

# calcium 受容体制御薬（レグパラ<sup>®</sup>）の臨床効果と問題点

岡田 規 重松 隆

和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター

key words : calcimimetics, シナカルセット塩酸塩（レグパラ<sup>®</sup>）, CKD-MBD, 二次性副甲状腺機能亢進症

## 要 旨

わが国で 2008 年 1 月より calcium 受容体制御薬（シナカルセット塩酸塩；レグパラ<sup>®</sup>）が使用可能となり、維持透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）に対する治療戦略が変化しつつある。シナカルセットは、維持透析患者の血中副甲状腺ホルモン（PTH）値、カルシウム（Ca）値、リン（P）値を低下させ、QOL の改善などの作用も報告されており、維持透析患者の生命予後を改善させる可能性を十分に秘めている。しかし、シナカルセットに問題点がないわけではなく、低 Ca 血症、消化器症状などの副作用や、各種薬物との相互作用など注意しなければいけない点が存在し、また、シナカルセット投与による SHPT の評価方法もまだ確立されていない。

## はじめに

慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）患者における SHPT は、腎性骨異常栄養症、ミネラル代謝異常（Ca, P, 活性型ビタミン D（VD））に関連し、心血管合併症リスクの増大など透析患者の生命予後や QOL に大きく影響する。このため従来の骨病変である腎性骨異常栄養症（renal osteodystrophy; ROD）から発展し、生命予後を重視した「CKD に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD and mineral bone disease; CKD-MBD）」という概念で捉えられるようになった<sup>1)</sup>。

CKD-MBD の適切な管理は、心血管合併症リスクを減少させ患者の QOL や生命予後を改善するだけでなく、CKD の進行抑制や CKD 患者の生存率を改善させることも報告されている<sup>2)</sup>。こうした観点から、わが国でも 2006 年に透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインが日本透析医学会により公表された<sup>3)</sup>。

CKD に伴い起こる高 P 血症、VD の欠乏と低 Ca 血症によって血中 PTH 濃度が上昇し、様々な合併症の出現や生命予後の低下に繋がる。そこで活性型 VD は、低 Ca 血症の是正と副甲状腺の直接的な抑制効果を期待して使用される。活性型 VD の使用は CKD 患者の SHPT の治療に不可欠なものになっているが、血清 Ca 値の上昇および血清 P 値の上昇によって、血管石灰化を起こす可能性がある。そこで SHPT の進行に伴う高 Ca 血症を治療するために副甲状腺細胞の Ca 受容体に作用し、Ca 擬似様に PTH 分泌を抑制する薬剤であるシナカルセットが開発された。シナカルセット治療が利用可能となったことにより、SHPT の治療に関する治療薬の選択は複雑になってきている。本稿では、その中で、今後 CKD-MBD 治療の中心となるであろうシナカルセットの臨床効果と問題点を中心に述べる。

## 1 Ca 擬似薬（calcimimetics）

シナカルセットは calcium 受容体（CaR）にあたか

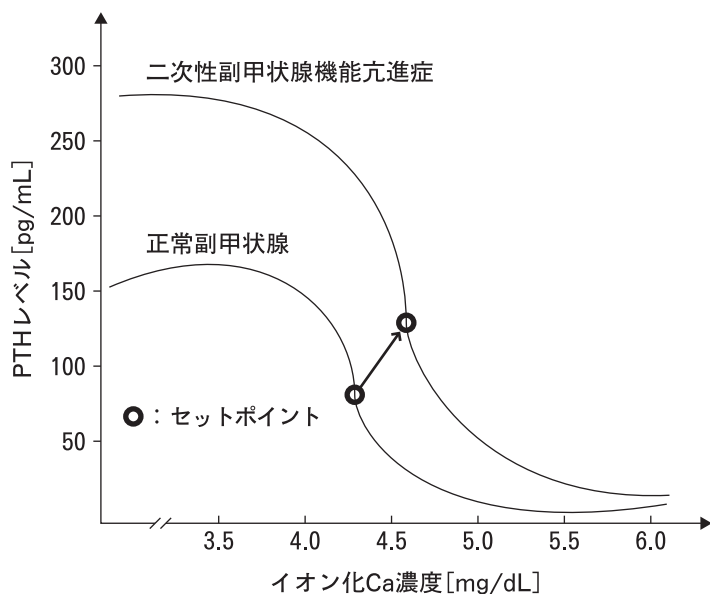


図1 血清イオン化CaとPTH分泌の関係

二次性副甲状腺機能亢進症を呈している副甲状腺では、イオン化Caに対する感受性を示すセットポイントは右上方へシフトしている。

- 1) 右にシフト  
感度が鈍くなった。  
すなわち、Ca濃度が上がってもPTHが下がりにくい。
- 2) 上にシフト  
反応が強くなった。  
すなわち、少しのCa濃度の低下でもPTHがより多く合成・分泌される。
- 3) このセットポイントのシフトには、副甲状腺におけるCa受容体の減少の関与が想定されている。

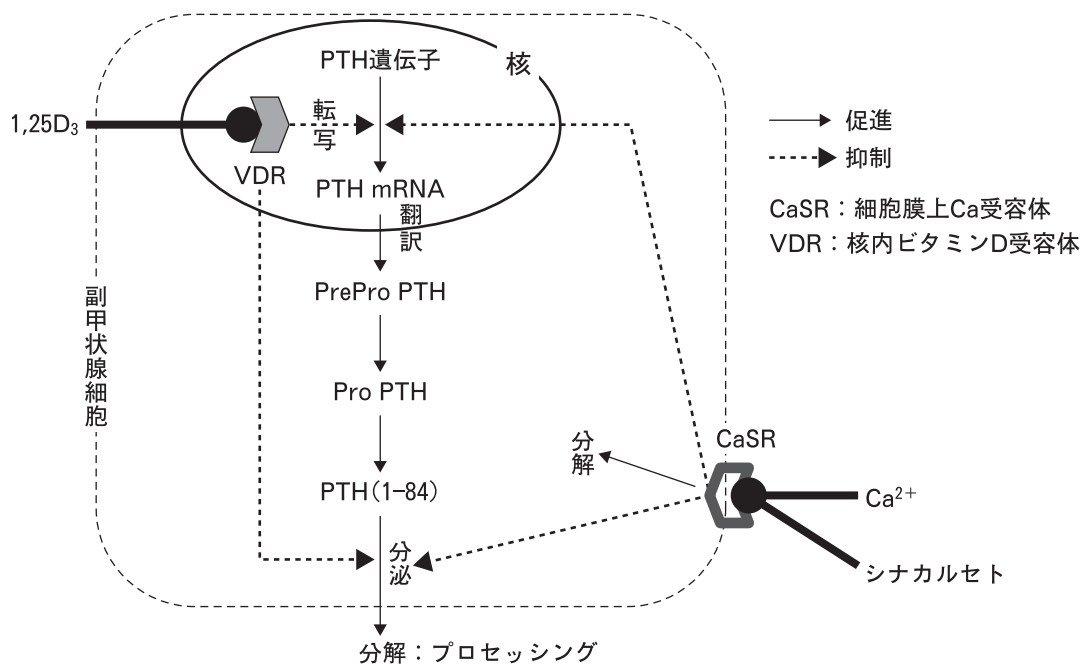


図2 PTHの合成と分泌（副甲状腺細胞内）

もCaと認識されるがごとくに働くCa疑似薬の実用化された薬物である。英語ではcalciumと真似するを意味するmimicを組み合わせた造語calcimimeticsの一化合物である。もともとはCa拮抗薬の探索中に見いだされたと聞いている。欧米ではAmgen社が開発しAMG073という治験番号で、Sensipar®ないしMimpara®として発売されている。本邦ではキリンファーマ（株）がKRN-1493の治験番号で開発し、レグバラ錠®として2008年1月より発売され臨床使用が可能となった。Ca疑似薬であるため、副甲状腺

におけるCaRが減少し血清Ca値のセットポイントが右上方にシフトしている治療抵抗性のSHPT<sup>4)</sup>（図1）に対しても、血清Caを上昇させることなく副甲状腺機能を抑制できる。この作用は見かけ上はCaとして働くため、副甲状腺内におけるPTH合成分泌に際しては、主としてCa作用としてのPTH分泌障害が作用の中心と考えられる<sup>5)</sup>。同じく副甲状腺の抑制作用を持つ活性型VDの作用とはやや異なる（図2）。

## 2 シナカルセトの薬物動態

シナカルセトは動物およびヒトいずれにおいても、良好に吸収（ヒトでは74%以上のoral bioavailability）・分布・代謝され、代謝物は速やかに尿や糞便より排泄される<sup>6)</sup>。

米国の血液透析患者にシナカルセト 25~300 mg 1日1回反復経口投与した試験では、シナカルセトのAUC<sub>0-24</sub> および C<sub>max</sub> は 25~200 mg の範囲で用量依存的に増加を認めしたが、200 mg 以上の用量では曝露量の増加は認められず、200 mg 以上の投与では消化管でのシナカルセトの吸収が低下するためと考えられている。トラフ濃度に関しては、投与4日目以前に定常状態に達していることが認められている。血漿PTH濃度に関しては、シナカルセト投与後速やかに低下し、シナカルセトの t<sub>max</sub> に相当する投与2~3時間後にPTH値は最も低下し、血清Ca値に関しては投与12時間後までは緩やかに低下するものの投与後24時間ほぼ一定であることが認められている<sup>7)</sup>。

本邦の血液透析患者にシナカルセトを投与した試験では、透析日および非透析日のいずれにおいても、血漿シナカルセト濃度は用量依存的に増加し、4~6時間後にC<sub>max</sub>に到達した後低下している。なおt<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>、MRTはほぼシナカルセト用量とは関係しなかった。血漿PTH濃度低下も用量依存的に低下し、シナカルセト投与後4~8時間で最も低下し、投与24時間後の低下率を見ると、非透析日は25 mgで15.4%、50 mgで3.5%、100 mgで37.0%であり、透析日は、25 mgで22.0%、50 mgで36.2%、100 mgで40.8%であった。

また、シナカルセト投与により低下を認めた血清Ca<sup>2+</sup>濃度および補正血清Ca濃度に関しては、シナカルセト投与8時間後から低下し、投与後8~12時間までは低下が維持され、その後は徐々にベースラインに戻ることが示されている。SHPTを呈する血液透析患者において、シナカルセト単回投与時の薬物動態は透析日と非透析日で同じであり、血液透析はシナカルセトの薬物動態に影響を及ぼさないことが示されている<sup>8)</sup>。

また、健常人および保存期腎不全患者、血液透析および腹膜透析患者にシナカルセト75 mgを投与した試験でも、シナカルセトの高い蛋白結合率（92.7~

95.2%）によるため、シナカルセトの薬物動態には腎障害の重症度および透析は影響を与えないことが示され、腎機能障害の程度や透析の有無によりシナカルセトの用量を変更する必要がないとされている<sup>9)</sup>。

## 3 シナカルセトの臨床効果

### 1) 血中PTH, Ca, P値の低下作用

血液透析患者におけるシナカルセトの単回経口投与試験では、シナカルセト25 mg以上の投与により、投与2~4時間後を最大とする用量依存的な血漿PTH濃度の低下が認められ、25, 50, 75, 100 mg群における最大PTH低下率はそれぞれ57±24%、59±16%、59±23%、72±11%であり、75 mg群以外の3群では投与後24時間のPTH値がベースラインまで回復しなかった。血清Ca値は75 mg以上の投与で投与8~12時間後を最大とする緩やかな低下を示し、最大Ca低下量は75 mgで1.0±0.7 mg/dl、100 mgで0.9±0.4 mg/dlであり、24時間後においてもベースラインまで回復しなかった。

シナカルセトの反復経口投与試験では、シナカルセト投与24時間後の採血による解析で、25, 50 mgでは投与3日目および4日目にかけてPTH値が低下し、8日目までベースライン以下に維持されている。25, 50 mgの8日目のPTH低下率はそれぞれ28±17%、27±34%であり、血清Ca値は、50 mg投与で5~8日目においてベースラインに対して5~10%低下し、血清P値は8日目の解析において、いずれの用量群でもベースラインより低く、血清Ca×P値も低値を示している<sup>10)</sup>。

また腹膜透析患者を対象にした臨床試験では、血液透析患者と腹膜透析患者間で、PTH低下作用、血清Ca値、血清P値、Ca×P積値の低下率は同等であった<sup>11)</sup>。これらの血清Ca値の低下と血清P値の低下はPTHの低下に同期して見られる。しかも副甲状腺を摘出した条件下ではほとんど認められない事から、シナカルセトにて明確に観察されるCa, P値の低下作用は、血中PTHを低下させる事による骨吸収抑制と骨形成促進によるものと考えられている。このため、時にはシナカルセト使用により、副甲状腺摘出術に際して観察される一過性のアルカリフォスファターゼの上昇を来すいわゆるhungry bone現象が観察されることもある。いずれにしても、シナカルセトの血清

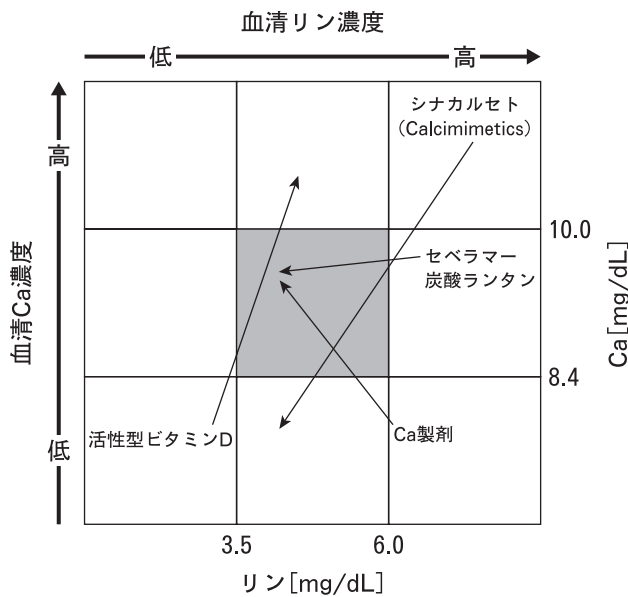


図3 二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン（JSDT 2006）における各製剤の意味付け

- 1) シナカルセト（Calcimimetics）  
骨吸収を抑制する事で血清 Ca 濃度のみならず血清リン濃度を低下させる事ができる。
- 2) 活性型ビタミン D  
腸管吸収を促進する事で、血清 Ca を上昇させる事ができる。

Ca 値の低下と血清 P 値の低下作用は明確であり、逆に言うと高 Ca 血症と高 P 血症の維持に果たす骨組織の役割の大きさに、シナカルセトの使用によって気づかされる<sup>12)</sup>。

さらに、PTH 低下作用に関しては、性別、人種、年齢、透析歴、ベースラインの PTH 値、Ca 値、P 値、Ca×P 値、糖尿病の有無、VD 製剤使用の有無のいずれの因子にも影響されないことも示されている<sup>13)</sup>。また、シナカルセトの長期投与（最長 3 年）を検討した報告でも、長期間にわたり、安全に血清 Ca 値、血清 P 値を管理でき、血清 PTH 低下作用が維持可能であった<sup>14)</sup>。

シナカルセトとガイドラインを照らし合せた報告として、K/DOQI ガイドラインに関する報告がある。intact PTH 300 pg/ml 以上、血清 Ca 値 8.4 mg/dl 以上の透析患者に、シナカルセトを反復投与することにより血中 intact PTH 値、血清 Ca 値、血清 P 値、Ca×P 積値が K/DOQI ガイドライン目標値内に管理できる患者の割合が増加することが示されている。

平均 intact PTH 値が 300 pg/ml 以下に管理された患者比率はシナカルセト投与群では 56% であり、プラセボ群では 10% であった。血清 Ca 値が 8.4~9.5 mg/dl に管理された場合はシナカルセト投与群では 49% であったが、プラセボ群では 24% とベースラインより減少していた。血清 P 値が 3.5~5.5 mg/dl に管理された場合は、シナカルセト投与群で 46%、プラセボ群ではベースラインとほぼ同じ 33% であった。

Ca×P 積値が 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> 未満に管理された場合は、シナカルセト投与群で 65%、プラセボ群ではベースラインとほぼ同じ 36% であった。

intact PTH 300 pg/ml 以下および Ca×P 積値が 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> 未満に管理された場合は、シナカルセト投与群で 41%、プラセボ群で 6% であった。また、進行した SHPT 患者（intact PTH > 800 pg/ml）においても、シナカルセト 26 週投与で intact PTH が 300 pg/ml 以下に低下した患者比率はシナカルセト投与群で 22%、プラセボ群で 1% であり、進行した SHPT 患者では、シナカルセト投与にても目標値の達成率が低下する傾向は認められたが、いずれのパラメーターも改善することも示されている<sup>15)</sup>。

残念ながら、わが国の JSDT における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインに関する報告は現段階では存在しないが、図 3 にわが国の JSDT ガイドラインに対する各薬剤の効果のベクトルを示した。いわゆる血清 P 濃度と Ca 濃度の目標範囲に向かってどの薬剤を使用すべきかの参考になろう。活性型 VD とシナカルセトは傾きが若干異なるが方向性はほぼ逆であり、作用機序も基本的には異なるため併用療法も十分考えられる。図 4 に著者らが現在考えている治療のラインの私案を示した。参考になれば幸いである。

## 2) 副甲状腺細胞増殖および過形成抑制

シナカルセト反復経口投与は、5/6 腎摘腎不全ラットにおいて、副甲状腺過形成を抑制することが示され

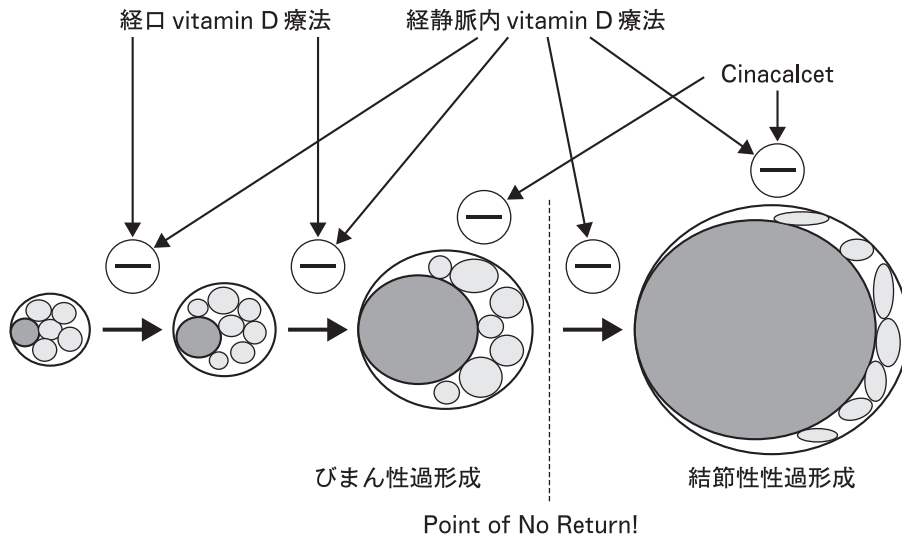


図4 二次性副甲状腺機能亢進症における副甲状腺腫大進展と治療法選択の模式図 (私案)

ているが、シナカルセト投与による副甲状腺細胞過形成抑はアポトーシス促進によるものではないことが示唆されている<sup>16)</sup>。シナカルセト<sup>17)</sup>や塩酸セベラマー<sup>18)</sup>、VD<sup>19)</sup>により腎不全ラットの低下した副甲状腺 CaR 発現を回復させることも示されており、臨床において、シナカルセトに加え、塩酸セベラマー、VDを投与することにより副甲状腺 CaR 発現の低下を回復させ、PTH 分泌や副甲状腺過形成の進展が抑制される可能性もある。

シナカルセト投与による頸部エコーをフォローした報告は少ないが、われわれの施設で、14~18 カ月フォローした3症例がある。3例とも副甲状腺総体積はPTH 低下にもかかわらず縮小は認められず、腺内の血流もシナカルセト服用により明らかに低下しているとは言い難い結果であった。しかし、3例中1例において spontaneous remission を起こしたと思われるエコー像を認め、副甲状腺の活動性が抑制されることで巨大化した腺の spontaneous remission が起きやすい環境となった可能性もあり、非常に興味深い症例であると思われた。今後、副甲状腺エコーのフォローも含め十分検討する必要がある<sup>20)</sup>。

### 3) 骨作用

血液透析患者への3年間のシナカルセト投与試験では、PTH 低下とともに骨密度が増加することが示されている<sup>21)</sup>。また、血液透析患者と保存期腎不全患者に対する26週間のシナカルセト投与で、大腿骨骨密度の増加が示されている<sup>22)</sup>。また、透析患者のQOL

を評価した論文では、6カ月以上のシナカルセト投与が末期腎不全患者の PTx および骨折の発生を減らすことが示されている<sup>23)</sup>。

骨代謝パラメーターに関しては、日本の透析患者に14週間シナカルセトを投与したデータでは、骨型 ALP 濃度は変動を認めなかったが、オステオカルシン濃度と TRACP 濃度は有意に低下が認められている<sup>24)</sup>。

長期投与を検討したものでは、骨型 ALP 濃度は、投与前  $31.73 \pm 18.11$  U/L であったものが、投与開始後上昇し、投与開始20週後では  $38.30 \pm 32.71$  U/L まで上昇し、投与開始24週後以降は低下に転じ、投与開始52週後では  $29.72 \pm 17.38$  U/L に低下を認めている。オステオカルシン濃度に関しては、投与前  $156.69 \pm 95.42$  ng/ml であり、シナカルセト投与により徐々に低下し、投与開始52週後では  $88.66 \pm 66.73$  ng/ml まで低下を認めている。

TRACP 濃度に関しては、投与前  $9.26 \pm 2.55$  IU/L であり、シナカルセト投与により徐々に低下し、投与開始52週後では  $7.83 \pm 2.46$  IU/L まで低下を認めている。NTx に関しては、投与前  $374.95 \pm 291.50$  nmolBCE/L であり、シナカルセト投与により徐々に低下し、投与開始52週後では  $211.91 \pm 183.04$  nmolBCE/L まで低下を認めている<sup>25)</sup>。

### 4) 異所性石灰化抑制

5/6 腎摘腎不全ラットに VD, calcimimetics を投与した基礎試験では、コントロール群 (5/6 腎摘腎不

全ラット）に比べ、すべての群（VD 投与群、calcimimetics 投与群、VD+calcimimetics 併用投与群）で intact PTH 値は減少していたが、calcimimetics+VD 併用群で、より PTH は減少を認めた。

異所性石灰化の検討としては、VD 投与群で大動脈・肺などに Ca・P 含有量の増加が認められたが、VD+calcimimetics 併用群では、異所性石灰化抑制作用が認められ、calcimimetics 単独投与群では大動脈・肺などの Ca・P 含有量の増加さえ認めなかった。また VD 投与群ではラット生存率が低下していたが、VD+calcimimetics 併用群で生存率の改善を認めた<sup>26, 27)</sup>。今後、臨床試験によってもシナカルセットによる異所性石灰化抑制作用についても検討する必要がある。

#### 5) QOL 改善

末期腎不全に合併する SHPT は、骨ミネラル代謝異常、心血管系合併症のリスクを高め、PTx・骨折・心血管系による入院などを招き、また腎性貧血・皮膚掻痒感などの合併症も加わるにより QOL の低下・死亡率の上昇に繋がると考えられている。

北米、欧州、豪州で実施された第 II・III 相試験の解析では、26~52 週間シナカルセットが投与された 1,184 名の血液透析もしくは腹膜透析患者の評価が示されている。プラセボ投与に対し、シナカルセット投与が末期腎不全患者の PTx（プラセボ群 4.1/100 人・年、シナカルセット投与群 0.3/100 人・年）、骨折（プラセボ群 6.9/100 人・年、シナカルセット投与群 3.2/100 人・年）、心血管合併症による入院（プラセボ群 19.7/100 人・年、シナカルセット投与群 15.0/100 人・年）を有意に低下させることが示されている。しかし、すべての原因による入院（プラセボ群 71.0/100 人・年、シナカルセット投与群 67.0/100 人・年）、死亡率（プラセボ群 7.4/100 人・年、シナカルセット投与群 5.2/100 人・年）に関しては、シナカルセットによるリスク低下の傾向はあるものの有意差は認められなかった。

QOL に関しては、SF-36 で評価され、各項目のうち Physical Component Summary Score（プラセボ群 -0.8、シナカルセット投与群 +0.5）、身体の痛み（プラセボ群 -1.0、シナカルセット投与群 +0.6）、全体的健康感（プラセボ群 -1.0、シナカルセット投与群 +0.2）の三つの指標でシナカルセット投与による有意な改善効果が示されている。また、Physical Compo-

nent Summary Score 5 以上の身体機能の大幅な低下を訴えた患者比率は、プラセボ群（23%）およびシナカルセット投与群（21%）で差はなかったが、Physical Component Summary Score 5 以上の大幅な改善を認めた患者比率はプラセボ群で 20%、シナカルセット投与群で 26% とシナカルセット投与群で有意に多いことが示されている。また、腎疾患に特異的な QOL の指標である KDQOL-CF の平均スコア変化量は、プラセボ群で -0.8、シナカルセット群で +0.2 であり、有意差は認められなかったもののシナカルセットによる改善傾向が認められている<sup>23)</sup>。今後 prospective study および、より長期間の検討により生命予後改善も示される可能性があると思われる。

#### 6) 降圧作用

高血圧を有する自然発症型高血圧ラット（SHR）において、calcimimetics 単回静脈内投与は血圧を低下させ、正常血圧の WKY ラットにおいて calcimimetics 投与は血圧に影響を与えないことが示されている。PTx された SHR および WKY ラット群でも血圧低下を認めるが、PTx されたラットに calcimimetics を投与しても降圧作用の増強は認められておらず、calcimimetics による降圧作用は副甲状腺を介したものであることが推測されている<sup>28)</sup>。また calcimimetics 投与は偽手術ラットの血圧にほとんど影響を与えないのに対し、部分腎摘腎不全ラットの血圧上昇を持続的に抑制することも示されている<sup>29)</sup>。

臨床試験で、血圧に関して十分検討されたものはないが、副作用に血圧低下（0.5%）、血圧上昇（1.6%）が記載されており、シナカルセットの血圧に関する影響は不明である。今後の臨床試験の結果が待たれる。

#### 7) その他の適応症

現在、わが国のシナカルセット投与の適応は、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症とされている。その他の適応症としては、原発性副甲状腺機能亢進症に対するシナカルセットの有用性が報告されており、尿中 Ca 排泄を増加させることなく、安全な血清 Ca 値の正常化と血中 PTH 値の低下が可能であり<sup>30, 31)</sup>、欧米では副甲状腺癌患者の高 Ca 血症も適応症となっている。

また、副甲状腺機能亢進症を合併する末期腎不全患

者の腎移植後に併発する高Ca血症に対して、シナカルセトを反復投与すると、血中PTH値低下および血清Ca値の正常化を認めたとする報告もあり、シナカルセトの有用性が示されている<sup>32-34</sup>。

また、calciophylaxisによる皮膚潰瘍が、シナカルセトを使用することにより良好に治癒したという報告も存在する<sup>35, 36</sup>。

#### 8) 進行中の臨床試験

シナカルセト使用によりJSDTガイドライン目標値達成はより可能となると予想されるが、VD製薬やP吸着薬の併用方法などは大規模かつ長期試験で検討すべき課題である。

最近、NKFの2008年Spring Clinical Meetingでparicalcitol単独治療とparicalcitol+cinacalcet併用治療を比較した多施設共同後ろ向き試験の結果が発表された。intact PTHの目標範囲(100~300 pg/ml)の達成率、血清Ca値の目標範囲(8.4~9.5 mg/dl)、血清P値の目標範囲(3.5~5.5 mg/dl)を達成した患者の割合は、すべてにおいてparicalcitol+cinacalcet併用治療群に比べparicalcitol単独治療群で高く、SHPT治療には、まずparicalcitolの用量を最適化すべきであり、SHPT治療において、VDを最大限利用する前にcinacalcetによる治療を行うことは問題があるかもしれないとされている<sup>37</sup>。しかし、本試験では、cinacalcetを受けた患者は、VD抵抗性のSHPTであったと考えられ、今後のランダム化前向き臨床試験が必要と思われる。

現在行われている臨床試験としては、欧米でSHPTを伴う透析患者によって重大な合併症である心血管合併リスクを減少させる目的で、死亡率と心血管系疾患に関する試験(EVOLVE study)が行われている。また、血液透析患者の血管石灰化に対するシナカルセトと低用量VD製剤併用試験(ADVANCE study)が進行中である。

本邦でも、SHPTに対する大規模観察研究が計画(2HPTアウトカム研究)され、実施される予定で期待されている。また軽度の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、既存治療(静注VD製剤)群を対照とした、オープンラベル無作為化比較試験であるシナカルセト塩酸塩の二次性副甲状腺機能亢進症に対する早期介入の治療効果に関する研究(regpara for early

stage secondary hyperparathyroidism treatment study; REST study)が始まっている。

またマキサカルシトール(MCT)治療中のSHPT症例において、日本透析医学会による二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインの管理目標値に達していない症例(intact PTH 180 pg/ml以上)に対して、次の試験がわが国でのみ行われている。すなわち、シナカルセト併用が有効であるかどうか検討し、さらにシナカルセト投与に伴う血清Ca値低下に対し、MCT増量とCa製剤(P低下を目的とするP吸着薬)増量のどちらが有効なのかを検討することを目的とした、マキサカルシトール(MCT)投与中の二次性副甲状腺機能亢進症患者(SHPT)に対するシナカルセト併用療法の効果解析検討——MCT増量群とカルシウム(Ca)製剤増量群とのランダム化比較試験(combined therapy of maxacalcitol and cinacalcet; COMACI study)——である。

さらに活性型VD製剤単独では血清Ca, P, PTHの管理を維持できない患者において、シナカルセト塩酸塩を併用し、各々の至適投与量を決定することを目的とした、二次性副甲状腺機能亢進症に対するファレカルシトリオールとシナカルセト併用の有効性と安全性の調査(combination regimen of falecalcitriol and cinacalcet in renal failure patients; 2CRF study)も行われることとなっており、欧米の臨床試験と同様に結果が待たれる。

#### 4 シナカルセトの問題点

##### 1) 副作用

シナカルセト服薬の副作用は様々であるが、ここでは最も重要である血清Ca値低下と消化器症状について述べる。

血清Ca値低下に関しては、シナカルセトの薬効であるとともに、重大な副作用となる危険性がある。本邦のシナカルセト添付文書には、投与開始にあたり、血清Ca値が9.0 mg/dl以上であることを確認した上で投与を開始すること、また投与開始時および用量調節時は週1回血清Ca値を測定し、維持期には2週に1回以上を測定することと記載されている。一般に、低Ca血症を呈した場合、筋痙攣などの症状を伴うことが多いが、シナカルセト服薬による低Ca血症の際には症状を訴えることが少なく、症状から低Ca血症

を見つけることが困難である。そのため、特にシナカルセット投与開始/増量時は、血清 Ca 値を頻回に測定し、服薬状況を十分に確認することが重要だと考えられる。

低 Ca 血症時の対処としては、シナカルセット添付文書に、血清 Ca 値が 8.4 mg/dl の時はシナカルセットの増量は行わず、7.5 mg/dl 以下の際は直ちに休薬すると記載されており、シナカルセットの減量もしくは休薬により血清 PTH 値、血清 Ca 値は速やかに改善を認める。また、その他の対処として、炭酸 Ca の投与、VD の投与、透析液 Ca 濃度を上げるなどが考えられる。その中でも VD の投与は、シナカルセットと合わせて、二重の PTH 抑制作用も期待できる。VD 投与では腎不全ラットの低下した副甲状腺 CaR が回復することが示されており<sup>19)</sup>、シナカルセット投与では腎不全ラットの低下した副甲状腺 VDR が回復することが示されている<sup>38)</sup>ことを考えても、シナカルセットと VD 併用による相乗的な PTH 抑制効果を認める可能性がある。さらに VD の骨外作用も近年報告されていることも考慮すると、わが国の透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインに記載されている血清 P 値（管理目標値 3.5~6.0 mg/dl）、血清 Ca 値（管理目標値 8.4~10.0 mg/dl）が管理可能であれば、VD を積極的に使用すべきである可能性がある。

また低 Ca 血症に伴う重要なものとして、心電図の QT 延長があり、不整脈を引き起こす引き金になる可能性がある。シナカルセット服薬に伴う QT 延長は、不整脈を引き起こす QT 延長とは別であるという報告もあるが、心血管合併症が多い透析患者の背景や電解質異常の合併などを考慮すると無視できない。シナカルセット服薬に伴い QT 延長が出現した際には、十分に注意する必要があると思われる。

次に、シナカルセット服薬に伴う副作用で多い消化器症状について述べる。副作用として出現する消化器症状は用量依存的に出現し、悪心・嘔吐、胃不快感、食欲不振、下痢、便秘などが多い。もともと透析患者は消化器症状を訴えることが多く、シナカルセット服薬に伴う副作用であるかどうかを判断することは困難であるが、シナカルセット服薬開始もしくは増量直後に消化器症状が出現した際には、シナカルセットの副作用である可能性が高いと思われる。

一般的には H<sub>2</sub> blocker もしくは PPI が有効である

と思われるが、透析患者はすでにこれらの薬剤を服薬していることも多いため、その他の作用機序の異なる薬剤を試すことも多い。また最近、健常者にシナカルセットを投与することにより、血清ガストリン濃度が上昇し、胃酸分泌が増えることが報告されている<sup>39)</sup>。ガストリンによる胃酸分泌にはガストリン受容体を介するものと、ヒスタミン分泌を促し H<sub>2</sub> 受容体を介するものがあり、両者とも最終的にはプロトンポンプを介して胃酸が分泌される。以上のような機序を考えると、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬や抗ガストリン薬、PPI をまずは使用する価値があると思われる。しかし、シナカルセット服用に伴う消化器症状には、その他の作用機序も存在する可能性もあるため、上記薬剤で効果なければ、作用機序の異なる薬を試してみる方法もあると考えられる。それでも改善しない場合は、いったん減量することにより消化器症状が改善し再度増量可能な例も存在するため、シナカルセットを減量/中止し消化器症状の改善をはかることも重要である。今後、シナカルセット服薬に伴う消化器症状の発症機序と対処法が解明されるのを期待したい。

## 2) 薬物相互作用

シナカルセットは複数の代謝酵素（CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6）により代謝を受けるため、薬物の相互作用を考慮する必要がある。

CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとシナカルセットを併用した際の薬物動態を検討した報告では、ケトコナゾールとシナカルセットを併用した際は、シナカルセットを単独投与した場合と比べて、シナカルセットの AUC<sub>0-∞</sub> が 2.3 倍、C<sub>max</sub> が 2.2 倍に増加したが、t<sub>max</sub> および t<sub>1/2</sub> は変化しなかった。有害事象の出現率は、シナカルセット単独投与では 21% だが、ケトコナゾールとシナカルセット併用では 42% と増加を認めた<sup>40)</sup>。その他、CYP3A4 阻害薬として、アゾール系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、シクロスポリン、ジルチアゼム、シメチジン、フルボキサミン、HIV プロテアーゼ阻害薬などがあり、薬以外ではグレープフルーツジュース等がある。これらとシナカルセットを併用した際には、シナカルセットの副作用の出現（特に低 Ca 血症）に注意する必要があると思われる。

また、シナカルセットは CYP2D6 を強く阻害するため、CYP2D6 で代謝される薬剤と併用する時も注意



が必要である。抗うつ薬であるデシプラミンとシナカルセトを併用した際の薬物動態を検討した報告では、デシプラミンを単独投与した場合に比べて、デシプラミンの  $AUC_{0-\infty}$  が 3.6 倍、 $C_{max}$  が 1.8 倍増加し、 $t_{1/2}$  は 2 倍延長したが、 $t_{max}$  は変化しなかった。有害事象の発現率は、デシプラミン単独投与では 33% だが、シナカルセトとデシプラミン併用では 86% と増加を認めた<sup>41)</sup>。抗うつ薬の他、 $\beta$  遮断薬、アプリンジン・フレカイニドなどの抗不整脈薬、コデイン・臭化水素酸デキストロメトルファンなどの鎮咳薬も CYP2D6 で代謝させるため、これらの薬剤を併用する際には、慎重に使用する必要がある。特に安全域の狭い抗不整脈薬などは用量を調節するか、併用を避けることも考慮する必要があると思われる。

また、シナカルセトの薬物動態とは関係ないが、透析患者はもともと消化器症状を訴える患者が多く、上記のように消化器症状の副作用も重なって、 $H_2$  blocker や PPI を服薬する患者が多い。このような患者が炭酸 Ca を服薬しても P 吸着作用が低下し、血清 P 値が上昇することがあるため、このことも念頭において JSDT ガイドラインで最も重要であるとされている血清 P 値の管理を行う必要がある。

### 3) 服薬時間・採血のタイミング

シナカルセトの薬物動態で述べたが、血中 PTH 値はシナカルセト投与後 2~6 時間で最低値をとった後、徐々に回復するため、服薬時間と採血のタイミングを考慮することが重要である。透析前に採血をすることが多く、午前中に透析を行う患者の場合、朝食後にシナカルセトを服薬すると、血中 PTH 値の低下が過大評価される可能性が大きい。透析患者の血中 PTH 値を評価する場合、シナカルセトの服薬時間の確認および、服薬時間から採血までの時間を一定にして評価する必要がある。服薬と採血のタイミングがずれると薬効や安全性が正確に評価できない。最も良いのは服薬 24 時間後に採血するのが望ましいと考えられるが、服薬コンプライアンスや患者背景を考慮するため、患者個々で服薬時間を考え、毎日ほぼ同時刻に服薬して同じタイミングで検査することが非常に重要である。また、検査値が急に变化した場合は、服薬の確認だけでなく、シナカルセトと相互作用のあるものの確認、服薬と検査のタイミングも確認すべきであ

る。

また、シナカルセトを服薬し忘れた場合の対応であるが、翌日に倍量服用したり、気づいた時に服用したりすると、低 Ca 血症といった副作用が出現するリスクが上昇すると考えられる。服薬しないと PTH が上昇してくるが、一時的に PTH が上昇したことによる影響と、シナカルセトによる副作用（特に低 Ca 血症）を比較すると、後者のほうが危険であると考えられるため、シナカルセトを服薬し忘れた場合は、気づいた日の分は服薬しないことが推奨される。

### おわりに

2008 年 1 月よりシナカルセトが使用可能となり、また、新たな P 吸着薬として、炭酸ランタンも治験中で、2008 年度中にも承認される可能性もある。これらの薬剤の登場により、CKD-MBD 治療も大きく変化し、生命予後改善にも貢献する可能性を大いに秘めている。しかし、シナカルセトは登場してまだ間がないため、現在認められていない副作用が出現する可能性は否定できない。しかし、新しい適応症も発見される可能性もあり、動物実験も含め、今後の検討が期待される。そして、本邦において、維持透析患者の SHPT 以外の適応症拡大にも期待したい。

また、最近、SHPT の治療薬としても使用されている VD の骨外作用に関する論文が散見される。興味深いものでは、VD 欠乏が心血管疾患発症のリスク因子である可能性があるとする報告がある<sup>42)</sup>。しかし、CKD 患者における VD 療法の価値は不明との報告もあり、今後、CKD 患者における VD の有益な効果があるかは検討する必要があると思われる<sup>43)</sup>。また、前記の NKF の 2008 年 Spring Clinical Meeting の報告も踏まえて、シナカルセトと同様に VD を絡めて、今後の CKD-MBD 治療を考えていく必要があると思われる。そのためにも、CKD 早期から CKD-MBD 全体を見据えた臨床研究を期待し、今後発表されるであろう欧米および本邦の臨床試験などの結果をもとに、進化したガイドラインが発表され、CKD 患者全体の QOL・生命予後の改善に繋がっていくことを期待したい。

### 文 献

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Kidney Dis-

- ease: Improving Global Outcomes(KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO). *Kidney Int*, 69; 1945-1953, 2006.
- 2) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al.: Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 168; 397-403, 2008
  - 3) 日本透析医学会: 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌*, 39; 1435-1455, 2006.
  - 4) Malberti F, Farina M, Imbasciati E: The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 14; 2398-2406, 1999.
  - 5) de Francisco AL, Izquierdo M, Cunningham J, et al.: Calcium-mediated parathyroid hormone release changes in patients treated with the calcimimetic agent cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 2008. [Epub ahead of print]
  - 6) 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.
  - 7) Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. *Am J Kidney Dis*, 44; 1070-1076, 2004.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al.: The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*, 13; 1017-1024, 2002.
  - 11) Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al.: Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*, 16; 800-807, 2005.
  - 12) Nowack R, Wachtler P: Hypophosphatemia and hungry bone syndrome in a dialysis patient with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet—proposal for an improved monitoring. *Clin Lab*, 52; 583-587, 2006.
  - 13) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 350; 1516-1525, 2004.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) Colloton M, Shatzen E, Miller G, et al.: Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 67; 467-476, 2005.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al.: Parathyroid growth and regression in experimental uremia. *Kidney Int*, 69; 464-470, 2006.
  - 20) 半羽慶行, 大浦真紀, 根木茂雄, 他: 二次性副甲状腺機能亢進症の内科的治療抵抗例における calcimimetics の効果. *Clinical Calcium*, 18; 81-88, 2008.
  - 21) Ureña Torres P: Clinical experience with cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant*, 19(suppl 5); v 27-33, 2004.
  - 22) 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.
  - 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) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al.:

- Cinacalcet (KRN 1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 23; 328-335, 2008.
- 25) 田原英樹, 秋澤忠男, 塚本雄介, 他: 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する KRN 1493 (シナカルセト塩酸塩) 長期投与の効果(2)—長期投与試験 II (第 II 相)—腎と透析, 63; 275-288, 2007.
- 26) Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, et al.: The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*, 73; 300-307, 2008.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, et al.: The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 88; 5644-5649, 2003.
- 31) Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al.: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 90; 135-141, 2005.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Velasco N, MacGregor MS, Innes A, et al.: Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet—an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant*, 21; 1999-2004, 2006.
- 36) Robinson MR, Augustin JJ, Korman NJ: Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol*, 143; 152-154, 2007.
- 37) Karalis M, Wiafe N, Andress D: Comparison of hemodialysis patient outcomes following treatment with paricalcitol alone or in combination with cinacalcet. National Kidney Foundation 2008 Spring Clinical Meetings: Abstract 133, April 2-6, 2008.
- 38) Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, et al.: The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292; F 1390-1395, 2007.
- 39) Ceglia L, Harris SS, Rasmussen HM, et al.: Activation of the calcium sensing receptor stimulates gastrin and gastric acid secretion in healthy participants. *Osteoporos Int*, 7; 2008. [Epub ahead of print]
- 40) Harris RZ, Salfi M, Sullivan JT, et al.: Pharmacokinetics of cinacalcet hydrochloride when administered with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet*, 46; 495-501, 2007.
- 41) Harris RZ, Salfi M, Posvar E, et al.: Pharmacokinetics of desipramine HCl when administered with cinacalcet HCl. *Eur J Clin Pharmacol*, 63; 159-163, 2007.
- 42) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al.: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117; 503-511, 2008.
- 43) Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al.: Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 147; 840-853, 2007.