

[臨床と研究]

calcimimetics の現況

— 新しい副甲状腺機能亢進症治療薬シナカルセト塩酸塩 —

永野伸郎

キリンビール株式会社 医薬カンパニー 学術部・医薬開発研究所

key words : カルシウム受容体, calcimimetics, シナカルセト塩酸塩, 二次性副甲状腺機能亢進症, 副甲状腺ホルモン

要 旨

細胞外カルシウムイオン (Ca^{2+}) の感知機構であるカルシウム (Ca) 受容体 (CaR) に作用し, 細胞外 Ca^{2+} に対する感受性を増強する化合物を calcimimetics と称する. calcimimetics は副甲状腺細胞表面上の CaR に作用し, 副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌を強力に抑制する薬理作用を有する.

現在, 過剰な PTH 分泌亢進状態で特徴づけられる二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT) の治療薬として, シナカルセト塩酸塩 (シナカルセト) が欧米ですでに臨床使用されており, 本邦でも製造承認申請を終えた段階にある. 2HPT を呈する慢性腎不全ラットを用いた基礎試験では, PTH 分泌および生合成抑制, 副甲状腺細胞増殖抑制に伴う副甲状腺過形成抑制ならびに骨密度および骨強度改善などの薬理作用が認められている. また, 透析施行中の 2HPT 患者においては, 血中 PTH 値および Ca 値低下に加えて, 血中リン (P) 値および $\text{Ca} \times \text{P}$ 積値低下や, 高代謝回転型骨障害改善ならびに quality of life (QOL) 改善などの有用作用も認められており, 2HPT 治療の言わば特効薬として期待されている.

はじめに

わずか数 % の細胞外 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_e$) の変動を副甲状腺が鋭敏に感知し, PTH の分泌は瞬時に変動する. 分泌された PTH は, 腎での Ca^{2+} 再吸収亢

進, 骨からの Ca^{2+} 動員ならびにビタミン D 活性化を介した腸管での Ca^{2+} 吸収亢進作用を通じて, 高濃度かつ狭い範囲 (1.1~1.3 mM) での $[\text{Ca}^{2+}]_e$ の恒常性維持に中心的な役割を果たす. 副甲状腺が有するこの $[\text{Ca}^{2+}]_e$ 感知機構の本体として, Ca 受容体 (CaR あるいは Ca-sensing receptor; CaSR) がクローニングされて 13 年が経過する¹⁾.

CaR に選択的に作用し, CaR の Ca^{2+} に対する感受性を allosteric に増強する化合物を, “ Ca^{2+} の作用を模倣する (mimetic) 物質” という意味の造語で “calcimimetics” と称する^{2~4)}. 広義の calcimimetics は, 後述の無機・有機多価陽イオン (type I calcimimetics) を含む場合もあるが, ここでは phenylalkylamine 骨格を有する低分子性化合物 (type II calcimimetics) に限定する. また, calcimimetics は複数形の名詞であり, その形容詞は calcimimetic となり, calcimimetic compound/drug のような使用が一般的である.

本稿では CaR の特性を概説後, calcimimetics の基礎試験成績ならびにシナカルセトの臨床試験成績を紹介する.

1 CaR と calcimimetics

1) CaR の構造と細胞内情報伝達機構

CaR は 7 回膜貫通 G 蛋白共役型受容体 (GPCR) の構造をとり, 代謝調節型グルタミン酸受容体や GABA_B 受容体とともに family C (あるいは 3) に分

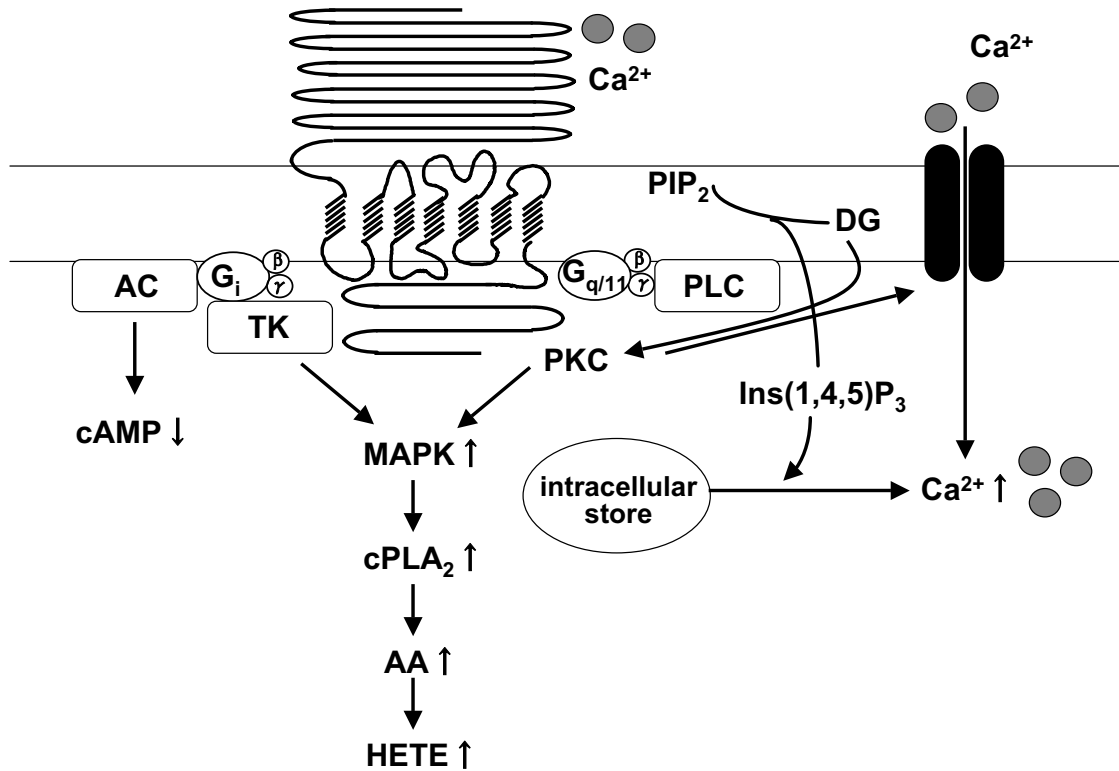


図1 CaRの構造と細胞内情報伝達機構

CaRは G_i および $G_{q/11}$ とカップリングする。 G_i 活性化に伴いadenylate cyclase (AC)が抑制され、細胞内のcyclic adenosine monophosphate (cAMP)が低下する。また、 $G_{q/11}$ を介してphospholipase C (PLC)が活性化し、inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3)が増加する結果、細胞内小胞体からの Ca^{2+} 放出が促進され、細胞内 Ca^{2+} 濃度が一過性に上昇する。これに引き続き、非選択的のカチオンチャネルが開き、細胞外から Ca^{2+} が流入する。並行して、 $G_{q/11}$ を介したprotein kinase C (PKC)の活性化、 G_i を介したtyrosine kinase (TK)の活性化の経路により、mitogen-activated protein kinase (MAPK)カスケードが活性化する。ついでその下流にあるcytosolic phospholipase A_2 (cPLA₂)がリン酸化され、アラキドン酸 (AA)代謝系が亢進し、その代謝産物であるhydroxy-eicosatetraenoic acid (HETE)などを介してPTH分泌が制御されると想定されている。(文献5より許諾を得て転載)

類される¹⁾。二量体として膜表面に発現し、巨大な細胞外N末端ドメインの数カ所の陰性に荷電した酸性アミノ酸クラスター部分へ、 Ca^{2+} は静電相互作用により低親和性で結合する。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オンのみならず、spermine, polylysine, polyarginine, protamine, neomycin, gentamicinのような有機多価陽イオンも、CaRにアゴニストとして作用することが*in vitro*の実験で明らかとされている^{2~4)}。これらの作用は $[Ca^{2+}]_e$ 非依存的であり、CaRへの結合部位は Ca^{2+} と同一部位であると推定されることより、いわゆるorthostericアゴニストと呼ぶべきものである。

副甲状腺CaRの細胞内情報伝達機構は、 $G_{q/11}$ 蛋白-

phospholipase C (PLC)-1,4,5-trisphosphate (IP_3)系の活性化を介し、細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 動員により、細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$)が一過性に上昇する。その後、非選択的のカチオンチャネルが開き、細胞外からの Ca^{2+} 流入による持続的な $[Ca^{2+}]_i$ の上昇ならびに G_i 蛋白を介したcyclic adenosine monophosphate (cAMP)産生の低下も認められるが、PTH分泌とは一過性の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が良く相関する。これらG蛋白の下流で、mitogen-activated protein kinase (MAPK)、ついでphospholipase A_2 (PLA₂)の活性化が生じ、アラキドン酸代謝物の産生を介してPTH分泌が抑制されると想定されている(図1)⁵⁾。

2) CaR の異常と疾病

CaR はミネラル代謝を司る器官である副甲状腺、甲状腺 C 細胞、腎に強く発現する³⁾。従来、 $[Ca^{2+}]_e$ 感知機構の異常が原因と考えられてきた遺伝性疾患が、CaR のクローニングにより CaR の遺伝子変異に基づくことが明らかとされている。すなわち、CaR の不活性型異常症として、家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症 (FHH) および新生児重度副甲状腺機能亢進症 (NSHPT) が、また、活性型異常症として、常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) が知られている³⁾。

これらの疾患は、副甲状腺における $[Ca^{2+}]_e$ /PTH 分泌および腎における $[Ca^{2+}]_e$ /尿中 Ca 排泄の set point が、同時に右方あるいは左方に平行にシフトしているために、その病名が示す特徴的な病態を呈する。すなわち、FHH 患者では高 Ca 血症でありながら PTH は低下せず、尿中 Ca 排泄は低値となり、また、ADH 患者では低 Ca 血症でありながら PTH は上昇せず、尿中 Ca 排泄は低下しないことで、 $[Ca^{2+}]_e$ の恒常性が維持されているため、基本的に benign である。

これらの臨床所見は、副甲状腺および腎における CaR の $[Ca^{2+}]_e$ に対する感受性が、同時に低感度側あるいは高感度側にリセットされているために生ずるものと理解される。また、基本的には NSHPT は FHH のホモ接合体で生じ、CaR のノックアウトマウスにおいてもヘテロ接合体は FHH 様の、また、ホモ接合体は NSHPT 様の表現型を呈する³⁾。

一方、原発性および 2 HPT 患者の過形成副甲状腺では、CaR の cording 領域に変異または特徴的な遺伝子多型は認められないものの、副甲状腺における CaR 発現量の低下が $[Ca^{2+}]_e$ に対する感受性の低下を招き、PTH の過剰分泌に繋がるものと考えられる³⁾。これらの事実は、副甲状腺 PTH 分泌および腎 Ca 出納が CaR により厳密に制御されているために、 $[Ca^{2+}]_e$ の恒常性維持が可能となっていることの傍証とも言える。

3) calcimimetics 発見の経緯

世界で販売されている医薬品の約半数が GPCR を標的とする。CaR は無機イオンを生体内リガンドとすることで、ほかの GPCR と大きく一線を画するものの、本事実 CaR をターゲットとした創薬意欲を掻き立たせるのに充分である。しかしながら、cal-

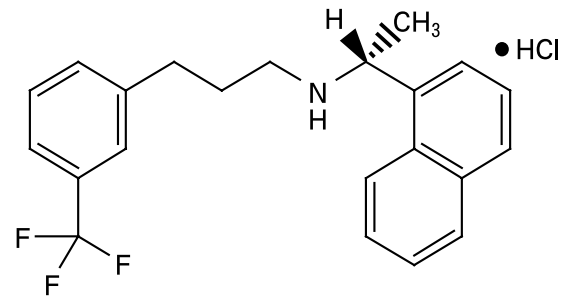


図2 calcimimetic 化合物であるシナカルセトの化学構造式
英名：N-[(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine monohydrochloride, 日本名：N-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-アミン塩酸塩

cimimetics の発見は、CaR クローニング後の受容体強制発現細胞やロボットシステムを用いた high-throughput スクリーニングなどのスマートな創薬技術により見出されたのではなく、CaR クローニング以前に行われた古典的な薬理試験中の serendipity を端緒とする。

すなわち、培養下のウシ副甲状腺細胞を多価陽イオンで刺激した際に生じる細胞外からの Ca^{2+} の流入が、いかなるタイプの Ca チャネルブロッカーにより拮抗されるかを検討中、phenylalkylamine 骨格の Ca チャネルブロッカーに、多価陽イオンと同様に、一過性の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を促進させるものが見出された（本結果は、当時仮想的であった $[Ca^{2+}]_e$ 感知機構にアゴニストとして作用したことを意味する）。その後、NPS Pharmaceuticals, Inc. (Salt Lake City, Utah) は、培養下のウシ副甲状腺細胞の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を指標とし、構造活性相関による化合物の最適化を経て R-568 の創製に至った³⁾。

R-568 は、無機イオンを生体内リガンドとする受容体である CaR に作用する、まったく新しい概念の化合物であり、基礎および臨床試験において優れた薬効が確認された^{2~4)}。しかしながらヒトにおいて、生物学的利用率 (bioavailability) が低く、薬物血中濃度にバラツキが生じ、かつ、遺伝子多型を有する代謝酵素 CYP2D6 により代謝されるという欠点を有していたため、その後の calcimimetics の開発はシナカルセトに switch された (図2)。

シナカルセトは高い生物学的利用率を有し、複数の代謝酵素 (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2) により代謝されるプロファイルを有する。現在では、シナカル

セトは透析施行中の 2HPT および副甲状腺癌患者の高 Ca 血症を適応症として、欧米ではすでに臨床使用されており（米国; Sensipar® : 欧州; Mimpara®), 本邦でも維持透析下の 2HPT を適応症として製造承認申請を終えた段階にある。

2 calcimimetics の基礎試験成績

1) 結合部位ならびに PTH 分泌抑制作用 (*in vitro*)

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の結果、R-568 は Ca^{2+} が結合する細胞外ドメインではなく、CaR の膜貫通ドメインに結合する allosteric activator であることが示されている³⁾。

R-568 やシナカルセトの作用は $[\text{Ca}^{2+}]_e$ 依存的であり、ほかの GPCR には作用を示さず、CaR に対する高い選択性を有する。また、理論的にも allosteric modulator は、内因性リガンドがその効果器に結合し、その生理作用が発現するのを調節するのみで、それ自身単独では活性を示さないために高い作用特異性を有し、血中に過剰量存在した場合においても、その効果にいわゆる“天井効果”が生じると考えられる。

培養下のウシ副甲状腺細胞に対し、R-568 およびシナカルセトは生理学的な $[\text{Ca}^{2+}]_e$ 下で、濃度依存的

に $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を上昇させ PTH 分泌を抑制する。2HPT 患者由来の過形成副甲状腺は、CaR の発現は低下しており多量の PTH 分泌能を有し、高/低 $[\text{Ca}^{2+}]_e$ 刺激による PTH 分泌の反応性低下を示す。しかしながら、2HPT 患者から副甲状腺摘除術 (PTx) により得られた CaR 発現が低下している副甲状腺細胞に対しても、培養液中の $[\text{Ca}^{2+}]_e$ を上昇させた場合と同様に、シナカルセトは PTH 分泌の抑制が可能である⁶⁾。換言すれば、calcimimetics は、副甲状腺細胞表面上の CaR に結合し、 Ca^{2+} と同一の細胞内情報伝達機構を介し、副甲状腺細胞を“あたかも $[\text{Ca}^{2+}]_e$ が上昇したかのように錯覚させる”ことで、亢進状態にある PTH 分泌を抑制すると言える (図 3)。

2) 血中 PTH および Ca 値低下作用

部分腎摘ラットを高 P 食で飼育することにより、血中 PTH 値が 1,000 pg/mL 程度の重篤な 2HPT モデルラットが作製可能である。本ラットへの R-568 やシナカルセトの単回経口投与により、血中 PTH 値は正常値付近まで速やかに低下し、以降、翌日にかけて回復に向かう。すなわち、“calcimimetics は、chemical かつ reversible な PTx と同様の効果を PTH 分

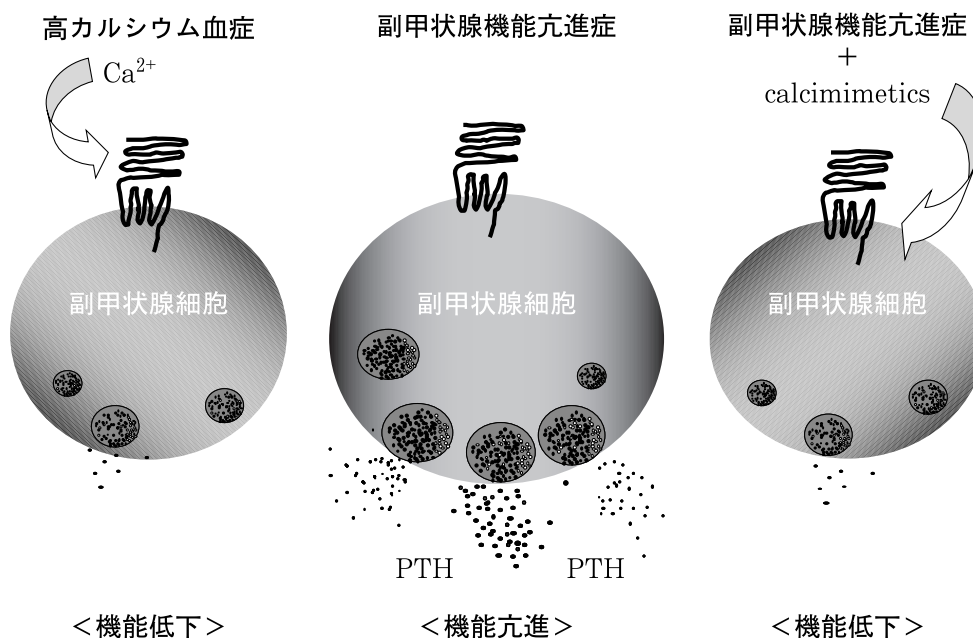


図 3 副甲状腺 CaR に対する calcimimetics の作用 (模式図)

高 Ca 血症時には、 Ca^{2+} が CaR の細胞外ドメインに結合し、副甲状腺機能は低下する (左)。副甲状腺機能亢進症下では、副甲状腺細胞における PTH 分泌および生合成が亢進する (中央)。副甲状腺機能亢進症下であっても、calcimimetics が CaR の膜貫通ドメインに結合し、 Ca^{2+} と同一のシグナルを入れることにより、副甲状腺細胞を“あたかも細胞外 Ca^{2+} 濃度が上昇したかのように錯覚させる”ことで、亢進した PTH 分泌および生合成を抑制する (右)。(文献 3 を一部改変)

泌に対してもたらず”と言える。

また、正常および腎不全ラットにおいて、calcimimeticsの高用量投与により、甲状腺C細胞のCaRが活性化されることにより、血中カルシトニン値の一過性の上昇が認められる。血中PTH値の低下ならびに血中カルシトニン値の上昇を介して、骨からのCa²⁺動員が低下することにより、血中PTH値の低下に引き続いて血中Ca値の持続的な低下が観察される^{2~4)}。

血中Ca値と副甲状腺のPTH mRNAレベルが逆相関することに加え、PTH遺伝子の5'上流にnegative Ca-responsive DNA element (nCaRE)が存在することが知られている。高P食飼育下のアデニン腎不全ラットでは、血中PTH値の上昇と並行してPTH mRNA量の増加が認められるが、R-568の高用量頻回投与により、血中PTH値の低下とともにPTH mRNA量が正常値付近まで低下することが報告されている⁷⁾。本結果は、calcimimeticsはPTH分泌抑制作用に加えて、PTH生合成抑制作用を併せ持つことを示す。ただし、高用量かつ頻回投与の結果であることより、あくまでもcalcimimeticsの薬効のメインはPTH分泌抑制作用であると言える。基礎および臨床試験において、連日投与終了後、calcimimeticsの退薬に伴い、速やかに血中PTH値が元のレベルに復するという現象もその根拠に足りうる。

3) 副甲状腺細胞増殖および過形成抑制作用

部分腎摘ラットへR-568やシナカルセトを反復投与することにより、副甲状腺細胞増殖の低下に伴い、副甲状腺過形成の進展が抑制される³⁾。副甲状腺過形成と血中PTH値との間に高い正の相関関係が認められるため、少なくとも進行性の2HPTモデルラットにおいては、calcimimeticsは副甲状腺過形成を抑制することによっても血中PTH値を低値に維持する作用があると考えられる。

しかしながら、calcimimeticsは副甲状腺細胞にアポトーシスを誘導しえない。臨床における過形成副甲状腺は退縮しがたく、多量のPTHを分泌し、活性型ビタミンD (VD)治療に抵抗性を示すため、早期からのシナカルセトの使用により細胞数を低値に維持し続けることは、その後の2HPTのマネジメントを容易にするものと考えられる。

さらに最近では、R-568は部分腎摘ラットの低下した副甲状腺CaR発現を正常レベルまで回復させることや⁸⁾、塩酸セベラマーやVDにより、副甲状腺CaR発現の低下が部分的に回復可能であることも示されている^{9, 10)}。臨床において、これら薬剤とシナカルセトの併用投与時に、CaR発現の低下が予防あるいは回復し、PTH分泌の亢進や副甲状腺過形成の進展が抑制される可能性も考えられる。

4) 骨作用

高代謝回転型骨障害を有する2HPTモデルラットへのR-568やシナカルセトの反復経口投与により、皮質骨骨密度の改善、骨強度の改善、皮質骨粗鬆化の抑制ならびに線維性骨炎の発症抑制作用が認められる^{3, 4)}。この時、病態下で上昇した骨形成系および骨吸収系の各指標は、血中PTH値の低下と相関して低下する。また、骨軟化症様の低代謝回転型骨障害を呈する腎不全モデルラットへのR-568の反復経口投与により、骨量の増加が観察される¹¹⁾。連日の経口投与後に生じる血中PTH値のoscillationが、骨に対してアナボリックに作用した可能性も考えられ興味深い。さらには、血中PTH値に対してoscillationをもたらすというcalcimimeticsの本作用は、VDとは異なり低代謝回転骨を作りにくいという特性に繋がるものと考えられる。

骨芽細胞や破骨細胞におけるCaR発現に関し、肯定する報告と否定する報告が混在しており、calcimimeticsの骨に対する直接作用の可能性も残される。しかしながら、シナカルセトは骨芽細胞および破骨細胞に直接作用を示さないことが*in vitro*の試験で明らかとされており、calcimimeticsの骨障害に対する有用作用は、血中PTH低下を介した二次的な作用と結論できる³⁾。

5) 異所性石灰化抑制作用

部分腎摘ラットにおいて、過剰量のVD投与は血中Ca×P積値を上昇させ、大動脈中膜、心、腎、肺などに石灰化を惹起するのに対し、R-568やシナカルセトの高用量反復投与は石灰化をなんら惹起しない。一方、高P食飼育下の部分腎摘ラットにおいて、過剰量のVD投与による大動脈、肺、胃のCaおよびP含量の上昇は、R-568の併用投与により抑制可能で

あり、VD 投与による死亡率を減少させることも報告されている¹²⁾。

さらには、fetuin-A ノックアウトマウスへの calcimimetics 投与は、大動脈および心における Cbfa-1 発現を低下させることより、calcimimetics は血管平滑筋細胞の骨芽細胞への形質転換を抑制することで血管石灰化を抑制する機序も学会報告されている。

6) 降圧作用

細胞外 Ca^{2+} の上昇は、摘出血管を弛緩させるが機序は長らく不明であった。ラット腸間膜動脈およびブタ冠動脈内皮細胞に CaR が存在し、CaR 刺激後に内皮細胞の Ca^{2+} 感受性 K^+ チャネルが開口し、筋細胞が過分極することが薬理的に証明されている¹³⁾。

R-568 投与は偽手術ラットの血圧にほとんど影響しないのに対し、部分腎摘ラットの術後からの血圧上昇を抑制する¹⁴⁾。その降圧機序として、血管に存在する CaR に対する直接作用、血中 Ca 低下あるいは PTH 低下を介する間接作用が想定されている。

また、高血圧を呈する自然発症性高血圧ラット (SHR) において、R-568 の単回静脈内投与は血圧を低下させる¹⁵⁾。正常血圧の WKY ラットおよび PTx した SHR においては、R-568 は血圧に影響しないことより、R-568 が副甲状腺 CaR に作用し、PTH のみならず副甲状腺細胞に含まれる昇圧物質の分泌を抑制する機序も想定されている。これらが薬理量の calcimimetics で生じるラット特有の現象である可能性も考えられ、今後の臨床における精査が期待される。

3 シナカルセトの臨床試験成績

1) 薬物動態試験

シナカルセトは経口投与後、*N*-脱アルキル化またはナフタレン環の酸化により速やかに代謝される¹⁶⁾。血液透析患者を対象とした 100 mg の用量までの本邦の試験では、最高血中濃度到達時間 (t_{\max}) は 4~6 時間後に、また、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 28~40 時間後に認められている¹⁷⁾。

健常人、残腎機能の異なる腎不全患者および透析患者を用いた試験により、単回経口投与後のシナカルセトの薬物動態学パラメータ各種は、腎機能、透析日/非透析日、血液透析/腹膜透析によって影響を受けないことが示されている¹⁸⁾。本結果は、本剤の高い蛋白

結合率 (約 93~97%) に起因するものと考えられる。また、単回経口投与後の血中シナカルセト濃度と血中 PTH 値に負の相関性が認められ、用量によって異なるものの、最高血中濃度 (C_{\max}) が認められる投与数時間後に血中 PTH 値は最低値に達し、以降回復に向かう。

2) 血中 PTH, Ca および P 値低下作用

既存薬によってもコントロールできない透析施行中の 2HPT 患者において、シナカルセトの 1 日 1 回反復経口投与は、血中 PTH, Ca, P の投与開始前値や VD 製剤および P 吸着薬の使用の有無、種類、使用量ならびに透析歴、血液透析/腹膜透析、原疾患、性別、人種、年齢に依存することなく、血中 PTH 値を低下させる³⁾。このシナカルセトの PTH 低下効力は、3 年間の長期使用においてもなら減弱することなく発揮し続け、シナカルセトの長期投与は 2HPT の進展を抑制し、かつ定常化させることを示す¹⁹⁾。ラットで証明されている副甲状腺過形成の進展抑制作用や、副甲状腺 CaR 発現の低下が予防されている可能性も考えられる。

また、シナカルセトの PTH 低下作用は、C 端フラグメントも測りこむ intact PTH アッセイ法および完全長のみを測定する bio-intact PTH アッセイ法のいずれによっても、同様の精度で評価可能であることが知られている²⁰⁾。

シナカルセトの投与により、VD 製剤および P 吸着薬の使用の有無や使用量とは無関係に、血中 Ca 値および血中 P 値の持続的な低下が認められる。現行の VD 製剤による治療では、過剰に投与された場合、高 Ca 血症や高 P 血症による異所性石灰化の助長が懸念されるため、VD 製剤自身や P 吸着薬として併用される Ca 製剤の減量や中止が余儀なくされる。また、2HPT 患者における高 P 血症は心血管系への石灰化をもたらす、生命予後の独立した悪化因子となるため、既存の VD 製剤とはまったく異なる明らかなベネフィットと言える。

3) K/DOQI ガイドライン目標値

既存薬では $\text{PTH} < 300 \text{ pg/mL}$ にマネジメントできない透析患者に対し、シナカルセトの反復投与により血中 PTH, Ca, P, $\text{Ca} \times \text{P}$ 積値が、National Kid-

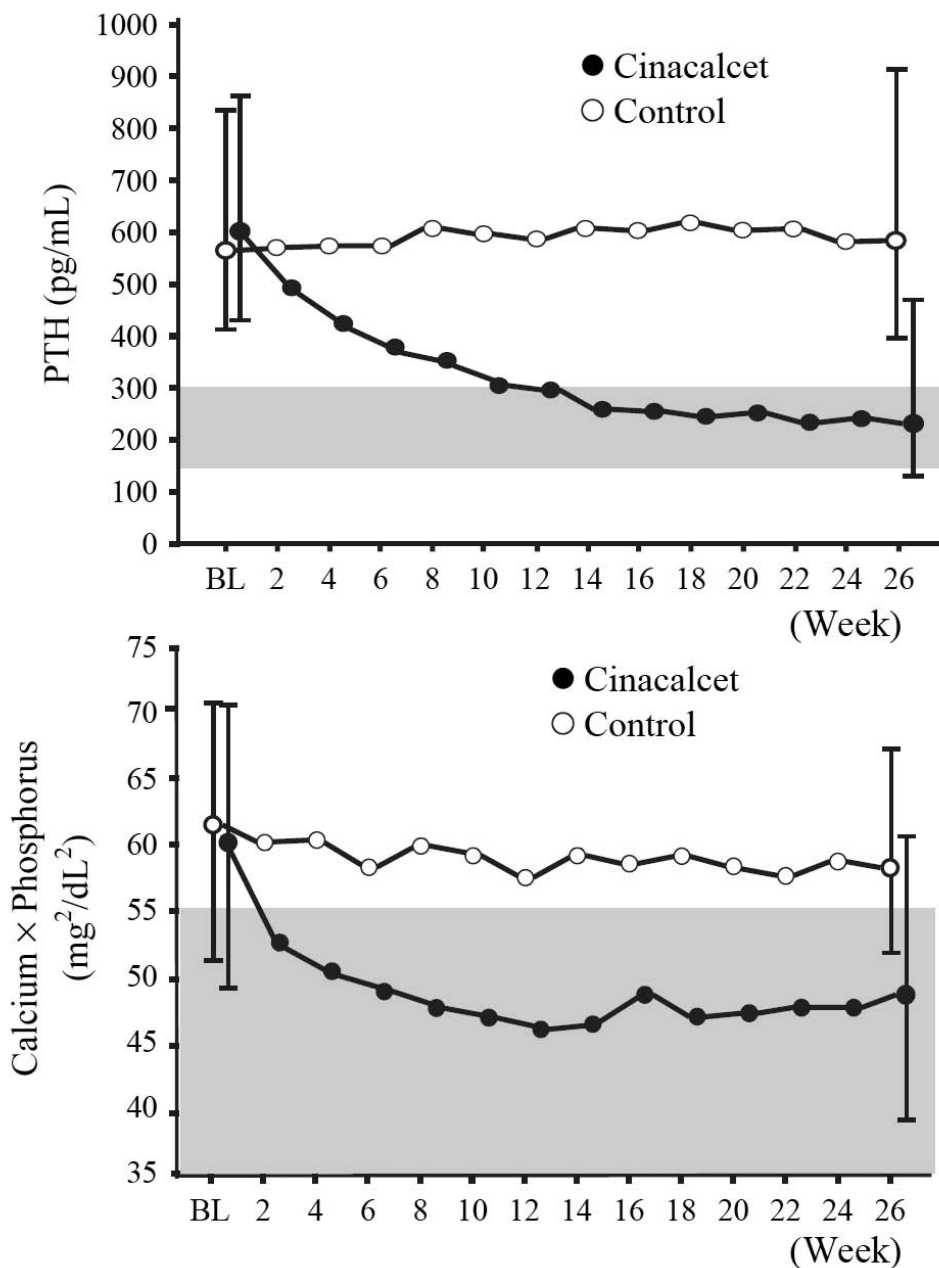


図4 透析患者の血清 PTH 値および Ca×P 積値に対するシナカルセトの作用

既存薬では intact PTH < 300 pg/mL にコントロールできない難治性の 2 HPT を呈する透析患者を対象とした 3 試験 (計 1,136 名) の併合解析結果. シナカルセト (30~180 mg, 1 日 1 回) を用量設定期間 (12 あるいは 16 週間) を経て, その後, 固定用量で 26 週間までの観察期間を設定. 影の部分は, NKF-K/DOQI ガイドラインの chronic kidney disease (CKD) stage 5 (GFR < 15 mL/min/1.73² あるいは透析患者) における各目標値範囲 (150 ≤ PTH ≤ 300 pg/mL; Ca × P 積 < 55 mg²/dL²). シナカルセト投与群では, 血清 PTH の中央値 (上) および Ca × P 積値 (下) が早期より低下し, K/DOQI 目標値範囲内に高い割合で収束する. ●; シナカルセト群, ○; プラセボ対照群, BL; 投与開始前値 (文献 21 より許諾を得て転載)

ney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) の Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease の定める目標値範囲内へ, プラセボ対照群に比較して早期より高い割合で収束することが示されている (図 4)²¹⁾.

特筆すべきは, PTH および Ca × P 積のいずれの指標も K/DOQI 目標値範囲内を示す患者の割合は, プラセボ対照群ではわずか 6% であるのに対し, シナカルセト群では実に 41% で達成されている. 前述の通り, シナカルセト投与後の血中 PTH 値は数時間後に

最低値となり、以降回復に向かう。したがって本達成割合は、シナカルセト投与翌日の血中値を解析した結果であるため、シナカルセトの PTH 低下作用を過小評価した結果であるとも言える。

VD 誘導体により、PTH は K/DOQI 目標値範囲内にコントロールされているものの、Ca×P 積値が上昇 (>55 mg²/dL²) している透析患者に対し、VD 誘導体を減量しシナカルセトを併用する試験が実施されている²²⁾。その結果、シナカルセト投与開始第 1 週より、Ca×P 積値は 50 mg²/dL² 付近まで速やかに低下し、約 7 割の患者が K/DOQI 目標値を達成した。また、約 2 割の患者が VD 誘導体の投与が不要となり、VD 誘導体投与量は試験開始時の約 5 割の減量が可能となった。さらに、塩酸セベラマー投与量は減少傾向に、また、Ca 含有 P 吸着薬は服用患者割合および投与量ともにいずれも増加した。以上の結果は、VD 誘導体を減量しシナカルセトを併用することにより、K/DOQI 目標値を満足する患者の割合が増加することを明示するが、VD の減量、退薬あるいは Ca 含有 P 吸着薬の増量が患者のアウトカムにどのように影響するかは、より大規模かつ長期の試験で検討されるべき重要な課題であろう。

4) QOL 改善作用

2HPT では、骨障害や全身動脈を含めた軟部組織における異所性石灰化を始めとし、循環器障害、心機能障害、肺機能障害、皮膚掻痒感などの様々な合併症を呈し、透析患者の QOL や生命予後の低下に繋がっている。

シナカルセトが 6~12 カ月間投与された 1,000 名を超える 2HPT 患者の retrospective な併合解析の結果、PTx、骨折および心血管病に起因する入院のイベント件数が、プラセボ対照群に比較して低下することが示されている²³⁾。また、SF-36 による健康関連 QOL 調査の結果、Physical Component Summary Score および体の痛み、全体的健康感の尺度の改善が認められている。さらには、シナカルセトの長期投与により、calciphylaxis により深部まで達した潰瘍がほぼ完全に治癒した症例も報告されている²⁴⁾。

シナカルセトは、ミネラル代謝に対する有用作用を超えて、種々のアウトカムを改善させるポテンシャルを有しており、より長期間の検討を行えば生命予後を

改善させる可能性も期待される。

5) 骨作用

シナカルセトが透析患者の線維性骨炎の発症や、骨型アルカリフォスファターゼを低下させることが少数例の検討で知られている。また、透析患者と保存期の患者を含む小規模かつ 26 週間の試験ではあるが、シナカルセトが大腿骨の骨密度を増加させることが報告されている²⁵⁾。本試験において、海綿骨主体の腰椎では骨密度増加作用は認められておらず、PTH 自身の骨作用を考える上でも興味深い。さらには、線維性骨炎を呈する 2HPT 患者において、少数例の検討ではあるものの、シナカルセトは骨吸収高、骨形成率および線維量などの骨生検所見を改善する結果も学会報告されている。

6) そのほかの適応症

原発性副甲状腺機能亢進症患者において、シナカルセトは 2HPT 患者と同様に優れた血中 PTH 低下作用を示し、高 Ca 血症を正常化させる³⁾。また、保存期慢性腎不全患者において、シナカルセトの反復投与により、血中 PTH 値および Ca 値の低下が認められている²⁶⁾。しかしながら、PTH 低下に起因した尿中 P 排泄低下による血中 P 値および血中 Ca×P 積値の上昇も認められており、trade-off theory を薬理学的に実証した結果とも言える。

腎移植後も続発する副甲状腺機能亢進症のために、高 Ca 血症を呈する患者に対するシナカルセトの反復投与により、血中 PTH 値の低下とともに血中 Ca 値の正常化が認められている^{27~29)}。血中 P 値およびクレアチニン値に対しては、上昇あるいは影響無しとする結果が混在し、保存期慢性腎不全患者での使用を含め、長期使用下でのイヌリンなどを用いた正確な腎機能評価の検討が今後の課題である。

そのほか、X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) 患者において、経口 P 製剤投与で惹起される副甲状腺機能亢進症を対象とした試験が進行中である。

7) 副作用

透析患者において、薬効の延長作用と考えられる低 Ca 血症が生じるものの、シナカルセトの減量、VD 製剤あるいは Ca 含有 P 吸着薬の投与/増量により、

速やかな改善が認められている。そのほか、悪心・嘔吐、胃部不快感、食欲不振などの消化器症状が報告されているが、いずれも軽～中程度であり、本剤の減量/中止により消失する³⁾。これら消化器症状の発症機序の解明と有効な対処法の確立が急務である。

4 今後の展望

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ことや、細胞間のコミュニケーションを司る可能性も示唆されている。これに加え、CaR はミネラル代謝に一見関係の無いと思われる、脳、下垂体、胃、小腸、大腸、膵臓、肝臓、乳腺、卵巣、胎盤、前立腺、精巣、皮膚、レンズ、骨髄細胞などにおいても、低いレベルながらその発現が知られている³⁾。

したがって、calcimimetics がこれらになんらかの直接作用をもたらすことも考えられ、現在認められてはいないものの、予見できない副作用あるいはミネラル代謝以外の新たな薬効が発現・確認される可能性も否定できない。しかしながら、全身に分布する CaR が恒常的に活性化していると考えられる ADH 患者においても、これらの器官に機能異常が無いこと、さらには、calcimimetics の薬理作用も副甲状腺、甲状腺 C 細胞および腎に局限していることより、これらの器官における CaR は、低いレベルで痕跡的に発現しているに過ぎない可能性も指摘されている³⁾。

一方、PTH は高代謝回転型骨障害を惹起するのみならず、神経系、循環器系、免疫系、脂質代謝系、造血系などに uremic toxin として種々の悪影響を及ぼすことが知られている。したがって、シナカルセトにより PTH が低下し、これらの障害が副次的に軽減されることによっても、透析患者の QOL が改善される可能性も考えられる。

実際に、基礎の試験ではあるが、高蛋白食飼育下の慢性腎不全ラットへ R-568 を長期投与することで、血中 PTH 値を低値に維持したところ、腎および心保護作用ならびに血圧および LDL コレステロール低下作用が認められたとする報告もあり³⁰⁾、今後の臨床での精査が期待される。

おわりに

Ca^{2+} は細胞内情報伝達における second messenger

としてのみならず、ホルモンやオータコイドと同様に血中をめぐる first messenger としても機能する。この Ca^{2+} を生体内リガンドとする CaR に、allosteric activator として作用するシナカルセトは、基礎および臨床でその優れた有効性および安全性が確認されており、2HPT 治療の言わば特効薬として、欧米での臨床使用経験も蓄積されつつある。本邦においても、シナカルセトは維持透析下の 2HPT を適応症として、すでに製造承認申請を終えた段階にある。長期透析患者が多く、2HPT の診断と治療が高い水準にある本邦の透析現場において、いよいよその真価が問われることとなる。

文 献

- 1) Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al.: Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 366; 575-580, 1993.
- 2) Nemeth EF: Calcium receptors as novel drug targets. *Principles of Bone Biology*, 2nd ed., Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (ed.), Academic Press, San Diego, pp. 1339-1359, 2002.
- 3) Nagano N: Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther*, 109; 339-365, 2006.
- 4) 永野伸郎: カルシウム受容体に作用する新しい薬剤の開発—副甲状腺機能亢進症治療薬としての可能性—。透析会誌, 32; 19-26, 1999.
- 5) 川田剛央, 永野伸郎: カルシウム受容体とマグネシウム代謝. *CLINICAL CALCIUM*, 15; 1805-1812, 2005.
- 6) Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al.: Direct *in vitro* evidence of the suppressive effect of cinacalcet HCl on parathyroid hormone secretion in human parathyroid cells with pathologically reduced calcium-sensing receptor levels. *J Bone Miner Metab*, 24; 300-306, 2006.
- 7) Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, et al.: Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the *trans* acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol*, 17; 107-112, 2006.
- 8) Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, et al.: Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, 15; 2579-2587, 2004.

- 9) Nagano N, Miyata S, Abe M, et al.: Sevelamer hydrochloride reverses parathyroid gland enlargement via regression of cell hypertrophy but not apoptosis in rats with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 21; 634-643, 2006.
- 10) Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al.: Parathyroid growth and regression in experimental uremia. *Kidney Int*, 69; 464-470, 2006.
- 11) Ishii H, Wada M, Furuya Y, et al.: Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone*, 26; 175-182, 2000.
- 12) Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, et al.: Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol*, 17; 795-804, 2006.
- 13) Weston AH, Absi M, Ward DT, et al.: Evidence in favor of a calcium-sensing receptor in arterial endothelial cells. Studies with calindol and Calhex 231. *Circ Res*, 97; 391-398, 2005.
- 14) Odenwald T, Nakagawa K, Hadtstein C, et al.: Acute blood pressure effects and chronic hypotensive action of calcimimetics in uremic rats. *J Am Soc Nephrol*, 17; 655-662, 2006.
- 15) Rybczyńska A, Boblewski K, Lehmann A, et al.: Calcimimetic NPS R-568 induces hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 18; 364-371, 2005.
- 16) Kumar GN, Sproul C, Poppe L, et al.: Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. *Drug Metab Dispos*, 32; 1491-1500, 2004.
- 17) Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, et al.: The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*, 57; 726-734, 2004.
- 18) Padhi D, Harris RZ, Salfi M, et al.: No effect of renal function or dialysis on pharmacokinetics of cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®). *Clin Pharmacokinet*, 44; 509-516, 2005.
- 19) Moe SM, Cunningham J, Bommer J, et al.: Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 2186-2193, 2005.
- 20) Martin KJ, Jüppner H, Sherrard DJ, et al.: First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *Kidney Int*, 68; 1236-1243, 2005.
- 21) Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al.: Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*, 67; 760-771, 2005.
- 22) Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al.: Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium × phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 305-312, 2006.
- 23) Cunningham J, Danese M, Olson K, et al.: Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 68; 1793-1800, 2005.
- 24) Velasco N, MacGregor MS, Innes A, et al.: Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet—an alternative to parathyroidectomy? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21; 1999-2004, 2006.
- 25) Lien YH, Silva AL, Whittman D: Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 1232-1237, 2005.
- 26) Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al.: Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis*, 46; 58-67, 2005.
- 27) Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, et al.: The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 1311-1314, 2005.
- 28) Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, et al.: Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 1315-1319, 2005.
- 29) Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, et al.: Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 323-326, 2006.
- 30) Ogata H, Ritz E, Odoni G, et al.: Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol*, 14; 959-967, 2003.