新薬紹介総説

カルシウム受容体作動薬 (calcimimetics) の薬理・臨床試験成績 ; 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬 (シナカルセト塩酸塩, レグパラ[®]錠)

永野 伸郎, 川田 剛央, 和田 倫斉

要約: 細胞外液中のカルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_e$) のわずかな数%の変化を副甲状腺が鋭敏に感知し, 副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌が速やかに変動する。その結果, 腎, 骨, 腸管での Ca 出納が制御され, $[\text{Ca}^{2+}]_e$ の恒常性が維持されている。この副甲状腺が有する $[\text{Ca}^{2+}]_e$ の感知機構の本体として, 1993 年にクローニングされたのがカルシウム受容体 (CaR) であり, 7 回膜貫通 G タンパク共役型受容体 (GPCR) の構造をとる。副甲状腺細胞表面上の CaR にポジティブ アロステリック モジュレーター (positive allosteric modulator) として作用し, $[\text{Ca}^{2+}]_e$ が上昇した場合と同様に, PTH 分泌を強力に抑制する薬理作用を有する化合物を CaR 作動薬 (calcimimetics) と称する。シナカルセト塩酸塩 (シナカルセト) は, 現在, 臨床使用されている唯一の calcimimetics であり, 慢性腎不全の合併症の一つで, 過剰な PTH 分泌の亢進状態で特徴付けられる二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT) の治療薬として開発された。2HPT を呈する慢性腎不全ラットを用いた薬効薬理試験において, 血中 PTH 低下, Ca 低下, 副甲状腺細胞増殖抑制, 線維性骨炎発症抑制, 骨密度・骨強度低下抑制, 血管石灰化発症抑制などの薬理作用が認められている。また, 透析施行中の 2HPT 患者において, 血中 PTH 低下, Ca 低下, リン (P) 低下, 骨代謝マーカー低下といったミネラル代謝異常に対する改善作用のみならず, 生活の質 (QOL) の改善や心血管系疾患が原因での入院イベントの発生低下などの有用性も認められている。シナカルセトは, 維持透析下の 2HPT を適応症として, 本邦では 2007 年 10 月に製造販売承認を受け, 2008 年 1 月より, レグパラ[®]錠 (25 mg・75 mg) として臨床使用されている。その優れた血中 PTH 低下作用に加えて,

既存の 2HPT 治療薬であるビタミン D (VD) 製剤の副作用 (血中 Ca, P 上昇作用) とは相反する作用を有するという点で, 2HPT 治療のいわば特効薬として期待されている。また, 薬理学的見地からも, 無機イオンである Ca^{2+} を内因性リガンドとする受容体を標的とする点や, GPCR に対する世界初のアロステリック モジュレーターであるという点において, 特筆すべき薬剤であるといえる。

1. はじめに

Ca を豊富に含み 1/6 重力 (G) の環境下にある海水中に棲息する魚類には, Ca 低下・排泄ホルモンであるカルシトニンを分泌する鰹後体が存在するものの, PTH 分泌器官である副甲状腺は存在しない(1)。一方, 陸棲脊椎動物は, 1G 環境下を移動しながらの Ca 摂取を余儀なくされるため, 生体の支持・支柱としての骨組織は, Ca の貯蔵庫としての機能も担う。また, 骨に蓄えた Ca を取り出すために, 骨吸収作用を有する PTH を分泌する副甲状腺の存在が必須となる。PTH による骨回転は, 骨髓腔を作り出す。その結果, 陸棲脊椎動物は移動に適した軽くしなやかな中空の骨を実現し, 遺伝子に傷をもたらず紫外線から遮断された骨髓腔を, 分裂の盛んな造血細胞の場としている。

生体内の 99% の Ca が, ハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ として P とともに骨に分布する。一方, 細胞内に存在する Ca^{2+} は, 細胞内情報伝達の二次メッセンジャーや酵素のコファクターとして, 細胞の分化, 増殖, アポトーシス, 運動, 収縮, 腺分泌, 代謝を制御している。また, 細胞内の 10,000 倍の高濃度で存在する細胞外液中の Ca^{2+} も, 血液凝固系, 免疫補体系, 神経・筋興奮, 感覚などの生命現象を司

キーワード: カルシウム受容体, カルシミメティクス, シナカルセト塩酸塩 (レグパラ[®]錠), 副甲状腺ホルモン, 二次性副甲状腺機能亢進症

キリンファーマ株式会社 学術部, 開発研究所 薬理; 現 協和発酵キリン株式会社 (〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1) e-mail: nobuo.nagano@kyowa-kirin.co.jp 原稿受領日: 2008 年 6 月 30 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profiles of calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis (cinacalcet hydrochloride, REGPARA[®]). Author: Nobuo Nagano, Takehisa Kawata, Michihito Wada

ることも良く知られた事実である(1)。

2. PTH による $[Ca^{2+}]_e$ の恒常性維持機構

イヌやウシに $Ca/EDTA$ を持続注入し血中 Ca 濃度を変動させた場合, Ca の上昇に呼応して血中 PTH は速やかに低下し, 逆に Ca の低下に呼応して血中 PTH は速やかに上昇する。また, ウシの副甲状腺細胞を培養し, 培養液中の $[Ca^{2+}]_e$ を上昇/低下させると, PTH 分泌は低下/上昇する。これらの結果は, Ca^{2+} が血中をめぐるホルモンやオートコイドと同様に, 一次メッセンジャーとして機能していることに加え, 副甲状腺細胞表面上に, $[Ca^{2+}]_e$ を感知するセンサーが存在することを示唆する。 $[Ca^{2+}]_e$ のわずかな変化に呼応して PTH 分泌が瞬時に変動する結果, 腎での Ca 再吸収, 骨からの Ca 動員ならびに腎における VD 活性化を介した腸管からの Ca 吸収が制御されることにより, 生体の $[Ca^{2+}]_e$ は高濃度かつ狭い範囲(1.1-1.3 mM)で恒常性が維持されている(図1)。

3. CaR の構造と細胞内情報伝達機構

ウシ副甲状腺 cDNA ライブラリーを, アフリカツメガエル卵母細胞を用いた発現クローニング法によりスクリーニングすることで, 1993 年に副甲状腺が有する $[Ca^{2+}]_e$ 感知機構の本体として, CaR がクローニングされた(2)。CaR は大きな細胞外ドメインを特徴とする 7 回膜貫通 GPCR の構造をとり, 代謝調節型グルタミン酸受容体や $GABA_B$ 受容体と共に family C (あるいは 3) に分類される(図2)。 Ca^{2+} は, 細胞外 N 末端ドメインの陰性に荷電した数箇所の酸性アミノ酸クラスター部分へ, 静電相互作用により低い親和性で結合する。このため, 1 mM という高濃度で細胞外液中に存在する Ca^{2+} の認識が可能となる反面, La^{3+} , Gd^{3+} , Be^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} などの無機多価陽イ

図2 CaR の構造と細胞内情報伝達機構 (文献5より改変)

オンのみならず, スペルミン, ポリリジン, ポリアルギニン, プロタミン, ネオマイシン, ゲンタマイシンなどの陽性電荷を有する有機物質も, CaR にアゴニストとして作用する(3,4)。これらの物質の作用は $[Ca^{2+}]_e$ 非依存的であり, CaR への結合部位は Ca^{2+} と重複していると推定され, それ自身が Ca^{2+} の代用となり得るオルソステリック アゴニスト (orthosteric agonist) に位置づけられる。

CaR の細胞内情報伝達機構は, 発現している細胞や組織により異なることが知られている。副甲状腺細胞では, CaR が刺激されると, $G_{q/11}$ -phospholipase C (PLC)-inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3) 系を介して, 細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) が一過性に上昇し, これに引き続き, 非選択的 cation channel が開口し, 細胞外から Ca^{2+} が流入する。一過性の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇と PTH 分泌低下とがよく相関するものの, calcimimetics は $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させるよりも低濃度で PTH 分泌を抑制する。また, G_i -adenylate cyclase (AC) 抑制-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 低下が生じるが, PTH 分泌には関与しないものと考えられる。これと並行して, $G_{q/11}$ -protein kinase C (PKC) 経路により, mitogen-activated protein kinase (MAPK) カスケードが活性化し, 下流にある cytosolic phospholipase A_2 (cPLA $_2$)-アラキドン酸 (AA) 代謝系-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) 等の産生を介して PTH 分泌の制御が行われていると推定される(図2)(5)。

4. 2HPT の発症機序ならびに病態と治療の限界

腎機能が低下すると尿中 P 排泄が低下し, 血中 P が上昇する。これに付随して, 腎実質の廃絶や新規 P 利尿ホルモンである fibroblast growth factor-23 (FGF23) の産生・分泌亢進により, $1,25(OH)_2VD_3$ 産生が低

図1 PTH を中心とした細胞外 Ca^{2+} の恒常性維持機構

図3 2HPTの発症・進展機序と病態

下する。その結果、腸管におけるCa吸収が低下することに加え、骨のPTHに対する抵抗性の増大が低Ca血症を助長する。高P、低Ca、低 $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ 状態は、それぞれが直接、副甲状腺機能を亢進させる。さらには、副甲状腺細胞自身のCaRおよびVD受容体(VDR)発現低下も原因となり、PTH分泌、PTH生成、副甲状腺細胞増殖が亢進し、副甲状腺過形成を伴う2HPTの病態が発症・進展する(図3)。

尿毒症状態自身によっても副甲状腺細胞増殖は亢進し、2HPTは特に長期透析患者で頻発する。PTHの持続的高値下での骨代謝回転の亢進は、線維性骨炎、骨・関節痛、骨折をもたらす。さらに骨からのCaおよびPの過剰な遊離は異所性石灰化を招来する。これらに加えてPTHは、神経系、循環器系、免疫系、脂質代謝系、造血系などに尿毒症物質として種々の悪影響を及ぼすため、QOLや生命予後の低下の原因となる。現行のVD製剤による治療では、VDの腸管でのCaおよびP吸収亢進作用が高Ca血症や高P血症の副作用に繋がり、異所性石灰化に基づく心血管病変の発症・進展が懸念される。さらには、重篤な2HPT患者はVD製剤に治療抵抗性を示すため、過形成副甲状腺への経皮的エタノール注入療法(PEIT)などのインターベンションや、最終的には外科手術にゆだねられ、副甲状腺摘除術(PTx)に至る症例も少なくない。

近年、透析患者の血中Ca、P、PTH濃度の上昇は、それぞれ独立した死亡リスクの増加となることが示されている。これらの結果をふまえ日本透析医学会は、透析患者の生命予後の観点から、「透析患者における2HPT治療ガイドライン」を策定し、血中Ca(8.4-10.0 mg/dL)、P(3.5-6.0 mg/dL)、PTH(60-180 pg/mL)濃度の目標値を設定している(6)。このような状況下で、腸管におけるCaおよびP吸収活性が減弱されたVD

誘導体(マキサカルシトール)(7)や、Caを含まないP吸着剤(セベラマー塩酸塩)(8)が開発されたものの、現行療法ではガイドライン目標値の遵守は困難であり、血中Ca、P、PTH濃度のいずれをも低下させる薬剤が透析医療現場では望まれていた。

5. Calcimimeticsのアロステリックモジュレーターとしての特性

副甲状腺細胞表面上のCaRにポジティブアロステリックモジュレーターとして作用し、 $[\text{Ca}^{2+}]_e$ が上昇した場合と同様に、PTH分泌を抑制する化合物を、“ Ca^{2+} の作用を模倣する物質”の意味の造語で“calcimimetics”と称する。その発見の経緯は、phenylalkylamine骨格を有するCaチャンネルブロッカーが、多価陽イオン刺激によるウシ副甲状腺細胞の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の一過性上昇をさらに増強させたという薬理実験中のセレンディピティを端緒とする(9)。NPS社(USA)は、その後のスクリーニングを重ね、既に冠動脈拡張薬として上市されていたfendilineやprenylamineをリード化合物として、構造活性相関による化合物の最適化により、最初に臨床試験に供されたcalcimimeticsであるR-568、次いで代謝特性を向上させたシナカルセ

図4 Calcimimetic化合物であるシナカルセトの化学構造式
英名: *N*-[(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine monohydrochloride, 日本名: *N*-[(1*R*)-1-(ナフthalen-1-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-アミンモノ塩酸塩

トの創製に成功した (図 4)。

Calcimimetics は $[Ca^{2+}]_e$ を低下させた副甲状腺細胞培養系および血中 Ca 濃度が著明に低値を呈するラットにおいて、それ自身単独では PTH 分泌抑制活性を示さない (3)。また、CaR と代謝調節型グルタミン酸受容体とのキメラ受容体解析や CaR 変異体の解析により、calcimimetics は CaR の膜貫通領域に結合することが明らかとされている (3, 4)。このように calcimimetics は、 Ca^{2+} の CaR 結合部位 (細胞外領域) とは異なる部位に結合することより、アロステリック モジュレーターとして位置づけられる (“allosteric” とはギリシャ語で “other site” の意)。従来のオルソステリック アゴニストは、それ自身単独で活性を示すため、内因性リガンドの血中濃度の多寡にかかわらず、投与されて血中に存在し受容体に結合している間は、受容体を活性化し続けることとなる。これに対してアロステリック モジュレーターは、内因性リガンドが分泌・放出されてから受容体を刺激して生じるシグナルを生理的範囲内でチューニングするのみである。従って、内因性リガンドが受容体近傍から消失し、本来の生理作用を発揮していない状態では、アロステリック モジュレーターは受容体にそれ自身単独で作用することはなく、過剰量投与された場合においても、その作用にいわゆる “天井効果” が生じるために、選択性と安全性に優れ、また、タキフィラキシーを惹起しにくいと考えられる (10)。シナカルセトは世界で初めて上市された GPCR に対するアロステリック モジュレーターという点においても、特筆すべき化合物であるといえる (ケモカイン受容体 CCR5 に対するネガティブ アロステリック モジュレーターである maraviroc が HIV 治療薬として 2007 年に FDA 認可されたのに対し、シナカルセトは「透析患者における 2HPT」および「副甲状腺癌に伴う高 Ca 血症」を適応症として、2004 年に FDA 認可を受けている)。

図 5 ウシ副甲状腺細胞における PTH 分泌抑制作用

初代培養したウシ副甲状腺細胞に対し、シナカルセトを 10 および 100 nM 添加し、種々の Ca^{2+} 濃度条件下で 20 分間培養した。PTH 分泌量は、シナカルセト非添加 (control 群)、 Ca^{2+} 0.1 mM 存在下の PTH 分泌量に対する相対値 (%)。各群 3 例の平均値 ± 標準誤差で表示。(文献 11 より改変)

6. 非臨床試験成績

1) 培養副甲状腺細胞に対する作用

①ウシ副甲状腺初代培養細胞

ウシの副甲状腺初代培養細胞系において、種々の $[Ca^{2+}]_e$ でシナカルセトを添加し、培養後の上清中の PTH 濃度を測定した (11)。その結果、シナカルセトは生理的な $[Ca^{2+}]_e$ 範囲内で PTH 分泌を濃度依存的に抑制し、 $[Ca^{2+}]_e$ -PTH 分泌曲線を左方へシフトさせた (図 5)。一方、 $[Ca^{2+}]_e$ が低濃度の条件下においては、シナカルセトの PTH 分泌抑制作用は認められず、シナカルセトの CaR に対するポジティブ アロステリック モジュレーターとしての特性が確認された。

②ヒト副甲状腺初代培養細胞

VD 製剤に治療抵抗性を示す血液透析施行中の 2HPT 患者より、PTx 時に摘出された副甲状腺細胞を初代培養し、シナカルセトの PTH 分泌抑制作用を検討した (12)。その結果、シナカルセトは濃度依存的に

図 6 2HPT 患者由来のヒト副甲状腺細胞における PTH 分泌抑制作用

初代培養したヒト副甲状腺細胞に対し、 Ca^{2+} 0.5 mM 存在下で、シナカルセトを 3 ~ 1000 nM の濃度範囲で添加し 1 時間培養した。PTH 分泌量は、シナカルセト非添加時の PTH 分泌量に対する相対値 (%)。(文献 12 より改変)

図7 慢性腎不全ラットにおける血清 PTH (上段) および総 Ca 濃度 (下段) 低下作用

○：正常+媒体，●：部分腎摘+媒体，▲：部分腎摘+1 mg/kg，◆：部分腎摘+3.3 mg/kg，■：部分腎摘+10 mg/kg，血清 PTH および総 Ca は，7 例の平均値±標準誤差で表示。# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$ (vs. 正常+媒体群)，対応のない t 検定，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ (vs. 部分腎摘+媒体群)，Dunnett 検定。

PTH 分泌を抑制し，2HPT 患者由来の病態下のヒト副甲状腺細胞に対しても，正常なウシ副甲状腺細胞と同様に PTH 分泌を抑制することが確認された (図6)。

2) 慢性腎不全ラットにおける作用

SD 系雄性ラットの右腎を全摘出するとともに，左腎動脈部分結紮術を施し，外科的にネフロン数を減じることによって5/6 部分腎摘ラットを作製した。本腎不全ラットは腎機能の進行性低下に伴い，血中 PTH 上昇，低 Ca 血症，高 P 血症を示し，2HPT の特徴である副甲状腺過形成，線維性骨炎，異所性石灰化所見を呈する。

①血中 PTH および Ca 濃度に対する作用

部分腎摘ラットを術後3カ月間飼育し，血中 PTH 濃度が著明に高値かつ低 Ca 血症を呈する 2HPT モデルラットを作製した(13)。シナカルセトまたは媒体を単回経口投与し，投与前および投与後に経時的に尾部先端部より部分採血し，血清 PTH および Ca 濃度を測定した。その結果，シナカルセトの投与により血清 PTH 濃度は速やかに低下し，その後，用量依存的かつ持続的な低値を示し，以降，回復した (図7)。また，シナカルセトの投与により，血清 PTH 濃度の低下に遅れて，用量依存的な血清 Ca 濃度の持続的な低下が

図8 副甲状腺細胞増殖抑制作用

各群 9 ～ 17 枚の副甲状腺切片の平均値±標準誤差で表示。*** $P < 0.001$ (vs. 部分腎摘+媒体群)，Mann-Whitney 検定。(文献 14 より改変)

認められたが，いずれの投与用量においても，投与終了24時間後には投与前値まで回復した (図7)。シナカルセトによる血清 Ca の低下は，PTH の低下に付随した骨からの Ca の動員低下がその機序として想定される。

②副甲状腺細胞増殖に対する作用

部分腎摘ラットを術後6週間飼育し，シナカルセトまたは媒体を4週間反復経口投与した(14)。投与終了後に副甲状腺を採材し組織切片を作製後，副甲状腺細胞に占める proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性細胞数をカウントした。その結果，媒体群の副甲状腺 PCNA 陽性細胞数は，偽手術群と比較して約3倍に増加したのに対し，シナカルセトの5および10 mg/kg の投与群では，偽手術群と同レベルまで低下が認められた (図8)。以上の結果から，シナカルセトは腎不全病態下で亢進した副甲状腺細胞増殖を抑制することが示された。

③骨に対する作用

部分腎摘ラットを術後12週間飼育し，シナカルセトまたは媒体を6週間反復経口投与した(15)。投与終了時に脛骨および大腿骨を採材し，骨形態計測，末梢骨定量的 CT (pQCT) による骨密度測定および3点曲げ法による骨強度試験に供した。その結果，媒体群は，線維性骨炎および皮質骨粗鬆化を呈したが，シナカルセト投与により，血中 PTH 濃度の低下と相関して，これらの所見の発症は抑制された。また，媒体群では，皮質骨骨密度低下および主として皮質骨で構成される大腿骨中軸部分の破断エネルギー低下 (骨の脆弱性亢進) が認められたが，シナカルセト投与により改善された。以上の結果から，シナカルセトは2HPTに伴う高代謝回転型骨障害の発症を抑制することが示された。

図9 血管石灰化発症抑制作用

各群 11 ~ 12 例の平均値±標準誤差で表示. ^{##} $P < 0.01$ (vs. 偽手術群), Mann-Whitney 検定.

^{*} $P < 0.05$ (vs. 部分腎摘+媒体群), Dunnett 検定 (文献 16 より改変)

④血管石灰化に対する作用

部分腎摘ラットを術後2週間飼育し, シナカルセトまたは媒体を6週間反復経口投与した(16). 投与終了後に胸腹部大動脈を採材し組織切片を作製するとともに, 灰化後のCaおよびP含量を測定した. その結果, 媒体群の大動脈CaおよびP含量は, 偽手術群に比べて著しく高値を示し, 組織学的観察により, 大動脈中膜部分の石灰化所見が観察された(図9). これに対して, シナカルセト投与群では, 大動脈CaおよびP含量は低値であり, 血管中膜部における石灰化所見は観察されなかった. また, シナカルセト投与群では, 血清PTH, Ca, P濃度は, 媒体群に比較してすべて低値を示した. 以上の結果から, シナカルセトは2HPTに伴う血管石灰化の発症・進展を抑制することが示された.

7. 国内臨床試験成績

1) 後期第II相二重盲検群間比較用量反応試験

血液透析施行中で, 血清PTH ≥ 300 pg/mLかつ血清Ca ≥ 9.0 mg/dLの2HPT患者(120名)に対し, シナカルセト(12.5, 25, 50 mg)あるいはプラセボを1日1回3週間経口投与した(17). その結果, 25 mg群および50 mg群において, プラセボ群と比較して, 血清PTHおよびCa濃度の用量依存性的かつ有意な低下が観察され, 投与終了翌週には, いずれも投与前値まで回復した.

2) 第III相二重盲検比較試験

同様の基準を満たす血液透析施行中の2HPT患者(143名)に対し, シナカルセト(25~100 mg)あるいはプラセボを1日1回14週間経口投与した(18). その結果, シナカルセトの投与により血清PTH濃度の低下が投与期間中, 持続して観察された(図10).

図10 血液透析施行中の2HPT患者における血清PTH(上段), 総Ca(中段), P(下段)濃度低下作用(第III相二重盲検比較試験)

○: プラセボ群, ◆: シナカルセト群. 血清PTHは中央値(25%点, 75%点)で, 血清総CaおよびPは, 平均値±標準偏差で表示. ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ (vs. プラセボ群), 対応のないt検定. (文献 18 を許諾を得て転載)

投与終了時の主要評価項目 (PTH ≤ 250 pg/mL) 達成率は、プラセボ群 2.8% に対し、シナカルセト群 51.4% であり、副次評価項目 (投与開始時から 30% 以上の PTH 低下) 達成率は、プラセボ群 16.9% に対し、シナカルセト群 90.3% であった。

また、シナカルセト投与群では、投与期間中、プラセボ群と比較して、血清 Ca および P 濃度の有意な低下が持続して観察された (図 10)。本結果に付随して、血清 Ca および P 濃度の両者とも前述のガイドライン目標値範囲内である患者割合は、投与開始時 20.8% に対し、シナカルセト投与終了時には 44.4% まで増加した (19)。なお、P は Ca とともにハイドロキシアパタイトとして骨に蓄積されているため、シナカルセトの P 低下機序は、Ca 低下機序と同様に、PTH の低下に付随した骨からの P の動員低下が考えられる。

3) 長期投与試験

同様の基準を満たす血液透析施行中の 2HPT 患者 (199 名) に対し、シナカルセト (25 ~ 100 mg) を 1 日 1 回 52 週間経口投与した (20)。その結果、VD 製剤の併用の有無に関係なく、シナカルセトの投与により、血清 PTH 濃度の低下が投与期間中、持続して観察された。主要評価項目 (PTH ≤ 250 pg/mL) を投与期間中達成した累積率は、投与開始 24 週時点までは 81.5%、投与終了時点までは 90.3% であった。また、シナカルセト投与群では、投与期間中、血清 Ca および P 濃度の低下が持続して観察された。さらには、シナカルセト投与より、投与前値に比較して、形成系および吸収系の骨代謝マーカーの低下が認められ、PTH の低下に付随した骨代謝回転の低下が示唆された。

4) 腹膜透析施行中の 2HPT 患者を対象とした試験

同様の基準を満たす腹膜透析施行中の 2HPT 患者 (29 名) に対し、シナカルセト (25 ~ 100 mg) を 1 日 1 回 16 週間経口投与した結果、血清 PTH、Ca、P 濃度の低下が持続して認められた (21)。

5) 安全性

シナカルセトの主な有害事象として、低 Ca 血症に基づくと考えられる症状 (QT 延長、しびれ、筋痙攣など) ならびに悪心・嘔吐、胃不快感、食欲不振、腹部膨満などの上部消化管障害が認められている (3, 4)。血中 Ca 低下作用は、PTH 低下に基づく骨からの Ca の動員低下がその機序として考えられ、いわば薬効の延長線上にあるともいえるが、悪心・嘔吐の発症機序の詳細は現在のところ不明である。

6) 代謝と薬物相互作用

ヒトで初めて血中 PTH 低下作用を発揮した calcimimetics であり、シナカルセトのプロトタイプであ

る R-568 は、生物学的利用率が低く、かつ、遺伝子多型を有する CYP2D6 により代謝されるという特性のため、国内外での開発は第 II 相試験までにとどまった。これに対し、シナカルセトの生物学的利用率は向上されており、肝臓で CYP3A4 による *N*-脱アルキル化または CYP1A2 および CYP2D6 によるナフタレン環の酸化により代謝される。また、シナカルセトは高いタンパク結合率 (93 ~ 98%) を示し、薬物動態パラメータは、食事、腎機能、透析や高齢 (65 歳以上) の影響を受けない (22-24)。しかしながら、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することに加え、競合的拮抗による CYP2D6 阻害作用により、本酵素で代謝される薬物の血中濃度を上昇させるといった課題が残されている (25, 26)。

7) その他の有用作用 (海外報告)

シナカルセトの海外臨床試験の併合解析や市販後の症例報告では、PTx、骨折、心血管系疾患による入院のリスク減少、米国腎臓財団 (NKF-KDOQI) が定めるガイドライン目標値達成の増加、小動脈石灰化による皮膚および皮下組織の潰瘍・壊死 (calciphylaxis) の改善、異所性石灰化腫瘍の退縮・消失などの様々な有用性が示されている (27-30)。また、自己申告による健康関連 QOL 調査では、シナカルセト投与群ではプラセボ投与群に比較して、身体機能サマリースコアならびにその下位尺度である体の痛みおよび全体的健康感の改善が認められている (27)。このように、シナカルセトの登場は、2HPT 治療に大きな変革をもたらしつつあるといえる。現在、透析患者の長期アウトカムに対する作用を見極めるため、生存率および非致死性の心血管系イベント発生率に対する作用を中心に検討する大規模試験が進行中である (31)。

8. おわりに

CaR は Ca^{2+} 以外にも、イオン強度、pH、一部の L 型アミノ酸のセンサーとして機能している可能性に加え、ミネラル代謝と無関係な種々の組織や細胞においての発現も報告されている (3, 32)。従って、calcimimetics がこれらに何らかの直接作用をもたらす可能性を否定することはできないと同時に、ミネラル代謝以外の新規薬効に基づく新展開も期待される。

GPCR が無機イオンの受容体としても機能するという事実に加え、GPCR に対するアロステリック モジュレーターの嚆矢となったシナカルセトの臨床応用の成功は、2HPT 治療の概念を変えるのみならず、幅広い疾患領域における GPCR に対するアロステリック モジュレーターの創薬チャンスの大きさを予見させる。

文 献

- 1) 山口正義. カルシウムと生命. 黒船出版; 1997. p. 1-9.
- 2) Brown EM, et al. *Nature*. 1993;366:575-580.
- 3) Nagano N. *Pharmacol Ther*. 2006;109:339-365.
- 4) 永野伸郎. *日本透析医会雑誌*. 2006;21:300-309.
- 5) 永野伸郎. *日薬理誌*. 2006;128:188-190.
- 6) (社)日本透析医学会. *透析会誌*. 2006;39:1435-1455.
- 7) 今関郁夫. *日薬理誌*. 2003;121:65-72.
- 8) 永野伸郎, 他. *日薬理誌*. 2003;122:443-453.
- 9) 永野伸郎. *CLINICAL CALCIUM*. 2008;18:37-44.
- 10) 永野伸郎, 他. *腎と骨代謝*. 2008;21:11-19.
- 11) Nemeth EF, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:627-635.
- 12) Kawata T, et al. *J Bone Miner Metab*. 2006;24:300-306.
- 13) Nagano N, et al. *J Pharmacol Sci*. 2003;91 Suppl I:170P.
- 14) Colloton M, et al. *Kidney Int*. 2005;67:467-476.
- 15) Wada M, et al. *J Bone Miner Res*. 2003;18 Suppl 2:S99.
- 16) Kawata T, et al. *Kidney Int*. (in press).
- 17) Akiba T, et al. *Ther Apher Dial*. 2008;12:117-125.
- 18) Fukagawa M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:328-335.
- 19) Komaba H, et al. *Ther Apher Dial*. (in press).
- 20) Shigematsu T, et al. *Am J Nephrol*. 2008;29:230-236.
- 21) 窪田 実, 他. *腎と透析*. 2007;63:423-435.
- 22) Kumar GN, et al. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:1491-1500.
- 23) Ohashi N, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:726-734.
- 24) Padhi D, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:509-516.
- 25) Harris RZ, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:495-501.
- 26) Nakashima D, et al. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:1311-1319.
- 27) Cunningham J, et al. *Kidney Int*. 2005;68:1793-1800.
- 28) Moe SM, et al. *Kidney Int*. 2005;67:760-771.
- 29) Mohammed IA, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:387-389.
- 30) Zerbi S, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1121-1122.
- 31) Chertow GM, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:898-905.
- 32) 永野伸郎. *透析会誌*. 1999;32:19-26.