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）

2.5 臨床に関する概括評価

株式会社三和化学研究所

目　次

2.5　臨床に関する概括評価 ····· 8
2.5.1　製品開発の根拠 ····· 8
2.5.1.1　薬理学的分類 ····· 8
2.5.1.2　二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的/病態生理学的側面 ····· 8
2.5.1.3　透析下 SHPT の治療法 ····· 8
2.5.1.4　SHPT に対して SK-1403 の試験を行ったことを支持する科学的背景 ····· 9
2.5.1.5　臨床開発計画 ····· 9
2.5.1.5.1　第 I 相試験開始前相談 ····· 10
2.5.1.5.2　AJ0001 試験（第 I 相試験） ····· 10
2.5.1.5.3　AJ1001 試験（第 I/II 相試験） ····· 11
2.5.1.5.4　AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験） ····· 11
2.5.1.5.5　第 II 相試験終了後相談 ····· 12
2.5.1.5.6　AJ1004 試験（第 III 相比較試験） ····· 12
2.5.1.5.7　AJ1003 試験（第 III 相長期投与試験） ····· 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 ····· 14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 ····· 15
2.5.3.1　薬物動態学的特性 ····· 16
2.5.3.2　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因 ····· 17
2.5.3.3　薬力学的特性 ····· 17
2.5.3.4　QT 延長 ····· 18
2.5.4　有効性の概括評価 ····· 20
2.5.4.1　試験デザインについて ····· 20
2.5.4.2　解析方法 ····· 23
2.5.4.3　試験結果 ····· 23
2.5.4.3.1　AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験） ····· 23
2.5.4.3.2　AJ1003 試験（第 III 相長期投与試験） ····· 24
2.5.4.3.3　AJ1004 試験（第 III 相比較試験） ····· 24
2.5.5　安全性の概括評価 ····· 27
2.5.5.1　臨床的安全性の評価計画 ····· 27
2.5.5.2　全般的な曝露状況 ····· 29
2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ····· 30
2.5.5.4　有害事象 ····· 31
2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象 ····· 33
2.5.5.4.2　死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象 ····· 35
2.5.5.4.2.1　死亡に至った有害事象 ····· 35
2.5.5.4.2.2　その他の重篤な有害事象 ····· 35
2.5.5.4.2.3　他の重要な有害事象 ····· 36
2.5.5.4.3　特に留意した有害事象 ····· 37

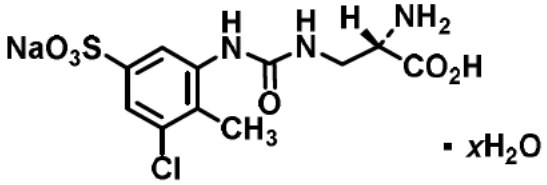
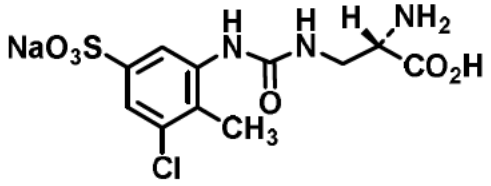
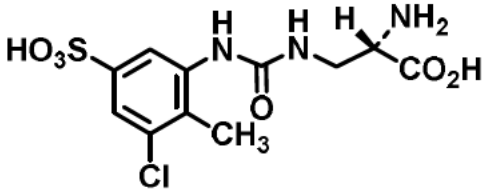
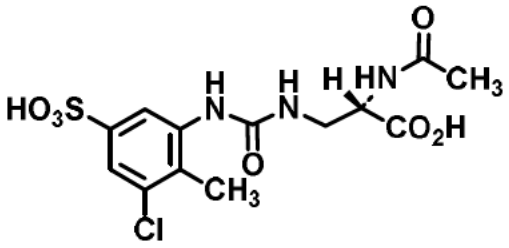
2.5.5.4.3.1 「低カルシウム血症」に関連する有害事象 ····· 37
2.5.5.4.3.2 「骨代謝障害」に関連する有害事象 ····· 37
2.5.5.4.3.3 「胃腸障害」に関連する有害事象 ····· 37
2.5.5.4.3.4 「QT 延長」に関連する有害事象 ····· 38
2.5.5.4.3.5 「水晶体混濁」に関連する有害事象 ····· 38
2.5.5.4.4 臨床検査値の評価 ····· 39
2.5.5.4.4.1 臨床検査値の変動 ····· 39
2.5.5.4.4.2 SOC「臨床検査」に分類される有害事象 ····· 39
2.5.5.4.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価 ····· 39
2.5.5.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 ····· 39
2.5.5.4.6.1 内因性要因 ····· 39
2.5.5.4.6.2 外因性要因 ····· 40
2.5.5.4.6.3 薬物相互作用 ····· 40
2.5.5.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用 ····· 40
2.5.5.4.6.5 過量投与 ····· 41
2.5.5.4.6.6 薬物乱用 ····· 42
2.5.5.4.6.7 離脱症状及び反跳現象 ····· 42
2.5.5.4.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ·· 42
2.5.5.4.7 市販後データ ····· 42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ····· 43
2.5.6.1 治療の背景 ····· 43
2.5.6.1.1 疾患又は症状 ····· 43
2.5.6.1.2 現行の治療 ····· 43
2.5.6.2 ベネフィット ····· 43
2.5.6.3 リスク ····· 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 ····· 47
2.5.6.5 補遺 ····· 48
2.5.7 参考文献 ····· 49

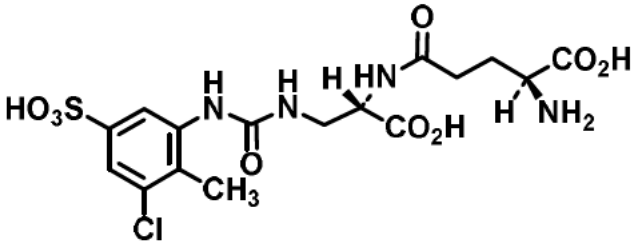
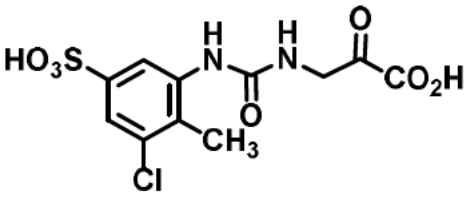
表

表 2.5.1-1 臨床試験の一覧 ····· 10
表 2.5.3－1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 ····· 15
表 2.5.3－2 臨床薬理試験の概要 ····· 15
表 2.5.4－1 維持血液透析下の SHPT 患者を対象に有効性及び安全性を検討した試験の概略 ····· 20
表 2.5.4－2 治療期 18 週時の血清 iPTH 濃度 目標達成率（治療第Ⅰ期） ····· 23
表 2.5.4－3 治療期 22，23，24 週時の血清 iPTH 濃度平均値 目標達成率 ····· 25
表 2.5.5－1 臨床的安全性評価に係る臨床試験 ····· 27
表 2.5.5－2 特に留意した有害事象の定義 ····· 29

表 2.5.5－3　AJ1004 試験において 5%以上に認められた有害事象 ····· 33
表 2.5.5－4　併合解析において SK-1403 併合群で 5%以上に認められた有害事象 ··· 34

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，酵素誘導並びに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
BAP	Bone specific alkaline phosphatase　骨型アルカリフォスファターゼ
BMI	Body Mass Index　肥満指数
CaSR	Calcium-sensing receptor　カルシウム感知受容体
CKD-MBD	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder　慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常
CKD-MBD ガイドライン	Clinical practice guideline for CKD-MBD　慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン
C_{max}	Maximum drug concentration　最高薬物濃度
CYP	Cytochrome P450　シトクロム P450
hERG	Human ether-a-go-go related gene　ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
HLGT	High Level Group Terms　高位グループ語
iFGF23	intact fibroblast growth factor 23　インタクト線維芽細胞増殖因子 23
iPTH	intact parathyroid hormone　インタクト副甲状腺ホルモン
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version　ICH 国際医薬用語集日本語版
P1NP	type I procollagen N-terminal propeptide　I 型プロコラーゲン架橋 N-プロペプチド
PPS	Per protocol set　治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term　基本語
PTH	Parathyroid hormone　副甲状腺ホルモン
QTc	Corrected QT interval　補正 QT
QTcF	Corrected QT interval with Fridericia method　Fridericia による補正 QT
SHPT	Secondary hyperparathyroidism　二次性副甲状腺機能亢進症
SMQ	Standardised MedDRA Querie　MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class　器官別大分類
whole-PTH	whole parathyroid hormone　ホール副甲状腺ホルモン
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b　酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

SK-1403 はカルシウム感知受容体（以下，CaSR）作動薬である。SK-1403 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）の分泌，生合成を抑制する。SK-1403 は注射可能な低分子 CaSR 作動薬である。

2.5.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的/病態生理学的側面

日本透析医学会の統計調査委員会の報告によれば，日本の血液透析患者数は 2017 年 12 月 31 日時点で 32 万人を超えており，年々増加傾向を示している[1]。透析が必要となるような末期腎不全の患者においては，腎臓におけるミネラル調節システムが正常に作用しない。その結果生じるミネラル代謝異常が生命予後に大きな影響を与えることが認識されており[2]，慢性腎臓病（以下，CKD）に伴う骨・ミネラル代謝異常（以下，CKD-MBD）という概念が提唱されてきた[3]。

CKD-MBD の疾患概念における主要な病態が二次性副甲状腺機能亢進症（以下，SHPT）である。CKD の病態進展によって尿中の P 排泄が低下し，更に腎臓での活性型ビタミン D 産生が低下する。その結果，血清 P 濃度が上昇し，血清 Ca 濃度が低下する。血清 P 濃度上昇，Ca 濃度低下，活性型ビタミン D 濃度低下はそれぞれが副甲状腺の機能を亢進させるため，PTH の生合成及び分泌，副甲状腺細胞増殖が過剰になり，SHPT が発症する[4]。透析期 CKD に移行し SHPT が更に進展すると，過剰放出された PTH によって骨吸収が亢進され，高 Ca 血症及び高 P 血症が発症する。そのような状態が長期間に亘ると，高回転型骨病変による骨折や血管石灰化による心血管合併症を引き起こし，透析患者の QOL や生命予後を悪化させる。そのため血清 PTH 管理は透析下における SHPT 患者の予後改善を図る上での重要な課題の一つに位置づけられている[5]。

2.5.1.3 透析下 SHPT の治療法

透析下の SHPT 患者における PTH の管理方法は，まず内科的治療を行うこと，内科的治療に抵抗する高度 SHPT には副甲状腺摘出術等の外科的インターベンションを適応することとされている[2]。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，P 吸収亢進作用によって血清 Ca 濃度，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，P 濃度を低下させる[6]。

2008 年に最初の CaSR 作動薬であるシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）が登場したことにより，高 Ca 血症及び高 P 血症のため従来の活性型ビタミン 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[7]。しかしながら，シナカルセトは悪心や嘔吐等の上部消化器系副作用の頻度が高く，これらが増量及び治療継続の障壁となって十分な治療効果を発揮できていなかった[8] [9]。シナカルセトによる上部消化器系副作用の作用機序はまだ詳細が明らかにされていないが，消化管に存在する CaSR へのオンターゲット作用によって消化管の蠕動運動が低下することが知られている[10]。

また，維持血液透析患者は多数の経口製剤を服用するため服薬アドヒアランスが低いとの

報告がなされており[11]，透析患者において服薬錠数増加によりアドヒアランスが低下するとの報告もある[12]。さらに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[13]，内服薬の多さが透析患者にとって負担となっている。

このような背景から，消化器系副作用が少なく，服薬負担を軽減する CaSR 作動薬が望まれていた。これらの課題を改善する薬剤として，2017 年 2 月に透析回路より投与することで確実に投薬可能な合成ペプチド注射剤であるエテルカルセチド塩酸塩（以下，エテルカルセチド）が，2018 年 5 月にシナカルセトと比較して消化器系副作用の発現を低減させた内服薬であるエボカルセトが，それぞれ上市された。

また，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。低 Ca 血症は痙攣，テタニー等の症候を示す場合もあるが，無症状であることも多く[14]，QT 延長，不整脈，心不全の増悪等のリスク因子の一つであることが広く知られている。そのためシナカルセト，エテルカルセチド，エボカルセト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[15] [16] [17]。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）を来すと直ちに休薬するよう注意喚起されており[18] [19] [20]，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。

このため，過剰な Ca 低下が起こりにくい，あるいは遷延しにくい CaSR 作動薬が開発されれば，治療の中断を減らし，透析下 SHPT 患者の血清 PTH 濃度をより適切に管理できる可能性があると考えられた。

2.5.1.4　SHPT に対して SK-1403 の試験を行ったことを支持する科学的背景

SK-1403 は低分子 CaSR 作動薬であり，腎機能が維持されている人に静脈内投与した場合は未変化体のままで速やかに腎から排泄される。これに対して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。一方，SK-1403 は透析性が高く，一度の血液透析で大部分が除去されることから，血液透析患者においても血漿中薬物濃度は累積せず，体内蓄積による安全性への影響は小さいと考えられた。また，SK-1403 は分子量 500 未満の低分子であり，エテルカルセチドにおいて報告されたような薬物抗体が産生される可能性は低いと考えられた[21]。

以上の特性を踏まえて，株式会社三和化学研究所は SK-1403 を注射剤であるプレフィルドシリンジ製剤として開発した。注射剤とすることで，医師の管理下で毎透析後に透析回路から確実に投与でき，次回の透析まで血清 PTH 濃度低下作用を維持することができると考えた。また，SK-1403 投与時における安定した血中濃度は，薬効及び副作用を踏まえた適切な用量調整の上で投与することにより，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想定された。さらにプレフィルドシリンジ製剤として開発することで，医療従事者の調剤，投与に関する負担を軽減し，安全かつ迅速に投与できると考えた。以上より SK-1403 は既存の CaSR 作動薬における問題点を克服する新たな SHPT 治療薬になると期待された。

2.5.1.5　臨床開発計画

SK-1403 は EA ファーマ株式会社（旧：味の素製薬株式会社）によって創製された。20[redacted]年[redacted]月より株式会社三和化学研究所が開発を引き継ぎ，臨床開発は全て株式会社三和化学研

究所が行った。20[redacted]年より臨床試験を開始し，これまでに合計 5 試験を全て国内で実施した。臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示した。これら 5 試験は，全て評価資料とした。

表 2.5.1-1　臨床試験の一覧

開発相	試験番号	表題	資料区分	資料番号
第 I 相	AJ0001	SK-1403 第 I 相試験 -健康成人男子を対象とした単回投与試験-	評価資料	5.3.3.1-1
第 I/II 相	AJ1001	SK-1403 第 I/II 相試験 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験	評価資料	5.3.3.2-1
第 II 相	AJ1002	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）	評価資料	5.3.5.2-1
第 III 相	AJ1003	SK-1403 長期投与試験 -維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期投与試験（第 III 相試験）-	評価資料	5.3.5.2-2
第 III 相	AJ1004	SK-1403 第 III 相試験 -維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験-	評価資料	5.3.5.1-1

以下に医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との相談の経緯及び臨床開発の経緯を示す。

2.5.1.5.1　第 I 相試験開始前相談

臨床試験着手に際し，医薬品第 I 相試験開始前相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]）を実施し，第 I 相試験を開始することについて機構の合意を得た。

SK-1403 はその薬物動態学的特性上，腎機能が正常に機能していれば投与後 24 時間以内にほぼ全て尿へ排泄されることが推察された。そのため第 I 相試験において本事項が確認できた場合，健康成人に対して反復投与試験を実施しても腎機能が廃絶された血液透析患者における薬物動態の推測には利用できないと考えられたため，健康成人を対象とした反復投与試験を行わずに透析患者を対象とした第 I/II 相試験へ移行することについて相談し，受け入れ可能であるとの見解を得た。

また，SK-1403 は薬理作用上，血中 PTH 低下作用に伴う血中 Ca 濃度低下により QT/QTc 間隔を延長させる可能性があることを踏まえ，健康成人を対象とした Thorough QT 試験による評価は実施せず，透析患者を対象とした臨床試験の中において，集中的な心電図モニタリングにより QT/QTc 間隔への作用を詳細に評価することについて相談し，受け入れ可能であるとの見解を得た。

2.5.1.5.2　AJ0001 試験（第 I 相試験）

第 I 相試験開始前相談の見解を踏まえ，日本人健康成人男子に SK-1403 を単回静脈内投与する第 I 相試験を実施した。試験はプラセボ対照二重盲検試験とした。試験開始時には，SK-1403 の投与量について 1.0 mg（Step 1）から開始し，Step 毎に安全性の確認を行なった上で，2.5 mg（Step 2），5 mg（Step 3），10 mg（Step 4），20 mg（Step 5），30 mg（Step 6），40 mg（Step 7）の順に最大 40 mg まで投与する計画とした。しかし，2.5 mg の投与までに嘔吐，悪心，悪寒の有害事象が確認された。これらの事象は全て非重篤，軽度であり，かつステップアップ（増量）の基準には抵触しなかったものの，5 mg 以上の投与では有害事象の発現率がより高まると考えられたため，計画していた 5 mg 以上の投与は実施せず，より低用量での安全性及び忍容性を確認する必要があると判断し，新たに 0.01 mg を Step 3, 0.1 mg を Step

4 と設定して試験実施計画を変更した。

その結果，薬物動態評価及び薬力学的評価において SK-1403 の用量反応性を示す傾向が確認され，未変化体の約 80%～90%が尿中排泄されることが確認された。安全性について，SK-1403 の 1 mg 以上の投与においては，悪心や嘔吐等の上部消化管障害の副作用が認められたが，いずれも非重篤，軽度であり投与当日中に消失した。

2.5.1.5.3 AJ1001 試験（第 I/II 相試験）

維持血液透析下の SHPT 患者を対象として，SK-1403 の単回投与（0.025，0.05，0.1，0.2，0.4，0.6，0.8 mg 計 7Step）及び 3 週間の反復静脈内投与（0.05，0.1，0.2 mg 計 3Step）における安全性，薬物動態，薬力学的評価について，プラセボ対照二重盲検比較試験で検討を行った。

その結果，SK-1403 の血漿中濃度は投与量に依存し，投与後速やかに低下した後は次回透析時まで安定していること，SK1403 は血漿中では 90%以上が未変化体で存在すること，主要な排泄経路は血液透析による除去であること，蓄積性がなく反復投与による濃度上昇は認められないことが確認された。

反復投与における薬力学的評価において，血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は用量に依存して低下する傾向を示し，概ね 1～2 週間で安定することが確認された。

安全性については，単回投与では 0.2 mg 以下の投与では上部消化管障害の副作用は発現せず，食欲減退が 0.8 mg 群で 5 例中 1 例（20.0%）に，嘔吐が 0.4 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%），0.6 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%），0.8 mg 群で 5 例中 1 例（20.0%）に，悪心が 0.6 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%）に発現したが，いずれも非重篤，軽度であった。反復投与では上部消化管障害の副作用は認められなかった。また血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は，単回投与では 0.1 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%），0.2 mg 群で 4 例中 1 例（25.0%），0.4 mg 群で 4 例中 1 例(25.0%)，0.6 mg 群で 4 例中 1 例(25.0%)及び 0.8 mg 群で 5 例中 3 例(60.0%)であり，反復投与では 0.1 mg 群で 8 例中 2 例（25.0%）及び 0.2 mg 群で 10 例中 3 例（30.0%）であった。

2.5.1.5.4 AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験）

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に，非盲検非対照下において SK-1403 の開始用量を 50 μg とし，25～300 μg の範囲内で個体内用量調整により 18 週間投与したときの有効性について，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（以下，目標達成率）を主要評価項目として検討し，併せて安全性についても検討した（治療第 I 期）。その後，治療第 I 期を完遂した被験者に対して継続して SK-1403 を 34 週間（合計 52 週間）投与したときの安全性及び有効性を検討した（治療第 II 期）。

治療第 I 期終了時（投与 18 週時）における血清 iPTH 濃度の目標達成率は 57.9%，治療第 II 期終了時（投与 52 週時）における血清 iPTH 濃度の目標達成率は 80.8%であり，SK-1403 の有効性が確認された。

安全性については，有害事象は 58 例中 55 例（94.8%）に，副作用は 12 例（20.7%）に発現した。上部消化管障害の副作用は 1 例（1.7%）に認められた。血清補正 Ca 濃度の過度な低下（7.5 mg/dL 未満）によって SK-1403 を休薬した被験者は 58 例中 9 例（15.5%）であっ

たが，いずれも休薬後速やかに回復した。投与再開後に血清補正 Ca 濃度低下によって再度休薬した被験者は 1 例であった。

2.5.1.5.5　第 II 相試験終了後相談

第 II 相試験の治療第 I 期のデータ固定後に，医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，[redacted]）を実施し，国内第 III 相試験を実施することについて機構の合意を得た。

また，[redacted]考えられた。そこで[redacted]

その結果，[redacted]との助言を機構から得た。

さらに，本相談において[redacted]について相談し[redacted]の適切性を機構に確認した。その結果，[redacted]との見解を得た。

- SK-1403 を血液透析患者に投与した場合，血漿中において 9 割以上が未変化体のまま存在し，主要な排泄経路は透析液への排出であること。
- SK-1403 の投与対象となる血液透析患者は末期腎不全患者に該当し，またその多くが高齢者であることから，AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験において腎機能障害患者，高齢者に投与した情報は得られると考えること。
- SK-1403 は薬物代謝酵素による代謝を受けず，CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用を示さなかったこと。また各種トランスポーターの基質ではなく，阻害作用を示さなかったこと。

2.5.1.5.6　AJ1004 試験（第 III 相比較試験）

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に，SK-1403 の開始用量を 25 又は 50 μg とし，SK-1403 を 25～300 μg の範囲内で個体内用量調整により 24 週間投与したときの有効性及び安全性について検討するため，プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。

有効性について，主要評価項目となる治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値の目標達成率は SK-1403 群で 103 例中 69 例（67.0%），プラセボ群で 50 例中 4 例（8.0%）

であった。投与群間差は 59.0%であり，統計学的に有意であった（P＜0.001，Fisher の直接確率検定)。

安全性について，有害事象は SK-1403 群で 103 例中 88 例（85.4%），プラセボ群で 50 例中 36 例（72.0%）に認められ，うち副作用は SK-1403 群で 103 例中 12 例（11.7%），プラセボ群で 50 例中 4 例（8.0%）に認められた。上部消化管障害の副作用は SK-1403 群で 103 例中 2 例（1.9%），プラセボ群で 50 例中 3 例（6.0%）であり，SK-1403 群とプラセボ群との間で発現率に有意な差は認められなかった（P=0.3307，Fisher の直接確率検定)。血清補正 Ca 濃度の過度な低下(7.5 mg/dL 未満)によって休薬した被験者は SK-1403 群で 103 例中 2 例(1.9%)であり，プラセボ群では認められなかった。

2.5.1.5.7　AJ1003 試験（第 III 相長期投与試験）

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に，SK-1403 の開始用量を 25 又は 50 μg とし，SK-1403 を 25～300 μg の範囲内で個体内用量調整により 52 週間投与したときの安全性及び有効性について検討するため，非盲検非対象試験を実施した。

安全性について，有害事象は 157 例中 141 例(89.8%)，うち副作用は 157 例中 10 例(6.4%)に認められた。上部消化管障害の副作用は認められなかった。血清補正 Ca 濃度の過度な低下によって休薬した被験者は認められなかった。

また，投与 52 週時点での目標達成率は 139 例中 131 例（94.2%）であり，有効性が長期にわたり持続することが確認された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

SK-1403 の申請製剤は，無色澄明の水性注射液がプラスチックシリンジ（材質：ポリプロピレン）に充塡包装された注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）である。SK-1403　1 mL 中に SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として 25，50，100，150，200，250 又は 300 μg 含有する。SK-1403 の開発においては，バイアル製剤とプレフィルドシリンジ製剤の 2 種類の製剤を使用したが，第 II 相用量調整試験である AJ1002 試験，第 III 相長期投与試験である AJ1003 試験及び第 III 相比較試験である AJ1004 試験はプレフィルドシリンジ製剤を使用した。市販予定製剤は第 II 相用量調整試験以降の治験で使用した製剤と同じ製剤である。なお，SK-1403 は均一に溶解された状態で血管内に投与する製剤であることから，含量の異なる製剤間の薬物動態を比較した試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

SK-1403 の薬物動態に関して，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要を表 2.5.3－1 に，国内で実施した臨床薬理試験の概要を表 2.5.3－2 に示した。SK-1403 の QT/補正 QT（以下，QTc）に関する影響については，表 2.5.3－2 に示した試験の他，第 II 相用量調整試験である AJ1002 試験，第 III 相比較試験である AJ1004 試験及び第 III 相長期投与試験である AJ1003 試験（表 2.5.4－1）で検討した。

表 2.5.3－1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

試験項目	生体試料（ヒト）	被験物質	添加濃度	添付資料番号
タンパク結合	血漿	[^{14}C]SK-1403	0.01，0.1，1，10 μg/mL	4.2.2.3-4
血球移行性	血液	[^{14}C]SK-1403	0.01，0.1，1，10 μg/mL	4.2.2.3-4
in vitro 代謝	凍結肝細胞	[^{14}C]SK-1403	100 μg/mL（遊離体換算）	4.2.2.4-1
CYP 及び UGT 分子種に対する酵素阻害作用	肝ミクロソーム	SK-1403	0，100 μg/mL（遊離体換算）	4.2.2.6-1
CYP 分子種に対する酵素誘導作用	肝細胞	SK-1403	0，0.1，1，5 μg/mL（遊離体換算）	4.2.2.6-2
トランスポーターに対する阻害作用及び基質性	各トランスポーター発現細胞	SK-1403 及び [^{14}C]SK-1403	0，0.1，0.5，1，2，5 μg/mL（遊離体換算）	4.2.2.6-3 4.2.2.6-4

表 2.5.3－2 臨床薬理試験の概要

試験番号	デザイン	対象	投与量 投与方法	投与期間 （投与回数）	投与 例数	評価項目	添付資料番号
第 I 相試験 （AJ0001）	単施設 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 逐次増量 （4 step）	日本人 健康成人 男子	SK-1403（0.01, 0.1, 1.0，2.5 mg）又はプラセボ 静脈内投与	単回 （1 回）	32 例※1	薬物動態 薬力学 安全性	5.3.3.1-1
第 I/II 相試験 （AJ1001）	【単回投与】 多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 逐次増量 （7 step）	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403（0.025，0.05，0.1，0.2，0.4，0.6，0.8 mg）又はプラセボ 透析終了後に単回静脈内投与	単回 （1 回）	44 例※2	薬物動態 薬力学 安全性	5.3.3.2-1
	【反復投与】 多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 逐次増量 （3 step）		SK-1403（0.05, 0.1, 0.2 mg）又はプラセボ 透析終了直前に透析回路静脈側に注入	週 3 回 22 日間 （9 回）	39 例※3		

※1 プラセボ群：8 例，SK-1403（0.01 mg 群：6 例，0.1 mg 群：6 例，1.0 mg 群：6 例，2.5 mg 群：6 例）
※2 プラセボ群：15 例，SK-1403（0.025 mg 群：4 例，0.05 mg 群：4 例，　0.1 mg 群：4 例，0.2 mg 群：4 例，0.4 mg 群：4 例，0.6 mg 群：4 例，0.8 mg 群：5 例）
※3 プラセボ群：11 例，SK-1403（0.05 mg 群：9 例，0.1 mg 群：9 例，0.2 mg 群：10 例）

2.5.3.1 薬物動態学的特性

(1) 血漿中薬物動態

健康成人を対象にした AJ0001 試験において，プラセボ又は SK-1403（0.01，0.1，1.0 又は 2.5 mg）を単回静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 未変化体濃度の C_{max} 及び AUC は投与量に依存して上昇し，$t_{1/2}$ は 1～2 時間と速やかに消失した（2.7.2.3.1）。

維持血液透析下の SHPT 患者を対象にした AJ1001 試験の単回投与パートにおいて，プラセボ又は SK-1403（0.025，0.05，0.1，0.2，0.4，0.6 又は 0.8 mg）を単回静脈内投与したとき，速やかに体内へ分布して血漿中 SK-1403 未変化体濃度が低下した後は，次回透析まで概ね一定の濃度推移を示した。血漿中では総曝露量の約 90%以上が SK-1403 未変化体として存在し，血漿中 SK-1403 未変化体濃度の C_{max} 及び AUC は投与量に依存して上昇した。$t_{1/2}$ は 65.0～122 時間であり，維持血液透析下の患者では，健康成人と比較して大きく延長した（2.7.2.3.1）。

AJ1001 試験の反復投与パートにおいて，プラセボ又は SK-1403（0.05, 0.1 又は 0.2 mg）を週 3 回 22 日間（計 9 回）反復静脈内投与（透析終了直前に透析回路静脈側に注入）したとき，透析前の血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は反復投与によって上昇しないことが示された（2.7.2.3.1）。

AJ1001 試験の単回投与パートの結果を基に PK シミュレーションを行い，SK-1403 0.3 mg 反復静脈内投与による血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度の上昇はないと予測した（2.7.2.3.2）。

(2) 分布

ヒト血漿タンパク結合率は，0.01～10 μg/mL の SK-1403 濃度範囲において濃度の影響は認められず概ね一定で，44.2%～45.6%であった。また，同濃度範囲において，ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖蛋白における結合率は，それぞれ 39.6%～41.1%及び 0.9%～1.6%であった。ヒト血液を用いた血球移行率は，同濃度範囲において 5.5%～9.0%であった（2.7.2.3.3）。

(3) 代謝

ヒトの肝細胞存在下で SK-1403 の代謝を *in vitro* 試験で確認したところ，グルタミン酸抱合体（代謝物 M2）及び酸化的脱アミノ化体（代謝物 M3）が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。SK-1403 の推定代謝経路としては，アセチル抱合，グルタミン酸抱合及び酸化的脱アミノ化が関与していることが示された（2.7.2.2.1.2）。

維持血液透析下の SHPT 患者を対象にした AJ1001 試験において SK-1403 を単回静脈内投与したとき，血漿中には総曝露量の 90%以上が未変化体として存在した。血漿中 M1 濃度はいずれの投与群においても定量下限未満であった。血漿中 M2 濃度は 0.4～0.8 mg 群で投与直後から検出されたが，総曝露量の 0.0%～0.8%であった。血漿中 M3 濃度は 0.05 mg 以上の群において用量依存的に上昇したが，総曝露量の 0.0%～5.8%であった（2.7.2.3.4）。

AJ1001 試験において SK-1403 を反復静脈内投与したとき，血漿中には主に SK-1403 未変化体として存在した。血漿中 M1 濃度はいずれの群においても定量下限未満であ

った。血漿中 M2 濃度は 0.2 mg 群で投与直後に検出されたが，透析前時点では定量下限未満であった。血漿中 M3 濃度は投与 1 日目では検出されず 17 日目で検出されたが，M3 の C_{max} は未変化体の C_{max} の約 5%であった（2.7.2.3.4）。

（4）排泄

健康成人を対象にした AJ0001 試験における SK-1403 未変化体の投与後 48 時間までの尿中排泄率は，78.9%～95.0%であった。代謝物は尿中でほとんど検出されなかった。

維持血液透析下の SHPT 患者を対象にした AJ1001 試験において，SK-1403 を単回静脈内投与したとき，血漿中 SK-1403 未変化体，M2 及び M3 の透析除去率は，それぞれ 78.40%～100.00%，100.00%及び 70.53%～100.00%であった（2.7.2.3.5）。

（5）まとめ

上記より，SK-1403 について以下の薬物動態的特性が示された。

1）健康成人に対して SK-1403 を投与した際に，血漿中では主に未変化体で存在し，その C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加する。また，速やかに尿中に排泄される。
2）維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 を投与した際には，次回透析まで投与量に依存した血漿中 SK-1403 変化体濃度が維持され，血液透析により血漿中から除去される。また，反復により血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は上昇しない。

2.5.3.2　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，主要なシトクロム P450（以下，CYP）分子種及び UGT 分子種（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A，UGT1A1 及び UGT2B7）に対する SK-1403 の可逆的阻害の IC_{50} は 100 μg/mL 以上であった（2.7.2.2.1.3）。さらに，SK-1403 は 5 μg/mL で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった（2.7.2.2.1.4）。

In vitro 試験において，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）に対する阻害活性を示さず（IC_{50} > 5 μg/mL），MDR1 及び BCRP の基質ではなかった（2.7.2.2.1.5）。

また，治療対象となる血液透析患者において SK-1403 は 90% 以上が未変化体で血中に存在し，その主要排泄経路は透析液への排出によるものであった。

これらより，SK-1403 及びその代謝物の薬物相互作用を確認する臨床薬理試験及び肝機能障害患者を対象とする臨床薬理試験は不要と判断した。

また，[redacted]に投与した際の安全性に関する情報は収集できると考え，[redacted]と判断した。

2.5.3.3　薬力学的特性

健康成人を対象にした AJ0001 試験において，プラセボ又は SK-1403（0.01，0.1，1.0 又は

2.5 mg）を単回静脈内投与したとき，SK-1403 群の血清 iPTH 濃度は，投与後 10 分で速やかな低下が認められた。その後，投与量の増加に依存して持続的な低下傾向を示し，2.5 mg 投与群では投与後 8 時間まで低下作用が持続した。血清補正 Ca 濃度は，投与後 12 時間まで用量依存的に低下し，投与後 24 時間で投与前の濃度に回復した。血清 P 濃度は，プラセボ群と SK-1403 群で明確な違いは認められなかった（2.7.2.2.2.2）。

維持血液透析下の SHPT 患者を対象にした AJ1001 試験の単回投与パートにおいて，プラセボ又は SK-1403（0.025，0.05，0.1，0.2，0.4，0.6 又は 0.8 mg）を単回静脈内投与したとき，SK-1403 群の血清 iPTH 濃度は，投与後 10 分で速やかに低下し，その作用は用量依存的に増大する傾向が認められた。SK-1403 群の血清 iPTH 濃度の低下作用は，次の透析開始前である投与後 66 時間まで持続することも認められた。血清補正 Ca 濃度は，SK-1403 投与により低下する傾向が認められ，投与後 66 時間における血清補正 Ca 濃度は，0.1 mg 以上の群で低下が認められた。血清 P 濃度は，プラセボ群と SK-1403 投与群で明確な違いは認められなかった（2.7.2.2.3.2（1））。

AJ1001 試験の反復投与パートにおいて，プラセボ又は SK-1403（0.05，0.1 又は 0.2 mg）を週 3 回 22 日間（計 9 回）反復静脈内投与したとき，SK-1403 群の血清 iPTH 濃度は，用量依存的な低下が認められ，投与終了日の 22 日目まで持続した。SK-1403 群の血清補正 Ca 濃度は用量依存的な低下が認められ，この低下は投与終了日の 22 日目まで持続した。SK-1403 群の血清 P 濃度は，プラセボ群と比較して低下傾向が認められたが，用量依存性は認められなかった（2.7.2.2.3.2（2））。

以上より，SK-1403 の投与により，健康成人及び維持血液透析下の SHPT 患者において，SK-1403 の用量依存的な血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度の低下作用が認められた。維持血液透析下の SHPT 患者では，血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度の低下作用が，次の透析開始前である投与後 66 時間まで持続することも認められた。血清 P 濃度については，健康成人及び維持透析下の SHPT 患者を対象とした単回投与において明確な作用は認められなかったが，維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした反復投与では，プラセボ群と比較して低下する傾向が認められた。

2.5.3.4 QT 延長

SK-1403 は 1000 μmol/L まで hERG チャネル電流及びモルモット心筋活動電位に作用を及ぼさなかった（資料 4.2.1.3-3，資料 4.2.1.3-4）。この濃度は最大臨床用量 0.3 mg における推定曝露量［C_{max} : 42.4 ng/mL（0.121 μmol/L）］（2.7.2.3.2）と比較して 8000 倍以上の差があった。また，無麻酔イヌを用いて心血管系に及ぼす影響を検討した結果，1000 mg/kg 群においても QT/QTc 間隔に明らかな変動は認められなかった（資料 4.2.1.3-5）。イヌに 300 mg/kg/日を投与したときの C_{max} は 1040～1370 μg/mL（2960～3890 nmol/L）であり，最大臨床用量における推定曝露量（C_{max} : 0.121 μmol/L）との間には 20000 倍以上の差があり，1000 mg/kg ではそれ以上の差があると考えられる。

以上より，SK-1403 が直接心筋に作用して QT/QTc 間隔を延長させる可能性は低いと考え

た。

一方，血中 Ca 濃度の低下と QT 延長は相関することが報告されており[22] [23]，SK-1403 は血中 Ca 濃度を低下させることから，間接的に QT 延長を生じさせる可能性があったため，AJ0001 試験を除く全ての臨床試験において第三者機関で統一的に評価を行う集中的な心電図モニタリングを実施することとした。

AJ0001 試験において，健康成人にプラセボ又は SK-1403（0.01，0.1，1.0 又は 2.5 mg）を単回静脈内投与したとき，プラセボ群に対して SK-1403 群で Fridericia による補正 QT（以下，QTcF）が延長する傾向が認められたが，500 ms を超える延長及び投与前から 60 ms を超える延長は認められなかった。QTcF は血漿中 SK-1403 未変化体濃度との相関はなく（相関係数：0.006），血清補正 Ca 濃度と弱い負の相関を示した（相関係数：-0.341）。

AJ1001 試験において，維持血液透析下の SHPT 患者を対象にプラセボ又は SK-1403（0.025，0.05，0.1，0.2，0.4，0.6 又は 0.8 mg）を単回静脈内投与したとき及びプラセボ又は SK-1403（0.05，0.1 又は 0.2 mg）を週 3 回 22 日間（計 9 回）反復静脈内投与したとき，プラセボ群に対して SK-1403 群で QTcF が延長する傾向が認められた。しかし，QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との間に相関はなく（相関係数：-0.022），血清補正 Ca 濃度とは弱い負の相関を示した（相関係数：-0.323）。

AJ1002 試験において，維持血液透析下の SHPT 患者を対象に非盲検非対照試験として個体内用量調整により SK-1403 を 52 週間投与したとき，QTcF の延長が認められ，QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められた（相関係数：-0.2338）。

AJ1003 試験において，維持血液透析下の SHPT 患者を対象に非盲検非対照試験として個体内用量調整により SK-1403 を 52 週間投与したとき，QTcF の延長が認められ，QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められた（相関係数：-0.282）

AJ1004 試験において，維持血液透析下の SHPT 患者を対象に二重盲検プラセボ対照試験として個体内用量調整により SK-1403 又はプラセボを 24 週間投与したとき，SK-1403 群では QTcF の延長が認められたのに対し，プラセボ群では延長は認められなかった。また，いずれの群においても QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められた（相関係数：SK-1403 群 -0.239，プラセボ群 -0.218）。

以上より，SK-1403 投与によって QTcF の延長が認められたが，QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度の間に相関が認められないこと，QTcF と血清補正 Ca 濃度の間に弱い負の相関が認められたこと，血中 Ca 濃度の低下は QT 延長と相関することが報告されていることから，SK-1403 が直接 QT 間隔を延長させた可能性は低く，薬理作用である PTH 低下作用に伴う血中 Ca 濃度低下により，間接的に QTcF 延長が生じたものと考える。

2.5.4 有効性の概括評価

SK-1403 の臨床的有効性を検討した臨床試験は 3 試験あり，その概略を表 2.5.4－1 に示した。3 試験とも維持血液透析下の SHPT 患者を対象に個体内用量調整により実施し，AJ1002 試験は非盲検下で有効性及び安全性を検討した第 II 相用量調整試験，AJ1003 試験は非盲検下で長期投与による安全性及び有効性を検討した第 III 相長期投与試験，AJ1004 試験は二重盲検下でプラセボを対照として有効性を検証するとともに安全性を検討した第 III 相比較試験である。

表 2.5.4－1 維持血液透析下の SHPT 患者を対象に有効性及び安全性を検討した試験の概略

試験番号	目的	デザイン	投与期間	例数	主要評価項目	添付資料番号
AJ1002 （第 II 相用量調整試験）	治療第 I 期 有効性及び安全性の検討 治療第 II 期 長期投与の安全性及び有効性の検討	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調整	52 週間 治療第 I 期 18 週間 治療第 II 期 34 週間	目標 60 例 登録 58 例	治療期 18 週時の血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合	5.3.5.2-1
AJ1003 （第 III 相長期投与試験）	長期投与の安全性及び有効性の検討	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調整	52 週間	目標 160 例 登録 157 例	設定なし	5.3.5.2-2
AJ1004 （第 III 相比較試験）	プラセボを対照とした優越性の検証及び安全性の検討	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 個体内用量調整	24 週間	目標 150 例 SK-1403 群 100 例 プラセボ群 50 例 登録 154 例 SK-1403 群 103 例 プラセボ群 51 例	治療期 22，23，24 週時における血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合	5.3.5.1-1

2.5.4.1 試験デザインについて

(1) 対象患者

SK-1403 の有効性及び安全性を検討した全ての試験における対象患者は，維持血液透析下の SHPT 患者である。「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」(以下, CKD-MBD ガイドライン)[2]では, 血清 iPTH 濃度の管理目標値は 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下，血清補正 Ca 濃度の管理目標値は 8.4～10.0 mg/dL と設定されている。このことから，対象患者を透析前血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL を超える患者とした。また，CaSR 活性化作用により血清 Ca 濃度が低下することから，血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者を対象とした。

AJ1002 試験及び AJ1004 試験では，SK-1403 以外の CaSR 作動薬の影響を排除するため，スクリーニング検査前にシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）は 2 週間以上，エテルカルセチド塩酸塩（以下，エテルカルセチド）は 8 週間以上使用していない患者を対象とした。AJ1003 試験では，シナカルセト及びエテルカルセチドを

SK-1403 投与開始前 1 週間以内に使用しておらず，血清 iPTH 濃度と血清補正 Ca 濃度が選択基準内の患者を対象とした。AJ1002 試験開始時には発売されていなかったエボカルセトについては，AJ1002 試験では基準を設定しなかったが，エボカルセト発売以降に実施した AJ1003 試験及び AJ1004 試験では，スクリーニング検査前 1 週間以内に使用していない患者を対象とした。

（2）対照

AJ1004 試験はプラセボを対照とした比較試験である。既存の CaSR 作動薬とは薬剤の特性（投与経路，剤形，容器，胃腸障害の発現頻度，薬物相互作用，代謝経路，血清 Ca 濃度の低下状況等）が明らかに異なること，対照をプラセボとしても臨床的な有用性は十分に評価可能と判断したことから，プラセボを対照とした。

AJ1002 試験及び AJ1003 試験は対照群を設定しなかった。

（3）試験期間

各試験の試験期間は，個体内用量調整における開始時用量から最大用量まで増量する場合に必要な期間及び長期投与の安全性評価期間を考慮して設定した。AJ1002 試験は 18 週時点（治療第 I 期）でデータを固定し有効性及び安全性を評価した後，さらに 34 週間（治療第 II 期）継続投与して再度 52 週間の試験期間全体で安全性及び有効性を評価した。AJ1003 試験は長期投与による安全性評価期間として 52 週間の投与期間を設定した。AJ1004 試験は最大用量まで増量する場合に必要な期間 21 週間に，6 か月間投与による安全性を評価するために 3 週間の投与期間を加え，24 週間の投与期間を設定した。

（4）用法・用量

SK-1403 は血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を目標値内に管理できるように適宜用量調整を行いながら投与する薬剤である。

AJ1002 試験以降の個体内用量調整で行った試験において，用量調整段階は 25 μg から 300 μg までの 7 段階とした。開始用量は，AJ1001 試験の結果から，AJ1002 試験では 50 μg とした。AJ1003 及び AJ1004 試験では，AJ1002 試験の結果を踏まえて，低 Ca 血症の発症を抑制するため，投与開始直前の血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 未満の場合 25 μg とし，9.0 mg/dL 以上の場合は 50 μg とした。

用量調整の基準は各試験で細かな点は異なっているが（2.7.3.1.5 参照），原則として増量は同一用量での投与を 3 週間以上維持した後，増量 1 週前（同一用量を 2 週間以上投与した時点）の血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL を超えかつ血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上で安全性に問題がないと判断した場合に行うこととし，減量は血清 iPTH 濃度が 2 週連続して 60 pg/mL 未満の場合又は減量が必要と医師が判断した場合に行うこととした。なお，AJ1002 試験の治療第 II 期及び AJ1003 試験では医師の判断を優先し，増量，減量ともに血清 iPTH 濃度の基準は設けなかった。

休薬基準は各試験とも血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満又は医師が休薬を必要と判断した場合とした。

（5）併用制限薬及び併用禁止薬

観察期においては，カルシウム製剤，リン吸着薬及び活性型ビタミン D 製剤は全ての試験で併用制限薬とし，用法・用量の変更又は新規投与開始を不可とした。

治療期においては，活性型ビタミン D 製剤について AJ1002 試験の治療第 I 期及び AJ1004 試験において併用制限薬とし，救済治療に該当するような特定の条件を満たした場合を除き原則として用法・用量の変更又は新規投与開始を不可とした。

CaSR 作動薬は全ての試験で併用禁止薬とし，各薬剤の半減期及び効果持続期間を考慮して治験薬投与開始前の併用禁止開始時期を設定した。シナカルセト及びエテルカルセチドの併用禁止開始時期は，AJ1002 試験及び AJ1004 試験では薬剤の持ち越し効果を排除するため，スクリーニング検査前にシナカルセトでは 2 週間，エテルカルセチドでは 8 週間又は 12 週間の wash out 期間を設定した。AJ1003 試験では，患者の多くが既に CaSR 作動薬を使用している臨床実態を考慮し，シナカルセト又はエテルカルセチドによる治療を受けている患者は，スクリーニング検査後に休薬を開始し，その後，血清 iPTH 濃度 240 pg/mL 超かつ血清補正 Ca 濃度 8.4 mg/dL 以上となった場合に翌週より SK-1403 を投与する，最短で 1 週間の wash out 期間を設定した試験とした。エボカルセトは AJ1003 試験及び AJ1004 試験において併用禁止薬とし，併用禁止開始時期は，持ち越し効果を排除するためスクリーニング検査前 1 週間の wash out 期間を設定した。これらのほか，SK-1403 の有効性及び安全性の評価に影響する可能性があると考えられた薬剤について，半減期及び効果持続期間を考慮して併用禁止とした（2.7.3.1.7）。

（6）有効性評価項目

有効性に関する主要評価項目は，血清 iPTH 濃度の管理目標である 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合とした。AJ1002 試験においては 18 週時点の血清 iPTH 濃度で評価し，AJ1004 試験においては血清 iPTH 濃度として 3 時点（22，23 及び 24 週）の平均値で評価した。長期投与試験である AJ1003 試験においては主要評価項目を設定しなかったが，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を評価項目に設定し，他の試験と同様の評価を実施した。

有効性のその他の評価項目としては，血清 iPTH 濃度の変化率が-30%又は-50%以下を達成した被験者の割合，SHPT 又は骨・ミネラル代謝異常の評価に使われる各種検査値［血清 iPTH 濃度，血清補正 Ca 濃度，イオン化 Ca（AJ1002 試験では設定せず），血清 P 濃度，血清補正 Ca×P 積，血清 whole-PTH 濃度，インタクト線維芽細胞増殖因子（iFGF23），骨型アルカリフォスファターゼ（BAP），1 型プロコラーゲン-N-ペプチド（total P1NP）及び骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5b（TRACP-5b）］の測定値及び変化率を設定した。変化率は特に記載のない限りベースラインを 0 週時の測定値とし算出した。また，AJ1003 試験においては副甲状腺体積を設定した。

2.5.4.2 解析方法

(1) 解析集団

全ての試験において，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。ただし，主要評価項目の副次解析として治験実施計画書に適合した対象集団である PPS を対象とした解析も実施した。

(2) 主要評価項目の解析方法

AJ1002 試験及び AJ1004 試験の主要評価項目である血清 iPTH 濃度の管理目標を達成した被験者の割合の解析は，達成割合及び 95%信頼区間を算出した。

比較試験である AJ1004 試験においては，達成割合の投与群間の差及び両側 95%信頼区間を算出し，Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。また，管理目標を達成した被験者の割合を目的変数として，Logistic 回帰分析で影響因子の検討を行い，選択された影響因子により層別した Mantel-Haenszel 検定を行って主要評価項目に対する影響を検討した。

2.5.4.3 試験結果

2.5.4.3.1 AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験）

75 例から同意を取得し，そのうち 72 例で観察期検査を実施した。観察期検査で 14 例が不適格となり，58 例が登録された。登録後に治験薬の投与に至らなかった未投与症例はなく，58 例全例に SK-1403 が投与された。中止症例は 6 例，完了症例は 52 例であった。

主要評価項目である，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の割合（目標達成率）を表 2.5.4－2 に示した。目標達成率は 57.9%（33 例/57 例）［95%信頼区間：44.1% - 70.9%］であった。

表 2.5.4－2 治療期 18 週時の血清 iPTH 濃度 目標達成率（治療第 I 期）

	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 から改変引用］

治療第 II 期の血清 iPTH 濃度の目標達成率は，34 週で 69.8%（37 例/53 例），52 週で 80.8%（42 例/52 例）と増加した。

血清 iPTH 濃度（変化率）は，治療期 0 週に 407.3 ± 233.7 pg/mL（平均±標準偏差，以下同じ）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（-37.0 ± 39.2%），177.5 ± 92.1 pg/mL（-49.0 ± 32.4%）及び 144.6 ± 68.3 pg/mL（-56.9 ± 33.6%）であり，SK-1403 の投与開始後徐々に低下した。

血清補正 Ca 濃度（変化率）は治療期 0 週の 9.56 ± 0.68 mg/dL から治療期 1 週で 8.58 ± 0.77

mg/dL（-10.3 ± 4.0%）と SK-1403 の投与開始早期から低下が認められたが，治療期 1 週以降は低下することなくほぼ一定に推移し，治療期 18 週では 8.55 ± 0.56 mg/dL（-10.7 ± 6.7%）であった。治療第 II 期（治療期 18 週以降）では，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（-7.2 ± 6.1%）及び 9.13 ± 0.81 mg/dL（-4.6 ± 7.5%）であった。

血清 P 濃度（変化率）は治療期 0 週で 5.33 ± 1.13 mg/dL 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（-5.1 ± 30.4%），5.31 ± 1.30 mg/dL（2.4 ± 19.2%）及び 4.93 ± 1.35 mg/dL（-3.5 ± 25.8%）であった。治療第 I 期に低下がみられたものの，治療第 II 期においてはベースラインに対し大きな変化はなかった。

2.5.4.3.2　AJ1003 試験（第 III 相長期投与試験）

240 例から同意を取得し，そのうち 232 例でスクリーニングを実施した。スクリーニングで 75 例が不適格となり，157 例が登録された。登録後に治験薬の投与に至らなかった症例はなく，投与症例は 157 例であった。中止症例は 19 例（12.1%）あり，完了症例は 138 例（87.9%）であった。

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は投与期間を通して増加傾向が認められ，治療期 24 週及び 52 週でそれぞれ 81.5%（119 例/146 例）［95%信頼区間：74.2% - 87.4%］，94.2%（131 例/139 例）［95%信頼区間：89.0% - 97.5%］であった。

血清 iPTH 濃度（変化率）は治療期 0 週，12 週，24 週，36 週及び 52 週でそれぞれ 404.1 ± 186.7 pg/mL，223.4 ± 161.5 pg/mL（-43.0 ± 28.2%），160.2 ± 95.1 pg/mL（-54.3 ± 27.5%），134.5 ± 67.3 pg/mL（-61.0 ± 23.7%）及び 137.1 ± 54.6 pg/mL（-60.1 ± 20.4%）と徐々に低下した。二元配置分散分析の結果，推移について統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

血清補正 Ca 濃度（変化率）は治療期 0 週，1 週，12 週，24 週，36 週及び 52 週でそれぞれ 9.57 ± 0.60 mg/dL，9.04 ± 0.62 mg/dL（-5.5 ± 3.9%），8.80 ± 0.53 mg/dL（-7.9 ± 6.4%），8.97 ± 0.60 mg/dL（-5.9 ± 7.1%），9.10 ± 0.53 mg/dL（-4.6 ± 6.9%）及び 9.10 ± 0.49 mg/dL（-4.7 ± 6.6%）と投与開始 1 週後に低下した後，ほぼ一定の推移を示した。二元配置分散分析の結果，推移について統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

血清 P 濃度（変化率）は治療期 0 週，1 週，12 週，24 週，36 週及び 52 週でそれぞれ 5.81 ± 1.26 mg/dL，5.45 ± 1.21 mg/dL（-5.1 ± 14.3%），5.25 ± 1.28 mg/dL（-7.6 ± 21.8%），5.36 ± 1.35 mg/dL（-5.4 ± 25.1%），5.32 ± 1.17 mg/dL（-5.6 ± 25.4%）及び 5.29 ± 1.08 mg/dL（-6.0 ± 23.6%）と投与開始 1 週後に低下した後，ほぼ一定の推移を示した。二元配置分散分析の結果，推移について統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.0171$）。

2.5.4.3.3　AJ1004 試験（第 III 相比較試験）

219 例から同意を取得し，そのうち 209 例でスクリーニングを実施した。スクリーニング

で 55 例が不適格となり，154 例が登録され，SK-1403 群又はプラセボ群に割付けられた。割付け後に治験薬の投与に至らなかった症例がプラセボ群で 1 例あり，投与症例は SK-1403 群 103 例，プラセボ群 50 例であった。中止症例は SK-1403 群で 7 例（6.8%），プラセボ群で 11 例（21.6%）あり，完了症例は SK-1403 群 96 例（93.2%），プラセボ群 39 例（76.5%）であった。

主要評価項目である，治療期 22，23，24 週時の血清 iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合（目標達成率）を表 2.5.4－3 に示した。目標達成率は SK-1403 群 67.0%（69 例/103 例）［95%信頼区間：57.0% - 75.9%］，プラセボ群 8.0%（4 例/50 例）［95%信頼区間：2.2% - 19.2%］であり，群間の差 59.0%［95%信頼区間：47.2% - 70.8%］は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

表 2.5.4－3　治療期 22，23，24 週時の血清 iPTH 濃度平均値　目標達成率

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

[1] 正確な両側 95%信頼区間
[2] Wald 型の両側 95%信頼区間
[3] Fisher の直接確率検定
［資料 5 3.5.1-1 表 14 2.1-1 から改変引用］

目標達成率に対する影響因子を検討する目的で，目標達成率を目的変数とし，血清 iPTH 濃度ベースライン値，血清補正 Ca 濃度ベースライン値及び前治療薬の wash out の有無を因子とした Logistc 回帰分析を実施したところ，影響因子として血清 iPTH 濃度ベースライン値が選択された。血清 iPTH 濃度ベースライン値を共変量とした Mantel-Haenszel 検定を行ったところ，群間の差 59.6%［95%信頼区間：48.1% - 71.2%］は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

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推移は，SK-1403 群では投与期間を通して増加傾向が認められ，治療期 24 週時点では 76.8%（73 例/95 例）であった。プラセボ群では投与期間を通して 4.0%（2 例/50 例，2 週）から 20.0%（9 例/45 例，13 週）の範囲でほぼ一定に推移した。

血清 iPTH 濃度（変化率）は SK-1403 群では治療期 0 週，12 週及び 24 週でそれぞれ 398.6 ± 133.0 pg/mL，214.5 ± 107.7 pg/mL（-45.0 ± 24.3%）及び 180.8 ± 105.9 pg/mL（-53.4 ± 22.7%）と徐々に低下したのに対し，プラセボ群では 412.5 ± 191.1 pg/mL，436.1 ± 237.4 pg/mL（4.9 ± 40.5%）及び 445.4 ± 260.6 pg/mL（7.6 ± 38.3%）と若干の増加傾向が認められた。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

血清補正 Ca 濃度（変化率）は SK-1403 群で治療期 0 週に 9.34 ± 0.68 mg/dL であったのに

対し，投与開始直後の治療期 1 週に 8.74 ± 0.64 mg/dL（-6.5 ± 3.6%）と低下した後，治療期 12 週及び 24 週でそれぞれ, 8.59 ± 0.55 mg/dL（-7.7 ± 6.0%）及び 8.76 ± 0.61 mg/dL（-5.9 ± 8.5%）とほぼ一定の推移を示した。プラセボ群では治療期 0 週，1 週，12 週及び 24 週でそれぞれ，9.40 ± 0.74 mg/dL，9.47 ± 0.82 mg/dL（0.8 ± 2.5%），9.49 ± 0.79 mg/dL（1.3 ± 3.6%），9.50 ± 0.76 mg/dL（1.5 ± 4.3%）とほぼ一定に推移した。この推移の差は二元配置分散分析の結果，統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

血清 P 濃度（変化率）は SK-1403 群では治療期 0 週は 5.95 ± 1.36 mg/dL であったのに対し，治療期 1 週，12 週及び 24 週ではそれぞれ 5.44 ± 1.21 mg/dL（-7.6 ± 11.6%），5.05 ± 1.51 mg/dL（-13.9 ± 24.5%）及び 4.93 ± 1.37 pg/dL（-15.6 ± 25.4%）と投与開始後から徐々に低下した。プラセボ群では治療期 0 週，1 週，12 週及び 24 週で 6.15 ± 1.55 mg/dL，5.90 ± 1.15 mg/dL（-1.9 ± 13.5%），5.74 ± 1.42 mg/dL（-4.1 ± 22.3%）及び 5.60 ± 1.57 pg/dL（-6.7 ± 28.4%）と若干低下が認められた。二元配置分散分析の結果，両群の推移に統計学的に有意な差は認められなかった（$p = 0.9678$）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 臨床的安全性の評価計画

(1) 臨床試験の概観

SK-1403 の臨床的安全性については，健康成人男子を対象に単回投与した AJ0001 試験，維持血液透析下の SHPT 患者を対象に固定用量で単回及び反復投与した AJ1001 試験並びに維持血液透析下の SHPT 患者を対象に個体内用量調整で 24 週間以上投与した第 II 相用量調整試験である AJ1002 試験，第 III 相長期投与試験である AJ1003 試験及び第 III 相比較試験である AJ1004 試験の 5 試験の結果に基づき評価した（表 2.5.5－1）。

表 2.5.5－1 臨床的安全性評価に係る臨床試験

試験番号	デザイン	対象	投与量	例数	投与期間 (投与回数)	添付資料番号
AJ0001 (第 I 相試験)	単施設 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 逐次増量	日本人 健康成人男子	0.01 mg 0.1 mg 1.0 mg 2.5 mg プラセボ	6 例 6 例 6 例 6 例 8 例	単回 (1 回)	5.3.3.1-1
AJ1001 (第 I/II 相試験)	【単回投与】 多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 逐次増量	維持血液透析下の SHPT 患者	0.025 mg 0.05 mg 0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg 0.6 mg 0.8 mg プラセボ	4 例 4 例 4 例 4 例 4 例 4 例 5 例 15 例	単回 (1 回)	5.3.3.2-1
	【反復投与】 多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 逐次増量		0.05 mg 0.1 mg 0.2 mg プラセボ	9 例 9 例 10 例 11 例	週 3 回 22 日間 (9 回)	
AJ1002 (第 II 相用量調整試験)	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 25～300 μg	58 例	週 3 回 52 週 第 I 期：18 週 (54 回) 第 II 期：34 週 (102 回)	5.3.5.2-1
AJ1003 (第 III 相長期投与試験)	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 25～300 μg	157 例	週 3 回 52 週 (157 回)	5.3.5.2-2
AJ1004 (第 III 相比較試験)	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	SK-1403 25～300 μg プラセボ	103 例 50 例	週 3 回 24 週 (72 回)	5.3.5.1-1

(2) 臨床的安全性の評価

AJ1002 試験，AJ1003 試験及び AJ1004 試験は，維持血液透析下の SHPT 患者を対象とし，投与期間 24 週間以上の試験であることから，安全性について主要に評価する試験と位置付けた。プラセボとの比較を行った唯一の試験である AJ1004 試験については試験単独の結果を記載した。また，AJ1002 試験，AJ1003 試験及び AJ1004 試験の 3 試験については，臨床的安全性の評価方法が同じであり，かつ類似したデザインで実施された試験であることから，併合解析を行って評価した。

AJ0001 試験及び AJ1001 試験についてはその他の試験として，個々の試験結果を基に主に有害事象について記載した。

(3) 有害事象の定義

治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）を有害事象と定義した。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）に基づき，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）でコーディングした。この際，AJ0001 試験では MedDRA/J バージョン 17.1 を，AJ1001 試験では MedDRA/J バージョン 18.1 を，AJ1002 試験では MedDRA/J バージョン 20.0 を，AJ1003 試験及び AJ1004 試験では MedDRA/J バージョン 21.1 をそれぞれ使用した。一方，併合解析の実施にあたり，主要な 3 試験（AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験）における有害事象名を MedDRA/J バージョン 22.1 に基づいて再コーディングした。このため，本項で示す事象名と各試験の治験総括報告書に記載された事象名との間で違いが見られる場合がある。有害事象の重篤性，重症度及び治験薬との因果関係の判定については 2.7.4.1.1.2 に示した。

重篤な有害事象のうち，転帰が死亡以外である事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。併合解析では，SK-1403 を投与した症例の併合群において発現率が 2%以上であった有害事象を「比較的よく見られる有害事象」と定義した。また，治験薬の中止，休薬又は減量の理由となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

(4) 特に留意した有害事象

SK-1403 の薬理作用である血清 PTH 濃度低下の結果として発現するおそれがある「低カルシウム血症」及び「骨代謝障害」に関連する有害事象，既存の CaSR 作動薬における主な副作用である「胃腸障害」に関連する有害事象，血清 Ca 濃度低下に伴い発現すると考えられる「QT 延長」に関連する有害事象並びに SK-1403 の非臨床反復投与毒性試験において認められている「水晶体混濁」に関連する有害事象については特に留意し，併合解析において発現状況を検討した。

各事象の定義について表 2.5.5－2 に示した。

表 2.5.5−2　特に留意した有害事象の定義

特に留意した有害事象	集計対象とした有害事象
「低カルシウム血症」に関連する有害事象	PT「低カルシウム血症」，PT「血中カルシウム減少」，PT「補正カルシウム減少」
「骨代謝障害」に関連する有害事象	PT「飢餓骨症候群」，PT「骨代謝障害」，PT「低回転型骨症」，HLGT「骨折」
「胃腸障害」に関連する有害事象	SOC「胃腸障害」
「QT 延長」に関連する有害事象	SMQ「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」（狭域）
「水晶体混濁」に関連する有害事象	SMQ「水晶体障害」（狭域）

PT：基本語，HLGT：高位グループ語，SOC：器官別大分類，SMQ：MedDRA 標準検索式

(5) 統計解析の概観

治験薬が 1 回以上投与された被験者を臨床的安全性の解析対象（安全性解析対象集団）とした。

併合解析においては，全ての有害事象，死亡に至った有害事象，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象及び特に留意した有害事象について，全体，重症度別及び時期別の発現状況を集計した。また，これらの事象の発現状況について，内因性要因及び外因性要因による部分集団解析を行った。比較的よく見られる有害事象については，各事象の発現状況を集計した。

(6) 安全性データベースの限界

1) 高齢者への投与

SK-1403 併合群における高齢者（65 歳以上）への使用経験は 146 例であった（2.7.4 表 2.7.4.7―7）。

2) 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

SK-1403 の開発段階で，妊婦，産婦，授乳婦への使用経験はなかった。

3) 小児への投与

SK-1403 の開発段階で，小児への使用経験はなかった。

2.5.5.2　全般的な曝露状況

(1) AJ1004 試験

維持血液透析下の SHPT 患者を対象として，SK-1403 又はプラセボを週 3 回，24 週間投与した。治験薬の投与量は，血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標に，被験者ごとに 25～300 μg の範囲で調整した。

SK-1403 群における治験薬の総投与量の平均値は 6586.7 μg，中央値は 6550.0 μg，投与期間の平均値は 160.3 日，中央値は 166.0 日であった。最大投与量は 50 μg の被験者

が最も多く（24.3%），最終投与量は 25 μg の被験者が最も多かった（27.2%）。

プラセボ群における治験薬の総投与量の平均値は 10771.0 μg，中央値は 13175.0 μg，投与期間の平均値は 146.1 日，中央値は 166.0 日であった。最大投与量は 300 μg の被験者が最も多く（60.0%），最終投与量は 300 μg の被験者が最も多かった（60.0%）（2.7.4.1.2（1））。

（2）AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析

維持血液透析下の SHPT 患者を対象とし，血清 iPTH 濃度を 60～240 pg/mL の範囲に維持することを目標に，被験者ごとに治験薬の投与量を 25～300 μg の範囲で調整して週 3 回，24 又は 52 週間投与した。

SK-1403 併合群における治験薬の総投与量の平均値は 13542.1 μg，中央値は 9300.0 μg，投与期間の平均値は 280.5 日，中央値は 362.0 日であった。投与期間別の集計では 38 週超 52 週以下の症例の割合が最も高く，61.0%であった。最大投与量は 50 μg の被験者が最も多く，最終投与量は 25 μg の被験者が最も多かった。治験薬の減量は 198 件あり，50 μg から 25 μg への減量が 53 件と最も多かった。

プラセボ群における治験薬の総投与量の平均値は 10771.0 μg，中央値は 13175.0 μg，投与期間の平均値は 146.1 日，中央値は 166.0 日であった。投与期間別の集計では 21 週超 24 週以下の症例の割合が最も高く，78.0%であった。最大投与量は 300 μg の被験者が最も多く，最終投与量は 300 μg の被験者が最も多かった。治験薬の減量は 4 件あり，25 μg から休薬への減量が 2 件であった（2.7.4.1.2（2））。

（3）その他の試験

1）AJ0001 試験

健康成人男子を対象として，SK-1403 を 0.01～2.5 mg の用量で 1 回投与した。

2）AJ1001 試験

維持血液透析下の SHPT 患者を対象として，単回投与では SK-1403 を 0.025～0.8 mg の用量で 1 回投与し，反復投与では SK-1403 を 0.05～0.2 mg の用量で週 3 回，22 日間投与した。反復投与の症例のうち，0.05 mg 群 1 例において 2 回，0.1 mg 群 1 例において 1 回の過量投与が発生し，いずれも SK-1403 1 mg が投与された。これらの症例における有害事象，検査結果等については割付けられた群で集計した。

2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）AJ1004 試験

SK-1403 群及びプラセボ群における人口統計学的特性及びその他の特性について，性別の割合（男性/女性）はそれぞれ 74.8%/25.2%及び 78.0%/22.0%，年齢は 62.4 歳及び 65.8 歳，透析期間は 10.18 年及び 8.00 年，血清 iPTH 濃度は 398.6 pg/mL 及び 412.5

pg/mL，血清補正 Ca 濃度は 9.34 mg/dL 及び 9.40 mg/dL，血清 P 濃度は 5.95 mg/dL 及び 6.15 mg/dL，リン吸着薬を使用している被験者の割合は 92.2%及び 92.0%，カルシウム製剤を使用している被験者の割合は 2.9%及び 4.0%，活性型ビタミン D 製剤を使用している被験者の割合は 73.8%及び 86.0%であった。これらの特性において，群間に大きな違いは認められなかった（2.7.4.1.3（1））。

（2）AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析

SK-1403 併合群及びプラセボ群における人口統計学的特性及びその他の特性について，性別の割合（男性/女性）はそれぞれ 75.8%/24.2%及び 78.0%/22.0%，年齢は 61.2 歳及び 65.8 歳，透析期間は 9.94 年及び 8.00 年，血清 iPTH 濃度は 402.9 pg/mL 及び 412.5 pg/mL，血清補正 Ca 濃度は 9.50 mg/dL 及び 9.40 mg/dL，血清 P 濃度は 5.77 mg/dL 及び 6.15 mg/dL，リン吸着薬を使用している被験者の割合は 93.1%及び 92.0%，カルシウム製剤を使用している被験者の割合は 5.7%及び 4.0%，活性型ビタミン D 製剤を使用している被験者の割合は 80.8%及び 86.0%であった。これらの特性において，群間に大きな違いは認められなかった（2.7.4.1.3（2））。

（3）その他の試験

1）AJ0001 試験

各投与群における被験者の年齢の平均値は 21.7～25.6 歳，BMI は 20.12～21.35 kg/m^2 であった（2.7.4.1.3（3））。

2）AJ1001 試験

単回投与における各群の被験者の年齢の平均値は 57.8～67.5 歳，BMI は 20.71～26.28 kg/m^2，透析期間は 2.44～16.26 年，血清 iPTH 濃度は 267.3～538.7 pg/mL，血清補正 Ca 濃度は 9.30～10.20 mg/dL，血清 P 濃度は 2.98～4.08 mg/dL であった（2.7.4.1.3（3）1））。

反復投与における各群の被験者の年齢の平均値は 53.7～65.2 歳，BMI は 22.58～23.91 kg/m^2，透析期間は 6.69～12.09 年，血清 iPTH 濃度は 368.8～507.5 pg/mL，血清補正 Ca 濃度は 9.43～9.92 mg/dL，血清 P 濃度は 5.26～6.33 mg/dL であった（2.7.4.1.3(3)2)）。

2.5.5.4　有害事象

（1）AJ1004 試験

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

SK-1403 群で認められた副作用の症状別の内訳は，「補正カルシウム減少」が 8.7%（9/103 例）で，「悪心」，「シャント血栓症」，「食欲減退」及び「筋痙縮」がいずれも 1.0%（1/103 例）発現した。一方，プラセボ群において認められた副作用の症状別の

内訳は，「心房細動」，「慢性心不全」，「腹部不快感」，「嘔吐」及び「心窩部不快感」がいずれも 2.0%（1/50 例）発現した（2.7.4.2.1.1（1））。

（2）AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析

SK-1403 併合群における有害事象の発現率は 89.3%（284/318 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象は 10.7%（34/318 例）であった。最も発現率が高かった事象は「上咽頭炎」37.4%（119/318 例）であり，副作用は「補正カルシウム減少」5.7%（18/318 例）であった。重症度別で高度と判定された有害事象の発現率は 1.9%（6/318 例），中等度と判定された有害事象の発現率は 17.6%（56/318 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象の発現率は，高度では副作用の発現はなく，中等度は 0.9%（3/318 例）で，「急性心筋梗塞」，「浮動性めまい」，「高血圧」であった。

プラセボ群における有害事象の発現率は 72.0%（36/50 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象は 8.0%（4/50 例）であった。最も発現率が高かった事象は「上咽頭炎」24.0%（12/50 例）であり，副作用は 2 例以上発現した事象はなかった。重症度別で高度と判定された有害事象の発現率は 2.0%（1/50 例），中等度と判定された有害事象の発現率は 14.0%（7/50 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象の発現は高度の「慢性心不全」1 例のみであった。

有害事象の全体発現状況，重症度別発現状況及び時期別発現状況において群間に大きな違いは認められなかった（2.7.4.2.1.1（2））。

特に留意した有害事象については 2.5.5.4.3 に記載した。

（3）その他の試験

1）AJ0001 試験

SK-1403 の 0.1 mg 群において「血中ビリルビン増加」が 16.7%（1/6 例），1.0 mg 群において「嘔吐」が 16.7%（1/6 例），2.5 mg 群において「悪心」が 33.3%（2/6 例），「嘔吐」が 50.0%（3/6 例），「悪寒」が 16.7%（1/6 例）に認められ，これらのうち「悪心」，「嘔吐」，「悪寒」の全事象が副作用と判定された（2.7.4.2.1.1（3）1））。

2）AJ1001 試験

単回投与では，プラセボ群において「発熱」が 6.7%（1/15 例），SK-1403 の 0.025 mg 群において「心房細動」，「悪心」，「皮膚剥脱」がいずれも 25.0%（1/4 例），0.05 mg 群において「低血糖」，「下痢」，「水疱性皮膚炎」，「血圧上昇」がいずれも 25.0%（1/4 例），0.1 mg 群において「インフルエンザ」が 25.0%（1/4 例），0.2 mg 群において「上腹部痛」が 25.0%（1/4 例），0.4 mg 群において「嘔吐」，「体温上昇」がいずれも 25.0%（1/4 例），0.6 mg 群において「低血糖」，「悪心」，「嘔吐」，「血圧上昇」がいずれも 25.0%（1/4 例），0.8 mg 群において「食欲減退」，「嘔吐」，「補正カルシウム減少」がいずれも 20.0%（1/5 例）に認められ，これらのうち「食欲減退」，「嘔吐」，「補正カルシウム減少」の全事象と 0.6 mg 群における「悪心」が副作用と判定された（2.7.4.2.1.1（3）2））。

反復投与では，プラセボ群において「胃腸炎」，「帯状疱疹」，「鼻咽頭炎」，「肛門直腸不快感」，「背部痛」，「靭帯捻挫」，「腰椎骨折」がいずれも 9.1%（1/11 例），SK-1403

の 0.05 mg 群において「下痢」,「嘔吐」,「委縮性外陰膣炎」,「血中カルシウム減少」,「補正カルシウム減少」がいずれも 11.1%（1/9 例），0.1 mg 群において「鼻咽頭炎」,「感覚鈍麻」,「上室性期外収縮」,「心室性期外収縮」,「腹部不快感」,「接触性皮膚炎」,「シャント閉塞」,「挫傷」,「シャント狭窄」がいずれも 11.1%（1/9 例），0.2 mg 群において「鼻咽頭炎」が 30.0%（3/10 例),「シャント感染」,「上室性期外収縮」,「腹部不快感」,「血中ブドウ糖減少」,「補正カルシウム減少」がいずれも 10.0%（1/10 例）に認められ，これらのうち「感覚鈍麻」,「上室性期外収縮」,「心室性期外収縮」,「腹部不快感」,「血中カルシウム減少」,「補正カルシウム減少」の全事象が副作用と判定された（2.7.4.2.1.1 （3） 2)）。

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象

（1） AJ1004 試験

AJ1004 試験において，いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.5.5－3 に示した。

SK-1403 群で 5%以上に認められた事象は,「上咽頭炎」24.3%（25/103 例),「下痢」10.7%（11/103 例),「咽頭炎」8.7%（9/103 例),「挫傷」8.7%（9/103 例),「補正カルシウム減少」8.7%（9/103 例),「湿疹」6.8%（7/103 例）であった。これらのうち副作用と判定された事象は「補正カルシウム減少」8.7%（9/103 例）のみであった。

プラセボ群で 5%以上に認められた事象は,「上咽頭炎」24.0%（12/50 例),「嘔吐」8.0%（4/50 例),「腹部不快感」6.0%（3/50 例),「挫傷」6.0%（3/50 例),「上気道の炎症」6.0%（3/50 例）であった。これらのうち副作用と判定された事象は「嘔吐」2.0%（1/50 例）及び「腹部不快感」2.0%（1/50 例）であった（2.7.4.2.1.2)。

表 2.5.5－3 AJ1004 試験において 5%以上に認められた有害事象

事象名	SK-1403 群 (N = 103)		プラセボ群 (N = 50)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
上咽頭炎	25 (24.3%)	0 (0.0%)	12 (24.0%)	0 (0.0%)
下痢	11 (10.7%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	9 (8.7%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
挫傷	9 (8.7%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
補正カルシウム減少	9 (8.7%)	9 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	7 (6.8%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	5(4.9%)	0 (0.0%)	4 (8.0%)	1 (2.0%)
腹部不快感	2 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)	1 (2.0%)
上気道の炎症	3 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)

例数（割合 %）
［2.7.6.3 表 2.7.6.3－11 から作成］

（2） AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験による併合解析

SK-1403 併合群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.5.5－4 に示した。

SK-1403 併合群で 5%以上に認められた有害事象は,「上咽頭炎」37.4%（119/318 例),

「下痢」12.6%（40/318 例），「上気道の炎症」7.9%（25/318 例），「関節痛」7.5%（24/318 例），「挫傷」7.2%（23/318 例），「嘔吐」6.6%（21/318 例），「皮膚擦過傷」6.0%（19/318 例），「補正カルシウム減少」5.7%（18/318 例），「背部痛」5.7%（18/318 例），「インフルエンザ」5.3%（17/318 例），「咽頭炎」5.0%（16/318 例），「湿疹」5.0%（16/318 例）であった。これらのうち副作用と判定された事象は「補正カルシウム減少」5.7%（18/318 例），「嘔吐」0.3%（1/318 例）であった。また，重症度については高度と判定された事象はなく，「上咽頭炎」1 例，「下痢」1 例，「関節痛」1 例，「挫傷」1 例，「嘔吐」1 例，「背部痛」1 例，「インフルエンザ」4 例及び「咽頭炎」1 例が中等度と判定された。

表 2.5.5－4　併合解析において SK-1403 併合群で 5%以上に認められた有害事象

事象名	SK-1403 併合群 (N＝318)		プラセボ群 (N＝50)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
上咽頭炎	119 (37.4%)	0 (0.0%)	12 (24.0%)	0 (0.0%)
下痢	40 (12.6%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	25 (7.9%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
関節痛	24 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	23 (7.2%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	21 (6.6%)	1 (0.3%)	4 (8.0%)	1 (2.0%)
皮膚擦過傷	19 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
補正カルシウム減少	18 (5.7%)	18 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	18 (5.7%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	17 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	16 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
湿疹	16 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)

例数（割合 %）
［2.7.4 表 2.7.4.7－11 から作成］

これらのうち，「補正カルシウム減少」並びに「嘔吐」及び「下痢」の「胃腸障害」に関連する有害事象については 2.5.5.4.3 において考察した。

「上咽頭炎」，「上気道の炎症」，「関節痛」，「挫傷」，「皮膚擦過傷」，「背部痛」，「インフルエンザ」，「咽頭炎」及び「湿疹」については，全て治験薬との因果関係は否定され副作用と判定されていないことから，偶発的な事象であると考えられ，SK-1403 を使用する上で問題となる可能性は低いと考えた。

2.5.5.4.2　死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

2.5.5.4.2.1　死亡に至った有害事象

（1）AJ0004 試験

SK-1403 群における死亡に至った有害事象として，「細菌性髄膜炎」（1 例）が認められたが，副作用とは判定されなかった。プラセボ群における死亡に至った有害事象はなかった。（2.7.4.2.1.3（1））。

（2）AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析

SK-1403 併合群における死亡に至った有害事象として，「細菌性髄膜炎」（1 例）が認められたが，副作用とは判定されなかった。死亡に至った有害事象の発現率は 0.3%（1/318 例）であった。プラセボ群における死亡に至った有害事象はなかった。（2.7.4.2.1.3（2））。

（3）その他の試験

AJ0001 試験及び AJ1001 試験において，死亡に至った有害事象はなかった。

2.5.5.4.2.2　その他の重篤な有害事象

（1）AJ1004 試験

SK-1403 群及びプラセボ群におけるその他の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 10.7%（11/103 例）及び 16.0%（8/50 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象は，SK-1403 群では認めず，プラセボ群で 2.0%（1/103 例）に認められた（2.7.4.2.1.4（1））。

（2）AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析

その他の重篤な有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 14.2%（45/318 例），プラセボ群が 16.0%（8/50 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象の発現率は SK-1403 併合群が 0.9%（3/318 例），プラセボ群が 2.0%（1/50 例）であった。副作用と判定された事象の症状別の内訳は，SK-1403 併合群では「浮動性めまい」，「急性心筋梗塞」及び「高血圧」であった。「浮動性めまい」では，治験薬投与は中止され，転帰は回復（消失）であった。「急性心筋梗塞」では，治験薬は休薬され，転帰は軽快であった。「高血圧」では，治験薬投与は継続されたが，転帰は回復（消失）であった。プラセボ群で副作用と判定された事象は「慢性心不全」であった（2.7.4.2.1.4（2））。

（3）その他の試験

AJ0001 試験及び AJ1001 試験単回投与において，その他の重篤な有害事象は認められなかった。AJ1001 試験反復投与においては，プラセボ群で「腰椎骨折」（1 例），SK-1403 の 0.1 mg 群で「シャント閉塞」（1 例），「シャント狭窄」（1 例）がそれぞれ認められた。いずれも副作用と判定されなかった（2.7.4.2.1.4（3））。

以上より，その他の重篤な有害事象の発現は散見されたものの，SK-1403 が投与さ

れた被験者で副作用と判定された 3 例の事象は，治験薬の中止等の処置により，転帰はいずれも軽快又は回復（消失）であり，SK-1403 を使用する上で臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

2.5.5.4.2.3　他の重要な有害事象

(1) AJ1004 試験

他の重要な有害事象は SK-1403 群で 3.9% (4/103 例)，プラセボ群で 8.0% (4/50 例) に認められた。その内訳は，SK-1403 群では全て休薬の理由となった有害事象であり，プラセボ群では全てが中止の理由となった有害事象であった。SK-1403 群で発現した事象は全て「補正カルシウム減少」であり，副作用と判定された。プラセボ群では 2 例 (4.0%) が副作用と判定され，「心窩部不快感」及び「腹部不快感」であった (2.7.4.2.1.5 (1))。

(2) AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析

中止の理由となった有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 0.9% (3/318 例)，プラセボ群が 8.0% (4/50 例) であった。SK-1403 併合群の症状別の内訳は「嘔吐」，「肝機能異常」及び「心電図 QT 延長」であり，全て副作用と判定された。プラセボ群の症状別の内訳は「心窩部不快感」，「甲状腺機能低下症」，「腹部不快感」，「補正カルシウム増加，血中副甲状腺ホルモン増加」であった。これらのうち「心窩部不快感」及び「腹部不快感」が副作用と判定され，発現率は 4.0% (2/50 例) であった (2.7.4.2.1.5 (2) 1))。

休薬の理由となった有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 4.4% (14/318 例) であり，プラセボ群では発現が認められなかった。SK-103 併合群の症状別の内訳は，「補正カルシウム減少」(10 例)，「補正カルシウム減少，心電図 QT 延長」(1 例)，「心電図 QT 延長」(1 例)「口渇，顔面浮腫」(1 例)，「肝機能異常」(1 例) が認められ，これらのうち「肝機能異常」(1 例) 以外は全て副作用と判定され，副作用の発現率は 4.1% (13/318 例) であった (2.7.4.2.1.5 (2) 2))。

減量の理由となった有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 0.3% (1/318 例) であり，プラセボ群では発現が認められなかった。SK-1403 併合群の症状別の内訳は「心電図 QT 延長」であった (2.7.4.2.1.5 (2) 3))。

(3) その他の試験

AJ0001 試験及び AJ1001 試験単回投与において，他の重要な有害事象の発現はなかった。AJ1001 試験反復投与において，SK-1403 の 0.05 mg 群及び 0.2 mg 群で「補正カルシウム減少」がそれぞれ 1 例に認められた。いずれも治験薬の中止の理由となった有害事象であり，副作用と判定された (2.7.4.2.1.5 (3))。

以上より，SK-1403 を使用する上で「補正カルシウム減少」及び「心電図 QT 延長」が認められる可能性があることから，添付文書「11.1 重大な副作用」の項で「低カルシウム血症」及び「QT 延長」について注意喚起を行う。

2.5.5.4.3 特に留意した有害事象

2.5.5.4.3.1 「低カルシウム血症」に関連する有害事象

併合解析において，「低カルシウム血症」に関連する有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 5.7%（18/318 例）であり，全て副作用と判定された。プラセボ群では発現が認められなかった。SK-1403 併合群における症状別の内訳は，全て「補正カルシウム減少」（臨床検査値の異常）であり，症候性の「低カルシウム血症」の発現は認められなかった。重症度別で高度及び中等度と判定された事象はなかった。時期別の解析では，最も発現率が高かった時期は 1～3 週（3.1%）であり，投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった。（2.7.4.2.1.6（1））。

血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となったために休薬した症例は，SK-1403 併合群において 11 例（3.5%，11/318 例）12 件発生したが，プラセボ群においては発生しなかった。SK-1403 併合群の休薬症例の内訳は，AJ1002 試験において 9 例 10 件発生し（7 例は有害事象と判断され，2 例は有害事象と判断されず），全て血清補正 Ca 濃度の初期値が 9.0 未満の被験者であり，休薬前の投与量は 9 件が 50 μg，1 件が 25 μg であった。また，7 件は投与開始 1 週ないし 2 週で発生した。休薬した 10 件全て休薬 1 週後に血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以上へ回復した。AJ1003 試験では休薬症例はなかった。AJ1004 試験では 2 例 2 件発現し，血清補正 Ca 濃度の初期値は 1 例が 9.0 mg/dL 未満，1 例は 9.0 mg/dL 以上であった。休薬前の投与量は 1 例が 25 μg，1 例が 200 μg であった。いずれの症例も休薬 1 週後に血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以上へ回復した（2.7.4.2.1.6（2））。

以上より，SK-1403 を使用する上で「低カルシウム血症」（過度な血清 Ca 濃度低下）に関連する有害事象が発現する可能性はあるが，発現した場合でも早期に回復し，再発リスクは低いと考える。しかしながら，SK-1403 の薬理作用の 1 つとして血清 Ca 濃度が低下すること，類薬においても「低カルシウム血症」について注意喚起されていることを踏まえ，添付文書においては，添付文書「11.1 重大な副作用」の項で「低カルシウム血症」について注意喚起を行う。

2.5.5.4.3.2 「骨代謝障害」に関連する有害事象

「骨代謝障害」に関連する有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.6（3））。

2.5.5.4.3.3 「胃腸障害」に関連する有害事象

「胃腸障害」に関連する有害事象の発現率は SK-1403 併合群が 36.5%（116/318 例），プラセボ群が 26.0%（13/50 例）であった。SK-1403 併合群で最も発現率が高かった事象は「下痢」12.6%（40/318 例）であった。副作用と判定された事象の発現率は 0.9%（3/318 例）であり，症状別の内訳は「便秘」1 例，「悪心」1 例，「嘔吐」1 例であった。プラセボ群で最も発現率が高かった事象は「嘔吐」8.0%（4/50 例）であった。副作用と判定された事象の発現率は 6.0%（3/50 例）であり，症状別の内訳は「腹部不快感」1 例，「嘔吐」1 例，「心窩部不快感」1 例であった（2.7.4.2.1.6（4））。

AJ1002 試験，AJ1003 試験及び AJ1003 試験の各試験においては，注目すべき有害事象として「上部消化管障害」及び「下部消化管障害」に該当すると考えられる有害事象を抽出して評価した。「上部消化管障害」に該当する副作用のうち，SOC「胃腸障害」に分類されない事

象として「食欲減退」（SOC「代謝および栄養障害」）があり，併合解析における有害事象発現率は，SK-1403 併合群で 1.6%（5/318 例），プラセボ群で 2.0%（1/50 例）であり，このうち SK-1403 併合群の 1 例が副作用と判定された。

以上より，SK-1403 を使用する上で「胃腸障害」に関連する有害事象の発現率は高かったが，副作用と判定された事象は少なく，臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

2.5.5.4.3.4 「QT 延長」に関連する有害事象

「QT 延長」に関連する有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 1.9%（6/318 例）であり，プラセボ群では発現が認められなかった。SK-1403 併合群で副作用と判定された事象の発現率は 1.3%（4/318 例）であった。重症度は全て軽度と判定された。症状別の内訳は，「心電図 QT 延長」（5 例），「心室性頻脈」（1 例）が認められ，これらのうち「心電図 QT 延長」（4 例）が副作用と判定された（2.7.4.2.1.6（5））。

安静時 12 誘導心電図検査において，SK-1403 併合群の 24 週及び 52 週における QT 間隔及び QTcF の変化量はそれぞれ，8.6 ms（95%信頼区間：6.2 ms － 11.0 ms）及び 9.3 ms（95%信頼区間：6.8 ms － 11.9 ms），8.8 ms（95%信頼区間：7.1 ms － 10.5 ms）及び 9.6 ms（95%信頼区間：7.8 ms － 11.5 ms）であった。プラセボ群の 24 週における QT 間隔及び QTcF の変化量はそれぞれ，-0.6 ms（95%信頼区間：-6.1 ms － 4.9 ms）及び 0.8 ms（95%信頼区間：-3.7 ms － 5.3 ms）であり，SK-1403 併合群で QT 間隔及び QTcF の延長が認められた（2.7.4.4.2）。

以上より，SK-1403 を使用する上で「QT 延長」に関連する有害事象の発現が認められたが，重症度は全て軽度であり臨床的に問題となる可能性は低いと考える。また SK-1403 投与により QT 間隔及び QTcF の延長が認められたが，血清 Ca 濃度低下によると考えられること（2.5.3.4），類薬においても「QT 延長」について注意喚起されていることを踏まえ，添付文書においては，添付文書「11.1 重大な副作用」の項で「QT 延長」について注意喚起を行う。

2.5.5.4.3.5 「水晶体混濁」に関連する有害事象

「水晶体混濁」に関連する有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 2.5%（8/318 例）であり，プラセボ群では発現が認められなかった。SK-1403 併合群で副作用と判定された事象の発現率は 0.6%（2/318 例）であった。重症度別で高度と判定された事象はなく，中等度と判定された事象の発現率は 0.3%（1/318 例）であったが，副作用とは判定されなかった。症状別の内訳は，「白内障」（3 例），「白内障手術」（3 例），「水晶体混濁」（2 例）が認められ，これらのうち「水晶体混濁」（2 例）が副作用と判定された（2.7.4.2.1.6（6））。

各試験で実施した水晶体検査において，水晶体混濁の悪化は AJ1003 試験で左右各 1 眼，AJ1004 試験の SK-1403 群で左右各 2 眼あった（2.7.4.4.4）。

以上より，SK-1403 を使用する上で「水晶体混濁」に関連する有害事象が発現する可能性は認められるが，重症度としてはほとんどが軽度と判定されていること，副作用の発現率は低いことなどから，臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

2.5.5.4.4　臨床検査値の評価

2.5.5.4.4.1　臨床検査値の変動

併合解析において，臨床検査基準値からの逸脱が散見されたが，有害事象（SOC「臨床検査」）と判断された検査値である，補正 Ca，CPK，K，Hb，ビリルビン，尿酸，γ-GTP，白血球，ALP 以外は，いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった（2.7.4.3.2）。SOC「臨床検査」に分類される有害事象については 2.5.5.4.4.2 に記載した。

SK-1403 併合群における臨床検査値平均値の変動について，血液学的検査値の変動は認められず，血液生化学的検査値では血清 iPTH 濃度低下の薬理作用に伴い ALP，P，iFGF23，BAP，total PINP 及び TRACP-5b の低下が認められた。その他の項目については臨床検査値の大きな変動は認められなかった（2.7.4.3.1）。

以上より，臨床検査値について，SK-1403 を使用する上で臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった。

2.5.5.4.4.2　SOC「臨床検査」に分類される有害事象

併合解析において，SOC「臨床検査」に分類される有害事象の発現率は，SK-1403 併合群が 11.9%（38/318 例），プラセボ群が 8.0%（4/50 例）であった。SK-1403 併合群で副作用と判定された事象の発現率は 6.6%（21/318 例）であり，症状別の内訳は，「補正カルシウム減少」（18 例）及び「心電図 QT 延長」（4 例）であった。重症度別で高度及び中等度と判定された有害事象はなかった。プラセボ群で副作用と判定された事象はなかった（2.7.4.3.2）。

以上より，SK-1403 を使用する上で SOC「臨床検査」に分類される有害事象において，「補正カルシウム減少」及び「心電図 QT 延長」が発現する可能性はあるが，確認された事象の重症度は軽度であり臨床的に問題となる可能性は低いと考える。添付文書においては，添付文書「11.1 重大な副作用」の項で「低カルシウム血症」及び「QT 延長」について注意喚起を行う。

2.5.5.4.5　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価

併合解析における，SK-1403 併合群及びプラセボ群の血圧（拡張期，収縮期），脈拍数，体重の変動について，臨床的に意味のある大きな変動は認められなかった。

SOC「心臓障害」に分類される有害事象の SK-1403 併合群における発現率は 5.3%（17/318 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象の発現率は 0.3%（1/318 例）であり，症状名は「急性心筋梗塞」であった。プラセボ群の発現率は 4.0%（2/50 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象の発現率は 2.0%（1/50 例）であり，症状名は「心房細動，慢性心不全」であった（2.7.4.4）。

以上より，SK-1403 を使用する上で，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目における異常が問題となる可能性は低いと考える。

2.5.5.4.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.6.1　内因性要因

AJ1002 試験，AJ1003 試験及び AJ1004 試験の 3 試験において認められた全有害事象，死亡に至った有害事象，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象（中止の理由となった有

害事象，休薬の理由となった有害事象，減量の理由となった有害事象），「低カルシウム血症」に関連する有害事象，「骨代謝障害」に関連する有害事象，「胃腸障害」に関連する有害事象，「QT 延長」に関連する有害事象，「水晶体混濁」に関連する有害事象の発現状況について，性別，年齢，原疾患，透析期間，血清 iPTH 濃度ベースライン値，血清補正 Ca 濃度ベースライン値，血清 P 濃度ベースライン値による部分集団解析を行った（2.7.4.5.1）。

SK-1403 は血液透析患者に投与した際には，90%以上が SK-1403 未変化体として血漿中に存在し，その主要排泄経路は透析液への排出であったことから（2.5.3.1），SK-1403 の臨床的安全性に対する肝機能障害の影響についての検討は不要と判断した。

部分集団解析の結果，検討した内因性要因のうち血清補正 Ca 濃度ベースライン値 8.4 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満の部分集団において副作用の発現率が高い傾向が認められた。この要因としては投与開始時の血清 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 未満であることが過度の血清補正 Ca 濃度の低下（7.5 mg/dL 未満）を来たしやすいことによるものと考えられた。このため，SK-1403 の開始時用量は，投与前の血清 Ca 濃度により，9.0 mg/dL 未満の場合は 25 μg で開始し，9.0 mg/dL 以上の場合は 50 μg での開始を考慮することとした。

2.5.5.4.6.2 外因性要因

AJ1002 試験，AJ1003 試験及び AJ1004 試験の 3 試験において認められた全有害事象，死亡に至った有害事象，その他の重篤な有害事象，その他の重要な有害事象（中止の理由となった有害事象，休薬の理由となった有害事象，減量の理由となった有害事象），「低カルシウム血症」に関連する有害事象，「骨代謝障害」に関連する有害事象，「胃腸障害」に関連する有害事象，「QT 延長」に関連する有害事象，「水晶体混濁」に関連する有害事象の発現状況について，活性型ビタミン D 製剤投与，透析液 Ca 濃度，透析方法による部分集団解析を行った（2.7.4.5.2）。

部分集団解析の結果，検討した外因性要因による有害事象発現率への大きな影響は認められなかった。

2.5.5.4.6.3 薬物相互作用

SK-1403 と他の薬剤との薬物相互作用を評価する試験は実施していない。

SK-1403 は CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用を示さない（2.5.3.2）。また，SK-1403 は各種トランスポーターの基質ではなく，阻害を示すこともない（2.5.3.2）。さらに，SK-1403 を血液透析患者に投与した際には，SK-1403 の 90%以上が未変化体で血中に存在し，その主要排泄経路は透析液への排出であった（2.5.3.1）。これらのことから，SK-1403 及びその代謝物の薬物間相互作用を確認する臨床薬理試験は不要と判断した。

2.5.5.4.6.4 妊娠及び授乳時の使用

SK-1403 の開発段階において，妊娠及び授乳時の使用経験はない。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，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は認められなかった（2.6.6.6.1.1）。

ラット胚・胎児発生に関する試験では，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（2.6.6.6.2.2）。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では，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 投与の二次的な影響（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（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，血漿中 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（2.6.6.6.3.2）。

胎盤通過性の検討では，妊娠 18 日目のラットに ^{14}C で標識した[^{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，残留性はないと考えられた（2.6.4.4.6）。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（2.6.4.6.3）。

以上より，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと（禁忌），授乳婦には授乳を避けさせることを注意喚起するべきと考える。したがって，添付文書においては，これらの内容について「2. 禁忌」並びに「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項で注意喚起する。

2.5.5.4.6.5　過量投与

SK-1403 の申請する用法及び用量の投与量及び回数は，1 回 25～300 μg，週 3 回である。

維持血液透析下の SHPT 患者を対象として SK-1403 の安全性を評価した AJ1002 試験，AJ1003 試験及び AJ1004 試験では，1 回 25～300 μg，週 3 回の投与を行い，SK-1403 の安全性が確認された。

AJ0001 試験において，健康成人に対する SK-1403 の単回投与では最大で 2.5 mg（2500 μg）までの投与が行われ，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。SK-1403 において特に留意すべき事象としては，「胃腸障害」に分類される副作用について，1.0 mg（1000 μg）以上の投与群で増加傾向が認められた。

AJ1001 試験の単回投与パートにおいて，維持血液透析下の SHPT 患者に対する SK-1403 の単回投与では最大で 0.8 mg（800 μg）までの投与が行われ，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。SK-1403 において特に留意すべき事象としては，「胃腸障害」に分類される副作用が 0.4 mg（400 μg）以上の投与群で，「低カルシウム血症」に関連する副作用が 0.8 mg（800 μg）群でそれぞれ認められた。

AJ1001 試験の反復投与パートにおいて，SK-1403 の反復投与［0.05～0.2 mg（50～200 μg），週 3 回］までの投与が行われ，重篤な有害事象が 0.1 mg（100 μg）群で「シャント閉塞」（1

例）及び「シャント狭窄」（1 例）が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。一方，0.05 mg（50 μg）群 1 例に 2 回，0.1 mg（100 μg）群 1 例に 1 回の過量投与が発生し，いずれも SK-1403 1 mg（1000 μg）が投与された。これらの症例において「感覚鈍麻」1 例，「血中カルシウム減少」1 例の有害事象が発生し，いずれも副作用と判定された。重篤性はいずれも非重篤な事象であった。転帰は「感覚鈍麻」が回復，「血中カルシウム減少」が軽快であった。

SK-1403 を血液透析患者に投与した際には，SK-1403 の 90%以上が未変化体で血中に存在し，その主要排泄経路は透析液への排出であり，SK-1403 は血液透析により血中から除去される。このため，過量投与に対する救済処置として血液透析を実施することは有用であると考えられるが，SK-1403 の開発段階において過量投与に対する救済処置を実施した経験はない。

2.5.5.4.6.6　薬物乱用

SK-1403 の開発段階において，薬物乱用の可能性を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.4.6.7　離脱症状及び反跳現象

SK-1403 の開発段階において，離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.4.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

併合解析における SK-1403 併合群で，SOC「神経系障害」に分類される有害事象の発現率は 12.9%（41/318 例），SOC「精神障害」に分類される有害事象の発現率は 3.1%（10/318 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象は「神経系障害」の「浮動性めまい」（1 例），「パーキンソン病」（1 例）であった。

「神経系障害」に分類される副作用は 2 例に発現したものの，それぞれ 1 例のみの発現であること，「精神障害」に分類される有害事象で副作用と判定された事象はなかったことから，自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対する影響は低いものと考えられた。（2.7.4.5.8）。

2.5.5.4.7　市販後データ

SK-1403 は国内及び国外で市販されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.2 に示したとおり，SHPT は CKD-MBD の主要な病態であり，進展した SHPT による PTH 過剰分泌は，高回転型骨病変，血管石灰化等を引き起こし透析患者の QOL や生命予後を悪化させる。そのため PTH 管理は透析患者の予後改善を図る上での重要な課題の一つになっている。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.3 に示したとおり，SHPT の内科的治療方法には活性型ビタミン D 製剤と CaSR 作動薬がある。両剤ともに血清 iPTH 濃度低下作用が確認されているが，活性型ビタミン D 製剤は血清 Ca 濃度，P 濃度を上昇させ，CaSR 作動薬は血清 Ca 濃度，P 濃度を低下させる。CKD-MBD ガイドラインには血清 P，Ca，PTH 濃度の管理目標値が示されており[2]，個々の患者の血清 P 及び血清 Ca の値によって活性型ビタミン D 製剤と CaSR 作動薬は使い分けがなされている。

血清 PTH 濃度を低下させることにより血清 Ca 濃度,P 濃度を低下させる CaSR 作動薬は，SHPT 患者の内科的治療に大きく貢献するものの，幾つかの課題がある。まず，透析患者において内服薬による治療管理は，服用時の飲水が体液管理上の負担となることから，アドヒアランス低下を招く原因となりうる。また，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。さらに，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。これらの課題を改善する CaSR 作動薬が開発されれば，SHPT 患者の治療に更なる寄与をもたらすと考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) 維持血液透析下の SHPT 患者において血清 iPTH を低下させ，CKD-MBD ガイドラインの管理目標の達成に寄与する

維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 を投与した全ての臨床試験において，SK-1403 の血清 iPTH 濃度低下作用が確認された。また，AJ1004 試験の有効性主要評価項目である血清 iPTH 濃度の目標達成率は，SK-1403 群で 67.0%であり，プラセボ群の 8.0%と比較して有意に高く，SK-1403 の有効性が検証された。また，部分集団における結果の比較を行った結果（2.7.3.3.3），特定の患者背景による SK-1403 の治療効果への影響は確認されなかった。

(2) 血清 iPTH 濃度低下作用は長期にわたり持続する

維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした非盲検非対象の長期投与試験（AJ1002 試験，AJ1003 試験）の 2 試験における血清 iPTH 濃度の目標達成率は経時的に増加し，投与 52 週時点でそれぞれ，80.8%，94.2%であったことから，SK-1403 の iPTH 濃度低下作用は投与期間中 52 週間にわたり減弱することなく持続することが確認された。

(3) 透析回路より投与するプレフィルドシリンジ製剤であり，医師管理下で確実かつ簡易

に投与でき，透析患者の服薬負担軽減に寄与して病態を良好にコントロールできる

2.5.1.3 に示したとおり，維持血液透析患者にとって多数の薬を内服することは負担となり，体液管理の阻害要因やアドヒアランス低下の原因となりうる。一方で，透析患者における注射剤投与は，透析回路を介して静脈内投与されるため，注射針による患者への侵襲性及びリスクはない上に，確実に投与できる利点があり，また飲水制限されている透析患者へ内服による負担をかけることはない。

さらに，注射剤においてプレフィルドシリンジ製剤はバイアル製剤と比較して，容器の移し替えがないためコンタミネーションリスクが低く，あらかじめ投与量が充填されていることから調製時の投与量過誤のリスクを減じ，迅速な投与を可能にして医療従事者の調剤に係る負担軽減に寄与する。特に透析施設においては，透析回路を通じて投与する注射剤が多く，多数の患者へ迅速に投与する必要があるためプレフィルドシリンジ化のニーズは非常に高いことが想定される。

以上より，透析回路より投与するプレフィルドシリンジ製剤である SK-1403 は，医師管理下で確実かつ簡易，安全な投与を可能にし，透析患者の服薬負担軽減に寄与して病態を良好にコントロールできると考えられる。

（4）透析直後から次回透析まで血中濃度が維持されることにより安定した薬効を示す

維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 を投与したとき，血漿中には大部分が SK-1403 未変化体として存在し，血漿中の SK-1403 未変化体濃度は用量依存的に概ね一定の濃度での推移が認められ，次回透析までの間（透析間隔 2 日間に該当する投与後 66 時間後）維持されることが確認された。また，薬力学的評価において血清 iPTH 濃度の低下作用は，次の透析開始前である投与後 66 時間まで持続することが確認された（2.7.2.2.3）。シナカルセトは定常状態に到達した後でも服薬後の薬物濃度に依存して PTH 低下作用が変動することが知られ[24]，生物学的半減期が短く，服用患者の PTH 濃度に無視できない日内変動が生じることが指摘されているが[2]，SK-1403 にはそのような懸念はないと考えられる。

（5）透析によって約 8 割が除去されるため反復投与による蓄積性がなく，過剰な薬効による副作用のおそれが小さい

維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 を投与したとき，1 回の透析における SK-1403 未変化体の透析除去率は 78.40%～100.00%であり，血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は反復投与によって上昇せず，蓄積性がないことが確認された。シミュレーションの結果，最大臨床用量である 300 μg を 2 週間反復投与した際でも，投与終了後から 2 回の透析によって血漿中 SK-1403 濃度は定量下限未満になることが示された（2.7.2.3）。また，薬力学的評価において血清 iPTH 濃度は反復投与開始後 1～2 週間で一定となり，また投与終了 1 週後には血清 iPTH 濃度の低下作用が消失していることが確認された（2.7.2.2.3）。

以上から，SK-1403 は反復投与による蓄積性がなく同一用量で反復投与した際に，薬効の過剰発現による副作用の懸念は少ないと考えられる。また，不慮の副作用が発生した際には，透析により SK-1403 を速やかに除去することが可能である。

(6) 上部消化器系副作用を起こしにくい

AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析による全投与症例の「胃腸障害」に関連する有害事象発現率は 36.5%であり，そのうち副作用発現率は 0.9%であった。また時期別の解析においては投与期間の延長に伴って増加する傾向は認められていない。また，AJ1004 試験において SK-1403 群での「胃腸障害」関連の有害事象は 31.3%，副作用は 1.0%で，プラセボ群での「胃腸障害」関連の有害事象は 26.0%，副作用は 6.0%であり，有害事象及び副作用の発現率において群間の違いは確認されなかった。

シナカルセトは悪心や嘔吐等の上部消化器系副作用が高頻度に発生するために，忍容性の観点から治療上の障壁となっていた。シナカルセトによる上部消化器系副作用は作用機序の詳細まで明らかでないが，シナカルセトが吸収される際に消化管 CaSR へ疑似的な Ca 負荷を与え，消化管神経系への negative feedback として作用し，副交感神経抑制による機能性障害（胃排泄能の遅延）が引き起こされることが示されている[10] [25]。

注射剤の CaSR 作動薬であっても血中薬物濃度が高くなれば悪心や嘔吐といった副作用を引き起こす可能性は否定できない。しかし，シナカルセトを静脈内投与させた際に消化管管腔側 CaSR を介したシグナルを活性化させるには，経口投与させた際と比較して数十倍の血漿中濃度が必要との報告もあることから，血漿中薬物濃度の過剰な上昇を起こさない限り，CaSR 作動薬は経口投与と比較して静脈内投与の方が上部消化管障害を起こしにくいと考えられる[26]。

前項で示したとおり SK-1403 は透析患者へ投与した際に，速やかに体内へ分布した後は次回透析まで血漿中薬物濃度が維持される。また透析によりその大部分が除去され体内に蓄積しない。そのため反復投与時でもトラフ濃度は上昇せず，血漿中薬物濃度は投与した薬物量に依存することが確認されている。AJ0001 試験及び AJ1001 試験において 400 μg 以上の投与時には悪心，嘔吐等の副作用が確認されていることから，SK-1403 を静脈内投与した場合であっても過剰な薬物濃度に到達すれば悪心や嘔吐等を発現する可能性は否定できないが，臨床用量の範囲（25～300 μg）においては，反復投与しても上部消化管系副作用が問題となる可能性は低いと考えられる。

(7) 過度の血清補正 Ca 濃度低下を起こしにくく，また発現しても休薬により速やかに回復し，遷延・再発しにくい

第 III 相比較試験である AJ1004 試験において過度の血清補正 Ca 濃度低下（7.5 mg/dL 未満）となったために休薬した症例は SK-1403 群で 1.9%（2/103 例）であったが，全例が休薬後 1 週間で回復し，再投与後に血清補正 Ca 濃度低下による休薬を再発した症例はなかった。また，第 III 相長期投与試験である AJ1003 試験においては，過度の血清補正 Ca 濃度低下に伴う休薬は発生しなかった。

CaSR 作動薬は PTH 分泌抑制を介して血清 Ca 濃度を低下させうる。血清 Ca 濃度は QT 時間と負の相関を示し，過度の血清補正 Ca 濃度低下は心不全の増悪や不整脈，QT 延長等のリスクとなる。また透析患者においては透析時低血圧症の原因にもなることが知られている[27] [28]。

SK-1403 も他の CaSR 作動薬と同様に，血清 iPTH 濃度低下作用に伴い血清 Ca 濃度

を低下させる。AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 意見の併合解析の結果，「低カルシウム血症」に関連する有害事象の発現率は 5.7%（18/318 例）であり，全て副作用と判定された。

一方で，前項で示したとおり SK-1403 は透析患者へ投与した際，速やかに体内へ分布した後は次回透析まで血漿中濃度が維持される。また透析によりその大部分が除去され体内に蓄積しない。そのため反復投与時でもトラフ濃度は上昇せず，血中薬物濃度は投与した薬物量に依存していることが確認されている。したがって，2.7.3.4 に示した用法・用量に従って血清 PTH 濃度，血清補正 Ca 濃度を確認しながら SK-1403 を投与することで，過度な血清補正 Ca 濃度の低下の発現を低減しつつ血清 PTH 濃度を適切に管理できると考えられる。また，過度な血清補正 Ca 濃度の低下が発現した場合においては，SK-1403 を休薬し，透析によって除去することで速やかに血清補正 Ca 濃度低下を回復させることができると考えられる。

（8）分子量 500 未満の低分子化合物であり，抗体を産生する可能性が低い

SK-1403 と同じ注射剤の CaSR 作動薬であるエテルカルセチドは，7 つの D 型アミノ酸ペプチドと L-システインが結合した合成ペプチドであるため，抗エテルカルセチド抗体の産生が指摘されている。また重篤なアレルギー反応が引き起こされる可能性があるため，「過敏症反応」が重要な潜在的リスクとなっている[16]。

SK-1403 は分子量 500 未満の低分子であり一般的に抗原性を提示する可能性は低く，また，非臨床試験においても免疫系への影響は認められず，過敏症を示唆する所見は確認されていないことから，SK-1403 が抗体産生や，潜在的リスクとされている過敏症を引き起こす可能性は低いと考えられる。

（9）薬物代謝酵素及びトランスポーターに対して基質ではなく，また阻害や誘導をしないため薬物動態学的相互作用を引き起こしにくい

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作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった。また，SK-1403 は最大臨床用量における推定 C_{max}（42.4 ng/mL）より十分に高い 5 μg/mL まで，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を示さなかった。さらに，SK-1403 は MDR1 及び BCRP の基質ではなく，各種トランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）に対して最大臨床用量における推定 C_{max}（42.4 ng/mL）より十分に高い 5 μg/mL まで阻害作用を示さなかった（2.6.4.1.5）。以上により SK-1403 は薬物代謝酵素又はトランスポーターを介した相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

（10）肝臓での代謝をほぼ受けないため，肝機能障害による曝露量変化のおそれが小さい

SK-1403 をヒト肝細胞とともに 72 時間インキュベーションしたとき，SK-1403 は 99.15%残存し，代謝物（M1，M2 及び M3）はほとんど検出されず（2.6.4.5.1），肝細胞による代謝はほぼ受けていないと考えられた。AJ1001 試験において，維持血液透析

下の SHPT 患者に SK-1403 を投与した場合，血漿中には総曝露量の 90%以上が SK-1403 未変化体として存在し，代謝物は僅かであること，主要な排泄経路は血液透析による除去であることが確認された。以上により，SK-1403 は肝機能障害患者に使用した際に血中濃度が上昇するおそれは小さく，肝機能障害患者における使用上の注意喚起は必要ないと考えられる。

2.5.6.3　リスク

(1) 血清補正 Ca 低下に伴う QT/QTc 間隔の延長

2.5.3.4 に示したとおり，SK-1403 は直接心筋に作用して QT/QTc 間隔を延長させることはないと考えるが，血中 Ca 濃度の低下に伴い間接的に QT 延長を生じさせる可能性がある。AJ0001 試験及び AJ1001 試験において SK-1403 の血漿中薬物濃度と QTcF に相関は認められなかったが，AJ0001 試験から AJ1004 試験までの 5 試験全てにおいて，QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められた。

また，2.5.5.4.3 に示したとおり，AJ1002 試験，AJ1003 試験，AJ1004 試験の併合解析の結果からは，SK-1403 併合群における「低カルシウム血症」に関連する有害事象の発現率は 5.7%（18/318 例）であり，全て副作用と判定されたものの，それらは全て臨床検査値の異常変動である「補正カルシウム減少」であり，症候性の「低カルシウム血症」は認められなかった。一方，「QT 延長」に関連する有害事象の発現率は 1.9%（6/318 例）であり，これらのうち副作用と判定された事象は 1.3%（4/318 例）であったが，重症度は全て軽度であった。

以上を踏まえ，SK-1403 を使用する上で「低カルシウム血症」及び「QT 延長」に関連する有害事象が問題となる可能性は低いと考えるが，血清 Ca 濃度低下によると考えられる QTcF の延長が認められていること，類薬においても「QT 延長」について注意喚起されていることから「低カルシウム血症」「QT 延長」を SK-1403 の重要な特定されたリスクとし，添付文書に記載して注意喚起するとともに，医薬品リスク管理計画（案）において，一般使用成績調査を実施して医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を行うこととした。

(2) 妊婦，産婦，授乳婦等への使用上の注意

本剤の開発段階において妊娠及び授乳時の使用経験はない。

ラットを用いた生殖発生毒性試験で，死産児数の高値，出生児の体重低値等が認められている（2.6.6.9.5）。また，ラットを用いた薬物動態試験において SK-1403 の胎児移行性，乳汁移行性が確認されている（2.6.4.9）。

以上より，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと（禁忌），授乳婦には授乳を避けさせることを注意喚起するべきであると考えられ，添付文書（案）の「2. 禁忌」並びに「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」において注意喚起することとした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 を投与することで，血清 iPTH 濃度を低下させ，

CKD-MBD ガイドラインの管理目標範囲内にすることができ，その有効性は減弱することなく長期間持続することが確認された。

SK-1403 はプレフィルドシリンジ注射製剤であり，血液透析患者の服薬負担を軽減し，医療従事者の投薬管理の向上に貢献すると考えられた。

また，SK-1403 は CaSR 作動薬の副作用として知られる上部消化管障害及び過度な血清 Ca 低下のリスクが低いことが期待された。

さらに，SK-1403 は臨床上問題となる薬物動態学上の相互作用を引き起こす可能性が低いこと及び肝機能障害患者に使用した際に血中濃度が上昇するおそれは小さいことが示された。

以上により，SK-1403 は維持血液透析下の SHPT に対する臨床的な意義のある治療薬であり，投薬におけるベネフィットはリスクを上回っていると考えられた。

2.5.6.5　補遺

なし

2.5.7 参考文献

[1] 新田　孝作，政金　生人，花房　規男，谷口　正智，長谷川　毅，中井　滋，他．わが国の慢性透析療法の現況（2017 年 12 月 31 日現在）．透析会誌．2018; 51(12): 699-706.

[2] 社団法人　日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌．2012; 45(4): 301-56.

[3] Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy：A position statement from Kidney Disease：Improving Global Outcome (KDIGO). Kidney Int. 2006; 69(11): 1945-53.

[4] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011; 15(6): 797-809.

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

[6] 溝渕　正英，緒方　浩顕，小岩　文彦．CKD-MBD 治療(1)；ビタミン D 製剤とカルシウム感知受容体作動薬．透析会誌．2018; 51(11): 681-6.

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

[8] 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）.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Burnier M, Pruijm M,Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(1): 39-44.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] レグパラ錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年 11 月 5 日

[16] 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

[17] 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

[18] レグパラ錠 添付文書第 1 版 2019 年 11 月改訂

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

[20] オルケディア錠 添付文書第 2 版 2019 年 12 月改訂

[21] 大沢　基保．新規医薬品の開発と免疫毒性評価の課題．秦野研究所年報．2016; 39: 16-24.

[22] Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al. Reversible

cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail Rev. 2014; 19(2): 199–205

[23] Iorio BD, Torraca S, Piscopo C, Sirico ML, Micco LD, Pota A, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. J Nephrol. 2012; 25(5): 653-660

[24] Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, Noveck RJ, Salfi M, Sullivan JT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. Am J Kidney Dis. 2004; 44(6): 1070-6.

[25] 春山　和佳，川田　剛央，紹慶　洋治，加藤　恵理，荒木　美保，増田　奈美，他．シナカルセト塩酸塩の嘔吐誘発作用に対するドンペリドンの予防効果―マーモセットおよびラットを用いた基礎検討―．腎と透析．2011; 70(2): 301-6.

[26] 井上　敦人，原田　一恒．エテルカルセチドの非臨床試験成績と静注剤としての特長．透析療法ネクスト．2018; XXIV: 30-9.

[27] Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M, Levin NW. Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis. Ann Intern Med. 1986; 104(3): 358-61.

[28] van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. Am J Kidney Dis. 1998; 32(1): 125-31.