

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

第 2 部（モジュール 2）

2.6.1 緒言

株式会社三和化学研究所

2.6.1 緒言

目 次

2.6	非臨床試験の概要文及び概要表	4
2.6.1	緒言	4
2.6.1.1	SK-1403 について	4
2.6.1.2	効能又は効果並びに用法及び用量（案）	5

表

表 2.6.1-1	SK-1403 の化学名，構造式，分子式	4
-----------	----------------------	---

2.6.1 緒言

略号一覧表

略号	略号内容
CaSR	Calcium-sensing receptor カルシウム感知受容体
PTH	Parathyroid hormone 副甲状腺ホルモン
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism 二次性副甲状腺機能亢進症

2.6.1 緒言

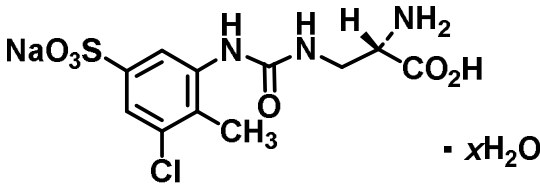
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 SK-1403 について

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。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、内因性リガンドである Ca^{2+} 濃度が上昇した場合と同様に副甲状腺ホルモン（以下、PTH）の分泌、生合成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。SK-1403 の化学名、構造式、分子式を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1 SK-1403 の化学名、構造式、分子式

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 Upacalcet Sodium Hydrate	化学名：	Monosodium 3-({[(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate 3-({[(2S)-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：	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{NaO}_6\text{S} \cdot x\text{H}_2\text{O}$

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。

SK-1403 は以下に記す特徴を有しており、既存 CaSR 作動薬におけるこれらの課題を改善する新たな SHPT 治療薬として、血液透析下の SHPT 患者の治療に寄与すると考えられた。

- 1) 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) 投与直後から次回透析まで血中薬物濃度が維持されることにより安定した薬効を示す
- 3) 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
- 4) 上部消化管障害の発現頻度が低い
- 5) 過度な血清 Ca 濃度低下の発現頻度が低く、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
- 6) 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

2.6.1 緒言

- 7) 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
- 8) 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

2.6.1.2 効能又は効果並びに用法及び用量（案）

SK-1403 の効能又は効果並びに用法及び用量の案を以下に示す。

効能又は効果

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

用法及び用量

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25 µg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を 1 回 50 µg とすることができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25～300 µg の範囲内で適宜用量を調整する。

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

第 2 部（モジュール 2）

2.6.2 薬理試験の概要文

株式会社三和化学研究所

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文	7
2.6.2.1 まとめ	7
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験	7
2.6.2.1.1.1 ヒト CaSR に対する作用	7
2.6.2.1.1.2 ヒト CaSR に対する作用様式	7
2.6.2.1.1.3 正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用	7
2.6.2.1.1.4 アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用	7
2.6.2.1.1.5 アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用	8
2.6.2.1.1.6 代謝物のヒト CaSR に対する作用	8
2.6.2.1.2 副次的薬理試験	8
2.6.2.1.2.1 各種受容体, イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用	8
2.6.2.1.3 安全性薬理試験	8
2.6.2.1.3.1 正常ラットの中樞神経系に及ぼす作用	8
2.6.2.1.3.2 正常ラットの呼吸器系に及ぼす作用	8
2.6.2.1.3.3 心血管系に及ぼす作用	9
2.6.2.1.3.3.1 hERG チャネル電流に及ぼす作用	9
2.6.2.1.3.3.2 モルモットの心筋活動電位に及ぼす作用	9
2.6.2.1.3.3.3 無麻酔イヌの心血管系に及ぼす作用	9
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	9
2.6.2.1.4.1 エテルカルセチド塩酸塩との併用効果	9
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	10
2.6.2.2.1 ヒト CaSR に対する作用 [資料 4.2.1.1-1]	10
2.6.2.2.2 ヒト CaSR に対する作用様式 [資料 4.2.1.1-2]	12
2.6.2.2.3 正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 [資料 4.2.1.1-3]	13
2.6.2.2.4 アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 [資料 4.2.1.1-4]	15
2.6.2.2.5 アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用 [資料 4.2.1.1-5]	19
2.6.2.2.6 代謝物のヒト CaSR に対する作用 [資料 4.2.1.1-1]	23
2.6.2.3 副次的薬理試験	24
2.6.2.3.1 各種受容体, イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 [資料 4.2.1.2-1]	24
2.6.2.4 安全性薬理試験	24

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.4.1	正常ラットの中樞神経系に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-1]	24
2.6.2.4.2	正常ラットの呼吸器系に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-2]	24
2.6.2.4.3	心血管系に及ぼす作用	25
2.6.2.4.3.1	hERG チャンネル電流に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-3]	25
2.6.2.4.3.2	モルモットの心筋活動電位に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-4]	25
2.6.2.4.3.3	無麻酔イヌの心血管系に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-5]	25
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	26
2.6.2.5.1	エテルカルセチド塩酸塩との併用効果 [資料 4.2.1.4-1 (参考資料)]	26
2.6.2.6	考察及び結論	27
2.6.2.7	図表	29
2.6.2.8	参考文献	29

表

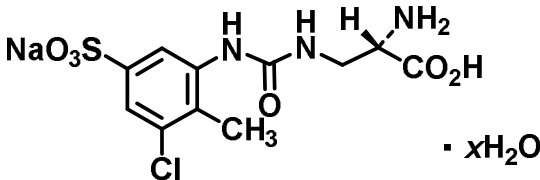
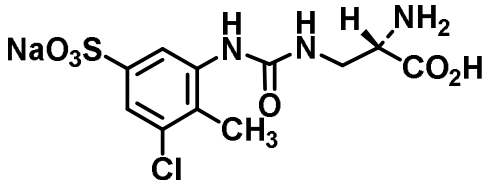
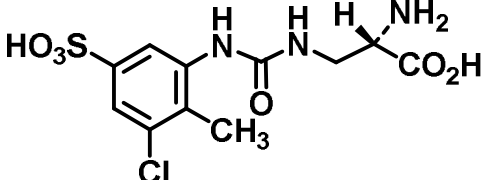
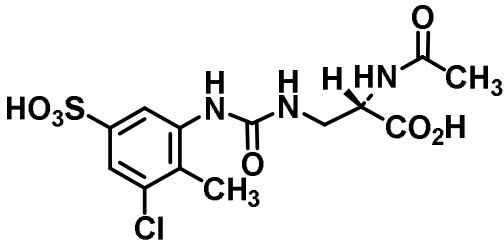
表 2.6.2-1	アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度に対する作用	16
表 2.6.2-2	アデニン誘発腎不全ラットの血清 Ca 濃度に対する作用	17
表 2.6.2-3	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における代謝物の作用	23
表 2.6.2-4	hERG チャンネル電流に及ぼす作用	25

図

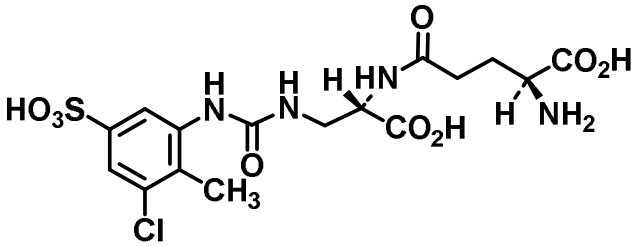
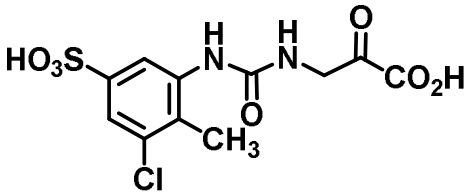
図 2.6.2-1	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における SK-1403 の作用	10
図 2.6.2-2	HEK293T 細胞における SK-1403 の作用	11
図 2.6.2-3	ヒト CaSR に対する作用様式	12
図 2.6.2-4	正常ラットの血清 iPTH 濃度に対する作用	13
図 2.6.2-5	正常ラットの血清 Ca 濃度に対する作用	14
図 2.6.2-6	アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度に対する作用	15
図 2.6.2-7	アデニン誘発腎不全ラットの iPTH-AUC _{0-72h} に対する作用	16
図 2.6.2-8	アデニン誘発腎不全ラットの血清 Ca 濃度に対する作用	17
図 2.6.2-9	アデニン誘発腎不全ラットの Ca-AUC _{0-72h} に対する作用	18
図 2.6.2-10	アデニン誘発腎不全ラットの胸部大動脈中 Ca 量に対する作用	20
図 2.6.2-11	アデニン誘発腎不全ラットの心臓中 Ca 量に対する作用	20
図 2.6.2-12	アデニン誘発腎不全ラットの腎臓中 Ca 量に対する作用	21
図 2.6.2-13	アデニン誘発腎不全ラットの胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率に対する作用	21
図 2.6.2-14	アデニン誘発腎不全ラットの副甲状腺重量に対する作用	22
図 2.6.2-15	アデニン誘発腎不全ラットの副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数に対する作用	22

2.6.2 薬理試験の概要文

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-({[(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate 3-({[(2S)-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 ₃ NaO ₆ S · xH ₂ O
	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-({[(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate 3-({[(2S)-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 ₃ NaO ₆ S
	分子量:	373.75
SK-1403 遊離 体 ウパシカルセ ト Upacicalcet	化学名:	3-({[(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({[(2S)-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 ₃ O ₆ S
	分子量:	351.76
M1 SK-1403 遊離 体のアセチル 抱合体	化学名:	3-({[(2S)-2-Acetamido-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulf onic acid 3-({[(2S)-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 ₃ O ₇ S
	分子量:	393.80

2.6.2 薬理試験の概要文

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 <i>S</i>)-2-[(4 <i>S</i>)-4-amino-4-carboxybutyl-1-oxo]amino}-2-carboxyethyl]carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-{{[(2 <i>S</i>)-2-[(4 <i>S</i>)-4-アミノ-4-カルボキシブチル-1-オキシ]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 ₄ O ₉ S
	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-オキシ-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 ₂ O ₇ S
	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

2.6.2 薬理試験の概要文

略号一覧表

略号	略号内容
APD ₃₀₋₉₀	APD ₉₀ と APD ₃₀ との差
APD _x	Action potential duration at x% repolarization x%再分極時活動電位持続時間
AUC _{0-72h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours 0 時間から 72 時間までの濃度－時間曲線下面積
CaSR	Calcium-sensing receptor カルシウム感知受容体
C _{max}	Maximum drug concentration 最高薬物濃度
EC ₅₀	50% effective concentration 50%有効濃度
FOB	Functional observation battery 機能観察総合評価
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
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
OCPC	ortho cresolphthalein complexone オルトクレゾールフタレインコンプレクソン
PTH	Parathyroid hormone 副甲状腺ホルモン
QTc	Corrected QT interval 補正 QT
RFU	Relative Fluorescence Units 相対蛍光単位
SD	Sprague-Dawley
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism 二次性副甲状腺機能亢進症

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

SK-1403 の効力を裏付ける試験として、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。*In vitro* 試験では、ヒトカルシウム感知受容体 (以下, 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。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。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 ヒト CaSR に対する作用

SK-1403 のヒト CaSR に対する作用について、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内 Ca^{2+} 指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。SK-1403 は、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞において、濃度依存的に細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させ、その EC_{50} 値は 10.8 nmol/L であった。一方、ヒト CaSR を強制発現させていない HEK293T 細胞においては、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させなかった。

以上の結果から、SK-1403 は濃度依存的にヒト CaSR に対して作用し、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度すなわち細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させることが示された。

2.6.2.1.1.2 ヒト CaSR に対する作用様式

SK-1403 のヒト CaSR に対する作用様式について、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内 Ca^{2+} 指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。SK-1403 は、SK-1403 非存在下における細胞外 Ca^{2+} 濃度に依存した細胞内 Fluo-4 の蛍光強度上昇反応曲線すなわち細胞内 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。また、細胞外 Ca^{2+} 濃度が 0.1 mmol/L では、SK-1403 による細胞内 Fluo-4 の蛍光強度の上昇は認められなかった。

以上の結果から、SK-1403 はヒト CaSR に対して作用し、内因性リガンドである細胞外 Ca^{2+} の作用をアロステリック効果により増強することが示された。

2.6.2.1.1.3 正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用

SK-1403 の血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用について、正常ラットを用いて検討した。その結果、SK-1403 は 0.03, 0.3 及び 3 mg/kg の用量で、正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させることが示された。

2.6.2.1.1.4 アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用

SK-1403 の血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用について、アデニン誘発腎不全ラットを用いて検討した。その結果、SK-1403 は 0.1, 1 及び 10 mg/kg の用量で、アデニン誘発

2.6.2 薬理試験の概要文

腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を有意に低下させることが示された。

2.6.2.1.1.5 アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用

SK-1403 の異所性石灰化に対する作用について、アデニン誘発腎不全ラットの各組織（胸部大動脈、心臓及び腎臓）中 Ca 量及び胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率を指標にして検討した。SK-1403 の副甲状腺過形成に対する作用については、副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数を指標にして検討した。SK-1403 は、0.2 及び 1 mg/kg の用量で各組織（胸部大動脈、心臓及び腎臓）中 Ca 量、胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率、副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数を用量依存的かつ有意に低下させた。

以上の結果から、SK-1403 はアデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成を抑制することが示された。

2.6.2.1.1.6 代謝物のヒト CaSR に対する作用

SK-1403 の代謝物（M1、M2 及び M3）のヒト CaSR に対する作用について、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内 Ca^{2+} 指示薬（Fluo-4）の蛍光強度を指標にして検討した。M1 及び M2 は、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞において、濃度依存的に細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させ、その EC_{50} 値はそれぞれ 100000 及び 1420 nmol/L であった。一方、M3 は 1000 $\mu\text{mol/L}$ まで細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させなかった。

以上の結果から、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 倍弱く、また M3 はヒト CaSR に対して作用を示さないと考えられた。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

2.6.2.1.2.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用

SK-1403 の各種受容体、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。SK-1403 は、50 $\mu\text{mol/L}$ 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 50%以上の阻害作用を示さなかった。

以上の結果から、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。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

2.6.2.1.3.1 正常ラットの中樞神経系に及ぼす作用

SK-1403 の中樞神経系に及ぼす作用について、正常ラットを用いて検討した。SK-1403 の 10、100 及び 1000 mg/kg の用量では、正常ラットの一般症状及び行動に影響は認められなかった。

したがって、SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では正常ラットの中樞神経系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.1.3.2 正常ラットの呼吸器系に及ぼす作用

SK-1403 の呼吸器系に及ぼす作用について、正常ラットを用いて検討した。SK-1403 の 10、

2.6.2 薬理試験の概要文

100 及び 1000 mg/kg の用量では、正常ラットの 1 回換気量、呼吸数及び分時換気量に影響は認められなかった。

したがって、SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では正常ラットの呼吸器系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.1.3.3 心血管系に及ぼす作用

2.6.2.1.3.3.1 hERG チャンネル電流に及ぼす作用

SK-1403 の hERG チャンネル電流に及ぼす作用について、hERG を導入した HEK293 細胞を用いて検討した。SK-1403 の 100, 300 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$ では、hERG チャンネル電流の有意な抑制は認められなかった。

以上の結果から、SK-1403 は 1000 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度では hERG チャンネル電流に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.1.3.3.2 モルモットの心筋活動電位に及ぼす作用

SK-1403 の心筋活動電位に及ぼす作用について、モルモット摘出乳頭筋標本を用いて検討した。SK-1403 の 100, 300 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$ では、モルモット摘出乳頭筋の静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度、30%再分極時活動電位持続時間（以下、 APD_{30} ）、60%再分極時活動電位持続時間（以下、 APD_{60} ）、90%再分極時活動電位持続時間（以下、 APD_{90} ）及び APD_{90} と APD_{30} との差（以下、 APD_{30-90} ）に有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、SK-1403 は 1000 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度ではモルモットの心筋活動電位に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.1.3.3.3 無麻酔イヌの心血管系に及ぼす作用

SK-1403 の心血管系に及ぼす作用について、無麻酔イヌを用いて検討した。

SK-1403 の 10, 100 及び 1000 mg/kg の用量では、無麻酔イヌの血圧（収縮期、拡張期及び平均血圧）、心拍数及び心電図に影響は認められなかった。

以上の結果から、SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では無麻酔イヌの心血管系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.1.4.1 エテルカルセチド塩酸塩との併用効果

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 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。

以上の結果から、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。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ヒト CaSR に対する作用 [資料 4.2.1.1-1]

SK-1403 のヒト CaSR に対する作用について、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内 Ca^{2+} 指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。

ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞又はヒト CaSR を強制発現させていない HEK293T 細胞に、1.2 mmol/L Ca^{2+} の条件下で SK-1403 (0.1~10000 nmol/L) を添加し、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を測定した。

SK-1403 は、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞において、濃度依存的に細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させ、その EC_{50} 値は 10.8 nmol/L (95%信頼区間 : 5.03~23.3 nmol/L) であった (図 2.6.2-1)。一方、HEK293T 細胞においては、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させなかった (図 2.6.2-2)。

以上の結果から、SK-1403 は濃度依存的にヒト CaSR に対して作用し、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度すなわち細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させることが示された。

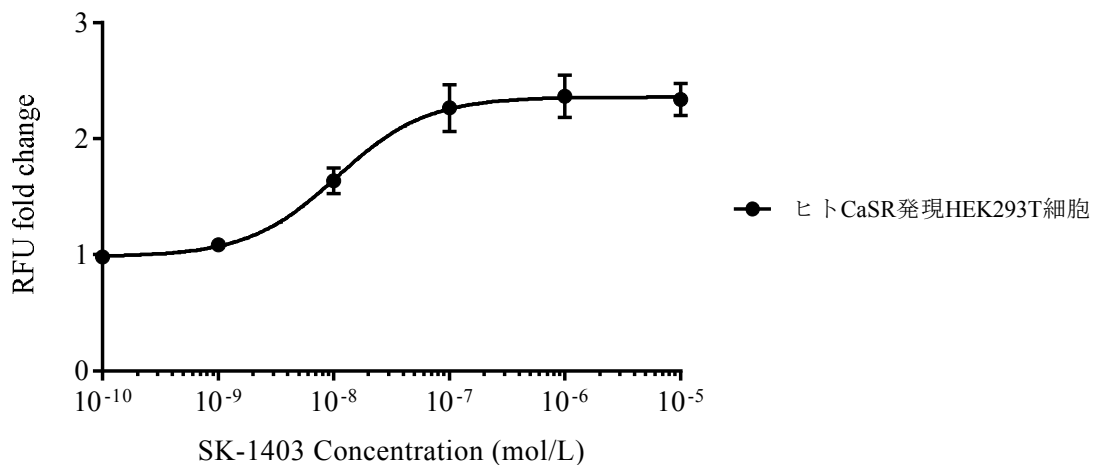


図 2.6.2-1 ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における SK-1403 の作用

平均値±標準誤差 (n=3)

RFU fold change : 細胞内 Fluo-4 の蛍光強度変化

[資料 4.2.1.1-1 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

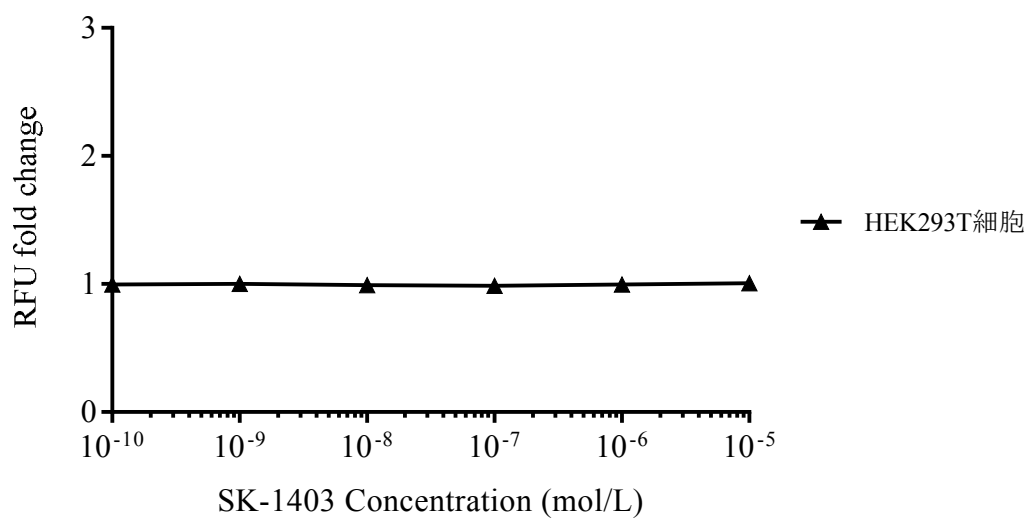


図 2.6.2-2 HEK293T 細胞における SK-1403 の作用

平均値±標準誤差 (n=3)

RFU fold change : 細胞内 Fluo-4 の蛍光強度変化

[資料 4.2.1.1-1 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.2 ヒト CaSR に対する作用様式 [資料 4.2.1.1-2]

SK-1403 のヒト CaSR に対する作用様式について、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内 Ca^{2+} 指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。

ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞に、SK-1403 (0, 10 及び 1000 nmol/L) の条件下で種々濃度の Ca^{2+} (0.1~1.6 mmol/L) を添加し、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を測定した。

SK-1403 の非存在下において、細胞内 Fluo-4 の蛍光強度は細胞外 Ca^{2+} 濃度に依存して上昇した。SK-1403 は、この細胞外 Ca^{2+} 濃度に依存した細胞内 Fluo-4 の蛍光強度上昇反応曲線すなわち細胞内 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、その作用は SK-1403 の 10 nmol/L より 1000 nmol/L でより強かった (図 2.6.2-3)。なお、細胞外 Ca^{2+} 濃度が 0.1 mmol/L では、SK-1403 による細胞内 Fluo-4 の蛍光強度の上昇は認められなかった。

以上の結果から、SK-1403 はヒト CaSR に対して作用し、内因性リガンドである細胞外 Ca^{2+} の作用をアロステリック効果により増強することが示された。

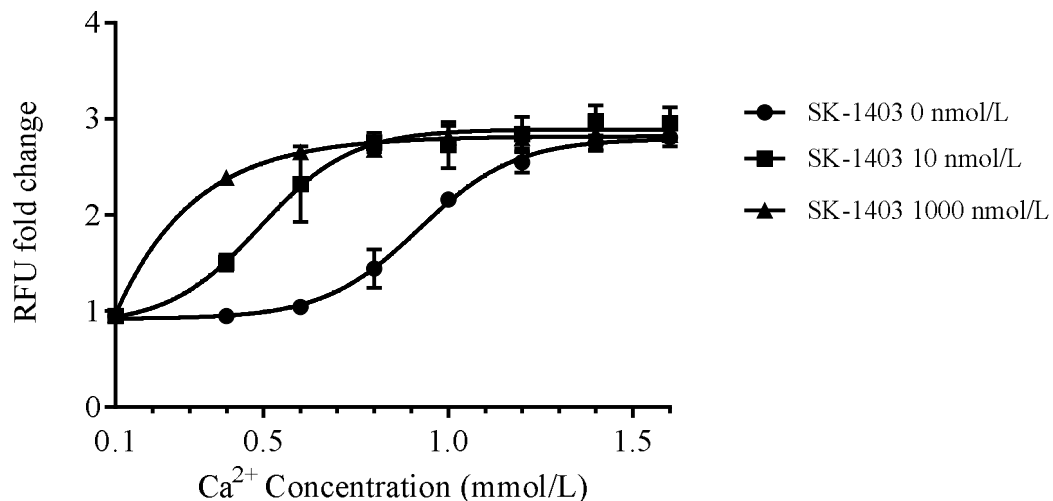


図 2.6.2-3 ヒト CaSR に対する作用様式

平均値±標準誤差 (n=3)

RFU fold change : 細胞内 Fluo-4 の蛍光強度変化

[資料 4.2.1.1-2 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.3 正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 [資料 4.2.1.1-3]

SK-1403 の血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用について、正常ラットを用いて検討した。

雄性 Sprague-Dawley (以下, SD) 系ラットを用いて SK-1403 (0.03, 0.3 及び 3 mg/kg) 又は媒体 (生理食塩水) を単回静脈内投与した。投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 3, 6 及び 12 時間に尾静脈から採血し, 血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を測定した。

SK-1403 は, いずれの投与群においても正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させた (図 2.6.2-4, 図 2.6.2-5)。血清 iPTH 濃度は, 対照群に比して 0.03 mg/kg 投与群で投与後 0.25 時間まで, 0.3 mg/kg 投与群で投与後 0.5 時間まで, 3 mg/kg 投与群で投与後 1 時間まで低値であった。血清 Ca 濃度は, 対照群に比して 0.03 mg/kg 投与群で投与後 1 時間まで, 0.3 及び 3 mg/kg 投与群で投与後 3 時間まで低値であった。

以上の結果から, SK-1403 は 0.03, 0.3 及び 3 mg/kg の用量で, 正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させることが示された。

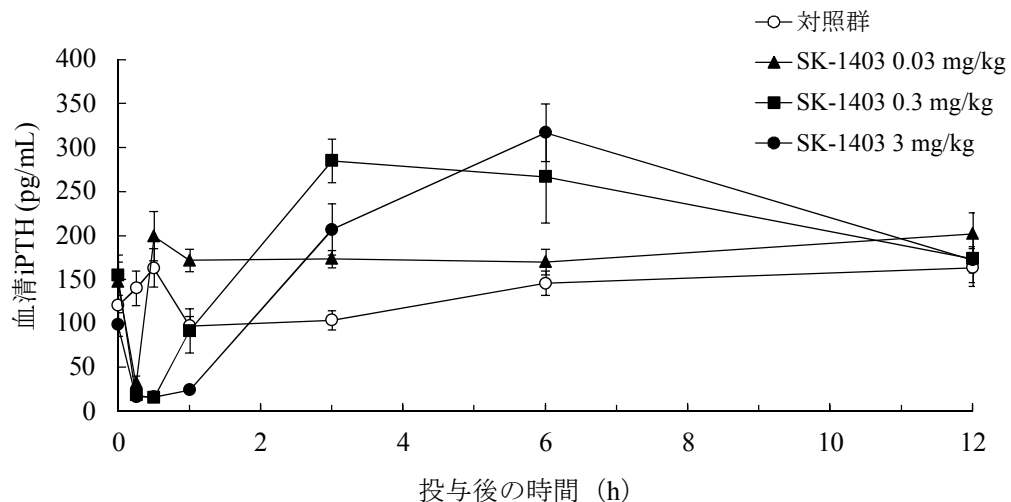


図 2.6.2-4 正常ラットの血清 iPTH 濃度に対する作用

平均値±標準誤差 (n=8)

[資料 4.2.1.1-3 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

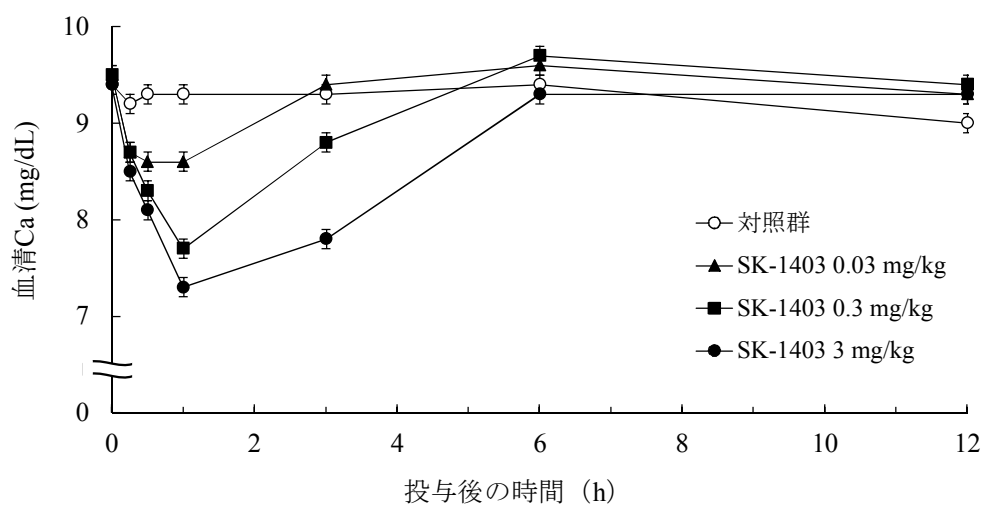


図 2.6.2-5 正常ラットの血清 Ca 濃度に対する作用

平均値±標準誤差 (n=8)

[資料 4.2.1.1-3 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.4 アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 [資料 4.2.1.1-4]

SK-1403 の血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用について、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は雄性 SD 系ラットに 0.75% アデニン含有 CE-2 固形飼料を 4 週間摂取させることで作製した。正常対照群のラットには CE-2 固形飼料を摂取させた。アデニン誘発腎不全ラットには SK-1403 (0.1, 1 及び 10 mg/kg) 又は媒体 (生理食塩水; 病態対照群) を、正常対照群のラットには媒体を単回静脈内投与した。投与前, 投与後 0.25, 3, 6, 24, 48 及び 72 時間に尾静脈から採血し, 血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を測定した。

病態対照群の血清 iPTH 濃度は, 正常対照群に比して有意に高値であった。

SK-1403 は, いずれの投与群においても病態対照群に比して血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を有意に低下させた (表 2.6.2-1, 表 2.6.2-2, 図 2.6.2-6, 図 2.6.2-8)。血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度は, 病態対照群に比して 0.1 mg/kg 投与群でそれぞれ投与後 6 時間まで, 1 及び 10 mg/kg 投与群でそれぞれ投与後 72 時間まで有意に低値であった。iPTH-AUC_{0-72h} 及び Ca-AUC_{0-72h} は SK-1403 の投与でいずれも用量依存的に低下し, 病態対照群に比して iPTH-AUC_{0-72h} は 0.1 mg/kg 投与群から, Ca-AUC_{0-72h} は 1 mg/kg 投与群から有意に低値であった (図 2.6.2-7, 図 2.6.2-9)。

以上の結果から, SK-1403 は 0.1, 1 及び 10 mg/kg の用量で, アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を有意に低下させることが示された。

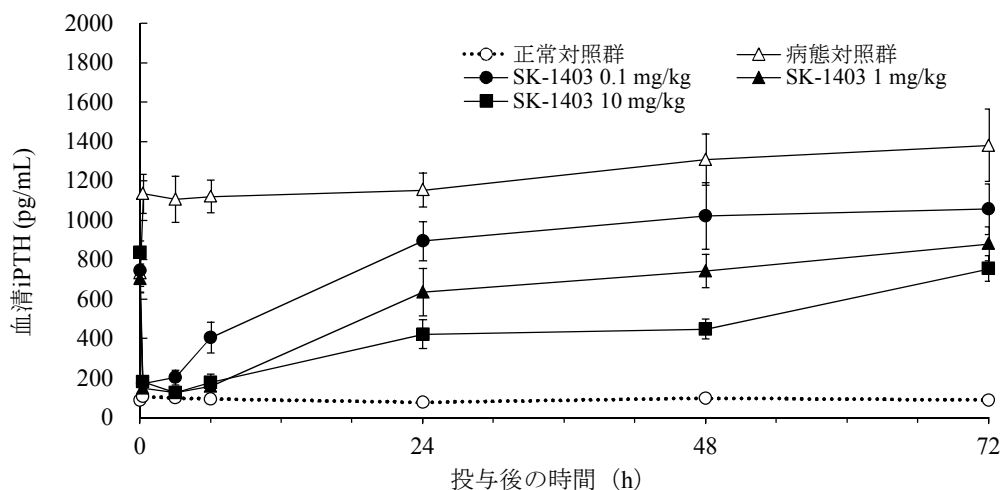


図 2.6.2-6 アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度に対する作用

平均値±標準誤差 (n=6)

[資料 4.2.1.1-4 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-1 アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度に対する作用

群	n	投与後の時間 (h)						
		0	0.25	3	6	24	48	72
正常対照群	6	86.6±8.0	104.1±12.6	97.3±6.7	91.8±7.5	75.3±12.5	96.6±14.2	87.1±7.3
病態対照群	6	733.0±100.0 **	1135.0±98.3 ***	1107.7±117.5 ***	1121.6±81.3 ***	1153.5±87.4 ***	1309.3±129.6 ***	1381.4±183.7 ***
SK-1403 0.1 mg/kg	6	745.0±81.4	171.8±16.1 \$	201.7±37.2 \$	405.3±77.9 ###	895.0±98.6	1022.6±170.0	1056.7±128.0
SK-1403 1 mg/kg	6	703.7±67.7	149.0±12.5 \$	126.4±6.8 \$	157.2±41.7 ###	636.5±120.5 ##	742.7±85.9 ##	881.1±85.1 #
SK-1403 10 mg/kg	6	836.1±57.8	180.2±15.2 \$	124.8±8.1 \$	178.8±39.0 ###	421.3±74.3 ###	447.7±49.4 ###	753.7±65.2 ##

血清 iPTH 濃度 (pg/mL), 平均値±標準誤差 (n=6)

, * : $p < 0.01, 0.001$; 正常対照群との有意差 (Aspin-Welch の t 検定)

#, ##, ### : $p < 0.05, 0.01, 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

\$: $p < 0.05$; 病態対照群との有意差 (Steel の多重比較)

[資料 4.2.1.1-4 より引用, 改変]

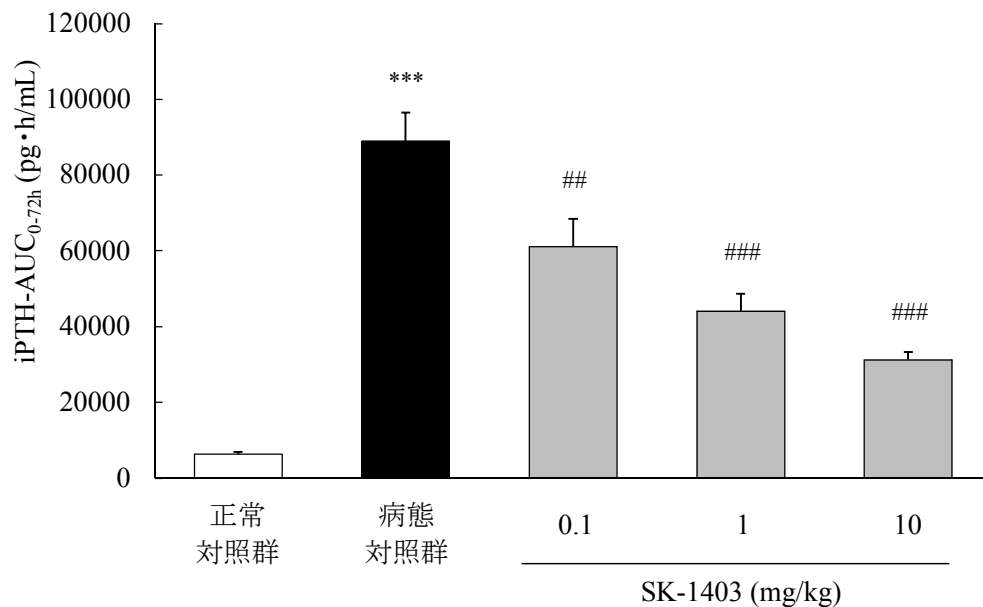


図 2.6.2-7 アデニン誘発腎不全ラットの iPTH-AUC_{0-72h} に対する作用

平均値±標準誤差 (n=6)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Aspin-Welch の t 検定)

##, ### : $p < 0.01, 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-4 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

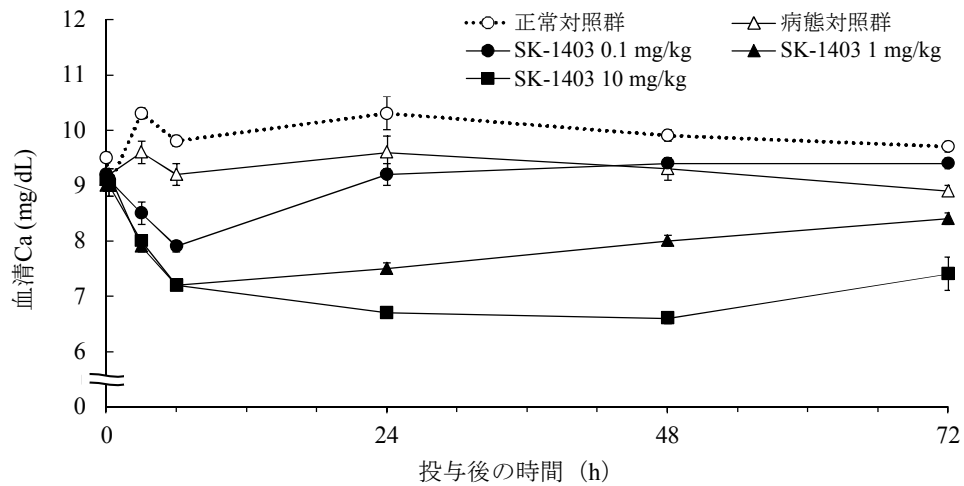


図 2.6.2-8 アデニン誘発腎不全ラットの血清 Ca 濃度に対する作用

平均値±標準誤差 (n=6)

[資料 4.2.1.1-4 より引用, 改変]

表 2.6.2-2 アデニン誘発腎不全ラットの血清 Ca 濃度に対する作用

群	n	投与後の時間 (h)						
		0	0.25	3	6	24	48	72
正常対照群	6	9.5±0.1	9.0±0.2	10.3±0.1	9.8±0.1	10.3±0.3	9.9±0.1	9.7±0.1
病態対照群	6	9.1±0.2	9.2±0.1	9.6±0.2 *	9.2±0.2 *	9.6±0.3	9.3±0.2 *	8.9±0.1 ***
SK-1403 0.1 mg/kg	6	9.2±0.1	9.1±0.1	8.5±0.2 ##	7.9±0.1 ###	9.2±0.2	9.4±0.1	9.4±0.1
SK-1403 1 mg/kg	6	9.0±0.1	9.2±0.1	7.9±0.1 ###	7.2±0.1 ###	7.5±0.1 \$\$	8.0±0.1 ###	8.4±0.1 \$
SK-1403 10 mg/kg	6	9.1±0.2	9.0±0.2	8.0±0.1 ###	7.2±0.1 ###	6.7±0.1 \$	6.6±0.1 ###	7.4±0.3 \$

血清 Ca 濃度 (mg/dL), 平均値±標準誤差 (n=6)

*, *** : $p < 0.05$, 0.001 ; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

##, ### : $p < 0.01$, 0.001 ; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

\$, \$\$: $p < 0.05$, 0.01 ; 病態対照群との有意差 (Steel の多重比較)

[資料 4.2.1.1-4 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

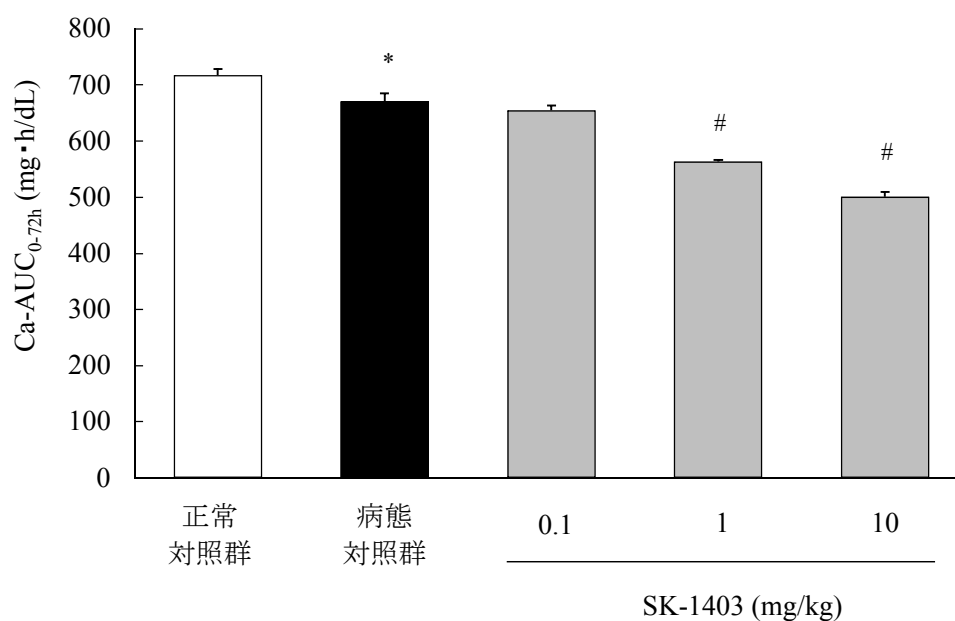


図 2.6.2-9 アデニン誘発腎不全ラットの Ca-AUC_{0-72h} に対する作用

平均値±標準誤差 (n=6)

* : $p < 0.05$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

: $p < 0.05$; 病態対照群との有意差 (Steel の多重比較)

[資料 4.2.1.1-4 より引用, 改変]

2.6.2.2.5 アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用 [資料 4.2.1.1-5]

SK-1403 の異所性石灰化に対する作用について、アデニン誘発腎不全ラットの各組織（胸部大動脈、心臓及び腎臓）中 Ca 量及び胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率を指標にして検討した。SK-1403 の副甲状腺過形成に対する作用については、副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数を指標にして検討した。

アデニン誘発腎不全ラットは雄性 SD 系ラットに 0.75%アデニン含有 CE-2 固形飼料を 4 週間摂取させ、その後 CE-2 固形飼料に切り替え 2 週間摂取させることで作製した。正常対照群のラットには CE-2 固形飼料を摂取させた。アデニン食摂取 3 週間より、アデニン誘発腎不全ラットには SK-1403（0.2 及び 1 mg/kg）又は媒体（生理食塩水；病態対照群）を、正常対照群のラットには媒体をいずれも 1 週間に 3 回、3 週間反復静脈内投与した。投与開始から 3 週後に胸部大動脈、心臓、腎臓及び副甲状腺を採取した。胸部大動脈、心臓及び腎臓中 Ca 量は OCPC 法を用いて測定した。von Kossa 陽性面積率は胸部大動脈の病理組織標本を作製して、von Kossa 染色を行い胸部大動脈総面積に占める von Kossa 陽性面積の割合として算出した。副甲状腺重量は電子天秤を用いて測定した。副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数は副甲状腺の病理組織標本を作製して Ki-67 免疫染色を行い、副甲状腺単位面積あたりの Ki-67 陽性細胞数として算出した。

病態対照群の各組織（胸部大動脈、心臓及び腎臓）中 Ca 量、胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率、副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数は、いずれも正常対照群に比して有意な増加が認められた。

SK-1403 は、いずれの投与群においても病態対照群に比して各組織（胸部大動脈、心臓及び腎臓）中 Ca 量、胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率、副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数を用量依存的かつ有意に減少させた（[図 2.6.2-10](#), [図 2.6.2-11](#), [図 2.6.2-12](#), [図 2.6.2-13](#), [図 2.6.2-14](#), [図 2.6.2-15](#)）。

以上の結果から、SK-1403 は 0.2 及び 1 mg/kg の用量で、アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成を抑制することが示された。

2.6.2 薬理試験の概要文

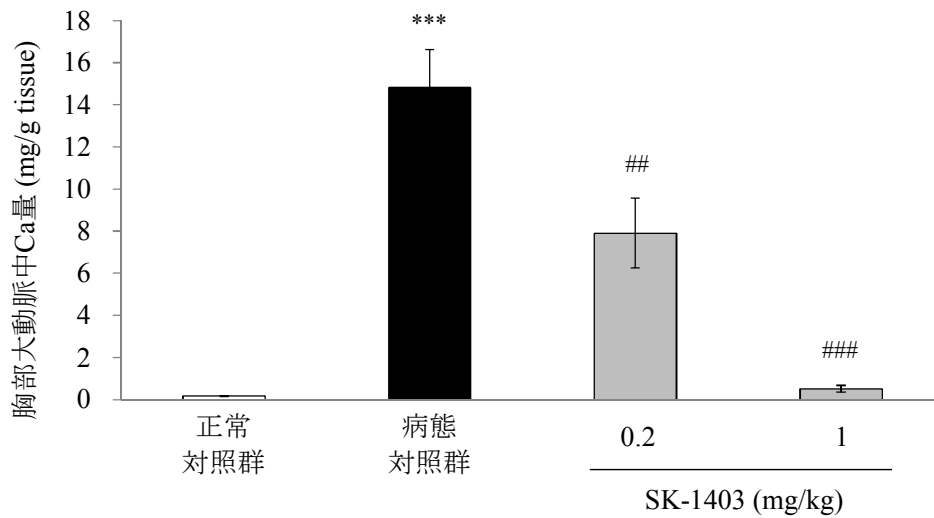


図 2.6.2-10 アデニン誘発腎不全ラットの胸部大動脈中 Ca 量に対する作用

平均値±標準誤差 (n=11~14)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

##, ### : $p < 0.01, 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-5 より引用, 改変]

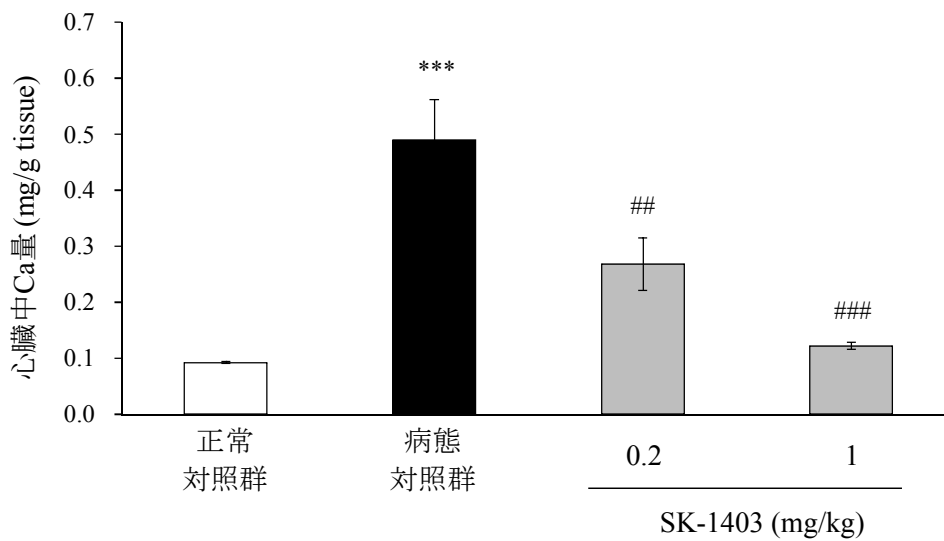


図 2.6.2-11 アデニン誘発腎不全ラットの心臓中 Ca 量に対する作用

平均値±標準誤差 (n=11~14)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

##, ### : $p < 0.01, 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-5 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

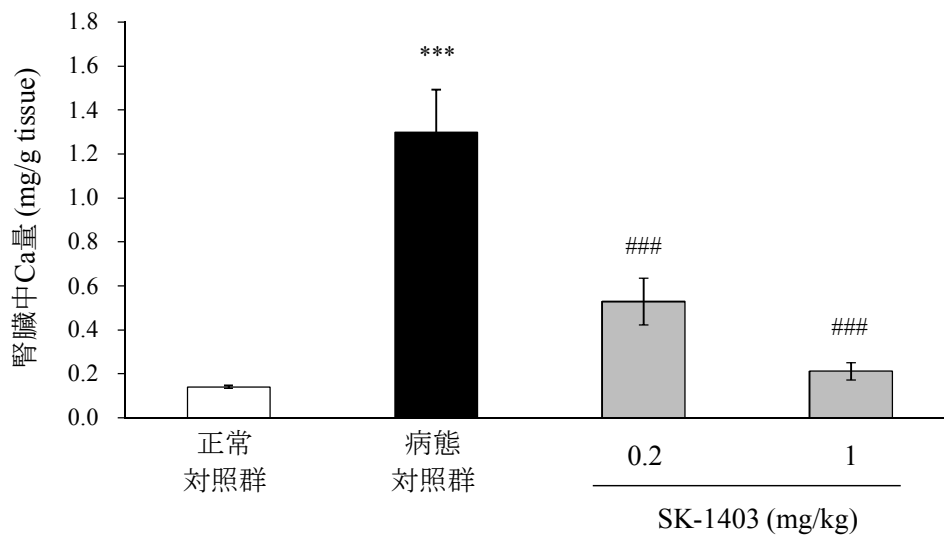


図 2.6.2-12 アデニン誘発腎不全ラットの腎臓中 Ca 量に対する作用

平均値±標準誤差 (n=11~14)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

: $p < 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-5 より引用, 改変]

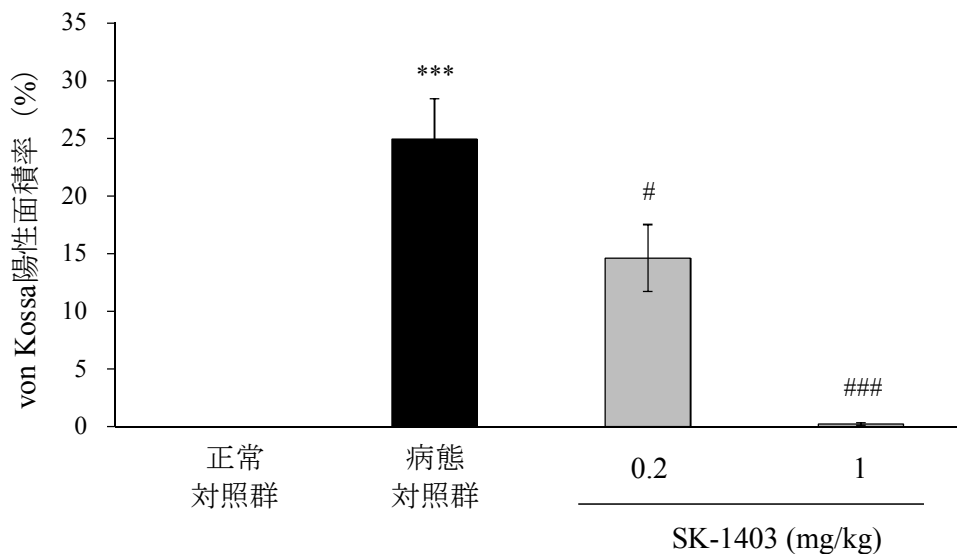


図 2.6.2-13 アデニン誘発腎不全ラットの胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率に対する作用

平均値±標準誤差 (n=11~14)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

#, ### : $p < 0.05, 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-5 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

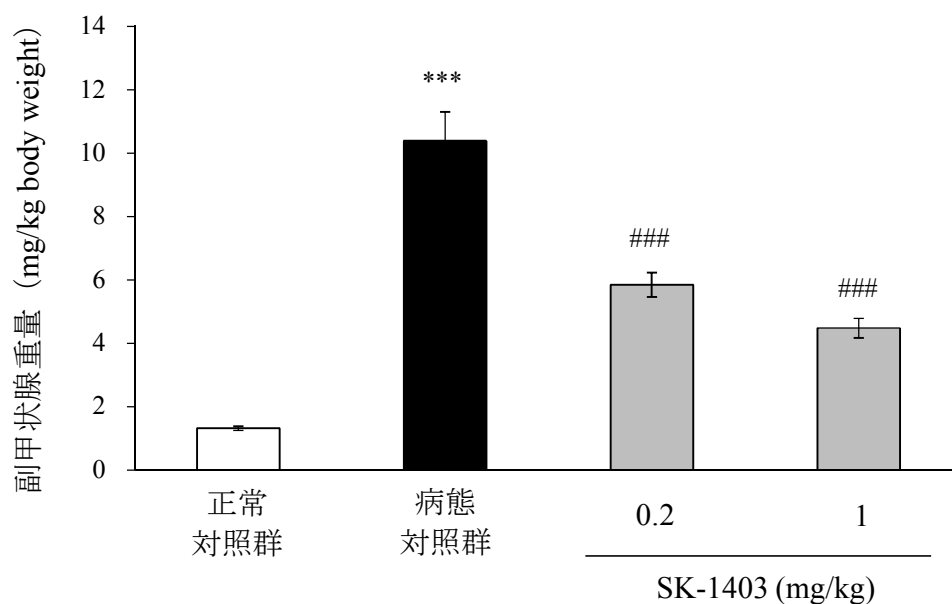


図 2.6.2-14 アデニン誘発腎不全ラットの副甲状腺重量に対する作用

平均値±標準誤差 (n=11~13)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

: $p < 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-5 より引用, 改変]

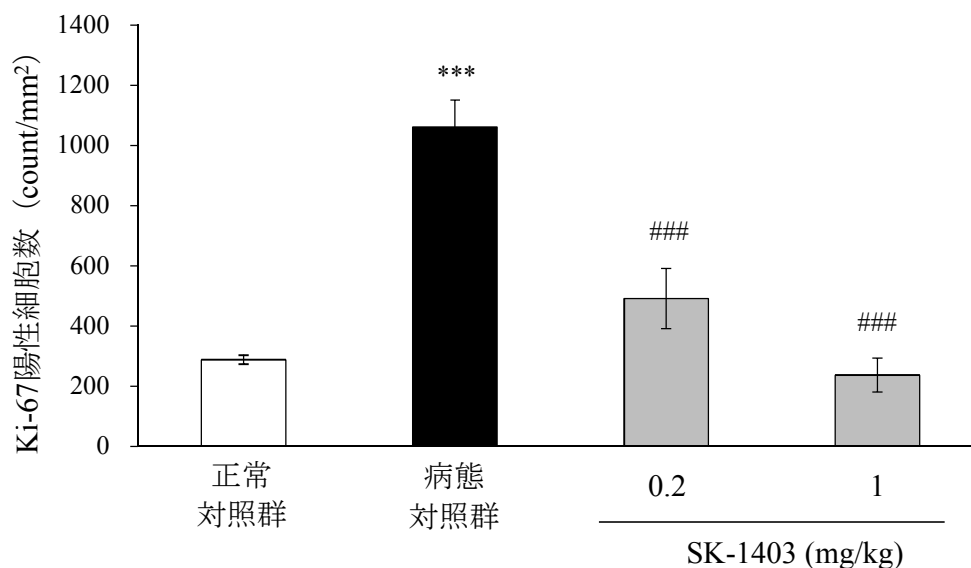


図 2.6.2-15 アデニン誘発腎不全ラットの副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数に対する作用

平均値±標準誤差 (n=11~13)

*** : $p < 0.001$; 正常対照群との有意差 (Student の t 検定)

: $p < 0.001$; 病態対照群との有意差 (Dunnett の多重比較)

[資料 4.2.1.1-5 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.6 代謝物のヒト CaSR に対する作用 [資料 4.2.1.1-1]

SK-1403 の代謝物 (M1, M2 及び M3) のヒト CaSR に対する作用について, ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における細胞内 Ca^{2+} 指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。

ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞に, 1.2 mmol/L Ca^{2+} の条件下で M1 (0.01~1000 $\mu\text{mol/L}$), M2 (0.01~1000 $\mu\text{mol/L}$) 又は M3 (0.01~1000 $\mu\text{mol/L}$) を添加し, 細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を測定した。

M1 及び M2 は, ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞において, 濃度依存的に細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させ, その EC_{50} 値はそれぞれ 100000 及び 1420 nmol/L であった (表 2.6.2-3)。一方, M3 は 1000 $\mu\text{mol/L}$ まで細胞内 Fluo-4 の蛍光強度を上昇させなかった。

以上の結果から, 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 倍弱く, また M3 はヒト CaSR に対して作用を示さないと考えられた。

表 2.6.2-3 ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞における代謝物の作用

化合物	EC_{50} 値 (nmol/L)	95%信頼区間 (nmol/L)
M1	100000	67000~150000
M2	1420	614~3270
M3	—	—
SK-1403	10.8	5.03~23.3

—: 解析せず

[資料 4.2.1.1-1 より引用, 改変]

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 [資料 4.2.1.2-1]

SK-1403 の各種受容体，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。

SK-1403 の適用濃度は 50 $\mu\text{mol/L}$ とし，60 種類の各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターと放射標識したリガンドとの結合に対する阻害率を算出し，50%以上の阻害作用が認められた場合に作用ありとした。

SK-1403 は，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 50%以上の阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値 $>50 \mu\text{mol/L}$)。

以上の結果から，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。

2.6.2.4 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。なお，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。

2.6.2.4.1 正常ラットの中枢神経系に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-1]

SK-1403 の中枢神経系に及ぼす作用について，正常ラットを用いて検討した。

雄性 SD 系ラット (1 群 6 匹) に対して，SK-1403 (10, 100 及び 1000 mg/kg) 又は媒体 (生理食塩水) を単回静脈内投与した。投与前，投与後 5 分，30 分，1 及び 4 時間に一般症状及び行動を FOB 法により評価した。

SK-1403 投与群において，10 mg/kg 投与群では投与後 1 時間の後肢握力及び 4 時間の体温に有意な高値が認められた。1000 mg/kg 投与群では，投与後 5 分の尿痕跡数，1 時間の後肢握力及び 4 時間の前肢握力の有意な高値，並びに投与後 5 分から 1 時間に体温の有意な低値が認められた。また，100 mg/kg 投与群の 1 例で投与後 5 分及び 30 分に流涎が認められた。しかしながら，いずれも一時的な変動，あるいは投与前と比較して明らかな変動ではなく，用量との相関も認められなかったことから，SK-1403 の投与に起因する変化ではないと考えられた。その他，正常ラットの一般症状及び行動に影響は認められなかった。

したがって，SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では正常ラットの中枢神経系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.4.2 正常ラットの呼吸器系に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-2]

SK-1403 の呼吸器系に及ぼす作用について，正常ラットを用いて検討した。

雄性 SD 系ラット (1 群 6 匹) に対して，SK-1403 (10, 100 及び 1000 mg/kg) 又は媒体 (生理食塩水) を単回静脈内投与した。投与前，投与後 5 分，30 分，1 及び 4 時間に 1 回換気量，呼吸数及び分時換気量をホールボディプレチスモグラフ法により測定した。

SK-1403 の 10, 100 及び 1000 mg/kg の用量では，正常ラットの 1 回換気量，呼吸数及び分時換気量に影響は認められなかった。

したがって，SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では正常ラットの呼吸器系に影響を及ぼさ

ないと考えられた。

2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす作用

2.6.2.4.3.1 hERG チャネル電流に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-3]

SK-1403 の hERG チャネル電流に及ぼす作用について、hERG を導入した HEK293 細胞を用いて検討した。

SK-1403 は 100, 300 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$ を適用し、ホールセルパッチクランプ法を用いて hERG チャネル電流を測定した。陽性対照物質として設定したクラス III 抗不整脈薬である E-4031 は 0.1 $\mu\text{mol/L}$ を適用した。

E-4031 は、媒体に比して hERG チャネル電流を有意に抑制した。一方、SK-1403 の 100, 300 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$ では、媒体に比して hERG チャネル電流の有意な抑制は認められなかった (表 2.6.2-4)。

以上の結果から、SK-1403 は 1000 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度では hERG チャネル電流に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.6.2-4 hERG チャネル電流に及ぼす作用

適用物質	適用濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	細胞数	抑制率 (%)
媒体	—	5	4.5 $\pm$ 2.0
SK-1403	100	5	6.4 $\pm$ 2.4
SK-1403	300	5	4.8 $\pm$ 4.1
SK-1403	1000	5	2.9 $\pm$ 5.8
E-4031	0.1	5	89.9 $\pm$ 2.6**

抑制率 (%) = [(適用前のピーク値-適用開始 10 分後のピーク値) / 適用前のピーク値] $\times$ 100
 平均値 $\pm$ 標準偏差

** : $p < 0.01$; 媒体との有意差 (Student の t 検定)

2.6.2.4.3.2 モルモットの心筋活動電位に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-4]

SK-1403 の心筋活動電位に及ぼす作用について、モルモット摘出乳頭筋標本を用いて検討した。

SK-1403 は 100, 300 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$ を適用し、微小電極法を用いて静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度、APD₃₀、APD₆₀、APD₉₀ 及び APD₃₀₋₉₀ に及ぼす作用について検討した。陽性対照物質として設定したクラス III 抗不整脈薬であるソタロール塩酸塩は 30 $\mu\text{mol/L}$ を適用した。

ソタロール塩酸塩は、媒体に比してモルモット摘出乳頭筋の APD₆₀、APD₉₀ 及び APD₃₀₋₉₀ を有意に延長した。一方、SK-1403 の 100, 300 及び 1000 $\mu\text{mol/L}$ では、媒体に比して静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度、APD₃₀、APD₆₀、APD₉₀ 及び APD₃₀₋₉₀ の有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、SK-1403 は 1000 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度ではモルモットの心筋活動電位に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.4.3.3 無麻酔イヌの心血管系に及ぼす作用 [資料 4.2.1.3-5]

SK-1403 の心血管系に及ぼす作用について、無麻酔イヌを用いて検討した。

雄性ビーグル犬 (1 群 4 匹) に対して、SK-1403 (10, 100 及び 1000 mg/kg) 又は媒体 (生

2.6.2 薬理試験の概要文

理食塩水)を単回静脈内投与した。投与前、投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 及び 24 時間に血圧(収縮期, 拡張期及び平均血圧)及び心拍数をテレメトリー法により, 心電図(PR 間隔, QRS 幅, QT 間隔及び QTc)をホルター法により測定した。

SK-1403 の 10, 100 及び 1000 mg/kg の用量では, 無麻酔イヌの血圧(収縮期, 拡張期及び平均血圧), 心拍数及び心電図に影響は認められなかった。

心血管系以外の作用として, 行動観察及び一般状態観察において投与中及び投与後に SK-1403 の 100 mg/kg 以上の用量で, 嘔吐あるいは吐気が認められた。

以上の結果から, SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では無麻酔イヌの心血管系に影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 エテルカルセチド塩酸塩との併用効果 [資料 4.2.1.4-1 (参考資料)]

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 IP-1 含量を指標にして検討した。

ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞に, 1.2 mmol/L Ca^{2+} の条件下で SK-1403 (10 及び 30 nmol/L) 又はエテルカルセチド塩酸塩 (1, 3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) をそれぞれ単独あるいは併用添加し, 細胞内 IP-1 含量を測定した。

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。

以上の結果から, 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。

2.6.2.6 考察及び結論

SK-1403 の効力を裏付ける試験として、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施し、SK-1403 の薬理作用を検討した。

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 細胞では濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させたが、ヒト CaSR を強制発現させていない HEK293T 細胞では細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させなかった。また、ヒト CaSR に対する作用様式の検討では、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。CaSR 作動薬は CaSR に対して作用し、内因性リガンドである細胞外 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[1] [2] [3]。なお、細胞外 Ca^{2+} 濃度が 0.1 mmol/L の条件下では、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。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 はヒト CaSR に対する作用を有し、その EC_{50} 値はそれぞれ 100000 及び 1420 $\mu\text{mol/L}$ であった。SK-1403 のヒト CaSR に対する EC_{50} 値 (10.8 nmol/L) と比較すると、M1 は約 9000 倍、M2 は約 130 倍弱いことが示された。M3 は CaSR に対して 1000 $\mu\text{mol/L}$ まで作用を示さなかった。維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 (以下、SHPT) 患者を対象とした国内第 I/II 相試験 (AJ1001 試験) では、SK-1403 の最大臨床用量 (300 μg) を上回る 0.4 mg 単回投与時において、M1 の存在は確認されなかったが、M2 及び M3 の存在が確認された。M2 及び M3 の C_{max} はそれぞれ 0.480 ng/mL (0.998 nmol/L, 表 2.7.2-6) 及び 2.66 ng/mL (7.58 nmol/L, 表 2.7.2-6) であり、SK-1403 [56.5 ng/mL (161 nmol/L), 表 2.7.2-6] と比較すると、それぞれモル濃度で約 1/161 及び約 1/21 と低値であった。したがって、代謝物のヒト CaSR に対する作用及びヒト曝露の結果から、M1、M2 及び M3 が臨床における有効性及び安全性に影響する可能性は低いと考えられた。

SK-1403 の *in vivo* における薬理作用を明らかにするために、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 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用を検討した。SK-1403 は正常ラット及びアデニン誘発腎不全ラットへの単回静脈内投与において、血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させた。さらに、SK-1403 のアデニン誘発腎不全ラットにおける異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用について検討した結果、SK-1403 はアデニン誘発腎不全ラットへの反復静脈内投与において、異所性石灰化及び副甲状腺過形成を用量依存的かつ有意に抑制した。

CaSR 活性化に伴う細胞内シグナルは、副甲状腺ホルモン (以下、PTH) の分泌や生合成を抑制することが報告されており[4]、CaSR 作動薬による副甲状腺細胞からの PTH 分泌抑制作用も認められている[5] [6]。したがって、CaSR に対する作用を有する SK-1403 は副甲状腺に存在する CaSR を活性化し PTH 分泌及び生合成を抑制することで、血清 iPTH 濃度を低下させたと考えられた。また、PTH は骨吸収を促進し血清 Ca 濃度を上昇させることから、SK-1403 の血清 Ca 濃度低下作用は血清 iPTH 濃度抑制に伴う二次的反応と考えられた。

2.6.2 薬理試験の概要文

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[7][8]。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[9][10]、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[11]。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[12]。したがって、SK-1403 は、既存の CaSR 作動薬と同様に、CaSR を介して副甲状腺細胞増殖抑制作用及び副甲状腺過形成抑制作用を発揮し、また血清 iPTH 濃度を抑制することで骨からの Ca 及び P の遊離を低下させた結果、異所性石灰化を抑制したと考えられた。SK-1403 は国内で実施された臨床試験においてヒトの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させたことから、臨床使用においても非臨床試験で得られた結果と同様に、異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対して抑制作用を発揮することが期待される。

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 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で、検討したいずれの受容体、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。なお、SK-1403 の 50 $\mu\text{mol/L}$ は、最大臨床用量 (300 μg) における推定 C_{max} [42.4 ng/mL (0.121 $\mu\text{mol/L}$), 2.7.2.3.2.2] の約 410 倍であった。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。

安全性薬理試験において、SK-1403 は正常ラットの中樞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。ラット 4, 13 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験において、雄性ラットに 1000 mg/kg/日を投与した時の初回投与時の C_{max} は 2630~3400 $\mu\text{g/mL}$ (7480~9670 $\mu\text{mol/L}$, 4.2.3.2-4, 4.2.3.2-5, 4.2.3.2-6) であり、最大臨床用量 (300 μg) における推定 C_{max} [42.4 ng/mL (0.121 $\mu\text{mol/L}$), 2.7.2.3.2.2] の間には、60000 倍以上の安全域があった。

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 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで影響を及ぼさず、最大臨床用量 (300 μg) における推定 C_{max} [42.4 ng/mL (0.121 $\mu\text{mol/L}$), 2.7.2.3.2.2] の間には、8000 倍以上の安全域があった。さらに、SK-1403 は無麻酔イヌの心血管系に 1000 mg/kg の用量まで影響を及ぼさなかった。イヌ 4, 13 及び 39 週間反復静注内投与毒性試験において、雄性イヌに 300 mg/kg/日を投与した時の初回投与時の C_{max} は 1040~1370 $\mu\text{g/mL}$ (2960~3890 $\mu\text{mol/L}$, 4.2.3.2-8, 4.2.3.2-9, 4.2.3.2-10) であり、最大臨床用量 (300 μg) における推定 C_{max} [42.4 ng/mL (0.121 $\mu\text{mol/L}$), 2.7.2.3.2.2] の間には、20000 倍以上の安全域があった。以上の安全性薬理試験の結果より、SK-1403 は中樞神経系、呼吸器系及び心血管系に対して臨床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細胞内 IP-1 含量を指標にして検討した。細胞内 IP-1 含量を指標とした CaSR 作動活性評価は細胞内 Ca^{2+} 濃度と同様に汎用されている[6]。SK-1403 とエテルカルセチド塩酸塩の併用添加による細胞内 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。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。また、他の CaSR 作動薬もエテルカルセチド塩酸塩と同様の薬理作用を有することから、併用により薬理効果が増強する可能性が考えられた。

以上より、SK-1403 は、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

2.6.2 薬理試験の概要文

作用することで、血清 iPTH 濃度、血清 Ca 濃度及び副甲状腺細胞増殖に伴う副甲状腺過形成を低下させた。さらに、血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度低下作用により異所性石灰化を抑制した。また、副次的薬理及び安全性薬理評価から、臨床上特に問題となる作用は認められなかった。したがって、SK-1403 は SHPT 治療において高い有用性を有する薬剤として期待される。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- [1] Nemeth EF, Goodman WG. Calcimimetic and Calcilytic Drugs: Feats, Flops, and Futures. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98(4): 341-58.
- [2] 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.
- [3] 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）
- [4] Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27(3): 333-43.
- [5] 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）
- [6] 医薬品インタビューフォーム、パーサビブ錠静注透析用、小野薬品工業株式会社（2019 年 5 月改訂）
- [7] 永野 伸郎, 川田 剛央, 和田 倫斉. Ca 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.
- [8] Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1995; 48(1): 259-72.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21(Suppl 1): 37-45.

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

第 2 部（モジュール 2）

2.6.3 薬理試験概要表

株式会社三和化学研究所

2.6.3 薬理試験概要表

目 次

2.6.3	薬理試験概要表	4
2.6.3.1	薬理試験：一覧表	4
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3	副次的薬理試験	6
2.6.3.4	安全性薬理試験	6
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	7

2.6.3 薬理試験概要表

略号一覧表

略号	略号内容
CaSR	Calcium-sensing receptor カルシウム感知受容体
EC ₅₀	50% effective concentration 50%有効濃度
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
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
SD	Sprague-Dawley

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：SK-1403

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
効力を裏付ける試験						
ヒト CaSR に対する作用	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞及び HEK293T 細胞	In vitro	株式会社三和化学研究所	00656	4.2.1.1-1	評価
ヒト CaSR に対する作用様式	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞	In vitro	株式会社三和化学研究所	00118	4.2.1.1-2	評価
正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用	ラット	静脈内, 単回	株式会社三和化学研究所	00453	4.2.1.1-3	評価
アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用	ラット	静脈内, 単回	株式会社三和化学研究所	00228	4.2.1.1-4	評価
アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用	ラット	静脈内, 3 回／週, 3 週間反復	株式会社三和化学研究所	00040	4.2.1.1-5	評価
代謝物のヒト CaSR に対する作用	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞	In vitro	株式会社三和化学研究所	00656	4.2.1.1-1	評価
副次的薬理試験						
各種受容体, イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用	各種受容体／イオンチャネル／トランスポーター	In vitro	株式会社	7092	4.2.1.2-1	評価
安全性薬理試験						
中枢神経系に及ぼす作用	ラット	静脈内, 単回	1)	2502	4.2.1.3-1	評価
呼吸器系に及ぼす作用	ラット	静脈内, 単回	1)	2512	4.2.1.3-2	評価
心血管系に及ぼす作用						
hERG チャネル電流に及ぼす作用	hERG 導入 HEK293 細胞	In vitro	1)	2529	4.2.1.3-3	評価
モルモットの心筋活動電位に及ぼす作用	モルモット摘出乳頭筋	In vitro	1)	2535	4.2.1.3-4	評価
無麻酔イヌの心血管系に及ぼす作用	イヌ	静脈内, 単回	1)	0284	4.2.1.3-5	評価
薬力学的薬物相互作用試験						
エテルカルセチド塩酸塩との併用効果	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞	In vitro	株式会社三和化学研究所	00126	4.2.1.4-1	参考

1) 株式会社 (現) 株式会社

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

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：SK-1403

評価対象	動物種／系統	投与方法	投与量／適用濃度	性別／例数	特筆すべき所見	GLP 適用	試験番号
ヒト CaSR に対する作用	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞及び HEK293T 細胞	<i>In vitro</i>	0.1～10000 nmol/L	—	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、その EC_{50} 値は 10.8 nmol/L であった。一方、HEK293T 細胞においては、作用を示さなかった。	非適	00656
ヒト CaSR に対する作用様式	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞	<i>In vitro</i>	0, 10, 1000 nmol/L	—	SK-1403 は、ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞において、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。	非適	00118
正常ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用	ラット／SD	静脈内	0, 0.03, 0.3, 3 mg/kg 単回投与	雄／各群 8	SK-1403 は、いずれの用量においてもラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させた。	非適	00453
アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用	ラット／SD (アデニン誘発腎不全ラット)	静脈内	0, 0.1, 1, 10 mg/kg 単回投与	雄／各群 6	SK-1403 は、いずれの用量においてもアデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を有意に低下させた。	非適	00228
アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用	ラット／SD (アデニン誘発腎不全ラット)	静脈内	0, 0.2, 1 mg/kg 週 3 回, 3 週間反復投与	雄／各群 11～14	SK-1403 は、アデニン誘発腎不全ラットの各組織（腎臓、心臓及び胸部大動脈）中 Ca 量及び胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率を用量依存的かつ有意に低下させた。また、SK-1403 は、副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数及び副甲状腺重量を用量依存的かつ有意に低下させた。	非適	00040
代謝物のヒト CaSR に対する作用	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞	<i>In vitro</i>	M1: 0.01～1000 $\mu\text{mol/L}$ M2: 0.01～1000 $\mu\text{mol/L}$ M3: 0.01～1000 $\mu\text{mol/L}$	—	M1 及び M2 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、その EC_{50} 値はそれぞれ 100000 及び 1420 nmol/L であった。一方、M3 は作用を示さなかった。	非適	00656

—: 非該当

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：SK-1403

評価対象	動物種／系統	投与方法	投与量／適用濃度	性別／例数	特筆すべき所見	GLP 適用	試験番号
各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用	各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーター：60 種類	<i>In vitro</i>	0, 50 μ mol/L	－	SK-1403 は, 50 μ mol/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 50%以上の阻害作用を示さなかった。	非適	7092-

－：非該当

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：SK-1403

評価対象	動物種／系統	投与方法	投与量／適用濃度	性別／例数	特筆すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系への作用	ラット／SD	静脈内	0, 10, 100, 1000 mg/kg 単回投与	雄／各群 6	SK-1403 に起因する影響は認められなかった。	適	2502
呼吸器系への作用	ラット／SD	静脈内	0, 10, 100, 1000 mg/kg 単回投与	雄／各群 6	SK-1403 に起因する影響は認められなかった。	適	2512
心血管系への作用							
hERG チャネル電流に及ぼす作用	hERG 導入 HEK293 細胞	<i>In vitro</i>	0, 100, 300, 1000 μ mol/L	－	SK-1403 に起因する影響は認められなかった。	適	2529
モルモットの心筋活動電位に及ぼす作用	モルモット摘出乳頭筋	<i>In vitro</i>	0, 100, 300, 1000 μ mol/L	－	SK-1403 に起因する影響は認められなかった。	適	2535
無麻酔イヌの心血管系に及ぼす作用	イヌ／ビーグル	静脈内	0, 10, 100, 1000 mg/kg 単回投与	雄／各群 4	SK-1403 に起因する影響は認められなかった。	適	0284

－：非該当

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

被験物質：SK-1403

評価対象	動物種／系統	投与方法	投与量／適用濃度	性別／ 例数	特筆すべき所見	GLP 適用	試験番号
エテルカルセチド塩酸塩との併用 効果	ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞	<i>In vitro</i>	SK-1403: 10, 30 nmol/L エテルカルセチド 塩酸塩: 1, 3, 10 μmol/L	—	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。	非適	00126

—: 非該当