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

第 2 部（モジュール 2）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

株式会社三和化学研究所

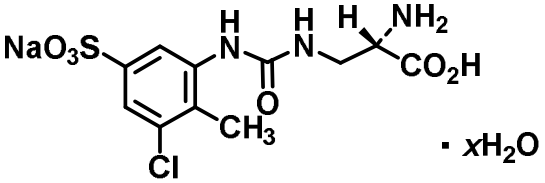
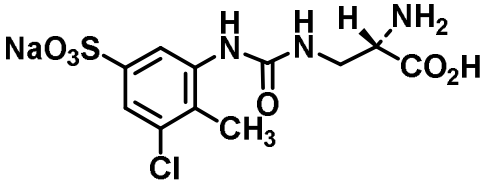
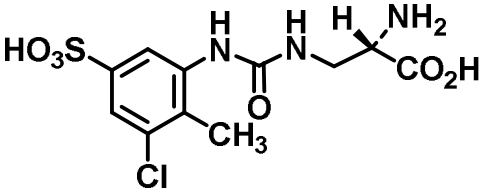
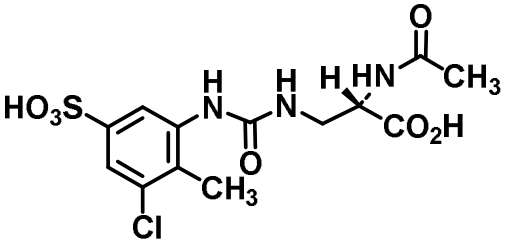
目　次

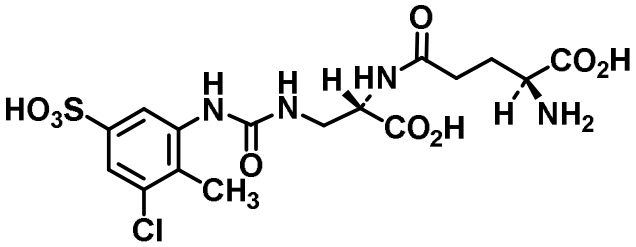
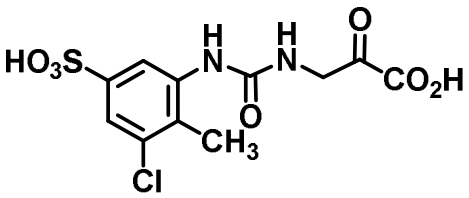
2.7　臨床概要 ····· 6
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 ····· 6
2.7.1.1　背景及び概観 ····· 6
2.7.1.1.1　製剤開発の経緯 ····· 6
2.7.1.1.2　分析法の概観 ····· 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 ····· 7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 ····· 7
2.7.1.4　付録 ····· 8

表

表 2.7.1－1　ヒト血漿中濃度分析法バリデーションの概要 ····· 7
表 2.7.1－2　ヒト尿中濃度分析法バリデーションの概要 ····· 7

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

略号一覧表

略号	略号内容
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

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であり，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 は 1 mL を確実に投薬するために過量充塡されている。添加剤として塩化ナトリウム，リン酸水素ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウム水和物を含む。

SK-1403 の開発においては臨床試験を 5 試験実施し，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。第 I 相試験である AJ0001 試験及び第 I/II 相試験である AJ1001 試験においては，1 mL 中に SK-1403 脱水物として 0.1 mg 含有する無色澄明の溶液が 10 mL 封入されたバイアル製剤を使用した。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 試験においてはプレフィルドシリンジ製剤を使用した。また，市販予定製剤はプレフィルドシリンジ製剤である。各製剤の成分及び分量等の詳細は，「2.3.P.1 製剤及び処方」に，製剤の開発過程の詳細は「2.3.P.2 製剤開発の経緯」にそれぞれ記載した。

2.7.1.1.2 分析法の概観

ヒト血漿中及び尿中の SK-1403 未変化体（SK-1403 遊離体，ウパシカルセト）及び代謝物（M1，M2，M3）濃度は，前処理として除タンパクを行った後，LC-MS/MS により測定した。分析法バリデーション試験の概要を表 2.7.1－1 及び表 2.7.1－2 に示した。

血漿中濃度測定において，いずれの分析対象も定量下限は 0.5 ng/mL であった。尿中濃度測定において，SK-1403 未変化体，M1，M2 及び M3 の定量下限は，それぞれ 1，1，2 及び 5 ng/mL であった。いずれの測定も試料中 SK-1403 未変化体，M1，M2 及び M3 の安定性が確認された期間内に実施した。

表 2.7.1−1　ヒト血漿中濃度分析法バリデーションの概要

マトリクス		血漿			
検出法		LC-MS/MS			
分析対象*		SK-1403 未変化体	M1	M2	M3
定量下限（ng/mL）		0.5	0.5	0.5	0.5
検量線範囲（ng/mL）		0.5～1000	0.5～1000	0.5～1000	0.5～1000
希釈倍率		20	20	20	20
分析単位内	真度（%）	100.0～101.3	90.8～102.0	94.8～100.8	93.3～104.0
	精度（%）	1.0～3.6	0.7～7.5	1.1～9.1	2.3～10.1
分析単位間	真度（%）	98.7～100.8	95.6～101.0	96.0～102.8	92.5～98.8
	精度（%）	1.1～5.5	1.6～6.1	2.1～8.9	1.8～8.8
保存安定性					
冷凍保存（−20℃ 以下）		61 日間	61 日間	187 日間	61 日間
冷凍保存（−70℃ 以下）		187 日間	187 日間	187 日間	61 日間
その他		短期保存 4 時間（室温） 凍結融解 5 回（凍結：−20℃ 及び−70℃ 以下，融解：室温） 前処理後試料中安定性 49 時間（4℃ 設定）			

5.3.1.4-1 及び 5.3.1.4-2 より作成

表 2.7.1−2　ヒト尿中濃度分析法バリデーションの概要

マトリクス		尿			
検出法		LC-MS/MS			
分析対象*		SK-1403 未変化体	M1	M2	M3
定量下限（ng/mL）		1	1	2	5
検量線範囲（ng/mL）		1～2000	1～2000	2～4000	5～5000
希釈倍率		20	20	20	20
分析単位内	真度（%）	98.8～101.3	95.6～102.0	96.5～105.5	91.5～105.8
	精度（%）	0.7～4.0	1.4～5.9	0.9～11.4	0.3～3.5
分析単位間	真度（%）	96.5～100.6	95.9～99.4	97.3～100.9	91.5～104.5
	精度（%）	1.2～10.7	2.1～7.4	1.9～11.1	0.8～4.7
保存安定性					
冷凍保存（−20℃ 以下）		186 日間	186 日間	186 日間	48 日間
冷凍保存（−70℃ 以下）		186 日間	186 日間	110 日間	60 日間
その他		短期保存 4 時間（室温）及び 24 時間（4℃ 設定） 凍結融解 5 回（凍結：−20℃ 及び−70℃ 以下，融解：室温） 前処理後試料中安定性 54 時間（4℃ 設定）			

5.3.1.4-1 及び 5.3.1.4-2 より作成

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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，生物薬剤学的試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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，生物薬剤学的試験は実施していない。

2.7.1.4　付録

該当なし。

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

第2部（モジュール2）

2.7.2 臨床薬理試験

株式会社三和化学研究所

目　次

2.7.2　臨床薬理試験の概要 8
2.7.2.1　背景及び概観 8
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 8
2.7.2.1.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.1.3　QT/QTc に関する影響を検討した臨床試験 10
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 11
2.7.2.2.1.1　*In vitro* 血漿タンパク結合及び血球移行性［資料番号 4.2.2.3-4］ 11
2.7.2.2.1.2　*In vitro* 代謝［資料番号 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2］ 11
2.7.2.2.1.3　各種 CYP 及び UGT 分子種に対する酵素阻害作用［資料番号 4.2.2.6-1］ 11
2.7.2.2.1.4　各種 CYP 分子種に対する酵素誘導作用［資料番号 4.2.2.6-2］ 11
2.7.2.2.1.5　各種トランスポーターに対する薬物相互作用［資料番号 4.2.2.6-3, 4.2.2.6-4］ 12
2.7.2.2.2　AJ0001 試験（第 I 相試験）［資料番号 5.3.3.1-1］ 12
2.7.2.2.2.1　薬物動態 12
2.7.2.2.2.2　薬力学 15
2.7.2.2.3　AJ1001 試験（第 I/II 相試験）［資料番号 5.3.3.2-1］ 17
2.7.2.2.3.1　薬物動態 18
2.7.2.2.3.2　薬力学 24
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1　血漿中薬物動態 33
2.7.2.3.2　PK シミュレーション 33
2.7.2.3.2.1　0.3 mg 反復投与時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度の推定［参考資料：資料番号 5.3.3.2-2］ 33
2.7.2.3.2.2　0.025 及び 0.3 mg 反復投与時の薬物動態パラメータの推定［参考資料：資料番号 5.3.3.2-3, 5.3.3.2-4］ 34
2.7.2.3.3　分布 34
2.7.2.3.4　代謝 34
2.7.2.3.5　排泄 36
2.7.2.3.6　薬物相互作用 36
2.7.2.3.7　薬力学 37
2.7.2.4　特別な試験 38
2.7.2.4.1　QT/QTc に関する影響 38

2.7.2.4.1.1 AJ0001 試験（第 I 相試験）[資料番号 5.3.3.1-1] ····· 38
2.7.2.4.1.2 AJ1001 試験（第 I/II 相試験）[資料番号 5.3.3.2-1] ····· 41
2.7.2.4.1.3 AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験）[資料番号 5.3.5.2-1] 45
2.7.2.4.1.4 AJ1004 試験（第 III 相比較試験）[資料番号 5.3.5.1-1] ··· 46
2.7.2.4.1.5 AJ1003 試験（第 III 相長期投与試験）[資料番号 5.3.5.2-2] ····· 48
2.7.2.5 付録 ····· 49

表

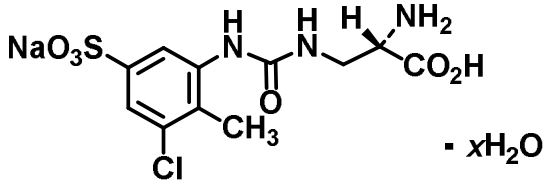
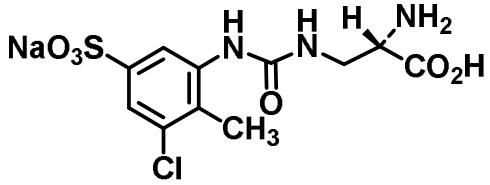
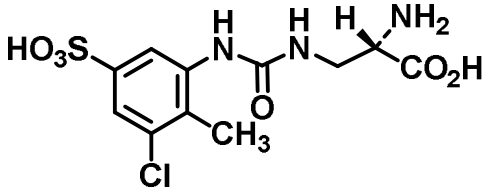
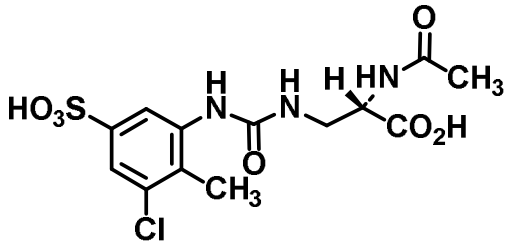
表 2.7.2－1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 ····· 8
表 2.7.2－2 臨床薬理試験の概要 ····· 9
表 2.7.2－3 QT/QTc に関する影響を検討した臨床試験の概要 ····· 10
表 2.7.2－4 血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物 M2 の薬物動態パラメータ（AJ0001 試験） ····· 13
表 2.7.2－5 SK-1403 未変化体の累積尿中排泄率及び CL_r（AJ0001 試験） ····· 14
表 2.7.2－6 血漿中 SK-1403 未変化体，代謝物（M2 及び M3）の薬物動態パラメータ（AJ1001 試験単回投与） ····· 20
表 2.7.2－7 透析除去率と血液透析クリアランスの要約統計量（AJ1001 試験単回投与） ····· 21
表 2.7.2－8 投与 1 日目及び 17 日目における血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M2 及び M3）の Cmax（AJ1001 試験反復投与） ····· 23
表 2.7.2－9 透析除去率の要約統計量（AJ1001 試験反復投与） ····· 23
表 2.7.2－10 SK-1403 未変化体と代謝物の総曝露量に占める割合 ····· 36

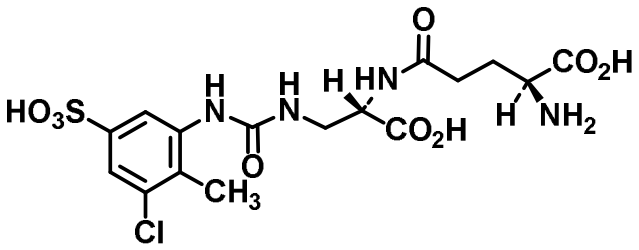
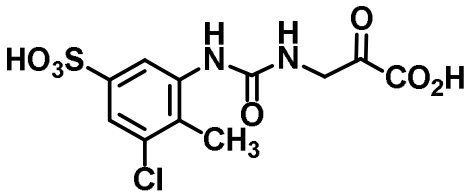
図

図 2.7.2－1 血漿中 SK-1403 未変化体濃度の平均推移（AJ0001 試験） ····· 13
図 2.7.2－2 投与前から投与後 48 時間までの血清 iPTH 濃度の平均推移（AJ0001 試験） ····· 15
図 2.7.2－3 投与前から投与後 48 時間までの血清補正 Ca 濃度の平均推移（AJ0001 試験） ····· 16
図 2.7.2－4 投与前から投与後 48 時間までの血清 P 濃度の平均推移（AJ0001 試験） 17
図 2.7.2－5 血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M2 及び M3）濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与） ····· 19
図 2.7.2－6 投与 3 日目以降の透析前血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M3）濃度の平均推移（AJ1001 試験反復投与） ····· 22
図 2.7.2－7 治験薬投与による血清 iPTH 濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与） 24
図 2.7.2－8 治験薬投与による血清 iPTH 濃度の投与前に対する変化率（AJ1001 試験単回投与） ····· 25

図 2.7.2－9　治験薬投与による血清補正 Ca 濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与）・・・

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_{0-t}	Area under the blood concentration-time curve from zero to the last time of measurable concentration t 0 時間から測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the blood concentration-time curve from zero to infinity 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク
CL_p	Plasma clearance　血漿クリアランス
CL_r	Renal clearance　腎クリアランス
C_{max}	Maximum drug concentration　最高薬物濃度
CYP	Cytochrome P450　シトクロム P450
HSA	Human serum albumin　ヒト血清アルブミン
ER	Efflux ratio　排出比
IC_{50}	50% inhibitory concentration　50%阻害濃度
iPTH	Intact parathyroid hormone　インタクト副甲状腺ホルモン
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein　多剤・毒物排出タンパク質
MDR1	Multidrug resistance gene 1　多剤耐性遺伝子（P-糖タンパク質）
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transport protein　有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
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
t_{max}	Time to reach maximum concentration　最高薬物濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
UGT	UDP-glucuronosyltransferase　ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	Volume of distribution at steady state　定常状態における分布容積
α1-AGP	α1-acid glycoprotein　α1-酸性糖タンパク

2.7.2　臨床薬理試験の概要

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

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 2.7.2－1 に示した。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として，血漿タンパク結合，血球移行性，*in vitro* 代謝，シトクロム P450（以下，CYP）及びウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）分子種に対する酵素阻害作用，CYP 分子種に対する酵素誘導作用，トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性について検討した。

表 2.7.2－1　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	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	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	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	0.1，1，5 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認識性	各トランスポーター発現細胞	SK-1403 及び [^{14}C]SK-1403	0.1，0.5，1，2，5 μg/mL （遊離体換算）	4.2.2.6-3 4.2.2.6-4

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

国内で実施した臨床薬理試験の概要を表 2.7.2－2 に示した。

第 I 相試験である健康成人男子を対象とした単回投与試験（AJ0001 試験）及び第 I/II 相試験である維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（以下，SHPT）患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（AJ1001 試験）では，SK-1403 の薬物動態及び薬力学的作用について検討した。

表 2.7.2－2 臨床薬理試験の概要

試験番号［資料番号］	デザイン	対象	用法用量	投与期間	投与例数
AJ0001 試験（第 I 相試験）［5.3.3.1-1］	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	4 step［SK-1403（0.01, 0.1, 1.0 及び 2.5 mg）又はプラセボを静脈内投与］	単回	32 例※1
AJ1001 試験（第 I/II 相試験）［5.3.3.2-1］	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	【単回投与】 7 step［SK-1403（0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 及び 0.8 mg）又はプラセボを透析終了後に単回静脈内投与］	【単回投与】 単回	44 例※2
	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）		【反復投与】 3 step［SK-1403（0.05, 0.1 及び 0.2 mg）又はプラセボを週 3 回，透析終了直前に透析回路静脈側に注入］	【反復投与】 22 日間 （計 9 回投与）	39 例※3

※1 プラセボ群：8 例，SK-1403：各群 6 例

※2 プラセボ群：15 例，SK-1403：29 例（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-1403：28 例（0.05 mg 群：9 例，0.1 mg 群：9 例，0.2 mg 群：10 例）

2.7.2.1.3　QT/QTc に関する影響を検討した臨床試験

SK-1403 の補正 QT（以下，QTc）に対する影響について，AJ0001 試験，AJ1001 試験及び表 2.7.2－3 に示す第 II 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした用量調整試験（AJ1002 試験），第 III 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験（AJ1004 試験），第 III 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした長期投与試験（AJ1003 試験）で検討した。

表 2.7.2－3　QT/QTc に関する影響を検討した臨床試験の概要

試験番号 ［資料番号］	デザイン	対象	SK-1403 投与量	投与期間	投与 例数
AJ1002 試験 （第 II 相用量調整試験 ［5.3.5.2-1］	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	開始用量：50 μg 調整用量：25～300 μg	【治療第 I 期】 18 週間 【治療第 II 期】 34 週間	58 例
AJ1004 試験 （第 III 相比較試験） ［5.3.5.1-1］	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 ランダム化 並行群間比較 個体内用量調整	維持血液透析下の SHPT 患者	開始用量：25 又は 50 μg 調整用量：25～300 μg	24 週間	SK-1403 群：103 例 プラセボ群：50 例
AJ1003 試験 （第 III 相長期投与試験） ［5.3.5.2-2］	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	開始用量：25 又は 50 μg 調整用量：25～300 μg	52 週間	157 例

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　*In vitro* 血漿タンパク結合及び血球移行性［資料番号 4.2.2.3-4］

ヒトにおける SK-1403 の血漿タンパク結合率を，平衡透析法にて検討した。ヒト血漿に[^{14}C]SK-1403 を 0.01～10 μg/mL となるように添加した。その結果，SK-1403 のタンパク結合率は 44.2%～45.6%とほぼ一定であり，SK-1403 の濃度による影響は認められなかった。

また，ヒト血清アルブミン（以下，HSA）及びヒト α1-酸性糖タンパク（以下，α1-AGP）に対する[^{14}C]SK-1403 の 0.01～10 μg/mL 濃度範囲での結合率は，それぞれ 39.6%～41.1%及び 0.9%～1.6%であった。

ヒト血液に対する[^{14}C]SK-1403 の 0.01～10 μg/mL 濃度範囲での血球移行率は，5.5%～9.0%であった。

2.7.2.2.1.2　*In vitro* 代謝［資料番号 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2］

[^{14}C]SK-1403（100 μg/mL）をヒト肝細胞と 72 時間インキュベーション（5% CO_2，37°C）し，高速液体クロマトグラフィー-放射能連続検出器で代謝物を分離し測定した。その結果，[^{14}C]SK-1403 の大幅な減少は認められず，SK-1403 のグルタミン酸抱合体である M2 及び酸化的脱アミノ化体である M3 がわずかに認められた。ピーク全体に占める代謝物 M2，M3 の割合はそれぞれ 0.15%，0.70%であった。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

2.7.2.2.1.3　各種 CYP 及び UGT 分子種に対する酵素阻害作用［資料番号 4.2.2.6-1］

SK-1403（100 μg/mL）が肝薬物代謝酵素（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6，CYP2E1，CYP3A，UGT1A1 及び UGT2B7）の各典型基質の代謝に与える影響について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。

可逆的阻害の検討では，SK-1403 は CYP2E1 に対して 100 μg/mL で 50%程度の阻害を示した以外は，CYP 分子種及び UGT 分子種に対してほとんど阻害作用を示さなかった。CYP2E1 について SK1403 30～500 μg/mL の濃度範囲で追加検討した結果，濃度依存的な阻害作用を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）は 106 μg/mL であった。以上の結果より，評価したすべての CYP 分子種及び UGT 分子種に対する SK-1403 の可逆的阻害の IC_{50} は 100 μg/mL 超であった。

また，時間依存的な阻害の検討では，SK-1403 は全ての CYP 分子種において，プレインキュベーションによる阻害の増強が認められなかったため，時間依存的阻害作用を有さないことが示された。

2.7.2.2.1.4　各種 CYP 分子種に対する酵素誘導作用［資料番号 4.2.2.6-2］

ヒト肝細胞（3 ドナー）を用いて，SK-1403（0.1，1 及び 5 μg/mL）を 72 時間曝露したときの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素誘導能を，mRNA 発現量を指標として検討した。その結果，SK-1403 は 5 μg/mL までいずれの CYP 分子種に対しても誘導率が 1.46 以下（対溶媒対照群）であり，誘導作用を示さないことが示された。

2.7.2.2.1.5 各種トランスポーターに対する薬物相互作用[資料番号 4.2.2.6-3，4.2.2.6-4]

MDR1 発現細胞を用いて，[^{14}C]SK-1403 の MDR1 に対する基質認識性を検討した。[^{14}C]SK-1403（1 及び 5 μg/mL）の頂端膜側（A）から基底膜側（B）への透過性と，反対方向（B から A）の透過性と比較し，Efflux ratio（以下，ER）［(B から A への膜透過係数）／（A から B への膜透過係数)］を算出した。その値を非発現細胞の ER を用いて補正し，Net ER［(発現細胞の ER）／（非発現細胞の ER)］を算出した結果，[^{14}C]SK-1403 の Net ER は 1.27 以下であり，SK-1403 は MDR1 の基質ではないことが示された。

BCRP 発現細胞を用いて，MDR1 と同様に[^{14}C]SK-1403（1 及び 5 μg/mL）の Net ER を算出した結果，1.05 以下であり，SK-1403 は BCRP の基質ではないことが示唆された。

各種トランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）を介した各典型基質の輸送に対する SK-1403（0.1，0.5，1，2 及び 5 μg/mL）の阻害作用について，トランスポーター発現細胞を用いて検討した。その結果，SK-1403 は 5 μg/mL までいずれのトランスポーターに対しても阻害活性を示さなかった。

2.7.2.2.2 AJ0001 試験（第Ⅰ相試験）[資料番号 5.3.3.1-1]

日本人健康成人男子 32 例を対象に，各 Step で定められた用量の SK-1403 又はプラセボを単回静脈内投与し，SK-1403 未変化体及び代謝物の薬物動態及び薬力学的作用を検討した。

SK-1403 の用量について，1.0 mg 群（Step 1）から開始し，安全性を確認後に 2.5 mg 群（Step 2）にステップアップした。嘔吐が 1.0 mg 群で 1 例，2.5 mg 群で 3 例，悪心が 2.5 mg 群で 2 例，悪寒が 2.5 mg 群で 1 例認められた。いずれの有害事象も因果関係ありと判断され，重篤度及び重症度は非重篤，軽度であったものの，次に予定していた 5.0 mg 群以降では有害事象の発現頻度が高まることを危惧し，投与を中止した。新たな用量として 0.01 mg 群（Step 3）及び 0.1 mg 群（Step 4）を設定した。

2.7.2.2.2.1 薬物動態

血漿中 SK-1403 未変化体濃度の平均推移を図 2.7.2－1 に示した。血漿中 SK-1403 未変化体濃度及び代謝物 M2 濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を，表 2.7.2－4 に示した。

ラット及びイヌへの SK-1403 の単回静脈内投与（資料 4.2.2.2-1，4.2.2.2-2）及びラット，イヌ及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 代謝の検討（資料 4.2.2.4-1）より，代謝物について M1，M2 及び M3 の 3 種類が存在することが確認されている。

本試験では，血漿中 M1 及び M3 濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。血漿中 M2 濃度については，0.01 mg 群及び 0.1 mg 群で定量下限未満であり，1.0 mg 群及び 2.5 mg 群で薬物濃度の検出が可能であった。

血漿中 SK-1403 未変化体及び M2 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，投与量に依存して上昇し，線形性が確認された。

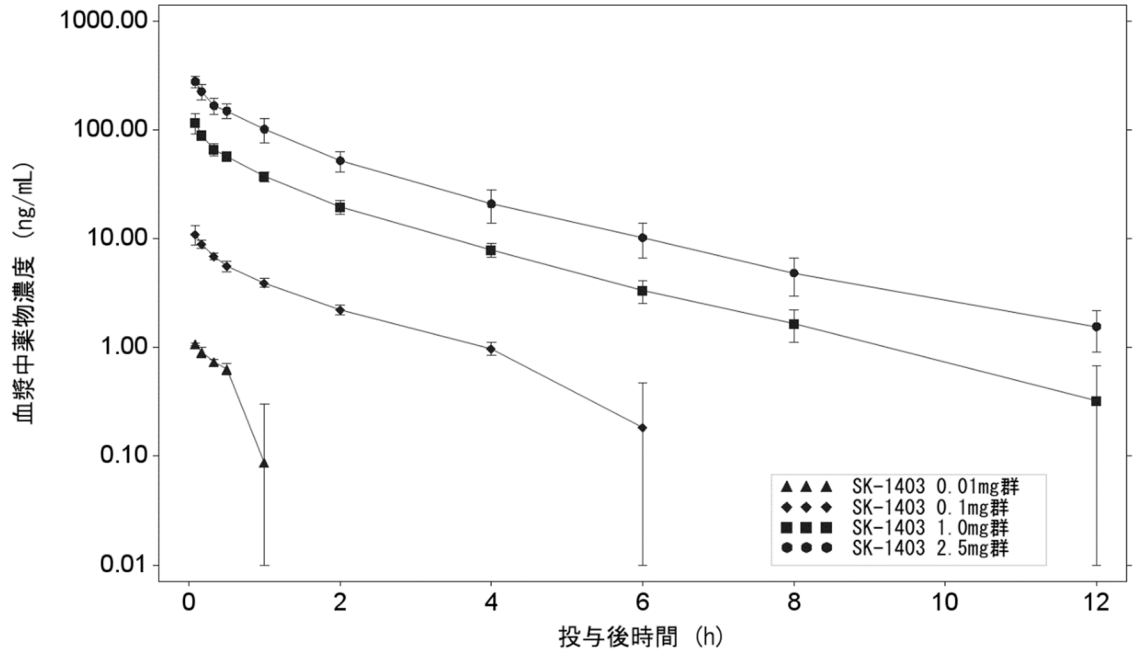


図 2.7.2－1　血漿中 SK-1403 未変化体濃度の平均推移(AJ0001 試験)

平均±標準偏差
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）
引用［資料 5.3.3.1-1，図 11.4.1.1-1］

表 2.7.2－4　血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物 M2 の薬物動態パラメータ(AJ0001 試験)

	SK-1403	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/body)	V_{SS} (mL/body)
SK-1403 未変化体	0.01mg 群 (n=6)	1.08 ± 0.0361	0.483 ± 0.129	1.46 ± 1.02	1.05 ± 0.905	8480 ± 3840	8840 ± 1480
	0.1mg 群 (n=6)	11.2 ± 1.77	13.4 ± 1.64	15.3 ± 1.49	1.66 ± 0.309	6190 ± 612	12400 ± 1770
	1.0mg 群 (n=6)	118 ± 21.1	143 ± 19.9	145 ± 19.8	1.95 ± 0.420	6600 ± 859	12300 ± 834
	2.5mg 群 (n=6)	280 ± 33.7	379 ± 71.5	384 ± 73.2	2.06 ± 0.196	6300 ± 1140	12600 ± 1680
代謝物 M2	0.01mg 群	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
	0.1mg 群	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
	1.0mg 群 (n=6)	0.790 ± 0.0945	0.421 ± 0.172	1.75* ± 0.0283	1.61* ± 0.417	n.c.	n.c.
	2.5mg 群 (n=6)	1.74 ± 0.254	2.20 ± 0.464	3.49** ± 0.373	1.32** ± 0.0888	n.c.	n.c.

*：n=2，**：n=4，n.c.：not calculated
平均±標準偏差
引用・改変［資料 5.3.3.1-1，表 14.2.2.1，表 14.2.2.2］

各群における 0～6 時間，0～12 時間，0～24 時間，0～48 時間の，SK-1403 未変化体の累積尿中排泄率及び CL_r を表 2.7.2－5 に示した。

SK-1403 未変化体の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は，0.01 mg 群が 78.9 ± 3.1%（平均±標準偏差，以下同じ），0.1 mg 群が 83.2 ± 1.7%，1.0 mg 群が 95.0 ± 18.6%，2.5 mg 群が 88.4 ± 11.4%であった。表 2.7.2－5 の症例のうち 3 症例（1.0 mg 群 1 例，2.5 mg 群 2 例）については，採尿が適切に行われなかった（2 例：気分不良や嘔吐のため 0～6 時間の採尿が適切に行われなかったと治験責任医師が判断，1 例：6～12 時間における採尿を 1 回取り忘れたことを確認）。そのため，この 3 症例を除外して追加解析を実施した結果，SK-1403 未変化体の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は，1.0 mg 群が 102.5 ± 2.7%，2.5 mg 群が 93.5 ± 6.2%であった。

尿中代謝物濃度は，0.01 mg 群及び 0.1 mg 群ではいずれの代謝物も定量下限未満であり，1.0 mg 群及び 2.5 mg 群の一部症例で M3 のみがわずかに検出された。

SK-1403 は，投与後 12 時間までに約 80%以上が SK-1403 未変化体として腎排泄されることが確認された。

表 2.7.2－5　SK-1403 未変化体の累積尿中排泄率及び CL_r（AJ0001 試験）

SK-1403	累積尿中排泄率（%）				CL_r (mL/h/body)
	0-6h	0-12h	0-24h	0-48h	
0.01mg 群 (n=6)	70.2 ± 3.5	78.7 ± 3.2	78.9 ± 3.1	78.9 ± 3.1	11800 ± 2400
0.1mg 群 (n=6)	74.6 ± 1.8	81.4 ± 1.7	83.2 ± 1.7	83.2 ± 1.7	5540 ± 626
1.0mg 群 (n=6)*	87.6 ± 18.5	93.4 ± 18.7	94.8 ± 18.6	95.0 ± 18.6	6210 ± 1330
2.5mg 群 (n=6)**	80.0 ± 12.9	86.2 ± 11.7	88.1 ± 11.4	88.4 ± 11.4	5580 ± 1480

*：採尿が適切に行われなかった 1 例を含む，**：採尿が適切に行われなかった 2 例を含む
平均±標準偏差
引用・改変［資料 5.3.3.1-1，表 14.2.4.1］

2.7.2.2.2.2　薬力学

(1) 血清 iPTH 濃度

治験薬投与前から投与後 48 時間までの血清インタクト副甲状腺ホルモン（以下，iPTH）濃度の平均推移を図 2.7.2－2 に示した。

投与前の血清 iPTH 濃度はプラセボ群が 44.9 ± 9.6 pg/mL，SK-1403 では 0.01 mg 群が 40.0 ± 10.3 pg/mL，0.1 mg 群が 42.5 ± 8.3 pg/mL，1.0 mg 群が 39.7 ± 19.2 pg/mL，2.5 mg 群が 48.2 ± 10.9 pg/mL であった。投与後 10 分ではプラセボ群が 39.4 ± 11.6 pg/mL であったのに対して，SK-1403 では 0.01 mg 群が 18.2 ± 6.3 pg/mL，0.1 mg 群が 12.2 ± 1.6 pg/mL，1.0 mg 群が 11.0 ± 3.6 pg/mL，2.5 mg 群が 14.8 ± 3.1 pg/mL となり，SK-1403 群で速やかな低下を認めた。また，投与量の増加に依存して作用時間が延長する傾向を示し，投与後 8～12 時間で投与前の濃度まで回復した。

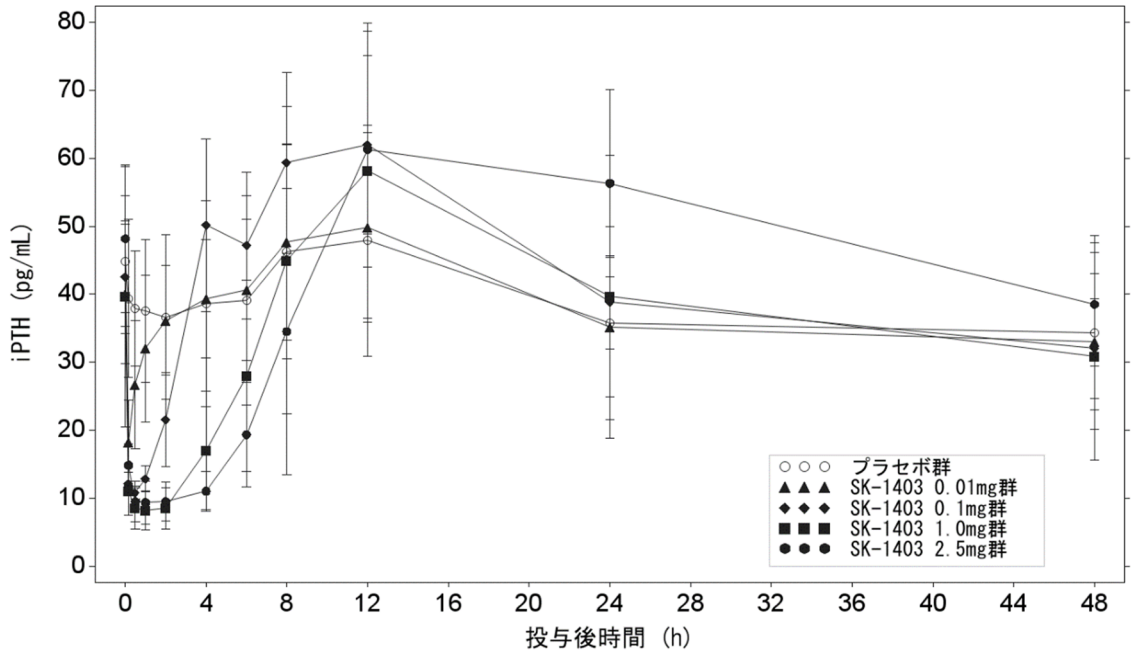


図 2.7.2－2　投与前から投与後 48 時間までの血清 iPTH 濃度の平均推移(AJ0001 試験)

平均±標準偏差
プラセボ群 8 例，SK-1403 各群 6 例
引用［資料 5.3.3.1-1，図 14.2.2.1］

(2) 血清補正 Ca 濃度

治験薬投与前から投与後 48 時間までの血清補正 Ca 濃度の平均推移を図 2.7.2－3 に示した。

投与前の血清補正 Ca 濃度はプラセボ群が 9.34 ± 0.18 mg/mL，SK-1403 では 0.01 mg 群が 9.50 ± 0.13 mg/mL，0.1 mg 群が 9.32 ± 0.17 mg/mL，1.0 mg 群が 9.27 ± 0.31 mg/mL，2.5 mg 群が 9.30 ± 0.25 mg/mL であった。血清補正 Ca 濃度は，投与後 12 時間まで徐々に低下し，投与後 12 時間では，プラセボ群が 8.85 ± 0.15 mg/mL であり，SK-1403 では 0.01 mg 群が 8.80 ± 0.15 mg/mL，0.1 mg 群が 8.83 ± 0.19mg/mL，1.0 mg 群が 8.62 ± 0.32 mg/mL，2.5 mg 群が 8.32 ± 0.25 mg/mL であった。血清補正 Ca 濃度はその後上昇し，投与後 24 時間で投与前と同程度まで回復した。

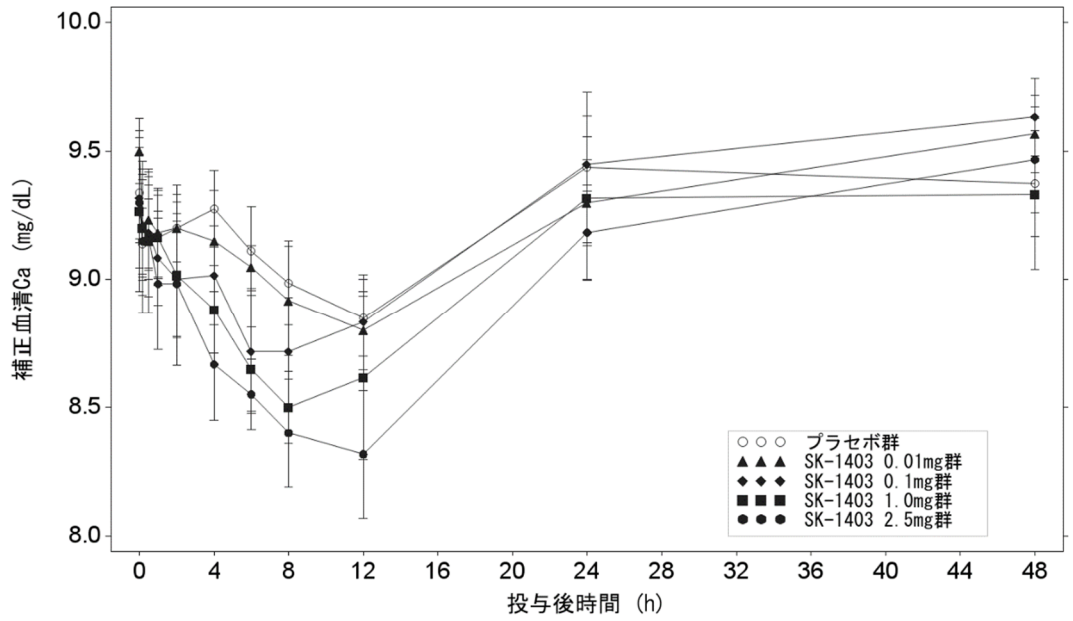


図 2.7.2－3　投与前から投与後 48 時間までの血清補正 Ca 濃度の平均推移(AJ0001 試験)

平均±標準偏差
プラセボ群 8 例，SK-1403 各群 6 例
引用［資料 5.3.3.1-1，図 14.2.2.3］

(3) 血清 P 濃度

治験薬投与前から投与後 48 時間までの血清 P 濃度の平均推移を図 2.7.2－4 に示した。プラセボ群と SK-1403 群で明確な違いは認められなかった。

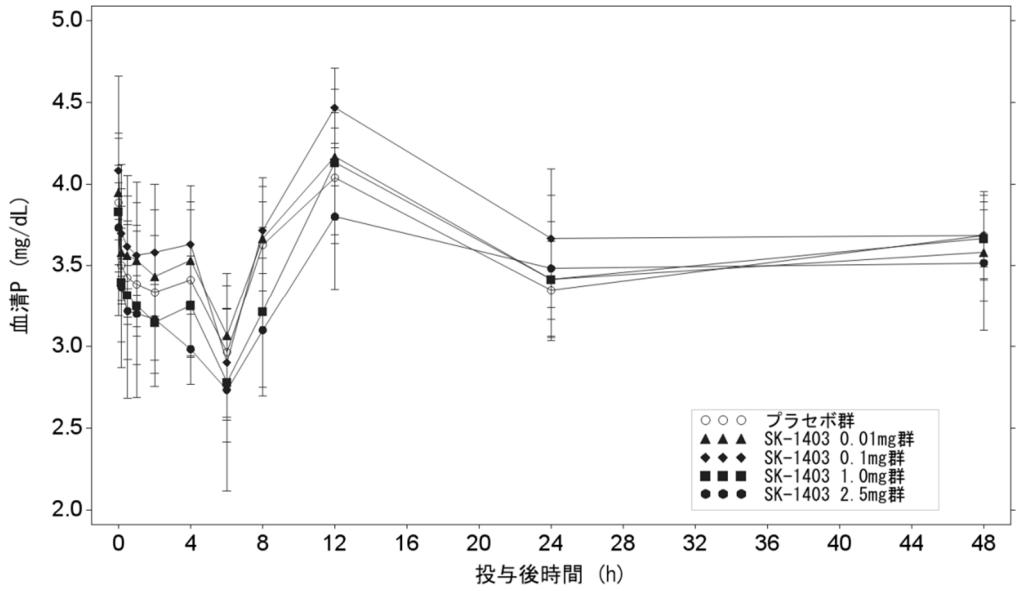


図 2.7.2－4 投与前から投与後 48 時間までの血清 P 濃度の平均推移(AJ0001 試験)

平均±標準偏差
プラセボ群 8 例，SK-1403 各群 6 例
引用[資料 5.3.3.1-1，図 14.2.2.5]

2.7.2.2.3 AJ1001 試験（第 I/II 相試験）[資料番号 5.3.3.2-1]

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に，各 Step で定められた用量の SK-1403 又はプラセボを単回投与又は反復投与し，SK-1403 未変化体及び代謝物（M1，M2 及び M3）の薬物動態及び薬力学的作用について検討した。

単回投与パートでは，計 44 例の被験者に対して投与 1 日目の透析後に SK-1403 又はプラセボを静脈内投与し，投与 4 日目に透析を行った。0.025 mg 群（Step 1）より投与を開始し，安全性を確認後に 0.05 mg 群（Step 2）にステップアップした。以降，0.1 mg 群（Step 3），0.2 mg 群（Step 4），0.4 mg 群（Step 5），0.6 mg 群（Step 6），0.8 mg 群（Step 7）についても，それぞれ安全性を確認後に順次ステップアップした。

反復投与パートでは，計 39 例の被験者に対して週初めの透析日（最大透析間隔後）を投与 1 日目として透析終了直前に SK-1403 又はプラセボを透析回路静脈側に注入した。以後は，週 3 回の透析日毎に 22 日間合計 9 回，投与した。0.05 mg 群（Step 1）より投与を開始し，0.1 mg 群（Step 2），0.2 mg 群（Step 3）へと，それぞれ安全性を確認後に順次ステップアップした。

なお，両パートともスクリーニング検査前 2 週間から事後検査終了まで，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，リン吸着薬の用法・用量の変更，又は新規に投与開始することを禁止した。また，有効性に影響を及ぼす薬剤（シナカルセト，副甲状腺ホルモン製剤・エストロゲンホルモン剤等，ビスホスホネート製剤又は抗 RANKL モノクローナル抗体）につい

て併用禁止とした。

2.7.2.2.3.1　薬物動態

（1）単回投与パート

血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M2，M3）濃度の平均推移を図 2.7.2－5 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2－6 に示した。

血漿中 SK-1403 未変化体濃度は，静脈内投与後に速やかに低下し，その後，用量依存的に概ね一定の濃度で推移が認められ，次の透析開始前の投与後 66 時間では 0.025 mg 群が 0.977±0.146 ng/mL，0.05 mg 群が 2.26 ±0.367 ng/mL，0.1 mg 群が 2.45 ± 1.08 ng/mL，0.2 mg 群が 7.29 ± 1.16 ng/mL，0.4 mg 群が 15.9 ±4.26 ng/mL，0.6 mg 群が 23.8 ±5.67 ng/mL，0.8 mg 群が 27.7 ± 17.9 ng/mL であった。血漿中 SK-1403 未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量依存的な上昇が認められ，$t_{1/2}$ は 65.0～122 時間であった。

血漿中 M1 濃度は，SK-1403 全群で定量下限未満であった。血漿中 M2 濃度は，0.025 mg～0.2 mg 群では定量下限未満であり，0.4 mg～0.8 mg 群で投与直後から検出され，C_{max} は用量依存的な上昇が認められた。血漿中 M3 濃度は，0.025 mg 群では定量下限未満であり，0.05 mg 以上の群で C_{max} は用量依存的な上昇が認められた。

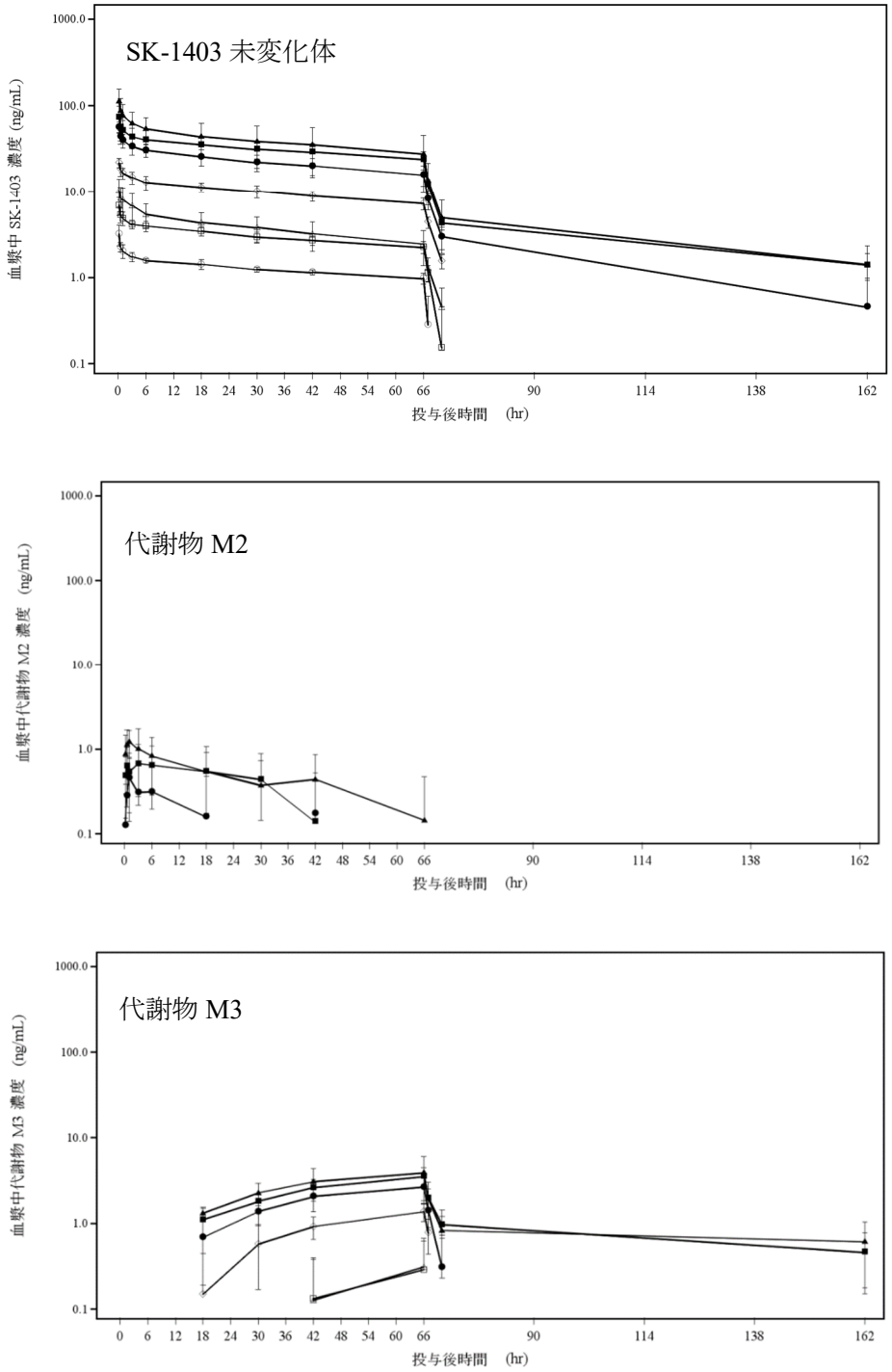


図 2.7.2－5　血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M2 及び M3）濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目），投与開始後 66 時間（投与 4 日目）に採血した後，透析を実施
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）
引用[資料 5.3.3.2-1，図 14.2.1-2，図 14.2.1-7，図 14.2.1-8]

表 2.7.2－6　血漿中 SK-1403 未変化体，代謝物（M2 及び M3）の薬物動態パラメータ
（AJ1001 試験単回投与）

	SK-1403	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}66h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/h/body)	V_{SS} (mL/body)
SK-1403 未変化体	0.025 mg 群 (n=4)	3.20 ± 0.862	85.1 ± 8.21	270 ± 161	122 ± 80.7	106 ± 43.5	14900 ± 741
	0.05 mg 群 (n=4)	6.93 ± 1.62	203 ± 26.6	456 ± 63.3	77.6 ± 8.87	105 ± 13.5	11700 ± 1710
	0.1 mg 群 (n=4)	10.5 ± 3.79	261 ± 81.8	506 ± 235	65.0 ± 30.6	211 ± 71.5	17700 ± 7990
	0.2 mg 群 (n=4)	21.9 ± 2.61	675 ± 99.4	1480 ± 257	76.6 ± 8.08	130 ± 24.7	14100 ± 2060
	0.4 mg 群 (n=4)	56.5 ± 8.32	1530 ± 320	3150 ± 1080	68.1 ± 14.1	129 ± 37.7	11900 ± 1530
	0.6 mg 群 (n=4)	74.2 ± 25.1	2130 ± 542	5000 ± 1350	83.2 ± 6.88	120 ± 35.5	14200 ± 3960
	0.8 mg 群 (n=5)	113 ± 42.0	2700 ± 1250	6130 ± 3530	72.0 ± 33.1	212 ± 224	13200 ± 4770
代謝物 M2	0.025 mg 群 (n=4)	BLQ	BLQ	n.c.	n.c.	―	―
	0.05 mg 群 (n=4)	BLQ	BLQ	n.c.	n.c.	―	―
	0.1 mg 群 (n=4)	BLQ	BLQ	n.c.	n.c.	―	―
	0.2 mg 群 (n=4)	BLQ	BLQ	n.c.	n.c.	―	―
	0.4 mg 群 (n=4)	0.480 ± 0.331	8.90 ± 12.8	n.c.	n.c.	–	–
	0.6 mg 群 (n=4)	0.678 ± 0.461	21.9 ± 16.0	70.2 ± 15.8*	53.9 ± 17.7*	–	–
	0.8 mg 群 (n=5)	1.27 ± 0.501	31.7 ± 28.3	111 ± 35.9*	68.6 ± 9.47*	–	–
代謝物 M3	0.025 mg 群 (n=4)	BLQ	BLQ	n.c.	n.c.	–	–
	0.05 mg 群 (n=4)	0.288 ± 0.334	5.85 ± 7.94	n.c.	n.c.	–	–
	0.1 mg 群 (n=4)	0.311 ± 0.361	6.03 ± 7.70	n.c.	n.c.	–	–
	0.2 mg 群 (n=4)	1.38 ± 0.319	41.7 ± 15.9	n.c.	n.c.	–	–
	0.4 mg 群 (n=4)	2.66 ± 0.950	94.1 ± 34.4	n.c.	n.c.	–	–
	0.6 mg 群 (n=4)	3.55 ± 0.941	125 ± 32.9	n.c.	n.c.	–	–
	0.8 mg 群 (n=5)	4.07 ± 1.87	146 ± 57.3	n.c.	n.c.	–	–

*：n=3，BLQ：定量下限未満，n.c.：not calculated
平均±標準偏差
引用・改変［資料 5.3.3.2-1，表 14.2.2-1，表 14.2.2-3，表 14.2.2-4］

SK-1403 未変化体及び M3 の透析除去率の要約統計量を表 2.7.2－7 に示した。透析除去率及び血液透析クリアランスを次式により求めた。

透析除去率（%）＝（開始前血漿中濃度 － 終了後血漿中濃度）/ 開始前血漿中濃度 × 100

血液透析クリアランス（mL/min）＝（ダイアライザー血液入口側血漿中濃度 － ダイアライザー血液出口側血漿中濃度）/ ダイアライザー血液入口側血漿中濃度 × 200（血液流量：mL/min）

血漿中 SK-1403 未変化体濃度は，0.025 mg 群で全例（4 例）が血液透析後に定量下限未満であった。血漿中 M1 濃度はいずれの群も投与直後から検出されなかった。血漿中 M2 濃度は 0.025～0.2 mg 群では投与直後から検出されず，0.4～0.8 mg 群で投与直後に検出されたが，0.4～0.6 mg 群で透析前後は各群とも全例（4 例）が定量下限未満であった。0.8 mg の 1 例でのみ透析前に血漿中 M2 濃度が検出され，透析後は定量下限未満であった。血漿中 M3 濃度は 0.025 mg 群で投与直後から検出されなかった。

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%であり，血漿中 SK-1403 未変化体，M2 及び M3 は主に血液透析により生体内から除去されることが示された。

表 2.7.2－7　透析除去率と血液透析クリアランスの要約統計量（AJ1001 試験単回投与）

SK-1403	SK-1403 未変化体		代謝物 M2		代謝物 M3	
	透析除去率（%）	血液透析クリアランス（mL/min）	透析除去率（%）	血液透析クリアランス（mL/min）	透析除去率（%）	血液透析クリアランス（mL/min）
0.025 mg 群	100.00 ± 0.00 (n=4)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
0.05 mg 群	94.53 ± 10.95 (n=4)	n.c.	n.c.	n.c.	100.00 ± 0.00 (n=2)	n.c.
0.1 mg 群	81.00 ± 14.05 (n=4)	61.40 ± 60.25 (n=2)	n.c.	n.c.	100.00 ± 0.00 (n=2)	n.c.
0.2 mg 群	78.40 ± 4.47 (n=4)	168.25 ± 2.50 (n=4)	n.c.	n.c.	100.00 ± 0.00 (n=4)	n.c.
0.4 mg 群	80.40 ± 7.34 (n=4)	125.83 ± 39.55 (n=3)	n.c.	n.c.	90.48 ± 11.40 (n=4)	113.25 ± 19.45 (n=2)
0.6 mg 群	81.35 ± 3.76 (n=4)	183.00 ± 9.90 (n=2)	n.c.	n.c.	70.53 ± 12.54 (n=4)	n.c.
0.8 mg 群	83.66 ± 13.37 (n=5)	156.00 ± 12.25 (n=4)	100.00 (n=1)	n.c.	79.90 ± 19.72 (n=5)	131.67 ± 2.52 (n=3)

平均±標準偏差，n.c.：not calculated
透析前に血漿中薬物濃度が検出され，透析後に血漿中濃度が定量下限未満であった場合 0 ng/mL として算出
引用・改変［資料 5.3.3.2-1，表 14.2.3-1，表 14.2.3-2］，透析除去率は資料 5.3.3.2-1，付録 16.2.5.2 より算出

（2）反復投与パート

SK-1403 未変化体及び代謝物（M3）の血液透析前血漿中濃度の投与 3 日目以降の平均推移を図 2.7.2－6 に示した。血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M2 及び M3）の投与 1 日目及び 17 日目の静脈内投与直後の C_{max} の要約統計量を表 2.7.2－8 に示した。

最大透析間隔後となる投与 8 日目，15 日目及び 22 日目における透析前血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は，0.05 mg 群がそれぞれ 1.97 ± 1.17 ng/mL，2.04 ± 1.41 ng/mL 及び 1.88 ± 1.17 ng/mL，0.1 mg 群が 5.49 ± 1.24 ng/mL，5.38 ± 1.27 ng/mL 及び 5.68 ± 1.01 ng/mL，0.2 mg 群が 8.88 ± 2.83 ng/mL，9.17 ± 3.12 ng/mL 及び 11.1 ± 2.90 ng/mL であり，各群で概ね一定であった。透析前血漿中 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示された。

血漿中の M1 濃度はいずれの群も定量下限未満であった。M2 濃度は 0.2 mg 群で 17 日目の投与後 1 時間ではわずかに検出されたのみで，その C_{max} は 0.183 ± 0.284 ng/mL であり，SK-1403 未変化体（26.4±7.15 ng/mL）の約 1/144 倍であった。M3 濃度は SK-1403 未変化体と比較して低値で検出され，0.2 mg 群における M3 の投与 17 日目の C_{max} は 1.30 ± 0.669 ng/mL であり，未変化体の約 1/20 倍であった（表 2.7.2－8 より計算）。

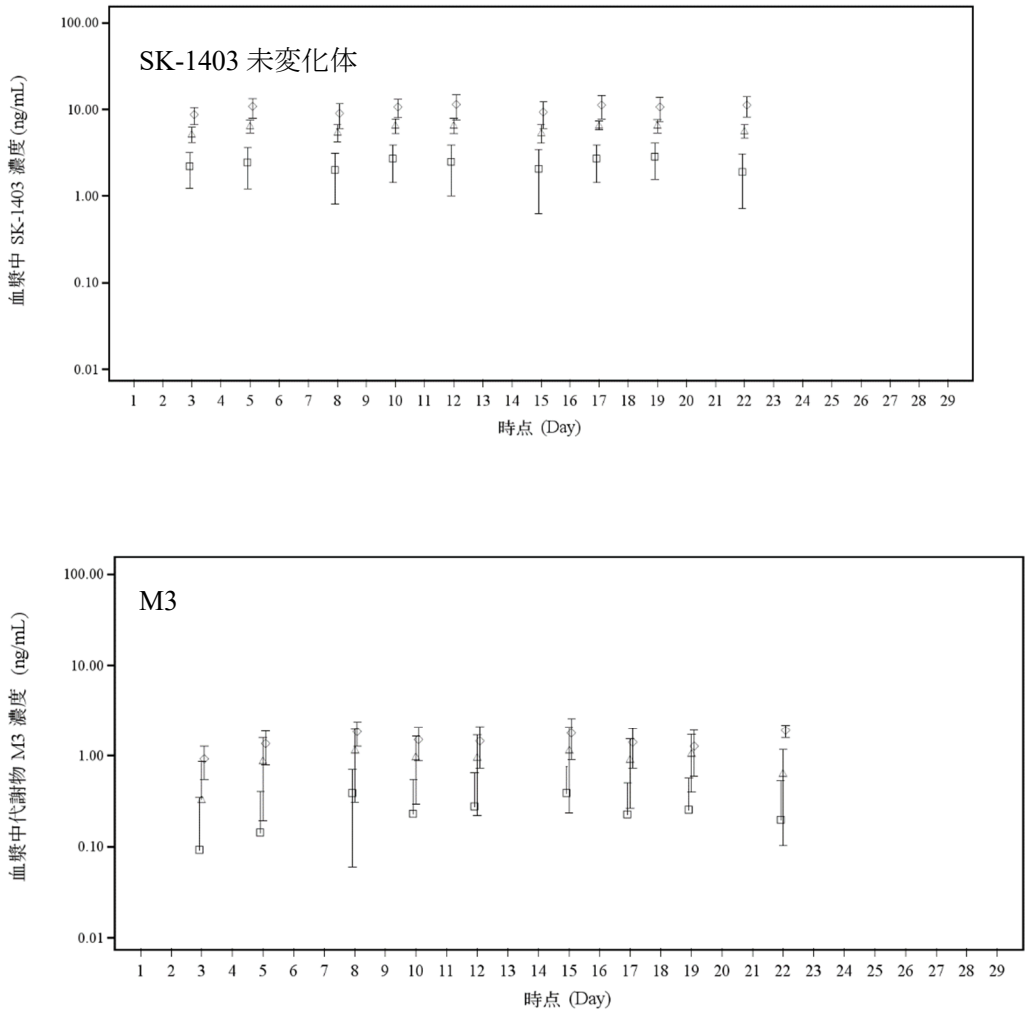


図 2.7.2－6　投与 3 日目以降の透析前血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M3）濃度の平均推移（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差，透析前に採血
SK-1403（□0.05 mg 群：9 例，△0.1 mg 群：9 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.4-2，図 14.2.4-8］

表 2.7.2－8　投与 1 日目及び 17 日目における血漿中 SK-1403 未変化体及び代謝物（M2 及び M3）の Cmax（AJ1001 試験反復投与）

	SK-1403	投与時点	例数	C_{max} (ng/mL)
SK-1403 未変化体	0.05 mg 群	1 日目	8	7.10 ± 1.84
		17 日目	7	7.83 ± 1.43
	0.1 mg 群	1 日目	8	15.6 ± 4.21
		17 日目	6	16.7 ± 3.35
	0.2 mg 群	1 日目	10	26.3 ± 4.73
		17 日目	6	26.4 ± 7.15
代謝物 M2	0.05 mg 群	1 日目	8	BLQ
		17 日目	7	BLQ
	0.1 mg 群	1 日目	8	BLQ
		17 日目	6	BLQ
	0.2 mg 群	1 日目	10	BLQ
		17 日目	6	0.183 ± 0.284
代謝物 M3	0.05 mg 群	1 日目	8	BLQ
		17 日目	7	0.299 ± 0.281
	0.1 mg 群	1 日目	8	BLQ
		17 日目	6	0.919 ± 0.652
	0.2 mg 群	1 日目	10	BLQ
		17 日目	6	1.30 ± 0.669

平均±標準偏差
BLQ：定量下限未満
引用・改変［資料 5.3.3.2-1，表 14.2.5-1］

SK-1403 未変化体の透析除去率の要約統計量を表 2.7.2－9 に示した。

SK-1403 未変化体の透析除去率は 80.68%～91.11%であり，血液透析により約 80%以上が生体内から除去されることが示された。血漿中 M1 及び M2 濃度は，いずれの群も透析前後で定量下限未満であった。血漿中 M3 濃度は，いずれの群も透析前は検出されたが透析後は定量下限未満であったことから，M3 についても血液透析により生体内から除去されることが示された。

表 2.7.2－9　透析除去率の要約統計量（AJ1001 試験反復投与）

SK-1403	SK-1403 未変化体 (%)	代謝物 M3 (%)
0.05mg 群	91.11 ± 11.25 (n=7)	100.00 ± 0.00 (n=3)
0.1 mg 群	80.68 ± 7.68 (n=6)	100.00 ± 0.00 (n=5)
0.2 mg 群	86.98 ± 4.97 (n=4)	100.00 ± 0.00 (n=4)

平均±標準偏差
資料 5.3.3.2-1，付録 16.2.5.4 より透析前に血漿中薬物濃度が検出され，透析後に血漿中濃度が定量下限未満であった場合 0 ng/mL として算出

2.7.2.2.3.2　薬力学

（1）単回投与パート

1）血清 iPTH 濃度

治験薬投与前後の透析前血清 iPTH 濃度の平均推移及び投与前からの変化率の平均推移を図 2.7.2－7 及び図 2.7.2－8 に示した。

血清 iPTH 濃度は，プラセボ群と比較して，いずれの SK-1403 群も投与 10 分後より低下し，その作用は用量依存的に増大する傾向が認められた。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 時間まで持続した。投与後 66 時間における血清 iPTH 濃度（投与前に対する血清 iPTH 濃度変化率）は，プラセボ群では 407.2 ± 180.2 pg/mL（-17.79 ± 22.00%）であり，SK-1403 では 0.025 mg 群が 299.3 ± 204.6 pg/mL（-27.38 ± 11.69%），0.05 mg 群が 251.0 ± 75.4 pg/mL（-48.03 ± 8.06%），0.1 mg 群が 167.5 ± 93.3 pg/mL（-44.09 ± 34.99%），0.2 mg 群が 217.8 ± 100.9 pg/mL（-57.14 ± 9.34%），0.4 mg 群が 46.3 ± 16.1 pg/mL（-77.98 ± 12.07%），0.6 mg が 135.3 ± 85.1 pg/mL（-68.76 ± 13.85%），0.8 mg 群が 153.2 ± 68.0 pg/mL（-66.04 ± 25.37%）であった。

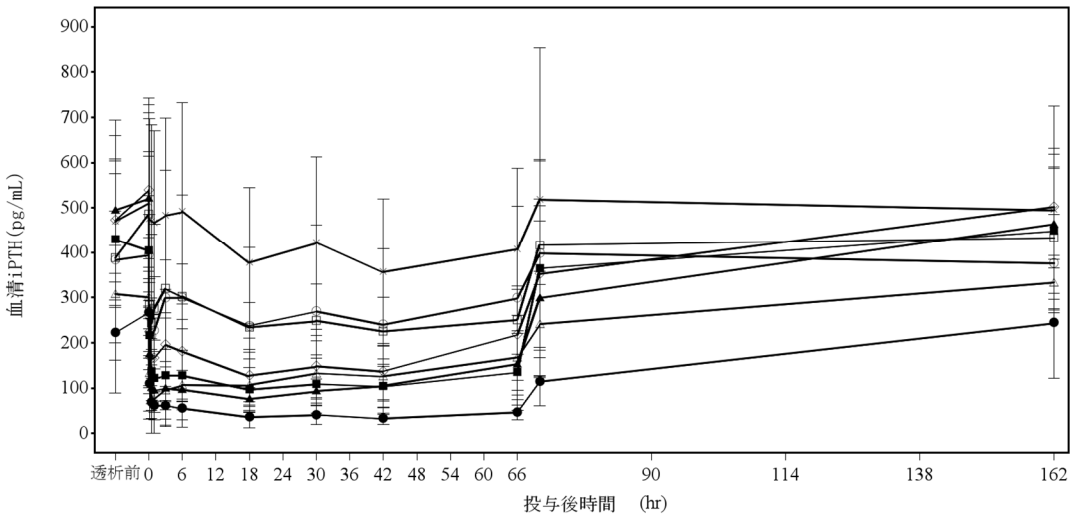


図 2.7.2－7　治験薬投与による血清 iPTH 濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目）し，投与開始後 66 時間（投与 4 日目）に採血した後，透析を実施
× プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.6-1］

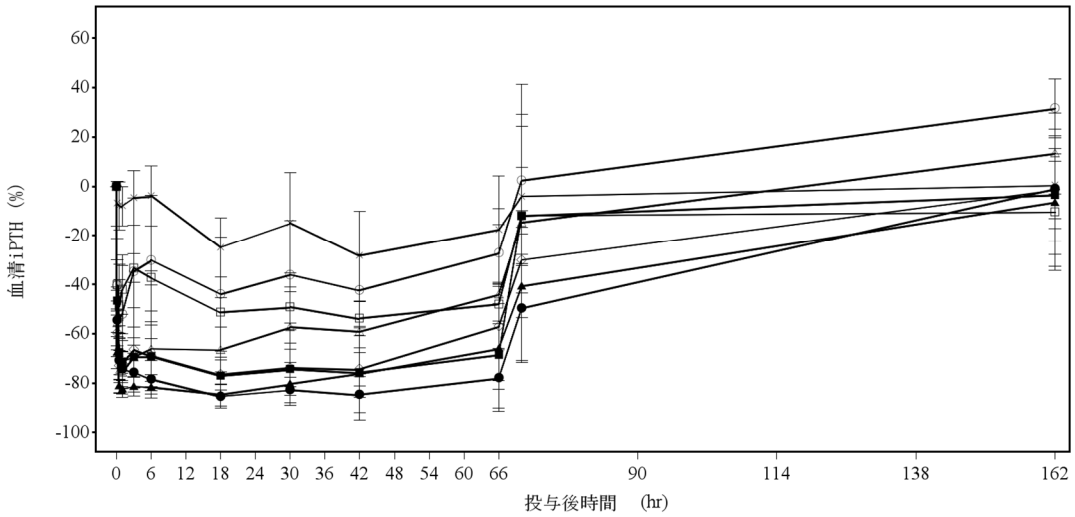


図 2.7.2－8　治験薬投与による血清 iPTH 濃度の投与前に対する変化率（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目）し，投与開始後 66 時間（投与 4 日目）に採血した後透析を実施
× プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.6-2］

2）血清補正 Ca 濃度

治験薬投与前後の透析前血清補正 Ca 濃度の平均推移及び投与前からの変化率の平均推移を図 2.7.2－9 及び図 2.7.2－10 に示した。

血清補正 Ca 濃度は，投与前に対して SK1403 の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 以上の群で投与前に対して低下が認められた。投与後 66 時間の血清補正 Ca 濃度（投与前に対する血清補正 Ca 濃度変化率）は，プラセボ群では 9.61 ± 0.77 mg/dL（-0.75 ± 5.48%）であり，SK-1403 では 0.025 mg 群が 9.23 ± 0.74 mg/dL（-2.46 ± 5.02%），0.05 mg 群が 9.48 ± 0.57 mg/dL（1.29 ± 3.13%），0.1 mg 群が 8.48 ± 0.99 mg/dL（-12.91 ± 0.18%），0.2 mg 群が 8.00 ± 0.60 mg/dL（-19.23 ± 4.96%），0.4 mg 群が 8.08 ± 0.82 mg/dL（-15.29 ± 6.66%），0.6 mg 群が 9.25 ± 1.32 mg/dL（-9.61 ± 8.98%），0.8 mg 群が 7.46 ± 0.64 mg/dL（-21.18 ± 9.36%）であった。

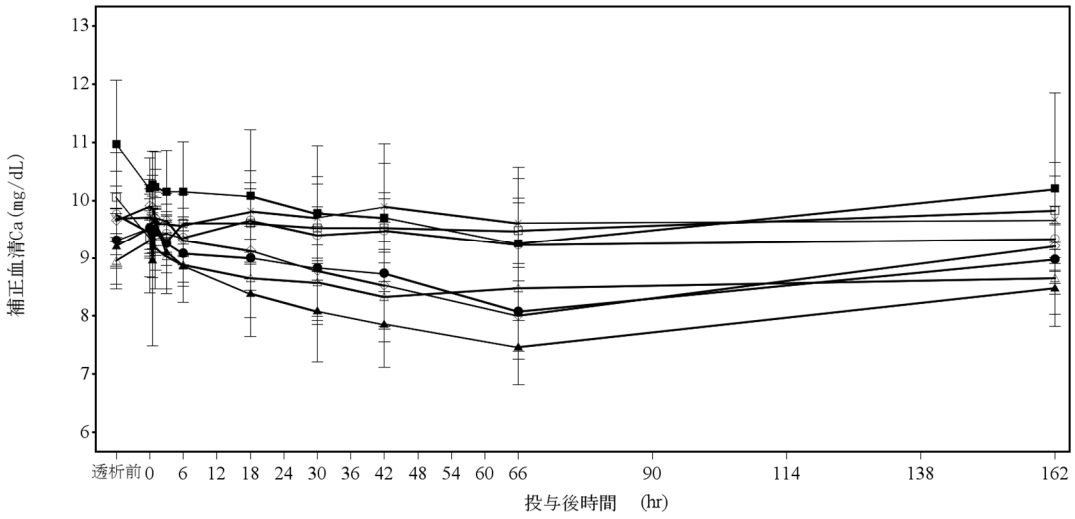


図 2.7.2－9　治験薬投与による血清補正 Ca 濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目）し，投与開始 66 時間後（投与 4 日目）に採血した後，透析を実施
× プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.6-1］

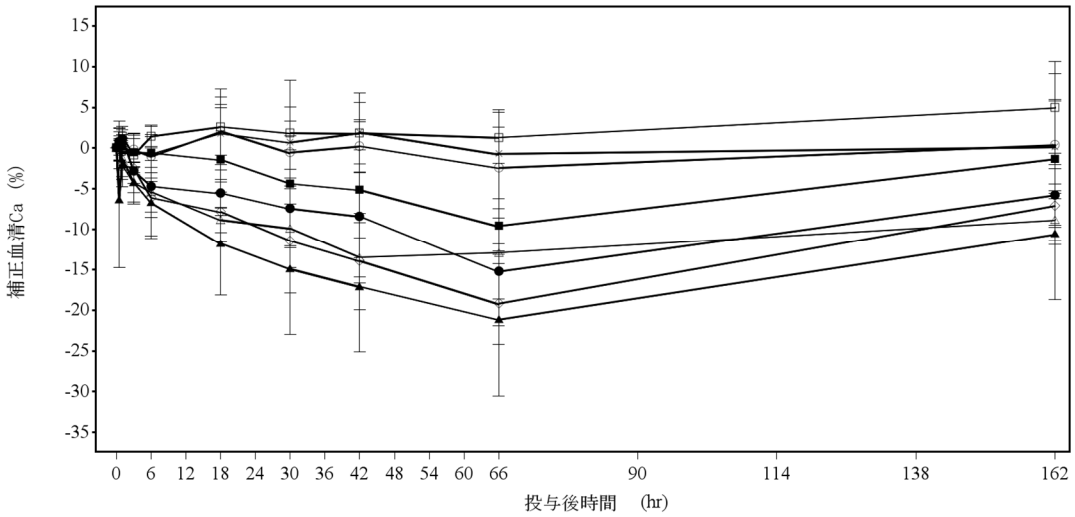


図 2.7.2－10　治験薬投与による血清補正 Ca 濃度の投与前からの変化率（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目）し，投与開始 66 時間後（投与 4 日目）に採血した後，透析を実施
× プラセボ群:17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.6-2］

3）血清 P 濃度

治験薬投与前後の透析前血清 P 濃度の平均推移及び投与前からの変化率の平均推移を図 2.7.2－11 及び図 2.7.2－12 に示した。

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。投与後 66 時間の血清 P 濃度（投与前に対する血清 P 濃度変化率）について，プラセボ群は 5.17 ± 1.24 mg/dL（54.30 ± 27.51%），SK-1403 では 0.025 mg 群が 5.28 ± 1.70 mg/dL（51.00 ± 25.01%），0.05 mg 群が 4.80 ± 0.88 mg/dL（64.01 ± 51.20%），0.1 mg 群が 4.58 ± 1.10 mg/dL（46.82 ± 29.15%），0.2 mg 群が 6.53 ± 0.83 mg/dL（59.77 ± 14.44%），0.4 mg 群が 4.20 ± 0.90 mg/dL（25.20 ± 29.04%），0.6 mg 群が 5.10 ± 1.31 mg/dL（71.92 ± 42.52%），0.8 mg 群が 5.26 ± 2.35 mg/dL（37.98 ± 26.33%）であった。

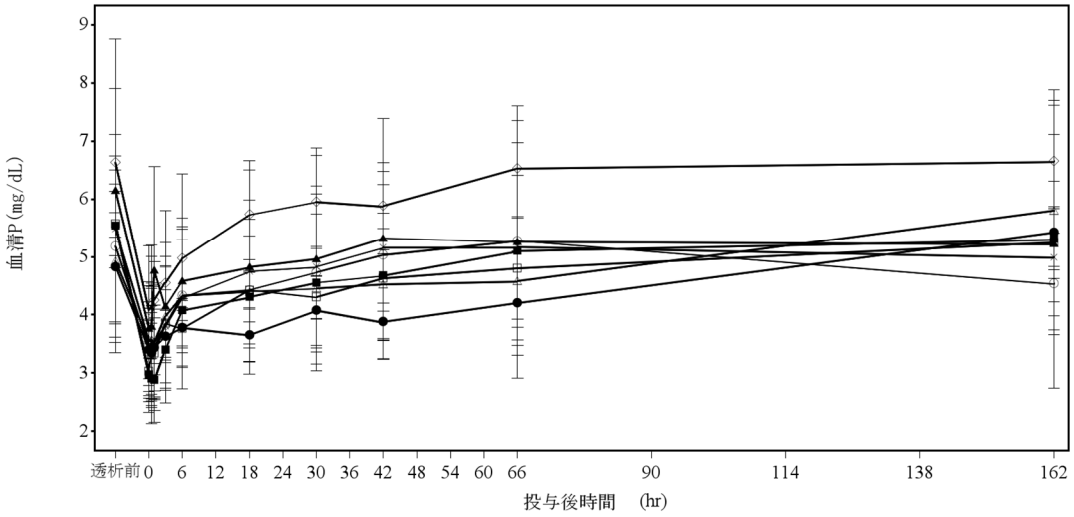


図 2.7.2－11　治験薬投与による血清 P 濃度の平均推移（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目）し，投与開始 66 時間後（投与 4 日目）に採血した後，透析を実施
× プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，● 0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.6-1］

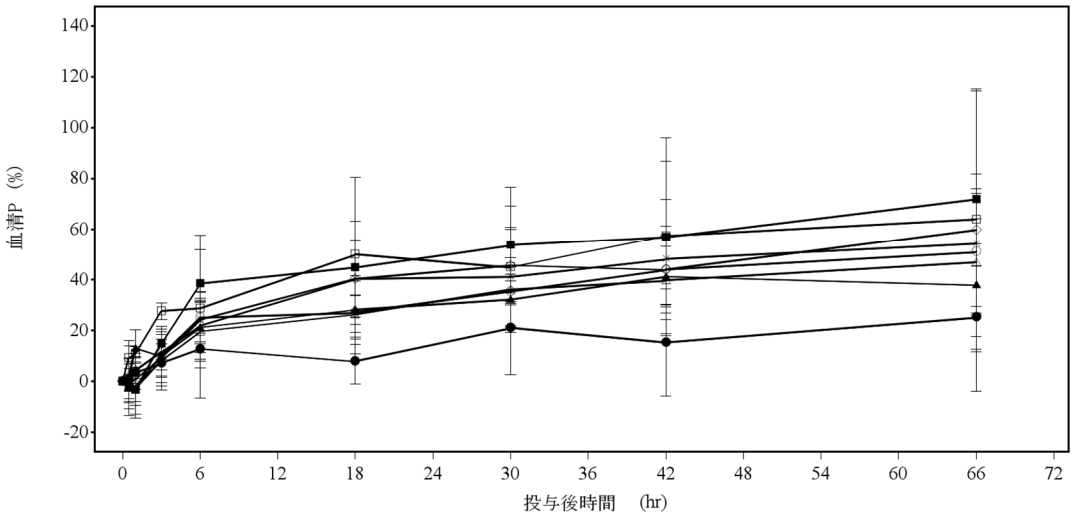


図 2.7.2－12　治験薬投与による血清 P 濃度の投与前からの変化率（AJ1001 試験単回投与）

平均±標準偏差
透析後に治験薬を投与（投与 1 日目）し，投与開始 66 時間後（投与 4 日目）に採血した後透析を実施
× プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.6-2］

（2）反復投与パート

1）血清 iPTH 濃度

治験薬投与前後の透析前血清 iPTH 濃度の平均推移及び投与前からの変化率の平均推移を図 2.7.2－13 及び図 2.7.2－14 に示した。

血清 iPTH 濃度は，プラセボ群と比較して SK-1403 群では用量依存的に低下する傾向が認められ，投与終了日の 22 日目までその作用は持続した。投与 22 日目の透析前血清 iPTH 濃度（投与前に対する血清 iPTH 濃度変化率）について，プラセボ群は 436.6 ± 141.6 pg/dL（17.24 ± 21.23%）であり，SK-1403 では 0.05 mg 群が 350.1 ± 194.0 pg/dL（-7.64 ± 15.04%），0.1 mg 群が 403.2 ± 156.1 pg/dL（-24.78 ± 20.41%），0.2 mg 群が 341.5 ± 397.5 pg/dL（-36.23 ± 30.98%）であった。

また，SK-1403 を投与開始してから 1～2 週間で血清 iPTH 濃度が一定となる傾向が認められた。0.05 mg 群の投与前，投与 8 日目，投与 15 日目の各時点の血清 iPTH 濃度は 439.0 ± 259.9 pg/dL，352.5 ± 230.2 pg/dL，333.4 ± 204.1 pg/dL，0.1 mg 群は 507.5 ± 226.4 pg/dL，302.1 ± 145.0 pg/dL，423.4 ± 275.1 pg/dL，0.2 mg 群は 393.7 ± 210.4 pg/dL，196.9 ± 187.4 pg/dL，242.0 ± 191.3 pg/dL であった。

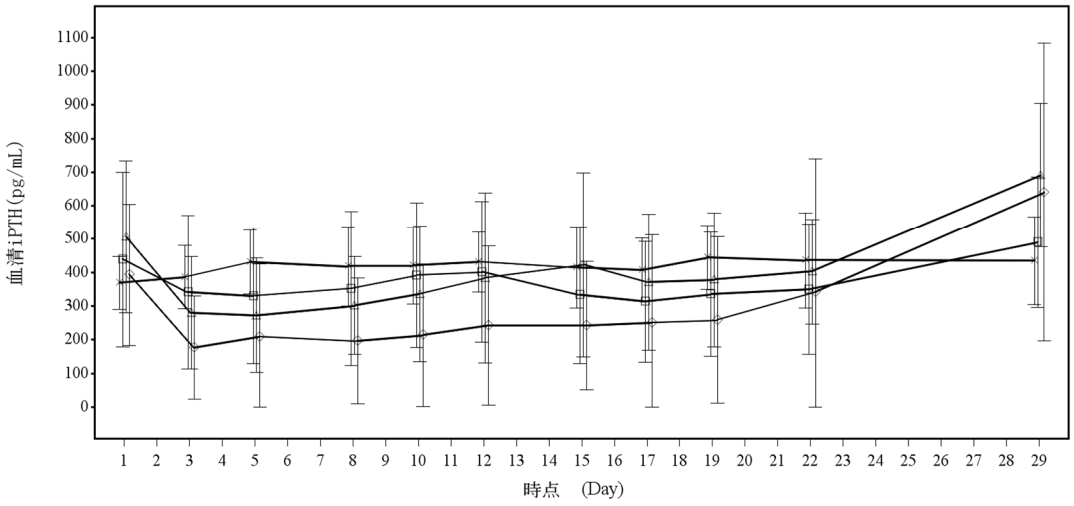


図 2.7.2－13　治験薬投与による血清 iPTH 濃度の平均推移（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差（透析前の測定値）
× プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：8 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.8-1］

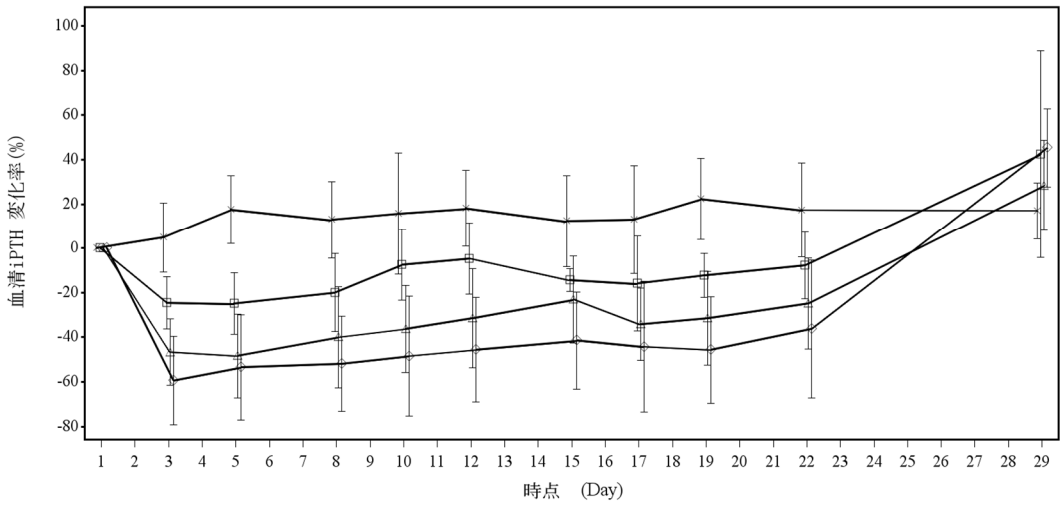


図 2.7.2－14　治験薬投与による血清 iPTH 濃度の投与前からの変化率（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差（透析前の測定値）
× プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：8 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.8-4］

2）血清補正 Ca 濃度

治験薬投与前後の透析前血清補正 Ca 濃度の平均推移及び投与前からの変化率の平均推移を図 2.7.2－15 及び図 2.7.2－16 に示した。

血清補正 Ca 濃度は，プラセボ群と比較して SK-1403 群では低下する傾向が認められ，投与終了日の 22 日目までその作用は持続した。投与 22 日目の血清補正 Ca 濃度（投与前に対する補正 Ca 濃度変化率）について，プラセボ群は 9.77 ± 0.76 mg/dL（-1.20 ± 2.77%）であり，SK-1403 では 0.05 mg 群が 8.63 ± 0.69 mg/dL（-9.51 ± 5.70%），0.1 mg 群が 8.53 ± 1.00 mg/dL（-11.87 ± 3.16%），0.2 mg 群が 8.25 ± 0.51 mg/dL（-17.14 ± 5.33%）であり，血清補正 Ca 濃度は用量依存的に低下した。

また，SK-1403 を投与開始してから 1～2 週間で血清補正 Ca 濃度が一定となる傾向が認められた。0.05 mg 群の投与前，投与 8 日目，投与 15 日目の各時点の血清補正 Ca 濃度は 9.43 ± 0.68 mg/dL，8.63 ± 0.68 mg/dL，8.66 ± 0.69 mg/dL，0.1 mg 群は 9.46 ± 0.81 mg/dL，8.29 ± 0.97 mg/dL，8.41 ± 0.97 mg/dL，0.2 mg 群は 9.49 ± 0.63 mg/dL，8.22 ± 0.62 mg/dL，8.24 ± 0.68 mg/dL であった。

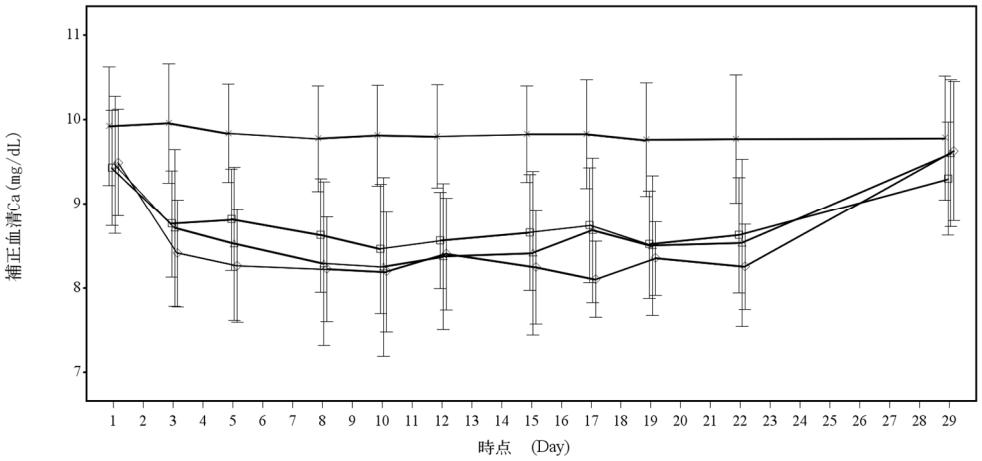


図 2.7.2－15　治験薬投与による血清補正 Ca 濃度の平均推移（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差（透析前の測定値）
× プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：8 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.8-1］

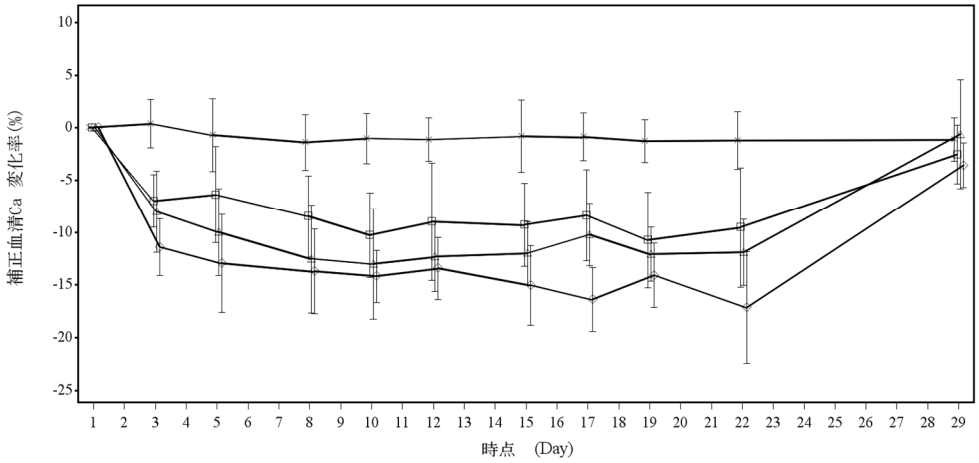


図 2.7.2－16　治験薬投与による血清補正 Ca 濃度の投与前からの変化率（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差（透析前の測定値）
× プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例△0.1 mg 群：8 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.8-4］

3）血清 P 濃度

治験薬投与前後の透析前血清 P 濃度の平均推移及び投与前からの変化率の平均推移を図 2.7.2－17 及び図 2.7.2－18 に示した。

血清 P 濃度は，プラセボ群と比較して SK-1403 群では用量依存的に低下する傾向が認められた。投与 22 日目の血清 P 濃度（投与前からの血清 P 濃度変化率）について，プラセボ群は 5.39 ± 1.32 mg/dL（-2.75 ± 15.16%）であり，SK-1403 群では 0.05 mg 群は 5.31 ± 0.69 mg/dL（-12.53 ± 11.33%），0.1 mg 群は 5.20 ± 1.30 mg/dL（-2.24 ± 11.27%），0.2 mg 群は 5.55 ± 1.43 mg/dL（-3.05 ± 3.05%）であった。

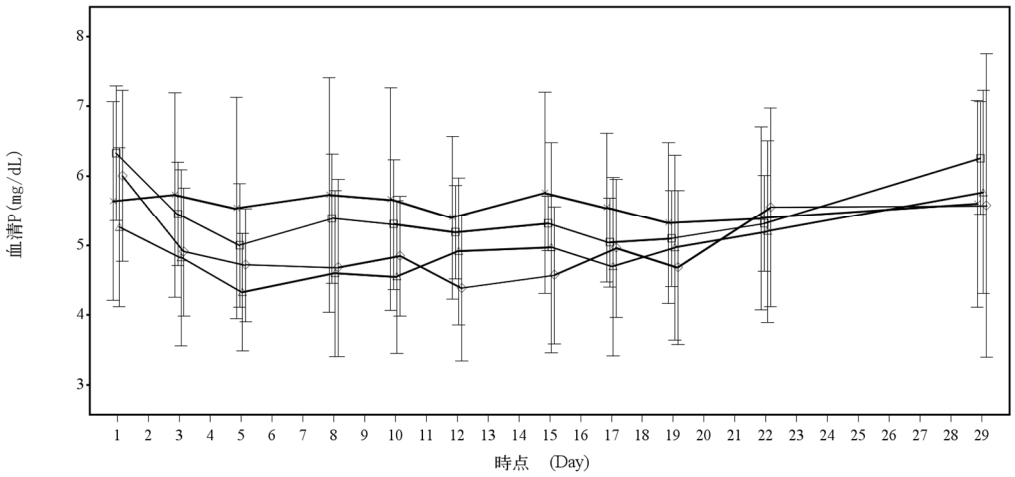


図 2.7.2－17　治験薬投与による血清 P 濃度の平均推移（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差（透析前の測定値）
× プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：8 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.8-1］

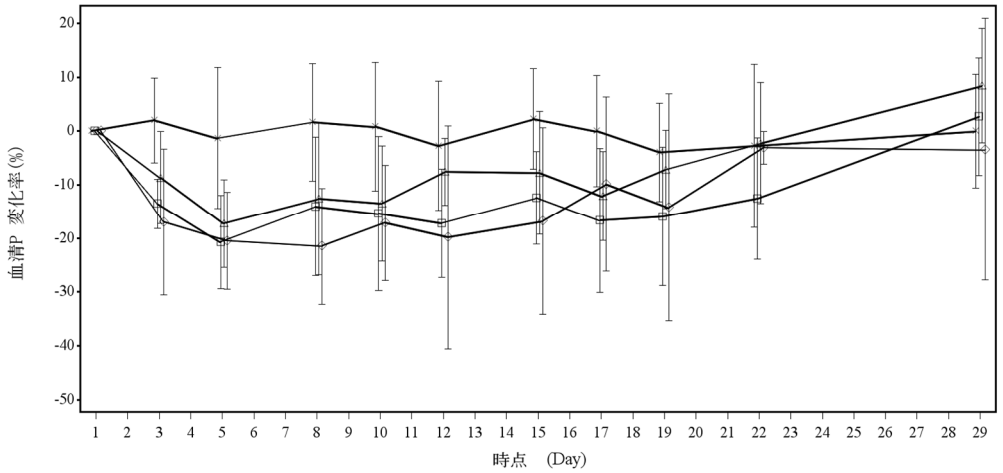


図 2.7.2－18　治験薬投与による血清 P 濃度の投与前からの変化率（AJ1001 試験反復投与）

平均±標準偏差（透析前の測定値）
× プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：8 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.2.8-4］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 血漿中薬物動態

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）を日本人健康成人男子に対して単回投与したとき，血漿中 SK-1403 未変化体濃度は用量依存的に上昇し，$t_{1/2}$ は 1～2 時間と速やかに消失した。

AJ1001 試験において，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）を維持血液透析下の SHPT 患者に対して単回静脈内投与したとき，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た（表 2.7.2－10）。血漿中 SK-1403 未変化体の C_{max} 及び AUC は用量依存的に上昇した。$t_{1/2}$ 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。

また，AJ1001 試験において，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）維持血液透析下の SHPT 患者に対して反復投与したとき，血漿中には大部分が SK-1403 未変化体として存在し，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。

2.7.2.3.2 PK シミュレーション

2.7.2.3.2.1 0.3 mg 反復投与時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度の推定［参考資料：資料番号 5.3.3.2-2］

AJ1001 試験において，単回静脈内投与後に得られた血漿中 SK-1403 未変化体濃度から，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}66h}$ は用量に比例して上昇すること（図 2.7.2－19），透析除去率の平均値が 80.3%であることを確認した。

これらに基づき，維持血液透析下の SHPT 患者に対して SK-1403 を 0.05 mg から漸増後に 0.3 mg を反復静脈内投与した時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度を AJ1002 試験実施前に予測した。

その結果，SK-1403 の 0.3 mg 反復静脈内投与による透析終了時の血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度の上昇はないと予測した（図 2.7.2－20）。

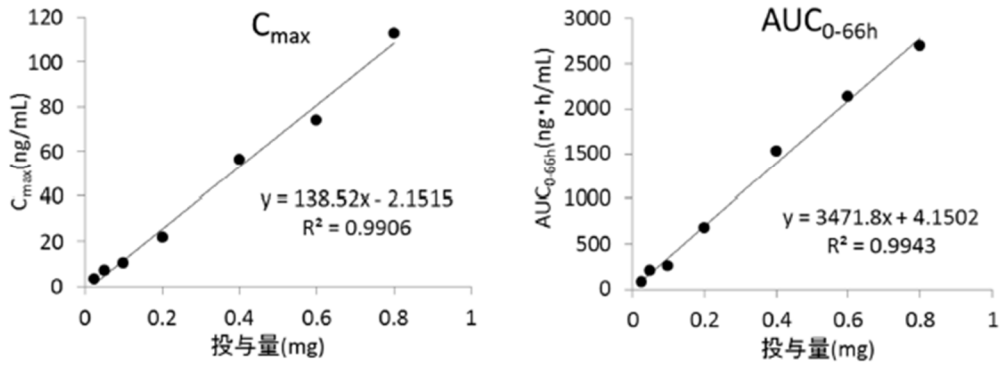


図 2.7.2－19 AJ1001 試験の単回静脈内投与後に得られた SK-1403 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}66h}$ の線形性

引用［資料 5.3.3.2-2，図 1］

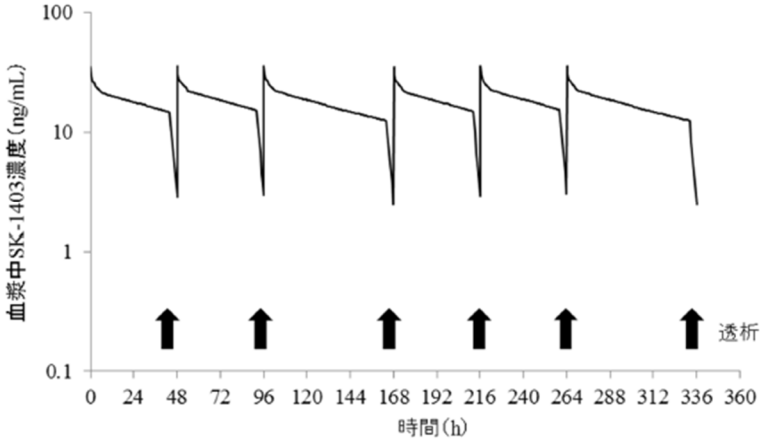


図 2.7.2－20　維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 0.3 mg 反復静脈内投与時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度推移予測

引用［資料 5.3.3.2-2，図 7］

2.7.2.3.2.2　0.025 及び 0.3 mg 反復投与時の薬物動態パラメータの推定［参考資料：資料番号 5.3.3.2-3，5.3.3.2-4］

AJ1001 試験の血漿中 SK-1403 未変化体濃度を用いて，維持血液透析下の SHPT 患者に SK-1403 を 0.025 又は 0.3 mg 反復静脈内投与時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度推移を予測すると共に C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ を推定した。その結果，反復投与による血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度の上昇はないと考えられ，SK-1403 を 0.3 mg 反復投与した際の C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ はそれぞれ 42.4 ng/mL，96.2 時間及び 3090 ng·h/mL と推定された。また，SK-1403 25 μg を反復静脈内投与して投与終了した場合は最終投与後から 1 回目の透析中に定量下限未満になり，300 μg を反復静脈内投与した場合は最終投与後から 2 回目の透析中に定量下限未満になると推測された。

2.7.2.3.3　分布

SK-1403 のヒト血漿タンパク結合率は，0.01～10 μg/mL の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，HSA 及びヒト α1-AGP に対する結合率は，それぞれ 39.6%～41.1%及び 0.9%～1.6%であった。ヒト血液を用いた赤血球移行率は，同濃度範囲において 5.5%～9.0%であった。

2.7.2.3.4　代謝

ラット及びイヌにおける *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験の結果，SK-1403 の主な代謝経路は，アセチル抱合（代謝物 M1），グルタミン酸抱合（代謝物 M2）及び酸化的脱アミノ化（代謝物 M3）と推定された（図 2.7.2－21）。ヒトの肝細胞を用いた代謝試験において，SK-1403 の代謝物がわずかに検出されたが，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

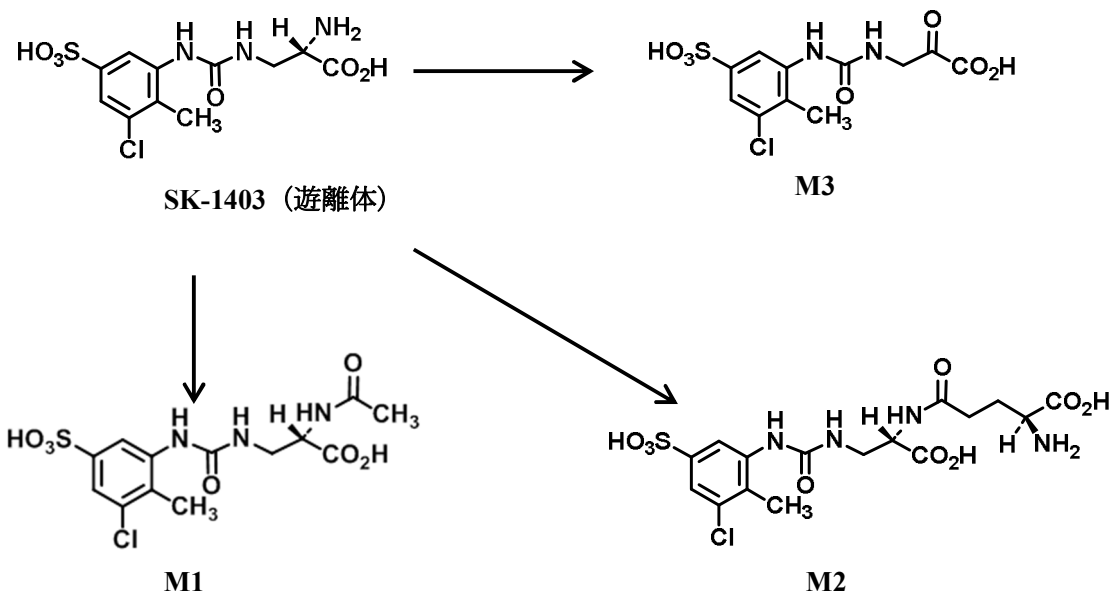


図 2.7.2－21　SK-1403 の推定代謝経路

AJ1001 試験において，SK-1403（0.025，0.05，0.1，0.2，0.4，0.6 又は 0.8 mg）を維持血液透析下の SHPT 患者に対して単回投与したときの SK-1403 未変化体と代謝物の総曝露量に占める割合を表 2.7.2－10 に示した。

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た。M1 の血漿中濃度はいずれの群においても定量下限未満であった。M2 の血漿中濃度は 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。M3 の血漿中濃度はは 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。

AJ1001 試験において，SK-1403（0.05，0.1 又は 0.2 mg）を週 3 回 22 日間（計 9 回）維持血液透析下の SHPT 患者に対して反復投与したとき，血漿中には主に SK-1403 未変化体として存在した。M1 の血漿中濃度はいずれの群においても定量下限未満であった。M2 濃度は 0.2 mg 群で 17 日目の投与後 1 時間ではわずかに検出されたのみで，その C_{max} は 0.183 ± 0.284 ng/mL であり，SK-1403 未変化体（26.4±7.15 ng/mL）の約 1/144 倍であった。M3 濃度は SK-1403 未変化体と比較して低値で検出され，0.2 mg 群における M3 の投与 17 日目の C_{max} は 1.30 ± 0.669 ng/mL であり，未変化体の約 1/20 倍であった（表 2.7.2－8 より計算）。

以上より，SK-1403 の投与対象となる維持血液透析下の SHPT 患者において，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を確認した。

表 2.7.2－10　SK-1403 未変化体と代謝物の総曝露量に占める割合

SK-1403	総曝露量に占める割合		
	未変化体	M2	M3
0.025 mg 群	100.0%	0.0%	0.0%
0.05 mg 群	97.2%	0.0%	2.8%
0.1 mg 群	97.7%	0.0%	2.3%
0.2 mg 群	94.2%	0.0%	5.8%
0.4 mg 群	93.8%	0.4%	5.8%
0.6 mg 群	93.8%	0.7%	5.5%
0.8 mg 群	94.1%	0.8%	5.1%

第 I/II 相試験の単回投与時に得られた $AUC_{0\text{-}66h}$ をモル換算し，SK-1403 未変化体と M2，M3 の総曝露量に占める割合を算出

2.7.2.3.5　排泄

AJ0001 試験において，健康成人の SK-1403 未変化体の投与後 48 時間までの尿中排泄率は，0.01 mg 群で 78.9±3.1%，0.1 mg 群で 83.2±1.7%，1.0 mg 群で 95.0±18.6%，2.5 mg 群で 88.4 ± 11.4%であった。また，採尿が適切に行われなかった 3 症例を除外した場合，1.0 mg 群で 102.5±2.7%，2.5 mg 群で 93.5±6.2%であった。代謝物は，尿中ではほとんど検出されなかった。

AJ1001 試験において，維持血液透析下の SHPT 患者に対して SK1403 を単回投与した際の血漿中 SK-1403 未変化体の透析除去率は，0.05 mg 群，0.1 mg 群，0.2 mg 群，0.4 mg 群，0.6 mg 群及び 0.8 mg 群でそれぞれ，78.10%，74.67±7.45%，78.40±4.47%，80.40±7.34%，81.35 ± 3.76%及び 79.58 ± 11.27%であった。0.025 mg 群は定量下限未満であった。透析終了後の血漿中 M1 及び M2 の各濃度は，いずれの群も定量下限未満であった。M3 濃度は，0.025～0.2 mg 群においても定量下限未満であり，0.4～0.8 mg 群の透析除去率は 70.53%～80.95%であった。

以上より，SK-1403 は，健康成人では約 80%以上が未変化体として尿中に排泄され，維持血液透析下の SHPT 患者においては，SK-1403 未変化体が主に血液透析により生体内から除去されることを確認した。また，M3 についても，SK-1403 未変化体と同様，主に血液透析により生体内から除去されることを確認した。

2.7.2.3.6　薬物相互作用

主要な CYP 及び UGT 分子種に対する SK-1403 の可逆的阻害作用は IC_{50} > 100 μg/mL であった。また，主要な CYP 分子種に対して時間依存的阻害作用も示さなかった。最大臨床用量（0.3 mg）における推定 C_{max}（42.4 ng/mL）（2.7.2.3.2.2）が IC_{50} より十分低いことから，SK-1403 が併用他剤の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。また，SK-1403 は，酵素誘導試験で 5 μg/mL まで誘導作用を示さず，併用他剤の代謝に影響を与える可能性も低いと考えられた。

SK-1403 は，ヒトトランスポーター発現系細胞を用いた検討で，MDR1 及び BCRP の基質ではないことが示された。また，MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対する SK-1403 の阻害作用は IC_{50} > 5 μg/mL 以上であった。最大臨床用量における推定 C_{max} が IC_{50} より十分低いことから，SK-1403 が併用他剤とトランスポーターを介した薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.7　薬力学

血清 iPTH 濃度は，第 I 相試験である健康成人男子を対象とした単回投与試験（AJ0001 試験），第 I/II 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（AJ1001 試験）で，SK-1403 投与量に依存して低下した。

血清 iPTH 濃度の低下作用の持続については，AJ0001 試験では，2.5 mg 群で投与後 8 時間まで血清 iPTH 濃度の低下作用が持続したが，AJ1001 試験の単回投与パートでは，血清 iPTH 濃度の低下作用が次の透析開始前である投与後 66 時間まで延長した。SK-1403 未変化体の薬物動態について，健康成人の $t_{1/2}$ は 1～2 時間と速やかに消失したが，維持血液透析下の SHPT 患者の $t_{1/2}$ は 65.0～122 時間であった。維持血液透析下の患者では，SK-1403 未変化体の $t_{1/2}$ が健康成人と比較して大きく延長したことにより，血清 iPTH 濃度の低下作用も大きく延長したものと考えた。

また，AJ1001 試験の反復投与パートでは，同一用量の反復投与を開始してから概ね 1～2 週間で血清 iPTH 濃度が安定することを確認した。

血清 iPTH 濃度の低下に伴い，AJ0001 試験及び AJ1001 試験の反復投与パートで，血清補正 Ca 濃度が SK-1403 投与量に依存して低下した。AJ1001 試験の単回投与パートでも，投与後 6 時間又は投与後 18 時間から低下する傾向が認められ，投与後 66 時間における血清補正 Ca 濃度は，0.1 mg 以上の群で低下が認められた。

また，AJ1001 試験の反復投与パートでは，同一用量の反復投与を開始してから概ね 1～2 週間で血清補正 Ca 濃度が安定することを確認した。

血清 P 濃度の低下は，AJ0001 試験及び AJ1001 試験の単回投与パートでは，プラセボ群と SK-1403 群で明確な違いは認められなかった。しかし，AJ1001 試験の反復投与パートでは，いずれの SK-1403 群においてもプラセボ群と比較して低下する傾向が認められた。SK-1403 は，維持血液透析下の SHPT 患者に対して反復投与を実施した際に，血清 P 濃度の低下作用を有すると考えられた。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　QT/QTc に関する影響

hERG 遺伝子を導入した HEK293 細胞を用いて SK-1403 の hERG 電流に及ぼす作用を検討した結果，SK-1403 は 1000 μmol/L までの濃度では影響を及ぼさなかった（資料 4.2.1.3-3）。また，モルモット摘出乳頭筋標本を用いて SK-1403 の心筋活動電位に及ぼす作用を検討した際，SK-1403 は 1000 μmol/L までの濃度では影響を及ぼさなかった（資料 4.2.1.3-4）。AJ1001 試験の血漿中 SK-1403 未変化体濃度を用いて推定した最大臨床用量 0.3 mg における推定曝露量［C_{max}：42.4 ng/mL（0.121 μmol/L）］との間には 8000 倍以上の安全域があることを確認した。

無麻酔イヌを用いた心血管系に及ぼす影響を検討した試験においても，SK-1403 は 1000 mg/kg までの用量では影響を及ぼさなかった（資料 4.2.1.3-5）。イヌ 4，13 及び 39 週間反復静注内投与毒性試験の初回投与時の結果より，雄性イヌに 300 mg/kg/日を投与したときの初回投与時の 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 倍以上の安全域があった（資料 4.2.3.2-8，4.2.3.2-9，4.2.3.2-10）。

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。

一方で，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[1][2]，SK-1403 は薬理作用である PTH 低下作用に伴い血中 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。

したがって，QT 延長に対する SK-1403 の直接作用を検討する thorough QT/QTc 試験は実施せず，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 及び AJ1001 試験では，12 誘導心電図検査から，Fridericia による補正 QTc（以下，QTcF）と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との相関，QTcF と血清補正 Ca 濃度との相関について評価した。

その結果，QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との相関は認められなかったが，QTcF と血清補正 Ca 濃度との間に負の相関が認められた。AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験）以降は，QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係性のみ評価した。

2.7.2.4.1.1　AJ0001 試験（第 I 相試験）［資料番号 5.3.3.1-1］

日本人健康成人男子に対して，プラセボ，SK-1403 の 0.01，0.1，1.0 又は 2.5 mg を単回投与したときの QTcF の平均推移を図 2.7.2－22，投与前からの変化量の平均推移を図 2.7.2－23 に示した。

SK-1403 群で QTcF が延長する傾向が認められたが，QTcF の 500 ms を超える延長及び投与前からの QTcF 変化量が 60 ms を超える延長は認められなかった。

QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度及び血清補正 Ca 濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.2－24，図 2.7.2－25 に示した。

QTcF は血漿中 SK-1403 未変化体の濃度との相関はなく，血清補正 Ca 濃度と弱い負の相関を示したことから，QTcF の延長は血清補正 Ca 濃度の低下によるものと考えた。

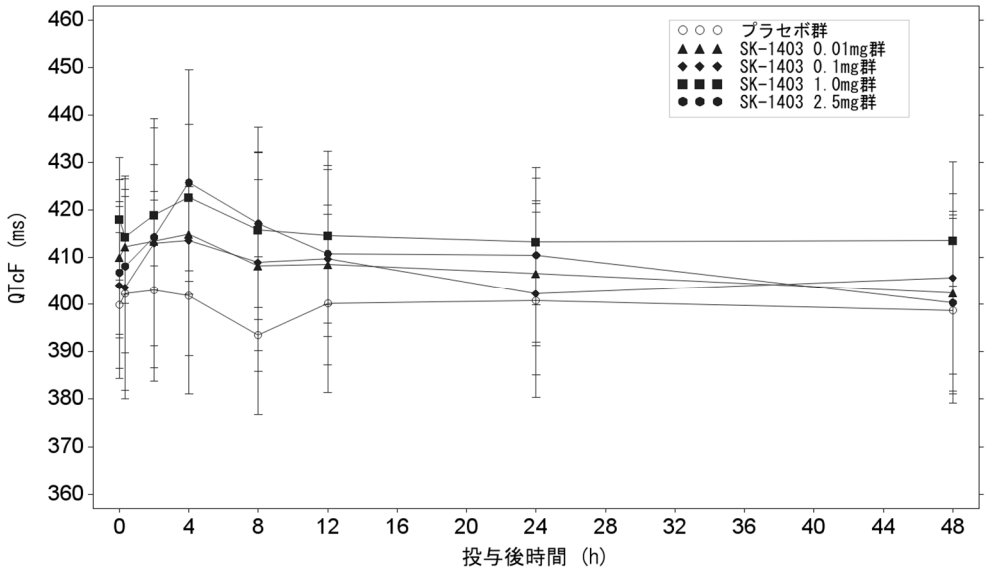


図 2.7.2－22　QTcF の平均推移（AJ0001 試験）

平均±標準偏差
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）
引用［資料 5.3.3.1-1，図 14.3.5.3.1］

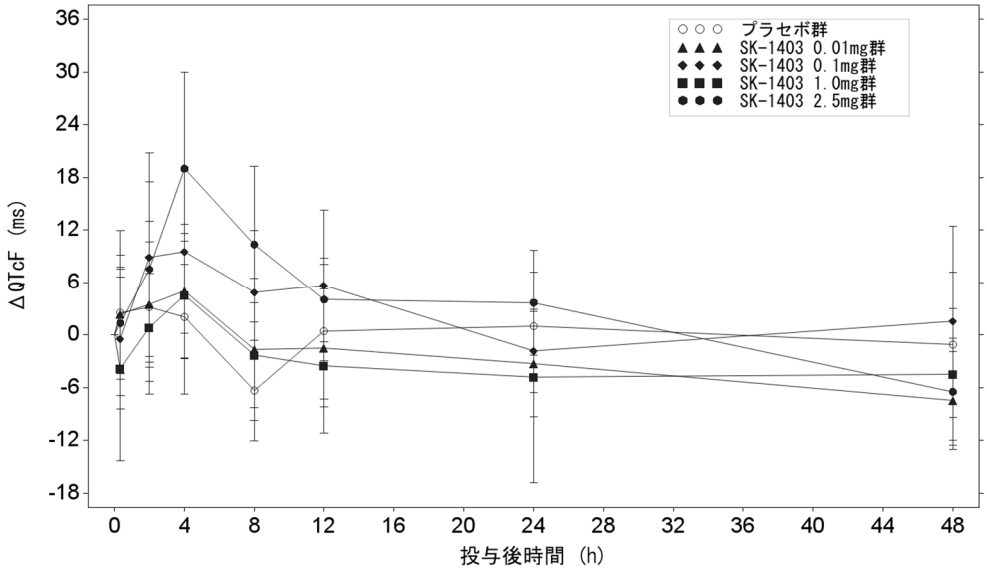


図 2.7.2－23　投与前からの QTcF 変化量平均推移（AJ0001 試験）

平均±標準偏差
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）
引用［資料 5.3.3.1-1，図 14.3.5.3.2］

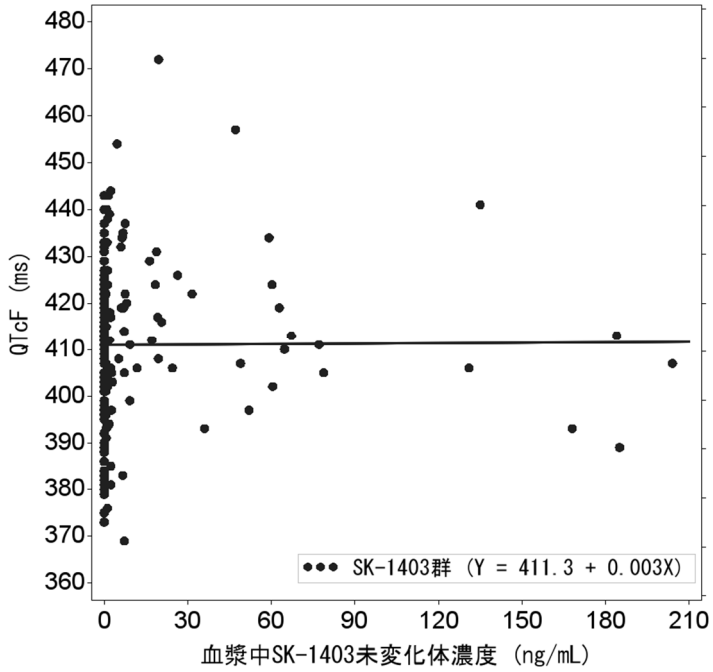


図 2.7.2－24　QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との関係（AJ0001 試験）

相関係数：0.006
被験者数：24 例
引用［資料 5.3.3.1-1，図 14.3.5.3.3，表 14.3.5.4.11］

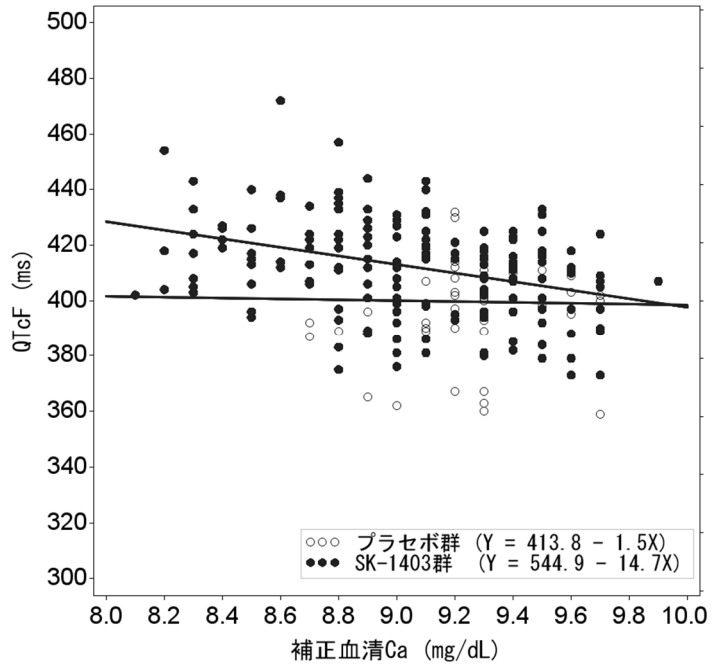


図 2.7.2－25　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係（AJ0001 試験）

プラセボ群の相関係数：-0.023，SK-1403 群の相関係数：-0.341
被験者数：プラセボ群 8 例，SK-1403 群 24 例
引用［資料 5.3.3.1-1，図 14.3.5.3.7，表 14.3.5.4.15］

2.7.2.4.1.2　AJ1001 試験（第 I/II 相試験）［資料番号 5.3.3.2-1］

維持血液透析下の SHPT 患者に，プラセボ，SK-1403 の 0.025 mg，0.05 mg，0.1 mg，0.2 mg，0.4 mg，0.6 mg 又は 0.8 mg を単回静脈内投与したときの安静時 12 誘導心電図（QT 計測）について，各測定時間の QTcF の平均推移を図 2.7.2－26，投与前からの変化量の平均推移を図 2.7.2－27 に示した。

SK-1403 群で QTcF の延長傾向が認められた。単回投与では臨床的に問題となる所見は認められず，QTcF の 500 ms を超える延長及び投与前から 60 ms を超える延長は認められなかった（2.7.6.2.5（4））。

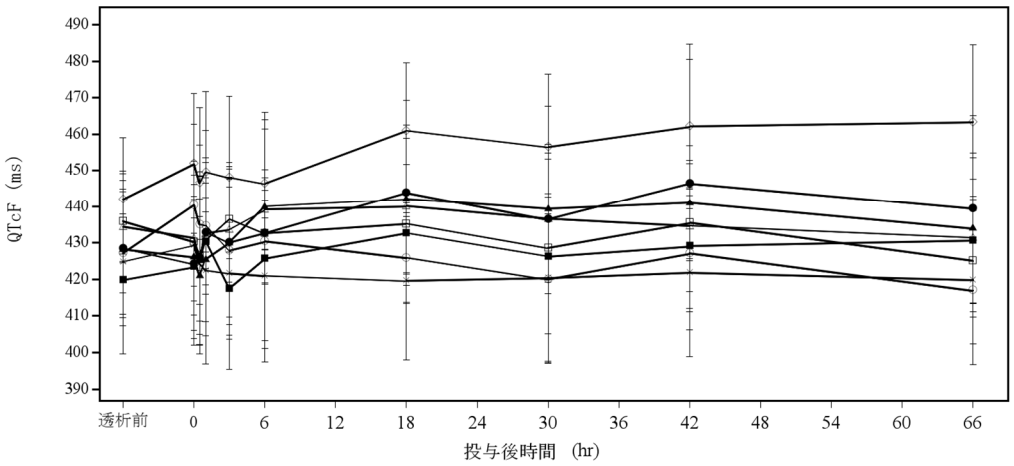


図 2.7.2－26　QTcF の平均推移（AJ1001 試験単回投与時）

平均±標準偏差
×プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.3.5-4］

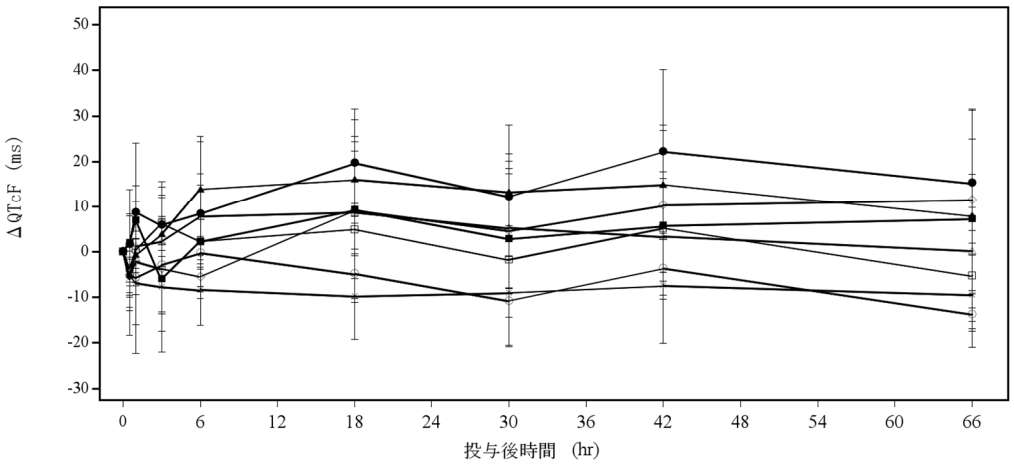


図 2.7.2－27　投与前からの QTcF 変化量平均推移（AJ1001 試験単回投与時）

平均±標準偏差
×プラセボ群：17 例，SK-1403（○0.025 mg 群：4 例，□0.05 mg 群：4 例，△0.1 mg 群：4 例，◇0.2 mg 群：4 例，●0.4 mg 群：4 例，■0.6 mg 群：4 例，▲0.8 mg 群：5 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.3.5-5］

維持血液透析下の SHPT 患者に，プラセボ，SK-1403 の 0.05 mg，0.1 mg 又は 0.2 mg を週 3 回 22 日間（計 9 回）反復投与したときの QTcF の平均推移を図 2.7.2－28，投与前からの変化量の平均推移を図 2.7.2－29 に示した。

反復投与においても SK-1403 群で QTcF の延長傾向が認められた。QTcF の 500 ms を超える延長は認められなかったが，投与前から 60 ms を超える延長は，0.2 mg 群において 10 例中 1 例に 1 時点のみ 67 ms の延長が認められた。ただし，同日の次観察時点においては 12 ms の延長であり，自覚症状もなく臨床的に問題となる所見ではなかった（2.7.6.2.5（4））。

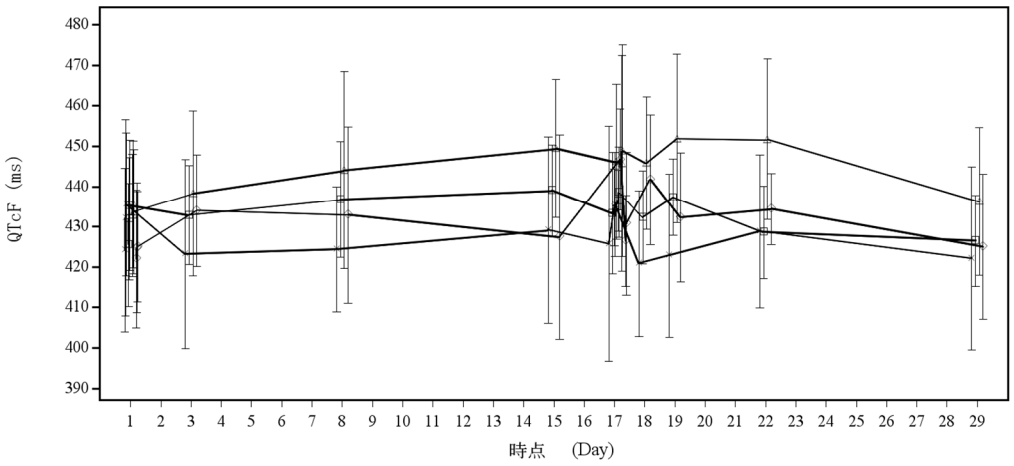


図 2.7.2－28 QTcF の平均推移（AJ1001 試験反復投与時）

平均±標準偏差
投与 1 日目及び 17 日目は透析前，投与後 30 分，投与後 1 時間に，投与 3，8，15，19，22 日目及び事後検査は透析前に，投与 18 日目は 17 日目の投与後 20 時間に 12 誘導心電図検査を実施
×プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：9 例，◇0.2 mg 群：10 例）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.3.5-9］

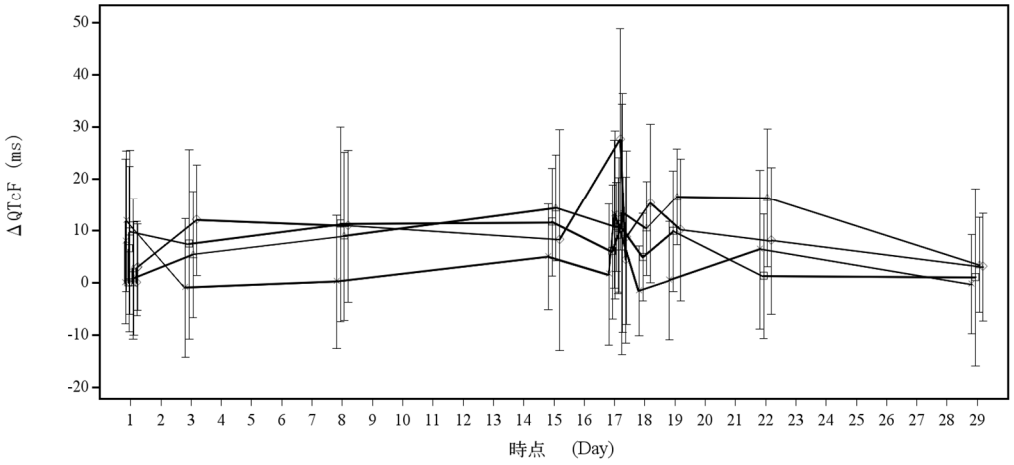


図 2.7.2－29 投与前からの QTcF 変化量の平均推移（AJ1001 試験反復投与時）

平均±標準偏差
×プラセボ群：11 例，SK-1403（□0.05 mg 群：8 例，△0.1 mg 群：9 例，◇0.2 mg 群：10 例）」
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.3.5-10］

単回及び反復投与時における QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度，血漿中代謝物濃度及び血清補正 Ca 濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.2－30，図 2.7.2－31 に示した。QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体の濃度との間に相関はなく，血清補正 Ca 濃度とは弱い負の相関を示したことから，QTcF の延長の傾向は血清補正 Ca 濃度の低下によるものと考えた。

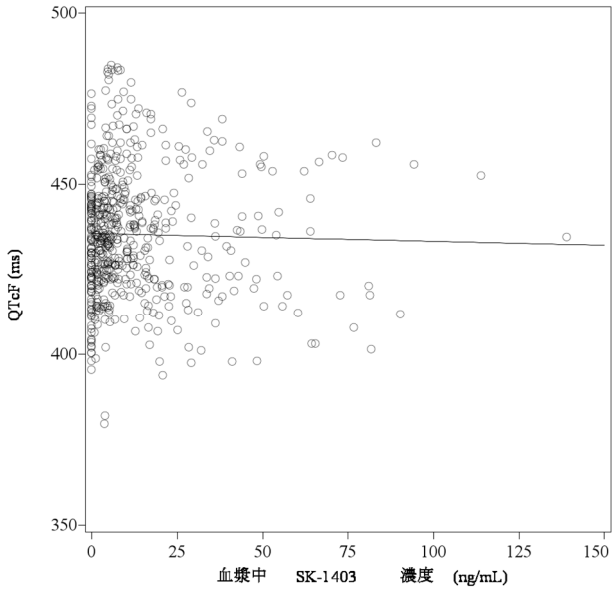


図 2.7.2－30 QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体濃度との関係（AJ1001 試験単回及び反復投与時）

○ SK-1403 群（被験者数 = 55，データ数 = 561，Pearson の相関係数 = -0.022）
回帰式：Y = -0.023 * X + 435.558
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.3.5-11］

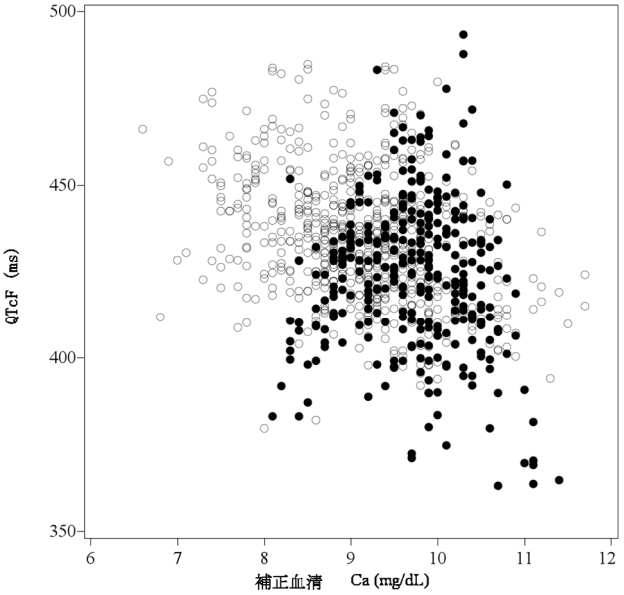


図 2.7.2－31 QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係（AJ1001 試験単回及び反復投与時）

○ SK-1403 群 （被験者数 = 55，データ数 = 633，Pearson の相関係数 = -0.323）
● プラセボ 群（被験者数 = 26，データ数 = 324，Pearson の相関係数 = -0.068）
引用［資料 5.3.3.2-1，図 14.3.5-13］

2.7.2.4.1.3　AJ1002 試験（第 II 相用量調整試験）[資料番号 5.3.5.2-1]

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 週間投与した時の QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連性を図 2.7.2－32 に示した。

安静時 12 誘導心電図について，QTcF はベースラインに対し平均値で 10.5～24.8 ms の延長傾向が認められた（2.7.6.4.4 (5)）。しかし，第 I 相試験である AJ0001 試験及び第 I/II 相試験である AJ1001 試験では QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体の濃度との間に相関はなかったこと，本試験でも QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められたことから，血清補正 Ca 濃度の低下に起因し，QTcF の延長が発現したと考えた。

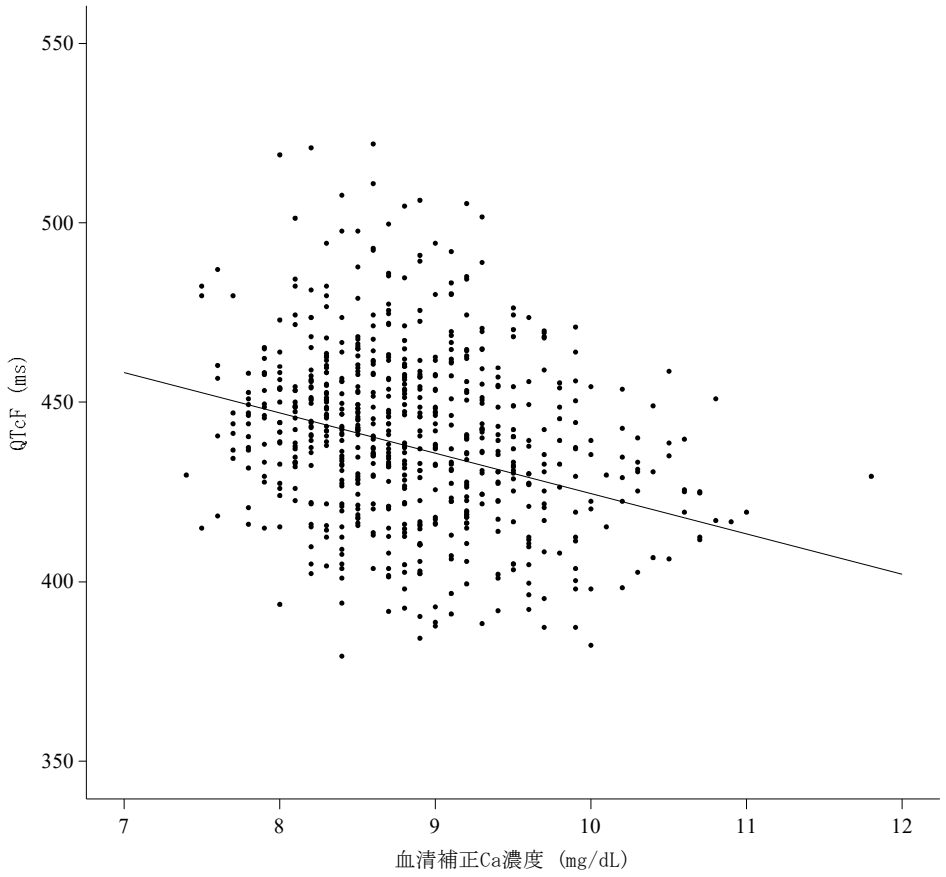


図 2.7.2－32　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係（AJ1002 試験，治療第 I 期及び第 II 期）

回帰直線:y=-8.2241x+513.5919，相関係数: -0.2338
被験者数：58 例
引用［資料 5.3.5.2-1，図 14.3.5-14］

2.7.2.4.1.4　AJ1004 試験（第 III 相比較試験）［資料番号 5.3.5.1-1］

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に，二重盲検並行群間比較試験として，個体内用量調整により SK-1403 又はプラセボを 24 週間投与した時の QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連性を図 2.7.2－33 に示した。

SK-1403 群において，安静時 12 誘導心電図について，SK-1403 群では QTcF はベースラインで 425.0 ± 22.5 ms であったのに対し，治療期 24 週で 431.3 ± 24.0 ms であった。ベースラインからの変化量は治療期 24 週で 7.1 ± 15.7 ms［90%信頼区間：4.5 ms - 9.8 ms］であり，QTcF の延長が認められた。一方，プラセボ群では，ベースラインで 425.8 ± 20.9 ms であったのに対し，治療期 24 週で 428.6 ± 26.3 ms であった。ベースラインからの変化量は治療期 24 週で 0.8 ± 16.7 ms［90%信頼区間：-3.7 ms - 5.3 ms］であり，QTcF の延長は認められなかった（2.7.6.3.4 (5)）。第 I 相試験及び第 I/II 相試験では QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体の濃度との間に相関はなかったこと，本試験でも QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められたことから，血清補正 Ca 濃度の低下に起因し，QTcF が延長したと考えた。

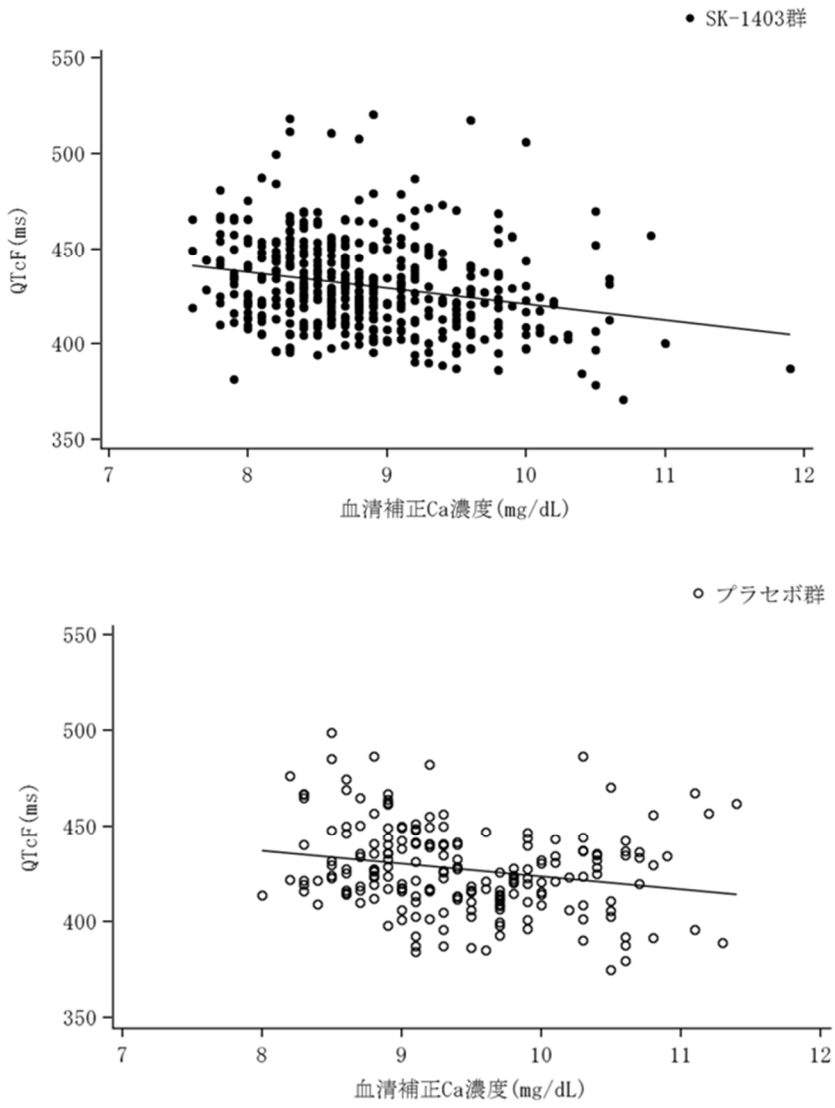


図 2.7.2－33　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係（AJ1004 試験）

SK-1403 群：回帰直線 y = -8.40x+504.79，相関係数-0.239
プラセボ群：回帰直線 y = -6.71x+490.40，相関係数-0.218
被験者数：プラセボ群 50 例，SK-1403 群 103 例
引用［資料 5.3.5.1-1，図 14.3.5-7］

2.7.2.4.1.5　AJ1003 試験（第 III 相長期投与試験）[資料番号 5.3.5.2-2]

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 週間投与した時の QTcF と血清補正 Ca 濃度との関連性を図 2.7.2－34 に示した。

安静時 12 誘導心電図について，QTcF は治療期 0 週で 415.5 ± 20.5 ms であったのに対し，治療期 24 週及び 52 週で 424.5 ± 21.7 ms 及び 422.5 ± 21.0 ms であった。ベースラインからの変化量は治療期 24 週及び 52 週で 9.8 ± 16.1 ms［90%信頼区間：7.6 ms - 12.0 ms］及び 7.8 ± 12.8 ms［90%信頼区間：6.0 ms - 9.6 ms］であり，QTcF の延長が認められた（2.7.6.5.4 (5)）。

第 I 相及び第 I/II 相試験では QTcF と血漿中 SK-1403 未変化体の濃度との間に相関はなかったこと，本試験でも QTcF と血清補正 Ca 濃度には弱い負の相関が認められたことから，血清補正 Ca 濃度の低下に起因し，QTcF が延長したと考えた。

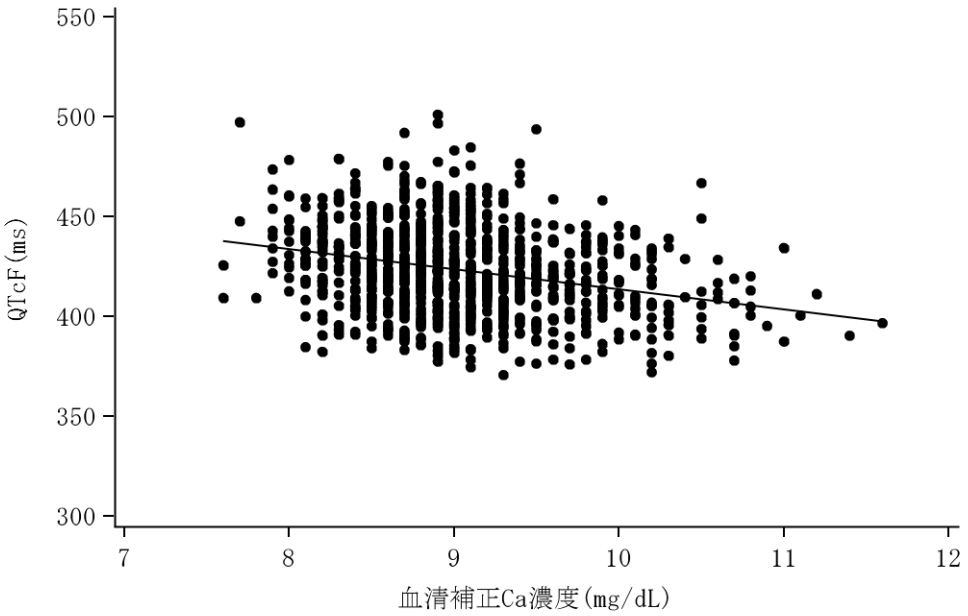


図 2.7.2－34　QTcF と血清補正 Ca 濃度との関係（AJ1003 試験）

回帰直線: y=-10.05x+514.06，相関係数: -0.282
被験者数：157 例
引用［資料 5.3.5.1-1，図 14.3.5-7］

2.7.2.5　付録

図表は本文中の適切な場所に記載した。