エテルカルセチド塩酸塩投与プロトコールの作成

伊藤 明人¹ 阿部 貴弥¹ 石井 修平¹ 松浦 朋彦¹
杉村 淳¹ 佐々木 成幸² 高澤 由美子² 加藤 哲夫²
小原 航¹

¹岩手医科大学泌尿器科学講座

²楽山会せいてつ記念病院透析センター

キーワード：血液透析，二次性副甲状腺機能亢進症，エテルカルセチド塩酸塩

〈要旨〉

エテルカルセチド塩酸塩（Etel）開始後の増減については，各主治医の判断となる．そのため複数の医師による透析管理が行われている施設では，同一施設内においても Etel による二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の管理に異なりが生じる可能性がある．今回，同一施設内での Etel による SHPT 管理に異なりが生じないように Etel 投与プロトコールを作成し，その効果について検討した．プロトコールは Etel 国内第Ⅲ相長期投与試験に準じ作成した．22 名を対象とし，研究期間は Etel 開始時から開始後 28 週間目までとした．研究期間内に，他因子での死亡 2 名を含め 5 名が脱落したが，17 名が研究を完遂した．Etel の投与量は 5 mg から，終了時には 4.4 ± 1.7 mg に有意に低下した（ $p=0.0084$ ）．また intact-PTH が 240 pg/mL 以下に管理された患者数は 22 名中 12 名（54.5%）から終了時には 15/17 例（88.2%）と有意に増加した（ $p=0.0238$ ）．今回作成したプロトコールでは明らかな副作用の出現もなく，効率的に SHPT の管理が可能であった．

Protocol for etelcalcetide hydrochloride treatment

Akito Ito¹, Takaya Abe¹, Shuhei Ishii¹, Tomohiko Matsuura¹, Jun Sugimura¹, Nariyuki Sasaki²,
Yumiko Takasawa², Tetsuo Kato², Wataru Obara¹

¹Department of Urology, Iwate Medical University

²Dialysis Center, Seitetsu Memorial Hospital

Keywords: hemodialysis, etelcalcetide hydrochloride, secondary hyperparathyroidism

〈Abstract〉

After the initial administration of etelcalcetide hydrochloride (Etel), its dosage might be adjusted depending on the attending physician's view. Therefore, at dialysis facilities, where patients are managed by multiple doctors, the management of secondary hyperparathyroidism (SHPT) with Etel can take many different courses. In this study, an Etel administration protocol was devised to prevent variations in Etel-based SHPT management within the same dialysis facility, and its effects were examined. The protocol was devised in accordance with the findings of domestic phase III trials of Etel. Twenty-two subjects were enrolled. The study period lasted for 28 weeks, starting from the administration of the first dose of Etel. During the study, 5 subjects dropped out, including 2 patients who died because of other factors, and so 17 subjects completed the study. The mean dose of Etel decreased significantly from 5 mg at the start of the study to 4.4 ± 1.7 mg at the end of the study ($p=0.0084$). In addition, by the end of the study the proportion of patients whose intact-parathyroid hormone levels were controlled at ≤ 240 pg/mL had significantly increased from 12 (54.5%) out of 22 subjects to 15 (88.2%) out of 17 subjects ($p=0.0238$). No new side effects developed during the study period. This Etel administration protocol might enable physicians to manage and control SHPT more effectively.

緒 言

透析患者の死亡原因の1/3は、心血管系合併症であり¹⁾、動脈硬化が強く関与している。この透析患者の動脈硬化の主な病因として、高リン(P)血症と二次性副甲状腺機能亢進症(secondary hyperparathyroidism: SHPT)があげられ、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD)の管理が重要である。わが国のCKD-MBD診療ガイドラインが作成されており、血清P濃度の管理目標値3.5~6.0 mg/dL、補正カルシウム(Ca)濃度の管理目標値8.4~10.0 mg/dLが推奨されている²⁾。またTaniguchiら³⁾は128,125名のわが国の患者データの解析を行い、血清intact-PTH(i-PTH)値が高いほど先述のガイドラインにおける血清PおよびCa値の目標値同時達成のオッズ比が低下することを報告しており、血清PおよびCaのコントロールだけでなく、i-PTHのコントロールも重要と考えられる。近年、高リン血症に対しさまざまなカルシウム(Ca)非含有リン吸着薬が使用できるようになった。またSHPTに対しCa受容体作動薬(CaR)が使用できるようになった。

2004年に経口CaR製剤であるシナカルセト塩酸塩(cinacalcet: Cina)が米国で市販された。Cinaと低用量ビタミンD₃製剤(VitD)製剤併用群とVitD製剤単独投与群の二群間において血管と心臓弁の石灰化を評価した研究(ADVANCE study)⁴⁾やCina投与群とプラセボ投与群においてSHPTを合併した患者の死亡あるいは非致死的心血管イベントに与える影響を評価した研究(EVOLVE study)⁵⁾などCinaに関する大規模な研究が行われてきた。

ADVANCE study⁴⁾では、試験開始後52週目において両群間で主要評価項目である全冠動脈における石灰化スコアに有意差を認めなかったがCinaと低用量VitD製剤併用群において低い傾向がみられ、大動脈弁の石灰化スコアやCa volumeスコアの変化率では有意に進行の抑制が認められた。さらにpost-hoc解析⁶⁾ではCinaと低用量VitD製剤併用群において全冠動脈と大動脈弁における石灰化スコアおよびCa volumeスコアの変化率で有意に進行の抑制が認められ、Cinaと低用量VitD製剤併用群は冠動脈石灰化に対して有効性のある治療法であることが示唆された。またEVOLVE study⁵⁾では、主要評価項目である複合エンドポイントは未調整ITT解析において、Cina群では7%の低下を認めたが有意な改善を認めなかった。

post-hoc解析⁷⁾では、Cina群は初回非アテローム性動脈硬化イベント発生リスクが16%の低下を認め、またサブ解析⁸⁾では、Cinaの投与はカルフィラキスの発現の抑制を認めた。これらの研究などよりCinaはPTHのみならずCa、Pも低下させることより心血管系合併症の予防効果が示唆されている。

その一方、Cinaは経口剤のためアドヒアランス不良などの問題点を有している。2017年2月に世界初の静注CaRであるエテルカルセチド塩酸塩(Etel)が市販され、透析患者の服薬の負担を軽減するなど注射薬の特性を生かしたSHPTの管理が可能となり、さらなるSHPTの治療成績の向上が期待される。

I. 目 的

Etelの添付文書上、開始用量については明確に記載されているが、増減については明らかにされておらず⁹⁾、各主治医の判断となる。また大規模透析施設では、複数の医師による透析室管理が行われていることが多く、同一施設内においてもEtelによるSHPT管理に異なりが生じる可能性がある。

今回、同一施設内においてEtelによるSHPT管理に異なりが生じないようにEtel投与プロトコールを作成し、臨床的に評価した。

II. 方 法

月・水・金の午前中に外来血液透析を受けている患者で、SHPTに対して1か月以上同量のCinaを内服している患者で、内服数を減らす目的にてCinaからEtelに変更予定の患者のうち、本研究について承諾が得られた22名を対象とした。研究期間は、Etel開始時から開始後28週間目までとした。

Etel投与プロトコールは、国内第Ⅲ相長期投与試験に準じ⁹⁾(表1)、

増量判定基準

- 1) 同じ用量を4週間以上維持している
かつ
- 2) 血清i-PTH濃度 ≥ 240 pg/mL、かつ補正Ca濃度 ≥ 8.4 mg/dL

減量判定基準

- 1) 血清i-PTH濃度 < 60 pg/mLに低下した場合
あるいは
 - 2) 透析前補正Ca < 8.4 mg/dL
- ただし、血清i-PTH濃度 ≥ 240 pg/mLの場合はVitDの開始あるいは増量を検討する。

表 1 Protocol of etelcalcetide hydrochloride

増量判定基準
1) 同じ用量を 4 週間以上維持している かつ
2) 血清 i-PTH 濃度 ≥ 240 pg/mL, かつ補正 Ca 濃度 ≥ 8.4 mg/dL
減量判定基準
1) 血清 i-PTH 濃度 < 60 pg/mL に低下した場合 あるいは
2) 透析前補正 Ca < 8.4 mg/dL → 血清 i-PTH 濃度 ≥ 240 pg/mL の場合, VitD の開始 or 増量
休薬判定基準
1) 透析前補正 Ca 濃度 < 7.5 mg/dL の場合 → 血清 i-PTH 濃度 ≥ 240 pg/mL の場合, VitD の開始 or 増量

注 1) 血清リン値のコントロールが第一とする.
注 2) 2.5 mg ずつ増減する.

休薬判定基準

- 1) 透析前補正 Ca 濃度 < 7.5 mg/dL の場合
ただし, 血清 i-PTH 濃度 ≥ 240 pg/mL の場合,
VitD の開始あるいは増量を検討する.

以上のように作成し, 臨床研究を行った. ただし, 血清 P 値のコントロール (3.5~6.0 mg/dL) を第一目標とし, Etel の増減は 2.5 mg ずつとした. また VitD の開始および増減に関しては, 新たに VitD を開始する場合はマキサカルシトール 2.5 μ g $\times$ 3 回/週から開始した. また増減に関しては, マキサカルシトールの場合 1 回量を 2.5 μ g ずつ増減し, カルシトリオールの場合 1 回量を 0.5 μ g ずつ増減した. また透析液は, キンダリー 3 号液 (透析液 Ca^{++} 濃度: 2.5 mEq/L) を使用した.

開始後 4 週間後までは毎週, それ以後 2 週間ごとに 28 週間後まで採血を行った. 採血項目は, 月曜日血液透析開始直前に, アルブミン (Alb), Ca, P, i-PTH を測定した. なお補正 Ca は, Payne の式¹⁰⁾にて求めた.

評価項目として, 開始時および開始後 28 週目における Etel 投与量, i-PTH および補正 Ca について検討した. また「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」²⁾における i-PTH の管理目標値 (60~240 pg/mL) に管理された患者数についても検討した.

統計解析は, 開始時および開始後 28 週目の比較はウィルコクソン符号付順位検定を用い, また目標値に管理された患者数の比較は χ^2 検定を用いた. $p < 0.05$ を有意水準とし, 値は平均値 $\pm$ 標準偏差にて表示した.

なお, 本研究は医療法人楽山会せいてつ記念病院倫理委員会にて承認を得た (承認番号 012 号). またすべ

表 2 Demographic characteristics of patients

性別	22
M/F (人)	11/11
年齢 (歳)	62.2 $\pm$ 12.9
平均透析歴 (年)	13.0 $\pm$ 6.6
平均 DW (kg)	60.5 $\pm$ 15.6
平均シナカルセト投与量 (mg/毎 HD)	23.7 $\pm$ 7.6
開始時ビタミン D ₃ 製剤 (人)	
カルシトリオール 1.5 μ g/週	1
カルシトリオール 2.0 μ g/週	2
カルシトリオール 3.0 μ g/週	3
マキサカルシトール 2.5 μ g/週	2
マキサカルシトール 5.0 μ g/週	3
マキサカルシトール 7.5 μ g/週	5
マキサカルシトール 15 μ g/週	3
投薬なし	3
原疾患 (人)	
糖尿病性腎症	11
慢性糸球体腎炎	6
腎硬化症	2
その他, 不明	3

ての対象患者において書面により同意を得た.

III. 結 果

1. 患者背景 (表 2)

対象患者の性別は男性 11 例, 女性 11 例であり, 平均年齢 62.2 $\pm$ 12.9 歳であった. 主な原疾患は糖尿病性腎症 11 例, 慢性糸球体腎炎 6 例, 腎硬化症 2 例, その他・不明 3 例であった. 平均透析歴は 13.0 $\pm$ 6.6 年であった. 開始時の平均 dry weight (DW) は 60.5 $\pm$ 15.6 kg, 平均 Cina 投与量は 23.7 $\pm$ 7.6 mg/毎日であった. また開始時に静注 VitD 製剤は 22 名中 19 名に投薬されており, その内訳は, カルシトリオール 1.5 μ g/週 1 名, 2.0 μ g/週 2 名, 3.0 μ g/週 3 名, マキサカルシトール 2.5 μ g/週 2 名, 5.0 μ g/週 3 名, 7.5 μ g/週 5 名, 15 μ g/週 3 名であった.

2. Etel 投与量の推移

Etel を毎回の透析終了時に 5 mg を経静脈的に投与開始し, その後はプロトコールに従い増減を行った. 研究期間内に 5 名が脱落 (死亡: 2 名, 転出: 1 名, Ca および i-PTH: 1 名) し, 17 名が研究を完遂した. この 17 名の開始後 28 週間目における Etel 投与量は, 週 7.5 mg $\times$ 3 回投与された患者 2 名, 週 5.0 mg $\times$ 3 回投与された患者は 9 名, 週 2.5 mg $\times$ 3 回投与された患者は 6 名であった (図 1). Etel の投与量は 5 mg から, 開始後 28 週間目には 4.4 $\pm$ 1.7 mg に有意に低下した ($p = 0.0084$) (図 2).

図 1 Patient flow diagram

図 2 Time course change of etelcalcetide dose

表 3 Changes in VitD dosage

開始時	終了時
カルシトリオール (μg/週)	
1.5	3
2	2
2	3
3	4.5
3	4.5
マキサカルシトール (μg/週)	
2.5	2.5
5	5
5	10
7.5	7.5
7.5	7.5
7.5	7.5
7.5	10
7.5	15
15	15
15	15
0	22.5

3. VitD 投与量の推移 (表 3)

研究を完遂した17名において、開始時と研究終了時の2点間での VitD 投与量を比較すると、8名において投与量の増加を認めた。

4. i-PTH および補正 Ca 値の推移

開始時の i-PTH は 256.14 ± 117.86 pg/mL であり、開始後 28 週間後の i-PTH は 137.82 ± 81.10 pg/dL に有意に低下した ($p=0.0262$) (図 3)。

Etel 開始時の補正 Ca 値は 9.35 ± 0.68 mg/dL であり、開始後 28 週間後 9.08 ± 0.48 mg/dL であった (図 4)。

5. i-PTH 管理目標値 (240 pg/mL 以下) 達成率

i-PTH が 240 pg/mL 以下に管理された患者数は 22 名中 12 名 (54.5%) であったが、開始後 28 週間後には 15/17 例 (88.2%) と増加した ($p=0.0237$) (図 3)。

図 3 Time course change of serum i-PTH

図 4 Time course change of corrected calcium

IV. 考 察

同一施設内において、同じ基準により Etel による SHPT 管理が可能な Etel 投与プロトコルを作成した。添付文書上⁹⁾「増量する場合には増量幅を 5 mg とし、4 週間以上の間隔をあけて行うこと。ただし、血清 Ca 濃度や PTH が管理目標値を下回らないように、2.5 mg の増量も考慮すること。」とされている。そのため、本プロトコルでは低カルシウム血症の危険性

を危惧し、本プロトコルの増量幅を 2.5 mg とした。本プロトコルでは低カルシウム血症にて脱落したのは 22 名中 1 名であった (図 1)。

本プロトコルでの管理により、Etel の投与量は 5 mg から、研究終了時には 4.4 ± 1.7 mg と低下した (図 2)。開始時の Cina 投与量の平均が 23.7 ± 7.6 mg であり、Cina による SHPT の総医療費はレグパラ[®] 25 mg (薬価 549.8 円) 換算で、各患者 1 週間当たり約 3,649 円であった。Etel 投与開始後 28 週間目の Etel の薬剤費はパーサビブ[®] 5 mg (薬価: 1,283 円) 換算で、各患

図 5 Correlation between i-PTH change and cinacalcet dose

者 1 週間当たり約 3,387 円であった。なお開始後 28 週間目の時点で、補正 Ca を是正する目的で 17 名中 8 名において開始時に比べ VitD が増量されていた。これらの VitD 増加分、約 515 円を加えると開始後 28 週間目の Etel による SHPT の総医療費は約 3,902 円となり、やや高価となった。しかし今回、透析液としてキンダリー 3 号液（透析液 Ca^{++} 濃度: 2.5 mEq/L）を用いており、 Ca^{++} 濃度 2.75 mEq/L あるいは 3.0 mEq/L の透析液を用いた場合、これらの差額はなくなる可能性が考えられた。

「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」²⁾における i-PTH の管理目標値である 240 pg/mL 以下に管理された患者数は、開始時（Cina 投与時）の 12/22 例（54.5%）であったが、研究終了時には 15/17 例（88.2%）と増加した（ $p=0.024$ ）。683 例を対象とした Etel と Cina の二重盲検比較試験では、i-PTH の 30% 減少効果（68.2 vs. 57.7%, $p<0.001$ ）並びに 50% 減少効果（52.4% vs. 40.2%, $p=0.001$ ）はいずれも Etel が有意に優れていたとの海外の報告⁹⁾があり、同様の結果となった。今回の結果は、対象群の開始時の Cina 投与量が 23.7 ± 7.6 mg/毎日と少ないことや Cina のアドヒアランスの問題が影響している可能性はあるが、Etel は SHPT の強力な治療方法であると考えられた。

観察期間内に補正 Ca の低下 1 名、補正 Ca および iPTH の低下 1 名、転院 1 名、死亡 2 名、計 5 名の脱落症例を認めた。2 名の死亡症例は Etel 投与開始後約 6 週間後および 8 週間後に発生しており、Etel との関連が疑われたが、Etel 投与中の補正 Ca は正常範囲内での推移であり、その他 Etel が誘因と思われる所見を認めず。また両名とも原疾患が糖尿病性腎症であり、12 年 8 か月および 18 年 11 か月の長期透析歴を有する

患者であった。また両名とも Etel 投与開始時には下肢切断および脳梗塞、心筋梗塞の既往歴があったことなどから、死因は Etel 投与ではなく既往歴として有していた心血管合併症によるものと判断したが、重症の心血管合併症を有する患者への投与は注意が必要と考える。

Cina と Etel の副作用発現率については報告¹¹⁾が少なく一定した答えはない。今回の検討では Cina から Etel に変更後に CaR に起因すると思われる消化器症状など新たな副作用を認めることはなかった。これは副作用なく Cina を投与できていた症例を Etel 投与に変更したためと考えられ、今後さらなる検討が必要である。

添付文書⁹⁾上、「通常、成人には、エテルカルセチドとして 1 回 5 mg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。」「増量する場合には増量幅を 5 mg とし、4 週間以上の間隔をあけて行うこと。ただし、血清カルシウム濃度や PTH が管理目標値を下回らないように、2.5 mg の増量も考慮すること。」とされている。そのため Cina の投与量や目標体重（DW）によらず Etel 5 mg からの開始となる。そこで、今回「DW 当たりの Cina 投与量」（Etel 開始時の Cina 投与量を DW で除した値）と「i-PTH の変化率」（Etel 開始後 4 週間目の i-PTH 値を Etel 開始時の i-PTH で除した値）の関連を検討した。i-PTH 変化率が 100% 以上の場合、Cina から Etel に変更したが、i-PTH のコントロールがなされていない場合であり、逆に 100% 以下の場合、Cina から Etel への変更により i-PTH のコントロールが良好になったことを示す。Etel 開始後 4 週間経過した場合、i-PTH の値により Etel が増加される可能性があるため、最初の Etel 増量を検討する開始後 4 週間目のデータを用いた。また

本研究では, 今回のプロトコールでは開始後4週間目までに VitD 製剤が開始あるいは増加される可能性があるが, 実際は開始後8週間目までは VitD 製剤を変更した症例は生じなかったため, 今回の評価に VitD 製剤の変更による影響はないと考えられる. 「DW 当たりの Cina 投与量」と「i-PTH の変化率」の間には, 正の相関を認めた ($r=0.6226$, $p=0.0066$) (図5). 「i-PTH の変化率」100%の場合, Cina と Etel の効果が同等と考えられる「i-PTH の変化率」100%を示す「DW 当たりの Cina 投与量」は 0.42 mg/kg となり, 仮に DW が 60 kg の患者の場合は Cina 25.2 mg の連日内服が, Etel 5 mg 週3回透析後投与に相当すると考えられた. Etel と Cina の二重盲検比較試験¹¹⁾では, 初期の Etel と Cina の投与量はそれぞれ 5 mg 週3回透析後静注投与と 30 mg 連日経口投与とされており, 今回の結果との違いは体格差などが影響したと考える. また本研究での Cina のアドヒアランスに関しては, 患者への聞き取りのみであり, Cina のアドヒアランスが不確定な部分が開始時 i-PTH に影響した可能性もあると考える.

本来であれば, SHPT の管理は Etel および VitD の増減を組み合わせるべきである. 本研究では補正 Ca 値が 11.0 mg/dL を超えることがなかったが, Ca の上昇による VitD の減量について考慮されていない点, i-PTH が 60 pg/dL 未満になった時の VitD の減量基準がない点が本プロトコールの問題点の一つであり, 今後改良が必要である. また研究終了時 VitD の投与量が ADVANCE study⁴⁾での低用量 VitD 製剤に比べ, 多くなっており, 透析液濃度の調整などが必要と考えられた. 今後, Cina 投与量により Etel 開始量が増える必要があり, そのことにより, 切り替えによる低カルシウム血症の発症などの副作用の予防に有効と考えられる. また今後, Cina に比べアドヒアランスの向上が期待されるエボカルセトとの検討も必要と考えられる.

結 語

今回 Etel 投与プロトコールを作成した. Etel による SHPT の管理は, 医療費用面でやや高価となる可能性はあるが, 強力な治療方法である可能性が考えられた.

COI: 阿部貴弥: 小野薬品工業株式会社 (講演料), 他の共著者は開示すべきものなし.

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2016年12月31日現在). 東京: 日本透析医学会, 2017.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Raggi 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: 1327-39.
- 5) The EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-94.
- 6) Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 146-52.
- 7) The EVOLVE Trial Investigators, Wheeler DC, London GM, Pelfrey PS, et al. 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; 3: e001363.
- 8) Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriolopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 800-7.
- 9) パーサビブインタビューフォーム, 2017年2月改訂 (第2版)
- 10) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973; 4: 643-6.
- 11) 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.