血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する シナカルセト塩酸塩からエテルカルセチドへの 切り替えの検討

池田 直史¹ 元 志 宏¹ 野邊 香奈子¹ 岡 島 真 里¹
金 井 弘 次¹ 塚 田 美 保¹ 小 川 晃 生¹ 野 平 由 香²

¹石心会埼玉石心会病院腎臓内科

²石心会さやま腎クリニック

キーワード：二次性副甲状腺機能亢進症，エテルカルセチド，シナカルセト塩酸塩

〈要旨〉

新たな calcimimetics であるエテルカルセチドの臨床的特徴を検討した。維持透析患者でガイドライン上適応となる 50 症例につきエテルカルセチド投与開始前 24 週と開始後 24 週につき比較検討した。加えてシナカルセト塩酸塩からの切り替え群を用量別で検討した。全症例では血清補正 Ca 値，i-PTH 値，TRACP-5b 値は投与開始前に比し開始後で有意に低下していた。シナカルセト塩酸塩からの切り替えでは低用量群では血清補正 Ca 値，i-PTH 値，TRACP-5b 値は投与開始前に比し開始後は有意に低下していた。一方，高用量群ではすべてにおいて有意差を認めなかった。高用量からの切り替えでは初期量では用量変更可能時に増量が必要になる可能性が高いと考えられた。エテルカルセチドの有効性と，シナカルセトとの臨床的力価の比較を示すことができた。

A study on switching from cinacalcet to etelcalcetide in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

Naofumi Ikeda¹, Shikou Gen¹, Kanako Nobe¹, Mari Okajima¹, Kouji Kanai¹, Miho Tsukada¹,
Akio Ogawa¹, Yuka Nodaira²

¹Department of Nephrology Saitama Sekishinkai Hospital

²Department of Dialysis, Sayama Renal Clinic

Keywords: secondary hyperparathyroidism, etelcalcetide, cinacalcet hydrochloride

〈Abstract〉

【Background】The Clinical Practice Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) 2012 recommend the use of cinacalcet hydrochloride, a calcimimetic, in hemodialysis patients with high parathyroid hormone (PTH) levels and normal or high serum phosphorus or calcium levels. Etelcalcetide, a new calcimimetic, is administered intravenously and can be eliminated by dialysis. Here, we investigated the characteristics of etelcalcetide in CKD-MBD patients. 【Methods】The subjects were hemodialysis outpatients with high PTH levels and high or normal serum phosphorus or calcium levels (≥ 8.4 mg/dL) who were being treated at our hospital. Etelcalcetide was administered to 50 patients. The endpoints were the corrected serum calcium level and the serum levels of phosphorus, intact PTH, tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP)-5b, and bone-type alkaline phosphatase. The mean corrected serum calcium level and the serum levels of phosphorus and intact PTH at 24 weeks before the start of etelcalcetide treatment (pre-treatment values) were compared with those at 24 weeks after the start of treatment (post-treatment values). The endpoints were also compared among three treatment groups: the cinacalcet hydrochloride-free group (not treated with cinacalcet hydrochloride), low-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide group (switched from ≤ 25 mg/day

池田 直史 社会医療法人財団石心会埼玉石心会病院腎臓内科 〒350-1305 埼玉県狭山市入間川 2-37-20

Naofumi Ikeda Tel: 04-2953-6611 Fax: 04-2953-8040 E-mail: naofumi-ikeda@saitama-sekishinkai.org

〔受付日：2018 年 12 月 14 日，受理日：2019 年 4 月 4 日〕

cinacalcet hydrochloride to etelcalcetide), and high-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide group (switched from ≥ 26 mg/day cinacalcet hydrochloride to etelcalcetide). 【Results】The mean corrected serum calcium level and serum intact PTH level were significantly lower after treatment ($p < 0.01$). In the low-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide group, the mean corrected serum calcium level ($p < 0.01$) and serum intact PTH level ($p < 0.01$) were significantly lower after treatment. No significant findings were obtained in the high-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide group. The intact PTH level tended to increase after treatment, although the difference was not significant. The mean etelcalcetide dose increased during the study period due to changes in the TRACP-5b level, and the estimated initial etelcalcetide dose was equivalent to 26–50 mg of cinacalcet hydrochloride. 【Conclusion】Our findings suggest that etelcalcetide might be an effective alternative treatment for secondary hyperparathyroidism when administered at an equivalent dose to cinacalcet hydrochloride.

緒 言

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常は骨障害のみならず心血管系合併症により生命予後に著しい影響を及ぼすことが注目されるようになって久しい¹⁾。特に重要なテーマとされているのが生命予後に最も影響する高リン (P) 血症の管理である^{2,3)}。加えて高 P 血症は二次性副甲状腺機能亢進症の要因の一つとして重要視されてきた。近年、逆にこの二次性副甲状腺機能亢進症自体が高 P 血症の病態に影響することも注目されている。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 2012 における血清 P, Ca の治療管理法 9 分割図において副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) 値が高値で、血清 P 値もしくは血清 Ca 値が正常もしくは高値の場合には Ca 受容体に作用するシナカルセト塩酸塩投与を考慮することが推奨されている⁴⁾。シナカルセト塩酸塩は PTH を抑制するだけでなく、血清 Ca 値、血清 P 値、結果的に血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ を低下させる作用も報告され⁵⁾、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における目標値達成において有用な薬剤とされている⁴⁾。静注ビタミン製剤を使用した血液透析患者を対象とした大規模コホート研究ではシナカルセト塩酸塩を併用した群の生存率が改善したという報告⁶⁾、ほかにも冠動脈、大動脈弁の石灰化の抑制効果⁷⁾や FGF23 (fibroblast growth factor 23: 線維芽細胞増殖因子) 濃度の低下作用⁸⁾、骨折発症リスクの低下作用⁹⁾などさまざまな臨床における有用な効果が報告されている。

新たにシナカルセトと同じ calcimimetics として上市されたエテルカルセチドは、特徴としてまず静脈注射製剤であること、主に透析で除去される特徴¹⁰⁾から血中濃度が安定すること、薬物相互作用が少ないことなどがあげられる。副作用としてはシナカルセト塩酸塩と同様に低 Ca 血症や悪心、嘔気などの消化器症状などがあげられる¹¹⁾。今回このエテルカルセチドの特

徴を明らかにすることを目的に、当院に通院中の患者でガイドライン上必要とされ同剤の投与が行われた患者 50 例に対し検討を行った。

I. 対象と方法

当院通院中の維持血液透析患者で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の血清 P, Ca の治療管理法 9 分割図において PTH 値が高値で、血清 P 値もしくは血清 Ca 値が正常もしくは高値の症例で、今回の検討の参加にあたり了承を得られた 50 症例につきエテルカルセチド投与を行い検討した。本研究にあたり IRB の承認を得た (承認番号: 29-27)。

全症例に対し通常の 2 週間おきの定期採血に加え、エテルカルセチド投与開始時より 8 週までは 1 週おきに血清補正 Ca 値、血清 P 値の測定を行った。intact PTH 値、骨吸収マーカーの骨特異的酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase-5b: TRACP-5b)、骨形成マーカーの骨型アルカリホスファターゼ (骨型 ALP, BAP) の測定は投与開始時から 4 週目、8 週目、12 週目、16 週目、20 週目、24 週目に測定を行った。また全症例は全期間において透析条件の変更、カルシウム含有リン吸着薬の新規開始、投与量変更はなかった。またシナカルセト塩酸塩未使用の 8 例についてはすべてのリン吸着薬の新規追加、増量はなかった。

評価項目は血清補正 Ca 値、血清 P 値、intact PTH 値、TRACP-5b 値、骨型 ALP 値であり、血清補正 Ca 値、血清 P 値、intact PTH 値についてはエテルカルセチド投与開始前 24 週間の平均を前値、開始後 24 週間の平均を後値として比較を行った。TRACP-5b、骨型 ALP については開始時を前値、24 週間の平均を後値として比較を行った。加えてシナカルセト塩酸塩未投与群 (n=8)、シナカルセト塩酸塩低用量投与群 (シナカルセト塩酸塩 25 mg/日以下からの切り替え群; n=29)、シナカルセト塩酸塩高用量投与群 (シナカルセ

表 1 Patient characteristics

Age	69.5±9.7 (years)		
Sex	28 men, 22 women		
Duration of dialysis	9 (6-13) (years)		
Number of patients by duration of dialysis	<5 years	9	
	≥5 years to <10 years	21	
	≥10 years	20	
Primary disease	Diabetic nephropathy	18	
	Chronic glomerulonephritis	14	
	Nephrosclerosis	8	
	Polycystic kidney	2	
	Unknown cause	8	
Cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide	42	Low-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide (≤25 mg/day)	29
		High-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide (≥26 mg/day)	13
Cinacalcet hydrochloride-free group			8

表 2 Characteristics of three patient groups based on status of previous cinacalcet hydrochloride administration

	All subjects	Cinacalcet hydrochloride-free group	Low-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide group (≤25 mg/day)	High-dose cinacalcet hydrochloride/etelcalcetide group (≥26 mg/day)
Number of subjects	50	8	29	13
Age	69.5±9.7	71.6±6.1	69.8±10.9	67.5±8.9
Sex	28 : 22	3 : 5	18 : 11	7 : 6
Male : Female				
Duration of dialysis (year)	9 (6-13)	6 (4-8)	9 (6-12)	9 (6-13)
Cinacalcet hydrochloride dose (mg/day)			17.2±9.0	53.3±12.3
			28.4±19.6	

ト塩酸塩 26 mg/日以上からの切り替え群; n = 13) に分けて比較検討を行った。

また, シナカルセト塩酸塩からの切り替え全症例については 42 名中 19 名が 1 週間のシナカルセト塩酸塩ウォッシュアウト期間をもうけて投与されており, 残り 23 名はウォッシュアウト期間を設けずに直ちに切り替えられていた。投与開始時の血清補正 Ca 値に有意差がないことを確認しウォッシュアウト期間の有無の二群間で血清補正 Ca 値の投与後平均値に有意差があるか検討を行った。

〈統計〉

データは平均値 (標準偏差) もしくは四分位法で表記した。

1 群間の比較は Wilcoxon 符号順位検定を, 2 群間の比較は Mann-Whitney's U test を用い, 統計学的有意水準は 5% 未満を有意差ありとした。統計ソフトは IBM SPSS ver. 24.0 を使用した。

II. 結 果

平均年齢 69.5±9.7 歳で, 男性 28 名, 女性 22 名。透析歴は 9 (6~13) 年であった。原疾患は糖尿病が最多で 18 名, 慢性腎炎が 14 名, 腎硬化症が 8 名, 多発性嚢胞腎が 2 名で, 不明が 8 名であった。また 50 例中 8 例は以前にシナカルセト塩酸塩投与により消化管症状などが出現し投与中止された症例であった。それ以外の 42 例は全例シナカルセト塩酸塩からの切り替えであり, 切り替え前の平均投与量は 28.4±19.6 mg/日であった。患者群を示す (表 1)。またシナカルセト塩酸塩切り替え別に詳細を示す (表 2)。また各群間での年齢, 透析歴においては Kruskal-Wallis test においてそれぞれ $p=0.640$ (年齢), $p=0.258$ (透析歴) と有意差なく, 性別においても Fisher の正確確率において有意差はなかった ($p=0.494$)。

表 3 に示すように, 全症例では血清補正 Ca 値, intact PTH 値は投与開始前平均値に比し投与開始後平均値は有意に低下していた ($p<0.01$)。TRACP-5b

表 3 Results of all patients

	Before start of treatment with etelcalcetide	After start of treatment with etelcalcetide	<i>p</i>
Corrected serum Ca level (mg/dL)	9.52 (9.30-9.79)	9.08 (8.85-9.38)	<i>p</i> <0.01
Phosphorous level (mg/dL)	5.48 (5.03-5.94)	5.24 (4.89-5.61)	<i>p</i> =0.070
intact PTH (pg/mL)	290.8 (173.5-390.0)	150.0 (108.9-268.1)	<i>p</i> <0.01
TRACP-5b (mU/dL)	687.5 (523.8-835.8)	524.5 (356.9-639.2)	<i>p</i> <0.01
BAP (μ g/L)	17.4 (13.7-23.1)	15.8 (12.9-21.6)	<i>p</i> =0.156
Dose of etelcalcetide (mg/week)	At start of treatment with etelcalcetide 15	Mean 13.45 $\pm$ 3.46

図 1 Time-series changes in all subjects

値は投与開始時値に比し投与開始後平均値は有意に低下していた ($p<0.01$)。骨型 ALP は投与開始時値と投与後 24 週間の平均値とでは有意差は認めなかった(表 3)。エテルカルセチド投与後の全 50 症例の血清補正 Ca 値, 血清 P 値, intact PTH 値, TRACP-5b 値, 骨型 ALP 値の時系列変化を示す (図 1)。

シナカルセト投与量別の検討として, シナカルセト塩酸塩未投与群 (表 4), シナカルセト塩酸塩低用量群 (表 5), シナカルセト塩酸塩高用量群 (表 6) の, それぞれの結果を示す。シナカルセト塩酸塩未投与群では血清補正 Ca 値, intact PTH 値は投与開始前平均値と比較し投与開始後平均値は有意に低下していた。TRACP-5b 値は投与開始時値と比較し投与開始後平

均値は有意に低下していた。またこの観察期間中にリン吸着薬の増量や変更, 追加はされておらず, ビタミン D 製剤についてはエテルカルセチド投与開始前と開始後の週平均の投与量について有意差はないものの増量傾向であった。

シナカルセト塩酸塩低用量投与群 29 例においては血清補正 Ca 値 ($p<0.01$), intact PTH 値 ($p<0.01$) は投与開始前平均値に比し投与開始後平均値は有意に低下し, TRACP-5b 値は投与開始時値に比し投与開始後平均値は有意に低下していた ($p<0.01$)。骨型 ALP 値においても投与開始時値に比し投与開始後平均値は有意に低下していた ($p<0.01$)。

一方, シナカルセト塩酸塩高用量投与群 13 例ではす

表 4 Results of the cinacalcet hydrochloride-free group

	Before start of treatment with etelcalcetide	After start of treatment with etelcalcetide	<i>p</i>
Corrected serum Ca level (mg/dL)	9.58 (9.33-9.81)	8.86 (8.59-8.91)	<i>p</i> = 0.012
Phosphorous level (mg/dL)	5.30 (5.00-5.74)	5.11 (4.77-5.41)	<i>p</i> = 0.050
intact PTH (pg/mL)	380.0 (309.8-469.0)	148.4 (106.2-200.5)	<i>p</i> = 0.012
TRACP-5b (mU/dL)	796.0 (707.0-967.8)	574.1 (454.7-755.2)	<i>p</i> = 0.012
BAP (μg/L)	29.2 (23.3-36.6)	37.0 (22.7-44.2)	<i>p</i> = 0.263
Dose of etelcalcetide (mg/week)	At start of treatment with etelcalcetide 15	Mean 10.94 ± 4.63	

表 5 Results of the patient group switching from low-dose cinacalcet hydrochloride

	Before start of treatment with etelcalcetide	After start of treatment with etelcalcetide	<i>p</i>
Corrected serum Ca level (mg/dL)	9.51 (9.25-9.70)	9.05 (8.82-9.27)	<i>p</i> < 0.01
Phosphorous level (mg/dL)	5.67 (5.22-5.97)	5.39 (5.12-5.85)	<i>p</i> = 0.112
intact PTH (pg/mL)	287.3 (175.6-384.4)	132.0 (108.7-242.5)	<i>p</i> < 0.01
TRACP-5b (mU/dL)	677.0 (502.0-884.0)	462.8 (314.8-622.4)	<i>p</i> < 0.01
BAP (μg/L)	17.1 (13.3-19.2)	13.9 (12.3-18.1)	<i>p</i> < 0.01
Dose of etelcalcetide (mg/week)	At start of treatment with etelcalcetide 15	Mean 13.00 ± 2.48	

表 6 Results of the patient group switching from high-dose cinacalcet hydrochloride

	Before start of treatment with etelcalcetide	After start of treatment with etelcalcetide	<i>p</i>
Corrected serum Ca level (mg/dL)	9.53 (9.42-9.97)	9.66 (9.35-9.96)	<i>p</i> = 0.754
Phosphorous level (mg/dL)	5.39 (4.9-5.62)	5.15 (4.87-5.65)	<i>p</i> = 0.600
intact PTH (pg/mL)	214.5 (155.7-358.9)	261.4 (114.6-426.4)	<i>p</i> = 0.116
TRACP-5b (mU/dL)	650.0 (529.0-725.0)	605.8 (428.8-780.8)	<i>p</i> = 0.701
BAP (μg/L)	16.4 (13.7-19.4)	15.9 (13.2-20.1)	<i>p</i> = 0.807
Dose of etelcalcetide (mg/week)	At start of treatment with etelcalcetide 15	Mean 16.00 ± 2.93	

すべての項目において有意差を認めなかった。24週間のエテルカルセチド投与量はこの群のみ開始時量より増量されていた。

またシナカルセト塩酸塩からの切り替えにおける1週間のウォッシュアウト期間の有無の検討においては両群間に血清補正Ca値に有意差は認めなかった(Mann-Whitney U test) (図2)。

Ⅲ. 考 察

本研究でわれわれは、シナカルセト塩酸塩からの切り替え、あるいは新規にエテルカルセチド投与を開始した50症例について検討し、エテルカルセチドの有効性とシナカルセト塩酸塩との作用力価の比較を試みた。結果として、エテルカルセチドは消化管の愁訴も少なく、15 mg/週と同薬は26~50 mg/日のシナカル

セト塩酸塩に匹敵する intact-PTH 抑制効果が認められることが明らかとなった。

わが国の二次性副甲状腺機能亢進症を有する透析患者を対象に行われた MBD-5D 研究では 300 pg/mL を超える intact PTH 値の上昇が血清 Ca 値、血清 P 値の管理目標値の達成率低下に関連することが示された¹²⁾。慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常診療ガイドラインにおける血清 P、Ca の治療管理法9分割図において intact PTH 値が高値で、血清 P 値もしくは血清 Ca 値が正常もしくは高値の場合には Ca 受容体に作用するシナカルセト塩酸塩投与を考慮することが推奨されている⁴⁾。2008年に上市されたシナカルセト塩酸塩は calcimimetics と呼ばれ、副甲状腺上に存在する Ca 受容体に作用し PTH 分泌を強力に抑制する薬理作用を有する薬剤である¹³⁾。従来透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症にはリン吸着薬もしくはビタミン D

図 2 Changes in serum calcium with and without washout period

製剤しか選択肢がなかった¹⁴⁾。特にビタミンD製剤の増量を行うと血清P値や血清Ca値を上昇させてしまい、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 積が上昇してしまうことがよく認められた。シナカルセト塩酸塩はPTHを抑制するだけでなく、血清Ca値、血清P値、血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ を低下させる作用を有しており^{7,15)}、結果的に活性型ビタミンD製剤の増量も可能になる。シナカルセト塩酸塩はほかにも現在までに副次的なさまざまな臨床的有用性の報告もなされている。総死亡・心血管死亡の低リスクとの関連や生命予後と関連するとされているFGF23との関連性においても、EVOLVE試験のサブ解析において、シナカルセト塩酸塩投与群で有意なFGF23濃度の低下を認めている¹⁶⁾。またADVANCE研究よりシナカルセト塩酸塩投与が全冠動脈、大動脈弁の石灰化を抑制することが示された⁷⁾。EVOLVE試験ではcalciphylaxis発症が抑制されたことも報告されている¹⁶⁾。骨折との関連においてはEVOLVE試験のサブ解析にてプラセボと比較し骨折発生リスクを28%有意に低下させている。

このようにシナカルセト塩酸塩は非常に有用な薬剤ではあるが、悪心、嘔吐などの上部消化管症状の出現頻度が高く¹⁷⁾、症例によっては消化器症状により一定用量以上の投与が不可のことも少なくなく内服中断や投薬中止の原因にもなっていた。2017年に上市された同じcalcimimeticsであるエテルカルセチドは、特徴としてまず静脈注射製剤であること、主に透析で除去される特徴から血中濃度が安定すること¹⁰⁾、薬物相互作用が少ないことなどがあげられる。副作用としてはシナカルセト塩酸塩と同様に低Ca血症や悪心、嘔気などの消化器症状などがあげられる。わが国で行われ

た治験結果によればシナカルセト塩酸塩と比較して悪心、嘔吐が少ないと報告されている¹⁸⁾。一方、米国で行われたシナカルセトとエテルカルセチドの二重盲検試験では悪心、嘔吐の頻度に有意差はなかったとされている¹⁹⁾。

全50症例の結果として有意なintact-PTH抑制効果を認めた。TRACP-5b、骨型ALPはそれぞれ腎機能低下により影響を受けず基準値が変化しないマーカーで、ともに透析患者でも健常人の基準値が適用できるとされている^{20,21)}。今回の検討でもintact PTH値の変動と同じく骨吸収マーカーであるTRACP-5b値は有意に低下していた。これはエテルカルセチド投与により二次性副甲状腺機能亢進症の改善により骨吸収が抑制されたことを強く示唆する。骨形成マーカーである骨型ALPの変化には有意差はないものの時系列グラフでみると一度上昇したのちに低下していた。これはわが国で行われた第三相試験結果でも認められた変化であり²⁰⁾、副甲状腺摘出術の際に認められるhungry bone症候群という現象で、シナカルセト塩酸塩投与時にも認められ、外科的手術に匹敵することからchemical parathyroidectomyといわれる変化と考えられる⁵⁾。副作用の観点でみると全観察期間において懸念された消化器症状などによる脱落症例は発生しなかった。しかし、現在当院では52例のエテルカルセチドの使用経験があるが、このうち2例は嘔気により投薬を中止しており、やはり消化器症状が出現する症例も一定の頻度は存在するものと考えられる。

またこの検討で低Ca血症により脱落した症例はなかった。エテルカルセチド開始後8週間は毎週血清補正Ca値を測定しており、血清補正Ca値の低下に対し

表 7 Adverse drug reactions leading to discontinuation of cinacalcet hydrochloride

Age	Sex	Initial dose	Symptom	Time to onset
69	Male	25 mg	Nausea	Same days
67	Female	25 mg	Nausea	Same days
79	Male	12.5 mg	Nausea	3 weeks
74	Female	25 mg	Rash	2 weeks
69	Female	25 mg	Nausea/vomiting	4 weeks
73	Male	25 mg	Nausea	Same days
62	Female	12.5 mg	Rash	Approx. 5 days
80	Female	25 mg	Nausea	Same days

ビタミン D の増量などにより迅速に介入できていたこと、またこの薬剤の血中濃度が安定する開始後 4 週目頃が第Ⅲ相試験を参考にすると低 Ca 血症のリスクが高い時期であることを認識したうえで対応していたこと、シナカルセト塩酸塩からの切り替えが 42 例であり、シナカルセト塩酸塩からの切り替えより低 Ca 血症のリスクが高いシナカルセト未投与例が 8 例のみであったことなどが考えられた。

〈シナカルセト塩酸塩未投与群〉

今回検討した 50 症例のうちシナカルセト塩酸塩未投与群 8 症例は以前にシナカルセト塩酸塩投与にて嘔気、嘔吐などの消化器症状 (6 例) や発疹 (2 例) などが原因で中止された患者群であった (表 7)。投与後 24 週にわたりこの 8 症例において消化器症状の出現はなく経過し、現在においても投与中であるが今のところ副作用による中止になった症例はない。シナカルセト塩酸塩の経口投与は、求心性迷走神経を介して上部消化管症状をひき起こす胃腸管の内腔に位置するカルシウム感受性受容体に影響がある¹⁷⁾。対照的に、エテルカルセチドは注射製剤であることから胃腸管に直接曝露されず、胃腸の副作用の頻度が少ないことを説明し得る可能性がある。シナカルセト未投与群でも intact PTH 値の変動と同じく骨吸収マーカーである TRACP-5b 値は有意に低下しており、全症例での検討と同様に二次性副甲状腺機能亢進症の改善により骨吸収が抑制されたことの証明となった。この群のようにシナカルセト塩酸塩のよい適応と考えられても、消化器症状などの副作用で使用を諦めざるをえなかった症例は多数存在するものと思われるが、エテルカルセチドがもう一つの選択肢となりうると考えられた。またこの群は唯一リン吸着薬の増減がエテルカルセチド投与前後でされていない。PTH の抑制によって骨吸収が低下し骨からのリン遊離が低下することにより血清 P 値の低下が期待されたが、エテルカルセチド投与前後で低下傾向は認められたものの有意差はなかった。有意差がなかった理由としては低 Ca 血症への懸念によ

りビタミン D の増量を行っていたことなどが考えられた。

〈シナカルセト塩酸塩低用量群〉

シナカルセト塩酸塩低用量群においては、エテルカルセチド投与により血清補正 Ca 値, intact PTH 値, TRACP-5b 値, 骨型 ALP 値すべてにおいて有意な低下を認めた。二次性副甲状腺機能亢進症の改善, 骨吸収の抑制は明らかとなりエテルカルセチドの有効性が示された結果となった。この群における骨型 ALP 値の変化は全 50 症例と同様の時系列変化を示し、一度上昇したのちに低下していた。また前値と比較し有意に低下していた。骨型 ALP 値は透析患者において骨型 ALP 値の高値と総死亡率, 心血管死亡との関連が示されている^{21,22)}。

前述の海外のシナカルセト塩酸塩との head to head の第三相試験においてもシナカルセト塩酸塩と比較しエテルカルセチド投与群は 27 週目にて intact PTH が有意に低下しており、エテルカルセチドはシナカルセト塩酸塩と比較しより有効な可能性が考えられた。

またエテルカルセチド投与量をみると、初期用量と比較し観察期間の平均投与量は減量されていた。シナカルセト塩酸塩 25 mg 以下であればエテルカルセチド初期用量がより二次性副甲状腺機能亢進症抑制効果が強いものと考えられた。

〈シナカルセト塩酸塩高用量群〉

シナカルセト塩酸塩高用量群においては、エテルカルセチド投与前後で血清補正 Ca 値, intact PTH 値, TRACP-5b 値, 骨型 ALP 値すべての項目に有意差はなかった。また有意差はないものの intact PTH 値がむしろ上昇傾向を示したことや TRACP-5b 値の結果、エテルカルセチドの観察期間の平均投与量が初期用量より増量されていたことから、エテルカルセチド投与初期用量とシナカルセト塩酸塩の等量変換量はシナカルセト塩酸塩 26 mg から 50 mg の間であることが推察された。特にシナカルセト塩酸塩 50 mg 以上の高用量からの切り替えではエテルカルセチド投与開始量では

力価不足と考えられ、用量変更可能時に速やかな増量が必要になる可能性が高いと考えられた。

シナカルセト塩酸塩からの切り替え時に低Ca血症出現の懸念から、一定のウオッシュアウト期間を設けるべきかについては¹¹⁾、当検討において有意差はなく直ちに変更を行っても安全であると考えられた。

本研究にはいくつかの課題がある。まず単施設の観察研究であり、結果を一般化するには症例数も少ないといわざるを得ない。シナカルセト塩酸塩は内服薬であり、観察期間中に確実に内服できていたか不適切な使用はなかったかなどは確認できない。また介入試験ではないため患者背景、食事内容や透析条件の差違については考慮しておらず、CKD-MBDに関連する因子をすべて網羅した検討結果とはいえない。しかし今後同様の研究を計画する際、あるいは実臨床においてエテルカルセチドを他剤（特にシナカルセト塩酸塩）から切り替える際に、ウオッシュアウト期間の有無がその後の効果に有意な影響を及ぼさないことや、切り替え時の目安になる投与量に関する有用な情報を提供することができる研究成果といえる。

結 語

本研究でわれわれはCKD-MBD診療におけるエテルカルセチドの有効性と、シナカルセト塩酸塩との臨床的力価の比較を示すことができた。エテルカルセチドの登場により二次性副甲状腺機能亢進症の治療選択肢の幅が増え、適切なコントロールがより容易になる可能性が考えられた。

利益相反：講演料：小野薬品工業株式会社

文献

- 1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
- 2) Komaba H, Fukagawa M. Phosphate—a poison for humans? *Kidney Int* 2016; 90: 753-63.
- 3) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primary and consistently controlled in prevent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 221-8.
- 4) 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.
- 5) Shigematsu T, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, Koshikawa S. Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2009; 29: 230-6.
- 6) Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578-89.
- 7) 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.
- 8) Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015; 132: 27-39.
- 9) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators: Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1466-75.
- 10) Subramanian R, Zhu X, Hock MB, et al. Pharmacokinetics, biotransformation, and excretion of [¹⁴C] etelcalcetide (AMG416) following a single microtracer intravenous dose in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 179-92.
- 11) 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/AMG416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1723-30.
- 12) Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al. Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol* 2011; 33: 427-37.
- 13) Franceschini N, Joy MS, Kshirsagar A. Cinacalcet HCl: a calcimimetic agent for the management of primary and secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 1413-21.
- 14) Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): iii2-8.
- 15) 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: 1718-25.
- 16) 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.
- 17) Otsuka K, Ohno Y, Oshima J. Gallstones were associated with the gastrointestinal adverse events of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Renal Failure* 2018; 40: 38-42.
- 18) 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: 156-64.
- 19) Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, et al. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP-5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 189-96.
- 20) Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum levels of TRACP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 278-82.
- 21) Kobayashi I, Shidara K, Okuno S, et al. Higher serum bone alkaline phosphatase as a predictor of mortality in male hemodialysis patients. *Life Sci* 2012; 90: 212-8.
- 22) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.