シナカルセト塩酸塩からエボカルセトへの処方変更 —維持血液透析患者 147 人の一斉切り替え—

伊藤 恭子¹ 高橋 愛里¹ 斎藤 たか子¹ 宮 政 明¹
溜井 紀子¹ 武藤 重明¹ 安藤 哲郎¹ 筒井 貴朗¹
小川 哲也^{1,2} 永野 伸郎^{1,2}

¹医療法人社団日高会日高病院腎臓病治療センター

²東京女子医科大学東医療センター内科

キーワード：シナカルセト塩酸塩，エボカルセト，副甲状腺ホルモン（PTH），血清カルシウム濃度，上部消化管症状

〈要旨〉

【目的】シナカルセトをエボカルセトへ切り替え，血清値，併用薬剤，上部消化管（GI）症状に対する影響を実臨床下で検討した。【方法】シナカルセト処方中の血液透析患者 147 人を，エボカルセトの 1 mg に一斉に切り替え，8 か月後まで観察した。また，GI 症状および服薬アドヒアランスに関するアンケートを実施した。【結果】切り替えにより，血清 PTH の上昇が認められたが，血清補正 Ca の上昇は一過性であり，速やかに投与前値に復した。直前のシナカルセト投与量と 1 か月後の PTH および Ca の変化量との間に正相関が認められた。また，PTH 変化量は Ca 変化量と正相関し，Ca の上昇は骨由来であることが示唆された。併用薬剤の有意な変化は認められなかったが，消化管運動改善薬を中止できる症例が散見された。アンケートの結果，GI 症状のある患者は切り替え後で減少し，服薬遵守率は上昇した。【結語】エボカルセトは，シナカルセトに替わる有用なカルシミメティクスである。

Prescription change from cinacalcet hydrochloride to evocalcet —simultaneous switching of 147 chronic hemodialysis patients—

Kyoko Ito¹, Airi Takahashi¹, Takako Saito¹, Masaaki Miya¹, Noriko Tamei¹, Shigeaki Muto¹,
Tetsuo Ando¹, Takaaki Tsutsui¹, Tetsuya Ogawa^{1,2}, Nobuo Nagano^{1,2}

¹Kidney Disease and Dialysis Center, Hidaka Hospital, Hidaka-kai

²Department of Medicine, Medical Center East, Tokyo Women's Medical University

Keywords: cinacalcet hydrochloride, evocalcet, parathyroid hormone (PTH), serum calcium levels, upper gastrointestinal symptoms

〈Abstract〉

[Objectives] This real-world study aimed to investigate the effects of switching from cinacalcet hydrochloride (cinacalcet) to evocalcet on serum parameters, concomitant medication usage, and upper gastrointestinal tract (GI) symptoms. [Methods] One hundred and forty-seven chronic hemodialysis patients that were taking cinacalcet were simultaneously switched to 1 mg evocalcet and followed for 8 months. A questionnaire on GI symptoms and medication adherence was carried out. [Results] After the switch, serum intact parathyroid hormone (PTH) levels increased for several months, while serum corrected calcium (Ca) levels transiently increased, but soon returned to the original levels. The cinacalcet dose just before the switch was positively correlated with change in the amplitudes of PTH and Ca. In addition, the change in the amplitude of PTH was positively correlated with the change in the amplitude of Ca, suggesting that the transient elevation of the Ca level was derived from the bone. There were no significant changes in concomitant medication usage; however, some patients

stopped taking drugs that stimulate GI motility. The questionnaire indicated that the proportion of patients with GI symptoms decreased and medication adherence increased after the switch. [Conclusion] This real-world study indicates that evocalcet is a useful alternative calcimimetic drug to cinacalcet.

緒 言

シナカルセト塩酸塩 (シナカルセト) は、血中の副甲状腺ホルモン (PTH), カルシウム (Ca), リン (P) に対する低下作用を有するため、二次性副甲状腺機能亢進症治療にパラダイムシフトをもたらした¹⁻³⁾。しかしながら、本剤の有する用量依存的な上部消化管 (upper gastrointestinal tract: GI) 障害は、時として服薬アドヒアランス低下を招いたり、用量増加や治療継続を困難にする状況があることが問題となっていた⁴⁻⁶⁾。また本剤は、生物学的利用率 (バイオアベイラビリティ: BA) が低く、CYP3A4 で主に代謝され、かつ CYP2D6 を強力に阻害するという代謝面での課題も有していた⁷⁾。

2018 年上市されたエボカルセトは、シナカルセトの代謝面での課題が改善された経口カルシミメティクスである⁸⁾。また本剤は、動物および血液透析患者において、シナカルセトよりも GI 障害の副作用が少ないことが示されている^{9,10)}。したがって、シナカルセトをエボカルセトへ切り替えることにより、潜在的 GI 症状 (シナカルセトに原因が特定されなかった漫然とした症状、医療従事者に訴求されることなく顕在化されなかったケース、胃酸分泌抑制薬や消化管運動改善薬との併用でマスクされていた症状) の軽減・解消が期待される。また、GI 症状が軽減した場合、食欲増加、服薬アドヒアランスの向上、胃酸分泌抑制薬・消化管運動改善薬の減少、胃酸分泌抑制薬減少に付随したリン吸着薬減少の可能性も想定される。さらには、エボカルセトの GI 障害発現には用量依存性がないため¹¹⁾、用量増加が容易となり、結果的に PTH 管理が良好になることも考えられる。

今回、シナカルセトをエボカルセトに切り替えた後、血清値がどのように推移するかを主目的に、また、潜在的 GI 症状が改善された場合に期待される上述した可能性が実臨床下で具現化されるかを副次的目的として、8 か月後まで観察した。

I. 対象と方法

1. 対 象

本研究は、医療法人社団日高会、日高病院医療倫理

委員会承認の下で実施した (承認番号: 第 244 号, UMIN 試験 ID: UMIN000036702)。平成日高クリニック透析センターへ外来通院中の維持血液透析患者 539 人のうち、切り替え時より過去 3 か月間、シナカルセトが安定して処方されていた 147 人を対象とした。

2. 処方変更ならびに用量調整

処方変更は、2018 年 9 月上旬に実施した。口頭で同意を取得後、シナカルセトの各用量を翌日からエボカルセトの 1 mg に一斉に切り替えた。当院では、カルシミメティクスおよび活性型ビタミン D 製剤を用量調整中の患者は、インタクト PTH (iPTH) を原則として月 1 回測定している。また、血清 Ca 測定は月 2 回であるが、血清アルブミン測定が月 1 回であり、血清補正 Ca の算出が月 1 回となるため、約 1 か月間隔でエボカルセトの用量を調整した。

3. 血清値

定期採血結果より、切り替え 2 か月前から切り替え 8 か月後までの血清 iPTH、補正 Ca、P、アルカリフォスファターゼ (ALP) の経時変化を解析した。また、切り替え直前のシナカルセト投与量と、iPTH 変化量 (1 か月後の iPTH - 直前の iPTH)、補正 Ca 変化量 (1 か月後の Ca - 直前の Ca)、P 変化量 (1 か月後の P - 直前の P) との相関を解析した。また、iPTH 変化量と補正 Ca 変化量および P 変化量との相関を解析した。

4. 併用薬剤

薬剤処方記録より、炭酸 Ca の 1 日処方量 (g/日)、Ca 非含有リン吸着薬 (炭酸ランタン、クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄、セベラマー、ピキサロマーの合計) および胃酸分泌抑制薬 (エソメプラゾール、アスピリン・ランソプラゾール、ランソプラゾール、ボノプラザン、ラベプラゾール、ファモチジンの合計) の 1 日処方錠数 (錠/日) ならびに消化管運動改善薬・消化器系愁訴治療薬 (モサプリド、ドンペリドン、メトクロプラミド、イトブリド、トリメブチン) の処方人数を 1 か月毎に解析した。なお、処方量の解析には、各薬剤が処方された患者における処方量とし、非処方患者の処方量をゼロとせずに解析から除外した。

5. アンケート調査

シナカルセトおよびエボカルセトのそれぞれに関し、GI 症状および服薬アドヒアランスを、また、切り替えによる食欲の変化を尋ねるアンケート調査を行っ

表 1 切り替え対象患者 147 人の患者背景

性別 (男)	人 (%)	105 (71.4)
年 齢	歳	67.2 (61.4-71.8)
透析歴	年	10.3 (5.6-17.1)
糖尿病 (有)	人 (%)	59 (40.1)
透析方法	HD	人 (%) 81 (55.1)
	HDF	人 (%) 66 (44.9)
透析時間	4 時間	人 (%) 130 (88.4)
血流量	mL/min	220 (200-250)
透析液 Ca	2.5 mEq/L	人 (%) 98 (66.7)
	3.0 mEq/L	人 (%) 49 (33.3)

HD: 血液透析, HDF: オンライン血液透析濾過

表 2 切り替え前のシナカルセト投与量ならびに切り替え直前のシナカルセト投与量の内訳

2 か月前	mg/日	30.2 ± 17.8
1 か月前	mg/日	30.4 ± 18.6
切り替え直前	mg/日	30.1 ± 18.5
切り替え直前の 1 日投与量内訳		
6.25 mg	人 (%)	4 (2.7)
12.5 mg	人 (%)	40 (27.2)
25 mg	人 (%)	55 (37.4)
37.5 mg	人 (%)	16 (10.9)
50 mg	人 (%)	16 (10.9)
62.5 mg	人 (%)	6 (4.1)
75 mg	人 (%)	10 (6.8)

た. 調査は, 切り替え 11~12 週間後に本人の同意取得後に無記名で実施した. アンケート用紙には, いずれの薬剤に関する質問かが容易に判別できるように製剤 PTP シートのカラー写真を掲載し, 各質問に対して 5 種類の回答選択肢から選ぶ形式で行った. アンケートは看護師が透析中に聞き取るか, あるいは患者が持ち帰った場合は, 次回の透析時に回収した.

6. 統 計

Shapiro-Wilk 検定により正規性を判定後, 平均値 ± 標準偏差あるいは中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) で表示したが, 薬剤処方量および錠数は, 中央値では差が判別し難いため平均値で表示した. 独立した 2 群間比較は, Mann-Whitney U 検定を, 対応する標本の反復検定は, 一元配置分散分析 (Bonferroni 調整) あるいは Friedman 検定を, 2 変量の相関は Spearman の相関係数を用いた. アンケート結果は, 対応サンプル周辺等質性検定を用い, 服薬アドヒアランスに関しては, 「8 割程度」, 「7 割程度」, 「6 割以下」の回答を 1 群としてまとめ, シナカルセトとエボカルセト間を比較した. 統計解析ソフトは SPSS Statics 21 (IBM) を使用し, いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした.

II. 結 果

1. 切り替え対象患者の背景

全患者 539 人中, シナカルセトをエボカルセトへ処方変更した患者は 147 人 (27.3%) であり, その背景を表 1 に示す. なお, 切り替え時におけるエテルカルセチド塩酸塩処方患者は 59 人 (10.9%) であり, これらの患者の iPTH は 187 (95-281) pg/mL と, シナカルセト処方患者の 141 (92-227) pg/mL よりも, やや高い傾向であった ($p = 0.096$).

2. シナカルセトおよびエボカルセト投与量

切り替え前の月毎のシナカルセト平均投与量は 30

mg/日付近で安定しており, 直前の投与量の内訳は, 25 mg/日が一番多く (55 人; 37.4%), 次いで 12.5 mg/日 (40 人; 27.2%) であった (表 2).

切り替え後のエボカルセト平均投与量は, 7 か月後まで漸増したものの, 7 か月後においても 1.86 mg/日であり, 8 か月後には 1.79 mg/日と減少した (表 3). 8 か月後の時点でエボカルセトが処方されていなかった患者は計 23 人 (15.6%) であり, その理由の内訳は以下のとおりであった: iPTH 高値; 5 人, 治験導入; 4 人, 入院; 4 人, 転院; 3 人, iPTH 低値; 2 人, Ca 低値; 1 人, 副甲状腺摘除術; 1 人, 腎移植; 1 人, めまい; 1 人, 死亡 (交通事故); 1 人.

3. 血清値の推移ならびにシナカルセト投与量との関係

iPTH は, 切り替え直前値と比較して, 切り替え 1, 2, 4, 5 か月後に有意な高値を示した (図 1). 直前のシナカルセト投与量と iPTH 変化量との間に有意な正の単相関関係が認められた (図 2).

補正 Ca は, 切り替え直前値と比較して, 切り替え 1 か月後に有意な一過性の上昇を示した後, 2 か月後には速やかに投与前値付近に低下し, 以降も投与前値付近で推移した (図 3). 直前のシナカルセト投与量と補正 Ca 変化量との間に有意な正の単相関関係が認められた (図 4). また, iPTH 変化量と補正 Ca 変化量との間に, 有意な正の単相関関係が認められた ($r = 0.245$, $p = 0.008$).

P は, 切り替え直前値と比較して, 切り替え 1, 3, 4, 7 か月後に有意な高値を示した (図 5). 直前のシナカルセト投与量と P 変化量との間に単相関関係は認められなかったが ($r = -0.028$, $p = 0.741$), iPTH 変化量と P 変化量との間に, 有意な正の単相関関係が認められた ($r = 0.330$, $p < 0.001$).

ALP は, 切り替え直前値と比較して, 切り替え 1 か月後から 8 か月後の間に有意な変動は認められなかった (結果示さず).

表 3 切り替え後のエボカルセット投与量の推移

投与量 (mg/日)	1 か月後 人 (%)	2 か月後 人 (%)	3 か月後 人 (%)	4 か月後 人 (%)	5 か月後 人 (%)	6 か月後 人 (%)	7 か月後 人 (%)	8 か月後 人 (%)
0	5 (3.4)	12 (8.2)	15 (10.2)	18 (12.2)	18 (12.2)	21 (14.3)	24 (16.3)	23 (15.6)
0.5	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.7)	5 (3.4)	4 (2.7)	4 (2.7)	4 (2.7)
1	91 (61.9)	74 (50.3)	70 (47.6)	64 (43.5)	63 (42.9)	58 (39.5)	55 (37.4)	57 (38.8)
1.5				2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.0)
2	50 (34.0)	44 (29.9)	39 (26.5)	36 (24.5)	32 (21.8)	35 (23.8)	35 (23.8)	37 (25.2)
2.5					1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
3		15 (10.2)	17 (11.6)	14 (9.5)	12 (8.2)	13 (8.8)	13 (8.8)	10 (6.8)
4			4 (2.7)	8 (5.4)	12 (8.2)	11 (7.5)	11 (7.5)	9 (6.1)
5				1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	2 (1.4)
6					1 (0.8)			1 (0.7)
7								
平均	1.35	1.54	1.64	1.71	1.78	1.81	1.86	1.79
標準偏差	0.48	0.70	0.83	0.96	1.10	1.05	1.09	1.07

エボカルセットの各投与量の患者人数 (%). 投与量 0 は, その月にエボカルセットが処方されていない患者数 (%) を示す.

図 1 血清 iPTH 値の推移

切り替え 2 か月前から切り替え 8 か月後までの血清 iPTH 値の経時変化. 最下段に各月の中央値を記す.

*** $p < 0.001$ vs. 切り替え直前値 (0 か月).

図 3 血清補正 Ca 値の推移

切り替え 2 か月前から切り替え 8 か月後までの血清補正 Ca 値の経時変化. 最下段に各月の平均値を記す.

*** $p < 0.001$ vs. 切り替え直前値 (0 か月).

図 2 切り替え直前のシナカルセット投与量と iPTH 変化量との関係

iPTH 変化量 = 切り替え 1 か月後の iPTH 値 - 切り替え直前の iPTH 値. iPTH 変化量がゼロを示す横軸を破線で表示.

図 4 切り替え直前のシナカルセット投与量と血清補正 Ca 変化量との関係

Ca 変化量 = 切り替え 1 か月後の Ca 値 - 切り替え直前の Ca 値. Ca 変化量がゼロを示す横軸を破線で表示.

4. 併用薬剤の推移

炭酸Caの1日処方量ならびにCa非含有リン吸着薬および胃酸分泌抑制薬の1日処方錠数は、切り替え後に有意な変化は認められなかった(表4)。また、いずれも処方患者割合に大きな変化は認められなかった。

切り替え時点でモサプリドは9人に処方されていたが、切り替え後は同じ用量で8人が継続、1人が中止、イトプリドは1人に処方されていたが、切り替え後も同じ用量で継続、ドンペリドンおよびメトクロプラミドはそれぞれ1人に処方されていたが、切り替え後にいずれも中止となった。

5. アンケート調査

アンケートを拒否した患者、エボカルセット処方ですでに中止されていた患者、どの薬か判らないと回答した計30人を除き、117人の回答を解析した。その結果、GI症状(ムカムカする、吐く、胃のあたりが不

快、お腹が張るなど)が「全くなかった・ない」患者割合はエボカルセットで多く、「時々あった・ある」患者割合はエボカルセットで減少した(表5)。また、「決められた量を残さず全部飲んでた・飲む」と回答した服薬アドヒアランス良好者の割合は、シナカルセットの86.3%に対し、エボカルセットでは90.6%であった。一方、切り替えによっても90.6%の患者が「食欲は変わらない」と回答した。

III. 考 察

シナカルセットをエボカルセットに切り替えた後、iPTHが有意に上昇する月が認められたが、Caの上昇は一過性であり、速やかに投与前値に復した。また、ALPで判断する限りにおいて、iPTHの上昇は骨代謝回転に影響する程度ではなかった。さらには、切り替え後のiPTHの中央値は、1か月および5か月後を除いて日本透析医学会ガイドライン目標範囲内(60-240 pg/mL)¹²⁾であることや、目標値上限値付近のiPTHは生命予後に何ら関係しないこと^{13,14)}を併せると、許容範囲内での上昇と考えられる。

切り替え後にiPTHの上昇が認められる理由として、以下の4点が考えられる。第一に、シナカルセット投与量とiPTH変化量との間に正相関が認められたことより、一律1 mgのエボカルセットに切り替えたことによる用量不足が示唆される。シナカルセットとエボカルセットの用量換算比は、第Ⅱ相二重盲検用量反応試験では概ね12.5:1であり¹⁵⁾、第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験では14.1:1であった¹⁰⁾。これに対して本研究では、シナカルセット投与量直前値(30.1 mg)に対し、1か月後(エボカルセット投与量; 1.35 mg)では

図5 血清P値の推移

切り替え2か月前から切り替え8か月後までの血清P値の経時変化。最下段に各月の平均値を記す。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. 切り替え直前値(0か月)。

表4 炭酸Ca製剤, Ca非含有リン吸着薬, 胃酸分泌抑制薬の推移

	炭酸Ca製剤			Ca非含有リン吸着薬			胃酸分泌抑制薬		
	人	%	g/日	人	%	錠/日	人	%	錠/日
2か月前	96	65.3	2.66±1.20	101	68.7	6.16±3.92	97	66.0	1.06±0.27
1か月前	97	66.0	2.62±1.18	97	66.0	6.14±3.91	97	66.0	1.04±0.20
切り替え	97	66.0	2.57±1.17	97	66.0	6.00±3.90	94	63.9	1.04±0.20
1か月後	95	66.9	2.60±1.14	90	63.4	6.32±4.08	90	63.4	1.03±0.18
2か月後	90	66.7	2.52±1.12	80	59.3	6.12±3.78	86	63.7	1.02±0.15
3か月後	87	65.9	2.51±1.11	84	63.6	5.82±3.81	84	63.6	1.04±0.19
4か月後	88	68.2	2.52±1.11	80	62.0	5.73±3.72	84	65.1	1.02±0.15
5か月後	87	67.4	2.57±1.13	75	58.1	5.56±3.44	85	65.9	1.02±0.15
6か月後	86	68.3	2.57±1.13	79	62.7	5.73±3.88	81	64.3	1.04±0.19
7か月後	87	70.7	2.57±1.13	79	64.2	5.73±3.57	80	65.0	1.05±0.22
8か月後	88	71.0	2.51±1.12	80	64.5	5.50±3.74	81	65.3	1.03±0.16

切り替え2か月前から切り替え8か月後までの、エボカルセット処方患者数に占める各薬剤の処方患者数(%)および1日処方量の経時変化。

切り替え時(0か月)と比較して、いずれも有意差なし。

表 5 GI 症状, 服薬アドヒアランス, 食欲に関するアンケート結果

ムカムカする, 吐く, 胃のあたりが不快, お腹が張る等を どの程度の頻度で経験しましたか/していますか？			
	シナカルセ ト 人 (%)	エボカルセ ト 人 (%)	統 計 (p 値)
全くなかった/ない	89 (76.1)	102 (87.2)	p=0.001
殆どなかった/ない	9 (7.7)	10 (8.5)	
時々あった/ある	10 (8.5)	2 (1.7)	
よくあった/ある	7 (6.0)	1 (1.0)	
いつもあった/ある	2 (1.7)	2 (1.7)	
決められた量のどの程度, 飲んでいましたか/いますか？			
	シナカルセ ト 人 (%)	エボカルセ ト 人 (%)	統 計 (p 値)
残さず全部	101 (86.3)	106 (90.6)	p=0.034
9 割程度	13 (11.1)	9 (7.7)	
8 割程度	0 (0)	1 (1.0)	
7 割程度	2 (1.7)	0 (0)	
6 割以下	1 (1.0)	1 (1.0)	
シナカルセットからエボカルセットに替わったことで, 食欲はどうなりましたか？			
	人 (%)	2 (1.7)	—
減った	人 (%)	5 (4.3)	
少し減った	人 (%)	106 (90.6)	
変わらない	人 (%)	3 (2.6)	
少し増えた	人 (%)	1 (1.0)	
増えた	人 (%)		
各回答選択肢における患者数 (%)			

22.3:1 であり, 投与量の最も多い 7 か月後 (エボカルセット投与量: 1.86 mg) においても 16.2:1 であった。また, 第Ⅲ相長期試験の投与 51 週後の平均投与量は 3.7 ± 3.6 mg であること¹⁶⁾と比較しても, 明らかに用量不足と思われる。一方, 比較的高用量のシナカルセットが処方されていた患者においても, 切り替え後に iPTH が低下する患者も観察された。これらの患者は, シナカルセットの服薬アドヒアランスが不良であった可能性も考えられる。また, 一般的に BA が低い薬剤は, 患者間での BA のバラツキが大きくなる¹⁷⁾。したがってこれらの患者は, 何らかの理由でシナカルセット高用量投与下でも血中濃度上昇に繋がらず, BA の高いエボカルセットへの切り替えにより PTH 低下効果が十分に発揮された可能性が考えられる。

第二に, 今回の研究において, シナカルセットからエボカルセットへの処方変更に関わった医師は, 非常勤を含めて計 13 人であった。これらの処方医のうち, Ca は切り替え前値まですでに低下していることより, iPTH を切り替え時点まで必ずしも低下させる必要はないと判断し, エボカルセットを増量しなかった医師が一定数存在することが考えられる。また, 表 3 で読み取れるように, 4 mg (2 mg 錠×2 錠) から 5 mg (2

mg 錠×2 錠+1 mg 錠) ならびに 6 mg (2 mg 錠×3 錠) から 7 mg (2 mg 錠×3 錠+1 mg 錠) への用量増加に際し, 処方錠剤数の増加を避けるために躊躇する処方医の存在が推察される。これに対して, 第Ⅲ相長期試験では, iPTH を 150 pg/mL を目安に 60~240 pg/mL の範囲で管理することを目標に, 3 週間間隔で用量調整するデザインであったため, シナカルセット高用量からの切り替え患者であっても, iPTH は 6 か月程度で切り替え時まで低下している¹¹⁾。

第三に, 副甲状腺における Ca 受容体発現量の低下に伴う血中 Ca イオンに対する感受性低下の可能性が考えられる。シナカルセットは, 薬理学的シャペロン作用により, Ca 受容体の細胞膜表面上の発現量を増加させる¹⁸⁾。同様に, エボカルセットも, Ca 受容体膜貫通領域におけるシナカルセット結合部位と同部位に結合するアロステリックモジュレーターであるため¹⁹⁾, シャペロン作用を有することが類推される。今回, シナカルセットの前投与量と比較して, エボカルセットの相対投与量の減少が切り替え後にも持続したため, 副甲状腺 Ca 受容体発現量が低下し, iPTH の上昇に繋がった可能性は否定できない。

第四に, 今回の切り替えは, 夏季が終了する 9 月上旬に一斉に実施したため, PTH の季節変動がベースに関与している可能性がある。実際に, 25,025 人の透析患者を解析した海外報告では, 冬季は夏季と比較して, 血中 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)VD] が低く, iPTH が高いことが示されている²⁰⁾。本可能性を検証するため, シナカルセットおよびエボカルセットが処方されていない当院の患者で, かつ観察期間中, 毎月連続して iPTH が測定されていた 143 人の iPTH を解析した。その結果, iPTH (pg/mL) は, 切り替え時 (2018 年 9 月); 162 (104-229) と比較して, 4 か月後 (2019 年 1 月); 202 (138-275) ($p<0.001$), 5 か月後 (同年 2 月); 202 (143-284) ($p<0.001$), 6 か月後 (同年 3 月); 190 (123-259) ($p=0.009$) でのみ有意な高値を示した。冬季は日照量 (紫外線量) が少なく皮膚のビタミン D 生合成が低下し, 肝での 25(OH)VD 合成が低下する。腎外 25-(OH)VD-1 α -水酸化酵素は副甲状腺にも存在しており, 局所での 1,25(OH)₂VD 産生を介して PTH 産生を抑制すると考えられている²¹⁾。今回の研究では, 切り替え後 3~5 か月後は冬季にあたるため, 4 および 5 か月後の iPTH の有意な上昇に一部寄与している可能性も考えられる。その傍証として, 7 か月後 (2019 年 4 月) と比較して, 8 か月後 (同年 5 月) では, エボカルセット投与量は減少しているにも拘わらず, PTH の低下が認められている。

補正 Ca は, 切り替え 1 か月後のみ有意に上昇したが, 75 mg のシナカルセトが投与されていた患者においても, 切り替え後に Ca が低下する患者が存在した. 本結果は, シナカルセトの前投与量に拘わらず, 切り替え用量は 1 mg が妥当であることを示す. 切り替え翌月の Ca の一過性の上昇は, シナカルセト投与量と Ca 変化量との間に正相関が認められたことより, iPTH の上昇と同様にエボカルセトの用量不足が原因と考えられる. また, iPTH 変化量と Ca 変化量との間に, 正相関が認められたことより, 一過性の Ca 上昇は骨由来であることが示唆される. 同様に, 切り替え翌月の P 上昇も, iPTH 変化量と P 変化量との間に正相関が認められたため, 骨由来と考えられる. カルシミメティクスの血中 Ca, P 低下作用は, PTH 低下を介した骨からの Ca, P の動員低下によるものと考えられており²²⁾, 今回の結果は, カルシミメティクスの PTH 低下効果が減弱したことが Ca, P の上昇に繋がったことを示すものである.

アンケートの結果, 切り替え後に GI 症状のある患者は減少し, 服薬遵守率が上昇したことより, シナカルセトに対する潜在的 GI 症状が軽減した可能性が示唆される. しかしながら, 消化管運動改善薬を中止できる症例が散見されたものの, 食欲の増加や胃酸分泌抑制薬およびリン吸着薬の減薬にまでは繋がらなかった. また, エボカルセトの GI 症状には用量依存性がないため¹¹⁾, スムーズな用量増加とそれに伴う iPTH の切り替え時以下までの低下が期待されたが, 実際には具現化されなかった. 本結果には, 上述の iPTH が上昇した理由の第二の考察が関与しているものと思われる. 今回実施したアンケート調査には, 多くの限界が存在する. 第一に, 本研究はシナカルセトの服薬が少なくとも 3 か月以上継続できていた患者を対象としたものであり, 過去にシナカルセトが処方され, GI 症状のために処方中止となった患者が今回の対象に含まれていない. 第二に, アンケートは切り替え後に実施したため, シナカルセトに対する回答は思い出し調査となっている. 第三に, エボカルセトの GI 症状に用量依存性はないものの¹¹⁾, 常用量のシナカルセトと切り替え後の比較的低用量のエボカルセトとの比較となっている. 第四に, アンケートを体調や食欲が良好となる秋季に実施している. 一方, 9 割以上の患者が食欲は不変と回答した点は興味深い. 最後に, アンケートを拒否した患者に状態の悪い患者が多く含まれていた可能性が否定できない. いずれにせよ, 併用薬剤の推移も含め, 今後のさらなる詳細な検討が必要である.

結 語

シナカルセトをエボカルセトの 1 mg へ一斉に切り替えることにより, iPTH の上昇が認められたが, Ca の上昇は一過性であり, 速やかに投与前値に復した. iPTH 上昇の理由の 1 つにエボカルセトの用量不足があげられたが, iPTH および Ca が低下する患者もいるため, 1 mg への切り替えは妥当と考えられた. エボカルセトは, シナカルセトに対して潜在的 GI 症状のあった患者に有用と思われ, かつ服薬アドヒアランスが向上するものの, iPTH のさらなる低下や併用薬剤の減薬にまで繋がるかは今後の課題である.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 武藤重明: テルモ, 協和発酵キリン, 中外製薬 (寄附講座). 永野伸郎: 協和発酵キリン, 鳥居薬品 (講演料). 他の共著者は開示すべきものなし.

文献

- 1) Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 339-65.
- 2) 永野伸郎, 川田剛央, 和田倫斉. 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, レグバラ錠®). *日薬理誌* 2008; 132: 301-8.
- 3) Wada M, Kawata T, Nagano N. Calcimimetics for treating hyperparathyroidism. In: Zaidi M, ed. *Encyclopedia of Bone Biology*. Oxford: Elsevier (In press).
- 4) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
- 5) Akiba T, Akizawa T, Tsukamoto Y, et al. Dose determination of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 117-25.
- 6) Gincherman Y, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 68-72.
- 7) Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 303-11.
- 8) Narushima K, Maeda H, Shiramoto M, et al. Assessment of CYP-mediated drug interactions for evocalcet, a new calcimimetic agent, based on in vitro

- investigations and a cocktail study in humans. Clin Transl Sci 2019; 12: 20-7.
- 9) 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.
 - 10) 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; 94: 818-25.
 - 11) Yokoyama K, Shimazaki R, Fukagawa M, Akizawa T; Evocalcet Study Group. Long-term efficacy and safety of evocalcet in Japanese patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. Sci Rep 2019; 9: 6410.
 - 12) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌2012; 45: 301-56.
 - 13) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013; 17: 221-8.
 - 14) Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. Am J Kidney Dis 2014; 63: 979-87.
 - 15) Akizawa T, Shimazaki R, Fukagawa M; Evocalcet Study Group. Phase 2b study of evocalcet (KHK7580), a novel calcimimetic, in Japanese patients with secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. PLoS One 2018; 13: e0204896.
 - 16) 協和発酵キリン株式会社. 総合製品情報概要 オルケディア®錠 1 mg 2 mg. (2018年5月作成)
 - 17) Hellriegel ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 601-7.
 - 18) 永野伸郎, 筒井貴朗. カルシウム感知受容体を標的とした薬剤の薬理学的特性—シナカルセト塩酸塩の allosteric modulator としての特長—. CLINICAL CALCIUM 2016; 26: 839-50.
 - 19) Miyazaki H, Ikeda Y, Sakurai O, et al. Discovery of evocalcet, a next-generation calcium-sensing receptor agonist for the treatment of hyperparathyroidism. Bioorg Med Chem Lett 2018; 28: 2055-60.
 - 20) Kleine CE, Obi Y, Streja E, et al. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of bone and mineral disorder in dialysis patients. Bone 2019; 124: 158-65.
 - 21) Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, Brown AJ. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase in human parathyroid glands. J Steroid Biochem Mol Biol 2012; 130: 73-80.
 - 22) 永野伸郎, 安藤哲郎, 伊藤恭子, 安藤義孝. シナカルセト塩酸塩とリン代謝. CLINICAL CALCIUM 2012; 22: 1567-76.