被験者の親試験終了時の透析前血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度を評価し，ONO-5163 の開始用量調節の要否を決定した．また，継続投与第 2 期への組み入れ時に，継続投与第 1 期の治療期終了時の透析前血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度を評価し，ONO-5163 の用量調節の要否を決定した． ONO-5163 の用量は，血清 iPTH 濃度 150～300 pg/mL の範囲で維持することを目標に，治験実施計画書に規定した用量調節方法に従い調節した．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.13-1 に示した．

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（20120334 試験）（続き 1）

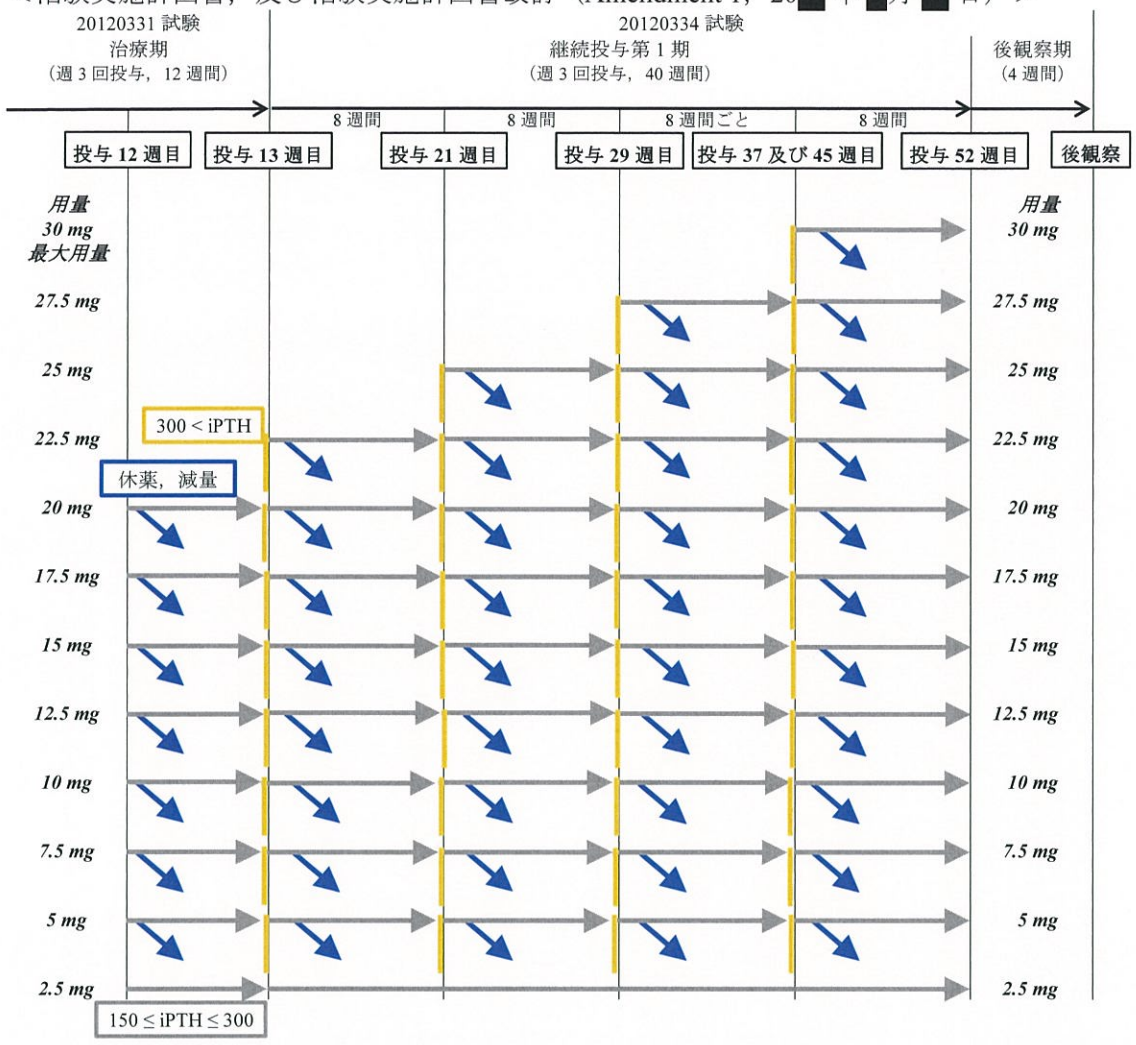
治験方法（続き）	活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体の用量は，治験実施計画書に規定した血清 cCa 濃度，又は血清 iPTH 濃度低下（150 pg/mL 未満）の管理に関するガイドラインに従い調節した． 被験者が本治験終了後に海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20130213 試験）に移行しない場合は，安全性評価のため，ONO-5163 最終投与後 4 週間，被験者を追跡することとした．
被験者数	計画時：親試験の被験者数に基づく． 解析時：30 名（親試験完了例 32 名中 30 名）
対象	血液透析下の CKD-MBD 患者における SHPT
主な選択基準	親試験の治療期（12 週間）を完了した患者を適格とし，本治験の継続投与第 1 期（40 週間）に組み入れた．継続投与第 2 期（2 年間）には，継続投与第 1 期の治療期を完了した患者を適格とした．
主な除外基準	病状が安定していない患者，又は本治験の結果に影響を与える若しくは被験者の安全性に危険をもたらす可能性のある疾患の既往を有する患者を除外した．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-5163：1 バイアル中に原薬 ONO-5163 20 mg, [redacted] mg, [redacted] mg 及び [redacted] mg を含む [redacted]. ONO-5163 は，開始用量を用量調節が必要な場合を除き，親試験での最終投与時と同用量とし，最大 15 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 2，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前は 30 mg］の用量で，週 3 回，透析終了前 5 分間（透析時間の残り 5 分以内）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], [redacted]
治験スケジュール	本治験は，治験薬の週 3 回 40 週間投与を行う継続投与第 1 期，治験薬の週 3 回 2 年間投与を行う継続投与第 2 期及び治験薬最終投与後 4 週間の後観察期から構成された．治験スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示した．
前治療及び併用療法	本治験の治験期間を通してシナカルセト塩酸塩を併用禁止とした． 経口非カルシウム性リン吸着剤又は経口カルシウム性リン吸着剤，及びビタミン D 補助剤の併用を可とした．血清カルシウム（Ca）濃度及び血清 P 濃度を適切に維持するため，必要に応じてカルシウム補助剤の用量及び種類を調節した．本治験の治療期から後観察期を通して，血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 未満と低値となった場合は，活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体の用量を必要に応じて調節した．
評価基準	主要評価項目： ・有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度 副次評価項目： ・治療期（全体）の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度のベースラインからの変化量 その他の評価項目： ・バイオマーカー：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）及び酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（TRAP-5b） ・抗 ONO-5163 抗体 ・血漿中 ONO-5163 濃度 安全性のその他の評価項目：臨床検査値，バイタルサイン
統計的手法	本治験は記述的研究であり，仮説検定は実施しなかった．親試験と本治験のデータを併合し，解析を行った．特記しない限り，親試験から本治験を通しての全体の治験期間及び治療期をそれぞれ治験期間（全体）及び治療期（全体）と定義した．集計データの要約には記述統計量を用いた． 有効性及び安全性の解析対象集団はいずれも，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は本治験で ONO-5163 が 1 回以上投与された被験者の集団とした． ベースラインは，親試験のベースラインを用いた．

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（20120334 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	すべての有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，投与中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び留意すべき有害事象の発現頻度を示した． 血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度のベースライン値及び治療期（全体）間中の各評価時点の値について，要約統計量を示した．同様にベースラインからの変化量及び変化率を要約した． 留意すべき臨床検査値の程度について，治療期（全体）の各評価時点でのベースラインからの最大変化（上昇及び／又は低下）を要約し，シフトテーブルに示した． 治験期間（全体）中の血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満，7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満及び 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満となった被験者数及び被験者の割合を要約した．解析には，各被験者の治験期間（全体）中の血清 cCa 濃度の最低値を用いた．

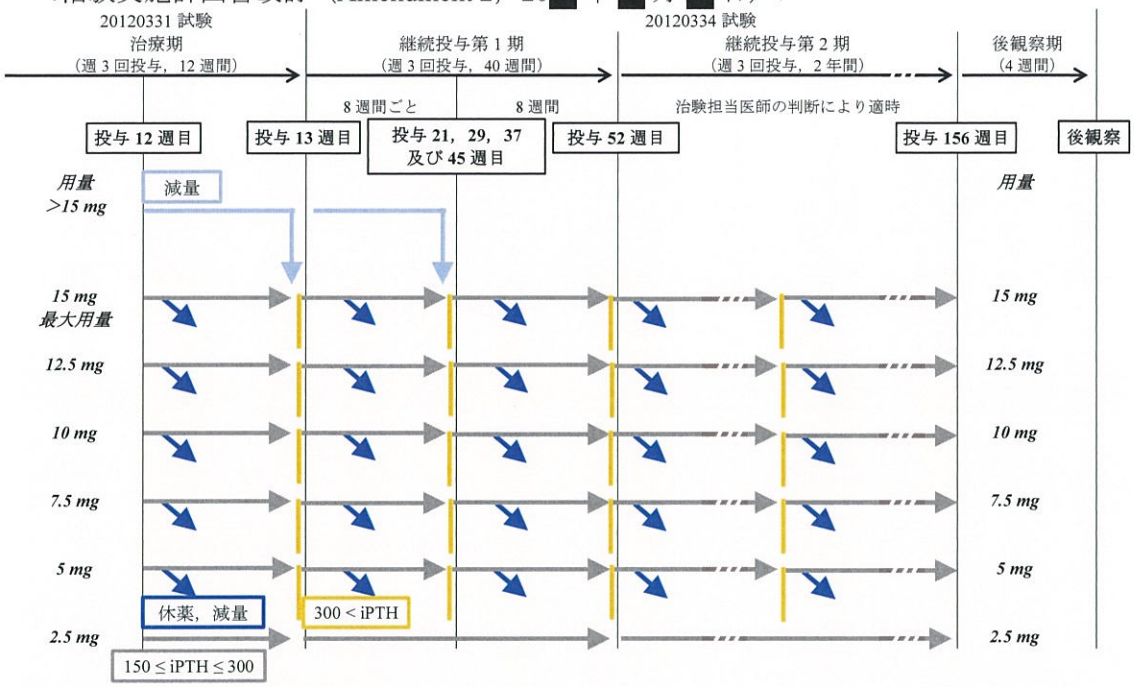
図 2.7.6.13-1　治験薬の用量調節方法（20120334 試験）

＜治験実施計画書，及び治験実施計画書改訂（Amendment 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）＞



2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

＜治験実施計画書改訂（Amendment 2，20■年■月■日）＞



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 150～300 pg/mL とすることを目標に調整した．

(1)　開始用量について
開始用量は親試験の最終投与時と同用量とした．ただし，以下のいずれかの基準に該当した場合は，開始用量を調節した．
・親試験の投与 11 及び 12 週目の血清 iPTH 濃度がいずれも 300 pg/mL 超，かつ直近の血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 以上の場合は，親試験の最終投与時の用量から 2.5 mg 増量することとした．
・親試験の投与 82/83 日目の来院時に，血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下し，休薬している場合は，血清 cCa 濃度が 8.0 mg/dL 以上となった時点で投与を開始することとした．開始用量は，休薬前の用量から 2.5 mg 減量した用量（休薬前の用量が 2.5 mg の場合は 2.5 mg）とした．親試験の投与 82/83 日目の来院時に，血清 cCa 濃度 7.5 mg 未満との関連が否定できる有害事象の発現により休薬している場合は，休薬に至る要因となった有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前の用量で，又は休薬前の用量から減量（2.5 mg 減量など）して開始することとした．
・親試験完了前 2 週間の評価可能な血清 iPTH 濃度がいずれも 150 pg/mL 未満に低下した場合は，下記 (3) 休薬，減量について 2）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 150 pg/mL 未満に低下した場合の再開手順に従い，開始用量を調節することとした．

(2)　増量について
現在投与されている用量で 4 週間以上投与されており，直近の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上で，増量不可な有害事象が発現していない場合にのみ，増量することとした．
1）継続投与第 1 期（投与 13，21，29，37 及び 45 週目）
・直近 2 回の血清 iPTH 濃度が，4 週間以内に 1 週間以上の間隔でいずれも 300 pg/mL 超かつ直近の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上［治験実施計画書改訂（Amendment 2）前は 8.0 mg/dL 以上］の場合は，2.5 mg 増量し，最大 15 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 2）前は 30 mg］まで増量可とした．現在投与されている用量が 15 mg 超の場合は，15 mg に減量した．

2）継続投与第2期
・治験担当医師の判断により，4週間以内の直近の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超かつ4週間以内の直近の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の場合は，2.5 mg 増量し，最大 15 mg まで増量可とした．4週間よりも前の血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度は増量の判断に用いないこととした．

(3) 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．
1）血清 cCa 濃度（中央測定値）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，又は活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体の治療開始若しくは増量を実施してもなお，低下した場合］
・血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上［治験実施計画書改訂（Amendment 2）前は 8.0 mg/dL 以上］に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量［治験実施計画書改訂（Amendment 2）前は 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 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上［治験実施計画書改訂（Amendment 2）前は 8.0 mg/dL 以上］に回復した時点で，2.5 mg で再開することとした．
2）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 150 pg/mL 未満に低下した場合（ただし，活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体の用量を減量し，活性型ビタミン D 製剤／ビタミン D 類似体の用量が治験実施計画書で規定した最小用量に達する又は血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満に低下してもなお，血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 未満の場合）
・血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 以上に回復した時点で，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 であった場合，治験担当医師の判断で，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超となるまで休薬することとした．休薬前の最終投与から8週間以内に再開できない場合は，治験を中止することとした．
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
・症候性低カルシウム血症以外の有害事象により休薬に至った場合は，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，又は休薬前の用量から減量（2.5 mg 減量など）した用量で再開することとした．
・症候性低カルシウム血症により休薬に至った場合は，当該有害事象が消失し，かつ，血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上［治験実施計画書改訂（Amendment 2）前は 8.0 mg/dL 以上］に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量で再開することとした．休薬前の用量が 5 mg 以下であった場合は，2.5 mg で再開することとした．

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（20120334 試験）

親試験（20120331 試験，スクリーニングから投与 12 週目）

	Pre-screening[a]	Screening	Treatment Phase													Follow-up Phase			Early Term[b]	Un-scheduled[c]
Study Week			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	Visit 1	Visit 2	Visit 3		
Reference Study Day			1[d]	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	82/83	85	99 ± 3 d	113 ± 3 d		
Holter ECG[f]		X	X				X				X				X			X	X	
Evaluate for KAI-4169 dose increase[g]							X				X									
Predialysis																				
Albumin, Calcium & Phosphorus	X (weekly)			X	X	X		X	X	X		X	X	X			X			
Albumin & Calcium																				X
PTH[k]	X (weekly)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Pharmacokinetics			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bone Alkaline Phosphatase, TRAP-5b, FGF-23			X		X		X		X		X		X			X	X	X	X	
Antidrug Antibodies[l]			X				X											X	X	
Postdialysis																				
Pharmacokinetic (15-30 min postdose)[n]			X				X				X				X					
Pulse & Blood Pressure		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	
Weight		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	

Footnotes provided on the next page

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 8-3，Table 8-4，Table 8-5 及び Table 8-6］

ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PTH = parathyroid hormone; PK = pharmacokinetic; TRAP-b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

[a] Subjects currently receiving cinacalcet had to enter a prescreening period to washout cinacalcet. During the prescreening period, albumin, calcium, phosphorus, and PTH samples were collected prior to discontinuing cinacalcet and then weekly for a minimum of 2 weeks until PTH ≥ 350 pg/mL and corrected calcium ≥ 8.5 mg/dL or for 4 weeks, whichever occurred first. At least 12 subjects were to have screening PTH > 700 pg/mL. For these subjects, albumin, calcium, phosphorus, and PTH samples were collected prior to discontinuing cinacalcet and then weekly for a minimum of 2 weeks until PTH >700 pg/mL and corrected calcium ≥ 8.5 mg/dL or 4 weeks, whichever occurred first.

[b] If a subject discontinued AMG 416 (formerly KAI-4169) treatment prior to completing the treatment phase (ie, early termination) then the early term assessments were performed at the first hemodialysis session after the last dose of AMG 416 if at all possible or at the earliest possible hemodialysis session, and subjects were followed for 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up phase) whenever possible. If a subject discontinued study participation after completing the treatment phase but prior to completing the follow-up phase, the follow-up visit 3 assessments were performed at the earliest possible hemodialysis session.

[d] The first dose of AMG 416 was administered with the Monday or Wednesday hemodialysis session for subjects on a MWF schedule or with the Tuesday or Thursday hemodialysis session for subjects on a TTS schedule.

[f] 12-lead Holter ECG recordings were performed at screening, on the first day of dosing (day 1), on each day on which the dose of AMG 416 was increased/maintained (ie, week 5 [day 29] and week 9 [day 57]), on the last day of dosing (end of week 12 [day 82/83]), and 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up visit 3). The Holter monitor recording was started prior to the start of hemodialysis, if possible, or at least 30 ± 5 minutes before the anticipated end of hemodialysis and continued until at least 30 minutes after administration of AMG 416 (or at least 30 minutes after the end-of-hemodialysis for screening and follow-up recordings).

[g] Subjects were evaluated for AMG 416 dose increase during week 5 (day 29) and week 9 (day 57). Holter ECG recordings, chemistry, and pre- and postdose PK samples were drawn on the same day the dose of AMG 416 was increased/maintained per Protocol Table 20 (Section 16.1.1 of this report) during weeks 5 and 9.

[k] Screening PTH concentration was the average of 2 predialysis PTH concentrations drawn on separate days within 2 weeks and the average had to be ≥ 350 pg/mL; at least 12 subjects were to have screening PTH > 700 pg/mL. Baseline PTH was the average of 3 predialysis PTH results obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416. Baseline concentrations included screening results if the cinacalcet washout (prescreening) and timing requirements were met. Additional baseline PTH assessments were required if prescreening and/or screening PTH assessments were not completed within 3 weeks of the first dose and prior to the first dose of AMG 416. In the table above, the third baseline sample was included as predialysis PTH sample on day 1 prior to the first dose of study drug.

[l] Antidrug antibody samples were collected at 3 timepoints: first dose of study drug (day 1), week 5 (day 29) and 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up visit 3). If a subject discontinued study participation early, the last sample was collected at the time of early termination labs.

[n] Postdialysis plasma samples for PK were collected 15 to 30 minutes after dosing on the first day of dosing (Day 1), on each day on which the dose of AMG 416 was increased/maintained (ie, week 5 [day 29] and week 9 [day 57]), on the last day of dosing (week 12 [day 82/83]), and 4 weeks after the last dose of AMG 416 (follow-up visit 3).

Source: Protocol of parent study (Protocol of Study 20120331).

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（20120334 試験）（続き 1）

20120334 試験　継続投与第 1 期（スクリーニングから投与 36 週目）

	Screening	Treatment Phase														
Study Week[a]		13[b c] (First Dose)	14	16	18	20	21[c]	22	24	26	28	29[c]	30	32	34	36
Informed Consent	X															
Inclusion / Exclusion	X[d]															
Evaluate for KAI-4169dose increase	X[e]						X					X				
Concomitant Medication		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination		X														
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Predialysis																
12-Lead ECG[f]		X														
Pregnancy Test[g]	X															
Hematology		X					X					X				
PT, aPTT[h]		X					X					X				
Chemistry		X					X					X				
Albumin, Calcium & Phosphorus			X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X
Intact PTH		X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pharmacokinetics		X					X					X				
FGF-23, BSAP & TRAP-5b		X					X					X				
Antidrug Antibodies		X					X					X				
Archive Serum		X					X					X				
Archive Plasma		X					X					X				

Footnotes are provided at the end of the table.

表 2.7.6.13-2 治験スケジュール（20120334 試験）（続き 2）

20120334 試験 継続投与第 1 期（スクリーニングから投与 36 週目）

	Screening	Treatment Phase														
Study Week		13 (First Dose)	14	16	18	20	21[c]	22	24	26	28	29[c]	30	32	34	36
Postdialysis																
Pharmacokinetics (15-30 min postdose)		X					X					X				
Pulse & Blood Pressure[j]		X					X					X				
Weight		X					X					X				

aPTT = activated partial thromboplastin time; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PK = pharmacokinetics; PT = prothrombin time; PTH = parathyroid hormone; TRAP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

[a] Study week numbering continued from the parent study with the first dose of AMG 416 in this study starting at study week 13 (ie, follow-up visit 1, day 85 of the parent study). Assessments were performed with any emodialysis session during the designated week, unless otherwise specified.

[b] Week-13 assessments were performed on the same day on which dosing with AMG 416 was started in this study. The screening and week-13 assessments from this study were the same as and replaced the follow-up visit 1 (day 85) assessments in the parent study.

[c] Assessments were performed approximately every 8 weeks on the day the dose of AMG 416 was increased. If the dose of AMG 416 was not increased, then the assessments occurred on any emodialysis day during that week.

[d] Subjects could provide consent for this extension study any time after they had initiated the treatment phase in the parent study; however, subjects had to complete the treatment phase of the parent study before the start of dosing in this extension study.

[e] Each subject's predialysis PTH concentrations obtained during week 12 of the parent study were evaluated to determine if the subject was eligible for an AMG 416 dose increase at the start of dosing in this extension study.

[f] Predialysis 12-lead ECGs were recorded in triplicate approximately 2 minutes apart. Subjects had to remain sitting for at least 10 minutes before recording the ECGs.

[g] Subjects were to have a negative pregnancy test within 2 weeks before the start of dosing in this extension study. A central laboratory pregnancy test was preferred; however, a local laboratory pregnancy test result was acceptable.

[h] Blood samples for PT and aPTT were collected before administration of anticoagulation for emodialysis.

[i] Subjects whose last available PTH concentration during the parent study had decreased < 30% from baseline in the parent study had an additional PTH sample obtained during week 13. These week-13 samples were drawn 15 to 30 minutes postdose with the postdose PK sample.

[j] Subjects remained in sitting position for at least 10 minutes before measurement of postdialysis pulse rate and blood pressure

Source: *Section 16.1.1*

表 2.7.6.13-2 治験スケジュール（20120334 試験）（続き 3）

20120334 試験 継続投与第 1 期（投与 37 週目から後観察期）

	Treatment Phase (cont)										Follow-up	Early Term[a]	Unscheduled[b]
Study Week	37[c]	38	40	42	44	45[c]	46	48	50	52	56		
Informed Consent													
Inclusion / Exclusion													
Evaluate for KAI-4169 dose increase	X					X							
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination										X	X	X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Predialysis													
12-Lead ECG[d]	X									X	X		
Pregnancy Test[e]										X		X	
Hematology	X					X				X	X	X	
PT, aPTT[f]	X					X				X	X	X	
Chemistry	X					X				X	X	X	
Albumin, Calcium & Phosphorus		X	X	X	X		X	X	X				X
Intact PTH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pharmacokinetics	X					X				X	X	X	
FGF-23, BSAP & TRAP-5b	X					X				X	X	X	
Antidrug Antibodies	X					X				X	X	X	
Archive Serum	X					X				X	X	X	
Archive Plasma	X					X				X	X	X	

Footnotes are provided at the end of the table.

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（20120334 試験）（続き 4）

20120334 試験　継続投与第 1 期（投与 37 週目から後観察期）

	Treatment Phase (cont)										Follow-up	Early Term	Unscheduled
Study Week	37	38	40	42	44	45[c]	46	48	50	52	56		
Postdialysis													
Pharmacokinetics (15-30 min postdose)	X					X				X	X[f,g]	X[g]	
Pulse & Blood Pressure[h]	X					X				X	X	X	
Weight	X					X				X	X	X	

aPTT = activated partial thromboplastin time; BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PK = pharmacokinetics; PT = prothrombin time; PTH = parathyroid hormone; TRAP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

[a] If a subject discontinued participation in the study before completing the treatment phase, then the investigator made every effort to perform the early termination assessments at the first emodialysis session after the last dose of AMG 416, or at the earliest possible emodialysis session. The investigator also made every effort to perform the follow-up visit assessments 4 weeks after the last dose of AMG 416.

[b] Unscheduled laboratory assessments were performed before the first emodialysis session, after the site was notified of corrected calcium < 7.5 mg/dL and then repeated weekly to guide when dosing with AMG 416 could be resumed. Samples were submitted to the central laboratory and analyzed for albumin and calcium only.

[c] Assessments were performed approximately every 8 weeks on the day the dose of AMG 416 was increased. If the dose of AMG 416 was not increased then the assessments could occur on any emodialysis day during that week.

[d] Predialysis 12-lead ECGs were recorded in triplicate approximately 2 minutes apart. Subjects remained sitting for at least 10 minutes before recording the ECGs.

[e] A central laboratory pregnancy test was preferred; however, a local laboratory pregnancy test result was acceptable.

[f] Blood samples for PT and aPTT were collected before administration of anticoagulation for emodialysis.

[g] Postdialysis pharmacokinetics sample during week 56 or early termination were obtained 15 to 30 minutes after the end of emodialysis treatment.

[h] Subjects remained in sitting position for at least 10 minutes before measurement of postdialysis pulse rate and blood pressure.

Note: The follow-up visit was conducted only for those subjects who did not continue treatment under extension period 2.

Source: *Section 16.1.1*

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（20120334 試験）（続き 5）

20120334 試験　継続投与第 2 期（スクリーニングから投与 156 週目）

	Screening	Treatment Phase													
Study Week[a]		53[b]	60	68	76	84	92	100	108	116	124	132	140	148	156
Informed Consent	X[c]														
Inclusion / Exclusion	X														
Concomitant Medication		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination															
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Predialysis															
12-Lead ECG[d]					X			X			X			X	
Pregnancy Test[e]	X			X		X		X		X		X		X	X
Hematology		X		X		X		X		X		X		X	
Chemistry		X		X		X		X		X		X		X	
Albumin, Calcium & Phosphorus			X		X		X		X		X		X		X
Intact PTH[f]		X[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FGF-23, BSAP & TRAP-5b					X			X			X			X	
Antidrug Antibodies		X		X		X		X		X		X		X	
Postdialysis															
Pulse & Blood Pressure[h,i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Weight[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Footnotes are provided on the next page.

BSAP = bone-specific alkaline phosphatase; ECG = electrocardiogram; FGF-23 = fibroblast growth factor-23; PK = pharmacokinetics; PTH = parathyroid hormone; TRAP-5b = tartrate-resistant acid phosphatase 5b

[a] Study week numbering continued from the parent study. The start of extension period 2 occurred at week 53. Assessments were performed with any emodialysis session during the designated week, unless otherwise specified.

[b] Week-53 assessments were performed on the same day dosing with AMG 416 was started in extension period 2. The screening and week-53 assessments in this study were the same and replaced the follow-up visit at week 56 in extension period 1.

[c] Subjects could provide consent for extension period 2 after they had initiated the treatment phase in extension period 1; however, subjects had to complete the treatment phase in extension period 1 before the start of dosing in extension period 2.

[d] Predialysis 12-lead ECGs were recorded in triplicate approximately 2 minutes apart. Subjects remained in sitting position for at least 10 minutes before recording the ECGs.

[e] Subjects were to have a negative pregnancy test within 2 weeks before the start of dosing in extension period 2. A central laboratory pregnancy test was preferred; however, a local laboratory pregnancy test result was acceptable.

[f] Each subject's predialysis PTH concentrations obtained during week 52 of extension period 1 were evaluated to determine if the subject was eligible for an AMG 416 dose increase at the start of dosing in extension period 2.

[g] Subjects whose last available PTH concentration during extension period 1 had decreased < 30% from baseline in extension period 1 had an additional PTH sample obtained during week 53. This week-53 sample was drawn 15 to 30 minutes postdose with the postdose PK sample.

[h] Subjects remained in sitting position for at least 10 minutes before measurement of postdialysis pulse rate and blood pressure.

[i] Pulse, blood pressure, and weight were measured only if a dose increase had occurred.

Source: *Section 16.1.1*

KAI-4169, AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 8-3，Table 8-4，Table 8-5 及び Table 8-6］

2.7.6.13.2 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 2.7.6.13-3 及び図 2.7.6.13-2 に示した.

合計 37 名が親試験（20120331 試験）に組み入れられ，親試験の治療期を完了した 32 名のうち 30 名が継続投与試験である本治験（20120334 試験）に組み入れられた．30 名すべてが ONO-5163 を 1 回以上投与された．30 名すべてが治験終了前に ONO-5163 の投与を中止し，治験を中止した．治験中止例数は，継続投与第 1 期で 10 名，継続投与第 2 期で 17 名であった．残りの 3 名は，治験実施施設が継続投与第 1 期終了時に治験終了と誤って記載したため，継続投与第 2 期に移行しなかった．なお，本治験は Amgen 社により早期中止され，被験者は別の海外第Ⅲ相長期継続投与試験（20120213 試験）に移行可能とした.

継続投与第 1 期の治験中止例 10 名の中止理由は，死亡，有害事象及び治験担当医師の判断が各 2 名，同意撤回，追跡不能，副甲状腺摘出術の必要性及び腎移植の必要性が各 1 名であった．継続投与第 2 期の治験中止例 17 名の中止理由は，死亡及び腎移植の必要性が各 1 名，その他が 15 名（本治験の早期中止 13 名を含む）であった.

各被験者の治験期間（親試験での ONO-5163 初回投与日から本治験終了日）の中央値（範囲）は 70.1（17～122）週間であり，本治験に組み入れられた被験者のうち 3 分の 2［66.7%（20/30 名）］で治験期間は 52 週間以上であった.

FAS には，本治験で ONO-5163 が 1 回以上投与された 30 名すべてを採用した.

表 2.7.6.13-3 被験者の内訳（治験薬の投与終了状態）（20120334 試験）

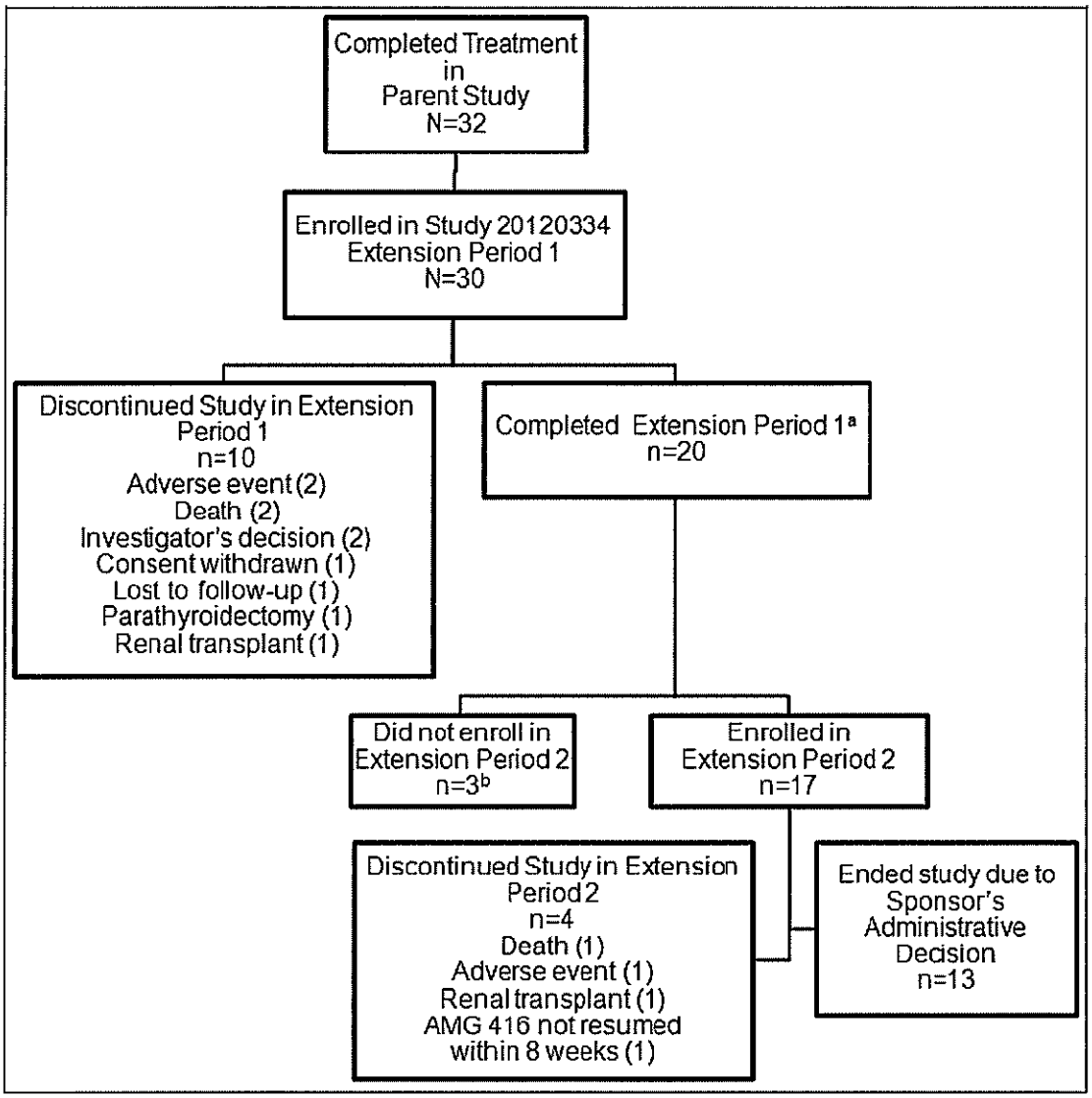
解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30) n (%)
Investigational product accounting	
Subjects who never received investigational product	0 (0.0)
Subjects who received investigational product	30 (100.0)
Subjects who completed investigational product	3 (10.0)
Subjects who discontinued investigational product	27 (90.0)
Adverse event	5 (16.7)
Non-compliance to study procedures	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (3.3)
Subject withdrew consent	1 (3.3)
Investigator's decision	3 (10.0)
Renal transplant	2 (6.7)
Parathyroidectomy	1 (3.3)
Other	14 (46.7)

Full analysis set: All subjects who received at least 1 dose of AMG 416 during the extension study 20120334
First dose in the parent study for first subject enrolled in the extension study: [redacted]20[redacted]
Last subject completed study: [redacted]20[redacted]
Source: *Table 14-1.1*
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 9-1］

図 2.7.6.13-2 被験者の内訳（治験終了状態）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS



Full analysis set: All subjects who received at least 1 dose of AMG 416 during the extension study 20120334

First dose in the parent study for first subject enrolled in the extension study: [redacted]20[redacted]
Last subject completed study: [redacted]20[redacted]

[a] Note: Determined by number of subjects on study for ≥ 52 weeks (Table 14-1.3)

[b] Three subjects (Subjects 1542, 1549, and 1551) were marked as having completed treatment with AMG 416. The site erroneously marked end of study at the end of extension period 1 ([redacted]).

Source: *Table 14-1.1;* [redacted]

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 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 2.7.6.13-4 に，ベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.13-5 に，ベースライン時の併用薬の使用状況を表 2.7.6.13-6 に示した．なお，本治験に組み入れられた被験者のベースラインは親試験でのベースラインとした．

性別は男性 60.0%（18/30 名），女性 40.0%（12/30 名）であった．年齢の平均値（標準偏差）は 55.4（14.2）歳であり，被験者の大部分が 65 歳未満［73.3%（22/30 名）］であった．人種は半数以上が黒人（60.0%）であり，その他は白人（40.0%）であった．民族は被験者の大部分（80.0%）が非ヒスパニック／ラテン系であった．

透析歴の平均値（標準偏差）は 4.19（2.65）年であり，被験者の半数以上が 1 年超 5 年以下（60.0%），5 年超が 30.0%，1 年以下は 10.0%であった．透析液 Ca 濃度は，被験者の大部分（90.0％）で 2.5 mEq/L 以上であった．BMI の平均値（標準偏差）は，35.13（9.62）kg/m^2，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値（標準偏差）は，それぞれ 133.0（22.0）mmHg 及び 68.0（12.1）mmHg であった．

ベースライン時及び投与 13 週目（本治験の投与 1 週目）の血清 iPTH 濃度［平均値（標準偏差），以下同様］はそれぞれ 862.1（672.0）pg/mL 及び 444.2（675.7）pg/mL，血清 cCa 濃度はそれぞれ 10.21（0.53）mg/dL 及び 8.54（0.65）mg/dL，血清 P 濃度はそれぞれ 5.77（1.50）mg/dL 及び 5.13（1.57）mg/dL，cCa×P はそれぞれ 59.18（16.93）mg^2/dL^2 及び 44.04（14.86）mg^2/dL^2 であった．末期腎不全の主因は糖尿病（40.0%），高血圧（30.0%），その他（23.3%）及び腎嚢胞（6.7%）であった．親試験開始前に副甲状腺摘出術を受けた被験者はいなかった．被験者の大部分（80.0%）がシナカルセト塩酸塩の使用経験があった．

被験者の大部分が活性型ビタミン D 製剤及びリン吸着剤を使用していた（いずれも 90.0%）．

表 2.7.6.13-4　人口統計学的特性（20120334 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30)
Sex - n (%)	
Male	18 (60.0)
Female	12 (40.0)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic/Latino	6 (20.0)
Not Hispanic/Latino	24 (80.0)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)
Black (or African American)	18 (60.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)
White	12 (40.0)
Other	0 (0.0)
Age (years)	
n	30
Mean	55.4
SD	14.2
Median	57.5
Q1, Q3	45.0, 66.0
Min, Max	23, 81
Age group - n (%)	
< 65 years	22 (73.3)
≥ 65 years	8 (26.7)
≥ 75 years	2 (6.7)

Page 1 of 1

Full analysis set: all subjects who received at least one dose of IP during the extension study 20120334

Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam.adsl*

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-2.1］

表 2.7.6.13-5　ベースラインの基準値の特性（20120334 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30)
Dialysis vintage (yr) - n (%)	
0 - ≤ 1 yr	3 (10.0)
> 1 - ≤ 5 yr	18 (60.0)
> 5 yr	9 (30.0)
Baseline dialysate calcium (mEq/L) - n (%)	
< 2.5 mEq/L	3 (10.0)
≥ 2.5 mEq/L	27 (90.0)
Height (cm)	
n	30
Mean	169.87
SD	10.40
Median	171.45
Q1, Q3	160.20, 176.50
Min, Max	152.0, 188.0
Weight (kg)	
n	30
Mean	100.93
SD	27.12
Median	91.10
Q1, Q3	76.40, 127.00
Min, Max	68.3, 153.7
BMI (kg/m^2)	
n	30
Mean	35.13
SD	9.62
Median	32.60
Q1, Q3	27.90, 42.50
Min, Max	22.0, 62.0

Page 1 of 3

Full analysis set: all subjects who received at least one dose of IP during the extension study 20120334

Program: [redacted] *Output:* [redacted] *Source Data: adam.adslbl*

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-2.2］

表 2.7.6.13-5　ベースラインの基準値の特性（20120334 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30)
Systolic blood pressure (mmHg)	
n	30
Mean	133.0
SD	22.0
Median	137.5
Q1, Q3	113.0, 148.0
Min, Max	95, 176
Diastolic blood pressure (mmHg)	
n	30
Mean	68.0
SD	12.1
Median	65.0
Q1, Q3	58.0, 77.0
Min, Max	50, 91
iPTH (pg/mL)	
n	30
Mean	862.1
SD	672.0
Median	655.2
Q1, Q3	502.8, 792.0
Min, Max	330, 3215
Serum corrected calcium (mg/dL)	
n	30
Mean	10.21
SD	0.53
Median	10.18
Q1, Q3	9.79, 10.59
Min, Max	9.0, 11.2

Full analysis set: all subjects who received at least one dose of IP during the extension study 20120334

Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam.adslbl*

表 2.7.6.13-5　ベースラインの基準値の特性（20120334 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30)
Serum phosphorus (mg/dL)	
n	30
Mean	5.77
SD	1.50
Median	5.42
Q1, Q3	4.67, 6.90
Min, Max	3.8, 9.7
cCa X P (mg^2/dL^2)	
n	30
Mean	59.18
SD	16.93
Median	55.40
Q1, Q3	44.70, 73.48
Min, Max	38.4, 98.9

Full analysis set: all subjects who received at least one dose of IP during the extension study 20120334

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; BMI = body mass index; IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; cCa = corrected calcium; P = phosphorous; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-2.2］

表 2.7.6.13-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120334 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30) n (%)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest	30 (100.0)
Nutritional vitamin D	12 (40.0)
Vitamin D sterol	27 (90.0)
Calcium supplements	1 (3.3)
Phosphate binder	27 (90.0)
Calcium-containing phosphate binder or calcium supplement	12 (40.0)

Page 1 of 1

Full analysis set: all subjects who received at least one dose of IP during the extension study 20120334

Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam.adslbl*

IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-2.4］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.13-7 に示した.

親試験の ONO-5163 初回投与から本治験の最終投与までの曝露期間の平均値（標準偏差）は 521.5（286.3）日，中央値（範囲）は 438.5（99～825）日であった.

ONO-5163 の用量範囲は，投与 13 週目で 0～22.5 mg（対象者数：30 名），投与 52 週目で 2.5～15 mg（20 名）であった.

表 2.7.6.13-7　治験薬の曝露状況の要約（20120334 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30)
Duration of exposure (days)	
n	30
Mean	521.5
SD	286.3
Median	438.5
Q1, Q3	286.0, 810.0
Min, Max	99, 825
Minimum weekly dose (mg/week)	
n	30
Mean	3.58
SD	5.64
Median	0.00
Q1, Q3	0.00, 7.50
Min, Max	0.0, 15.0

SD = standard deviation
Full analysis set: all subjects who received at least 1 dose of IP during the extension study 20120334
Source: *Table 14-5.1*

表 2.7.6.13-7　治験薬の曝露状況の要約（20120334 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 30)
Maximum weekly dose (mg/week)	
n	30
Mean	38.25
SD	16.40
Median	30.00
Q1, Q3	30.00, 52.50
Min, Max	15.0, 67.5
Cumulative total dose (mg)	
n	30
Mean	1548.83
SD	1080.43
Median	1302.50
Q1, Q3	895.00, 1787.50
Min, Max	287.5, 4912.5

SD = standard deviation
Full analysis set: all subjects who received at least 1 dose of IP during the extension study 20120334
Source: *Table 14-5.1*

SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 12-1］

2.7.6.13.3 有効性の結果

1) 主要評価項目

本治験では，有効性の主要評価項目は設定しなかった．

2) 副次評価項目

ベースラインは，親試験の ONO-5163 初回投与前 3 週間以内に測定した透析前データ 3 回の平均値と定義した．各項目のベースラインからの変化量及び変化率は，On-Treatment 法として漏れなく ONO-5163 が投与された期間に測定されたデータを評価時点ごとに要約した．本治験では，解析対象例数が少なかったため，被験者数の経時的な変動がデータの経時的な変動の一因である可能性がある．

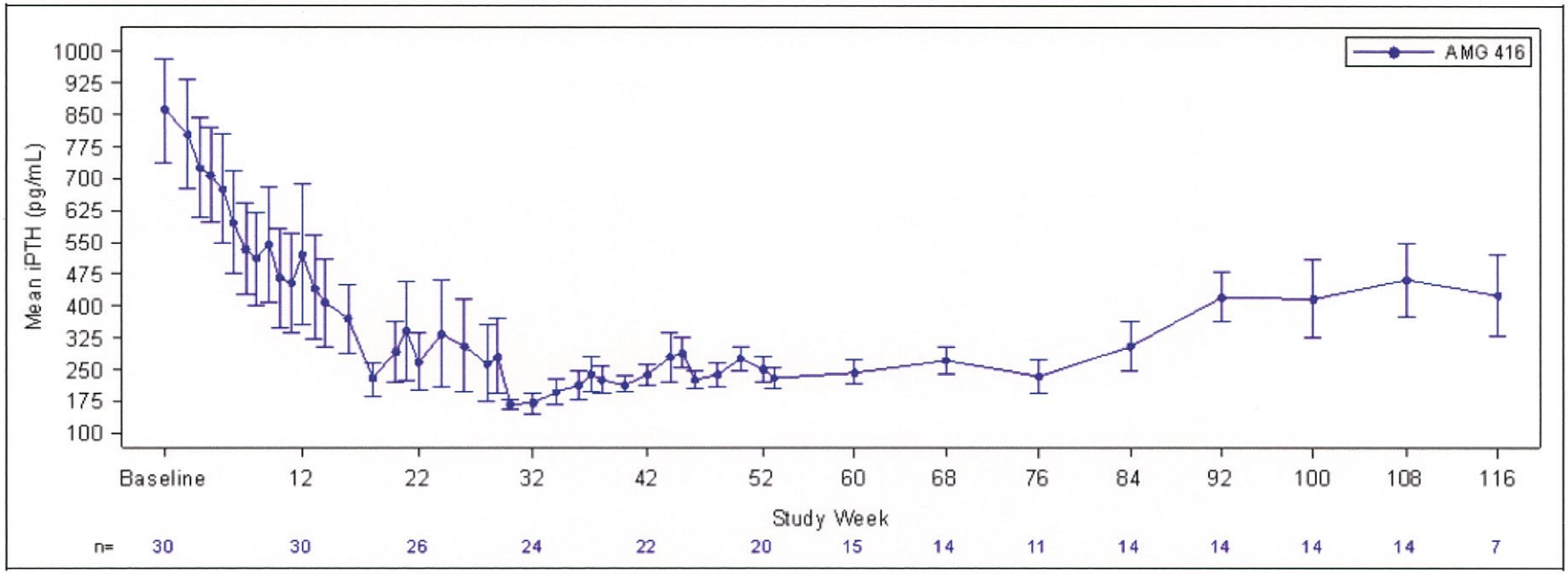
(1) 血清 iPTH 濃度

治療期（全体）の血清 iPTH 濃度（[redacted] により測定）の実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.13-3，図 2.7.6.13-4 及び図 2.7.6.13-5 に示した．

ベースライン時の血清 iPTH 濃度の平均値（標準偏差）は，862.1（672.0）pg/mL であった．血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-418.0（48.0）pg/mL（対象者数：30 名），投与 26 週目で-416.1（50.5）pg/mL（25 名），投与 52 週目で-351.1（65.4）pg/mL（20 名）であった．血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-57.8（4.0）%，投与 26 週目で-61.0（5.2）%，投与 52 週目で-51.7（6.8）%であった．

図 2.7.6.13-3　血清 iPTH 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



n = the number of subjects with PTH measured at the study visit; iPTH = intact parathyroid hormone

The full analysis set was all subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416 in the open-label extension study 20120334.

On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of AMG 416 were summarized by visit.

Baseline was defined as the average of 3 predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.

Vertical lines represent the standard error.

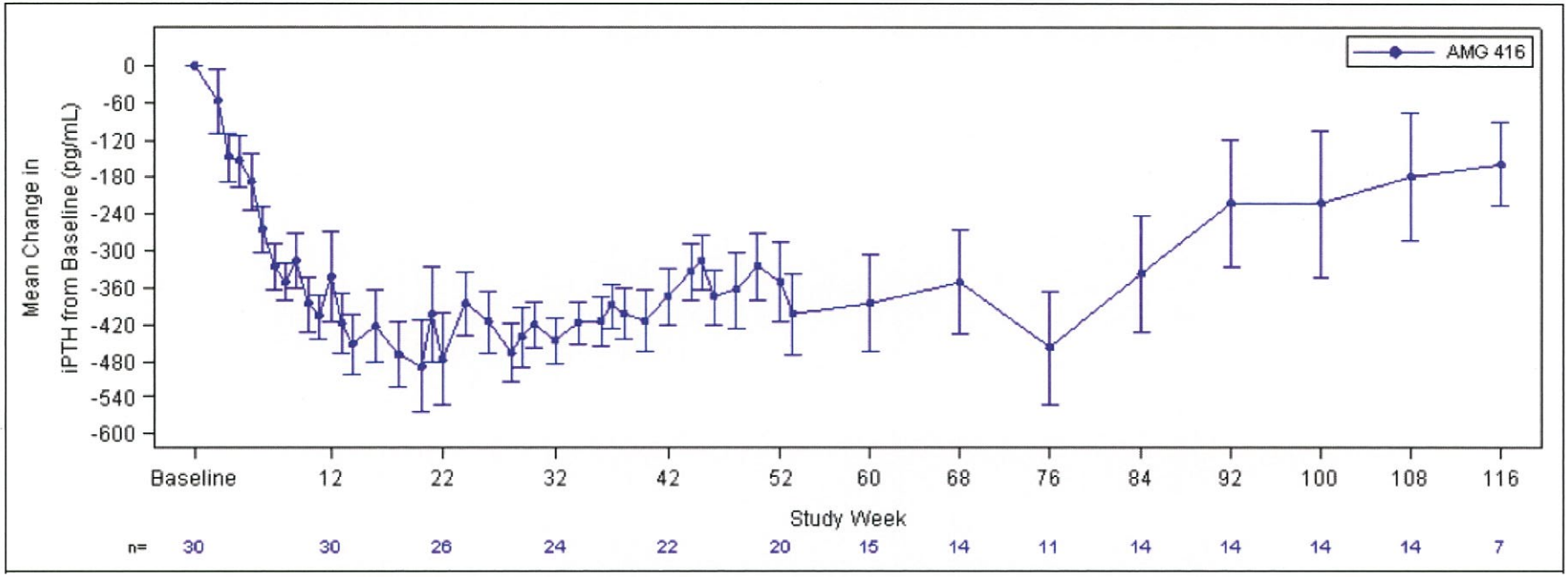
Source: *Figure 14-7.1*

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 10-1］

図 2.7.6.13-4　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



n = the number of subjects with PTH measured at the study visit; iPTH = intact parathyroid hormone

The full analysis set was all subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416 in the open-label extension study 20120334.

On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of AMG 416 were summarized by visit.

Baseline was defined as the average of 3 predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.

Vertical lines represent the standard error.

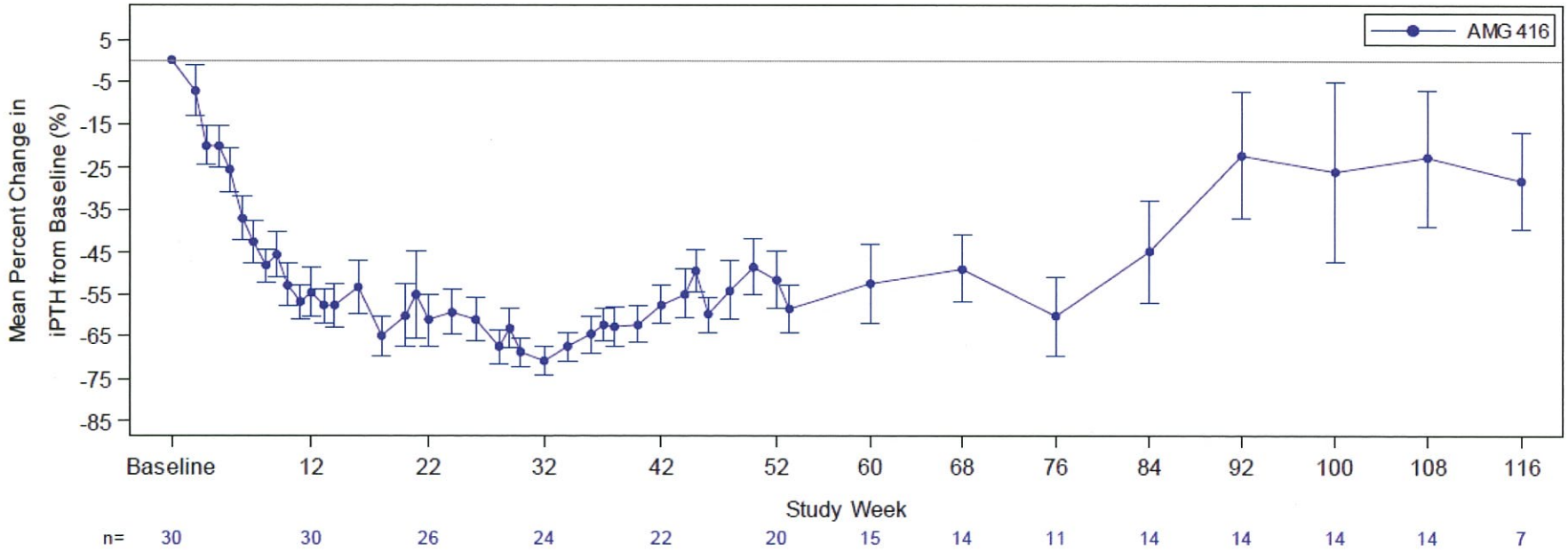
Source: *Figure 14-7.2*

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 10-2］

図 2.7.6.13-5　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



The full analysis set is all subjects who received >= 1 dose of AMG 416 in the open label extension study 20120334.
On treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Baseline is defined as the average of three predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
n=The number of subjects with iPTH measured at the study visit.
Vertical lines represent the Standard Error.

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

iPTH = intact parathyroid hormone; IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 14-7.3］

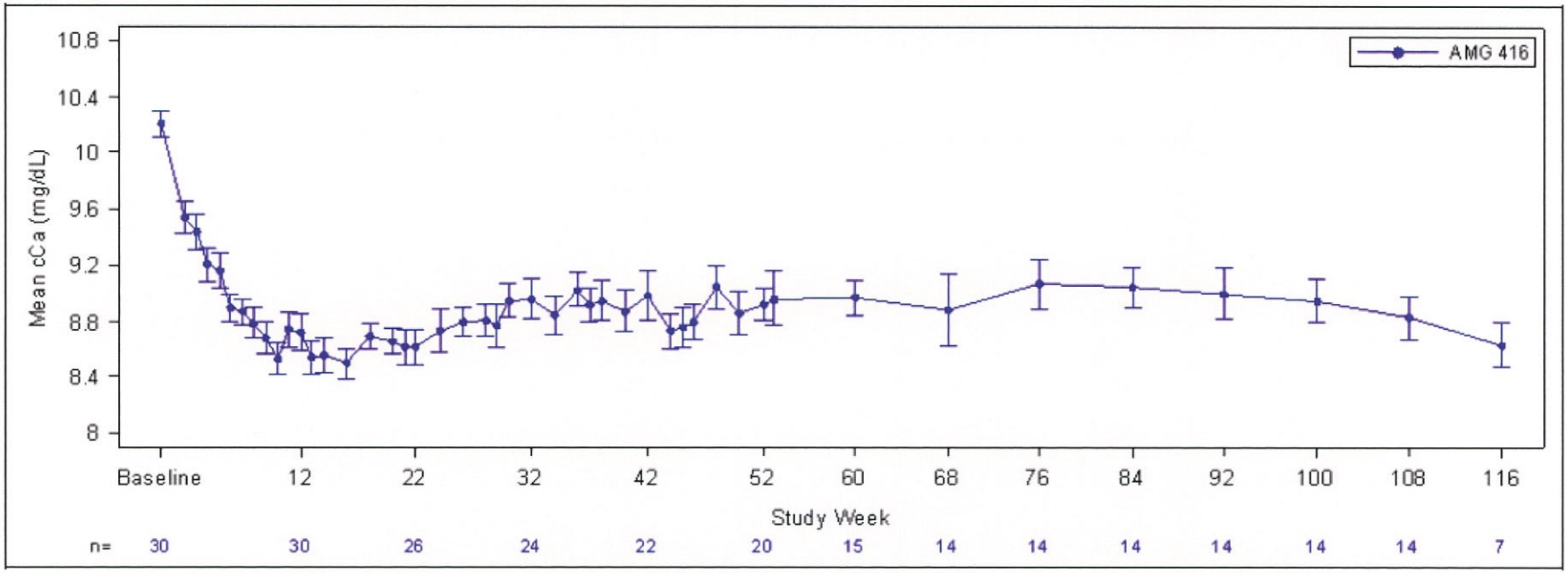
(2) 血清 cCa 濃度

治療期（全体）の血清 cCa 濃度の実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.13-6，図 2.7.6.13-7 及び図 2.7.6.13-8 に示した．

ベースライン時の血清 cCa 濃度の平均値（標準偏差）は，10.21（0.53）mg/dL であった．血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-1.66（0.13）mg/dL（対象者数：30 名），投与 26 週目で-1.34（0.11）mg/dL（25 名），投与 52 週目で-1.20（0.15）mg/dL（20 名）であった．血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-16.16（1.26）%，投与 26 週目で-13.09（1.02）%，投与 52 週目で-11.69（1.38）%であった．

図 2.7.6.13-6　血清 cCa 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



cCa = corrected calcium; n = the number of subjects with corrected calcium measured at the study visit

The full analysis set was all subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416 in the open-label extension study 20120334.

On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of AMG 416 were summarized by visit.

Baseline was defined as the average of 3 predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.

Vertical lines represent the standard error.

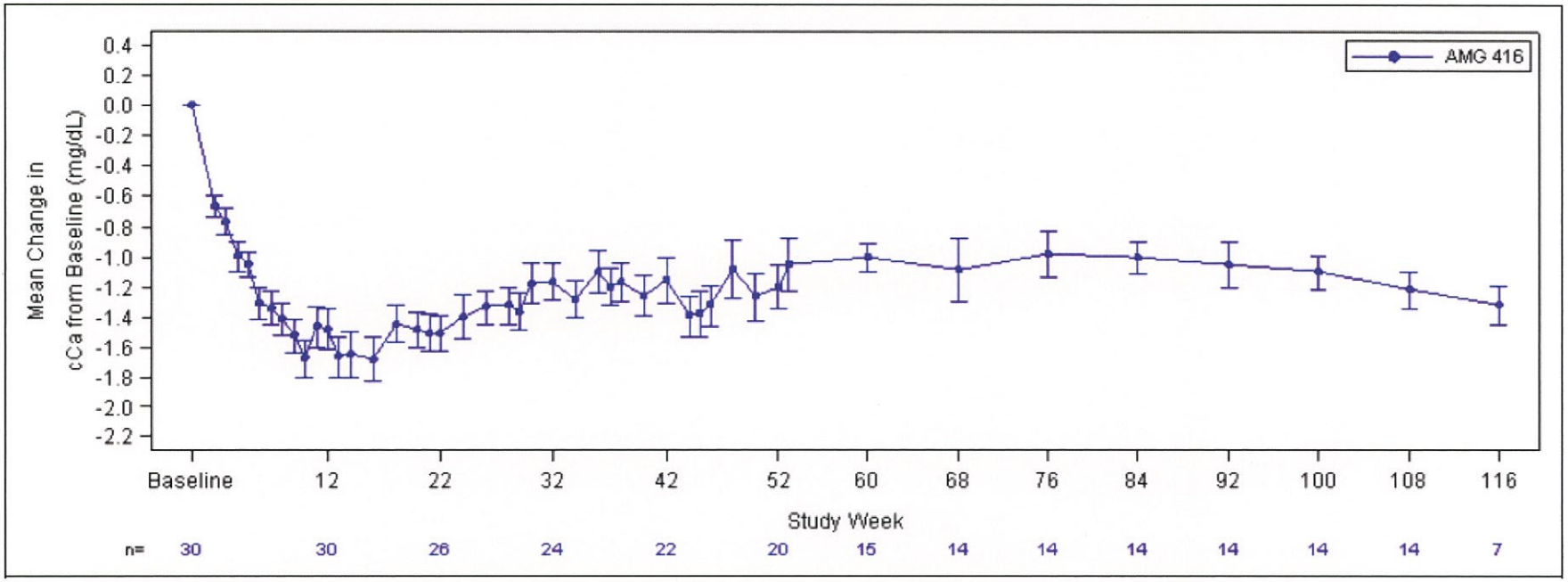
Source: *Figure 14-7.4*

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 10-3］

図 2.7.6.13-7　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



cCa = corrected calcium; n = the number of subjects with corrected calcium measured at the study visit

The full analysis set was all subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416 in the open-label extension study 20120334.

On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of AMG 416 were summarized by visit.

Baseline was defined as the average of 3 predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.

Vertical lines represent the standard error.

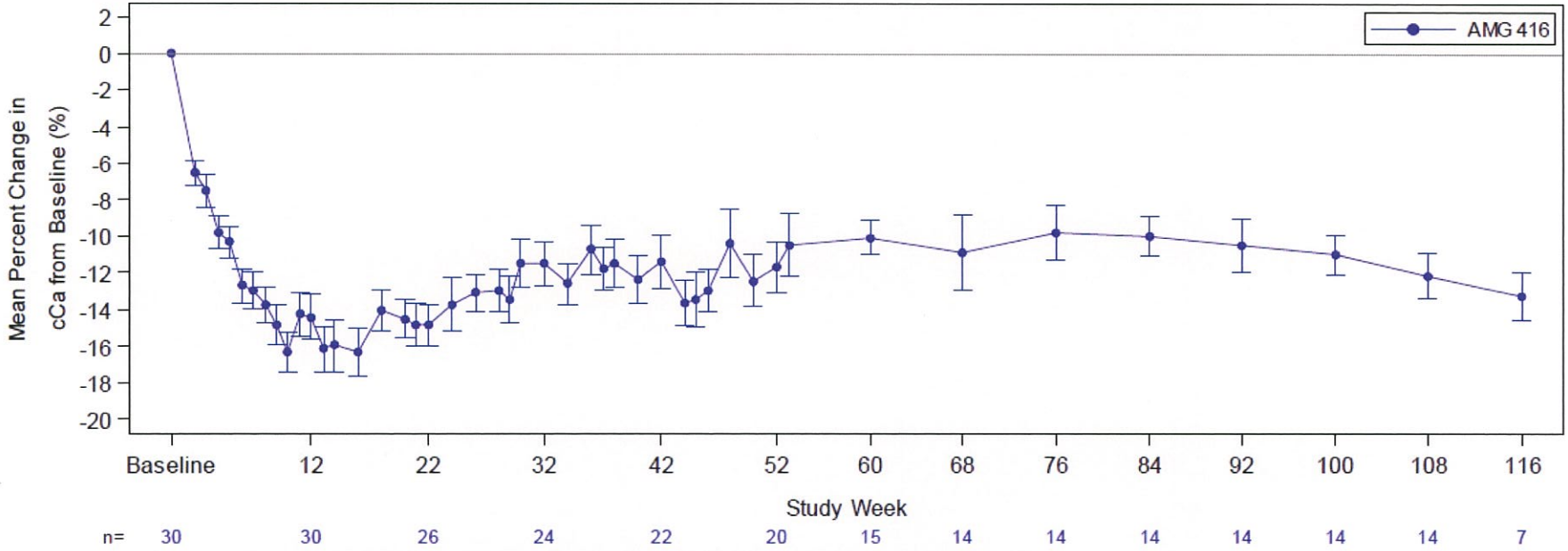
Source: *Figure 14-7.5*

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 10-4］

図 2.7.6.13-8　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



The full analysis set is all subjects who received >= 1 dose of AMG 416 in the open label extension study 20120334.
On treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Baseline is defined as the average of three predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
n=The number of subjects with cCa measured at the study visit.
Vertical lines represent the Standard Error.

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

cCa = corrected calcium; IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 14-7.6］

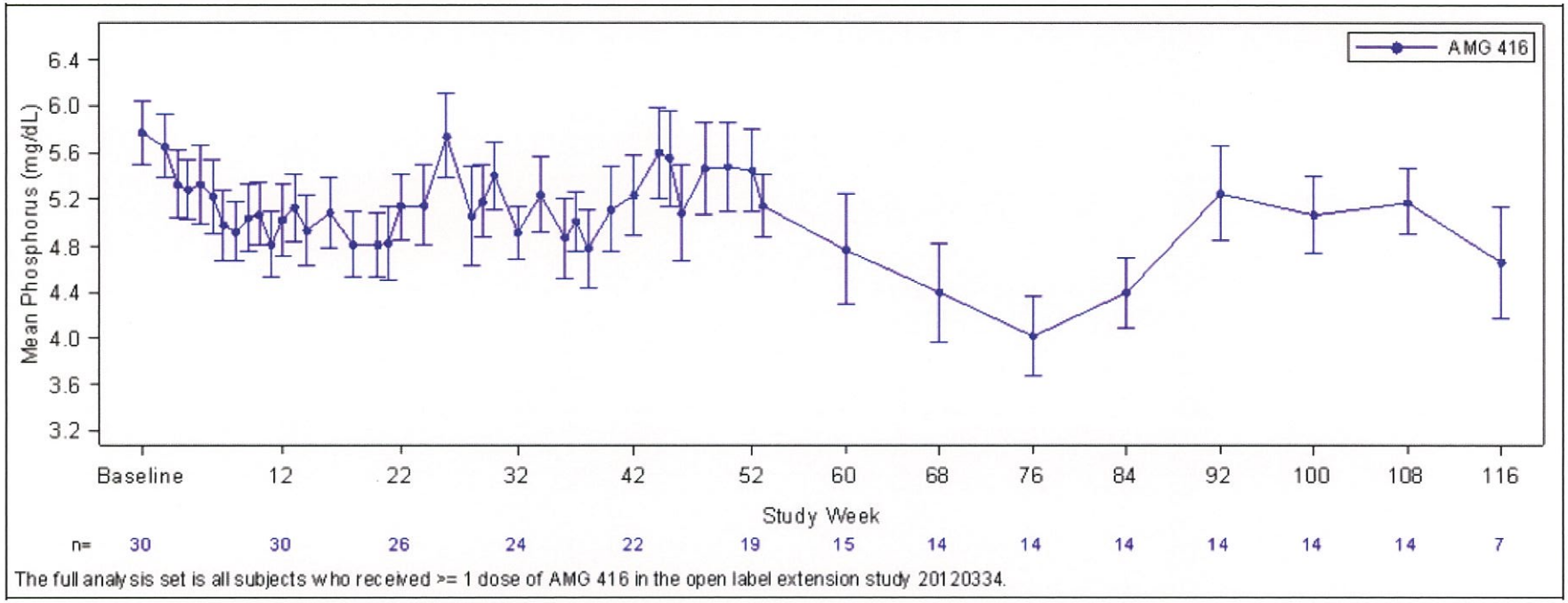
(3) 血清 P 濃度

治療期（全体）の血清 P 濃度の実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.13-9，図 2.7.6.13-10 及び図 2.7.6.13-11 に示した．

ベースライン時の血清 P 濃度の平均値（標準偏差）は，5.77（1.50）mg/dL であった．血清 P 濃度のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は，投与 13 週目で-0.63（0.22）mg/dL（対象者数：30 名），投与 26 週目で 0.15（0.29）mg/mL（25 名），投与 52 週目で 0.09（0.25）mg/mL（19 名）であった．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，投与 13 週目で-10.39（3.85）%，投与 26 週目で 4.13（5.50）%，投与 52 週目で 2.46（4.39）%であった．

図 2.7.6.13-9　血清 P 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



n = the number of subjects with phosphorus measured at the study visit

The full analysis set was all subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416 in the open-label extension study 20120334.

On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of AMG 416 were summarized by visit.

Baseline was defined as the average of 3 predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.

Vertical lines represent the standard error.

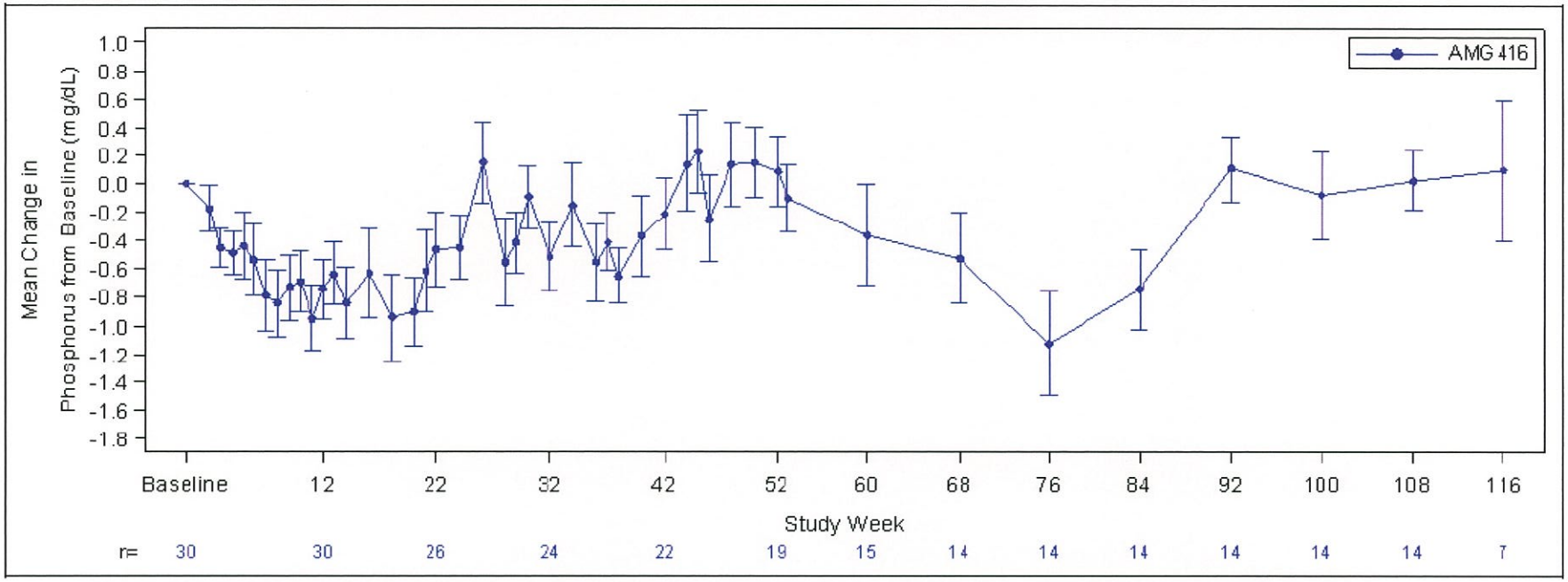
Source: *Figure 14-7.7*

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 10-5］

図 2.7.6.13-10　血清 P 濃度のベースラインからの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



n = the number of subjects with phosphorus measured at the study visit

The full analysis set was all subjects who received ≥ 1 dose of AMG 416 in the open-label extension study 20120334.

On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of AMG 416 were summarized by visit.

Baseline was defined as the average of 3 predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.

Vertical lines represent the standard error.

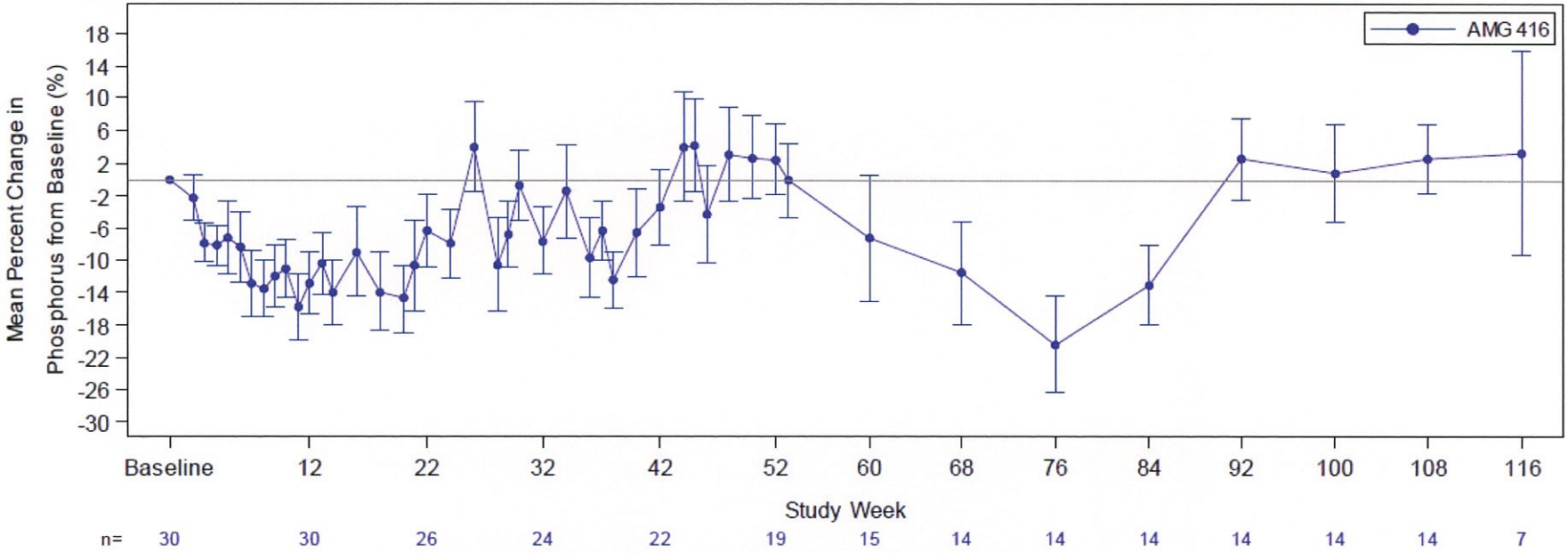
Source: *Figure 14-7.8*

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 10-6］

図 2.7.6.13-11　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120334 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



The full analysis set is all subjects who received >= 1 dose of AMG 416 in the open label extension study 20120334.
On treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Baseline is defined as the average of three predialysis values obtained within 3 weeks of and prior to the first dose of AMG 416.
n=The number of subjects with phosphorus measured at the study visit.
Vertical lines represent the Standard Error.

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb
IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Figure 14-7.9］