

# エテルカルセチド塩酸塩（パーサビブ®）とマキサカルシトール併用療法

近森正昭

近森病院臨床工学部

key words : エテルカルセチド塩酸塩（パーサビブ®）、マキサカルシトール、骨密度

## 要 旨

エテルカルセチド塩酸塩は透析患者の骨代謝を改善するが、低カルシウム血症や消化器症状などの副作用が2割に認められている。本研究は透析で除去されるエテルカルセチド塩酸塩を、返血時ではなく透析開始時に投与し、マキサカルシトールとの併用により副作用の発症を減少させることができるかを検討した。

透析開始時の投与とマキサカルシトールの併用でも38例中6例（15.8%）の低カルシウム血症（7.5 mg/dl以下）を認め、骨密度の上昇によるためと考えられた。なお、消化器症状は全例で認められなかった。

## はじめに

透析患者の骨代謝異常<sup>1)</sup>は困難であるが、エテルカルセチド塩酸塩はPTHを低下させ透析患者の骨代謝を改善させる。しかし、透析終了時返血で静注するため、インタビューフォームによるとiPTHが30分で低下し56時間後でも30%低い値になる。したがって副作用として、低カルシウム血症や消化器症状も多く認められる。低カルシウム血症に対しては活性型ビタミンDが使用されるが、エテルカルセチド塩酸の国内臨床治験では、本薬の単独使用の成績しか示されていないので、本薬との併用時の成績は明らかではない。

本研究の目的は、エテルカルセチド塩酸投与にあたり、活性型ビタミンDを併用することで両者併用時

の効果を、また低カルシウム血症や消化器症状の副作用を軽減させることができるかについて、調査した研究である。

## 1 対象と方法

対象は、外来通院の安定期透析患者38名、平均年齢60.6歳、男性27名、女性11名、慢性糸球体腎炎19名、2型糖尿病15名、嚢胞腎2名、腎硬化症1名、逆流性腎症1名である。

方法は透析開始時にエテルカルセチド塩酸塩5mgとマキサカルシトール2.5 $\mu$ gを投与し、iPTHが低下しなければエテルカルセチド塩酸塩を増量し、低カルシウム血症をきたせばマキサカルシトールを増量した。投与開始後1週間目と毎月のiPTH、リン、カルシウムを測定した。最適な投与方法を探るため、週3回5mg（週15mg）投与を週1回20mgへ3例変更し、iPTH 22 pg/dL以下になった4名でエテルカルセチド塩酸塩を中止した。

## 2 成績

インタビューフォームの休業基準であるカルシウム7.5 mg/dL以下の低カルシウム血症を1回でも認めたのは38例中13例（34.2%）、マキサカルシトール併用で投与開始時のiPTH平均355 pg/dLが1カ月で182 pg/mLへ低下しており、本薬単独使用だと有効範囲への低下は85日目に60.5%、169日目に73.8%であり、マキサカルシトールとの併用療法の方がiPTH低下作

用は大きかった。週3回投与を1回投与に変更すると3例でiPTHは上昇、4例でiPTHが正常値まで低下したので、本薬中止するとiPTHが上昇した。

### 3 考察

薬理作用では血中濃度の維持で作用する薬剤とピーク値が有効な薬剤がある。低カルシウム血症と平滑筋の蠕動抑制はエテルカルセチド塩酸塩が対象臓器へ持続的に作用して生じるため、血中濃度が低下すれば副作用は発症しない。エテルカルセチド塩酸塩の場合には副甲状腺重量抑制作用があり、ピーク値が作用すると考えられる。iPTH低下はピーク値が高くなれば血中濃度を持続しなくても有効なのか、週3回投与を週15mgから20mgの週1回へ変更して投与したが、iPTHは上昇した。正常値に低下した4例では中止によってiPTHが再上昇しており、継続投与が必要であっても週3回ピーク値を必要な値に保てば重量抑制効果があると考えた。過形成腺腫なので投与間隔が延びたり中止によって再増殖すると思われる。

透析前投与では、透析中にエテルカルセチド塩酸塩の血中濃度が35%から38%減少するが、消化器副作用がないため投与量を多く使用でき、返血時投与よりもiPTHは低下した。腹部膨満感などの消化器症状に関しては、エテルカルセチド塩酸塩が平滑筋のカルシウム受容体へ持続的に作用し蠕動を抑制するためと考えられ、シナカルセト塩酸塩の透析前隔日投与で消化

器症状が減少<sup>2)</sup>した。

また、副作用の防止法として透析前投与を試みた。エテルカルセチド塩酸塩は透析で除去されるが、薬効がピーク値に依存するのであれば、副甲状腺重量抑制作用は同等と考えられた。エテルカルセチド塩酸塩のフェーズIIIで60~240pg/mLの有効範囲まで低下したのは、85日目に60.5%、169日目に73.8%、今回のマキサカルシトールの併用では、iPTHの平均値が355pg/mLから1カ月目には235pg/mLまで低下している。

動物実験でエテルカルセチド塩酸塩には骨密度上昇作用があり、血清リンの骨移動によりリンが低下する可能性を検討した(図1)。

図の●が38例の全患者平均値であり、▲が低カルシウム血症を呈した6例の平均値、実線はiPTHを、破線はリンを示す。全患者ではiPTHとリンの低下が相関する傾向を認めるが、最高値が1,380pg/mLで症例間のiPTH値の幅が1,000pg/dL以上と大きく、減少率と数値的な低下に統計的な意味があるのか不明である。副甲状腺切除術後のハングリーボーンと同じく、カルシウムが低下した患者6例と比較すると、iPTHが上昇しているのにリンが低下する状態が観察された。

低カルシウム血症(7.5mg/dL以下)の発現は13/38例(34.2%)に認められた。これは国内臨床治験(低カルシウム血症1.0%、血中カルシウム減少14.7%)より明らかに高値であった。6例の低カルシウム血症

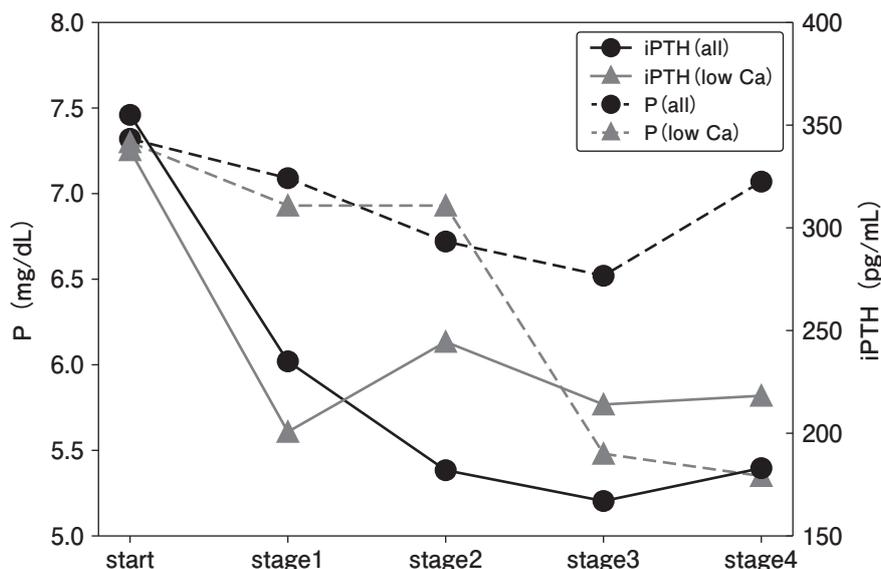


図1 iPTHとリンの推移

●が38例の全患者平均値、実線はiPTH、破線はリンを示す。▲が低カルシウム血症となった6例の平均値であり、実線はiPTH、破線はリンを示す。

に対し、マキサカルシトールを増量しエテルカルセチド塩酸塩は同量を継続したところ、消化管からのリン吸収を増加させると考えられたが、リンは低下しiPTHは上昇した。

また、国内臨床治験での消化器症状は1~3%、17年2月15日から8月31日におこなわれた市販直後調査では消化器症状が重篤1%、非重篤27.5%出現しているが、本研究では1例も認められなかった。さらにiPTH低下効果については、本研究で試みた治療は有効であったが、添付文書推奨の用法との比較は難しいと思われた。本研究はiPTH平均値、国内臨床治験は管理目標に達した患者比率で示しているためである。

#### 4 結論

透析開始時の投与とマキサカルシトールの併用により、消化器症状は軽減できたが、低カルシウム血症発現頻度は国内臨床治験よりかなり多く認められた。これはカルシウムの血中から骨への移行が増大し、骨密度の上昇のために生じると考えられた。

#### 5 倫理面の妥当性について

投与法が貼付文書と異なるため、41名の患者に目的、方法、副作用のリスクについて文書で説明し、38名から承諾を得た。添付文書の用法では高い確率で低カルシウム血症と消化器症状が発症しているが、透析患者の骨代謝改善と異所性石灰化の防止が期待され、倫理的対応として用法を変更した。本薬は市販薬であり、副作用防止を目的とした用法の変更であったため、近森会の規定に従い医師の裁量範囲として倫理委員会には諮っていない。

#### 文 献

- 1) Fukagawa N, Komada H, et al. : Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan : base-line data from the MBD-5D. Am J Nephrol 2011; 33 : 427-437.
- 2) 近森正昭：シナカルセト塩酸塩隔日投与による消化器副作用の減少。腎と骨代謝。東京：日本メディカルセンター、2009；22(2)：165-167.