3) その他の評価

(1) バイオマーカー

a) FGF-23

ベースライン時の FGF-23 の平均値（標準偏差）は，14153.8（28214.4）pg/mL（対象者数：30 名）であり，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-10448.9（4419.1）pg/mL（30 名），投与 29 週目で-10575.1（4973.1）pg/mL（24 名），投与 52 週目で-7797.3（6168.3）pg/mL（18 名）であった．

b) BSAP

ベースライン時の BSAP の平均値（標準偏差）は，40.89（62.51）μg/L（対象者数：30 名）であり，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 9.84（11.45）μg/L（30 名），投与 29 週目で-5.13（6.81）μg/L（25 名），投与 52 週目で-6.73（4.11）μg/L（20 名）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，8.20（2.95）U/L（対象者数：25 名）であり，ベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は，投与 11 週目で-1.60（0.44）U/L（25 名），投与 13 週目で-2.19（0.91）U/L（2 名），投与 29 週目で-3.11（0.35）U/L（20 名），投与 52 週目で-2.84（0.61）U/L（15 名）であった．

2.7.6.13.4 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した 30 名のうち，3 名が本治験期間中に抗 ONO-5163 抗体陽性であった．このうち 2 名は，投与 13 週目（本治験の ONO-5163 初回投与時）に抗体陰性であった．抗 ONO-5163 抗体陽性であった 3 名に，本治験期間中，抗 ONO-5163 抗体反応による過敏症に関連した安全性の事象は認められなかった．また，この 3 名の ONO-5163 の薬物動態に，抗 ONO-5163 抗体による影響は認められなかった．

2.7.6.13.5 安全性の結果

1) 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.0 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，親試験の治験薬初回投与日から本治験の治験薬最終投与後 30 日までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の 2

段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.13-8 に示した．

治験期間（全体）中，ONO-5163 が 1 回以上投与されたすべての被験者（30 名，100%）に 1 件以上の有害事象が認められた．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 13 名（43.3%），投与中止に至った有害事象は 3 名（10.0%）に認められた．重篤な有害事象は 18 名（60.0%），死亡に至った有害事象は 4 名（13.3%）に認められた．

表 2.7.6.13-8 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度の要約（20120334 試験）

解析対象集団：FAS

	n/Total Subject-year Exposure (yrs)	AMG 416 (N = 30) Exposure Adjusted Subject Incidence Rate per 100 Subject Year	Crude Incidence Rate (%)
All treatment emergent adverse events	30/5.3	563.7	100.0
Serious adverse events	18/29.4	61.2	60.0
Treatment related adverse events	13/34.5	37.7	43.3
Treatment related serious adverse events	1/45.1	2.2	3.3
Adverse events leading to the discontinuation of AMG 416	3/44.9	6.7	10.0
Fatal adverse events	4/45.0	8.9	13.3

N = The number of subjects in the full analysis set. n = Total number of subjects with the event.
Exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject year = 100 • n/Total subject-year exposure.
Crude subject incidence rate = 100 • n/N
Coded using MedDRA version 17.0
Source: *Table 14-6.1*

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 12-2］

(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 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.17-24 及び表 2.7.6.17-25 に示した．

主な有害事象は，発現率の高かった順に，血中カルシウム減少［33.3%（10 名），曝露期間で調整した発現率：27.3/100 人年］，上気道感染［30.0%（9 名），24.3/100 人年］，下痢［23.3%（7 名），18.1/100 人年］，肺炎［20.0%（6 名），16.4/100 人年］及び悪心

［16.7%（5 名），13.0/100 人年］であった．その他の主な有害事象（発現率が 10%超）は，動静脈瘻部位合併症（9.9/100 人年），動静脈瘻血栓症（9.8/100 人年），水分過負荷（10.2/100 人年），低カルシウム血症（9.2/100 人年），四肢痛（9.5/100 人年）及び季節性アレルギー（9.7/100 人年）が各 4 名（13.3%）であった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 13 名（43.3%）に認められた．主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現率が 10%超）は，血中カルシウム減少［30.0%（9 名），24.4/100 人年］及び低カルシウム血症［13.3%（4 名），9.2/100 人年］であった．

有害事象の程度は，高度が 15 名（50.0%），生命を脅かすが 4 名（13.3%）であった．

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.13-9 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-26 に示した．

死亡に至った有害事象は，4 名（8.9/100 人年）に認められ，その内訳は，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，不整脈，失血及び高窒素血症が各 1 名であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.6.13-9 死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）
解析対象集団：FAS

	有害事象		
	ONO-5163		
SOC PT	n/Y (yrs)	s	c (%)
N		30	
全体	4/45.0	8.9	13.3
心臓障害	1/45.1	2.2	3.3
不整脈	1/45.1	2.2	3.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1/45.0	2.2	3.3
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1/45.0	2.2	3.3
腎および尿路障害	1/45.1	2.2	3.3
高窒素血症	1/45.1	2.2	3.3
血管障害	1/45.1	2.2	3.3
失血	1/45.1	2.2	3.3

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
Y = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100* n/ Y．
c = 有害事象発現率 = 100*n/N．
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-6.7 改変］

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.13-10 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-27 に示した．

重篤な有害事象は 18 名（60.0%）に認められた．主な重篤な有害事象は，肺炎［13.3%（4 名），10.5/100 人年］及び水分過負荷［10.0%（3 名），7.2/100 人年］であった．その他の 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，狭心症（4.7/100 人年），菌血症（4.6/100 人年），医療機器関連感染（4.6/100 人年），胃腸出血（4.6/100 人年），骨髄炎（4.5/100 人年）及び肺水腫（4.6/100 人年）が各 2 名（6.7%）であった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，低カルシウム血症が 1 名に認められた．親試験で発現した小腸閉塞及び肺炎（各 1 名）を除き，すべての重篤な有害事象は本治験で発現した．重篤な有害事象の

程度は，生命を脅かすが 4 名，高度が 13 名であった．また，5 名は治験終了時に重篤な有害事象の転帰が未回復であった．なお，1 名は重篤な有害事象により ONO-5163 の投与中止に至った．

表 2.7.6.13-10　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）
解析対象集団：FAS

	有害事象		
	ONO-5163		
SOC PT	n/Y (yrs)	s	c (%)
N		30	
全体	18/29.4	61.2	60.0
血液およびリンパ系障害	1/45.1	2.2	3.3
貧血	1/45.1	2.2	3.3
凝血異常	1/45.1	2.2	3.3
心臓障害	3/42.9	7.0	10.0
狭心症	2/42.9	4.7	6.7
不整脈	1/45.1	2.2	3.3
冠動脈疾患	1/44.9	2.2	3.3
胃腸障害	5/40.3	12.4	16.7
胃腸出血	2/43.1	4.6	6.7
胃炎	1/45.1	2.2	3.3
胃排出不全	1/43.7	2.3	3.3
下部消化管出血	1/43.5	2.3	3.3
小腸閉塞	1/43.8	2.3	3.3
肝胆道系障害	2/44.6	4.5	6.7
胆管結石	1/45.1	2.2	3.3
急性胆嚢炎	1/44.7	2.2	3.3
感染症および寄生虫症	8/34.2	23.4	26.7
肺炎	4/38.1	10.5	13.3
菌血症	2/43.6	4.6	6.7

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた.
n＝有害事象発現例数.
Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値. 有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，　非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした.
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y.
c＝有害事象発現率＝100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-6.5 改変］

表 2.7.6.13-10　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）（続き 1）
解析対象集団：FAS

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n/Y (yrs)	s	c (%)
N	30		
医療機器関連感染	2/43.3	4.6	6.7
骨髄炎	2/44.6	4.5	6.7
動静脈瘻部位感染	1/44.3	2.3	3.3
動静脈グラフト部位感染	1/45.1	2.2	3.3
心内膜炎	1/44.8	2.2	3.3
壊疽	1/45.1	2.2	3.3
ＨＩＶ感染	1/43.7	2.3	3.3
クレブシエラ性菌血症	1/43.2	2.3	3.3
髄膜炎	1/44.1	2.3	3.3
敗血症	1/44.1	2.3	3.3
敗血症性ショック	1/43.9	2.3	3.3
ブドウ球菌性菌血症	1/44.3	2.3	3.3
傷害、中毒および処置合併症	2/44.3	4.5	6.7
動静脈瘻血栓症	1/45.0	2.2	3.3
動静脈グラフト部位出血	1/44.5	2.2	3.3
血管グラフト血栓症	1/44.5	2.2	3.3
代謝および栄養障害	4/41.6	9.6	13.3
水分過負荷	3/41.7	7.2	10.0
低カルシウム血症	1/45.1	2.2	3.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3/43.5	6.9	10.0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
Y = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，　非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100* n/ Y．
c = 有害事象発現率 = 100*n/N．

表 2.7.6.13-10　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）（続き 2）
解析対象集団：FAS

	有害事象		
	ONO-5163		
SOC PT	n/Y (yrs)	s	c (%)
N	30		
慢性骨髄性白血病	1/45.0	2.2	3.3
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1/45.0	2.2	3.3
前立腺癌	1/43.7	2.3	3.3
神経系障害	1/44.7	2.2	3.3
脳血管発作	1/44.7	2.2	3.3
精神障害	2/44.0	4.5	6.7
譫妄	1/44.1	2.3	3.3
精神状態変化	1/45.1	2.2	3.3
腎および尿路障害	1/45.1	2.2	3.3
高窒素血症	1/45.1	2.2	3.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5/40.6	12.3	16.7
肺水腫	2/43.7	4.6	6.7
低酸素症	1/44.1	2.3	3.3
胸水	1/44.0	2.3	3.3
肺塞栓症	1/44.3	2.3	3.3
血管障害	4/44.6	9.0	13.3
深部静脈血栓症	1/45.0	2.2	3.3
失血	1/45.1	2.2	3.3
低血圧	1/45.1	2.2	3.3
大静脈血栓症	1/44.9	2.2	3.3

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，　非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y．
c＝有害事象発現率＝100*n/N．
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-6.5 改変］

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.13-11 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-28 に示した．

投与中止に至った有害事象は 3 名（10.0%）に認められ，遠隔転移を伴う悪性黒色腫が 1 名，不整脈が 1 名，貧血，白血球増加症及び慢性骨髄性白血病が 1 名（3 事象は同一被験者で発現）であった．いずれも治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.6.13-11 投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120334 試験）
解析対象集団：FAS

	有害事象		
	ONO-5163		
SOC PT	n/Y (yrs)	s	c (%)
N		30	
全体	3/44.9	6.7	10.0
血液およびリンパ系障害	1/45.0	2.2	3.3
貧血	1/45.0	2.2	3.3
白血球増加症	1/45.0	2.2	3.3
心臓障害	1/45.1	2.2	3.3
不整脈	1/45.1	2.2	3.3
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）	2/44.9	4.5	6.7
慢性骨髄性白血病	1/45.0	2.2	3.3
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1/45.0	2.2	3.3

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
Y = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100* n/ Y．
c = 有害事象発現率 = 100*n/N．
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-6.6 改変］

b) 留意すべき有害事象

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

事前に定義した．無形成骨，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction に分類された有害事象は，Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT の一覧を用いて解析した．心不全，痙攣，過敏症，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて解析した．留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.13-12 に示した．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象は 13 名（43.3%，36.8/100 人年）に認められ，血中カルシウム減少が 10 名（33.3%，27.3/100 人年），低カルシウム血症が 4 名（13.3%，9.2/100 人年）であった．なお，MedDRA PT の血中カルシウム減少は，無症候性の血清 Ca 濃度低下が認められた事象，MedDRA PT の低カルシウム血症は，症候性の血清 Ca 濃度低下が認められた事象とした．

「Infusion reaction」に分類された有害事象は，9 名（30.0%，24.2/100 人年）に認められ，発熱が 3 名（10.0%，6.9/100 人年），血圧上昇（4.6/100 人年），高血圧（4.8/100 人年），低血圧（4.5/100 人年）及び失神（4.5/100 人年）が各 2 名（6.7%），筋肉痛（2.3/100 人年），発疹（2.2/100 人年）及び喘鳴（2.3/100 人年）が各 1 名（3.3%）であった．アナフィラキシー反応は認められなかった．低血圧 1 名は，重篤と判断された．当該事象は，1 週間継続した下痢及び胃腸出血，凝血異常，並びに高度の貧血に伴い発現したものであり，失神との関連は否定されなかったが，アナフィラキシー様反応との関連は否定された．本治験で発現した失神はいずれも非重篤と判断された．MedDRA PT の失神及び失神寸前の状態（いずれも非重篤）は，いずれも治療を実施せずに消失した．低血圧，失神及び失神寸前の状態はいずれも infusion reaction との関連が否定された．

「過敏症」に分類された有害事象は 3 名（10.0%，7.5/100 人年）に認められ，造影剤反応（2.3/100 人年），アレルギー性皮膚炎（2.3/100 人年），接触性皮膚炎（2.3/100 人年）及び発疹（2.2/100 人年）が各 1 名（3.3%）であった．「過敏症」に分類された有害事象の重篤な有害事象は認められず，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．程度はいずれも軽度であった．

「心不全」に分類された有害事象は，肺水腫が 2 名（6.7%，4.6/100 人年）に認められたが，いずれも肺炎及び呼吸器感染に関連した事象であり，急性心不全との関連は否定された．肺水腫はいずれも重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定された．なお，肺水腫を発現した 2 名はいずれも心臓障害の既往があり，このうち 1 名は心筋症及びうっ血性心不全の既往を有していた．MedDRA PT の心不全は認められなかった．

「心室性頻脈性不整脈」に分類された有害事象は認められなかった．

「トルサード ド ポアント／QT 延長」に分類された有害事象は，心電図 QT 延長が 1 名（3.3%，2.3/100 人年）に認められた．当該被験者の血清 cCa 濃度は，心電図 QT 延長の発

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

現前約 10 日で 7.6 mg/dL，発現中で 8.68 mg/dL，カリウム濃度は 3.9 mEq/L，マグネシウム濃度は 0.86 mg/mL であった．当該被験者の心電図などの追加情報は得られなかった．

表 2.7.6.13-12　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120334 試験）
解析対象集団：FAS

	有害事象		
	ONO-5163		
EOI PT	n/Y (yrs)	s	c (%)
N	30		
無形成骨	0/45.1	0.0	0.0
心不全	2/43.7	4.6	6.7
肺水腫	2/43.7	4.6	6.7
痙攣	0/45.1	0.0	0.0
過敏症	3/39.8	7.5	10.0
造影剤反応	1/42.8	2.3	3.3
アレルギー性皮膚炎	1/43.0	2.3	3.3
接触性皮膚炎	1/44.2	2.3	3.3
発疹	1/44.7	2.2	3.3
低カルシウム血症	13/35.3	36.8	43.3
血中カルシウム減少	10/36.7	27.3	33.3
低カルシウム血症	4/43.3	9.2	13.3
低リン酸血症	0/45.1	0.0	0.0
Infusion reaction	9/37.2	24.2	30.0
血圧上昇	2/43.8	4.6	6.7
高血圧	2/42.0	4.8	6.7
低血圧	2/44.9	4.5	6.7
筋肉痛	1/43.5	2.3	3.3
発熱	3/43.6	6.9	10.0
発疹	1/44.7	2.2	3.3

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
Y＝曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y．
c＝有害事象発現率＝100*n/N．
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-6.10 改変］

表 2.7.6.13-12 留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120334 試験）（続き）
解析対象集団：FAS

EOI PT	有害事象 ONO-5163 n/Y (yrs)	s	c (%)
N		30	
失神	2/44.1	4.5	6.7
喘鳴	1/44.3	2.3	3.3
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長	1/44.4	2.3	3.3
心電図ＱＴ延長	1/44.4	2.3	3.3
心室性頻脈性不整脈	0/45.1	0.0	0.0

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
Y＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間， 非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
s＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率＝100* n/ Y．
c＝有害事象発現率＝100*n/N．
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 14-6.10 改変］

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した 1 名の詳細を以下に叙述した．

被験者識別コード：0517-1510（重篤な有害事象名：低カルシウム血症）

人種	白人
性別	男性
年齢	2[redacted] 歳
既往歴／合併症	輸血，高血圧，透析中の間欠的な低血圧，胸痛，悪心，嘔吐，便秘，下痢，慢性頭痛，息切れ，貧血，間欠的な容量過負荷，瘻造影／血管形成，間欠的な両下肢浮腫，高カリウム血症，筋痙攣，閉塞性尿路疾患，先天性単腎症，水腎症，A 型肝炎，ウロストミー，尿管再移植，間欠的な疲労，水尿管症，慢性腰痛，代謝性アシドーシス，蛋白尿，胃食道逆流性疾患，夜間頻尿，左腕動静脈瘻設置，胆嚢炎，胆嚢切除，喘息，蜂巣炎，慢性片頭痛，間欠的な左股関節痛．
併用薬	nebivolol，セベラマー，ヘパリン，エポエチンアルファ，炭酸カルシウム．
重篤な有害事象名	低カルシウム血症
発現日	20[redacted] 年 4 月 26 日
転帰	回復（20[redacted] 年 4 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬（親試験）の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 18 日 治験薬（本治験）の最終投与日：20[redacted] 年 4 月 25 日

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

重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年12月12日，20120331試験（親試験）の同意文書に署名した． 20[redacted]*年1月18日，親試験の治験薬の初回投与を受けた．カルシウム10.5 mg/dL（正常範囲8.3～10.6 mg/dL），リン7.4 mg/dL（正常範囲2.2～5.1 mg/dL），マグネシウム2.2 mg/dL（正常範囲1.5～3.1 mg/dL）． 20[redacted]*年2月28日，Day 41，カルシウム8.2 mg/dLの症候性低カルシウム血症（非重篤）を発現した（症状は不明）． 20[redacted]*年3月21日，Day 63，治験薬20 mgの投与を受けた．臨床検査：カルシウム7.3 mg/dL． 20[redacted]*年3月23日，Day 65，症候性低カルシウム血症のため，治験薬を休薬した． 20[redacted]*年3月26日，Day 68，臨床検査：カルシウム8.1 mg/dL． 20[redacted]*年3月28日，Day 70，継続投与試験（20120334試験，本治験）の同意文書に署名した． 20[redacted]*年4月11日，Day 84，本治験で治験薬の初回投与を受けた．血清カルシウム低値のため，開始用量は17.5 mgに減量された． 20[redacted]*年4月25日，Day 98，有害事象により，治験薬を休薬した．その後，副甲状腺摘出予定のため治験薬の投与は再開されなかった． 20[redacted]*年4月26日，Day 99，被験者は両下肢のしびれ感及び複視が1日継続したため緊急外来を受診した．自宅で炭酸カルシウム10錠及びカルシウム栄養補助剤（1単位あたりカルシウム200 mg含有）15単位又はそれ以上を摂取したが，症状は持続していた．臨床検査：ナトリウム140 mEq/L（正常範囲136～149 mEq/L），カリウム4.5 mEq/L（正常範囲3.5～5.0 mEq/L），クロール98 mEq/L（正常範囲99～110 mEq/L），カルシウム6.3 mg/dL（正常範囲8.5～10.5 mg/dL）．バイタルサイン：心拍数102 bpm，血圧213/102 mmHg，呼吸数20回/min，酸素飽和度（room air）96%．理学的検査：クボステック徴候及び軽度の反射亢進が認められた．心電図：ST異常及び心電図QT延長は認められず正常同調律．被験者は高度の低カルシウム血症と診断され，治療のため入院した．治療には塩化カルシウム静注，グルコン酸カルシウム静注，及びビタミンDが用いられた．胸部X線では軽度の心拡大，両側肺野のすりガラス状陰影が認められた． 20[redacted]*年4月27日，Day 100，臨床検査：ナトリウム138 mEq/L，クロール98 mEq/L，リン2.4 mg/dL（正常範囲2.5～4.3 mg/dL），カルシウム7.5 mg/dL，カルシウムイオン0.76 mmol/L（正常範囲1.12～1.32 mmol/L）．甲状腺超音波検査では甲状腺右葉下部に副甲状腺肥大が認められ，副甲状腺腫と矛盾しなかった． 20[redacted]*年4月28日，Day 101，臨床検査：副甲状腺ホルモン濃度450 pg/mL（正常範囲12～88 pg/mL）． 20[redacted]*年4月29日，Day 102，臨床検査：カルシウム6.9 mg/dL，カルシウムイオン0.83 mmol/L，ナトリウム139 mEq/L，クロール100 mEq/L．被験者は症候性低カルシウム血症から後遺症なく回復し，退院した．
治験薬との関連性	否定できない

3) 臨床検査値

臨床検査値異常の程度はNCI-CTCAE ver 4.0を用いて評価した．

治験期間（全体）中の被験者の血清cCa濃度最低値のカテゴリー別発現頻度を表2.7.6.13-13に示した．

血清cCa濃度の変動について，ベースライン時Grade 0からベースライン後Grade 2及びGrade 3への血清cCa濃度低下が認められた被験者の割合は，それぞれ66.7%（20名）及び10.0%（3名）であった．治験期間（全体）中に血清cCa濃度の最低値が7.0 mg/dL未満となった被験者の割合は10.0%（3名），7.0 mg/dL以上7.5 mg/dL未満となった被験者の割合

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

は 16.7%（5 名），7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満となった被験者の割合は 60.0%（18 名）であった．有害事象として，血中カルシウム減少が 10 名（33.3%）に，低カルシウム血症が 4 名（13.3%）に認められた．

血清 P 濃度の変動について，ベースライン時 Grade 0 からベースライン後 Grade 3 及び Grade 4 への血清 P 濃度低下が認められた被験者の割合は，それぞれ 20.0%（6 名）及び 3.3%（1 名）であった．有害事象として低リン酸血症は認められなかった．

血清カリウム（K）濃度の変動について，ベースライン時 Grade 0 からベースライン後 Grade 3 及び Grade 4 への血清 K 濃度上昇が認められた被験者の割合は，それぞれ 10.0%（3 名）及び 3.3%（1 名）であり，有害事象として高カリウム血症が 2 名（6.7%）に認められた．また，ベースライン時 Grade 0 からベースライン後 Grade 2 への血清 K 濃度低下が認められた被験者の割合は 10.0%（3 名）であり，有害事象として低カリウム血症は認められなかった．

ヘモグロビンの変動について，ベースライン時 Grade 0 からベースライン後 Grade 2 へのヘモグロビン低下が認められた被験者の割合は 3.3%（1 名），Grade 1 から Grade 2 へのヘモグロビン低下が認められた被験者の割合は 43.3%（13 名），Grade 2 から Grade 3 へのヘモグロビン低下が認められた被験者の割合は 6.7%（2 名）であった．有害事象として貧血が 3 名（10.0%）に認められた．

その他の臨床検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びビリルビン）に上昇傾向は認められず，ベースライン後の程度は最高で Grade 1 であった．

表 2.7.6.13-13 治験期間（全体）中の被験者の血清 cCa 濃度最低値のカテゴリー別発現頻度（20120334 試験）

解析対象集団：FAS

Category	AMG 416 (N = 30) n (%)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa - N1	30
Number of subjects with cCa < 7.0 mg/dL	3 (10.0)
Number of subjects with cCa 7.0 - < 7.5 mg/dL	5 (16.7)
Number of subjects with cCa 7.5 - < 8.3 mg/dL	18 (60.0)

cCa = corrected calcium
Full analysis set: all subjects who received at least 1 dose of AMG 416 during the extension study 20120334
Categories are mutually exclusive. The lowest corrected calcium value of each subject was used.
Percentages were based on N1.
Source: *Table 14-7.8*

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（20120334 試験）Table 12-3］

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

収縮期血圧及び拡張期血圧の実測値（平均値）の経時推移に，臨床上問題となるベースラインからの変動は認められなかった．

2.7.6.13.6 結論

- 非盲検継続投与試験である本治験に組み入れられた被験者に ONO-5163 を投与したとき，概ね良好な忍容性が確認され，ONO-5163 の安全性が認められた．有害事象のプロファイルは，血液透析下の CKD 患者における SHPT で認められる事象と概ね一致した．
- 血中カルシウム減少（無症候性）及び低カルシウム血症（症候性）の発現は，血清 PTH 濃度を低下させ，二次的に血清 Ca 濃度を低下させる ONO-5163 のプロファイルと一致した．
- 血清 iPTH 濃度の低下は ONO-5163 の投与開始後早い段階で認められ，投与 52 週目まで維持した．すでに明らかとなっている ONO-5163 の薬理作用と一致する，血清 iPTH 濃度低下による二次的な血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下が認められた．

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

（参考資料）

2.7.6.14.1 試験方法の概要

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要（20120231 試験）

治験の標題	Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis
治験実施計画書番号	20120231
治験実施施設	17 カ国（米国，カナダ，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，オランダ，ポーランド，ロシア連邦，スペイン，スウェーデン及び英国）／計 205 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）：2013 年 7 月 [redacted] 日 （最後の被験者の完了日）：2015 年 7 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 血液透析下の慢性腎臓病（CKD）患者における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）に対する AMG 416（etelcalcetide，ONO-5163，以下 ONO-5163）の長期投与時の安全性及び忍容性を検討する． 副次目的： 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，cCa×リン（P）及び血清 P 濃度を指標として，ONO-5163 の長期投与時の有効性を検討する．
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 患者における SHPT に対する ONO-5163 の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした，52 週間，第Ⅲ相，多施設共同，単群，継続投与試験であった．適格と判定された被験者に対し，親試験［海外第Ⅲ相試験（20120229 試験），海外第Ⅲ相試験（20120230 試験）又は海外第Ⅲ相試験（20120359 試験）］での 30 日間の後観察期完了日に治験薬投与を開始した．親試験で割り付けられた治験薬にかかわらず，すべての被験者に ONO-5163 5 mg を開始用量として週 3 回投与した．治験薬の用量は，血清 iPTH 濃度 300 pg/mL 以下を達成し，かつ適切な血清 cCa 濃度を維持するように，投与 5，9，17，25，33，41 及び 49 週目に調節した．最小用量は 2.5 mg，最大用量は 15 mg とした．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.14-1 に示した． 親試験で割り付けられた投与群にかかわらず，すべての被験者に治験担当医師の処方に従って標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，活性型ビタミン D 製剤，ビタミン D 補助剤及びリン吸着剤の併用を可とした．治験期間を通して，透析液カルシウム（Ca）濃度は必要に応じて調節可としたが，2.25 mEq/L 以上を維持することとした．

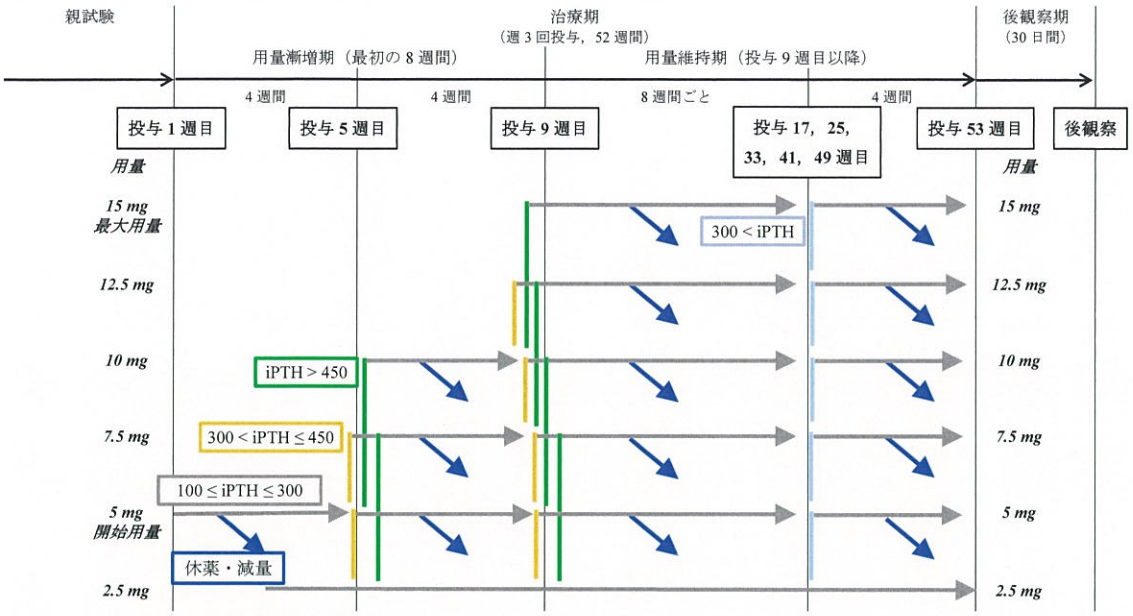
表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（20120231 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	ONO-5163 を 52 週間投与した後，安全性評価のための 30 日間の後観察期を設定した．ただし，本治験後に長期継続投与試験［海外第Ⅲ相試験（20130213 試験）］に組み入れる被験者については，20130213 試験完了後に 30 日間の後観察期を実施することとした． 治験期間を通して，透析前の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度を定期的に測定した．有効性の評価項目には，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化を含めた．安全性の評価項目には，すべての有害事象の発現頻度，程度及び治験薬との因果関係並びに臨床検査値の変動を含めた．
被験者数	計画時：1120 名 解析時：891 名
対象	血液透析下の CKD 患者における SHPT
主な選択基準	親試験である 20120229 試験，20120230 試験若しくは 20120359 試験を完了した患者，又は血清 iPTH 濃度上昇により 20120229 試験若しくは 20120230 試験を中止した患者を適格とした．主な選択基準は，透析液 Ca 濃度が 2.25 mEq/L 以上である患者とした．
主な除外基準	親試験での治験薬最終投与後から本治験の治験薬初回投与までの間に，シナカルセト塩酸塩を服薬した患者は除外した．また，病状が安定していない患者，又は被験者の安全性に危険をもたらす可能性のある，臨床上問題となる障害，状態若しくは疾患の既往・所見を有する患者も除外した．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-5163 の剤形は[redacted]又は[redacted]剤とした． ONO-5163（[redacted]）：1 バイアル中に原薬 ONO-5163 10 mg，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む[redacted]． ONO-5163（[redacted]剤）：1 バイアル中に原薬 ONO-5163 10 mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む，[redacted]． ONO-5163 は，最大 15 mg の用量で，週 3 回，透析終了直後の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]
治験スケジュール	本治験は，治験薬の週 3 回 52 週間投与を行う治療期及び治験薬最終投与後 30 日間の後観察期から構成された．治験スケジュールを表 2.7.6.14-2 に示した．
前治療及び併用療法	被験者は，週 3 回の透析条件で維持血液透析を受けていることとした．至適透析を維持するための透析時間及び透析膜の変更は可とした．至適透析を維持するために透析条件の重大な変更（例えば，週 3 回からの恒久的変更）を要した被験者については，治験薬の投与を中止することとした．間欠的血液透析の追加実施（例えば，限外濾過のため）又は血液透析スケジュールの変更（例えば，未実施，実施日変更又はスケジュールの変更）は，透析条件の重大な変更とはしなかった． 親試験で割り付けられた投与群にかかわらず，すべての被験者に治験担当医師の処方に基づき標準的治療を実施した．標準的治療として，カルシウム補助剤，活性型ビタミン D 製剤，ビタミン D 補助剤又はリン吸着剤の併用を可とした．また，治験担当医師の処方に基づき，適切な支持療法を実施するために必要と考えられる場合には，禁止される治療法以外のすべての薬剤又は治療法の使用を可とした． ＜治験期間中に禁止される治療法＞ 親試験での治験薬最終投与後から本治験の最終来院日（すなわち，最終投与後 30 日の後観察期における検査）まで，シナカルセト塩酸塩を併用禁止とした．治験期間中，低カルシウム血症との関連が知られている他の薬剤を併用しないことを強く推奨した．

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（20120231 試験）（続き 2）

評価基準	主要評価項目： ・治験期間中に報告されたすべての有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係 ・バイタルサイン及び臨床検査値（生化学検査を含む）の変動 ・抗 ONO-5163 抗体の評価 副次評価項目： ・有効性評価期（治験薬最終投与前 6 週間と定義；ただし，ONO-5163 の投与を 8 週間以上完了した被験者であること：以下，EAP）及び投与 12 カ月時点有効性評価期（投与 46～53 週目と定義：以下，EAP12）の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合 ・EAP 及び EAP12 の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合 ・EAP 及び EAP12 の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率 三次評価項目： ・投与 6 カ月時点有効性評価期（投与 20～26 週目と定義：以下，EAP6）の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合 ・EAP6 の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合 ・EAP6 の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率 その他の評価項目： ・血漿中 ONO-5163 濃度
統計的手法	安全性の解析対象集団は，Safety Analysis Set（SAF）とした．SAF は治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした． 有効性の解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は組み入れられたすべての被験者の集団とした． ONO-5163 の安全性及び忍容性は，有害事象の発現頻度並びに臨床検査値，バイタルサイン及び抗 ONO-5163 抗体の変動を集計して評価した．有害事象の発現頻度は，SOC 別，PT 別，程度別，治験薬との因果関係別及び重篤度別に集計した．留意すべき有害事象（無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント及び心室性頻脈性不整脈）の発現率を別途要約した． 副次評価項目のうち，血清 iPTH 濃度がベースライン（本治験投与 1 日目又はそれ以前の直近の測定値）から 30%超低下した患者数及び割合を，親試験で割り付けられた投与群ごと及び本治験の被験者全体で要約した．血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合も同様に要約した．これら以外の有効性の副次評価項目であるベースラインからの変化率については，親試験で割り付けられた投与群ごと及び本治験の被験者全体で，記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差又は標準誤差，中央値，第 1 四分位値及び第 3 四分位値，最小値及び最大値）を要約した．

図 2.7.6.14-1　治験薬の用量調節方法（20120231 試験）



iPTH：血清 iPTH 濃度（pg/mL）

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

用量漸増期（最初の 8 週間）の投与 5 及び 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	5 mg 増量
300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下	2.5 mg 増量
100 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下	用量を維持
100 pg/mL 未満	2.5 mg 減量，用量が 2.5 mg の場合：休薬

用量維持期（投与 9 週目以降）の投与 17，25，33，41 及び 49 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（1 週間以上前に測定された直近の値）	2.5 mg 増量
100 pg/mL 以上 300 pg/mL 以下	用量を維持
100 pg/mL 未満	用量が 7.5 mg 超の場合：5 mg 減量 用量が 7.5 mg 以下の場合：2.5 mg 減量 用量が 2.5 mg の場合：休薬

注 2　親試験の盲検性を維持するため，本治験の最初の 10 週間，治験担当医師は血清 iPTH 濃度（中央測定値）を知らされず，統合双方向音声／Web 応答システムを用いて ONO-5163 の用量が調節された．最初の 10 週間以降は，治験実施施設に提供される中央測定値に基づいて治験担当医師が ONO-5163 の用量を調節した．

注 3　本治験では，3 つの有効性評価期間（EAP，EAP6 及び EAP12）を定義し，EAP を治験薬最終投与前 6 週間（ただし，ONO-5163 の投与を 8 週間以上完了した被験者であること），EAP6 を投与 20～26 週目，EAP12 を投与 46～53 週目とした．

(1)　増量について

1）用量漸増期（最初の 8 週間）の増量について

投与 5 及び 9 週目に透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 450 pg/mL 超の場合に 5 mg

増量，300 pg/mL 超 450 pg/mL 以下の場合に 2.5 mg 増量，100 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．
ただし，以下のいずれかの基準に該当した場合は，増量不可とした．
・増量前 3 週間の未服薬回数が 3 回以上の場合
・増量前 3 週間以内に治験薬を減量した場合
・増量時に症候性低カルシウム血症など，増量不可な有害事象が発現している場合
・増量前 1 週間の透析前血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満の場合

2）用量維持期（投与 9 週目以降）の増量について
投与 17，25，33，41 及び 49 週目に，以下のすべての基準に該当した場合，増量可とした．
・変更前の用量で 4 週間以上服薬を継続
・直近の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上
・増量不可な有害事象が発現していない
2 週間以内に測定された直近の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超，かつ直近の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の場合に 2.5 mg 増量することとした．

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

1）透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 1 週間以上の間隔で 2 回連続で 100 pg/mL 未満に低下した場合
・血清 iPTH 濃度が 150 pg/mL 以上に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，休薬前の用量から 2.5 mg 減量して再開することとした．
・休薬前の用量が 2.5 mg の場合は，血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 超に回復した時点で，直近の透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，2.5 mg で再開することとした．

2）血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合［ただし，血清 cCa 濃度（中央測定値）が 8.3 mg/dL 未満に低下後に，経口カルシウム製剤の増量，透析液 Ca 濃度の増量，又は活性型ビタミン D 類似体による治療開始若しくは増量を実施してもなお，低下した場合］
・透析前血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上に回復した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

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

4）有害事象の発現により休薬が必要と治験担当医師が判断した場合
・休薬に至る要因となった有害事象について，ONO-5163 との因果関係が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前と同用量で再開することとした．
・休薬に至る要因となった有害事象について，ONO-5163 との因果関係が否定できないが血清 iPTH 濃度 100 pg/mL 未満，血清 cCa 濃度 7.5 mg/dL 未満又は症候性低カルシウム血症との関連が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

また，上記の休薬基準には該当しないが，増量の可否を判断する際の透析前血清 iPTH 濃度が 100 pg/mL 未満の場合，以下のとおり減量又は休薬することとした．
・用量漸増期（最初の 8 週間）の投与 5 及び 9 週目に透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 100 pg/mL 未満の場合，2.5 mg 減量することとした．この時点での用量が 2.5 mg であれば休薬することとした．
・用量維持期（投与 9 週目以降）の投与 17，25，33，41 及び 49 週目に透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 100 pg/mL 未満の場合，この時点での用量が 10，12.5 又は

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

15 mg であれば 5 mg 減量し，この時点での用量が 5 又は 7.5 mg であれば 2.5 mg 減量することとした．この時点での用量が 2.5 mg であれば休薬することとした．

表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（20120231 試験）

Screening		Treatment Period[a]																								
Study Week (Day)		**B (Day 1)**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**22**	**24**	**25**	**26**
Etelcalcetide Administration		**Three times per week with hemodialysis treatment**																								
Dose titration						T				T								T						T	
Informed Consent	X																									
Inclusion/ Exclusion	X																									
Concomitant Medication		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination	X	X																								
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior to dialysis																										
Pregnancy test	X												X										X			
Hematology		X							X								X									
Chemistry		X							X								X						X			
Albumin, Ca and P			X	X	X	X	X	X		X	X								*							*
Albumin and Ca	X																									
PTH		X	X		X		X		X		X						X						X			
Pharmacokinetics		X							X								X						X			
Anti-etelcalcetide antibodies		X											X										X			
After dialysis																										
Pulse and blood pressure[b]	X	X			X				X				X				X				X		X			
Weight	X				X				X				X				X				X		X			

[a] Baseline assessments were performed on the first day of the study, which was a Monday through Friday. The first day in this study was also be the same day as the 30 day follow-up visit in the parent study. Assessments during the treatment period were performed on a Monday through Friday dialysis treatment day during the designated study week, and preferably on the same day of the week as the first day of dosing with etelcalcetide. Dosing did not begin at baseline unless cCa ≥ 8.3 mg/dL within 2 weeks previous.

[b] Subjects were to remain sitting for at least 5 minutes before all measurements of pulse rate and blood pressure.

* Unscheduled laboratory kit was used if was dose changed the previous week.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 8-2］

表 2.7.6.14-2 治験スケジュール（20120231 試験）（続き）

	Treatment Period[a]																Follow-up		
Study Week (Day)	**28**	**30**	**32**	**33**	**34**	**36**	**38**	**40**	**41**	**42**	**44**	**46**	**48**	**49**	**50**	**52**	**53[b]**	**30 days after last dose ±3 days**	**Early Term**	**Dose Suspension**
Etelcalcetide Administration	Three times per week with hemodialysis treatment																			
Dose titration				T					T					T						
Informed Consent																				
Inclusion/ Exclusion																				
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	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[c]	X	
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prior to dialysis																				
Pregnancy test						X							X					X	X	
Hematology																	X	X	X	
Chemistry			X					X					X				X	X	X	
Albumin, Ca and P					*					*		X			*					
Albumin and Ca																				X
PTH			X					X				X	X				X	X	X	
Pharmacokinetics			X					X					X				X	X	X	
Anti-etelcalcetide antibodies						X											X	X	X	
After dialysis																				
Pulse and blood pressure[d]	X		X			X		X			X		X				X	X	X	
Weight	X		X			X		X			X		X				X	X	X	

Page 2 of 2

Ca = calcium; cCa = corrected calcium; P = phosphorus; PTH = parathyroid hormone.

[a] Baseline assessments were performed on the first day of the study, which was on a Monday through Friday. The first day in this study was also the same day as the 30 day follow-up visit in the parent study. Assessments during the treatment period were performed on a Monday through Friday dialysis treatment day during the designated study week, and preferably on the same day of the week as the first day of dosing with etelcalcetide. Dosing did not begin at baseline unless cCa ≥ 8.3 mg/dL within 2 weeks previous.

[b] Week 53 assessments were performed on the day of the first hemodialysis treatment after the last dose of etelcalcetide.

[c] Subjects were followed for both adverse events and serious adverse events for 30 days after the last dose of etelcalcetide.

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

* Unscheduled laboratory kit was used if dose changed the previous week.

Etelcalcetide = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 8-2］

2.7.6.14.2 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 2.7.6.14-3 に示した.

合計 891 名が本治験に組み入れられ，大部分の被験者［890 名（99.9%）］が ONO-5163 を 1 回以上投与された．891 名中 682 名（76.5%）が 52 週間の治療期を完了し，201 名（22.6%）が 52 週間の治療期及びその後 30 日間の後観察期を完了（治験を完了）した.

治験を中止した被験者は，891 名中 687 名（77.1%）であった．なお，治験を中止した 687 名のうち 476 名は，本治験での ONO-5163 投与を完了して 20130213 試験に組み入れられ，30 日間の後観察期を延期したため，本治験の治験実施計画書に事前に規定した基準により，治験を中止した被験者に分類された.

FAS には，本治験に組み入れられた 891 名を採用した．SAF には，ONO-5163 が 1 回以上投与された 890 名を採用した.

表 2.7.6.14-3　被験者の内訳（20120231 試験）

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 384) n (%)	Etelcalcetide (N = 384) n (%)	Etelcalcetide (N = 123) n (%)	Etelcalcetide (N = 891) n (%)
Investigational product accounting				
Subjects who never received investigational product	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Subjects who received investigational product	383 (99.7)	384 (100.0)	123 (100.0)	890 (99.9)
Subjects who completed investigational product	301 (78.4)	309 (80.5)	72 (58.5)	682 (76.5)
Subjects who had missing End of IP page	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.1)
Subjects who discontinued investigational product	82 (21.4)	75 (19.5)	50 (40.7)	207 (23.2)
Noncompliance	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.8)	5 (0.6)
Adverse event	22 (5.7)	11 (2.9)	8 (6.5)	41 (4.6)
Lost to follow-up	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (2.4)	9 (1.0)
Death	17 (4.4)	11 (2.9)	2 (1.6)	30 (3.4)
Protocol specified criteria	19 (4.9)	25 (6.5)	6 (4.9)	50 (5.6)
Subject requires significant permanent change in hemodialysis prescription	1 (0.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.6)
Subject is to receive kidney transplant	17 (4.4)	21 (5.5)	5 (4.1)	43 (4.8)
Subject is to undergo parathyroidectomy	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.2)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (15.4)	19 (2.1)
Subject request	21 (5.5)	21 (5.5)	11 (8.9)	53 (5.9)

Page 1 of 2

Footnotes are provided on the next page.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-1］

表 2.7.6.14-3　被験者の内訳（20120231 試験）（続き）

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 384) n (%)	Etelcalcetide (N = 384) n (%)	Etelcalcetide (N = 123) n (%)	Etelcalcetide (N = 891) n (%)
Study completion accounting				
Subjects who completed study[a]	90 (23.4)	95 (24.7)	16 (13.0)	201 (22.6)
Subjects who had missing EOS page[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (0.3)
Subjects who discontinued study	294 (76.6)	289 (75.3)	104 (84.6)	687 (77.1)
Withdrawal of consent from study[b]	41 (10.7)	34 (8.9)	36 (29.3)	111 (12.5)
Lost to follow-up	19 (4.9)	22 (5.7)	6 (4.9)	47 (5.3)
Death	27 (7.0)	16 (4.2)	7 (5.7)	50 (5.6)
Decision by sponsor	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
Protocol specified criteria[a]	207 (53.9)	214 (55.7)	55 (44.7)	476 (53.4)
Missing	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

EOS = end of study; IP = investigational product

[a] Subjects who completed etelcalcetide and performed the 30-day safety follow-up period were classified as completing the study. Subjects who completed etelcalcetide and rolled over into Study 20130213 were allowed to postpone the 30-day safety follow-up and were classified as discontinuing the study because of protocol-specified criteria.

[b] Sixteen subjects from Site 66[redacted] withdrew consent on[redacted] or [redacted]20[redacted] (final Analysis Data Model [ADaM] dataset adsl). Subjects withdrew consent subsequent to the investigator's decisions to withdraw from the study. Additionally, 3 subjects from the same site had missing EOS page.

Etelcalcetide = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-1］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.14-4 に，ベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.14-5 に，ベースライン時の併用薬の使用状況を表 2.7.6.14-6 に示した．

性別は男性 61.7%，女性 38.3%であった．年齢の平均値（標準偏差）は 58.3（14.4）歳，範囲は 22～94 歳であった．被験者の 35.2%が 65 歳以上であった．人種は被験者の大部分が白人（63.6%）であり，次いで黒人（30.3%），アジア人（3.3%）であった．民族は，被験者の 86.3%が非ヒスパニック又はラテン系であった．

ベースライン時の血清 iPTH 濃度の平均値（標準偏差）は 769.5（574.4）pg/mL，血清 cCa 濃度の平均値（標準偏差）は 9.67（0.68）mg/dL であった．ベースライン時の血清 iPTH 濃度は，600 pg/mL 未満がほぼ半数の 45.5%（405 名）であり，600 pg/mL 以上 1000 pg/mL 以下が 24.8%（221 名），1000 pg/mL 超が 25.6%（228 名）であった．血清 iPTH 濃度の上昇により親試験を中止した被験者は少数［5.6%（50 名）］であり，ベースライン時の透析液 Ca 濃度は大多数の被験者［92.9%（828 名）］で 2.5 mEq/L 以上であった．

ベースライン時に使用されていた主な薬剤は，リン吸着剤［81.6%（727 名）］及び活性型ビタミン D 製剤［68.9%（614 名）］であった．

表 2.7.6.14-4　人口統計学的特性（20120231 試験）

解析対象集団：FAS

	Total Etelcalcetide (N = 891) n (%)
Sex – n (%)	
Male	550 (61.7)
Female	341 (38.3)
Ethnicity – n (%)	
Hispanic/Latino	122 (13.7)
Not Hispanic/Latino	769 (86.3)
Race – n (%)	
American Indian or Alaska Native	1 (0.1)
Asian	29 (3.3)
Black (or African American)	270 (30.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	12 (1.3)
White	567 (63.6)
Other	12 (1.3)
Age (years)	
n	891
Mean	58.3
SD	14.4
Median	59.0
Q1, Q3	48.0, 68.0
Min, Max	22, 94
Age group – n (%)	
< 65 years	577 (64.8)
≥ 65 years	314 (35.2)
≥ 75 years	125 (14.0)

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Full analysis set: all enrolled subjects

Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-3］

表 2.7.6.14-5　ベースラインの基準値の特性（20120231 試験）

解析対象集団：FAS

	Total Etelcalcetide (N = 891) n (%)
Baseline PTH level	
< 600 pg/mL	405 (45.5)
600 to ≤ 1000 pg/mL	221 (24.8)
> 1000 pg/mL	228 (25.6)
Missing	37 (4.2)
Subjects who withdrew from parent study due to rising PTH	
Yes	50 (5.6)
No	718 (80.6)
Dialysate calcium (mEq/L) - n (%)	
< 2.5 mEq/L	63 (7.1)
≥ 2.5 mEq/L	828 (92.9)
PTH (pg/mL), n	854
Mean (SD)	769.5 (574.4)
Median	637.8
Q1, Q3	360.7, 1027.5
Min, Max	11, 6119
Corrected calcium (mg/dL), n	889
Mean (SD)	9.67 (0.68)
Median	9.60
Q1, Q3	9.20, 10.10
Min, Max	7.0, 13.0
Phosphorus (mg/dL), n	887
Mean (SD)	5.63 (1.75)
Median	5.40
Q1, Q3	4.50, 6.60
Min, Max	1.2, 13.1
cCa x P (mg^2/dL^2), n	887
Mean (SD)	54.36 (17.17)
Median	51.87
Q1, Q3	42.32, 63.80
Min, Max	11.9, 123.1

cCa x P = corrected calcium phosphorus product; N, n = number of subjects; PTH = parathyroid hormone; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Etelcalcetide = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-4］

表 2.7.6.14-6　ベースライン時の併用薬の使用状況（20120231 試験）

解析対象集団：FAS

	Total Etelcalcetide (N = 891) n (%)
Number of subjects reporting use of concomitant medications of interest at baseline	861 (96.6)
Nutritional vitamin D	248 (27.8)
Vitamin D sterol	614 (68.9)
Calcium supplements	224 (25.1)
Phosphate binder	727 (81.6)
Calcium containing phosphate binder or calcium supplement	454 (51.0)

N, n = number of subjects
Full Analysis Set: all enrolled subjects
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam.adslbl*

Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 9-5］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.14-7 に示した．

曝露期間の平均値（標準偏差）は 317.6（94.9）日，累積投与量の平均値（標準偏差）は 852.0（577.4）mg であった．本治験中に ONO-5163 の剤形が変更され，当初は[redacted]を使用し，その後，[redacted]剤を使用した．ONO-5163 の[redacted]剤を投与された被験者は 878 名であり，曝露期間の平均値（標準偏差）は 300.1（94.3）日であった．

表 2.7.6.14-7　治験薬の曝露状況の要約（20120231 試験）

解析対象集団：SAF

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

EAP6 = efficacy analysis phase at 6 months; EAP12 = efficacy analysis phase at 12 months; N = number of subjects; SD = standard deviation.
Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of IP
etelcalcetide = ONO-5163; IP = investigational product
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-1］

2.7.6.14.3　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）　副次評価項目及び三次評価項目

副次評価項目として EAP（治験薬最終投与前 6 週間と定義）及び EAP12（投与 46～53 週目と定義）の 2 つの期間を対象とした評価項目並びに三次評価項目として EAP6（投与 20～26 週目と定義）を対象とした評価項目を設定した．

（1） 血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合

EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合を表 2.7.6.14-8 に示した．

EAP の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合は，67.7%［95%信頼区間：64.2%，70.9%］であった．EAP12 の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合は，67.5%［95%信頼区間：63.8%，71.0%］であった．EAP6 の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合は，68.1%［95%信頼区間：64.6%，71.4%］であった．

表 2.7.6.14-8 EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合（20120231 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 384)	Etelcalcetide (N = 384)	Etelcalcetide (N = 123)	Etelcalcetide (N = 891)
Number of subjects having pre-dialysis PTH assessment at baseline and during EAP6 - N1	321	322	99	742
Reduction of > 30% - n (%) 95% CI	260 (81.0) (76.3, 85.1)	179 (55.6) (50.0, 61.1)	66 (66.7) (56.5, 75.8)	505 (68.1) (64.6, 71.4)
Number of subjects having pre-dialysis PTH assessment at baseline and during EAP12 - N1	302	300	74	676
Reduction of > 30% - n (%) 95% CI	249 (82.5) (77.7, 86.6)	160 (53.3) (47.5, 59.1)	47 (63.5) (51.5, 74.4)	456 (67.5) (63.8, 71.0)
Number of subjects having pre-dialysis PTH assessment at baseline and during EAP - N1	341	332	106	779
Reduction of > 30% - n (%) 95% CI	277 (81.2) (76.7, 85.2)	181 (54.5) (49.0, 60.0)	69 (65.1) (55.2, 74.1)	527 (67.7) (64.2, 70.9)

CI = confidence interval; N, N1, n = number of subjects; PTH = parathyroid hormone

Baseline values were from the last assessment on or before study day 1 for 20120231.
EAP6: the efficacy assessment phase at 6 months was defined as the period from week 20 to 26 (inclusive). EAP12: the efficacy assessment phase at 12 months was defined as the period from week 46 to 53 (inclusive). EAP: the efficacy assessment phase was defined as the last 6 weeks before ending treatment, which was only for subjects who completed a minimum of 8 weeks of treatment with etelcalcetide. Percentages are based on N1.

Etelcalcetide = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-1］

（2） 血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合

EAP6，EAP12 及び EAP に血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合を表 2.7.6.14-9 に示した．

EAP，EAP12 及び EAP6 のいずれでも，過半数の被験者で血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下であった（EAP 57.3%［95%信頼区間：53.8%，60.7%］，EAP12 56.4%［95%信頼区間：52.6%，60.0%］，EAP6 55.5%［95%信頼区間：52.0%，59.1%］）．

表 2.7.6.14-9 EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下となった患者の割合（20120231 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 384)	Etelcalcetide (N = 384)	Etelcalcetide (N = 123)	Etelcalcetide (N = 891)
Subject Status				
Number of subjects having predialysis PTH assessment during EAP6 - N1	332	343	101	776
PTH ≤ 300 pg/mL - n (%) 95% CI	168 (50.6) (45.1, 56.1)	209 (60.9) (55.5, 66.1)	54 (53.5) (43.3, 63.5)	431 (55.5) (52.0, 59.1)
Number of subjects having predialysis PTH assessment during EAP12 - N1	312	321	75	708
PTH ≤ 300 pg/mL - n (%) 95% CI	171 (54.8) (49.1, 60.4)	196 (61.1) (55.5, 66.4)	32 (42.7) (31.3, 54.6)	399 (56.4) (52.6, 60.0)
Number of subjects having predialysis PTH assessment during EAP - N1	352	355	108	815
PTH ≤ 300 pg/mL - n (%) 95% CI	196 (55.7) (50.3, 60.9)	212 (59.7) (54.4, 64.9)	59 (54.6) (44.8, 64.2)	467 (57.3) (53.8, 60.7)

CI = confidence interval; N, N1, n = number of subjects; PTH = parathyroid hormone
EAP6: the efficacy assessment phase at 6 months was defined as the period from week 20 to 26 (inclusive). EAP12: the efficacy assessment phase at 12 months was defined as the period from week 46 to 53 (inclusive). EAP: the efficacy assessment phase was defined as the last 6 weeks before ending treatment, which was only for subjects who completed a minimum of 8 weeks of treatment with etelcalcetide. Percentages are based on N1.
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source data: adam.adlb*

Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-2］

（3） 血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率

EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14-10 に示した．また，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，

cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移を図 2.7.6.14-2～図 2.7.6.14-5 に示した.

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

表 2.7.6.14-10　EAP6，EAP12 及び EAP の血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度のベースラインからの変化率（20120231 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
Percent change from baseline in predialysis:	Placebo (N = 384)	Etelcalcetide (N = 384)	Etelcalcetide (N = 123)	Etelcalcetide (N = 891)
EAP6				
PTH				
n	321	322	99	742
Mean (SE), %	-50.90 (3.31)	-0.72 (11.87)	-22.66 (19.99)	-25.35 (6.03)
cCa				
n	332	339	103	774
Mean (SE), %	-11.75 (0.49)	-6.86 (0.54)	-7.92 (1.16)	-9.10 (0.36)
cCa x P				
n	311	328	98	737
Mean (SE), %	-17.61 (1.93)	-10.04 (1.80)	-4.89 (4.19)	-12.55 (1.28)
Phosphorus				
n	311	332	100	743
Mean (SE), %	-6.86 (2.02)	-3.59 (1.81)	2.98 (4.02)	-4.07 (1.29)
EAP12				
PTH				
n	302	300	74	676
Mean (SE), %	-55.41 (2.20)	4.78 (9.62)	-27.05 (7.57)	-25.59 (4.59)
cCa				
n	310	319	75	704
Mean (SE), %	-9.76 (0.52)	-6.43 (0.45)	-9.73 (1.14)	-8.25 (0.34)
cCa x P				
n	309	317	75	701
Mean (SE), %	-15.30 (1.53)	-9.78 (1.62)	-7.29 (4.82)	-11.95 (1.13)
Phosphorus				
n	309	319	75	703
Mean (SE), %	-5.87 (1.65)	-3.06 (1.73)	3.53 (5.46)	-3.59 (1.22)
EAP				
PTH				
n	341	332	106	779
Mean (SE), %	-54.55 (2.12)	3.92 (8.68)	-28.40 (6.96)	-26.07 (4.04)
cCa				
n	352	352	103	807
Mean (SE), %	-10.01 (0.52)	-6.74 (0.47)	-8.65 (1.04)	-8.41 (0.34)
cCa x P				
n	342	345	99	786
Mean (SE), %	-15.26 (1.58)	-10.41 (1.61)	-6.58 (4.28)	-12.04 (1.13)
Phosphorus				
n	343	348	105	796
Mean (SE), %	-5.71 (1.71)	-3.50 (1.68)	2.82 (4.56)	-3.62 (1.20)

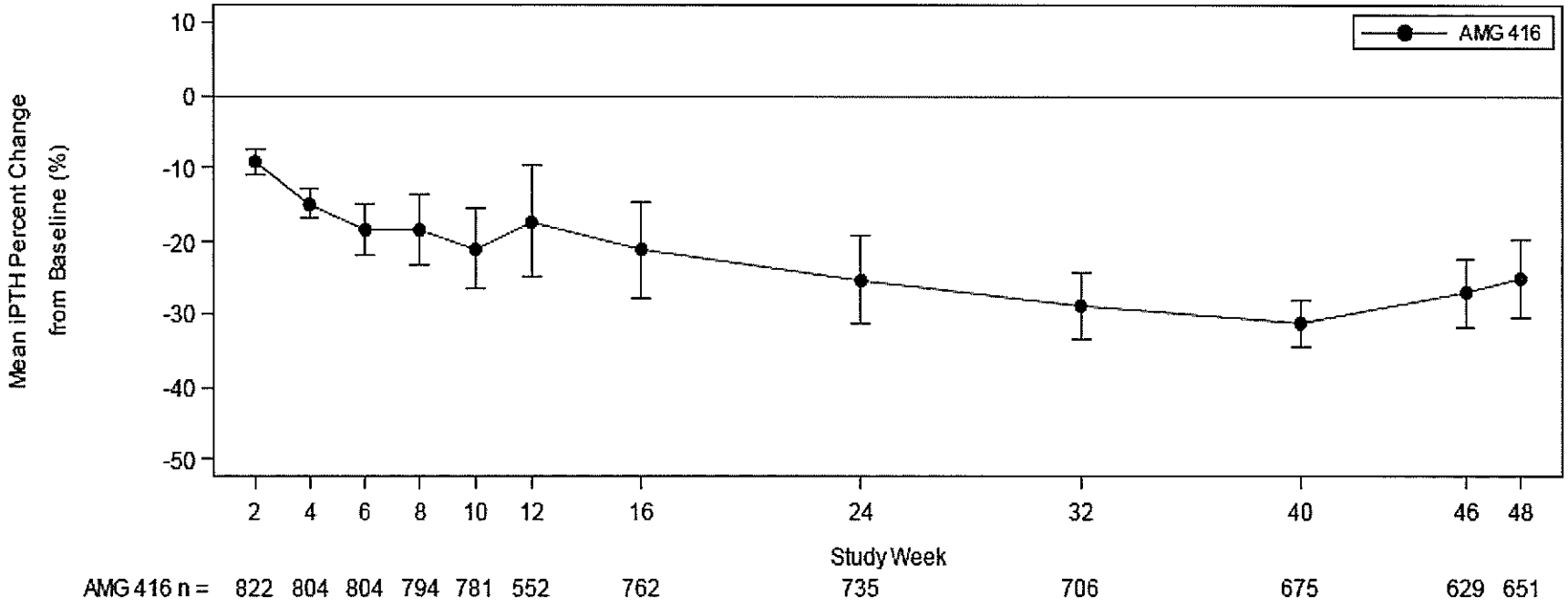
Footnotes are provided on the next page.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-3］

cCa = corrected calcium; cCa x P = corrected calcium phosphorus product; CI = confidence interval; EAP = efficacy assessment phase; n = number of subjects with observed data in the analysis set; PTH = parathyroid hormone; SE = standard error.
Baseline was the last assessment on or before study day 1 for 20120231.
EAP6: the efficacy assessment phase at 6 months was defined as the period from week 20 to 26 (inclusive). EAP12: the efficacy assessment phase at 12 months was defined as the period from week 46 to 53 (inclusive). EAP: the efficacy assessment phase was defined as the last 6 weeks before ending treatment, which was only for subjects who completed a minimum of 8 weeks of treatment with etelcalcetide.
Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 10-3］

図 2.7.6.14-2　血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

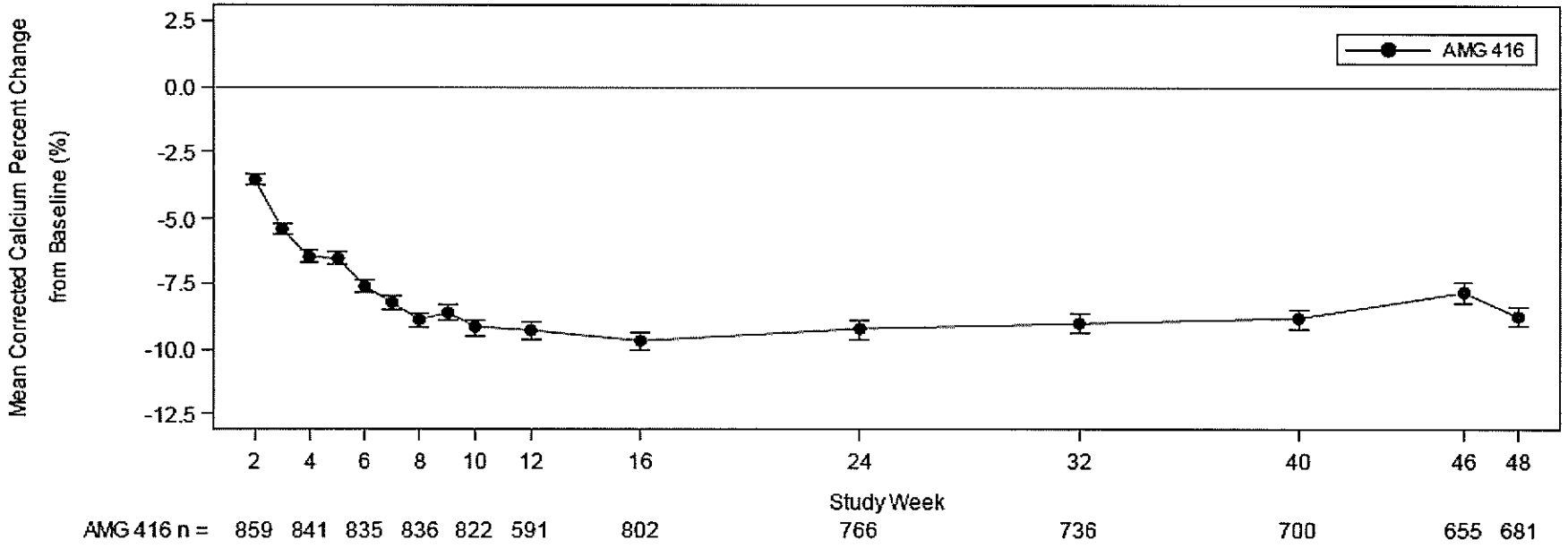


Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb
IP = investigational product; iPTH = intact parathyroid hormone; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-1］

図 2.7.6.14-3　血清 cCa 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



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

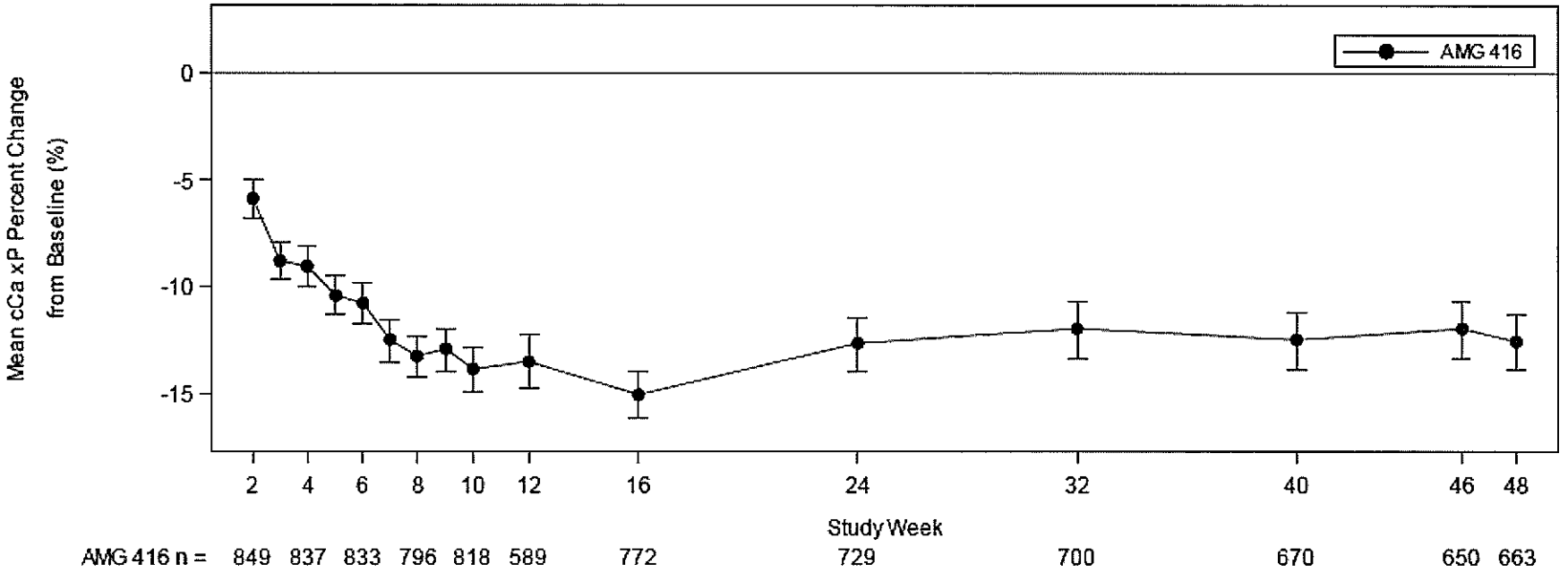
Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-2］

図 2.7.6.14-4　cCa×P のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

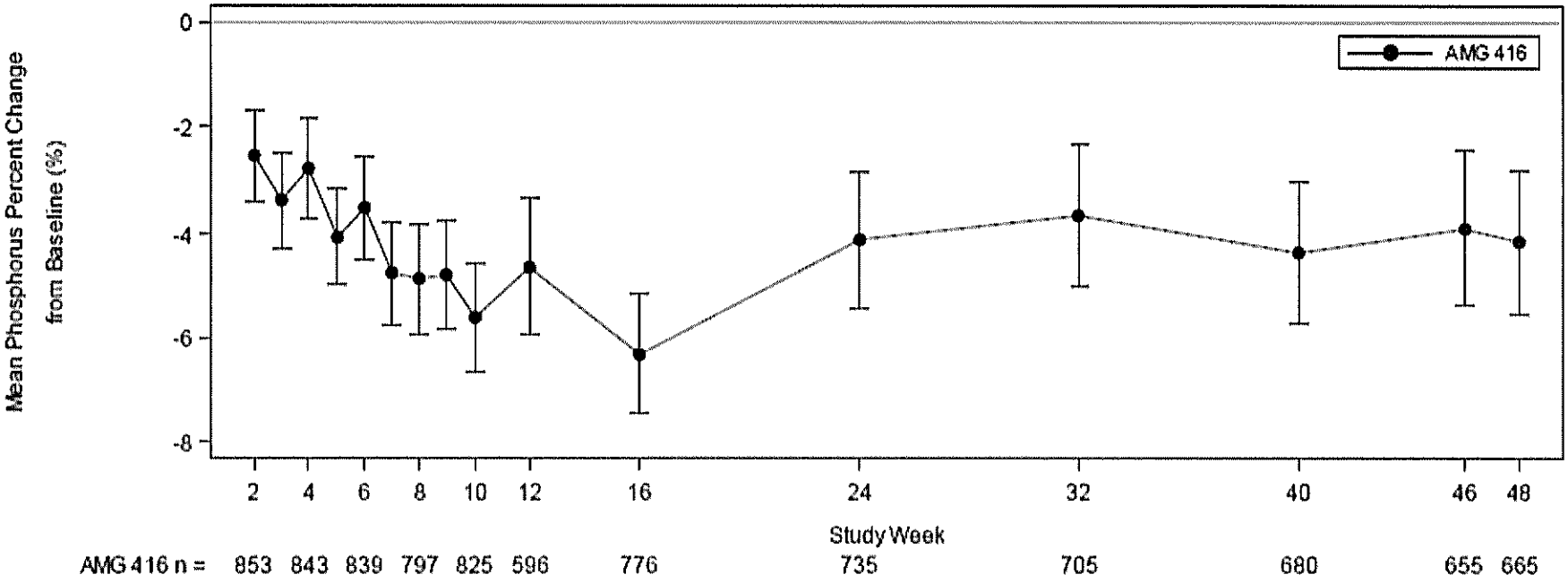


Safety analysis set: subjects who received at least one dose of IP
On-treatment approach: data collected on or prior to the last non-missing dose of IP are summarized by visit.
Vertical lines represent the Standard Error

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb
cCa×P = corrected calcium-phosphorus product; IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-3］

図 2.7.6.14-5　血清 P 濃度のベースラインからの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20120231 試験）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）



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

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adamadlb

IP = investigational product; AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Figure 10-4］

2.7.6.14.4 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体の要約を表 2.7.6.14-11 に示した.

抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した 886 名中 67 名（7.6%）が，本治験期間中のいずれかの検査時点で抗 ONO-5163 抗体陽性であった．この 67 名のうち 40 名は，ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であり（ベースライン時の検査結果が得られた被験者 820 名の 4.9%），残りの 27 名は，ベースライン時に抗 ONO-5163 抗体陰性又は検査結果なしであったが，ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった（ベースライン後の検査結果が得られた被験者 876 名の 3.1%）．この 27 名のうち 11 名は，一過性の抗 ONO-5163 抗体陽性であった（ベースライン後の検査結果が得られた被験者 876 名の 1.3%）.

これらの反応による ONO-5163 の薬物動態への明らかな影響は認められなかった.

表 2.7.6.14-11 抗 ONO-5163 抗体の要約（20120231 試験）

解析対象集団：SAF

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 383)	Etelcalcetide (N = 384)	Etelcalcetide (N = 123)	Etelcalcetide (N = 890)
Subjects with an on-study result[a] - N1	379	384	123	886
Total antibody incidence - n (%)				
Binding antibody positive at any time	14 (3.7)	45 (11.7)	8 (6.5)	67 (7.6)
Subjects with a result at baseline[b] - N1	327	377	116	820
Pre-existing antibody incidence - n (%)				
Binding antibody positive at or before baseline	4 (1.2)	30 (8.0)	6 (5.2)	40 (4.9)
Subjects with a post-baseline result during the OLE study- N1	369	384	123	876
Developing antibody incidence - n (%)				
Binding antibody positive postbaseline with a negative or no result at baseline	10 (2.7)	15 (3.9)	2 (1.6)	27 (3.1)
Transient[c]	4 (1.1)	6 (1.6)	1 (0.8)	11 (1.3)

IP = investigational product; OLE = open-label extension.
Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of IP
[a] On-study data include baseline and data from 20120231.
[b] Baseline for subjects previously treated with etelcalcetide was day 1 of the parent study; baseline for subjects previously in the placebo group was day 1 of the OLE study.
[c] Negative result at the subject's last time point tested within the study period
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source data: adam.adab*
Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 11-1］

2.7.6.14.5 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 18.0 を用いて読み替えた．有害事象（重篤な有害事象を含む）の集計は，治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の 2 段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象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 2.7.6.14-12 に示した．

治験期間中，ONO-5163 を 1 回以上投与された 890 名のうち，大部分の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた［89.8%（799 名），曝露期間で調整した発現率：356.9/100 人年］．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認められた被験者は，44.0%（392 名，71.0/100 人年）であった．

重篤な有害事象は 356 名（40.0%，55.4/100 人年）に認められ，死亡に至った有害事象は 51 名（5.7%，6.1/100 人年）に認められた．投与中止に至った有害事象は 41 名（4.6%，4.9/100 人年）に認められた．

表 2.7.6.14-12　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度の要約（20120231 試験）

解析対象集団：SAF

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

Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of etelcalcetide in this study
IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = the number of subjects in Safety Analysis Set; n = total number of subjects with the event.
Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject year = 100 x n/total subject-year at risk.
[a] n/e = n/total subject-year at risk (yrs); r = exposure adjusted incidence rate per 100 subject years;
[b] % = crude incidence rate. Crude incidence rate = 100 x n/N
Coded using MedDRA version 18.0
Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-2］

(2) 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-29 に示した.

最も多く認められた有害事象は，血中カルシウム減少［43.3%（385 名），69.1/100 人年］であった．その他に被験者の 10%超に認められた有害事象は，下痢［10.8%（96 名），12.2/100 人年］及び嘔吐［10.4%（93 名），11.8/100 人年］であった.

最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血中カルシウム減少［37.1%（330 名），55.7/100 人年］であった．その他に被験者の 1%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，低カルシウム血症［3.5%（31 名），3.8/100 人年］，筋痙縮［2.7%（24 名），2.9/100 人年］，悪心［1.7%（15 名），1.8/100 人年］，錯感覚［1.5%（13 名），1.6/100 人年］及び血中副甲状腺ホルモン減少［1.1%（10 名），1.2/100 人年］であった.

本治験では有害事象として妊娠が 1 名に認められた.

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.14-13 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-30 に示した.

治験期間中から治験薬最終投与後 30 日までに，死亡に至った有害事象は 51 名（5.7%，6.1/100 人年）に認められた.

2 名以上に認められた死亡に至った有害事象は，心停止［9 名（1.0%），1.1/100 人年］，心肺停止，心室細動，突然死及び敗血症［各 3 名（0.3%），0.4/100 人年］並びに急性心筋梗塞，心不全及び敗血症性ショック［各 2 名（0.2%），0.2/100 人年］であった.

表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.14-13　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120231 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

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

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

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-31 に示した．また，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-32 に示した．

356 名（40.0%，55.4/100 人年）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた．

主な重篤な有害事象（発現率 2%以上）は，高カリウム血症［3.3%（29 名），3.5/100 人年］及びうっ血性心不全［2.0%（18 名），2.2/100 人年］であった．重篤な低カルシウム血症は 2 名（0.2%，0.2/100 人年）に，重篤な血中カルシウム減少は 1 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められたが，いずれも転帰は回復であった．

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

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-33 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-34 に示した．

投与中止に至った有害事象は 41 名（4.6%，4.9/100 人年）に認められた．2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，心停止［4 名（0.4%），0.5/100 人年］，悪心，嘔吐，蜂巣炎，低カルシウム血症及び痙攣発作［各 2 名（0.2%），0.2/100 人年］であった．

治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は，10 名に認められた．悪心が 2 名，低カルシウム血症，筋力低下，感覚鈍麻，血中カルシウム減少，嘔吐，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病，汎血球減少症，徐脈及び肉腫が各 1 名であった（悪心及び嘔吐は同一被験者で発現）．

b) 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象として，無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈を事前に定義した．無形成骨，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction に分類された有害事象は，Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT の一覧を用いて解析した．心不全，痙攣，過敏症，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類され

た有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索を用いて解析した．留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-35 に示した．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象の発現率は 44.6%（397 名，72.3/100 人年），「infusion reaction」に分類された有害事象の発現率は 23.9%（213 名，29.6/100 人年），「過敏症」に分類された有害事象の発現率は 5.2%（46 名，5.6/100 人年）であった．「無形成骨」に分類された有害事象は認められなかった．その他の留意すべき有害事象の発現率は，いずれも 5%未満であった．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象では，無症候性のカルシウム減少が認められた場合は，MedDRA PT の血中カルシウム減少に分類した［43.3%（385 名），69.1/100 人年］．症候性のカルシウム減少が認められた場合は，MedDRA PT の低カルシウム血症に分類した［3.7%（33 名），4.0/100 人年］．血中カルシウム減少又は低カルシウム血症は，大多数が軽度又は中等度で，一過性であり，薬剤処置又は治験薬の用量調節によって管理された．重篤な低カルシウム血症が 2 名（0.2%，0.2/100 人年），重篤な血中カルシウム減少が 1 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められた．

「infusion reaction」に分類された有害事象の検索方法は，事象の発現と治験薬投与との時間的関連性は考慮されていなかった．この検索方法で「infusion reaction」に分類された有害事象の発現率は 23.9%（213 名，29.6/100 人年）］であった．主な「infusion reaction」に分類された有害事象は，低血圧［8.4%（75 名），9.3/100 人年］，高血圧［7.3%（65 名），8.1/100 人年］及び発熱［3.9%（35 名），4.2/100 人年］であり，これらは血液透析下の CKD 患者で一般的に認められる事象であった．低血圧では 2 名（0.2%，0.2/100 人年），高血圧では 3 名（0.3%，0.4/100 人年）で，治験薬との因果関係が否定されなかった．発熱は，いずれも治験薬との因果関係が否定された．「infusion reaction」に分類された有害事象の臨床的な重要性を精査するために，治験薬投与当日に発現し，当日又は翌日に消失した「infusion reaction」を解析した結果，その発現率は 6.9%（61 名，7.6/100 人年）と低かった．治験薬投与当日に発現し，当日又は翌日に消失した「infusion reaction」のうち主な有害事象は，低血圧［2.9%（26 名），3.2/100 人年］及び高血圧［1.8%（16 名），1.9/100 人年］であった．データを症例ごとに精査した結果からは，「infusion reaction」に分類された有害事象のうち，治験薬投与開始当日に発現した又は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった．治験薬投与当日（治験薬投与 181 日目）にアナフィラキシー反応が 1 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められ，同日に消失した．このアナフィラキシー反応は，治験担当医師による報告で，非重篤で中等度の有害事象とされた．当該事象はセフトリアキソンによるものであり，ONO-5163 は休薬されることなく投与継続され，治験薬との因果関係は否定された．以上の検討の結果から，本治験では，「infusion reaction」に分類され

た有害事象及びアナフィラキシーに関連する事象に ONO-5163 が原因と確認された事象はなかった.

「過敏症」に分類された有害事象は，46 名（5.2%，5.6/100 人年）に認められた．3 名以上に認められた「過敏症」に分類された有害事象は，顔面浮腫［6 名（0.7%），0.7/100 人年］，発疹及び薬物過敏症［各 5 名（0.6%），0.6/100 人年］，アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹［各 4 名（0.4%），0.5/100 人年］並びに眼瞼浮腫［3 名（0.3%），0.4/100 人年］であった．重篤な「過敏症」に分類された有害事象は 4 名に認められ，このうち，1 名に認められたヘノッホ・シェーンライン紫斑病は，程度は高度であり，治験薬との因果関係が否定されなかった。

「トルサード ド ポアント／QT 延長」に分類された有害事象は，5 名（0.6%，0.6/100 人年）に認められた．PT 別では，心電図 QT 延長が 4 名（0.4%，0.5/100 人年）に認められ，いずれも非重篤であり，程度は 3 名（0.3%）で軽度，1 名（0.1%）で中等度であった．このうち 2 名（0.2%）で，治験薬との因果関係が否定されなかった．トルサード ド ポアントは 1 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められ，重篤な事象であり，程度は高度であった．トルサード ド ポアントは，治験薬との因果関係が否定された.

「心室性頻脈性不整脈」に分類された有害事象は，9 名（1.0%，1.1/100 人年）に認められた．PT 別では，心室細動が 6 名（0.7%，0.7/100 人年）に認められ，いずれも生命を脅かす事象であった．6 名中 3 名では，心室細動が認められた際に，血清 Ca 濃度の軽度の低下を伴った（2 名が 8.1 mg/dL，1 名が 8.0 mg/dL）．その他の被験者では，心室細動が認められた際の血清 Ca 濃度は正常であった．その他に心室性期外収縮が 2 名（0.2%，0.2/100 人年）に認められ，いずれも非重篤であり，程度はいずれも軽度であった．いずれも治験薬との因果関係が否定された．心室性期外収縮の発現前直近の血清 cCa 濃度は，8.5 mg/dL 及び 8.2 mg/dL であった.

「痙攣」に分類された有害事象は，8 名（0.9%，1.0/100 人年）に認められた．PT 別では，痙攣発作が 7 名（0.8%，0.8/100 人年）に認められ，程度は中等度が 3 名（0.3%），高度が 3 名（0.3%）及び生命を脅かすが 1 名（0.1%）であった．このうち 2 名（0.2%）で，治験薬との因果関係が否定されなかった．その他に，全身性強直性間代性発作が 1 名（0.1%，0.1/100 人年）に認められ，重篤な事象であり，程度は高度であった．全身性硬直性間代性発作は，治験薬との因果関係が否定された.

（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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した 13 名の詳細を以下に叙述した.

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

被験者識別コード：22916001004（重篤な有害事象名：低カルシウム血症）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴／合併症	膵嚢胞外科手術，2型糖尿病，高血圧，慢性腎臓病，脂質異常症，アテローム性動脈硬化症血管障害，二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析，甲状腺機能低下症 低血糖及び痙攣発作の既往歴はなかった．
併用薬	カルシウム補助剤
重篤な有害事象名	低カルシウム血症
発現日	20[redacted]年5月9日
転帰	回復（20[redacted]年5月15日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年4月3日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年4月26日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年4月3日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年4月26日，事象発現前直近の治験薬投与．血清カルシウム濃度低値のため，治験薬は休薬された． 20[redacted]年5月9日，被験者は意識消失及び痙攣発作状態で倒れているところを発見された．被験者はブドウ糖及びグルカゴンで治療され，その後緊急救命室に搬送された．被験者には錯乱がみられ，低血糖症，痙攣発作及び錯乱と診断され，入院した．また，低カルシウム血症も認められた．脳スキャン：最近の出血なし．大脳及び小脳の萎縮は被験者の年齢によるものであった．脳室周囲及び皮質下白室に一過性の低密度が複数見られ，脳卒中による変化を示唆した．また，左側がわずかにレンズ状，右尾側中央の空隙がそれらの間に現れていた．正中線は中央で，水頭症は認められなかった．心電図：正常．錯乱は未回復であったが，低血糖症及び痙攣発作は消失した． 20[redacted]年5月10日，臨床検査：血糖値0.6 mmol/L［同日のその後9.2 mmol/Lに上昇，更にその後12.8 mmol/L（正常範囲4～6）に上昇］．カルシウムイオン：0.99 mmol/L（正常範囲1.20～1.35）．総カルシウム：1.96 mmol/L（正常範囲2.10～2.55）．頭部CT：正常． 20[redacted]年5月11日，カルシウムイオン：1.19 mmol/L（正常範囲1.20～1.35）． 20[redacted]年5月12日，カルシウムイオン：1.12 mmol/L（正常範囲1.20～1.35）．治験担当医師は低血糖症が痙攣発作の主因であるが，カルシウムイオンの低値が痙攣発作発現の閾値を下げ，事象発現の一因となった可能性があると報告した．また，被験者の最近の食生活の変化が低血糖症の要因となった可能性もあった． 日付不明，アルツハイマー病の可能性を排除するため，認知症の検査を受ける予定であった． 治験担当医師は，被験者の経口補助剤の服薬遵守状況が悪いこと，及び経口補助剤を服薬しなかった場合の治験薬投与継続の危険性を考慮し，治験薬の投与を中止することとした．治験担当医師は，低血糖症，痙攣発作及び錯乱と治験薬との因果関係を否定した． 20[redacted]年5月14日～20[redacted]年5月20日，臨床検査：カルシウムイオン1.17 mmol/L（正常範囲1.20～1.35），総カルシウム1.09～2.04 mmol/L（正常範囲2.10～2.55）．治験担当医師は，錯乱は痙攣発作及び低血糖症によるものではないと確定した．治療には，dextrose，ブドウ糖，グルカゴン，ロラゼパム，クエチアピン及びハロペリドールが用いられた． 日付不明，被験者は老年病専門医，腎臓専門医及び神経内科医により診察を受けた．神経内科医により基礎疾患として認知障害と診断された．老年病専門医の評価で，早期発症型の認知症と考えられた．治験担当医師は，錯乱の原因は高度の低血糖症と報告した． 20[redacted]年5月15日，低カルシウム血症は消失した． 20[redacted]年6月18日，治験終了時，被験者は入院中であり，錯乱は持続していた．

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

治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22966081006（重篤な有害事象名：低カルシウム血症）

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
既往歴／合併症	高血圧，末期腎不全，貧血，高リン酸塩血症，高脂血症，下肢静止不能症候群，多発性嚢胞腎.
併用薬	カルシトリオール，アトルバスタチン，sevelamer carbonate，塩酸ロピニロール，ガバペンチン，cyclobenzaprine，クロナゼパム，トラマドール塩酸塩，ダルベポエチン アルファ.
重篤な有害事象名	低カルシウム血症
発現日	20[redacted]年5月27日
転帰	回復（20[redacted]年6月7日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年4月7日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年4月7日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年5月26日，事象発現前直近の治験薬投与. 20[redacted]年5月27日，透析中，血圧が低下し，被験者は全身の脱力，ピリピリ感及びしびれ感を訴えた．被験者は緊急救命室に移送され，検査の結果カリウム6.8 mEq/L（その後の再検査で7.3 mEq/Lに上昇）であり，入院した．被験者は同日の朝にカンタループを摂取していた．臨床検査：カルシウム6.1 mg/dL（低カルシウム血症が発現），リン酸塩2.9 mg/dL，アルブミン3.9 g/dL，カリウム（再検査）7.3 mEq/L，白血球数7.6×1000/μL，ヘモグロビン9.8 g/dL，ヘマトクリット30.8%．心電図：ボーダーライン洞調律．胸部X線：進行性の胸部疾患なし．治療にはサルブタモール，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，グルコン酸カルシウム，norepinephrine bitartrate及び輸液3Lを用いた. 日付不明，治験薬は休薬された. 20[redacted]年5月28日，被験者の血圧は90/60であった. 20[redacted]年6月2日～20[redacted]年6月6日，臨床検査：カリウム5.0～5.4 mg/dL，カルシウム6.1～8.0 mg/dL，リン酸塩4.3～5.5 mg/dL，アルブミン3.0～4.2 g/dL，ヘモグロビン9.2 g/dL，ヘマトクリット28.2%．事象発現後の追加治療には酢酸カルシウム，炭酸カルシウム，ガバペンチン，及びミドドリンが使用された．入院中は積極的に透析が行われた. 20[redacted]年6月7日，高カリウム血症，低カルシウム血症及び低血圧は消失し，被験者は退院した．治験担当医師は，低カルシウム血症は以前から被験者が有していた慢性の疾患であり，急性の低カルシウム血症は消失したとした．治験薬を再開しないこととし，後観察の臨床検査結果が待たれた. 治験担当医師は，高カリウム血症及び低血圧と治験薬との因果関係を否定した.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：23011010001（重篤な有害事象名：関節痛及び低リン酸血症）

人種	トンガ人（オーストラリア人）
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴／合併症	慢性腎臓病，腎硬化症，二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT），25－ヒドロキシビタミンD欠乏，2型糖尿病，インスリンを必要とする網膜症，高血圧，脂質異常症，心房細動，急性肺水腫，肥満，呼吸不全（約5カ月入院），脳症，左前腕動静脈瘻（AVF）を介して透析（週3回），臀部から転倒（緊急の損傷なし）
併用薬	インスリン，セベラマー，カルシトリオール，コレカルシフェロール，

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

	ワルファリン，オメプラゾール，プラバスタチン．
重篤な有害事象名	関節痛及び低リン酸血症
発現日	関節痛：20[redacted]年4月14日 低リン酸血症：20[redacted]年4月14日
転帰	関節痛：回復（20[redacted]年5月14日） 低リン酸血症：回復（20[redacted]年4月24日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年3月26日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年7月3日，副甲状腺ホルモン（PTH）は84.5 pmol/Lであった． 20[redacted]年8月23日，被験者は盲検試験に参加していた（終了日不明）． 20[redacted]年9月4日，リン酸塩0.93 mmol/L，アルカリホスファターゼ（ALP）463 U/L（正常範囲不明）．この日から20[redacted]年3月26日まで，ALPは330～462 U/Lであった． 20[redacted]年9月18日，体重101.5 kg，血圧140/84，頚静脈圧（JVP）は2 cm上昇したが，胸部は異常所見なし，わずかに末梢性浮腫が認められた． 20[redacted]年11月6日，低リン酸血症が発現した．リン酸塩値は0.87 mmol/Lであった．被験者は処方されたカルシトリオールを服薬していなかった．継続的なALP高値は，骨芽細胞活性増大と一致し，低リン酸血症が原因である可能性が高い石灰化を促進した．また，骨盤及び股関節痛の一因である骨軟化症が増悪した可能性もあった．組織学的原因は骨生検によってのみ判断できると報告された． 20[redacted]年11月16日，補正カルシウムは2.04 mmol/Lであった． 20[redacted]年12月28日～20[redacted]年1月8日，リン酸塩0.3～0.4 mmol/Lであった． 20[redacted]年1月8日，臨床検査：PTH 42.6 pmol/L，25－ヒドロキシビタミンD 43 nmol/L，カルシウム2.23，25－ヒドロキシビタミンD 52 nmol/L，ヘモグロビン123 g/L．白血球数及び血小板は正常． 20[redacted]年2月5日，両側股関節痛が発現した．被験者は，既存の骨痛が悪化し，各透析後にウエイトチェア側に立つことができなかったため，体重測定を断った．この2カ月間両側股関節痛が発現していた．疼痛は股関節から開始して大腿部後部に放散し，座位から立位への動作時に悪化した．鎮痛のため1カ月間paracetamolを服薬したが奏効せず，トラマドールを開始したが，同様に奏効しなかった．直近の外傷はなかった．被験者は，昨年転倒して臀部を打ったが，緊急の損傷はなかった． 20[redacted]年3月5日～20[redacted]年3月19日，リン酸塩0.38～0.91 mmol/L． 20[redacted]年3月26日，被験者は治験薬の初回投与を受けた．臨床検査：アニオンギャップ8 mmol/L，アルブミン31 g/L，重炭酸塩28 mmol/L，カルシウム2.22 mmol/L，クロール104 mmol/L，クレアチニン380 μ mol/L，マグネシウム0.84 mmol/L，カリウム4.0 mmol/L，収縮期血圧141 mmHg，拡張期血圧67 mmHg，ナトリウム136 mmol/L，尿素8.7 mmol/L，体温36.9℃，推算糸球体濾過率（eGFR）4～10 mL/min/1.73m^2，ヘマトクリット0.45，ヘモグロビン150 g/L，心拍数96 bpm，リンパ球数1.0×10^9/L，平均動脈圧92 mmHg，平均赤血球ヘモグロビン（MCH）30 pg，平均赤血球ヘモグロビン濃度323 g/L，平均赤血球容積（MCV）91 fL，酸素飽和度95%，血小板数187×10^9/L，赤血球数（RBC）4.7×10^{12}/L，赤血球分布幅（RDW）15.7%，呼吸数22回/min，ビタミンD 52 nmol/L，白血球数4.5×10^9/L，絶対好中球数3.1×10^9/L． 20[redacted]年4月4日，被験者は別の透析クリニックに搬送されたため治験薬は投与されなかった． 日付不明，ワルファリンの投与量を4 mgから6 mgに増量後の国際標準比（INR）が4.9まで上昇した．その結果鼻出血が発現した（事象発現時に消失．透析がない日にワルファリンの量を4 mgに戻していた）． 20[redacted]年4月9日，被験者は別の透析クリニックに搬送されたため治験薬は投与されなかった（20[redacted]年4月4日と含めて計3回投与しなかった）．臨床検査：アニオンギャップ13 mmol/L，アルブミン29 g/L，重炭酸塩25 mmol/L，カルシウム2.22 mmol/L，クロール104 mmol/L，ク

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

	レアチニン 800 μmol/L，マグネシウム 0.86 mmol/L，カリウム 5.1 mmol/L，ナトリウム 137 mmol/L，尿素 18.3 mmol/L，eGFR 4 mL/min/1.73m^2，ヘマトクリット 0.46，ヘモグロビン 142 g/L，リンパ球数 0.9×10^9/L，MCH 30 pg，平均赤血球ヘモグロビン濃度 317 g/L，MCV 95 fL，血小板数 192×10^9/L，RBC 5.1×10^{12}/L，RDW 15.3%，ビタミン D 43 nmol/L，白血球数 5.6×10^9/L，絶対好中球数 4.2×10^9/L. 20[redacted]年 4 月 14 日，低リン酸血症が増悪した．低リン酸血症及び両側股関節痛は相互関連していると考えられ，重篤な有害事象の判定基準を満たしていた．同日以前に股関節痛増悪は認められなかった．また，以前の臨床検査値は不明であった． 20[redacted]年 4 月 16 日，臨床検査：カルシウム 2.07 mmol/L，リン酸塩 0.56 mmol/L．低リン酸血症のため治験薬投与（投与 4 週目）が延期された．治験薬を休薬した．セベラマーは中止された． 20[redacted]年 4 月 17 日，20[redacted]年 3 月 26 日から同日までのリン酸塩は 0.25～0.71 mmol/L であった．理学的検査：車椅子からベッドまでの移動が困難であり，股関節部の可動域制限が認められたが，関節に明らかな圧痛はなし，屈曲は疼痛のために制限あり．腰椎検査：限局性圧痛なし．肩部検査：疼痛及び硬直による両肩の可動域低下が認められた．股関節痛による可動性低下のため，被験者は体重測定（限外濾過量の評価及び正確な排液量計測のための体重測定）を断ったが，それにより過剰排液による透析中の低血圧及び水分過負荷による肺水腫をきたした．被験者は，動作を補助するための鎮痛剤（錠剤）追加を希望した． 日付不明，腰仙椎及び骨盤部 CT スキャン：腰仙椎と骨盤部に急性骨折の所見なし，両側の近位大腿骨に損傷なし，軽度から中等度の中心管及び両側椎間孔狭窄を伴う多層腰椎症が認められた． 日付不明，負荷心筋シンチグラフィ（セスタミビ）：右冠状静脈洞（RCS）及び左回旋枝の虚血． 日付不明，心エコー：左室肥大（LVH），軽度の僧帽弁逆流（MR）及び三尖弁逆流（TR）が認められた． 日付不明，心エコー図にて右脚ブロック（RBBB）が認められた．エリスロポエチン刺激剤は使用しておらず，被験者は入院しなかった．事象発現後の治療薬はオキシコドン塩酸塩，paracetamol 及びトラマドールであった．股関節痛増悪は未回復であった． 20[redacted]年 4 月 23 日，臨床検査：カルシウム 2.18 mmol/L（2.07～2.64），リン酸塩 1.22 mmol/L（0.71～1.65）．治験担当医師は 20[redacted]年 5 月 7 日からの治験薬投与再開を推奨した． 20[redacted]年 4 月 24 日，低リン酸血症は消失した． 20[redacted]年 5 月 7 日，治験薬は休薬前と同用量（5 mg）で再開（投与 7 週目）された．治験実施計画書に準拠した用量 2.5 mg での開始前に 5 mg で 2 回投与された． 20[redacted]年 5 月 12 日，誤って治験薬が投与されなかった． 20[redacted]年 5 月 14 日，20[redacted]年 5 月 12 日に誤って治験薬が投与されなかったため，治験実施計画書に準拠し低用量（2.5 mg）で投与が再開された（投与 8 週目）．被験者は，股関節痛増悪が緩和したことを報告した．股関節痛増悪は消失した．治験担当医師は，低リン酸血症及び股関節痛増悪と治験薬との因果関係は否定できなかった．また，セベラマーとの因果関係も否定できなかった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22925001002（重篤な有害事象名：骨痛）

人種	北部アフリカ人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症［20[redacted]年に診断，20[redacted]年 6 月の副甲状腺ホルモン（PTH）2000 pg/mL］，血液透析（20[redacted]年 6 月 4 日），虫垂切除，胆嚢切除，良性右乳腺嚢胞，良性嚢胞手術，子宮全摘，肥満，原発

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
#　　：「14年後」を意味する
##：「16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

	性副甲状腺機能亢進症（19[redacted]年に外科的処置により回復），右副甲状腺亜全摘除，多発性嚢胞腎，高血圧，急性冠動脈症候群，不整脈，心房細動，貧血，腰痛，腰部脊柱管狭窄症
併用薬及び前治療	レボチロキシン，炭酸カルシウム／コレカルシフェロール，プラバスタチンナトリウム，ポリスチレンスルホン酸カルシウム，バルサルタン，アミオダロン塩酸塩，warfarin sodium，フロセミド，sevelamer carbonate，パントプラゾールナトリウム水和物，charcoal（activated），コデイン，ブロマゼパム，nefopam hydrochloride，オンダンセトロン，ダルベポエチン アルファ，saccharated iron oxide，アルファカルシドール． 前治療にはシナカルセト塩酸塩が用いられていた．
重篤な有害事象名	骨痛##
発現日	20[redacted]年4月15日
転帰	回復（20[redacted]年4月19日）##
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年1月21日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年1月21日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年4月1日，全身状態低下，疲労，広範性の骨痛，筋肉痛及びうつ病並びに心臓検査のため入院した． 20[redacted]年4月15日，事象発現前直近の治験薬投与． 無力症を発現した．後に，治験担当医師は無力症を「症状」とし，「事象」から削除した．被験者は透析中に骨痛，疲労，無力症，また家族の問題による気分の落ち込みを訴えた．そのため被験者は“休息のために”入院した．入院理由は，うつ病と併発する広範性の骨痛及び筋肉痛を伴う全身の健康状態悪化と説明された．入院時の臨床検査結果は正常であった．グラスゴーコーマスケールは15/15，呼吸困難及び熱はなかった．疼痛評価5/10，血圧158/72 mmHg，心拍数55 bpm，酸素飽和度98%．心音は心雑音なく規則的で，心不全の徴候も認められなかった．肺内はよく換気されており，ラ音は認められなかった．わずかに浮腫が認められたが，神経障害はなかった．動静脈瘻に対するドップラー超音波検査：流量増加（1650 mL/min）を伴い透過性は正常，大動脈弓内径に軽度の非血行動態の低下を伴う大内径の橈側皮静脈が認められた． 20[redacted]年4月16日，心臓超音波検査：左室拡張は認められず，中隔肥大優位，全心室壁及び分節収縮機能は正常．わずかな左房拡張，充満圧上昇，大動脈弁及び僧帽弁の変化，ごく軽度の心筋梗塞が認められた．右心腔の拡張なし．肺高血圧症は最小限であり心筋梗塞はなく，心膜は正常．骨盤部超音波検査：膀胱は正常及び無響．膀胱壁に可視病変又は外部からの圧迫の所見は認められなかった．複数の嚢胞及び慢性腎機能不全を伴う両側性矮小腎が認められた．子宮体部は散在性石灰化が認められ，子宮内膜は内視覚上正常であった．卵巣は可視化できなかったが，左卵巣に通常の嚢胞が認められた． 日付不明，入院中，被験者は複数の鎮痛剤（詳細不明）の投与を受け，様々な治療が実施された． 日付不明，臨床検査：アラニンアミノトランスフェラーゼ5 U/L，血清アミラーゼ93 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ7 U/L，アルブミン38 g/L，アルカリホスファターゼ55 U/L，総ビリルビン5.8 μmol/L，クロール91 mmol/L，総コレステロール4.75 mmol/L，クレアチニン484 μmol/L，カリウム4.0 mmol/L，カルシウム2.22 mmol/L，リン1.54 mmol/L，甲状腺刺激ホルモン0.84 mU/L，トリグリセリド1.05 mmol/L，尿素12.0 mmol/L，尿酸256 μmol/L，C－反応性蛋白1.0 μg/mL未満，PTH 740 pg/mL，γ－グルタミルトランスフェラーゼ9 U/L，ヘマトクリット40.9%，ヘモグロビン12.6 g/dL，国際標準比1.07，血小板数160000/mm^3，赤血球数4443000/mm^3，白血球数4250/mm^3．骨痛及び筋肉痛は再発性二次性副甲状腺機能亢進症と関連していると考えられた． 20[redacted]年4月19日，骨痛，無力症及び神経衰弱は消失し，被験者は退院した．入院中，被験者は輸液を受けておらず，院内感染は認められなかった．

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし　：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
＃　　：「14年後」を意味する
＃＃：「16年後」を意味する

	治験薬は継続された．治験担当医師は無力症及び神経衰弱と治験薬との意因果関係を否定した． 20[redacted]##年 6 月 18 日，治験担当医師は神経衰弱を最終診断とし，神経衰弱が無力症及び骨痛の原因と確定した．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22948001001（重篤な有害事象名：痙攣発作）

人種	白人
性別	男性
年齢	3[redacted]歳
既往歴／合併症	膀胱瘻造設，扁桃摘出，腎性貧血，高血圧，高リン酸塩血症． 長期にわたる腎機能不全の病歴を有し，透析治療を受けていた． 本治験以前に，二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療は受けていなかった．事象と関連する病因や素因となる危険因子はなく，過去の痙攣発作はなかった．
併用薬	ラミプリル，アムロジピン，アルファカルシドール，炭酸カルシウム，エポエチン ベータ，iron dextran．
重篤な有害事象名	痙攣発作
発現日	20[redacted]年 3 月*7 日
転帰	回復（20[redacted]年 3 月 7 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 12 月 23 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 12 月 23 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]*年 3 月 5 日，事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]*年 3 月 7 日，被験者は痙攣発作を発現した．血液透析中に生命を脅かす痙攣発作を発現し，被験者は精査のため緊急治療室へ移され，神経科に入院した．神経科の検査の間，被験者は意識があり，呼びかけに対して的確に応答した．髄膜症状なし，不全麻痺なし，伸展性足底反応は両側で陽性であった．臨床検査：カルシウム 2.23 mmol/L（痙攣発作発現後），クレアチンホスホキナーゼ MB 75 U/L，マグネシウム 2.48 mg/dL，ヘモグロビン 13.8 g/dL（正常範囲不明）．心電図：洞性頻脈が認められた．痙攣発作発現後の治療には，ジアゼパム，ミダゾラム及び塩化カルシウムが用いられた．被験者はジアゼパムの累積投与に耐性を示し，ミダゾラムの累積投与により中等度の効果が認められた．痙攣発作は消失した． 日付不明，治験薬は休薬された．生命を脅かす痙攣発作と治験薬との因果関係は否定されなかった． 日付不明，頭部 CT スキャン（造影剤なし，One Phase）：頭蓋内出血の徴候なし，病理学的低血圧なし，脳室系肥大なし，左右対称，脳の正中構造に偏移なし，検査範囲内の頭蓋骨に変化なし． 日付不明，大脳動脈輪の UDP：血流障害なし．脳波及び脳波ビデオモニタリング検査：正常範囲．頭部磁気共鳴画像（MRI）［SE 法，FSE 法，フレアー（FLAIR）法，前後左右 T1-T2 画像］：脳幹，脳組織に局所病変なし．脳室系は適度な幅があり，側脳室前角は左右不同（右側で狭い）．脳の正中構造に偏移なし．下垂体エリアは正常に保たれている（第 7，第 8 神経神経叢に腫脹なし）．内耳道は液を伴い適度に回転． 20[redacted]*年 3 月 10 日，臨床検査（14:44）：マグネシウム 2.10 mg/dL，カリウム 5.56 mmol/L，カルシウム 2.02 mmol/L．臨床検査（18:38）：マグネシウム 2.23 mg/dL，カリウム 3.98 mmol/L，カルシウム 2.92 mmol/L．神経科入院中，被験者の状態は良好に保たれ，痙攣は見られなかった．被験者には対症療法及び降圧治療が行われた． 20[redacted]*年 3 月 14 日，被験者は服薬治療及び透析治療を続けるよう指示され，全身状態良好で退院し，帰宅した． 治験薬は再開されなかった．
治験薬との関連性	否定できない

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし　：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　　：「翌々年」を意味する
＃　　：「14年後」を意味する
＃＃：「16年後」を意味する

被験者識別コード：23048008001（重篤な有害事象名：ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴／合併症	不明.
併用薬	amoxicillin sodium／クラブラン酸カリウム.
重篤な有害事象名	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病
発現日	20[redacted]年5月19日
転帰	回復（20[redacted]年7月1日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年4月10日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年4月10日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年5月17日，左手に組織の炎症が発現した. 20[redacted]年5月19日，アレルギー（詳細不明）が発現した．当初amoxicillin sodium／クラブラン酸カリウムに対するアレルギーが疑われたため，amoxicillin sodium／クラブラン酸カリウムの投与が中止された．“アレルギー”は，組織破壊傾向を呈する大きな出血性部位を伴う紅斑性及び浮腫性水疱として発現した．病変は四肢遠位（主に下肢）に限局し，対称的に認められた．炎症は指節間関節に認められた．初期診断は“アレルギー性紫斑病”の疑いであり，入院はしなかった. 日付不明，皮膚科医の診察後，amoxicillin sodium／クラブラン酸カリウムに続発したと考えられる白血球破砕性血管炎，薬疹及び／又は感染が疑われた．amoxicillin sodium／クラブラン酸カリウム中止後，被験者はクリンダマイシンを1回投与され，追加投与としてモダフィニル，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム及びクロベタゾールプロピオン酸エステルが開始された．被験者は2日後に再診察を受けるよう指示された. 20[redacted]年5月20日及び20[redacted]年5月23日，臨床検査：アラニントランスアミナーゼ9 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ21 U/L，C－反応性蛋白25.9～143 mg/L，Dダイマー23959 ng/mL，γ－グルタミルトランスフェラーゼ24 U/L，ヘモグロビン6.2 mmol/L，国際標準比1.1，血小板数365 G/L，赤血球数3.48 T/L，白血球数3.6～6.3 G/L（正常範囲不明）. 日付不明，被験者は前回の診察の2日後，再診察を受け，抗生物質クリンダマイシンがバンコマイシンに変更された．臨床的に著明な改善が認められ，病変は出血性部位を伴うが平坦となった．組織破壊傾向を呈しないが，左手人さし指の遠位指節骨に壊死の疑いを伴う単離した水疱が認められた．被験者はヘパリン軟膏を開始し毎日塗布し，潰瘍及びびらんに対してはArgosulfan creamを推奨された. 日付不明，左手人さし指の遠位指節骨に壊死が認められ，抗生物質投与の開始が指示された．また，境界が認められた際には皮膚デブリードマン手術を実施する可能性があるため，病変を注意深く観察し，4～5日後の再診察を指示された．小血管及び中程度の太さの血管を採取し，白血球破砕性血管炎，クリオグロブリン，血沈検査／C－反応性蛋白（ESR/CRP），抗プロテイナーゼ3（PR3）抗体及び抗ミエロペルオキシダーゼ（MPO）抗体（それぞれp-ANCA及びc-ANCA），補体値，リウマチ因子（RF），エプスタイン・バーウイルス（EBV），B型肝炎抗体並びにC型肝炎抗体を確認するため，皮膚生検／パンチ生検（皮下生検又は切除生検）の実施が検討された（検査実施の有無又は実施日は不明）. 20[redacted]年5月24日，治験薬を投与し，その後休薬した. 日付不明，治験担当医師は報告用語をアレルギーからアレルギー（アレルギー性紫斑病）に修正した．アレルギーと治験薬との因果関係は否定されなかった．また，左手の組織炎症と治験薬との因果関係が否定された．併用薬との関連性は否定された. 20[redacted]年7月1日，アレルギー（アレルギー性紫斑病）及び左手の組織の

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

	炎症は消失した. 日付不明，治験薬は中止された.
治験薬との関連性	否定できない

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

被験者識別コード：35966019009（重篤な有害事象名：血液透析誘発症状）

人種	黒人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
既往歴／合併症	便秘（20[redacted]****年），小腸閉塞並びに透析時の悪心と嘔吐（20[redacted]年～），二次性副甲状腺機能亢進症，末期腎不全，瘻孔（左上），電解質失調，水分過負荷，腎性貧血，高血圧，ビタミンＤ欠乏，痙攣発作，脳血管発作（CVA），軽度の僧帽弁逆流，不整脈（無症候性），軽度のうつ病，胃食道逆流性疾患，失明，間欠性下痢，間欠性筋痙攣．
併用薬	ラクツロース，生理食塩水（塩化ナトリウム）．
重篤な有害事象名	血液透析誘発症状
発現日	20[redacted]###年４月１日
転帰	回復（20[redacted]###年４月６日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]###年１月 30 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]###年１月 30 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]###年３月 29 日，事象発現前最後の治験薬投与． 20[redacted]###年４月１日，透析時の嘔吐増悪が発現した．透析中の悪心及び嘔吐の頻度が増加した．追加情報を入手及び原因の検討のため，被験者は緊急科へ移送され，入院した．考えられる要因の一つは，ここ 10 日間の便秘であった．治療薬にはラクツロース及び生理食塩水（塩化ナトリウム）が用いられた． 20[redacted]###年４月６日，透析時の嘔吐増悪は消失し，被験者は退院した．治験薬は継続された．嘔吐増悪と治験薬及び治験手順との因果関係は否定されなかった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22966055002（重篤な有害事象名：出血性胃炎）

人種	アフリカ系米国人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴／合併症	２型糖尿病，胃酸逆流，高尿酸血症，低血圧，慢性閉塞性肺疾患（COPD），高脂血症，高リン酸塩血症，貧血，不眠症，慢性腰痛，肺高血圧症，末期腎不全，乳癌，閉塞性睡眠時無呼吸，透析，虫垂切除及びリンパ節の切除を伴う乳癌の外科的切除（左側）． 時折の飲酒歴があったが，喫煙歴及び薬物使用歴はなかった．アレルギー歴はなかった．原疾患に対する前治療はなかった．事象と関連する病因や素因となる危険因子はなかった．
併用薬	エポエチン アルファ，アンピシリン，benzocaine，フェノール，ブドウ糖，ヒドロモルフォン塩酸塩，グルカゴン，グリベンクラミド，オメプラゾール，ビサコジル，マクロゴール，hydrocodone bitartrate／paracetamol，インスリンアスパルト，セベラマー，オンダンセトロン，ヒドララジン，モルヒネ，酢酸カルシウム，酸素補給を伴う持続的気道陽圧法（CPAP），ヘパリン，複合ビタミン剤（詳細不明）．
重篤な有害事象名	出血性胃炎
発現日	20[redacted]年 10 月２日
転帰	回復（20[redacted]年 10 月６日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年１月６日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年１月６日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年９月（日付不明），被験者は結腸内視鏡検査を受け，結果は正常であった． 20[redacted]年 10 月１日，事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]年 10 月２日，急性胃腸出血が発現し，被験者は入院した．入院時の主訴は，黒色嘔吐及び著しい直腸出血を伴う背部痛であった．被験者は前週１週間にわたり，尿路感染の治療を行っていた．同日の腹部及び骨盤の CT 検査（造影剤なし）：左上極に高密度の嚢胞を伴う両側性腎

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
＊＊＊＊：「4年後」を意味する
＃＃＃　：「8年後」を意味する

	嚢胞，非閉塞性腎結石症，腎嚢胞，膀胱壁の肥厚及び合併症を伴わない憩室炎が認められた．尿検査（UA）：白血球エステラーゼ 2＋及び白血球数 5～10．便潜血陽性．被験者も 2 日前からの暗色のタール様便を訴えていた．腹痛及び直腸からの鮮紅色血液出血の訴えはなかった．全身状態，バイタルサイン及び理学的検査：著変なし．腹部は柔らかく，圧痛なし，膨満なしで，腸音が認められた．直腸検査の結果，異常は認められず，便の色は黒色であった．心電図検査（ECG）：右軸偏位を伴う洞調律及び側壁誘導に非特異的 T 波異常が認められた．被験者は透析を受けた．2 単位の輸血が予定された． 同日の臨床検査：トロポニン I 0.024 ng/mL，プロトロンビン時間（PT）11.4，国際標準比（INR）1.1，部分トロンボプラスチン時間（PTT）25．臨床検査（PT）（同日～20[redacted]年 10 月 6 日）：白血球数 6.1～7.5×$10^3/\mu$L，ヘモグロビン 7.3～8.7 g，赤血球 2.38～2.99×$10^8/\mu$L，ヘマトクリット 21.4～27.7%，ナトリウム 138～140 mEq/L，カリウム 4.2～5 mEq/L，クロール 99～104 mEq/L，血中尿素窒素（BUN）38～83 mg/dL，クレアチニン 8.3～10.10 mg/dL，カルシウム 8.5～9.5，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）16～20 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 14～18 U/L，血小板数 156～172×$10^3/\mu$L，赤血球分布幅 15.6～16.2%，推算糸球体濾過率（アフリカ系米国人）6.4～8 mL/min，BUN／クレアチニン比 6～9，アルブミン 3.1～3.6 g/dL，アルカリホスファターゼ 40～45 U/L，グロブリン 3.4～3.8 gm/L，総ビリルビン 0.3～0.4 mg/dL，総蛋白 6.7～7.4 g/dL，補正カルシウム 9.5～9.8 mg/dL，好中球数 4.9～5.3×$10^3/\mu$L，リンパ球 1.3～1.4×$10^3/\mu$L，単球 0.6～0.7×$10^3/\mu$L，好塩基球 0×$10^3/\mu$L，好酸球 0.2×$10^3/\mu$L，二酸化炭素 26～28 mEq/L，ブドウ糖 49～255 mg/dL． 20[redacted]年 10 月 3 日，患者の主訴は，軽度の鋭い背部痛（部位：両側腰椎）であった．十二指腸の第二部（下行部）までの上部消化管内視鏡検査（食道胃十二指腸内視鏡検査）：前幽門部に，軽度の限局性炎症，紅斑及び小結節形成が認められた．食道及び十二指腸に異常は認められなかった．内視鏡診断は胃炎であった．同日の全身状態，バイタルサイン及び理学的検査：著変は認められなかった． 20[redacted]年 10 月 5 日，高度の背部痛の訴えが継続していた．4 日間排便がなかった．息切れはなかった．全身状態，バイタルサイン及び理学的検査：著変は認められなかった．治験担当医師は，事象報告名を「胃腸出血」から「胃炎に続発した急性胃腸出血」に変更した． 20[redacted]年 10 月 6 日，全身状態，バイタルサイン及び理学的検査：著変は認められなかった．腰椎磁気共鳴画像（MRI）検査（造影剤なし）：20[redacted]年 10 月 2 日に実施された腹部及び骨盤の CT 検査の結果と比較して，T1 強調像にて腰椎全体で骨髄の低信号が認められたが，増生性又は破壊性の骨病変は認められなかった．限局性椎間板ヘルニア，脊柱管又は神経椎間孔の狭窄は認められなかった．胃炎に続発した急性胃腸出血は消失し，被験者は安定した状態で退院した．被験者はパントプラゾールナトリウム水和物の投与継続と，1 週間以内にかかりつけ医を受診してヘマトクリット値を経過観察するよう推奨された． 治験薬は継続された．胃炎に続発した急性胃腸出血と治験薬との因果関係は否定されなかった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22951003004（重篤な有害事象名：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	不明．

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

併用薬	不明.
重篤な有害事象名	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
発現日	20[redacted]年6月23日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年2月26日 治験薬の最終投与日：20[redacted]年6月20日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年2月26日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年6月20日，事象発現前直近の治験薬投与. 20[redacted]年6月23日，Grade 2のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常を発現した. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常は未回復であった. 治験薬は中止された．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常と治験薬との因果関係は否定されなかった.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22951009004（重篤な有害事象名：橈骨骨折）

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴／合併症	多嚢性疾患，貧血，慢性腎臓病（20[redacted]年～），血液透析（20[redacted]年4月8日～）
併用薬	葉酸，ワルファリン，エノキサパリンナトリウム，グルコン酸カルシウム，シアノコバラミン，thiamine hydrochloride，アスコルビン酸，ピリドキシン塩酸塩，アルファカルシドール.
重篤な有害事象名	橈骨骨折
発現日	20[redacted]年5月7日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年2月19日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年7月24日，被験者は20120229試験に参加した. 20[redacted]年10月23日，痙攣発作により，試験への参加を一時的に休止した．一過性の血清カルシウム減少（7.5 ng/mL未満）が認められた. 20[redacted]年2月19日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]年4月16日，事象発現前直近の治験薬投与. 20[redacted]年4月22日，被験者は道路で転倒して地面で右手を打ち，外傷科を受診．X線検査により右橈骨骨折と診断された．被験者は外来で骨片整復を受けたが，画像診断の結果，整復できなかった. 20[redacted]年5月7日，再整復のため，被験者は外傷科病棟に入院した. 20[redacted]年5月13日，X線検査にて骨片の状態が判明し，治療が許可された．予定された骨折整復を受け，ギプスを装着した．整復中，被験者はリドカインを皮下投与された．被験者には血中カルシウムが低い傾向があり，そのため骨から血中へのカルシウム放出が促進され，骨粗鬆症及び骨折の危険性が増大した可能性があると考えられた. 右橈骨骨折は未回復. 治験薬は継続された．橈骨骨折と治験薬との因果関係は否定されなかった.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：35966019006（重篤な有害事象名：肉腫）

人種	黒人
性別	男性
年齢	2[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症，末期腎不全，右上部瘻孔，電解質失調，水分過負荷，高リン酸塩血症，腎不全に伴う貧血，治療が原因の鉄分アンバランス，胃食道逆流性疾患（GERD），B型肝炎，ビタミンD欠乏，

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
＃＃＃　：「8年後」を意味する
＃＃＃＃：「9年後」を意味する

	高カリウム血症，慢性胃炎，高血圧，間欠性下痢及び間欠性筋痙攣．事象に関連する素因となるような危険因子はなかった．
併用薬	エポエチン アルファ，酢酸カルシウム，ラミブジン，アスコルビン酸／ビオチン／コレカルシフェロール／シアノコバラミン，パントプラゾール，ヘパリン，パリカルシトール，炭酸ランタン，saccharated iron oxide．
重篤な有害事象名	肉腫
発現日	20[redacted] 年 6 月 11 日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 31 日 治験薬の最終投与日：20[redacted] 年 7 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 31 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted] 年 6 月 11 日，事象発現前直近の治験薬投与．同日被験者は左下肢腫瘤のため緊急治療室を受診した． 20[redacted] 年 6 月 13 日，被験者は入院した． 20[redacted] 年 6 月 14 日，被験者は退院した． 20[redacted] 年 6 月 19 日，被験者は左大腿皮下組織の腫瘤の切除を受けた．切除は成功し，断端に異常は認められなかった．被験者は，肉腫に対する放射線治療の開始を待った． 日付不明，肉腫の疑いと診断された． 日付不明，生検が実施されたが，結果は保留中であった．タンパク質キナーゼ C 及びホルボールエステルと同様の作用機序で，カルシウム受容体作動薬がカルシウムチャンネルに影響を与え，事象を制御する可能性について，研究はほとんど行われていないため，左下肢腫瘤，疾患進行と治験薬との因果関係は否定できなかった．また，併用薬には被疑薬と考えられるものはなかった． 日付不明，治験担当医師は最終診断を高度の肉腫とした．腫瘤は左下肢に確認された．被験者は肉腫に対して外科的処置を受けた．肉腫の転帰は未回復であった．治験薬は継続された． 20[redacted] 年 7 月 16 日，被験者は治験薬の最終投与を受けた．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：22965005002（重篤な有害事象名：紫斑）

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴／合併症	慢性下腿潰瘍（20[redacted] 年より 3 層にした弾性包帯を着用），うっ血性心不全（クラスⅡ），痛風，肥満，貧血，慢性閉塞性肺疾患及び虚血性心疾患．紫斑及び血管炎性発疹の既往歴はなかった．セファレキシンに対するアレルギー（発疹及び顔面腫脹）があった．
併用薬	ガバペンチン，アミトリプチリン，paracetamol，一硝酸イソソルビド，アルファカルシドール，temazepam，葉酸，アスピリン，ダルベポエチン アルファ． 併用薬は 1 年以上使用しており，すべての併用薬が継続されていた．事象発現前 30 日以内に新たにヘパリン，ワルファリン又はハーブサプリメントを投与開始していなかった．

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

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	紫斑
発現日	20[##]年2月24日
転帰	回復（20[##]年6月5日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[#]年4月23日
重篤な有害事象発現の経緯	20[#]年4月23日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[##]年2月20日，慢性下腿潰瘍に対し非治療目的で実施された左脛の皮膚生検の結果，潰瘍の拡大，肉芽組織及び浮腫を伴う潰瘍底を示した．血管系が高度の動脈硬化症を示していたが，活動性の血管炎又は悪性腫瘍は確認されなかった． 20[##]年2月23日，事象発現前直近の治験薬投与． 20[##]年2月24日，夕方，被験者は腹部にわずかな発疹を認めた．発疹は夜間から翌朝にかけて，四肢，臀部及び背部にまで広がった． 20[##]年2月25日，被験者は午後に発疹のため受診し，皮膚科での精査のため入院した．血液検体を48時間培養したが，好気性菌及び嫌気性菌のいずれも検出されなかった．抗好中球細胞質抗体（ANCA），抗核抗体（IgG）及びB型肝炎ウイルス表面抗原は陰性であった．補体 C3c 1.29 g/L（0.75～1.75），補体 C4 0.29 g/L（0.14～0.54）．免疫電気泳動法の結果，パラプロテインは検出されなかった． 臨床検査：ナトリウム 140 mmol/L（133～146），クレアチニン 260 μmol/L（50～90），カリウム 4.2 mmol/L（3.5～5.2），尿素 4.1 mmol/L（2.5～7.8）．5日後の血液培養は陰性であった． 20[##]年2月27日，下肢の創傷培養から，黄色ブドウ球菌が検出された．血中にゲンタマイシン 6.0 mg/L が検出された．血液培養は陰性であった． 臨床検査：ナトリウム 134 mmol/L（133～146），クレアチニン 616 μmol/L（50～90），カリウム 5.0 mmol/L（3.5～5.2），尿素 14 mmol/L（2.5～7.8），総蛋白 60 g/L（60～80），アルブミン 32 g/L（35～50），総ビリルビン 4 μmol/L（4～20），C－反応性蛋白 151 mg/L（<11），アルカリホスファターゼ 74 U/L（35～105），アラニンアミノトランスフェ

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
＃　　：「6年後」を意味する
＃＃　　：「7年後」を意味する

	ラーゼ（ALT）7 U/L（5～38），血清 cCa 2.2 mmol/L（2.1～2.58），白血球数 7.32×10^{9}/L（4～11），赤血球数 2.76×10^{12}/L（4.1～5.1），ヘモグロビン 82 g/L（120～150），ヘマトクリット 0.261 L/L（0.360～0.460），好酸球 0.17×10^{9}/L（0.02～0.50），血小板数 280×10^{9}/L（140～400）． 20[redacted]##年 3 月 2 日，血清 P 濃度 1.78（単位不明）．診断は，薬物アレルギー又は感染性発疹であった．クリオグロブリン，赤血球沈降速度（ESR），ミエロペルオキシダーゼ（MPO）及びプロテイナーゼ 3（PR3）の測定，CT 検査，MRI 検査，超音波検査，ドップラー検査並びに心エコー検査は実施しなかった． 20[redacted]##年 3 月 5 日，被験者は状態が安定しており退院した．併用薬はいずれも，被疑薬ではないと判断された．治験担当医師による退院時診断は血管炎性発疹であった．しかし，20[redacted]##年 2 月 20 日の入院前に実施した皮膚生検では，活動性の血管炎は認められておらず，20[redacted]##年 2 月 25 日の血液検体では ANCA が陰性であった．治験薬は休薬された． 20[redacted]##年 4 月 1 日，治験薬を 2.5 mg で投与再開した． 20[redacted]##年 6 月 5 日，四肢から下腹部，臀部及び背部に広がる紫斑性皮疹は消失した．治験薬投与の再開後，事象は再発していない． 日付不明，発疹は無痛で関連する徴候もなかった．皮膚傷害と紫斑を考慮して，皮膚生検及び画像診断は実施しなかった．皮膚科医によると，発疹は原因不明のアレルギーによるものであるため，皮膚生検は実施しなかった． 日付不明，治療薬にはバンコマイシン，ゲンタマイシン，ランソプラゾール，プレドニゾロン，ヒドロモルフォン，クリンダマイシン及び酢酸カルシウムを用いた． 日付不明，診察時，左下肢の蜂巣炎の周囲に虫食い状のびらんを認めた．皮膚科医は，以前の検体で皮膚生検を実施した． 被験者は自身のセファレキシンに対するアレルギーを自覚しており，紫斑性発疹の原因となる可能性があるセファレキ

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
#　　：「6年後」を意味する
#　　：「7年後」を意味する

	シンは事象発現前1カ月以内には処方されていなかった.
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：23051004002（重篤な有害事象名：洞結節機能不全）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	虚血．アレルギー歴はなかった.
併用薬	acetylsalicylic acid，一硝酸イソソルビド，moxonidine，ニフェジピン，セベラマー，アトルバスタチン，炭酸カルシウム.
重篤な有害事象名	洞結節機能不全
発現日	20[redacted]*年3月23日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年3月24日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年3月24日，被験者は治験薬の初回投与を受けた. 20[redacted]*年3月20日，事象発現前直近の治験薬投与. 20[redacted]*年3月23日，洞結節機能不全を発現し，入院した. 心電図は正常であった．治療については不明．洞結節機能不全の転帰は未回復であった．治験薬は休薬された．併用薬はいずれも，被疑薬ではないと判断された.
治験薬との関連性	否定できない

3) 臨床検査値

ベースライン時 Grade 0 又は 1 からベースライン後 Grade 3 又は 4 に変動した臨床検査値異常を表 2.7.6.14-14 に，治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.6.14-15 に示した.

最も多く認められた臨床検査値異常（ベースライン時の Grade 0 又は 1 からベースライン後に Grade 3 又は 4 に変化）は，77 名（8.7%）に認められた血清 P 濃度低下であった．Grade 3 の血清 cCa 濃度低下が 38 名，Grade 4 の血清 cCa 濃度低下が別の 13 名に認められた．また，Grade 3 の血清カリウム（K）濃度上昇が 61 名，Grade 4 の血清 K 濃度上昇が別の 8 名に認められた．その他の臨床検査値異常が認められた被験者は，いずれも 10 名未満であった.

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

ベースライン後の血清 cCa 濃度の最低値が 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満となった患者の割合は 52.1%（464 名），7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合は 14.7%（131 名），7.0 mg/dL 未満となった患者の割合は 6.4%（57 名）であった．

治験期間中，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値下限（ULN）の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となる肝機能検査値異常が，2 名に認められた．医学的な判断から，この 2 名に認められた肝機能検査値異常は合併症により引き起こされたと判断された．そのため，この 2 名は Hy's law 症例には該当しなかった．

臨床検査の異常値に関連する主な有害事象は，血中カルシウム減少［385 名（43.3%），69.1/100 人年］であった．

大部分の臨床検査の異常値は，程度（NCI-CTCAE ver 4.0 を用いて評価）が軽度又は中等度で，一過性であった．2 名以上で認められた臨床検査の異常値に関連する重篤な有害事象は，高カリウム血症［29 名（3.3%），3.5/100 人年］，低血糖症［10 名（1.1%），1.2/100 人年］，貧血［6 名（0.7%），0.7/100 人年］，並びに低カルシウム血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び国際標準比増加［各 2 名（0.2%），0.2/100 人年］であった．

臨床検査の異常値に関連する投与中止に至った有害事象は 5 名で認められ，低カルシウム血症が 2 名，血中アルカリホスファターゼ増加，血中カルシウム減少，低血糖症及び汎血球減少症が各 1 名であった（低カルシウム血症及び低血糖症は同一被験者で発現）．

ONO-5163 の薬理作用と一致する血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下が治験期間中に認められた．その他の生化学検査値又は血液検査値に，ONO-5163 と臨床上問題となる臨床検査値の変化との関連を裏付ける変化の傾向は認められなかった．

表 2.7.6.14-14 臨床検査値異常（ベースライン時 Grade 0 又は 1 からベースライン後 Grade 3 又は 4 への変動）（20120231 試験）

解析対象集団：SAF（On-Treatment 法による）

Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Baseline Grade[a]	Postbaseline Grade[a]	Etelcalcetide (N = 890)
Chemistry				
Alanine Aminotransferase (U/L)[b]	Increase	0	3	1 (0.1)
	Increase	0	2	2 (0.2)
Albumin (g/L)	Decrease	0	3	8 (0.9)
	Decrease	1	3	1 (0.1)
Alkaline Phosphatase (U/L)	Increase	1	3	2 (0.2)
Aspartate Aminotransferase (U/L)[b]	Increase	0	3	3 (0.3)
	Increase	0	2	3 (0.3)
Bilirubin (µmol/L)[b]	Increase	0	3	1 (0.1)
	Increase	0	2	3 (0.3)
Calcium (Corrected) (mg/dL)	Decrease	0	3	35 (3.9)
	Decrease	0	4	12 (1.3)
	Decrease	1	3	3 (0.3)
	Decrease	1	4	1 (0.1)
	Increase	0	3	4 (0.4)
	Increase	0	4	1 (0.1)
	Increase	1	3	2 (0.2)
	Increase	1	4	1 (0.1)
Phosphorus (mg/dL)	Decrease	0	3	77 (8.7)
Potassium (mmol/L)	Decrease	0	3	6 (0.7)
	Decrease	0	4	3 (0.3)
	Increase	0	3	51 (5.7)
	Increase	0	4	8 (0.9)
	Increase	1	3	10 (1.1)
Hematology				
Hemoglobin (g/L)	Decrease	1	3	4 (0.4)
	Increase	0	3	1 (0.1)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; IP = investigational product
[a] Laboratory toxicity grading was based on Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.
[b] In addition, shifts from baseline grade 0 to post-baseline grade 2 are included for ALT, AST and total bilirubin.
Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of IP
Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-6］

表 2.7.6.14-15 治験期間中の血清 cCa 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20120231 試験）

解析対象集団：SAF

	Parent Study 20120229 and 20120230		Parent Study 20120359	Total
	Placebo (N = 383)	Etelcalcetide (N = 384)	Etelcalcetide (N = 123)	Etelcalcetide (N = 890)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa measurement	383	384	123	890
Subjects with lowest cCa < 7.0 mg/dL	26 (6.8)	26 (6.8)	5 (4.1)	57 (6.4)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.0 and < 7.5 mg/dL	75 (19.6)	44 (11.5)	12 (9.8)	131 (14.7)
Subjects with lowest cCa ≥ 7.5 and < 8.3 mg/dL	218 (56.9)	185 (48.2)	61 (49.6)	464 (52.1)

cCa = corrected calcium; N = number of subjects
Safety Analysis Set: subjects who received at least 1 dose of IP
Categories are mutually exclusive. The lowest cCa value of each subject was used.
IP = investigational product; Etelcalcetide = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（20120231 試験）Table 12-7］

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧及び体重の平均値は，治験期間を通して大きな変動は認められなかった．

2.7.6.14.6 結論

- 治験期間中に最も多く認められた有害事象は，血中カルシウム減少であった．これらの事象の程度は概ね（血中カルシウム減少の全事象のうち 99.0%）軽度又は中等度で，一過性であった．
- 主な臨床検査値異常は，血清 cCa 濃度低下及び血清 P 濃度低下であった．いずれも，ONO-5163 投与の結果として既知であった．また，血清 K 濃度上昇が認められた．血清 K 濃度上昇は，末期腎不全のため透析を受けている患者で頻繁に認められる事象であった．
- ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった被験者は 27 名であり，このうち 11 名での抗 ONO-5163 抗体陽性反応は一過性であった．
- ONO-5163 を投与したとき，血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%超低下した患者の割合は，有効性評価期（ONO-5163 の投与を 8 週間以上完了した被験者の治験薬最終投与前 6 週間）で 67.7%，投与 12 カ月時点有効性評価期で 67.5%，投与 6 カ月時点有効性評価期で 68.1%であった．
- ONO-5163 を投与したとき，有効性評価期，投与 12 カ月時点有効性評価期及び投与 6 カ月時点有効性評価期で，50%を超える被験者の血清 iPTH 濃度が 300 pg/mL 以下であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

・ ONO-5163 を投与したとき，有効性評価期，投与 12 カ月時点有効性評価期及び投与 6 カ月時点有効性評価期で，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度，cCa×P 及び血清 P 濃度はベースラインよりも低下した．

本治験で血液透析下の患者を対象に ONO-5163 を開始用量 5 mg，最大用量 15 mg で個体内漸増により週 3 回 52 週間投与した結果から，ONO-5163 を長期投与したときに良好な忍容性が確認された．本治験での ONO-5163 の長期投与に伴って，安全性上の新たな所見は観察されず，期間を通して，留意すべき有害事象の発現率又は程度の明らかな上昇はなかった．有効性は持続的であり，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の低下が継続することが示された．

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

2.7.6.15.1 試験方法の概要

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（20120359 試験）

治験の標題	A Multicenter, Multiple-dose, Single-arm Study to Switch Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism From Oral Cinacalcet HCl to Intravenous AMG 416
治験実施計画書番号	20120359
治験実施施設	1 カ国（米国）／計 33 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）　：2013 年 ■ 月 ■ 日 （最後の被験者の後観察期完了日）：2014 年 2 月 ■ 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： ・シナカルセト塩酸塩の 1 日 1 回経口投与を中止し，wash out（7 日間）後に AMG 416（ONO-5163，以下 ONO-5163）5 mg を週 3 回，血液透析時に投与したときの治療期（4 週間）の補正血清カルシウム（血清 cCa）濃度が 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合を評価する． 副次目的： ・シナカルセト塩酸塩の 1 日 1 回経口投与を中止し，wash out（7 日間）後に ONO-5163 5 mg を週 3 回，血液透析時に投与したときの治療期の副甲状腺ホルモン（PTH）濃度を評価する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，単群
治験方法	本治験は，シナカルセト塩酸塩から ONO-5163 に切り替えた被験者を評価することを目的とした，4 週間，多施設共同，反復投与，単群，非盲検試験であった．スクリーニング検査の 4 週以上前からスクリーニング期 4 週間を通して，シナカルセト塩酸塩を用法・用量を変更せずに 1 日 1 回経口投与している患者を対象とした．患者を本治験に組み入れ，7 日間以上の wash out 期を実施した．wash out 期間中はシナカルセト塩酸塩の使用を禁止した．wash out 期に血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上であった被験者を治療期に移行し，wash out 前のスクリーニング時のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量に基づき以下の様に層別した： ・wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量 30 mg ・wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量 60 mg ・wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量 90 mg 以上 シナカルセト塩酸塩の wash out 期完了後，被験者に ONO-5163 5 mg を週 3 回，4 週間投与した．ただし，治験実施計画書に規定された低用量への減量を必要とする場合は 2.5 mg を投与することとした．治験薬の投与方法を図 2.7.6.15-1 に示した． 治療期を通して，透析前の血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度及び血清 cCa 濃度を定期的に測定した．また，ONO-5163 最終投与後 4 週間，安全性評価のため，被験者を追跡調査した．
被験者数	計画時：wash out 期完了時 120 名 wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量 30 mg：30 名以上 wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量 60 mg：30 名以上 wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量 90 mg 以上：10 名以上 解析時： 組み入れ時被験者数：158 名 wash out 期完了被験者数：148 名
対象	血液透析下の CKD 患者における SHPT
主な選択基準	年齢が 18 歳以上で以下の主な適格性基準を満たす患者を適格とした． ・週 3 回の維持血液透析を適切に受けており［標準化透析量（Kt/V）≧1.2，又は尿素減少率（URR）≧65%］，スクリーニングの臨床検査 4 週以上前から

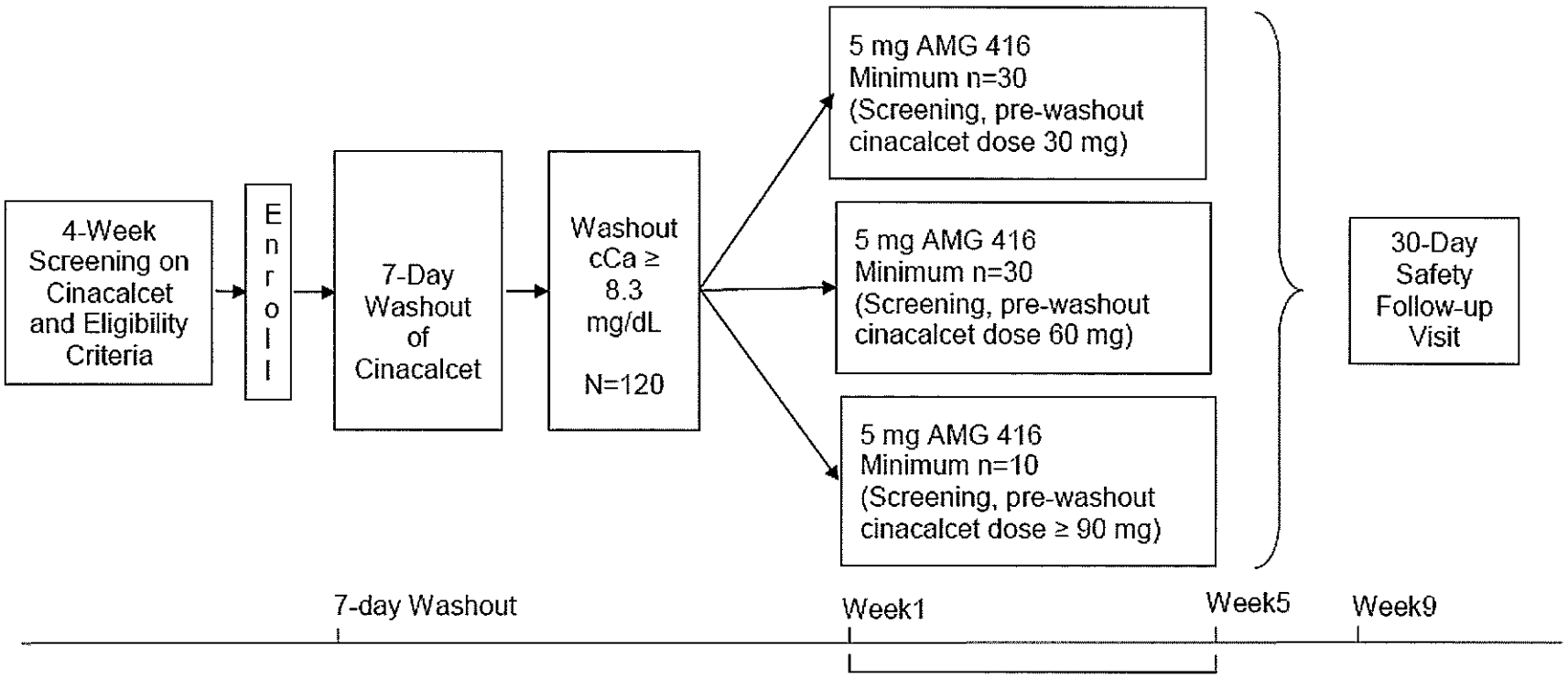
表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（20120359 試験）（続き 1）

主な選択基準（続き）	スクリーニング期 4 週間を通して，透析液カルシウム（Ca）濃度が 2.25 mEq/L 以上の患者 ・スクリーニング検査の 4 週前からスクリーニング期 4 週間を通してシナカルセト塩酸塩の用法・用量を変更していない患者 ・スクリーニング期 4 週間のうち，異なる週に各 1 回，3 回連続で測定された透析前血清 iPTH 濃度の平均値が 200 pg/mL 以上の患者 ・スクリーニング期 4 週間のうち，異なる週に各 1 回，3 回連続で測定された透析前血清 cCa 濃度の平均値が 7.5 mg/dL 以上の患者 ・活性型ビタミン D 製剤を服薬している場合は，スクリーニング検査の 4 週前から，スクリーニング期 4 週間及び wash out 期 7 日間を通して，活性型ビタミン D 製剤の用法・用量を変更していない患者. ・スクリーニング検査の 2 週前から，スクリーニング期 4 週間及び wash out 期 7 日間を通してリン吸着剤又は経口カルシウム補助剤の用法・用量を変更していない患者 ・治験担当医師が医学的に安定していると判断した患者 ・wash out 期の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 以上の患者
主な除外基準	治験薬投与開始前 6 カ月以内に副甲状腺摘出術を実施した患者又は治験期間中に副甲状腺摘出術若しくは腎移植を予定している患者は除外した．特定の心血管系疾患又は心臓の異常の既往を有する患者は除外した．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-5163：1 バイアル中に原薬 ONO-5163 10 mg, [redacted] mg, [redacted] mg, [redacted] mg を含む[redacted]. ONO-5163 は，5 mg の用量で，週 3 回，4 週間，透析終了時の返血直前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した．ただし，治験実施計画書に規定された低用量への減量を必要とする場合は 2.5 mg を投与することとした. ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted]
治験スケジュール	本治験は，4 週間のスクリーニング期，7 日間以上のシナカルセト塩酸塩の wash out 期，ONO-5163 の週 3 回 4 週間投与を行う治療期，ONO-5163 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 2.7.6.15-2 に示した.
前治療及び併用療法	本治験を通して，治験担当医師の処方に基づき，適切な支持療法を実施するために必要と考えられる場合にはシナカルセト塩酸塩以外のすべての薬剤又は治療法の使用を可とした．シナカルセト塩酸塩は ONO-5163 初回投与前 7 日から最終来院日まで，併用禁止とした. 治験期間中，カルシウム補助剤，リン吸着剤，活性型ビタミン D 製剤及びビタミン D 補助剤は併用を可とした．スクリーニング前 2 週から wash out 期終了までカルシウム補助剤及びリン吸着剤の用法・用量は変更しないこととした．スクリーニング前 4 週から wash out 期終了まで活性型ビタミン D 製剤の用法・用量は変更しないこととした．wash out 後，これらの併用薬の用法・用量は，治験担当医師の臨床的判断により治験実施計画書の規定の範囲内であれば調節を可とした. 透析液 Ca 濃度は 2.25 mEq/L 以上とし，スクリーニング検査の 4 週以上前からスクリーニング期 4 週間を通して安定であり，かつ治験期間中は 2.25 mEq/L 以上を維持していることとした.
評価基準	主要評価項目： 治療期の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合 副次評価項目： ・治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率 ・治療期の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった患者の割合 安全性の評価項目： ・治験期間中に報告されたすべての有害事象［wash out 期に発現した有害事象（以下，wash out 期の有害事象）及び ONO-5163 の初回投与日から最終投与後 30 日までに発現した有害事象（以下，有害事象）］の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係 ・治療期の症候性低カルシウム血症の発現頻度

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（20120359 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	その他の評価項目：抗 ONO-5163 抗体
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．主要評価項目及び副次評価項目の解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は ONO-5163 を 1 回以上投与され，ベースライン後に 1 回以上血清 cCa 濃度が得られた被験者の集団とした．血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清リン（P）濃度のベースライン値は，ONO-5163 初回投与前に実施した透析前の評価（治験薬投与 1 日目又は wash out 期間中の最終測定時の透析前値）とした．各評価項目の要約は被験者全体及び wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量（30 mg，60 mg，90 mg 以上）別に示した．治療期間中の各評価時点で血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満（主要評価項目）又は 8.3 mg/dL 未満（副次評価項目）となった患者数及び患者の割合を示した．また，Clopper-Pearson 法による正確な 95%信頼区間を示した． 治療期の血清 iPTH 濃度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． 安全性の評価項目の解析対象集団は，Safety Analysis Set（SAF）とした．SAF は ONO-5163 を 1 回以上投与された被験者の集団とした．治験期間中に報告されたすべての有害事象の発現頻度を SOC 別，PT 別，程度別，重篤度別及び治験薬との因果関係別に集計した．また，留意すべき有害事象（無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈）をそれぞれ集計した． 集計データの要約には記述統計量を用いた．

図 2.7.6.15-1　治験薬の投与方法（20120359 試験）



Note: Cinacalcet dose groups were based on subjects' pre-washout cinacalcet dose. All subjects enrolled were assigned to receive 5 mg AMG 416 during the treatment period.

AMG 416 = ONO-5163; cCa = corrected calcium

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Figure 1］

表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（20120359 試験）

	SCR	Wash out	Admin TIW AMG 416	Admin TIW AMG 416	Admin TIW AMG 416	Admin TIW AMG 416	Admin TIW AMG 416	30-Day SFU		
Study Week (Day)			Day 1	W1	W2	W3	W4	W9	ET	DS
Informed Consent	X									
Inclusion/Exclusion	X									
Medical History	X									
Prior & Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical Examination	X							X	X	
Daily Cinacalcet	X									
7-Day Cinacalcet Washout		X								
5 mg TIW Administration of AMG 416			X	X	X	X	X			
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior to Dialysis										
Pregnancy	X		X					X	X	
Chemistry	X		X					X	X	
Calcium	X3	X	X		X	X	X	X	X	X
Albumin	X3	X	X		X	X	X	X	X	X
PTH	X3		X		X	X	X	X	X	X
Antibody (ADA)			X					X	X	
Postdialysis										
Pulse and Blood Pressure			X					X	X	
Height	X									
Weight			X					X	X	

SCR = screening; TIW = three times a week; SFU = safety follow-up; W = week; ET = early termination; DS = dose suspension; ADA = anti-drug antibody.
AMG 416 = ONO-5163; PTH = parathyroid hormone
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 8-3］

2.7.6.15.2 治験対象被験者

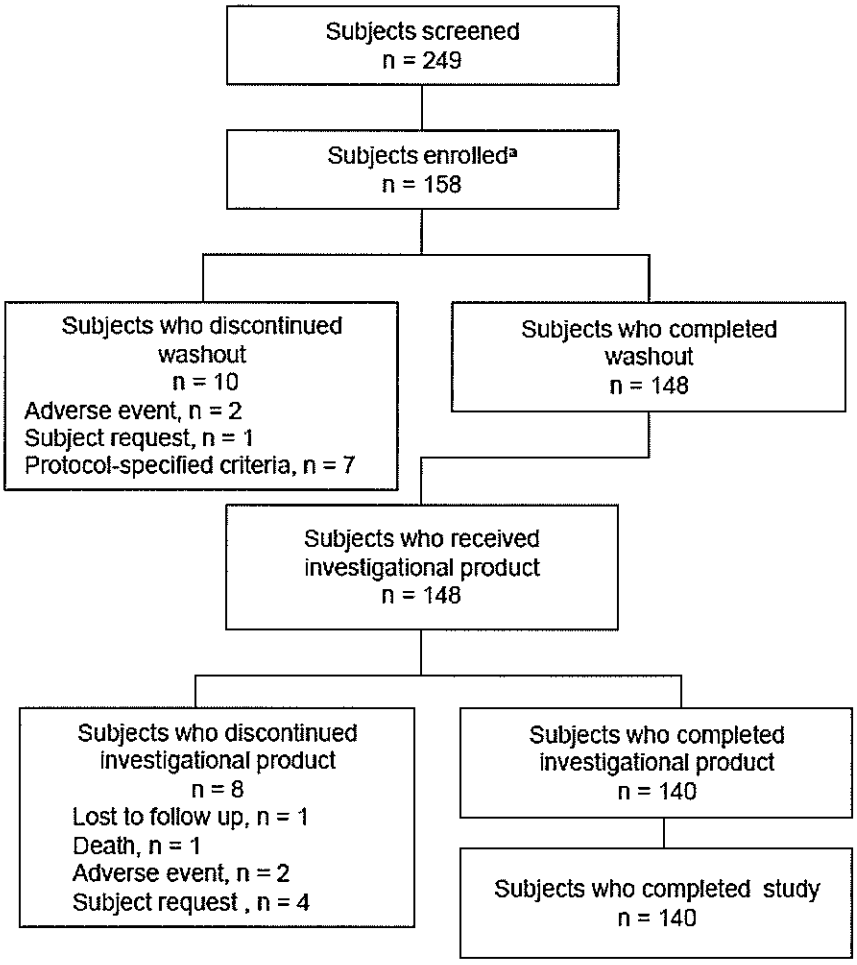
1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.15-2 に示した.

合計 158 名が本治験に組み入れられ，シナカルセト塩酸塩の wash out 期に移行した．このうち 148 名が wash out 期を完了し，ONO-5163 を 1 回以上投与された．ONO-5163 を投与された被験者のうち，140 名が 4 週間の治療期を完了し，8 名が ONO-5163 の投与を中止した（被験者からの申し出 4 名，有害事象 2 名，追跡不能 1 名，死亡 1 名）．

FAS には，ONO-5163 が 1 回以上投与され，ベースライン後の血清 cCa 濃度が 1 回以上得られた 147 名を採用した．SAF には，ONO-5163 が 1 回以上投与された 148 名を採用した.

図 2.7.6.15-2 被験者の内訳（20120359 試験）



[a]Per the protocol, study enrollment was defined as entering the cinacalcet washout period.

Source: Table 14-1.1 and data on file.
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験） Figure 2］

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 2.7.6.15-3 に，ベースラインの基準値の特性及び末期腎不全（ESRD）の既往を表 2.7.6.15-4 に示した．

性別は被験者の大部分が男性（62.6%）であった．人種は黒人が 46.3%，白人が 43.5%であった．民族はヒスパニック／ラテン系が 26.5%であった．被験者の大部分が 65 歳未満（72.1%）であり，年齢の平均値（標準偏差）は 56.5（14.0）歳であった．

ESRD の原因は，高血圧（44.9%）が最も多かった．透析歴は，被験者の大部分が 5 年超（57.8%）であった．17 名（11.6%）が腎移植を，4 名（2.7%）が副甲状腺摘出術を実施していた．

ベースライン時の血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度の平均値（標準偏差）は，それぞれ 786.3（467.8）pg/mL 及び 9.81（0.75）mg/dL であった．

治験実施計画に規定したとおり，すべての被験者がスクリーニングの 4 週以上前から wash out 期まで，シナカルセト塩酸塩の用法・用量を変更しなかった．wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量が 30 mg であった被験者は 63 名（42.9%），60 mg であった被験者は 47 名（32.0%），90 mg 以上であった被験者は 35 名（23.8%）であった．また，2 名はシナカルセト塩酸塩を 1 日 1 回服薬しなかったため，1 日用量の平均値が 30 mg 未満であった．この 2 名は，主要評価項目及び副次評価項目の解析では被験者全体に含めたが，1 日用量が 30 mg の層に含めなかった．

wash out 期間の平均値（標準偏差）は 9.0（2.5）日，中央値（範囲）は 8（5～19）日であった．wash out 期間は被験者の大部分（80%超）が 7～10 日であった．

SAF のうち，ベースライン時にビタミン D 補助剤，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム補助剤，リン吸着剤，カルシウム含有リン吸着剤又はカルシウム補助剤を 1 剤以上使用していた被験者は 98.0%であった．

表 2.7.6.15-3　人口統計学的特性（20120359 試験）

解析対象集団：FAS

Characteristic	AMG 416 (N = 147)
Sex - n (%)	
Male	92 (62.6)
Female	55 (37.4)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic/Latino	39 (26.5)
Not Hispanic/Latino	108 (73.5)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)
Asian	12 (8.2)
Black (or African American)	68 (46.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1.4)
White	64 (43.5)
Other	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)
Age (years)	
n	147
Mean	56.5
SD	14.0
Median	57.0
Q1, Q3	46.0, 65.0
Min, Max	24, 90
Age group[a] - n (%)	
< 65 years	106 (72.1)
≥ 65 years	41 (27.9)
> 75 years	17 (11.6)

Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation
[a] Subjects are included in all categories that apply.
Source: Table 14-2.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 9-3］

表 2.7.6.15-4　ベースラインの基準値の特性及び ESRD の既往（20120359 試験）

解析対象集団：FAS

Characteristic	AMG 416 (N = 147)
Primary cause of ESRD (n [%])	
Hypertension	66 (44.9)
Diabetes	44 (29.9)
Other	20 (13.6)
Glomerulonephritis	9 (6.1)
Polycystic Kidney Disease	4 (2.7)
Unknown	4 (2.7)
Urologic	0 (0.0)
Dialysis vintage - n (%)	
0 to ≤ 1 Yr	8 (5.4)
>1 to ≤ 5 Yr	54 (36.7)
> 5 Yr	85 (57.8)
History of kidney transplant (n [%])	
Yes	17 (11.6)
No	130 (88.4)
Parathyroidectomy (n [%])	
Yes	4 (2.7)
No	143 (97.3)
History of daily cinacalcet dose level (n [%])	
< 30 mg	2 (1.4)
30 mg	63 (42.9)
60 mg	47 (32.0)
≥ 90 mg	35 (23.8)

Page 1 of 2

cCa = albumin corrected serum calcium; ESRD = end-stage renal disease; iPTH = intact parathyroid hormone; Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation; Yr = year.

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 9-4］

表 2.7.6.15-4 ベースラインの基準値の特性及び ESRD の既往（20120359 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

Characteristic	AMG 416 (N = 147)
Baseline phosphorus (mg/dL)	
n	135
Mean	5.88
SD	1.71
Median	5.80
Q1, Q3	4.90, 6.80
Min, Max	2.2, 11.1
Baseline iPTH (pg/mL)	
n	140
Mean	786.3
SD	467.8
Median	663.4
Q1, Q3	430.7, 1004.7
Min, Max	111, 2546
Baseline cCa (mg/dL)	
n	147
Mean	9.81
SD	0.75
Median	9.80
Q1, Q3	9.40, 10.20
Min, Max	7.2, 12.4

Page 2 of 2

cCa = albumin corrected serum calcium; cCa x P = corrected calcium-phosphorus product;
ESRD = end-stage renal disease; iPTH = intact parathyroid hormone; Q1, Q3 = first and third quartile;
SD = standard deviation
Source: Table 14-2.2, Table 14-2.6, and Table 14-2.7
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 9-4］

3) 治験薬の投与状況

ONO-5163 の曝露状況の要約を表 2.7.6.15-5 に示した.

ONO-5163 の曝露期間の平均値（標準偏差）は 26.1（3.5）日であり，1 週間あたりの投与量の平均値（標準偏差）は 15.32（2.35）mg であった.

表 2.7.6.15-5　ONO-5163 の曝露状況の要約（20120359 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 148)
Duration of exposure (days)	
n	148
Mean	26.1
SD	3.5
Median	26.5
Q1, Q3	26.0, 27.0
Min, Max	1, 34
Average weekly dose (mg/week)	
N	148
Mean	15.32
SD	2.35
Median	15.56
Q1, Q3	14.81, 16.15
Min, Max	1.9, 35.0

Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation.
Source: Table 14-5.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-4］

2.7.6.15.3　　有効性の結果

1）　副次評価項目

（1）　治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率

治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の要約を表 2.7.6.15-6 に示した.

被験者全体では，ベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値（標準偏差）は 786.3（467.8）pg/mL であった．治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は，投与 2 週目で-3.9（2.6）%，投与 3 週目で-7.8（3.1）%，投与 4 週目で-10.9（2.9）%であった.

wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量別では，ベースラインの血清 iPTH 濃度の平均値（標準偏差）は，1 日用量が 30 mg，60 mg 及び 90 mg 以上であった被験者でそれぞれ 662.0（438.5）pg/mL，738.6（320.6）pg/mL 及び 1085.0（572.5）pg/mL であった．1 日用量が 30 mg 及び 60 mg であった被験者では，血清 iPTH 濃度の平均値は治療期の各評価時点でベースラインからの低下が認められ，いずれも投与 4 週目に変化率が最大となった［平均値（標準誤差）はそれぞれ-15.4（4.3）%及び-10.0（4.6）%］．1 日用量が 90 mg 以上の被験者では投与 3 週目に変化率が最大の 7.5（8.6）%となり，ベースラインからの低下が認められなかったものの，投与 4 週目では-2.6（7.4）%とベースラインからの低下が認められた.

表 2.7.6.15-6 治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の要約（20120359 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）

	AMG 416			
Category Statistic	Pre-washout cinacalcet dose 30 mg (n = 63)	Pre-washout cinacalcet dose 60 mg (n = 47)	Pre-washout cinacalcet dose ≥90 mg (n = 35)	Total (N = 147)
Baseline iPTH (pg/mL)				
n	62	45	32	140
Mean	662.0	738.6	1085.0	786.3
SD	438.5	320.6	572.5	467.8
SE	55.7	47.8	101.2	39.5
Median	539.3	700.1	1002.2	663.4
Q1, Q3	356.7, 809.4	498.6, 993.1	648.1, 1467.1	430.7, 1004.7
Min, Max	111, 2305	208, 1426	240, 2546	111, 2546
Percent change from baseline to week 2				
n	57	39	28	125
Mean	-7.7	-1.2	0.7	-3.9
SD	29.0	31.6	24.3	28.8
SE	3.8	5.1	4.6	2.6
Median	-9.4	-5.7	-2.8	-6.8
Q1, Q3	-24.3, 10.2	-20.3, 21.9	-17.0, 18.6	-20.7, 13.9
Min, Max	-59, 107	-67, 88	-54, 66	-67, 107
Percent change from baseline to week 3				
n	60	43	27	131
Mean	-13.8	-8.3	7.5	-7.8
SD	30.1	32.7	44.9	35.1
SE	3.9	5.0	8.6	3.1
Median	-18.2	-10.7	-3.0	-10.5
Q1, Q3	-34.1, 3.9	-31.6, 17.8	-19.9, 16.5	-29.0, 8.5
Min, Max	-71, 91	-75, 66	-45, 149	-75, 149
Percent change from baseline to week 4				
n	56	42	25	123
Mean	-15.4	-10.0	-2.6	-10.9
SD	32.2	30.1	37.2	32.7
SE	4.3	4.6	7.4	2.9
Median	-17.0	-8.8	-7.1	-13.9
Q1, Q3	-36.5, 5.5	-30.6, 6.5	-21.7, 4.6	-30.6, 6.2
Min, Max	-93, 83	-72, 78	-55, 89	-93, 89

iPTH = intact parathyroid hormone; Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Two subjects with pre-washout cinacalcet doses that averaged < 30 mg daily were included in the overall full analysis set ('Total' column) but excluded from the pre-washout 30 mg cinacalcet dose group.
Source: Table 14-4.2 to Table 14-4.5
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 10-1］

(2) 血清 iPTH 濃度の経時推移

スクリーニング時，ベースライン及び後観察期の血清 iPTH 濃度の要約を表 2.7.6.15-7 に示した．また，被験者全体及び wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量別の血清 iPTH 濃度の実測値の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.15-3 及び図 2.7.6.15-4 に示した．

被験者全体では，血清 iPTH 濃度の平均値（標準誤差）はスクリーニング時で 607.4（33.8）pg/mL，ベースライン（wash out 後）で 786.3（39.5）pg/mL であった．1 週間ごとの各評価時点で，治療期の被験者全体の血清 iPTH 濃度の平均値はベースラインからの低下が認められた．後観察期の血清 iPTH 濃度の平均値（標準誤差）は，775.3（42.0）pg/mL であった．

wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量別では，スクリーニング時の血清 iPTH 濃度の平均値（標準誤差）は，1 日用量が 30 mg，60 mg 及び 90 mg 以上であった被験者でそれぞれ 555.6（47.9）pg/mL，554.2（49.4）pg/mL 及び 773.8（86.6）pg/mL であった．ベースライン及び治療期の 1 週間ごとの各評価時点の血清 iPTH 濃度の平均値は，1 日用量が 90 mg 以上の被験者で，1 日用量が 30 mg 及び 60 mg の被験者と比較して高かった．後観察期の血清 iPTH 濃度の平均値（標準誤差）は，1 日用量が 30 mg，60 mg 及び 90 mg 以上であった被験者でそれぞれ 600.7（61.6）pg/mL，786.7（61.5）pg/mL 及び 1126.4（80.8）pg/mL であった．

表 2.7.6.15-7 スクリーニング時，ベースライン及び後観察期の血清 iPTH 濃度の要約（20120359 試験）

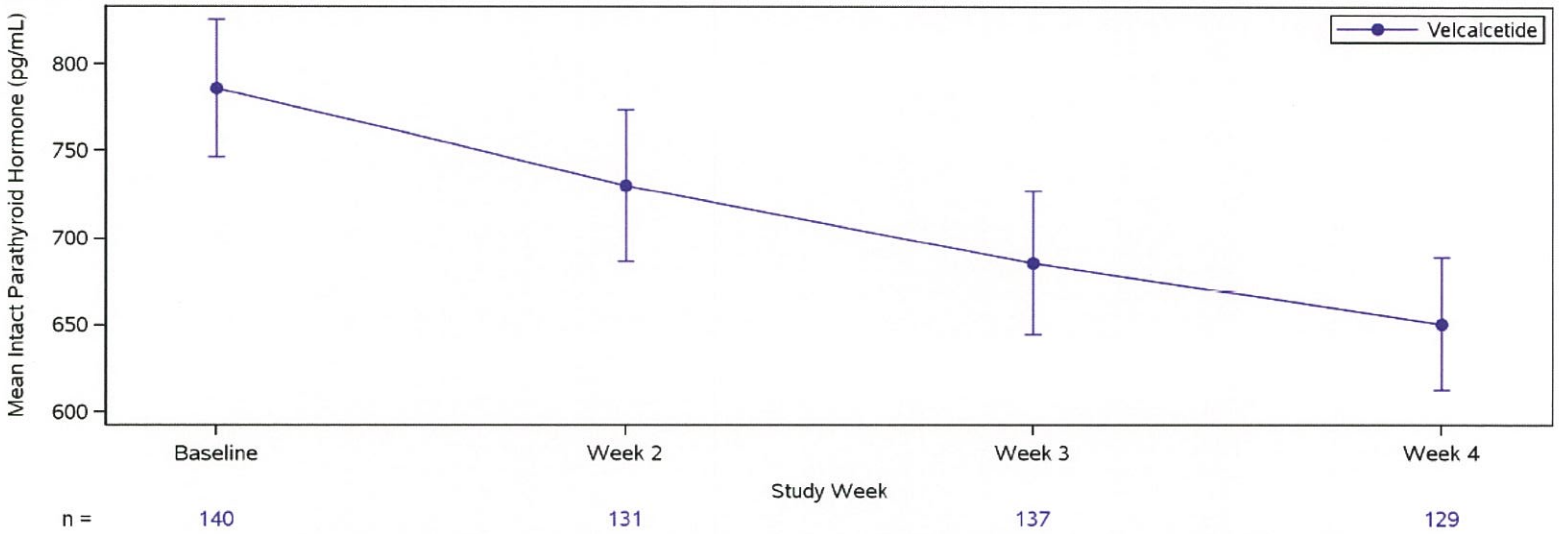
解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）

	AMG 416			
Category Statistic	Pre-washout cinacalcet dose 30 mg (n = 63)	Pre-washout cinacalcet dose 60 mg (n = 47)	Pre-washout cinacalcet dose ≥90 mg (n = 35)	Total (N = 147)
Screening iPTH (pg/mL)				
n	63	47	35	147
Mean	555.6	554.2	773.8	607.4
SD	379.9	338.5	512.3	409.7
SE	47.9	49.4	86.6	33.8
Median	505.6	493.0	670.6	535.5
Q1, Q3	273.7, 684.4	293.7, 726.2	399.1, 1049.9	314.3, 743.9
Min, Max	65, 2113	137, 1904	176, 2193	65, 2193
Baseline iPTH (pg/mL)				
n	62	45	32	140
Mean	662.0	738.6	1085.0	786.3
SD	438.5	320.6	572.5	467.8
SE	55.7	47.8	101.2	39.5
Median	539.3	700.1	1002.2	663.4
Q1, Q3	356.7, 809.4	498.6, 993.1	648.1, 1467.1	430.7, 1004.7
Min, Max	111, 2305	208, 1426	240, 2546	111, 2546
Week 4 iPTH (pg/mL)				
n	57	43	28	129
Mean	536.4	626.7	943.8	651.2
SD	435.6	324.2	452.8	434.0
SE	57.7	49.4	85.6	38.2
Median	450.1	579.2	834.2	549.3
Q1, Q3	297.4, 593.3	361.1, 842.8	613.0, 1280.6	346.0, 843.3
Min, Max	17, 2499	213, 1466	175, 2115	17, 2499
Follow-up iPTH (pg/mL)				
n	62	44	32	140
Mean	600.7	768.7	1126.4	775.3
SD	485.0	408.0	457.2	496.6
SE	61.6	61.5	80.8	42.0
Median	551.4	651.9	1116.2	661.0
Q1, Q3	271.9, 750.7	436.4, 1013.9	729.1, 1526.0	422.2, 1028.9
Min, Max	11, 2621	242, 2043	327, 1996	11, 2621

iPTH = intact parathyroid hormone; Q1, Q3 = first and third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Two subjects with pre-washout cinacalcet doses that averaged < 30 mg daily were included in the overall full analysis set ('Total' column) but excluded from the pre-washout 30 mg cinacalcet dose group.
Source: Table 14-4.2 to Table 14-4.5
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 10-2］

図 2.7.6.15-3　被験者全体の血清 iPTH 濃度の経時推移（平均値±標準誤差）（20120359 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



Full analysis set: all subjects who are enrolled in the study, have at least 1 dose of AMG 416, and have at least 1 postbaseline serum corrected calcium value.

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

Vertical lines represent standard error.

Program: [redacted]

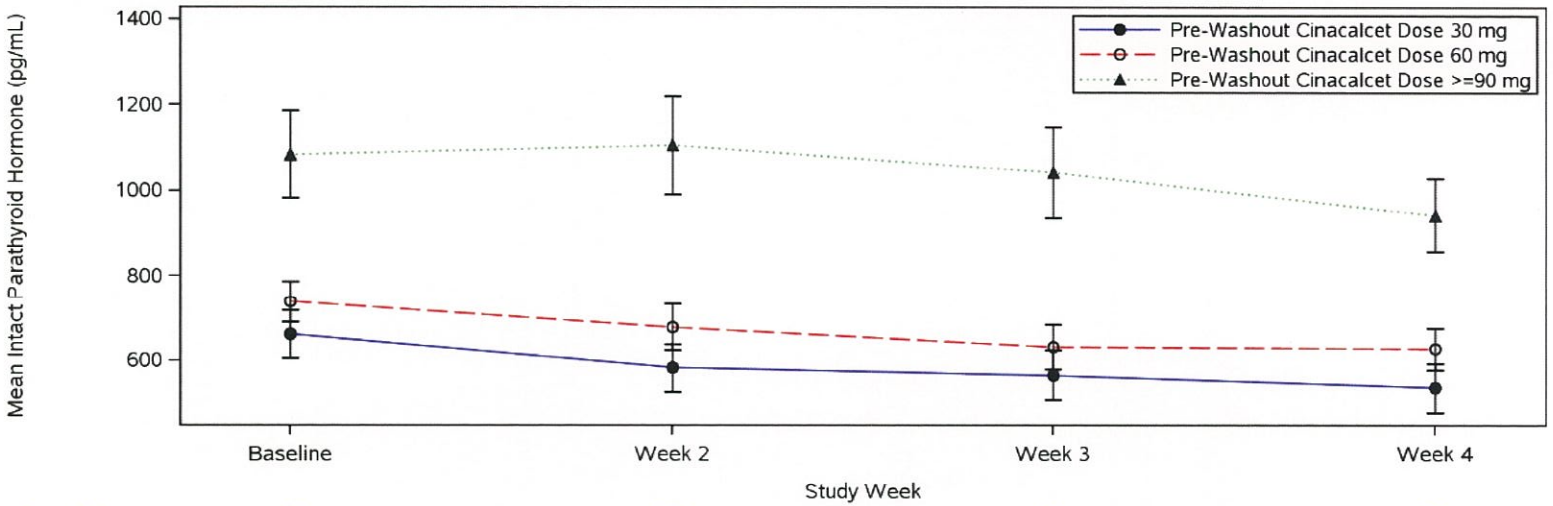
Output: [redacted] Source Data: adam. adlb

Velcalcetide, AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Figure 3］

図 2.7.6.15-4　wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量別の血清 iPTH 濃度の経時推移（平均値±標準誤差）（20120359 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



Dose 30 mg: n=	62	58	61	57
Dose 60 mg: n=	45	41	45	43
Dose ≥90 mg: n=	32	30	29	28

Full analysis set: all subjects who are enrolled in the study, have at least 1 dose of AMG 416, and have at least 1 postbaseline serum corrected calcium value.

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

Vertical lines represent standard error.

Program: [redacted]

Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Figure 4］

2.7.6.15.4 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

抗 ONO-5163 抗体の検査を実施した 148 名のうち，7 名が ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であった．このうち 6 名は ONO-5163 投与後も抗 ONO-5163 抗体陽性であった．ベースライン時に抗 ONO-5163 抗体陰性で，ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった被験者はいなかった．

2.7.6.15.5 安全性の結果

1) 主要評価項目及び副次評価項目

(1) 治療期の血清 cCa 濃度低値となった患者の割合

治療期の血清 cCa 濃度低値となった患者の割合を表 2.7.6.15-8 に示した．

治療期の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は 1 名（0.7% [95%信頼区間：0.0%，3.7%]）であった．8.3 mg/dL 未満となった被験者は 23 名（15.6% [95%信頼区間：10.2%，22.5%]）であった．ベースライン後に血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者はいなかった．

wash out 前のシナカルセト塩酸塩の 1 日用量別では，1 日用量が 30 mg であった被験者で治療期の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった患者の割合が最も高く，その被験者数は 18 名（28.6% [95%信頼区間：17.9%，41.3%]）であった．また，1 日用量が 60 mg であった被験者では 4 名（8.5% [95%信頼区間：2.4%，20.4%]），90 mg 以上であった被験者では 1 名（2.9% [95%信頼区間：0.1%，14.9%]）で治療期の血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった．

表 2.7.6.15-8　治療期の血清 cCa 濃度低値となった患者の割合（20120359 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416			
cCa Category	Pre-washout cinacalcet dose 30 mg (n = 63) n (%)	Pre-washout cinacalcet dose 60 mg (n = 47) n (%)	Pre-washout cinacalcet dose ≥90 mg (n = 35) n (%)	Total (N = 147) n (%)
cCa < 7.5 mg/dL	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
95% CI (%)	(0.0, 5.7)	(0.1, 11.3)	(0.0, 10.0)	(0.0, 3.7)
cCa < 8.3 mg/dL	18 (28.6)	4 (8.5)	1 (2.9)	23 (15.6)
95% CI (%)	(17.9, 41.3)	(2.4, 20.4)	(0.1, 14.9)	(10.2, 22.5)

cCa = albumin corrected calcium; CI = confidence interval
Note: Two subjects with pre-washout cinacalcet doses that averaged < 30 mg daily were included in the overall full analysis set ('Total' column) but excluded from the pre-washout 30 mg cinacalcet dose group.
Source: Table 14-6.13 to Table 14-6.16

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-1］

2)　すべての有害事象

医師から報告されたすべての有害事象名は，MedDRA ver 16.1 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までに発現した事象を対象とした．wash out 期の有害事象の集計は，被験者の組み入れ時から ONO-5163 の初回投与前までに発現した事象，治療期に移行しなかった被験者では組み入れ時から wash out 期終了日までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の 2 段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

(1)　有害事象の要約

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.15-9 に示した．

ONO-5163 を 1 回以上投与された 148 名のうち，72 名（48.6%）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた．死亡に至った有害事象は 1 名（0.7%）に認められ，重篤な有害事象は 17 名（11.5%）に認められた．投与中止に至った有害事象は 2 名（1.4%）に認められた．

表 2.7.6.15-9 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度の要約（20120359 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 148) n (%)
All treatment-emergent adverse events n[%]	72 (48.6)
Serious adverse events	17 (11.5)
Leading to discontinuation of AMG 416	2 (1.4)
Fatal adverse events	1 (0.7)
Treatment-related adverse events	11 (7.4)

Source: Table 14-6.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-5］

（2） 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-36 に示した.

主な有害事象は，血中カルシウム減少（無症候性低カルシウム血症）が 5 名（3.4%），関節痛，咳嗽及び筋痙縮が各 4 名（2.7%）であった．治療期に低カルシウム血症（症候性低カルシウム血症）は認められなかった.

有害事象の程度は，2 名（胆道性敗血症 1 名，心停止 1 名）で治験担当医師により生命を脅かすと判断された．このうち胆道性敗血症は死亡に至った有害事象であり，心停止は重篤な有害事象と判断されたが死亡には至らなかった.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，11 名（7.4%）に認められた．2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血中カルシウム減少［3 名（2.0%）］のみであった.

3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-10 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-37 に示した.

死亡に至った有害事象は，胆道性敗血症が 1 名（0.7%）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された.

表 2.7.6.15-10　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n　(%)
N	148
全体	1 (　0.7)
感染症および寄生虫症	1 (　0.7)
胆道性敗血症	1 (　0.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.7 改変］

(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 2.7.6.15-11 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-38 に示した．

重篤な有害事象は 17 名（11.5%）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は肺炎［2 名（1.4%）］であった．

表 2.7.6.15-11　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 ONO-5163 n （%）
	N	148
全体		17 (11.5)
感染症および寄生虫症		6 (4.1)
肺炎		2 (1.4)
動静脈グラフト部位感染		1 (0.7)
胆道性敗血症		1 (0.7)
骨髄炎		1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症		1 (0.7)
心臓障害		2 (1.4)
急性心筋梗塞		1 (0.7)
心停止		1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.4)
無力症		1 (0.7)
胸痛		1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.4)
股関節部骨折		1 (0.7)
処置による低血圧		1 (0.7)
代謝および栄養障害		2 (1.4)
水分過負荷		1 (0.7)
高カリウム血症		1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (1.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.5 改変］

表 2.7.6.15-11　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n （%）
N	148
気胸	1 (0.7)
肺水腫	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)
胆管閉塞	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)
関節痛	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
非小細胞肺癌	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)
脳血管発作	1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)
精神状態変化	1 (0.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.5 改変］

(3)　他の重要な有害事象

a)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-12 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-39 に示した．

投与中止に至った有害事象は 2 名（1.4%）に認められ，下痢が 1 名，動静脈瘻閉塞が 1 名であった．

表 2.7.6.15-12　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120359 試験）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 ONO-5163 n　(%)
N	148
全体	2 (1.4)
胃腸障害	1 (0.7)
下痢	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)
動静脈瘻閉塞	1 (0.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 14-6.6 改変］

b)　**留意すべき有害事象**

留意すべき有害事象として，無形成骨，心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症，infusion reaction，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈を事前に定義した．無形成骨，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction に分類された有害事象は，Amgen 社が事前に定義した MedDRA PT の一覧を用いて解析した．心不全，痙攣，過敏症，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈は MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて解析した．留意すべき有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-13 に示した．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象は 5 名（3.4%）に認められた．「低カルシウム血症」に分類された有害事象はいずれも血中カルシウム減少（無症候性低カルシウム血症）であった．このうち 3 名（2.0%）で治験薬との因果関係が否定されなかった．

「infusion reaction」に分類された有害事象は 5 名（3.4%）に認められ，その内訳は，低血圧が 2 名（1.4%），発疹，咽喉絞扼感及び蕁麻疹が各 1 名（0.7%）であった．咽喉絞扼感の 1 名は治験薬との因果関係が否定されず，ONO-5163 の投与を中止した．咽喉絞扼感は治療なしで消失し，当該被験者にその他の有害事象は発現しなかった．咽喉絞扼感を発現した 1 名を除き，「infusion reaction」に分類された有害事象を発現した被験者はいずれも ONO-5163 の投与を中止せず，「infusion reaction」に分類された新たな有害事象は認められなかった．

「心不全」に分類された有害事象は 2 名（1.4%）で認められ，その内訳は，うっ血性心不全が 1 名（0.7%），肺水腫が 1 名（0.7%）であった．いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．

「痙攣」に分類された有害事象が 1 名（0.7%）に認められたが，本事象は ONO-5163 最終投与後約 22 日に発現し，治験薬との因果関係は否定された．当該被験者にその他の有害事象は発現しなかった．

表 2.7.6.15-13　留意すべき有害事象の PT 別発現頻度（20120359 試験）
解析対象集団：SAF

EOI	有害事象
	ONO-5163
PT	n　(%)
N	148
無形成骨	0 (0.0)
心不全	2 (1.4)
うっ血性心不全	1 (0.7)
肺水腫	1 (0.7)
痙攣	1 (0.7)
痙攣	1 (0.7)
過敏症	2 (1.4)
発疹	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)
低カルシウム血症	5 (3.4)
血中カルシウム減少	5 (3.4)
低リン酸血症	0 (0.0)
Infusion reaction	5 (3.4)
低血圧	2 (1.4)
発疹	1 (0.7)
咽喉絞扼感	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)
トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長	0 (0.0)
心室性頻脈性不整脈	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver16.1Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-8 改変］

c)　**症候性低カルシウム血症**

治療期の症候性低カルシウム血症の発現頻度を本治験の安全性の評価項目とした．本治験では，MedDRA PT の低カルシウム血症を低カルシウム血症の臨床的徴候及び症状を伴った

カルシウムの減少とした．また，無症候性の低カルシウム血症はMedDRA PTの血中カルシウム減少とした．

治療期間中に低カルシウム血症（症候性）は認められなかった（0.0%［95%信頼区間：0.0%，2.5%］）．

（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

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

被験者識別コード：35966019001（重篤な有害事象名：処置による低血圧，関節痛）

人種	黒人
性別	女性
年齢	3[redacted]歳
既往歴／合併症	二次性副甲状腺機能亢進症（19[redacted]年6月1日～），血液透析（19[redacted]年10月～），高血圧［末期腎不全（ESRD）の主因］，ESRD，肝腫大，腎不全に伴う貧血，右ふくらはぎの銃創，大腸炎，心膜開窓，心嚢液，卵巣嚢胞，心膜炎，高コレステロール血症，肥満，帝王切開，鉄代謝の不均衡，上大静脈症候群，胃食道逆流性疾患（GERD），裂孔ヘルニア，胃潰瘍，痔核，胃感染，末梢性ニューロパチー，冠動脈疾患，うっ血性心不全，低アルブミン血症，低カルシウム血症，高リン酸塩血症，腰部脊柱管狭窄症，経皮的冠インターベンション，慢性的に悪化した両下肢の疼痛，腰椎椎間板ヘルニア，不安障害，急性の腹部仙痛，透析時低血圧．家族歴：心疾患（父親），肥満及び糖尿病（母親），高血圧（姉妹）． 腎移植歴及び喫煙歴なし．
併用薬	ジフェンヒドラミン塩酸塩，エポエチンアルファ，saccharated iron oxide，ミドドリン，megestrol acetate，メトロニダゾール，アスコルビン酸／ビオチン／シアノコバラミン／葉酸／ニコチン酸アミド／パントテン酸／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／塩酸チアミン，シナカルセト塩酸塩（最終投与日20[redacted]##年9月25日），オメプラゾール，セベラマー，酢酸カルシウム，パリカルシトール，ミドドリン塩酸塩，アセチルサリチル酸，ガバペンチン，メトクロプラミド，pantoprazole sodium sesquihydrate，オキシコドン塩酸塩／oxycodone terephthalate／アセトアミノフェン．
重篤な有害事象名	処置による低血圧 関節痛
発現日	処置による低血圧：20[redacted]##年10月30日 関節痛：20[redacted]##年11月18日
転帰	処置による低血圧：回復（20[redacted]##年11月1日） 関節痛：回復（20[redacted]##年11月23日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]##年10月2日 治験薬の最終投与日：20[redacted]##年10月28日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]##年10月2日，被験者は治験薬を初回投与された． 20[redacted]##年10月28日，事象発現前直近の治験薬投与（治験実施計画書に従った投与スケジュールの完了）． 20[redacted]##年10月30日，透析治療中に低血圧増悪（血圧86/41）が認められたため入院となった．入院後，一過性の低血圧，脱力，疲労，腰髄神経根障害増悪，ESRD及び肥満と診断された．胸痛及び息切れはなかったが，透析開始約1時間後に血圧（BP）が大きく低下し，脱力及び疲労が認められた．意識消失，浮動性めまい及びその他の症状は認められな

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし　：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　　：「翌々年」を意味する
＃＃　　：「17年後」を意味する

	かったが，数カ月前から両下肢の疼痛が発現し，ここ数週間で悪化していた．また，被験者によると最近の転倒又は外傷はなかった．理学的検査：体温 97.8～98.1，脈拍数 87～93，呼吸数 17，BP 106/57～121/50，パルスオキシメトリ 99，右上腕に出血を伴わない動静脈瘻（AVF）が認められた．臨床検査：血中尿素窒素（BUN）53 mg/dL，クレアチニン 9.2 mg/dL，イオン化カルシウム 1.03 mmol/L，総アルカリホスファターゼ 175 units/L，血清カルシウム 8.7 mg/dL，活性化部分トロンボプラスチン時間（PTT）23 sec，赤血球（RBC）$3.52\times10^{6}/\mu$L，ヘモグロビン（Hgb）10.5 g/dL，ヘマトクリット（HCT）31.8%，赤血球分布幅（RDW）17.0%，好酸球百分率 5.2%，トロポニン 0.01 μg/L，CK MB 分画 0.55，総 CPK 127．胸部 X 線（ポータブル撮影のみ）の前後像：急性の心肺異常の徴候なし． 20[redacted]##年 10 月 31 日，理学的検査：疲労，全身の脱力，四肢の疼痛，関節痛，腰痛，筋肉痛，両下肢のしびれ感が認められた．磁気共鳴像（MRI）（造影剤使用又は造影剤使用なしの腰椎検査）：L4/L5 に頭側移動を伴う 5 mm の中心性椎間板ヘルニアが認められ，これにより中等度の中心管狭窄及び軽度～中等度の両側性神経孔狭窄が引き起こされていた．また，腎疾患及び腎性骨異栄養症が認められた．急性骨折又はすべり症及び膿瘍は認められなかった． 20[redacted]##年 11 月 1 日，理学的検査：パルスオキシメトリ 98，BP 100/70，体温 97.8，脈拍数 100，呼吸数 17．血液検査：RBC $3.45\times10^{6}/\mu$L，Hgb 10.4 g/dL，HCT 31.8%，RDW 17.1%，好酸球百分率 5.9%，カルシウム 8.2 mg/dL，クレアチニン 10.41 mg/dL，推算糸球体濾過量（eGFR）5．治療薬としてモルヒネ硫酸塩，オキシコドン／アセトアミノフェン，エノキサパリンナトリウム及びヘパリンナトリウムが使用された． 透析時低血圧は消失し，被験者は退院した． 20[redacted]##年 11 月 18 日，膝痛が発現し，被験者は入院した． 20[redacted]##年 11 月 23 日，膝痛は消失し，被験者は退院した． 治験担当医師は，関節痛の発現理由は不明であるが，関節痛はカルシウム代謝に関連した偽性痛風の可能性があると報告した．
治験薬との関連性	処置による低血圧：否定できない 関節痛：否定できない

(5) Wash out 期の有害事象

組み入れられたすべての被験者を対象に，wash out 期の有害事象を集計した．wash out 期間中，有害事象は 9 名（5.7%）に認められた．このうち 2 名（1.3%）に血中カルシウム減少（無症候性）が認められ，その他に 2 名以上に認められた有害事象はなかった．また，1 名に心停止が認められ，当該被験者は治験を中止した．被験者の wash out 期（ONO-5163 投与開始前）の血清 cCa 濃度は 11 mg/dL であった．被験者は，事象発現後約 15 日に死亡した．

4) 臨床検査値

治療期の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満及び 8.3 mg/dL 未満となった患者の割合は 2.7.6.15.5 1) (1) に示した．

治験期間中に血清 cCa 濃度低値となった被験者の割合の要約を表 2.7.6.15-14 に示した．

後観察期を含めたベースライン後の血清 cCa 濃度が 1 回以上 7.5 mg/dL 以上 8.3 mg/dL 未満となった被験者数は 25 名（17.0%）であった．血清 cCa 濃度が 1 回以上 7.0 mg/dL 以上

年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし　：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　　：「翌々年」を意味する
＃＃　　：「17年後」を意味する

7.5 mg/dL 未満となった被験者数は 2 名（1.4%）であり，このうち 1 名は治療期に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となり，もう 1 名は後観察期来院時に血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL であった．ベースライン後に血清 cCa 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった被験者はいなかった．

表 2.7.6.15-14　治験期間中に血清 cCa 濃度低値となった被験者の割合の要約（20120359 試験）

解析対象集団：SAF

	AMG 416 (N = 148) n (%)
Number of subjects with at least 1 postbaseline cCa < 8.3 mg/dL	147
Number of subjects with cCa < 7.0 mg/dL	0 (0.0)
Number of subjects with cCa 7.0 - < 7.5 mg/dL	2 (1.4)
Number of subjects with cCa 7.5 - < 8.3 mg/dL	25 (17.0)

cCa = corrected calcium
Note: Categories are mutually exclusive. The lowest corrected calcium value of each subject is used.
Source: Table 14-7.8
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（20120359 試験）Table 12-9］

ベースライン時の血清 P 濃度の平均値（標準偏差）は，5.88（1.71）mg/dL であった．後観察期来院時の血清 P 濃度の平均値（標準誤差）は 5.76（0.14）mg/dL であった．

5)　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

後観察期来院時（最終投与から 30 日後）及び中止時のバイタルサイン（脈拍，収縮期血圧，拡張期血圧及び体重）に臨床上問題となる所見は認められなかった．

2.7.6.15.6　結論

本治験は，シナカルセト塩酸塩による治療を中止し，wash out（7 日間）後に，ONO-5163 5 mg を週 3 回投与したときの安全性を検討することを目的とした単群での試験であった．本治験では，治療期 4 週間の血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合は低く（0.7%），症候性低カルシウム血症も認められなかった．また，1 週間ごとの各評価時点で，治療期の被験者全体の血清 iPTH 濃度の平均値はベースラインからの低下が認められた．以下に，結果の要約を示した．

- 治療期の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率の平均値（標準誤差）は投与 2 週目で-3.9（2.6）%，投与 3 週目で-7.8（3.1）%，投与 4 週目で-10.9（2.9）%であった．
- 治療期に血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は 1 名（0.7%）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

- 治療期に血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満となった被験者は 23 名（15.6%）であった.
- 治療期に症候性低カルシウム血症（MedDRA PT：低カルシウム血症）を発現した被験者はいなかった（0.0%［95%信頼区間：0.0%，2.5%］）.
- 有害事象は被験者の 48.6%（72 名）に認められた. 重篤な有害事象は被験者の 11.5%（17 名）に認められた. 1 名に死亡に至った有害事象（胆道性敗血症）が認められたが，治験担当医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係は否定された. 投与中止に至った有害事象は 2 名（1.4%）に認められ，下痢が 1 名，動静脈瘻閉塞が 1 名であった. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は被験者の 7.4%（11 名）に認められ，このうち 3 名（2.0%）に血中カルシウム減少が認められた.
- 7 名が ONO-5163 投与前から抗 ONO-5163 抗体陽性であった. ベースライン時に抗 ONO-5163 抗体陰性で，ONO-5163 投与後に抗 ONO-5163 抗体陽性となった被験者はいなかった.

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

本治験で ONO-5163 を 1 回以上投与された被験者を対象に，予め規定していたデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）までのデータを用いて中間解析を実施する計画とした．本申請資料の作成時点で本治験は実施中であり，本項は中間解析報告書に基づき作成した．

2.7.6.16.1 試験方法の概要

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要（20130213 試験）

治験の標題	A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis
治験実施計画書番号	20130213
治験実施施設	20 カ国（米国，カナダ，オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イタリア，リトアニア，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，ロシア連邦，スペイン，スウェーデン，スイス及びトルコ）／計 156 施設
治験期間	（最初の被験者の組み入れ日）：2014 年 3 月 [redacted]日 （データカットオフ時点）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
公表文献	なし
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 血液透析下の慢性腎臓病（CKD）患者における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）に対する AMG 416（ONO-5163，以下 ONO-5163）の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： 血液透析下の CKD 患者における SHPT に対する ONO-5163 の継続投与時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）濃度を評価する．
試験デザイン	多施設共同，介入，単群，非盲検，継続投与
治験方法	本治験は，血液透析下の CKD 患者における SHPT に対する ONO-5163 の長期投与時の安全性及び忍容性を評価し，有効性の記述的データを示すことを目的とした，第Ⅲ相，介入，単群，非盲検，継続投与試験であった．本治験に組み入れられた被験者は，非盲検下で ONO-5163 を投与され，治験実施施設の方針に基づき，標準的治療を受けた． 二重盲検で実施した親試験［海外第Ⅲ相試験（20120360 試験）］から組み入れられた被験者は，親試験での治験薬投与終了時に 30 日間の治験薬の wash out 期を実施し，同時に本治験のスクリーニング期を実施した．非盲検で実施した親試験［海外後期第Ⅱ相試験（20120334 試験）及び海外第Ⅲ相試験（20120231 試験）］から組み入れられた被験者は，30 日間の wash out 期を実施せずに親試験から本治験に組み入れられた．本治験の治験期間を最初の被験者の組み入れから約 2.5 年間と設定したため，治験期間は，親試験から本治験に組み入れられた時期により被験者ごとに異なった．被験者は組み入れられた後，本治験期間中，月 1 回の評価を受けた． ONO-5163 の最小用量は 2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前は 5 mg］，最大用量は 15 mg とした．20120231 試験及び 20120334 試験から組み入れられた被験者の開始用量は，親試験での最終投与時と同用量とし，親試験終了時に 7 回以上連続して未服薬又は休薬した被験者は，開始用量を 2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］とした．

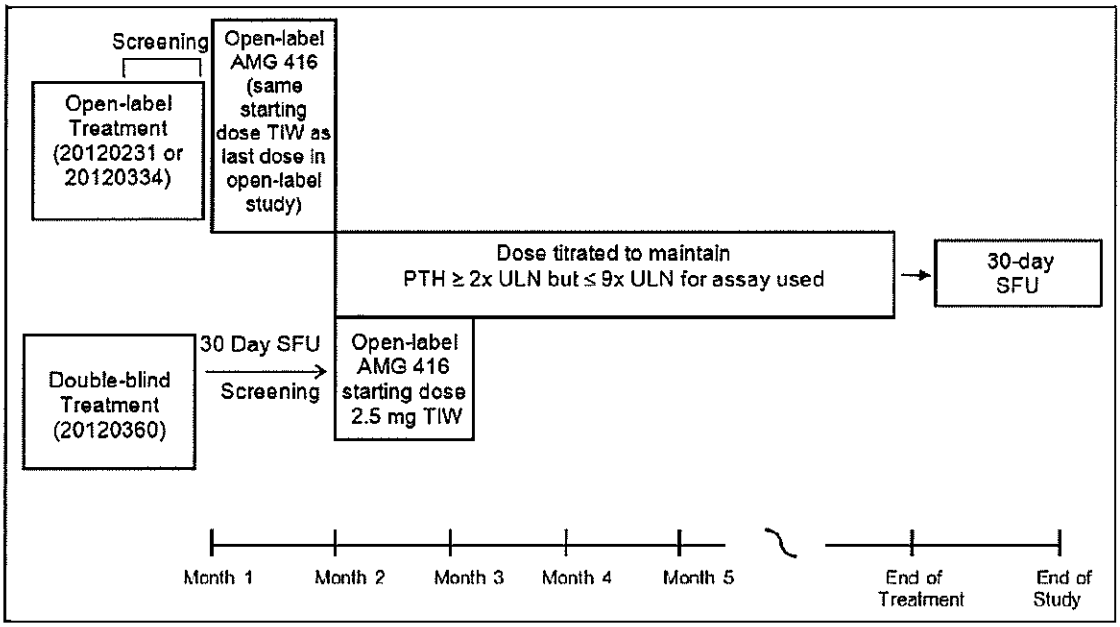
表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（20130213 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	20120360 試験から組み入れられた被験者の開始用量は 2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］とした．ONO-5163 の用量は，月 1 回を超えない頻度で，カルシウム受容体（CaSR）作動薬使用患者に対する標準的治療に従い，治験担当医師が医学的に最善と考える方法で調節した．また，透析前血清 iPTH 濃度若しくは血清カルシウム（Ca）濃度［血清 cCa 濃度，血清総 Ca 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度（血清 cCa 相当濃度），以下血清 Ca 濃度］，症候性低カルシウム血症，又はその他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の管理に関する治験実施計画書のガイドラインに従い，ONO-5163 の用量変更又は休薬を可とした．治験薬の用量調節方法を図 2.7.6.16-1 に示した． 臨床検査値は，治験実施施設と提携した検査機関で測定した．治験期間中，標準的治療（活性型ビタミン D 製剤，カルシウム補助剤及びリン吸着剤の併用療法）は治験担当医師の臨床的判断に基づき必要に応じて調節可とした．血清 cCa 濃度及びアルブミン濃度は月 1 回以上測定することとした．治験期間を通して，透析液 Ca 濃度は必要に応じて調節可としたが，2.25 mEq/L 以上を維持することとした．
被験者数	計画時：815 名 中間解析時：559 名
対象	血液透析下の CKD 患者における SHPT
主な選択基準	週 3 回又は週 4 回の血液透析を 3 カ月以上受けており，20120231 試験若しくは 20120360 試験の治療期を完了した患者，又は 20120334 試験に参加した患者を適格とした．主な選択基準は，本治験のすべての手順が開始される前に同意が得られた患者とした．
主な除外基準	親試験終了後から本治験での ONO-5163 投与開始時までの間に腎臓専門医からシナカルセト塩酸塩を処方された患者は除外した．また，透析液 Ca 濃度が 2.25 mEq/L 未満である患者は除外した．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-5163：1 バイアル中に原薬 ONO-5163 10 mg，[redacted] mg，[redacted] mg を含む，[redacted]． ONO-5163 は，最小 2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］，最大 15 mg の用量で，週 3 回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより急速静脈内投与した． ロット番号：[redacted]
治験スケジュール	本治験は，スクリーニング期（20120360 試験から組み入れられた被験者は，親試験終了時の 30 日間の wash out 期と同時に実施），ONO-5163 の週 3 回投与を行う最長約 2.5 年間の治療期，及び ONO-5163 最終投与後 30 日間の後観察期から構成された．治験期間は，最初の被験者の組み入れから約 2.5 年間とした． 治験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験期間を通して，治験担当医師の処方に基づき，適切な支持療法を実施するために必要と考えられる場合には，禁止される治療法以外のすべての薬剤又は治療法（カルシウム補助剤，リン吸着剤，活性型ビタミン D 製剤又はビタミン D 補助剤を含む）を可とした．治験期間を通して，透析液 Ca 濃度は必要に応じて調節可としたが，2.25 mEq/L 以上を維持することとした． ＜治験期間中に禁止される治療法＞ 親試験終了後から本治験の最終来院日（すなわち，最終投与後 30 日の後観察期における検査）まで，シナカルセト塩酸塩を併用禁止とした．治験期間中，低カルシウム血症との関連が知られている他の薬剤を併用しないことを強く推奨した． 透析が QTc 間隔延長及び QTc 間隔のばらつきに影響を与えることが知られていることから，治験期間中は QTc 間隔延長を引き起こす薬剤を併用しないことを推奨した．

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（20130213 試験）（続き 2）

評価基準	主要評価項目： ・治験期間中に報告された有害事象の発現頻度及び曝露期間で調整した発現率 副次評価項目： ・投与 6，12 及び 18 カ月目の血清 iPTH 濃度がアッセイ法の基準値上限（ULN）の 2 倍以上 9 倍以下であった患者の割合 [a] ・投与 6，12 及び 18 カ月目の血清 P 濃度がアッセイ法の ULN 以下であった患者の割合 [a] 安全性の評価項目： ・治験期間中に報告されたすべての有害事象の性質，頻度，程度及び治験薬との因果関係 ・投与後 6，12 及び 18 カ月までに血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった患者の割合 [a] ・バイタルサイン，抗 ONO-5163 抗体 [b]，臨床検査値（アルブミン，総ビリルビン，AST 又は ALT 及び ALP）の変化量 a）大部分の被験者が投与後 12 又は 18 カ月に達していないため，中間解析では投与後 6 カ月までのデータを示した． b）中間解析では，抗 ONO-5163 抗体について解析しなかった．
統計的手法	特記しない限り，すべての解析の解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とした．FAS は本治験に組み入れられ，ONO-5163 を 1 回以上投与された被験者の集団とした．すべての評価項目について，記述的解析を実施した．連続変数の記述統計量は，被験者数，平均値，中央値，標準偏差又は標準誤差，第 1 四分位値及び第 3 四分位値，並びに最小値及び最大値とした．カテゴリー変数の記述統計量は，被験者数及びその割合とした．留意すべき有害事象は，ONO-5163 で留意すべき有害事象一覧の最新版を用いて定義した．特記しない限り，留意すべき有害事象は狭域検索により特定した． 試験デザインが異なるため，解析結果は，親試験で割り付けられた投与群別に要約し，二重盲検で実施した 20120360 試験と非盲検試験 2 試験（20120231 試験，20120334 試験）を別々に示した．解析結果は以下の 4 群で示した： 20120360 試験のシナカルセト群，20120360 試験の ONO-5163 群，20120231 試験＋20120334 試験併合群，被験者全体． 本治験での臨床検査値（血清 iPTH 濃度及び血清 P 濃度を含む），バイタルサイン及び理学的検査所見（体重）の初回測定値は，analysis day 1 以降 3 カ月以内に漏れなく得られた初回の測定値と定義した．なお，analysis day 1 は，ONO-5163（0 mg 超）の初回投与日と定義した．治験期間を通して ONO-5163 の用量が 0 mg であった被験者の場合は，組み入れ日を analysis day 1 とした． 評価時点が投与後 6，12 及び 18 カ月である評価項目は，大部分の被験者が本治験での投与後 12 又は 18 カ月に達していないため，中間解析では投与後 6 カ月までのデータのみを示した．

図 2.7.6.16-1　治験薬の用量調節方法（20130213 試験）



PTH = parathyroid hormone; SFU = safety follow-up visit; TIW = 3 times a week; ULN = upper limit of normal
AGM 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 8-1］

注 1　用量調節は，治験担当医師の判断で，血清 iPTH 濃度及び血清 cCa 濃度（治験実施施設と提携した検査機関値）に基づき行った．最小用量は 2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］，最大用量は 15 mg とした．

注 2　血清 iPTH 濃度が ULN の 2 倍以上 9 倍以下［Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）診療ガイドラインでの基準範囲内］を維持するように，ONO-5163 の用量を調節した．ULN は各治験実施施設で使用されるアッセイ法の基準範囲に基づいた．

(1)　開始用量について

1）20120231 試験及び 20120334 試験から組み入れられた被験者の場合，親試験の最終投与時と同用量（親試験終了時に治験薬を休薬していた場合の用量は 0 mg）を本治験の開始用量とした．ただし，親試験終了時に ONO-5163 を 7 回以上連続して未服薬又は休薬した場合は，血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上の場合にのみ，2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］で，ONO-5163 の投与を開始することとした．

2）20120360 試験から組み入れられた被験者の場合，開始用量は 2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］とした．また，本治験の ONO-5163 投与開始前 14 日以内に，本治験での初回投与前の血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上であることを確認することとした．

(2)　増量について

増量は月 1 回までとし，増量後 1 週間以内に血清 cCa 濃度を確認することとした．用量調節の実施中は，治験実施施設での CaSR 作動薬使用患者に対する標準的治療に基づいた頻度で，血清 Ca 濃度を確認することとした．以下のすべてを満たす場合にのみ，ONO-5163 の用量を増量した．

・ONO-5163 が現在の用量で 4 週間以上継続して投与されている場合
・直近の血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上の場合
・増量不可な有害事象が発現していない場合

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

(3) 休薬，減量について
治験担当医師が休薬が必要と判断した場合，又は以下のいずれかの基準に該当した場合は，一時的に休薬した．なお，再開は，休薬に至った要因の基準がすべて回復した後に実施することとした．

1）透析前血清 iPTH 濃度（治験実施施設と提携した検査機関値）が低下したと治験担当医師が判断した場合
- 治験担当医師が血清 iPTH 濃度が回復したと判断した時点で，透析前血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上であれば，休薬前の用量から 2.5 mg 減量して再開することとした．
- 休薬前の用量が 2.5 mg の場合は，透析前血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上となった時点で，2.5 mg で再開することとした．

2）血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度（血清 cCa 相当濃度）（治験実施施設と提携した検査機関値）が 7.5 mg/dL 未満であった場合
- 休薬後，ONO-5163 の投与再開時期を判断するため，血清 Ca 濃度を頻繁に確認することとした．透析前血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上となった時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のいずれか高い用量で再開することとした．
- 血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満の場合は，治験担当医師の判断により減量が可能とした．

3）症候性低カルシウム血症が発現した場合
- 症候性低カルシウム血症が消失し，血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上となった時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量した用量又は最小用量 2.5 mg のいずれか高い用量で再開することとした．

4）有害事象の発現により休薬が必要と治験担当医師が判断した場合
- 休薬に至る要因となった有害事象について，ONO-5163 との因果関係が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該有害事象が消失又は安定した時点で，ONO-5163 を休薬前と同用量で再開することとした．
- ONO-5163 との因果関係が否定できないが，血清 cCa 濃度若しくは血清イオン化 Ca 濃度（血清 cCa 相当濃度）低下（7.5 mg/dL 未満）又は症候性低カルシウム血症との関連が否定できると治験担当医師が判断した場合は，当該事象が消失した時点で，休薬前の用量から 5 mg 減量又は最小用量 2.5 mg のうち，いずれか高い用量で再開することとした．

血清 iPTH 濃度低下，血清 cCa 濃度低下又は症候性低カルシウム血症との関連が否定できる要因（ONO-5163 との因果関係が否定できる有害事象による入院の延長等）により，ONO-5163 が 7 回以上連続して投与されなかった場合は，血清 Ca 濃度が 8.3 mg/dL 以上の場合にのみ，2.5 mg［治験実施計画書改訂（Amendment 1）前は 5 mg］で再開することとした．

表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（20130213 試験）

	SCR																				
Study Month		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20
General Procedures																					
Informed Consent	X																				
Inclusion/Exclusion	X																				
Medical History	X																				
Prior and Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AMG 416 Administration TIW		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serious Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Before Dialysis - SOC[a]																					
AST, ALT, TBL[b]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alk phosphatase, P[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ca, Albumin[b]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PTH			X*			X			X			X			X			X		X	
Before Dialysis – Study Required																					
Pregnancy (Q3M)[c]	X			X			X			X			X			X			X		
ADA (Q6M)[d]							X						X						X		
After Dialysis																					
Pulse and BP		X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X

Page 1 of 2

ADA = anti-drug antibody; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; Ca = calcium; PTH = parathyroid hormone; M = month; P = phosphorus; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months; SCR = screening; SFU = safety follow-up; SOC = standard of care; TBL = total bilirubin; TIW = 3 times a week

* This initial PTH assessment was collected within the first 4 weeks if possible, otherwise within the first quarter

[a] Collected per center's routine contracted provider local laboratory assay schedule

[b] Measured monthly at a minimum. Calcium (corrected calcium, total calcium, or ionized calcium equivalent) was collected within 1 week of a dose increase, as per the standard of care for subjects treated with calcimimetics. For subjects entering from a double-blind study, it was mandatory for the calcium as ≥ 8.3 mg/dL before the first dose.

[c] Local laboratory assay only for women of childbearing potential; screening assay could be from parent study if within 2 weeks of first dose of AMG 416

[d] Sample sent to the central laboratory

Source: Protocol Table 3 (Section 16.1.1 of this report)

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 8-3］

表 2.7.6.16-2 治験スケジュール（20130213 試験）（続き）

Study Month	M21	M22	M23	M24	M25	M26	M27	M28	M29	M30	30-day SFU	Early Termination	Dose Suspension
General Procedures													
Informed Consent													
Inclusion/Exclusion													
Medical History													
Prior & Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
TIW Administration of AMG 416	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serious Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Prior to Dialysis – SOC[a]													
AST, ALT, TBL[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Alk phosphatase, P[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Ca, Albumin[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
PTH			X			X			X			X	
Prior to Dialysis – Study Required													
Pregnancy (Q3M)[c]	X			X			X			X	X	X	
ADA (Q6M)[d]				X						X	X	X	
After Dialysis													
Pulse and BP	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	

ADA = anti-drug antibody; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; Ca = calcium; PTH = parathyroid hormone; M = month; P = phosphorus; Q3M = every 3 months; Q6M = every 6 months; SCR = screening; SFU = safety follow-up; SOC = standard of care; TBL – total bilirubin; TIW = 3 times a week

[This initial PTH assessment was collected within the first 4 weeks if possible, otherwise within the first quarter

[a] Collected per center's routine contracted provider local laboratory assay schedule

[b] Measured monthly at a minimum. Calcium (corrected calcium, total calcium, or ionized calcium equivalent) was collected within 1 week of a dose increase, as per the standard of care for subjects treated with calcimimetics. For subjects entering from a double-blind study, it was mandatory for the calcium as ≥ 8.3 mg/dL before the first dose.

[c] Local laboratory assay only for women of childbearing potential; screening assay could be from parent study if within 2 weeks of first dose of AMG 416

[d] Sample sent to the central laboratory

Source: Protocol Table 3 (Section 16.1.1 of this report)

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 8-3］

2.7.6.16.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.16-2 に示した.

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 559 名が本治験に組み入れられた. 組み入れられた被験者は, 20120360 試験の ONO-5163 群及びシナカルセト群からそれぞれ 198 名及び 211 名, 20120231 試験から 139 名, 並びに 20120334 試験から 11 名であった. データカットオフ時点で被験者の組み入れは継続していた.

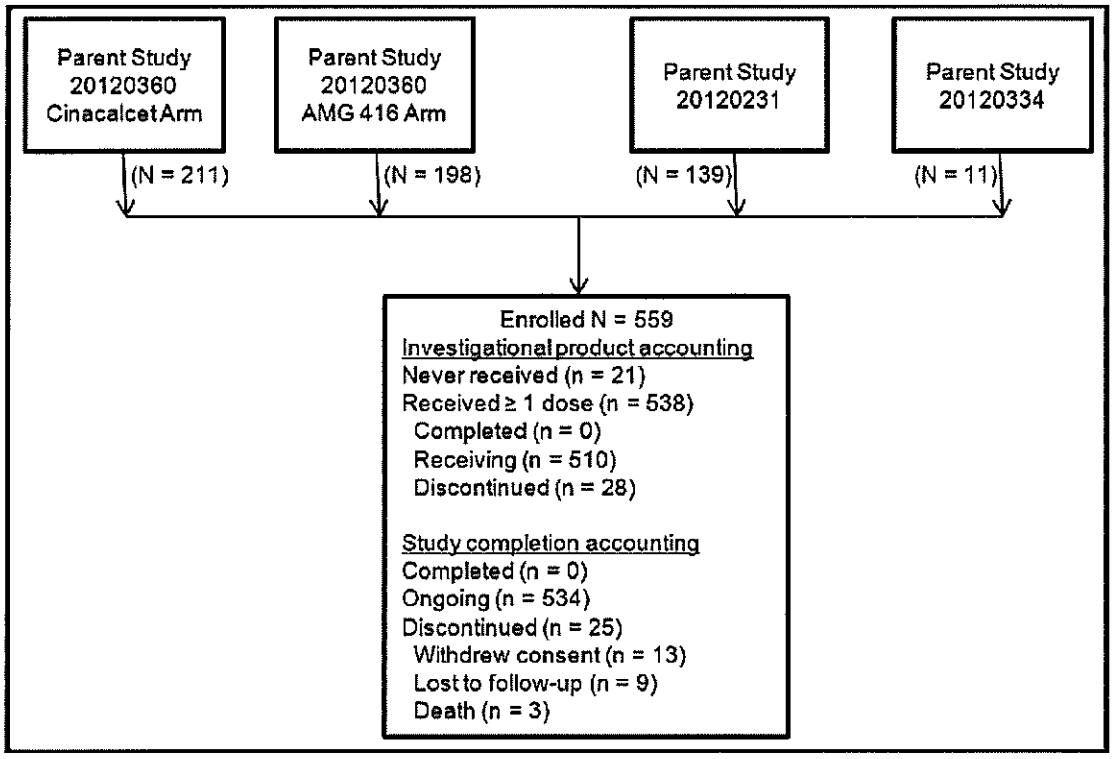
組み入れられた被験者のうち, 21 名（3.8%）が本治験で ONO-5163 を投与されず, 538 名（96.2%）が本治験で ONO-5163 を 1 回以上投与された. データカットオフ時点で ONO-5163 の投与継続例は 510 名（91.2%）, 投与中止例は 28 名（5.0%）であった. 主な投与中止理由（被験者全体で 4 名以上）は, 腎移植が 11 名（2.0%）, 有害事象が 5 名（0.9%）, 治験依頼者の判断が 4 名（0.7%）であった.

データカットオフ時点で治験完了例はおらず, 治験継続例は 534 名（95.5%）, 治験中止例は 25 名（4.5%）であった. 主な治験中止理由（被験者全体で 4 名以上）は, 同意撤回が 13 名（2.3%）, 追跡不能が 9 名（1.6%）であった. 4 名が死亡により治験を中止したが, このうち 1 名は死亡日がデータカットオフ日よりも後であった. 投与後 12 又は 18 カ月に達した被験者はいなかった.

FAS には, 本治験に組み入れられ, ONO-5163 が 1 回以上投与された 538 名を採用した.

図 2.7.6.16-2　被験者の内訳（20130213 試験）

解析対象集団：組み入れられた全被験者



First subject enrolled: [redacted] 20[redacted] Interim analysis date of cutoff: [redacted] 20[redacted]
Studies 20120360, 20120231, and 20120334 were the parent studies.
Source: Table 14-1.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 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 2.7.6.16-3 に，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の初回測定値を表 2.7.6.16-4 に示した．

被験者全体の性別は，男性 59.9%（322 名），女性 40.1%（216 名）であった．年齢の平均値（標準偏差）は 56.5（14.1）歳，範囲は 22～89 歳であった．被験者の大部分（69.3%）が 65 歳未満であった．人種は被験者の大部分（77.7%）が白人であり，次いで黒人（18.8%），アジア人（1.9%），その他（1.3%）及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民（0.4%）であった．民族は，ヒスパニック又はラテン系が 47 名（8.7%），非ヒスパニック又はラテン系が 491 名（91.3%）であった．

BMI の平均値（標準偏差）は 28.37（7.08）kg/m^2，範囲は 14.7～61.5 kg/m^2 であった．ベースライン時（治験開始 1 カ月目）の透析液 Ca 濃度は，大部分の被験者［98.3%（529 名）］で 2.5 mEq/L 以上であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の初回測定値の平均値（標準偏差）は，それぞれ 615.8（640.2）pg/mL，9.07（0.78）mg/dL 及び 5.20（1.69）mg/dL であった．

20120360 試験から組み入れられた被験者は，親試験の治験薬投与終了時に 30 日間の wash out 期を実施したが，20120231 試験及び 20120334 試験から組み入れられた被験者は，親試験の治験薬投与終了時に 30 日間の wash out 期を実施しなかった．このため，血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の初回測定値の平均値は，20120360 試験群と比較して 20120231 試験＋2020334 試験併合群で低かった．

ベースライン時（analysis day 1 前 7 日以内）にビタミン D 補助剤，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム補助剤，リン吸着剤，カルシウム含有リン吸着剤若しくはカルシウム補助剤のいずれか又はその両方を 1 剤以上使用していた被験者は，被験者全体で 96.7%であり，親試験で割り付けられた投与群間で類似していた．

表 2.7.6.16-3　人口統計学的特性（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	AMG 416 (N = 538)
Sex - n (%)	
Male	322 (59.9)
Female	216 (40.1)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic/Latino	47 (8.7)
Not Hispanic/Latino	491 (91.3)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
Asian	10 (1.9)
Black (or African American)	101 (18.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.4)
White	418 (77.7)
Other	7 (1.3)
Multiple	0 (0.0)
Age (years)	
n	538
Mean	56.5
SD	14.1
Median	57.0
Q1, Q3	46.0, 67.0
Min, Max	22, 89
Age group - n (%)	
< 65 years	373 (69.3)
≥ 65 years	165 (30.7)
≥ 75 years	63 (11.7)

Q1, Q3 = interquartile range; SD = standard deviation
Full analysis set: subjects who received at least 1 dose of AMG 416
Source: Table 14-2.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 9-3］

表 2.7.6.16-4　血清 iPTH 濃度，血清 cCa 濃度及び血清 P 濃度の初回測定値（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N = 206)	AMG 416 (N = 193)	AMG 416 (N = 139)	Total (N = 538)
PTH starting values (pg/mL)				
n	182	178	95	455
Mean	698.4	677.6	341.5	615.8
SD	686.2	681.0	321.1	640.2
Median	518.0	514.5	263.0	455.0
Q1, Q3	307.0, 811.0	258.0, 793.0	147.0, 459.0	220.0, 735.0
Min, Max	19, 4640	10, 4851	45, 2191	10, 4851
Corrected calcium starting values (mg/dL)				
n	202	188	118	508
Mean	9.20	9.11	8.77	9.07
SD	0.78	0.76	0.75	0.78
Median	9.14	9.02	8.68	9.00
Q1, Q3	8.68, 9.70	8.60, 9.51	8.20, 9.10	8.50, 9.52
Min, Max	7.5, 12.1	7.2, 11.3	7.4, 11.9	7.2, 12.1
Phosphorus starting values (mg/dL)				
n	203	188	118	509
Mean	5.31	5.22	4.96	5.20
SD	1.69	1.69	1.70	1.69
Median	5.10	5.30	4.60	5.10
Q1, Q3	4.10, 6.40	3.95, 6.20	3.70, 5.80	4.10, 6.30
Min, Max	1.7, 11.5	1.2, 9.9	1.9, 11.0	1.2, 11.5

PTH = parathyroid hormone; Q1, Q3 = interquartile ranges; SD = standard deviation
Starting value: The first measurement within the first 3 months on or after the first dose date.
Source: Table 14-2.2

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 9-4］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.6.16-5 に示した．

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）で，ONO-5163 の 1 週間あたりの投与量の平均値（標準偏差）は，被験者全体で 12.9（8.5）mg であり，曝露期間の平均値（標準偏差）は 83.7（57.7）日であった．

表 2.7.6.16-5　治験薬の曝露状況の要約（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N = 206)	AMG 416 (N = 193)	AMG 416 (N = 139)	Total (N = 538)
Duration of exposure (days)				
n	206	193	139	538
Mean	96.9	97.1	45.4	83.7
SD	53.7	51.6	54.5	57.7
Median	90.0	88.0	30.0	72.0
Q1, Q3	58.0, 130.0	57.0, 130.0	11.0, 52.0	39.0, 121.0
Min, Max	1, 297	7, 226	1, 282	1, 297
Minimum weekly dose (mg/study week)				
n	206	193	139	538
Mean	4.9	4.7	9.4	6.0
SD	3.2	3.6	8.4	5.5
Median	5.0	5.0	7.5	5.0
Q1, Q3	2.5, 5.0	2.5, 5.0	5.0, 12.5	2.5, 7.5
Min, Max	0, 15	0, 15	0, 45	0, 45

Page 1 of 3

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table14-5.1］

表 2.7.6.16-5　治験薬の曝露状況の要約（20130213 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N = 206)	AMG 416 (N = 193)	AMG 416 (N = 139)	Total (N = 538)
Maximum weekly dose (mg/study week)				
n	206	193	139	538
Mean	14.2	14.7	22.4	16.5
SD	7.6	8.1	13.8	10.3
Median	15.0	15.0	20.0	15.0
Q1, Q3	7.5, 15.0	7.5, 15.0	10.0, 30.0	7.5, 20.0
Min, Max	5, 60	5, 60	3, 60	3, 60
Average weekly dose (mg/study week)				
n	206	193	139	538
Mean	10.6	10.7	19.5	12.9
SD	4.4	5.1	12.6	8.5
Median	8.4	8.3	15.4	10.2
Q1, Q3	7.5, 13.7	7.5, 14.7	8.2, 28.0	7.5, 15.2
Min, Max	3, 28	1, 37	2, 48	1, 48

Page 2 of 3

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

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

表 2.7.6.16-5 治験薬の曝露状況の要約（20130213 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N = 206)	AMG 416 (N = 193)	AMG 416 (N = 139)	Total (N = 538)
Cumulative total dose (mg)				
n	206	193	139	538
Mean	159.9	160.4	125.6	151.2
SD	133.8	138.3	149.3	140.1
Median	107.5	110.0	70.0	103.8
Q1, Q3	62.5, 230.0	62.5, 220.0	25.0, 157.5	52.5, 215.0
Min, Max	5, 600	5, 800	3, 908	3, 908
Cumulative total dose from first dose to 24 weeks (mg)				
n	206	193	139	538
Mean	153.1	153.8	118.5	144.4
SD	120.5	128.2	130.0	126.5
Median	107.5	110.0	70.0	103.8
Q1, Q3	62.5, 220.0	62.5, 215.0	25.0, 157.5	52.5, 207.5
Min, Max	5, 590	5, 800	3, 675	3, 800

Page 3 of 3

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

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

Q1, Q3 = interquartile ranges; SD = standard deviation; AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table14-5.1］

2.7.6.16.3 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

副次評価項目として，投与 6，12 及び 18 カ月目の 3 時点を対象とした評価項目を設定したが，大部分の被験者が本治験での投与後 12 又は 18 カ月に達していなかったため，中間解析の結果として投与 6 カ月目のデータのみを示した．

（1） 血清 iPTH 濃度

投与 6 カ月目の血清 iPTH 濃度（治験実施施設と提携した検査機関値）が ULN の 2 倍以上 9 倍以下であった患者の割合を表 2.7.6.16-6 に示した．

血清 iPTH 濃度の初回測定値の平均値（標準偏差）は，615.8（640.2）pg/mL（対象者数：455 名）であった．投与 6 カ月目に血清 iPTH 濃度が得られた被験者（60 名）のうち 38 名（63.3%）で，血清 iPTH 濃度が KDIGO 診療ガイドラインの基準範囲内である，アッセイ法の ULN の 2 倍以上 9 倍以下であった．また，親試験で割り付けられた投与群別でも同様に，血清 iPTH 濃度が ULN の 2 倍以上 9 倍以下である被験者が多かった．被験者全体で血清

iPTH 濃度が ULN の 2 倍未満であった被験者は 13.3%，9 倍超であった被験者は 23.3%であった．

表 2.7.6.16-6　投与 6 カ月目の血清 iPTH 濃度が ULN の 2 倍以上 9 倍以下であった患者の割合（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N = 206)	AMG 416 (N = 193)	AMG 416 (N = 139)	Total (N = 538)
Number of subjects with pre-dialysis PTH data at month 6 – N1	27	22	11	60
PTH within 2x to 9x the ULN - n (%)	18 (66.7)	12 (54.5)	8 (72.7)	38 (63.3)
95% CI (%)	(46.0, 83.5)	(32.2, 75.6)	(39.0, 94.0)	(49.9, 75.4)
PTH < 2x ULN - n (%)	5 (18.5)	1 (4.5)	2 (18.2)	8 (13.3)
PTH > 9x ULN - n (%)	4 (14.8)	9 (40.9)	1 (9.1)	14 (23.3)

PTH = parathyroid hormone; ULN = upper limit of normal; 95% CI was Clopper-Pearson (exact) confidence interval
Full analysis set: subjects who received at least 1 dose of AMG 416
For each subject, if there was > 1 PTH value within the window of a time point, the average of PTH values was used. Percentages are based on N1.
Source: Table 14-4.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 10-1］

（2）　血清 P 濃度

投与 6 カ月目の血清 P 濃度が ULN 以下であった患者の割合を表 2.7.6.16-7 に示した．また，データカットオフ時点までの血清 P 濃度の実測値，初回測定値からの変化量及び変化率の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.16-3，図 2.7.6.16-4 及び図 2.7.6.16-5 に示した．

血清 P 濃度の初回測定値の平均値（標準偏差）は 5.20（1.69）mg/dL（対象者数：509 名）であった．投与 6 カ月目に血清 P 濃度が得られた被験者 56 名のうち，22 名（39.3%）で血清 P 濃度が ULN 以下であった．投与 6 カ月目の血清 P 濃度の初回測定値からの変化量の平均値（標準誤差）は，0.08（0.22）mg/dL であった．

表 2.7.6.16-7　投与 6 カ月目の血清 P 濃度が ULN 以下であった患者の割合（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

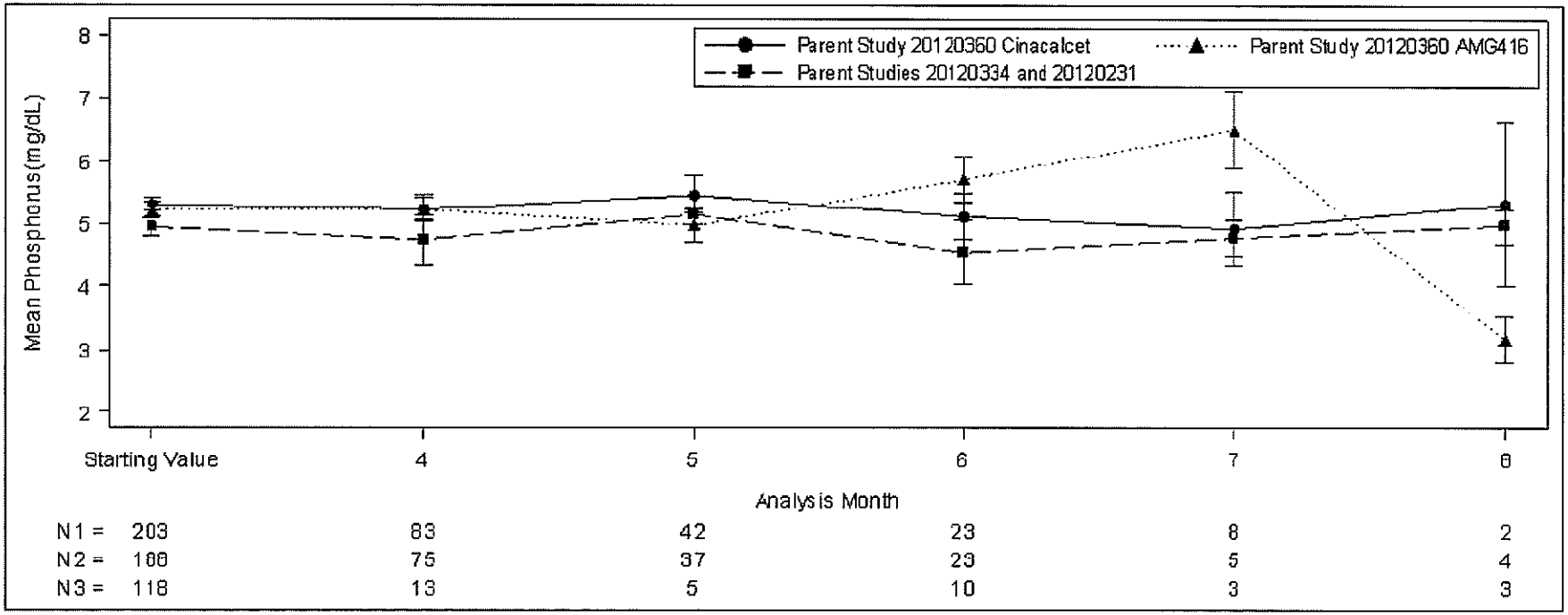
	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N=206)	AMG 416 (N=193)	AMG 416 (N=139)	Total (N=538)
Number of subjects with pre-dialysis phosphorus data at month 6 - N1	23	23	10	56
Phosphorus less or equal to ULN - n (%)	10 (43.5)	5 (21.7)	7 (70.0)	22 (39.3)
95% CI (%)	(23.2, 65.5)	(7.5, 43.7)	(34.8, 93.3)	(26.5, 53.2)

ULN = upper limit of normal; 95% CI was Clopper-Pearson (exact) confidence interval.
Full analysis set: subjects who received at least 1 dose of AMG 416
For each subject, if there was > 1 phosphorus value within a month window, the lowest value was used.
Percentages are based on N1.
Source: Table 14-4.2

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 10-2］

図 2.7.6.16-3　血清 P 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）

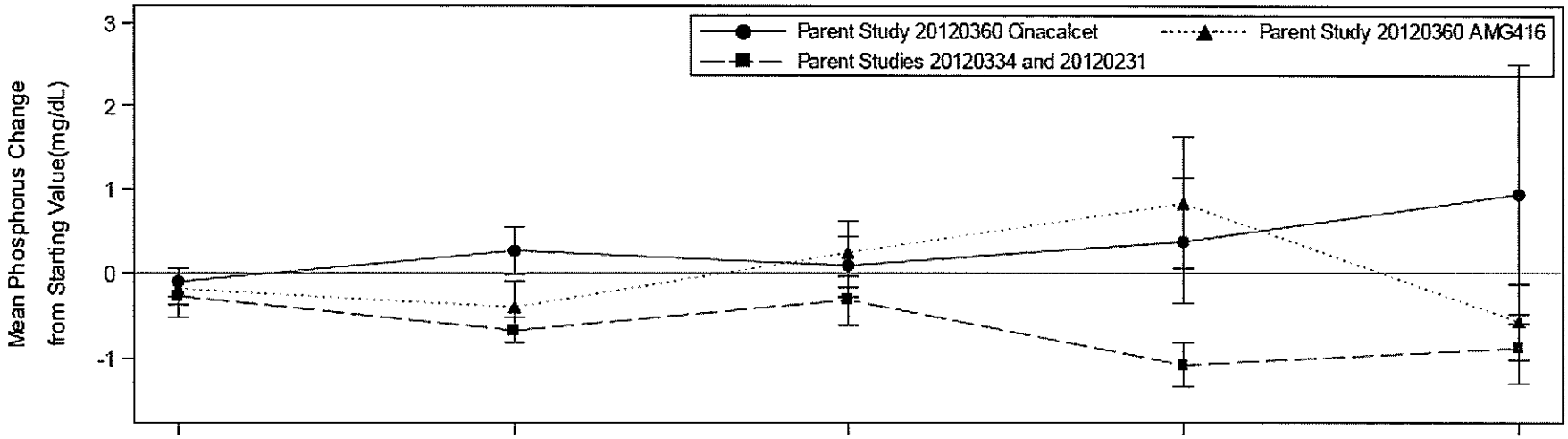
解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



N1 = number of subjects from cinacalcet group in parent study 20120360
N2 = number of subjects from AMG 416 group in parent study 20120360
N3 = number of subjects from AMG 416 group in parent studies 20120334 and 20120231
Vertical lines represent the SE
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam:adlb*
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 10-1］

図 2.7.6.16-4　血清 P 濃度の初回測定値からの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



N1 =	83	42	23	8	2
N2 =	75	37	23	5	4
N3 =	13	5	10	3	3

N1: number of subjects from cinacalcet group in parent study 20120360
N2: number of subjects from AMG 416 group in parent study 20120360
N3: number of subjects from AMG 416 group in parent studies 20120334 and 20120231
Vertical lines represent the Standard Errors.

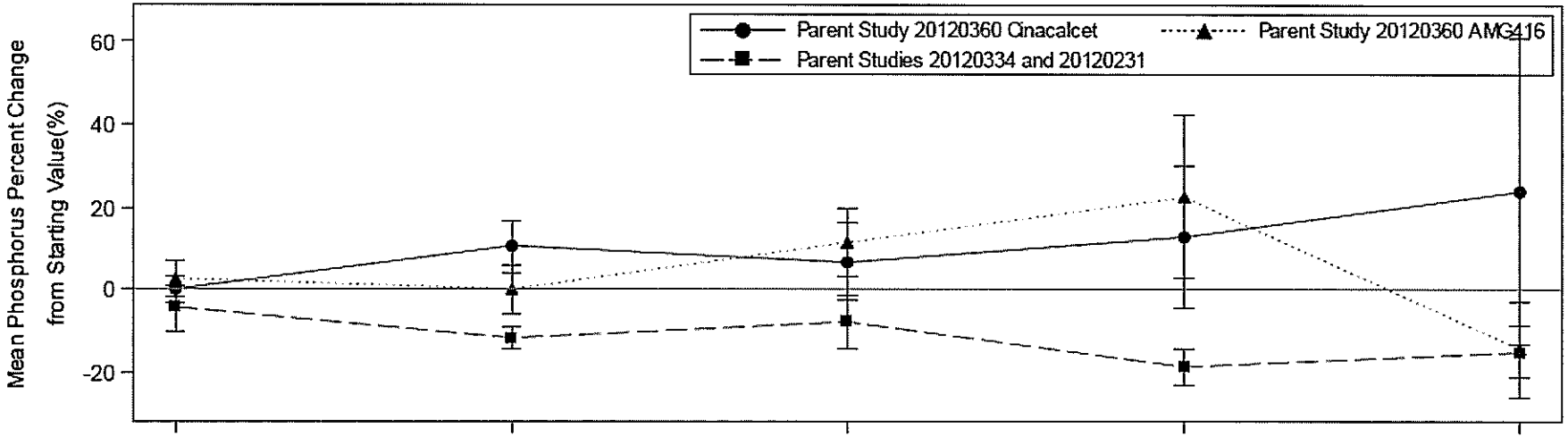
Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 14-7.5］

図 2.7.6.16-5　血清 P 濃度の初回測定値からの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



N1 =	83	42	23	8	2
N2 =	75	37	23	5	4
N3 =	13	5	10	3	3

N1: number of subjects from cinacalcet group in parent study 20120360
N2: number of subjects from AMG 416 group in parent study 20120360
N3: number of subjects from AMG 416 group in parent studies 20120334 and 20120231
Vertical lines represent the Standard Errors.

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

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 14-7.6］

2.7.6.16.4 その他の結果

1) 抗 ONO-5163 抗体

中間解析では，抗 ONO-5163 抗体の解析を行わなかった．

2.7.6.16.5 安全性の結果

1) 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1 を用いて読み替えた．有害事象（重篤な有害事象を含む）の集計は，本治験での治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日までに発現した事象を対象とした．なお，中間解析では，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを対象とした．治験薬との因果関係は，「possibly related: yes」，「possibly related: no」の 2 段階で評価され，「possibly related: yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.6.16-8 に示した．

有害事象は 538 名のうち 207 名（38.5%，曝露期間で調整した発現率：238.8/100 人年）に認められた．重篤な有害事象は 56 名（10.4%，47.9/100 人年），死亡に至った有害事象は 4 名（0.7%，3.2/100 人年）に認められた．投与中止に至った有害事象は 5 名（0.9%，4.0/100 人年）に認められた．

表 2.7.6.16-8　有害事象の発現頻度の要約（20130213 試験）

解析対象集団：FAS

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

N = The number of subjects in the full analysis set. n = Total number of subjects with the event.
Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years = 100 • n/ Total subject-year at risk.
[a] n/e = n/Total subject-year at risk (years); r = Exposure-adjusted incidence rate per 100 subject years.
[b] % = Crude subject incidence. Crude subject incidence = 100 • n/N.
Source: Table 14-.6.1

AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-1］

（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 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.17-40 及び表 2.7.6.17-41 に示した．

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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，538 名のうち 61 名（11.3%，53.8/100 人年）に認められた．主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（被験者全体で発現率 1%超）は，血中カルシウム減少［45 名（8.4%），38.6/100 人年］及び悪心［7 名（1.3%），5.7/100 人年］であった．

有害事象の程度は，高度が 47 名（8.7%），生命を脅かすが 6 名（1.1%）であった．高度な有害事象は，3 名を除き，いずれも重篤と判断された．また，高度な有害事象は，2 名を除き，いずれも治験薬との因果関係は否定された．治験薬との因果関係が否定できない高度な有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名（両事象は同一被験者で発現），並びに悪心及び嘔吐が 1 名（両事象は同一被験者で発現）であった．生命を脅かすと判断された有害事象は，いずれも重篤な有害事象と判断され，治験薬との因果関係は否定された．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.16-9 に，死亡した被験者の一覧表を表 2.7.6.17-42 に示した．

死亡に至った有害事象は，4 名（0.7%，3.2/100 人年）に認められ，脳損傷，脳出血，レスピレータ依存及び敗血症が各 1 名であった．死亡に至った有害事象はいずれも生命を脅かすと判断され，治験薬との因果関係は否定された．

表 2.7.6.16-9　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）
解析対象集団：FAS

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

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

表 2.7.6.16-9　死亡に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き）
解析対象集団：FAS

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

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

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.17-43 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-44 に示した．

重篤な有害事象は，56 名（10.4%，47.9/100 人年）に認められた．被験者全体で 3 名以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎［5 名（0.9%），4.0/100 人年］，失神［4 名（0.7%），3.2/100 人年］及び敗血症［3 名（0.6%），2.4/100 人年］であった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 名（0.4%，1.6/100 人年）に認められ，肝損傷が 1 名，並びに悪心及び嘔吐が 1 名（両事象は同一被験者で発現）であった．大部分の重篤な有害事象は，治験薬との因果関係が否定された．

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.16-10 に，投与中止に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.17-45 に示した．

投与中止に至った有害事象は 5 名（0.9%，4.0/100 人年）に認められた．投与中止に至った有害事象は，悪心及び嘔吐が各 3 名，不安及び上腹部痛が各 1 名に認められ，重篤と判断されたものはなく，程度が高度又は生命を脅かすと判断されたものもなかった．治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は，悪心が 2 名，嘔吐，不安及び上腹部痛が各 1 名であった．

表 2.7.6.16-10　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）
解析対象集団：FAS

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

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

表 2.7.6.16-10　投与中止に至った有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き）
解析対象集団：FAS

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

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

b） 留意すべき有害事象

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

データカットオフ時点で，無形成骨，トルサード ド ポアント／QT 延長及び心室性頻脈性不整脈に分類された有害事象は認められなかった．留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度を表 2.7.6.16-11 に示した．

「心不全」に分類された有害事象は，2 名（0.4%，1.6/100 人年）に認められ，うっ血性心不全及び肺水腫が各 1 名であった．いずれも重篤と判断され，程度は高度であり，治験薬との因果関係は否定された．

「痙攣」に分類された有害事象は，4 名（0.7%，3.2/100 人年）に認められ，痙攣及びてんかんが各 2 名であった．いずれも重篤と判断されず，程度は軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係は否定された．

「過敏症」に分類された有害事象は，1 名（0.2%，0.8/100 人年）に薬物過敏症が認められた．薬物過敏症は，重篤と判断されず，程度は中等度であり，治験薬との因果関係は否定された．

「低カルシウム血症」に分類された有害事象は 48 名（8.9%，41.4/100 人年）に認められた．無症候性の血清 cCa 濃度低下として，MedDRA PT の血中カルシウム減少が 46 名（8.6%，39.5/100 人年）に，補正カルシウム減少が 1 名（0.2%，0.8/100 人年）に認められた．また，症候性の血清 cCa 濃度低下として，MedDRA PT の低カルシウム血症が 1 名（0.2%，0.8/100 人年）に認められた．「低カルシウム血症」に分類された有害事象は，いずれも重篤と判断されず，程度は軽度又は中等度であった．血中カルシウム減少 1 名を除き，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．

「低リン酸血症」に分類された有害事象は 2 名（0.4%，1.6/100 人年）に認められ，低リン酸血症（無症候性）が 2 名であった．いずれも重篤と判断されず，程度は中等度であった．いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．

「infusion reaction」に分類された有害事象は 24 名（4.5%，19.7/100 人年）に認められた．「infusion reaction」に分類された有害事象の検索方法は，他の事象と比較して特定されておらず，検索の際に事象の発現と治験薬投与との時間的関連性は考慮されていなかった．主な

「infusion reaction」に分類された有害事象は，高血圧［12 名（2.2%），9.7/100 人年］，低血圧［5 名（0.9%），4.0/100 人年］，失神［4 名（0.7%），3.2/100 人年］及び発熱［2 名（0.4%），1.6/100 人年］であり，いずれも血液透析下の CKD 患者でよく認められる事象であった．重篤な「infusion reaction」に分類された有害事象は 7 名（失神 4 名，高血圧，発熱及び全身性炎症反応症候群が各 1 名）に認められた．程度は，5 名（失神 4 名及び高血圧 1 名）で高度と判断された．「infusion reaction」に分類された有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は否定された．また，Amgen 社が事前に定義した「infusion reaction」に分類された有害事象として集計された事象は，結果としていずれも infusion reaction ではないと判断された．

表 2.7.6.16-11　留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度（20130213 試験）
解析対象集団：FAS

EOI	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
心不全	1/55.3 (1.8)	0.5	1/52.1 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.7 (1.6)	0.4
うっ血性心不全	1/55.3 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2
肺水腫	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.1 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.9 (0.8)	0.2
痙攣	1/55.5 (1.8)	0.5	1/52.2 (1.9)	0.5	2/17.0 (11.8)	1.4	4/124.7 (3.2)	0.7
痙攣	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	1/17.2 (5.8)	0.7	2/124.9 (1.6)	0.4
てんかん	1/55.5 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	1/17.1 (5.8)	0.7	2/124.9 (1.6)	0.4
過敏症	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.0 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2
薬物過敏症	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.0 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n = 有害事象発現例数．
e = 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r = 曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**% = 有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-4 改変］

表 2.7.6.16-11 留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き 1）
解析対象集団：FAS

EOI		有害事象							
		親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
		シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT		n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
	N	206		193		139		538	
低カルシウム血症		24/50.0 (48.0)	11.7	20/49.0 (40.8)	10.4	4/17.0 (23.5)	2.9	48/116.0 (41.4)	8.9
補正カルシウム減少		1/55.2 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2
血中カルシウム減少		22/50.3 (43.7)	10.7	20/49.0 (40.8)	10.4	4/17.0 (23.5)	2.9	46/116.3 (39.5)	8.6
低カルシウム血症		1/55.4 (1.8)	0.5	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2
低リン酸血症		0/55.5 (0.0)	0.0	2/51.8 (3.9)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.6 (1.6)	0.4
低リン酸血症		0/55.5 (0.0)	0.0	2/51.8 (3.9)	1.0	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.6 (1.6)	0.4
Infusion reaction		13/53.5 (24.3)	6.3	8/51.3 (15.6)	4.1	3/17.2 (17.5)	2.2	24/122.0 (19.7)	4.5
薬物過敏症		0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.0 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/124.8 (0.8)	0.2

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

表 2.7.6.16-11 留意すべき有害事象（心不全，痙攣，過敏症，低カルシウム血症，低リン酸血症及び infusion reaction）の PT 別発現頻度（20130213 試験）（続き 2）
解析対象集団：FAS

EOI	有害事象							
	親試験（20120360試験）				親試験（20120334試験及び 20120231試験）			
	シナカルセト		ONO-5163		ONO-5163		合計	
PT	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**	n/e(r)*	(%)**
N	206		193		139		538	
高血圧	7/54.3 (12.9)	3.4	3/51.7 (5.8)	1.6	2/17.3 (11.6)	1.4	12/123.2 (9.7)	2.2
低血圧	3/55.4 (5.4)	1.5	1/52.3 (1.9)	0.5	1/17.2 (5.8)	0.7	5/124.9 (4.0)	0.9
発熱	2/54.8 (3.6)	1.0	0/52.3 (0.0)	0.0	0/17.3 (0.0)	0.0	2/124.4 (1.6)	0.4
失神	1/55.4 (1.8)	0.5	3/52.0 (5.8)	1.6	0/17.3 (0.0)	0.0	4/124.7 (3.2)	0.7
全身性炎症反応症候群	0/55.5 (0.0)	0.0	1/52.2 (1.9)	0.5	0/17.3 (0.0)	0.0	1/125.0 (0.8)	0.2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.1Jを用いて読み替えた．
n＝有害事象発現例数．
e＝ 曝露期間の合計を年換算した値．有害事象発現者においては治験薬投与開始日から有害事象の初発日までの期間，非発現者においては治験薬投与開始日から治験薬最終投与日+30日又は死亡日の早い方までの期間を各被験者の曝露期間とした．
n/e = n/e (yrs); r＝曝露期間で調整した人年法（100人年）による有害事象発現率 = 100 n/ e.
**% = 有害事象発現率 = 100*n/N.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-4 改変］

（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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した 2 名の詳細を以下に叙述した．

被験者識別コード：22921001001（重篤な有害事象名：肝損傷）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴／合併症	被験者には肝損傷及び肝機能検査値上昇の既往歴はなく，素因となる他の危険因子もなかった． 飲酒歴及びアルコール乱用歴はなかった．
前治療及び併用薬	前治療として，セベラマー，メトプロロール酒石酸塩，ヒドロクロロチアジド／metoprolol succinate，セフロキシムナトリウム，エノキサパリンナトリウムが投与されていた． 併用薬は，ダルベポエチン アルファ，カルシウム，アスコルビン酸，ピラセタム，acetylsalicylic acid，オメプラゾール，硫酸鉄，ペントキシフィリン，アトルバスタチンカルシウム，コレカルシフェロール，パリカルシトール，パントテン酸カルシウム／シアノコバラミン／ニコチン酸アミド／ピリドキシン塩酸塩／リボフラビン／チアミン塩酸塩，セベラマー塩酸塩であった．
重篤な有害事象名	肝損傷
発現日	20[redacted]*年 1 月 6 日
転帰	回復（20[redacted]*年 1 月 27 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 12 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 9 月 2 日，B 型肝炎表面抗体（HBsAg）は，B 型肝炎に対し保護作用があるが，検査の結果，陰性であった． 20[redacted]年 12 月 2 日，臨床検査：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）0.27，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）0.43，アルカリホスファターゼ（ALP）1.10．HBsAg：陰性． 20[redacted]年 12 月 18 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた．被験者は親試験で治験薬 10 mg の投与を受けており，本治験でも同様に治験薬 10 mg の投与を 20[redacted]*年 1 月 6 日まで受けた． 20[redacted]*年 1 月 6 日，事象発現前直近の治験薬投与．被験者は肝損傷を発現した．肝機能検査では異常値が認められたが無症候性であった．同日から 20[redacted]*年 1 月 22 日までの臨床検査値は ALT 2.25～6.27，AST 1.63～4.75，ALP 1.75～2.48（単位及び正常範囲は不明）であった． 20[redacted]*年 1 月 8 日，治験実施計画書に従い治験薬を 7.5 mg に減量した．その後，肝機能検査値が更に上昇したため，治験薬を休薬とした． 20[redacted]*年 1 月 9 日，腹部超音波検査：正常．肝機能異常に対して薬剤は投与されなかった．被験者は自然回復した． 日付不明，急性ウイルス肝炎の血清学検査，抗核抗体，抗平滑筋抗体，C-反応性蛋白（CRP）等の炎症マーカーの検査結果は陰性であり，新たな感染は認められなかった． 20[redacted]*年 1 月 19 日，C 型肝炎抗体及び A 型肝炎 IgM：陰性．サイトメガロウイルスのポリメラーゼ連鎖反応：陰性（DNA 検出なし）． 2015 年 1 月 27 日，肝損傷は消失した．20[redacted]*年 1 月 8 日から同日までの臨床検査結果：総ビリルビン 10.0～15.0 μmol/L，抱合型ビリルビン 5.0～8.0 μmol/L．治験薬は休薬されていたが，投与が再開される可能性があった． 20[redacted]*年 2 月 3 日，肝機能検査：正常，臨床検査：総ビリルビン 15.0 μmol/L，国際標準比 1.0，トロンボプラスチン 1.0，活性化部分トロンボプラスチン比 1.3，ALT 0.34 μkat/L，AST 0.26 μkat/L，ALP 1.49 μkat/L，γ－グルタミルトランスフェラーゼ 1.18 μkat/L． 20[redacted]*年 2 月 13 日，治験薬の投与は再開されていなかった．

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

	被験者に著しい体重増加や減少はなかった．併用薬の直近の用量変更及び新規の生薬補充もなかった．E 型肝炎の検査は行われなかった．
治験薬との関連性	否定できない

被験者識別コード：36066083002（重篤な有害事象名：悪心及び嘔吐）

人種	黒人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴／合併症	末期腎疾患，骨髄炎，コントロール不良の 2 型糖尿病，膿尿，貧血
併用薬	酢酸カルシウム，コレカルシフェロール，ドキセピン，フルコナゾール，ガバペンチン，インスリン グラルギン，インスリン リスプロ，ラベタロール，ラタノプロスト，レボフロキサシン，ロラタジン，総合ビタミン剤，ナイスタチン／トリアムシノロンアセトニド，オメプラゾール，rhamnus cathartica／rhamnus purshiana／センナ類，トラマドール，オキシコドン，シンバスタチン，ロラゼパム，マクロゴール，センナ，ラクツロース，ビサコジル．
重篤な有害事象名	悪心及び嘔吐
発現日	20[redacted]年 12 月 24 日（1 回目） 20[redacted]*年 1 月 8 日（2 回目）
転帰	回復（20[redacted]年 12 月 25 日）（1 回目） 回復（20[redacted]*年 1 月 10 日）（2 回目）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 11 月 4 日，被験者は治験薬の初回投与を受けた． 20[redacted]年 12 月 22 日，1 回目の事象発現前直近の治験薬投与． 20[redacted]年 12 月 24 日，被験者は 1 週間にわたる悪心及び嘔吐を訴え，入院した．入院時，被験者に著明な便秘が認められ，これが悪心及び嘔吐を引き起こしたと考えられた．著しく濁った尿も伴っていたが，尿が膀胱に数日間滞留していたためか，急性膀胱炎によるものかは不明であった．排尿時の疼痛は認められなかった．胸部 X 線：軽度の心拡大が認められたが，肺水腫は認められなかった．胸部 CT：肺結節は認められず，中等度の大動脈弓アテローム性硬化症が認められた．腎，尿管，膀胱（KUB）腹部単純 X 線：特異的な腸管ガス像，イレウス又は閉塞は認められなかったが，左右の骨盤内の石灰化が認められた．同日から 20[redacted]年 12 月 25 日までの臨床検査値：ナトリウム 126～131 mmol/L，クロール 92～96 mmol/L，白血球 11.30 HPF（正常範囲不明）．Gastrointestinal（GI）cocktail 及び透析により症状は改善し，液体及び食物を経口摂取することができた．治療薬には docusate sodium を用いた． 20[redacted]年 12 月 25 日，便秘，悪心及び嘔吐は消失し，被験者は退院した．治験薬投与は継続された． 20[redacted]*年 1 月 8 日，2 回目の事象発現前直近の治験薬投与．悪心及び嘔吐が再び発現し，同日，被験者は入院した．胸・腹部 X 線［胸部，腹部（立位／臥位）］：肺はクリアで心臓の大きさは正常値上限，結腸の便総量は中程度．閉塞性の腸管ガス像は認められなかった．同日の KUB CT 検査：軽度の膀胱壁肥厚があったが変化なし．それ以外に急性所見は認められなかった．同日の食道造影 X 線：少量の逆流を伴う小さな裂孔ヘルニア，正常な食道運動が認められたが，痙攣を示唆する”coliterating”な食道の収縮は認められなかった．症状の持続及び画像所見から，食道の基礎疾患又はヘルニアによる症状悪化が懸念された．事象発現後，治療薬としてオメプラゾール及びプロクロルペラジンマレイン酸塩を用いた．臨床検査：アラニン 23 U/L，アスパラギン酸 43 U/L，総ビリルビン 0.9 mg/dL，直接ビリルビン 0.3 mg/dL，間接ビリルビン 0.6 mg/dL，アルブミン 4.0 g/dL，アルカリホスファターゼ 86 U/L，リパーゼ 28 U/L，乳酸塩 1.6 mmol/L，白血球（WBC）5.2/L（正常範囲不明）． 20[redacted]*年 1 月 9 日，白血球 5.0/L であった． 20[redacted]*年 1 月 10 日，悪心及び嘔吐は消失し，被験者は退院した．

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

	事象に明確な病因がなかったため，治験担当医師は悪心及び嘔吐と治験薬との関連は否定できないとした．また，被験者は重度の悪心を発現したが，親試験で発現した悪心が悪化したものとした． 被験者は20[redacted]*年2月4日に消化器科を受診予定であった．悪性疾患又は消化性潰瘍疾患を除外するため，更に内視鏡検査評価を受けるよう推奨された．他の原因としては，既往の糖尿病に関連する胃不全麻痺，胃食道逆流及び増悪因子としての便秘が検討された．評価前，被験者には膵炎，胆石症及び他の肝胆道系病因はなかった．オメプラゾールの投与継続が推奨され，トラマドール塩酸塩の投与は中止されたが，これにより症状が消失したかは不明であった．内視鏡検査は未実施であった． 治験薬の投与は継続されたが，患者は投与を1回受けなかった．
治験薬との関連性	否定できない

3)　臨床検査値

血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度低値のカテゴリー別発現頻度を表 2.7.6.16-12 に示した．また，データカットオフ時点までの血清 cCa 濃度の実測値，初回測定値からの変化量及び変化率の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.16-6，図 2.7.6.16-7 及び図 2.7.6.16-8 に示した．

血清 cCa 濃度の初回測定値の平均値（標準偏差）は 9.07（0.78）mg/dL（対象者数：508 名）であり，投与 6 カ月目の初回測定値からの変化量の平均値（標準誤差）は-0.35（0.14）mg/dL（54 名）であった．ONO-5163 初回投与後（analysis day 1）から投与後 6 カ月まで（481 名）に，血清 cCa 濃度が 8.3 mg/dL 未満又は血清イオン化 Ca 濃度が 1.038 mmol/L 未満となった被験者は 191 名（39.7%）であった．血清 cCa 濃度が 7.5 mg/dL 未満又は血清イオン化 Ca 濃度が 0.938 mmol/L 未満となった被験者は 12 名（2.5%）であった．

臨床検査値の変動の程度（NCI-CTCAE ver 4 を用いて評価）について，初回測定後に Grade 3 の血清 P 濃度低下が 1 名に認められたが，血中 P 濃度低下に関連する有害事象は認められなかった．その他の臨床検査項目で，程度が Grade 3 以上となった被験者は認められなかった．血清 Ca 濃度，血清 P 濃度及び血清 iPTH 濃度以外の血液検査及び生化学検査の各検査項目に臨床上問題となる異常値は認められなかった．

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

表 2.7.6.16-12　血清 cCa 濃度又は血清イオン化 Ca 濃度低値のカテゴリー別発現頻度（20130213 試験）

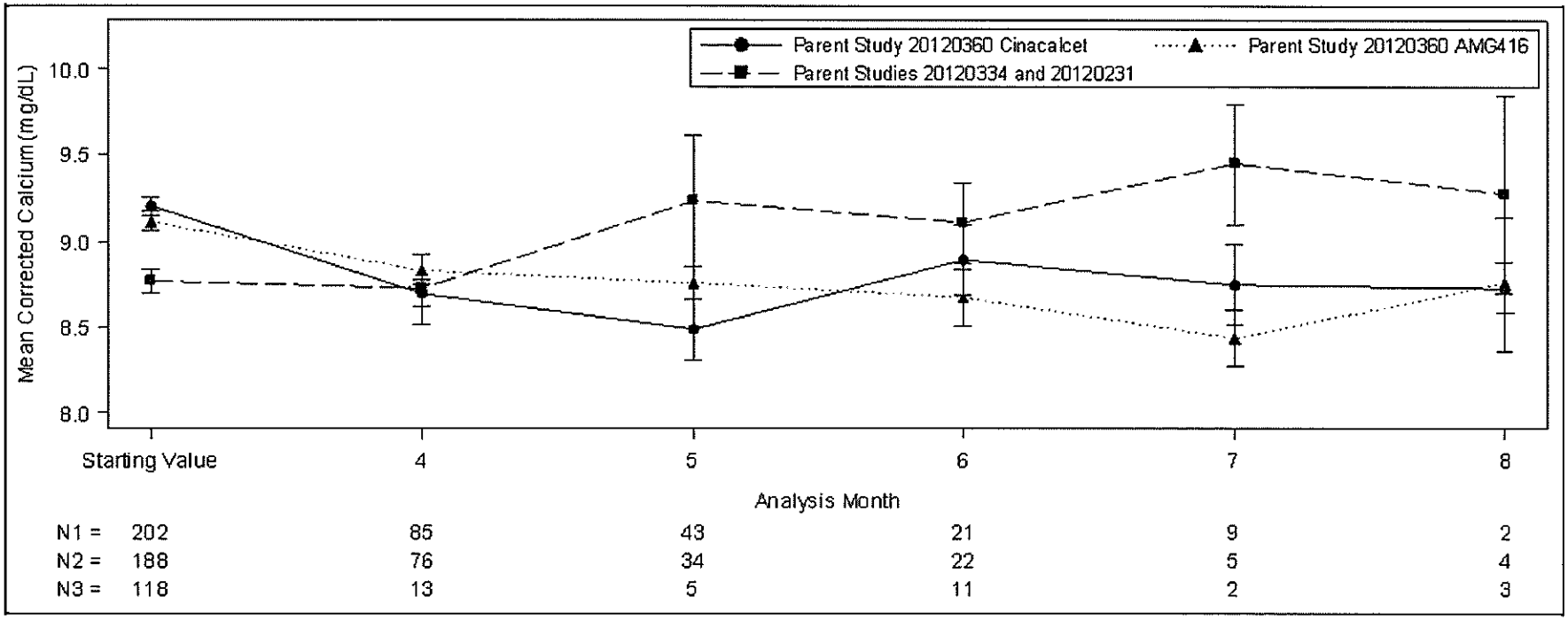
解析対象集団：FAS

	Parent Study 20120360		Parent Studies 20120334 and 20120231	
	Cinacalcet (N=206)	AMG 416 (N=193)	AMG 416 (N=139)	Total (N=538)
Number of subjects with corrected calcium or ionized calcium data after Analysis Day 1 until month 6 – N1	195	185	101	481
Corrected calcium < 7.0 mg/dL (or ionized calcium < 0.875 mmol/L) - n (%)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
95% CI (%)	(0.1, 3.7)	(0.0, 2.0)	(0.0, 3.6)	(0.1, 1.5)
Corrected calcium < 7.5 mg/dL (or ionized calcium < 0.938 mmol/L) - n (%)	8 (4.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	12 (2.5)
95% CI (%)	(1.8, 7.9)	(0.6, 5.4)	(0.0, 3.6)	(1.3, 4.3)
Corrected calcium < 8.0 mg/dL (or ionized calcium < 1.000 mmol/L) - n (%)	46 (23.6)	42 (22.7)	16 (15.8)	104 (21.6)
95% CI (%)	(17.8, 30.2)	(16.9, 29.4)	(9.3, 24.4)	(18.0, 25.6)
Corrected calcium < 8.3 mg/dL (or ionized calcium < 1.038 mmol/L) - n (%)	83 (42.6)	72 (38.9)	36 (35.6)	191 (39.7)
95% CI (%)	(35.5, 49.8)	(31.9, 46.3)	(26.4, 45.8)	(35.3, 44.2)

Full analysis set: subjects who received at least 1 dose of AMG 416.
The lowest corrected calcium or ionized calcium value of each subject was used. One subject could fall into multiple low calcium categories.
Percentages are based on N1. 95% CI is Clopper-Pearson (exact) confidence interval.
Source: Table 14-7.1
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Table 12-5］

図 2.7.6.16-6　血清 cCa 濃度の実測値の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）

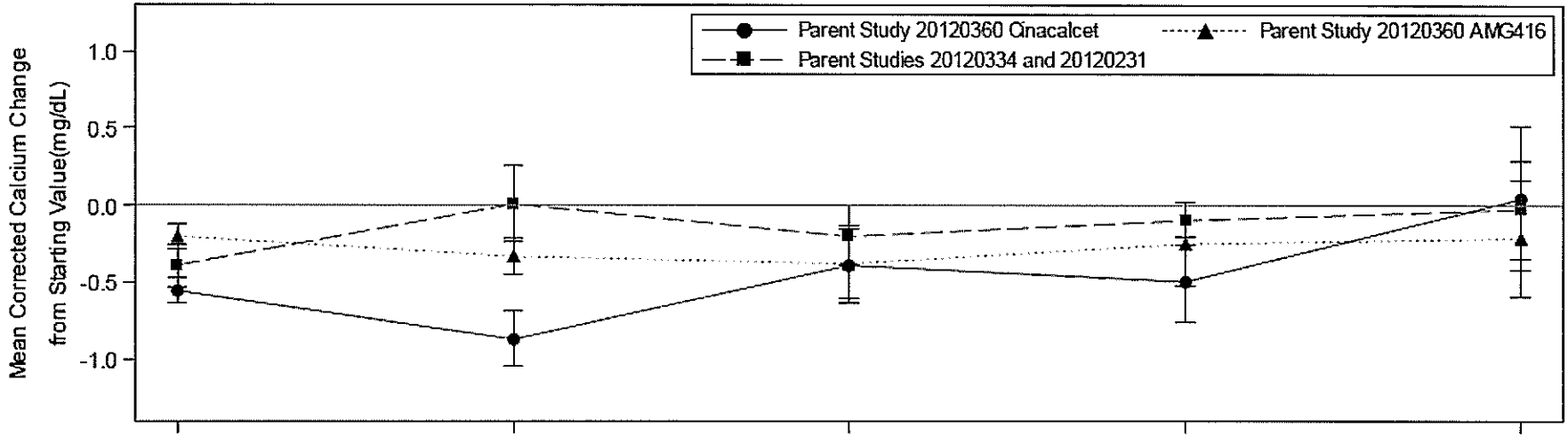
解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



N1 = number of subjects from cinacalcet group in parent study 20120360
N2 = number of subjects from AMG 416 group in parent study 20120360
N3 = number of subjects from AMG 416 group in parent studies 20120334 and 20120231
Vertical lines represent the SE
Program: [redacted]
Output: [redacted] *Source Data: adam:adlb*
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 12-1］

図 2.7.6.16-7　血清 cCa 濃度の初回測定値からの変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



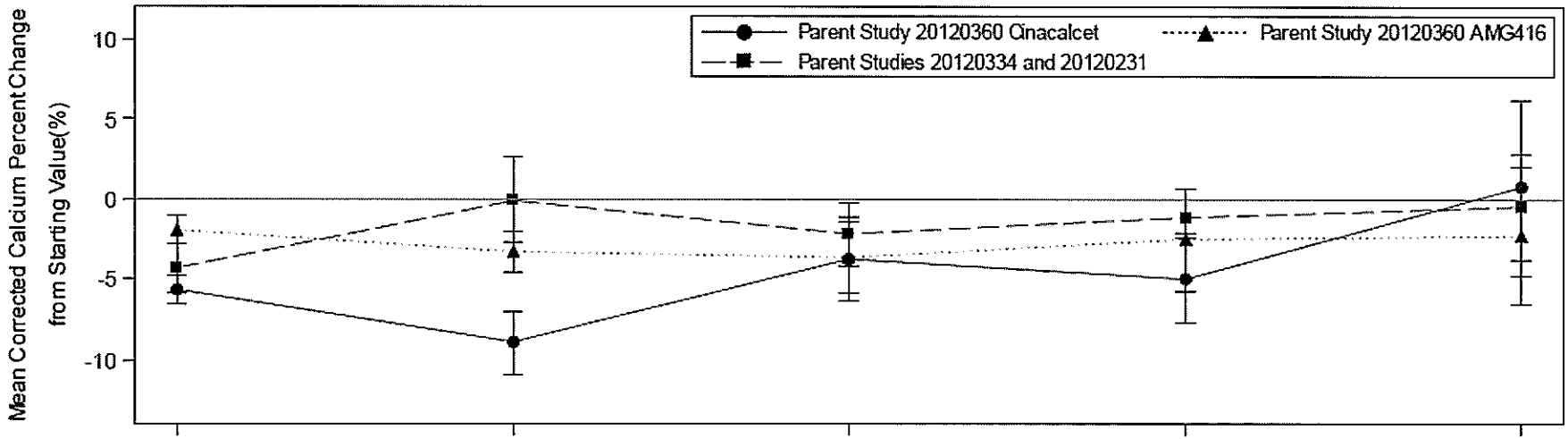
N1 =	85	43	21	9	2
N2 =	76	34	22	5	4
N3 =	13	5	11	2	3

N1: number of subjects from cinacalcet group in parent study 20120360
N2: number of subjects from AMG 416 group in parent study 20120360
N3: number of subjects from AMG 416 group in parent studies 20120334 and 20120231
Vertical lines represent the Standard Errors.

Program: [redacted]
Output: [redacted] Source Data: adam.adlb
AMG 416 = ONO-5163
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 14-7.2］

図 2.7.6.16-8　血清 cCa 濃度の初回測定値からの変化率の経時推移（平均値±標準誤差）（20130213 試験）

解析対象集団：FAS（On-Treatment 法による）



N1 =	85	43	21	9	2
N2 =	76	34	22	5	4
N3 =	13	5	11	2	3

N1: number of subjects from cinacalcet group in parent study 20120360
N2: number of subjects from AMG 416 group in parent study 20120360
N3: number of subjects from AMG 416 group in parent studies 20120334 and 20120231
Vertical lines represent the Standard Errors.

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

AMG 416 = ONO-5163

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（20130213 試験）Figure 14-7.3］

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

収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数及び体重に，初回測定値と比較して大きな変動はみられなかった．

2.7.6.16.6　結論

以下の結論は，予め規定していたデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いた中間解析結果に基づく．

- 血液透析下の CKD 患者における SHPT に対して ONO-5163 を投与したとき，良好な忍容性が確認された．有害事象により ONO-5163 の投与中止となった被験者は 1%未満であり，重篤又は高度と判断され，かつ投与中止に至った有害事象は認められなかった．
- 最も発現率が高かった有害事象は血中カルシウム減少であり，ONO-5163 のプロファイルと矛盾しなかった．
- 本中間解析時に投与 6 カ月目の血清 iPTH 濃度が得られた被験者数は 60 名と少なかったものの，63.3%の被験者で，投与 6 カ月目の血清 iPTH 濃度が KDIGO 診療ガイドラインの基準範囲内であるアッセイ法の ULN の 2 倍以上 9 倍以下であった．

2.7.6.17　　付録

表 2.7.6.17-1　重篤な有害事象の一覧表（20130147 試験）

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Standard Toxicity Grade (CTCAE Grade)	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416 10mg IV + Carbon-14	20130147-14766001002	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-03-05T06:00	27	3	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN, MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-11T07:00	RECOVERED/RESOLVED

*1:MedDRA Version 17.0J
AMG 416 = ONO-5163

表 2.7.6.17-2　重篤な有害事象の一覧表（20130139 試験）

Study Period	Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event(hh:mm)	Severity/ Intensity	Serious	Serious Criteria	AE Treatment Action	Causality	End Date/Time	Outcome
1	Placebo→ KAI-4169 10 mg IV	KAI_4169_002-0054	CONGESTIVE HEART FAILURE [うっ血性心不全]	20[redacted]/11/18/18:00	123:55	SEVERE	YES	SAE-Hospitalization	Hospitalized,Discontinued from study,Medications to treat AE,Non-med treatment to treat AE,ULTRAFILTRATION	NO	20[redacted]/11/22/14:30	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE

*1:MedDRA Version 12.0J
KAI-4169 = ONO-5163

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 2.7.6.17-3　投与中止に至った有害事象の一覧表（20130139 試験）

Study Period	Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event(hh:mm)	Severity/ Intensity	Serious	Serious Criteria	AE Treatment Action	Causality	End Date/Time	Outcome
1	Placebo→ KAI-4169 10 mg IV	KAI_4169 _002-0054	CONGESTIVE HEART FAILURE [うっ血性心不全]	20[redacted]/11/18 /18:00	123:55	SEVERE	YES	SAE-Hospitalization	Hospitalized,Discontinued from study,Medications to treat AE,Non-med treatment to treat AE,ULTRAFILTRATION	NO	20[redacted]/11/22 /14:30	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE

*1:MedDRA Version 12.0J
KAI-4169 = ONO-5163

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 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象													
	コホート 1				コホート 2				コホート 3					
SOC	プラセボ		ONO-5163 5 mg		プラセボ		ONO-5163 10 mg		プラセボ		ONO-5163 5 mg		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
全体	1	(25)	4	(67)	10	(48)	6	(29)	3	(23)	5	(38)	29	(37)
血液およびリンパ系障害	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
貧血	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
心臓障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	1	(8)	1	(8)	3	(4)
狭心症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(1)
心拡大	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
動悸	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	1	(1)
眼障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	1	(1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 11-4 及び Table 14.3.1.4 改変］

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 1）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象											
	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
	プラセボ		ONO-5163 5 mg		プラセボ		ONO-5163 10 mg		プラセボ		ONO-5163 5 mg	
SOC PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13	
眼痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)
胃腸障害	0	(0)	0	(0)	1	(5)	2	(10)	0	(0)	2	(15)
腹痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)
胃腸出血	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)
マロリー・ワイス症候群	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)
悪心	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(15)
膵炎	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)
嘔吐	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(8)

	合計	
	n	(%)
N	78	
眼痛	1	(1)
胃腸障害	5	(6)
腹痛	1	(1)
胃腸出血	1	(1)
マロリー・ワイス症候群	1	(1)
悪心	2	(3)
膵炎	1	(1)
嘔吐	2	(3)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 2）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象											
	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
			ONO-5163				ONO-5163				ONO-5163	
SOC	プラセボ		5 mg		プラセボ		10 mg		プラセボ		5 mg	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13	
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0)	0	(0)	2	(10)	0	(0)	1	(8)	0	(0)
胸痛	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
非心臓性胸痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)
感染症および寄生虫症	1	(25)	2	(33)	2	(10)	1	(5)	1	(8)	1	(8)
動静脈グラフト部位感染	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)
気管支炎	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
カテーテル留置部位感染	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

	合計	
	n	(%)
N	78	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(4)
胸痛	1	(1)
熱感	1	(1)
非心臓性胸痛	1	(1)
感染症および寄生虫症	8	(10)
動静脈グラフト部位感染	1	(1)
気管支炎	1	(1)
カテーテル留置部位感染	1	(1)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 3）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象													
	コホート 1				コホート 2				コホート 3					
	プラセボ		ONO-5163 5 mg		プラセボ		ONO-5163 10 mg		プラセボ		ONO-5163 5 mg		合計	
SOC PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
胃腸炎	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
上気道感染	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
ウイルス性上気道感染	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
創傷感染	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(1)
傷害、中毒および処置合併症	1	(25)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(15)	4	(5)
偶発的過量投与	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(1)
転倒	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 4）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象											
	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
		ONO-5163				ONO-5163				ONO-5163		
SOC	プラセボ	5 mg			プラセボ	10 mg			プラセボ	5 mg	合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
関節捻挫	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
血管グラフト血栓症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(1)
臨床検査	0	(0)	1	(17)	1	(5)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	3	(4)
血中カルシウム減少	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
血中リン増加	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
ヘマトクリット減少	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
ヘモグロビン減少	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
心拍数減少	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 5）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象													
	コホート 1				コホート 2				コホート 3					
			ONO-5163				ONO-5163				ONO-5163			
SOC	プラセボ		5 mg		プラセボ		10 mg		プラセボ		5 mg		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
血小板数減少	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
代謝および栄養障害	0	(0)	0	(0)	4	(19)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	5	(6)
水分過負荷	0	(0)	0	(0)	1	(5)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	2	(3)
高カルシウム血症	0	(0)	0	(0)	3	(14)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(4)
高カリウム血症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	1	(5)	2	(10)	1	(8)	0	(0)	4	(5)
筋骨格痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
四肢痛	0	(0)	0	(0)	1	(5)	1	(5)	1	(8)	0	(0)	3	(4)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 6）
解析対象集団：MITT解析対象集団

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

	合計	
	n	(%)
N	78	
神経系障害	3	(4)
頭痛	2	(3)
錯感覚	1	(1)
精神障害	2	(3)
不安	2	(3)
落ち着きのなさ	1	(1)
腎および尿路障害	1	(1)
尿臭異常	1	(1)

	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
			ONO-5163				ONO-5163				ONO-5163	
SOC	プラセボ		5 mg		プラセボ		10 mg		プラセボ		5 mg	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13	
神経系障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	2	(15)
頭痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	1	(8)
錯感覚	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)
精神障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(8)
不安	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	1	(8)
落ち着きのなさ	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)
腎および尿路障害	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
尿臭異常	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

	合計	
	n	(%)
N	78	
神経系障害	3	(4)
頭痛	2	(3)
錯感覚	1	(1)
精神障害	2	(3)
不安	2	(3)
落ち着きのなさ	1	(1)
腎および尿路障害	1	(1)
尿臭異常	1	(1)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 7）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	有害事象											
	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
		ONO-5163				ONO-5163				ONO-5163		
SOC	プラセボ	5 mg			プラセボ	10 mg			プラセボ	5 mg	合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
喘息	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
そう痒症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
血管障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	1	(8)	0	(0)	2	(3)
高血圧	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	1	(1)
低血圧	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	1	(8)	0	(0)	2	(3)

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

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 8）
解析対象集団：MITT解析対象集団

SOC / PT	治験薬との因果関係が否定できない有害事象											
	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
	プラセボ		ONO-5163 5 mg		プラセボ		ONO-5163 10 mg		プラセボ		ONO-5163 5 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13	
全体	1	(25)	1	(17)	4	(19)	1	(5)	1	(8)	0	(0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
熱感	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
臨床検査	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血中カルシウム減少	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
代謝および栄養障害	0	(0)	0	(0)	3	(14)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
高カルシウム血症	0	(0)	0	(0)	3	(14)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)

SOC / PT	合計	
	n	(%)
N	78	
全体	8	(10)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1)
熱感	1	(1)
臨床検査	1	(1)
血中カルシウム減少	1	(1)
代謝および栄養障害	3	(4)
高カルシウム血症	3	(4)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「AE Causality:yes」，「AE Causality:no」の2段階で評価され，「AE Causality:yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.6.17-4　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120330 試験）（続き 9）
解析対象集団：MITT解析対象集団

	治験薬との因果関係が否定できない有害事象													
	コホート 1				コホート 2				コホート 3					
SOC	プラセボ		ONO-5163 5 mg		プラセボ		ONO-5163 10 mg		プラセボ		ONO-5163 5 mg		合計	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		21		21		13		13		78	
四肢痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	1	(1)
神経系障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
頭痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
腎および尿路障害	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
尿臭異常	1	(25)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
血管障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	1	(1)
高血圧	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(8)	0	(0)	1	(1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver13.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「AE Causality:yes」，「AE Causality:no」の2段階で評価され，「AE Causality:yes」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．
有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後に発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（20120330 試験）Table 11-4 及び Table 14.3.1.4 改変］

表 2.7.6.17-5　重篤な有害事象の一覧表（20120330 試験）

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event(days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome
KAI-4169	KAI-4169-003-0500-1115	MALLORY-WEISS TEAR. [マロリー・ワイス症候群]	20[redacted]/06/14	26	SEVERE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Study drug withheld,Medications to treat AE,ESOPHAGOGASTRODUDENOSCOPY WITH BIOPSY AND INJECTIO	ESOPHAGOGASTRODUDENOSCOPY WITH BIOPSY AND INJECTIO	NO	20[redacted]/06/15	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0502-1107	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]/06/26	39	MODERATE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Medications to treat AE	-	NO	20[redacted]/06/28	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0503-1007	ACUTE ASTHMA EXACERBATION [喘息]	20[redacted]/04/19	27	MODERATE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Medications to treat AE	-	NO	20[redacted]/05/02	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0505-1122	GALLSTONE PANCREATITIS [膵炎]	20[redacted]/05/19	1	MODERATE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Study drug withheld,Medications to treat AE,Non-med treatment to treat AE	THE SUBJECT UNDERWENT ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLAN	NO	20[redacted]/05/23	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0505-1122	ACTIVE GI BEED [胃腸出血]	20[redacted]/05/30	12	MILD	YES	Hospitalization	Hospitalized,Study drug withheld,Medications to treat AE,Non-med treatment to treat AE,ENDOSCOPY WAS PERFORMED	2 UNITS PACKED RED BLOOD CELLS TRANSFUSION, ENDOSCOPY WAS PERFORMED	NO	20[redacted]/06/01	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0505-1206	ACCIDENTAL NARCOTIC OVERDOSE [偶発的過量投与]	20[redacted]/07/11	11	SEVERE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Study drug withheld	-	NO	20[redacted]/07/15	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0511-1227	THROMBOSED A-V GRAFT [血管グラフト血栓症]	20[redacted]/07/11	19	MODERATE	YES	Hospitalization	Hospitalized,THROMBECTOMY OF A-V GRAFT	THROMBECTOMY OF A-V GRAFT	NO	20[redacted]/07/15	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
KAI-4169	KAI-4169-003-0512-1224	ANGINA [狭心症]	20[redacted]/07/06	14	MODERATE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Non-med treatment to treat AE	OXYGEN USED	NO	20[redacted]/07/08	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
Placebo	KAI-4169-003-0500-1112	METHICILLIN SUSCEPTIBLE STAPHYLCOCCUS BACTEREMIA [ブドウ球菌性菌血症]	20[redacted]/07/02	45	SEVERE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Medications to treat AE	-	NO	20[redacted]/07/05	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event(days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome
Placebo	KAI-4169-003-0502-1213	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]/06/12	-17	MILD	YES	Hospitalization	Hospitalized,Medications to treat AE,Non-med treatment to treat AE	OXYGEN	NO	20[redacted]/06/15	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
Placebo	KAI-4169-003-0502-1217	INFECTED RIGHT UPPER EXTREMITY ARTERIOVENOUS GRAFT [動静脈グラフト部位感染]	20[redacted]/07/21	22	MODERATE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Medications to treat AE,REMOVAL OF INFECTED RIGHT AV GRAFT	REMOVAL OF INFECTED RIGHT AV GRAFT	NO	20[redacted]/07/22	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE
Placebo	KAI-4169-003-0511-1142	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]/06/28	6	SEVERE	YES	Hospitalization	Hospitalized,Non-med treatment to treat AE,HEMODIALYSIS	O2,HEMODIALYSIS	NO	20[redacted]/06/30	RESOLVED WITHOUT SEQUELAE

*1:MedDRA Version 13.1J
KAI-4169 = ONO-5163

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 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
全体		200 (78.7)	230 (91.6)
血液およびリンパ系障害		16 (6.3)	11 (4.4)
貧血		8 (3.1)	10 (4.0)
凝血異常		0 (0.0)	1 (0.4)
白血球増加症		2 (0.8)	1 (0.4)
骨髄機能不全		1 (0.4)	0 (0.0)
出血性貧血		1 (0.4)	0 (0.0)
白血球減少症		2 (0.8)	0 (0.0)
リンパ節症		1 (0.4)	0 (0.0)
腎性貧血		2 (0.8)	0 (0.0)
血小板減少症		1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害		31 (12.2)	38 (15.1)
狭心症		2 (0.8)	11 (4.4)
心房細動		5 (2.0)	7 (2.8)
うっ血性心不全		2 (0.8)	5 (2.0)
上室性頻脈		1 (0.4)	5 (2.0)
徐脈		4 (1.6)	3 (1.2)
冠動脈疾患		2 (0.8)	3 (1.2)
大動脈弁狭窄		0 (0.0)	2 (0.8)
心不全		1 (0.4)	2 (0.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-6.4 改変］

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
心拡大	1 (0.4)	2 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.4)	2 (0.8)
頻脈	2 (0.8)	2 (0.8)
不安定狭心症	1 (0.4)	1 (0.4)
心房粗動	1 (0.4)	1 (0.4)
第一度房室ブロック	2 (0.8)	1 (0.4)
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)
心原性ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋虚血	1 (0.4)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	1 (0.4)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
徐脈性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.4)	0 (0.0)
僧帽弁逸脱	1 (0.4)	0 (0.0)
僧帽弁硬化症	1 (0.4)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0 (0.0)
心室細動	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
心室性頻脈性不整脈		1 (0.4)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害		2 (0.8)	1 (0.4)
胃腸奇形		0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸管動静脈奇形		1 (0.4)	0 (0.0)
鎌状赤血球貧血クリーゼ		1 (0.4)	0 (0.0)
耳および迷路障害		3 (1.2)	6 (2.4)
回転性めまい		2 (0.8)	3 (1.2)
耳痛		0 (0.0)	1 (0.4)
聴力低下		0 (0.0)	1 (0.4)
乗物酔い		0 (0.0)	1 (0.4)
突発難聴		0 (0.0)	1 (0.4)
耳鳴		0 (0.0)	1 (0.4)
耳部腫脹		1 (0.4)	0 (0.0)
内分泌障害		2 (0.8)	0 (0.0)
副腎機能不全		1 (0.4)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全		1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害		8 (3.1)	9 (3.6)
白内障		1 (0.4)	4 (1.6)
眼乾燥		1 (0.4)	1 (0.4)
眼運動障害		0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
眼痛		1 (0.4)	1 (0.4)
高眼圧症		0 (0.0)	1 (0.4)
視神経症		0 (0.0)	1 (0.4)
結膜出血		1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎		1 (0.4)	0 (0.0)
眼の異物感		1 (0.4)	0 (0.0)
開放隅角緑内障		1 (0.4)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫		1 (0.4)	0 (0.0)
網膜出血		1 (0.4)	0 (0.0)
ブドウ膜炎		1 (0.4)	0 (0.0)
視力低下		1 (0.4)	0 (0.0)
視力障害		1 (0.4)	0 (0.0)
硝子体出血		1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害		67 (26.4)	82 (32.7)
悪心		13 (5.1)	31 (12.4)
嘔吐		18 (7.1)	26 (10.4)
下痢		18 (7.1)	18 (7.2)
消化不良		5 (2.0)	10 (4.0)
腹痛		7 (2.8)	8 (3.2)
上腹部痛		8 (3.1)	8 (3.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
便秘	9 (3.5)	7 (2.8)
腹部不快感	1 (0.4)	4 (1.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	4 (1.6)
歯痛	3 (1.2)	3 (1.2)
びらん性胃炎	0 (0.0)	2 (0.8)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	2 (0.8)
肛門の炎症	0 (0.0)	1 (0.4)
腹水	0 (0.0)	1 (0.4)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.4)
糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)
十二指腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)
十二指腸胃逆流	0 (0.0)	1 (0.4)
放屁	0 (0.0)	1 (0.4)
胃潰瘍	1 (0.4)	1 (0.4)
出血性胃炎	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)
痔核	1 (0.4)	1 (0.4)
胃酸過多	1 (0.4)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
胃排出不全		0 (0.0)	1 (0.4)
大腸ポリープ		2 (0.8)	1 (0.4)
食道潰瘍出血		0 (0.0)	1 (0.4)
食道炎		0 (0.0)	1 (0.4)
口腔内不快感		0 (0.0)	1 (0.4)
膵炎		1 (0.4)	1 (0.4)
口の錯感覚		2 (0.8)	1 (0.4)
直腸出血		2 (0.8)	1 (0.4)
上部消化管出血		1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性大腸炎		1 (0.4)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍		1 (0.4)	0 (0.0)
心窩部不快感		1 (0.4)	0 (0.0)
便失禁		1 (0.4)	0 (0.0)
胃炎		4 (1.6)	0 (0.0)
胃腸出血		2 (0.8)	0 (0.0)
胃腸毛細血管拡張症		1 (0.4)	0 (0.0)
吐血		1 (0.4)	0 (0.0)
血便排泄		2 (0.8)	0 (0.0)
痔出血		1 (0.4)	0 (0.0)
小腸閉塞		1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
埋伏歯	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (20.5)	58 (23.1)
発熱	11 (4.3)	12 (4.8)
無力症	6 (2.4)	8 (3.2)
非心臓性胸痛	5 (2.0)	8 (3.2)
疲労	4 (1.6)	7 (2.8)
倦怠感	3 (1.2)	6 (2.4)
医療機器合併症	2 (0.8)	6 (2.4)
疼痛	1 (0.4)	6 (2.4)
胸痛	1 (0.4)	3 (1.2)
悪寒	4 (1.6)	3 (1.2)
医療機器関連の血栓症	2 (0.8)	3 (1.2)
カテーテル留置部位疼痛	4 (1.6)	2 (0.8)
顔面浮腫	1 (0.4)	2 (0.8)
浮腫	0 (0.0)	2 (0.8)
末梢性浮腫	2 (0.8)	2 (0.8)
カテーテル留置部位変色	0 (0.0)	1 (0.4)
死亡	0 (0.0)	1 (0.4)
医療機器の問題	1 (0.4)	1 (0.4)
歩行障害	2 (0.8)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた.

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
炎症	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	4 (1.6)	1 (0.4)
穿刺部位出血	0 (0.0)	1 (0.4)
血管穿刺部位反応	0 (0.0)	1 (0.4)
適用部位蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)
脳死	1 (0.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位分泌物	1 (0.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	2 (0.8)	0 (0.0)
カテーテル留置部位小水疱	1 (0.4)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)
治癒不良	1 (0.4)	0 (0.0)
局所腫脹	2 (0.8)	0 (0.0)
骨盤腔内腫瘤	1 (0.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	5 (2.0)	4 (1.6)
胆嚢炎	1 (0.4)	2 (0.8)
急性肝不全	0 (0.0)	1 (0.4)
胆管結石	1 (0.4)	1 (0.4)
胆管炎	0 (0.0)	1 (0.4)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
肝脾腫大	0 (0.0)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (0.4)
胆石症	1 (0.4)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (0.4)	0 (0.0)
虚血性肝炎	1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.4)	5 (2.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	3 (1.2)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)
ヨウ素アレルギー	0 (0.0)	1 (0.4)
腎移植拒絶反応	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	61 (24.0)	81 (32.3)
尿路感染	4 (1.6)	12 (4.8)
鼻咽頭炎	13 (5.1)	11 (4.4)
上気道感染	10 (3.9)	8 (3.2)
気管支炎	4 (1.6)	7 (2.8)
肺炎	5 (2.0)	6 (2.4)
副鼻腔炎	1 (0.4)	6 (2.4)
蜂巣炎	3 (1.2)	3 (1.2)
結膜炎	1 (0.4)	3 (1.2)
骨髄炎	1 (0.4)	3 (1.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	2 (0.8)
胃腸炎	0 (0.0)	2 (0.8)
帯状疱疹	1 (0.4)	2 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.4)	2 (0.8)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	2 (0.8)
鼻炎	0 (0.0)	2 (0.8)
敗血症	5 (2.0)	2 (0.8)
ウイルス感染	0 (0.0)	2 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	2 (0.8)
創傷感染	0 (0.0)	2 (0.8)
四肢膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.4)
カンピロバクター感染	0 (0.0)	1 (0.4)
カテーテル留置部位感染	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.4)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (0.4)
感染性下痢	0 (0.0)	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)	1 (0.4)
耳感染	0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
大腸菌性菌血症		0 (0.0)	1 (0.4)
真菌感染		0 (0.0)	1 (0.4)
せつ		0 (0.0)	1 (0.4)
壊疽		1 (0.4)	1 (0.4)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ		0 (0.0)	1 (0.4)
感染		0 (0.0)	1 (0.4)
大葉性肺炎		0 (0.0)	1 (0.4)
下気道感染		0 (0.0)	1 (0.4)
肺感染		0 (0.0)	1 (0.4)
乳腺炎		0 (0.0)	1 (0.4)
乳様突起炎		0 (0.0)	1 (0.4)
鼻膿瘍		0 (0.0)	1 (0.4)
口腔真菌感染		1 (0.4)	1 (0.4)
歯周炎		0 (0.0)	1 (0.4)
気道感染		2 (0.8)	1 (0.4)
敗血症性塞栓		0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症性ショック		1 (0.4)	1 (0.4)
皮下組織膿瘍		0 (0.0)	1 (0.4)
白癬感染		0 (0.0)	1 (0.4)
足部白癬		0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 11）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
結核	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.4)
腹壁膿瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	0 (0.0)
動静脈グラフト部位感染	1 (0.4)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.4)	0 (0.0)
気管支肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.4)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.4)	0 (0.0)
糖尿病性足感染	1 (0.4)	0 (0.0)
細菌性心内膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)
泌尿生殖器感染	1 (0.4)	0 (0.0)
限局性感染	3 (1.2)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)
急性骨髄炎	1 (0.4)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.4)	0 (0.0)
細菌性気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 12）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
ブドウ球菌感染		1 (0.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症		1 (0.4)	0 (0.0)
亜急性心内膜炎		1 (0.4)	0 (0.0)
歯感染		2 (0.8)	0 (0.0)
細菌性創感染		1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		65 (25.6)	53 (21.1)
動静脈瘻部位合併症		14 (5.5)	13 (5.2)
処置による低血圧		12 (4.7)	7 (2.8)
移植血管合併症		0 (0.0)	6 (2.4)
動静脈瘻血栓症		6 (2.4)	4 (1.6)
血管グラフト血栓症		5 (2.0)	4 (1.6)
動静脈瘻部位血腫		1 (0.4)	3 (1.2)
転倒		5 (2.0)	3 (1.2)
処置による高血圧		0 (0.0)	3 (1.2)
創傷		2 (0.8)	3 (1.2)
挫傷		4 (1.6)	2 (0.8)
移植部位出血		1 (0.4)	2 (0.8)
頭部損傷		0 (0.0)	2 (0.8)
処置による疼痛		2 (0.8)	2 (0.8)
動脈再狭窄		1 (0.4)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 13）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
動静脈瘻瘤		0 (0.0)	1 (0.4)
動静脈瘻部位出血		3 (1.2)	1 (0.4)
動静脈グラフト瘤		0 (0.0)	1 (0.4)
節足動物咬傷		0 (0.0)	1 (0.4)
第１度熱傷		0 (0.0)	1 (0.4)
透析関連合併症		0 (0.0)	1 (0.4)
上顆炎		0 (0.0)	1 (0.4)
擦過傷		3 (1.2)	1 (0.4)
大腿骨骨折		2 (0.8)	1 (0.4)
移植片合併症		0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折		0 (0.0)	1 (0.4)
切開部位痛		0 (0.0)	1 (0.4)
裂傷		3 (1.2)	1 (0.4)
下肢骨折		0 (0.0)	1 (0.4)
眼窩周囲血腫		1 (0.4)	1 (0.4)
処置後挫傷		0 (0.0)	1 (0.4)
ワクチン接種後症候群		0 (0.0)	1 (0.4)
術後呼吸窮迫		0 (0.0)	1 (0.4)
術後創合併症		0 (0.0)	1 (0.4)
処置による嘔吐		0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 14）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
肋骨骨折	2 (0.8)	1 (0.4)
交通事故	0 (0.0)	1 (0.4)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	1 (0.4)
シャント血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎骨折	0 (0.0)	1 (0.4)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.4)
移植血管閉塞	0 (0.0)	1 (0.4)
足関節部骨折	2 (0.8)	0 (0.0)
鎖骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)
脳振盪	1 (0.4)	0 (0.0)
透析間の過剰な体重増加	1 (0.4)	0 (0.0)
眼挫傷	1 (0.4)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.4)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢損傷	2 (0.8)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.4)	0 (0.0)
骨盤骨折	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢動脈再狭窄	1 (0.4)	0 (0.0)
腎周囲血腫	1 (0.4)	0 (0.0)
処置後出血	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 15）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
シャント狭窄		1 (0.4)	0 (0.0)
熱傷		1 (0.4)	0 (0.0)
血管偽動脈瘤		1 (0.4)	0 (0.0)
創部分泌		1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査		37 (14.6)	156 (62.2)
血中カルシウム減少		21 (8.3)	153 (61.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (0.4)	4 (1.6)
体温上昇		0 (0.0)	2 (0.8)
細菌検査陽性		0 (0.0)	1 (0.4)
血中アルブミン減少		0 (0.0)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加		0 (0.0)	1 (0.4)
血中重炭酸塩減少		0 (0.0)	1 (0.4)
血中カルシウム増加		0 (0.0)	1 (0.4)
血液培養陽性		0 (0.0)	1 (0.4)
血中マグネシウム減少		0 (0.0)	1 (0.4)
拡張期血圧上昇		0 (0.0)	1 (0.4)
Ｃ－反応性蛋白増加		0 (0.0)	1 (0.4)
駆出率減少		1 (0.4)	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長		2 (0.8)	1 (0.4)
トロポニン増加		0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 16）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
体重増加	1 (0.4)	1 (0.4)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
抗凝固薬濃度治療量以上	1 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
血中副甲状腺ホルモン減少	1 (0.4)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (0.4)	0 (0.0)
血中リン増加	2 (0.8)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0 (0.0)
収縮期血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)
体温低下	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸音異常	1 (0.4)	0 (0.0)
凝固時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)
ヘマトクリット異常	1 (0.4)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)
心拍数不整	1 (0.4)	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	38 (15.0)	62 (24.7)
低カルシウム血症	1 (0.4)	18 (7.2)
高カリウム血症	6 (2.4)	10 (4.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 17）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
水分過負荷		7 (2.8)	9 (3.6)
食欲減退		4 (1.6)	8 (3.2)
高リン酸塩血症		5 (2.0)	6 (2.4)
低血糖症		6 (2.4)	6 (2.4)
高カルシウム血症		1 (0.4)	5 (2.0)
高血糖		3 (1.2)	3 (1.2)
代謝性アシドーシス		0 (0.0)	3 (1.2)
コントロール不良の糖尿病		0 (0.0)	2 (0.8)
高尿酸血症		0 (0.0)	2 (0.8)
低リン酸血症		1 (0.4)	2 (0.8)
異常体重減少		0 (0.0)	1 (0.4)
高クロール血性アシドーシス		0 (0.0)	1 (0.4)
葉酸欠乏		1 (0.4)	1 (0.4)
痛風		0 (0.0)	1 (0.4)
高コレステロール血症		0 (0.0)	1 (0.4)
高ホモシステイン血症		0 (0.0)	1 (0.4)
高脂血症		0 (0.0)	1 (0.4)
血液量増加症		0 (0.0)	1 (0.4)
低ナトリウム血症		0 (0.0)	1 (0.4)
食欲亢進		0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 18）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
鉄欠乏		1 (0.4)	1 (0.4)
ビタミンD欠乏		1 (0.4)	1 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス		1 (0.4)	0 (0.0)
体液貯留		1 (0.4)	0 (0.0)
低アルブミン血症		2 (0.8)	0 (0.0)
低カリウム血症		2 (0.8)	0 (0.0)
低マグネシウム血症		1 (0.4)	0 (0.0)
ビタミン欠乏症		1 (0.4)	0 (0.0)
ビタミンB群欠乏		1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		57 (22.4)	71 (28.3)
筋痙縮		18 (7.1)	30 (12.0)
四肢痛		11 (4.3)	17 (6.8)
関節痛		10 (3.9)	10 (4.0)
背部痛		8 (3.1)	8 (3.2)
筋骨格痛		3 (1.2)	6 (2.4)
変形性関節症		2 (0.8)	5 (2.0)
筋力低下		2 (0.8)	4 (1.6)
筋肉痛		1 (0.4)	4 (1.6)
側腹部痛		0 (0.0)	3 (1.2)
椎間板変性症		1 (0.4)	2 (0.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 19）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
頚部痛	5 (2.0)	2 (0.8)
骨痛	2 (0.8)	1 (0.4)
滑液包炎	2 (0.8)	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (0.4)
骨減少症	0 (0.0)	1 (0.4)
骨粗鬆症	1 (0.4)	1 (0.4)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.4)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (0.4)
顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.4)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	1 (0.4)
椎間孔狭窄	0 (0.0)	1 (0.4)
足関節変形	1 (0.4)	0 (0.0)
関節炎	3 (1.2)	0 (0.0)
尾骨痛	1 (0.4)	0 (0.0)
出血性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.4)	0 (0.0)
靱帯障害	1 (0.4)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0 (0.0)
骨端症	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 20）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
脊椎痛	1 (0.4)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	4 (1.6)
遠隔転移を伴う胆道癌	0 (0.0)	1 (0.4)
肺新生物	0 (0.0)	1 (0.4)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.4)
卵巣癌	0 (0.0)	1 (0.4)
基底細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)
良性骨巨細胞腫	1 (0.4)	0 (0.0)
乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	42 (16.5)	43 (17.1)
頭痛	20 (7.9)	18 (7.2)
錯感覚	3 (1.2)	13 (5.2)
浮動性めまい	7 (2.8)	8 (3.2)
味覚異常	2 (0.8)	3 (1.2)
感覚鈍麻	3 (1.2)	3 (1.2)
手根管症候群	0 (0.0)	2 (0.8)
失神	0 (0.0)	2 (0.8)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣	2 (0.8)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 21）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
ジストニア	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	2 (0.8)	1 (0.4)
振戦	0 (0.0)	1 (0.4)
血管性脳症	0 (0.0)	1 (0.4)
意識変容状態	2 (0.8)	0 (0.0)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)
出血性脳梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)
肝性脳症	1 (0.4)	0 (0.0)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.4)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.4)	0 (0.0)
幻痛	1 (0.4)	0 (0.0)
多発ニューロパチー	2 (0.8)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	3 (1.2)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0 (0.0)
三叉神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)
椎骨脳底動脈不全	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	15 (5.9)	20 (8.0)
不安	4 (1.6)	9 (3.6)
うつ病	1 (0.4)	4 (1.6)
不眠症	6 (2.4)	4 (1.6)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 22）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
不安障害	0 (0.0)	1 (0.4)
錯乱状態	3 (1.2)	1 (0.4)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.4)
躁病	0 (0.0)	1 (0.4)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.4)
神経過敏	0 (0.0)	1 (0.4)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.4)
激越	1 (0.4)	0 (0.0)
睡眠障害	2 (0.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.4)	8 (3.2)
血尿	0 (0.0)	3 (1.2)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.4)
腎仙痛	0 (0.0)	1 (0.4)
腎嚢胞出血	0 (0.0)	1 (0.4)
尿閉	1 (0.4)	1 (0.4)
尿異常	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	4 (1.6)	5 (2.0)
前立腺嚢胞	0 (0.0)	1 (0.4)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.4)
陰嚢紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 23）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
腟出血	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)
乳房痛	1 (0.4)	0 (0.0)
月経過多	1 (0.4)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	2 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (14.2)	43 (17.1)
咳嗽	7 (2.8)	12 (4.8)
呼吸困難	8 (3.1)	11 (4.4)
口腔咽頭痛	4 (1.6)	8 (3.2)
鼻出血	1 (0.4)	4 (1.6)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.8)	3 (1.2)
鼻閉	0 (0.0)	3 (1.2)
急性肺水腫	1 (0.4)	2 (0.8)
喘息	0 (0.0)	2 (0.8)
鼻漏	2 (0.8)	2 (0.8)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	1 (0.4)
無気肺	0 (0.0)	1 (0.4)
気管支拡張症	0 (0.0)	1 (0.4)
湿性咳嗽	2 (0.8)	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.4)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 24）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
気道うっ血		1 (0.4)	1 (0.4)
低音性連続性ラ音		0 (0.0)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血		2 (0.8)	1 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群		1 (0.4)	1 (0.4)
喘鳴		2 (0.8)	1 (0.4)
慢性気管支炎		1 (0.4)	0 (0.0)
労作性呼吸困難		2 (0.8)	0 (0.0)
胸水		3 (1.2)	0 (0.0)
肺腫瘤		1 (0.4)	0 (0.0)
ラ音		1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸不全		1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎		1 (0.4)	0 (0.0)
頻呼吸		1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		21 (8.3)	22 (8.8)
そう痒症		5 (2.0)	6 (2.4)
皮膚潰瘍		2 (0.8)	3 (1.2)
皮膚乾燥		2 (0.8)	2 (0.8)
紅斑		0 (0.0)	2 (0.8)
多汗症		0 (0.0)	2 (0.8)
そう痒性皮疹		1 (0.4)	2 (0.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 25）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
脱毛症	1 (0.4)	1 (0.4)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (0.4)
水疱	1 (0.4)	1 (0.4)
冷汗	0 (0.0)	1 (0.4)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)
糖尿病性足病変	2 (0.8)	1 (0.4)
過角化	0 (0.0)	1 (0.4)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)
痂皮	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.4)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)
湿疹	2 (0.8)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.4)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚病変	2 (0.8)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 26）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
外科および内科処置		0 (0.0)	1 (0.4)
女性不妊手術		0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害		40 (15.7)	39 (15.5)
低血圧		10 (3.9)	16 (6.4)
高血圧		17 (6.7)	12 (4.8)
静脈狭窄		0 (0.0)	4 (1.6)
血腫		3 (1.2)	2 (0.8)
大動脈狭窄		0 (0.0)	1 (0.4)
動脈硬化症		0 (0.0)	1 (0.4)
拡張期高血圧		0 (0.0)	1 (0.4)
四肢壊死		0 (0.0)	1 (0.4)
多発血管炎を伴う肉芽腫症		0 (0.0)	1 (0.4)
ほてり		0 (0.0)	1 (0.4)
高血圧クリーゼ		1 (0.4)	1 (0.4)
高血圧緊急症		0 (0.0)	1 (0.4)
起立性低血圧		0 (0.0)	1 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患		3 (1.2)	1 (0.4)
末梢冷感		0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性虚血		0 (0.0)	1 (0.4)
末梢血管障害		1 (0.4)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-6　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 27）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
出血性ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
血管炎	0 (0.0)	1 (0.4)
断薬性高血圧	0 (0.0)	1 (0.4)
進行性高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧変動	1 (0.4)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)
糖尿病性血管障害	1 (0.4)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	1 (0.4)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.4)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)
血管破裂	1 (0.4)	0 (0.0)
血管狭窄	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-6.4 改変］

表 2.7.6.17-7　死亡した被験者の一覧表（20120229 試験）

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	THROMBOSIS GORETEX [血管グラフト血栓症]	20[redacted]-07-05	26	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-08	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERPOTASSEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-07-06	27	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-09	-
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	LOW SERUM CALCIUM [血中カルシウム減少]	20[redacted]-07-15	36	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	RELATED	20[redacted]-09-02	-
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	CRAMPS IN LEGS [筋痙縮]	20[redacted]-08-05	57	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-08-05	-
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	DIARRHEA [下痢]	20[redacted]-08-26	78	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-08-26	-
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	BLOOD CALCIUM DECREASED [血中カルシウム減少]	20[redacted]-09-16	99	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-10-14	-
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPOTENSION DURING DIALYSIS [処置による低血圧]	20[redacted]-09-28T16:00	111	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-09-28T16:30	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERTENSION ARTERIAL [高血圧]	20[redacted]-10-11	124	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-11	-
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	BLEEDING AT GRAFT SITE [移植部位出血]	20[redacted]-10-23	136	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-11-27	FATAL
AMG 416	20120229-22958001002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	RESPIRATORY DISTRESS DUE TO POST-SURGICAL INESTABILITY [術後呼吸窮迫]	20[redacted]-10-23	136	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-29	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22965007001	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	TRANSIENT NON-SPECIFIC GASTROINTESTINAL UPSET [腹部不快感]	20[redacted]-08-24T15:25	3	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-08-25	-
AMG 416	20120229-22965007001	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	DEATH - CAUSE UNKNOWN [死亡]	20[redacted]-09-01	11	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-09-02	FATAL
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	LOW SERUM CALCUM [血中カルシウム減少]	20[redacted]-06-04	22	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	RELATED	20[redacted]-06-18T22:15	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	OPEN INFECTED WOUND LEFT FOOT [創傷感染]	20[redacted]-06-11T08:00	29	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-29T22:15	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	DUODENOGASTRIC REFLUX [十二指腸胃逆流]	20[redacted]-06-24	42	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-06-28	-
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-07-11	59	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-15	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	ATRIAL FLUTTER WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE [心房粗動]	20[redacted]-07-11	59	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-15	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	CONSTIPATION [便秘]	20[redacted]-07-12	60	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-12	-
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERPHOSHATEMIA [高リン酸塩血症]	20[redacted]-07-12	60	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-12	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	ANXIETY [不安]	20[redacted]-07-13	61	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-14	-
AMG 416	20120229-22966017001	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	END STAGE RENAL DISEASE (ESRD) [慢性腎不全]	20[redacted]-07-29T21:29	77	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-07-29T22:15	FATAL
AMG 416	20120229-22966027002	6[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	BLOOD CALCIUM DECREASED [血中カルシウム減少]	20[redacted]-08-30	87	MILD	NO	-	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN	RELATED	20[redacted]-09-04	-
AMG 416	20120229-22966027002	6[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	CAR ACCIDENT [交通事故]	20[redacted]-12-27	206	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-27	FATAL
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	BLOOD CALCIUM DECREASED [血中カルシウム減少]	20[redacted]-05-30T02:30	45	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	RELATED	20[redacted]-07-09	-
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	GERD [胃食道逆流性疾患]	20[redacted]-07-09	85	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	DYSPNEA [呼吸困難]	20[redacted]-10-12	180	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	CONSTIPATION [便秘]	20[redacted]-10-18	186	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	-
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	NAUSEA AND VOMITING [嘔吐]	20[redacted]-10-18	186	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	-
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	ORTHOSTATIC HYPOTENSION [起立性低血圧]	20[redacted]-10-18	186	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	-
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	SORE THROAT [口腔咽頭痛]	20[redacted]-10-18	186	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	-
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	AORTIC STENOSIS [大動脈狭窄]	20[redacted]-10-27	195	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPONATREMIA [低ナトリウム血症]	20[redacted]-10-27	195	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	-
AMG 416	20120229-22966027004	8[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	WORSENING OF CONGESTIVE HEART FAILURE [うっ血性心不全]	20[redacted]-11-06	205	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	FATAL
AMG 416	20120229-22966035001	4[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	MALFUNCTIONING FISTULA [動静脈瘻部位合併症]	20[redacted]-07-25T06:00	37	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-07-26T18:00	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035001	4[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	MYOCARDIAL INFARCTION [心筋梗塞]	20[redacted]-08-17	60	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-08-17	FATAL
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERKALEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-08-21	6	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-08-23	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	MYOCARDIAL INFARCTION [心筋梗塞]	20[redacted]-08-21	6	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	RELATED	20[redacted]-09-01	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	WEAKNESS GENERALIZED [無力症]	20[redacted]-09-20	36	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-20	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	DIZZINESS [浮動性めまい]	20[redacted]-10-30	76	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-30	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	WEAKNESS GENERALIZED [無力症]	20[redacted]-10-30	76	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-30	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	CARDIAC CHEST DISCOMFORT [心不快感]	20[redacted]-11-13T13:33	90	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-13T14:30	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	DYSPNEA [呼吸困難]	20[redacted]-12-09 *	116	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-09 *	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERVENTILATING [過換気]	20[redacted]-01-06 *	144	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-06 *	-
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	SHORTNESS OF BREATH [呼吸困難]	20[redacted]-01-06	144	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-01-06	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION [急性心筋梗塞]	20[redacted]-01-10 *	148	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-14T14:30 *	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966049003	7[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	SUDDEN CARDIAC DEATH [心突然死]	20[redacted]-01-14	152	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-14	FATAL
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	WORSENING PROLONGED BLEEDING POST-DIALYSIS AT NEEDLE STICK SITE [穿刺部位出血]	20[redacted]-08-19T09:07	1	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-08-19T11:08	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	LOW BLOOD CALCIUM [血中カルシウム減少]	20[redacted]-11-04 *	78	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	RELATED	20[redacted]-11-18 *	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	HYPERBILIRUBINEMIA [高ビリルビン血症]	20[redacted]-02-10 *	176	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	ACUTE LIVER FAILURE [急性肝不全]	20[redacted]-02-12 *	178	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	ASCITES [腹水]	20[redacted]-02-20	186	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time *	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time *	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	HEPATOSPLENOMEGALY [肝脾腫大]	20[redacted]-02-20 *	186	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	CHEST PAIN - CARDIAC [狭心症]	20[redacted]-02-22T08:00 *	188	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-08 *	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	CIRRHOSIS OF LIVER [肝硬変]	20[redacted]-02-23 *	189	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	BILIARY CANCER WITH METASTASIS TO LIVER [遠隔転移を伴う胆道癌]	20[redacted]-03-03 *	197	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	FATAL
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	GENERALIZED PAIN [疼痛]	20[redacted]-03-10 *	204	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	SHORTNESS OF BREATH [呼吸困難]	20[redacted]-03-10 *	204	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	WEAKNESS [無力症]	20[redacted]-03-10 *	204	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18 *	-
AMG 416	20120229-22966169001	6[redacted]	F	WHITE	HISPANIC OR LATINO	HYPOGLYCEMIA [低血糖症]	20[redacted]-03-18	212	SEVERE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-18	-
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	COUGH [咳嗽]	20[redacted]-11-01	52	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-27	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time *	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	NAUSEA [悪心]	20[redacted]-11-01	52	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-23	-
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	BRONCHITIS [気管支炎]	20[redacted]-11-15	66	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-18 *	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	HYPOGLYCEMIA [低血糖症]	20[redacted]-11-23	74	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-24	-
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	CATHETER INFECTION [医療機器関連感染]	20[redacted]-12-13 *	94	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-18 *	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	CHEST CONGESTION [気道うっ血]	20[redacted]-01-11 *	123	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-23 *	-
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	ANEURYSM OVER RIGHT ARM HAEMODIALYSIS ARTERIOVENOUS GRAFT [動静脈グラフト瘤]	20[redacted]-01-20 *	132	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-24 *	-
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	BIBASILAR ATELECTASIS [無気肺]	20[redacted]-01-20	132	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-24	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	NON FUNCTIONING QUINTON CATHETER REPLACED [医療機器合併症]	20[redacted]-01-20*	132	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-23*	RECOVERED/ RESOLVED
AMG 416	20120229-22966181003	4[redacted]	M	WHITE	HISPANIC OR LATINO	CARDIAC ARREST [心停止]	20[redacted]-01-24*	136	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-24*	FATAL
PLACEBO	20120229-22921009005	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	COUGH NONPRODUCTIVE [咳嗽]	20[redacted]-11-24	96	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-28	-
PLACEBO	20120229-22921009005	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	BACK PAIN [背部痛]	20[redacted]-12-18T09:24	120	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-18	-
PLACEBO	20120229-22921009005	6[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	ENDOCARDITIS BACTERIAL [細菌性心内膜炎]	20[redacted]-12-28	130	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-29	FATAL

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	AURICULO-VENTRICULAR BLOCK GRADE 3 [完全房室ブロック]	20[redacted]-07-03T13:00	-7	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	-	20[redacted]-08-26	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	KNEE PAIN [関節痛]	20[redacted]-07-22	13	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	LEFT TOE PAIN [四肢痛]	20[redacted]-08-23	45	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-08-23	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	SCRAPING LESIONS [擦過傷]	20[redacted]-09-09	62	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-18	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	VENTRICULAR HYPER-EXCITABILITY [心室性頻脈性不整脈]	20[redacted]-09-10	63	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	INSOMNIA [不眠症]	20[redacted]-10-28	111	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-11-10	124	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-11-11	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	SEPTICEMIA [敗血症]	20[redacted]-11-27	141	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	FATAL
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	HEPATIC CHOLESTASE [胆汁うっ滞]	20[redacted]-12-08	152	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-20	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	CONSTIPATION [便秘]	20[redacted]-12-09	153	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-10	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	DORSAL PAIN [背部痛]	20[redacted]-12-11	155	SEVERE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	MYCOSIS BUCCAL [口腔真菌感染]	20[redacted]-12-11	155	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	ANEMIA [貧血]	20[redacted]-12-12	156	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	BONE MEDULLARY APLASIA [骨髄機能不全]	20[redacted]-12-12	156	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	MORPHIN OVERDOSE [過量投与]	20[redacted]-12-12	156	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-12	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	INFECTION VESICO-PROSTATIC (VESICAL GLOBE) [泌尿生殖器感染]	20[redacted]-12-18	162	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-12-18	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	PROCTORRHAGIA [直腸出血]	20[redacted]-12-19	163	SEVERE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	-
PLACEBO	20120229-22925007002	8[redacted]	M	-	-	MALAISE INTRA DIALYSIS SESSION [倦怠感]	20[redacted]-12-20	164	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-20	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929003002	7[redacted]	F	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	VENTRICULAR FIBRILLATION [心室細動]	20[redacted]-06-22	18	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-06-22	FATAL
PLACEBO	20120229-22948005001	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	OVERHYDRATION [水分過負荷]	20[redacted]-06-24	27	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-10-09	-
PLACEBO	20120229-22948005001	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	FOLIC ACID DEFICINECY (LABORATORY RESULT) [葉酸欠乏]	20[redacted]-07-03T08:10	36	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	-
PLACEBO	20120229-22948005001	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	FATIGUE [疲労]	20[redacted]-10-02	127	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	-
PLACEBO	20120229-22948005001	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	FRACTURE RIGHT FEMUR [大腿骨骨折]	20[redacted]-10-02T04:00	127	MODERATE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22948005001	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PAIN OF RIGHT SHOULDER [筋骨格痛]	20[redacted]-10-18	143	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	-
PLACEBO	20120229-22948005001	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HEART FAILURE, CONGESTIVE [うっ血性心不全]	20[redacted]-12-14	200	SEVERE	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	FATAL
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERCALCEMIA [高カルシウム血症]	20[redacted]-07-03T13:39	1	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	HYPERPHOSPHATEMIA [高リン酸塩血症]	20[redacted]-08-07	36	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-04	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	VOMITING [嘔吐]	20[redacted]-09-16	76	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-16	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	LEUCOCYTOSIS [白血球増加症]	20[redacted]-09-21	81	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	CARDIOMEGALY [心拡大]	20[redacted]-09-23	83	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	CONFUSIONAL STATE [錯乱状態]	20[redacted]-09-23	83	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-09-23T10:00	83	LIFE THREATENING	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	FATAL
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	AGITATION [激越]	20[redacted]-09-25	85	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	SLEEP APNEA [睡眠時無呼吸症候群]	20[redacted]-09-28	88	MODERATE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22958009017	8[redacted]	M	WHITE	NOT HISPANIC OR LATINO	TACHYPNEA [頻呼吸]	20[redacted]-09-28	88	MILD	NO	-	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22966003018	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	DIABETIC FOOT INFECTION [糖尿病性足感染]	20[redacted]-12-06	108	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]*-02-14	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966003018	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	WORSNING DIABETIC FOOT ULCER [糖尿病性足病変]	20[redacted]-12-06	108	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]*-02-14	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966003018	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	SEPTIC SHOCK [敗血症性ショック]	20[redacted]*-02-14T18:22	178	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]*-02-14T18:22	FATAL
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	BLOOD CALCIUM DECREASED [血中カルシウム減少]	20[redacted]-08-05T18:42	43	SEVERE	NO	-	DOSE ALTERED OR WITHHELD	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-08-09T18:13	-
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION [クロストリジウム・ディフィシレ感染]	20[redacted]-09-11T18:09	80	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, CULTURE TAKEN, NON-IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-16	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	ACUTE RENAL TRANSPLANT REJECTION [腎移植拒絶反応]	20[redacted]-09-20T15:10	89	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-09-28T15:00	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-10-26	125	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	FATAL
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	HEART FAILURE, UNSPECIFIED [心不全]	20[redacted]-11-03T10:39	133	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	CARDIAC ARREST [心停止]	20[redacted]-11-06T17:01	136	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11	UNKNOWN

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-11-08T16:31	138	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	ANOXIC ENCEPHALOPATHY, ACUTE [低酸素性虚血性脳症]	20[redacted]-11-08T17:01	138	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	BRAIN DEATH [脳死]	20[redacted]-11-11	141	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	5[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	SHOCK LIVER [虚血性肝炎]	20[redacted]-11-11T11:48	141	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25 *	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	DIFFUSE JEJUNAL ANGIOECTASIA [胃腸毛細血管拡張症]	20[redacted]-09-07	3	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-03-19	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	GASTROINTESTINAL BLEED [胃腸出血]	20[redacted]-09-07	3	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, EMERGENCY ROOM VISIT, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-10-22	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	ARTERIOVENOUS MALFORMATION OF SMALL BOWEL [胃腸管動静脈奇形]	20[redacted]-09-10	6	SEVERE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-03-19*	-
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	AORTIC STENOSIS [大動脈狭窄]	20[redacted]-10-22	48	SEVERE	NO	-	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-19*	-
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	WORSENING VALVULAR HEART DISEASE NOS [心臓弁膜疾患]	20[redacted]-10-22	48	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-19*	FATAL
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	WORSENING HYPOTENSION [低血圧]	20[redacted]-10-29	55	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01	RECOVERED/ RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Age (years)	Sex	Race	Ethnicity	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	INFECTION IN FEMORAL PICC LINE [医療機器関連感染]	20[redacted]-10-29T06:50	55	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	ACUTE ENCEPHALOPATHY (MULTIFACTORIAL, TOXIC METABOLIC, INFECTION & NARCOTICS USE) [脳症]	20[redacted]-01-27 *	145	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-31 *	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	NOT HISPANIC OR LATINO	NARCOTIC ABUSE [薬物乱用]	20[redacted]-01-27 *	145	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-31 *	RECOVERED/ RESOLVED

*1:MedDRA Version 17.0J
AMG 416 = ONO-5163

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 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
全体	78 (30.7)	68 (27.1)
血液およびリンパ系障害	5 (2.0)	0 (0.0)
貧血	4 (1.6)	0 (0.0)
骨髄機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)
腎性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)
心臓障害	15 (5.9)	19 (7.6)
狭心症	1 (0.4)	6 (2.4)
心房細動	4 (1.6)	3 (1.2)
うっ血性心不全	1 (0.4)	3 (1.2)
大動脈弁狭窄	0 (0.0)	2 (0.8)
心不全	1 (0.4)	2 (0.8)
冠動脈疾患	2 (0.8)	2 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.4)	2 (0.8)
心房粗動	1 (0.4)	1 (0.4)
心停止	1 (0.4)	1 (0.4)
心原性ショック	0 (0.0)	1 (0.4)
冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋虚血	1 (0.4)	1 (0.4)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-6.5 改変］

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 1）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
不安定狭心症		1 (0.4)	0 (0.0)
第一度房室ブロック		1 (0.4)	0 (0.0)
徐脈性不整脈		1 (0.4)	0 (0.0)
心筋症		1 (0.4)	0 (0.0)
心室細動		1 (0.4)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.4)	0 (0.0)
鎌状赤血球貧血クリーゼ		1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害		1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎		1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害		11 (4.3)	7 (2.8)
腹部不快感		0 (0.0)	1 (0.4)
上腹部痛		1 (0.4)	1 (0.4)
便秘		0 (0.0)	1 (0.4)
胃潰瘍		0 (0.0)	1 (0.4)
胃排出不全		0 (0.0)	1 (0.4)
大腸ポリープ		0 (0.0)	1 (0.4)
食道潰瘍出血		0 (0.0)	1 (0.4)
膵炎		1 (0.4)	1 (0.4)
嘔吐		0 (0.0)	1 (0.4)
腹痛		2 (0.8)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 2）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸出血	2 (0.8)	0 (0.0)
胃腸毛細血管拡張症	1 (0.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.4)	0 (0.0)
小腸閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)
埋伏歯	1 (0.4)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.5)	7 (2.8)
非心臓性胸痛	2 (0.8)	3 (1.2)
医療機器合併症	0 (0.0)	2 (0.8)
死亡	0 (0.0)	1 (0.4)
医療機器の問題	0 (0.0)	1 (0.4)
脳死	1 (0.4)	0 (0.0)
悪寒	2 (0.8)	0 (0.0)
治癒不良	1 (0.4)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.8)	0 (0.0)
発熱	3 (1.2)	0 (0.0)
医療機器関連の血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 3）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
肝胆道系障害		4 (1.6)	3 (1.2)
急性肝不全		0 (0.0)	1 (0.4)
胆管結石		1 (0.4)	1 (0.4)
胆管炎		0 (0.0)	1 (0.4)
胆嚢炎		1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症		0 (0.0)	1 (0.4)
胆石症		1 (0.4)	0 (0.0)
虚血性肝炎		1 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害		1 (0.4)	0 (0.0)
腎移植拒絶反応		1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		19 (7.5)	20 (8.0)
肺炎		4 (1.6)	6 (2.4)
胃腸炎		0 (0.0)	2 (0.8)
骨髄炎		1 (0.4)	2 (0.8)
敗血症		3 (1.2)	2 (0.8)
細菌性関節炎		0 (0.0)	1 (0.4)
気管支炎		0 (0.0)	1 (0.4)
蜂巣炎		1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器関連感染		0 (0.0)	1 (0.4)
壊疽		1 (0.4)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 4）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象	
		プラセボ	ONO-5163
PT		n （%）	n （%）
	N	254	251
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ		0 (0.0)	1 (0.4)
大葉性肺炎		0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症性塞栓		0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症性ショック		1 (0.4)	1 (0.4)
上気道感染		0 (0.0)	1 (0.4)
尿路感染		2 (0.8)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染		0 (0.0)	1 (0.4)
創傷感染		0 (0.0)	1 (0.4)
腹壁膿瘍		1 (0.4)	0 (0.0)
四肢膿瘍		1 (0.4)	0 (0.0)
動静脈グラフト部位感染		1 (0.4)	0 (0.0)
菌血症		1 (0.4)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染		1 (0.4)	0 (0.0)
糖尿病性足感染		1 (0.4)	0 (0.0)
細菌性心内膜炎		1 (0.4)	0 (0.0)
急性骨髄炎		1 (0.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症		1 (0.4)	0 (0.0)
亜急性心内膜炎		1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		13 (5.1)	10 (4.0)
動静脈瘻部位合併症		0 (0.0)	2 (0.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
大腿骨骨折		2 (0.8)	1 (0.4)
移植部位出血		0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折		0 (0.0)	1 (0.4)
術後呼吸窮迫		0 (0.0)	1 (0.4)
交通事故		0 (0.0)	1 (0.4)
肩甲骨骨折		0 (0.0)	1 (0.4)
シャント血栓症		0 (0.0)	1 (0.4)
硬膜下血腫		0 (0.0)	1 (0.4)
移植血管合併症		0 (0.0)	1 (0.4)
血管グラフト血栓症		1 (0.4)	1 (0.4)
足関節部骨折		1 (0.4)	0 (0.0)
動静脈瘻血栓症		3 (1.2)	0 (0.0)
鎖骨骨折		1 (0.4)	0 (0.0)
脳振盪		1 (0.4)	0 (0.0)
足骨折		1 (0.4)	0 (0.0)
四肢損傷		1 (0.4)	0 (0.0)
骨盤骨折		1 (0.4)	0 (0.0)
末梢動脈再狭窄		1 (0.4)	0 (0.0)
腎周囲血腫		1 (0.4)	0 (0.0)
肋骨骨折		1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 6）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
創傷	1 (0.4)	0 (0.0)
創部分泌	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.4)	0 (0.0)
抗凝固薬濃度治療量以上	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	10 (3.9)	10 (4.0)
水分過負荷	5 (2.0)	4 (1.6)
高カリウム血症	1 (0.4)	4 (1.6)
高血糖	1 (0.4)	2 (0.8)
低血糖症	2 (0.8)	2 (0.8)
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	1 (0.4)
血液量増加症	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.4)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)
出血性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.4)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 7）
解析対象集団：SAF

SOC PT	有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
N	254	251
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	3 (1.2)
遠隔転移を伴う胆道癌	0 (0.0)	1 (0.4)
肺新生物	0 (0.0)	1 (0.4)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (0.4)
良性骨巨細胞腫	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	6 (2.4)	3 (1.2)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣	2 (0.8)	1 (0.4)
失神	0 (0.0)	1 (0.4)
出血性脳梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)
肝性脳症	1 (0.4)	0 (0.0)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.4)	3 (1.2)
不安	0 (0.0)	1 (0.4)
譫妄	0 (0.0)	1 (0.4)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.4)
錯乱状態	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.4)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 8）
解析対象集団：SAF

SOC	有害事象	
	プラセボ	ONO-5163
PT	n （%）	n （%）
N	254	251
生殖系および乳房障害	2 (0.8)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	2 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.0)	8 (3.2)
急性肺水腫	1 (0.4)	2 (0.8)
呼吸困難	1 (0.4)	2 (0.8)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	1 (0.4)
喘息	0 (0.0)	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	1 (0.4)
肺水腫	1 (0.4)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)
胸水	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	1 (0.4)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	1 (0.4)
糖尿病性足病変	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	11 (4.3)	9 (3.6)
低血圧	1 (0.4)	2 (0.8)
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.4)
多発血管炎を伴う肉芽腫症	0 (0.0)	1 (0.4)
高血圧緊急症	0 (0.0)	1 (0.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．

表 2.7.6.17-8　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（20120229 試験）（続き 9）
解析対象集団：SAF

SOC PT		有害事象 プラセボ n （%）	 ONO-5163 n （%）
	N	254	251
末梢動脈閉塞性疾患		2 (0.8)	1 (0.4)
末梢血管障害		1 (0.4)	1 (0.4)
ショック		0 (0.0)	1 (0.4)
出血性ショック		0 (0.0)	1 (0.4)
静脈狭窄		0 (0.0)	1 (0.4)
進行性高血圧		1 (0.4)	0 (0.0)
血圧変動		1 (0.4)	0 (0.0)
深部静脈血栓症		1 (0.4)	0 (0.0)
血腫		1 (0.4)	0 (0.0)
高血圧		2 (0.8)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄		1 (0.4)	0 (0.0)
血管破裂		1 (0.4)	0 (0.0)
血管狭窄		1 (0.4)	0 (0.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver17.0Jを用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（20120229 試験）Table 14-6.5 改変］

表 2.7.6.17-9　重篤な有害事象の一覧表（20120229 試験）

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22911001007	EPIGASTRIC/RIGHT UPPER QUADRANT PAIN [上腹部痛]	20[redacted]-01-30	99	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-02-03	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913001001	ACUTE LUNGEDEMA [急性肺水腫]	20[redacted]-10-02T13:11	141	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-10T17:44	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913001001	MYOCARDIAL ISCHEMIC EVENT [心筋虚血]	20[redacted]-10-02T18:00	141	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-09T10:42	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913001001	HEART FAILURE, CONGESTIVE [うっ血性心不全]	20[redacted]-10-03T15:37	142	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22913003006	RIGHT CORONAR ARTERY SUB-OCCLUSION [冠動脈閉塞]	20[redacted]-01-17	95	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-03-25	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22913003006	URINARY RETENTION [尿閉]	20[redacted]-03-20	157	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-04-17	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913005002	THROMBOTIC AV SHUNT [シャント血栓症]	20[redacted]-11-20	50	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-20	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913005003	OCCLUSION OF ARTERY POPLITEA [末梢動脈閉塞性疾患]	20[redacted]-03-25	175	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-03-26	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913005003	OCCLUSION OF ARTERY POPLITEA [末梢動脈閉塞性疾患]	20[redacted]-04-14	195	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-04-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913009004	ACUTE PULMONARY OEDEMA [急性肺水腫]	20[redacted]-04-21T23:00	5	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-04-23	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22913009004	HOSPITALISATION FOR EVALUATION OF REPEAT ACUTE PULMONARY OEDEMA [急性肺水腫]	20[redacted]-04-29T12:00	13	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-05-08	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22916001002	DELIRIUM DUE TO A GENERAL MEDICAL CONDITION [譫妄]	20[redacted]-01-06T22:00	139	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-01-14	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22916001002	ACIDOSIS METABOLIC [代謝性アシドーシス]	20[redacted]-01-07T17:34	140	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-01-09	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22916001002	HYPERKALIEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-01-07T17:34	140	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-08	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22916001002	UNCONTROLLED DIABETES [コントロール不良の糖尿病]	20[redacted]-01-07T17:34	140	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-01-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22916001002	HYPERGLYCEMIA [高血糖]	20[redacted]-01-23	156	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-28	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22916001008	GASTRIC ULCER [胃潰瘍]	20[redacted]-02-27	135	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-03-12	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22921003002	SCAPULA FRACTURE [肩甲骨骨折]	20[redacted]-03-27	205	MODERATE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-06-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22921005003	ACUTE SUBDURAL HEMATOMA IN THE LEFT [硬膜下血腫]	20[redacted]-11-06	148	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-17	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22921005004	CHOLANGOITIS [胆管炎]	20[redacted]-12-14	192	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-27	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22921005004	CHOLEDOCHOLITHIASIS [胆管結石]	20[redacted]-12-20	198	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-27	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22921005004	INITIAL PANCREATITIS [膵炎]	20[redacted]-12-20	198	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-27	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22929007011	DILATATION OF THE AV FISTULA [動静脈瘻部位合併症]	20[redacted]-12-19T07:28	86	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-20T14:00	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22929007013	HOSPITALIZATION FOR ASTHMA BRONHIALE EXACERBATION [喘息]	20[redacted]-09-27T06:40	3	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-09T15:00	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22932005003	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION [上気道感染]	20[redacted]-01-20	132	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-26	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22933001002	SEVERE HYPOTHENSION [低血圧]	20[redacted]-06-06T16:00	30	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT, OTHER	RELATED	20[redacted]-06-07T00:15	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22948001010	LUNG TUMOR [肺新生物]	20[redacted]-12-20T17:00	80	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	ONGOING *	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22948001010	OVERHYDRATATION [水分過負荷]	20[redacted]-02-15 *	137	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-02-28 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22948001010	STROKE [脳血管発作]	20[redacted]-06-04 *	246	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-06-10	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22948003003	DYSPNOE [呼吸困難]	20[redacted]-08-30T10:14 *	31	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-09-04T10:56 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22948003003	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-01-22T05:00	176	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-03T09:30	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22948005002	HEART FAILURE NYHA CLASS III [心不全]	20[redacted]-06-10T17:00	13	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22948005002	HOSPITALIZATION TO PLANNED CARDIOSURGERY FOR AORTIC VELVE STENOSIS [大動脈弁狭窄]	20[redacted]-09-24	119	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22948005002	STROKE - LEFT HEMIPARESIS [脳血管発作]	20[redacted]-09-27	122	LIFE THREATENING	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	-	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22948005013	GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS [多発血管炎を伴う肉芽腫症]	20[redacted]-10-21	40	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-23	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22948005013	GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS [多発血管炎を伴う肉芽腫症]	20[redacted]-11-12 *	62	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-14 *	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22948005013	BLEEDING ESOPHAGEAL ULCER [食道潰瘍出血]	20[redacted]-02-11	153	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-02-17 *	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22951001007	PNEUMONIA BILATERAL [肺炎]	20[redacted]-10-16	57	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-29	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22951009004	CONVULSIVE SEIZURE [痙攣]	20[redacted]-10-23T05:30	92	MODERATE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-10-23T05:50	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958001001	DYALISIS CATHETER REPLACEMENT [医療機器合併症]	20[redacted]-05-13	-9	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	-	20[redacted]-05-15	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958001002	THROMBOSIS GORETEX [血管グラフト血栓症]	20[redacted]-07-05	26	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-08	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958001002	BLEEDING AT GRAFT SITE [移植部位出血]	20[redacted]-10-23	136	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-11-27	FATAL
AMG 416	20120229-22958001002	RESPIRATORY DISTRESS DUE TO POST-SURGICAL INESTABILITY [術後呼吸窮迫]	20[redacted]-10-23	136	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-29	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958001006	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-03-04	148	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22958003011	ATRIAL FIBRILLATION WITH SLOW VENTRICULAR RESPONSE [心房細動]	20[redacted]-08-21	35	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-09-05	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958005001	CARDIAC FAILURE [心不全]	20[redacted]-10-08	106	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-04	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958005001	CARDIAC SHOCK [心原性ショック]	20[redacted]-10-08	106	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-26	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958005001	HEMORRAGIC SHOCK [出血性ショック]	20[redacted]-10-08	106	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958005001	ISCHEMIC CHEST PAIN [狭心症]	20[redacted]-10-08	106	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-21	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22958005001	SEPTIC SHOCK [敗血症性ショック]	20[redacted]-10-08	106	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22958005001	SHOCK [ショック]	20[redacted]-10-08	106	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22965005002	INSUFFICIENT VASCULAR ACCESS [医療機器合併症]	20[redacted]-11-29	66	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-30	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22965007001	DEATH - CAUSE UNKNOWN [死亡]	20[redacted]-09-01	11	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-09-02	FATAL
AMG 416	20120229-22966001003	CHEST PAIN - VENTRICULAR TACHYCARDIA [心室性頻脈]	20[redacted]-01-14T22:00	107	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-18	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966001003	SEPTIC PULMONARY EMBOLI [敗血症性塞栓]	20[redacted]-01-24	117	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT, IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-03-30	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966001004	INFLUENZA A VIRUS SUBTYPE H1N1 [Ｈ１Ｎ１インフルエンザ]	20[redacted]-01-26	119	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT, IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-02-04	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966005004	WORSENING ANXIETY [不安]	20[redacted]-03-25	203	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-26	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966009022	PSEUDOANEURYSM OF AV FISTULA [血管偽動脈瘤]	20[redacted]-09-05	-20	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	-	20[redacted]-09-06	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966009022	STENOSIS OF LEFT UPPER EXTREMITY AV FISTULA [動静脈瘻部位合併症]	20[redacted]-09-30	6	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-07	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966009022	LEFT CENTRAL VEIN STENOSIS [静脈狭窄]	20[redacted]-10-30	36	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-07	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966011014	RIGHT FEMUR FRACTURE [大腿骨骨折]	20[redacted]-01-02	86	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-01-16	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966013006	WORSENING PERIPHERAL VASCULAR DISEASE [末梢血管障害]	20[redacted]-12-05 *	121	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-08 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966013006	MALFUNCTIONING ARTERIOVENOUS DIALYSIS ACCESS GRAFT [移植血管合併症]	20[redacted]-01-30	177	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-02-03	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966013007	WORSENING CORONARY ARTERY DISEASE [冠動脈疾患]	20[redacted]-10-22 *	56	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-23 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966013007	CHEST PAIN - CARDIAC [狭心症]	20[redacted]-02-14	171	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-15	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966017001	OPEN INFECTED WOUND LEFT FOOT [創傷感染]	20[redacted]-06-11T08:00	29	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-29T22:15	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966017001	ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-07-11	59	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-15	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966017001	ATRIAL FLUTTER WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE [心房粗動]	20[redacted]-07-11	59	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-15	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966017001	END STAGE RENAL DISEASE (ESRD) [慢性腎不全]	20[redacted]-07-29T21:29	77	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-07-29T22:15	FATAL
AMG 416	20120229-22966023007	SEPSIS [敗血症]	20[redacted]-09-06T21:03	74	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-11T02:19	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966023007	HYPERVOLEMIA [血液量増加症]	20[redacted]-10-22T17:04	120	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-24T07:34	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966023007	WORSENING OF UNDERLYING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE [慢性閉塞性肺疾患]	20[redacted]-12-26T12:14	185	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-27T04:08	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966027001	CONGESTIVE HEART FAILURE [うっ血性心不全]	20[redacted]-09-15	69	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-19	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966027001	ACUTE EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE [うっ血性心不全]	20[redacted]-11-18	133	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966027002	CAR ACCIDENT [交通事故]	20[redacted]-12-27	206	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-12-27	FATAL
AMG 416	20120229-22966027004	DYSPNEA [呼吸困難]	20[redacted]-10-12	180	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966027004	AORTIC STENOSIS [大動脈狭窄]	20[redacted]-10-27	195	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966027004	WORSENING OF CONGESTIVE HEART FAILURE [うっ血性心不全]	20[redacted]-11-06	205	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-09	FATAL

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966029001	CHEST PAIN - CARDIAC NON MI [狭心症]	20[redacted]-08-18T16:58	33	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-08-19	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966029001	AORTIC VALVULAR STENOSIS [大動脈弁狭窄]	20[redacted]-09-05	51	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-28	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966029001	GASTROENTERITIS [胃腸炎]	20[redacted]*-02-17	216	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]*-02-24	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966031006	WORSENING OF INTERMITTENT FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-09-22T19:00	26	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-23	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035001	MALFUNCTIONING FISTULA [動静脈瘻部位合併症]	20[redacted]-07-25T06:00	37	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-07-26T18:00	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035001	MYOCARDIAL INFARCTION [心筋梗塞]	20[redacted]-08-17	60	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-08-17	FATAL

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966035005	TRANSPOSITION OF AV FISTULA [動静脈瘻手術]	20[redacted]-06-13T08:00	-11	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-06-14	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035005	CARDIAC GENERAL CHEST PAIN [狭心症]	20[redacted]-07-03T11:30	10	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-05	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035005	ULCER OF RLE. [皮膚潰瘍]	20[redacted]-07-14T06:00	21	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035005	CELLULITIS OF RLE [蜂巣炎]	20[redacted]-07-14T08:00	21	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966035005	OSTEOMYELITIS [骨髄炎]	20[redacted]-09-14	83	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037001	PANCREATITIS [膵炎]	20[redacted]-09-12	-50	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-09-15	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966037001	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-01-27T12:00 *	88	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-30T12:00 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037003	HYPOGLYCAEMIA [低血糖症]	20[redacted]-11-19T15:00	54	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-24T10:00 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037003	HYPERGLYCEMIA [高血糖]	20[redacted]-12-02T12:00 *	67	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-07T12:00 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037003	GASTROENTERITIS [胃腸炎]	20[redacted]-03-08T12:00 *	163	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-10T12:00 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037003	LEFT SECOND TOE GANGRENE [壊疽]	20[redacted]-04-11T06:00 *	197	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING *	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037003	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION [急性心筋梗塞]	20[redacted]-04-30 *	216	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-05-04 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966037003	MELENAY'S SYNDROME [壊死性筋膜炎]	20[redacted]-05-05	221	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-05-05	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966041002	ANEURYSM ARTERIOVENOUS [動静脈瘤]	20[redacted]-09-02	-35	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-09-04	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966041002	ANEURYSM ARTERIOVENOUS [動静脈瘤]	20[redacted]-10-03	-4	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-10-03	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966041002	CATHETER ACCESS PORT ISSUE [医療機器の問題]	20[redacted]-10-31	25	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-02	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966041002	CATHETER ACCESS PORT ISSUE [医療機器の問題]	20[redacted]-11-18	43	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-19	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966041002	CATHETER ACCESS PORT ISSUE [医療機器の問題]	20[redacted]-12-10	65	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-11	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966045001	LOBAR PNEUMONIA [大葉性肺炎]	20[redacted]-01-27T04:00	148	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-29T19:30	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966045001	VOLUME OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-01-27T04:00	148	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-29T19:30	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966045006	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS [急性呼吸窮迫症候群]	20[redacted]-11-05T06:00	9	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-07T06:00	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966045006	VOLUME OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-11-05T06:00	9	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-07T06:00	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966045010	COLON POLYPS [大腸ポリープ]	20[redacted]-04-17	165	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-04-22	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966049003	MYOCARDIAL INFARCTION [心筋梗塞]	20[redacted]-08-21 *	6	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	RELATED	20[redacted]-09-01 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966049003	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION [急性心筋梗塞]	20[redacted]-01-10 *	148	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-14T14:30 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966049003	SUDDEN CARDIAC DEATH [心突然死]	20[redacted]-01-14	152	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-14	FATAL
AMG 416	20120229-22966049006	CHOLECYSTITIS [胆嚢炎]	20[redacted]-11-16	51	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-21	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966051006	BRONCHITIS ASTHMATIC [喘息]	20[redacted]-11-03	138	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-06	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966051006	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-12-15	180	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-24	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966051009	HYPERKALEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-07-14	52	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-07-16	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966051009	PULMONARY EDEMA [肺水腫]	20[redacted]-08-04	73	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-08-06	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966051014	RIGHT-SIDED PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-01-06T09:00	169	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-01-11	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966053002	ACUTE VIRAL UPPER RESPIRATORY INFECTION [ウイルス性上気道感染]	20[redacted]-08-14	85	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-08-15	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966053003	INTERVERTEBRAL DISCITIS [椎間板炎]	20[redacted]-08-05	-21	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	-	20[redacted]-08-22	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966061005	SYNCOPE [失神]	20[redacted]-06-29	10	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-06-30	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966061008	HYPOTENSION [低血圧]	20[redacted]-01-30	88	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-01	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966089006	HYPERKALEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-01-12	130	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-01-13	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966089007	HEALTH CARE ASSOCIATED PNEUMONIA. [肺炎]	20[redacted]-02-10	148	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-02-14	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966089013	ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-11-07 *	25	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-12	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966089013	PNEUMONIA, HEALTH CARE ASSOCIATED BILATERAL LUNGS [肺炎]	20[redacted]-04-05 *	174	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22966089013	SEVERE SEPSIS [敗血症]	20[redacted]-04-05	174	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966089013	UTI URINARY TRACT INFECTION [尿路感染]	20[redacted]-04-05	174	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22966121007	MENTAL STATUS CHANGES [精神状態変化]	20[redacted]-03-28	205	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-04-01	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966133007	SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA [上室性頻脈]	20[redacted]-08-29T09:50	36	MODERATE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-08-29	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966133007	RECURRENT SVT [上室性頻脈]	20[redacted]-10-18T18:00	86	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22966133012	HIP FRACTURE [股関節部骨折]	20[redacted]-11-12T12:00	70	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-19	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966133012	HIP FRACTURE, LEFT [股関節部骨折]	20[redacted]-03-27	205	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-04-01	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	ALTERED MENTAL STATUS [精神状態変化]	20[redacted]-05-09	-179	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-06-12	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966167002	ACUTE BLOOD LOSS ANEMIA [貧血]	20[redacted]-06-08	-149	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	-	20[redacted]-06-11	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	HEMORRHAGIC SHOCK SECONDARY TO PERINEPHRIC RETROPERITONEAL BLEED [出血性ショック]	20[redacted]-06-08	-149	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	-	20[redacted]-06-11	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	WEAKNESS [無力症]	20[redacted]-06-13 *	-144	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-06-14 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	GASTROENTERITIS [胃腸炎]	20[redacted]-01-15T12:04 *	73	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-15 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	GASTROPARESIS [胃排出不全]	20[redacted]-01-15T12:04 *	73	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-15 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	ABDOMINAL DISCOMFORT [腹部不快感]	20[redacted]-01-20T18:25 *	78	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-25 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966167002	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-01-20T18:25	78	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-20	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time *	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time *	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966167002	VOMITING [嘔吐]	20[redacted]-01-20T18:25	78	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-01-20	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	HYPERBILIRUBINEMIA [高ビリルビン血症]	20[redacted]-02-10	176	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-03-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	ACUTE LIVER FAILURE [急性肝不全]	20[redacted]-02-12	178	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	CHEST PAIN - CARDIAC [狭心症]	20[redacted]-02-22T08:00	188	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-08	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966169001	BILIARY CANCER WITH METASTASIS TO LIVER [遠隔転移を伴う胆道癌]	20[redacted]-03-03	197	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18	FATAL
AMG 416	20120229-22966169004	MELANOMA OF SKIN (MALIGNANT) [悪性黒色腫]	20[redacted]-11-19	26	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-12-10	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966171001	SEPTIC ARTHRITIS [細菌性関節炎]	20[redacted]-12-12	109	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-19	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966181003	BRONCHITIS [気管支炎]	20[redacted]-11-15	66	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-18	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966181003	CATHETER INFECTION [医療機器関連感染]	20[redacted]-12-13 *	94	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-18 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966181003	NON FUNCTIONING QUINTON CATHETER REPLACED [医療機器合併症]	20[redacted]-01-20 *	132	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-23 *	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966181003	CARDIAC ARREST [心停止]	20[redacted]-01-24	136	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-24	FATAL
AMG 416	20120229-22966181004	ABDOMINAL PAIN [腹痛]	20[redacted]-09-03T00:00	-8	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	-	20[redacted]-09-04T00:00	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966233001	OSTEOMYELITIS OF THE LEFT INDEX FINGER [骨髄炎]	20[redacted]-11-10	40	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN, NON-IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-21	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966285001	HYPERTENSIVE EMERGENCY [高血圧緊急症]	20[redacted]-01-16	73	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966285001	HYPOGLYCEMIA [低血糖症]	20[redacted]-01-16	73	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-18	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966285001	CORONARY ARTERY DISEASE [冠動脈疾患]	20[redacted]-01-22	79	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
AMG 416	20120229-22966285001	HYPERKALEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-01-22	79	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-01-23	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966285001	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-02-11	99	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-16	RECOVERED/RESOLVED
AMG 416	20120229-22966285001	CONSTIPATION [便秘]	20[redacted]-02-11	99	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-16	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22966285001	ANGINA TYPE CARDIAC CHEST PAIN [狭心症]	20[redacted]-03-28	144	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-31	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22911001003	MSSA AND E.COLI INFECTION OF RIGHT 4TH TOE [限局性感染]	20[redacted]-09-16	-37	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN	-	20[redacted]-09-25	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22911001008	HYPERTENSION EXACERBATED [高血圧]	20[redacted]-03-25	162	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-04-01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22911003003	NON DISPLACED WEBBER B FRACTURE RIGHT ANKLE [足関節部骨折]	20[redacted]-11-04T16:00	75	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-11-05	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22912003001	HIGH GRADE RESTENOSIS OF ARERIAL BYPASS OF LEFT LOWER LIMB [末梢動脈再狭窄]	20[redacted]-10-04	45	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]*-02-15	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22913007006	RIGHT ILIAC ARTERIAL STENOSIS [末梢動脈狭窄]	20[redacted]-08-14	50	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-09-06	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22913009003	SYNCOPE [失神]	20[redacted]-09-05	148	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-25	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22916003001	LEAK OF SURGERY WOUND [創部分泌]	20[redacted]-02-12T14:00	119	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22916003001	HEMATOMA LEFT PERI KIDNEY TRANSPLANT [腎周囲血腫]	20[redacted]-02-16T08:00	123	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-02-18	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22921005002	PAROXYSMAL ATRIAL FLUTTER [心房粗動]	20[redacted]-11-05	147	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-06	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22921009005	ENDOCARDITIS BACTERIAL [細菌性心内膜炎]	20[redacted]-12-28	130	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-29	FATAL

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22925007001	UNSTABLE ANGINA [不安定狭心症]	20[redacted]-11-03	117	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-20	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	AURICULO-VENTRICULAR BLOCK GRADE 3 [完全房室ブロック]	20[redacted]-07-03T13:00	-7	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	-	20[redacted]-08-26	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-11-10	124	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-11-11	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	SEPTICEMIA [敗血症]	20[redacted]-11-27	141	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	FATAL
PLACEBO	20120229-22925007002	ANEMIA [貧血]	20[redacted]-12-12	156	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	BONE MEDULLARY APLASIA [骨髄機能不全]	20[redacted]-12-12	156	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007002	MALAISE INTRA DIALYSIS SESSION [倦怠感]	20[redacted]-12-20	164	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-20	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22925007003	VASCULAR ACCES STENOSIS [血管狭窄]	20[redacted]-09-12	50	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-09-26	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007003	ACUTE CONFUSION STATE [錯乱状態]	20[redacted]-12-03	132	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007003	SEPSIS [敗血症]	20[redacted]-12-04	133	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007003	ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-12-07	136	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-07	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22925007003	BLOOD PRESSURE ASYMETRY [血圧変動]	20[redacted]-12-07	136	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	ONGOING	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22925007003	MYOCARDIAL INFARCTION [心筋梗塞]	20[redacted]-12-07T15:00	136	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22926005008	PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE AGGRAVATED LEFT LEG [末梢動脈閉塞性疾患]	20[redacted]-02-05T08:00	107	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22926005008	WORSENING OF PAIN IN SPINAL STENOSIS OF LUMBAR REGION [腰部脊柱管狭窄症]	20[redacted]-05-13	204	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-05-15	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22926005009	LUNG OVERHYDRATION [肺水腫]	20[redacted]-02-17	141	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22926007001	FRACTURE OF THE PELVIC RING [骨盤骨折]	20[redacted]-03-11T13:00	134	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22926007001	HYPOGLYCEMIA [低血糖症]	20[redacted]-05-15T13:24	199	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-05-21T16:28	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929003002	VENTRICULAR FIBRILLATION [心室細動]	20[redacted]-06-22	18	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-06-22	FATAL
PLACEBO	20120229-22929003004	CORONARY ARTERY DISEASE [冠動脈疾患]	20[redacted]-12-12T08:10	162	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-13T10:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007004	BRADYARRHYTHMIA [徐脈性不整脈]	20[redacted]-11-29T15:30	171	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-10T08:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007005	URINARY TRACT INFECTION [尿路感染]	20[redacted]-08-26T12:00	62	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-02	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22929007008	ABSCESS OF TOE [四肢膿瘍]	20[redacted]-11-26T12:39	97	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-05T08:39	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007008	THE WOUND OF THE LEFT FOURTH TOE ABLATION INFLAMMATION [創傷]	20[redacted]-01-23*	155	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007008	LEFT FIFTH FINGER TROPHIC ULCER [皮膚潰瘍]	20[redacted]-03-11T13:58*	202	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18*	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007008	PERIPHERAL ARTERY DISEASE [末梢動脈閉塞性疾患]	20[redacted]-03-11T13:58*	202	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-18T09:58*	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007010	PYELONEPHRITIS ACUTE [急性腎盂腎炎]	20[redacted]-09-17T13:11	-2	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-10-08T06:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007012	ISCHEMIC HEART DISEASE [心筋虚血]	20[redacted]-03-28	185	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22929007017	HOSPITALIZATION FOR LEFT OVARIAL CYST [卵巣嚢胞]	20[redacted]-11-04T17:05	34	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-08T11:30	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007017	IMPACTED WISDOM TEETH [埋伏歯]	20[redacted]-11-28T07:49	58	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-29	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22929007017	HOSPITALIZATION FOR WORSENING OF ANAEMIA [貧血]	20[redacted]-12-02	62	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-05T16:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929007017	IMPACTED WISDOM TEETH [埋伏歯]	20[redacted]-01-09T08:34	100	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-10T08:40	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22929011002	SEIZURE [痙攣]	20[redacted]-11-02T06:10	31	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	RELATED	20[redacted]-11-16	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22932003004	ENDOVASCULAR INFECTION (INFECTED VASCULAR GRAFT) [動静脈グラフト部位感染]	20[redacted]-01-19T22:00	97	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-13	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22932003004	SEPSIS MRSA [ブドウ球菌性敗血症]	20[redacted]-01-19T22:00	97	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-13	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22932003004	SUBACUTE BACTERIAL ENDOCARDITIS [亜急性心内膜炎]	20[redacted]-01-30	108	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-13	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948001004	CKD ANEMIA AGGRAVATED [腎性貧血]	20[redacted]-09-04T07:00	85	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-09-07	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948003002	GONARTHRITIS [関節炎]	20[redacted]-01-09T17:00	164	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-16T22:51	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22948003002	SPINAL PAIN SYNDROME [脊椎痛]	20[redacted]-02-20T17:00	206	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-01T22:30	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948005001	FRACTURE RIGHT FEMUR [大腿骨骨折]	20[redacted]-10-02T04:00	127	MODERATE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948005001	HEART FAILURE, CONGESTIVE [うっ血性心不全]	20[redacted]-12-14	200	SEVERE	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-23	FATAL
PLACEBO	20120229-22948005006	COPD EXACERBATION [慢性閉塞性肺疾患]	20[redacted]-07-29T12:00	47	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-08-01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948005006	BONE GIANT CELL TUMOR BENIGN [良性骨巨細胞腫]	20[redacted]-09-12	92	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-09-13	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948005006	OVERHYDRATION [水分過負荷]	20[redacted]-09-17T02:00	97	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-17T12:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948005008	DYSFUNCTION AND TROMBOSIS OF A-V FISTULAE-HOSPITALIZATION ON SURGERY DEPARTMENT [動静脈瘻血栓症]	20[redacted]-06-26T19:10	21	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-06-28	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22948005009	TROMBOSIS OF A-V FISTULA IN LEFT ARM [動静脈瘻血栓症]	20[redacted]-10-11	128	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-13	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22948007002	ABSCESS OF THE ABDOMINAL WALL [腹壁膿瘍]	20[redacted]-01-06T06:00	69	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22951001002	HEMORRHAGIC CEREBRAL INFARCTION [出血性脳梗塞]	20[redacted]-12-22T22:00	181	LIFE THREATENING	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-20*	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22951003002	FRACTURE OF RIGHT FEMUR COLLUM [大腿骨骨折]	20[redacted]-02-18	191	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-15	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22951009002	HEMARTHROSIS OF KNEE [出血性関節症]	20[redacted]-08-25T21:00	61	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01T16:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22958009006	FEBRILE SINDROME [発熱]	20[redacted]-10-26	151	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-14	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22958009006	OSTEOMYELITIS IN THE FIRST LEFT TOE [骨髄炎]	20[redacted]-11-28	184	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-12-18	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22958009015	ACUTE BI-VENTRICULAR HEART FAILURE [急性心不全]	20[redacted]-06-18T21:54	-8	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	-	20[redacted]-06-25T15:39	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22958009015	COPD EXACERBATION [慢性閉塞性肺疾患]	20[redacted]-06-18T21:54	-8	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	-	20[redacted]-06-25T15:39	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22958009015	URINARY INFECTION [尿路感染]	20[redacted]-07-03T20:35	8	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-07-19T13:00	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22958009017	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-09-23T10:00	83	LIFE THREATENING	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	FATAL
PLACEBO	20120229-22966003005	CHOLECYSTITIS [胆嚢炎]	20[redacted]-11-23	193	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-12-02 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966003018	DIABETIC FOOT INFECTION [糖尿病性足感染]	20[redacted]-12-06	108	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-14 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966003018	WORSNING DIABETIC FOOT ULCER [糖尿病性足病変]	20[redacted]-12-06 *	108	LIFE THREATENING	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-02-14 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966003018	SEPTIC SHOCK [敗血症性ショック]	20[redacted]-02-14T18:22	178	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-14T18:22	FATAL

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966005005	CHOLEDOCHOLITHIASIS [胆管結石]	20[redacted]-01-31	150	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-02-04	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009008	CONCUSSION, UNSPECIFIED [脳振盪]	20[redacted]-05-12	46	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-05-12	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009008	LEFT 4TH TOE PROXIMAL PHALANX OPEN FRACTURE [足骨折]	20[redacted]-05-12	46	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-10-24	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009008	LEFT CLAVICLE FRACTURE [鎖骨骨折]	20[redacted]-05-12	46	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-24	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009008	LEFT FOURTH RIB FRACTURE [肋骨骨折]	20[redacted]-05-12	46	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-24	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009015	EXACERBATION OF PAROXYSMAL RAPID ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-05-14	-16	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-05-15	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009015	EXACERBATION OF ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-08-14T08:00	77	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-08-21	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966009015	UPPER GASTR0INTESTINAL BLEED [上部消化管出血]	20[redacted]-09-04T04:40	98	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-09-09T16:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009017	ACUTE OSTEOMYELITIS [急性骨髄炎]	20[redacted]-12-01	26	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-20	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009017	LEFT LEG, PERIPHERAL VASCULAR DISEASE [末梢血管障害]	20[redacted]-12-01 *	26	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-12-13 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966009017	DEEP VEIN THROMBOSIS [深部静脈血栓症]	20[redacted]-02-13T08:00	100	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-02-25	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966009017	LEFT FOOT NONHEALING ULCER [治癒不良]	20[redacted]-04-05T10:00*	151	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-04-15*	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966011018	NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY [心筋症]	20[redacted]-10-30	3	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-02	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966019008	GRAFT INFECTION (DIALYSIS ACCESS SITE RIGHT ARM) [動静脈グラフト部位感染]	20[redacted]-09-27	-5	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	-	20[redacted]-10-01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966021002	DIABETIC KETOACIDOSIS [糖尿病性ケトアシドーシス]	20[redacted]-07-21T06:50	82	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-29T18:50	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966021002	SEPSIS [敗血症]	20[redacted]-07-21T06:50	82	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-16T10:15	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966021005	CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION [クロストリジウム・ディフィシレ感染]	20[redacted]-09-11T18:09	80	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, CULTURE TAKEN, NON-IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-09-16	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966021005	ACUTE RENAL TRANSPLANT REJECTION [腎移植拒絶反応]	20[redacted]-09-20T15:10	89	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-09-28T15:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966021005	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-10-26	125	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN, CULTURE TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	FATAL

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966021005	HEART FAILURE, UNSPECIFIED [心不全]	20[redacted]-11-03T10:39	133	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	CARDIAC ARREST [心停止]	20[redacted]-11-06T17:01	136	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	ATRIAL FIBRILLATION [心房細動]	20[redacted]-11-08T16:31	138	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	ANOXIC ENCEPHALOPATHY, ACUTE [低酸素性虚血性脳症]	20[redacted]-11-08T17:01	138	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	BRAIN DEATH [脳死]	20[redacted]-11-11	141	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021005	SHOCK LIVER [虚血性肝炎]	20[redacted]-11-11T11:48	141	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-11T17:25	UNKNOWN
PLACEBO	20120229-22966021007	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-11-22	23	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-26	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966023005	DECOMPENSATED HEART FAILURE [心不全]	20[redacted]-04-22	-9	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-04-25	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966023005	HYPOTENSION [低血圧]	20[redacted]-05-16	16	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-05-18	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966023005	ANEMIA [貧血]	20[redacted]-05-29	29	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-06-05	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966023005	GASTRO INTESTINAL BLEEDING [胃腸出血]	20[redacted]-07-11	72	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-11	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966023005	HYPOTENSION [低血圧]	20[redacted]-08-24	116	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-08-26	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966023005	GASTRO INTESTINAL BLEEDING [胃腸出血]	20[redacted]-09-07T12:00	130	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-10T14:01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966023005	GASTROINTESTINAL BLEED [胃腸出血]	20[redacted]-09-28T05:56	151	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-29T09:35	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966027007	ABDOMINAL PAIN GENERALIZED [腹痛]	20[redacted]-08-26	69	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-08-29	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966027007	CHOLELITHIASIS [胆石症]	20[redacted]-08-26	69	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-10-31	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966027007	DIARRHEA AGGRAVATED [下痢]	20[redacted]-08-26	69	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-08-29	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966029003	CORONARY ARTERY DISEASE [冠動脈疾患]	20[redacted]-11-17T12:30 *	56	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-19T12:35 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966029003	CORONARY ARTERY DISEASE [冠動脈疾患]	20[redacted]-01-30T14:00	130	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-03	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966029005	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-10-06T17:33	7	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-10T10:42	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966029005	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-11-25T07:29 *	57	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-29T15:16 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966029005	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-01-12T15:37	105	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-13T08:21	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966031005	HEMATOMA TO GRION [血腫]	20[redacted]-01-22	182	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-23T19:45	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966035010	ACID REFLUX (ESOPHAGEAL) [胃食道逆流性疾患]	20[redacted]-01-13	153	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-16	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966041004	GANGRENE CUTANEOUS [壊疽]	20[redacted]-03-24	161	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966057005	ARTIFICIAL KIDNEY CLOTTING DURING DIALYSIS [医療機器関連の血栓症]	20[redacted]-07-25	44	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-07-26	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966057010	INCREASED TOTAL BILIRUBIN SECONDARY TO SICKLE CELL CRISIS [鎌状赤血球貧血クリーゼ]	20[redacted]-11-01T01:00	89	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	NO ACTION TAKEN	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966057010	HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE [呼吸不全]	20[redacted]-11-11T22:00	99	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966057010	PLEAURAL EFFUSION OF UNKNOWN ETIOLOGY [胸水]	20[redacted]-11-12	100	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION, IV ANTIMICROBIAL TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-11-22	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966057010	SICKLE CELL PAIN CRISIS [鎌状赤血球貧血クリーゼ]	20[redacted]-11-12	100	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059003	HYPERKALEMIA [高カリウム血症]	20[redacted]-10-07	173	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-08	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059004	CELLULITIS [蜂巣炎]	20[redacted]-04-06	3	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-04-24	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059004	CELLULITIS [蜂巣炎]	20[redacted]-05-28	55	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-05-31	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059005	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-05-06	20	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-05-09	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059005	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-07-25	100	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-07-26	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059005	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-09-29	166	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-02	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966059005	PULMONARY EDEMA [肺水腫]	20[redacted]-10-10	177	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-12	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966059005	ACUTE PULMONARY EDEMA [急性肺水腫]	20[redacted]-10-29	196	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-31	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966079002	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION [小腸閉塞]	20[redacted]-06-19	3	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-06-21	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966079004	BACTEREMIA [菌血症]	20[redacted]-01-17	131	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-01-24	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966081006	BENIGN LEFT OVARIAN CYSTIC MASS [卵巣嚢胞]	20[redacted]-12-10	93	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-12-14	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966087002	OSTEOARTHRITIS GENERALISED [変形性関節症]	20[redacted]-08-06T06:00	76	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-08-07T18:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966087005	VASCULAR ACCESS RUPTURE [血管破裂]	20[redacted]-11-22T20:00	101	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-24T16:00	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966087005	AGGRAVATED ANEMIA [貧血]	20[redacted]-11-25T19:00	104	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-11-27	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966087006	SHORTNESS OF BREATH [呼吸困難]	20[redacted]-11-16T10:00	81	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-11-21T18:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966087006	CLOTTED AV ACCESS [動静脈瘻血栓症]	20[redacted]-12-20T17:00	115	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-23T11:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966087007	1ST DEGREE AV BLOCK [第一度房室ブロック]	20[redacted]-11-11T10:00	71	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-16T15:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966087007	BLOODY STOOL [血便排泄]	20[redacted]-12-21T10:00	111	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-12-23T13:00 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	DIFFUSE JEJUNAL ANGIOECTASIA [胃腸毛細血管拡張症]	20[redacted]-09-07	3	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-03-19	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966089005	GASTROINTESTINAL BLEED [胃腸出血]	20[redacted]-09-07	3	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, EMERGENCY ROOM VISIT, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-10-22 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	WORSENING VALVULAR HEART DISEASE NOS [心臓弁膜疾患]	20[redacted]-10-22	48	LIFE THREATENING	YES	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-03-19	FATAL
PLACEBO	20120229-22966089005	WORSENING HYPOTENSION [低血圧]	20[redacted]-10-29	55	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	INFECTION IN FEMORAL PICC LINE [医療機器関連感染]	20[redacted]-10-29T06:50 *	55	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	ACUTE ENCEPHALOPATHY (MULTIFACTORIAL, TOXIC METABOLIC, INFECTION & NARCOTICS USE) [脳症]	20[redacted]-01-27 *	145	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-31 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966089005	NARCOTIC ABUSE [薬物乱用]	20[redacted]-01-27	145	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-31	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966097002	THROMBOSED AV GRAFT [血管グラフト血栓症]	20[redacted]-11-01T09:30	47	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-05T07:12	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966097002	THROMBOSED AV GRAFT [血管グラフト血栓症]	20[redacted]-11-25	71	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-11-27	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966097003	PANCREATITIS [膵炎]	20[redacted]-04-16T06:00	171	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-04-19T11:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966097004	NON CARDIAC CHEST PAIN [非心臓性胸痛]	20[redacted]-11-21	11	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-29	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966097004	NON CARDIAC CHEST PAIN [非心臓性胸痛]	20[redacted]-12-19T09:00	39	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-21	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966097004	NON CARDIAC CHEST PAIN [非心臓性胸痛]	20[redacted]-12-29T11:30 *	49	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-31 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966097004	CHEST PAIN (NON-CARDIAC) [非心臓性胸痛]	20[redacted]-02-13T03:00	95	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-14T12:00	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966113003	SEPSIS MRSA [ブドウ球菌性敗血症]	20[redacted]-08-16	-19	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, SURGICAL INTERVENTION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	-	20[redacted]-08-31	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966121002	CHILLS [悪寒]	20[redacted]-02-04T15:00	90	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-08	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966121002	FEVER [発熱]	20[redacted]-02-04T15:00	90	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-08	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966121002	MALAISE [倦怠感]	20[redacted]-02-04T15:00	90	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-02-08	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966121002	ANTICOAGULATION DRUG LEVEL ABOVE THERAPEUTIC [抗凝固薬濃度治療量以上]	20[redacted]-03-08T19:20	122	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED	NOT RELATED	20[redacted]-03-11	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966133003	TOE INJURY [四肢損傷]	20[redacted]-09-26T23:00	109	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	ONGOING	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966133014	FLUID OVERLOAD [水分過負荷]	20[redacted]-10-13T18:00	-3	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	-	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, EMERGENCY ROOM VISIT, OTHER	-	20[redacted]-10-15T12:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966133014	EXERTIONAL DYSPNEA [労作性呼吸困難]	20[redacted]*-04-06	173	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]*-04-08	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966133014	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-05-14T14:00	211	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]*-05-19	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966133015	BACK PAIN (WITH RADIATION) [背部痛]	20[redacted]-10-21T18:00	14	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, CULTURE TAKEN, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-06	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966133015	BACLOFEN INDUCED NEUROPATHY [末梢性ニューロパチー]	20[redacted]-11-15	39	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966181005	SHINGLES [帯状疱疹]	20[redacted]-08-04T00:00	-66	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-08-05T00:00	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966181005	ALTERED STATE OF CONSCIOUSNESS [意識変容状態]	20[redacted]-08-05T00:00	-65	MODERATE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	-	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	-	20[redacted]-08-07T00:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966187001	CHILLS WITH NO INFECTION [悪寒]	20[redacted]-09-13	15	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-25	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966187001	FEVER [発熱]	20[redacted]-09-14	16	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-09-23	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966193002	HIGH BLOOD PRESSURE [高血圧]	20[redacted]-10-06T10:00	55	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-11T10:00	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966193006	GASTRITIS ACUTE [胃炎]	20[redacted]-11-07T08:00 *	79	SEVERE	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-27 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966193006	FIBRILLATION ATRIAL [心房細動]	20[redacted]-01-13T13:00	146	MILD	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-01-23	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966207004	SEIZURE [痙攣]	20[redacted]-10-29	19	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966207004	SEVERE ACCELERATED HYPERTENSION [進行性高血圧]	20[redacted]-10-29	19	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01	RECOVERED/RESOLVED

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22966207004	SEVERE HYPERGLYCEMIA [高血糖]	20[redacted]-10-29	19	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-11-01	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966207004	SEIZURE [痙攣]	20[redacted]-12-28	79	SEVERE	YES	Other Medically Important Serious Event	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN, EMERGENCY ROOM VISIT	NOT RELATED	20[redacted]-12-28	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966213001	ALLERGIC CONJUNCTIVITIS [アレルギー性結膜炎]	20[redacted]-09-26T11:00	24	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, UNKNOWN, UNKNOWN, UNKNOWN	NOT RELATED	20[redacted]-10-09T15:15	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966213001	STATUS POST HEPATIC ENCEPHALOPATHY [肝性脳症]	20[redacted]-12-13	102	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-17	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966213001	STOMACH PAIN [上腹部痛]	20[redacted]-12-13	102	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-17T17:15	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966213001	ABDOMINAL PAIN [腹痛]	20[redacted]-12-28	117	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE NOT CHANGED	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-30T19:30	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966241004	CARDIAC CHEST PAIN [狭心症]	20[redacted]-12-21	47	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DOSE ALTERED OR WITHHELD	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-12-22	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966285003	HYPOGLYCEMIA [低血糖症]	20[redacted]-10-25	2	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DOSE ALTERED OR WITHHELD	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION	NOT RELATED	20[redacted]-10-28	RECOVERED/RESOLVED

*1:MedDRA Version 17.0J, AMG 416 = ONO-5163

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 2.7.6.17-10　投与中止に至った有害事象の一覧表（20120229 試験）

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
AMG 416	20120229-22912001004	GASTROINTESTINAL ANOMALY [胃腸奇形]	20[redacted]-10-04	1	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-12-09	-
AMG 416	20120229-22912001004	SWEATING ATTACK [多汗症]	20[redacted]-10-04	1	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-12-09	-
AMG 416	20120229-22921001007	DRUG ALERGY - CALCIUM EFFERVESCENS [薬物過敏症]	20[redacted]-02-14	124	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	OTHER	NOT RELATED	ONGOING	-
AMG 416	20120229-22929007019	LOW SERUM CALCIUM [血中カルシウム減少]	20[redacted]-03-24	166	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	OTHER	RELATED	ONGOING	-
AMG 416	20120229-22965003005	NAUSEA [悪心]	20[redacted]-02-11T21:00	125	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-02-16	-
AMG 416	20120229-22965003005	VOMITING [嘔吐]	20[redacted]-02-11T21:00	125	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-02-16	-
AMG 416	20120229-22965011006	BLOOD CALCIUM DECREASED [血中カルシウム減少]	20[redacted]-02-19T14:15	113	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	CULTURE TAKEN	RELATED	20[redacted]-03-06T14:32	-
PLACEBO	20120229-22926003004	HYPERPHOSPHATEMIA [高リン酸塩血症]	20[redacted]-10-15	62	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	REMOVED FROM STUDY	RELATED	ONGOING	-
PLACEBO	20120229-22926005009	LOST OF APPETITE [食欲減退]	20[redacted]-10-16T08:00	17	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-10-30	-
PLACEBO	20120229-22926005009	PERIORAL PARAESTHESIA [口の錯感覚]	20[redacted]-10-23	24	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	ONGOING	-
PLACEBO	20120229-22926005009	NECK PAIN [頚部痛]	20[redacted]-10-23T08:00	24	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	ONGOING	-
PLACEBO	20120229-22926005009	TASTE DISTURBANCE [味覚異常]	20[redacted]-10-25T12:46	26	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	ONGOING	-

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

Treatment Group	Usubject ID	Reported Term for the Adverse Event [Preferred Term*1]	Start Date/Time	Study Day of Start of Adverse Event (days)	Severity/Intensity	Serious	Serious Criteria	Action Taken with Study Treatment	Other Action Taken	Causality	End Date/Time	Outcome of Serious Adverse Event
PLACEBO	20120229-22958009017	CARDIOMEGALY [心拡大]	20[redacted]-09-23	83	MILD	NO	-	DRUG WITHDRAWN	DEVICE / PROCEDURE INTERVENTION	NOT RELATED	20[redacted]-10-06	-
PLACEBO	20120229-22958009017	PNEUMONIA [肺炎]	20[redacted]-09-23T10:00	83	LIFE THREATENING	YES	Persist or Signif Disability/Incapacity, Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	DRUG WITHDRAWN	HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, IV ANTIBIOTICS TAKEN	NOT RELATED	20[redacted]-10-06 *	FATAL
PLACEBO	20120229-22966089005	DIFFUSE JEJUNAL ANGIOECTASIA [胃腸毛細血管拡張症]	20[redacted]-09-07	3	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, TRANSFUSION PERFORMED, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-03-19	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966133015	BACK PAIN (WITH RADIATION) [背部痛]	20[redacted]-10-21T18:00	14	SEVERE	YES	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN, HOSPITALIZED / PROLONGED HOSPITALIZATION, CULTURE TAKEN, OTHER	NOT RELATED	20[redacted]-11-06 *	RECOVERED/RESOLVED
PLACEBO	20120229-22966215004	POST INFLAMMATORY HYPERPIGMENTATION SECONDARY TO UNDEFINED DERMATITIS [皮膚炎]	20[redacted]-12-06	33	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN	RELATED	20[redacted]-02-20	-
PLACEBO	20120229-22966241004	FLUSHING [潮紅]	20[redacted]-02-24	112	MODERATE	NO	-	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN	RELATED	20[redacted]-03-03	-

*1:MedDRA Version 17.0J
AMG 416 = ONO-5163

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