

カルシウム受容体作動薬

——シナカルセトから臨床的第二世代へ——

角田隆俊

東海大学医学部附属八王子病院腎内分泌代謝内科

key words：二次性副甲状腺機能亢進症，ビタミンD受容体作動薬，Ca受容体作動薬，副甲状腺ホルモン，結節性過形成

要旨

二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism; SHPT) の発症機序 (図1) の中心には $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (カルシトリオール) が存在する。たとえ線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) が増加し、ビタミンDの活性化を抑制しても、尿細管でカルシトリオールが産生されなくとも、薬剤として存在すれば低Caも起こらず、過剰な副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) を抑制することも可能と考えられた。SHPTの根本的な治療薬としてカルシトリオールの構造解析と創薬が行われた。これを受けて各種のビタミンD受容体作動薬 (vitamin D receptor activator;

VDRA) が開発された。しかし副甲状腺腫は透析歴に応じて、び慢性過形成、結節性過形成へと変化する。その進行過程でVDRA抵抗性が生じる。結節性過形成を持つSHPTに対する治療薬が求められた。

1993年カルシウム感知受容体 (Calcium Sensing Receptor; CaSR) が、細胞外CaによるPTHを分泌調節するG蛋白共役受容体として同定された。CaSRの同定により創薬が行われ、シナカルセトが世界で最初にCa受容体作動薬として上市された。シナカルセトはSHPT患者にとって福音となる薬剤であり、患者の生命予後改善に貢献したと考えられる。しかし、消化器症状やアドヒアランス低下等の問題点が残った。次にこれを是正するために臨床的2世代と言われる薬剤

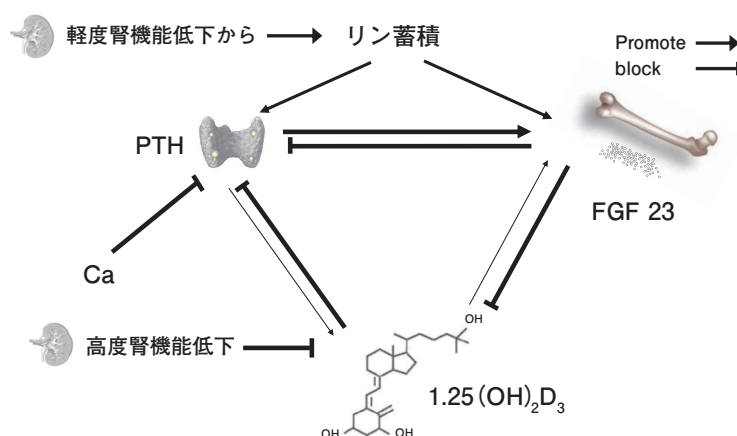


図1 副二次性副甲状腺機能亢進症のトリガー

SHPTの発症機序。GFR60 mL/minを切る初期の時点でPの蓄積傾向は始まり、P利尿作用があるFGF23とPTHが上昇し始める。FGF23にはカルシトリオールの抑制効果があり、PTH抑制力が弱体化する。さらに腎機能が低下すると、尿細管におけるカルシトリオール産生が低下する。FGF23、PTH共に上昇傾向が続く。(著者作成)

が発売されるようになった。現在の日本においては3種類が使用可能である。また、シナカルセトの効果で日本では重度のSHPT患者が少数となっている。今後も我々は内科的コントロールで重度のSHPT患者を作らないように治療を続けることが可能になったと考えられる。

はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) は、過剰な副甲状腺ホルモン (PTH) の作用により高回転骨となり線維性骨炎をもたらす。腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) の一分症であり、全身骨痛や・痒感など症状の明確な病態であった。近年この病態は、血管石灰化を招き、生命予後に影響を及ぼすことが注目されるようになった。現在では生命予後、骨折、心血管障害をアウトカムとする概念である、慢性腎臓病ミネラル骨代謝異常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD) の中心的な病態である。本稿では、現在 (2022 年前後) の SHPT 患者の病態と、それに関わるカルシミメティクスを中心とした内科的治療を考察したい。

1 SHPT のトリガー (図 1)

CKD 早期 GFR が 60 mL/min を切る時点で、尿中リン (P) 排泄低下による P 負荷がもたらされると、骨細胞/骨芽細胞がそれを検知して FGF23 を分泌する。FGF23 はおもに FGF レセプターを介して P 利尿作用および $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (カルシトリオール) 抑制作用を発現する^{1,2)}。FGF23 が FGF レセプターを介して働くためには、コファクターとして Klotho が必要である。Klotho は腎・副甲状腺において発現しており、FGF23 の主要標的臓器と考えられている³⁾。

FGF23 は P 利尿に加えて、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ を抑制することで PTH を増加させ、SHPT を惹起させる。PTH も P 利尿ホルモンであり、P 蓄積に対し増加し P 利尿を促す。FGF23 と PTH は協力して P を排泄し、FGF23 が $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ を抑制することによって腸管での P、カルシウム (Ca) 吸収を阻害する。これらの機構が P 血中濃度を正常範囲に保とうとする機構であるが、腎機能の増悪により P 負荷の代償が破綻し、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の産生も腎尿細管レベルで低下する。Ca 低下が顕著となり、PTH の本来の目的である Ca バラ

ンスを元に戻すために PTH は上昇を続け、SHPT は進行する⁴⁾。透析期が長くなるに従って、副甲状腺は正常組織から慢性過形成そして結節性過形成へと変化し⁵⁾、ビタミン D 受容体 (VDR) を失いビタミン D 治療抵抗性を獲得する⁶⁾。

2 VDRA 抵抗性から生み出されたカルシミメティクス

SHPT の発症機序 (図 1) をよく見ると、その中心には $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が存在する。たとえ FGF23 が増加しても、腎機能低下のために尿細管でカルシトリオールが産生されなくとも、薬剤としてのカルシトリオールがあれば低 Ca も起こらず、過剰な PTH を抑制することも可能と考えられた。SHPT の根本的な治療薬としてカルシトリオールの構造解析と創薬が行われた。

1980~2001 年まで、各種のビタミン D 受容体作動薬 (VDRA) が開発された。我が国では、アルファカルシドール (1981 年~)、カルシトリオール (1986 年~)、ビタミン D 誘導体であるファレカルシトリオール (2001 年~) の 3 種類の経口型ビタミン D 製剤と、静注製剤のビタミン D 製剤としてカルシトリオール (2001 年~)、ビタミン D 誘導体のマキサカルシトール (2000 年~) が使用可能である。しかし、VDRA が処方されても結節性過形成を有する副甲状腺腫では SHPT 進行を抑止できない。さらに、VDRA により高 Ca 血症が生じやすくなるため血管石灰化を助長する。

VDRA 抵抗性 SHPT に対しては、切り札として副甲状腺摘出術 (Parathyroidectomy; PTx) が行われ、高い効果を示した。現在も重症 SHPT 患者に対しては、薬剤療法よりも有効と思われる。しかし、患者の忌避感が強いので、PTx 施行を患者が納得するまで放置すれば取り返しのつかない合併症の出現が案じられる。血中 Ca 濃度を上昇させない、強力な内科的治療が求められた。1993 年、カルシウム感知受容体 (Calcium Sensing Receptor; CaSR) が⁷⁾、細胞外 Ca による PTH を分泌調節する G 蛋白共役受容体として同定された⁷⁾。CaSR の同定により創薬が行われ⁸⁾、シナカルセトが世界で最初に Ca 受容体作動薬として上市された。米国で 2004 年、日本において 2008 年から、臨床応用が可能となっている^{9,10)}。現在経口薬としてシナカルセト、エボカルセト、静注薬としてはエテルカルセチド、ウパシカルセトが使用可能である。

VDRA のみで PTH をコントロールすることが難し

い症例にも、カルシミメティクスを治療に加えることで副甲状腺機能のコントロールが可能となった。VDRA と比してカルシミメティクスは、Ca, P を上昇させずに PTH を低下させるためだ。しかし、VDRA とシナカルセトの単剤での PTH 低下作用に有意な差はなく、2017 年発表された KDIGO 改訂ガイドラインでは、第一選択薬に優劣はつけられていない¹¹⁾。PTH, Ca, P 管理の改善には、シナカルセトと低用量の VDRA の併用が有用であることが示されている¹²⁾。カルシミメティクスには CaSR のみならず VDR 発現も増加させることにより、お互いに反応性を改善させる可能性も示されている¹³⁾。日本で行われた MBD-5D 研究では、PTH を積極的に低下させるためにはシナカルセトに加えて積極的に VDRA を使用することが有効であるが、良好な Ca, P 管理を求める場合には、VDRA の減量が必要であることが示された¹⁴⁾。

3 カルシミメティクスの薬理効果

SHPT が進行すると副甲状腺の腫大に伴い、CaSR や VDR の発現が減少する。CaSR の発現が低下していても、一定以上の高 Ca 血症の状態では PTH の分泌が抑制される。シナカルセトやエボカルセトは Ca 受容体の膜貫通部分に作用し、アロステリックな効果により CaSR に超高 Ca 血症になったと誤認させて、PTH の分泌を抑制する薬剤であり、PTH の分泌は速やか

に低下し、続いて産生も抑制される¹⁰⁾。エテルカルセチドは細胞外ドメイン (Cysteine482) に結合しアロステリックな効果をもたらすが、レセプターへの直接的な効果の可能性も示唆されている。ウパシカルセトの結合部位は CaSR のアミノ酸結合部位に作用し、アロステリックな効果をもたらすと報告されている¹¹⁾。

Ca と PTH は逆 S 字カーブで関係が示される (図 2)。少しの Ca 濃度の変化で PTH の多寡が大きく変化する部分を、セットポイントとする。この逆 S 字カーブが透析患者では右斜め上方に変異し、セットポイントも、より Ca 高値に移動する。このため透析患者では通常の血中 Ca 濃度では PTH を抑制できなくなる。副甲状腺腫における CaSR の減少や高 P の影響が解明されてきたが、そればかりではないと考えられている。最近では、P 高値により Ca 受容体の活性化が妨げられていることも報告されている¹⁵⁾。リン酸イオンが CaSR の不活性型立体構造を安定化させ、活性化して PTH 分泌抑制に働かないためである。カルシミメティクスはこの S 字カーブを正常に戻し、さらには左斜め下にセットポイントを下げ、Ca が低い状態でも PTH を抑制できると考えれば、薬効を理解しやすい (図 2)。低 Ca 状態で強い PTH 低下作用を有するエテルカルセチドは、シナカルセトよりもさらに左下方にセットポイントを下げていると推察される。

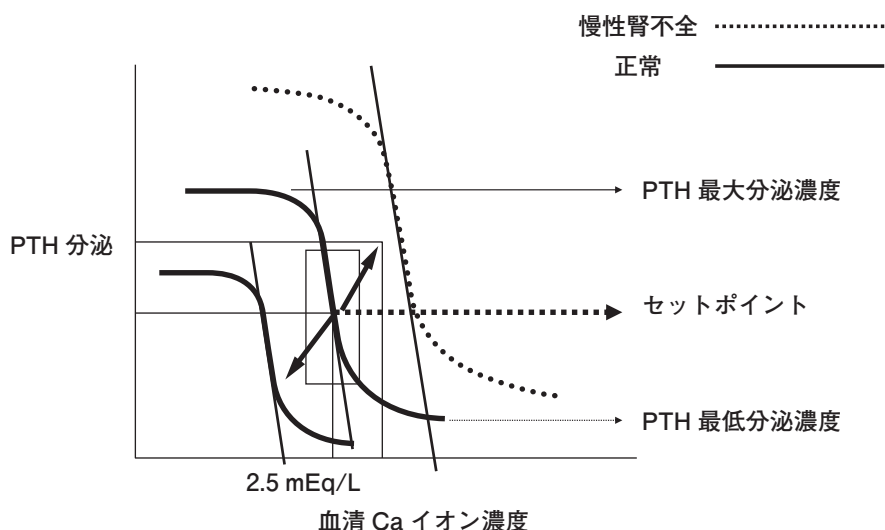


図 2 副甲状腺の Ca^{2+} 感受性

腎不全時、Ca と PTH の関係を示す S 状カーブとセットポイントは右斜め上に動き、血中 Ca 濃度がある一定濃度なければ PTH は抑制されない。Calcimimetics はこれを正常化もしくはさらに低い Ca 濃度で PTH を抑制する。

(出典：Malberti F, Farina M, Imbasciati E : The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary HPT. NDT 1999; 14 : 2398-2406.)

4 シナカルセト

用法：1日1回内服

開始用量：25 mg/日

臨床用量：12.5～100 mg/日

4-1 SHPT に対する効果

シナカルセトのSHPTに対する臨床上的有効性は数多く示されており、血中のCa, P, PTHを適切にコントロールしている²⁾。これにより腎臓病のアウトカムの品質イニシアティブ (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KDOQI) や日本透析医学会のガイドライン達成率も向上したことが報告されている^{3,16)}。

前述のように副甲状腺腫が結節性過形成へと変化すると、副甲状腺内のVDRの減少によりVDRA抵抗性が生じるが、シナカルセトを治療手段に加えることで腫大し、結節性過形成と考えられる腫大副甲状腺症例にも有効であり、PTHを抑制するのみならず副甲状腺のサイズを縮小させることも報告されている¹⁷⁾。また、シナカルセトを治療に使っていた副甲状腺摘出患者の副甲状腺では、apoptosisが誘導されている可能性も示されている¹⁸⁾。

従来内科的治療では対処できなかった結節性過形成と思われる腫大副甲状腺の存在する患者への有効性により、我が国では2008年シナカルセト市販後PTx件数が大きく減少したことが報告された¹⁹⁾。EVOLVE試験のサブ解析でも、PTx件数の減少、重度のSHPT (Ca>10.5 mg/dLであるにもかかわらずiPTH>1,000 pg/mL) の患者割合の抑制 (31%) が報告されている²⁰⁾。

4-2 シナカルセトの心血管合併症、生命予後、骨代謝、骨折リスクへの効果

カルシミメティクスによる心血管合併症への効果、生命予後に関する大規模臨床試験についてはシナカルセトによるものが大方を占める。The ADVANCE study²¹⁾では大動脈弁の石灰化が、VDRA単独よりもシナカルセトを併用することの優位性が示されている。冠動脈石灰化はAgatston ScoreではVDRA単独群に有意性を認めなかったが、Ca volume Scoreで差を認めている。冠動脈石灰化も大動脈弁石灰化も生命予後と密接に関係するが、突然死を引き起こす大動脈弁石

灰化進展を有意に抑制したインパクトは大きい。血管石灰化抑制の機序は血管平滑筋のCaSRへの直接作用も想定されているが、CaやP等のミネラル代謝の改善に負うところが大きいと考えられる。

シナカルセト以前の治療群を対照群として、シナカルセト塩酸塩投与群での全死亡、心血管病の発症をアウトカムとした介入試験、EVOLVE試験はSHPTを有する血液透析患者3,883人を対象に欧米で実施された²²⁾。未調整のITT解析ではプラセボ群に比して7%のリスク低下を認めたが、統計学的に有意ではなかった。しかし両群間の年齢などの背景の違い、高い脱落者、脱落者における市販のシナカルセト内服などの問題点があり、実際の暴露期間を考慮に入れた解析では総死亡、心血管イベントと関係があり、とくに65歳以上では全死亡、心筋梗塞、末梢動脈疾患発症の有意な減少を認めた。動脈硬化性病変の有無で群分けしたサブ解析では、シナカルセトは非動脈硬化性病変 (非ST上昇患者) の心不全、脳卒中、突然死などのイベント減少と関連した²³⁾。

日本のMBD-5D研究では、シナカルセト治療前のPTH高値やP高値による死亡率の増加が打ち消されることが示された。また、iPTH>500 pg/mL以上の患者では総死亡リスク低下も示されている。シナカルセトの治療介入が心血管イベントのリスクを低下し、生命予後を改善したと考えられる^{14,24)}。生命予後に対して低Caのリスクが憂慮されたが、EVOLVE試験の血中Ca濃度に関するサブ解析では、少なくとも1回の低Ca血症を呈した割合は、シナカルセト群と対照群で58.3%、14.9%であり、主要評価項目 (死亡、心筋梗塞、心不全、狭心症入院、末梢動脈疾患) に及ぼす低Ca血症の影響は見られなかった。また低Ca血症のエピソードは一過性であり、自然回復例の割合が多かった。

SHPTは過剰なPTHの作用により高回転骨となり、線維性骨炎をもたらす。重度のSHPTは骨折リスクを増加させる可能性がある。EVOLVE試験の主解析では骨折リスクに差は認められなかったが、生命予後と同様実際の暴露期間を考慮に入れた解析ではシナカルセトによる骨折リスクの低下が示された。65歳以上の集団では、主解析においてもシナカルセトによる有意な骨折率低下が示された²⁵⁾。

4-3 シナカルセトの問題点

シナカルセトを薬剤として Review すれば、多くの SHPT 患者にとって福音となる薬剤であり患者の生命予後に貢献したと考えられる。しかし、臨床薬剤として以下の問題点が散見される。

① 低 Ca 血症

高い PTH を改善させたことによる Ca の骨への取り込みに加え、低 Ca に応じた PTH 上昇が抑制されるために低 Ca が生じる。前者はシナカルセトの効果と一体である。一方、Ca 応答が乱れているため、低 Ca を補正しようとするバランスが崩れている。低用量の VDRA との併用が効果的であると報告されている。

② 強い消化器症状とこれらによるアドヒアランス低下

シナカルセト内服では悪心、嘔吐などの上部消化管症状が出現する。シナカルセトが上部消化管の化学受容体引き金帯を刺激し、悪心嘔吐に関する迷走神経を活性化させることが主因と考えられる。これは管腔側、血管側両者からの刺激要因があると考えられる。求心性のドパミン受容体など、カルシウム感知受容体以外にも非特異的に結合することも示されている。何よりも、これらの刺激症状が出現するまでの内服容量が必要なこと、bioavailability が低いことが問題であると考えられる。

③ 薬剤代謝酵素に対する影響

シナカルセトは薬物代謝酵素 (Cytochrome P450) CYP3A4 により脱アルカリ化を受けると共に、CYP2D6 の抑制に寄与する。CYP 代謝に関連する薬剤併用の場合副作用が増強または頻度増加が起こる。

④ シナカルセト抵抗性症例の存在

上記問題点を踏まえ、新しいカルシミメティクスが開発された。

5 臨床的第二世代のカルシミメティクス (表 1)

表 1 に臨床的第二世代のカルシミメティクスの構造と代謝経路を示す。

5-1 エテルカルセチド塩酸塩

用法：毎透析後回路より静脈注射

開始用量：5 mg/HD

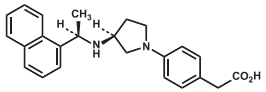

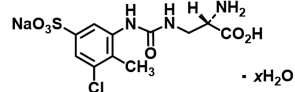
臨床用量：2.5~15 mg/HD

エテルカルセチドは、Ca 受容体作動薬としてはシナカルセトに続いて 2 番目に臨床使用可能となった薬剤である。2017 年 2 月に世界に先駆けて日本で臨床応用が可能となった静注製剤である。静注製剤であるためバイオアベイラビリティは 100% であり、消化管への直接作用や中枢神経への移行が少ないことから、シナカルセトに比して消化管症状が少ないと考えられる。ただし、欧米におけるシナカルセトとのランダム化無作為試験では、消化器症状に差はなかった²⁶⁾。日本における長期投与試験では、シナカルセトに比して消化器症状が少ないことが示されている。

薬剤的な特徴としては、CYP (シトクロム P-450) の影響を受けないため薬物相互作用が少ない。D-アミノ酸ペプチド骨格を有するため、生体内でほとんど代謝を受けず、腎代謝であるため次回の透析時まで血中濃度が保たれるため PTH 抑制効果が続く等があげられる。

PTH 抑制効果では、シナカルセトを対象とした海外のランダム化無作為試験で、PTH の 30% 以上低下した割合でシナカルセトに対して非劣性であり、PTH 低下作用ではシナカルセトよりも強力であることが示された。ただし同程度の PTH 低下時点での低 Ca のリスクは、シナカルセトよりあると考えられた²⁶⁾。国内

表 1 臨床的第二世代カルシミメティクス

	エボカルセト	エテルカルセチド	ウパシカルセト
分子量	374.48	1,048.25	373.75
構造式			
消失経路	肝代謝	透析	透析
半減期	20-33 h	不明	65.0-122 h
透析性	なし	59.6%/175 日	80%/透析

の第 III 相プラセボ対照無作為化比較試験では, intact PTH > 300 pg/mL の血液透析患者に対してエテルカルセチドもしくは対照薬を 12 週間投与した。エテルカルセチドの開始用量は 5 mg 週 3 回で, PTH や血清 Ca 濃度に応じて調整した。主要評価項目である管理目標 PTH 濃度の達成率は, 治療群 59.0%, プラセボ群 1.3% と有意に高値であった。また血清補正 Ca 値も, 対照群に比較して有意に低下した²⁷⁾。主たる消失経路が透析によるものであるに関わらず, 除去率が低いため低 Ca 血症を含めた効果の遷延には充分注意して使用しなければならない。

動物実験においては骨病変の改善や血管石灰化の抑制効果も示されている。最近の前向きランダム化比較試験において, マキサカルシトールに対する血管石灰化傾向の優位性も報告されている²⁸⁾。

5-2 エボカルセト塩酸塩

用法: 1 日 1 回内服

開始用量: 1 or 2 mg/日

臨床用量: 1~12 mg/日

エボカルセトは 2018 年 5 月に初めて日本で創薬されたカルシミメティクスであり, 消化器症状克服を目指したシナカルセトの改良型といえる内服薬剤である。シナカルセトと異なり CYP3A4 で代謝されず, CYP2D6 の抑制作用も軽減されているため, 薬剤代謝に関してもシナカルセトへ優位性を持つ。

エボカルセトとシナカルセトの第 III 相比較試験では, intact PTH 管理目標値である 60~240 pg/mL 以下の管理目標達成割合は, エボカルセトが 72.7%, シナカルセト群が 76.7% と, エボカルセトのシナカルセトに対する非劣性が証明されている²⁹⁾。安全性では, 悪心, 嘔吐, 腹部不快感, 食欲減退などの上部消化管障害発現割合もそれぞれ 18.6%, 32.8% と, エボカルセトがシナカルセトに比べて低値であった。エボカルセトの胃排出能はラットを用いた検討により, シナカルセトで見られた濃度依存性の抑制作用を明らかに改善した³⁰⁾。

国内臨床試験でも先述のように上部消化管症状の発現率は明らかに減少しており, シナカルセトの消化器症状により増量困難, あるいは投与困難な患者に対する切り替え投与で副作用の軽減が期待される。

薬物の標的となる嘔気, 嘔吐の受容体となるセロト

ニン受容体, ドパミン受容体, ニューキノロン受容体などにシナカルセトが作用するのに対して, エボカルセトはほとんど作用しないといわれている。しかし, 消化器症状軽減機序の主因は bioavailability の高さにあると考えられる。内服量が少なくても有効に体内に取り入れられる。エボカルセト 1 mg はシナカルセトの 12.5 mg に相当する。大きな臨床的特徴としては, エボカルセト 1 mg から 12 mg (シナカルセトに換算して 12.5 mg から 150 mg) まで細かく調整しながら, テーラーメイドに投薬できるメリットがある。

5-3 ウパシカルセトナトリウム

用法: 毎透析後回路より静脈注射

開始用量: 25 or 50 μ g/HD

臨床用量: 25~300 μ g/HD

ウパシカルセトは, 2021 年 6 月に承認され, 我が国で 4 番目に発売されたカルシミメティクスである。エボカルセトに次いで日本で創薬 (味の素株式会社) された, エテルカルセチドに次ぐ静注薬である。味の素製薬株式会社が旨み成分として, 新たな味覚を求めて研究を重ねたが, たどり着いたものは CaSR に対してアロステリックモジュレーターとして作用するウパシカルセトであった。CaSR は旨みや甘味などの味覚受容体と同じ 7 回膜貫通共役受容体に属している。Ca 自体も味覚と深く関わっていると言われている。

ウパシカルセトの健康成人男子を対象とした第 1 相臨床試験で, ウパシカルセトは主に腎排泄で, 代謝を受けにくく 90% 以上が未変化体のまま尿中排泄されることが確認された。また, CYP の誘導・阻害作用および各種トランスポーターの阻害活性も示されていない。

維持透析下の SHPT 患者への透析終了時の静脈投与では, 用量依存性に iPTH, 血清補正 Ca の低下を認めた。血中において 90% 以上未変化体のまま存在し, 次回の透析まで安定した血中濃度が維持される。1 回の透析で 78.4~100% が除去され, 蓄積作用も少なく, 透析患者にとって透析以外の修飾を受けないことが推察される。

第 III 相試験の二重盲検比較では, プラセボ群に比較して日本透析医学会の推奨 iPTH 60~240 pg/mL 範囲内に 67% 対 8.0% と有意にコントロール可能で, 消化器症状は同等であり, 低 Ca のリスクも低いと報告

されている。

国内第 III 相試験の長期投与試験では、投与 24 週で試験参加患者の 81.5%、52 週で 94.2% が、日本のガイドライン目標値 $60 < iPTH < 240$ pg/mL を達成していた^{31,32)}。これは、治験に参加した日本の SHPT 患者は 1 年でほとんど正常範囲の PTH 値に戻すことができるといえるかもしれない。また、本試験は VDRA 容量調整の可能な試験であるが、1 回の透析で 78.4~100% 除去できることもあり、補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となったため休薬した患者も、上部消化管障害の副作用も存在しなかった。さらに、副甲状腺のサイズに関して、投与 24 週で副甲状腺体積を有意に減少させていたことは驚きである ($460.1 \rightarrow 251.6$ mm³ $P = 0.0065$)。

6 シナカルセト前後の日本における SPTH 患者の変化

日本における最新のカルシミメティクスであるウパシカルセトの臨床成績が示すところでは、SHPT と診断した患者の 94.2% が 1 年で 2012 年 JSDT ガイドラインの目標値に達し、腫大副甲状腺も縮小を認めている。この成績はウパシカルセトの効果ばかりではない。表 2 にシナカルセト、エテルカルセチド、エボカルセト、ウパシカルセトの第 III 相長期投与試験時の iPTH 値、補正 Ca 値、骨型 ALP 値を示す。

シナカルセトの長期臨床試験の開始時にエントリーできた SHPT 患者の iPTH は 640.5 ± 297.2 pg/mL であったが、エテルカルセチド 472 ± 248.8 pg/mL、エボカルセト 346.9 ± 55.85 pg/mL、ウパシカルセト 404.1 ± 186.7 pg/mL と、明らかに SHPT 患者の PTH レベル、ひいては重症度が違う。恐らくエテルカルセチド、エボカルセト、ウパシカルセト治験時にも、PTH 高

値の患者のエントリーを回ったと推察される。治験前の補正 Ca 濃度もシナカルセト群で高く、VDRA の投与量も多いと考えられる。骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase; BAP) は治験後のデータしかそろわなかったが、治療後の値であってもシナカルセト群が他の 3 薬治験開始時のデータよりも高い。高回転骨の程度もシナカルセト時と現在では異なることが示されていると考えられる。これは、何を表しているのか？

2022 年、我々 CKD-MBD に関わる医療者が対している患者は 2008 年以前の壮絶な SHPT 患者ではない。それでは、CKD-MBD に関わる我々は何を目標に腎不全患者の治療に当たればよいのだろうか？ これまでの治療の変遷を見ると結節性過形成と副甲状腺の環境適応性が、SHPT 治療を難しくしていると考えられる。カルシミメティクスによって副甲状腺サイズの縮小が可能であること¹⁸⁾、等を考え合わせると、P をコントロールした上で、カルシミメティクスを作用させていけば結節性過形成の予防になり、重度の SHPT を作らない可能性がある。カルシミメティクスを結節性過形成予防薬と考えられれば、重度の SHPT 患者減少につながると思われる。ただし、やみくもにカルシミメティクスを早期に使うことの提唱ではない。あくまでも SHPT への薬剤であり、PTH 高値、画像による腫大副甲状腺腫の確認などを行いながらの確証を持った使用でなければならない。

おわりに

内科的治療の進歩により、SHPT 克服は近いと感じられる。しかし、薬剤を駆使しても抑制しきれない SHPT 症例は存在するし、年齢、透析導入年数、強い

表 2 各種カルシミメティクスの長期投与試験時のデータ

		シナカルセト	エテルカルセチド	エボカルセト	ウパシカルセト
iPTH (pg/mL)	前	640.5 ± 297.2	472 ± 248.8	306.2 ± 257.3	401.0 ± 186.7
	後	294.5 ± 265.8	157.0 ± 130.5	177.5 ± 143.2	137.1 ± 54.6
補正 Ca (mg/dL)	前	10.1 ± 0.60	9.49 ± 0.66	9.14 ± 0.57	9.57 ± 0.60
	後	—	8.94 ± 0.68	8.90 ± 0.57	9.10 ± 0.49
BAP (μ g/L)	前	—	19.0 ± 11.38	16.37 ± 8.04	16.08 ± 7.29
	後	34.69 ± 55.85	10.89 ± 5.08	14.40 ± 5.97	10.80 ± 3.85

シナカルセト第 III 相長期投与試験
エテルカルセチド第 III 相長期投与試験
オルケディア第 III 相長期投与試験
ウパシカルセト第 III 相長期投与試験
出典：各試験文書より著者作成

臨床症状, アドヒアランスから, 薬剤治療を続けることより副甲状腺摘出術 (PTx) を選択した方が患者にとって有益な場合があることも念頭に置かなければならない。Komaba らの報告では, 2008 年以前の SHPT 患者でシナカルセト治療群と PTx 群を比較して, PTx 群の生命予後が良好であることも報告されている³³⁾。カルシミメティクスが行き渡っている現在の SHPT 患者に, どちらの治療選択がよいのかははっきりしないが, 高度の SHPT 患者には PTx 選択が必要と考えられる。内科的治療の確立に加え, PTx の継承も現在の医療者の役割であることを付け加えて, 本稿を終える。

利益相反自己申告:

講演料: 協和発酵キリン, 三和化学研究所
研究費・助成金: 小野薬品工業

文 献

- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79 : 1370-1378.
- Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. : Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78 : 975-980.
- Kuro-o M. Calciprotein particle (CPP) : a true culprit of phosphorus woes? *Nefrologia* 2014; 34(1) :1-4.
- Komaba H, Fukagawa M : Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 : 797-809.
- Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, et al. : Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20 : 744-752.
- Fukuda N, Tanaka H, Sato K, et al. : Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92 : 1436-1443.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. : Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366 : 575-580.
- Nemeth EF, Van Wagenen BC, Balandrin MF : Discovery and development of calcimimetic and calcilytic compounds. *Prog Med Chem* 2018; 57 : 1-86.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. : Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1516-1525.
- Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. : Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. *Kidney Int* 2005; 67 : 760-771.
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney int* 2017; Supple 7 : 1-59.
- Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, et al. : Cinacalcet HCL and concurrent low-dose Vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone : the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 : 1718-1725.
- Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S, et al. : The Calcimimetic R-568 increase vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292 : F1390-1395.
- Fukagawa M, Fukuma S, Onishi Y, et al. : Prescription patterns and mineral metabolism abnormalities in the cinacalcet era : result from the MBD-5D study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 1473-1480.
- Patricia P. Centeno, Amanda Herberger, Hee-Chang Mun, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *NATURE COMMUNICATIONS* 2019; 10 : 4693 | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>.
- 日本透析医学会ワーキンググループ : 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌* 2012; 45 : 301-356.
- Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. : Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism *CJASN* 2010; 5 : 2305-2314.
- Tatsumi R, Komaba H, Kanai G, et al. : Cinacalcet induces apoptosis in parathyroid cells in patients with secondary hyperparathyroidism : histological and cytological analyses. *Nephron Clin Pract* 2013; 124 : 224-231.
- Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. : Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20 : 6-11.
- Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, et al. : The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet : The EVOLV trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 : 4838-4844.
- Ragi P, Chertow GM, Torres PU, et al. : The ADVANCE study : A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1327-1339.
- The EVOLVE Trial Investigators : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J*

- Med 2012; 367 : 2482-2494.
- 23) Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. : Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis : the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 17(6) : e001363.
- 24) Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, et al. : PTH dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2016; 6 : 19612.
- 25) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. : Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1466-1475.
- 26) Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. : Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317 : 156-164.
- 27) Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. : A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 1723-1730.
- 28) Shoji T, Nakatani S, Kazeta D, et al. : Comparative Effects of Etelcalcetide and Maxacalcitol on Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16 : 599-612.
- 29) Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T; Evocalcet study group. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2018; Jul 20 : 818-825.
- 30) Kawata T, Tokunaga S, Murai M, et al. : A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. *PLoS One* 2018; 13 : e0195316.
- 31) Nishimura G, Yamaguchi Y, Goto M, et al. : Upacicalcet, a Novel Non-Peptide Calcimimetic for the Treatment of secondary Hyperparathyroidism. Has a Low Risk of Hypocalcemia. *ASN kidney week annual meeting 2020; Abstract : PO318.*
- 32) Akizawa T, Honda D, Taniguchi M, et al. : Efficacy and safety of upacicalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : a phase 3 study. *ASN kidney week annual meeting 2020; Abstract : TH-OR20.*
- 33) Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. : Parathyroidectomy vs Cinacalcet Among Patients Undergoing Hemodialysis. *JCEM* 2022; 107 : 2016-2025.

参考 URL

- ‡1) Sato H, Murakami S, Horii Y, et al. 「Upacicalcet is a novel secondary hyperparathyroidism drug that target the amino acid binding site of calcium-sensing receptor. *Mol pharmacol* 2022」 102(4) : 183-195 <http://molpharm.aspetjournals.org/content/suppl/2022/08/05molpharm.122.000522.DCI> (2022/10)