ウパシタ静注透析用25μgシリンジ
ウパシタ静注透析用50μgシリンジ
ウパシタ静注透析用100μgシリンジ
ウパシタ静注透析用150μgシリンジ
ウパシタ静注透析用200μgシリンジ
ウパシタ静注透析用250μgシリンジ
ウパシタ静注透析用300μgシリンジ

第2部（モジュール2）

2.7.6 個々の試験のまとめ

株式会社三和化学研究所

目　次

2.7.6　個々の試験のまとめ- ····· 8
2.7.6.1　SK-1403 第Ⅰ相試験　- 健康成人男子を対象とした単回投与試験 - ·· 10
2.7.6.1.1　試験方法の概略 ····· 10
2.7.6.1.2　治験対象被験者 ····· 18
2.7.6.1.3　薬物動態評価 ····· 19
2.7.6.1.4　薬力学的評価 ····· 23
2.7.6.1.5　安全性 ····· 28
2.7.6.1.6　結論 ····· 31
2.7.6.2　SK-1403 第I/II相試験　維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験 ····· 32
2.7.6.2.1　試験方法の概略 ····· 32
2.7.6.2.2　治験対象被験者 ····· 47
2.7.6.2.3　薬物動態評価 ····· 51
2.7.6.2.4　薬力学的評価 ····· 59
2.7.6.2.5　安全性 ····· 65
2.7.6.2.6　結論 ····· 81
2.7.6.3　SK-1403 第III相試験　- 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験 - ····· 82
2.7.6.3.1　試験方法の概略 ····· 82
2.7.6.3.2　治験対象被験者 ····· 90
2.7.6.3.3　有効性 ····· 95
2.7.6.3.4　安全性 ····· 116
2.7.6.3.5　結論 ····· 141
2.7.6.4　維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした SK-1403 の用量調整試験（第 II 相試験） ····· 143
2.7.6.4.1　試験方法の概略 ····· 143
2.7.6.4.2　治験対象被験者 ····· 153
2.7.6.4.3　有効性 ····· 157
2.7.6.4.4　安全性 ····· 176
2.7.6.4.5　結論 ····· 199
2.7.6.5　SK-1403 長期投与試験　- 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期投与試験（第 III 相試験） - ····· 200
2.7.6.5.1　試験方法の概略 ····· 200
2.7.6.5.2　治験対象被験者 ····· 209
2.7.6.5.3　有効性 ····· 216
2.7.6.5.4　安全性 ····· 251
2.7.6.5.5　結論 ····· 285

表

表 2.7.6－1　臨床試験一覧 ····· 9
表 2.7.6.1－1　治験スケジュール ····· 17
表 2.7.6.1－2　人口統計学的データ及びその他の基準値（安全性解析対象集団）·· 19
表 2.7.6.1－3　血漿中 SK-1403 未変化体の薬物動態パラメータ····· 21
表 2.7.6.1－4　血漿中代謝物 M2 の薬物動態パラメータ····· 22
表 2.7.6.1－5　SK-1403 未変体の累積尿中排泄率及び CL_r ····· 23
表 2.7.6.1－6　有害事象及び副作用の発現状況 ····· 29
表 2.7.6.2－1　治験スケジュール ····· 43
表 2.7.6.2－2　単回投与の主な被験者背景 ····· 50
表 2.7.6.2－3　反復投与の主な被験者背景 ····· 50
表 2.7.6.2－4　単回投与における血漿中薬物濃度の主な薬物動態パラメータ····· 54
表 2.7.6.2－5　単回投与における血漿中薬物濃度の透析除去率····· 55
表 2.7.6.2－6　反復投与における血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータ····· 58
表 2.7.6.2－7　反復投与における血漿中薬物濃度の透析除去率····· 59
表 2.7.6.2－8　単回投与における有害事象及び副作用の発現状況····· 66
表 2.7.6.2－9　反復投与における有害事象及び副作用の発現状況····· 72
表 2.7.6.3－1　治験スケジュール ····· 88
表 2.7.6.3－2　被験者背景 ····· 91
表 2.7.6.3－3　治療期 22，23，24 週時の血清 iPTH 濃度平均値目標達成率····· 95
表 2.7.6.3－4　各時点における血清 iPTH 濃度目標達成率····· 96
表 2.7.6.3－5　治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%，-50%以下を達成した被験者割合 ····· 97
表 2.7.6.3－6　各時点における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%，-50%以下を達成した被験者割合 ····· 98
表 2.7.6.3－7　各時点における血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積の測定値及びベースラインからの変化率の推移 102
表 2.7.6.3－8　血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b の測定値及びベースラインからの変化率推移 ····· 113
表 2.7.6.3－9　各検査項目における繰り返しのある二元配置分散分析····· 115
表 2.7.6.3－10　有害事象及び副作用発現割合 ····· 116
表 2.7.6.3－11　各症状の重症度別の有害事象一覧 ····· 117
表 2.7.6.3－12　各症状の重症度別の副作用一覧 ····· 122
表 2.7.6.3－13　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象及び副作用の一覧····· 123
表 2.7.6.3－14　注目すべき有害事象及び副作用 ····· 138
表 2.7.6.3－15　最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合····· 139
表 2.7.6.3－16　治療期 24 週時又は中止時における水晶体混濁の悪化の有無····· 141
表 2.7.6.4－1　治験スケジュール ····· 150

表 2.7.6.4－2　被験者背景 ····· 154
表 2.7.6.4－3　治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の目標達成率····· 157
表 2.7.6.4－4　治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の変化率が-30%, -50%以下を達成した被験者割合····· 157
表 2.7.6.4－5　増量タイミング毎（治療期 3 週, 6 週, 9 週, 12 週, 15 週）における血清 iPTH 濃度の目標達成率····· 158
表 2.7.6.4－6　治療期 16 週, 17 週, 18 週における血清 iPTH 濃度平均値の目標達成率····· 158
表 2.7.6.4－7　血清 iPTH 濃度, 血清補正 Ca 濃度, 血清 P 濃度及び血清補正 Ca×P 積の測定値及びベースラインからの変化率の推移（治療第Ⅰ期） ····· 160
表 2.7.6.4－8　血清 whole-PTH 濃度, iFGF23, BAP, total P1NP 及び TRACP-5b の測定値及びベースラインからの変化率の推移（治療第Ⅰ期） ····· 166
表 2.7.6.4－9　血清 iPTH 濃度の目標達成率の経時変化［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 167
表 2.7.6.4－10　血清 iPTH 濃度, 血清補正 Ca 濃度, 血清 P 濃度及び血清補正 Ca×P 積の測定値及びベースラインからの変化率の推移［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 169
表 2.7.6.4－11　血清 whole-PTH 濃度, iFGF23, BAP, total P1NP 及び TRACP-5b の測定値及びベースラインからの変化率の推移［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 174
表 2.7.6.4－12　各症状の重症度別の有害事象及び副作用一覧（治療第Ⅰ期） ···· 177
表 2.7.6.4－13　各症状の重症度別の有害事象及び副作用一覧［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 179
表 2.7.6.4－14　死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象及び副作用の一覧（治療第Ⅰ期） ····· 184
表 2.7.6.4－15　死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象及び副作用の一覧［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 185
表 2.7.6.4－16　注目すべき有害事象及び副作用（治療第Ⅰ期） ····· 194
表 2.7.6.4－17　注目すべき有害事象及び副作用［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 195
表 2.7.6.4－18　最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合（治療第Ⅰ期） ····· 196
表 2.7.6.4－19　最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合［治療期（治療第Ⅰ期と治療第 II 期)］ ····· 196
表 2.7.6.4－20　治療期 18 週時又は中止時における水晶体混濁の悪化の有無····· 197
表 2.7.6.4－21　治療期 52 週時又は中止時における水晶体混濁の悪化の有無····· 199
表 2.7.6.5－1　治験スケジュール ····· 206
表 2.7.6.5－2　被験者背景（全体） ····· 210
表 2.7.6.5－3　被験者背景（前治療薬別） ····· 214
表 2.7.6.5－4　各時点における血清 iPTH 濃度の目標達成率····· 217

表 2.7.6.5－5　各時点における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%，-50%以下を達成した被験者割合 ····· 218
表 2.7.6.5－6　各時点における血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca 濃度×P 積の測定値及びベースラインからの変化率推移 ····· 231
表 2.7.6.5－7　各時点における血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，血清 P 濃度の測定値及びベースラインからの変化率推移（前治療薬別） ····· 237
表 2.7.6.5－8　各時点における血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b の測定値及びベースラインからの変化率推移 ····· 248
表 2.7.6.5－9　各検査項目における繰り返しのない二元配置分散分析 ····· 250
表 2.7.6.5－10　副甲状腺体積及び副甲状腺長径 ····· 250
表 2.7.6.5－11　各症状の重症度別の有害事象及び副作用一覧 ····· 252
表 2.7.6.5－12　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象及び副作用の一覧 ····· 259
表 2.7.6.5－13　注目すべき有害事象及び副作用 ····· 281
表 2.7.6.5－14　最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合 ····· 283
表 2.7.6.5－15　治療期 24 週，52 週又は中止時における水晶体混濁の悪化の有無　284

図

図 2.7.6.1－1　被験者の内訳 ····· 18
図 2.7.6.1－2　血漿中 SK-1403 未変化体濃度の推移 ····· 20
図 2.7.6.1－3　血漿中代謝物 M2 濃度の推移 ····· 20
図 2.7.6.1－4　iPTH の推移 ····· 25
図 2.7.6.1－5　血清補正 Ca の推移 ····· 25
図 2.7.6.1－6　血清 P の推移 ····· 26
図 2.7.6.1－7　尿中 Ca 排泄量（投与 0～6 時間） ····· 27
図 2.7.6.1－8　尿中 P 排泄量（投与 0～6 時間） ····· 28
図 2.7.6.1－9　QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との関係 ····· 30
図 2.7.6.1－10　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係 ····· 31
図 2.7.6.2－1　被験者の内訳（単回投与） ····· 48
図 2.7.6.2－2　被験者の内訳（反復投与） ····· 49
図 2.7.6.2－3　単回投与における血漿中 SK-1403 未変化体濃度の経時推移 ····· 51
図 2.7.6.2－4　単回投与における血漿中 M2 濃度の経時推移 ····· 52
図 2.7.6.2－5　単回投与における血漿中 M3 濃度の経時推移 ····· 53
図 2.7.6.2－6　反復投与における血漿中 SK-1403 濃度の推移 ····· 56
図 2.7.6.2－7　反復投与における血漿中 M3 濃度の推移 ····· 57
図 2.7.6.2－8　単回投与における血清 iPTH 濃度変化率の経時推移 ····· 60
図 2.7.6.2－9　単回投与における血清補正 Ca 濃度変化率の経時推移 ····· 61
図 2.7.6.2－10　単回投与における血清 P 濃度変化率の経時推移 ····· 62

図 2.7.6.2－11　反復投与における血清 iPTH 濃度変化率の推移 ····· 63
図 2.7.6.2－12　反復投与における血清補正 Ca 濃度変化率の推移 ····· 64
図 2.7.6.2－13　反復投与における血清 P 濃度変化率の推移 ····· 64
図 2.7.6.2－14　QTcF と血漿中 SK-1403 濃度との関係 ····· 80
図 2.7.6.2－15　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係 ····· 80
図 2.7.6.3－1　被験者の内訳 ····· 90
図 2.7.6.3－2　血清 iPTH 濃度推移 ····· 110
図 2.7.6.3－3　血清補正 Ca 濃度推移 ····· 110
図 2.7.6.3－4　イオン化 Ca 推移 ····· 111
図 2.7.6.3－5　血清 P 濃度推移 ····· 111
図 2.7.6.3－6　血清補正 Ca×P 積推移 ····· 112
図 2.7.6.3－7　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連 ····· 140
図 2.7.6.4－1　被験者の内訳（治療第 I 期と治療第 II 期） ····· 153
図 2.7.6.4－2　血清 iPTH 濃度推移 ····· 163
図 2.7.6.4－3　血清補正 Ca 濃度推移 ····· 163
図 2.7.6.4－4　血清 P 濃度推移 ····· 164
図 2.7.6.4－5　血清補正 Ca×P 積推移 ····· 164
図 2.7.6.4－6　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連（治療第 I 期） ····· 197
図 2.7.6.4－7　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連［治療期（治療第 I 期と治療第 II 期)］ ····· 198
図 2.7.6.5－1　被験者の内訳 ····· 209
図 2.7.6.5－2　血清 iPTH 濃度推移 ····· 220
図 2.7.6.5－3　血清 iPTH 濃度推移（前治療薬：シナカルセト） ····· 220
図 2.7.6.5－4　血清 iPTH 濃度推移（前治療薬：エテルカルセチド） ····· 221
図 2.7.6.5－5　血清 iPTH 濃度推移（前治療薬：その他） ····· 221
図 2.7.6.5－6　血清補正 Ca 濃度推移 ····· 223
図 2.7.6.5－7　血清補正 Ca 濃度推移（前治療薬：シナカルセト） ····· 223
図 2.7.6.5－8　血清補正 Ca 濃度推移（前治療薬：エテルカルセチド） ····· 224
図 2.7.6.5－9　血清補正 Ca 濃度推移（前治療薬：その他） ····· 224
図 2.7.6.5－10　イオン化 Ca 推移 ····· 225
図 2.7.6.5－11　血清 P 濃度推移 ····· 226
図 2.7.6.5－12　血清 P 濃度推移（前治療薬：シナカルセト） ····· 227
図 2.7.6.5－13　血清 P 濃度推移（前治療薬：エテルカルセチド） ····· 227
図 2.7.6.5－14　血清 P 濃度推移（前治療薬：その他） ····· 228
図 2.7.6.5－15　血清補正 Ca×P 積推移 ····· 229
図 2.7.6.5－16　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連 ····· 284

略号一覧表

略号	略号内容
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last time of measurable concentration　0 時間から測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BAP	Bone Specific Alkaline Phosphatase　骨型アルカリフォスファターゼ
BMI	Body Mass Index　肥満指数
C_0	Plasma concentration at time zero　投与終了直後の血漿中濃度
CaSR	Calcium-sensing receptor　カルシウム感知受容体
CL_p	Plasma clearance　血漿クリアランス
CL_r	Renal clearance of drug　腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration　最高薬物濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set　最大の解析対象集団
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23　線維芽細胞増殖因子 23
iPTH	intact parathyroid hormone　インタクト副甲状腺ホルモン
LLT	Lowest Level Term　下層語
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT_{0-t}	Mean Residence Time(limit)　平均滞留時間（0→t 時間）
$MRT_{0-\infty}$	Mean Residence Time(infinity)　平均滞留時間（0→∞時間）
NYHA	New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会
PEIT	Percutaneous Ethanol Injection Therapy　経皮的エタノール注入療法
PPS	Per Protocol Set　治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term　基本語
PTx	Parathyroidectomy　副甲状腺摘出術
QTcF	Corrected QT interval with Fridericia method　Fridericia による補正 QT
RANKL	Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand　核内因子 κB 活性化受容体リガンド
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism　二次性副甲状腺機能亢進症
SOC	System Organ Class　器官別大分類
SS	Safety Set　安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration　最高薬物濃度到達時間
total P1NP	total type 1 procollagen-N-propeptide　1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
TRACP-5b	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b　酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ
Vd_{ss}	Apparent volume of distribution at steady state　定常状態における分布容積
whole-PTH	whole parathyroid hormone　ホール副甲状腺ホルモン

2.7.6　個々の試験のまとめ

SK-1403 の開発において実施した臨床試験の概要を表 2.7.6－1 に示した。

表 2.7.6－1　臨床試験一覧

試験番号	目的	試験デザイン	対象	薬剤，用法及び用量	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
AJ0001 （第 I 相試験）	単回投与時の安全性，薬物動態，薬力学的評価の検討	単施設 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 逐次増量（4 step）	健康成人男子	SK-1403 又はプラセボ 0.01 mg，0.1 mg，1 mg，2.5 mg 静脈内投与	1 用量につき SK-1403：6 例 プラセボ：2 例	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.1-1
AJ1001 （第 I/II 相試験）	単回投与時の安全性，薬物動態，薬力学的評価の検討	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 逐次増量（7 step）	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（以下，SHPT）患者	SK-1403 又はプラセボ 0.025 mg，0.05 mg，0.1 mg，0.2 mg，0.4 mg，0.6 mg，0.8 mg 透析終了 2 時間以降 4 時間以内に静脈内投与	SK-1403： 0.025 mg 4 例 0.05 mg 4 例 0.1 mg 4 例 0.2 mg 4 例 0.4 mg 4 例 0.6 mg 4 例 0.8 mg 5 例 プラセボ：17 例*	単回	完了 完全な報告書	5.3.3.2-1
	反復投与時の安全性，薬物動態，薬力学的評価の検討，用量反応性の検討	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 逐次増量（3 step）	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 又はプラセボ 0.05 mg，0.1 mg，0.2 mg 週 3 回透析終了直前に透析回路静脈側に注入	SK-1403： 0.05 mg 9 例 0.1 mg 9 例 0.2 mg 10 例 プラセボ：11 例	3 週間		
AJ1002 （第 II 相用量調整試験）	治療第 I 期 有効性及び安全性の検討 治療第 II 期 長期投与の安全性及び有効性の検討	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 開始用量を 50 μg とし，25～300 μg の範囲で用量調整 週 3 回透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入	58 例	52 週間 治療第 I 期 18 週間 治療第 II 期 34 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
AJ1003 （第 III 相長期投与試験）	長期投与の安全性及び有効性の検討	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 開始用量を 25 μg とし（開始時の血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は 50 μg とする），25～300 μg の範囲で用量調整 週 3 回透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入	157 例	52 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-2
AJ1004 （第 III 相比較試験）	プラセボを対照とした優越性の検証及び安全性の検討	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 又はプラセボ 開始用量を 25 μg とし（開始時の血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は 25 μg とする），25～300 μg の範囲で用量調整 週 3 回透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入	SK-1403：103 例 プラセボ：51 例**	24 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.1-1

*：2 例は割付後未投与のため，投与例数は 15 例，**：1 例は割付後未投与のため，投与例数は 50 例

2.7.6.1　SK-1403 第 I 相試験 － 健康成人男子を対象とした単回投与試験 －［資料 5.3.3.1-1］（評価資料）

2.7.6.1.1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>治験の課題</td><td>SK-1403 第 I 相試験　－ 健康成人男子を対象とした単回投与試験 －</td></tr>
<tr><td>治験のフェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>日本人健康成人男子を対象として，SK-1403 の単回静脈内投与における安全性について，プラセボ対照二重盲検比較試験で検討する。また，薬物動態及び薬力学的評価についても検討する。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日本人健康成人男子</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単施設，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，逐次増量</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>SK-1403 1.0 mg（Step 1）から開始し，Step 毎に安全性の確認を行い，SK-1403 2.5 mg（Step 2），SK-1403 5 mg（Step 3），SK-1403 10 mg（Step 4），SK-1403 20 mg（Step 5），SK-1403 30 mg（Step 6），SK-1403 40 mg（Step 7）の順で Step の移行を行うこととした。なお，各 Step で異なる被験者とした。
Step 毎に，スクリーニング検査で適格と判断された被験者を入院させ，被験者の適格性を判定した。適格と判定された被験者を SK-1403 又はプラセボにランダムに割り付けた。割付例数は SK-1403 が 6 例，プラセボが 2 例とした。治験薬投与日の 1 日前から投与 3 日目に退院するまで被験者を入院させ，規定の検査・観察を実施した。治験スケジュールを表 2.7.6.1－1 に示した。
<table>
<tr><td>時点（日）</td><td></td><td>-28～-2</td><td>-1</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4，5，6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>イベント</td><td>同意取得</td><td>スクリーニング検査</td><td>検査・適格性判定 入院</td><td>検査・適格性判定 投与</td><td>検査</td><td>検査 退院</td><td></td><td>事後検査</td></tr>
</table>
【ステップアップ（増量）基準】
各 Step の事後検査終了後の評価において，治験責任医師が安全性上問題ないと判断し，かつ，以下のいずれにも該当しない場合，次の Step へ進むこととした。以下の基準に抵触する場合，必要に応じて当該 Step の全症例のデータを固定した上で当該症例の盲検を解除することとした。盲検解除の結果，プラセボ投与例が含まれていた場合は，その症例を除外した上で基準に抵触するか判定することとした。基準に抵触しない場合は次の Step に移行し，抵触する場合は治験依頼者が Step 移</td></tr>
</table>

	行の可否を判断した。必要に応じて医学専門家に相談することとした。 （1）3 例以上の被験者に治験薬との因果関係が否定できない中等度以上の有害事象が発現した場合 （2）治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した場合 （3）2 例以上の被験者において，血清補正 Ca 値が 8.0 mg/dL 未満となった場合 （4）血清補正 Ca 値が 7.0 mg/dL 未満に低下し，かつ血清 Ca 低下に伴う症状（テタニー，不整脈，精神症状）が認められた症例がみられた場合 （5）Fridericia による補正 QT（以下，QTcF）の 500 ms を超える延長，又は QTcF のベースライン（投与前）と比較して 60 ms を超える延長が認められた症例がみられた場合 Step 1（1.0 mg）及び Step 2（2.5 mg）において嘔吐，悪心，悪寒の有害事象が確認され，ステップアップ（増量）基準には抵触しないものの，Step 3（5 mg）以降では有害事象の発現率が高まると危惧されたため，投与量を見直し治験実施計画書を改訂した。 改訂後は，設定していた Step 3（5 mg）以降 Step 7（40 mg）までは実施せず，新たに 0.01 mg を Step 3，0.1 mg を Step 4 と設定した。
被験者数	計画例数： 【治験実施計画書改訂前】 1.0 mg～40 mg の 7 Step 1 Step あたり 8 例（SK-1403：6 例，プラセボ：2 例），計 56 例 【治験実施計画書改訂後】 0.01 mg～2.5 mg の 4 Step 1 Step あたり 8 例（SK-1403：6 例，プラセボ：2 例），計 32 例 投与例数： 1 Step あたり 8 例（SK-1403：6 例，プラセボ：2 例），計 32 例 解析対象例数： 最大の解析対象集団（以下，FAS）解析 32 例（SK-1403 群：24 例，プラセボ群：8 例） 治験実施計画書に適合した対象集団（以下，PPS）解析 32 例（SK-1403 群：24 例，プラセボ群：8 例） 安全性解析対象集団（以下，SS）解析 32 例（SK-1403 群：24 例，プラセボ群：8 例）
選択基準	次の条件を全て満たす者を対象として選択した。 （1）年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者（同意取得時点） （2）体重が 50 kg 以上 80 kg 未満の者（スクリーニング検査時点） （3）肥満指数（以下，BMI）（体重（kg）／［身長（m）］^{2}）が 18.5

	以上 25.0 未満の者（スクリーニング検査時点） （4）スクリーニング検査の結果より，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の被験者として適格と判断した者 （5）同意能力を有しており，本人が文書同意した者
除外基準	下記のいずれかに該当する者は対象から除外した。 （1）現病歴を有する者 （2）スクリーニング検査時の血清補正 Ca 濃度が 8.5 mg/dL 未満の者 なお，血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合には，以下の式を用いて補正を行い，4.0 g/dL 以上の場合には実測 Ca 濃度を血清補正 Ca 濃度として扱うこととした。 血清補正 Ca 濃度=実測 Ca 濃度+（4−血清アルブミン値）［Payne の補正式］ （3）スクリーニング検査時の血清クレアチニン値及び年齢から日本人の GFR 推算式を用いて算出した推算糸球体濾過量（以下，eGFR）値*が 90 mL/min/1.73 m^2 未満の者 （4）スクリーニング検査時の安静時 12 誘導心電図において，QTcF が 450 ms を超える者 （5）スクリーニング検査時のインタクト副甲状腺ホルモン（以下，iPTH）濃度が 10 pg/mL 未満の者 （6）治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性及び治験薬の評価に影響を及ぼすと判断した既往歴（肝疾患，腎疾患，心血管系疾患，血液疾患，内分泌系疾患，消化器系疾患，呼吸器系疾患，精神性疾患，又は感染性疾患，等）を有する者 （7）薬物依存，アルコール依存がある者又はその既往がある者 （8）薬物に対する過敏症がある者又はその既往がある者 （9）食物アレルギーがある者又はその既往がある者 （10）治験薬投与前 2 週以内に何らかの薬剤･サプリメントを使用した者 （11）1 日平均 10 本以上のたばこを吸う者 （12）1 日平均 20 g 以上のアルコールを摂取する者** （13）妊娠する可能性がある女性をパートナーに持ち，治験期間を通じて，適切な避妊法を使用することに同意しない者 （14）治験薬投与前 12 週以内に他の臨床試験で臨床試験薬の投与を受けた者 （15）治験薬投与前 12 週以内に医療機器の臨床試験に参加した者 （16）治験薬投与前 12 週以内に 400 mL 全血採血，4 週以内に 200 mL 全血採血あるいは 2 週以内に成分採血（血漿成分採血又は血小板成分採血）を行った者 （17）HIV 抗原・抗体，HBs 抗原，HCV 抗体及び梅毒検査のうち少なくとも 1 つが陽性である者

<table>
<tr><td></td><td>（18）以下の尿中薬物検査のうち少なくとも 1 つが陽性である者
フェンシクリジン類，ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，モルヒネ系麻薬，バルビツール酸類，三環系抗うつ剤
（19）その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者
*eGFR 算出式：スクリーニング検査時に下記の推算式に従い血清クレアチニン値から eGFR 値を算出し，症例報告書に記載した。
男性：eGFR（mL/min/1.73 m^2）=194×$Scr^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$
**アルコール 20 g とは，ビールでは中びん 1 本（500 mL），日本酒では 1 合（180 mL），ウイスキーではダブル 1 杯（60 mL），焼酎では 0.6 合（110 mL）に相応するとした。</td></tr>
<tr><td>被験薬
用量及び投与方法
ロット番号</td><td>SK-1403：1 mL 中に脱水物に換算した SK-1403 を 10 mg 含有する無色澄明の溶液であり，その溶液 10 mL を封入したバイアル製剤
SK-1403 プラセボ：生理食塩液
【用量及び投与方法】
治験薬調製者によって，10 mL 中の SK-1403 の量が，0.01 mg, 0.1 mg, 1.0 mg，2.5 mg となるように以下の表に従って生理食塩液で希釈調製し，10 mL を注射筒に吸引した。プラセボについては 10 mL の生理食塩液を吸引した。
SK-1403 又はプラセボを単回静脈内投与した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与量</th><th rowspan="2">希釈</th><th colspan="2">調製比率</th><th rowspan="2">投与容量</th></tr>
<tr><th>生理食塩液</th><th>治験薬</th></tr>
<tr><td>0.01 mg[*1]</td><td>10000 倍希釈</td><td>9999</td><td>1</td><td rowspan="4">10 mL</td></tr>
<tr><td>0.1 mg[*2]</td><td>1000 倍希釈</td><td>999</td><td>1</td></tr>
<tr><td>1.0 mg</td><td>100 倍希釈</td><td>99</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2.5 mg</td><td>40 倍希釈</td><td>97.5</td><td>2.5</td></tr>
</table>
*1：100 倍希釈液をさらに 100 倍希釈して調製した（2 段階希釈）。
*2：10 倍希釈液をさらに 100 倍希釈して調製した（2 段階希釈）。
【ロット番号】
[redacted]</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【安全性評価項目】
（1）有害事象及び副作用
（2）臨床検査
（3）バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）
（4）安静時 12 誘導心電図（所見，QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔）
【薬物動態評価項目】
（1）SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）血漿中濃度
（2）SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）尿中排泄率
（3）薬物動態パラメータ［投与終了直後の血漿中濃度（C_0）（未変化体のみ），最高薬物濃度（C_{max}），最高薬物濃度到達時間（t_{max}），</td></tr>
</table>

	0 時間から測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$），0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$），消失半減期（$t_{1/2}$），平均滞留時間（0→t 時間）（$MRT_{0\text{-}t}$），平均滞留時間（0→∞時間）（$MRT_{0\text{-}\infty}$），血漿クリアランス（CL_p），腎クリアランス（CL_r），定常状態における分布容積（Vd_{ss}）］ 【薬力学的評価項目】 （1）iPTH，ホール副甲状腺ホルモン（以下，whole-PTH），血清補正 Ca，イオン化 Ca，血清 P，血清 Mg （2）線維芽細胞増殖因子 23（以下，FGF23），$1,25(OH)_2$ ビタミン D，カルシトニン 【尿中薬力学的評価項目】 Ca，P，Mg，Na，K，Cl，クレアチニン
統計手法	【症例の内訳】 各解析対象集団の採否及び中止の有無について，各投与群における度数及び百分率を算出した。 【人口統計学的データ及びその他基準値】 年齢，身長，体重，BMI について，各投与群及び全体における平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。 【安全性評価】 ＜有害事象及び副作用＞ （1）有害事象及び副作用について，発現例数及び発現率を投与群ごとに算出した。 （2）有害事象及び副作用について，各症状の重症度別の発現例数及び発現率を投与群ごとに算出した。 （3）有害事象により中止した症例について，中止例数及び中止率を投与群ごとに算出した。 （4）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象について，発現例数及び発現率を投与群ごとに算出した。 ＜臨床検査値＞ （1）臨床検査値（計量データ）について，各投与群における時点ごとの平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値及び臨床検査値の異常を示した例数を算出し，対応のある *t* 検定を用いて投与前との比較を行った。また，投与群ごとに投与前と各時点の臨床検査値を散布図にプロットした。 （2）臨床検査値（順序データ）について，各投与群における投与前と各時点のシフトテーブル及び臨床検査値の異常を示した例数を算出し，投与前からの変化について，Wilcoxon の符号付順位検定を行った。 ＜バイタルサイン＞ 血圧（収縮期及び拡張期），脈拍数及び体温について，各投与群にお

	ける時点ごとの平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出し，対応のある *t* 検定を用いて投与前との比較を行った。また，投与群ごとに投与前と各時点の測定値を散布図にプロットした。 ＜安静時 12 誘導心電図（QT 計測）＞ （1）QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔について，各投与群における時点ごとの平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。また，投与前からの変化量の平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。さらに，QTcF 及び投与前からの変化量（ΔQTcF）について，各投与群の推移を図示した。 （2）SK-1403 の各用量群を対象に，全ての QTcF 測定時点における QTcF と QTcF 測定時の血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物濃度との関係を回帰分析により検討した。なお，SK-1403 の各用量群において投与量は区別しないこととした。また，ΔQTcF についても同様に行った。 （3）各投与群を対象に，全ての QTcF 測定時点における QTcF と QTcF 測定時の血清補正 Ca との関係を回帰分析により検討した。なお，SK-1403 の各用量群については投与量を区別しないこととした。また，ΔQTcF についても同様に行った。 （4）QTcF 及びΔQTcF について，各投与群の時点ごとにカテゴリ化（測定値：≦450 ms，450 ms＜　≦480 ms，480 ms＜　≦500 ms，500 ms＜，変化量：≦30 ms，30 ms＜　≦60 ms，60 ms＜）し，度数及び百分率を算出した。 【薬物動態】 （1）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物濃度について，各投与群における時点ごとの平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値，幾何平均値及び変動係数を算出した。また，各投与群の推移を図示した。さらに，各薬物動態パラメータの平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及び変動係数を算出した（t_{max} については幾何平均値及び変動係数は算出しないこととした）。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$については，パワーモデルを用いて用量比例性を検討した。 （2）各投与群における 0～6 時間，0～12 時間，0～24 時間，0～48 時間の SK-1403 未変化体及び代謝物の尿中排泄率について，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。また，CL_r の平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。 【薬力学的評価】 （1）iPTH，whole-PTH，血清補正 Ca，イオン化 Ca，血清 P，血清 Mg，FGF23，1,25$(OH)_2$ ビタミン D，カルシトニンについて，各投与群における時点ごとの平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最

	大値を算出した。評価項目ごとに各投与群の推移を図示した。 （2）Ca，P，Mg，Na，K，Cl，クレアチニン排泄量について，各投与群における 0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間，0～24 時間，24～48 時間の平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。また，各投与群における 0～6 時間の排泄量を評価項目ごとに図示した。 【有意水準】 特に記載のない限り両側 5%とした。

SK-1403 について，投与量は SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として，血漿中濃度は SK-1403 遊離体（ウパシカルセト）濃度として表記

表 2.7.6.1－1　治験スケジュール

時期（日）	スクリーニング検査	入院日		投与日													観察日			退院日	事後検査
	-28～-2	-1		1													2			3	7
	－	－	19:00	Pre	0h*	5m	10m	20m	30m	1h	2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h	28h	34h	48h	144h
				－	9:00	9:05	9:10	9:20	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	13:00	19:00	9:00	9:00
同意取得	○																				
被験者背景	○	○																			
被験者管理		○																		○	○
入院		○																			
投与					○																
食事			○									○			○		○	○	○	○	
診察	○	○		○													○			○	○
自他覚随伴症状					←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
バイタルサイン [1)]	○	○		○						○							○			○	○
12誘導心電図	○	○		○				○			○	○		○		○	○			○	○
臨床検査[2)]	○	○															○			○	○
血漿中薬物濃度				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○			○	
尿中排泄率						0～6h，6～12h，12～24h											24～48h				
薬力学的評価（1）[3)]	○**			○			○		○	○	○	○	○	○		○	○			○	
薬力学的評価（2）[3)]				○					○	○		○				○	○			○	
薬力学的評価（尿）[4)]						0～6h，6～12h，12～24h											24～48h				
退院																				○	

*：治験薬投与終了直後を 0 h とした
**：iPTH 及び血清補正 Ca のみ測定した
（単位；m：分，　h：時間）

1)　バイタルサイン
　血圧（収縮期，拡張期），脈拍数，体温

2)　臨床検査
　血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球像（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）
　血液生化学検査：総蛋白，アルブミン，AST，ALT，LD，総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GT，CK，アミラーゼ，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，Na，Cl，K，総コレステロール，HDL-コレステロール，中性脂肪，グルコース
　凝固系検査：PT，APTT
　尿検査：比重，pH，糖定性，蛋白定性，潜血反応，ケトン体，ウロビリノーゲン定性，沈渣（赤血球，白血球，扁平上皮）
　免疫学的検査（スクリーニング検査のみ）：HIV 抗原・抗体，HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒検査
　尿中薬物検査（スクリーニング検査のみ）：フェンシクリジン類，ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，モルヒネ系麻薬，バルビツール酸類，三環系抗うつ剤

3)　薬力学的評価
　(1)　iPTH，whole-PTH，血清補正 Ca，イオン化 Ca，血清 P，血清 Mg
　(2)　FGF23，1,25$(OH)_2$ ビタミン D，カルシトニン

4)　薬力学的評価（尿）：Ca，P，Mg，Na，Cl，K，クレアチニン

2.7.6.1.2　治験対象被験者

(1) 被験者の内訳

スクリーニング検査から試験完了に至った被験者の内訳を図 2.7.6.1－1 に示した。

本治験実施に先立ち，計画例数の確保及びスクリーニング検査後から試験開始までの離脱者の補填分を考慮した例数として 112 例の志願者より同意を取得し，スクリーニング検査を実施した。

スクリーニング検査実施者 112 例のうち,スクリーニング検査の結果に基づき，適格性確認を行い,「適格」と判定された被験者 72 例より，最終的に 32 例の被験者に治験薬を投与した。Step 2（2.5 mg）までに嘔吐，悪心，悪寒の有害事象が確認され，ステップアップ（増量）基準には抵触しないものの，Step 3（5 mg）以降では有害事象の発現率が高まると危惧されたため，設定していた Step 3（5 mg）以降 Step 7（40 mg）までは実施せず，より低用量での安全性及び忍容性を確認する必要があると判断し，新たに 0.01 mg を Step 3，0.1 mg を Step 4 と設定した。投与した 32 例に中止・脱落は認められなかった。

治験薬を投与された 32 例全例が解析採用症例となった。なお，採尿が適切に行われなかった症例が 1.0 mg 群で 1 例及び 2.5 mg 群で 2 例に認められたため，薬物動態評価及び薬力学評価のうち，当該 3 症例の尿に関するデータを除外した解析を追加で行った。尿中薬物濃度及び尿中薬力学的評価項目について，特に記載がない限り採尿が適切に行われなかった症例を含めた結果を示した。

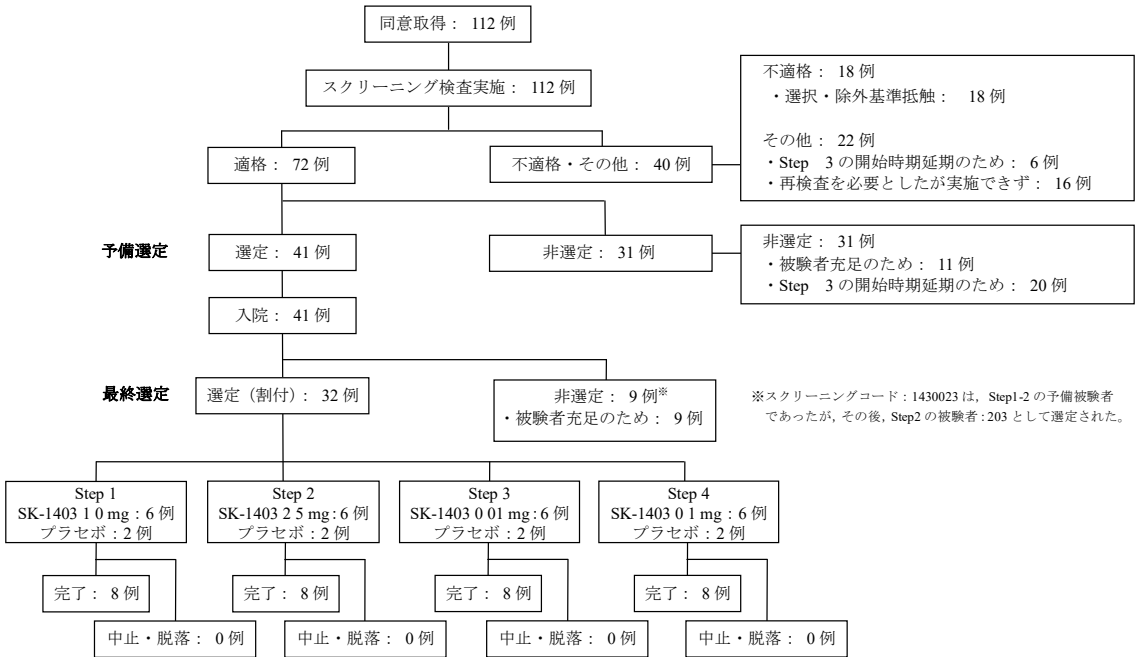


図 2.7.6.1－1　被験者の内訳

資料 5.3.3.1-1　図 10.1 より引用，改変

(2) 人口統計学的特性及びその他の基準値

安全性解析対象集団の人口統計学的データ及びその他の基準値を表 2.7.6.1－2 に示した。

被験者は，年齢 20～30 歳の日本人健康成人男子であった。

表 2.7.6.1－2　人口統計学的データ及びその他の基準値
（安全性解析対象集団）

項目	群	N	Mean	SD	Min	Median	Max
年齢 (歳)	プラセボ群	8	25.6	4.1	20	26.0	30
	SK-1403 0.01 mg 群	6	22.2	1.3	20	22.0	24
	SK-1403 0.1 mg 群	6	21.8	1.8	20	22.0	25
	SK-1403 1.0 mg 群	6	24.7	2.9	21	24.5	28
	SK-1403 2.5 mg 群	6	21.7	1.4	20	21.5	24
	全体	32	23.3	3.0	20	22.0	30
身長 (cm)	プラセボ群	8	167.45	3.47	162.7	167.85	172.9
	SK-1403 0.01 mg 群	6	171.88	5.75	166.3	170.50	182.8
	SK-1403 0.1 mg 群	6	172.52	3.31	168.8	172.55	176.1
	SK-1403 1.0 mg 群	6	168.97	5.89	162.8	167.95	177.7
	SK-1403 2.5 mg 群	6	174.83	4.80	170.4	173.80	182.7
	全体	32	170.90	5.16	162.7	170.25	182.8
体重 (kg)	プラセボ群	8	59.85	4.00	54.9	59.70	64.9
	SK-1403 0.01 mg 群	6	62.00	3.73	58.1	61.50	67.4
	SK-1403 0.1 mg 群	6	59.87	2.90	55.9	59.40	63.5
	SK-1403 1.0 mg 群	6	58.27	4.72	52.6	57.90	66.3
	SK-1403 2.5 mg 群	6	63.33	5.43	53.8	64.80	69.7
	全体	32	60.61	4.32	52.6	60.05	69.7
BMI (kg/m^2)	プラセボ群	8	21.35	1.55	19.9	20.70	24.2
	SK-1403 0.01 mg 群	6	21.02	1.05	19.5	21.20	22.5
	SK-1403 0.1 mg 群	6	20.12	0.67	19.0	20.45	20.7
	SK-1403 1.0 mg 群	6	20.42	1.48	18.9	20.20	22.8
	SK-1403 2.5 mg 群	6	20.73	1.86	18.5	20.30	23.7
	全体	32	20.77	1.38	18.5	20.55	24.2

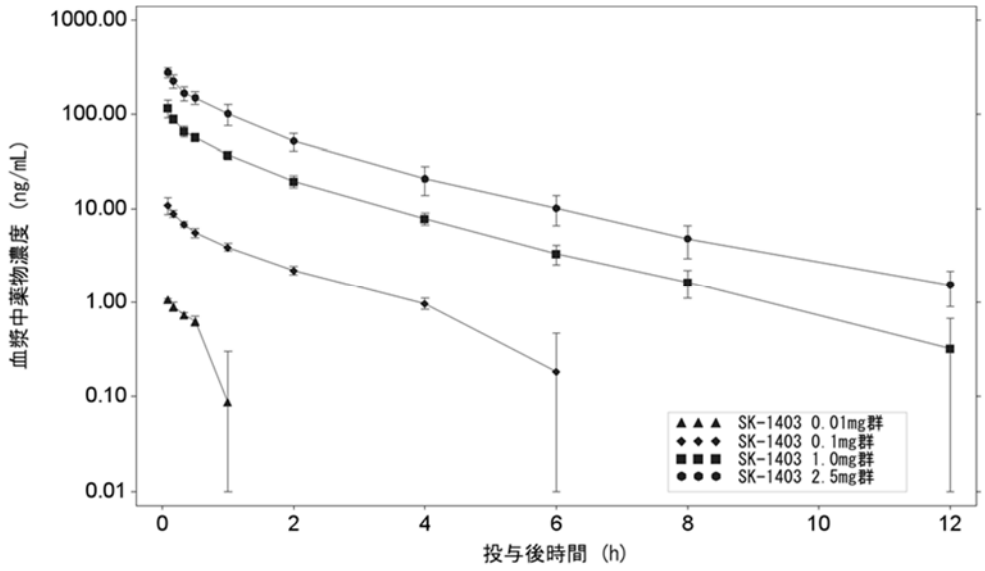
資料 5.3.3.1-1　表 14.1.2.1 より引用

2.7.6.1.3　薬物動態評価

(1) 血漿中薬物濃度

SK-1403 0.01, 0.1, 1.0 及び 2.5 mg を空腹時に静脈内投与した時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度及び代謝物 M2 濃度の推移を図 2.7.6.1－2 及び図 2.7.6.1－3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1－3 及び表 2.7.6.1－4 に示した。

血漿中 SK-1403 未変化体濃度は投与量に比例して増加し，速やかに消失した。$t_{1/2}$ は 1～2 時間であり，C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加し，線形性が確認された。なお，血漿中の代謝物は，1.0 mg 群及び 2.5 mg 群で M2 のみが検出され，0.01 mg 群及び 0.1 mg 群については検出されなかった。

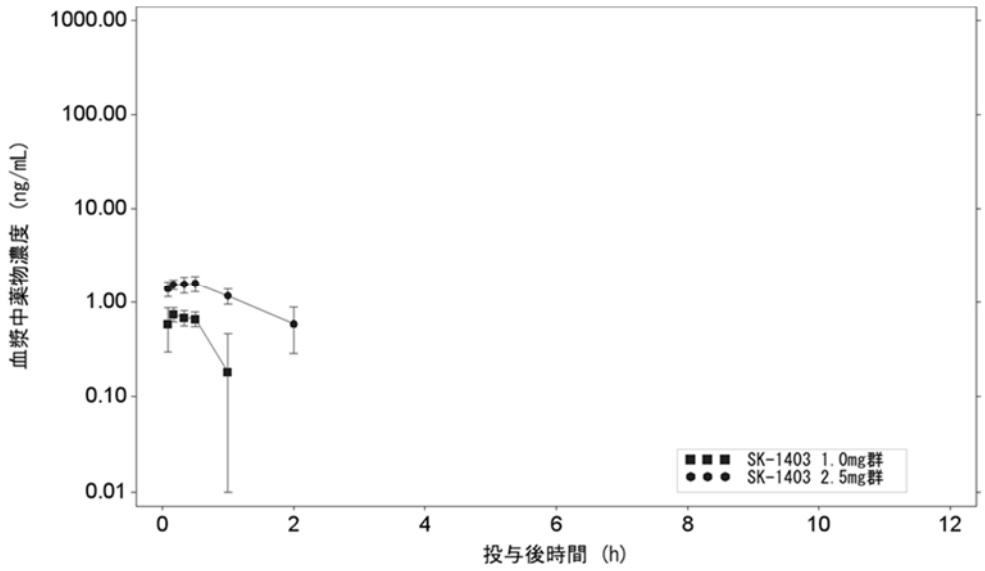


Mean ± SD

時期		投与前	5m	10m	20m	30m	1h	2h	4h	6h	8h	12h
n	0.01 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0.1 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1.0 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	2.5 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

図 2.7.6.1－2　血漿中 SK-1403 未変化体濃度の推移

資料 5.3.3.1-1　図 11.4.1.1-1 より引用



Mean ± SD

時期		投与前	5m	10m	20m	30m	1h	2h	4h	6h	8h	12h
n	0.01 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0.1 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1.0 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	2.5 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

図 2.7.6.1－3　血漿中代謝物 M2 濃度の推移

資料 5.3.3.1-1　図 11.4.1.1-2 より引用

表 2.7.6.1－3　血漿中 SK-1403 未変化体の薬物動態パラメータ

群	統計量	C_0 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CLp (mL/h/body)	Vd_{ss} (mL/body)
SK-1403 0.01 mg 群	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	MEAN	1.28	1.08	0.0972	0.658	1.46	1.05	0.251	1.49	8480	8840
	SD	0.138	0.0361	0.0340	0.175	1.02	0.905	0.0843	1.28	3840	1480
	MIN	1.07	1.02	0.0833	0.545	0.729	0.396	0.211	0.593	2760	6980
	MEDIAN	1.29	1.09	0.0833	0.603	1.05	0.691	0.218	0.977	9020	8760
	MAX	1.44	1.12	0.167	1.01	3.41	2.76	0.423	3.93	12900	10900
	GM	1.27	1.08	-	0.642	1.25	0.810	0.242	1.16	7540	8740
	CV	10.9	3.4	-	26.6	69.7	86.6	33.6	86.3	45.2	16.7
SK-1403 0.1 mg 群	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	MEAN	13.9	11.2	0.0972	14.3	15.3	1.66	1.30	2.00	6190	12400
	SD	3.68	1.77	0.0340	1.52	1.49	0.309	0.188	0.251	612	1770
	MIN	6.45	7.64	0.0833	12.1	13.3	1.37	1.14	1.69	5300	10500
	MEDIAN	15.1	11.8	0.0833	14.3	15.5	1.58	1.22	2.02	6100	11700
	MAX	16.4	12.5	0.167	16.7	17.7	2.14	1.57	2.31	7090	14800
	GM	13.3	11.0	-	14.2	15.3	1.64	1.29	1.99	6160	12200
	CV	26.6	15.9	-	10.6	9.7	18.5	14.5	12.5	9.9	14.4
SK-1403 1.0 mg 群	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	MEAN	157	118	0.0972	145	145	1.95	1.70	1.88	6600	12300
	SD	48.4	21.1	0.0340	20.7	19.8	0.420	0.202	0.198	859	834
	MIN	70.2	80.3	0.0833	124	124	1.50	1.46	1.63	5370	11200
	MEDIAN	174	121	0.0833	141	141	1.95	1.71	1.89	6690	12200
	MAX	206	141	0.167	177	175	2.41	1.92	2.09	7580	13300
	GM	148	116	-	144	144	1.91	1.69	1.87	6550	12300
	CV	30.9	17.8	-	14.2	13.7	21.6	11.8	10.5	13.0	6.8
SK-1403 2.5 mg 群	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	MEAN	349	280	0.0833	389	384	2.06	1.87	2.02	6300	12600
	SD	60.4	33.7	0.000	74.9	73.2	0.196	0.238	0.282	1140	1680
	MIN	266	239	0.0833	303	301	1.72	1.53	1.63	4760	10900
	MEDIAN	356	283	0.0833	365	361	2.10	1.95	2.12	6530	12200
	MAX	406	330	0.0833	501	494	2.31	2.12	2.33	7820	14900
	GM	345	278	-	383	379	2.06	1.85	2.01	6210	12500
	CV	17.3	12.1	-	19.3	19.1	9.5	12.7	14.0	18.0	13.3

単位：CV については%

資料 5.3.3.1-1　表 14.2 2.1 より引用

表 2.7.6.1−4　血漿中代謝物 M2 の薬物動態パラメータ

群	統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{0-t} (h)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	CLp (mL/h/body)	Vd_{ss} (mL/body)
SK-1403 0.01 mg 群	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MEAN	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	SD	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	MIN	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	MEDIAN	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	MAX	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	GM	.	-	.	.	.	.	.	.	.
	CV	.	-	.	.	.	.	.	.	.
SK-1403 0.1 mg 群	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MEAN	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	SD	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	MIN	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	MEDIAN	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	MAX	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	GM	.	-	.	.	.	.	.	.	.
	CV	.	-	.	.	.	.	.	.	.
SK-1403 1.0 mg 群	N	6	6	6	2	2	6	2	0	0
	MEAN	0.790	0.264	0.619	1.75	1.61	0.347	2.37	.	.
	SD	0.0945	0.153	0.235	0.0283	0.417	0.125	0.594	.	.
	MIN	0.677	0.0833	0.404	1.73	1.31	0.260	1.95	.	.
	MEDIAN	0.806	0.250	0.533	1.75	1.61	0.272	2.37	.	.
	MAX	0.891	0.500	0.953	1.77	1.90	0.538	2.79	.	.
	GM	0.785	-	0.584	1.75	1.58	0.330	2.33	.	.
	CV	12.0	-	37.9	1.6	26.0	36.2	25.1	.	.
SK-1403 2.5 mg 群	N	6	6	6	4	4	6	4	0	0
	MEAN	1.74	0.264	2.87	3.49	1.32	0.789	1.97	.	.
	SD	0.254	0.153	0.586	0.373	0.0888	0.161	0.120	.	.
	MIN	1.39	0.0833	2.02	3.22	1.24	0.462	1.86	.	.
	MEDIAN	1.69	0.250	2.75	3.36	1.31	0.845	1.95	.	.
	MAX	2.08	0.500	3.69	4.02	1.44	0.879	2.14	.	.
	GM	1.72	-	2.82	3.47	1.32	0.771	1.97	.	.
	CV	14.6	-	20.4	10.7	6.7	20.5	6.1	.	.

単位：CV については%

資料 5.3.3.1-1　表 14.2 2.2 より引用

(2) 尿中薬物濃度

各投与群における 0～6 時間，0～12 時間，0～24 時間，0～48 時間の SK-1403 未変化体の累積尿中排泄率及び CL_r を表 2.7.6.1－5 に示した。SK-1403 未変化体の投与後 48 時間までの尿中排泄率は，0.01 mg 群で 78.9 ± 3.1%，0.1 mg 群で 83.2 ± 1.7%，1.0 mg 群で 95.0 ± 18.6%，2.5 mg 群で 88.4 ± 11.4%であった。また，採尿が適切に行われなかった症例を除外した場合，1.0 mg 群で 102.5 ± 2.7%，2.5 mg 群で 93.5 ± 6.2%であった。

代謝物は，1.0 mg 群及び 2.5 mg 群で M3 のみがわずかに検出された。なお，0.01 mg 群及び 0.1 mg 群ではいずれの代謝物も検出されなかった。

表 2.7.6.1－5　SK-1403 未変化体の累積尿中排泄率及び CL_r

群	統計量	累積尿中排泄率(%) 0-6h	0-12h	0-24h	0-48h	CL_r (mL/h/body)
SK-1403 0.01 mg群	N	6	6	6	6	6
	MEAN	70.2	78.7	78.9	78.9	11800
	SD	3.5	3.2	3.1	3.1	2400
	MIN	66.7	74.8	74.8	74.8	7150
	MEDIAN	69.4	78.2	78.8	78.8	12500
	MAX	75.6	83.5	83.5	83.5	13500
SK-1403 0.1 mg群	N	6	6	6	6	6
	MEAN	74.6	81.4	83.2	83.2	5540
	SD	1.8	1.7	1.7	1.7	626
	MIN	72.3	79.1	81.0	81.0	4680
	MEDIAN	74.8	81.5	83.5	83.5	5510
	MAX	77.1	83.9	85.7	85.7	6520
SK-1403 1.0 mg群	N	6	6	6	6	6
	MEAN	87.6	93.4	94.8	95.0	6210
	SD	18.5	18.7	18.6	18.6	1330
	MIN	50.0	55.5	57.1	57.4	4060
	MEDIAN	94.3	100.0	101.4	101.6	6410
	MAX	97.1	103.9	105.6	105.9	7690
SK-1403 2.5 mg群	N	6	6	6	6	6
	MEAN	80.0	86.2	88.1	88.4	5580
	SD	12.9	11.7	11.4	11.4	1480
	MIN	55.8	64.9	67.4	67.7	3170
	MEDIAN	84.6	87.7	89.3	89.6	6020
	MAX	90.6	96.7	98.9	99.3	7000

資料 5.3.3.1-1　表 14.2.4.1 より引用

2.7.6.1.4　薬力学的評価

(1) 薬力学的評価項目

1) iPTH

iPTH の投与前から投与後 48 時間までの推移を図 2.7.6.1－4 に示した。iPTH は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において投与後 10 分に低下が認められ，その後は，用量増加に伴い低下作用の持続時間が延長する傾向が見られた。

2) whole-PTH

whole-PTH は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において投与後 10 分に低下が認められ，その後は，用量増加に伴い低下作用の持続時間が延長する傾向が見られた。

3) 血清補正 Ca

血清補正 Ca の投与前から投与後 48 時間までの推移を図 2.7.6.1－5 に示した。血清補正 Ca は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において投与後 12 時間まで用量増加に

伴いより大きく低下する傾向が見られた。

4）**イオン化 Ca**

イオン化 Ca は, プラセボ群と比較して SK-1403 0.1 mg 群より低下傾向が見られた。

5）**血清 P**

血清 P の投与前から投与後 48 時間までの推移を図 2.7.6.1－6 に示した。血清 P は, プラセボ群と比較して SK-1403 群では差は見られなかった。

6）**血清 Mg**

血清 Mg は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において用量増加に伴いより大きく低下する傾向が見られた。

7）**FGF23**

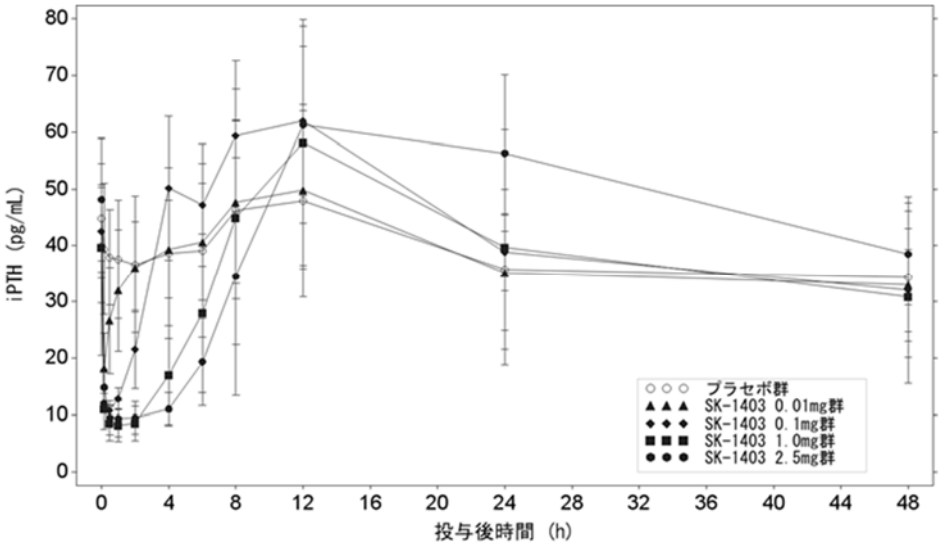
FGF23 は，プラセボ群と SK-1403 群で差は見られなかった。

8）**1,25(OH)$_2$ ビタミン D**

1,25(OH)$_2$ ビタミン D は，プラセボ群と SK-1403 群で差は見られなかった。

9）**カルシトニン**

カルシトニンは, プラセボ群と比較して SK-1403 0.1 mg 群及び 1.0 mg 群で投与直後から投与後 1 時間まで上昇傾向が見られ，SK-1403 2.5 mg 群で投与直後から投与後 4 時間まで明らかな上昇傾向が見られた。なお，SK-1403 0.01 mg 群では差は見られなかった。

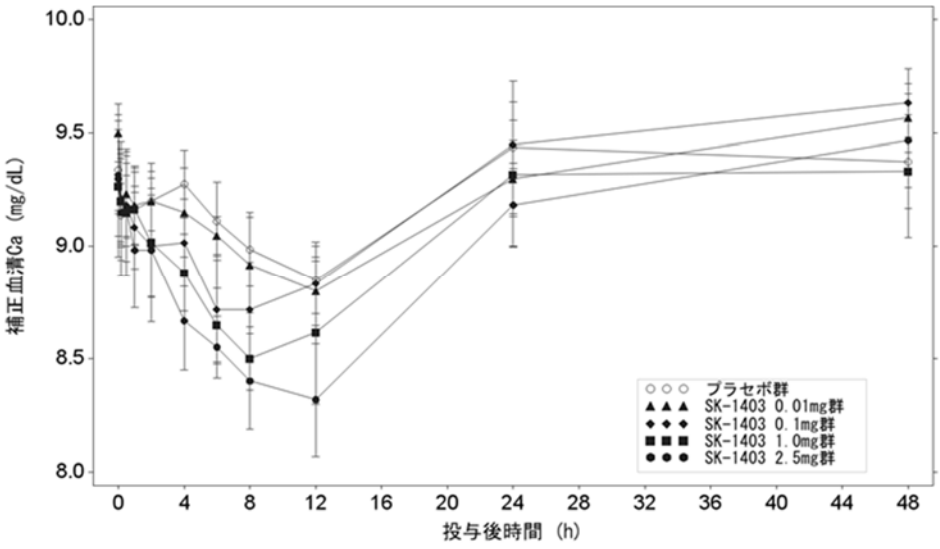


Mean ± SD

時期		投与前	10m	30m	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
n	プラセボ群	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	0.01 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0.1 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1.0 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	2.5 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

図 2.7.6.1－4　iPTH の推移

資料 5.3.3 1-1　図 14 2.2.1 より引用

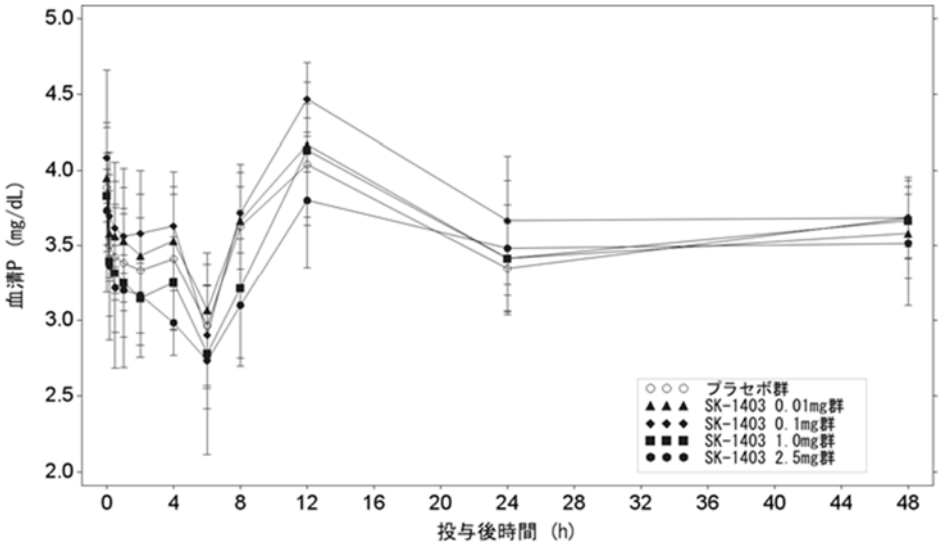


Mean ± SD

時期		投与前	10m	30m	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
n	プラセボ群	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	0.01 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0.1 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1.0 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	2.5 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

図 2.7.6.1－5　血清補正 Ca の推移

資料 5.3.3 1-1　図 14 2.2.3 より引用



Mean ± SD

時期		投与前	10m	30m	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
n	プラセボ群	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	0.01 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	0.1 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1.0 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	2.5 mg群	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

図 2.7.6.1－6　血清 P の推移

資料 5.3.3 1-1　図 14 2.2.5 より引用

(2) 尿中薬力学的評価項目

1) 尿中 Ca 排泄量

尿中 Ca 排泄量について，投与 0～6 時間の群間比較を図 2.7.6.1－7 に示した。尿中 Ca 排泄量は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において用量増加に伴い増加する傾向が見られた。

2) 尿中 P 排泄量

尿中 P 排泄量について，投与 0～6 時間の群間比較を図 2.7.6.1－8 に示した。尿中 P 排泄量は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において用量増加に伴い低下する傾向が見られた。

3) 尿中 Mg 排泄量

尿中 Mg 排泄量は，プラセボ群と比較して SK-1403 群において用量増加に伴い増加する傾向が見られた。

4) 尿中 Na 排泄量

尿中 Na 排泄量は，プラセボ群と比較して用量増加に伴い SK-1403 0.1 mg 群から増加する傾向が見られた。

5) 尿中 K 排泄量

尿中 K 排泄量は，プラセボ群と比較して SK-1403 群では差は見られなかった。

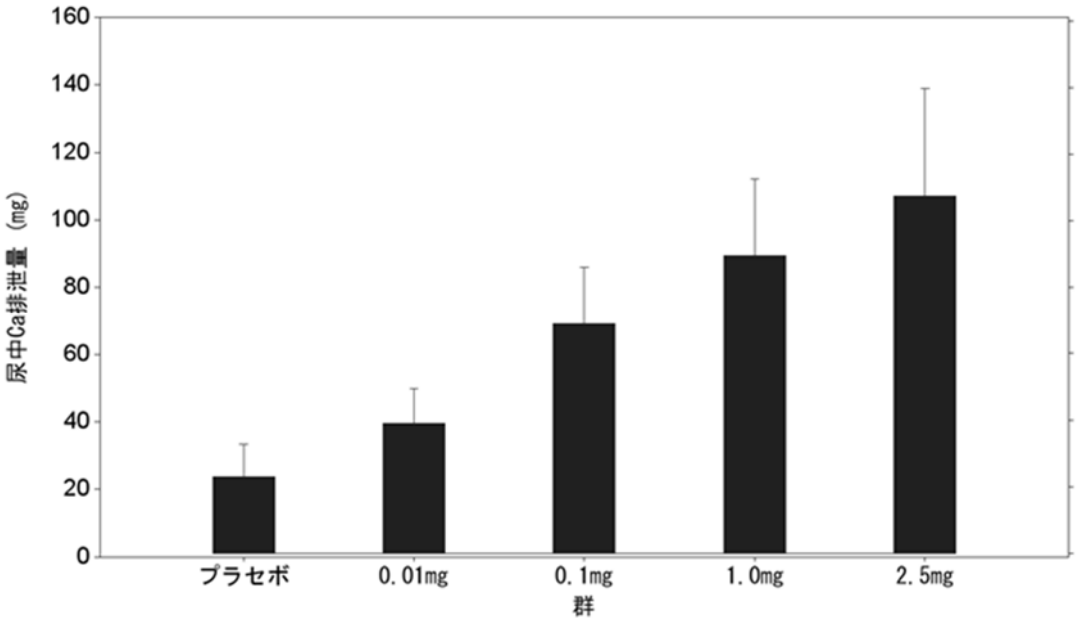
6) 尿中 Cl 排泄量

尿中 Cl 排泄量は，プラセボ群と比較して用量増加に伴い SK-1403 0.1 mg 群から増

加する傾向が見られた。

7）尿中クレアチニン排泄量

尿中クレアチニン排泄量は，プラセボ群と SK-1403 群で差は見られなかった。

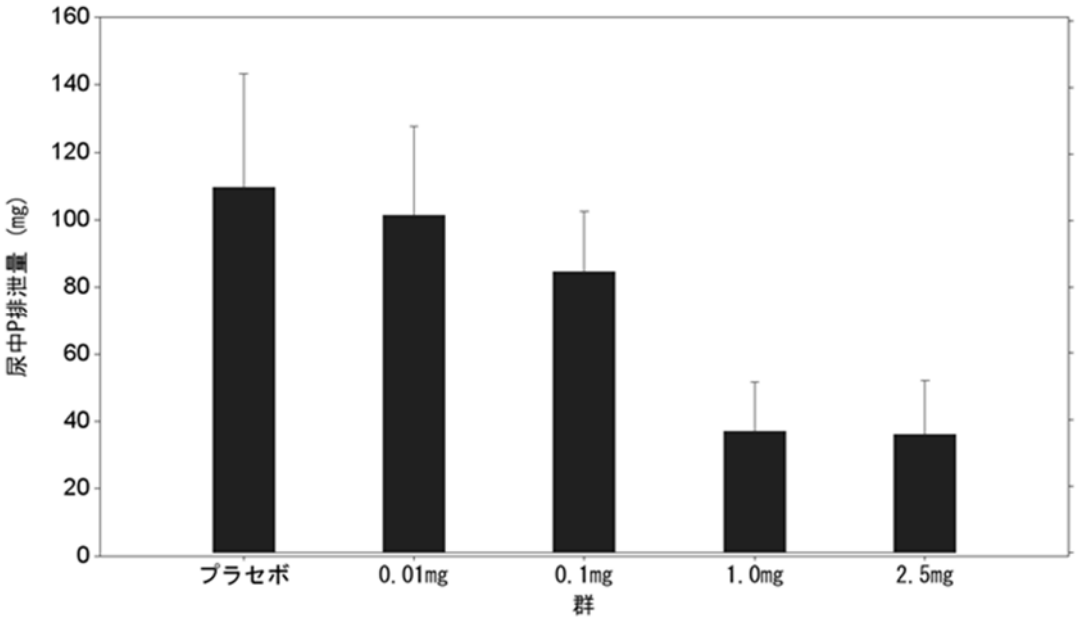


Mean ± SD

群	プラセボ群	0.01 mg群	0.1 mg群	1.0 mg群	2 5 mg群
n	8	6	6	6	6

図 2.7.6.1－7　尿中 Ca 排泄量（投与 0～6 時間）

資料 5.3.3 1-1　図 14 2.3.1 より引用



Mean ± SD

群	プラセボ群	0.01 mg群	0.1 mg群	1.0 mg群	2 5 mg群
n	8	6	6	6	6

図 2.7.6.1－8　尿中 P 排泄量（投与 0～6 時間）

資料 5.3.3 1-1　図 14 2.3.2 より引用

2.7.6.1.5　安全性

（1）有害事象及び副作用の発現状況

有害事象の要約表作成及び集計にあたり，症例報告書に記載された有害事象名を「ICH 国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）17.1」に基づき，下層語（以下，LLT），基本語（以下，PT）及び器官別大分類（以下，SOC）へ読み替えた。

有害事象及び副作用の発現状況を SOC 別及び PT 別に集計し表 2.7.6.1－6 に示した。

本治験ではプラセボ群において有害事象は認められず，SK-1403 群 24 例中 7 例に有害事象が認められた。

因果関係が否定できない有害事象として，嘔吐が SK-1403 1.0 mg 群で 6 例中 1 例（16.7%），2.5 mg 群で 6 例中 3 例（50.0%），悪心が SK-1403 2.5 mg 群で 6 例中 2 例（33.3%），悪寒が SK-1403 2.5 mg 群で 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。これらの重篤度及び重症度は全て非重篤，軽度であり，投与日当日中に回復（消失）した。

また，SK-1403 0.1 mg 群の 1 例に血中ビリルビン増加が認められたが，治験薬との因果関係はなしと判断され，重篤度及び重症度は非重篤，軽度であった。

表 2.7.6.1－6　有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象					副作用				
有害事象名 (SOC/PT)	プラセボ群 (N=8)	SK-1403 0.01 mg 群 (N=6)	SK-1403 0.1 mg 群 (N=6)	SK-1403 1.0 mg 群 (N=6)	SK-1403 2.5 mg 群 (N=6)	プラセボ群 (N=8)	SK-1403 0.01 mg 群 (N=6)	SK-1403 0.1 mg 群 (N=6)	SK-1403 1.0 mg 群 (N=6)	SK-1403 2.5 mg 群 (N=6)
合計	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
悪寒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

資料 5.3.3.1-1　表 14.3.1.8 より引用

(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

本治験では，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査値

臨床検査値について，SK-1403 0.1 mg 群の 1 例に血中ビリルビン増加が認められたが，治験薬との因果関係はなしと判断され，重篤度及び重症度は非重篤，軽度であった。その他臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

(4) バイタルサイン及び安静時 12 誘導心電図

バイタルサイン及び安静時 12 誘導心電図について，臨床的に問題となる異常値，異常所見は認められなかった。

QT 評価について，QTcF にわずかな延長傾向が認められるものの，500 ms を超える延長及び投与前から 60 ms を超える延長は認められなかった。QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度及び血清補正 Ca 濃度との関係を図 2.7.6.1－9 及び図 2.7.6.1－10 に示した。血漿中 SK-1403 未変化体濃度と QTcF の相関はないことから，血漿中 SK-1403 未変化体自体が QTcF を延長させることはないと考えられた。血清補正 Ca 濃度と QTcF は負の相関を示したことから，QTcF の延長傾向は血清 Ca 濃度の低下によるものと考えられた。

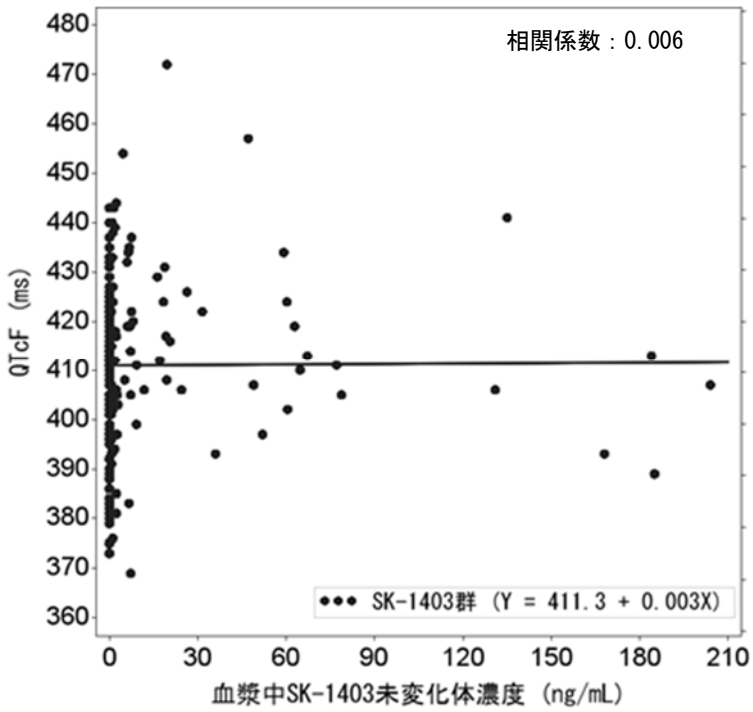


図 2.7.6.1－9 QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との関係

(SK-1403 群：24 例)

資料 5.3.3.1-1 図 14.3.5.3.3 及び表 14.3.5.4.11 より引用，改変

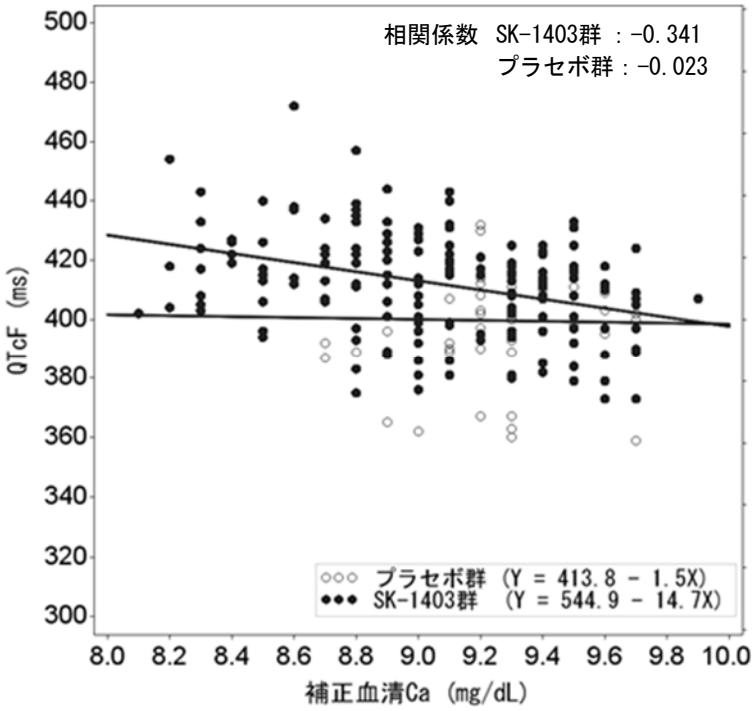


図 2.7.6.1－10　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係

（SK-1403 群：24 例，プラセボ群：8 例）

資料 5.3.3.1-1　図 14.3.5.3.7 及び表 14.3.5.4.15 より引用，改変

2.7.6.1.6　結論

日本人健康成人男子を対象に SK-1403 0.01，0.1，1.0 及び 2.5 mg を空腹時に静脈内投与した時，嘔吐が 1.0 mg 群で 1 例，2.5 mg 群で 3 例，悪心が 2.5 mg 群で 2 例，悪寒が 2.5 mg 群で 1 例に認められたが，いずれの事象も非重篤かつ軽度であったことから，SK-1403 0.01 mg から 2.5 mg の投与量についての安全性が確認できた。薬物動態評価の結果，血漿中未変化体の濃度推移から用量反応性が示された。$t_{1/2}$ は約 1～2 時間であり，C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加し，線形性が見られた。また，投与後 48 時間までの累積尿中排泄率の結果より，SK-1403 未変化体のほとんどが尿中排泄されることが確認された。薬力学評価の結果，iPTH，whole-PTH，血清補正 Ca，イオン化 Ca 及び血清 Mg について，プラセボ群と比較して，SK-1403 群において，低下傾向が見られた。

安静時 12 誘導心電図について，QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度及び血清補正 Ca 濃度との関係を検討した結果，血漿中 SK-1403 未変化体濃度と QTcF の相関はなく，血清補正 Ca 濃度と QTcF は負の相関を示したことから，QTcF の延長傾向は血清 Ca 濃度の低下によるものと考えられた。

2.7.6.2 SK-1403 第 I/II 相試験　維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験［資料 5.3.3.2-1］（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	SK-1403 第 I/II 相試験　維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回及び反復投与試験
治験のフェーズ	第 I/II 相
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
目的	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象として，SK-1403 単回及び反復静脈内投与における安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学的評価について検討する。
対象	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者
治験デザイン	【単回投与】 多施設，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，逐次増量（最大 7Step） 【反復投与】 多施設，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，逐次増量（最大 3Step）
治験方法	【単回投与】 SK-1403 の用量別に 7 Step に分け（0.025 mg，0.05 mg，0.1 mg，0.2 mg，0.4 mg，0.6 mg，0.8 mg），Step 毎に安全性を確認しながら逐次増量した。 【反復投与】 SK-1403 の用量別に 3 Step に分け（0.05 mg，0.1 mg，0.2 mg），Step 毎に安全性を確認しながら逐次増量した。 反復投与で予定する用量と同じ単回投与の用量及び一つ上の用量の薬物動態，薬力学及び安全性の結果に基づき，治験調整医師及び医学専門家と協議の上，反復投与開始の可否を判定した。 ＜スクリーニング＞ 被験者の同意取得後，スクリーニング検査を行った。 ＜治療期＞ 【単回投与】 スクリーニング検査で適格と判断された被験者を，治験薬（SK-1403 又はプラセボ）投与日前日若しくは投与日に入院させた。被験者の適格性を最終的に確認し，投与 4 日目まで入院させ，規定の検査・観察を実施した。また，投与 8 日目には事後検査を行った。

	治験実施期間					
	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	治療期 入院期間（最大透析間隔）				事後検査
Day	-30～-14	1	2	3	4	8
透析日	○	○			○	○
入院日		○※				
投与日		○				
検査日	○	○	○	○	○	○
退院日					○	

※入院の時期については，実施医療機関の都合に合わせ，前日若しくは投与当日とする。

【反復投与】

スクリーニング検査で適格と判断された被験者について，週 3 回の透析日毎に 22 日間合計 9 回の治験薬（SK-1403 又はプラセボ）投与を行った。この期間には，規定の検査・観察を実施した。また，初回投与から 22 日目及び 29 日目についても規定の検査・観察を実施した。

なお，初回投与日（1 日目）は週初めの透析日とした（最大透析間隔後）。

	治験実施期間										
	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	治療期									事後検査
Day	-30～-14	1	3	5	8	10	12	17	18	19	22	29
透析日	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○
投与日		○	○	○	○	○	○	○		○		
検査日	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

治験スケジュールを表 2.7.6.2－1 に示した。

【ステップアップ（増量）基準】

各ステップの事後検査終了後までの結果について，各治験責任医師が以下のステップアップ基準項目への抵触の有無等を判定することとした。治験依頼者は，治験責任医師の判定結果を取りまとめ，下記の移行中止基準のいずれにも抵触しない場合，治験調整医師及び医学専門家と協議の上，次のステップへの移行の可否を判定することとした。基準に抵触する場合，治験依頼者は，必要に応じて当該ステップの全症例のデータを固定した上で当該症例の盲検を解除し，プラセボ投与例が含まれていた場合は，その症例を除外した上で基準に抵触するかを判定することとした。基準に抵触しない場合は治験調整医師及び医学専門家と協議の上，ステップ移行の可否を決定することとした。

【単回投与】

（1）2 例以上の被験者において，治験薬との因果関係が否定できない中等度以上の有害事象が発現した場合

（2）1 例以上の被験者において，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した場合

（3）2 例以上の被験者において，血清補正 Ca 濃度が 7.0 mg/dL 未満になった場合

（4）1 例以上の被験者において，血清補正 Ca 濃度が 7.0 mg/dL 未満に低下し，かつ血清 Ca 低下に伴う症状（テタニー，不整脈，精神症状）が認められた場合

（5）2 例以上の被験者において，QTcF の 500 ms を超える延長，又は QTcF のベースライン（投与前）から 60 ms を超える延長が認められた場合

【反復投与】

（1）4 例以上の被験者において，治験薬との因果関係が否定できない

	中等度以上の有害事象が発現した場合 （2）2 例以上の被験者において，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した場合 （3）3 例以上の被験者において，治験薬初回投与以降，血清補正 Ca 濃度が 7.0 mg/dL 未満になった場合 （4）3 例以上の被験者において，治験薬初回投与以降，透析直前の血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下になった場合 （5）1 例以上の被験者において，血清補正 Ca 濃度が 7.0 mg/dL 未満に低下し，かつ血清 Ca 低下に伴う症状（テタニー，不整脈，精神症状）が認められた場合 （6）2 例以上の被験者において，QTcF の 500 ms を超える延長，又は QTcF のベースライン（投与前）から 60 ms を超える延長が認められた場合
被験者数	計画例数： 1 Step あたりの必要最小例数として，以下のとおり設定した。 【単回投与】 1 Step あたり 6 例（SK-1403：4 例，プラセボ：2 例） 最大 7 Step で 42 例（SK-1403：28 例，プラセボ：14 例） 【反復投与】 1 Step あたり 12 例（SK-1403：9 例，プラセボ：3 例） 最大 3 Step で 36 例（SK-1403：27 例，プラセボ：9 例） 解析対象例数： 【単回投与】 安全性評価解析：44 例（SK-1403：29 例，プラセボ：15 例） 薬物動態評価解析：29 例（SK-1403：29 例） 薬力学的評価解析：44 例（SK-1403：29 例，プラセボ：15 例） 【反復投与】 安全性評価：39 例（SK-1403：29 例，プラセボ：11 例） 薬物動態評価：26 例（SK-1403：26 例） 薬力学的評価：37 例（SK-1403：26 例，プラセボ：11 例）
選択基準	次の条件をすべて満たす者を対象として選択した。 なお，（3）の血清 iPTH 及び（4）の血清補正 Ca 濃度については，1 回のみ再検査可能とした。 （1）年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者（同意取得時点） （2）週 3 回の血液透析又は血液透析濾過を施行し，スクリーニング検査前 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 （3）スクリーニング検査時の透析前の血清 iPTH が 240 pg/mL を超える患者 （4）スクリーニング検査時の透析前の血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以

	上の患者 (5) 同意能力を有しており，文書同意した患者
除外基準	下記のいずれかに該当する者は対象から除外した。 なお，(9)の透析前 Hb 濃度については，1 回のみ再検査可能とした。 (1) 原発性副甲状腺機能亢進症患者 (2) スクリーニング検査前 24 週間以内に副甲状腺摘出術（PTx），経皮的エタノール注入療法（PEIT）等の副甲状腺インターベンションを施行した患者 (3) スクリーニング検査前 2 週間から治験薬初回投与日までにシナカルセトの投与を受けた患者 (4) スクリーニング検査前 2 週間から治験薬初回投与日までに活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，リン吸着剤の用法・用量を変更した患者（新規投与を含む） (5) スクリーニング検査前 4 週間から治験薬初回投与日までに副甲状腺ホルモン製剤，エストロゲンホルモン剤，合成エストロゲン製剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター，カルシトニン製剤の投与を受けた患者 (6) スクリーニング検査前 24 週間から治験薬初回投与日までにビスホスホネート製剤又は抗核内因子 κB 活性化受容体リガンド（以下，RANKL）モノクローナル抗体の投与を受けた患者 (7) Ca 濃度が 2.5 mEq/L 未満の透析液を使用中の患者 (8) スクリーニング検査前 2 週間から治験薬初回投与日までに透析方法（血液透析から血液透析濾過への変更等），ダイアライザー，透析液，処方透析時間，処方血液流量，処方透析液流量を変更した患者 (9) スクリーニング検査時の透析前 Hb 濃度が 9.0 g/dL 未満の患者 (10) 重篤な肝疾患（例；非代償性肝硬変）を有する患者，あるいはスクリーニング検査時の AST 又は ALT が 100 IU/dL 以上の患者 (11) 重篤な心疾患［ニューヨーク心臓協会（以下，NYHA）分類で III 度及び IV 度］を有する患者，あるいはスクリーニング検査前 24 週間以内に心筋梗塞，狭心症発作を起こした患者 (12) 心臓ペースメーカーを装着している患者 (13) QT 延長症候群の既往歴又は家族歴を有する患者 (14) スクリーニング検査時の安静時 12 誘導心電図において，QTcF が 450 ms を超える患者 (15) スクリーニング検査前 52 週間から治験薬初回投与前までにてんかん発作の既往を有する患者 (16) スクリーニング検査前 24 週間以内に脳卒中（脳梗塞，脳出血）を起こした患者 (17) 悪性腫瘍を有する患者

<table>
<tr><td></td><td>（18）コントロール困難な高血圧（スクリーニング検査前 2 週間の検査のうち 1/3 を超える検査において透析前の収縮期血圧＞180 mmHg かつ拡張期血圧＞110 mmHg を示す）を有する患者
（19）過度の常習飲酒者（1 日平均日本酒で 3 合以上に相当する飲酒）
（20）男性患者で，試験期間中を通じて，適切な避妊法を使用することに同意しない患者
（21）妊婦又は妊娠している可能性のある患者，妊娠を希望している患者及び授乳中の患者
（22）治験薬投与開始前 12 週以内に他の臨床試験で臨床試験薬の投与を受けた患者
（23）治験薬投与開始前 12 週以内に医療機器の臨床試験に参加した患者
（24）その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験薬
用法及び投与方法
ロット番号</td><td>【治験薬】
SK-1403 1.0 mg バイアル：1 mL 中に脱水物に換算した SK-1403 を 0.1 mg 含有する無色澄明の溶液が 10 mL 封入されたバイアル製剤
SK-1403 プラセボバイアル：SK-1403 1.0 mg バイアルと外観（形状，色等）について識別不能な SK-1403 を含有しない無色澄明の溶液が 10 mL 封入されたバイアル製剤
【用量及び投与方法】
【単回投与】
SK-1403 又はプラセボの各バイアルより，用量に応じて必要容量を注射筒に充填し投与した。ただし，単回投与 Step 1（単-1）の治験薬については，バイアル原液を生理食塩液を用いて 8 倍希釈し，2.0 mL を投与した。治験薬は治験薬投与日の透析終了後 2 時間以上 4 時間以内にできるだけゆっくりと 60 秒以内で静脈内に投与した。
<table>
<tr><td>Step</td><td>単-1</td><td>単-2</td><td>単-3</td><td>単-4</td><td>単-5</td><td>単-6</td><td>単-7</td></tr>
<tr><td>投与量（mg/person）</td><td>0.025</td><td>0.05</td><td>0.1</td><td>0.2</td><td>0.4</td><td>0.6</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>投与容量(mL/person)</td><td>2.0</td><td>0.</td><td>1.0</td><td>2.0</td><td>4.0</td><td>6.0</td><td>8.0</td></tr>
</table>
【反復投与】
SK-1403 又はプラセボの各バイアルより，用量に応じて必要容量を注射筒に吸引した。治験薬は治験薬投与開始日より週 3 回 22 日間（計 9 回投与），血液透析終了直前に透析回路静脈側に注入（静注）した。
<table>
<tr><td>投与回数</td><td colspan="3">週 3 回，22 日間</td></tr>
<tr><td>Step</td><td>反-1</td><td>反-2</td><td>反-3</td></tr>
<tr><td>投与量（mg/person）</td><td>0.05</td><td>0.1</td><td>0.2</td></tr>
<tr><td>投与容量(mL/person)</td><td>0.5</td><td>1.0</td><td>2.0</td></tr>
</table>
【ロット番号】
[redacted]</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>【単回投与】1 回投与
【反復投与】9 回投与（週 3 回 22 日間）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【安全性評価項目】</td></tr>
</table>

	（1）有害事象及び副作用 （2）臨床検査 （3）バイタルサイン（血圧，脈拍数） （4）透析後体重 （5）安静時 12 誘導心電図（所見，QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔） （6）眼科学的検査（反復投与のみ） 【薬物動態評価項目】 （1）SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）血漿中濃度 （2）薬物動態パラメータ 単回投与：C_0^*，C_{max}，$C_{max,norm}^*$，t_{max}，AUC_{0-66h}，$AUC_{0-66h,norm}^*$，$AUC_{0-\infty}$，$AUC_{0-\infty,norm}^*$，$t_{1/2}$，MRT_{0-t}，$MRT_{0-\infty}$，CLp^*，Vd_{ss}^*（*：SK-1403 未変化体のみ） 反復投与：C_{max}（透析開始前） （3）血液透析クリアランス（単回投与，血液透析患者のみ） 血液透析クリアランス (mL/min) = (ダイアライザー血液入口側血漿中濃度 - ダイアライザー血液出口側血漿中濃度) / ダイアライザー血液入口側血漿中濃度 × 200 （血液流量：mL/min） （4）透析除去率 透析除去率 (%) =（開始前血漿中濃度 - 終了後血漿中濃度）/ 開始前血漿中濃度 × 100 【薬力学的評価項目】 （1）測定値及び 1 日目投与前からの変化率 1）共通：血清 iPTH，血清 whole-PTH，血清補正 Ca，血清 P，FGF23，$1,25(OH)_2$ ビタミン D 2）単回投与のみ：イオン化 Ca，カルシトニン 3）反復投与のみ：骨型アルカリフォスファターゼ（以下，BAP），酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ（以下，TRACP-5b），オステオカルシン （2）反復投与における血清補正 Ca 濃度の試験期間中の最低値が 8.4 mg/dL 未満又は 7.5 mg/dL 未満となった被験者数及び割合 （3）反復投与における各被験者の試験期間中における血清補正 Ca 濃度の最低値 （4）反復投与時の投与後 3 週時における測定値及び変化率の平均（平均血清 iPTH，平均血清補正 Ca，平均血清 P，平均血清補正 Ca×P 積） 1）投与後 3 週時における平均血清 iPTH 投与後 3 週時における平均血清 iPTH (pg/mL) ＝(Day17 の透析前血清 iPTH 値 ＋Day19 の透析前血清 iPTH 値

	+ Day22 の透析前血清 iPTH 値) / 3 2）投与後 3 週時における平均血清 iPTH 変化率 投与後 3 週時における平均血清 iPTH 変化率 (%) ＝(Day17 の透析前血清 iPTH 変化率 ＋Day19 の透析前血清 iPTH 変化率 ＋Day22 の透析前血清 iPTH 変化率) / 3 なお，平均血清補正 Ca，平均血清 P，平均血清補正 Ca×P 積についても同様に算出する。 (5) 反復投与時の血清 iPTH に関する以下の達成率 1）8 日目，15 日目，22 日目における血清 iPTH 240 pg/mL 以下達成率 2）8 日目，15 日目，22 日目における血清 iPTH 変化率 -30% 以下達成率 3）投与後 3 週時における平均血清 iPTH 240 pg/mL 以下達成率 4）投与後 3 週時における平均血清 iPTH 変化率 -30% 以下達成率
統計手法	プラセボを投与された症例は，Step を区別せず，まとめて「プラセボ群」として評価した。SK-1403 を投与された症例は，用量毎に「SK-1403 XXmg 群」として評価した。 【被験者の内訳】 各解析対象集団の採否及び中止の有無について，各投与群における例数及び百分率を算出した。 【人口統計学的及び他の基準値の特性】 性別，原疾患，併用薬：活性型ビタミン D 製剤，併用薬：リン吸着薬（カルシウム含有のみ／非含有のみ／併用），合併症について，投与群別に度数及び百分率を算出した。 年齢（歳），身長（cm），BMI（kg/m^2），ドライウェイト（kg），透析歴（年），透析液 Ca 濃度（mg/dL），投与前の薬力学評価項目（血清 iPTH，血清補正 Ca，血清 P，FGF23）について，投与群別に平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を算出した。 【安全性評価】単回投与，反復投与共通 ＜有害事象及び副作用＞ (1) 有害事象の発現件数，発現例数及び発現率について投与群別及び全体として集計した。 (2) 副作用の発現件数，発現例数及び発現率について投与群別及び全体として集計した。 (3) 有害事象の発現件数，発現例数及び発現率について投与群別及び全体として SOC，PT 毎に集計した。 (4) 副作用の発現件数，発現例数及び発現率について投与群別及び全体として SOC，PT 毎に集計した。 (5) 有害事象の発現例数及び発現率について投与群別，全体及び重症度別に SOC，PT 毎に集計した。

	(6) 副作用の発現例数及び発現率について投与群別，全体及び重症度別に SOC，PT 毎に集計した。 (7) 有害事象により中止した被験者の中止例数及び中止率を投与群別及び全体として集計した。 (8) 有害事象の評価項目（死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象）毎に発現例数及び発現率を投与群別及び全体として集計した。また，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象について発現件数を投与群別及び全体として集計した。 ＜臨床検査＞ (1) 臨床検査値（計量データ）について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値及び臨床検査値の異常を示した例数を算出した。また，投与前からの変化量の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 (2) 臨床検査値について，各投与群における投与前と各時点の測定値を散布図にプロットした。また，各投与群における各時点の測定値について，被験者ごとのスパゲッティープロットを作成した。 ＜血圧，脈拍数＞ (1) 血圧（収縮期及び拡張期）及び脈拍数について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。また，投与前からの変化量の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 (2) 各投与群における各時点の測定値について，被験者ごとのスパゲッティープロットを作成した。 ＜透析後体重＞ (1) 各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。また，投与前からの変化量の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 (2) 各投与群における各時点の測定値について，投与群別に，被験者ごとのスパゲッティープロットを作成した。 ＜安静時 12 誘導心電図＞ (1) 異常所見の判定結果について，各投与群における時点毎の度数及び百分率を算出した。 (2) QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔の測定値及び投与前からの変化量について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。さらに，QTcF 及びΔQTcF について，各投与群の推移図を作成した。 (3) QTcF 及び QTcF の投与前からの変化量について，各投与群の時点ごとにカテゴリ化（測定値：≦450 ms，450 ms＜　≦480 ms，480 ms＜　≦500 ms，500 ms＜，変化量：≦30 ms，30 ms＜　≦60 ms，60 ms＜）し，度数及び百分率を算出した。

	（4）QTcF について，SK-1403 投与症例（単回及び反復の区別，用量の区別なく全症例）を対象に，血漿中 SK-1403 及び代謝物（M1，M2，M3）濃度との関係について，SK-1403 投与症例全体での相関係数の算出及び回帰分析により検討した。さらに，QTcF と血漿中 SK-1403 及び代謝物（M1，M2，M3）濃度との関係について，縦軸を QTcF，横軸を血漿中 SK-1403 及び代謝物（M1，M2，M3）濃度として全体での散布図を作成した。 （5）QTcF について，プラセボ投与症例（単回及び反復の区別なく全症例）及び SK-1403 投与症例（単回及び反復の区別，用量の区別なく全症例）を対象に，血清補正 Ca との関係について，プラセボ群，SK-1403 群別の相関係数の算出及び回帰分析により検討した。さらに，QTcF と血清補正 Ca との関係について，縦軸を QTcF，横軸を血清補正 Ca としてプラセボ群，SK-1403 群別の散布図を作成した。 ＜眼科学的検査（反復投与のみ）＞ 異常所見の判定結果について，各投与群における時点毎の度数及び百分率を算出した。 【薬物動態評価】 単回投与 （1）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）濃度について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及び変動係数を算出した。また，各投与群の線形スケール（実測値）及び片対数スケールの推移図を作成した。 （2）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の各薬物動態パラメータについて，各投与群における平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及び変動係数を算出した（t_{max} については幾何平均値及び変動係数は算出しなかった）。 （3）血漿中 SK-1403 未変化体の C_{max}，$C_{max,norm}$，$AUC_{0\text{-}66h}$，$AUC_{0\text{-}66h,norm}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$，及び代謝物（M1，M2，M3）の C_{max}，$AUC_{0\text{-}66h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$について，パワーモデルを用いて用量比例性を検討した。 （4）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の血液透析クリアランスについて，各投与群における平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 （5）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の透析除去率について，各投与群における平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 反復投与 （1）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）濃度について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小

	値，最大値，幾何平均値及び変動係数を算出した。 （2）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の 3 日目以降の透析前濃度について，各投与群における時点毎の例数，平均値，標準偏差を算出した。 （3）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の 3 日目以降の透析前の濃度について，各投与群の線形スケール（実測値）及び片対数スケールのプロットを作成した。 （4）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の 1 日目及び 17 日目の C_{max} について，各投与群における平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及び変動係数を算出した。 （5）血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2，M3）の 19 日目の透析除去率について，各投与群における平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 【薬力学評価】 単回投与 （1）血清 iPTH, 血清 whole-PTH, 血清補正 Ca, 血清 P, FGF23, $1,25(OH)_2$ ビタミン D，イオン化 Ca， カルシトニンの測定値について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。また，各投与群の線形スケール（実測値）の推移図を作成した。 （2）血清 iPTH, 血清 whole-PTH, 血清補正 Ca, 血清 P, FGF23, $1,25(OH)_2$ ビタミン D，イオン化 Ca，カルシトニンの投与前からの変化率について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。また，各投与群の線形スケール（実測値）の推移図を作成した。 （3）血清補正 Ca 濃度について，各投与群における試験期間中の最低値が 8.4 mg/dL 未満又は 7.5 mg/dL 未満となった被験者数と割合をそれぞれ算出した。 反復投与 （1）血清 iPTH, 血清 whole-PTH, 血清補正 Ca, 血清 P, FGF23, $1,25(OH)_2$ ビタミン D，BAP，TRACP-5b，オステオカルシンの測定値について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 （2）血清 iPTH，血清補正 Ca，血清 P の透析前の測定値について，各投与群の線形スケール（実測値）のプロットを作成した。また，血清 iPTH，血清 whole-PTH，血清補正 Ca，血清 P の投与後の測定値の経時推移について，各投与群の線形スケール（実測値）の推移図を作成した。$1,25(OH)_2$ ビタミン D，BAP，TRACP-5b，オステオカルシンの測定値について，各投与群の線形スケール（実測値）の推移図を作成した。

	（3）血清 iPTH, 血清 whole-PTH, 血清補正 Ca, 血清 P, FGF23, 1,25(OH)$_2$ ビタミン D，BAP，TRACP-5b，オステオカルシンの 1 日目投与前からの変化率について，各投与群における時点毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。また，22 日目における 1 日目投与前からのからの変化率については，プラセボ群を対照とした Dunnett 型多重比較により調整した平均値の差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を推定した。 （4）血清 iPTH，血清補正 Ca，血清 P，FGF23，1,25(OH)$_2$ ビタミン D，BAP，TRACP-5b，オステオカルシンの 1 日目投与前からの変化率について，各投与群の線形スケール（変化率）のプロットを作成した。また，血清 iPTH，血清 whole-PTH，血清補正 Ca，血清 P の 1 日目投与前からの変化率の投与後の経時推移について，各投与群の線形スケール（変化率）の推移図を作成した。 （5）血清補正 Ca 濃度について，各投与群における試験期間中の最低値が 8.4 mg/dL 未満又は 7.5 mg/dL 未満となった被験者数と割合をそれぞれ算出した。 （6）各被験者の試験期間中における血清補正 Ca 濃度の最低値について，各投与群毎に平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 （7）投与後 3 週時における平均血清 iPTH，平均血清補正 Ca，平均血清 P，平均血清補正 Ca×P 積について，各投与群毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。 （8）投与後 3 週時における平均血清 iPTH，平均血清補正 Ca，平均血清 P，平均血清補正 Ca×P 積の 1 日目投与前からの変化率について，各投与群毎の平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を算出した。また，プラセボ群を対照とした Dunnett 型多重比較により調整した平均値の差の点推定値及びその両側 95%信頼区間を推定した。 （9）8 日目，15 日目，22 日目における血清 iPTH 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下達成率及び血清 iPTH 変化率 -30%以下達成率について，各投与群毎に度数及び百分率を算出した。 （10）投与後 3 週時における平均血清 iPTH 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下達成率及び平均血清 iPTH 変化率 -30%以下達成率について，各投与群毎に度数及び百分率を算出した。 【有意水準】 特に記載のない限り両側 5%とした。また，区間推定についても特に記載のない限りすべて両側 95%とした。

SK-1403 について，投与量は SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として，血漿中濃度は SK-1403 遊離体（ウパシカルセト）濃度として表記

表 2.7.6.2－1　治験スケジュール

【単回投与】

時期	実施時期	スクリーニング	治療期											
	実施日（日）	-30 ～ -14[*1]	1（投与日）									2		3
	透析との関係		透析前	透析	透析後	透析後 2～4 時間								
	治験薬投与後（m：分，h：時間）				投与前	0h[*2]	10m	30m	1h	3h	6h	18h	30h	42h
	参考時間		8:30	9:00～ 13:00	14:45	15:00	15:10	15:30	16:00	18:00	21:00	9:00	21:00	9:00
被験者背景		○	○											
透析		○		○										
投与						○								
診察		○			○							○		○
有害事象						←								→
透析後体重		○			○									
血圧，脈拍数[*3]		○	○		○			○	○	○	○	○	○	○
安静時 12 誘導心電図[*4]		○	◎		◎			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血漿中薬物濃度					○		○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査[*6]		○	○											
Alb，Ca，P					○			○	○	○	○	○	○	○
イオン化 Ca					○			○	○	○	○	○	○	○
iPTH		○	○		○		○	○	○	○	○	○	○	○
whole-PTH，FGF23，カルシトニン，1,25$(OH)_2$ビタミン D					○			○				○		○

表 2.7.6.2-1　治験スケジュール（つづき）

時期	実施時期	治療期					
	実施日（日）	4（退院日）				8	
	透析との関係	透析前	透析開始	開始 60 分後	透析後	透析前	透析後
	治験薬投与後（m：分，h：時間）	66h					
	参考時間	9:00	9:15	10:15	13:20		
被験者背景							
透析			○			○	
投与							
診察		○				○	
有害事象		←				→	
透析後体重					○		○
血圧，脈拍数[*3]		○				○	
安静時 12 誘導心電図[*4]		◎				◎	
血漿中薬物濃度		○		○[*5]	○	○	
臨床検査[*6]		○				○	
Alb，Ca，P							
イオン化 Ca		○					
iPTH		○			○	○	
whole-PTH，FGF23，カルシトニン，1,25(OH)$_2$ ビタミン D		○					

*1：補正 Ca（Ca 及び Alb），iPTH，Hb 濃度を再測定する場合は-14 日以内の実施も可能とした。
*2：治験薬投与終了直後を 0 h とした。
*3：5 分以上の安静後，各時点につき 2 回臥位で測定した。
*4：5 分以上の安静後，指定機種で測定した。○は 1 回測定した。◎は各時点につき 1 分以上の間隔を空けて 3 回測定した。
*5：血液透析患者のみ，ダイアライザー血液出口側（静脈側）→ダイアライザー血液入口側（動脈側）の順に採血した。
*6： 臨床検査　　血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球
血液生化学検査：総蛋白，アルブミン，AST，ALT，LD，総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GT，CK，アミラーゼ，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，Na，Cl，K，Ca，P，Mg，総コレステロール，中性脂肪，グルコース，25(OH)ビタミン D（治療期 1 日目の透析前のみ）
凝固系検査：PT，APTT
妊娠検査：妊娠可能な女性のみ（スクリーニング，事後検査（中止時を含む））

表 2.7.6.2−1　治験スケジュール（つづき）

【反復投与】

時期	実施時期	スクリーニング	事後検査	治療期													
	実施日（日）	-30 ～ -14[*1]	1					3		5		8		10		12	
	透析との関係		透析前	終了時				透析前	終了時	透析前	終了時	透析前	終了時	透析前	終了時	透析前	終了時
	治験薬投与後（m：分，h：時間）			0h[*3]	10m	30m	1h										
被験者背景		○	○														
透析		○	○					○		○		○		○			
投与				○					○		○		○		○		○
診察		○		○				○		○		○		○		○	
有害事象				←													→
透析後体重		○			○								○				
血圧，脈拍数[*4]		○	○			○	○	○				○					
安静時 12 誘導心電図[*5]		○	◎			◎	◎	◎				◎					
血漿中薬物濃度			○		○	○	○	○		○		○		○		○	
臨床検査[*7]		○	○									○					
Alb，Ca，P						○	○	○		○				○		○	
iPTH		○	○			○	○	○		○		○		○		○	
whole-PTH			○			○	○	○									
FGF23，1,25(OH)$_2$ ビタミン D，TRACP-5b，BAP，オステオカルシン			○														
眼科学的検査		○															

表 2.7.6.2−1　治験スケジュール（つづき）

時期	実施時期	治療期												事後検査	
	実施日（日）	15		17					18[*2]	19		22		29	
	透析との関係	透析前	終了時	透析前	終了時					透析前	終了時	透析前	終了時	透析前	終了時
	治験薬投与後（m：分，h：時間）				0h	10m	30m	1h	20h						
被験者背景															
透析		○		○						○		○		○	
投与			○		○						○				
診察		○		○					○	○		○		○	
有害事象		←													→
透析後体重			○										○		○
血圧，脈拍数[*4]		○		○			○	○	○	○		○		○	
安静時 12 誘導心電図[*5]		◎		◎			◎	◎	◎	◎		◎		◎	
血漿中薬物濃度		○		○		○	○	○	○	○	○[*6]	○		○	
臨床検査[*7]		○										○		○	
Alb，Ca，P				○			○	○	○	○					
iPTH		○		○			○	○	○	○	○[*6]	○		○	
whole-PTH				○			○	○	○	○		○		○	
FGF23，1,25(OH)$_2$ ビタミン D，TRACP-5b，BAP，オステオカルシン												○			
眼科学的検査													○[*8]		

*1：補正 Ca（Ca 及び Alb），iPTH，Hb 濃度を再測定する場合は-14 日以内の実施も可能とした。眼科学的検査については-30 日～-1 日（非透析日も含む）の範囲で実施した。
*2：非透析日に来院して実施した。
*3：治験薬投与終了直後を 0 h とした。
*4：5 分以上の安静後，各時点につき 2 回臥位で測定した。
*5：5 分以上の安静後，指定機種で測定した。○は 1 回測定した。◎は各時点につき 1 分以上の間隔を空けて 3 回測定した。
*6：返血開始直前かつ治験薬投与前に採血した。
*7： 臨床検査　　血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球
血液生化学検査：総蛋白，アルブミン，AST，ALT，LD，総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GT，CK，アミラーゼ，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，Na，Cl，K，Ca，P，Mg，総コレステロール，中性脂肪，グルコース，25(OH)ビタミン D（治療期 1 日目の透析前のみ）
凝固系検査：PT，APTT
妊娠検査：妊娠可能な女性のみ（スクリーニング，事後検査（中止時を含む））
*8：眼科学的検査については 22 日透析終了後～36 日の範囲で実施した。

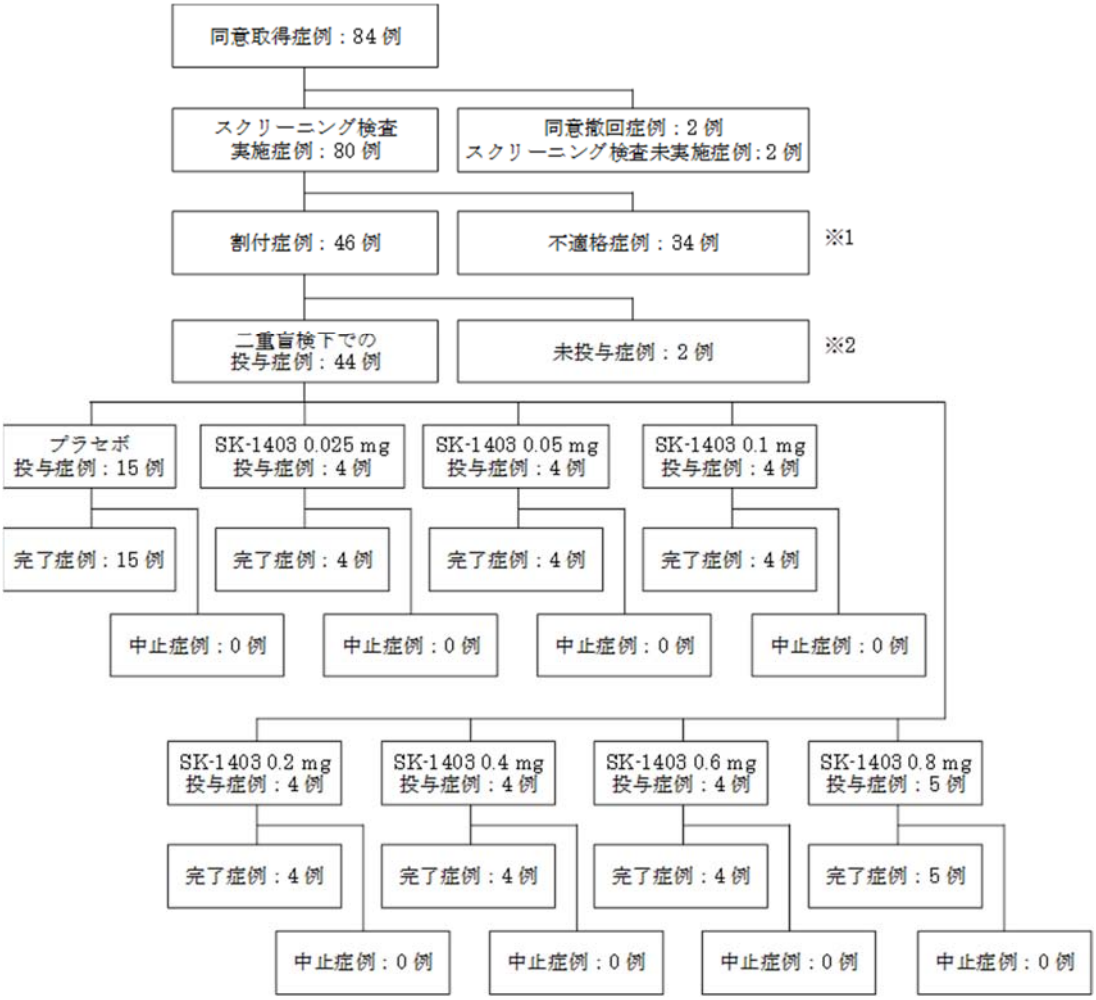
2.7.6.2.2　治験対象被験者

(1) 被験者の内訳

スクリーニング検査から試験完了に至った被験者の内訳を，単回投与は図 2.7.6.2－1 に，反復投与は図 2.7.6.2－2 に示した。

単回投与において，スクリーニング検査実施者 80 例のうち 34 例が選択基準不適又は除外基準に抵触したため不適格となり，適格であることが確認された 46 例に治験薬が割付けられた。内訳はプラセボ群：17 例，SK-1403 0.025 mg 群：4 例，0.05 mg 群：4 例，0.1 mg 群：4 例，0.2 mg 群：4 例，0.4 mg 群：4 例，0.6 mg 群：4 例及び 0.8 mg 群：5 例であった。治験薬の割付後，プラセボ群：2 例の被験者は治験薬投与前に中止した。

反復投与において，スクリーニング検査実施者 63 例のうち 24 例が選択基準不適又は除外基準に抵触したため不適格となり，適格であることが確認された 39 例に治験薬が割付けられた。内訳はプラセボ群：11 例，SK-1403 0.05 mg 群：9 例，0.1 mg 群：9 例及び 0.2 mg 群：10 例であった。投与を中止した被験者は 12 例（プラセボ群：1 例，0.05 mg 群：2 例，0.1 mg 群：3 例，0.2 mg 群：6 例）であった。投与を中止した被験者のうち 0.05 mg 群及び 0.1 mg 群のそれぞれ 1 例は過量投与（1 mg 投与）の発生により中止した。当該症例は，安全性解析のみ除外せず，割付けられた投与群として採用した。

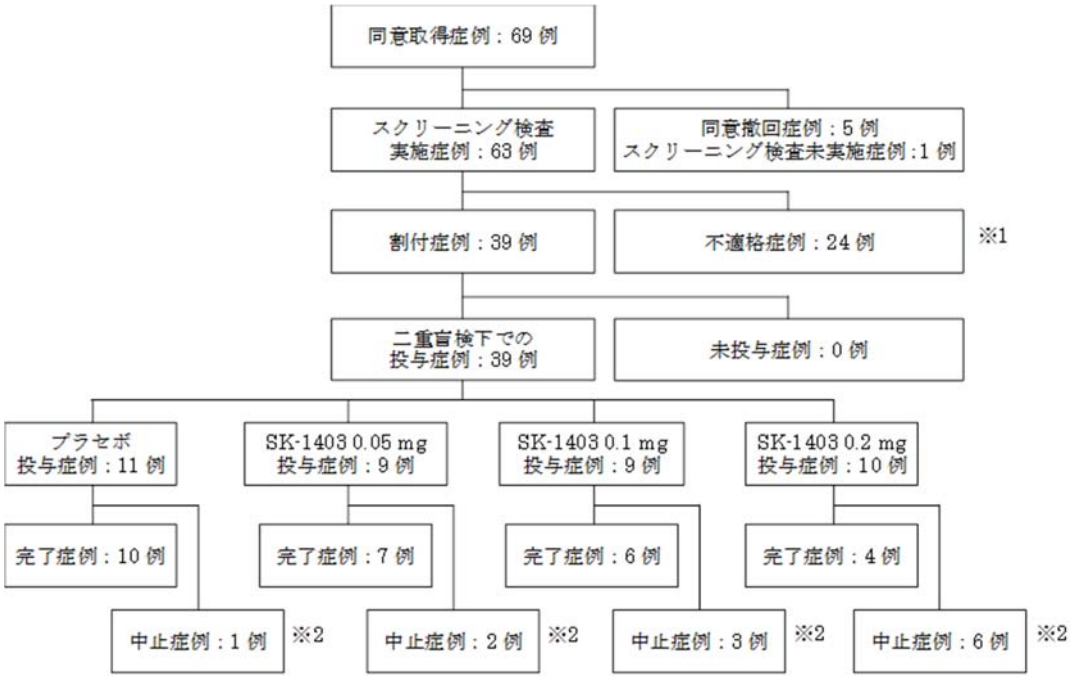


※1： 不適格症例	①iPTH：240pg/mL以下	9例
	②血清補正Ca：8.4mg/dL未満	3例
	③ヘモグロビン（Hb）：9.0g/dL未満	0例
	④心電図（QTcF）：450msを超える	14例
	⑤iPTH：240pg/mL以下，心電図計測不可	1例
	①，④	1例
	②，③	1例
	①，②，④	1例
	その他	
	・心電図計測不可	1例
	・心房細動	3例

※2： 未投与症例　・スクリーニング検査2週間前に血流量変更があったため
・シャント血流不良のため

図 2.7.6.2−1　被験者の内訳（単回投与）

資料 5.3.3.2-1　図 10.1-1 より引用，改変



※1： 不適格症

①iPTH：240pg/mL以下	9例
②血清補正Ca：8 4mg/dL未満	1例
③ヘモグロビン（Hb）：9 0g/dL未満	1例
④心電図（QTcF）：450msを超える	8例
①，②，④	1例
その他	
・心電図計測不可	2例
・中止の申し出	1例
・除外基準抵触（併用禁止薬使用）	1例

※2： 中止症例

プラセボ群	・中止の申し出	1例
0 05 mg群	・血清補正Ca：7 5mg/dL以下（有害事象）	1例
	・過量投与	1例
0 1 mg群	・血清補正Ca：7 5mg/dL以下	2例
	・過量投与	1例
0 2 mg群	・血清補正Ca：7 5mg/dL以下（有害事象）	1例
	・血清補正Ca：7 5mg/dL以下	4例
	・QTcFがベースラインから60msを超える	1例

図 2.7.6.2−2 被験者の内訳（反復投与）

資料 5.3.3.2-1 図 10.1-2 より引用，改変

(2) 人口統計学的特性及びその他の基準値

安全性解析対象集団の主な被験者背景を，単回投与は表 2.7.6.2－2 に，反復投与は表 2.7.6.2－3 に示した。

表 2.7.6.2－2 単回投与の主な被験者背景

評価項目	プラセボ群	SK-1403 0.025 mg 群	SK-1403 0.05 mg 群	SK-1403 0.1 mg 群
例数	15	4	4	4
年齢 (歳)	58.9 ± 10.2	59.5 ± 10.5	60.0 ± 12.9	59.0 ± 7.5
身長 (cm)	167.55 ± 9.02	167.33 ± 3.12	157.08 ± 6.20	163.73 ± 5.61
BMI (kg/m^2)	24.57 ± 4.04	21.01 ± 3.13	20.71 ± 2.27	26.23 ± 4.15
ドライウェイト (kg)	68.96 ± 14.05	58.93 ± 9.91	51.23 ± 7.49	70.25 ± 11.74
透析歴 (年)	8.82 ± 8.18	9.53 ± 7.68	13.05 ± 5.18	2.44 ± 2.72
投与前の血清 iPTH (pg/mL)	510.3 ± 232.2	394.8 ± 229.2	486.0 ± 127.7	301.5 ± 84.5
投与前の血清補正 Ca (mg/dL)	9.71 ± 0.57**	9.45 ± 0.37	9.35 ± 0.35	9.30 ± 0.90*
投与前の血清 P (mg/dL)	3.56 ± 0.94**	3.45 ± 0.66	3.03 ± 0.51	3.57 ± 1.00*

評価項目	SK-1403 0.2 mg 群	SK-1403 0.4 mg 群	SK-1403 0.6 mg 群	SK-1403 0.8 mg 群
例数	4	4	4	5
年齢 (歳)	57.8 ± 8.2	67.5 ± 10.1	62.0 ± 5.1	63.0 ± 9.8
身長 (cm)	170.60 ± 5.05	160.53 ± 6.63	168.00 ± 5.37	156.32 ± 16.89
BMI (kg/m^2)	26.28 ± 2.85	22.27 ± 3.45	21.95 ± 4.04	26.01 ± 3.61
ドライウェイト (kg)	76.40 ± 6.21	57.83 ± 11.29	62.20 ± 14.67	65.00 ± 22.71
透析歴 (年)	8.02 ± 2.49	3.21 ± 1.75	16.26 ± 8.98	5.74 ± 5.12
投与前の血清 iPTH (pg/mL)	538.7 ± 172.1*	267.3 ± 166.7	404.5 ± 122.7	520.8 ± 207.7
投与前の血清補正 Ca (mg/dL)	9.90 ± 0.22	9.53 ± 0.50	10.20 ± 0.54	9.52 ± 0.84
投与前の血清 P (mg/dL)	4.08 ± 0.15	3.40 ± 0.50	2.98 ± 0.29	3.76 ± 1.43

Mean ± SD

*：n=3，**：n=14

資料 5.3.3 2-1　表 11.2-1 より引用

表 2.7.6.2－3 反復投与の主な被験者背景

評価項目	プラセボ群	SK-1403 0.05 mg 群	SK-1403 0.1 mg 群	SK-1403 0.2 mg 群
例数	11	9	9	10
年齢 (歳)	65.2 ± 7.9	61.9 ± 8.8	53.7 ± 14.1	56.2 ± 9.8
身長 (cm)	163.09 ± 8.47	163.09 ± 7.44	162.59 ± 12.47	165.55 ± 10.02
BMI (kg/m^2)	23.41 ± 3.73	22.63 ± 2.98	22.58 ± 2.83	23.91 ± 4.13
ドライウェイト (kg)	62.68 ± 13.82	60.52 ± 12.18	59.70 ± 10.84	65.34 ± 12.75
透析歴 (年)	12.09 ± 8.19	8.61 ± 5.67	10.73 ± 13.48	6.69 ± 4.29
投与前の血清 iPTH (pg/mL)	368.8 ± 78.9	439.0 ± 259.9*	507.5 ± 226.4*	393.7 ± 210.4
投与前の血清補正 Ca (mg/dL)	9.92 ± 0.70	9.43 ± 0.68*	9.46 ± 0.81*	9.49 ± 0.63
投与前の血清 P (mg/dL)	5.64 ± 1.43	6.33 ± 0.97*	5.26 ± 1.14*	6.00 ± 1.23

Mean ± SD

*：n=8

資料 5.3.3.2-1　表 11.2-2 より引用

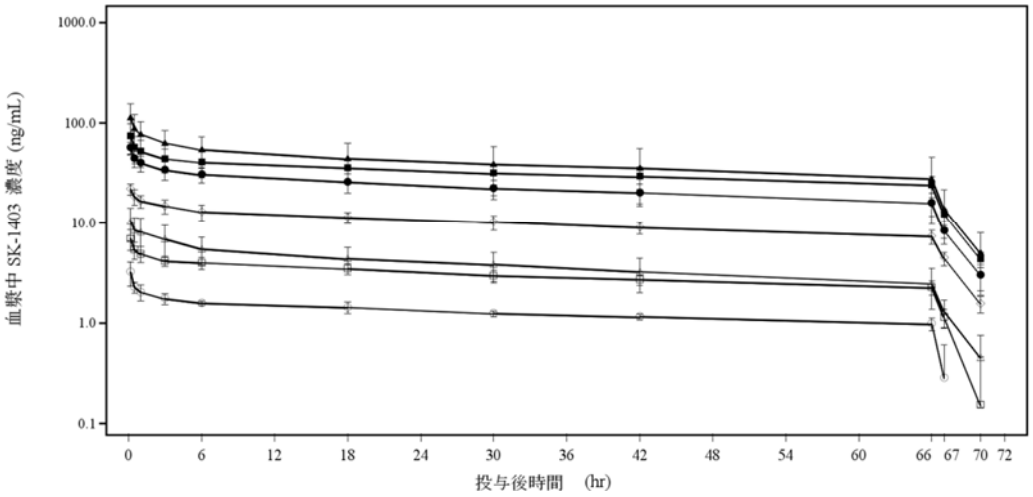
2.7.6.2.3　薬物動態評価

(1) 単回投与

1) 血漿中薬物濃度

単回投与における SK-1403 未変化体，代謝物 M2 及び M3 の血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.2－3，図 2.7.6.2－4 及び図 2.7.6.2－5 に示した。

血漿中 SK-1403 未変化体濃度は投与後 66 時間（透析前）まで維持し，透析により低下した。代謝物 M1 はいずれの投与群も定量下限未満であり，検出されなかった。代謝物 M2 は，SK-1403 0.025 mg 群～0.2 mg 群では検出されず，0.4 mg 群～0.8 mg 群で投与後 10 分から投与後 66 時間（透析前）まで徐々に低下し，透析後は検出されなかった。代謝物 M3 は，0.05 mg 以上の群において経時的に上昇する傾向が認められたが，透析後に低下した。血漿中 SK-1403 未変化体，代謝物 M2 及び M3 濃度は，いずれも投与量に依存して増加する傾向を示した。



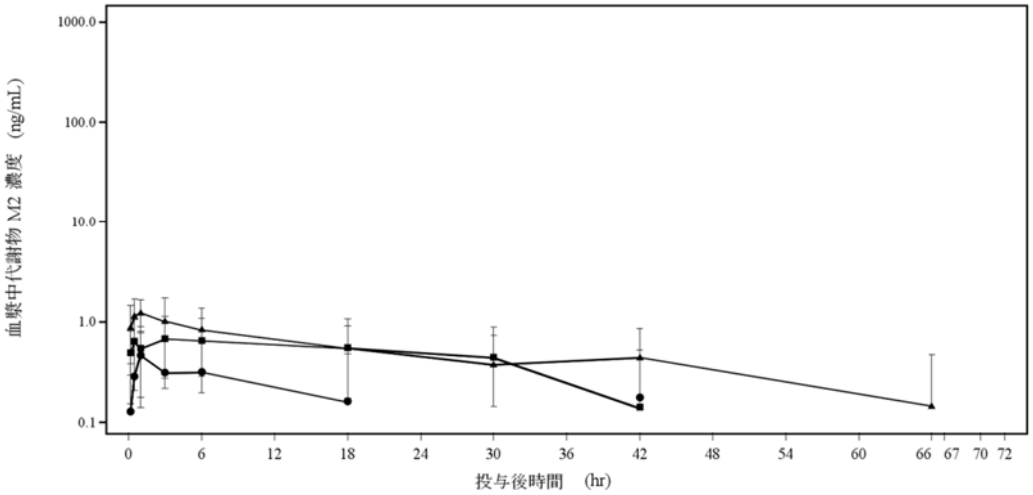
○ SK-1403 0.025 mg 群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0.2 mg 群
● SK-1403 0.4 mg 群　■ SK-1403 0.6 mg 群　▲ SK-1403 0.8 mg 群

Mean ± SD

時期		0	10m	30m	1h	3h	6h	18h	30r	42r	66r	67h	70h
n	0.025 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.05 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
	0.1 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.2 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.4 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.6 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
	0.8 mg群	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

図 2.7.6.2－3　単回投与における血漿中 SK-1403 未変化体濃度の経時推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.1-2 より引用



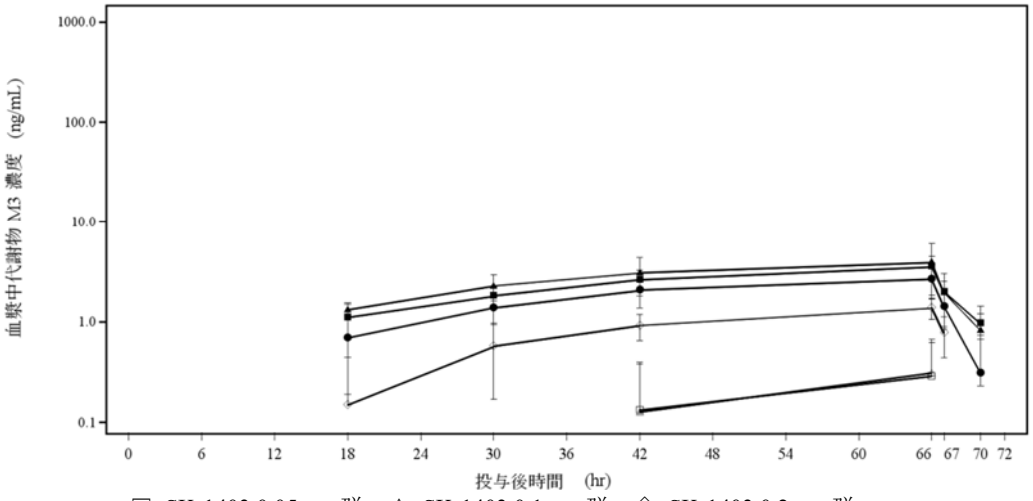
● SK-1403 0.4 mg 群　■ SK-1403 0.6 mg 群　▲ SK-1403 0.8 mg 群

Mean ± SD

	時期	0	10m	30m	1h	3h	6h	18h	30r	42r	66r	67h	70h
n	0.025 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.05 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
	0.1 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.2 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.4 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.6 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
	0.8 mg群	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

図 2.7.6.2−4　単回投与における血漿中 M2 濃度の経時推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.1-7 より引用



□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0.2 mg 群
● SK-1403 0.4 mg 群　■ SK-1403 0.6 mg 群　▲ SK-1403 0.8 mg 群

Mean ± SD

時期		0	10m	30m	1h	3h	6h	18h	30r	42r	66r	67h	70h
n	0.025 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.05 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
	0.1 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.2 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.4 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.6 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4
	0.8 mg群	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

図 2.7.6.2−5　単回投与における血漿中 M3 濃度の経時推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.1-8 より引用

2）薬物動態パラメータ

SK-1403 未変化体，代謝物 M2 及び M3 の主な薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}66h}$，$t_{1/2}$）を表 2.7.6.2－4 に示した。

血漿中 SK-1403 未変化体の C_{max} は 3.20 ± 0.862～113 ± 42.0 ng/mL 及び $AUC_{0\text{-}66h}$ は 85.1 ± 8.21～2700 ± 1250 h･ng.mL であり投与量に依存して増加した。$t_{1/2}$ は投与量に依存せず 65.0 ± 30.6 h～122 ± 80.7 h であった。代謝物 M2 は，0.025 mg 群～0.2 mg 群では検出されず，0.4 mg 群～0.8 mg 群で投与直後から検出され，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}66h}$ は投与量に依存して増加したが，未変化体に対し低値であった。代謝物 M3 は，0.025 mg 群では検出されず，0.05 mg 以上の群において C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}66h}$ は投与量に依存して増加したが，未変化体に対して低値であった。

表 2.7.6.2－4　単回投与における血漿中薬物濃度の主な薬物動態パラメータ

対象薬物	投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}66h}$ (h・ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
SK-1403	SK-1403 0.025 mg 群	4	3.20 ± 0.862	85.1 ± 8.21	122 ± 80.7
	SK-1403 0.05 mg 群	4	6.93 ± 1.62	203 ± 26.6	77.6 ± 8.87
	SK-1403 0.1 mg 群	4	10.5 ± 3.79	261 ± 81.8	65.0 ± 30.6
	SK-1403 0.2 mg 群	4	21.9 ± 2.61	675 ± 99.4	76.6 ± 8.08
	SK-1403 0.4 mg 群	4	56.5 ± 8.32	1530 ± 320	68.1 ± 14.1
	SK-1403 0.6 mg 群	4	74.2 ± 25.1	2130 ± 542	83.2 ± 6.88
	SK-1403 0.8 mg 群	5	113 ± 42.0	2700 ± 1250	72.0 ± 33.1
代謝物 M2	SK-1403 0.025 mg 群	4	<	<	n.c.
	SK-1403 0.05 mg 群	4	<	<	n.c.
	SK-1403 0.1 mg 群	4	<	<	n.c.
	SK-1403 0.2 mg 群	4	<	<	n.c.
	SK-1403 0.4 mg 群	4	0.480 ± 0.331	8.90 ± 12.8	n.c.
	SK-1403 0.6 mg 群	4	0.678 ± 0.461	21.9 ± 16.0	53.9 ± 17.7*
	SK-1403 0.8 mg 群	5	1.27 ± 0.501	31.7 ± 28.3	68.6 ± 9.47*
代謝物 M3	SK-1403 0.025 mg 群	4	<	<	n.c.
	SK-1403 0.05 mg 群	4	0.288 ± 0.334	5.85 ± 7.94	n.c.
	SK-1403 0.1 mg 群	4	0.311 ± 0.361	6.03 ± 7.70	n.c.
	SK-1403 0.2 mg 群	4	1.38 ± 0.319	41.7 ± 15.9	n.c.
	SK-1403 0.4 mg 群	4	2.66 ± 0.950	94.1 ± 34.4	n.c.
	SK-1403 0.6 mg 群	4	3.55 ± 0.941	125 ± 32.9	n.c.
	SK-1403 0.8 mg 群	5	4.07 ± 1.87	146 ± 57.3	n.c.

Mean ± SD

*：n=3，＜：定量下限未満，n.c.：not calculated

資料 5.3.3.2-1　表 11.4-1 より引用，改変

3）透析除去率

投与群ごとの血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2 及び M3）の透析除去率を表 2.7.6.2－5 に示した。

血漿中 SK-1403 未変化体の透析除去率は，SK-1403 0.025 mg 群において全症例の透析後血漿中 SK-1403 未変化体濃度が定量下限未満であったため算出できなかった。SK-1403 0.05 mg 群，0.1 mg 群，0.2 mg 群，0.4 mg 群，0.6 mg 群及び 0.8 mg 群における血漿中 SK-1403 未変化体の透析除去率はそれぞれ，78.10%，74.67 ± 7.45%，78.40 ± 4.47%，80.40 ± 7.34%，81.35 ± 3.76%及び 79.58 ± 11.27%であった。透析後の代謝物 M1 濃度はいずれの投与群も定量下限未満であり，透析除去率は算出できなかった。代謝物 M2 は，SK-1403 0.025 mg 群～0.2 mg 群では定量下限未満であり，0.4 mg 群～0.8 mg 群では投与直後から検出されたが，透析後には定量下限未満となり，透析除去率は算出できなかった。透析後代謝物 M3 濃度は，SK-1403 0.025 mg～0.2 mg 群において定量下限未満であった。0.4 mg 群，0.6 mg 群及び 0.8 mg 群における代謝物 M3 の透析除去率はそれぞれ，80.95 ± 5.16%，70.53 ± 12.54%及び 74.88 ± 18.72%であった。

表 2.7.6.2－5　単回投与における血漿中薬物濃度の透析除去率

対象薬物	投与群	例数	Mean	SD	Min.	Median	Max.
SK-1403	SK-1403 0.025 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.05 mg 群	1	78.10	-	78.1	78.10	78.1
	SK-1403 0.1 mg 群	3	74.67	7.45	69.0	71.90	83.1
	SK-1403 0.2 mg 群	4	78.40	4.47	72.5	79.25	82.6
	SK-1403 0.4 mg 群	4	80.40	7.34	71.8	81.00	87.8
	SK-1403 0.6 mg 群	4	81.35	3.76	76.6	81.55	85.7
	SK-1403 0.8 mg 群	4	79.58	11.27	63.1	83.85	87.5
代謝物 M1	SK-1403 0.025 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.05 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.1 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.2 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.4 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.6 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.8 mg 群	0	-	-	-	-	-
代謝物 M2	SK-1403 0.025 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.05 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.1 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.2 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.4 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.6 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.8 mg 群	0	-	-	-	-	-
代謝物 M3	SK-1403 0.025 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.05 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.1 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.2 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.4 mg 群	2	80.95	5.16	77.3	80.95	84.6
	SK-1403 0.6 mg 群	4	70.53	12.54	53.5	73.10	82.4
	SK-1403 0.8 mg 群	4	74.88	18.72	47.1	83.05	86.3

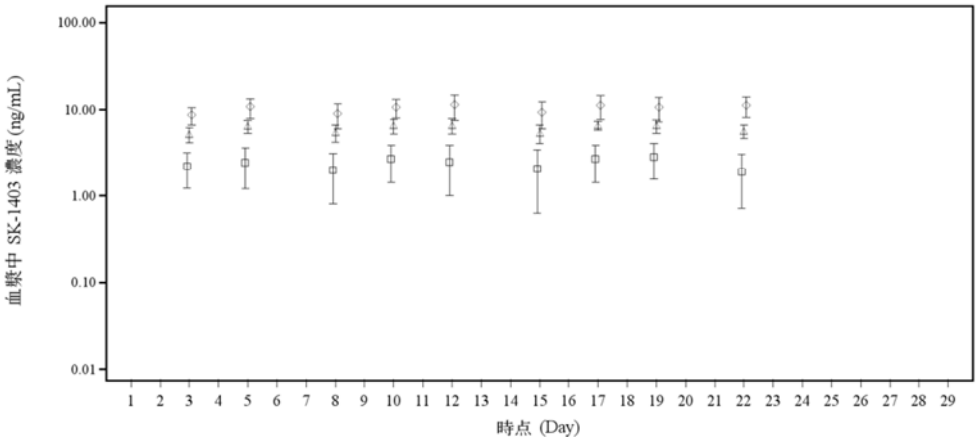
-：透析後血漿中濃度が定量下限未満であったため透析除去率が算出できなかった
資料 5.3.3.2-1　表 14.2.3-2 より引用，改変

(2) 反復投与

1) 血漿中薬物濃度

反復投与における透析前 SK-1403 未変体及び代謝物 M3 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2－6 及び図 2.7.6.2－7 に示した。

3 週間の反復投与において，血漿中には主に SK-1403 未変化体が存在した。また，最大透析間隔後となる投与 8 日目，15 日目及び 22 日目における透析前 SK-1403 未変化体トラフ濃度は概ね一定であり，反復投与によって透析前の血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は上昇しないことから蓄積性はないことが示された。代謝物 M1 濃度は，いずれの投与群においても定量下限未満であった。代謝物 M2 は，0.2 mg 投与群で SK-1403 の投与直後においてわずかに検出されたが，透析前時点では定量下限未満であった。投与 8 日目，15 日目及び 22 日目における透析前の代謝物 M3 トラフ濃度は，未変化体に対し低値であった。



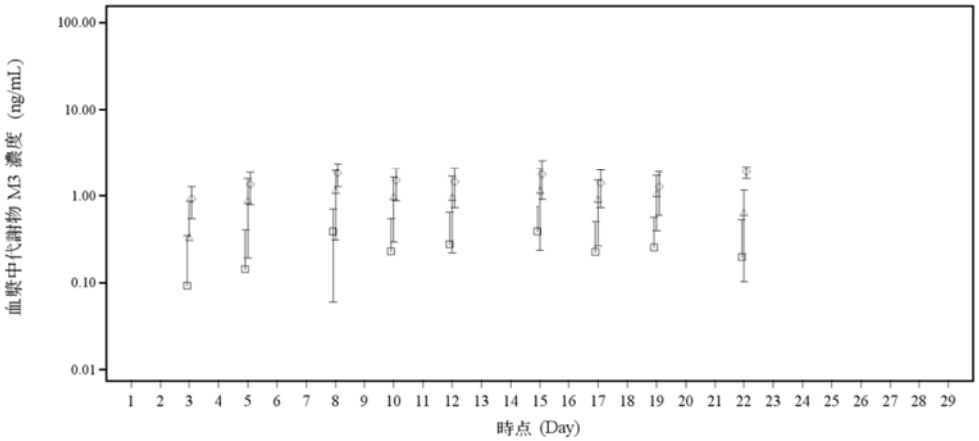
□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0.2 mg 群

Mean ± SD

時期（日）		3	5	8	10	12	15	17	19	22
n	0.05 mg群	8	8	8	8	8	7	7	7	7
	0 1 mg群	8	8	8	8	7	7	6	6	6
	0 2 mg群	10	10	9	9	7	7	7	6	4

図 2.7.6.2－6　反復投与における血漿中 SK-1403 濃度の推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.4-2 より引用



□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0 2 mg 群

Mean ± SD

時期（日）		3	5	8	10	12	15	17	19	22
n	0.05 mg群	8	8	8	8	8	7	7	7	7
	0 1 mg群	8	8	8	8	7	7	6	6	6
	0 2 mg群	10	10	9	9	7	7	7	6	4

図 2.7.6.2−7　反復投与における血漿中 M3 濃度の推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.4-8 より引用

2）薬物動態パラメータ

投与群ごとの SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2 及び M3）の薬物動態パラメータ（C_{max}）を表 2.7.6.2－6 に示した。

SK-1403 未変化体の C_{max} は，1 日目及び 17 日目ともに投与量に依存して上昇が認められた。また，1 日目と 17 日目における SK-1403 未変化体の C_{max} は，いずれの投与群においても同程度であり蓄積性は認められなかった。

表 2.7.6.2－6　反復投与における血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータ

				C_{max}(ng/mL)						
対象薬物	投与群	時点	例数	Mean	SD	Min.	Median	Max.	GM	CV(%)
SK-1403	SK-1403 0.05 mg 群	1 日目	8	7.10	1.84	4.84	6.54	10.7	6.91	24.9
		17 日目	7	7.83	1.43	6.59	7.18	10.0	7.72	17.5
	SK-1403 0.1 mg 群	1 日目	8	15.6	4.21	10.5	15.4	23.5	15.1	27.4
		17 日目	6	16.7	3.35	10.9	16.8	20.9	16.4	22.4
	SK-1403 0.2 mg 群	1 日目	10	26.3	4.73	18.4	25.4	34.6	25.9	18.5
		17 日目	6	26.4	7.15	19.0	24.7	39.1	25.7	25.8
代謝物 M1	SK-1403 0.05 mg 群	1 日目	8	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	7	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
	SK-1403 0.1 mg 群	1 日目	8	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	6	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
	SK-1403 0.2 mg 群	1 日目	10	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	6	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
代謝物 M2	SK-1403 0.05 mg 群	1 日目	8	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	7	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
	SK-1403 0.1 mg 群	1 日目	8	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	6	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
	SK-1403 0.2 mg 群	1 日目	10	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	6	0.183	0.284	<	<	0.576	0.548	7.0
代謝物 M3	SK-1403 0.05 mg 群	1 日目	8	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	7	0.299	0.281	<	0.503	0.558	0.524	4.6
	SK-1403 0.1 mg 群	1 日目	8	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	6	0.919	0.652	<	0.895	1.78	0.994	56.2
	SK-1403 0.2 mg 群	1 日目	10	<	<	<	<	<	n.c.	n.c.
		17 日目	6	1.30	0.669	<	1.48	1.89	1.54	15.2

<：定量下限未満，n.c.；not calculated

資料 5.3.3.2-1　表 14.2.5-1 より引用，改変

3）透析除去率

投与群ごとの血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2 及び M3）の透析除去率を表 2.7.6.2－7 に示した。

SK-1403 0.05 mg 群，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群における血漿中 SK-1403 未変化体の透析除去率はそれぞれ，79.27 ± 3.39%，80.68 ± 7.68%及び 86.98 ± 4.97%であった。透析後の代謝物 M1, M2 及び M3 濃度は, いずれの投与群においても定量下限未満であり，透析除去率の算出はできなかった。

表 2.7.6.2－7　反復投与における血漿中薬物濃度の透析除去率

対象薬物	投与群	例数	Mean	SD	Min.	Median	Max.
SK-1403	SK-1403 0.05 mg 群	3	79.27	3.39	75.4	80.70	81.7
	SK-1403 0.1 mg 群	6	80.68	7.68	68.1	81.10	89.2
	SK-1403 0.2 mg 群	4	86.98	4.97	82.4	86.45	92.6
代謝物 M1	SK-1403 0.05 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.1 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.2 mg 群	0	-	-	-	-	-
代謝物 M2	SK-1403 0.05 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.1 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.2 mg 群	0	-	-	-	-	-
代謝物 M3	SK-1403 0.05 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.1 mg 群	0	-	-	-	-	-
	SK-1403 0.2 mg 群	0	-	-	-	-	-

-：透析後血漿中濃度が定量下限未満であったため透析除去率が算出できなかった
資料 5.3.3.2-1　表 14.2.5-2 より引用

2.7.6.2.4　薬力学的評価

(1) 単回投与

1）血清 iPTH 濃度

血清 iPTH 濃度の投与前からの変化率の経時推移を図 2.7.6.2－8 に示した。血清 iPTH 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群も投与後 10 分より低下が認められ，血清 iPTH 濃度の低下は投与量に依存して増大する傾向が認められた。また，投与後 66 時間（透析前）まで血清 iPTH 濃度の低下は持続した。

2）血清 whole-PTH 濃度

血清 whole-PTH 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの投与群も投与後 30 分より低下が認められ，血清 whole-PTH 濃度の低下は投与量に依存して増大する傾向が認められた。

3）血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度の投与前からの変化率の経時推移を図 2.7.6.2－9 に示した。透析前血清補正 Ca 濃度は，投与後 6 時間若しくは投与後 18 時間から低下する傾向が認められ，投与後 66 時間における透析前血清補正 Ca 濃度は，プラセボ群と比較して，0.1 mg 以上の SK-1403 群で低下が認められた。

4）血清 P 濃度

血清 P 濃度の投与前からの変化率の経時推移を図 2.7.6.2－10 に示した。血清 P 濃度は，いずれの SK-1403 群においても投与前から経時的に上昇が認められたが，その程度はプラセボ群と比較して SK-1403 群で小さい傾向が認められた。

5）FGF23 濃度

FGF23 濃度は,プラセボ群と比較して,0.025 mg 群で上昇する傾向が認められたが,0.05 mg 以上の投与群で低下する傾向が認められた。

6）1,25(OH)$_2$ ビタミン D 濃度

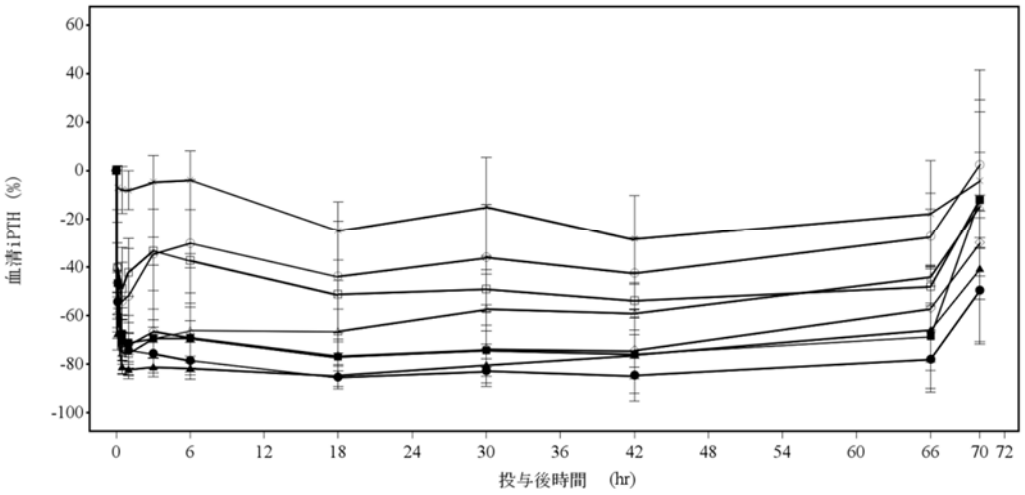
1,25(OH)$_2$ ビタミン D 濃度について，SK-1403 群はプラセボ群と同程度であった。

7）イオン化 Ca 濃度

イオン化 Ca 濃度は，プラセボ群と比較して，0.1 mg 以上の SK-1403 群で低下が認められた。

8）カルシトニン濃度

カルシトニン濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群も投与後 30 分で上昇が認められ，その後経時的に低下する傾向が認められた。

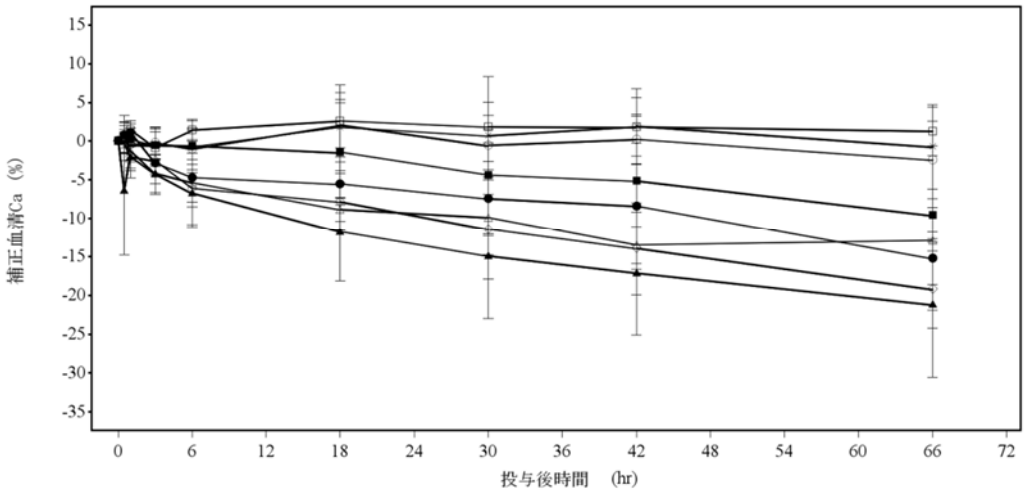


× プラセボ群　○ SK-1403 0.025 mg 群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0 1 mg 群
◇ SK-1403 0.2 mg 群　● SK-1403 0.4 mg 群　■ SK-1403 0.6 mg 群　▲ SK-1403 0.8 mg 群
Mean ± SD

	時期	10m	30m	1h	3h	6h	18h	30r	42r	66r	70h
n	プラセボ群	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	0.025 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
	0.05 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0 1 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0 2 mg群	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0.4 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.6 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
	0.8 mg群	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

図 2.7.6.2－8　単回投与における血清 iPTH 濃度変化率の経時推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.6-2 より引用

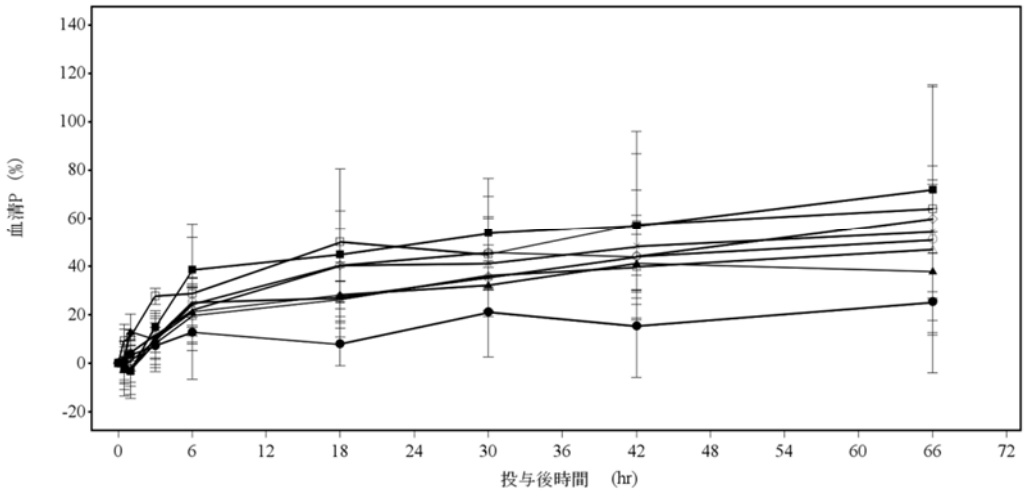


× プラセボ群　○ SK-1403 0.025 mg 群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群
◇ SK-1403 0.2 mg 群　● SK-1403 0.4 mg 群　■ SK-1403 0.6 mg 群　▲ SK-1403 0.8 mg 群
Mean ± SD

時期		30m	1h	3h	6h	18h	30r	42r	66r	70h
n	プラセボ群	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	0.025 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	3
	0.05 mg群	3	3	4	3	4	4	4	4	4
	0 1 mg群	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0 2 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.4 mg群	3	3	4	4	4	4	4	4	4
	0.6 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	3
	0.8 mg群	5	3	5	5	5	5	5	5	5

図 2.7.6.2－9　単回投与における血清補正 Ca 濃度変化率の経時推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.6-2 より引用



× プラセボ群　○ SK-1403 0.025 mg 群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0 1 mg 群
◇ SK-1403 0.2 mg 群　● SK-1403 0.4 mg 群　■ SK-1403 0.6 mg 群　▲ SK-1403 0.8 mg 群
Mean ± SD

	時期	30m	1h	3h	6h	18h	30r	42r	66r	70h
n	プラセボ群	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	0.025 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	3
	0.05 mg群	3	3	4	3	4	4	4	4	4
	0 1 mg群	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0 2 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	0.4 mg群	3	3	4	4	4	4	4	4	4
	0.6 mg群	4	4	4	4	4	4	4	4	3
	0.8 mg群	5	3	5	5	5	5	5	5	5

図 2.7.6.2－10　単回投与における血清 P 濃度変化率の経時推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.6-2 より引用

(2) 反復投与

1) 血清 iPTH 濃度

血清 iPTH 濃度の投与前からの変化率推移を図 2.7.6.2－11 に示した。血清 iPTH 濃度は, 0.05 mg 群より低下が認められた。投与前に対する投与 22 日目の透析前血清 iPTH 濃度の変化率は，プラセボ群，0.05 mg 群，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群でそれぞれ 17.24 ± 21.23%，-7.64 ± 15.04%，-24.78 ± 20.41%及び-36.23 ± 30.98%であり，血清 iPTH 濃度の低下は投与量に依存して増大する傾向が認められた。

2) 血清 whole-PTH 濃度

血清 whole-PTH 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群においても低下が認められ，血清 whole-PTH 濃度の低下は投与量に依存して増大する傾向が認められた。

3) 血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度の投与前からの変化率推移を図 2.7.6.2－12 に示した。血清補正 Ca 濃度は，0.05 mg 群より低下が認められた。投与前に対する投与 22 日目の血清補正 Ca 濃度の変化率は，プラセボ群，0.05 mg 群，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群でそれぞれ-1.20 ± 2.77%，-9.51 ± 5.70%，-11.87 ± 3.16%及び-17.14 ± 5.33%であり，投与量に依存して低下した。

4）血清 P 濃度

血清 P 濃度の投与前からの変化率推移を図 2.7.6.2－13 に示した。血清 P 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群においても低下する傾向が認められたが，投与前に対する投与 22 日目の透析前血清 P 濃度の変化率は，プラセボ群と比較し，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群で同程度であった。

5）FGF23 濃度

FGF23 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群においても低下する傾向が認められ，FGF23 濃度の低下は投与量に依存して増大した。

6）1,25(OH)$_2$ ビタミン D 濃度

1,25(OH)$_2$ ビタミン D 濃度は，プラセボ群と比較して，0.05 mg 群及び 0.1 mg 群では低下する傾向が認められたが，0.2 mg 群では同程度であった。

7）BAP 濃度

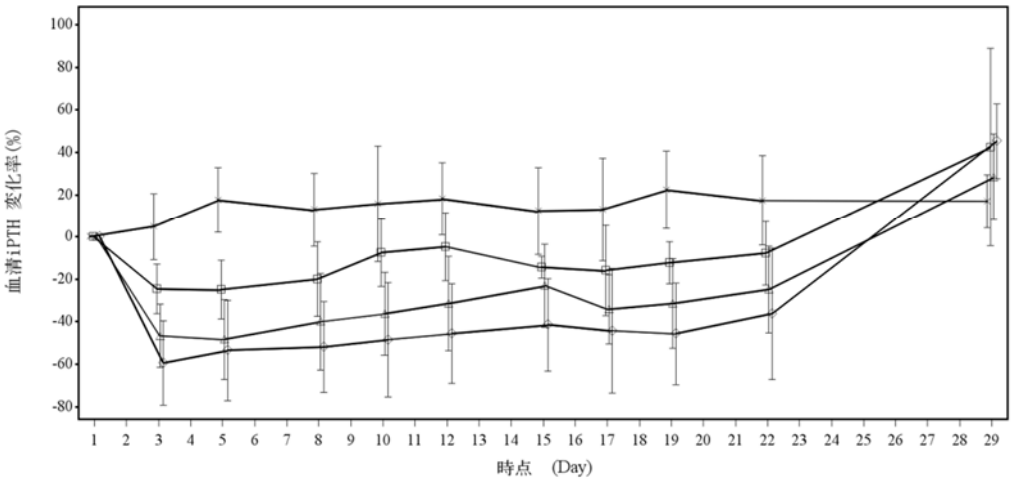
BAP 濃度は，プラセボ群と比較して，0.05 mg 群及び 0.1 mg 群では増加する傾向が認められたが，0.2 mg 群では同程度であった。

8）TRACP-5b 濃度

TRACP-5b 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群においても低下が認められ，TRACP-5b 濃度の低下は投与量に依存して増大した。

9）オステオカルシン濃度

オステオカルシン濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群においても低下が認められた。

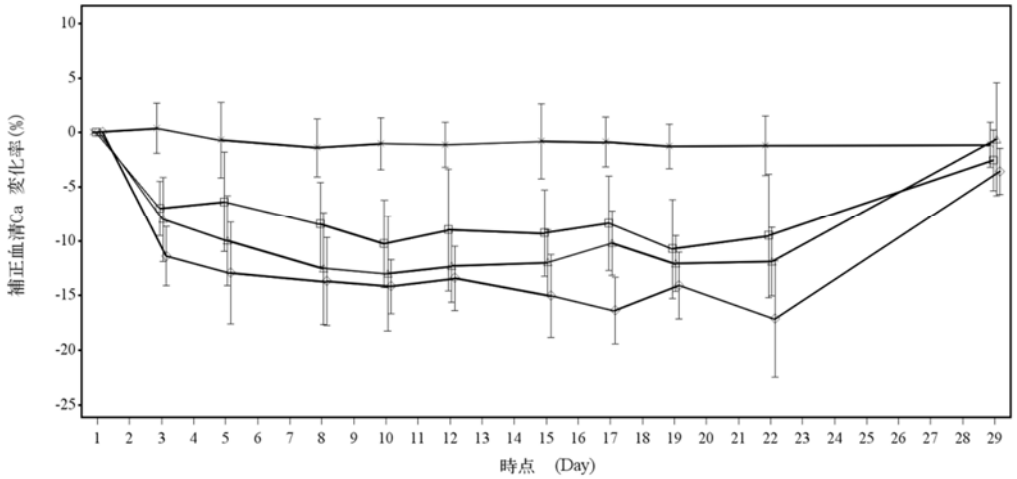


× SK-1403 プラセボ群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0.2 mg 群
Mean ± SD

時期（日）		3	5	8	10	12	15	17	19	22	29
n	プラセボ群	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
	0.05 mg群	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7
	0 1 mg群	8	8	8	8	7	7	6	6	6	6
	0 2 mg群	10	10	9	9	7	7	7	6	4	4

図 2.7.6.2－11　反復投与における血清 iPTH 濃度変化率の推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.8-4 より引用

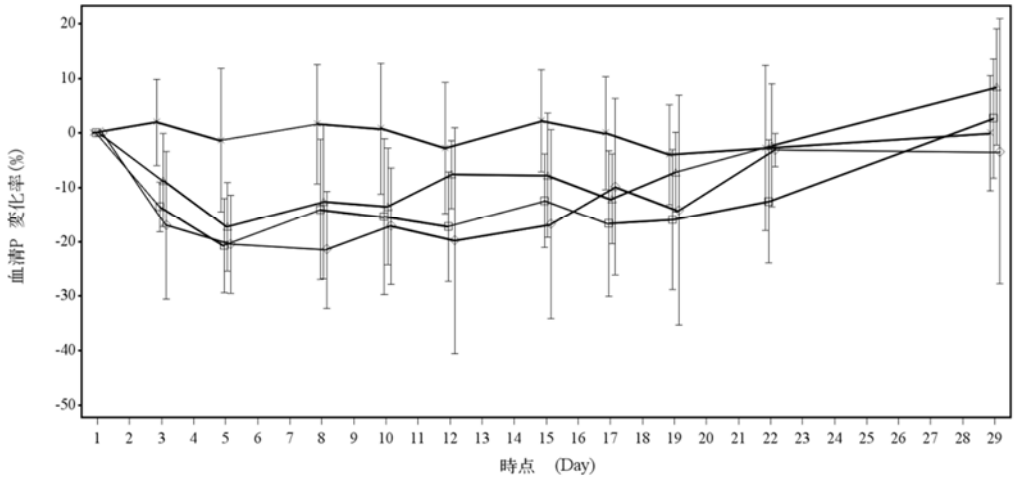


× SK-1403 プラセボ群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0.2 mg 群
Mean ± SD

時期（日）		3	5	8	10	12	15	17	19	22	29
n	プラセボ群	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
	0.05 mg群	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7
	0 1 mg群	8	8	8	8	7	7	6	6	6	6
	0 2 mg群	10	10	9	9	7	7	7	6	4	4

図 2.7.6.2－12　反復投与における血清補正 Ca 濃度変化率の推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.8-4 より引用



× SK-1403 プラセボ群　□ SK-1403 0.05 mg 群　△ SK-1403 0.1 mg 群　◇ SK-1403 0.2 mg 群
Mean ± SD

時期（日）		3	5	8	10	12	15	17	19	22	29
n	プラセボ群	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
	0.05 mg群	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7
	0 1 mg群	8	8	8	8	7	7	6	6	6	6
	0 2 mg群	10	10	9	9	7	7	7	6	4	4

図 2.7.6.2－13　反復投与における血清 P 濃度変化率の推移

資料 5.3.3.2-1　図 14.2.8-4 より引用

2.7.6.2.5　安全性

(1) 有害事象及び副作用の発現状況

有害事象の要約表作成及び集計にあたり，症例報告書に記載された有害事象名を「MedDRA/J 18.1」をもとに，PT 及び SOC へ読み替えた。

単回投与は，治験薬が割付けられた 46 例から治験薬未投与の 2 例が除かれた 44 例が安全性評価解析対象集団となった。また，反復投与は治験薬が割付けられた 39 例が安全性評価解析対象集団となった。

単回投与及び反復投与における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2－8 及び表 2.7.6.2－9 に示した。

単回投与において，プラセボ群，0.025 mg 群，0.05 mg 群，0.1 mg 群，0.2 mg 群，0.4 mg 群，0.6 mg 群及び 0.8 mg 群でそれぞれ 1 例（6.7%），2 例（50.0%），2 例（50.0%），1 例（25.0%），1 例（25.0%），1 例（25.0%），2 例（50.0%）及び 2 例（40.0%）に有害事象が発現した。SK-1403 群で発現した有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 例に認められた。そのうち，食欲減退が 0.8 mg 群で 5 例中 1 例（20.0%）に，嘔吐が 0.4 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%），0.6 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%），0.8 mg 群で 5 例中 1 例（20.0%）に，悪心が 0.6 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%）に，補正カルシウム減少が 0.8 mg 群で 5 例中 1 例（20.0%）に認められたが，これらの重篤性及び重症度はいずれも非重篤，軽度であった。

反復投与において，プラセボ群，0.05 mg 群，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群でそれぞれ 6 例（54.5%），4 例（44.4%），5 例（55.6%）及び 5 例（50.0%）に有害事象が発現した。SK-1403 群で発現した有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，感覚鈍麻が 0.1 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%），上室性期外収縮が 0.1 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%），0.2 mg 群で 10 例中 1 例（10.0%），心室性期外収縮が 0.1 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%），腹部不快感が 0.1 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%），0.2 mg 群で 10 例中 1 例（10.0%）に，血中カルシウム減少が 0.05 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%），補正カルシウム減少が 0.05 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%）及び 0.2 mg 群で 10 例中 1 例（10.0%）に認められた。

0.05 mg 群で 1 例，0.1 mg 群で 1 例に 1 mg を投与した偶発的な過量投与が発生し，投与を中止した。0.05 mg 群で認められた血中カルシウム減少及び 0.1 mg 群で認められた感覚鈍麻は，過量投与症例において発現した。0.05 mg 群の症例では，血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下に低下したが，特に処置を要することもなく回復し，その他臨床的に問題となる所見は認められなかった。0.1 mg 群の症例では，血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下まで低下することはなかったが，低カルシウム血症に起因する可能性が否定できない感覚鈍麻の発現を認めた。しかしながら，症状は軽度であった。いずれの症例においても，安全性上重大な問題に至るようなことはなかった。

表 2.7.6.2−8　単回投与における有害事象及び副作用の発現状況

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
感染症および寄生虫症		プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
	インフルエンザ	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
代謝および栄養障害		プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	1	20.0	1	5	1	20.0	1
		全体	44	3	6.8	3	44	1	2.3	1
	低血糖	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	2	4.5	2	44	0	0.0	0

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
	食欲減退	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	1	20.0	1	5	1	20.0	1
		全体	44	1	2.3	1	44	1	2.3	1
心臓障害		プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
	心房細動	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
胃腸障害		プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	1	25.0	1	4	1	25.0	1
		SK-1403 0.6 mg 群	4	2	50.0	2	4	2	50.0	2
		SK-1403 0.8 mg 群	5	1	20.0	1	5	1	20.0	1
		全体	44	7	15.9	7	44	4	9.1	4

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
	上腹部痛	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
	下痢	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
	悪心	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	1	25.0	1	4	1	25.0	1
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	2	4.5	2	44	1	2.3	1
	嘔吐	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	1	25.0	1	4	1	25.0	1
		SK-1403 0.6 mg 群	4	1	25.0	1	4	1	25.0	1
		SK-1403 0.8 mg 群	5	1	20.0	1	5	1	20.0	1
		全体	44	3	6.8	3	44	3	6.8	3

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害		プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	2	4.5	2	44	0	0.0	0
	水疱性皮膚炎	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
	皮膚剥脱	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		プラセボ群	15	1	6.7	1	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
	発熱	プラセボ群	15	1	6.7	1	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0
臨床検査		プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	1	20.0	1	5	1	20.0	1
		全体	44	4	9.1	4	44	1	2.3	1
	血圧上昇	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	2	4.5	2	44	0	0.0	0
	体温上昇	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	1	25.0	1	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	0	0.0	0	5	0	0.0	0
		全体	44	1	2.3	1	44	0	0.0	0

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
	補正カルシウム減少	プラセボ群	15	0	0.0	0	15	0	0.0	0
		SK-1403 0.025 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.4 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.6 mg 群	4	0	0.0	0	4	0	0.0	0
		SK-1403 0.8 mg 群	5	1	20.0	1	5	1	20.0	1
		全体	44	1	2.3	1	44	1	2.3	1

MedDRA/J version18.1

資料 5.3.3.2-1　表 14.3.1-5 より引用

表 2.7.6.2−9　反復投与における有害事象及び副作用の発現状況

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
感染症および寄生虫症		プラセボ群	11	3	27.3	3	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	4	40.0	4	10	0	0.0	0
		全体	39	8	20.5	8	39	0	0.0	0
	胃腸炎	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	帯状疱疹	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	鼻咽頭炎	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	3	30.0	3	10	0	0.0	0
		全体	39	5	12.8	5	39	0	0.0	0
	シャント感染	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
神経系障害		プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	1	2.6	1
	感覚鈍麻[*1]	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	1	2.6	1

SOC	PT	投与群	有害事象 対象症例数	有害事象 発現例数	有害事象 発現率(%)	有害事象 発現件数	副作用 対象症例数	副作用 発現例数	副作用 発現率(%)	副作用 発現件数
心臓障害		プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	2	9	1	11.1	2
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	1	10.0	1
		全体	39	2	5.1	3	39	2	5.1	3
	上室性期外収縮	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	1	10.0	1
		全体	39	2	5.1	2	39	2	5.1	2
	心室性期外収縮	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	1	2.6	1
胃腸障害		プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	2	22.2	2	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	1	10.0	1
		全体	39	5	12.8	5	39	2	5.1	2
	腹部不快感	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	1	10.0	1
		全体	39	2	5.1	2	39	2	5.1	2
	下痢	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	嘔吐	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
	肛門直腸不快感	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害		プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	接触性皮膚炎	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害		プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	背部痛	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
生殖系および乳房障害		プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	萎縮性外陰腟炎	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0

SOC	PT	投与群	有害事象 対象症例数	有害事象 発現例数	有害事象 発現率(%)	有害事象 発現件数	副作用 対象症例数	副作用 発現例数	副作用 発現率(%)	副作用 発現件数
臨床検査		プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	2	22.2	2	9	2	22.2	2
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	2	20.0	2	10	1	10.0	1
		全体	39	4	10.3	4	39	3	7.7	3
	血中カルシウム減少[*2]	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	1	2.6	1
	血中ブドウ糖減少	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	補正カルシウム減少	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	1	11.1	1	9	1	11.1	1
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	1	10.0	1	10	1	10.0	1
		全体	39	2	5.1	2	39	2	5.1	2
傷害，中毒および処置合併症		プラセボ群	11	2	18.2	2	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	3	33.3	3	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	5	12.8	5	39	0	0.0	0
	靭帯捻挫	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	シャント閉塞	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0

			有害事象				副作用			
SOC	PT	投与群	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現件数
	腰椎骨折	プラセボ群	11	1	9.1	1	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	挫傷	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0
	シャント狭窄	プラセボ群	11	0	0.0	0	11	0	0.0	0
		SK-1403 0.05 mg 群	9	0	0.0	0	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.1 mg 群	9	1	11.1	1	9	0	0.0	0
		SK-1403 0.2 mg 群	10	0	0.0	0	10	0	0.0	0
		全体	39	1	2.6	1	39	0	0.0	0

*1：過量（1.0mg）投与症例における事象

*2：過量（1.0mg）投与症例における事象

MedDRA/J version18.1

資料 5.3.3.2-1　表 14.3.1-9 より引用

（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

減量，休薬又は中止の原因となった有害事象のうち重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

単回投与において，死亡例，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。反復投与において，死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は，腰椎骨折がプラセボ群で 11 例中 1 例（9.1%）に，シャント閉塞が 0.1 mg 投与群で 9 例中 1 例（11.1%）に，シャント狭窄が 0.1 mg 投与群で 9 例中 1 例（11.1%）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。他の重要な有害事象として投与中止に至った有害事象は，補正カルシウム減少が 0.05 mg 群で 9 例中 1 例（11.1%）及び 0.2 mg 群で 10 例中 1 例（10.0%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係はありと判定された。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

※以下の表については新薬承認情報提供時に投与開始年（マスキング）を起点とした記載に置き換えた

1）「シャント閉塞（症例報告書記載事象名：シャント閉塞）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード	2002
性別，年齢（同意取得時），身長，体重	女，4[redacted] 歳，13[redacted] cm，4[redacted] kg
原疾患	低形成腎
合併症	腎性貧血，高血圧症，高リン血症，高カリウム血症，透析時低血圧症，高尿酸血症，片頭痛，透析不均衡症候群，白内障，花粉症，低形成腎，逆流性食道炎，大動脈弁狭窄症，腎嚢胞，食道裂孔ヘルニア，胃底腺ポリープ，慢性胃炎，慢性 C 型肝炎，便秘症
併用薬*	タケプロン OD 錠（逆流性食道炎），ウルソ錠（慢性 C 型肝炎），ムコスタ錠（慢性胃炎），ホスレノール顆粒分包（高リン血症），ケイキサレート散（高カリウム血症），D-ソルビトール（便秘症），ロキソニン錠（片頭痛），グリセオール注（透析不均衡症候群），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），エポジン注シリンジ（腎性貧血），ユーパッチテープ（穿刺時疼痛緩和），パンスポリン，ロキソニン，ムコスタ錠，パパベリン（以上，シャント閉塞），レスタミン，白色ワセリン（以上，接触性皮膚炎），生理食塩水（脱水処理）
2）内容	
有害事象名（MedDRA．PT）	シャント閉塞（シャント閉塞）
治験薬用量/ 投与期間	治験薬用量/ 投与期間：SK-1403 0.1 mg（反復 Step 2）/ 20[redacted]/8/29～同年/9/16
有害事象発現日（投与開始日を 1 とする）	同年/9/13（投与 16 日目）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	あり
その他の処置	あり（同年/9/13 右前腕内シャント作製術）
転帰	回復（同年/9/25）
治験薬との因果関係	なし コメント： 【症例報告書】 脱水状態による。 【重篤な有害事象に関する報告書/同年 10 月 7 日】 脱水状態によりシャントが閉塞したと推測されるため，治験薬との因果関係は「無」と判断した。
他の有害事象	上腹部不快感（同年/8/29～同年/9/16 各投与後に 9 回発現（回復），因果関係あり），接触性皮膚炎（同年/9/19～同年/9/24（回復），因果関係なし）

* スクリーニング検査日から事後検査までに使用した薬剤

2）「シャント狭窄（症例報告書記載事象名：透析シャント狭窄）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード	2102
性別，年齢（同意取得時），身長，体重	男，5[redacted]歳，17[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	腎性貧血，脂質異常症，高血圧症，透析アミロイドーシス，高リン血症，高カリウム血症，高尿酸血症，白内障，原発性副腎不全，逆流性食道炎，抑うつ状態，低カルシウム血症
併用薬*	タケプロン OD（逆流性食道炎），ディオバン OD，アダラート CR（以上，高血圧症），コートリル（原発性副腎不全），カルタン OD，ホスレノール，フォスブロック，リオナ（以上，高リン血症），アルファロール（低カルシウム血症），フェブリク（高尿酸血症），パナルジン（シャント保護），パキシル（抑うつ状態），エポジン注，フェジン（以上，腎性貧血）
既往歴	シャント血管狭窄（昨年/11/25，同年/4/8），シャント血管血栓閉塞（同年/6/6）
過去の処置	シャント血管拡張術（昨年/12/10，同年/4/28，同年/6/6）
2）内容	
有害事象名（MedDRA．PT）	透析シャント狭窄（シャント狭窄）
治験薬用量/ 投与期間	治験薬用量/ 投与期間：SK-1403 0.1 mg（反復 Step 2）/ 20[redacted]/9/12～同年/9/30
有害事象発現日（投与開始日を 1 とする）	同年/9/28（投与 17 日目）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	なし
その他の処置	あり（同年/10/12 経皮的シャント拡張術）
転帰	回復（同年/10/12）
治験薬との因果関係	なし コメント： 【症例報告書】，【重篤な有害事象に関する報告書/同年 10 月 13 日】原疾患に関連した透析シャントが時間の経過で狭くなったもの。
他の有害事象	なし

* スクリーニング検査日から事後検査までに使用した薬剤

3）「腰椎骨折（症例報告書記載事象名：第 1 腰椎椎体骨折の悪化）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード	2901
性別，年齢（同意取得時），身長，体重	男，7[redacted]歳，15[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	腎硬化症
合併症	左橈骨遠位端骨折，左尺骨茎状突起骨折，逆流性食道炎，頸椎症，高リン血症，高血圧症，高カリウム血症，骨粗鬆症，不眠症，鉄欠乏性貧血，脾臓嚢胞性腫瘤，腎性貧血，大腸腺腫，大腸メラノーシス，左副腎腫瘤，腎嚢胞，便秘症，第 1 腰椎椎体骨折
併用薬*	アムロジピンベシル酸塩（高血圧症），オルメサルタンメドキソミル（高血圧症），アスピリン（脳梗塞予防），ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（高カリウム血症），センノシド（便秘症），炭酸ランタン水和物（高リン血症），沈降炭酸カルシウム（高リン血症），麻子仁丸（便秘症），マキサカルシトール（二次性副甲状腺機能亢進症），含糖酸化鉄（鉄欠乏性貧血），エポエチンベータペゴル（腎性貧血），ブロチゾラム（不眠症），ケトプロフェン，エトドラク，セレコキシブ，ノイロトロピン（以上，第 1 腰椎椎体骨折），ボノプラザンフマル酸塩（逆流性食道炎），レバミピド（胃粘膜保護）
2）内容	
有害事象名（MedDRA．PT）	第 1 腰椎椎体骨折の悪化（腰椎骨折）
治験薬用量/ 投与期間	治験薬用量/ 投与期間：プラセボ群（反復 Step 2）/ 20[redacted]/8/29～同年/9/12

有害事象発現日（投与開始日を 1 とする）	同年/8/31（投与 3 日目）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続（被験者希望により同年/9/14 に治験中止）
薬剤使用	あり
その他の処置	あり（同年/10/24BKP（経皮的椎体形成術））
転帰	回復（同年/11/4）
治験薬との因果関係	なし 【症例報告書】 治験薬の薬理作用機序との関連性がない。 【重篤な有害事象に関する報告書/同年 11 月 9 日】 本事象の原因として，二次性副甲状腺機能亢進症のコントロール不良による影響は否定できないが，治験薬の作用機序より，本剤に起因するとは考えにくいため，有害事象と治験薬の因果関係はないと考えられる。
他の有害事象	なし

* スクリーニング検査日から事後検査までに使用した薬剤

（3）臨床検査

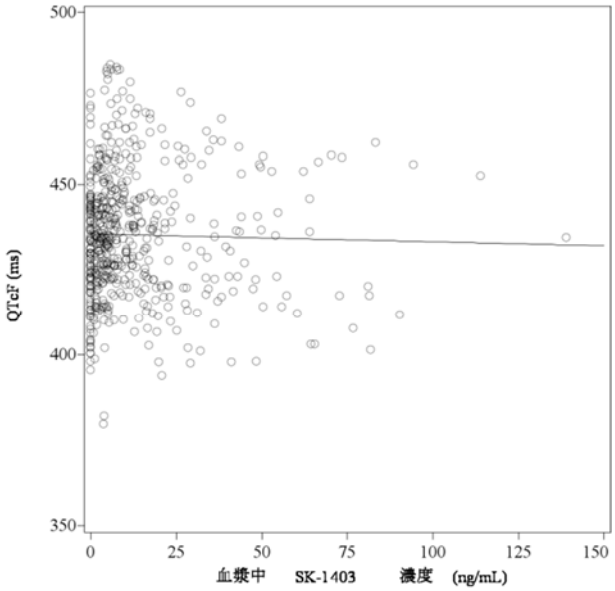
単回投与及び反復投与いずれにおいても，重篤な有害事象とみなされた臨床検査値異常は認められなかった。反復投与において投与期間中に血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下（中止基準）に低下した症例数は，プラセボ群，0.05 mg 群，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群でそれぞれ 11 例中 0 例（0.0%），8 例中 1 例（12.5%），8 例中 2 例（25.0%）及び 10 例中 5 例（50.0%）であった。いずれの症例も投与中止若しくは投与終了後速やかに投与前の値まで回復した。

（4）バイタルサイン，安静時 12 誘導心電図及び安全性に関連する他の観察項目

単回投与において，重症度が中等度の有害事象として「血圧上昇」が 0.6 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%）に認められたが，その他に臨床上問題のある異常は認められなかった。

12 誘導心電図検査において，SK-1403 群で QTcF の延長傾向が認められた。単回投与では臨床的に問題となる所見は認められず，QTcF の 500 ms を超える延長及び投与前から 60 ms を超える延長は認められなかった。また，反復投与においても QTcF の 500 ms を超える延長は認められなかったが，投与前から 60 ms を超える延長は，0.2 mg 投与群において 10 例中 1 例に 1 時点のみ 67 ms の延長が認められた。ただし，同日の次観察時点においては 12 ms の延長であり，自覚症状もなく臨床的に問題となる所見ではなかった。

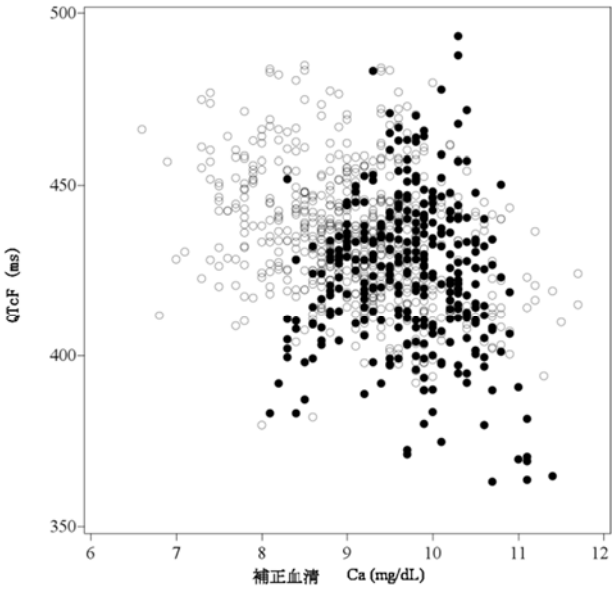
QTcF について，血漿中 SK-1403 濃度及び血清補正 Ca 濃度との関係を図 2.7.6.2－14 及び図 2.7.6.2－15 に示した。QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との間に相関はなく，血清補正 Ca の濃度とは弱い負の相関を示したことから，QTcF の延長傾向は血清 Ca 濃度の低下によるものと考えられた。



○ SK-1403 群（被験者数 ＝55，データ数 ＝561，Pearson の相関係数 ＝-0.022）
回帰式：Y＝-0.023 * X＋435.558

図 2.7.6.2－14　QTcF と血漿中 SK-1403 濃度との関係

資料 5.3.3.2-1　図 14.3.5-11 より引用



○ SK-1403 群 （被験者数 ＝55，データ数 ＝633，Pearson の相関係数 ＝-0.323）
● プラセボ 群（被験者数 ＝26，データ数 ＝324，Pearson の相関係数 ＝-0.068）

図 2.7.6.2－15　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係

資料 5.3.3.2-1　図 14.3.5-13 より引用

2.7.6.2.6 結論

維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与又は 3 週間反復投与した結果，単回投与の 0.4 mg 以上の投与群において，非重篤・軽度の副作用として嘔吐症例が認められた。また，反復投与の 0.2 mg 投与群の半数の症例で，血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL（中止基準）以下となったが安全性に問題は認められなかった。12 誘導心電図検査において，QTcF の延長傾向が認められたが，血漿中 SK-1403 未変化体濃度との相関はなく，血清補正 Ca 濃度と弱い負の相関を示したことから，QTcF の延長傾向は血清 Ca 濃度の低下によるものと考えられた。

薬物動態評価の結果，単回投与において，血漿中 SK-1403 未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}66h}$ は投与量に依存して増加した。3 週間反復投与において，血漿中には主に未変化体として存在し，反復投与によって透析前の血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は上昇しないことが示された。薬力学評価の結果，単回投与及び反復投与いずれにおいても，血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は低下する傾向が認められ，その作用は投与量に依存して増大する傾向が認められた。

以上より，SK-1403 は安全性に問題はなく，薬物動態及び薬力学的評価について，維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者において用量反応性が確認された。

2.7.6.3 SK-1403 第 III 相試験 － 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験 －［資料 5.3.5.1-1］（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項目	内容
治験の課題	SK-1403 第 III 相試験 - 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験 -
治験のフェーズ	第 III 相
治験期間	2019 年 1 月 21 日～2019 年 12 月 21 日
目的	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に，SK-1403 を個体内用量調整により 24 週間投与したときの有効性について，プラセボに対し優越性を検証することを目的として二重盲検並行群間比較試験にて検討する。主要評価項目を治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合（目標達成率）とする。また，安全性についても検討する。
対象	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者
治験デザイン	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較，個体内用量調整
治験方法	同意取得した被験者に対しスクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査の結果，適格と判定した場合は被験者を登録後，原則次週（最大透析間隔後の透析日）より割付けられた治験薬の投与を開始した。被験者登録の次週から治験薬の投与を開始しない場合は，iPTH，アルブミン，Ca，P を治験薬投与開始 1 週間前まで測定した。 ＜観察期＞ 被験者が対象として適格であることを確認した。治験薬投与開始の 4 週間から 1 週間前にて検査・観察を行った。規定の検査・観察間隔は 1 週とし，最大透析間隔後の透析日（眼科学的検査を除く）に実施した。 ＜治療期＞ SK-1403 又は SK-1403 プラセボを 24 週間投与した。規定の検査・観察間隔は 1 週とし，最大透析間隔後の透析日（眼科学的検査を除く）に実施した。 治験スケジュールを表 2.7.6.3－1 に示した。
被験者数	計画時：150 例（SK-1403 群 100 例，プラセボ群 50 例） 解析時：153 例（SK-1403 群 103 例，プラセボ群 50 例）
主な選択基準	(1) 週 3 回の血液透析又は血液透析濾過を施行し，スクリーニング検査前 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 (2) 治験薬投与開始の 4 週間から 1 週間前までに実施するスクリーニング検査において，連続 2 週間の最大透析間隔後の透析前血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL を超える患者（観察期間内は再検査可能） (3) スクリーニング検査時の最大透析間隔後の透析前血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者（1 回のみ再検査可能）

主な除外基準	(1) 原発性副甲状腺機能亢進症患者 (2) スクリーニング検査前 24 週間以内に副甲状腺摘出術（PTx），経皮的エタノール注入療法（PEIT）等の副甲状腺インターベンションを施行した患者 (3) スクリーニング検査前 2 週間以内にシナカルセトの投与を受けた患者 (4) スクリーニング検査前 8 週間以内にエテルカルセチドの投与を受けた患者 (5) スクリーニング検査前 1 週間以内にエボカルセトの投与を受けた患者 (6) スクリーニング検査前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，リン吸着薬の用法・用量を変更した患者（新規投薬を含む） (7) スクリーニング検査前 2 週間以内にエストロゲンホルモン剤，合成エストロゲン製剤，選択的エストロゲン受容体モジュレーター，カルシトニン製剤の投与を受けた患者 (8) スクリーニング検査前 24 週間以内にビスホスホネート製剤，副甲状腺ホルモン製剤（テリパラチド），抗 RANKL モノクローナル抗体，抗スクレロスチンモノクローナル抗体の投与を受けた患者 (9) スクリーニング検査前 52 週間以内にゾレドロン酸水和物注射液（リクラスト点滴静注液）の投与を受けた患者 (10) スクリーニング検査前 2 週間以内に透析液 Ca 濃度が 2.5 mEq/L 未満の透析液を使用中の患者 (11) スクリーニング検査前 2 週間以内に透析方法（血液透析から血液透析濾過への変更等），ダイアライザー，透析液，処方透析時間，処方血液流量，処方透析液流量を変更した患者 (12) スクリーニング検査時の透析前 Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の患者 (13) QT 延長症候群の既往又は家族歴を有する患者
被験薬 用法及び投与方法 ロット番号	＜被験薬＞ 1 mL 中に脱水物に換算した SK-1403 をそれぞれ 25 μg, 50 μg, 100 μg, 150 μg，200 μg，250 μg 及び 300 μg 含有する無色澄明の溶液 1 mL が封入されたプレフィルドシリンジ製剤 ＜対照薬＞ SK-1403 25 μg，50 μg，100 μg，150 μg，200 μg，250 μg 及び 300 μg とそれぞれ外観について識別不能であり，SK-1403 を含有しない無色澄明の溶液 1 mL が封入されたプレフィルドシリンジ製剤 ＜用量及び投与方法＞ SK-1403 又は SK-1403 プラセボを週 3 回, 血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側に用量調整されたプレフィルドシリンジ製剤を用いて 1

	mL 注入した。 開始用量： 治験薬投与開始 1 週間前の血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 未満の場合は 25 μg，9.0 mg/dL 以上の場合は 50 μg とした。 用量調整方法： 被験者の血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標に，用量を 25～300 μg の範囲で調整した。なお，用量調整は治療期 21 週までとし，治療期 22 週から 24 週までの間は治験薬の用量調整を行わないこととした。ただし，治験薬の減量，休薬及び休薬からの再開は可とした。 ＜ロット番号＞ SK-1403 25 μg，SK-1403 25 μg プラセボ：[redacted] SK-1403 50 μg，SK-1403 50 μg プラセボ：[redacted] SK-1403 100 μg，SK-1403 100 μg プラセボ：[redacted] SK-1403 150 μg，SK-1403 150 μg プラセボ：[redacted] SK-1403 200 μg，SK-1403 200 μg プラセボ：[redacted] SK-1403 250 μg，SK-1403 250 μg プラセボ：[redacted] SK-1403 300 μg，SK-1403 300 μg プラセボ：[redacted]
治療期間	24 週間
評価基準	有効性評価項目 ＜主要評価項目＞ 治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合 ＜副次評価項目＞ (1) 各時点における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合 (2) 治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースライン[*1]からの変化率が-30%，-50%以下を達成したそれぞれの被験者割合 (3) 各時点における血清 iPTH 濃度のベースライン[*2]からの変化率が-30%，-50%以下を達成したそれぞれの被験者割合 (4) 各時点における下記項目の測定値及びベースライン[*2]からの変化率 血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積，血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（以下，total P1NP），TRACP-5b *1：治験薬投与開始 2 週間前，1 週間前及び治療期 0 週の血清 iPTH 濃度平均値 *2：治療期 0 週の検査値

	安全性評価項目 （1）有害事象及び副作用 （2）臨床検査値 （3）血圧，脈拍数 （4）安静時 12 誘導心電図（所見，QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔） （5）透析後体重 （6）眼科学的検査
統計手法	有効性評価項目 有効性評価のための主要解析対象集団は最大の解析対象集団である FAS（Full Analysis Set）とした。 ＜主要評価項目＞ （1）主要解析 治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合及び両側 95%信頼区間を投与群毎に算出した。各投与群の目標達成率について，被験者の割合の差及び両側 95%信頼区間を算出するとともに Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。 （2）副次解析 1）主要解析と同様の解析を，解析対象集団を PPS として行い，結論の頑強性を検討した。 2）治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合を目的変数として，投与群，血清 iPTH 濃度ベースライン値，血清補正 Ca 濃度ベースライン値，前治療薬の Wash out の有無を因子とした Logistic 回帰分析を行った。Logistic 回帰分析で選択された影響因子により層別した Mantel-Haenszel 検定を行い主要評価項目に対する影響を検討した。 ＜副次評価項目＞ （1）各時点における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合及び両側 95%信頼区間を投与群毎に算出し，推移図を作成した。なお，データが欠測の時点は，割合を算出する際の母数に含めずに計算した。 （2）治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースライン[*1] からの変化率が-30%，-50%以下を達成したそれぞれの被験者の割合及び両側 95%信頼区間を投与群毎に算出した。各投与群の目標達成率について，被験者の割合の差及び両側 95%信頼区間を算出するとともに Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。 （3）各時点における血清 iPTH 濃度のベースライン[*2] からの変化率が

	-30%, -50%以下を達成したそれぞれの被験者の割合及び両側95%信頼区間を投与群毎に算出した。なお，データが欠測の時点は，割合を算出する際の母数に含めずに計算した。 (4) 各時点における下記項目の測定値及びベースライン[*2]からの変化率について要約統計量を算出し，投与群，時点を因子とした繰り返しのある二元配置分散分析を行った。測定値（あるいは変化率）については推移図を作成した。 血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積, 血清 whole-PTH 濃度, iFGF23, BAP, total P1NP, TRACP-5b (5) 各時点における血清 iPTH 濃度及び血清 iPTH 濃度のベースライン[*2]からの変化率について，最大投与量別及び最終投与量別に要約統計量を投与群毎に算出した。 (6) 各時点の血清補正 Ca 濃度及び血清補正 Ca 濃度のベースライン[*2]からの変化率について，最大投与量別及び最終投与量別に要約統計量を投与群毎に算出した。 *1: 治験薬投与開始 2 週間前, 1 週間前及び治療期 0 週の血清 iPTH 濃度平均値 *2：治療期 0 週の検査値 安全性評価項目 投与群別に以下の解析を行った。 (1) 有害事象及び副作用 1) 有害事象及び副作用について，発現例数及び発現率を算出し，Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。 2) 有害事象及び副作用について，各事象の発現例数及び発現率を SOC，PT 別に算出した。 3) 有害事象及び副作用について，各事象の重症度別の発現例数及び発現率を SOC，PT 別に算出した。 4) 有害事象及び副作用による中止例数及び中止率を算出し，Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。 5) 注目すべき事象として上部消化管障害，下部消化管障害及びそれらの各事象について，発現例数及び発現率を算出し，Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った（有害事象及び副作用）。また，注目すべき事象として低 Ca 血症，血清補正 Ca 濃度の低下についても同様の解析を行った。 6) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象について，発現例数及び発現率を算出した（有害事象及び副作用）。 (2) 臨床検査値 1) 臨床検査値（計量データ）については，各時点の要約統計量を算出し，異常を示した被験者数を集計した。治験薬投与前と投与後

	の各時点の臨床検査値を散布図にプロットした。また，各時点の測定値について，箱ひげ図を作成した。 2）治験薬投与後の血清補正 Ca 濃度の最低値について，8.4 mg/dL 以上, 8.0 mg/dL 以上 8.4 mg/dL 未満, 7.5 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満, 7.0 mg/dL 以上 7.5 mg/dL 未満，7.0 mg/dL 未満となった被験者の度数及び割合について集計し，Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。 （3）血圧，脈拍数 血圧（収縮期，拡張期）及び脈拍数について，各時点の要約統計量を算出した。また，各時点の測定値について，箱ひげ図を作成した。 （4）透析後体重 透析後体重について，各時点及び投与前からの変化量の要約統計量を算出した。また，各時点の測定値について，箱ひげ図を作成した。 （5）安静時 12 誘導心電図 QTcF は 3 ポイントの平均値として算出した。 1）時点毎の異常所見の判定結果について度数及び割合を算出した。また，「1．正常」あるいは「2．臨床的に問題とならない異常」を「正常」，「3．臨床的に問題となる異常」を「異常」とし，評価が「正常→正常」，「正常→異常」，「異常→異常」，「異常→正常」の例数を算出し，シフトテーブルを作成した。 2）QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔について，各時点の要約統計量を算出した。また，投与前からの変化量の要約統計量及び QT 間隔，QTcF については両側 90%信頼区間を算出した。 3）QTcF の測定値及び QTcF のベースライン*からの変化量（ΔQTcF）について，時点毎にカテゴリ化（測定値 : ≤450 ms，450 ms< ≤480 ms，480 ms< ≤500 ms，500 ms<，変化量 : ≤30 ms，30 ms< ≤60 ms，60 ms<）し，被験者の度数及び割合を算出した。 4）治療期の全時点の結果を用いた QTcF について，血清補正 Ca 濃度との関係を相関係数の算出及び回帰分析により検討した。また，縦軸を QTcF，横軸を血清補正 Ca 濃度とした散布図を作成した。 *：治療期 0 週の測定値 （6）眼科学的検査 スクリーニング時における水晶体の状態, 水晶体の混濁及び治療期 24 週時又は中止時における悪化の有無の判定結果について度数及び割合を算出した。 有意水準 本治験に用いる有意水準は，人口統計学的データ及びその他の基準値の検討においては両側 15%, それ以外の解析については両側 5%とした。

SK-1403 投与量は SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）としての量を表記

表 2.7.6.3－1　治験スケジュール

	観察期	治療期																	
実施週（週）	-4～-1	0	1,2	3	4,5	6	7,8	9	10,11	12	13,14	15	16,17	18	19,20	21	22,23	24	中止時
実施日（日）	-28～-7	1	8,15	22	29,36	43	50,57	64	71,78	85	92,99	106	113,120	127	134,141	148	155,162	169	
透析	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬投与		○	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
増量※1				←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→			
減量※2		←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
		←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		
休薬※3																			
被験者背景	○																		
適格性確認	○	○																	
身長	○																		
体重（透析後）	○	○																○	○
血圧，脈拍数※4	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
安静時 12 誘導心電図※4	○	○				○				○				○				○	○
血液学的検査※4※5	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
血液生化学検査※4※5	○	○		○		○		○		○		○		○		○		○	○
iPTH，Alb，Ca，イオン化 Ca，P※4	○※8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
iFGF23，whole-PTH※4	○	○				○				○				○				○	○
骨代謝マーカー※4※5	○	○								○								○	○
眼科学的検査※6	○																	○	○
妊娠検査※7	○																	○	○
有害事象		←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

表 2.7.6.3−1　治験スケジュール（注釈）

※1：増量直近の血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度により増量を判定した。
※2：減量基準に達した場合は次の投与日より減量した。
※3：休薬基準に達した場合は直ちに休薬した。休薬からの再開は，休薬前の用量又は 1 段階減量した用量を投与した。
※4：透析前に各検査及び採血を実施した。なお，安静時 12 誘導心電図は観察期は 1 回，治療期は各時点につき 3 回測定した。
※5：各検査項目
血液学的検査　：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数
血液生化学検査：総蛋白，AST（GOT），ALT（GPT），LD（LDH），総ビリルビン，直接ビリルビン，ALP，γ-GTP，CPK，アミラーゼ，BUN，クレアチニン，尿酸，Na，Cl，K，Mg，総コレステロール，トリグリセライド，グルコース，グリコアルブミン（スクリーニング検査時のみ）
骨代謝マーカー：BAP，total P1NP，TRACP-5b
※6：同意取得日から治験薬投与開始前までに実施した。
※7：妊娠可能な女性のみ実施した。
※8：iPTH は連続 2 週間の最大透析間隔後の透析前に測定した。血清補正 Ca 濃度は治験薬の開始用量を判定するためスクリーニング検査とは別途，治験薬投与開始 1 週間前に測定した（スクリーニング検査が治験薬投与開始 1 週間前となる場合は，スクリーニング検査を治験薬の開始用量判定の基準とした）。スクリーニング検査の再検査時には iPTH，アルブミン，Ca，P を測定した。

2.7.6.3.2　治験対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3－1 に示した。同意を取得した被験者 219 例のうち，154 例が症例登録され，SK-1403 群又はプラセボ群に無作為に割付けられた（SK-1403 群：103 例，プラセボ群：51 例）。割付は，治験薬投与開始 1 週間前の血清 iPTH 濃度（500 pg/mL 以上，500 pg/mL 未満）及び血清補正 Ca 濃度（9.0 mg/dL 以上，9.0 mg/dL 未満）を因子とした最小化法により動的割付を行った。症例登録された 154 例の被験者のうち投与例は 153 例（SK-1403 群：103 例，プラセボ群：50 例），割付後未投与はプラセボ群 1 例であった。治療期 24 週を完了した症例は，135 例（SK-1403 群：96 例，プラセボ群：39 例）であり，中止は 18 例（SK-1403 群：7 例，プラセボ群 11 例）であった。



図 2.7.6.3－1　被験者の内訳

資料 5.3 5.1-1　図 10-1 より引用

(2) 人口統計学的特性及びその他の基準値

被験者背景を表 2.7.6.3−2 に示した。

被験者背景の各部分集団で SK-1403 群とプラセボ群の間に大きな偏りはなかった。有意水準 15%未満の被験者背景は，年齢，透析期間，透析期間カテゴリ，排尿の有無及び活性型ビタミン D 製剤の有無であった。

年齢は SK-1403 群で 62.4 ± 12.6 歳，プラセボ群で 65.8 ± 13.6 歳であり，プラセボ群の方が高かった（p=0.1314）。

透析期間の平均年数は SK-1403 群で 10.18 ± 8.48 年，プラセボ群で 8.00 ± 6.67 年と SK-1403 群の方が長く（p=0.1131），透析期間が 5 年未満，5 年以上 10 年未満，10 年以上 20 年未満，20 年以上の割合は，SK-1403 群でそれぞれ 34.0%（35/103 例），20.4%（21/103 例），31.1%（32/103 例）及び 14.6%（15/103 例）であり，プラセボ群ではそれぞれ 50.0%（25/50 例），12.0%（6/50 例），32.0%（16/50 例）及び 6.0%（3/50 例）であった（p=0.0809）。

排尿の有無について，排尿「無」の割合は SK-1403 群が 41.7%（43/103 例）に対しプラセボ群が 28.0%（14/50 例）であり，SK-1403 群の方が高かった（p=0.1113）。

併用薬について，活性型ビタミン D 製剤の併用「有」の割合は，SK-1403 群で 73.8%（76/103 例），プラセボ群で 86.0%（43/50 例）であり，プラセボ群の方が高かった（p=0.1005）。

ベースライン（治療期 0 週）の血清 iPTH 濃度は SK-1403 群で 398.6 ± 133.0 pg/mL，プラセボ群で 412.5 ± 191.1 pg/mL であった。ベースライン（治療期 0 週）の血清補正 Ca 濃度は SK-1403 群で 9.34 ± 0.68 mg/dL，プラセボ群で 9.40 ± 0.74 mg/dL であった。ベースライン（治療期 0 週）の血清 P 濃度は SK-1403 群で 5.95 ± 1.36 mg/dL，プラセボ群で 6.15 ± 1.55 mg/dL であった。

表 2.7.6.3−2　被験者背景

部分集団		SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値	
性別	男	77(74.8%)	39(78.0%)	0.6933	[1]
	女	26(25.2%)	11(22.0%)		
年齢(歳)	n	103	50	0.1314	[2]
	Mean	62.4	65.8		
	SD	12.6	13.6		
	Min	27	36		
	Median	66.0	70.5		
	Max	83	88		
年齢　カテゴリ	<65 歳	48(46.6%)	20(40.0%)	0.4902	[1]
	>=65 歳	55(53.4%)	30(60.0%)		
身長(cm)	n	103	50	0.1890	[2]
	Mean	163.40	161.30		
	SD	9.60	8.43		
	Min	137.1	139.0		
	Median	164.70	161.75		
	Max	184.0	179.5		

部分集団		SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値	
ドライウェイト(kg)	n	103	49	0.3464	[2]
	Mean	62.01	59.83		
	SD	13.76	12.23		
	Min	40.0	40.5		
	Median	61.00	58.50		
	Max	132.0	91.0		
ドライウェイト カテゴリ	<50.0kg	18(17.5%)	13(26.0%)	0.2917	[3]
	50kg - <60.0kg	27(26.2%)	13(26.0%)		
	60kg - <70.0kg	36(35.0%)	13(26.0%)		
	>=70.0kg	22(21.4%)	10(20.0%)		
透析後体重(kg) (治療期 0 週時)	n	103	50	0.2774	[2]
	Mean	62.37	59.84		
	SD	13.92	12.50		
	Min	39.9	40.6		
	Median	61.90	58.15		
	Max	134.4	91.3		
透析後体重 カテゴリ (治療期 0 週時)	<50.0kg	18(17.5%)	14(28.0%)	0.2061	[3]
	50kg - <60.0kg	26(25.2%)	13(26.0%)		
	60kg - <70.0kg	37(35.9%)	13(26.0%)		
	>=70.0kg	22(21.4%)	10(20.0%)		
BMI(kg/m^2)	n	103	50	0.7062	[2]
	Mean	23.13	22.89		
	SD	3.64	3.78		
	Min	16.0	15.5		
	Median	22.70	22.45		
	Max	39.5	32.5		
BMI　カテゴリ	<18.5kg/m^2	6(5.8%)	8(16.0%)	0.3596	[3]
	18.5kg/m^2 - <25.0kg/m^2	70(68.0%)	29(58.0%)		
	>=25.0kg/m^2	27(26.2%)	13(26.0%)		
原疾患	慢性糸球体腎炎	36(35.0%)	24(48.0%)	0.4524	[1]
	糖尿病性腎症	33(32.0%)	10(20.0%)		
	腎硬化症	13(12.6%)	5(10.0%)		
	多発性嚢胞腎	2(1.9%)	1(2.0%)		
	その他	19(18.4%)	10(20.0%)		
合併症	無	0(0.0%)	0(0.0%)	-	[1]
	有	103(100.0%)	50(100.0%)		
透析期間(年)	n	103	50	0.1131	[2]
	Mean	10.18	8.00		
	SD	8.48	6.67		
	Min	0.3	0.2		
	Median	8.83	5.33		
	Max	37.3	27.0		
透析期間　カテゴリ	<5 年	35(34.0%)	25(50.0%)	0.0809	[3]
	5 年 -<10 年	21(20.4%)	6(12.0%)		
	10 年 -<20 年	32(31.1%)	16(32.0%)		
	>=20 年	15(14.6%)	3(6.0%)		
透析方法	HD:血液透析	43(41.7%)	25(50.0%)	0.3871	[1]
	HDF:血液透析濾過	60(58.3%)	25(50.0%)		
透析液 Ca 濃度	2.5mEq/L	32(31.1%)	14(28.0%)	0.9066	[1]
	2.75mEq/L	39(37.9%)	21(42.0%)		
	3.0mEq/L	32(31.1%)	15(30.0%)		
	その他	0(0.0%)	0(0.0%)		
排尿の有無	無	43(41.7%)	14(28.0%)	0.1113	[1]
	有	60(58.3%)	36(72.0%)		
リン吸着薬の有無	無	8(7.8%)	4(8.0%)	1.0000	[1]
	有	95(92.2%)	46(92.0%)		

部分集団		SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値	
リン吸着薬の内容	Ca 含有	7(6.8%)	6(12.0%)	0.3974	[1]
	Ca 非含有	48(46.6%)	25(50.0%)		
	併用	40(38.8%)	15(30.0%)		
Ca 製剤の有無	無	100(97.1%)	48(96.0%)	0.6620	[1]
	有	3(2.9%)	2(4.0%)		
活性型ビタミン D 製剤の有無	無	27(26.2%)	7(14.0%)	0.1005	[1]
	有	76(73.8%)	43(86.0%)		
活性型ビタミン D 製剤の種類	内服	33(32.0%)	19(38.0%)	0.9999	[1]
	注射	40(38.8%)	22(44.0%)		
	併用	3(2.9%)	2(4.0%)		
前治療薬の有無	無	45(43.7%)	23(46.0%)	0.8627	[1]
	有	58(56.3%)	27(54.0%)		
前治療薬の内容	シナカルセト	16(15.5%)	12(24.0%)	0.1945	[1]
	エテルカルセチド	3(2.9%)	2(4.0%)		
	エボカルセト	39(37.9%)	13(26.0%)		
前治療薬の Wash out の有無	無	55(53.4%)	31(62.0%)	0.3856	[1]
	有	48(46.6%)	19(38.0%)		
血清 iPTH 濃度ベースライン値(pg/mL)	n	103	50	0.6446	[2]
	Mean	398.6	412.5		
	SD	133.0	191.1		
	Min	192	194		
	Median	364.0	369.5		
	Max	847	1210		
血清 iPTH 濃度ベースライン値カテゴリ	<=240pg/mL	5(4.9%)	4(8.0%)	0.5075	[3]
	>240pg/mL - <500pg/mL	79(76.7%)	38(76.0%)		
	>=500pg/mL	19(18.4%)	8(16.0%)		
血清補正 Ca 濃度ベースライン値(mg/dL)	n	103	50	0.6240	[2]
	Mean	9.34	9.40		
	SD	0.68	0.74		
	Min	8.3	8.3		
	Median	9.30	9.30		
	Max	11.0	11.2		
血清補正 Ca 濃度ベースライン値カテゴリ	<8.4mg/dL	2(1.9%)	2(4.0%)	0.5273	[3]
	8.4mg/dL -<9.0mg/dL	37(35.9%)	15(30.0%)		
	9.0mg/dL -<=10.0mg/dL	49(47.6%)	23(46.0%)		
	>10.0mg/dL	15(14.6%)	10(20.0%)		
イオン化 Ca ベースライン値(mEq/L)	n	103	50	0.9690	[2]
	Mean	2.490	2.489		
	SD	0.253	0.249		
	Min	1.94	1.98		
	Median	2.460	2.450		
	Max	3.22	3.06		
血清 P 濃度ベースライン値(mg/dL)	n	103	50	0.4244	[2]
	Mean	5.95	6.15		
	SD	1.36	1.55		
	Min	2.7	2.9		
	Median	6.00	5.85		
	Max	10.4	10.9		
血清 P 濃度ベースライン値　カテゴリ	<3.5mg/dL	1(1.0%)	1(2.0%)	0.9304	[3]
	3.5mg/dL -<=6.0mg/dL	56(54.4%)	26(52.0%)		
	>6.0mg/dL	46(44.7%)	23(46.0%)		
血清補正 Ca×P 積ベースライン値	n	103	50	0.3617	[2]
	Mean	55.648	57.851		
	SD	13.230	15.400		
	Min	22.68	26.68		
	Median	54.290	57.495		
	Max	94.64	95.92		

部分集団		SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値	
血清 whole-PTH 濃度	n	103	50	0.4479	[2]
ベースライン値(pg/mL)	Mean	227.59	241.28		
	SD	81.82	113.41		
	Min	89.4	118.0		
	Median	211.00	225.00		
	Max	491.0	765.0		
iFGF23 ベースライン値(pg/mL)	n	103	50	0.3901	[2]
	Mean	14707.85	17795.25		
	SD	20551.14	21255.92		
	Min	53.5	60.3		
	Median	8670.00	8485.00		
	Max	119000.0	95000.0		
BAP ベースライン値(μg/L)	n	103	50	0.8387	[2]
	Mean	18.18	18.58		
	SD	9.33	11.98		
	Min	7.8	7.0		
	Median	15.70	15.50		
	Max	57.3	80.9		
total P1NP ベースライン値(ng/mL)	n	103	50	0.9958	[2]
	Mean	390.34	390.12		
	SD	223.27	276.13		
	Min	68.7	51.2		
	Median	356.00	330.50		
	Max	1200.0	1200.0		
TRACP-5b ベースライン値(mU/dL)	n	103	50	0.9098	[2]
	Mean	740.3	747.2		
	SD	340.4	380.6		
	Min	160	172		
	Median	723.0	717.0		
	Max	1500	1500		
被験者ごとの開始時投与量	25μg	27(26.2%)	13(26.0%)	1.0000	[1]
	50μg	76(73.8%)	37(74.0%)		
水晶体の状態(右眼)	無水晶体	0(0.0%)	0(0.0%)		
	人工水晶体	33(32.0%)	9(18.4%)		
	有水晶体	69(67.0%)	39(79.6%)		
	不明	1(1.0%)	1(2.0%)		
水晶体の状態(左眼)	無水晶体	0(0.0%)	1(2.0%)		
	人工水晶体	34(33.0%)	8(16.3%)		
	有水晶体	69(67.0%)	40(81.6%)		
	不明	0(0.0%)	0(0.0%)		
水晶体混濁の有無(右眼)	無	23(33.3%)	11(28.2%)		
	有	46(66.7%)	28(71.8%)		
水晶体混濁の有無(左眼)	無	23(33.3%)	10(25.0%)		
	有	46(66.7%)	30(75.0%)		

[1] Fisher の直接確率検定
[2] 2 標本 t 検定
[3] Wilcoxon の順位和検定
資料 5.3.5.1-1　表 14.1.1-1 及び表 14.3.5-11 より引用，改変

2.7.6.3.3 有効性

(1) 主要評価項目

1) 主要解析

治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数，割合（目標達成率）及び投与群間の割合の差を表 2.7.6.3－3 に示した。治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値の目標達成率は，SK-1403 群で 67.0%［95%信頼区間：57.0% - 75.9%］，プラセボ群で 8.0%［95%信頼区間 : 2.2% - 19.2%］であった。また，投与群間の割合の差は 59.0%［95%信頼区間 : 47.2% - 70.8%］であり，統計学的に有意であった（p<0.001）。

表 2.7.6.3－3 治療期 22，23，24 週時の血清 iPTH 濃度平均値目標達成率

	SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)
達成被験者数	69	4
目標達成率	67.0%	8.0%
95%信頼区間[1]	57.0% - 75.9%	2.2% - 19.2%
割合の差	59.0%	
割合の差の 95%信頼区間[2]	47.2% - 70.8%	
p 値[3]	<0.001	

[1] 正確な両側 95%信頼区間
[2] Wald 型の両側 95%信頼区間
[3] Fisher の直接確率検定
資料 5.3.5.1-1 表 14.2.1-1 より引用，改変

2) 副次解析

a) 主要解析と同様の解析を，解析対象集団を PPS として行った。治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値の目標達成率は，SK-1403 群で 71.0%［95%信頼区間 : 60.6% - 79.9%］，プラセボ群で 10.3%［95%信頼区間 : 2.9% - 24.2%］であった。また，投与群間の割合の差は 60.7%［95%信頼区間：47.5% - 74.0%］であり，統計学的に有意であった（p<0.001）。主要解析の結果と同様の結果が得られ，主要解析結果の頑健性が確認された。

b) 治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合を目的変数として，投与群，血清 iPTH 濃度ベースライン値，血清補正 Ca 濃度ベースライン値，前治療薬の Wash out の有無を説明変数として Logistic 回帰分析を行った。その結果，Logistic 回帰分析において影響因子として選択された項目は投与群と血清 iPTH 濃度ベースライン値であった。Logistic 回帰分析で影響因子として選択された血清 iPTH 濃度ベースライン値を共変量として Mantel-Haenszel 検定を行ったところ，割合の差はそれぞれ 59.0%［95%信頼区間 : 47.2% - 70.8%］，59.6%［95%信頼区間：48.1% - 71.2%］であり主要解析と同様の結果が得られた（p<0.001）。

（2）副次評価項目

1）各時点における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合

各時点における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び割合（目標達成率）を表 2.7.6.3－4 に示した。SK-1403 群において，血清 iPTH 濃度の目標達成率は SK-1403 の投与後増加したが，プラセボ群ではベースラインとほぼ同程度で推移した。治療期 24 週における血清 iPTH 濃度の目標達成率は，SK-1403 群で 76.8%［95%信頼区間：67.1% - 84.9%］，プラセボ群で 12.8%［95%信頼区間：4.3 % - 27.4%］であった。

表 2.7.6.3－4　各時点における血清 iPTH 濃度目標達成率

時点	SK-1403 群				プラセボ群			
	対象被験者数	達成被験者数	目標達成率	95%信頼区間[1]	対象被験者数	達成被験者数	目標達成率	95%信頼区間[1]
0 週	103	5	4.9%	1.6% - 11.0%	50	4	8.0%	2.2% - 19.2%
1 週	101	21	20.8%	13.4% - 30.0%	50	4	8.0%	2.2% - 19.2%
2 週	102	22	21.6%	14.0% - 30.8%	50	2	4.0%	0.5% - 13.7%
3 週	102	21	20.6%	13.2% - 29.7%	49	6	12.2%	4.6% - 24.8%
4 週	102	44	43.1%	33.4% - 53.3%	49	9	18.4%	8.8% - 32.0%
5 週	102	44	43.1%	33.4% - 53.3%	49	7	14.3%	5.9% - 27.2%
6 週	102	49	48.0%	38.0% - 58.2%	49	8	16.3%	7.3% - 29.7%
7 週	100	48	48.0%	37.9% - 58.2%	48	5	10.4%	3.5% - 22.7%
8 週	102	56	54.9%	44.7% - 64.8%	48	6	12.5%	4.7% - 25.2%
9 週	100	57	57.0%	46.7% - 66.9%	47	5	10.6%	3.5% - 23.1%
10 週	101	50	49.5%	39.4% - 59.6%	47	7	14.9%	6.2% - 28.3%
11 週	100	61	61.0%	50.7% - 70.6%	45	7	15.6%	6.5% - 29.5%
12 週	99	59	59.6%	49.3% - 69.3%	45	6	13.3%	5.1% - 26.8%
13 週	99	64	64.6%	54.4% - 74.0%	45	9	20.0%	9.6% - 34.6%
14 週	100	65	65.0%	54.8% - 74.3%	45	5	11.1%	3.7% - 24.1%
15 週	99	59	59.6%	49.3% - 69.3%	43	5	11.6%	3.9% - 25.1%
16 週	98	69	70.4%	60.3% - 79.2%	41	4	9.8%	2.7% - 23.1%
17 週	97	66	68.0%	57.8% - 77.1%	40	7	17.5%	7.3% - 32.8%
18 週	98	72	73.5%	63.6% - 81.9%	40	6	15.0%	5.7% - 29.8%
19 週	98	70	71.4%	61.4% - 80.1%	39	7	17.9%	7.5% - 33.5%
20 週	97	65	67.0%	56.7% - 76.2%	39	6	15.4%	5.9% - 30.5%
21 週	97	68	70.1%	60.0% - 79.0%	39	6	15.4%	5.9% - 30.5%
22 週	97	68	70.1%	60.0% - 79.0%	39	5	12.8%	4.3% - 27.4%
23 週	96	67	69.8%	59.6% - 78.7%	39	5	12.8%	4.3% - 27.4%
24 週	95	73	76.8%	67.1% - 84.9%	39	5	12.8%	4.3% - 27.4%

[1] 正確な両側 95%信頼区間

資料 5.3.5.1-1　表 14.2.3-1 より引用，改変

2）治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が -30%，-50%以下を達成した被験者割合

治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースライン（治験薬投与開始 2 週間前, 1 週間前及び治療期 0 週の血清 iPTH 濃度平均値）からの変化率が-30%, -50%以下を達成した被験者数，割合（達成率）及び投与群間の割合の差を表 2.7.6.3－5 に示した。治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%以下，-50%以下を達成した被験者割合は，SK-1403 群でそれぞれ 80.6%［95%信頼区間：71.6% - 87.7%］及び 52.4%［95%信頼区間：42.4 % - 62.4%］，プラセボ群で 8.0%［95%信頼区間:2.2% - 19.2%］及び 4.0%［95%信頼区間:0.5% - 13.7%］

であった。投与群間の割合の差はそれぞれ 72.6%［95%信頼区間：61.9 % - 83.3%］及び 48.4%［95%信頼区間：37.4 % - 59.5%］であり，いずれも統計学的に有意であった（p<0.001）。

表 2.7.6.3－5　治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が−30%，−50%以下を達成した被験者割合

血清 iPTH 濃度変化率		SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)
-30%以下	達成被験者数	83	4
	達成率	80.6%	8.0%
	95%信頼区間[1]	71.6% - 87.7%	2.2% - 19.2%
	割合の差	72.6%	
	割合の差の 95%信頼区間[2]	61.9% - 83.3%	
	p 値[3]	<0.001	
-50%以下	達成被験者数	54	2
	達成率	52.4%	4.0%
	95%信頼区間[1]	42.4% - 62.4%	0.5% - 13.7%
	割合の差	48.4%	
	割合の差の 95%信頼区間[2]	37.4% - 59.5%	
	p 値[3]	<0.001	

[1] 正確な両側 95%信頼区間
[2] Wald 型の両側 95%信頼区間
[3] Fisher の直接確率検定
資料 5.3.5.1-1　表 14.2.4-1 より引用，改変

3）各時点における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が−30%，−50%以下を達成した被験者割合

各時点における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%，-50%以下を達成した被験者数及び割合（達成率）を表 2.7.6.3－6 に示した。治療期 24 週における血清 iPTH 濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%，-50%以下を達成した被験者割合は SK-1403 群でそれぞれ 85.3%［95%信頼区間：76.5% - 91.7%］及び 63.2%［95%信頼区間：52.6% - 72.8%］，プラセボ群でそれぞれ 15.4%［95%信頼区間：5.9% - 30.5%］及び 5.1%［95%信頼区間：0.6% - 17.3%］であった。

表 2.7.6.3−6　各時点における血清 iPTH 濃度平均値の ベースラインからの変化率が−30%，−50%以下を達成した被験者割合

時点	SK-1403 群				プラセボ群			
	対象被験者数	達成被験者数	達成率	95%信頼区間[1]	対象被験者数	達成被験者数	達成率	95%信頼区間[1]
血清 iPTH 濃度変化率 -30%以下								
1 週	101	21	20.8%	13.4% - 30.0%	50	1	2.0%	0.1% - 10.6%
2 週	102	25	24.5%	16.5% - 34.0%	50	3	6.0%	1.3% - 16.5%
3 週	102	24	23.5%	15.7% - 33.0%	49	4	8.2%	2.3% - 19.6%
4 週	102	50	49.0%	39.0% - 59.1%	49	5	10.2%	3.4% - 22.2%
5 週	102	43	42.2%	32.4% - 52.3%	49	5	10.2%	3.4% - 22.2%
6 週	102	59	57.8%	47.7% - 67.6%	49	6	12.2%	4.6% - 24.8%
7 週	100	58	58.0%	47.7% - 67.8%	48	7	14.6%	6.1% - 27.8%
8 週	102	67	65.7%	55.6% - 74.8%	48	8	16.7%	7.5% - 30.2%
9 週	100	71	71.0%	61.1% - 79.6%	47	7	14.9%	6.2% - 28.3%
10 週	101	73	72.3%	62.5% - 80.7%	47	8	17.0%	7.6% - 30.8%
11 週	100	75	75.0%	65.3% - 83.1%	45	8	17.8%	8.0% - 32.1%
12 週	99	76	76.8%	67.2% - 84.7%	45	10	22.2%	11.2% - 37.1%
13 週	99	76	76.8%	67.2% - 84.7%	45	7	15.6%	6.5% - 29.5%
14 週	100	76	76.0%	66.4% - 84.0%	45	7	15.6%	6.5% - 29.5%
15 週	99	73	73.7%	63.9% - 82.1%	43	4	9.3%	2.6% - 22.1%
16 週	98	77	78.6%	69.1% - 86.2%	41	6	14.6%	5.6% - 29.2%
17 週	97	80	82.5%	73.4% - 89.4%	40	7	17.5%	7.3% - 32.8%
18 週	98	84	85.7%	77.2% - 92.0%	40	6	15.0%	5.7% - 29.8%
19 週	98	79	80.6%	71.4% - 87.9%	39	5	12.8%	4.3% - 27.4%
20 週	97	80	82.5%	73.4% - 89.4%	39	4	10.3%	2.9% - 24.2%
21 週	97	79	81.4%	72.3% - 88.6%	39	6	15.4%	5.9% - 30.5%
22 週	97	78	80.4%	71.1% - 87.8%	39	4	10.3%	2.9% - 24.2%
23 週	96	81	84.4%	75.5% - 91.0%	39	4	10.3%	2.9% - 24.2%
24 週	95	81	85.3%	76.5% - 91.7%	39	6	15.4%	5.9% - 30.5%
血清 iPTH 濃度変化率 -50%以下								
1 週	101	3	3.0%	0.6% - 8.4%	50	0	0.0%	0.0% - 7.1%
2 週	102	5	4.9%	1.6% - 11.1%	50	0	0.0%	0.0% - 7.1%
3 週	102	10	9.8%	4.8% - 17.3%	49	0	0.0%	0.0% - 7.3%
4 週	102	15	14.7%	8.5% - 23.1%	49	1	2.0%	0.1% - 10.9%
5 週	102	17	16.7%	10.0% - 25.3%	49	0	0.0%	0.0% - 7.3%
6 週	102	24	23.5%	15.7% - 33.0%	49	1	2.0%	0.1% - 10.9%
7 週	100	30	30.0%	21.2% - 40.0%	48	4	8.3%	2.3% - 20.0%
8 週	102	38	37.3%	27.9% - 47.4%	48	4	8.3%	2.3% - 20.0%
9 週	100	34	34.0%	24.8% - 44.2%	47	4	8.5%	2.4% - 20.4%
10 週	101	47	46.5%	36.5% - 56.7%	47	3	6.4%	1.3% - 17.5%
11 週	100	46	46.0%	36.0% - 56.3%	45	3	6.7%	1.4% - 18.3%
12 週	99	45	45.5%	35.4% - 55.8%	45	5	11.1%	3.7% - 24.1%
13 週	99	43	43.4%	33.5% - 53.8%	45	4	8.9%	2.5% - 21.2%
14 週	100	53	53.0%	42.8% - 63.1%	45	3	6.7%	1.4% - 18.3%
15 週	99	43	43.4%	33.5% - 53.8%	43	3	7.0%	1.5% - 19.1%
16 週	98	51	52.0%	41.7% - 62.2%	41	3	7.3%	1.5% - 19.9%
17 週	97	47	48.5%	38.2% - 58.8%	40	2	5.0%	0.6% - 16.9%
18 週	98	56	57.1%	46.7% - 67.1%	40	2	5.0%	0.6% - 16.9%
19 週	98	60	61.2%	50.8% - 70.9%	39	3	7.7%	1.6% - 20.9%
20 週	97	53	54.6%	44.2% - 64.8%	39	2	5.1%	0.6% - 17.3%
21 週	97	54	55.7%	45.2% - 65.8%	39	1	2.6%	0.1% - 13.5%
22 週	97	51	52.6%	42.2% - 62.8%	39	2	5.1%	0.6% - 17.3%
23 週	96	58	60.4%	49.9% - 70.3%	39	2	5.1%	0.6% - 17.3%
24 週	95	60	63.2%	52.6% - 72.8%	39	2	5.1%	0.6% - 17.3%

[1] 正確な両側 95%信頼区間

資料 5.3.5.1-1　表 14.2.5-1 より引用，改変

4）各時点における血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積，血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b の経時推移

各時点における血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積の測定値及びベースラインからの変化率を表 2.7.6.3－7 に，測定値の推移を図 2.7.6.3－2～図 2.7.6.3－6 に示した。

血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b の測定値及びベースラインからの変化率を表 2.7.6.3－8 に示した。

また，各検査項目について繰り返しのある二元配置分散分析を実施し，その結果を表 2.7.6.3－9 に示した。

a）血清 iPTH 濃度

血清 iPTH 濃度について，SK-1403 群では投与開始後徐々に低下し，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，398.6 ± 133.0 pg/mL 及び 180.8 ± 105.9 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-53.4 ± 22.7%であった。一方，プラセボ群では，ベースラインに対し若干の上昇が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，412.5 ± 191.1 pg/mL 及び 445.4 ± 260.6 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で 7.6 ± 38.3%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

b）血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度について，SK-1403 群では治療期 1 週で大きく低下が認められ，ベースラインの 9.34 ± 0.68 mg/dL から治療期 1 週では 8.74 ± 0.64 mg/dL に低下した。その後大きく低下することなく推移し，治療期 24 週では 8.76 ± 0.61 mg/dL であった。ベースラインからの変化率は，治療期 1 週で-6.5 ± 3.6%及び治療期 24 週で-5.9 ± 8.5%であった。一方，プラセボ群では，投与開始後ほぼ一定に推移し，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，9.40 ± 0.74 mg/dL 及び 9.50 ± 0.76 mg/dL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で 1.5 ± 4.3%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

c）イオン化 Ca

イオン化 Ca について，SK-1403 群では血清補正 Ca 濃度とほぼ同様の推移を示し，ベースラインの 2.490 ± 0.253 mEq/L から治療期 1 週では 2.320 ± 0.245 mEq/L に低下した。その後大きく低下することなく推移し，治療期 24 週では 2.319 ± 0.238 mEq/L であった。ベースラインからの変化率は，治療期 1 週で-6.6 ± 7.4%及び治療期 24 週で-6.2 ± 12.1%であった。一方，プラセボ群では，投与開始後ほぼ一定に推移し，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，2.489 ± 0.249 mEq/L 及び 2.502 ± 0.217 mEq/L であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で 0.3 ± 6.8%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p=0.0113$）。

d）血清 P 濃度

血清 P 濃度について，SK-1403 群では投与開始後徐々に低下し，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，5.95 ± 1.36 mg/dL 及び 4.93 ± 1.37 mg/dL であった。また，ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-15.6 ± 25.4%であった。一方，プラセボ群では，若干低下が認められたがベースラインに対し大きな変化はなく，ベースライン及

び治療期 24 週の測定値は，6.15 ± 1.55 mg/dL 及び 5.60 ± 1.57 mg/dL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-6.7 ± 28.4%であった。二元配置分散分析の結果，両群の推移に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.9678）。

e）血清補正 Ca×P 積

血清補正 Ca×P 積について，SK-1403 群では治療期 1 週から低下がみられ，ベースラインの 55.648 ± 13.230 から治療期 1 週では 47.643 ± 11.135 に低下した。その後大きく低下することなく推移し，治療期 24 週の測定値は 43.393 ± 13.095 であった。ベースラインからの変化率は，治療期 24 週で-20.6 ± 25.1%であった。一方，プラセボ群では，ベースラインに対し若干低下が認められるものの大きな変化はなく，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，57.851 ± 15.400 及び 53.181 ± 14.682 であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-5.7 ± 27.5%であった。二元配置分散分析の結果，両群の推移に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.2871）。

f）血清 whole-PTH 濃度

血清 whole-PTH について，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，227.59 ± 81.82 pg/mL 及び 115.73 ± 77.48 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-47.9 ± 26.6%であった。一方，プラセボ群では，ベースラインに対し上昇が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，241.28 ± 113.41 pg/mL 及び 283.14 ± 148.29 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で 20.1 ± 44.4%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（p<0.001）。

g）iFGF23

iFGF23 について，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，14707.85 ± 20551.14 pg/mL 及び 8862.31 ± 13630.33 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-30.1 ± 105.6%であった。一方，プラセボ群では，ベースラインに対し上昇が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，17795.25 ± 21255.92 pg/mL 及び 21961.59 ± 25291.67 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で 60.6 ± 282.7%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（p=0.0027）。

h）BAP

BAP について，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，18.18 ± 9.33 μg/L 及び 14.77 ± 8.86 μg/L であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-13.4 ± 27.8%であった。一方，プラセボ群では，ベースラインに対し上昇が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，18.58 ± 11.98 μg/L 及び 21.05 ± 14.67 μg/L であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で 12.0 ± 32.7%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（p=0.001）。

i）total P1NP

total P1NP について，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められ，ベースライン及び治療期 24 週の測定値は，390.34 ± 223.27 ng/mL 及び 230.07 ± 120.49 ng/mL であった。ベースラインからの変化率は治療期 24 週で-30.1 ± 34.7%であった。一方，プ

ラセボ群では，ベースラインに対し若干の上昇が認められ，ベースライン及び治療期24週の測定値は，389.10±276.76 ng/mL及び428.51±302.95 ng/mLであった。ベースラインからの変化率は治療期24週で8.8±36.2%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

j）TRACP-5b

TRACP-5bについて，SK-1403群ではベースラインに対し低下が認められ，ベースライン及び治療期24週の測定値は，740.3±340.4 mU/dL及び373.0±216.8 mU/dLであった。ベースラインからの変化率は治療期24週で-46.7±22.4%であった。一方，プラセボ群では，投与開始後ほぼ一定に推移し，ベースライン及び治療期24週の測定値は，747.2±380.6 mU/dL及び737.3±391.1 mU/dLであった。ベースラインからの変化率は治療期24週で-0.7±24.9%であった。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

表 2.7.6.3－7　各時点における血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積の測定値及びベースラインからの変化率の推移

			測定値						変化率(%)[1]					
項目/単位		時点	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
血清 iPTH 濃度	SK-1403 群	0 週	103	398.6	133.0	192	364.0	847	-	-	-	-	-	-
(pg/mL)		1 週	101	327.1	122.2	79	306.0	848	101	-17.5	18.8	-58.9	-16.5	56.2
		2 週	102	325.5	118.0	63	306.5	697	102	-16.5	23.6	-74.1	-16.8	103.5
		3 週	102	326.9	130.5	51	301.5	779	102	-17.3	23.5	-74.6	-18.0	80.5
		4 週	102	282.5	114.9	67	258.0	655	102	-27.7	22.5	-77.6	-29.7	58.4
		5 週	102	297.5	137.7	73	261.5	714	102	-24.5	26.7	-83.4	-23.4	74.1
		6 週	102	267.9	118.9	58	245.5	709	102	-31.9	24.3	-81.2	-34.5	99.2
		7 週	100	253.4	115.4	20	245.0	573	100	-35.6	24.7	-90.0	-35.7	28.5
		8 週	102	244.6	117.3	54	231.0	582	102	-38.2	24.0	-76.1	-41.7	23.4
		9 週	100	240.7	114.6	41	217.0	546	100	-38.9	24.9	-83.8	-38.5	28.1
		10 週	101	224.4	115.9	49	198.0	549	101	-43.1	25.7	-90.6	-46.1	38.0
		11 週	100	221.4	114.0	41	199.5	542	100	-43.5	25.8	-89.2	-47.3	45.0
		12 週	99	214.5	107.7	44	199.0	600	99	-45.0	24.3	-88.3	-48.9	21.0
		13 週	99	221.9	131.1	43	200.0	855	99	-43.6	26.8	-86.4	-44.9	48.2
		14 週	100	201.8	104.2	46	189.0	506	100	-47.5	26.8	-90.1	-52.0	60.7
		15 週	99	219.6	129.9	24	198.0	857	99	-45.0	25.4	-90.7	-45.3	31.4
		16 週	98	202.6	107.0	27	180.5	600	98	-46.9	27.3	-88.1	-51.1	65.4
		17 週	97	200.7	114.0	41	187.0	673	97	-48.2	26.1	-92.1	-49.7	67.4
		18 週	98	182.4	98.1	38	169.0	553	98	-52.3	24.6	-88.8	-55.1	40.7
		19 週	98	188.5	104.3	42	179.5	491	98	-50.4	27.7	-89.2	-57.0	57.5
		20 週	97	190.6	124.9	27	168.0	788	97	-51.1	28.0	-92.6	-54.2	62.4
		21 週	97	192.5	108.0	44	179.0	652	97	-49.8	26.5	-89.8	-55.4	63.7
		22 週	97	185.9	105.4	18	169.0	585	97	-52.1	22.6	-94.2	-51.5	-6.9
		23 週	96	189.1	125.0	32	168.0	661	96	-52.5	26.1	-93.8	-58.3	62.7
		24 週	95	180.8	105.9	39	161.0	623	95	-53.4	22.7	-90.5	-55.7	9.5
	プラセボ群	0 週	50	412.5	191.1	194	369.5	1210	-	-	-	-	-	-
		1 週	50	420.8	184.7	172	381.0	1300	50	4.4	20.0	-39.1	3.1	64.1
		2 週	50	415.7	169.1	160	371.5	1010	50	3.9	21.9	-41.4	-0.6	59.4
		3 週	49	419.4	182.4	169	407.0	1100	49	3.4	23.8	-44.9	3.4	85.4
		4 週	49	420.0	181.2	182	419.0	945	49	4.1	26.1	-53.5	2.9	56.4

項目/単位		時点	測定値 n	測定値 Mean	測定値 SD	測定値 Min	測定値 Median	測定値 Max	変化率(%)[1] n	変化率(%)[1] Mean	変化率(%)[1] SD	変化率(%)[1] Min	変化率(%)[1] Median	変化率(%)[1] Max
		5 週	49	435.3	225.8	140	404.0	1470	49	5.5	26.3	-47.3	4.0	78.5
		6 週	49	432.4	221.2	127	387.0	1300	49	4.7	27.0	-50.4	4.5	87.8
		7 週	48	423.0	220.2	54	384.0	1170	48	1.6	30.6	-72.2	5.0	73.8
		8 週	48	410.4	214.7	41	379.0	1290	48	-0.4	32.3	-78.9	2.6	72.1
		9 週	47	425.8	237.5	44	396.0	1360	47	2.3	33.1	-77.3	4.1	79.0
		10 週	47	428.3	235.8	47	396.0	1250	47	3.1	34.2	-75.8	3.6	92.1
		11 週	45	447.6	239.0	61	417.0	1170	45	9.1	43.8	-68.6	2.5	139.8
		12 週	45	436.1	237.4	56	396.0	1180	45	4.9	40.5	-71.1	1.4	115.7
		13 週	45	432.5	248.7	39	391.0	1240	45	2.0	38.3	-79.9	-0.4	113.9
		14 週	45	440.5	236.9	28	395.0	1180	45	4.4	36.4	-85.6	0.7	108.5
		15 週	43	455.8	241.3	53	415.0	1240	43	12.1	44.4	-72.7	9.3	184.7
		16 週	41	446.4	227.3	56	424.0	1290	41	10.3	40.1	-71.1	7.6	129.2
		17 週	40	431.3	214.5	45	405.0	1170	40	7.5	38.2	-76.8	5.4	94.1
		18 週	40	425.5	234.8	54	395.5	1160	40	3.9	31.8	-72.7	8.3	77.1
		19 週	39	443.4	250.9	118	402.0	1290	39	7.2	33.7	-62.6	9.5	72.8
		20 週	39	455.5	232.4	91	442.0	1180	39	10.6	30.5	-63.0	10.0	65.0
		21 週	39	444.0	245.8	111	370.0	1290	39	7.7	34.8	-66.0	6.6	69.8
		22 週	39	441.3	241.5	82	413.0	1150	39	6.3	28.6	-74.8	10.8	63.3
		23 週	39	435.2	235.6	65	371.0	1190	39	5.0	31.5	-83.4	2.0	61.9
		24 週	39	445.4	260.6	113	367.0	1300	39	7.6	38.3	-71.1	2.3	102.5
血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	SK-1403 群	0 週	103	9.34	0.68	8.3	9.30	11.0	-	-	-	-	-	-
		1 週	101	8.74	0.64	7.7	8.60	10.8	101	-6.5	3.6	-14.7	-6.7	3.6
		2 週	102	8.72	0.67	7.3	8.70	11.0	102	-6.6	4.5	-16.2	-6.8	3.6
		3 週	102	8.70	0.63	7.7	8.65	10.7	102	-6.8	4.0	-16.2	-7.2	9.4
		4 週	102	8.59	0.53	7.8	8.50	10.3	102	-7.9	5.1	-19.8	-8.1	4.7
		5 週	102	8.60	0.55	7.7	8.60	10.7	102	-7.8	5.4	-18.1	-8.3	4.6
		6 週	102	8.64	0.61	7.6	8.60	10.7	102	-7.4	5.2	-17.4	-7.9	2.9
		7 週	100	8.53	0.50	7.8	8.40	10.3	100	-8.3	5.9	-20.8	-8.2	14.1
		8 週	102	8.56	0.54	7.7	8.50	10.8	102	-8.2	5.2	-20.6	-8.1	3.5
		9 週	100	8.58	0.51	7.6	8.60	10.1	100	-7.7	5.8	-18.4	-8.9	9.5
		10 週	101	8.62	0.52	7.7	8.50	10.5	101	-7.3	6.4	-21.0	-7.1	14.1
		11 週	100	8.63	0.56	7.7	8.50	10.5	100	-7.3	6.5	-24.8	-7.6	9.2
		12 週	99	8.59	0.55	7.7	8.60	10.9	99	-7.7	6.0	-20.0	-8.2	10.1

項目/単位		時点	測定値						変化率(%)[1]					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
		13 週	99	8.68	0.60	7.6	8.60	10.6	99	-6.8	7.0	-19.8	-8.0	15.2
		14 週	100	8.69	0.62	7.5	8.60	10.3	100	-6.6	7.7	-20.0	-7.8	18.4
		15 週	99	8.63	0.60	7.6	8.50	10.8	99	-7.2	7.8	-21.6	-7.7	24.1
		16 週	98	8.68	0.56	7.4	8.70	10.2	98	-6.7	7.5	-22.0	-7.3	14.3
		17 週	97	8.73	0.62	7.5	8.70	10.6	97	-6.2	8.0	-20.0	-6.6	21.8
		18 週	98	8.72	0.59	7.8	8.65	10.2	98	-6.3	8.0	-23.3	-7.7	17.2
		19 週	97	8.70	0.60	7.5	8.70	10.3	97	-6.5	7.9	-20.4	-6.6	16.1
		20 週	97	8.74	0.59	7.5	8.70	10.3	97	-6.1	7.9	-20.8	-6.4	18.4
		21 週	97	8.70	0.61	7.6	8.60	10.8	97	-6.6	8.1	-22.9	-7.5	24.1
		22 週	97	8.70	0.55	7.7	8.60	10.0	97	-6.6	8.0	-21.8	-7.6	13.1
		23 週	96	8.73	0.65	7.5	8.70	12.0	96	-6.1	8.8	-20.6	-6.8	37.9
		24 週	95	8.76	0.61	7.8	8.60	11.9	95	-5.9	8.5	-19.1	-7.1	36.8
	プラセボ群	0 週	50	9.40	0.74	8.3	9.30	11.2	-	-	-	-	-	-
		1 週	50	9.47	0.82	8.2	9.25	11.2	50	0.8	2.5	-6.7	0.0	7.1
		2 週	50	9.52	0.76	8.3	9.35	11.4	50	1.3	2.8	-4.3	1.1	10.6
		3 週	49	9.50	0.78	8.3	9.30	11.1	49	1.1	2.9	-7.7	1.1	12.1
		4 週	49	9.47	0.75	8.3	9.40	11.1	49	0.8	3.3	-6.5	0.0	10.2
		5 週	49	9.51	0.77	8.4	9.40	11.5	49	1.2	3.1	-4.3	1.1	9.4
		6 週	49	9.47	0.70	8.2	9.30	11.4	49	0.9	3.2	-6.6	1.1	7.1
		7 週	48	9.51	0.70	8.0	9.40	11.2	48	1.5	3.6	-8.0	1.2	9.2
		8 週	48	9.49	0.73	7.8	9.40	11.1	48	1.4	4.9	-14.6	0.5	12.2
		9 週	47	9.47	0.70	7.9	9.30	10.8	47	1.3	4.0	-9.2	1.0	10.6
		10 週	47	9.50	0.65	8.1	9.40	11.1	47	1.7	3.6	-4.8	1.1	12.6
		11 週	45	9.52	0.69	7.9	9.40	10.8	45	1.7	4.1	-9.2	1.1	10.2
		12 週	45	9.49	0.79	8.0	9.30	11.3	45	1.3	3.6	-7.6	1.1	9.3
		13 週	45	9.52	0.70	8.1	9.40	11.0	45	1.7	3.9	-4.5	1.1	12.2
		14 週	45	9.46	0.73	7.7	9.50	10.9	45	1.1	5.1	-9.9	1.1	14.1
		15 週	43	9.46	0.69	8.3	9.40	10.7	43	1.3	3.6	-6.1	1.0	9.4
		16 週	41	9.49	0.73	7.9	9.40	11.0	41	1.8	3.9	-7.1	1.1	10.5
		17 週	40	9.49	0.64	8.4	9.35	10.8	40	1.6	3.1	-4.1	2.1	8.2
		18 週	40	9.52	0.69	8.3	9.55	10.8	40	1.9	3.6	-6.5	2.1	11.5
		19 週	39	9.57	0.66	8.5	9.50	10.8	39	2.3	3.8	-3.6	2.0	18.2
		20 週	39	9.50	0.71	8.3	9.40	11.0	39	1.5	4.0	-4.5	1.1	18.4

項目/単位		時点	測定値 n	測定値 Mean	測定値 SD	測定値 Min	測定値 Median	測定値 Max	変化率(%)[1] n	変化率(%)[1] Mean	変化率(%)[1] SD	変化率(%)[1] Min	変化率(%)[1] Median	変化率(%)[1] Max
		21 週	39	9.51	0.74	8.3	9.50	11.0	39	1.6	4.1	-7.1	1.1	11.4
		22 週	39	9.57	0.75	8.3	9.50	11.0	39	2.2	4.5	-5.4	1.1	16.1
		23 週	39	9.49	0.71	8.2	9.40	10.8	39	1.4	4.7	-5.4	1.0	22.7
		24 週	39	9.50	0.76	8.3	9.40	11.1	39	1.5	4.3	-7.6	0.0	15.9
イオン化 Ca (mEq/L)	SK-1403 群	0 週	103	2.490	0.253	1.94	2.460	3.22	-	-	-	-	-	-
		1 週	101	2.320	0.245	1.74	2.280	3.04	101	-6.6	7.4	-28.0	-7.0	25.9
		2 週	102	2.297	0.228	1.66	2.300	2.78	102	-7.3	9.3	-28.6	-8.0	23.0
		3 週	102	2.285	0.247	1.76	2.300	2.94	102	-7.9	8.9	-28.8	-8.2	26.7
		4 週	102	2.267	0.215	1.76	2.280	2.96	102	-8.5	8.9	-29.3	-8.2	19.7
		5 週	102	2.264	0.234	1.66	2.260	3.12	102	-8.6	10.1	-32.2	-10.0	29.3
		6 週	101	2.278	0.230	1.80	2.260	3.02	101	-8.2	9.4	-28.4	-8.9	17.1
		7 週	100	2.244	0.232	1.70	2.240	3.04	100	-8.9	10.7	-31.5	-9.4	21.6
		8 週	102	2.262	0.244	1.70	2.240	2.98	102	-8.7	9.7	-33.1	-9.6	28.4
		9 週	100	2.259	0.233	1.72	2.280	2.80	100	-8.7	10.6	-33.6	-9.6	18.2
		10 週	101	2.271	0.254	1.74	2.280	2.96	101	-8.4	10.4	-30.1	-8.8	18.4
		11 週	100	2.271	0.251	1.72	2.260	3.12	100	-8.3	10.9	-32.9	-7.7	22.0
		12 週	99	2.261	0.208	1.84	2.260	2.84	99	-8.6	10.2	-35.0	-10.0	14.6
		13 週	99	2.263	0.271	1.70	2.240	3.02	99	-8.7	11.6	-38.0	-9.4	25.8
		14 週	100	2.287	0.245	1.66	2.290	2.90	100	-7.6	11.8	-31.5	-8.4	29.9
		15 週	99	2.255	0.252	1.74	2.260	2.94	99	-8.9	11.7	-39.2	-9.8	27.8
		16 週	98	2.278	0.251	1.60	2.260	3.00	98	-8.1	10.9	-32.9	-8.5	21.6
		17 週	97	2.311	0.243	1.62	2.320	2.96	97	-6.7	11.3	-29.5	-6.8	28.7
		18 週	98	2.321	0.246	1.84	2.320	2.98	98	-6.2	11.8	-29.5	-7.3	28.9
		19 週	98	2.304	0.223	1.88	2.280	2.86	98	-6.7	12.0	-37.3	-7.4	21.6
		20 週	97	2.314	0.223	1.70	2.280	2.86	97	-6.5	11.8	-31.5	-7.6	36.1
		21 週	97	2.282	0.230	1.86	2.260	3.02	97	-7.9	11.0	-30.1	-8.9	31.3
		22 週	97	2.303	0.200	1.74	2.280	2.86	97	-7.0	10.7	-28.6	-7.6	23.7
		23 週	96	2.304	0.237	1.78	2.290	3.04	96	-6.8	11.5	-32.3	-6.6	32.2
		24 週	95	2.319	0.238	1.80	2.300	3.24	95	-6.2	12.1	-31.6	-7.6	40.9
	プラセボ群	0 週	50	2.489	0.249	1.98	2.450	3.06	-	-	-	-	-	-
		1 週	50	2.495	0.284	1.88	2.500	2.96	50	0.4	7.6	-20.5	1.1	20.0
		2 週	50	2.555	0.244	2.16	2.520	3.06	50	3.0	8.2	-15.1	2.2	29.6
		3 週	49	2.530	0.227	2.08	2.500	3.04	49	2.1	7.9	-15.8	0.9	25.0

項目/単位		時点	測定値 n	測定値 Mean	測定値 SD	測定値 Min	測定値 Median	測定値 Max	変化率(%)[1] n	変化率(%)[1] Mean	変化率(%)[1] SD	変化率(%)[1] Min	変化率(%)[1] Median	変化率(%)[1] Max
		4 週	49	2.500	0.269	2.00	2.460	3.16	49	0.7	7.2	-18.5	0.8	17.1
		5 週	49	2.487	0.304	1.88	2.440	3.18	49	0.2	9.4	-20.5	0.0	27.3
		6 週	49	2.488	0.281	1.88	2.480	3.14	49	0.3	9.2	-18.3	0.7	25.3
		7 週	48	2.488	0.275	1.84	2.480	3.14	48	0.3	8.5	-17.7	0.7	25.3
		8 週	48	2.499	0.256	2.06	2.510	3.08	48	0.9	9.3	-19.3	1.6	26.0
		9 週	47	2.543	0.259	1.84	2.540	3.08	47	3.1	10.4	-17.2	3.0	30.6
		10 週	47	2.505	0.300	1.88	2.480	3.12	47	1.5	11.0	-17.2	0.9	28.1
		11 週	45	2.517	0.280	1.96	2.520	3.00	45	1.8	8.6	-17.3	1.6	24.0
		12 週	45	2.519	0.278	2.04	2.500	3.18	45	1.8	8.5	-15.7	2.1	20.7
		13 週	45	2.569	0.275	1.86	2.560	3.20	45	3.8	8.4	-14.1	2.5	32.2
		14 週	45	2.500	0.294	1.88	2.560	3.02	45	1.2	11.0	-22.3	0.7	30.0
		15 週	43	2.509	0.218	2.08	2.520	2.94	43	1.4	7.9	-16.2	0.9	20.5
		16 週	41	2.525	0.243	2.02	2.520	3.00	41	1.9	9.1	-18.0	1.8	23.0
		17 週	40	2.545	0.205	2.22	2.510	2.96	40	2.4	8.1	-18.3	0.8	20.0
		18 週	40	2.516	0.255	1.98	2.500	2.96	40	1.0	8.3	-16.9	1.4	18.9
		19 週	39	2.520	0.248	2.00	2.500	2.90	39	1.0	8.3	-19.4	0.8	16.4
		20 週	39	2.529	0.231	2.08	2.560	3.04	39	1.5	8.9	-16.9	0.9	25.0
		21 週	39	2.531	0.206	2.04	2.520	2.90	39	1.6	8.8	-13.4	0.8	27.3
		22 週	39	2.544	0.275	1.92	2.580	3.04	39	2.0	10.1	-20.6	1.5	27.6
		23 週	39	2.567	0.215	2.02	2.600	2.94	39	3.0	8.4	-11.1	1.6	26.4
		24 週	39	2.502	0.217	1.90	2.500	2.92	39	0.3	6.8	-15.9	0.8	19.1
血清 P 濃度 (mg/dL)	SK-1403 群	0 週	103	5.95	1.36	2.7	6.00	10.4	-	-	-	-	-	-
		1 週	101	5.44	1.21	2.7	5.30	9.9	101	-7.6	11.6	-37.0	-7.7	21.6
		2 週	102	5.49	1.29	2.3	5.25	8.8	102	-6.3	20.7	-51.9	-9.2	123.1
		3 週	102	5.48	1.38	1.3	5.40	10.3	102	-7.2	18.5	-51.9	-7.2	68.6
		4 週	102	5.21	1.37	1.5	5.10	10.4	102	-11.8	18.0	-48.4	-12.7	40.6
		5 週	102	5.27	1.36	1.8	5.20	9.2	102	-10.3	19.2	-62.9	-9.6	28.8
		6 週	102	5.27	1.38	1.4	5.30	10.1	102	-10.3	20.0	-58.1	-12.3	64.3
		7 週	100	5.05	1.37	1.8	4.95	9.7	100	-13.9	20.5	-64.5	-14.2	44.2
		8 週	102	5.05	1.49	1.7	4.80	10.5	102	-14.2	20.3	-59.7	-20.0	51.7
		9 週	100	5.14	1.53	1.5	5.05	10.0	100	-12.9	22.4	-67.7	-14.7	53.4
		10 週	101	4.91	1.35	2.0	4.90	8.7	101	-16.0	21.5	-56.5	-19.4	55.3
		11 週	100	5.03	1.72	1.7	4.65	10.3	100	-14.8	25.4	-62.9	-19.3	79.2

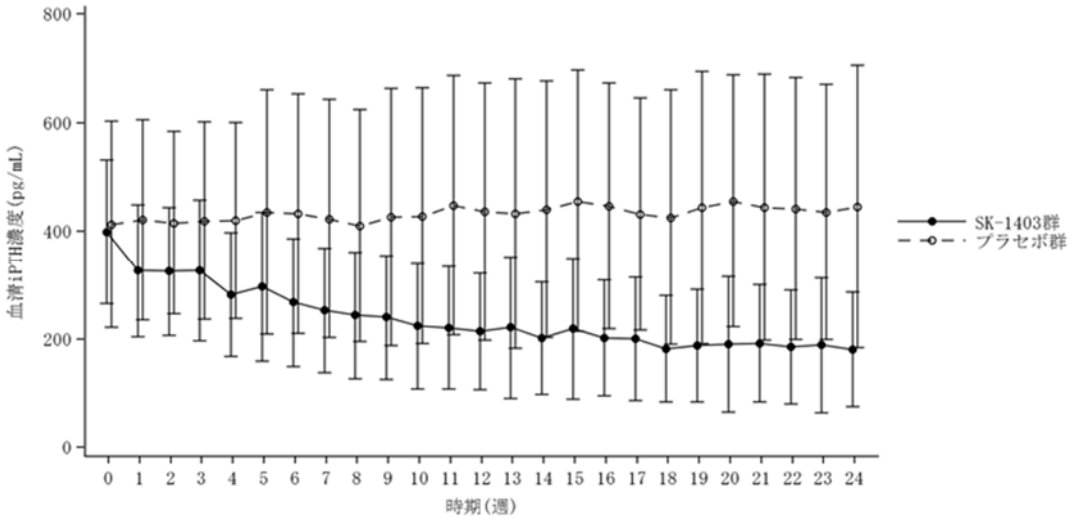
項目/単位		時点	測定値 n	測定値 Mean	測定値 SD	測定値 Min	測定値 Median	測定値 Max	変化率(%)[1] n	変化率(%)[1] Mean	変化率(%)[1] SD	変化率(%)[1] Min	変化率(%)[1] Median	変化率(%)[1] Max
		12 週	99	5.05	1.51	1.8	4.80	8.6	99	-13.9	24.5	-57.7	-20.0	54.7
		13 週	99	5.02	1.54	1.5	5.00	10.1	99	-14.8	23.3	-63.9	-14.4	37.5
		14 週	100	5.02	1.47	1.8	4.90	9.8	100	-14.2	24.3	-59.0	-17.1	79.5
		15 週	99	5.09	1.59	1.6	5.10	11.2	99	-13.2	25.2	-66.0	-14.1	57.9
		16 週	98	5.01	1.59	1.8	4.90	10.7	98	-14.1	26.0	-60.7	-17.5	71.8
		17 週	97	5.01	1.66	2.1	4.90	11.4	97	-14.5	25.0	-66.1	-16.7	55.0
		18 週	98	4.97	1.60	1.7	4.70	10.0	98	-15.2	24.6	-68.1	-19.2	70.0
		19 週	97	4.89	1.54	2.1	4.70	10.3	97	-16.5	24.4	-56.0	-18.7	60.0
		20 週	97	4.92	1.45	1.5	4.70	9.3	97	-15.9	23.2	-55.1	-17.2	55.0
		21 週	97	5.02	1.56	1.7	4.80	11.1	97	-14.3	25.1	-56.5	-18.0	79.5
		22 週	97	4.90	1.33	1.3	4.80	8.9	97	-15.6	24.4	-56.4	-18.9	60.0
		23 週	96	4.96	1.36	2.0	4.95	8.3	96	-14.7	24.6	-64.5	-18.3	74.3
		24 週	95	4.93	1.37	1.6	4.90	8.8	95	-15.6	25.4	-68.0	-20.0	71.4
	プラセボ群	0 週	50	6.15	1.55	2.9	5.85	10.9	-	-	-	-	-	-
		1 週	50	5.90	1.15	3.2	5.90	8.9	50	-1.9	13.5	-34.8	-3.2	22.9
		2 週	50	5.88	1.24	3.3	5.90	9.2	50	-2.4	15.7	-29.2	-2.9	59.6
		3 週	49	6.01	1.55	3.0	5.90	11.1	49	-0.7	19.5	-31.8	-7.0	58.6
		4 週	49	5.77	1.35	2.4	5.60	8.5	49	-5.1	14.1	-41.3	-6.6	26.7
		5 週	49	5.65	1.41	2.3	5.60	8.9	49	-6.8	16.9	-45.0	-5.7	37.8
		6 週	49	5.83	1.60	2.7	5.40	11.6	49	-4.2	18.2	-39.4	-5.6	46.8
		7 週	48	5.70	1.37	3.0	5.40	9.9	48	-4.2	20.6	-39.3	-5.2	48.6
		8 週	48	5.52	1.27	2.8	5.45	8.5	48	-6.8	20.5	-51.3	-8.3	38.6
		9 週	47	5.58	1.28	2.7	5.50	9.5	47	-6.7	20.2	-40.8	-6.4	59.5
		10 週	47	5.63	1.46	2.6	5.50	10.0	47	-6.2	20.5	-42.5	-7.9	38.6
		11 週	45	5.76	1.51	3.9	5.40	12.6	45	-4.7	24.4	-46.3	-8.8	80.0
		12 週	45	5.74	1.42	3.0	5.70	9.1	45	-4.1	22.3	-50.8	-8.4	48.3
		13 週	45	5.45	1.37	2.8	5.40	8.8	45	-9.6	19.0	-41.0	-12.3	51.4
		14 週	44	5.53	1.14	3.2	5.50	9.3	44	-7.5	19.5	-37.5	-8.9	41.4
		15 週	43	5.69	1.35	3.2	5.50	9.4	43	-4.8	19.7	-41.8	-8.8	44.8
		16 週	41	5.87	1.44	3.8	5.70	10.6	41	-2.1	20.4	-49.4	-3.6	41.4
		17 週	40	5.75	1.08	3.6	5.75	7.9	40	-4.7	18.9	-34.5	-6.6	41.4
		18 週	40	5.86	1.63	3.1	5.45	10.9	40	-4.4	19.0	-38.6	-6.0	37.7
		19 週	39	5.60	1.45	3.8	5.30	11.2	39	-7.7	21.3	-37.6	-10.9	48.3

項目/単位		時点	測定値 n	測定値 Mean	測定値 SD	測定値 Min	測定値 Median	測定値 Max	変化率(%)[1] n	変化率(%)[1] Mean	変化率(%)[1] SD	変化率(%)[1] Min	変化率(%)[1] Median	変化率(%)[1] Max
		20 週	39	5.69	1.44	3.8	5.40	10.5	39	-6.3	21.0	-41.3	-10.9	34.5
		21 週	39	5.44	1.25	4.0	5.30	10.1	39	-9.9	20.4	-47.5	-13.4	48.3
		22 週	39	5.50	1.56	3.6	5.20	11.5	39	-9.1	24.0	-55.0	-8.5	58.6
		23 週	38	5.40	1.39	3.3	5.10	10.6	38	-10.7	20.5	-58.8	-10.9	48.3
		24 週	39	5.60	1.57	3.2	5.30	12.2	39	-6.7	28.4	-60.0	-8.5	110.3
血清補正 Ca×P 積	SK-1403 群	0 週	103	55.648	13.230	22.68	54.290	94.64	-	-	-	-	-	-
		1 週	101	47.643	11.135	22.95	47.000	83.16	101	-13.6	11.4	-44.0	-14.4	10.9
		2 週	102	47.775	11.437	18.17	45.590	80.96	102	-12.7	18.5	-54.0	-15.1	91.6
		3 週	102	47.647	12.362	10.27	45.920	88.58	102	-13.6	17.0	-54.7	-15.1	49.2
		4 週	102	44.695	11.931	11.85	43.840	87.36	102	-18.8	17.0	-54.0	-19.4	29.1
		5 週	102	45.324	12.044	13.86	43.835	82.80	102	-17.4	17.8	-63.3	-17.4	21.0
		6 週	102	45.559	12.487	11.62	45.050	88.88	102	-17.0	19.2	-57.6	-17.0	62.4
		7 週	100	43.059	12.173	14.22	41.295	89.24	100	-21.0	19.9	-64.5	-21.5	28.6
		8 週	102	43.216	12.843	13.77	41.270	90.30	102	-21.3	18.8	-58.3	-24.5	36.7
		9 週	100	44.159	13.806	12.00	42.190	91.00	100	-19.7	21.3	-67.0	-22.4	37.5
		10 週	101	42.484	12.344	16.20	41.280	82.65	101	-22.3	19.9	-59.9	-25.0	44.2
		11 週	100	43.378	15.150	13.60	40.110	91.00	100	-21.3	22.7	-63.3	-24.5	44.8
		12 週	99	43.413	13.572	14.04	42.240	77.76	99	-20.8	22.6	-61.7	-27.1	36.6
		13 週	99	43.604	13.686	11.55	44.000	87.87	99	-20.8	21.7	-68.1	-20.3	32.1
		14 週	100	43.744	13.839	14.22	42.700	98.00	100	-20.2	22.5	-65.1	-21.7	62.6
		15 週	99	43.914	14.089	12.96	44.520	94.08	99	-19.8	22.9	-65.6	-23.2	44.7
		16 週	98	43.554	14.645	14.04	42.585	96.30	98	-20.0	24.8	-65.6	-25.4	59.7
		17 週	97	44.000	16.018	16.50	42.140	113.00	97	-19.7	25.0	-65.3	-23.2	58.2
		18 週	98	43.433	14.771	14.96	40.370	87.36	98	-20.8	23.5	-65.8	-23.8	59.3
		19 週	97	42.709	14.405	16.80	39.520	87.87	97	-22.1	23.4	-57.4	-23.6	51.6
		20 週	97	43.210	13.527	12.00	41.580	81.84	97	-21.2	22.4	-57.5	-20.4	45.2
		21 週	97	43.736	14.022	13.26	42.720	91.02	97	-20.0	25.2	-58.7	-25.0	79.5
		22 週	97	42.810	12.473	10.53	42.000	85.44	97	-21.3	24.3	-58.7	-26.6	63.4
		23 週	96	43.503	13.071	16.20	43.580	78.00	96	-19.8	24.9	-67.7	-24.2	63.2
		24 週	95	43.393	13.095	12.80	42.000	83.60	95	-20.6	25.1	-69.2	-24.4	71.4
	プラセボ群	0 週	50	57.851	15.400	26.68	57.495	95.92	-	-	-	-	-	-
		1 週	50	55.883	11.642	29.44	55.485	78.40	50	-1.3	12.8	-34.8	0.1	21.9
		2 週	50	56.020	12.751	31.02	54.570	82.62	50	-1.1	16.5	-25.9	-1.2	68.9

項目/単位	時点	測定値						変化率(%)[1]					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
	3 週	49	56.963	14.871	27.90	56.700	113.22	49	0.2	19.0	-29.8	-6.1	55.5
	4 週	49	54.726	13.847	23.04	51.870	88.81	49	-4.4	13.7	-35.3	-5.1	26.7
	5 週	49	53.691	14.083	21.85	52.250	94.34	49	-5.9	16.1	-41.8	-4.8	36.3
	6 週	49	55.180	15.420	25.65	53.460	102.08	49	-3.4	17.9	-37.1	-3.9	52.0
	7 週	48	54.134	13.312	28.50	53.240	86.13	48	-3.2	18.6	-34.4	-2.9	36.7
	8 週	48	52.296	12.202	26.60	51.350	82.40	48	-6.0	19.1	-47.4	-7.9	34.7
	9 週	47	52.787	12.475	25.65	52.080	88.35	47	-5.9	18.3	-38.6	-4.4	44.8
	10 週	47	53.356	13.480	24.70	52.530	91.00	47	-5.0	19.3	-39.2	-7.9	37.0
	11 週	45	54.916	15.749	38.13	52.250	131.04	45	-3.5	22.7	-44.4	-8.8	80.0
	12 週	45	54.486	14.305	27.90	53.550	93.73	45	-3.2	21.3	-47.3	-5.2	46.7
	13 週	45	51.739	13.109	26.32	50.760	92.40	45	-8.4	17.9	-38.0	-10.4	47.9
	14 週	44	52.395	10.666	30.40	53.490	82.77	44	-6.5	19.3	-35.4	-10.1	42.9
	15 週	43	53.835	13.292	31.68	52.000	87.42	43	-3.7	19.4	-40.0	-8.8	46.4
	16 週	41	55.382	12.720	35.72	53.460	83.74	41	-0.5	20.0	-49.9	-2.8	42.9
	17 週	40	54.624	11.510	35.64	53.225	82.16	40	-3.2	19.0	-32.5	-4.3	42.9
	18 週	40	55.603	15.245	29.45	54.950	101.37	40	-2.7	18.4	-36.1	-4.5	40.5
	19 週	39	53.625	14.028	33.06	50.880	97.44	39	-5.7	21.3	-38.2	-7.1	53.1
	20 週	39	53.888	13.033	35.67	53.200	88.20	39	-5.2	20.0	-37.9	-7.7	37.4
	21 週	39	51.677	11.533	33.60	49.290	83.83	39	-8.7	19.9	-44.5	-10.0	54.7
	22 週	39	52.564	14.615	32.76	50.440	95.45	39	-7.3	24.0	-53.5	-7.9	63.8
	23 週	38	51.015	12.267	29.70	48.755	87.98	38	-9.8	20.2	-57.8	-10.3	56.3
	24 週	39	53.181	14.682	29.12	51.150	103.70	39	-5.7	27.5	-58.6	-7.3	105.8

[1] 変化率(%) = (n 週時値-0 週時値)/0 週時値*100

資料 5.3.5.1-1　表 14.2.6-1 より引用，改変

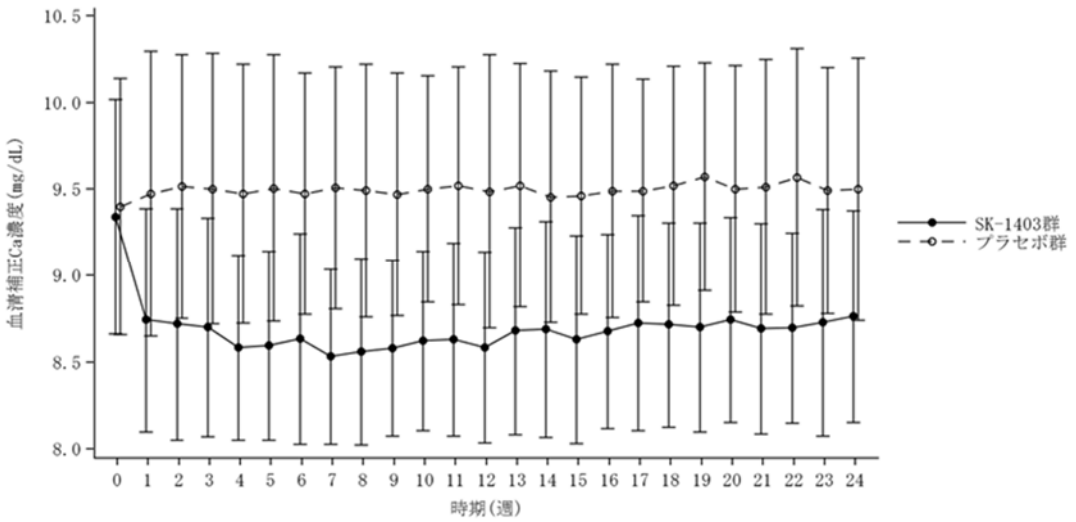


Mean ± SD

時期（週）		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
n	SK-1403群	103	101	102	102	102	102	102	100	102	100	101	100	99	99	100	99	98	97	98	98	97	97	97	96	95
	プラセボ群	50	50	50	49	49	49	49	48	48	47	47	45	45	45	45	43	41	40	40	39	39	39	39	39	39

図 2.7.6.3－2　血清 iPTH 濃度推移

資料 5.3.5 1-1　図 14 2.2-1 より引用

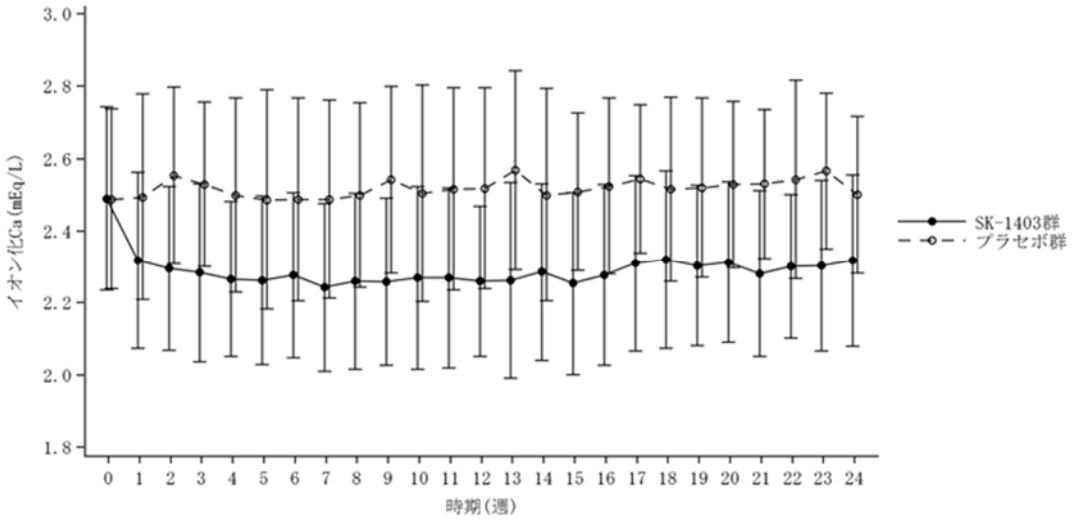


Mean ± SD

時期（週）		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
n	SK-1403群	103	101	102	102	102	102	102	100	102	100	101	100	99	99	100	99	98	97	98	97	97	97	97	96	95
	プラセボ群	50	50	50	49	49	49	49	48	48	47	47	45	45	45	45	43	41	40	40	39	39	39	39	39	39

図 2.7.6.3－3　血清補正 Ca 濃度推移

資料 5.3.5 1-1　図 14 2.2-1 より引用

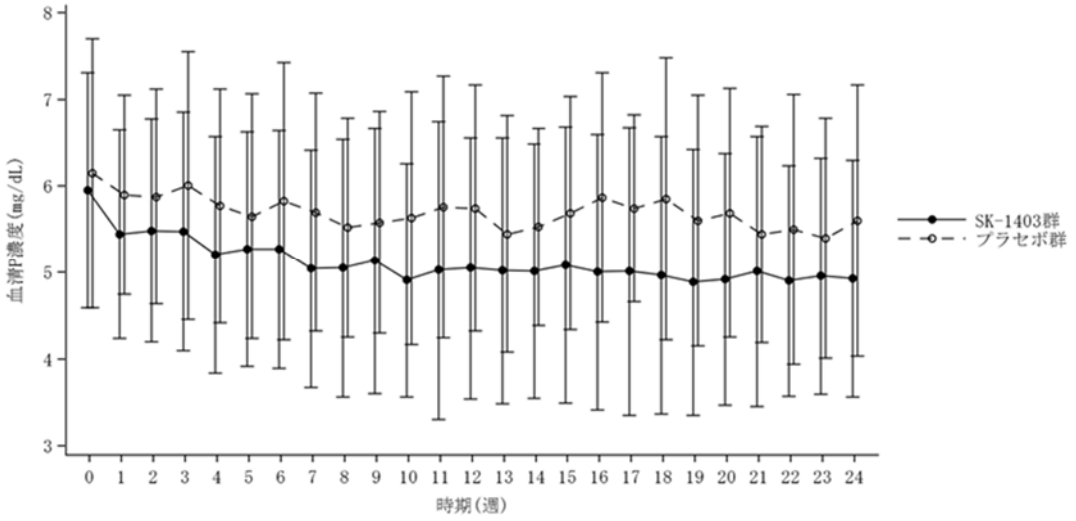


Mean ± SD

時期（週）		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
n	SK-1403群	103	101	102	102	102	102	101	100	102	100	101	100	99	99	100	99	98	97	98	98	97	97	97	96	95
	プラセボ群	50	50	50	49	49	49	49	48	48	47	47	45	45	45	45	43	41	40	40	39	39	39	39	39	39

図 2.7.6.3－4　イオン化 Ca 推移

資料 5.3.5 1-1　図 14 2.2-1 より引用

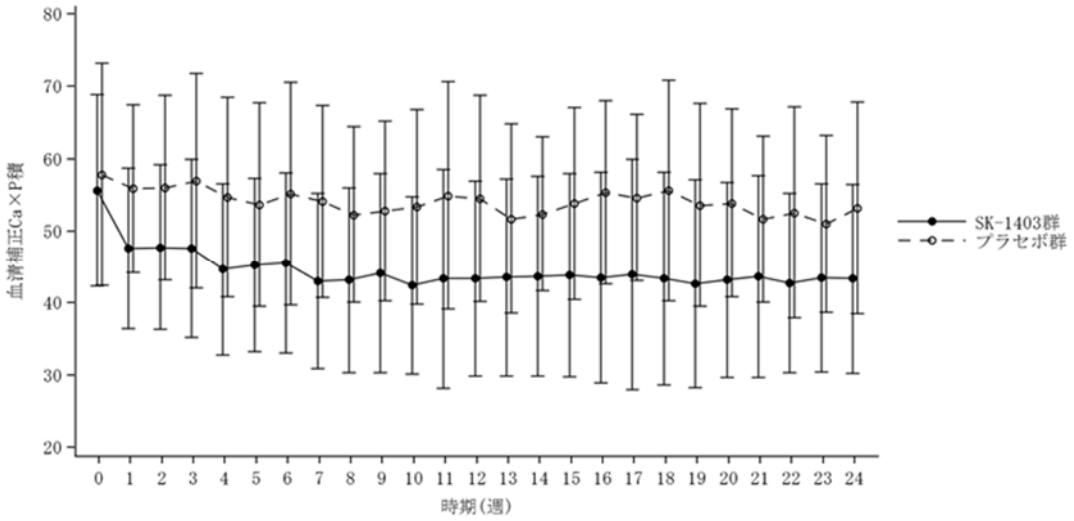


Mean ± SD

時期（週）		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
n	SK-1403群	103	101	102	102	102	102	102	100	102	100	101	100	99	99	100	99	98	97	98	97	97	97	97	96	95
	プラセボ群	50	50	50	49	49	49	49	48	48	47	47	45	45	45	44	43	41	40	40	39	39	39	39	38	39

図 2.7.6.3－5　血清 P 濃度推移

資料 5.3.5 1-1　図 14 2.2-1 より引用



Mean ± SD

時期（週）		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
n	SK-1403群	103	101	102	102	102	102	102	100	102	100	101	100	99	99	100	99	98	97	98	97	97	97	97	96	95
	プラセボ群	50	50	50	49	49	49	49	48	48	47	47	45	45	45	44	43	41	40	40	39	39	39	39	38	39

図 2.7.6.3－6　血清補正 Ca×P 積推移

資料 5.3.5 1-1　図 14 2.2-1 より引用

表 2.7.6.3－8　血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b の
測定値及びベースラインからの変化率推移

			測定値						変化率(%)[1]					
項目/単位		時点	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
血清 whole-PTH 濃度	SK-1403 群	0 週	103	227.59	81.82	89.4	211.00	491.0	-	-	-	-	-	-
(pg/mL)		6 週	102	151.21	70.59	35.1	137.00	373.0	102	-32.3	24.5	-81.8	-36.1	76.8
		12 週	99	128.84	68.58	18.3	113.00	363.0	99	-42.2	27.2	-90.0	-45.9	43.7
		18 週	98	113.99	63.51	24.8	103.50	300.0	98	-47.5	28.1	-89.6	-53.4	45.8
		24 週	95	115.73	77.48	23.6	103.00	516.0	95	-47.9	26.6	-91.1	-52.6	25.0
	プラセボ群	0 週	50	241.28	113.41	118.0	225.00	765.0	-	-	-	-	-	-
		6 週	49	251.19	128.22	75.1	229.00	773.0	49	4.0	27.3	-54.1	3.6	82.0
		12 週	45	261.76	135.68	31.2	234.00	674.0	45	8.9	43.0	-76.4	9.8	148.9
		18 週	40	269.64	139.65	31.7	261.50	756.0	40	13.6	37.4	-76.0	14.1	101.4
		24 週	39	283.14	148.29	70.1	275.00	823.0	39	20.1	44.4	-69.7	15.0	127.1
iFGF23	SK-1403 群	0 週	103	14707.85	20551.14	53.5	8670.00	119000.0	-	-	-	-	-	-
(pg/mL)		6 週	102	9077.88	13035.43	23.9	3945.00	70000.0	102	-39.6	44.4	-93.9	-48.7	211.3
		12 週	99	7989.34	13187.87	26.1	2670.00	70400.0	99	-44.9	71.8	-96.0	-57.8	576.1
		18 週	98	8561.48	14003.91	12.1	3270.00	88000.0	98	-41.3	63.0	-98.2	-53.7	351.4
		24 週	95	8862.31	13630.33	15.4	3530.00	87100.0	95	-30.1	105.6	-97.7	-59.8	643.8
	プラセボ群	0 週	50	17795.25	21255.92	60.3	8485.00	95000.0	-	-	-	-	-	-
		6 週	49	18836.88	23661.85	140.0	8320.00	92600.0	49	2.9	39.1	-60.5	1.8	132.2
		12 週	45	20180.44	25721.33	142.0	8790.00	106000.0	45	9.1	50.9	-63.5	2.9	142.0
		18 週	40	21674.55	25464.05	552.0	9215.00	107000.0	40	36.1	181.3	-80.9	1.3	1082.4
		24 週	39	21961.59	25291.67	502.0	12200.00	98500.0	39	60.6	282.7	-70.9	3.2	1707.6
BAP	SK-1403 群	0 週	103	18.18	9.33	7.8	15.70	57.3	-	-	-	-	-	-
(μg/L)		12 週	99	17.69	10.27	6.4	14.30	60.6	99	0.7	31.9	-53.4	-6.9	118.8
		24 週	95	14.77	8.86	5.3	11.70	46.6	95	-13.4	27.8	-68.0	-19.4	94.7
	プラセボ群	0 週	50	18.58	11.98	7.0	15.50	80.9	-	-	-	-	-	-
		12 週	45	19.43	12.83	7.8	17.00	66.7	45	4.9	29.4	-43.9	-0.2	76.1
		24 週	39	21.05	14.67	8.3	17.10	73.8	39	12.0	32.7	-55.6	6.8	118.3
total P1NP	SK-1403 群	0 週	103	390.34	223.27	68.7	356.00	1200.0	-	-	-	-	-	-
(ng/mL)		12 週	99	275.72	156.47	58.9	251.00	922.0	99	-24.5	24.5	-72.3	-26.6	56.9
		24 週	95	230.07	120.49	51.6	204.00	677.0	95	-30.1	34.7	-84.3	-37.4	163.5
	プラセボ群	0 週	50	389.10	276.76	51.2	330.50	1200.0	-	-	-	-	-	-
		12 週	45	441.02	301.09	49.9	361.00	1200.0	45	23.6	80.8	-45.3	2.3	474.5
		24 週	39	428.51	302.95	48.8	325.00	1200.0	39	8.8	36.2	-46.7	1.5	101.8

項目/単位		時点	測定値						変化率(%)[1]					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
TRACP-5b	SK-1403 群	0 週	103	740.3	340.4	160	723.0	1500	-	-	-	-	-	-
(mU/dL)		12 週	99	443.5	258.3	82	403.0	1500	99	-38.5	20.9	-74.4	-40.3	54.4
		24 週	95	373.0	216.8	69	304.0	940	95	-46.7	22.4	-87.9	-51.4	31.8
	プラセボ群	0 週	50	747.2	380.6	172	717.0	1500	-	-	-	-	-	-
		12 週	45	733.3	393.1	142	663.0	1500	45	1.6	25.7	-46.7	0.0	78.3
		24 週	39	737.3	391.1	139	613.0	1500	39	-0.7	24.9	-44.0	-4.0	53.1

[1] 変化率(%) = (n 週時値-0 週時値)/0 週時値*100
資料 5.3.5.1-1　表 14.2.6-2 より引用，改変

表 2.7.6.3−9　各検査項目における繰り返しのある二元配置分散分析

項目/単位	因子	平方和	自由度	平均平方	F 値	p 値
血清 iPTH 濃度	投与群	1490136.9	1	1490136.9	2018.3745	<0.001
(pg/mL)	時点	127277.3	24	5303.2	7.1832	<0.001
	投与群×時点	195595.9	24	8149.8	11.0389	<0.001
血清補正 Ca 濃度	投与群	49986.47	1	49986.47	1448.3054	<0.001
(mg/dL)	時点	1561.82	24	65.08	1.8855	0.0056
	投与群×時点	2624.75	24	109.36	3.1687	<0.001
イオン化 Ca	投与群	60990.833	1	60990.833	621.5650	<0.001
(mEq/L)	時点	2514.527	24	104.772	1.0677	0.3730
	投与群×時点	4181.444	24	174.227	1.7756	0.0113
血清 P 濃度	投与群	39878.70	1	39878.70	87.2463	<0.001
(mg/dL)	時点	28830.95	24	1201.29	2.6282	<0.001
	投与群×時点	5885.54	24	245.23	0.5365	0.9678
血清補正 Ca×P 積	投与群	154178.118	1	154178.118	369.5992	<0.001
	時点	33647.994	24	1402.000	3.3609	<0.001
	投与群×時点	11429.474	24	476.228	1.1416	0.2871
血清 whole-PTH 濃度	投与群	286332.36	1	286332.36	388.9392	<0.001
(pg/mL)	時点	25857.66	4	6464.42	8.7809	<0.001
	投与群×時点	91937.80	4	22984.45	31.2209	<0.001
iFGF23	投与群	427976.69	1	427976.69	45.7468	<0.001
(pg/mL)	時点	93577.94	4	23394.48	2.5007	0.0413
	投与群×時点	153466.07	4	38366.52	4.1010	0.0027
BAP	投与群	8904.38	1	8904.38	15.0820	<0.001
(μg/L)	時点	834.63	2	417.32	0.7068	0.4937
	投与群×時点	10922.15	2	5461.07	9.2498	<0.001
total P1NP	投与群	77036.88	1	77036.88	64.3071	<0.001
(ng/mL)	時点	8457.12	2	4228.56	3.5298	0.0301
	投与群×時点	42145.47	2	21072.74	17.5906	<0.001
TRACP-5b	投与群	75630.6	1	75630.6	225.8101	<0.001
(mU/dL)	時点	39041.9	2	19521.0	58.2837	<0.001
	投与群×時点	39903.2	2	19951.6	59.5694	<0.001

資料 5.3.5 1-1　表 14 2.6-3 より引用

2.7.6.3.4　安全性

(1) 有害事象及び副作用の発現状況

有害事象は，MedDRA/J（バージョン 21.1）を用いてコーディングを行い，集計には原則として PT 及び SOC を用いた。

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.3－10 に示した。また，各症状の重症度別の有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.3－11 及び表 2.7.6.3－12 に示した。

有害事象は SK-1403 群で 103 例中 88 例(85.4%)，プラセボ群で 50 例中 36 例(72.0%)に認められ，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0768）。また，副作用は SK-1403 群で 12 例（11.7%），プラセボ群で 4 例（8.0%）に認められ，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.5831）。

SK-1403 群で認められた副作用の内訳は，「補正カルシウム減少」が 9 例（8.7%），「悪心」が 1 例 (1.0%)，「シャント血栓症」が 1 例 (1.0%)，「食欲減退」が 1 例 (1.0%)及び「筋痙縮」が 1 例（1.0%）であった。一方，プラセボ群において認められた副作用の内訳は，「心房細動」が 1 例（2.0%），「慢性心不全」が 1 例（2.0%），「腹部不快感」が 1 例（2.0%），「嘔吐」が 1 例（2.0%）及び「心窩部不快感」が 1 例（2.0%）であった。

10%以上の被験者に認められた有害事象は，SK-1403 群で「上咽頭炎」が 25 例(24.3%)，「下痢」が 11 例（10.7%），プラセボ群で「上咽頭炎」が 12 例（24.0%）であった。

重症度が高度の有害事象は SK-1403 群で 2 例（1.9%），プラセボ群で 1 例（2.0%）に認められ，そのうち副作用は SK-1403 群では認められず，プラセボ群で「慢性心不全」が 1 例（2.0%）に認められた。重症度が中等度の有害事象は SK-1403 群で 16 例（15.5%），プラセボ群で 7 例（14.0%）に認められ，そのうち副作用はいずれの投与群も認められなかった。

表 2.7.6.3－10　有害事象及び副作用発現割合

	発現例数（割合）		
	SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値[1]
有害事象	88(85.4%)	36(72.0%)	0.0768
副作用	12(11.7%)	4(8.0%)	0.5831

[1] Fisher の直接確率検定

資料 5.3 5.1-1　表 14.3.1-1 より引用

表 2.7.6.3−11　各症状の重症度別の有害事象一覧

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
有害事象名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
血液およびリンパ系障害	3(2.9%)	1(1.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
播種性血管内凝固	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
鉄欠乏性貧血	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腎性貧血	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
心臓障害	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	2(4.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	2(4.0%)
狭心症	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
心房細動	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
慢性心不全	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)
心室性頻脈	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
耳および迷路障害	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
難聴	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
迷路性回転性めまい	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
内分泌障害	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
甲状腺機能低下症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
眼障害	7(6.8%)	2(1.9%)	0(0.0%)	9(8.7%)	2(4.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
白内障	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
霰粒腫	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
糖尿病網膜症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
ドライアイ	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
網膜出血	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
強膜炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
硝子体浮遊物	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
硝子体出血	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
黄斑線維症	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
胃腸障害	30(29.1%)	2(1.9%)	0(0.0%)	32(31.1%)	11(22.0%)	2(4.0%)	0(0.0%)	13(26.0%)
腹部不快感	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	3(6.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(6.0%)
腹部膨満	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腹痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
上腹部痛	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
アフタ性潰瘍	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
慢性胃炎	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
大腸炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
便秘	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
有害事象名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
齲歯	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
下痢	11(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(10.7%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
十二指腸炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
嚥下障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腸炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
胃炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯肉痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
悪心	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
耳下腺腫大	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
直腸出血	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
歯痛	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
嘔吐	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(4.9%)	4(8.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(8.0%)
心窩部不快感	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
軟便	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8(7.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(7.8%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
無力症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
胸痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
異常感	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
末梢性浮腫	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
疼痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
発熱	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
末梢腫脹	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血管穿刺部位発疹	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
肝胆道系障害	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
胆管炎	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
急性胆嚢炎	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	49(47.6%)	3(2.9%)	1(1.0%)	51(49.5%)	16(32.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	16(32.0%)
口角口唇炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
膀胱炎	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
胃腸炎	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
歯肉炎	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
帯状疱疹	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
麦粒腫	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
膿痂疹	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
インフルエンザ	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
肝膿瘍	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
有害事象名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
細菌性髄膜炎	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
上咽頭炎	25(24.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	25(24.3%)	12(24.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	12(24.0%)
外耳炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
中耳炎	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯周炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
咽頭炎	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(8.7%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
肺炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
敗血症	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
副鼻腔炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚感染	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮下組織膿瘍	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
足部白癬	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
ヘリコバクター感染	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
シャント感染	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
細菌性扁桃炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	24(23.3%)	1(1.0%)	0(0.0%)	25(24.3%)	8(16.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	9(18.0%)
動物咬傷	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
節足動物刺傷	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
上顆炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
大腿骨頚部骨折	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
大腿骨骨折	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
足骨折	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
眼内異物	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
熱疲労	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
靭帯捻挫	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
爪裂離	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
引っかき傷	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
挫傷	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(8.7%)	3(6.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(6.0%)
熱傷	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
シャント血栓症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
四肢損傷	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
処置による疼痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚擦過傷	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
熱中症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚創傷	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
臨床検査	11(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(10.7%)	4(8.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(8.0%)

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
有害事象名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
血中ビリルビン増加	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
便潜血陽性	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
補正カルシウム減少	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
補正カルシウム増加	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
代謝および栄養障害	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(4.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
葉酸欠乏	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
高カリウム血症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
食欲減退	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	21(20.4%)	3(2.9%)	0(0.0%)	24(23.3%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
関節痛	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
関節炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
背部痛	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(4.9%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
関節滲出液	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腰部脊柱管狭窄症	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
筋痙縮	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
筋肉痛	4(3.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(3.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頚部痛	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
骨粗鬆症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
四肢痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
関節周囲炎	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
滑液嚢腫	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腱鞘炎	4(3.9%)	1(1.0%)	0(0.0%)	5(4.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
弾発指	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
椎間板突出	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
筋骨格系胸痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
神経系障害	6(5.8%)	1(1.0%)	1(1.0%)	8(7.8%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
脳梗塞	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
浮動性めまい	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
頭痛	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頚髄神経根障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
ラクナ梗塞	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
視床出血	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
有害事象名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
血栓性脳梗塞	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
精神障害	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
不眠症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
夢遊症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腎および尿路障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血尿	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
不正子宮出血	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(10.7%)	5(10.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(10.0%)
咳嗽	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
鼻出血	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
過換気	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
アレルギー性鼻炎	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
喀痰増加	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
上気道の炎症	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	3(6.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(6.0%)
アレルギー性気管支炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
口腔咽頭不快感	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
口腔咽頭痛	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	21(20.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	21(20.4%)	5(10.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(10.0%)
水疱	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
皮膚嚢腫	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
接触皮膚炎	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
湿疹	7(6.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	7(6.8%)	2(4.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮下出血	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
爪甲剥離症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
点状出血	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
そう痒症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚びらん	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮膚剥脱	3(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(2.9%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
皮膚潰瘍	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
皮脂欠乏症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
偽毛包炎	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
外科および内科処置	1(1.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
白内障手術	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯科インプラント埋込み	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
有害事象名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
血管障害	3(2.9%)	2(1.9%)	0(0.0%)	5(4.9%)	0(0.0%)	2(4.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
高血圧	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
末梢性虚血	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血栓性静脈炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
内出血	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
合計	86(83.5%)	16(15.5%)	2(1.9%)	88(85.4%)	36(72.0%)	7(14.0%)	1(2.0%)	36(72.0%)

MedDRA/J version 21.1

資料 5.3.5.1-1　表 14.3.1-2 より引用

表 2.7.6.3－12　各症状の重症度別の副作用一覧

	SK-1403 群(N=103)				プラセボ群(N=50)			
副作用名(SOC/PT)	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
心臓障害	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)
心房細動	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
慢性心不全	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)
胃腸障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	3(6.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(6.0%)
腹部不快感	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
悪心	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
嘔吐	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
心窩部不快感	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
シャント血栓症	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
臨床検査	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
補正カルシウム減少	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9(8.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
食欲減退	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
筋痙縮	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
合計	12(11.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	12(11.7%)	4(8.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	4(8.0%)

MedDRA/J version 21.1

資料 5.3.5.1-1　表 14.3.1-3 より引用

（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

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.3－13 に示した。

表 2.7.6.3－13　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象及び副作用の一覧

	有害事象		副作用	
	SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)
死亡	1(1.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
その他の重篤な有害事象	11(10.7%)	8(16.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
他の重要な有害事象	4(3.9%)	4(8.0%)	4(3.9%)	2(4.0%)
中止の理由となった有害事象	0(0.0%)	4(8.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)
減量の理由となった有害事象	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
休薬の理由となった有害事象	4(3.9%)	0(0.0%)	4(3.9%)	0(0.0%)

資料 5 3.5.1-1　表 14.3.2-1 及び表 14.3.2-2 より引用，改変

死亡は SK-1403 群で「細菌性髄膜炎」が 1 例（1.0%）に認められ，因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は SK-1403 群で 11 例（10.7%），プラセボ群で 8 例（16.0%）に認められた。その他の重篤な副作用は，SK-1403 群では認めず，プラセボ群で 1 例（2.0%）に認められた。

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

※以下の表については新薬承認情報提供時に投与開始年（マスキング）を起点とした記載に置き換えた

1）「過換気（症例報告書記載事象名：過呼吸）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D0105 / 1 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	女，4[redacted] 歳，16[redacted] cm，4[redacted] kg
原疾患	IgA 腎症
合併症	高リン血症，高血圧症，高尿酸血症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，高カリウム血症
併用薬*	ホスレノール顆粒（高リン血症），ロカルトロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），カルベジロール錠（高血圧症），フェブリク錠（高尿酸血症），アーガメイトゼリー（高カリウム血症），フェジン注（鉄欠乏性貧血）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	過呼吸（過換気）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/29～同年/10/11
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/8/14（投与 108 日目）（発現時投与量：プラセボ 300 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 軽度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	ホリゾン注射液（同年/8/14）
転帰	回復（同年/8/15）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：本事象は発熱から脱水を引き起こし，気分不快が増強，一時的に不穏状態となったことが原因である。発熱は家族も同時期に発症しており，薬剤との関連性は否定できる。
関連する他の有害事象	急性胃腸炎（同年/8/14～同年/8/17，非重篤，回復，関連なし）

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

2）「黄斑線維症・白内障手術（症例報告書記載事象名：網膜前膜手術（右）・白内障手術（右））」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D1002 / 52 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	女，6[redacted] 歳，15[redacted] cm，6[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	白内障，網膜前膜，硝子体出血，糖尿病網膜症，高血圧，脂質異常症，高リン酸塩血症，腰痛症，高尿酸血症，便秘，乳房腫瘤，腎性貧血，カルニチン欠損症，高カリウム血症，そう痒症，こむら返り，2 型糖尿病
併用薬*	リオナ（高リン酸塩血症），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），アムロジン OD 錠，アジルバ錠，ラシックス錠（以上，高血圧），クレストール OD 錠（脂質異常症），モーラステープ，カロナール錠（以上，腰痛症），フェブリク錠（高尿酸血症），ラキソベロン内用液（便秘），エポエチンアルファ BS 注（腎性貧血），エルカルチン FF 静注（カルニチン欠損症），タケプロン OD 錠（胃炎予防），クラビット点眼液（術後合併症予防）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	①網膜前膜手術（右），②白内障手術（右）（①黄斑線維症，②白内障手術）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/16～同年/9/28
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/7/17（投与 93 日目）（発現時投与量：SK-1403 50 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	―
転帰	回復（同年/8/30）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：①本事象は自然経過による進行であり，治験薬との因果関係はないと判断した。 ②網膜前膜の術後合併症により悪化の可能性があるため，白内障手術を実施する事とした。そのため，治験薬との因果関係はないと判断した。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

3）「末梢動脈閉塞性疾患（症例報告書記載事象名：下肢閉塞性動脈硬化症）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D1006 / 269 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，7[redacted] 歳，15[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	腎硬化症
合併症	閉塞性動脈硬化症（5 年前/1～），下肢切断（右），高血圧，高尿酸血症，狭心症，高リン酸塩血症，こむら返り，葉酸欠乏，腰痛，下肢潰瘍，そう痒症，透析不均衡症候群，心房細動，中大脳動脈狭窄（右），僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症，透析時低血圧，腰椎変形性脊椎症
併用薬*	ピートル（高リン酸塩血症），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），ニフェジピン CR 錠，アダラート CR 錠（以上，高血圧），フェブリク錠（高尿酸血症），バイアスピリン錠，一硝酸イソソルビド錠（以上，狭心症），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒，リボトリール錠（以上，こむら返り），サルポグレラート塩酸塩錠，アルプロスタジル（以上，閉塞性動脈硬化症），フォリアミン錠（葉酸欠乏），ロキソニン錠，モーラステープ，ノイロトロピン錠，ミオナール錠（以上，腰痛），カロ

	ナール錠（腰痛，下肢潰瘍），ユベラ N ソフトカプセル（下肢潰瘍），ワーファリン錠（心房細動），ランソプラゾール OD 錠，ムコスタ錠（以上，胃炎予防）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	下肢閉塞性動脈硬化症（末梢動脈閉塞性疾患）
治験薬投与期間	20[redacted]/6/17～同年/11/29
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/10/16（投与 122 日目）（発現時投与量：SK-1403 150 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	―
転帰	回復（同年/10/20）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：合併症で閉塞性動脈硬化症があり，本事象を治験参加前より繰り返しており，偶発的に治験薬投与中に起きた事象であり，治験薬との因果関係はないと考える。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

4）「慢性心不全（症例報告書記載事象名：慢性心不全の増悪）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D1405 / 72 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	女，7[redacted] 歳，13[redacted] cm，4[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	慢性心不全（2 年前/12～），大動脈弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，慢性心房細動，逆流性食道炎，高コレステロール血症，高リン酸血症，高カリウム血症，骨粗鬆症，代謝性アシドーシス，左前腕湿疹，両初発白内障，両角膜混濁，腎性貧血，高尿酸血症
併用薬*	キックリンカプセル（高リン酸血症），アルファロールカプセル（骨粗鬆症），ネキシウムカプセル（逆流性食道炎），ビソプロロールフマル酸塩錠（慢性心不全），アトルバスタチン錠（高コレステロール血症），アーガメイト顆粒（高カリウム血症），重曹錠（代謝性アシドーシス），リンデロン-VG 軟膏，ベナパスタ軟膏（以上，左前腕湿疹），ミルセラ注（腎性貧血）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	慢性心不全の増悪（慢性心不全）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/5～同年/6/25
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/6/26（投与 114 日目）（発現時投与量：プラセボ 200 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 高度
治験薬の処置	中止
薬剤使用	―
転帰	回復（同年/9/30）
治験薬との因果関係	関連あり コメント：慢性心不全の増悪は，治験薬以外の明らかな原因となり得る薬剤・疾患等がないため因果関係がないとは断定できず，因果関係はありと判断する。
関連する他の有害事象	発作性心房細動（同年/5/14～同年/9/30，非重篤，軽快，関連あり）

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

5）「血栓性脳梗塞（症例報告書記載事象名：アテローム血栓性脳梗塞）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D1902 / 98 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	女，6[redacted] 歳，15[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	糖尿病性腎症
合併症	高血圧症，脂質異常症，II 型糖尿病，頸動脈ポリープ，高リン血症，高尿酸血症，慢性胃炎，大腸良性上皮性腫瘍，腎性貧血，皮脂欠乏症，うっ血性心不全，肩関節周囲炎，心臓弁膜症，不眠症，透析皮膚掻痒症，便秘症，左耳難聴，胆嚢ポリープ，腺腫様甲状腺腫，左腎結石症，腎嚢胞，脾腫，卵巣嚢胞，肝臓静脈石，慢性膵炎，子宮筋腫，痔核，糖尿病網膜症，麦粒腫
併用薬*	ホスレノール OD 錠（高リン血症），オルメテック OD 錠，コニール錠，アテノロール錠，アルドメット錠（以上，高血圧症），セイブル錠，トレシーバ注フレックスタッチ（以上，II 型糖尿病），トピロリック錠（高尿酸血症），セルベックスカプセル，ガスモチン錠，ネキシウムカプセル（以上，慢性胃炎），ラシックス錠（うっ血性心不全），カロナール（肩関節周囲炎），ブロチゾラム OD 錠（不眠症），エンテロノン R 散（便秘症），アデホスコーワ顆粒，メコバラミン（以上，難聴），カモスタットメシル酸塩，リン酸コデイン（以上，慢性膵炎），強力ポステリザン軟膏（痔核）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	アテローム血栓性脳梗塞（血栓性脳梗塞）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/4～同年/3/4
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/3/5（投与 2 日目）（発現時投与量：SK-1403 25 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 軽度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	スロンノン HI 注（同年/3/5～同年/3/12），クロピドグレル錠（同年/3/6～）
転帰	後遺症あり（同年/4/11）（B 病院での治療経過情報より，左目の視野欠損を後遺症として認めた。他症状については問題ないが，後遺症の回復は難しいため，転帰は後遺症ありとし，追跡の必要なしと判断する。）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：脳梗塞発症の高リスク因子である糖尿病，高血圧，高脂血症，頸動脈プラークといった合併症を治験開始前から確認しており，初回の治験薬投与にて翌日アテローム形成がされたとは考えにくい為，合併症が原因とし，治験薬との因果関係は『無し』と判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

6）「狭心症（症例報告書記載事象名：狭心症増悪）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D1903 / 97 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，7[redacted] 歳，15[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	腎硬化症
合併症	狭心症（9 年前～），高血圧症，慢性心不全，左室肥大，心臓弁膜症，冠動脈硬化症，前立腺肥大症，胃潰瘍，高リン血症，慢性動脈性閉塞症，骨粗鬆症，躯幹皮膚炎，皮膚掻痒症，腎性貧血，逆流性食道炎，老人性乾皮症，慢性湿疹，アレルギー性鼻炎，便秘症，眼精疲労，腰痛症，進行性指掌角皮症，腎嚢胞，痔核，ドライアイ，慢性疼痛，頸動脈プラーク，左右腎結石，肝嚢胞，左耳難聴，高尿酸血症，腹部大動脈瘤

併用薬*	リオナ錠（高リン血症），乳酸カルシウム水和物，アルファロールカプセル（以上，骨粗鬆症），マキサカルシトール静注（二次性副甲状腺機能亢進症），ハルナール D 錠（前立腺肥大症），ガスターD 錠，セルベックスカプセル（以上，胃潰瘍），バイアスピリン錠，クロピドグレル錠（以上，狭心症），レミッチ OD 錠（皮膚掻痒症），ミルセラ注（腎性貧血），ラシックス錠（慢性心不全），アセチロールクリーム（老人性乾皮症），ロコイドクリーム（慢性湿疹），ジルテック錠（アレルギー性鼻炎），ビオフェルミン錠（便秘症），ヒルドイドクリーム（進行性指掌角皮症），プロクトセディル坐薬（痔核）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	狭心症増悪（狭心症）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/5～同年/8/17
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/5/21（投与 78 日目）（発現時投与量：SK-1403 100 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	ニトロペン舌下錠（同年/6/8～），ニコランジル錠（同年/6/15～），アトルバスタチン OD 錠（同年/6/21～），アイトロール錠（同年/6/24～同年/7/2），ワイパックス錠（同年/6/27～）
転帰	軽快（同年/8/20）（慢性合併症の悪化のため，症状が消失するまで追跡する必要はないと判断した。）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：エントリー前より確認していた心疾患合併症の悪化であり，治験薬の作用機序からも関連性はないと考えられるため，因果関係はなしと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

7）「大腿骨頚部骨折（症例報告書記載事象名：左大腿骨頚部骨折）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D2301 / 124 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，7[redacted] 歳，16[redacted] cm，6[redacted] kg
原疾患	不明
合併症	骨粗鬆症，高血圧症，高尿酸血症，逆流性食道炎，アレルギー性鼻炎，高カリウム血症，便秘症，閉塞性動脈硬化症，腎性貧血，高リン血症，関節痛，白内障，糖尿病，白癬，心房細動
併用薬*	炭酸ランタン水和物，沈降炭酸カルシウム（以上，高リン血症），マキサカルシトール（二次性副甲状腺機能亢進症），カルベジロール（高血圧症），ラベプラゾールナトリウム（逆流性食道炎），エピナスチン塩酸塩（アレルギー性鼻炎），ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（高カリウム血症），ルビプロストン（便秘症），アルプロスタジル，アスピリン（以上，閉塞性動脈硬化症），エポエチンベータ（腎性貧血），ロキソプロフェンナトリウム水和物（関節痛），ルリコナゾール（白癬），フロセミド（慢性腎不全），ジフェンヒドラミン塩酸塩，ヘパリン類似物質（以上，保湿）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	左大腿骨頚部骨折（大腿骨頚部骨折）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/1～同年/7/17
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/7/19（投与 110 日目）（発現時投与量：プラセボ 250 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	－
転帰	軽快（同年/10/10）

治験薬との因果関係	関連なし コメント：転倒による骨折であり，偶発的な事象のため，治験薬との因果関係は関連なしと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

8）「末梢動脈閉塞性疾患（症例報告書記載事象名：下肢閉塞性動脈硬化症の悪化）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D2601 / 139 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重 （同意取得時）	男，6[redacted] 歳，16[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	糖尿病性腎症
合併症	下肢閉塞性動脈硬化症，高血圧症，糖尿病，糖尿病性網膜症，高尿酸血症，心房細動，脂質異常症，睡眠時無呼吸症候群，腰痛症，便秘症，花粉症，皮脂欠乏性湿疹，腎性貧血，腸間膜動脈狭窄症，顔面脂漏性角化症
併用薬*	アルファカルシドール，ホスレノール OD 錠（以上，二次性副甲状腺機能亢進症），フロセミド錠，カルベジロール錠，ミカルディス錠（以上，高血圧症），アロプリノール錠（高尿酸血症），ピタバスタチン Ca-OD 錠（脂質異常症），モーラステープ L（腰痛症），センノシド錠（便秘症），ルパフィン錠，アラミスト点鼻液（以上，花粉症），アンテベート軟膏，ヒルドイドソフト軟膏（以上，皮脂欠乏性湿疹），ネスプ注射液（腎性貧血），ワーファリン錠（血栓予防），ラベプラゾール Na 塩錠（胃粘膜保護），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（筋肉痙攣予防），カロナール錠（疼痛時）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	下肢閉塞性動脈硬化症の悪化（末梢動脈閉塞性疾患）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/29～同年/10/11
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/6/7（投与 40 日目）（発現時投与量：プラセボ 50 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	―
転帰	回復（同年/7/5）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：合併症に伴う事象であり，悪化は外的要因及び偶発的な事象の為，因果関係は否定と判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

9）「肺炎（症例報告書記載事象名：肺炎）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D2602 / 143 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重 （同意取得時）	男，7[redacted] 歳，16[redacted] cm，6[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	前立腺肥大症，白内障，高血圧，高脂血症，全身湿疹，甲状腺嚢胞，神経因性膀胱，不眠症，慢性気管支炎，腎性貧血，カルニチン減少
併用薬*	ラコール NF 配合経腸用液（栄養補充），アルファカルシドールカプセル，レナジェル錠（以上，二次性副甲状腺機能亢進症），カリーユニ点眼液（白内障），アムロジピン OD 錠，ジルチアゼム塩酸塩 R カプセル，カルベジロール錠，テルミサルタン錠（以上，高血圧），ベギンクリーム，リンデロン-DP 軟膏，ビーソフテンローション（以上，全身湿疹），ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠（不眠症），カルボシステイン錠（慢性気管支炎），ネスプ注射液（腎性貧血），エルカルチン FF 静注（カルニチン

	減少），ランソプラゾール OD 錠（胃粘膜保護）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	肺炎（肺炎）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/29～同年/10/11
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/6/3（投与 36 日目）（発現時投与量：プラセボ 100 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	PL 配合顆粒（同年/6/3～同年/6/7），カロナール錠（同年/6/7～同年/6/8），セフトリアキソンナトリウム静注用（同年/6/8～同年/6/13），トーワチーム配合顆粒（同年/6/11～同年/6/12），レボフロキサシン錠（同年/6/16，同年/6/18）
転帰	回復（同年/6/19）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：家人感冒症状あり，6 月 3 日家人より感冒罹患。外的要因及び偶発的な事象の為，因果関係は否定と判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

10）「脳梗塞（症例報告書記載事象名：脳梗塞（BAD type））」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D5102 / 146 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，7[redacted] 歳，16[redacted] cm，6[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
既往歴	右ラクナ梗塞
合併症	高血圧症，便秘症，高リン血症，慢性胃炎，皮膚そう痒症，不眠症，足白癬，爪白癬，過敏性腸症候群，変形性関節症，副甲状腺腫，頭痛，慢性咽頭痛，第一度房室ブロック，高尿酸血症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，アレルギー性鼻炎，むずむず脚症候群，右手首痛，（両側）白内障，（両側）アレルギー性結膜炎，（両側）腎結石
併用薬*	クエン酸第二鉄水和物，沈降炭酸カルシウム（以上，高リン血症），アムロジピンベシル酸塩，テルミサルタン（以上，高血圧症），センナエキス（便秘症），エスタゾラム（不眠症），エフィナコナゾール（足白癬，爪白癬），ビフィズス菌（過敏性腸症候群），アセトアミノフェン（頭痛），アンブロキソール塩酸塩，ポビドンヨード，デカリニウム塩化物，L-カルボシステイン（以上，慢性咽頭痛），エポエチンベータ（腎性貧血），エピナスチン塩酸塩（アレルギー性鼻炎），クロナゼパム（むずむず脚症候群），ロコアテープ（右手首痛），ピレノキシン（白内障），オロパタジン塩酸塩（アレルギー性結膜炎），アスピリン（脳梗塞予防），セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（膀胱炎）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	脳梗塞（BAD type）（脳梗塞）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/18～同年/5/27
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/5/27（投与 71 日目）（発現時投与量：SK-1403 25 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	中止
薬剤使用	－
転帰	後遺症あり（同年/8/17）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：薬理学的に因果関係があるとは想定しにくいため，治験薬との因果関係はなしと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

11）「細菌性髄膜炎（症例報告書記載事象名：細菌性髄膜炎）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D5306 / 160 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，6[redacted] 歳，16[redacted] cm，7[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	特発性門脈圧亢進症，脾摘術後，胃食道静脈瘤，高血圧症，逆流性食道炎，高リン酸血症，睡眠時無呼吸症候群，腰痛症，皮膚そう痒症，ドライアイ，便秘症，アレルギー性鼻炎，白癬，第 12 胸椎圧迫骨折，右臀部腫瘤，腎性貧血，慢性胃炎
併用薬*	ホスレノール OD 錠（高リン酸血症），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症，補正 Ca 高値に対する救済治療），カルベジロール錠（高血圧症），タケキャブ錠（逆流性食道炎），白色ワセリン（皮膚そう痒症），ヒアレイン点眼液（ドライアイ），センノシド錠（便秘症），コールタイジン点鼻液（アレルギー性鼻炎），セレコックス錠，ロキソプロフェン Na テープ，トラムセット配合錠，カロナール錠（以上，第 12 胸椎圧迫骨折），ネスプ（腎性貧血），レバミピド錠（胃粘膜保護，慢性胃炎），ガスモチン錠（慢性胃炎）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	細菌性髄膜炎（細菌性髄膜炎）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/8～同年/6/5
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/6/5（投与 59 日目）（発現時投与量：SK-1403 100 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（死亡・入院）/ 高度
治験薬の処置	中止
薬剤使用	モリヘパミン（同年/6/5）
転帰	死亡（同年/6/15）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：被験者は 8 年前に特発性門脈圧亢進症により脾臓摘出術を受けている。日和見感染による細菌性髄膜炎のため，治験及び治験薬との因果関係はないと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

12）「末梢性虚血（症例報告書記載事象名：両下肢虚血）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D5307 / 157 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，6[redacted] 歳，16[redacted] cm，6[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	動脈硬化，高血圧症，甲状腺機能低下症，皮膚そう痒症，狭心症，高リン酸血症，逆流性食道炎，カルニチン欠乏症，耳鳴，肩痛，腰痛，上肢痛，嘔吐症，透析アミロイドーシス，末梢神経障害性疼痛，胃腸機能減退，中等度栄養失調症，腸管癒着，花粉症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，足底角化症，不眠症，高コレステロール血症，膀胱直腸瘻術後
併用薬*	ラコール NF 配合経腸用液，アリナミン F 糖衣錠（以上，胃腸機能減退），沈降炭酸カルシウム錠（低カルシウム予防），ドキサゾシンメシル酸塩錠，ザクラス配合錠（以上，高血圧症），カデュエット配合錠（高血圧症，高コレステロール血症），チラーヂン S 錠（甲状腺機能低下症），ポララミン注，ポララミン錠（以上，皮膚そう痒症），タケルダ配合錠（狭心症），エルカルチン FF 静注（カルニチン欠乏症），ロキソプロフェン Na テープ（肩痛，腰痛，上肢痛），ロキソニン錠（肩痛，腰痛），プレドニゾロン錠（透析アミロイドーシス），ビオスリー配合錠（腸管癒着），ダルベポエチンアルファ（腎性貧血），フェジン静注（鉄欠乏性貧血），セルベックスカプセル（胃粘膜保護）

2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	両下肢虚血（末梢性虚血）
治験薬投与期間	20[redacted]/5/6～同年/10/18
有害事象発現日（投与開始日を1）	同年/7/12（投与 68 日目）（発現時投与量：SK-1403 50 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	ロキソプロフェン Na テープ （同年/7/31～），白色ワセリン（同年/8/26～同年/8/28），プラビックス錠 (同年/8/31～），ゲンタシン (同年/8/30~），ロキソニン錠（同年/9/9～）
転帰	未回復（同年/10/21）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：被験者は透析歴 38 年であり，10 年以上前から合併症として全身の動脈硬化があり，最近，特に右足の動脈硬化が強くなった。長期透析患者では高頻度に血管石灰化を伴う動脈硬化症が存在するため，治験及び治験薬との因果関係はないと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

13）「脳梗塞（症例報告書記載事象名：脳梗塞）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D5401 / 167 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，7[redacted] 歳，16[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	腎硬化症
既往歴	脳梗塞（10 年前）
合併症	高血圧，逆流性食道炎，こむら返り，脊柱管狭窄症，高コレステロール血症，便秘症，下肢静止不能症候群，不眠症，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，緑内障，慢性結膜炎，完全右脚ブロック，慢性気管支炎，湿疹，腰痛症，アレルギー性鼻炎，閉塞性動脈硬化症
併用薬*	オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），アジルバ錠，アムロジピン OD 錠，ニフェジピン CR 錠（以上，高血圧），ネキシウム（逆流性食道炎），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（こむら返り），リマプロストアルファデクス錠（脊柱管狭窄症），アトルバスタチン錠（高コレステロール血症），センノシド錠，アローゼン顆粒，アミティーザカプセル，新レシカルボン坐剤，グリセリン浣腸（以上，便秘症），リボトリール錠（下肢静止不能症候群），マイスリー錠（不眠症），エポエチンアルファ BS（腎性貧血），タプロス点眼液（緑内障），アゾテシン点眼液（慢性結膜炎），カルボシステイン錠（慢性気管支炎），リンデロン VG 軟膏，レスタミンコーワクリーム，ケラチナミンコーワクリーム（以上，湿疹），ロキソニンテープ（腰痛症），クロピドグレル錠（血栓予防）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	脳梗塞（脳梗塞）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/18～同年/8/30
有害事象発現日（投与開始日を1）	同年/5/30（投与 74 日目）（発現時投与量：プラセボ 200 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	—
転帰	回復（同年/9/2）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：脳梗塞の既往があり，脳梗塞の再発と考えられる。そのため，治験薬との因果関係はないと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

14）「視床出血（症例報告書記載事象名：左視床出血）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D5805 / 190 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，6[redacted] 歳，16[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	糖尿病性腎症
合併症	高血圧症，高脂血症，糖尿病，閉塞性動脈硬化症，陳旧性ラクナ梗塞，高カリウム血症，高尿酸血症，高リン血症，習慣性便秘，慢性心不全，腎性貧血，慢性胃炎，肝嚢胞，脾腫，肺気腫，逆流性食道炎，白内障，腎嚢胞，増殖性網膜症
併用薬*	ホスレノール OD 錠，キックリンカプセル（以上，高リン血症），カルタン OD 錠（高リン血症，補正カルシウム値の低下），アーチスト錠，テルミサルタン錠，アダラート CR 錠，カルデナリン OD 錠，カンデサルタン（以上，高血圧症），トラゼンタ（糖尿病），ケイキサレートドライシロップ（高カリウム血症），フェブリク錠（高尿酸血症），マグミット錠（習慣性便秘），ガスターD 錠，ムコスタ錠（以上，慢性胃炎）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	左視床出血（視床出血）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/29～同年/9/13
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/9/15（投与 140 日目）（発現時投与量：SK-1403 25 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 高度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	―
転帰	未回復（同年/12/16）（他院で継続してフォローされるため，これ以上の治験による追跡は必要なし）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：元々高血圧症を合併しており，降圧剤を多剤使用中。脳出血は高血圧症に起因する可能性が高い。本事象は，治験薬や治験手順により発症したとは考えにくいため，因果関係は関連なしとした。
関連する他の有害事象	高血圧症の増悪（同年/6/1～同年/6/1，非重篤，回復，関連なし）

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

15）「腰部脊柱管狭窄症（症例報告書記載事象名：腰部脊柱管狭窄症の悪化）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D6001 / 203 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，6[redacted] 歳，16[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	腰部脊柱管狭窄症（3 年前/5～），高血圧症，慢性心不全，手根管症候群，逆流性食道炎，透析皮膚そう痒症，高カリウム血症，不眠症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，便秘症，カルニチン欠乏症，高リン血症，花粉症，骨粗鬆症，白内障
併用薬*	キックリン（高リン血症），オキサロール（二次性副甲状腺機能亢進症），アーチスト（高血圧症），セレコックス（手根管症候群），ランソプラゾール（逆流性食道炎），レミッチ，ヒシファーゲン（以上，透析皮膚そう痒症），ケイキサレート（高カリウム血症），ゾルピデム酒石酸塩（不眠症），ネスプ（腎性貧血），フェジン（鉄欠乏性貧血），プルゼニド，ラキソベロン（以上，便秘症），エルカルチン FF（カルニチン欠乏症），ビラノア（花粉症）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	腰部脊柱管狭窄症の悪化（腰部脊柱管狭窄症）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/12～同年/8/24

有害事象発現日（投与開始日を1）	同年/3/28（投与 17 日目）（発現時投与量：SK-1403 50 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	スミルスチック（同年/4/4～同年/7/16），オパルモン，リリカ（同年/4/16～同年/4/22），フルルビプロフェンテープ（同年/5/16～同年/6/18）
転帰	回復（同年/7/16）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：合併症（腰部脊柱管狭窄症）の症状や自然経過によるものであり，治験及び治験薬との因果関係はないと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

16）「大腿骨骨折（症例報告書記載事象名：大腿骨転子間骨折）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D6402 / 224 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重 （同意取得時）	男，8[redacted] 歳，14[redacted] cm，4[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	鉄欠乏性貧血，便秘症，慢性結膜炎，アレルギー性鼻炎，遠視性乱視，黄斑部変性，腎性貧血，後発白内障，心房細動
併用薬*	カルタン（低カルシウム予防），フェルム（鉄欠乏性貧血），ラックビー，マグミット，センノシド（以上，便秘症），プロラノン（慢性結膜炎），エポジン（腎性貧血），カロナール，ロキソプロフェン Na テープ（以上，関節痛），炭酸水素ナトリウム（慢性糸球体腎炎），ファモチジン（胃炎予防），ワーファリン（血栓塞栓症予防）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	大腿骨転子間骨折（大腿骨骨折）
治験薬投与期間	20[redacted]/4/8～同年/9/18
有害事象発現日（投与開始日を1）	同年/9/17（投与 163 日目）（発現時投与量：SK-1403 25 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	カロナール（同年/9/17～）
転帰	軽快（同年/11/25）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：本事象は，自転車に乗ろうとした際，足を滑らせ転倒したことによる偶発的事象のため，治験薬との因果関係はなしと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

17）「胆管炎（症例報告書記載事象名：胆管炎）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D6406 / 228 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重 （同意取得時）	男，7[redacted] 歳，16[redacted] cm，7[redacted] kg
原疾患	糖尿病性腎症
合併症	胆石，高血圧症，狭心症，COPD，便秘症，鉄欠乏性貧血，糖尿病，膵管内乳頭粘液性腫瘍，増殖性糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，両白内障，両近視性乱視，高尿酸血症
併用薬*	フルスタン（二次性副甲状腺機能亢進症），カルタン（低カルシウム予防），フロセミド，アムロジン（以上，高血圧症），ニコランジル（狭心症），ウルティブロ吸入用（COPD），センノシド（便秘症），ライゾデグ配合注（糖尿病），ワーファリン，バイアスピリン（以上，血栓予防），カモスタットメシル（慢性膵炎における急性症状の予防），タケキャブ（胃炎予防）

2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	胆管炎（胆管炎）
治験薬投与期間	20[redacted]/6/18～同年/11/26
有害事象発現日（投与開始日を1）	同年/9/7（投与 82 日目）（発現時投与量：SK-1403 25 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	スルペラゾン（同年/9/10），メロペン（同年/9/10～同年/9/15）
転帰	回復（同年/10/22）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：本事象は合併症の悪化ではあるが，偶発的事象のため，治験薬との因果関係はなしと判断する。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

＜関連臨床検査値＞

検査項目	単位	基準範囲（院内検査）	基準範囲（中央検査）	検査値						
				同年/9/10（院内）	同年/9/11（院内）	同年/9/14（院内）	同年/9/17（院内）	同年/9/19（院内）	同年/10/8（院内）	同年/10/22（中央）
T-Bil	mg/dL	0.4 - 1.5	0.3 - 1.2	1.62	0.69	2.01	0.72	0.57	-	0.3
AST	IU/L	13 - 30	10 - 40	148	60	224	64	36	-	13
ALT	IU/L	10 - 42	5 - 40	149	107	113	70	43	-	7
ALP	IU/L	106 - 322	115 - 359	847	799	1394	1129	919	-	230
LDH	IU/L	124 - 222	115 - 245	331	267	349	256	242	-	246
γ-GTP	IU/L	13 - 64	70 以下	177	164	344	267	214	-	29
CRP	mg/dL	0 - 0.14	-	1.99	-	1.88	1.31	-	0 19	-

18）「急性胆嚢炎・肝膿瘍・敗血症（症例報告書記載事象名：急性胆嚢炎・肝膿瘍・敗血症）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D6502 / 232 番（SK-1403 群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	女，6[redacted] 歳，15[redacted] cm，6[redacted] kg
原疾患	糖尿病性腎症
合併症	2 型糖尿病，高血圧症，腎性貧血，僧帽弁置換術後，右中指ばね指，逆流性食道炎，変形性腰椎症，爪白癬，透析皮膚掻痒症，左室肥大，胆嚢結石，糖尿病性網膜症，白内障，骨粗鬆症，内頚動脈狭窄症，陳旧性脳梗塞，偏頭痛，高リン血症，飛蚊症
併用薬*	カルシトリオール（二次性副甲状腺機能亢進症），ネキシウムカプセル（逆流性食道炎），ホスレノール OD 錠，沈降炭酸カルシウム錠（以上，高リン血症），ワーファリン錠（僧帽弁置換術後），トルリシティ皮下注（2 型糖尿病），ミリステープ（高血圧症），ロキソプロフェン Na 錠（変形性腰椎症，偏頭痛），ネスプ（腎性貧血），モーラステープ，スミルスチック（以上，変形性腰椎症），ポピヨドンゲル軟膏（下肢皮膚潰瘍）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	①急性胆嚢炎，②肝膿瘍，③敗血症（①急性胆嚢炎，②肝膿瘍，③敗血症）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/26～同年/9/7
有害事象発現日（投与開始日を1）	①同年/5/14（投与 50 日目），②③同年/5/16（投与 52 日目） （発現時投与量：SK-1403 100 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	塩酸メトクロプラミド注射液（同年/5/14），ロキソプロフェン Na 錠（同年/5/14），ファーストシン静注用（同年/5/16），ラックビー微粒 N（同

	年/5/16～同年/5/17），メトクロプラミド錠（同年/5/16～同年/5/17），ワイスタール（同年/5/17～同年/5/18），タゾピペ配合静注用（同年/5/18～同年/6/24），レボフロキサシン OD 錠（同年/6/25～同年/8/6）
転帰	①③回復（同年/8/20），②軽快（同年/9/10）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：①血液培養にて菌検出しており治験薬以外の原因であると考える。治験薬投与開始からの経過を考慮しても，治験薬との因果関係はないと判断する。 ②急性胆嚢炎によるもので，治験薬との因果関係はないと判断する。 ③急性胆嚢炎，肝膿瘍によるもので，治験薬との因果関係はないと判断する。
関連する他の有害事象	DIC（同年/5/18～同年/5/24，非重篤，回復，関連なし）

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

19）「背部痛（症例報告書記載事象名：慢性腰痛の増悪）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D6504 / 231 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重 （同意取得時）	男，8[redacted] 歳，15[redacted] cm，5[redacted] kg
原疾患	不明
合併症	慢性腰痛，腎性貧血，B 型慢性肝炎，陳旧性脳梗塞，高血圧症，逆流性食道炎，高コレステロール血症，鉄欠乏性貧血，便秘症，アレルギー性鼻炎，不眠症，透析皮膚掻痒症，リウマチ性多発筋痛，変形性膝関節症，胆嚢結石，胼胝，高リン血症，骨粗鬆症，アレルギー性結膜炎，ヘリコバクター・ピロリ感染（2 次除菌後検査未実施）
併用薬*	沈降炭酸カルシウム（高リン血症），カルシトリオール（二次性副甲状腺機能亢進症），ネスプ（腎性貧血），バイアスピリン錠（陳旧性脳梗塞），アムロジピン OD 錠（高血圧症），ランソプラゾール OD 錠（逆流性食道炎），アトルバスタチン錠（高コレステロール血症），フェジン（鉄欠乏性貧血），センノシド錠（便秘症），フェキソフェナジン塩酸塩錠（アレルギー性鼻炎），サイレース錠，ブロチゾラム OD 錠（以上，不眠症），レミッチ OD 錠，強力ネオミノファーゲンシー，ヘパリン類似物質油性クリーム，ボアラ軟膏（以上，透析皮膚掻痒症），プレドニン（リウマチ性多発筋痛），クラビット点眼液，オドメール点眼液（以上，アレルギー性結膜炎），ワーファリン錠（血栓性静脈炎），SP トローチ，トラネキサム酸錠，PL 顆粒（以上，急性上気道炎）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	慢性腰痛の増悪（背部痛）
治験薬投与期間	20[redacted]/3/25～同年/9/6
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/8/15（投与 144 日目）（発現時投与量：プラセボ 200 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	アセトアミノフェン錠（同年/8/15～同年/8/17）
転帰	回復（同年/8/24）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：過去に腰椎固定術実施しており，また，慢性腰痛症の急性増悪を繰り返し発症していることより，治験薬との因果関係なしと判断。

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

20）「直腸出血（症例報告書記載事象名：直腸 S 状部出血）」事例に関する経緯

1）背景	
被験者識別コード / 割付番号	D6706 / 242 番（プラセボ群）
性別，年齢，身長，体重（同意取得時）	男，7[redacted] 歳，16[redacted] cm，4[redacted] kg
原疾患	慢性糸球体腎炎
合併症	大腸ポリープ，難治性逆流性食道炎，鉄欠乏性貧血，胆のう結石症，不整脈，慢性腰痛症，慢性胃炎，胆のう腺筋腫症，副脾，肝のう胞，高血圧症，腰部脊柱管狭窄症，陳旧性脳梗塞，大動脈弁閉鎖不全症，右足底腓胝，肩関節周囲炎，白内障，高血圧性眼底，腎性貧血，腰椎すべり症，HTLV-1 抗体陽性，内痔核
併用薬*	ロカルトロール（二次性副甲状腺機能亢進症），フェジン（鉄欠乏性貧血），ロキソプロフェン Na テープ（慢性腰痛症），ランソプラゾール（慢性胃炎），アテノロール，ドキサゾシン，アジルバ，ニフェジピン（以上，高血圧症），バイアスピリン（陳旧性脳梗塞），モーラステープ（肩関節周囲炎），ダルベポエチンアルファ（腎性貧血），リマプロストアルファデクス（腰椎すべり症）
2）内容	
有害事象名（MedDRA/J. PT）	直腸 S 状部出血（直腸出血）
治験薬投与期間	20[redacted]/6/4～同年/11/16
有害事象発現日（投与開始日を 1）	同年/9/26（投与 115 日目）（発現時投与量：プラセボ 200 μg）
重篤性（判定基準）/ 重症度	重篤（入院）/ 中等度
治験薬の処置	継続
薬剤使用	トロンビン，カルバゾクロムスルホン酸 Na 静注，トラネキサム酸注（同年/9/26）
転帰	回復（同年/9/28）
治験薬との因果関係	関連なし コメント：同年/9/25 に施行した直腸 S 状部ポリープに対する EMR 後の出血であるため，治験薬との因果関係は無と判断する。
関連する他の有害事象	便潜血検査陽性（同年/8/22～同年/11/19，非重篤，未回復，関連なし）

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

他の重要な有害事象は SK-1403 群で 4 例（3.9%），プラセボ群で 4 例（8.0%）に認められた。その内訳は，SK-1403 群で休薬の理由となった有害事象が 4 例（3.9%）に認められ，すべて「補正カルシウム減少」であった。中止及び減量の理由となった有害事象は認められなかった。また，プラセボ群で中止の理由となった有害事象が 4 例（8.0%）に認められ，「心窩部不快感」が 1 例（2.0%），「甲状腺機能低下症」が 1 例（2.0%），「腹部不快感」が 1 例（2.0%），「補正カルシウム増加」が 1 例（2.0%）及び「血中副甲状腺モルモン増加」が 1 例（2.0%）であった（「補正カルシウム増加」と「血中副甲状腺ホルモン増加」は同一症例で発現）。減量及び休薬の理由となった有害事象は認められなかった。

他の重要な副作用は SK-1403 群で 4 例（3.9%），プラセボ群で 2 例（4.0%）に認められた。その内訳は，SK-1403 群で休薬の理由となった副作用が 4 例（3.9%）に認められ，すべて「補正カルシウム減少」であった。中止及び減量の理由となった副作用は認められなかった。また，プラセボ群で中止の理由となった副作用が 2 例（4.0%）に認められ，「心窩部不快感」が 1 例（2.0%）及び「腹部不快感」が 1 例（2.0%）であった。減量及び休薬の理由となった副作用は認められなかった。

(3) 注目すべき有害事象及び副作用

既存のカルシウム感知受容体（以下，CaSR）作動薬で認められ，注目すべき有害事象及び副作用として，上部消化管障害，下部消化管障害及び Ca 低下関連事象について，その発現頻度を表 2.7.6.3－14 に示した。

上部消化管障害及び下部消化管障害について，発現した有害事象の中から有害事象名及び MedDRA/J PT に基づき「上部消化管障害」及び「下部消化管障害」に該当すると判断された有害事象を抽出，特定して集計した。なお，上部消化管障害及び下部消化管障害のいずれにも該当すると判断された有害事象はそれぞれの事象として集計した。また，Ca 低下関連事象として，自覚症状を伴う症候性の Ca 低下を「低カルシウム血症」及び無症候性の検査値の低下として認められた Ca 低下を「補正カルシウム減少」として集計した。

上部消化管障害に関する有害事象は，SK-1403 群で 21 例（20.4%）及びプラセボ群で 9 例（18.0%）に発現したが，投与群間に統計学的な有意差は認められず（p=0.8298），各事象においても投与群間に統計学的な有意差を認めた事象はなかった。また，このうち副作用は SK-1403 群で 2 例（1.9%）及びプラセボ群で 3 例（6.0%）に認められたが，投与群間に統計学的な有意差は認められず（p=0.3307），各事象においても投与群間に統計学的な有意差を認めた事象はなかった。副作用の内訳は SK-1403 群で「悪心」が 1 例（1.0%），「食欲減退」が 1 例（1.0%）及びプラセボ群で「腹部不快感」が 1 例（2.0%），「嘔吐」が 1 例（2.0%），及び「心窩部不快感」が 1 例（2.0%）であった。

下部消化管障害に関する有害事象は SK-1403 群で 17 例（16.5%）及びプラセボ群で 5 例（10.0%）に発現したが，投与群間に統計学的な有意差は認められず（p=0.3344），各事象においても投与群間に統計学的な有意差を認めた事象はなかった。また，両群ともにいずれの事象も治験薬との因果関係は否定され，副作用は認められなかった。

Ca 低下関連事象として，いずれの投与群も低カルシウム血症の発現は認められなかった。補正カルシウム減少は SK-1403 群で 9 例（8.7%）に認められ，いずれも副作用と判定された。補正カルシウム減少はプラセボ群では認められず，投与群間の発現割合は統計学的に有意であった（p=0.0310）。

表 2.7.6.3－14　注目すべき有害事象及び副作用

	有害事象			副作用		
	SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値[1]	SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値[1]
上部消化管障害	21(20.4%)	9(18.0%)	0.8298	2(1.9%)	3(6.0%)	0.3307
腹部不快感	2(1.9%)	3(6.0%)	0.3307	0(0.0%)	1(2.0%)	0.3267
腹部膨満	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
腹痛	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
上腹部痛	2(1.9%)	1(2.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
慢性胃炎	2(1.9%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
十二指腸炎	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
嚥下障害	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
胃炎	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
胃腸炎	2(1.9%)	1(2.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
悪心	3(2.9%)	1(2.0%)	1.0000	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000
嘔吐	5(4.9%)	4(8.0%)	0.4750	0(0.0%)	1(2.0%)	0.3267
心窩部不快感	0(0.0%)	1(2.0%)	0.3267	0(0.0%)	1(2.0%)	0.3267
食欲減退	3(2.9%)	1(2.0%)	1.0000	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000
下部消化管障害	17(16.5%)	5(10.0%)	0.3344	0(0.0%)	0(0.0%)	-
腹部不快感	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
腹部膨満	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
腹痛	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
大腸炎	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
便秘	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
下痢	11(10.7%)	2(4.0%)	0.2232	0(0.0%)	0(0.0%)	-
腸炎	1(1.0%)	1(2.0%)	0.5482	0(0.0%)	0(0.0%)	-
胃腸炎	2(1.9%)	1(2.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
直腸出血	0(0.0%)	1(2.0%)	0.3267	0(0.0%)	0(0.0%)	-
便潜血陽性	0(0.0%)	2(4.0%)	0.1053	0(0.0%)	0(0.0%)	-
軟便	1(1.0%)	0(0.0%)	1.0000	0(0.0%)	0(0.0%)	-
低カルシウム血症	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)	-
補正カルシウム減少	9(8.7%)	0(0.0%)	0.0310	9(8.7%)	0(0.0%)	0.0310

MedDRA/J version 21.1

[1] Fisher の直接確率検定

資料 5.3.5.1-1　表 14.3.3-1 及び表 14.3 3-2 より引用，改変

(4) 臨床検査

2 例以上に認められた MedDRA/J SOC 臨床検査に分類される有害事象は，SK-1403 群で「補正カルシウム減少」が 9 例 (8.7%)，プラセボ群で「便潜血陽性」が 2 例 (4.0%) であった。

治療期における最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合を表 2.7.6.3－15 に示した。血清補正 Ca 濃度が 7.0 mg/dL 未満となった症例は治療期を通じていずれの投与群においても認められなかった。血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は，SK-1403 群で 2 例（1.9%）に認められたが，プラセボ群では認められなかった。これらの被験者は，いずれも休薬 1 週後の検査時には回復が確認された。また，血清補正 Ca 濃度の 7.5 mg/dL 未満への低下の再発は認められず，遷延的な血清補正 Ca 濃度の低下はなかった。

表 2.7.6.3－15　最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合

		SK-1403 群 (N=103)	プラセボ群 (N=50)	p 値[1]
8.4 mg/dL 以上		22(21.4%)	41(82.0%)	<0.001
8.0 mg/dL 以上	8.4 mg/dL 未満	36(35.0%)	5(10.0%)	
7.5 mg/dL 以上	8.0 mg/dL 未満	42(40.8%)	4(8.0%)	
7.0 mg/dL 以上	7.5 mg/dL 未満	2(1.9%)	0(0.0%)	
7.0 mg/dL 未満		0(0.0%)	0(0.0%)	

[1] Fisher の直接確率検定
資料 5.3.5.1-1　表 14.3.5-3 より引用

(5) バイタルサイン，安静時 12 誘導心電図及び安全性に関連する他の観察項目

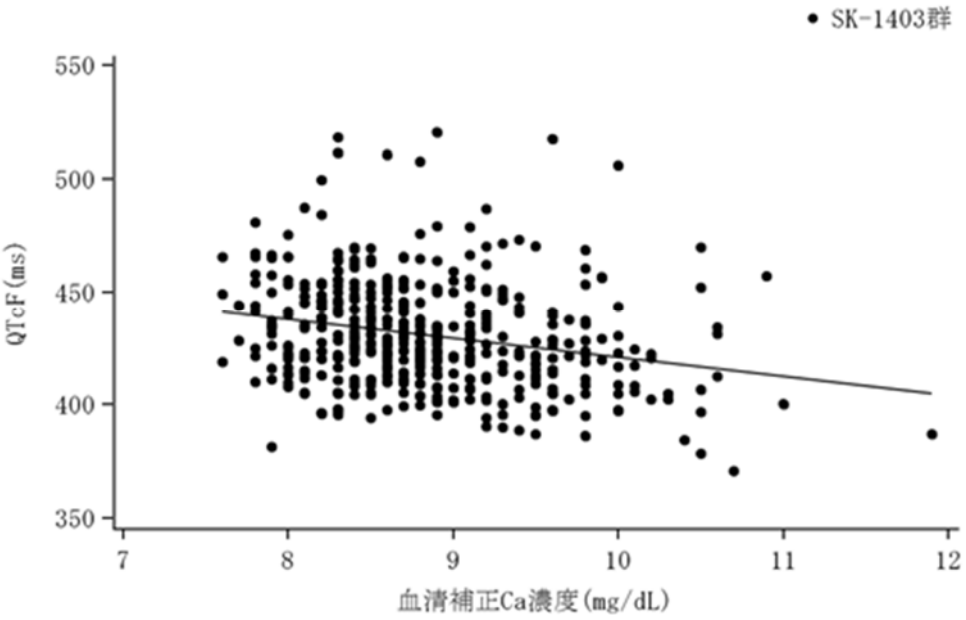
1) バイタルサイン

バイタルサインについて，いずれの投与群ともに治験期間を通じてほぼ一定に推移し，臨床的に問題となる事象は認められなかった。

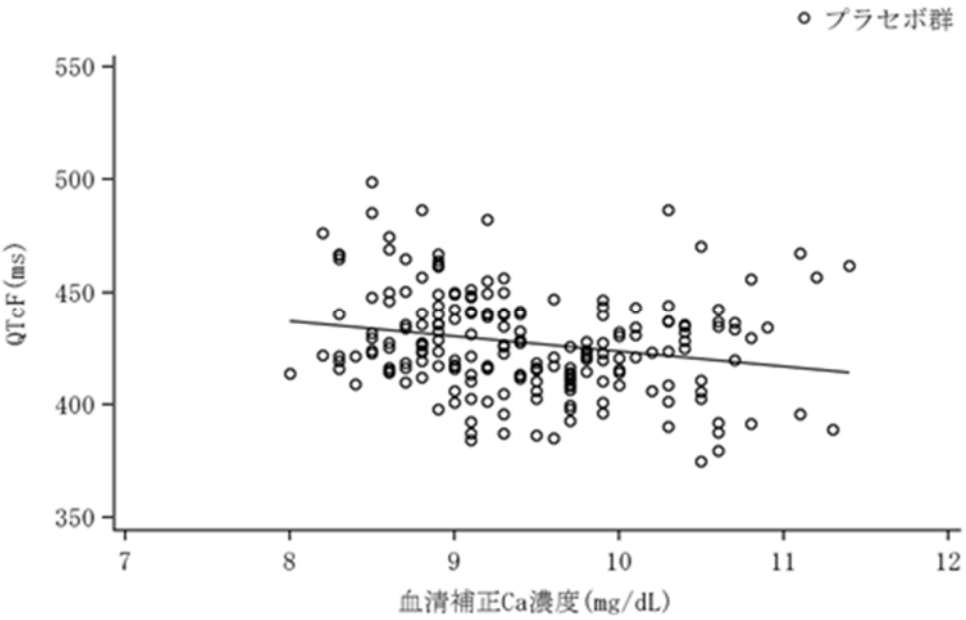
2) 安静時 12 誘導心電図

安静時 12 誘導心電図について，SK-1403 群では QTcF はベースラインで 425.0 ± 22.5 ms であったのに対し，治療期 24 週で 431.3 ± 24.0 ms であった。ベースラインからの変化量は治療期 24 週で 7.1 ± 15.7 ms［90%信頼区間：4.5 ms - 9.8 ms］であり，QTcF の延長が認められた。一方，プラセボ群では，ベースラインで 425.8 ± 20.9 ms であったのに対し，治療期 24 週で 428.6 ± 26.3 ms であった。ベースラインからの変化量は治療期 24 週で 0.8 ± 16.7 ms［90%信頼区間：-3.7 ms - 5.3 ms］であり，QTcF の延長は認められなかった。QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連を図 2.7.6.3－7 に示した。いずれの投与群も QTcF と血清補正 Ca 濃度は弱い負の相関を示したことから，QTcF の延長は血清 Ca 濃度の低下に起因したものであると考えられた。

QTcF が 500 ms 超の症例は SK-1403 群でベースラインに 1 例（1.0%），治療期 6 週に 3 例（2.9%），治療期 12 週に 2 例（2.0%），治療期 18 週に 1 例（1.0%），治療期 24 週に 2 例（2.1%）に認められたが，プラセボ群では認められなかった。また，ベースラインからの変化量が 60 ms 超の被験者は SK-1403 群で治療期 12 週に 1 例（1.0%）に認められたが，プラセボ群では認められなかった。いずれの投与群も有害事象として QT 延長と判断された症例はなかった。



回帰直線:y=-8.40x+504.79
相関係数:-0.239
被験者数：103 例



回帰直線:y=-6.71x+490.40
相関係数:-0.218
被験者数：50 例

図 2.7.6.3－7　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連

資料 5.3.5 1-1　図 14 3.5-7 より引用

3）眼科学的検査

眼科学的検査について，治療期 24 週時又は中止時における水晶体混濁の悪化の有無を表 2.7.6.3－16 に示した。スクリーニング検査時に有水晶体眼であった眼に対し，治療期 24 週時又は中止時に水晶体混濁の悪化の有無を検討した結果，SK-1403 群において，水晶体混濁の悪化を認めた被験者が右眼，左眼ともにそれぞれ 2 例（2.9%）認められ，有害事象として「白内障の悪化」及び「両白内障の悪化」と判断された。いずれの有害事象も非重篤，軽度な事象であり，治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群において水晶体混濁の悪化を認めた被験者はなかった。

表 2.7.6.3－16　治療期 24 週時又は中止時における
水晶体混濁の悪化の有無

		水晶体混濁の悪化			
		右眼		左眼	
	時点	有	無	有	無
SK-1403 群	治療期 24 週時又は中止時	N=69 2(2.9%)	 61(88.4%)	N=69 2(2.9%)	 62(89.9%)
プラセボ群	治療期 24 週時又は中止時	N=39 0(0.0%)	 36(92.3%)	N=40 0(0.0%)	 37(92.5%)

資料 5.3 5.1-1　表 14.3.5-11 より引用，改変

2.7.6.3.5　結論

治療期 22，23，24 週時の血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合は SK-1403 群 67.0%，プラセボ群 8.0%であった。投与群間の割合の差は 59.0%であり，統計学的に有意であった（p<0.001）。

血清 iPTH 濃度は，SK-1403 群ではベースラインからの低下が認められたが，プラセボ群ではベースラインに対し若干の上昇が認められ，この推移の差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

血清補正 Ca 濃度及びイオン化 Ca は，SK-1403 群では治療期 1 週に低下が認められ，その後大きく低下することなく推移した。一方，プラセボ群では投与開始後ほぼ一定に推移し，これらの推移の差は統計学的に有意であった（p<0.001，p=0.0113）。

血清 P 濃度及び血清補正 Ca×P 積は，SK-1403 群ではベースラインからの低下が認められたが，プラセボ群ではベースラインに対し若干低下が認められるものの大きな変化はなく，いずれも両群の推移に統計学的な有意な差は認められなかった（p=0.9678，p=0.2871）。

血清 whole-PTH，iFGF23 及び BAP は，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められたが，プラセボ群ではベースラインに対し上昇が認められ，これらの推移の差は統計学的に有意であった（p<0.001，p=0.0027，p=0.001）。

total P1NP は，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められたが，プラセボ群ではベースラインに対し若干の上昇が認められ，この推移の差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

TRACP-5b は，SK-1403 群ではベースラインに対し低下が認められたが，プラセボ群では投与開始後ほぼ一定に推移し，この推移の差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

安全性について，有害事象は SK-1403 群で 103 例中 88 例（85.4%），プラセボ群で 50 例中

36 例（72.0%）に認められ，副作用はそれぞれ 12 例（11.7%）及び 4 例（8.0%）に認められた。有害事象及び副作用の発現率は，いずれも投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0768，p=0.5831）。また，注目すべき有害事象として，上部消化管障害及び下部消化管障害の有害事象発現率は，ともに投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.8298，p=0.3344）。一方，Ca 低下関連事象である「補正カルシウム減少」について，有害事象発現率は投与群間に統計学的な有意差を認めた（p=0.0310）。

SK-1403 群において，血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となり休薬した被験者は 2 例（1.9%）に認められたが，いずれも休薬後速やかに回復した。また，血清補正 Ca 濃度の 7.5 mg/dL 未満への低下の再発は認められず，遷延的な血清補正 Ca 濃度の低下はなかった。

安静時 12 誘導心電図について，QTcF は SK-1403 群において延長が認められた。QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連を検討した結果，いずれの投与群も QTcF と血清補正 Ca 濃度は弱い負の相関を示したことから，QTcF の延長は血清 Ca 濃度の低下に起因したものであると考えられた。なお，有害事象として QT 延長と判断された被験者はなかった。

眼科学的検査について，SK-1403 群で水晶体混濁の悪化を認め有害事象と判断された被験者は 2 例（2.9%）であったが，いずれの有害事象も非重篤，軽度な事象であり，治験薬との因果関係は否定された。

以上より，維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に，SK-1403 又は SK-1403 プラセボを個体内用量調整により 24 週間投与した結果，有効性は SK-1403 群のプラセボ群に対する優越性が検証され，安全性について特に問題となるものはなく，忍容性は良好であった。