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

第2部（モジュール2）

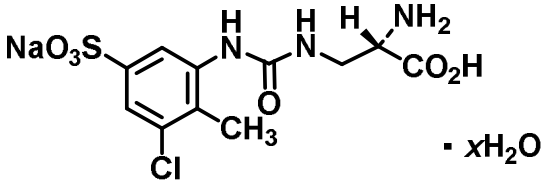
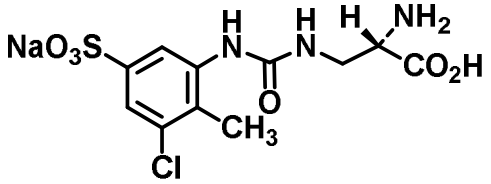
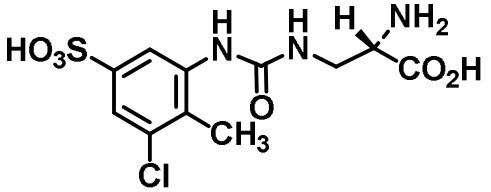
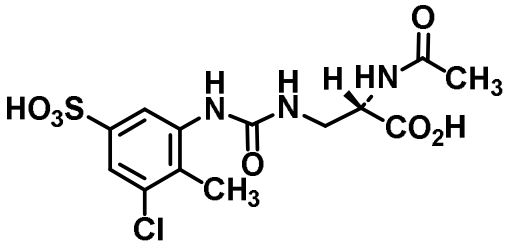
2.4 非臨床試験の概括評価

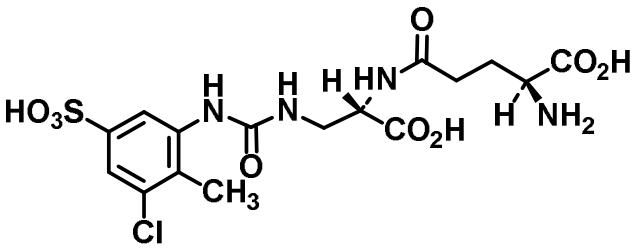
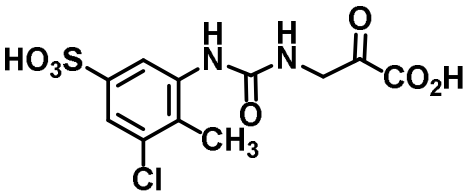
株式会社三和化学研究所

目　次

2.4　非臨床試験の概括評価 ····· 6
2.4.1　非臨床試験計画概略 ····· 6
2.4.1.1　緒言 ····· 6
2.4.1.2　薬理試験 ····· 7
2.4.1.3　薬物動態試験 ····· 7
2.4.1.4　毒性試験 ····· 7
2.4.2　薬理試験 ····· 8
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 ····· 8
2.4.2.2　副次的薬理試験 ····· 9
2.4.2.3　安全性薬理試験 ····· 9
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 ····· 9
2.4.3　薬物動態試験 ····· 10
2.4.3.1　分析法 ····· 10
2.4.3.2　吸収 ····· 10
2.4.3.3　分布 ····· 10
2.4.3.4　代謝 ····· 11
2.4.3.5　排泄 ····· 11
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用 ····· 11
2.4.3.7　その他の薬物動態試験 ····· 12
2.4.4　毒性試験 ····· 12
2.4.4.1　単回投与毒性試験 ····· 12
2.4.4.2　反復投与毒性試験 ····· 12
2.4.4.3　遺伝毒性試験 ····· 14
2.4.4.4　がん原性試験 ····· 14
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 ····· 14
2.4.4.6　局所刺激性試験 ····· 15
2.4.4.7　その他の毒性試験 ····· 15
2.4.4.7.1　毒性発現機序に関する試験 ····· 15
2.4.4.7.2　光毒性試験 ····· 15
2.4.5　総括及び結論 ····· 15
2.4.6　参考文献 ····· 17

SK-1403 及び代謝物の構造一覧

略号，記号	項目	説明
SK-1403 ウパシカルセトナトリウム水和物 Upacicalcet Sodium Hydrate	化学名：	Monosodium 3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate 3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム　水和物
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S \cdot xH_2O$
	分子量：	-
SK-1403 脱水物 ウパシカルセトナトリウム Upacicalcet Sodium	化学名：	Monosodium 3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate 3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S$
	分子量：	373.75
SK-1403 遊離体 ウパシカルセト Upacicalcet	化学名：	3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{14}ClN_3O_6S$
	分子量：	351.76
M1 SK-1403 遊離体のアセチル抱合体	化学名：	3-({[(2*S*)-2-Acetamido-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({[(2*S*)-2-アセトアミド-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{13}H_{16}ClN_3O_7S$
	分子量：	393.80

略号，記号	項目	説明
M2 SK-1403 遊離体のグルタミン酸抱合体	化学名：	3-{[({(2*S*)-2-[(4*S*)-4-amino-4-carboxybutyl-1-oxo]amino}-2-carboxyethyl)carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-{[({(2*S*)-2-[(4*S*)-4-アミノ-4-カルボキシブチル-1-オキソ]アミノ}-2-カルボキシエチル)カルバモイル]アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{16}H_{21}ClN_4O_9S$
	分子量：	480.88
M3 SK-1403 遊離体の酸化的脱アミノ化体	化学名：	3-{[(2-Oxo-2-carboxyethyl)carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-{[(2-オキソ-2-カルボキシエチル)カルバモイル]アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式：	
	分子式：	$C_{11}H_{11}ClN_2O_7S$
	分子量：	350.73

SK-1403 については，特に断りのない限り添加量及び投与量は SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として，試料中の濃度は SK-1403 遊離体（ウパシカルセト）濃度として表記
なお，酵素阻害，酵素誘導及びトランスポーターに対する基質性及び阻害に関する *in vitro* 試験はウパシカルセトとしての添加量で表記

略号一覧表

略号	略号内容
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours　0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク
C_0	Plasma concentration at time zero　投与終了直後の血漿中濃度
CaSR	Calcium-sensing receptor　カルシウム感知受容体
CL_p	Plasma clearance　血漿クリアランス
C_{max}	Maximum drug concentration　最高薬物濃度
CYP	Cytochrome P450　シトクロム P450
GLP	Good Laboratory Practice　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK 細胞	Human embryonic kidney cell　ヒト胎児腎臓細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene　ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography coupled with a radioactivity detector　放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration　50%阻害濃度
IP-1	Inositol monophosphate　イノシトール-1-リン酸
iPTH	intact parathyroid hormone　インタクト副甲状腺ホルモン
LC-MS	Liquid chromatography/mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LSC	Liquid scintillation counter　液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein　多剤・毒物排出タンパク質
MDR1	Multidrug resistance gene 1　多剤耐性遺伝子（P 糖タンパク）
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide　有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
PTH	Parathyroid hormone　副甲状腺ホルモン
QTc	Corrected QT interval　補正 QT
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism　二次性副甲状腺機能亢進症
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase　ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 緒言

SK-1403 は EA ファーマ株式会社（旧：味の素製薬株式会社）によって創製され，株式会社三和化学研究所が開発を引き継いだ，カルシウム感知受容体（以下，CaSR）作動薬である。CaSR 作動薬は副甲状腺細胞膜上に存在する CaSR に対してアロステリック活性因子として作用し，副甲状腺ホルモン（以下，PTH）の生合成，分泌を抑制することから，二次性副甲状腺機能亢進症（以下，SHPT）患者の PTH 管理に寄与する。

透析下の SHPT 患者における内科的治療には，活性型ビタミン D 製剤と CaSR 作動薬が用いられる。活性型ビタミン D 製剤は血清 PTH 濃度を低下させるが，腸管からの Ca 及び P 吸収亢進作用によって血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度はむしろ上昇する。一方，CaSR 作動薬は血清 PTH 濃度を低下させることによって血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を低下させることから，CaSR 作動薬の登場以降，高 Ca 血症及び高 P 血症のため活性型ビタミン D 製剤では治療が困難であった SHPT 患者にも内科的治療が可能となった[1]。

しかしながら既存の CaSR 作動薬にはいくつかの課題がある。まず一つ目の課題は，透析患者において内服薬による治療管理は負担となり，アドヒアランスを低下させる可能性がある点である。透析患者にとって服薬時の飲水が体液管理不十分となる原因の一つとされており，内服薬の多さは透析患者にとって負担となっている[2]。また透析患者は多数の薬を内服しており，服薬錠数の増加によりアドヒアランスが低下するとの報告がある[3]。

二つ目の課題は，消化管に存在する CaSR への作用によって悪心や嘔吐等の上部消化器系副作用が起こる点である[4]。特に，最初に発売された内服 CaSR 作動薬であるシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）においては悪心や嘔吐等の副作用が増量あるいは治療継続の障壁となっており，十分な治療効果を発揮できていなかった[5] [6]。

三つ目の課題は，CaSR 作動薬は血清 Ca 濃度低下作用により低 Ca 血症を引き起こすおそれがある点である。低 Ca 血症の多くは無症状であるが[7]，QT 延長，不整脈及び心不全の増悪等のリスクであることが広く知られている。本邦においては現在（2020 年 8 月）シナカルセト，エテルカルセチド塩酸塩及びエボカルセトの 3 種が上市されているが，そのいずれにおいても重要な特定されたリスクとして低 Ca 血症が挙げられている[8] [9] [10]。またいずれの薬剤も過度の血清 Ca 濃度低下（例えば 7.5 mg/dL 未満）を来した際には直ちに休薬するよう注意喚起されており，そのような場合は CaSR 作動薬による治療を中断せざるを得ない[11] [12] [13]。

SK-1403 は，腎機能が維持されている人に静脈内投与した場合，未変化体のままで速やかに腎から排泄される。一方，血液透析患者に投与した場合には，次回の透析までほぼ代謝及び排泄されずに血中濃度が維持され，安定した薬効発現が期待される。また，SK-1403 は透析性が高く，一回の血液透析で大部分が除去されることから，血液透析患者における血中濃度の累積は見られず，体内蓄積による安全性への影響は小さいと考えられた。

以上のことから，SK-1403 は注射剤として開発することで，医師の管理下のもと毎透析後に透析回路から確実に投与でき，次回の透析まで血液透析患者の血清 PTH 濃度低下作用を維持することが可能になると考えた。また，SK-1403 は投与後に安定した血中濃度を維持できることから，有効性及び副作用を考慮して適切な用量調整を行うことで，薬理作用の過剰な

発現による副作用（低 Ca 血症，消化器系副作用等）の発生を低減しつつ血清 PTH 濃度を管理できると考えた。すなわち，SK-1403 は既存の CaSR 作動薬が有する課題を克服する，新たな SHPT 治療薬となりうると期待された。SK-1403 の本邦における製造販売承認申請を行うにあたり，薬理学的，薬物動態学的及び毒性学的特徴を明らかにするため，以下に示す非臨床試験を実施した。

2.4.1.2　薬理試験

効力を裏付ける試験を実施し，*in vitro* 試験では，SK-1403 のヒト CaSR に対する作用及び作用様式を検討した。また，SK-1403 の代謝物である M1，M2 及び M3 のヒト CaSR に対する作用も検討した。*In vivo* 試験では，正常ラット及びアデニン誘発腎不全ラットを用いて血清インタクト副甲状腺ホルモン（以下，iPTH）濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用を検討した。また，アデニン誘発腎不全ラットを用いて異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用を検討した。

副次的薬理試験を実施し，各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターとリガンドとの結合に対する阻害作用を検討した。

安全性薬理試験を実施し，中枢神経系，呼吸器系及び心血管系に及ぼす作用をそれぞれ検討した。なお，安全性薬理試験は ICH ガイドラインの S7A 及び S7B に従い，GLP に準拠して実施した。

薬力学的薬物相互作用試験を実施し，*in vitro* 試験でヒト CaSR に対する SK-1403 とエテルカルセチド塩酸塩の併用効果を検討した。

2.4.1.3　薬物動態試験

放射性同位体標識及び非標識の SK-1403 を用いて薬物動態試験を実施した。投与経路は臨床投与経路である静脈内投与とした。

ラット及びイヌを用いて血漿中濃度推移を検討した。ラットを用いて組織分布，胎盤通過性及び乳汁移行性を評価した。各種動物及びヒト試料を用いて血漿タンパク結合及び血球移行性を *in vitro* 試験で検討した。

SK-1403 の代謝について，ラット，イヌ及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験，並びに，ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験で検討した。さらに SK-1403 の排泄について，ラット及びイヌを用いて検討した。

薬物動態学的相互作用を検討するため，ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて酵素阻害及び酵素誘導を検討した。また，各種トランスポーター発現細胞を用いて，トランスポーターに対する基質性及び阻害作用を検討した。

また，腎障害モデル動物の薬物動態も検討し，正常動物と比較した。

2.4.1.4　毒性試験

毒性試験として，ICH ガイドラインの M3（R2）及び安全性に関する他の ICH ガイドラインに基づき，ラットを用いた単回投与毒性試験，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，マウス及びラットを用いたがん原性試験，並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。また，その他の毒性試験として毒性発現機

序に関する試験（Ca 補充試験）を実施した。

ラット及びイヌは，いずれも SK-1403 の CaSR 作動作用に基づく血中 PTH 及び Ca 濃度の低下が見られる動物種であり，SK-1403 の安全性を評価するのに適した動物種であると考えられた。主な毒性試験の投与経路は臨床での投与経路である静脈内投与とし，がん原性試験は長期の静脈内投与が困難であるため皮下投与で実施した。主要な毒性試験は全て GLP に準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として，各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験で SK-1403 の薬理作用を検討した。

内因性リガンドである細胞外 Ca^{2+}は，アゴニストとして CaSR に作用し，細胞内 Ca^{2+}濃度を上昇させる。また，既存の CaSR 作動薬は，その細胞外 Ca^{2+}の作用をアロステリック効果により増強させ，細胞外 Ca^{2+}濃度に依存した細胞内 Ca^{2+}濃度上昇反応曲線を細胞外 Ca^{2+}の低濃度側に移動させることが知られている[5] [14] [15]。これらを踏まえ，SK-1403 の *in vitro* における薬理作用を明らかにするために，ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞を用いてヒト CaSR に対する作用を検討した。

SK-1403 は，ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞において濃度依存的に細胞内 Ca^{2+}濃度を上昇させた（2.6.2.2.1）。ヒト CaSR に対する作用様式の検討において，SK-1403 は，細胞外 Ca^{2+}濃度に依存した細胞内 Ca^{2+}濃度上昇反応曲線を細胞外 Ca^{2+}の低濃度側に移動させた。なお，細胞外 Ca^{2+}濃度が 0.1 mmol/L では，SK-1403 による細胞内 Ca^{2+}濃度の上昇は認められなかったことから，SK-1403 はアゴニスト作用を有しないことが示された（2.6.2.2.2）。したがって，SK-1403 はヒト CaSR に対して作用し，細胞外 Ca^{2+}のアゴニスト作用を正方向に増強させるポジティブアロステリックモジュレーターであると考えられた。

代謝物のヒト CaSR に対する作用について検討した結果，M1 及び M2 のヒト CaSR に対する作用強度は，SK-1403 と比較して，それぞれ約 9000 倍及び約 130 倍弱いことが示された。また，M3 はヒト CaSR に対して 1000 µmol/L まで作用を示さなかった（2.6.2.2.6）。

CaSR 活性化に伴う細胞内シグナルは，PTH の分泌や生合成を抑制することが報告されており[16]，既存の CaSR 作動薬においても血中 PTH 濃度の低下が認められ，さらにその二次的反応として血中 Ca 濃度の低下も認められている[5] [17] [18]。そこで，SK-1403 の *in vivo* における血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用を明らかにするため，正常ラットを用いて検討した。正常ラットに SK-1403（0.03，0.3 及び 3 mg/kg）を単回静脈内投与した結果，SK-1403 はいずれの用量においても，血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させた（2.6.2.2.3）。

したがって，SK-1403 は *in vivo* においてポジティブアロステリックモジュレーターとして CaSR に対して作用することで，血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させることが示された。

腎不全に起因する Ca，P 及びビタミン D 代謝異常は，過剰な PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖を伴う副甲状腺過形成を介して，SHPT を発症させる[19] [20]。CaSR は PTH 分泌調節だけでなく副甲状腺の細胞増殖への関与が示唆されており[21] [22]，CaSR 作動薬が副甲状腺細胞増殖を抑制することも報告されている[23]。また，SHPT では過剰な PTH 分泌亢進により高

回転骨病変が惹起され，骨から過剰な Ca 及び P が遊離することで，異所性石灰化が引き起こされる[24]。そこで，SK-1403 のこれら SHPT 病態に対する作用を明らかにするために，アデニン誘発腎不全ラットを用いて検討した。アデニン誘発腎不全ラットに SK-1403（0.1，1 及び 10 mg/kg）を単回静脈内投与した結果，SK-1403 は，いずれの用量においても，血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を有意に低下させた（2.6.2.2.4）。さらに，アデニン誘発腎不全ラットに SK-1403（0.2 及び 1 mg/kg）を 1 週間に 3 回，3 週間反復静脈内投与した結果，副甲状腺過形成及び異所性石灰化を用量依存的かつ有意に抑制した（2.6.2.2.5）。

したがって，SK-1403 は，SHPT 病態においても血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度低下作用を発揮することが示された。また，腎不全に起因する副甲状腺細胞増殖に伴う副甲状腺過形成や異所性石灰化を抑制することも示された。

2.4.2.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験を実施し，各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターとリガンドとの結合に対する SK-1403 の阻害作用を検討した。

SK-1403 は，50 μmol/L の濃度で，いずれの受容体，イオンチャネル及びトランスポーターとリガンドとの結合に対しても阻害作用を示さなかった（2.6.2.3.1）。

したがって，SK-1403 は CaSR への高い選択性を有し，他の標的分子に作用する可能性は低いと考えられた。

2.4.2.3　安全性薬理試験

コアバッテリー試験として，中枢神経系，呼吸器系及び心血管系に対する作用を検討した。

正常ラットに SK-1403（10，100 及び 1000 mg/kg）を単回静脈内投与した結果，中枢神経系及び呼吸器系に 1000 mg/kg の用量まで影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.1，2.6.2.4.2）。また，心血管系に及ぼす作用として，SK-1403 は *in vitro* 電気生理学的試験（hERG チャネル電流及びモルモットの心筋活動電位）において 1000 μmol/L の濃度まで影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.3.1，2.6.2.4.3.2）。さらに，無麻酔イヌに SK-1403（10，100 及び 1000 mg/kg）を単回静脈内投与した結果，心血管系に 1000 mg/kg の用量まで影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.3.3）。各試験における SK-1403 の無作用量と最大臨床用量（300 μg）における推定 C_{max}［42.4 ng/mL（0.121 μmol/L），2.7.2.3.2.2］の間には，少なくとも 8000 倍以上の安全域があった。

したがって，SK-1403 は中枢神経系，呼吸器系及び心血管系に対して臨床上問題となる作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

ヒト CaSR に対する SK-1403 とエテルカルセチド塩酸塩の併用効果について，ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内イノシトール-1-リン酸（以下，IP-1）含量を指標にして検討した。

SK-1403 又はエテルカルセチド塩酸塩の単独添加において，細胞内 IP-1 含量の増加が認められた。さらに，SK-1403 とエテルカルセチド塩酸塩の併用添加における細胞内 IP-1 含量はそれぞれの単独添加による細胞内 IP-1 含量を上回った（2.6.2.5.1）。

したがって，SK-1403 はエテルカルセチド塩酸塩との併用により薬理作用が増強すると考

えられた。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

試料中放射能は LSC で測定した。有色ラットの組織中放射能は定量的全身オートラジオグラフィーで測定した。代謝物は HPLC-RAD 及び LC-MS を用いて分析した。マウス，ラット，ウサギ及びイヌの血漿中 SK-1403 及び代謝物は LC-MS/MS を用いて測定した（2.6.4.2）。

2.4.3.2 吸収

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1，3 及び 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中放射能及び SK-1403 は二相性の消失を示し，放射能の $t_{1/2}$ は 2.72～5.85 時間，SK-1403 の $t_{1/2}$ は 1.19～6.47 時間であった。血漿中放射能及び SK-1403 の CL_p は投与量によらずほぼ一定で，$AUC_{0-\infty}$及び C_0 は投与量におおむね比例して増加し，1～10 mg/kg の用量において線形性が確認された（2.6.4.3.1.1）。

雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg 又は SK-1403 を 1 mg/kg（遊離体換算）の用量で単回静脈内投与したとき，血漿中放射能及び SK-1403 は二相性の消失を示し，放射能の $t_{1/2}$ は 103 時間，SK-1403 の $t_{1/2}$ は 2.26 時間であった（2.6.4.3.1.2）。

ラット及びイヌにおいて，血漿中放射能と SK-1403 濃度推移はほぼ一致し，血漿中放射能の主要構成成分は未変化体であることが示唆された。

雌雄ラットに SK-1403 を 10，100 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき，SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，性差並びに反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} への明らかな影響は見られず，蓄積性はないと考えられた（2.6.4.3.2.1）。

雌雄イヌに SK-1403 を 3, 30 及び 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したとき，SK-1403 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，性差並びに反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} への明らかな影響は見られず，蓄積性はないと考えられた（2.6.4.3.2.2）。

2.4.3.3 分布

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，組織中の放射能濃度は投与後 5 分又は 1 時間に最高濃度を示した。腎臓中放射能濃度が最も高値を示し，次いで膀胱，肝臓，前立腺が高かった。組織中放射能は，血漿中放射能の消失に伴い，経時的に減少した。また，中枢神経系組織への移行はわずかであった（2.6.4.4.1，2.6.4.4.2）。雌性ラットも同様の組織中放射能分布を示し，雌雄の生殖器への特異的な分布は見られなかった（2.6.4.4.1）。

雄性有色ラット（Iar: Long-Evans）に[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，メラニン含有組織（眼球，脈絡膜及び有色皮膚）に放射能は検出されず，メラニンへの親和性が低いことが示唆された（2.6.4.4.3）。

[^{14}C]SK-1403 の血漿タンパクに対する結合率は，0.01～10 μg/mL の濃度範囲において，マウスで 4.4%～10.1%, ラットで 20.9%～24.0%, ウサギで 23.9%～26.9%, イヌで 21.3%～22.8%,

ヒトで 44.2%～45.6%であった。また，ヒト血清アルブミン（HSA）及びヒト α1-酸性糖タンパク（α1-AGP）に対する結合率は，それぞれ 39.6%～41.1%及び 0.9%～1.6%であったことから，SK-1403 は主に HSA に結合していることが示された（2.6.4.4.4）。

[^{14}C]SK-1403 の血球移行率は, 0.01～10 μg/mL の濃度範囲において, マウスで 6.9%～9.8%, ラットで 6.6%～9.9%，ウサギで 6.2%～8.7%，イヌで 7.0%～9.3%，ヒトで 5.5%～9.0%であった（2.6.4.4.5）。

妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき, SK-1403 由来物質がわずかに胎児へ移行したものの経時的に消失し, 投与後 24 時間の胎児の放射能分布率は 0.0120%と低く，残留性はないと考えられた（2.6.4.4.6）。

2.4.3.4　代謝

ラット, イヌ及びヒト肝細胞に[^{14}C]SK-1403 を添加し 72 時間インキュベーションしたとき, ラット及びイヌでアセチル抱合体である M1 がわずかに検出された。イヌ及びヒトでグルタミン酸抱合体である M2 がわずかに検出された。ラット，イヌ及びヒトで酸化的脱アミノ化体である M3 がわずかに検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった（2.6.4.5.1）。

[^{14}C] SK-1403 を単回静脈内投与したとき，雌雄ラット及び雄性イヌの血漿並びに雌雄ラットの肝臓及び腎臓中には主に未変化体が検出された。尿中放射能の主要成分は，雌雄ラットが M1，雄性イヌが SK-1403 であった。その他，M2 が雄性イヌ投与後 1 時間における血漿中に，M3 が雌雄ラットの尿中にわずかに検出された（2.6.4.5.2，2.6.4.5.3）。

以上のことから，SK-1403 の主な代謝経路は，アセチル抱合，グルタミン酸抱合及び酸化的脱アミノ化であることが示された（2.6.4.5.4）。

2.4.3.5　排泄

雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 10 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 89.6%及び 6.4%が排泄された（2.6.4.6.1）。また，胆管カニューレ処置した雄性ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の 96.4%，2.0%及び 3.2%が排泄された。雌性ラットも同様の排泄率を示し，排泄経路に性差はなかった（2.6.4.6.2）。

雄性イヌに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 92.6%及び 2.6%が排泄された（2.6.4.6.1）。

以上のことから，[^{14}C]SK-1403 を投与したときのラット及びイヌにおける放射能の主排泄経路は腎臓であることが示された。

授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，$AUC_{0-\infty}$の乳汁／血漿比は約 0.3 であった（2.6.4.6.3）。

2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用

SK-1403 の薬物相互作用をヒト肝ミクロソーム，ヒト肝細胞及びトランスポーター発現細胞を用いて検討した。

SK-1403 は主要な肝薬物代謝酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A，UGT1A1 及び UGT2B7）に対して可逆的阻害（IC_{50}>100 μg/mL）

及び CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用は示さなかった（2.6.4.7.1）。また，SK-1403 は 0.1～5 μg/mL の濃度範囲において CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった（2.6.4.7.2）。これらのことから，SK-1403 は併用他剤との薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

SK-1403 は各種トランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）に対して 5 μg/mL まで阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.4）。また，SK-1403 は MDR1 及び BCRP の基質ではなかった（2.6.4.7.3）。これらのことから，SK-1403 は併用他剤とのトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.4.3.7　その他の薬物動態試験

アデニン誘発腎不全雄性ラットに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，正常ラットと比較して血漿中 SK-1403 の $AUC_{0-\infty}$は約 14 倍に増加，CL_p は約 1/13 に低下，$t_{1/2}$ は約 10 倍に延長した（2.6.4.8.1）。

両腎摘雄性ラットに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，正常ラットと比較して血漿中 SK-1403 の $AUC_{0-\infty}$は約 28 倍に増加，CL_p は約 1/28 に低下，$t_{1/2}$ は約 18 倍に延長した（2.6.4.8.2）。

両腎摘雄性イヌに SK-1403 を 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，正常イヌと比較して，血漿中 SK-1403 の CL_p は約 1/24 に低下し，$t_{1/2}$ は 10 倍に延長した。

これらのことから，ラット及びイヌにおいて，SK-1403 の消失に腎臓が大きく寄与することが示された（2.6.4.8.3）。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（1000 及び 2000 mg/kg）を実施した。2000 mg/kg まで死亡動物は見られなかった。一般状態の変化として，1000 mg/kg 以上で半眼及び尿量増加，2000 mg/kg で活動性低下及び腹臥が見られた（2.6.6.2.1）。しかしながら，ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与 TK 試験（10，100 及び 1000 mg/kg）において 1000 mg/kg を初回投与後に雄 1 例が死亡した。死亡動物では異常行動（跳躍及び疾走）及び腹臥が見られた（2.6.6.3.2）。以上より，ラットの静脈内投与による概略の致死量は 1000 mg/kg と推定された。

イヌでは単回投与毒性試験を実施しなかったが，用量設定試験として実施した 2 週間反復静脈内投与毒性予備試験（1，10，100 及び 1000 mg/kg）の初回投与後の結果に基づいて急性毒性を評価した。1000 mg/kg まで死亡動物は見られず，概略の致死量は 1000 mg/kg 超と推定された。一般状態の変化として，100 mg/kg 以上で嘔吐が見られた（2.6.6.2.2）。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

ラットを用いた 4，13 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験，並びにイヌを用いた 4，13 及び 39 週間反復静脈内投与毒性試験を実施した。

ラット 4 週間反復投与毒性試験（10，100 及び 1000 mg/kg/日）では，死亡動物は見られず，100 mg/kg/日以上で眼球への影響として水晶体の混濁，胃への影響として腺胃粘膜のびらん，

投与部位への影響として尾の出血の程度並びに線維化の頻度及び程度の増加（1000 mg/kg/日のみ），並びに出血の頻度の増加が見られた。2 週間の休薬後に水晶体の混濁が見られたが，その他の変化は回復性が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.1）。

ラット 13 週間反復投与毒性試験（10，100 及び 1000 mg/kg/日）では，1000 mg/kg/日で雄 1 例が死亡した。100 mg/kg/日以上で眼球への影響として水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁の頻度の増加，並びに水晶体の変性（1000 mg/kg/日のみ），投与部位への影響として尾の血管内膜の肥厚（1000 mg/kg/日のみ），並びに血管周囲の出血及び線維化の増強，1000 mg/kg/日で体重増加抑制，胃への影響として腺胃のびらんの増強，肝臓への影響として胆管上皮の肥大が見られた。4 週間の休薬後に水晶体前皮質の限局性混濁及び肝臓の胆管上皮の肥大が見られたが，その他の変化は回復性が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.3）。

ラット 26 週間反復投与毒性試験（10，100 及び 1000 mg/kg/日）では，1000 mg/kg/日で雄 2 例が死亡した。100 mg/kg/日以上で眼球への影響として水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁の頻度の増加，並びに水晶体の変性（1000 mg/kg/日のみ），肝臓への影響として胆管上皮の肥大，心臓への影響として心筋症の増強，1000 mg/kg/日で体重増加抑制，摂餌量の減少，胃への影響として腺胃のびらんの増強，大腿骨への影響として骨梁の増加，投与部位への影響として尾の血管内膜の肥厚，血管周囲の出血及び線維化の増強，血管の再疎通，血管/血管周囲の変性・壊死の増強，並びに表皮の潰瘍が見られた。8 週間の休薬後に水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁が見られたが，その他の変化は回復性が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.4）。

イヌ 4 週間反復投与毒性試験（3, 30 及び 300 mg/kg/日）では, 死亡動物は見られず, 30 mg/kg/日以上で嘔吐及び補正 QT（以下，QTc）の延長，300 mg/kg/日で QT 間隔の延長が見られた。これらの変化は 2 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.5）。

イヌ 13 週間反復投与毒性試験（3，30 及び 300 mg/kg/日）では，死亡動物は見られず，30 mg/kg/日以上で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び ST 間隔の延長，300 mg/kg/日で水晶体の縫合線混濁が見られた。4 週間の休薬後に水晶体の縫合線混濁が見られたが，その他の変化は回復性が認められた。無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.6）。

イヌ 39 週間反復投与毒性試験（3，30 及び 300 mg/kg/日）では，死亡動物は見られず，30 mg/kg/日以上で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び ST 間隔の延長，300 mg/kg/日で水晶体の縫合線混濁及び皮質部混濁が見られた。4 週間の休薬後に水晶体の縫合線混濁及び皮質部混濁が見られたが，その他の変化は回復性が認められた。無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.7）。

上記のラット及びイヌ反復投与毒性試験で見られた所見のうち，ラット及びイヌの水晶体混濁，イヌの心電図変化（QT 間隔，QTc 及び ST 間隔の延長），並びにラットの大腿骨骨梁増加は，SK-1403 の薬理作用に基づく血中 PTH 及び Ca 濃度の低下に起因するため，過度な薬理作用に対して注意することにより，ヒトにおける安全性を担保できると考えられた。また，ラットの死亡，心筋症，胆管上皮肥大及び腺胃びらんは，副甲状腺以外の CaSR 活性化又は過度な血中 PTH 及び Ca 濃度の低下に起因する可能性が推察された。各所見に関する無毒性量における曝露量を最大臨床用量（1 回 300 μg，週 3 回）におけるヒトの推定曝露量と

比較すると，50～12901 倍の開きがあり，十分な安全域があると考えられた。その他，イヌの嘔吐は，消化管に存在する CaSR への作用又は血中 Ca 濃度の低下に起因すると考えられた。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であったため，遺伝毒性を示さないと考えられた（2.6.6.4.1.1，2.6.6.4.1.2，2.6.6.4.2.1）。

2.4.4.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験（各試験 15，50 及び 150 mg/kg/日）を実施した。いずれの試験でも SK-1403 投与に関連した腫瘍の発生及び腫瘍の増加は認められなかったため，がん原性を示さないと考えられた（2.6.6.5.2，2.6.6.5.4）。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（100，300 及び 1000 mg/kg/日）では，親動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。初期胚発生に及ぼす影響も認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日，初期胚発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.1.1）。

ラット胚・胎児発生に関する試験（100，300 及び 1000 mg/kg/日）では，母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響及び胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.2.2）。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（10，30 及び 100 mg/kg/日）では，母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，100 mg/kg/日で排糞量の減少，体重増加抑制，摂餌量の減少及び腎臓の退色が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響として，100 mg/kg/日の 1 例に SK-1403 投与の二次的影響（母動物への一般毒性学的影響に起因する全身状態の悪化に伴う変化）と考えられる流産が認められた。胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日，胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.2.4）。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（100，300 及び 1000 mg/kg/日）では，母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日以上で妊娠期の摂餌量の減少，1000 mg/kg/日で妊娠期の体重増加抑制が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。出生児に及ぼす影響として，100 mg/kg/日以上で発育抑制（体重増加抑制），生後初期の生存性低下，水晶体前皮質及び核に限局性混濁，1000 mg/kg/日で死産児数の高値，血中 Ca 濃度の低下，オープンフィールド内での総行動距離及び立ち上がり回数の

増加が見られた。しかし，外表分化，感覚・反射機能，学習機能及び生殖機能に対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日，出生児に関する無毒性量は 100 mg/kg/日未満と推定された（2.6.6.6.3.2）。出生児への影響は，妊娠末期の母体からの Ca 供給の減少及び生後初期の乳汁を介した曝露による CaSR 作動作用に起因すると考えられた。以上より，SK-1403 は次世代の発生に影響を及ぼす可能性があり，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌とすべきと考えられた。また，乳汁移行性が認められる（2.6.4.6.3）ため，授乳婦は SK-1403 投与中は授乳を避けるべきと考えられた。

2.4.4.6　局所刺激性試験

投与部位に対する局所刺激性は，ラット及びイヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験で実施した投与部位の肉眼的観察（剖検）及び病理組織学的検査により評価した。SK-1403 は臨床使用において投与部位に対して局所刺激性を示す可能性は低いと考えられた（2.6.6.7）。

2.4.4.7　その他の毒性試験

2.4.4.7.1　毒性発現機序に関する試験

ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与毒性試験で水晶体混濁が見られたことから，SK-1403 の 1000 mg/kg/日を雄ラットに 3 週間反復静脈内投与し，同時に Ca 補充のためグルコン酸 Ca を 150 mg/kg/h で持続静脈内投与し，水晶体混濁と血中 Ca 濃度との関連を検討した。Ca 補充による血中 Ca 濃度の低下抑制により水晶体混濁の発現が抑制されたことから，SK-1403 の反復静脈内投与による水晶体混濁は，血中 Ca 濃度の低下による二次的影響と考えられた（2.6.6.8.1.1）。

2.4.4.7.2　光毒性試験

光毒性の初期評価として，紫外可視光領域（290～700 nm）の吸収スペクトルを測定した。SK-1403 は紫外可視光領域において極大吸収を示さず，当該領域において最大吸光度を示す波長でのモル吸光係数は 657（メタノールに溶解時）及び 369 L mol^{-1} cm^{-1}（pH7.4 緩衝液に溶解時）であったことから，光毒性試験の実施は不要と考えられた（2.6.6.8.2）。

2.4.5　総括及び結論

SK-1403 は，ヒト CaSR に対して作用し，細胞外 Ca^{2+}のアゴニスト作用を正方向に増強させるポジティブアロステリックモジュレーターであると考えられた。SK-1403 は，正常ラット及びアデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させた。また，SK-1403 は腎不全に起因する副甲状腺細胞増殖に伴う副甲状腺過形成や異所性石灰化を抑制した。

代謝物のヒト CaSR に対する作用について検討した結果，M1 及び M2 のヒト CaSR に対する作用強度は，SK-1403 と比較して，それぞれ約 9000 倍及び約 130 倍弱いことが示された。また，M3 はヒト CaSR に対して 1000 µmol/L まで作用を示さなかった。

副次的薬理試験の結果から，SK-1403 は CaSR への高い選択性を有し，他の標的分子に対して作用する可能性は低いと考えられた。

安全性薬理試験の結果から，SK-1403 は中枢神経系，呼吸器系及び心血管系に対して臨床上問題となる作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ヒト CaSR に対する SK-1403 とエテルカルセチド塩酸塩の併用効果について検討した結果，SK-1403 はエテルカルセチド塩酸塩との併用により薬理作用が増強すると考えられた。

ラット及びイヌに SK-1403 を単回静脈内投与後，SK-1403 は速やかに消失した。血漿中の主要成分は未変化体であった。ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき，腎臓中放射能が最も高く，中枢神経系組織への放射能の移行はわずかであった。妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき，SK-1403 由来物質がわずかに胎児へ移行したものの経時的に消失し，投与後 24 時間の胎児の放射能分布率は 0.0120%と低く，残留性はないと推察された。

[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき，投与後 168 時間までのラットの尿中に投与放射能の 89.6%が，イヌの尿中に投与放射能の 92.6%が排泄された。また，腎障害モデルラット及びイヌに SK-1403 を単回静脈内投与したとき，正常動物と比べ CL_p が大きく低下し，$t_{1/2}$ の遅延が認められた。これらのことから，SK-1403 の主排泄経路は腎臓であることが示唆された。また，授乳中ラットに[^{14}C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき，SK-1403 由来物質が乳汁へ移行することが示された。

SK-1403 は，主要な CYP 及び UGT 分子種に対して可逆的阻害作用を示さず（IC_{50}>100 μg/mL），主要な CYP 分子種に対して時間依存的阻害作用も示さなかった。また，SK-1403 は酵素誘導試験において，最大臨床用量（300 μg）における推定 C_{max}（42.4 ng/mL）（2.7.2.3.2.2）より十分に高い 5 μg/mL まで誘導作用を示さなかった。以上から，SK-1403 は臨床において併用他剤と薬物代謝酵素を介した相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

SK-1403 は，MDR1 及び BCRP の基質ではないことが示された。また，MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対し，最大臨床用量における推定 C_{max} より十分高い 5 μg/mL まで阻害作用を示さなかった。以上から，SK-1403 が併用他剤とトランスポーターを介した相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

SK-1403 の非臨床における安全性を評価するために，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。

単回投与毒性試験における概略の致死量は，ラットで 1000 mg/kg，イヌで 1000 mg/kg 超であった。

反復投与毒性試験では，ラット及びイヌの水晶体混濁，イヌの QTc 延長，並びにラットの大腿骨骨梁増加が見られ，SK-1403 の薬理作用に基づく血中 PTH 及び Ca 濃度の低下に起因すると考えられた。これらの変化については，血中 PTH 及び Ca 濃度を定期的にモニターして適切な用量調整を行うことにより，ヒトにおける発現を回避して安全に使用することが可能と考えられた。また，ラットの死亡，心筋症，胆管上皮肥大及び腺胃びらん，並びにイヌの嘔吐が見られ，副甲状腺以外の CaSR 活性化又は過度な血中 PTH 及び Ca 濃度の低下に起因すると考えられた。水晶体混濁の回復性はなかったが，その他の変化は回復性が認められた。無毒性量における曝露量は，最大臨床用量（1 回 300 μg，週 3 回）におけるヒトの推定曝露量と比較して，ラットの C_{max} で 788～1080 倍，AUC で 31～59 倍，イヌの C_{max} で 269～

387 倍，AUC で 31～38 倍の開きがあり（表 2.6.6.9.2－1），安全性は確保されていると考えられた。また，SK-1403 は臨床使用において投与部位に対して局所刺激性を示す可能性は低いと考えられた。

遺伝毒性試験及びがん原性試験では，SK-1403 に遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性試験では，ラット受胎能・初期胚発生試験において親動物の生殖機能及び初期胚発生に及ぼす影響，ラット及びウサギ胚・胎児発生試験において胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。ラット出生前後発生・母体機能試験において母動物に一般毒性学的影響が認められない用量で出生児の体重増加抑制，生後初期の生存性低下，水晶体混濁が見られた。このため，SK-1403 は次世代の発生に影響を及ぼす可能性があり，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌とすべきと考えられた。また，乳汁移行性が認められるため，授乳婦は SK-1403 投与中は授乳を避けるべきと考えられた。

2.4.6 参考文献

[1] Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, et.al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(1): 328-35.

[2] 一般社団法人　日本透析医学会．維持血液透析ガイドライン：血液透析処方．透析会誌．2013; 46 (7): 587-632.

[3] 伊藤　恭子，永野　伸郎，高橋　伴彰，石田　秀岐，田ヶ原　綾香，塚田　美保，他．リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する．透析会誌．2016; 49(7): 475-82.

[4] 福本　和生，野口　智永，酉家　佐吉子，島津　栄一，三宅　晋．シナカルセト塩酸塩の上部消化管合併症の機序，透析会誌．2010; 43(3): 309-15.

[5] 医薬品インタビューフォーム, オルケディア錠, 協和キリン株式会社（2019 年 12 月改訂）.

[6] Gincherman Y, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2010; 14(1): 68-72.

[7] 遠藤 逸朗，松本 俊夫．１．鑑別診断と副甲状腺機能低下症の分類（特集 カルシウム・リン代謝異常症：診断と治療の進歩）-（II. 低カルシウム血症），日内会誌．2007; 96 (4): 688-95.

[8] レグパラ錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年 11 月 5 日

[9] パーサビブ静注透析用 医薬品リスク管理計画書 令和元年 9 月 26 日

[10] オルケディア錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年 12 月 25 日

[11] レグパラ錠 添付文書第 1 版 2019 年 11 月改訂

[12] パーサビブ静注透析用 添付文書第 4 版 2019 年 5 月改訂

[13] オルケディア錠 添付文書第 2 版 2019 年 12 月改訂

[14] Nemeth EF, Goodman WG. Calcimimetic and Calcilytic Drugs: Feats, Flops, and Futures. Calcif Tissue Int. 2016; 98(4): 341-58.

[15] Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. J Pharmacol Exp Ther.

2004; 308(2): 627-35.

[16] Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27(3): 333-43.

[17] 医薬品インタビューフォーム，レグパラ錠，協和キリン株式会社（2019 年 12 月改訂）

[18] 医薬品インタビューフォーム，パーサビブ静注透析用，小野薬品工業株式会社（2019 年 5 月改訂）

[19] 永野　伸郎，川田　剛央，和田　倫斉．カルシウム受容体作動薬（calcimimetics）の薬理・臨床試験成績；維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬（シナカルセト塩酸塩，レグパラ®錠）．日薬理誌．2008; 132(5): 301-8.

[20] Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. Kidney Int. 1995; 48(1): 259-72.

[21] Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, Hediger MA, Goltzman D, Mohammad KS, et al. The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. J Clin Invest. 2003; 111(7): 1021-8.

[22] Ho C, Conner DA, Pollak MR, Ladd DJ, Kifor O, Warren HB, et al. A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Nat Genet. 1995; 11(4): 389-94.

[23] Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, Kobayashi N, Miyata S, Ishii H, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. J Clin Invest. 1997; 100(12): 2977-83.

[24] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? Clin Exp Nephrol. 2017; 21(Suppl 1): 37-45.