### 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）[資料 5.3.5.2-1]（評価資料）

#### 2.7.6.4.1 試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の課題 | 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） |
| 治験のフェーズ | 第 II 相 |
| 治験期間 | 2017 年 6 月 30 日～2018 年 9 月 11 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，個体内用量調整により SK-1403 を 18 週間投与した時の有効性を血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成率を主要評価項目として検討する。また，安全性についても検討する（治療第 I 期）。その後，治療第 I 期を完遂した症例に対して SK-1403 を 34 週間投与した時の安全性及び有効性を検討する（治療第 II 期）。 |
| 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，非盲検，非対照，個体内用量調整 |
| 治験方法 | ＜観察期＞<br>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。<br>＜治療第 I 期＞<br>スクリーニング検査で適格と判定した場合は被験者を登録後，最大透析間隔後の透析日より SK-1403 の投与を開始した。週 3 回の透析日毎に 18 週間 SK-1403 を投与し，被験者の血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度の値により投与量を適宜増減した。なお，SK-1403 の増量は，3 週間隔での最大透析間隔後の透析日にあたる治療期 3 週，6 週，9 週，12 週，15 週を増量タイミングとした。既定の観察・検査間隔は 1 週とし，最大透析間隔後の透析日に実施した。<br>＜治療第 II 期＞<br>治療第 I 期を完遂した被験者に，治療期 18 週の透析終了後より SK-1403 を投与した。週 3 回の透析日毎に 34 週間 SK-1403 を投与し，被験者の血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度の値により投与量を適宜増減した。既定の観察・検査の間隔は 2 週とし，最大透析間隔後の透析日に実施した。<br>治験スケジュールを表 2.7.6.4－1 に示した。 |
| 被験者数 | 計画時：60 例<br>解析時：FAS：58 例，PPS：57 例，SS：58 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<br>(2) SK-1403 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 濃度の平均値が 240 pg/mL を超える患者（観察期間内は再検査可能）<br>(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<br>(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<br>(3) スクリーニング検査前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）の投与を受けた患者<br>(4) スクリーニング検査前 12 週間以内にエテルカルセチド塩酸塩（以下，エテルカルセチド）の投与を受けた患者<br>(5) 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）<br>(6) 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<br>(7) 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の投与を受けた患者<br>(8) ゾレドロン酸水和物注射液（リクラスト点滴静注液）の投与を受けたことがある患者<br>(9) 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<br>(10) 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<br>(11) 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（1 回のみ再検査可能）<br>(12) QT 延長症候群の既往又は家族歴を有する患者 |
| 被験薬<br>用法及び投与方法<br>ロット番号 | ＜被験薬＞<br>1 mL 中に脱水物に換算した SK-1403 をそれぞれ 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 |

| | |
|---|---|
| | ＜用量及び投与方法＞<br>SK-1403 を週 3 回, 血液透析終了後の返血時に透析回路静脈側に 1 mL（25 μg を投与する時は, SK-1403 50 μg のプレフィルドシリンジ製剤を 0.5 mL）注入した。開始用量を 50 μg とし，被験者の血清 iPTH 濃度（中央測定値）を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標に，SK-1403 の用量を 25～300 μg の範囲で調整した。なお, 用量調整は 25 μg, 50 μg, 100 μg，150 μg，200 μg，250 μg 及び 300 μg の 7 段階で行った。<br>＜ロット番号＞<br>SK-1403 50 μ[redacted], SK-1403 100 μg:[redacted], SK-1403 150 μg:[redacted],<br>SK-1403 200 μg:[redacted], SK-1403 250 μg:[redacted], SK-1403 300 μg:[redacted] |
| 治療期間 | 治療第 I 期：18 週間，治療第 II 期：34 週間 |
| 評価基準 | 有効性評価項目<br>＜主要評価項目＞<br>治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合<br>＜副次評価項目＞<br>【治療第 I 期】<br>（1）治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の変化率が-30%，-50%以下を達成したそれぞれの被験者割合<br>（2）増量タイミング毎（治療期 3 週，6 週，9 週，12 週，15 週）におけるそれぞれの血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合<br>（3）治療期 16 週，17 週，18 週における血清 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<br>（4）各時点における下記項目の測定値及び治療期 0 週（ベースライン）からの変化率<br>血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積<br>（5）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率<br>血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b<br>（6）最終投与量別及び最大投与量別の各時点における iPTH の測定値及びベースラインからの変化率<br>（7）最終投与量別及び最大投与量別の各時点における血清補正 Ca 濃度及びベースラインからの変化率<br>【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】<br>（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<br>（2）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化 |

| | |
|---|---|
| | 率<br>血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積<br>（3）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率<br>血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b<br>安全性評価項目<br>【治療第 I 期】【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】共通<br>（1）有害事象及び副作用<br>（2）臨床検査値<br>（3）血圧，脈拍数<br>（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）<br>（5）透析後体重<br>（6）眼科学的検査 |
| 統計手法 | 有効性評価項目<br>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 とした。<br>＜主要評価項目＞<br>治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。<br>＜副次評価項目＞<br>【治療第 I 期終了時における解析】<br>（1）治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の変化率が-30%，-50%以下を達成したそれぞれの被験者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。<br>（2）増量タイミング毎（治療期 3 週，6 週，9 週，12 週，15 週）におけるそれぞれの血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。<br>（3）治療期 16 週，17 週，18 週における血清 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について要約統計量及び区間推定値を算出した。<br>（4）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率及び変化率の要約統計量を算出した。<br>血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積<br>（5）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率及び変化率の要約統計量を算出した。 |

| | |
|---|---|
| | 血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b<br>（6）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からの変化率について，最終投与量別に要約統計量を算出した。また，各時点の最大投与量別の要約統計量についても算出した。<br>（7）血清補正 Ca 濃度及び血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化率について，最終投与量別に要約統計量を算出した。また，各時点の最大投与量別の要約統計量についても算出した。<br>（8）PPS について主要評価項目同様の解析を行った。<br>【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）終了時における解析】<br>（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の経時変化について要約統計量及び区間推定値を算出した。<br>（2）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率及び変化率の要約統計量を算出した。<br>血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積<br>（3）各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率及び変化率の要約統計量を算出した。<br>血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP，TRACP-5b<br>安全性評価項目<br>【治療第 I 期終了時における解析】【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）終了時における解析】共通<br>（1）有害事象及び副作用<br>治療第 I 期終了時における解析では治療期 18 週時又は中止時まで，治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）終了時における解析では治療期 52 週時又は中止時までに発現した有害事象及び副作用について，各々，以下の解析を行った。<br>1）発現例数及び発現率を算出した。<br>2）各症状の重症度別の発現例数及び発現率を算出した。また，死亡の原因となった事象，重篤な事象，中止の理由となった事象，減量の理由となった事象及び休薬の理由となった事象の発現例数及び発現率を算出した。<br>3）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た。<br>4）注目すべき事象として上部消化管障害，下部消化管障害，低 Ca 血症及び血清補正 Ca 濃度の低下について，発現例数及び発現率を算出した。<br>5）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（中止，減量，休薬）について，発現例数及び発現率を算出した。<br>（2）臨床検査値 |

| | |
|---|---|
| | 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。ベースライン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，被験者ごとのスパゲッティープロットを作成した。<br>治療期中の血清補正Ca濃度の最低値について，8.4 mg/dL未満，8.0 mg/dL 未満，7.5 mg/dL 未満，7.0 mg/dL 未満となった被験者数及び割合について集計し，要約統計量を算出した。<br>(3) 血圧，脈拍数<br>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。<br>(4) 透析後体重<br>透析後体重について，各時点及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。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。<br>(5) 安静時 12 誘導心電図<br>1) 時点毎の異常所見の判定結果について度数及び百分率を算出した。また，「1. 正常あるいは臨床的に問題とならない異常」を「正常」，「2. 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（治療第 I 期のみ）した。<br>2) QT 間隔，QTcF，QRS 間隔，RR 間隔，PR 間隔について，時点毎の要約統計量を算出した。また，ベースラインからの変化量の要約統計量及び QT 間隔，QTcF については区間推定値を算出した。区間推定については両側 90%とした。<br>3) QTcF 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，度数及び百分率を算出した。<br>4) 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。区間推定は両側 90%とした。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。<br>(6) 眼科学的検査<br>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第 I 期終了時における解析では治療期 18 週時又は中止時，治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）終了時における解析では治療期 52 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百分率を算出した。<br>有意水準 |

| | |
|---|---|
| | 本治験の解析に用いる有意水準は，特に記載のない限り両側 5%とした。また，特に記載のない限り，区間推定は 95%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 2.7.6.4−1　治験スケジュール

| | 観察期 | 治療第Ⅰ期※1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 実施週（週） | -4 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18※1 |
| 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※1 |
| 透析 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 透析前 |
| SK-1403 投与 | | ○ → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| 増量☆ | | | | | ☆ | | | ☆ | | | ☆ | | | ☆ | | | ☆ | | | |
| 減量※2 | | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | → |
| 休薬※3 | | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | → |
| 被験者背景 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 適格性確認 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重（透析後） | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○※8 |
| 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，P※4 | ○※6 | ○ | ○ | ○※7 | ○ | ○ | ○※7 | ○ | ○ | ○※7 | ○ | ○ | ○※7 | ○ | ○ | ○※7 | ○ | ○ | ○※7 | ○ |
| iFGF23，wholePTH※4 | ○ | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ |
| 骨代謝マーカー※4※5 | ○ | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ |
| 妊娠検査（女性のみ）※4 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 眼科学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 有害事象 | | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | ← | → |

表 2.7.6.4-1　治験スケジュール（つづき）

| | 治療第Ⅱ期※9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 実施週（週） | 18※9 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 | 中止時 |
| 実施日（日） | 127※9 | 141 | 155 | 169 | 183 | 197 | 211 | 225 | 239 | 253 | 267 | 281 | 295 | 309 | 323 | 337 | 351 | 365 | |
| 透析 | 透析後 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SK-1403 投与 | ○ | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| 増量☆ | ※10 | ← | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| 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，P※4 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| iFGF23，wholePTH※4 | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | ○ |
| 骨代謝マーカー※4※5 | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | ○ | ○ |
| 妊娠検査（女性のみ）※4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ |
| 有害事象 | ← | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |

## 表 2.7.6.4-1　治験スケジュール（つづき）

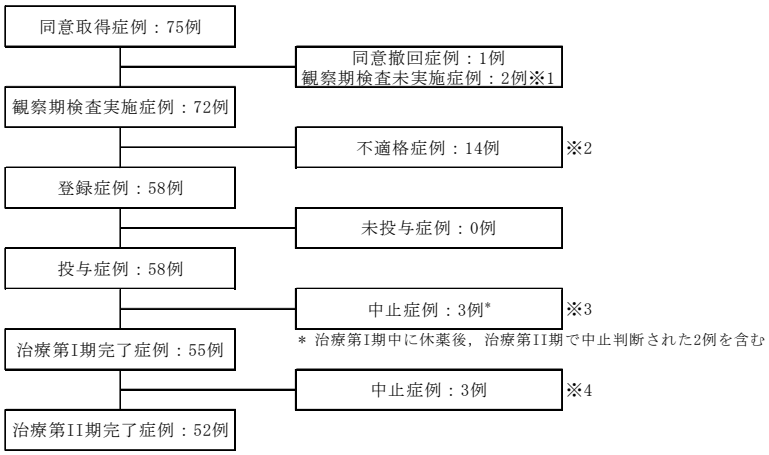
※1：治療第 I 期は 0 週（day1）から 18 週（day127）の透析前までとした。
※2：減量基準に達した場合は次の投与日より減量（治療第 I 期：1 段階減量，治療第 II 期：原則 1 段階減量）した。25 μg を投与されている場合は休薬とした。
※3：休薬基準に達した場合は直ちに休薬した。休薬からの再開は，休薬前の用量又は減量する場合は原則として 1 段階減量した用量を最大透析間隔後の透析日より投与した。
※4：透析前に各検査及び採血を実施した。なお，安静時 12 誘導心電図は観察期は 1 回，治療第 I 期及び II 期は各時点につき 3 回測定した。
※5：各検査項目
血液学的検査　：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：iPTH は連続 2 週間の最大透析間隔後の透析前に測定した。
※7：増量タイミング 1 週前の血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度により増量を判定した。
※8：治療期 18 週の体重は透析後に測定した。
※9：治療第 II 期は 18 週（day127）の SK-1403 投与開始から 52 週（day365）までとした。
※10：増量する場合は前回増量又は減量より 3 週間以上の間隔をあけて増量した。

### 2.7.6.4.2　治験対象被験者

#### (1) 被験者の内訳

【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】

治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）解析における被験者の内訳を図 2.7.6.4－1 に示した。SK-1403 を投与された 58 例中 52 例が治験を完了した。中止症例は 6 例であった。なお，治療第 I 期中に休薬後，治療第 II 期で中止判断された 2 例について，治験実施計画書に中止日は最終投与日とすることを規定しているため，最終投与日を中止日とし，治療第 I 期に中止した症例として扱った。




| | | | |
|---|---|---|---|
| ※1 | 観察期検査未実施理由 | 除外基準に抵触する恐れがある | 2例 |
| ※2 | 不適格症例の内訳 | ① 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濃度の平均値が240 pg/mL以下 | 10例 |
| | | ② 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未満 | 1例 |
| | | ③ 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，リン吸着剤の用法・用量を変更 | 1例 |
| | | ④ コントロール困難な糖尿病（スクリーニング検査時の透析前グリコアルブミンが29 %以上） | 2例 |
| ※3 | 中止症例の内訳（治療第I期） | ① 継続した治験薬の休薬が6週間を超えた | 1例 |
| | | ② その他，治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断により治験中止の必要性を認めた | 2例 |
| ※4 | 中止症例の内訳（治療第II期） | ① 有害事象の発現により，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難であると判断 | 3例 |

**図 2.7.6.4－1　被験者の内訳（治療第 I 期と治療第 II 期）**

資料 5.3.5 2-1　図 10-2 より引用，改変

#### (2) 人口統計学的特性及び他の基準値

被験者背景を表 2.7.6.4－2 に示した。

性別では男性の割合が高く，74.1%（43/58 例）であった。年齢は 61.6 ± 9.1 歳，体重は 62.09 ± 14.03 kg，BMI は 23.33 ± 4.29 kg/m$^2$ であった。

透析期間の平均年数は 9.25 ± 6.47 年であった。透析方法は，血液透析と血液透析ろ過の割合が半数ずつであり，透析液 Ca 濃度が 3.0 mEq/L 未満の被験者と 3.0 mEq/L 以上の被験者は，ほぼ半数ずつであった。

併用薬について，大部分の被験者（94.8%，55/58 例）がリン吸着薬を使用しており，

リン吸着薬の種類別の被験者割合は，「Ca 非含有」及び Ca 含有と非含有の「併用」が高かった。活性型ビタミン D 製剤の併用「有」の被験者の割合は，79.3%（46/58 例）であった。

ベースラインの血清 iPTH 濃度は 407.3 ± 233.7 pg/mL であり，240 pg/mL 以下，240 pg/mL 超 500 pg/mL 未満及び 500 pg/mL 以上の被験者割合は，それぞれ 19.0%（11/58 例），55.2%（32/58 例）及び 25.9%（15/58 例）であった。ベースラインの血清補正 Ca 濃度は 9.56 ± 0.68 mg/dL であり，8.4 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満，9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満及び 10.0 mg/dL 以上の被験者割合は，それぞれ 24.1%（14/58 例），48.3%（28/58 例）及び 27.6%（16/58 例）であった。ベースラインの血清 P 濃度は，5.33 ± 1.13 mg/dL であり，3.5 mg/dL 未満，3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下及び 6.0 mg/dL 超の被験者割合は，それぞれ 1.7%（1/58 例），74.1%（43/58 例）及び 24.1%（14/58 例）であった。

**表 2.7.6.4－2　被験者背景**

| 部分集団 | | 対象被験者数（N=58） |
|---|---|---|
| 性別 | 男 | 43（74.1%） |
| | 女 | 15（25.9%） |
| 年齢（歳） | n | 58 |
| | Mean | 61.6 |
| | SD | 9.1 |
| | Min | 44 |
| | Median | 62.0 |
| | Max | 79 |
| 年齢　カテゴリ | <65 歳 | 33（56.9%） |
| | >=65 歳 | 25（43.1%） |
| 身長（cm） | n | 58 |
| | Mean | 162.72 |
| | SD | 9.53 |
| | Min | 130.0 |
| | Median | 163.70 |
| | Max | 180.8 |
| ドライウェイト（kg） | n | 58 |
| | Mean | 61.94 |
| | SD | 14.02 |
| | Min | 35.0 |
| | Median | 59.30 |
| | Max | 105.0 |
| ドライウェイト カテゴリ | <50.0 kg | 10（17.2%） |
| | 50 kg - <60.0 kg | 19（32.8%） |
| | 60 kg - <70.0 kg | 14（24.1%） |
| | >=70.0 kg | 15（25.9%） |
| 透析後体重（kg）（0 週時） | n | 58 |
| | Mean | 62.09 |
| | SD | 14.03 |
| | Min | 35.0 |
| | Median | 58.75 |
| | Max | 106.1 |
| 透析後体重 カテゴリ（0 週時） | <50.0 kg | 10（17.2%） |
| | 50 kg - <60.0 kg | 21（36.2%） |
| | 60 kg - <70.0 kg | 12（20.7%） |
| | >=70.0 kg | 15（25.9%） |

| 部分集団 | | 対象被験者数（N=58） |
|---|---|---|
| BMI（kg/m$^2$） | n | 58 |
| | Mean | 23.33 |
| | SD | 4.29 |
| | Min | 16.3 |
| | Median | 22.10 |
| | Max | 35.6 |
| BMI　カテゴリ | <18.5 kg/m$^2$ | 4（6.9%） |
| | 18.5 kg/m$^2$ - <25.0 kg/m$^2$ | 39（67.2%） |
| | >=25.0 kg/m$^2$ | 15（25.9%） |
| 原疾患 | 慢性糸球体腎炎 | 20（34.5%） |
| | 糖尿病性腎症 | 16（27.6%） |
| | 腎硬化症 | 3（5.2%） |
| | 多発性嚢胞腎 | 4（6.9%） |
| | その他 | 15（25.9%） |
| 合併症 | 無 | 0（0.0%） |
| | 有 | 58（100.0%） |
| 透析期間（年） | n | 58 |
| | Mean | 9.25 |
| | SD | 6.47 |
| | Min | 0.3 |
| | Median | 8.46 |
| | Max | 27.3 |
| 透析期間　カテゴリ | <5 年 | 17（29.3%） |
| | 5 年-<10 年 | 19（32.8%） |
| | 10 年-<20 年 | 17（29.3%） |
| | >=20 年 | 5（8.6%） |
| 透析方法 | HD:血液透析 | 29（50.0%） |
| | HDF:血液透析ろ過 | 29（50.0%） |
| 透析液 Ca 濃度 | 2.5 mEq/L | 12（20.7%） |
| | 2.75 mEq/L | 16（27.6%） |
| | 3.0 mEq/L | 30（51.7%） |
| | その他 | 0（0.0%） |
| 排尿の有無 | 無 | 33（56.9%） |
| | 有 | 25（43.1%） |
| リン吸着薬の有無 | 無 | 3（5.2%） |
| | 有 | 55（94.8%） |
| リン吸着薬の内容 | Ca 含有 | 8（13.8%） |
| | Ca 非含有 | 21（36.2%） |
| | 併用 | 26（44.8%） |
| Ca 製剤の有無 | 無 | 58（100.0%） |
| | 有 | 0（0.0%） |
| 活性型ビタミン D 製剤の有無 | 無 | 12（20.7%） |
| | 有 | 46（79.3%） |
| 血清 iPTH 濃度ベースライン値（pg/mL） | n | 58 |
| | Mean | 407.3 |
| | SD | 233.7 |
| | Min | 117 |
| | Median | 322.0 |
| | Max | 1370 |
| 血清 iPTH 濃度ベースライン値　カテゴリ | <=240 pg/mL | 11（19.0%） |
| | <240 pg/mL - <500 pg/mL | 32（55.2%） |
| | >=500 pg/mL | 15（25.9%） |
| 血清補正 Ca 濃度ベースライン値（mg/dL） | n | 58 |
| | Mean | 9.56 |
| | SD | 0.68 |
| | Min | 8.4 |
| | Median | 9.50 |
| | Max | 10.9 |
| 血清補正 Ca 濃度ベースライン値　カテゴリ | 8.4 mg/dL -<9.0 mg/dL | 14（24.1%） |
| | 9.0 mg/dL -<10.0 mg/dL | 28（48.3%） |
| | >=10.0 mg/dL | 16（27.6%） |

| 部分集団 | | 対象被験者数（N=58） |
|---|---|---|
| 血清 P 濃度ベースライン値（mg/dL） | n | 58 |
| | Mean | 5.33 |
| | SD | 1.13 |
| | Min | 3.3 |
| | Median | 5.25 |
| | Max | 9.3 |
| 血清 P 濃度ベースライン値　カテゴリ | <3.5 mg/dL | 1（1.7%） |
| | 3.5 mg/dL -<=6.0 mg/dL | 43（74.1%） |
| | >6.0 mg/dL | 14（24.1%） |
| 血清補正 Ca×P 積ベースライン値 | n | 58 |
| | Mean | 51.095 |
| | SD | 12.274 |
| | Min | 30.03 |
| | Median | 48.435 |
| | Max | 90.21 |
| 血清 whole-PTH 濃度ベースライン値（pg/mL） | n | 58 |
| | Mean | 222.99 |
| | SD | 110.58 |
| | Min | 70.5 |
| | Median | 197.00 |
| | Max | 729.0 |
| iFGF23 ベースライン値（pg/mL） | n | 58 |
| | Mean | 13509.7 |
| | SD | 18201.7 |
| | Min | 125 |
| | Median | 6300.0 |
| | Max | 97500 |
| BAP ベースライン値（μg/L） | n | 58 |
| | Mean | 18.23 |
| | SD | 13.22 |
| | Min | 6.2 |
| | Median | 14.10 |
| | Max | 82.5 |
| total P1NP ベースライン値（ng/mL） | n | 58 |
| | Mean | 402.32 |
| | SD | 288.35 |
| | Min | 53.4 |
| | Median | 322.00 |
| | Max | 1200.0 |
| TRACP-5b ベースライン値（mU/dL） | n | 58 |
| | Mean | 755.9 |
| | SD | 413.3 |
| | Min | 236 |
| | Median | 682.0 |
| | Max | 2260 |
| 水晶体の状態（右眼） | 無水晶体 | 0（(0.0%)） |
| | 人工水晶体 | 11（(19.0%)） |
| | 有水晶体 | 47（(81.0%)） |
| 水晶体の状態（左眼） | 無水晶体 | 0（(0.0%)） |
| | 人工水晶体 | 9（(15.5%)） |
| | 有水晶体 | 49（(84.5%)） |
| 水晶体の混濁（右眼） | n | 47 |
| | 有 | 34（72.3%） |
| | 無 | 13（27.7%） |
| 水晶体の混濁（左眼） | n | 49 |
| | 有 | 36（73.5%） |
| | 無 | 13（26.5%） |

発現例数（発現率）

資料 5.3.5.2-1　表 14.1.1-1，表 14.3.5-12 より引用，改変

### 2.7.6.4.3 有効性

【治療第 I 期】

(1) 主要評価項目

治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合（目標達成率）を表 2.7.6.4－3 に示した。

治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の目標達成率は 57.9%［95%信頼区間 : 44.1% - 70.9%］であった。

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

| | 血清 iPTH 濃度目標 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 達成 | 未達成 | 目標達成率 | 95%信頼区間 |
| 57 | 33 | 24 | 57.9% | 44.1% - 70.9% |

資料 5.3.5.2-1 表 14.2.1-1 より引用，改変

治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の目標達成率について，PPS を対象とした解析を行ったところ，血清 iPTH 濃度の目標達成率は 58.9%［95%信頼区間:45.0% - 71.9%］であり，FAS を対象とした解析の結果と同様の結果が得られ，結果の頑健性が確認された。

(2) 副次評価項目

1) 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

治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の変化率が-30%, -50%以下を達成したそれぞれの被験者割合を表 2.7.6.4－4 に示した。

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は，それぞれ 68.4%［95%信頼区間：54.8% - 80.1%］及び 47.4%［95%信頼区間：34.0% - 61.0%］であった。

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

| 対象被験者数 | 血清 iPTH 濃度変化率* | 該当被験者数 | 割合 | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 57 | -30%以下 | 39 | 68.4% | 54.8% - 80.1% |
| | -50%以下 | 27 | 47.4% | 34.0% - 61.0% |

*：（18 週時測定値-0 週時測定値）/0 週時測定値*100

資料 5.3.5.2-1 表 14.2.2-1 より引用，改変

**2）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**

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 濃度の目標達成率を表 2.7.6.4－5 に示した。

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 濃度の目標達成率は，それぞれ 39.7%［95%信頼区間：27.0% － 53.4%］，57.9%［95%信頼区間：44.1% － 70.9%］，50.9%［95%信頼区間：37.3% － 64.4%］，50.9%［95%信頼区間：37.3% － 64.4%］及び 59.6%［95%信頼区間：45.8% － 72.4%］であった。

**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**

| | | 血清 iPTH 濃度目標 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 時点 | 対象被験者数 | 達成 | 未達成 | 目標達成率 | 95%信頼区間 |
| 3 週 | 58 | 23 | 35 | 39.7% | 27.0% - 53.4% |
| 6 週 | 57 | 33 | 24 | 57.9% | 44.1% - 70.9% |
| 9 週 | 57 | 29 | 28 | 50.9% | 37.3% - 64.4% |
| 12 週 | 57 | 29 | 28 | 50.9% | 37.3% - 64.4% |
| 15 週 | 57 | 34 | 23 | 59.6% | 45.8% - 72.4% |

資料 5.3.5.2-1　表 14.2.3-1 より引用，改変

**3）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**

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を表 2.7.6.4－6 に示した。

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は, 57.9%［95%信頼区間：44.1% － 70.9%］であった。

**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**

| | 血清 iPTH 濃度目標 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 達成 | 未達成 | 目標達成率 | 95%信頼区間 |
| 57 | 33 | 24 | 57.9% | 44.1% - 70.9% |

資料 5.3.5.2-1　表 14.2.4-1 より引用，改変

**4）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**

各時点における血清 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を表 2.7.6.4－7 に，測定値の推移を図 2.7.6.4－2～図 2.7.6.4－5 に示した。

**a）血清 iPTH 濃度**

血清 iPTH 濃度は, SK-1403 投与後徐々に低下が認められ, ベースラインでは 407.3 ± 233.7 pg/mL（58 例），治療期 18 週では 231.3 ± 139.3 pg/mL（57 例）であり，ベースラインよりも低値を示した。また，治療期 18 週における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率は-37.7 ± 39.2%であった。

b）血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度は，SK-1403 投与 1 週後から低下が認められ，ベースラインの 9.56 ± 0.68 mg/dL（58 例）から治療期 1 週では 8.58 ± 0.77 mg/dL（58 例）に低下した。治療期 1 週以降，血清補正 Ca 濃度はさらに低下することなく維持され，治療期 18 週では 8.57 ± 0.56 mg/dL（56 例）であった。また，血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化率は，治療期 1 週で-10.3 ± 4.0%，治療期 18 週で-10.3 ± 7.3%であった。

c）血清 P 濃度

血清 P 濃度は，ベースラインで 5.33 ± 1.13 mg/dL（58 例）であったのに対し，治療期 18 週では 4.95 ± 1.64 mg/dL（57 例）でありベースラインとほとんど変化が認められなかった。また，治療期 18 週における血清 P 濃度のベースラインからの変化率は，-5.7 ± 30.5%であった。

d）血清補正 Ca×P 積

血清補正 Ca×P 積は，SK-1403 の投与 1 週後から低下が認められ，ベースラインの 51.095 ± 12.274（58 例）から治療期 1 週では 42.897 ±10.339（58 例）に低下し，治療期 18 週では 42.320 ± 14.659（56 例）であった。また，治療期 1 週及び 18 週におけるベースラインからの変化率は，-15.1 ± 13.6%及び-16.9 ± 26.6%であった。

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）

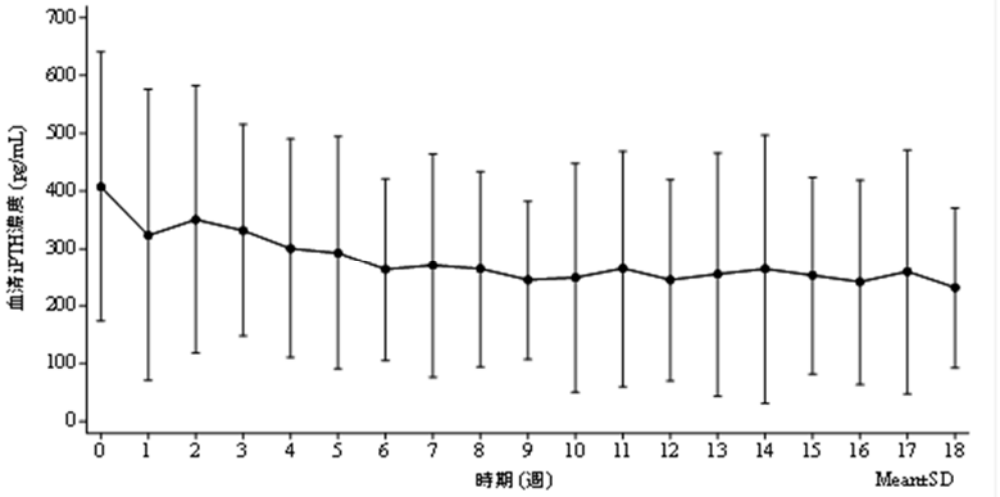
| | | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目/単位 | 時点 | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| 血清 iPTH 濃度 | 0 週 | 58 | 407.3 | 233.7 | 117 | 322.0 | 1370 | | | | | | |
| （pg/mL） | 1 週 | 58 | 323.3 | 252.8 | 56 | 259.0 | 1650 | 58 | -20.9 | 35.3 | -73.3 | -23.4 | 198.3 |
| | 2 週 | 58 | 350.4 | 232.6 | 86 | 294.5 | 1610 | 58 | -11.0 | 41.1 | -56.8 | -14.1 | 229.9 |
| | 3 週 | 58 | 331.6 | 184.0 | 82 | 272.5 | 955 | 58 | -14.8 | 33.6 | -74.1 | -17.2 | 86.3 |
| | 4 週 | 57 | 300.2 | 189.9 | 57 | 253.0 | 1330 | 57 | -23.4 | 28.5 | -72.9 | -25.7 | 94.9 |
| | 5 週 | 57 | 292.5 | 201.6 | 55 | 247.0 | 1210 | 57 | -26.4 | 35.2 | -77.1 | -32.8 | 123.9 |
| | 6 週 | 57 | 263.0 | 158.3 | 80 | 220.0 | 921 | 57 | -34.0 | 22.5 | -71.5 | -33.4 | 11.2 |
| | 7 週 | 57 | 269.8 | 194.0 | 82 | 228.0 | 1250 | 57 | -32.4 | 28.2 | -73.6 | -36.3 | 50.0 |
| | 8 週 | 57 | 263.7 | 169.8 | 74 | 223.0 | 1130 | 57 | -31.3 | 31.8 | -74.6 | -34.8 | 90.6 |
| | 9 週 | 57 | 244.5 | 137.5 | 42 | 232.0 | 753 | 57 | -35.5 | 33.2 | -86.4 | -41.7 | 117.9 |
| | 10 週 | 57 | 248.6 | 198.8 | 59 | 216.0 | 1420 | 57 | -36.5 | 36.3 | -80.9 | -47.4 | 135.0 |
| | 11 週 | 57 | 264.3 | 204.7 | 49 | 222.0 | 1410 | 57 | -32.7 | 37.4 | -84.5 | -38.9 | 165.0 |
| | 12 週 | 57 | 244.5 | 175.0 | 53 | 205.0 | 1160 | 57 | -36.0 | 36.1 | -83.2 | -44.8 | 94.0 |
| | 13 週 | 57 | 254.4 | 211.6 | 45 | 200.0 | 1540 | 57 | -34.6 | 34.3 | -85.4 | -40.5 | 90.3 |
| | 14 週 | 57 | 263.5 | 233.2 | 59 | 210.0 | 1650 | 57 | -32.4 | 39.3 | -81.7 | -44.3 | 150.4 |
| | 15 週 | 57 | 252.7 | 171.1 | 66 | 208.0 | 980 | 57 | -34.3 | 32.4 | -78.5 | -42.9 | 66.3 |
| | 16 週 | 56 | 240.9 | 177.8 | 46 | 186.0 | 1040 | 56 | -37.5 | 31.4 | -85.4 | -47.4 | 48.6 |
| | 17 週 | 57 | 259.1 | 211.9 | 47 | 205.0 | 1440 | 57 | -32.3 | 45.2 | -84.8 | -42.3 | 190.6 |
| | 18 週 | 57 | 231.3 | 139.3 | 58 | 190.0 | 697 | 57 | -37.7 | 39.2 | -78.8 | -48.7 | 171.4 |
| 血清補正 Ca 濃度 | 0 週 | 58 | 9.56 | 0.68 | 8.4 | 9.50 | 10.9 | | | | | | |
| （mg/dL） | 1 週 | 58 | 8.58 | 0.77 | 7.3 | 8.50 | 10.1 | 58 | -10.3 | 4.0 | -18.0 | -10.3 | 2.3 |
| | 2 週 | 57 | 8.72 | 0.66 | 7.2 | 8.70 | 10.1 | 57 | -8.8 | 4.0 | -17.9 | -8.7 | 3.6 |
| | 3 週 | 57 | 8.81 | 0.64 | 7.5 | 8.80 | 10.0 | 57 | -7.8 | 4.4 | -18.9 | -8.0 | 4.5 |
| | 4 週 | 57 | 8.62 | 0.51 | 7.6 | 8.60 | 9.9 | 57 | -9.9 | 3.7 | -17.8 | -10.0 | 0.0 |
| | 5 週 | 57 | 8.58 | 0.59 | 7.4 | 8.50 | 10.2 | 57 | -10.3 | 4.3 | -21.5 | -11.0 | 0.0 |
| | 6 週 | 57 | 8.68 | 0.53 | 7.5 | 8.70 | 9.7 | 57 | -9.3 | 4.2 | -20.2 | -8.8 | -1.2 |
| | 7 週 | 57 | 8.63 | 0.52 | 7.4 | 8.60 | 9.8 | 57 | -9.7 | 5.1 | -20.8 | -10.4 | 2.4 |
| | 8 週 | 57 | 8.67 | 0.55 | 7.6 | 8.70 | 9.9 | 57 | -9.3 | 4.7 | -19.4 | -10.3 | 1.0 |
| | 9 週 | 57 | 8.77 | 0.60 | 7.8 | 8.70 | 10.6 | 57 | -8.2 | 5.9 | -20.6 | -8.8 | 8.2 |
| | 10 週 | 56 | 8.71 | 0.59 | 7.6 | 8.60 | 10.0 | 56 | -9.0 | 6.1 | -20.4 | -8.9 | 6.5 |
| | 11 週 | 57 | 8.71 | 0.61 | 7.7 | 8.60 | 10.2 | 57 | -8.9 | 6.5 | -21.5 | -9.0 | 7.1 |
| | 12 週 | 57 | 8.69 | 0.62 | 7.7 | 8.60 | 10.3 | 57 | -9.0 | 6.4 | -22.2 | -9.3 | 5.3 |
| | 13 週 | 57 | 8.64 | 0.67 | 7.6 | 8.50 | 10.3 | 57 | -9.6 | 6.6 | -25.0 | -10.1 | 4.3 |

| | | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目/単位 | 時点 | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| | 14 週 | 57 | 8.64 | 0.66 | 7.6 | 8.50 | 10.6 | 57 | -9.6 | 6.3 | -24.1 | -9.5 | 5.4 |
| | 15 週 | 57 | 8.60 | 0.59 | 7.4 | 8.60 | 10.4 | 57 | -10.0 | 6.3 | -23.1 | -10.7 | 2.3 |
| | 16 週 | 56 | 8.64 | 0.65 | 7.6 | 8.50 | 11.1 | 56 | -9.4 | 7.4 | -23.4 | -9.4 | 8.0 |
| | 17 週 | 57 | 8.57 | 0.68 | 7.5 | 8.50 | 10.9 | 57 | -10.3 | 7.1 | -25.2 | -10.5 | 3.2 |
| | 18 週 | 56 | 8.57 | 0.56 | 7.6 | 8.50 | 10.3 | 56 | -10.3 | 7.3 | -26.2 | -11.1 | 11.8 |
| 血清 P 濃度 | 0 週 | 58 | 5.33 | 1.13 | 3.3 | 5.25 | 9.3 | | | | | | |
| （mg/dL） | 1 週 | 58 | 4.98 | 1.05 | 3.3 | 4.75 | 7.3 | 58 | -5.3 | 15.5 | -40.0 | -9.5 | 33.3 |
| | 2 週 | 58 | 5.24 | 1.41 | 3.1 | 5.20 | 11.0 | 58 | -0.6 | 22.4 | -46.6 | -3.5 | 106.1 |
| | 3 週 | 58 | 5.10 | 1.40 | 2.9 | 4.95 | 8.9 | 58 | -2.8 | 26.7 | -51.5 | -6.3 | 136.4 |
| | 4 週 | 57 | 4.87 | 1.22 | 2.5 | 4.70 | 8.4 | 57 | -7.6 | 19.6 | -41.9 | -9.3 | 57.5 |
| | 5 週 | 57 | 4.88 | 1.36 | 2.0 | 4.60 | 8.2 | 57 | -7.1 | 26.3 | -53.5 | -9.4 | 105.0 |
| | 6 週 | 57 | 4.87 | 1.39 | 2.2 | 4.80 | 10.7 | 57 | -7.5 | 23.6 | -48.8 | -11.1 | 94.9 |
| | 7 週 | 57 | 4.87 | 1.57 | 2.0 | 4.80 | 11.4 | 57 | -8.3 | 23.5 | -53.5 | -11.3 | 66.7 |
| | 8 週 | 57 | 4.87 | 1.47 | 2.6 | 4.90 | 10.9 | 57 | -8.4 | 20.3 | -43.1 | -10.7 | 50.0 |
| | 9 週 | 57 | 4.60 | 1.25 | 2.1 | 4.40 | 8.2 | 57 | -12.8 | 20.9 | -51.2 | -15.0 | 51.9 |
| | 10 週 | 57 | 4.68 | 1.28 | 2.1 | 4.60 | 7.7 | 57 | -10.5 | 25.0 | -51.2 | -12.5 | 66.7 |
| | 11 週 | 57 | 4.89 | 1.43 | 2.4 | 4.70 | 8.9 | 57 | -5.4 | 33.1 | -63.6 | -6.7 | 154.5 |
| | 12 週 | 57 | 4.87 | 1.26 | 2.6 | 4.90 | 8.4 | 57 | -6.3 | 26.3 | -50.7 | -9.8 | 93.9 |
| | 13 週 | 57 | 4.77 | 1.36 | 2.1 | 4.60 | 8.3 | 57 | -9.1 | 23.5 | -53.4 | -10.5 | 55.8 |
| | 14 週 | 57 | 4.78 | 1.20 | 2.6 | 4.60 | 7.5 | 57 | -8.8 | 21.9 | -45.1 | -14.3 | 43.6 |
| | 15 週 | 57 | 4.90 | 1.15 | 2.6 | 5.00 | 8.4 | 57 | -6.5 | 21.3 | -45.5 | -10.5 | 38.5 |
| | 16 週 | 56 | 5.08 | 1.62 | 2.3 | 4.80 | 11.9 | 56 | -3.3 | 27.0 | -54.9 | -6.6 | 87.9 |
| | 17 週 | 57 | 4.89 | 1.47 | 2.2 | 4.70 | 11.0 | 57 | -7.0 | 24.8 | -56.9 | -7.3 | 57.7 |
| | 18 週 | 57 | 4.95 | 1.64 | 2.0 | 4.80 | 10.2 | 57 | -5.7 | 30.5 | -53.7 | -7.3 | 93.9 |
| 血清補正 Ca×P 積 | 0 週 | 58 | 51.095 | 12.274 | 30.03 | 48.435 | 90.21 | | | | | | |
| （-） | 1 週 | 58 | 42.897 | 10.339 | 24.09 | 40.575 | 65.00 | 58 | -15.1 | 13.6 | -47.4 | -17.0 | 18.1 |
| | 2 週 | 57 | 45.496 | 12.931 | 24.18 | 43.120 | 92.40 | 57 | -11.3 | 15.0 | -50.4 | -12.1 | 33.1 |
| | 3 週 | 57 | 44.609 | 12.843 | 24.65 | 43.240 | 82.77 | 57 | -12.9 | 16.6 | -53.7 | -13.5 | 34.7 |
| | 4 週 | 57 | 42.061 | 10.977 | 21.75 | 39.600 | 69.72 | 57 | -17.0 | 16.7 | -45.0 | -19.1 | 38.7 |
| | 5 週 | 57 | 41.906 | 12.271 | 17.20 | 41.820 | 68.88 | 57 | -17.1 | 21.5 | -56.5 | -20.0 | 63.5 |
| | 6 週 | 57 | 42.388 | 12.838 | 19.58 | 40.800 | 96.30 | 57 | -16.4 | 20.9 | -50.5 | -19.9 | 78.6 |
| | 7 週 | 57 | 42.266 | 14.807 | 17.00 | 41.280 | 109.44 | 57 | -17.4 | 20.7 | -57.0 | -19.2 | 49.3 |
| | 8 週 | 57 | 42.337 | 13.285 | 22.62 | 40.800 | 94.83 | 57 | -16.9 | 18.4 | -50.2 | -21.2 | 26.9 |
| | 9 週 | 57 | 40.422 | 11.570 | 17.85 | 39.480 | 74.62 | 57 | -20.3 | 18.1 | -54.9 | -20.9 | 28.8 |
| | 10 週 | 56 | 40.848 | 11.837 | 17.64 | 39.480 | 68.82 | 56 | -19.7 | 20.9 | -57.5 | -22.3 | 49.3 |
| | 11 週 | 57 | 42.726 | 13.331 | 20.88 | 43.350 | 79.21 | 57 | -14.2 | 29.8 | -64.0 | -14.2 | 135.0 |

| 項目/単位 | 時点 | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| | 12 週 | 57 | 42.481 | 11.925 | 21.32 | 41.600 | 73.92 | 57 | -14.9 | 24.8 | -55.4 | -19.4 | 89.7 |
| | 13 週 | 57 | 41.214 | 12.120 | 16.80 | 38.270 | 71.10 | 57 | -18.0 | 21.5 | -58.6 | -18.5 | 31.9 |
| | 14 週 | 57 | 41.403 | 11.551 | 21.58 | 40.810 | 72.00 | 57 | -17.7 | 20.5 | -51.8 | -19.8 | 40.9 |
| | 15 週 | 57 | 42.340 | 11.191 | 20.80 | 42.330 | 76.44 | 57 | -15.8 | 20.0 | -53.9 | -17.5 | 30.4 |
| | 16 週 | 56 | 44.185 | 16.098 | 19.09 | 41.550 | 115.43 | 56 | -12.4 | 26.1 | -56.4 | -15.6 | 83.7 |
| | 17 週 | 57 | 41.981 | 13.542 | 18.26 | 39.520 | 101.20 | 57 | -16.6 | 23.1 | -59.8 | -19.3 | 53.5 |
| | 18 週 | 56 | 42.320 | 14.659 | 15.40 | 39.950 | 82.62 | 56 | -16.9 | 26.6 | -65.9 | -18.6 | 78.5 |

変化率（%）：（n 週時値-0 週時値）/0 週時値*100

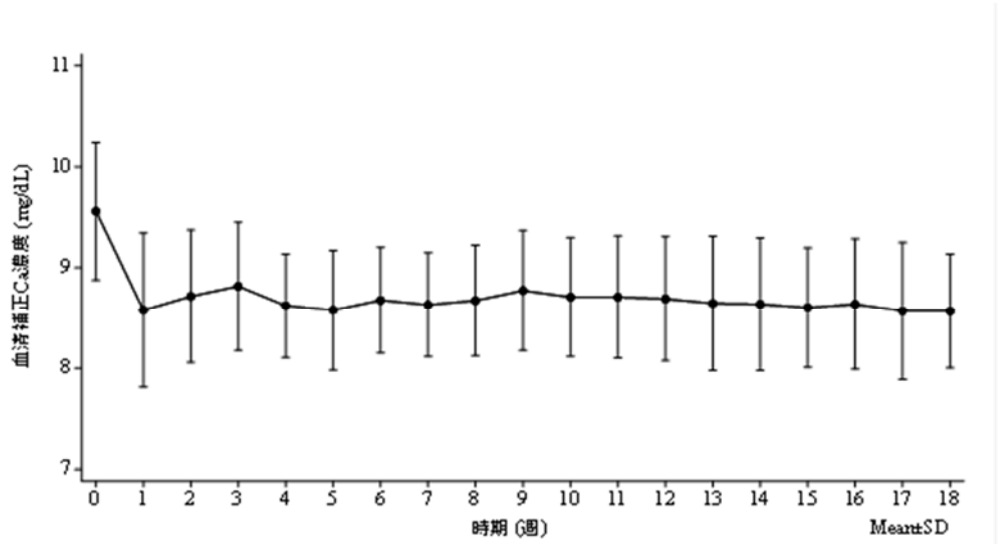
資料 5.3.5.2-1　表 14.2.5-1 より引用，改変




| 時期 （週） | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 58 | 58 | 58 | 58 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 56 | 57 | 57 |

**図 2.7.6.4－2　血清 iPTH 濃度推移**

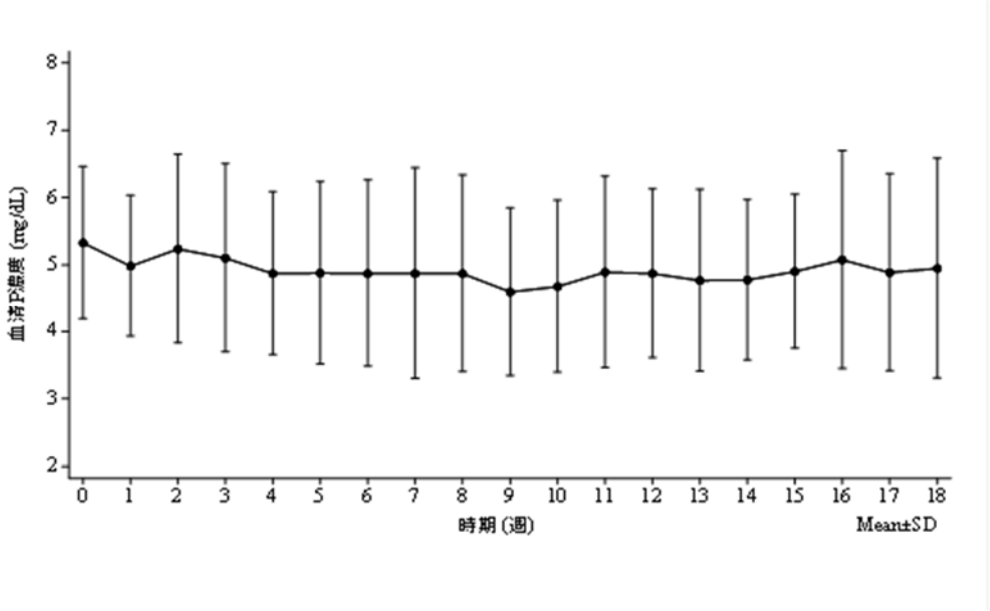
資料 5.3.5 2-1　図 14 2.2-1 より引用




| 時期 （週） | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 58 | 58 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 56 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 56 | 57 | 56 |

**図 2.7.6.4－3　血清補正 Ca 濃度推移**

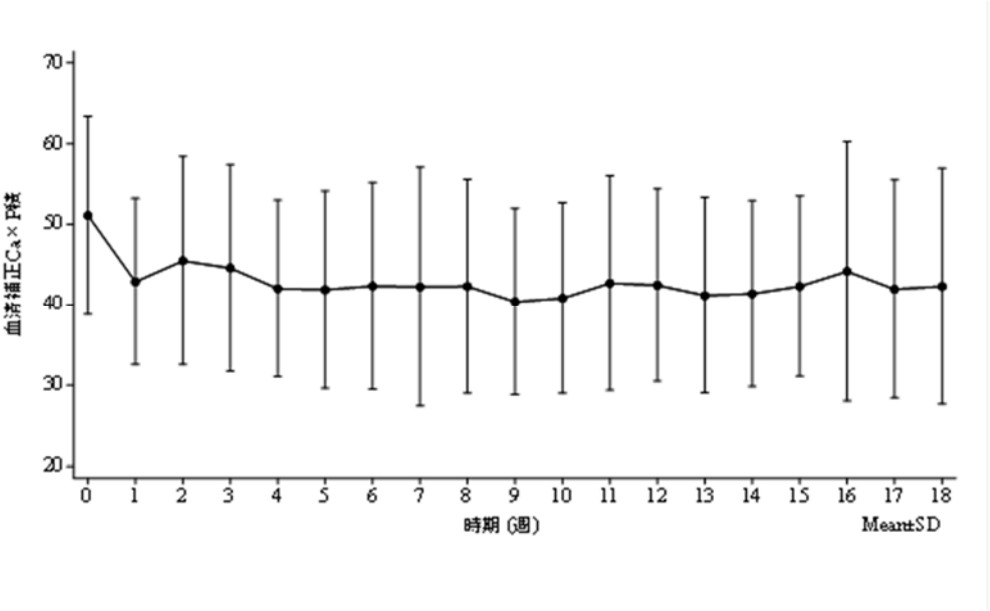
資料 5.3.5 2-1　図 14 2.2-1 より引用




| 時期（週） | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 58 | 58 | 58 | 58 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 56 | 57 | 57 |

**図 2.7.6.4－4　血清 P 濃度推移**

資料 5.3.5 2-1　図 14 2.2-1 より引用




| 時期（週） | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 58 | 58 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 56 | 57 | 57 | 57 | 57 | 57 | 56 | 57 | 56 |

**図 2.7.6.4－5　血清補正 Ca×P 積推移**

資料 5.3.5 2-1　図 14 2.2-1 より引用

5）血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP 及び TRACP-5b

各時点における血清 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を表 2.7.6.4－8 に示した。

血清 whole-PTH 濃度は SK-1403 投与 3 週後より低下し，ベースラインでは 222.99 ± 110.58 pg/mL（58 例），治療期 18 週では 144.18 ± 96.59 pg/mL（57 例）であった。また，治療期 18 週におけるベースラインからの血清 whole-PTH 濃度変化率は，-31.7 ± 41.3%であった。

iFGF23 は SK-1403 投与 3 週後により低下が認められ，治療期 18 週におけるベースラインからの iFGF23 濃度変化率は-30.2 ± 96.0%（57 例）であった。

骨形成マーカーである BAP について，ベースラインからの BAP 濃度変化率は，SK-1403 投与初期は上昇がみられ，治療期 6 週で最大の 16.2 ± 21.0%（57 例）を示したのち低下に転じ，治療期 18 週では-6.6 ± 27.8%（57 例）であった。また，骨形成マーカーである total P1NP は SK-1403 投与 3 週後により低下し，治療期 18 週におけるベースラインからの total P1NP 濃度変化率は-26.4 ± 35.1%（57 例）であった。TRACP-5b は SK-1403 投与 3 週後より低下し，治療期 18 週におけるベースラインからの TRACP-5b 濃度変化率は-31.3 ± 32.9%（57 例）であった。

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）

| | | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目/単位 | 時点 | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| 血清 whole-PTH 濃度 | 0 週 | 58 | 222.99 | 110.58 | 70.5 | 197.00 | 729.0 | | | | | | |
| （pg/mL） | 3 週 | 58 | 175.09 | 99.12 | 45.6 | 156.50 | 552.0 | 58 | -19.5 | 31.6 | -75.6 | -22.9 | 80.1 |
| | 6 週 | 57 | 142.35 | 86.94 | 35.9 | 122.00 | 533.0 | 57 | -35.2 | 23.5 | -73.8 | -34.8 | 20.7 |
| | 9 週 | 57 | 140.52 | 82.15 | 20.0 | 132.00 | 462.0 | 57 | -33.6 | 35.8 | -86.2 | -41.1 | 139.7 |
| | 12 週 | 57 | 145.59 | 109.19 | 32.2 | 122.00 | 722.0 | 57 | -32.1 | 38.2 | -82.0 | -39.8 | 111.3 |
| | 15 週 | 57 | 152.76 | 103.79 | 33.4 | 132.00 | 641.0 | 57 | -28.3 | 37.0 | -78.5 | -36.5 | 87.6 |
| | 18 週 | 57 | 144.18 | 96.59 | 31.3 | 119.00 | 464.0 | 57 | -31.7 | 41.3 | -78.4 | -44.5 | 171.3 |
| iFGF23 | 0 週 | 58 | 13509.7 | 18201.7 | 125 | 6300.0 | 97500 | | | | | | |
| （pg/mL） | 3 週 | 58 | 9746.7 | 15493.1 | 118 | 4000.0 | 75100 | 58 | -33.1 | 31.6 | -77.6 | -38.7 | 58.2 |
| | 6 週 | 57 | 8168.6 | 11816.9 | 88 | 3200.0 | 46800 | 57 | -44.0 | 31.9 | -87.6 | -49.4 | 106.3 |
| | 9 週 | 57 | 8092.2 | 13079.0 | 65 | 3400.0 | 70000 | 57 | -47.4 | 30.8 | -88.1 | -54.8 | 60.0 |
| | 12 週 | 57 | 8264.5 | 13349.6 | 69 | 3590.0 | 62500 | 57 | -40.8 | 44.4 | -89.3 | -50.0 | 121.6 |
| | 15 週 | 57 | 8182.8 | 13454.5 | 50 | 3600.0 | 72800 | 57 | -40.6 | 57.0 | -90.2 | -45.1 | 318.9 |
| | 18 週 | 57 | 8637.1 | 13253.2 | 46 | 4300.0 | 61300 | 57 | -30.2 | 96.0 | -91.8 | -42.5 | 616.2 |
| BAP | 0 週 | 58 | 18.23 | 13.22 | 6.2 | 14.10 | 82.5 | | | | | | |
| （μg/L） | 3 週 | 58 | 20.83 | 14.23 | 8.1 | 16.70 | 78.5 | 58 | 14.9 | 13.5 | -16.2 | 16.1 | 49.5 |
| | 6 週 | 57 | 20.99 | 14.14 | 8.1 | 17.20 | 73.3 | 57 | 16.2 | 21.0 | -19.0 | 15.5 | 110.7 |
| | 9 週 | 57 | 19.14 | 12.06 | 7.4 | 15.60 | 70.1 | 57 | 7.9 | 21.1 | -21.0 | 5.3 | 88.7 |
| | 12 週 | 57 | 17.99 | 10.48 | 7.9 | 14.90 | 57.7 | 57 | 4.0 | 24.8 | -51.0 | 3.4 | 83.5 |
| | 15 週 | 57 | 16.94 | 11.90 | 6.8 | 13.30 | 75.6 | 57 | -3.1 | 28.0 | -56.9 | -7.9 | 101.6 |
| | 18 週 | 57 | 16.30 | 11.09 | 6.6 | 12.20 | 69.6 | 57 | -6.6 | 27.8 | -51.0 | -11.7 | 95.2 |
| total P1NP | 0 週 | 58 | 402.32 | 288.35 | 53.4 | 322.00 | 1200.0 | | | | | | |
| （ng/mL） | 3 週 | 57 | 380.54 | 280.18 | 47.7 | 297.00 | 1200.0 | 57 | -3.5 | 15.0 | -33.7 | -2.4 | 34.5 |
| | 6 週 | 55 | 329.31 | 259.08 | 79.0 | 271.00 | 1200.0 | 55 | -16.1 | 20.8 | -56.4 | -20.9 | 47.9 |
| | 9 週 | 56 | 294.25 | 238.06 | 43.6 | 234.00 | 1200.0 | 56 | -22.4 | 29.1 | -72.8 | -26.4 | 70.6 |
| | 12 週 | 57 | 271.36 | 205.89 | 73.8 | 222.00 | 1200.0 | 57 | -25.0 | 29.5 | -81.0 | -30.2 | 87.3 |
| | 15 週 | 57 | 277.84 | 232.79 | 65.1 | 222.00 | 1200.0 | 57 | -24.0 | 36.0 | -81.6 | -34.3 | 106.0 |
| | 18 週 | 57 | 271.72 | 222.22 | 66.6 | 207.00 | 1200.0 | 57 | -26.4 | 35.1 | -80.8 | -34.6 | 132.2 |
| TRACP-5b | 0 週 | 58 | 755.9 | 413.3 | 236 | 682.0 | 2260 | | | | | | |
| （mU/dL） | 3 週 | 58 | 600.5 | 348.1 | 159 | 515.0 | 1850 | 58 | -19.7 | 17.9 | -53.0 | -18.4 | 43.3 |
| | 6 週 | 57 | 539.0 | 303.4 | 157 | 473.0 | 1640 | 57 | -26.1 | 22.5 | -74.1 | -28.0 | 70.8 |
| | 9 週 | 57 | 520.4 | 279.7 | 165 | 436.0 | 1560 | 57 | -27.5 | 23.4 | -69.0 | -31.8 | 67.9 |
| | 12 週 | 57 | 502.2 | 285.7 | 166 | 434.0 | 1620 | 57 | -29.6 | 25.6 | -64.5 | -35.0 | 72.2 |
| | 15 週 | 57 | 492.5 | 278.0 | 163 | 429.0 | 1450 | 57 | -31.0 | 28.0 | -70.4 | -36.6 | 114.8 |
| | 18 週 | 57 | 479.3 | 262.1 | 164 | 424.0 | 1550 | 57 | -31.3 | 32.9 | -72.2 | -40.8 | 135.7 |

変化率（%）：（n 週時測定値-0 週時測定値）/0 週時測定値*100

資料 5.3.5.2-1　表 14.2.6-1 より引用，改変

【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期)】

(1) 副次評価項目

1) 血清 iPTH 濃度の目標達成率

各時点における血清 iPTH 濃度の目標達成率の経時変化を表 2.7.6.4－9 に示した。各時点における血清 iPTH 濃度の目標達成率は治療期 6 週で 50%を超え，治療期 18 週で 58.9%［95%信頼区間：45.0% - 71.9%］, 34 週で 69.8%［95%信頼区間：55.7% - 81.7%］及び 52 週で 80.8%［95%信頼区間：67.5% - 90.4%］であった。

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)］

| 時点 | 対象被験者数 | 血清 iPTH 濃度目標 | | 目標達成率 | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 達成 | 未達成 | | |
| 0 週 | 58 | 11 | 47 | 19.0% | 9.9% - 31.4% |
| 1 週 | 58 | 24 | 34 | 41.4% | 28.6% - 55.1% |
| 2 週 | 58 | 20 | 38 | 34.5% | 22.5% - 48.1% |
| 3 週 | 58 | 23 | 35 | 39.7% | 27.0% - 53.4% |
| 4 週 | 57 | 19 | 38 | 33.3% | 21.4% - 47.1% |
| 5 週 | 57 | 26 | 31 | 45.6% | 32.4% - 59.3% |
| 6 週 | 57 | 33 | 24 | 57.9% | 44.1% - 70.9% |
| 7 週 | 57 | 32 | 25 | 56.1% | 42.4% - 69.3% |
| 8 週 | 57 | 29 | 28 | 50.9% | 37.3% - 64.4% |
| 9 週 | 57 | 29 | 28 | 50.9% | 37.3% - 64.4% |
| 10 週 | 57 | 31 | 26 | 54.4% | 40.7% - 67.6% |
| 11 週 | 57 | 30 | 27 | 52.6% | 39.0% - 66.0% |
| 12 週 | 57 | 29 | 28 | 50.9% | 37.3% - 64.4% |
| 13 週 | 57 | 32 | 25 | 56.1% | 42.4% - 69.3% |
| 14 週 | 57 | 31 | 26 | 54.4% | 40.7% - 67.6% |
| 15 週 | 57 | 34 | 23 | 59.6% | 45.8% - 72.4% |
| 16 週 | 55 | 32 | 23 | 58.2% | 44.1% - 71.3% |
| 17 週 | 56 | 30 | 26 | 53.6% | 39.7% - 67.0% |
| 18 週 | 56 | 33 | 23 | 58.9% | 45.0% - 71.9% |
| 20 週 | 54 | 32 | 22 | 59.3% | 45.0% - 72.4% |
| 22 週 | 53 | 37 | 16 | 69.8% | 55.7% - 81.7% |
| 24 週 | 54 | 38 | 16 | 70.4% | 56.4% - 82.0% |
| 26 週 | 51 | 35 | 16 | 68.6% | 54.1% - 80.9% |
| 28 週 | 53 | 39 | 14 | 73.6% | 59.7% - 84.7% |
| 30 週 | 53 | 36 | 17 | 67.9% | 53.7% - 80.1% |
| 32 週 | 53 | 38 | 15 | 71.7% | 57.7% - 83.2% |
| 34 週 | 53 | 37 | 16 | 69.8% | 55.7% - 81.7% |
| 36 週 | 53 | 39 | 14 | 73.6% | 59.7% - 84.7% |
| 38 週 | 53 | 36 | 17 | 67.9% | 53.7% - 80.1% |
| 40 週 | 53 | 37 | 16 | 69.8% | 55.7% - 81.7% |
| 42 週 | 53 | 32 | 21 | 60.4% | 46.0% - 73.5% |
| 44 週 | 53 | 42 | 11 | 79.2% | 65.9% - 89.2% |
| 46 週 | 53 | 39 | 14 | 73.6% | 59.7% - 84.7% |
| 48 週 | 52 | 41 | 11 | 78.8% | 65.3% - 88.9% |
| 50 週 | 50 | 40 | 10 | 80.0% | 66.3% - 90.0% |
| 52 週 | 52 | 42 | 10 | 80.8% | 67.5% - 90.4% |

資料 5.3.5.2-1　表 14.2.11-1 より引用，改変

2）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

各時点における血清 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を表 2.7.6.4－10 に示した。

a）血清 iPTH 濃度

血清 iPTH 濃度は SK-1403 投与後徐々に低下し，ベースラインでは 407.3 ± 233.7 pg/mL（58 例）であったのに対し，治療期 18 週，34 週及び 52 週ではそれぞれ 234.4 ± 138.6 pg/mL（56 例），177.5 ± 92.1 pg/mL（53 例）及び 144.6 ± 68.3 pg/mL（52 例）であった。また，血清 iPTH 濃度の変化率は徐々に大きくなり，治療期 18 週，34 週及び 52 週における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率はそれぞれ-37.0 ± 39.2%，-49.0 ± 32.4%及び-56.9 ± 33.6%であった。

b）血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度について，SK-1403 投与 1 週後より低下が認められ，ベースラインの 9.56 ± 0.68 mg/dL（58 例）から治療期 1 週で 8.58 ± 0.77 mg/dL（58 例）に低下した。治療期 1 週以降，血清補正 Ca 濃度はさらに低下することなく維持され，治療期 18 週では 8.55 ± 0.56 mg/dL（55 例）であった。治療期 18 週以降，血清補正 Ca 濃度は緩やかに上昇し，治療期 34 週及び 52 週では 8.86 ± 0.58 mg/dL（53 例）及び 9.13 ± 0.81 mg/dL（52 例）であった。また，血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化率は，治療期 1 週で-10.3 ± 4.0%であり，治療期 18 週，34 週及び 52 週でそれぞれ-10.7 ± 6.7%，-7.2 ± 6.1%及び-4.6 ± 7.5%であった。

c）血清 P 濃度

血清 P 濃度は，ベースラインで 5.33 ± 1.13 mg/dL（58 例）であったのに対し，治療期 18 週，34 週及び 52 週でそれぞれ 4.98 ± 1.63 mg/dL（56 例），5.31 ± 1.30 mg/dL（53 例）及び 4.93 ± 1.35 mg/dL（52 例）でありベースラインに対し大きな変化はなかった。また，血清 P 濃度のベースラインからの変化率は，治療期 18 週，34 週及び 52 週でそれぞれ-5.1 ± 30.4%，2.4 ± 19.2%及び-3.5 ± 25.8%であった。

d）血清補正 Ca×P 積

血清補正 Ca×P 積は，SK-1403 投与 1 週後より低下傾向が認められ，その低下傾向はその後も維持した。治療期 18 週以降は上昇傾向に転じたが，治療期 52 週ではベースラインより低値であった。ベースライン，治療期 1 週，18 週，34 週及び 52 週の血清補正 Ca×P 積は，それぞれ 51.095 ± 12.274（58 例），42.897 ±10.339（58 例），42.537 ± 14.703（55 例），47.136 ± 12.221（53 例）及び 44.968 ± 12.576（52 例）であった。また，治療期 1 週，18 週，34 週及び 52 週におけるベースラインからの変化率は，それぞれ-15.1 ± 13.6%，-16.5 ± 26.7%，-4.9 ± 19.6%及び-7.7 ± 26.8%であった。

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)］

| | | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目/単位 | 時点 | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| 血清 iPTH 濃度 | 0 週 | 58 | 407.3 | 233.7 | 117 | 322.0 | 1370 | | | | | | |
| （pg/mL） | 1 週 | 58 | 323.3 | 252.8 | 56 | 259.0 | 1650 | 58 | -20.9 | 35.3 | -73.3 | -23.4 | 198.3 |
| | 2 週 | 58 | 350.4 | 232.6 | 86 | 294.5 | 1610 | 58 | -11.0 | 41.1 | -56.8 | -14.1 | 229.9 |
| | 3 週 | 58 | 331.6 | 184.0 | 82 | 272.5 | 955 | 58 | -14.8 | 33.6 | -74.1 | -17.2 | 86.3 |
| | 4 週 | 57 | 300.2 | 189.9 | 57 | 253.0 | 1330 | 57 | -23.4 | 28.5 | -72.9 | -25.7 | 94.9 |
| | 5 週 | 57 | 292.5 | 201.6 | 55 | 247.0 | 1210 | 57 | -26.4 | 35.2 | -77.1 | -32.8 | 123.9 |
| | 6 週 | 57 | 263.0 | 158.3 | 80 | 220.0 | 921 | 57 | -34.0 | 22.5 | -71.5 | -33.4 | 11.2 |
| | 7 週 | 57 | 269.8 | 194.0 | 82 | 228.0 | 1250 | 57 | -32.4 | 28.2 | -73.6 | -36.3 | 50.0 |
| | 8 週 | 57 | 263.7 | 169.8 | 74 | 223.0 | 1130 | 57 | -31.3 | 31.8 | -74.6 | -34.8 | 90.6 |
| | 9 週 | 57 | 244.5 | 137.5 | 42 | 232.0 | 753 | 57 | -35.5 | 33.2 | -86.4 | -41.7 | 117.9 |
| | 10 週 | 57 | 248.6 | 198.8 | 59 | 216.0 | 1420 | 57 | -36.5 | 36.3 | -80.9 | -47.4 | 135.0 |
| | 11 週 | 57 | 264.3 | 204.7 | 49 | 222.0 | 1410 | 57 | -32.7 | 37.4 | -84.5 | -38.9 | 165.0 |
| | 12 週 | 57 | 244.5 | 175.0 | 53 | 205.0 | 1160 | 57 | -36.0 | 36.1 | -83.2 | -44.8 | 94.0 |
| | 13 週 | 57 | 254.4 | 211.6 | 45 | 200.0 | 1540 | 57 | -34.6 | 34.3 | -85.4 | -40.5 | 90.3 |
| | 14 週 | 57 | 263.5 | 233.2 | 59 | 210.0 | 1650 | 57 | -32.4 | 39.3 | -81.7 | -44.3 | 150.4 |
| | 15 週 | 57 | 252.7 | 171.1 | 66 | 208.0 | 980 | 57 | -34.3 | 32.4 | -78.5 | -42.9 | 66.3 |
| | 16 週 | 55 | 242.5 | 179.1 | 46 | 191.0 | 1040 | 55 | -37.4 | 31.7 | -85.4 | -47.7 | 48.6 |
| | 17 週 | 56 | 260.5 | 213.5 | 47 | 209.5 | 1440 | 56 | -32.2 | 45.6 | -84.8 | -42.8 | 190.6 |
| | 18 週 | 56 | 234.4 | 138.6 | 58 | 194.0 | 697 | 56 | -37.0 | 39.2 | -78.3 | -48.4 | 171.4 |
| | 20 週 | 54 | 229.1 | 120.7 | 64 | 186.5 | 594 | 54 | -38.4 | 29.8 | -82.7 | -46.3 | 50.4 |
| | 22 週 | 53 | 202.3 | 97.6 | 39 | 183.0 | 518 | 53 | -42.1 | 32.2 | -87.5 | -49.6 | 70.9 |
| | 24 週 | 54 | 193.5 | 100.4 | 41 | 166.0 | 542 | 54 | -46.2 | 29.7 | -88.6 | -52.0 | 30.9 |
| | 26 週 | 51 | 191.3 | 107.0 | 20 | 163.0 | 547 | 51 | -42.0 | 62.5 | -93.6 | -56.1 | 344.4 |
| | 28 週 | 53 | 197.8 | 124.5 | 57 | 175.0 | 782 | 53 | -45.3 | 33.3 | -86.2 | -54.8 | 76.7 |
| | 30 週 | 53 | 184.2 | 98.3 | 34 | 163.0 | 485 | 53 | -46.9 | 38.7 | -88.5 | -57.1 | 133.3 |
| | 32 週 | 53 | 183.7 | 99.3 | 20 | 181.0 | 476 | 53 | -47.4 | 36.5 | -88.6 | -54.2 | 103.1 |
| | 34 週 | 53 | 177.5 | 92.1 | 50 | 155.0 | 420 | 53 | -49.0 | 32.4 | -86.6 | -61.2 | 89.0 |
| | 36 週 | 53 | 191.9 | 109.7 | 42 | 169.0 | 568 | 53 | -45.5 | 37.3 | -85.3 | -58.9 | 125.8 |
| | 38 週 | 53 | 198.0 | 107.9 | 59 | 181.0 | 499 | 53 | -41.3 | 45.4 | -85.0 | -58.1 | 184.7 |
| | 40 週 | 53 | 186.4 | 103.9 | 39 | 167.0 | 516 | 53 | -44.7 | 41.4 | -87.2 | -58.1 | 124.5 |
| | 42 週 | 53 | 187.6 | 107.0 | 42 | 177.0 | 517 | 53 | -43.6 | 49.3 | -89.5 | -59.0 | 195.4 |
| | 44 週 | 53 | 169.9 | 95.7 | 21 | 144.0 | 467 | 53 | -49.3 | 43.3 | -91.7 | -62.2 | 166.9 |
| | 46 週 | 53 | 167.7 | 81.6 | 24 | 148.0 | 404 | 53 | -49.2 | 36.5 | -91.5 | -59.2 | 96.9 |
| | 48 週 | 52 | 160.0 | 79.3 | 24 | 144.5 | 393 | 52 | -51.9 | 38.5 | -92.2 | -62.2 | 97.5 |
| | 50 週 | 50 | 161.7 | 73.4 | 17 | 150.0 | 407 | 50 | -50.8 | 41.6 | -93.3 | -60.6 | 132.6 |
| | 52 週 | 52 | 144.6 | 68.3 | 33 | 140.5 | 311 | 52 | -56.9 | 33.6 | -92.0 | -65.8 | 77.7 |

| | | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目/単位 | 時点 | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| 血清補正 Ca 濃度 | 0 週 | 58 | 9.56 | 0.68 | 8.4 | 9.50 | 10.9 | | | | | | |
| （mg/dL） | 1 週 | 58 | 8.58 | 0.77 | 7.3 | 8.50 | 10.1 | 58 | -10.3 | 4.0 | -18.0 | -10.3 | 2.3 |
| | 2 週 | 57 | 8.72 | 0.66 | 7.2 | 8.70 | 10.1 | 57 | -8.8 | 4.0 | -17.9 | -8.7 | 3.6 |
| | 3 週 | 57 | 8.81 | 0.64 | 7.5 | 8.80 | 10.0 | 57 | -7.8 | 4.4 | -18.9 | -8.0 | 4.5 |
| | 4 週 | 57 | 8.62 | 0.51 | 7.6 | 8.60 | 9.9 | 57 | -9.9 | 3.7 | -17.8 | -10.0 | 0.0 |
| | 5 週 | 57 | 8.58 | 0.59 | 7.4 | 8.50 | 10.2 | 57 | -10.3 | 4.3 | -21.5 | -11.0 | 0.0 |
| | 6 週 | 57 | 8.68 | 0.53 | 7.5 | 8.70 | 9.7 | 57 | -9.3 | 4.2 | -20.2 | -8.8 | -1.2 |
| | 7 週 | 57 | 8.63 | 0.52 | 7.4 | 8.60 | 9.8 | 57 | -9.7 | 5.1 | -20.8 | -10.4 | 2.4 |
| | 8 週 | 57 | 8.67 | 0.55 | 7.6 | 8.70 | 9.9 | 57 | -9.3 | 4.7 | -19.4 | -10.3 | 1.0 |
| | 9 週 | 57 | 8.77 | 0.60 | 7.8 | 8.70 | 10.6 | 57 | -8.2 | 5.9 | -20.6 | -8.8 | 8.2 |
| | 10 週 | 56 | 8.71 | 0.59 | 7.6 | 8.60 | 10.0 | 56 | -9.0 | 6.1 | -20.4 | -8.9 | 6.5 |
| | 11 週 | 57 | 8.71 | 0.61 | 7.7 | 8.60 | 10.2 | 57 | -8.9 | 6.5 | -21.5 | -9.0 | 7.1 |
| | 12 週 | 57 | 8.69 | 0.62 | 7.7 | 8.60 | 10.3 | 57 | -9.0 | 6.4 | -22.2 | -9.3 | 5.3 |
| | 13 週 | 57 | 8.64 | 0.67 | 7.6 | 8.50 | 10.3 | 57 | -9.6 | 6.6 | -25.0 | -10.1 | 4.3 |
| | 14 週 | 57 | 8.64 | 0.66 | 7.6 | 8.50 | 10.6 | 57 | -9.6 | 6.3 | -24.1 | -9.5 | 5.4 |
| | 15 週 | 57 | 8.60 | 0.59 | 7.4 | 8.60 | 10.4 | 57 | -10.0 | 6.3 | -23.1 | -10.7 | 2.3 |
| | 16 週 | 55 | 8.63 | 0.65 | 7.6 | 8.50 | 11.1 | 55 | -9.7 | 7.1 | -23.4 | -9.4 | 8.0 |
| | 17 週 | 56 | 8.57 | 0.69 | 7.5 | 8.45 | 10.9 | 56 | -10.5 | 7.0 | -25.2 | -10.5 | 3.2 |
| | 18 週 | 55 | 8.55 | 0.56 | 7.6 | 8.50 | 10.3 | 55 | -10.7 | 6.7 | -26.2 | -11.1 | 9.6 |
| | 20 週 | 53 | 8.65 | 0.62 | 7.6 | 8.60 | 10.8 | 53 | -9.7 | 6.4 | -22.4 | -8.1 | 8.5 |
| | 22 週 | 52 | 8.64 | 0.56 | 7.5 | 8.60 | 10.0 | 52 | -9.6 | 5.9 | -19.6 | -9.8 | 4.5 |
| | 24 週 | 54 | 8.87 | 0.80 | 7.6 | 8.75 | 11.4 | 54 | -7.4 | 7.6 | -22.4 | -7.9 | 15.6 |
| | 26 週 | 53 | 8.92 | 0.77 | 7.9 | 8.70 | 11.4 | 53 | -6.6 | 9.1 | -23.4 | -7.4 | 35.7 |
| | 28 週 | 52 | 8.82 | 0.65 | 7.8 | 8.60 | 10.6 | 52 | -7.7 | 6.7 | -20.6 | -7.7 | 6.3 |
| | 30 週 | 53 | 8.85 | 0.62 | 7.9 | 8.70 | 10.5 | 53 | -7.3 | 6.9 | -24.3 | -6.8 | 16.7 |
| | 32 週 | 53 | 8.98 | 0.77 | 7.6 | 8.80 | 11.2 | 53 | -6.1 | 7.2 | -23.4 | -5.4 | 16.7 |
| | 34 週 | 53 | 8.86 | 0.58 | 8.0 | 8.80 | 10.2 | 53 | -7.2 | 6.1 | -24.3 | -7.1 | 9.5 |
| | 36 週 | 53 | 8.96 | 0.74 | 7.8 | 8.90 | 11.2 | 53 | -6.2 | 7.4 | -24.3 | -6.8 | 12.0 |
| | 38 週 | 53 | 8.92 | 0.69 | 7.8 | 8.80 | 11.2 | 53 | -6.7 | 6.7 | -22.4 | -7.1 | 10.9 |
| | 40 週 | 53 | 8.88 | 0.61 | 7.9 | 8.80 | 10.5 | 53 | -7.1 | 6.1 | -23.4 | -7.7 | 7.4 |
| | 42 週 | 53 | 9.03 | 0.70 | 7.9 | 8.90 | 10.6 | 53 | -5.5 | 7.5 | -20.6 | -6.5 | 11.6 |
| | 44 週 | 52 | 9.01 | 0.74 | 7.8 | 9.00 | 11.1 | 52 | -5.7 | 7.9 | -22.4 | -6.4 | 16.8 |
| | 46 週 | 52 | 8.90 | 0.69 | 7.8 | 8.85 | 10.6 | 52 | -6.9 | 7.5 | -23.4 | -8.0 | 9.5 |
| | 48 週 | 51 | 9.10 | 0.78 | 8.0 | 9.10 | 11.4 | 51 | -4.9 | 7.8 | -19.6 | -5.5 | 14.0 |
| | 50 週 | 50 | 9.12 | 0.81 | 7.8 | 9.05 | 11.5 | 50 | -4.6 | 8.0 | -17.8 | -5.3 | 13.7 |
| | 52 週 | 52 | 9.13 | 0.81 | 7.9 | 8.95 | 11.8 | 52 | -4.6 | 7.5 | -17.8 | -5.3 | 11.6 |
| 血清 P 濃度 | 0 週 | 58 | 5.33 | 1.13 | 3.3 | 5.25 | 9.3 | | | | | | |
| （mg/dL） | 1 週 | 58 | 4.98 | 1.05 | 3.3 | 4.75 | 7.3 | 58 | -5.3 | 15.5 | -40.0 | -9.5 | 33.3 |
| | 2 週 | 58 | 5.24 | 1.41 | 3.1 | 5.20 | 11.0 | 58 | -0.6 | 22.4 | -46.6 | -3.5 | 106.1 |
| | 3 週 | 58 | 5.10 | 1.40 | 2.9 | 4.95 | 8.9 | 58 | -2.8 | 26.7 | -51.5 | -6.3 | 136.4 |

| 項目/単位 | 時点 | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| | 4 週 | 57 | 4.87 | 1.22 | 2.5 | 4.70 | 8.4 | 57 | -7.6 | 19.6 | -41.9 | -9.3 | 57.5 |
| | 5 週 | 57 | 4.88 | 1.36 | 2.0 | 4.60 | 8.2 | 57 | -7.1 | 26.3 | -53.5 | -9.4 | 105.0 |
| | 6 週 | 57 | 4.87 | 1.39 | 2.2 | 4.80 | 10.7 | 57 | -7.5 | 23.6 | -48.8 | -11.1 | 94.9 |
| | 7 週 | 57 | 4.87 | 1.57 | 2.0 | 4.80 | 11.4 | 57 | -8.3 | 23.5 | -53.5 | -11.3 | 66.7 |
| | 8 週 | 57 | 4.87 | 1.47 | 2.6 | 4.90 | 10.9 | 57 | -8.4 | 20.3 | -43.1 | -10.7 | 50.0 |
| | 9 週 | 57 | 4.60 | 1.25 | 2.1 | 4.40 | 8.2 | 57 | -12.8 | 20.9 | -51.2 | -15.0 | 51.9 |
| | 10 週 | 57 | 4.68 | 1.28 | 2.1 | 4.60 | 7.7 | 57 | -10.5 | 25.0 | -51.2 | -12.5 | 66.7 |
| | 11 週 | 57 | 4.89 | 1.43 | 2.4 | 4.70 | 8.9 | 57 | -5.4 | 33.1 | -63.6 | -6.7 | 154.5 |
| | 12 週 | 57 | 4.87 | 1.26 | 2.6 | 4.90 | 8.4 | 57 | -6.3 | 26.3 | -50.7 | -9.8 | 93.9 |
| | 13 週 | 57 | 4.77 | 1.36 | 2.1 | 4.60 | 8.3 | 57 | -9.1 | 23.5 | -53.4 | -10.5 | 55.8 |
| | 14 週 | 57 | 4.78 | 1.20 | 2.6 | 4.60 | 7.5 | 57 | -8.8 | 21.9 | -45.1 | -14.3 | 43.6 |
| | 15 週 | 57 | 4.90 | 1.15 | 2.6 | 5.00 | 8.4 | 57 | -6.5 | 21.3 | -45.5 | -10.5 | 38.5 |
| | 16 週 | 55 | 5.09 | 1.64 | 2.3 | 4.80 | 11.9 | 55 | -3.0 | 27.1 | -54.9 | -5.6 | 87.9 |
| | 17 週 | 56 | 4.90 | 1.48 | 2.2 | 4.75 | 11.0 | 56 | -6.7 | 24.9 | -56.9 | -6.6 | 57.7 |
| | 18 週 | 56 | 4.98 | 1.63 | 2.0 | 4.80 | 10.2 | 56 | -5.1 | 30.4 | -53.7 | -6.6 | 93.9 |
| | 20 週 | 53 | 5.23 | 1.52 | 1.9 | 5.20 | 9.2 | 53 | -0.5 | 25.2 | -56.3 | 0.0 | 50.9 |
| | 22 週 | 53 | 5.22 | 1.47 | 1.4 | 5.20 | 9.4 | 53 | -0.4 | 25.3 | -67.4 | -2.2 | 93.9 |
| | 24 週 | 54 | 5.14 | 1.31 | 2.1 | 5.05 | 8.1 | 54 | -0.8 | 24.1 | -51.2 | -0.9 | 60.6 |
| | 26 週 | 53 | 5.15 | 1.63 | 2.5 | 5.00 | 11.9 | 53 | -0.2 | 27.8 | -43.3 | -1.8 | 68.9 |
| | 28 週 | 53 | 5.53 | 1.59 | 3.1 | 5.40 | 12.9 | 53 | 7.1 | 25.1 | -36.0 | 5.7 | 64.4 |
| | 30 週 | 53 | 5.33 | 1.48 | 2.7 | 5.10 | 12.0 | 53 | 3.1 | 23.1 | -47.1 | 3.3 | 46.7 |
| | 32 週 | 53 | 5.36 | 1.71 | 2.2 | 5.20 | 13.9 | 53 | 3.0 | 24.5 | -45.0 | 4.4 | 64.4 |
| | 34 週 | 53 | 5.31 | 1.30 | 3.0 | 5.10 | 8.1 | 53 | 2.4 | 19.2 | -43.6 | 6.6 | 40.0 |
| | 36 週 | 53 | 5.51 | 1.36 | 2.5 | 5.30 | 10.2 | 53 | 6.4 | 20.4 | -51.0 | 5.7 | 55.6 |
| | 38 週 | 53 | 5.54 | 1.47 | 2.7 | 5.40 | 12.2 | 53 | 7.6 | 25.3 | -47.1 | 4.9 | 78.8 |
| | 40 週 | 53 | 5.30 | 1.56 | 1.9 | 5.20 | 11.4 | 53 | 2.0 | 23.3 | -55.8 | 2.2 | 51.9 |
| | 42 週 | 53 | 5.27 | 1.54 | 1.8 | 5.30 | 10.2 | 53 | 2.0 | 27.7 | -45.5 | 0.0 | 80.0 |
| | 44 週 | 53 | 5.17 | 1.34 | 2.0 | 5.00 | 8.1 | 53 | 0.9 | 26.8 | -60.8 | -1.9 | 60.5 |
| | 46 週 | 53 | 5.17 | 1.49 | 2.2 | 5.20 | 10.5 | 53 | 0.9 | 30.7 | -54.9 | 1.9 | 136.4 |
| | 48 週 | 52 | 5.09 | 1.41 | 2.7 | 4.85 | 8.5 | 52 | 0.7 | 33.2 | -52.2 | -4.9 | 130.3 |
| | 50 週 | 50 | 5.12 | 1.26 | 2.4 | 4.90 | 7.7 | 50 | 1.0 | 27.2 | -58.2 | 0.0 | 66.7 |
| | 52 週 | 52 | 4.93 | 1.35 | 2.6 | 4.75 | 8.8 | 52 | -3.5 | 25.8 | -45.5 | -10.0 | 63.6 |
| 血清補正 Ca×P 積 | 0 週 | 58 | 51.095 | 12.274 | 30.03 | 48.435 | 90.21 | | | | | | |
| | 1 週 | 58 | 42.897 | 10.339 | 24.09 | 40.575 | 65.00 | 58 | -15.1 | 13.6 | -47.4 | -17.0 | 18.1 |
| | 2 週 | 57 | 45.496 | 12.931 | 24.18 | 43.120 | 92.40 | 57 | -11.3 | 15.0 | -50.4 | -12.1 | 33.1 |
| | 3 週 | 57 | 44.609 | 12.843 | 24.65 | 43.240 | 82.77 | 57 | -12.9 | 16.6 | -53.7 | -13.5 | 34.7 |
| | 4 週 | 57 | 42.061 | 10.977 | 21.75 | 39.600 | 69.72 | 57 | -17.0 | 16.7 | -45.0 | -19.1 | 38.7 |
| | 5 週 | 57 | 41.906 | 12.271 | 17.20 | 41.820 | 68.88 | 57 | -17.1 | 21.5 | -56.5 | -20.0 | 63.5 |
| | 6 週 | 57 | 42.388 | 12.838 | 19.58 | 40.800 | 96.30 | 57 | -16.4 | 20.9 | -50.5 | -19.9 | 78.6 |
| | 7 週 | 57 | 42.266 | 14.807 | 17.00 | 41.280 | 109.44 | 57 | -17.4 | 20.7 | -57.0 | -19.2 | 49.3 |

| 項目/単位 | 時点 | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| | 8 週 | 57 | 42.337 | 13.285 | 22.62 | 40.800 | 94.83 | 57 | -16.9 | 18.4 | -50.2 | -21.2 | 26.9 |
| | 9 週 | 57 | 40.422 | 11.570 | 17.85 | 39.480 | 74.62 | 57 | -20.3 | 18.1 | -54.9 | -20.9 | 28.8 |
| | 10 週 | 56 | 40.848 | 11.837 | 17.64 | 39.480 | 68.82 | 56 | -19.7 | 20.9 | -57.5 | -22.3 | 49.3 |
| | 11 週 | 57 | 42.726 | 13.331 | 20.88 | 43.350 | 79.21 | 57 | -14.2 | 29.8 | -64.0 | -14.2 | 135.0 |
| | 12 週 | 57 | 42.481 | 11.925 | 21.32 | 41.600 | 73.92 | 57 | -14.9 | 24.8 | -55.4 | -19.4 | 89.7 |
| | 13 週 | 57 | 41.214 | 12.120 | 16.80 | 38.270 | 71.10 | 57 | -18.0 | 21.5 | -58.6 | -18.5 | 31.9 |
| | 14 週 | 57 | 41.403 | 11.551 | 21.58 | 40.810 | 72.00 | 57 | -17.7 | 20.5 | -51.8 | -19.8 | 40.9 |
| | 15 週 | 57 | 42.340 | 11.191 | 20.80 | 42.330 | 76.44 | 57 | -15.8 | 20.0 | -53.9 | -17.5 | 30.4 |
| | 16 週 | 55 | 44.244 | 16.240 | 19.09 | 41.600 | 115.43 | 55 | -12.4 | 26.4 | -56.4 | -15.9 | 83.7 |
| | 17 週 | 56 | 42.063 | 13.651 | 18.26 | 40.585 | 101.20 | 56 | -16.5 | 23.3 | -59.8 | -19.2 | 53.5 |
| | 18 週 | 55 | 42.537 | 14.703 | 15.40 | 39.950 | 82.62 | 55 | -16.5 | 26.7 | -65.9 | -18.4 | 78.5 |
| | 20 週 | 53 | 45.430 | 14.078 | 15.39 | 44.370 | 81.88 | 53 | -10.1 | 24.0 | -61.1 | -10.3 | 54.3 |
| | 22 週 | 52 | 44.916 | 12.990 | 11.90 | 44.650 | 82.80 | 52 | -11.6 | 20.5 | -69.9 | -12.6 | 36.1 |
| | 24 週 | 54 | 45.673 | 12.390 | 17.85 | 45.450 | 70.40 | 54 | -8.2 | 23.6 | -54.9 | -9.5 | 53.0 |
| | 26 週 | 53 | 45.944 | 15.026 | 21.75 | 42.660 | 101.15 | 53 | -6.7 | 28.1 | -48.7 | -10.7 | 66.1 |
| | 28 週 | 52 | 48.952 | 14.171 | 25.73 | 49.080 | 107.07 | 52 | -1.9 | 23.6 | -40.2 | -2.3 | 59.1 |
| | 30 週 | 53 | 47.184 | 13.434 | 23.22 | 46.200 | 103.20 | 53 | -4.5 | 22.4 | -51.2 | -5.5 | 39.4 |
| | 32 週 | 53 | 48.126 | 15.472 | 18.70 | 46.870 | 116.76 | 53 | -3.4 | 23.3 | -48.1 | -3.4 | 55.7 |
| | 34 週 | 53 | 47.136 | 12.221 | 24.60 | 46.200 | 72.68 | 53 | -4.9 | 19.6 | -51.2 | -5.0 | 45.4 |
| | 36 週 | 53 | 49.498 | 13.057 | 20.50 | 46.640 | 83.64 | 53 | -0.3 | 19.7 | -54.8 | -1.8 | 36.9 |
| | 38 週 | 53 | 49.343 | 13.151 | 23.49 | 49.490 | 100.04 | 53 | 0.4 | 24.9 | -48.2 | -1.4 | 82.7 |
| | 40 週 | 53 | 46.971 | 13.681 | 16.53 | 47.790 | 100.32 | 53 | -5.5 | 21.4 | -58.2 | -4.4 | 38.7 |
| | 42 週 | 53 | 47.596 | 14.200 | 17.46 | 45.360 | 86.70 | 53 | -3.8 | 26.7 | -47.6 | -5.6 | 89.7 |
| | 44 週 | 52 | 47.113 | 13.355 | 16.60 | 45.060 | 74.52 | 52 | -4.9 | 26.6 | -63.4 | -6.6 | 60.5 |
| | 46 週 | 52 | 45.560 | 13.118 | 18.48 | 44.735 | 81.90 | 52 | -8.5 | 23.9 | -56.4 | -6.9 | 52.3 |
| | 48 週 | 51 | 45.899 | 13.082 | 21.60 | 44.160 | 75.84 | 51 | -6.5 | 28.2 | -54.8 | -9.5 | 75.6 |
| | 50 週 | 50 | 46.773 | 12.747 | 20.16 | 44.790 | 78.84 | 50 | -3.2 | 29.3 | -58.7 | -5.3 | 66.7 |
| | 52 週 | 52 | 44.968 | 12.576 | 21.58 | 44.300 | 73.92 | 52 | -7.7 | 26.8 | -45.4 | -11.9 | 74.4 |

変化率（%）：（n 週時値-0 週時値）/0 週時値*100

資料 5.3.5.2-1　表 14.2.12-1 より引用，改変

3）血清 whole-PTH 濃度，iFGF23，BAP，total P1NP 及び TRACP-5b

各時点における血清 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を表 2.7.6.4－11 に示した。

血清 whole-PTH 濃度は SK-1403 投与 3 週後より低下し，ベースライン，治療期 18 週，34 週及び 52 週の血清 whole-PTH 濃度は，それぞれ 222.99 ± 110.58 pg/mL（58 例），146.07 ± 96.40 pg/mL（56 例），111.95 ± 68.01 pg/mL（53 例）及び 80.04 ± 49.49 pg/mL（52 例）であった。また，治療期 18 週，34 週，52 週におけるベースラインからの変化率は，それぞれ-30.9 ± 41.3%，-43.4 ± 38.3%及び-58.4 ± 33.4%であった。

iFGF23 は SK-1403 の投与により低下が認められ，ベースラインで 13509.7 ± 18201.7 pg/mL（58 例）であったのに対し，治療期 18 週，34 週及び 52 週ではそれぞれ 8787.9 ± 13323.7 pg/mL（56 例），9575.7 ± 15152.5 pg/mL（53 例）及び 8885.4 ± 11806.7 pg/mL（52 例）であった。また，治療期 18 週，34 週及び 52 週におけるベースラインからの変化率は-30.0 ± 96.9%，-25.4 ± 54.0%及び 4.9 ± 160.0%であった。

BAP について，ベースラインからの BAP 濃度変化率は，投与初期は上昇がみられ，治療期 6 週で最大の 16.2 ± 21.0%（57 例）を示したのち低下に転じ，治療期 18 週，34 週及び 52 週では-6.3 ± 27.9%（56 例），-29.7 ± 30.8%（53 例）及び-25.9 ± 47.8%（52 例）であった。また，total P1NP は SK-1403 の投与により低下し，治療期 18 週，34 週及び 52 週におけるベースラインからの total P1NP 濃度変化率は-27.0 ± 35.1%（56 例），-38.0 ± 37.4%（52 例）及び-26.2 ± 73.6%（52 例）であった。TRACP-5b は SK-1403 の投与により低下し，治療期 18 週，34 週及び 52 週におけるベースラインからの TRACP-5b 濃度変化率は-31.3 ± 33.2%（56 例），-41.4 ± 40.0%（53 例）及び-40.9 ± 38.2%（52 例）であった。

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）]

| | | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目/単位 | 時点 | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| 血清 whole-PTH 濃度 | 0 週 | 58 | 222.99 | 110.58 | 70.5 | 197.00 | 729.0 | | | | | | |
| （pg/mL） | 3 週 | 58 | 175.09 | 99.12 | 45.6 | 156.50 | 552.0 | 58 | -19.5 | 31.6 | -75.6 | -22.9 | 80.1 |
| | 6 週 | 57 | 142.35 | 86.94 | 35.9 | 122.00 | 533.0 | 57 | -35.2 | 23.5 | -73.8 | -34.8 | 20.7 |
| | 9 週 | 57 | 140.52 | 82.15 | 20.0 | 132.00 | 462.0 | 57 | -33.6 | 35.8 | -86.2 | -41.1 | 139.7 |
| | 12 週 | 57 | 145.59 | 109.19 | 32.2 | 122.00 | 722.0 | 57 | -32.1 | 38.2 | -82.0 | -39.8 | 111.3 |
| | 15 週 | 57 | 152.76 | 103.79 | 33.4 | 132.00 | 641.0 | 57 | -28.3 | 37.0 | -78.5 | -36.5 | 87.6 |
| | 18 週 | 56 | 146.07 | 96.40 | 31.3 | 120.00 | 464.0 | 56 | -30.9 | 41.3 | -78.4 | -44.5 | 171.3 |
| | 22 週 | 53 | 118.99 | 69.49 | 18.1 | 97.60 | 379.0 | 53 | -40.1 | 35.6 | -89.0 | -49.8 | 72.2 |
| | 28 週 | 53 | 123.19 | 89.37 | 32.7 | 99.00 | 456.0 | 53 | -40.6 | 38.6 | -85.9 | -54.7 | 104.9 |
| | 34 週 | 53 | 111.95 | 68.01 | 26.5 | 96.50 | 366.0 | 53 | -43.4 | 38.3 | -86.9 | -57.3 | 130.1 |
| | 40 週 | 53 | 114.27 | 76.26 | 22.2 | 88.30 | 407.0 | 53 | -41.1 | 45.6 | -89.2 | -53.9 | 148.6 |
| | 46 週 | 53 | 100.30 | 67.85 | 13.2 | 79.90 | 403.0 | 53 | -47.6 | 38.4 | -93.5 | -59.0 | 101.7 |
| | 52 週 | 52 | 80.04 | 49.49 | 15.0 | 70.55 | 287.0 | 52 | -58.4 | 33.4 | -94.6 | -65.9 | 76.5 |
| iFGF23 | 0 週 | 58 | 13509.7 | 18201.7 | 125 | 6300.0 | 97500 | | | | | | |
| （pg/mL） | 3 週 | 58 | 9746.7 | 15493.1 | 118 | 4000.0 | 75100 | 58 | -33.1 | 31.6 | -77.6 | -38.7 | 58.2 |
| | 6 週 | 57 | 8168.6 | 11816.9 | 88 | 3200.0 | 46800 | 57 | -44.0 | 31.9 | -87.6 | -49.4 | 106.3 |
| | 9 週 | 57 | 8092.2 | 13079.0 | 65 | 3400.0 | 70000 | 57 | -47.4 | 30.8 | -88.1 | -54.8 | 60.0 |
| | 12 週 | 57 | 8264.5 | 13349.6 | 69 | 3590.0 | 62500 | 57 | -40.8 | 44.4 | -89.3 | -50.0 | 121.6 |
| | 15 週 | 57 | 8182.8 | 13454.5 | 50 | 3600.0 | 72800 | 57 | -40.6 | 57.0 | -90.2 | -45.1 | 318.9 |
| | 18 週 | 56 | 8787.9 | 13323.7 | 46 | 4400.0 | 61300 | 56 | -30.0 | 96.9 | -91.8 | -44.0 | 616.2 |
| | 22 週 | 53 | 9505.2 | 17094.8 | 35 | 3400.0 | 95000 | 53 | -34.1 | 52.6 | -93.5 | -48.5 | 197.3 |
| | 28 週 | 53 | 11969.8 | 20328.7 | 30 | 4130.0 | 105000 | 53 | -7.0 | 71.9 | -97.0 | -14.7 | 271.8 |
| | 34 週 | 53 | 9575.7 | 15152.5 | 29 | 3000.0 | 73200 | 53 | -25.4 | 54.0 | -93.1 | -33.0 | 175.7 |
| | 40 週 | 53 | 10320.2 | 16158.9 | 28 | 3900.0 | 84000 | 53 | -16.2 | 55.9 | -95.0 | -23.3 | 149.1 |
| | 46 週 | 53 | 9534.7 | 14041.4 | 48 | 4900.0 | 75100 | 53 | -8.8 | 81.6 | -96.3 | -24.7 | 421.4 |
| | 52 週 | 52 | 8885.4 | 11806.7 | 56 | 3800.0 | 51700 | 52 | 4.9 | 160.0 | -94.8 | -35.0 | 1000.0 |
| BAP | 0 週 | 58 | 18.23 | 13.22 | 6.2 | 14.10 | 82.5 | | | | | | |
| （μg/L） | 3 週 | 58 | 20.83 | 14.23 | 8.1 | 16.70 | 78.5 | 58 | 14.9 | 13.5 | -16.2 | 16.1 | 49.5 |
| | 6 週 | 57 | 20.99 | 14.14 | 8.1 | 17.20 | 73.3 | 57 | 16.2 | 21.0 | -19.0 | 15.5 | 110.7 |
| | 9 週 | 57 | 19.14 | 12.06 | 7.4 | 15.60 | 70.1 | 57 | 7.9 | 21.1 | -21.0 | 5.3 | 88.7 |
| | 12 週 | 57 | 17.99 | 10.48 | 7.9 | 14.90 | 57.7 | 57 | 4.0 | 24.8 | -51.0 | 3.4 | 83.5 |
| | 15 週 | 57 | 16.94 | 11.90 | 6.8 | 13.30 | 75.6 | 57 | -3.1 | 28.0 | -56.9 | -7.9 | 101.6 |
| | 18 週 | 56 | 16.21 | 11.17 | 6.6 | 12.15 | 69.6 | 56 | -6.3 | 27.9 | -51.0 | -11.5 | 95.2 |
| | 22 週 | 53 | 14.23 | 9.37 | 6.1 | 11.80 | 64.8 | 53 | -12.6 | 28.6 | -71.4 | -16.0 | 96.8 |
| | 28 週 | 53 | 12.68 | 8.00 | 5.8 | 11.00 | 53.2 | 53 | -23.8 | 30.4 | -67.6 | -25.7 | 137.1 |
| | 34 週 | 53 | 11.29 | 5.74 | 5.1 | 9.90 | 31.9 | 53 | -29.7 | 30.8 | -73.4 | -32.7 | 122.6 |

| 項目/単位 | 時点 | 測定値 | | | | | | 変化率（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean | SD | Min | Median | Max | n | Mean | SD | Min | Median | Max |
| | 40 週 | 53 | 11.50 | 7.04 | 4.9 | 10.00 | 47.8 | 53 | -26.9 | 38.1 | -83.8 | -31.6 | 132.3 |
| | 46 週 | 53 | 11.81 | 5.77 | 5.6 | 10.30 | 35.2 | 53 | -22.7 | 43.4 | -86.1 | -29.8 | 196.8 |
| | 52 週 | 52 | 11.23 | 5.60 | 5.4 | 9.30 | 33.5 | 52 | -25.9 | 47.8 | -85.3 | -37.1 | 176.9 |
| total P1NP | 0 週 | 58 | 402.32 | 288.35 | 53.4 | 322.00 | 1200.0 | | | | | | |
| （ng/mL） | 3 週 | 57 | 380.54 | 280.18 | 47.7 | 297.00 | 1200.0 | 57 | -3.5 | 15.0 | -33.7 | -2.4 | 34.5 |
| | 6 週 | 55 | 329.31 | 259.08 | 79.0 | 271.00 | 1200.0 | 55 | -16.1 | 20.8 | -56.4 | -20.9 | 47.9 |
| | 9 週 | 56 | 294.25 | 238.06 | 43.6 | 234.00 | 1200.0 | 56 | -22.4 | 29.1 | -72.8 | -26.4 | 70.6 |
| | 12 週 | 57 | 271.36 | 205.89 | 73.8 | 222.00 | 1200.0 | 57 | -25.0 | 29.5 | -81.0 | -30.2 | 87.3 |
| | 15 週 | 57 | 277.84 | 232.79 | 65.1 | 222.00 | 1200.0 | 57 | -24.0 | 36.0 | -81.6 | -34.3 | 106.0 |
| | 18 週 | 56 | 266.75 | 221.01 | 66.6 | 204.50 | 1200.0 | 56 | -27.0 | 35.1 | -80.8 | -35.8 | 132.2 |
| | 22 週 | 53 | 256.48 | 214.93 | 68.4 | 200.00 | 1190.0 | 53 | -27.4 | 35.4 | -90.3 | -39.8 | 137.8 |
| | 28 週 | 53 | 248.57 | 206.52 | 77.1 | 197.00 | 1200.0 | 53 | -29.4 | 45.5 | -88.0 | -43.8 | 218.4 |
| | 34 週 | 52 | 212.22 | 148.06 | 70.8 | 184.50 | 814.0 | 52 | -38.0 | 37.4 | -86.1 | -50.3 | 154.7 |
| | 40 週 | 53 | 212.01 | 152.03 | 58.9 | 167.00 | 955.0 | 53 | -36.8 | 42.1 | -94.6 | -47.4 | 201.5 |
| | 46 週 | 52 | 213.47 | 154.08 | 76.8 | 169.00 | 963.0 | 52 | -36.1 | 47.7 | -84.3 | -48.1 | 224.0 |
| | 52 週 | 52 | 236.53 | 191.65 | 32.7 | 177.50 | 1020.0 | 52 | -26.2 | 73.6 | -85.4 | -47.1 | 291.4 |
| TRACP-5b | 0 週 | 58 | 755.9 | 413.3 | 236 | 682.0 | 2260 | | | | | | |
| （mU/dL） | 3 週 | 58 | 600.5 | 348.1 | 159 | 515.0 | 1850 | 58 | -19.7 | 17.9 | -53.0 | -18.4 | 43.3 |
| | 6 週 | 57 | 539.0 | 303.4 | 157 | 473.0 | 1640 | 57 | -26.1 | 22.5 | -74.1 | -28.0 | 70.8 |
| | 9 週 | 57 | 520.4 | 279.7 | 165 | 436.0 | 1560 | 57 | -27.5 | 23.4 | -69.0 | -31.8 | 67.9 |
| | 12 週 | 57 | 502.2 | 285.7 | 166 | 434.0 | 1620 | 57 | -29.6 | 25.6 | -64.5 | -35.0 | 72.2 |
| | 15 週 | 57 | 492.5 | 278.0 | 163 | 429.0 | 1450 | 57 | -31.0 | 28.0 | -70.4 | -36.6 | 114.8 |
| | 18 週 | 56 | 480.0 | 264.4 | 164 | 420.5 | 1550 | 56 | -31.3 | 33.2 | -72.2 | -40.9 | 135.7 |
| | 22 週 | 53 | 456.8 | 255.3 | 160 | 390.0 | 1660 | 53 | -32.4 | 37.4 | -76.9 | -44.7 | 144.4 |
| | 28 週 | 53 | 452.7 | 274.9 | 140 | 396.0 | 1550 | 53 | -37.8 | 32.5 | -69.6 | -45.7 | 127.1 |
| | 34 週 | 53 | 413.8 | 270.8 | 130 | 312.0 | 1600 | 53 | -41.4 | 40.0 | -79.8 | -49.7 | 190.6 |
| | 40 週 | 53 | 422.0 | 252.0 | 136 | 342.0 | 1290 | 53 | -39.3 | 43.6 | -81.5 | -50.8 | 218.8 |
| | 46 週 | 53 | 416.0 | 254.0 | 171 | 315.0 | 1300 | 53 | -40.5 | 42.6 | -79.1 | -50.1 | 220.2 |
| | 52 週 | 52 | 405.3 | 205.1 | 172 | 368.0 | 978 | 52 | -40.9 | 38.2 | -76.8 | -48.2 | 174.0 |

変化率（%）：（n 週時測定値-0 週時測定値）/0 週時測定値*100

資料 5.3.5.2-1　表 14.2.13-1 より引用，改変

### 2.7.6.4.4　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 20.0）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。

【治療第 I 期】

治療第 I 期における各症状の重症度別の有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.4－12 に示した。

有害事象は 58 例中 48 例（82.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた有害事象は，「ウイルス性上気道感染」が 13 例（22.4%）及び「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%）であった。

副作用は 58 例中 8 例（13.8%）に認められた。副作用の内訳は，「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%）及び「心電図 QT 延長」が 1 例（1.7%）であった。

重症度が高度の有害事象は認められず，中等度の有害事象は 2 例（3.4%）に認められた。なお，重症度が高度及び中等度の副作用は認められなかった。

有害事象又は副作用による中止はなかった。

【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】

治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）における各症状の重症度別の有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.4－13 に示した。有害事象は 58 例中 55 例（94.8%）に認められた。10%以上の被験者に認められた有害事象は，「ウイルス性上気道感染」が 29 例（50.0%），「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%），「下痢」が 7 例（12.1%），「季節性アレルギー」が 7 例（12.1%），「擦過傷」が 6 例（10.3%），「四肢痛」が 6 例（10.3%）であった。

副作用は 58 例中 12 例（20.7%）に認められた。副作用の内訳は，「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%）及び「心電図 QT 延長」が 2 例（3.4%），「嘔吐」が 1 例（1.7%），「浮動性めまい」が 1 例（1.7%）及び「パーキンソン病」が 1 例（1.7%）であった。

重症度が高度の有害事象は認められず，中等度の有害事象は 12 例（20.7%）に認められた。重症度が高度の副作用は認められず，中等度の副作用は「浮動性めまい」の 1 例（1.7%）のみであった。

**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）**

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 |
| 心臓障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 洞性頻脈 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 上室性頻脈 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 眼障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 視力障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃腸障害 | 10（17.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 10（17.2%） | | | | |
| 腹部不快感 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 上腹部痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 慢性胃炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 齲歯 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 下痢 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 腸炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃ポリープ | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 歯周病 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 歯痛 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 大腸ポリープ | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 胸部不快感 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 発熱 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 末梢腫脹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ポリープ | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 肝胆道系障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 過形成性胆嚢症 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 21（36.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 21（36.2%） | | | | |
| 結膜炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 帯状疱疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 外耳炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 中耳炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 咽頭炎 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 肺炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 13（22.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 13（22.4%） | | | | |
| 肛門膿瘍 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ヘリコバクター感染 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7（12.1%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） | | | | |
| 顔面骨骨折 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮下血腫 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 |
| 擦過傷 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 挫傷 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 創傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 靭帯損傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 四肢損傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 耳擦過傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 臨床検査 | 10（17.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 10（17.2%） | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） |
| 血中カリウム増加 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 心電図 QT 延長 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 補正カルシウム減少 | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） |
| 代謝および栄養障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 転移性石灰化 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11（19.0%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 11（19.0%） | | | | |
| 関節痛 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 背部痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 筋骨格痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 筋肉痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 頚部痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 変形性関節症 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 四肢痛 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 腱鞘炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 腱痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 腺癌 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃腺癌 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 神経系障害 | 3（5.2%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | | | | |
| 脳梗塞 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 浮動性めまい | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 味覚異常 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 頭痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 咳嗽 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 鼻出血 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 上気道の炎症 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10（17.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 10（17.2%） | | | | |
| 湿疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 紅斑 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 多形紅斑 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 |
| 皮下出血 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| そう痒症 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 紅斑性皮疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚剥脱 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚潰瘍 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 蕁麻疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 合計 | 46（79.3%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 48（82.8%） | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） |

MedDRA/J version 20.0

発現例数（発現率）

資料 5.3.5.2-1　表 14.3.1-2 及び表 14.3.1-8 より引用，改変

**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）］**

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 鉄欠乏性貧血 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 心臓障害 | 2（3.4%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 狭心症 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 心房細動 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 徐脈 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 洞性頻脈 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 上室性頻脈 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 僧帽弁石灰化 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 耳および迷路障害 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 回転性めまい | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 頭位性回転性めまい | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 眼障害 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 白内障 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| アレルギー性結膜炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 眼乾燥 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 視力障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃腸障害 | 24（41.4%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 26（44.8%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） |
| 腹部不快感 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 腹部膨満 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 腹痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |

| 有害事象名（SOC/PT） | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 合計 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 合計 |
| 下腹部痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 上腹部痛 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 慢性胃炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 便秘 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 齲歯 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 下痢 | 6（10.3%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 7（12.1%） | | | | |
| 腸炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃ポリープ | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| びらん性胃炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 悪心 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 歯周病 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 口内炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 歯痛 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 嘔吐 | 3（5.2%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） |
| 大腸ポリープ | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| びらん性十二指腸炎 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 軟便 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6（10.3%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 6（10.3%） | | | | |
| 胸部不快感 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 末梢性浮腫 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 発熱 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 末梢腫脹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ポリープ | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 肝胆道系障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 過形成性胆嚢症 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 免疫系障害 | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） | | | | |
| 季節性アレルギー | 7（12.1%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 7（12.1%） | | | | |
| ヨウ素アレルギー | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 40（69.0%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 42（72.4%） | | | | |
| 気管支炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 蜂巣炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 結膜炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 精巣上体炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 毛包炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃腸炎 | 3（5.2%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | | | | |
| 帯状疱疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 感染性皮膚潰瘍 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 |
| インフルエンザ | 4（6.9%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | | | | |
| 外耳炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 中耳炎 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 歯周炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 咽頭炎 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 肺炎 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 足部白癬 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ウイルス感染 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ウイルス性上気道感染 | 29（50.0%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 29（50.0%） | | | | |
| 肛門膿瘍 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ヘリコバクター感染 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 感染性腸炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 気道感染 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 感染性皮膚嚢腫 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13（22.4%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 15（25.9%） | | | | |
| 顔面骨骨折 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 足骨折 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 関節脱臼 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 裂傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| ストレス骨折 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮下血腫 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 擦過傷 | 6（10.3%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 6（10.3%） | | | | |
| 挫傷 | 4（6.9%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | | | | |
| 創傷 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 熱傷 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 靱帯損傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 四肢損傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 耳擦過傷 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 処置による低血圧 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 歯牙破折 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 外傷後頚部症候群 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 臨床検査 | 14（24.1%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 14（24.1%） | 9（15.5%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 9（15.5%） |
| 血中カリウム増加 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 血中尿酸増加 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 心電図ＱＴ延長 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 補正カルシウム減少 | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） | 8（13.8%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 8（13.8%） |
| 肝機能検査値上昇 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 代謝および栄養障害 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 |
| 転移性石灰化 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 高血糖 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 高カリウム血症 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23（39.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 23（39.7%） | | | | |
| 関節痛 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 関節炎 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 背部痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 滑液包炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| デュプイトラン拘縮 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 関節腫脹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 筋骨格痛 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 筋肉痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 頚部痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 変形性関節症 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 四肢痛 | 6（10.3%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 6（10.3%） | | | | |
| 多発性関節炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 変形性脊椎症 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 腱鞘炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 結晶性関節障害 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 腱痛 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2（3.4%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | | | | |
| 腺癌 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胃腺癌 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 結腸癌 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 大腸腺腫 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 唾液腺新生物 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 神経系障害 | 8（13.8%） | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 11（19.0%） | 1（1.7%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） |
| 脳幹出血 | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 脳梗塞 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 浮動性めまい | 0（0.0%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） |
| 味覚異常 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 顔面麻痺 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 頭痛 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 下肢静止不能症候群 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| パーキンソン病 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） |
| 精神障害 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 不眠症 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 12（20.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 12（20.7%） | | | | |
| 喘息 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |

| | 対象被験者数（N=58） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | | | | 副作用 | | | |
| 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 |
| 咳嗽 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 呼吸困難 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 鼻出血 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 胸水 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 肺うっ血 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 肺水腫 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| アレルギー性鼻炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 上気道の炎症 | 4（6.9%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 4（6.9%） | | | | |
| 口腔咽頭不快感 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 18（31.0%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 18（31.0%） | | | | |
| 皮膚炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 接触皮膚炎 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 湿疹 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| 紅斑 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 多形紅斑 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮下出血 | 2（3.4%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 2（3.4%） | | | | |
| そう痒症 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 紅斑性皮疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 脂漏性皮膚炎 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚びらん | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚剥脱 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚刺激 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 皮膚潰瘍 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 蕁麻疹 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 水疱破裂 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 血管障害 | 5（8.6%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 5（8.6%） | | | | |
| 起立性低血圧 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 大動脈石灰化 | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 1（1.7%） | | | | |
| 内出血 | 3（5.2%） | 0（0.0%） | 0（0.0%） | 3（5.2%） | | | | |
| 合計 | 43（74.1%） | 12（20.7%） | 0（0.0%） | 55（94.8%） | 11（19.0%） | 1（1.7%） | 0（0.0%） | 12（20.7%） |

MedDRA/J version 20.0

発現例数（発現率）

資料 5.3.5.2-1　表 14.3.1-17 及び表 14.3.1-23 より引用，改変

**(2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象**

【治療第 I 期】

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 2.7.6.4－14 に示した。

死亡又は死亡のおそれは認められなかった。重篤な有害事象が 3 例（5.2%）に認められたが，いずれも SK-1403 との因果関係は否定された。重篤な有害事象の内訳は，「浮動性めまい」，「胃腺癌」，「腺癌」及び「顔面骨骨折」であった。他の重要な有害事象が 7 例（12.1%）に認められた。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が，休薬の理由となった有害事象が 7 例（12.1%）に認められ，その内訳は「補正カルシウム減少」が 7 例（12.1%）及び「心電図 QT 延長」が 1 例［(1.7%)「補正カルシウム減少」と重複］であった。なお，「補正カルシウム減少」及び「心電図 QT 延長」はいずれも副作用と判定された。

**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）**

| | 対象被験者数（N=58） | |
|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 |
| 死亡 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| その他の重篤な有害事象 | 3（5.2%） | 0（0.0%） |
| 他の重要な有害事象 | 7（12.1%） | 7（12.1%） |
| 中止の理由となった有害事象 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| 減量の理由となった有害事象 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| 休薬の理由となった有害事象 | 7（12.1%） | 7（12.1%） |

発現例数（発現率）

資料 5.3.5.2-1　表 14.3.1-3～表 14.3.1-7，表 14.3.1-9～表 14.3.1-13 及び表 14.3.2-1 より引用，改変

【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】

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 2.7.6.4－15 に示した。

死亡又は死亡のおそれは認められなかった。重篤な有害事象が 10 例（17.2%）に認められ，そのうち副作用は「浮動性めまい」が 1 例（1.7%）に認められた。他の重要な有害事象が 9 例（15.5%）に認められた。その内訳として，中止の理由となった有害事象は「嘔吐」が 1 例（1.7%），減量の理由となった有害事象は「心電図 QT 延長」が 1 例（1.7%），休薬の理由となった有害事象は「補正カルシウム減少」が 7 例（12.1%）及び「心電図 QT 延長」が 1 例［(1.7%)「補正カルシウム減少」と重複］であった。いずれも副作用と判定された。

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）］

| | 対象被験者数（N=58） | |
|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 |
| 死亡 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| その他の重篤な有害事象 | 10（17.2%） | 1（1.7%） |
| 他の重要な有害事象 | 9（15.5%） | 9（15.5%） |
| 中止の理由となった有害事象 | 1（1.7%） | 1（1.7%） |
| 減量の理由となった有害事象 | 1（1.7%） | 1（1.7%） |
| 休薬の理由となった有害事象 | 7（12.1%） | 7（12.1%） |

発現例数（発現率）
資料 5.3.5.2-1　表 14.3.1-18～表 14.3.1-22，表 14.3.1-24～表 14.3.1-28 及び表 14.3.2-2 より引用，改変

治療第Ⅱ期において，重篤な有害事象が 7 例 8 件に認められた。その内訳は，「気道感染」，「脳幹出血」，「狭心症」，「浮動性めまい」（同一症例で 2 件発生），「関節脱臼」，「結腸癌」及び「唾液腺新生物」であった。副作用と判定されたものは「浮動性めまい」のみであった。

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）「浮動性めまい（症例報告書記載事象名：浮動性めまい）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 0203 |
| 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，高リン血症，高カリウム血症，高尿酸血症，代謝性アシドーシス，腎性貧血，脂質異常症，糖尿病，糖尿病網膜症，変形性腰椎症，白内障，閉塞性動脈硬化症，左室肥大，胆石，鉄欠乏性貧血，便秘 |
| 併用薬* | ミカルディス錠（高血圧），メインテート錠（高血圧），ネキシウムカプセル（胃炎予防），アトルバスタチン OD 錠（脂質異常症），アンプラーグ錠（閉塞性動脈硬化症），バイアスピリン錠（閉塞性動脈硬化症），ニフェジピン CR 錠（高血圧），沈降炭酸カルシウム錠（高リン血症），センナリド錠（便秘），ロカルトロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），フェジン静注（鉄欠乏性貧血），ネスプ注射液（腎性貧血），ミヤ BM 錠（便秘） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 浮動性めまい（浮動性めまい） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/21～翌年/8/17 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 同年/9/13（投与 24 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 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | あり（クロピドグレル錠（同年/9/13～9/20），ベタヒスチンメシル酸塩錠（同年/9/13～9/14），メトクロプラミド錠（同年/9/13～9/14），ドンペリドン錠（同年/9/15～9/19）） |
| その他の処置 | － |
| 転帰 | 回復（同年/9/22） |

| | |
|---|---|
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：治験薬投与開始以前にも認められた症状であり，偶発的な事象と考えられるため治験薬との因果関係は否定できる。また，本事象は，治験薬の副作用として報告されている消化器症状としての吐き気ではなく，中枢性の可能性が高いと思われ，その点からも治験薬との因果関係は薄いと考えられる。 |
| 関連する他の有害事象 | なし |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 2）「胃腺癌（症例報告書記載事象名：胃腺癌疑い）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 0306 |
| 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 | 腎性貧血，高血圧，高尿酸血症，低蛋白血症，高リン血症，皮膚掻痒症，胆嚢ポリープ，透析時低血圧，胆石症，低カルシウム血症，爪白癬，肝血管腫，肝のう胞 |
| 併用薬* | ケルロング錠（高血圧），ワンアルファ錠（低カルシウム血症），ディオバン錠（高血圧），フロセミド錠（高血圧），トリクロルメチアジド錠（高血圧），カルタン OD 錠（高リン血症），ホスレノール錠（高リン血症），ヒルドイドクリーム（皮膚掻痒症），10%サリチル酸ワセリン（皮膚掻痒症），クレナフィン爪用液（爪白癬），ラミシールクリーム（爪白癬），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），キドミン輸液（低蛋白血症） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 胃腺癌疑い（胃腺癌） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/9/11～翌年/1/12 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 同年/12/21 （投与 102 日目） （発現時投与量：SK-1403 50 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（医学的に重要）/ 軽度 |
| SK-1403 の処置 | 中止 |
| 薬剤使用 | － |
| その他の処置 | － |
| 転帰 | 未回復（翌年/1/24） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：治験薬の薬理作用から治験薬との因果関係は否定できると考える。 |
| 関連する他の有害事象 | 大腸腺腫内癌（重篤，因果関係なし），萎縮性胃炎（非重篤，因果関係なし），胃ポリープ（非重篤，因果関係なし），大腸ポリープ（非重篤，因果関係なし） |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 3）「腺癌（症例報告書記載事象名：大腸腺腫内癌）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 0306 |
| 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 | 腎性貧血，高血圧，高尿酸血症，低蛋白血症，高リン血症，皮膚掻痒症，胆嚢ポリープ，透析時低血圧，胆石症，低カルシウム血症，爪白癬，肝血管腫，肝のう胞 |

| | |
|---|---|
| 併用薬* | ケルロング錠（高血圧），ワンアルファ錠（低カルシウム血症），ディオバン錠（高血圧），フロセミド錠（高血圧），トリクロルメチアジド錠（高血圧），カルタン OD 錠（高リン血症），ホスレノール錠（高リン血症），ヒルドイドクリーム（皮膚掻痒症），10%サリチル酸ワセリン（皮膚掻痒症），クレナフィン爪用液（爪白癬），ラミシールクリーム（爪白癬），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），キドミン輸液（低蛋白血症） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 大腸腺腫内癌（腺癌） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/9/11～翌年/1/12 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 同年/12/28 （投与 109 日目） （発現時投与量：SK-1403 50 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（医学的に重要）/ 軽度 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | － |
| その他の処置 | あり（内視鏡的粘膜切除術（同年/12/28）） |
| 転帰 | 回復（同年/12/28） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：治験薬の薬理作用から治験薬との因果関係は否定できると考える。 |
| 関連する他の有害事象 | 胃腺癌疑い（重篤，因果関係なし），萎縮性胃炎（非重篤，因果関係なし），胃ポリープ（非重篤，因果関係なし），大腸ポリープ（非重篤，因果関係なし） |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 4）「顔面骨骨折（症例報告書記載事象名：頬部周辺骨折（右外傷性視神経管骨折，右頬骨弓骨折，上顎洞骨折））」事例に関する経緯

| | |
|---|---|
| 1）背景 | |
| 被験者識別コード | 1501 |
| 性別，年齢，身長，体重（同意取得時） | 男，6[redacted] 歳，15[redacted] cm，4[redacted] kg |
| 原疾患 | 慢性糸球体腎炎 |
| 合併症 | 腎性貧血，高血圧症，閉塞性動脈硬化症，骨粗鬆症，鉄欠乏性貧血，高リン血症，便秘症，慢性膵炎，カルニチン欠乏症，透析アミロイドーシス，有痛性筋痙攣，腰痛症，白内障，第 4 腰椎神経根症，右大腿神経障害，手根管症候群，足白癬，透析低血圧症，掌蹠角化症，ドライアイ，左手指関節痛 |
| 併用薬* | カモスタットメシル酸塩錠（慢性膵炎），テラムロ配合錠 AP（高血圧症），ビオフェルミン配合散（便秘症），ホスレノール OD 錠（高リン血症），レナジェル錠（高リン血症），エルカルチン FF 静注（カルニチン欠乏症），エポジン注（腎性貧血），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），ヒアロンサン点眼液（ドライアイ），カリーユニ点眼液（白内障），モーラステープ（左手指関節痛），沈降炭酸カルシウム錠（高リン血症・Ca 補充），芍薬甘草湯エキス細粒（有痛性筋痙攣），フェジン静注（鉄欠乏性貧血），シムビコートタービュヘイラー60 吸入（肺炎），SP トローチ（肺炎） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 頬部周辺骨折（右外傷性視神経管骨折，右頬骨弓骨折，上顎洞骨折）（顔面骨骨折） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/21～翌年/8/17 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 同年/12/7（投与 109 日目） （発現時投与量：SK-1403 300 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（入院）/ 中等度 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |

| | |
|---|---|
| 薬剤使用 | あり（注射用ソル・メルコート（同年/12/7～12/9），プレドニン錠（同年/12/10～12/25）） |
| その他の処置 | － |
| 転帰 | 回復（翌年/3/5） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：偶発的な事故による事象であり，治験薬との因果関係はないと考える。 |
| 関連する他の有害事象 | なし |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 5）「気道感染（症例報告書記載事象名：呼吸器感染症）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 0404 |
| 性別，年齢，身長，体重（同意取得時） | 男，[redacted]歳，1[redacted] cm，[redacted] kg |
| 原疾患 | 糖尿病性腎症 |
| 被験者の体質 | 過敏症素因（ザイロリック，カルデナリン） |
| 合併症 | 腎性貧血，高血圧症，糖尿病，高リン酸塩血症，下肢閉塞性動脈硬化症，下肢痙攣，高尿酸血症，鉄欠乏性貧血，頸肩腕症候群，そう痒症，胃炎，胆嚢結石症，腰痛症，胆嚢炎，膀胱結石，緑内障，粉瘤（臀部） |
| 併用薬* | プレタール OD 錠（下肢閉塞性動脈硬化症），レバミピド錠（胃炎），フェブリク錠（高尿酸血症），ニフェジピン徐放錠（高血圧症），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（下肢痙攣），ヤクバンテープ（頸肩腕症候群），ウルソデオキシコール酸錠（胆嚢結石症），マキサカルシトール静注（二次性副甲状腺機能亢進症），ノイロトロピン注射液（腰痛症），ヒルドイドソフト軟膏（そう痒症），アンテベート軟膏（そう痒症），レミッチ OD 錠（そう痒症），ホスレノール OD 錠（高リン酸塩血症），ミノマイシンカプセル（粉瘤），アーチスト錠（高血圧症），タケプロン OD 錠（胃炎），ゲンタシン軟膏（粉瘤） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 呼吸器感染症（気道感染） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/9/4～翌年/8/31 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 翌年/7/2（投与 302 日目）　（発現時投与量：SK-1403 200 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（入院）/ 中等度 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | あり（メジコン錠（翌年/7/6～7/9，7/13～7/25），ムコサール-L カプセル（翌年/7/9，7/13～7/25），アンブロキソール塩酸塩 L カプセル（翌年/7/6～7/8），SP トローチ（翌年/7/12～7/20），ツロブテロールテープ（翌年/7/12～7/25），アズノールうがい液（翌年/7/14～7/20）） |
| その他の処置 | － |
| 転帰 | 回復（翌年/7/27） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：当事象は偶発的に起こることが多く，治験薬投与の時間経過から考え，治験薬との因果関係はないと考える。 |
| 関連する他の有害事象 | 急性胃腸炎（翌年/7/7～翌年/7/27，非重篤，回復，因果関係なし） |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 6）「脳幹出血（症例報告書記載事象名：脳幹出血）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 1003 |
| 性別，年齢，身長，体重（同意取得時） | 男，7[redacted]歳，17[redacted] cm，6[redacted] kg |
| 原疾患 | 慢性糸球体腎炎 |
| 合併症 | 腎性貧血，高血圧症，高リン血症，高カリウム血症，逆流性食道炎，便秘，緑内障，白内障，網膜前膜，頚肩腕症候群，大腸炎，左アキレス腱炎，カルニチン欠乏症 |
| 併用薬* | ペリンドプリルエルブミン（高血圧症），ニフェジピン（高血圧症），ドキサゾシンメシル酸塩（高血圧症），シルニジピン（高血圧症），炭酸ランタン水和物（高リン血症），ビキサロマー（高リン血症），クエン酸第二鉄水和物（高リン血症），ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（高カリウム血症），マキサカルシトール（二次性副甲状腺機能亢進症），エソメプラゾールマグネシウム水和物（逆流性食道炎），ロキソプロフェンナトリウム水和物（頚肩腕症候群，左アキレス腱炎），アリナミン EX プラス（疲労緩和），レボカルニチン（カルニチン欠乏症），ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合（緑内障），ヘパリン類似物質（皮膚乾燥予防），エポエチンベータペゴル（腎性貧血），フェルビナク（右肩痛），ザルトプロフェン（右肩痛），レバミピド（胃粘膜保護），テルビナフィン塩酸塩（白癬予防）エペリゾン塩酸塩（右肩痛），ゾルピデム酒石酸塩（不眠症） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 脳幹出血（脳幹出血） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/7～翌年/8/3 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 翌年/4/24（投与 261 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 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | あり（メトクロプラミド（翌年/4/24），カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物（翌年/4/24～4/25），トラネキサム酸（翌年/4/24～4/25），ニカルジピン塩酸塩（翌年/4/24～4/25）） |
| その他の処置 | － |
| 転帰 | 回復（翌年/4/27） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：合併症の高血圧に起因するため，治験薬との因果関係は「無」とする。 |
| 関連する他の有害事象 | なし |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 7）「狭心症（症例報告書記載事象名：安定狭心症）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 1302 |
| 性別，年齢，身長，体重（同意取得時） | 男，5[redacted]歳，16[redacted] cm，8[redacted] kg |
| 原疾患 | 糖尿病性腎症 |
| 合併症 | 糖尿病，糖尿病性網膜症，白内障，高血圧症，高尿酸血症，腎性貧血，脂質異常症，透析時低血圧症，慢性閉塞性動脈硬化症，慢性胃炎，バレット食道，高リン血症，胆石症，脂肪肝，腎嚢胞，腰椎すべり症，腰部脊柱管狭窄症，腰痛症，乾皮症，耳鳴，貨幣状湿疹，相対的多血症 |

| | |
|---|---|
| 併用薬* | トルリシティ皮下注(糖尿病)，ノボラピッド注フレックスペン(糖尿病)，ランタス注ソロスター（糖尿病），シュアポスト錠（糖尿病），ラシックス錠（糖尿病性腎症），タケプロン OD 錠（慢性胃炎），レナジェル錠（高リン血症），ホスレノール顆粒（高リン血症），アダラート CR 錠（高血圧症），カルタン OD 錠（高リン血症），クレストール錠（脂質異常症），フルイトラン錠（高血圧症），アロシトール錠（高尿酸血症），ロキソニン錠（腰痛症），ムコスタ錠（胃粘膜保護），リズミック錠（透析時低血圧症），カルチコール注射液（下肢痙攣），アダラートカプセル（高血圧症），エホチール注（透析時低血圧症），乳石錠（補正カルシウムの低下），アンテベート軟膏（貨幣状湿疹），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），プレタール OD 錠（慢性閉塞性動脈硬化症） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 安定狭心症（狭心症） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/7～翌年/8/3 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 翌年/5/15（投与 282 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 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | あり（バイアスピリン錠（翌年/5/22～6/12），プラビックス錠（翌年/5/22～6/12)） |
| その他の処置 | あり（経皮的冠動脈形成術（翌年/6/12)） |
| 転帰 | 回復（翌年/6/12） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：原疾患（慢性腎不全）及び合併症（高リン血症及び高血圧症）の自然経過によるものであり，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 | 洞性頻脈（同年/11/1～同年/11/3，非重篤，回復，因果関係なし），発作性上室性頻拍（同年/11/20～同年/11/22，非重篤，回復，因果関係なし），僧帽弁石灰化（翌年/1/24～翌年/8/10，非重篤，未回復，因果関係なし）肺うっ血（翌年/2/22～翌年/3/1，非重篤，回復，因果関係なし） |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 8）「浮動性めまい（症例報告書記載事象名：めまい発作）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 1502 |
| 性別，年齢，身長，体重（同意取得時） | 男，6[redacted] 歳，17[redacted] cm，8[redacted] kg |
| 原疾患 | 慢性糸球体腎炎 |
| 合併症 | 腎性貧血，高血圧症，高リン血症，糖尿病，全身性皮膚そう痒症，有痛性筋痙攣，鉄欠乏性貧血，高コレステロール血症，痛風，便秘症，難治性逆流性食道炎，透析低血圧症，腰痛症，前立腺肥大症，胃潰瘍，足爪白癬，掌蹠角化症，上咽頭腫瘍，食道裂孔ヘルニア，萎縮性胃炎，完全右脚ブロック，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎，両網膜神経線維層欠損，皮膚の異常感覚，ドライアイ |
| 併用薬* | アトルバスタチン錠（高コレステロール血症），アムロジピン OD 錠（高血圧症），アロプリノール錠（痛風），セルニルトン錠（前立腺肥大症），ホスレノール OD 錠(高リン血症)，ロラタジン錠(全身性皮膚そう痒症)，オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症），芍薬甘草湯エキス細粒（有痛性筋痙攣），大黄甘草湯エキス顆粒（便秘症），リズミック錠（透析低血圧症），テプレノンカプセル（萎縮性胃炎），ランソプラゾール OD 錠（難治性逆流性食道炎），ビオフェルミン配合散（便秘症），セレコックス錠（腰痛症），レバミピド錠（胃潰瘍予防），モサプリドクエン酸塩錠（萎縮性胃炎），レミッチ OD 錠（全身性皮膚そう痒症），サリチル酸ワセリン軟膏（掌蹠角化症），ゼフナート外用液（足爪白癬），マイティアアイテクトアルピタット（アレルギー性結膜炎），ロートアルガード（アレルギー性結膜炎），サンテメディカル G（ドライアイ），ルイビードライアイ（ドライアイ） |

| 2）内容 | |
|---|---|
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | めまい発作（浮動性めまい） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/21～翌年/2/12 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | ①翌年/2/1（投与 165 日目）<br>②翌年/2/12（投与 176 日目）　（発現時投与量：SK-1403 300 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（入院）/ 中等度 |
| SK-1403 の処置 | ①継続，②中止 |
| 薬剤使用 | ①あり（メイロン静注（翌年/2/1），グリセノン注（翌年/2/1），ハルトマン D 液（翌年/2/1））<br>②あり（メイロン静注（翌年/2/12），グリセノン注（翌年/2/12），プリンペラン注射液（翌年/2/12）） |
| その他の処置 | － |
| 転帰 | ①回復（翌年/2/2），②回復（翌年/2/13） |
| 因果関係 | 否定できない<br>コメント：脳血管障害による可能性は低く，現時点では原因は不明であるが，2 月 1 日と 2 月 12 日に発現した事象は同事象であり，治験薬中止後に同様の事象の発現はないため，治験薬との因果関係は完全には否定できない。 |
| 関連する他の有害事象 | なし |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 9）「関節脱臼（症例報告書記載事象名：左股関節脱臼）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 1602 |
| 性別，年齢，身長，体重（同意取得時） | 女，5[redacted] 歳，15[redacted] cm，5[redacted] kg |
| 被験者の体質 | ループス腎炎 |
| 合併症 | 高血圧症，腎性貧血，腎性骨ジストロフィー，全身性エリテマトーデス，高脂血症，足白癬菌症，変形性腰椎症，難治性爪白癬，逆流性食道炎，高尿酸血症，高りん酸血症，白内障（両眼），肝のう胞，両側腎嚢胞，子宮筋腫，両足底鶏眼，両足底胼胝，鉄欠乏性貧血 |
| 併用薬* | リバロ錠（高脂血症），タケキャブ錠（逆流性食道炎），沈降炭酸カルシウム錠（高りん酸血症），プレドニン錠（全身性エリテマトーデス），プレドニゾロン錠（全身性エリテマトーデス），エポエチンアルファ BS 注（腎性貧血），オキサロール注（二次性副甲状腺機能亢進症・腎性骨ジストロフィー），ロキソニンパップ（右下肢痛），ロキソニンゲル（右下肢痛） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 左股関節脱臼（関節脱臼） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/21～翌年/8/17 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 翌年/8/4（投与 349 日目）　（発現時投与量：SK-1403 300 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（入院）/ 中等度 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | あり（カロナール錠（翌年/8/5）） |
| その他の処置 | あり（整復（翌年/8/4）） |
| 転帰 | 回復（翌年/8/23） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：転倒に伴う股関節脱臼で偶発的事象と考えられるため，治験薬との因果関係はなしと判断する。 |
| 関連する他の有害事象 | 右肩関節脱臼（翌年/4/1～翌年/4/1，非重篤，回復，因果関係なし），右下肢痛（翌年/5/2～翌年/8/20，非重篤，軽快，因果関係なし），左膝裂傷（翌年/8/4～翌年/8/30，非重篤，回復，因果関係なし） |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 10）「結腸癌（症例報告書記載事象名：大腸癌）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 1701 |
| 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 | 糖尿病性腎症 |
| 合併症 | 難治性逆流性食道炎，2 型糖尿病，高脂血症，高尿酸血症，高リン血症，鉄欠乏症，腎性貧血，慢性腎不全，糖尿病性末梢神経障害，高カリウム血症，低血圧症，慢性湿疹，慢性心不全，下肢閉塞性動脈硬化症，糖尿病性網膜症，痔核 |
| 併用薬* | エクア錠（2 型糖尿病），ランソプラゾール口腔内崩壊錠（難治性逆流性食道炎），ビソプロロールフマル酸塩錠（慢性心不全），ゼチーア錠（高脂血症），エパルレスタット錠（糖尿病性末梢神経障害），リオナ錠（高リン血症），ドプス OD 錠（低血圧症），ジフラール軟膏（慢性湿疹），クロピドグレル錠（下肢閉塞性動脈硬化症），カルタン錠（高リン血症），ルリコン液（足爪白癬（両足）），ネスプ（腎性貧血），アルプロスタジル（下肢閉塞性動脈硬化症），フェジン（鉄欠乏症） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 大腸癌（結腸癌） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/21～翌年/8/17 |
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 翌年/5/11（投与 264 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，医学的に重要）/ 中等度 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | － |
| その他の処置 | あり（腹腔鏡補助下前方切除術（翌年/6/20）） |
| 転帰 | 回復（翌年/7/13） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：大腸癌は治験薬の薬理作用機序との関連性がないため，因果関係は否定できる。 |
| 関連する他の有害事象 | 急性胃腸炎（翌年/4/11～翌年/4/12，非重篤，回復，因果関係なし），嘔吐，嘔気（翌年/6/20～翌年/6/22，非重篤，回復，因果関係なし） |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### 11）「唾液腺新生物（症例報告書記載事象名：左耳下腺腫瘍）」事例に関する経緯

| 1）背景 | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 1703 |
| 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 | 糖尿病性腎症 |
| 合併症 | 慢性腎不全，高コレステロール血症，不安定狭心症，高血圧症，糖尿病，高リン血症，鉄欠乏症，腎性貧血，難治性逆流性食道炎，皮膚掻痒症，陳旧性脳梗塞，高尿酸血症，高カリウム血症，透析アミロイドーシス，皮脂欠乏性湿疹，習慣性便秘，アレルギー性鼻炎，バレット食道，心房細動，変形性膝関節症，左耳下腺腫瘍 |
| 併用薬* | ランソプラゾール口腔内崩壊錠（難治性逆流性食道炎），ウリアデック錠（高尿酸血症），ニコランジル錠（不安定狭心症），タリオン錠（アレルギー性鼻炎），ホスレノール OD 錠（高リン血症），リオナ錠（高リン血症），ネスプ（腎性貧血），マキサカルシトール（二次性副甲状腺機能亢進症），アンテベート軟膏（皮脂欠乏性湿疹） |
| 2）内容 | |
| 有害事象名（MedDRA/J. PT） | 左耳下腺腫瘍（唾液腺新生物） |
| SK-1403 投与期間 | 20[redacted]/8/22～翌年/8/18 |

| | |
|---|---|
| 有害事象発現日（投与開始日を 1 とする） | 翌年/2/7（投与 170 日目）　（発現時投与量：SK-1403 300 μg） |
| 重篤性（判定基準）/ 重症度 | 重篤（入院）/ 中等度 |
| SK-1403 の処置 | 継続 |
| 薬剤使用 | － |
| その他の処置 | あり（左耳下腺腫瘍摘出術（翌年/2/9）） |
| 転帰 | 回復（翌年/2/16） |
| 因果関係 | 否定できる<br>コメント：左耳下腺腫瘍は治験開始前からあり，本人希望での手術のため，治験薬との因果関係は否定できる。 |
| 関連する他の有害事象 | なし |

*：重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤

### （3）注目すべき有害事象及び副作用

既存の 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，Ca 低下関連事象について，その発現頻度を，治療第 I 期は表 2.7.6.4－16 に，治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）は表 2.7.6.4－17 に示した。

上部消化管障害及び下部消化管障害について，発現した有害事象から「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有害事象名及び MedDRA/J PT に基づき抽出することにより特定された事象と定義して集計した。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 Ca 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。

【治療第 I 期】

上部消化管障害及び下部消化管障害は，それぞれ 5 例（8.6%）及び 4 例（6.9%）に認められたが，いずれも因果関係は否定され SK-1403 に起因する消化管障害は認められなかった。

Ca 低下関連事象として，低 Ca 血症の発現は認められず，補正カルシウム減少が 8 例（13.8%）に認められた。なお，補正カルシウム減少は，いずれも副作用と判定された。

**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）**

| | 対象被験者数（N=58） | |
|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 |
| 上部消化管障害 | 5（8.6%） | 0（0.0%） |
| 腹部不快感 | 2（3.4%） | |
| 胃ポリープ | 1（1.7%） | |
| ポリープ | 1（1.7%） | |
| 慢性胃炎 | 1（1.7%） | |
| 上腹部痛 | 1（1.7%） | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1（1.7%） | |
| 下部消化管障害 | 4（6.9%） | 0（0.0%） |
| 下痢 | 2（3.4%） | |
| 大腸ポリープ | 1（1.7%） | |
| 腸炎 | 1（1.7%） | |
| 低 Ca 血症 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| 補正カルシウム減少 | 8（13.8%） | 8（13.8%） |

発現例数（発現率）

資料 5.3 5.2-1　表 14.3.1-2，表 14.3.1-8 及び表 14.3.3-1 より引用，改変

【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】

上部消化管障害は 18 例(31.0%)に認められた。そのうち副作用は,「嘔吐」1 例(1.7%)のみであった。下部消化管障害は 18 例（31.0%）に認められたが，全て SK-1403 との因果関係は否定された。このことから，SK-1403 に起因する消化管障害は少ないことが確認された。

Ca 低下関連事象として，低 Ca 血症の発現は認められず，補正カルシウム減少が 8 例（13.8%）に認められた。補正カルシウム減少は，いずれも副作用と判定された。

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）］

| | 対象被験者数（N=58） | |
|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 |
| 上部消化管障害 | 18（31.0%） | 1（1.7%） |
| 上腹部痛 | 5（8.6%） | |
| 腹部不快感 | 3（5.2%） | |
| 嘔吐 | 4（6.9%） | 1（1.7%） |
| 胃腸炎 | 4（6.9%） | |
| 胃ポリープ | 2（3.4%） | |
| 悪心 | 1（1.7%） | |
| 腹部膨満 | 1（1.7%） | |
| 腹痛 | 1（1.7%） | |
| 慢性胃炎 | 1（1.7%） | |
| びらん性胃炎 | 1（1.7%） | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1（1.7%） | |
| びらん性十二指腸炎 | 1（1.7%） | |
| ポリープ | 1（1.7%） | |
| 下部消化管障害 | 18（31.0%） | 0（0.0%） |
| 下痢 | 7（12.1%） | |
| 胃腸炎 | 4（6.9%） | |
| 腹部膨満 | 1（1.7%） | |
| 腹痛 | 1（1.7%） | |
| 下腹部痛 | 1（1.7%） | |
| 便秘 | 1（1.7%） | |
| 腸炎 | 1（1.7%） | |
| 大腸ポリープ | 1（1.7%） | |
| 軟便 | 1（1.7%） | |
| 感染性腸炎 | 1（1.7%） | |
| 低 Ca 血症 | 0（0.0%） | 0（0.0%） |
| 補正カルシウム減少 | 8（13.8%） | 8（13.8%） |

発現例数（発現率）
資料 5.3 5.2-1　表 14.3.1-17，表 14.3.1-23 及び表 14.3.3-6 より引用，改変

### (4) 臨床検査

【治療第 I 期】

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,「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%）及び「血中カリウム増加」が 2 例（3.4%）であった。

治療第 I 期における最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合を表 2.7.6.4－18 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なかった。血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となり休薬（休薬基準：血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合）した症例は 9 例（15.5%）であったが，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 1 例（1.7%）のみであり，遷延的な血清補正 Ca 濃度の低下はなかった。

**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）**

| | | 対象被験者数（N=58） |
|---|---|---|
| 8.4 mg/dL 以上 | | 13（22.4%） |
| 8.0 mg/dL 以上 | 8.4 mg/dL 未満 | 21（36.2%） |
| 7.5 mg/dL 以上 | 8.0 mg/dL 未満 | 15（25.9%） |
| 7.0 mg/dL 以上 | 7.5 mg/dL 未満 | 9（15.5%） |
| 7.0 mg/dL 未満 | | 0（0.0%） |

資料 5.3.5 2-1　表 14 3.5-3 より引用

【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】

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,「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%),「心電図 QT 延長」が 3 例（5.2%）及び「血中カリウム増加」が 2 例（3.4%）であった。

治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）における最低血清補正 Ca 濃度別の被験者割合を表 2.7.6.4－19 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認められなかった。血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となり休薬した症例は 9 例（15.5%）であったが，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 1 例（1.7%）のみであり，遷延的な血清補正 Ca 濃度の低下はなかった。なお，血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となって休薬した症例は，9 例中 7 例が治療期 2 週までに発現し，SK-1403 投与開始早期に多く認められたが，治療第 II 期においては認められなかった。

**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）］**

| | | 対象被験者数（N=58） |
|---|---|---|
| 8.4 mg/dL 以上 | | 10（17.2%） |
| 8.0 mg/dL 以上 | 8.4 mg/dL 未満 | 23（39.7%） |
| 7.5 mg/dL 以上 | 8.0 mg/dL 未満 | 16（27.6%） |
| 7.0 mg/dL 以上 | 7.5 mg/dL 未満 | 9（15.5%） |
| 7.0 mg/dL 未満 | | 0（0.0%） |

資料 5.3.5 2-1　表 14 3.5-15 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**

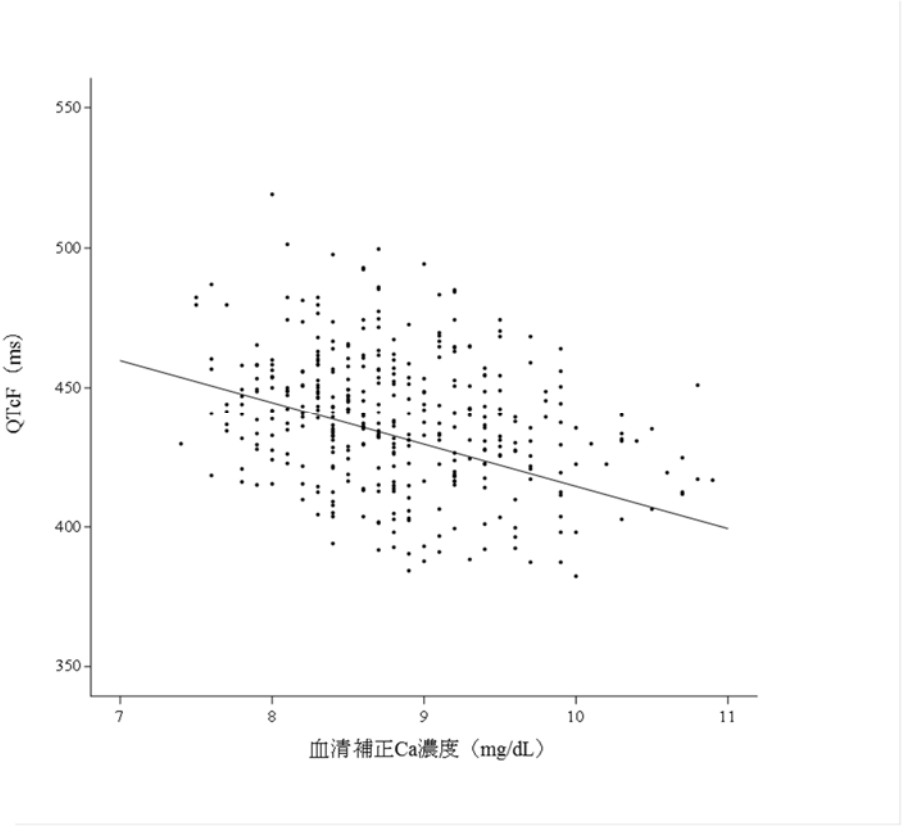
【治療第 I 期】

**1) バイタルサイン**

バイタルサインについて，ベースラインからの平均変化量は小さく，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，QTcF はベースラインに対し平均値で 10.5～22.3 ms の延長が認められた。QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連を図 2.7.6.4－6 に示した。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 濃度の低下によるものと考えられた。なお，有害事象として「心電図 QT 延長」と判断された症例は 1 例（1.7%）であったが，非重篤，軽度な事象であった。




回帰直線:y=-9.6825x+523.9996
相関係数:-0.2821

**図 2.7.6.4－6　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連（治療第Ⅰ期）**

（被験者数：58 例）
資料 5.3.5 2-1　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 18 週時又は中止時における水晶体混濁の悪化の有無を表 2.7.6.4－20 に示した。スクリーニング時に有水晶体眼であった眼に対し，治療期 18 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，水晶体の混濁の悪化を認めた症例はなかった。

**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**

| | 水晶体の混濁の悪化 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 右眼 | | 左眼 | |
| 時点 | 有 | 無 | 有 | 無 |
| 治療期 18 週時又は中止時 | 0（0.0%） | 46（100.0%） | 0（0.0%） | 48（100.0%） |

資料 5.3.5.2-1　表 14.3 5-12 より引用，改変

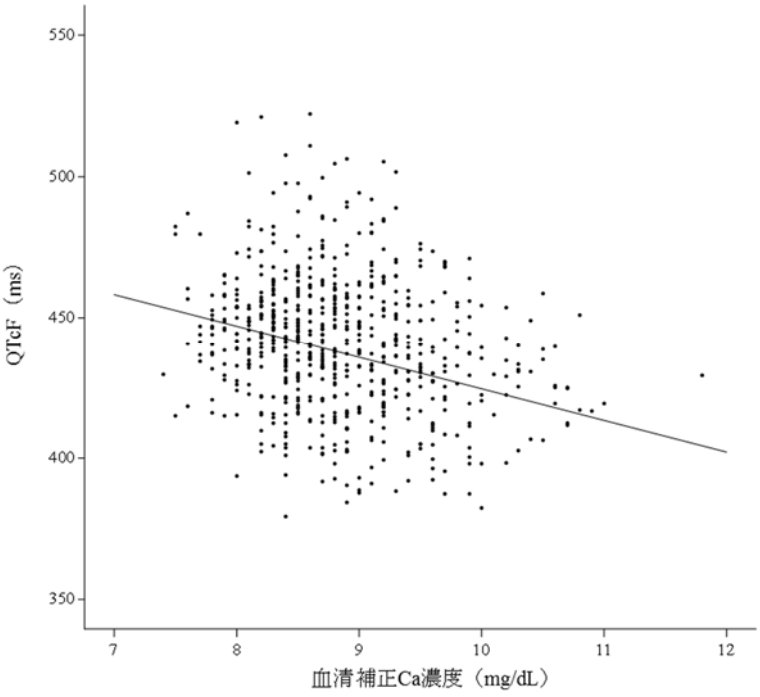
【治療期（治療第 I 期と治療第 II 期）】

**1）バイタルサイン**

バイタルサインについて，ベースラインからの平均変化量は小さく，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，QTcF はベースラインに対し平均値で 10.5～24.8 ms の延長が認められた。QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連を図 2.7.6.4－7 に示した。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 濃度の低下によるものと考えられた。なお，有害事象として「心電図 QT 延長」と判断された症例は 3 例（5.2%）であったが，いずれも非重篤，軽度な事象であった。




回帰直線:y=-8.2241x+513 5919
相関係数:-0.2338

**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)]**
（被験者数：58 例）
資料 5.3.5.2-1　図 14.3.5-14 より引用

3）眼科学的検査

眼科学的検査について，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を表 2.7.6.4－21 に示した。スクリーニング時に有水晶体眼であった眼に対し，治療期 52 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，水晶体の混濁の悪化を認めた症例はなかった。

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

| | 水晶体の混濁の悪化 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 右眼 | | 左眼 | |
| 時点 | 有 | 無 | 有 | 無 |
| 治療期 52 週時又は中止時 | 0（0.0%） | 44（100.0%） | 0（0.0%） | 46（100.0%） |

資料 5.3.5.2-1　表 14.3 5-23 より引用，改変

2.7.6.4.5　結論

治療期 18 週時における血清 iPTH 濃度の目標達成率は 57.9%であった（治療第 I 期）。その後，治療第 I 期を完遂した症例に対して SK-1403 を 34 週間投与したとき，血清 iPTH 濃度の目標達成率は上昇し，治療期 52 週で 80.8%であった。

血清補正 Ca 濃度について，SK-1403 の投与開始早期から低下が認められたが，その後血清補正 Ca 濃度はさらに低下することなく維持された。

安全性について，有害事象は 58 例中 55 例（94.8%）に認められ，副作用は 12 例（20.7%）に認められた。副作用の内訳は，「補正カルシウム減少」が 8 例（13.8%）及び「心電図 QT 延長」が 2 例（3.4%），「嘔吐」が 1 例（1.7%），「浮動性めまい」が 1 例（1.7%）及び「パーキンソン病」が 1 例（1.7%）であった。そのうち，「浮動性めまい」は重篤，中等度の事象であり，その他はいずれも重篤性及び重症度は非重篤，軽度の事象であった。

血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となり休薬した症例は 9 例（15.5%）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 1 例（1.7%）のみであり，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 の延長が認められた。QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連を検討した結果，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 濃度の低下によるものと考えられた。なお，有害事象として「心電図 QT 延長」と判断された症例は 3 例（5.2%）であったが，いずれも非重篤，軽度な事象であった。

眼科学的検査について，治療期 52 週時において水晶体混濁の悪化を認めた症例はいなかった。

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に SK-1403 を個体内用量調整により 25 μg～300 μg の範囲で 52 週間投与した結果，有効性が確認でき，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。