

エボカルセト投与プロトコール作成ならびにシナカルセト塩酸塩からの臨床的切替え換算比の検討

伊藤明人*^{1,2} 阿部貴弥*¹ 石井修平*³ 久野瑞貴*⁴ 石川健太*¹ 松浦朋彦*¹
杉村 淳*¹ 氏家 隆*² 小原 航*¹

*1 岩手医科大学泌尿器科学講座 *2 岩手県立大船渡病院泌尿器科 *3 岩手県立釜石病院泌尿器科

*4 秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センター泌尿器科

key words : 血液透析, CKD-MBD, カルシウム受容体作動薬, エボカルセト

要 旨

シナカルセト塩酸塩からエボカルセト錠への切り替えに関しては、第II相二重盲検用量反応試験において、エボカルセトを1にした場合の切替え換算比は12.5とされている。今回、3施設共同観察研究を行ううえでエボカルセト投与プロトコールを作成し、シナカルセトからエボカルセトへの臨床的切替え換算比を検証した。対象は32症例、切り替え前のシナカルセト平均投与量は 28.9 ± 13.9 mg/日であった。12カ月後のエボカルセト内服平均量が 2.3 ± 1.0 mg/日で、本研究におけるシナカルセト-エボカルセト切替え換算比はエボカルセト1に対してシナカルセト12.5であった。i-PTH値は切り替え時の管理目標値達成率は22/32 (69%)であったが、12カ月後には20/23 (87%)まで改善した。補正カルシウム (cCa) 値は経過中管理目標値下限 (<8.4 mg/dL) を示したのが18例、エボカルセトの添付文書上休薬の目安 (<7.5 mg/dL) が3例であった。投与プロトコールに準じて2例がエボカルセトを中止し、1例はVitD製剤の開始・増量で対応した。経過中、テタニーなどの症候性低カルシウム血症を発症した患者はいなかった。エボカルセト投与プロトコールを作成することにより、複数の施設で画一的な基準で、かつ安全な二次性副甲状腺機能亢進症管理が可能となると示唆された。

緒 言

従来の二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hy-

perparathyroidism; SHPT) は活性型ビタミンD₃ (VitD) パルス療法、副甲状腺摘除術が主体であったが、2008年に上市されたカルシウム受容体作動薬 (calcimimetics) であるシナカルセト塩酸塩 (以後、シナカルセトと略す) は、血中の副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH)、カルシウム (Ca)、リン (P) に対する強力な低下作用を有し、SHPT治療に変革をもたらした¹⁻³⁾。一方で、シナカルセトは嘔気・嘔吐などの消化器症状の副作用が報告され、透析患者は飲水量の制限から経口剤が飲みづらいため、服薬アドヒアランスを遵守できず、十分量投与できない患者も存在していた⁴⁻⁶⁾。

2017年に世界初の静注 calcimimetics であるエテルカルセチド塩酸塩 (以下、エテルカルセチドと略す) が上市された。透析患者の服薬の負担を軽減するなど注射剤の特性を生かしたSHPT管理が可能になり、Blockらの報告⁷⁾では、シナカルセトと比較してエテルカルセチドは優位にPTHを50%以上減少させたことを報告している。筆者らも22名の維持透析患者を対象にシナカルセトからエテルカルセチドへ切り替え、開始28週間後の有意な血清 intact-PTH (intact parathyroid hormone; i-PTH) 値の低下 (p=0.0238) を認め、また複数の施設で画一的な基準で、かつ安全なSHPT管理が可能となるようにエテルカルセチド投与プロトコールを作成し報告した⁸⁾。

さらにシナカルセトの後継薬として2018年にエボカルセト錠 (以下、エボカルセトと略す) が上市となった。エボカルセトはシナカルセトと比較して約4倍

の生物学的利用能を持ち、透析患者の経口投与量の1/10以下の少量ですみ、かつ速やかに吸収され、消化管内のカルシウム受容体に対する刺激がシナカルセトと比較して短いため消化器症状が少ないとされる^{9,10}。

シナカルセトからエボカルセトへの切り替えに関しては、血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第II相二重盲検用量反応試験において、シナカルセト25 mgがエボカルセト2 mgに相当すると報告され、エボカルセトを1にした場合の切替え換算比は12.5とされている。その後、「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相ランダム化二重盲検比較試験」、「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相長期投与試験」が報告されているが、具体的な切り替え換算比に関する検討はされていない。

今回、岩手県立大船渡病院、岩手県立釜石病院、秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センターの3施設共同観察研究において、シナカルセトからエボカルセトへ切り替えた際に複数の施設で画一的な基準で、かつ安全なSHPT管理が可能となるようにエボカルセト投与プロトコルを作成し、治療効果ならびに臨床的切替え換算比を検証した。

1 対象・方法

1-1 対象

本研究は岩手県立大船渡病院、岩手県立釜石病院、

秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センターの3施設、いずれも倫理委員会へ申請し承認の下で実施した（承認番号 岩手県立大船渡病院：R1-第8号、岩手県立釜石病院：2019-04、秋田県厚生農業協同組合連合会能代厚生医療センター：第43号）。

1-2 エボカルセト投与プロトコル

本研究に際してエボカルセト投与プロトコルを作成した（表1）。各施設で3カ月以上外来血液透析を受け、すでにSHPTに対してシナカルセトを内服している患者で、本研究について承諾が得られた32名を対象とした。切り替え前のシナカルセト用量に関係なく全例エボカルセト1 mgに切り替えた。

血清P値のコントロール（3.5~6.0 mg/dL）を第一目標とし、エボカルセトの増減は1.0 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静注2.5 μg×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静注の場合1回量を2.5 μgずつ増減し、カルシトリオール内服の場合1回量を0.5 μgずつ増減、アルファカルシドール内服の場合1回量を0.25 μgずつ増減した。各施設はこれに準じる形で増減量、休薬を行った。血清カルシウムの補正值（cCa）は、血清アルブミン値が4.0 g/dL未満の場合にPayneの式により算出し、cCaが低下した場合は血清i-PTH値に応じてVitDの開始、増量で対応した。

表1 エボカルセト投与プロトコル

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cCa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cCa<8.4 mg/dL ただし、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cCa濃度<7.5 mg/dLの場合 あるいは
2) 透析前cCa<8.4 mg/dL、かつ投与量1 mg/日の場合 ただし、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を第一とする
注2) Ca値はPayneの式を用いてAlb値で補正する（cCa）
注3) 1 mgから開始して投与の増減は1 mgずつとする

① 増量判定基準

- 同じ用量を4週間以上維持している
かつ
- 血清 i-PTH 濃度 ≥ 240 pg/mL, かつ cCa 濃度 ≥ 8.4 mg/dL

② 減量判定基準

- 血清 i-PTH 濃度 < 60 pg/mL に低下した場合
あるいは
- 透析前 cCa < 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。

③ 休薬判定基準

- 透析前 cCa 濃度 < 7.5 mg/dL の場合
あるいは
- 透析前 cCa 濃度 < 8.4 mg/dL, かつ投与量 1 mg/
日の場合
ただし、血清 i-PTH 濃度かつ 240 pg/mL の場合、
VitD の開始あるいは増量を検討する。

1-3 方法

評価項目として、開始前、開始時、および開始後12カ月間における血清 i-PTH 値および cCa 値の変化、開始3カ月、6カ月、12カ月時点のエボカルセット投与量および VitD 投与量について検討した。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」¹¹⁾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。VitD 製剤に関しては、OPTIMA Study¹²⁾、安藤らの報告¹³⁾からカルシトリオール¹⁾の力価を1とした場合、アルファカルシドールを2、マキサカルシトリオールを7で換算し、マキサカルシトリオールの週当たりの投与量で算出した。

検査値の変化はウィルコクソンの符号付き順位検定 (対応のある2群間のノンパラ検定) を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意水準とし、検査結果の表記は平均値 \pm SD とした。

2 結果

2-1 対象患者背景

対象患者の性別は男性23名、女性9名で、平均年齢 66.9 ± 9.9 歳であった (表2)。原疾患は糖尿病性腎症17例、慢性糸球体腎炎6例、腎硬化症1例、その

表2 対象患者背景

患者数 (人)	32
性別 M/F (人)	23/9
年齢 (歳)	66.9 ± 9.9
平均透析歴 (年)	12.9 ± 4.6
平均 DW (kg)	60.4 ± 10.4
平均透析時間 (分)	244.7 ± 23.6
平均血液流量 (mL/分)	246.3 ± 36.3
原疾患 (人)	
糖尿病性腎症 (DN)	17
慢性糸球体腎炎 (CGN)	6
腎硬化症	1
その他, 不明	8
平均シナカルセット内服量 (mg/day)	28.9 ± 13.9
開始時ビタミン D ₃ 製剤 (人)	
マキサカルシトール 5.0 μ g/週	1
マキサカルシトール 7.5 μ g/週	2
マキサカルシトール 10.0 μ g/週	2
カルシトリオール 1.75 μ /週	7
カルシトリオール 3.5 μ /週	1
アルファカルシドール 3.5 μ /週	1
投薬なし	18

他・不明8例であり、平均透析歴は 12.9 ± 4.6 年であった。観察期間開始時の平均 Dry Weight は 60.4 ± 10.4 kg、平均透析時間は 244.7 ± 23.6 分、平均血液流量は 246.3 ± 36.3 mL/分であった。透析液 Ca 濃度の割合は 3.0 mEq/L の透析液使用が25名、2.5 mEq/L の透析液使用が7名であった。

2-2 血清値の推移

① 血清 i-PTH 値 (図1)

開始時の血清 i-PTH 値は 188.2 pg/mL であり、エボカルセットへ変更1カ月後には 243.5 pg/mL と増悪した。その後用量調整を行い、2カ月後には 215.6 pg/mL と管理目標値 (60~240 pg/mL) 内となり、その後も管理目標値内で管理可能であった。切り替え時の管理目標値達成率は 22/32 (69%) であったが、12カ月後には 20/23 (87%) まで改善した。

② cCa 値 (図2)

開始時の cCa 値は 9.1 mg/dL であった。その後開始1カ月で低下するも、その後も全体として管理目標値 (8.4~10.0 mg/dL) 内を維持していた。

2-3 エボカルセット投与量/切替換算比

エボカルセット投与量を表3に示す。切り替え前のシナカルセット平均投与量は 28.9 ± 13.9 mg/日であった。全例 1.0 mg からの切替えて開始し、切替え3カ月後

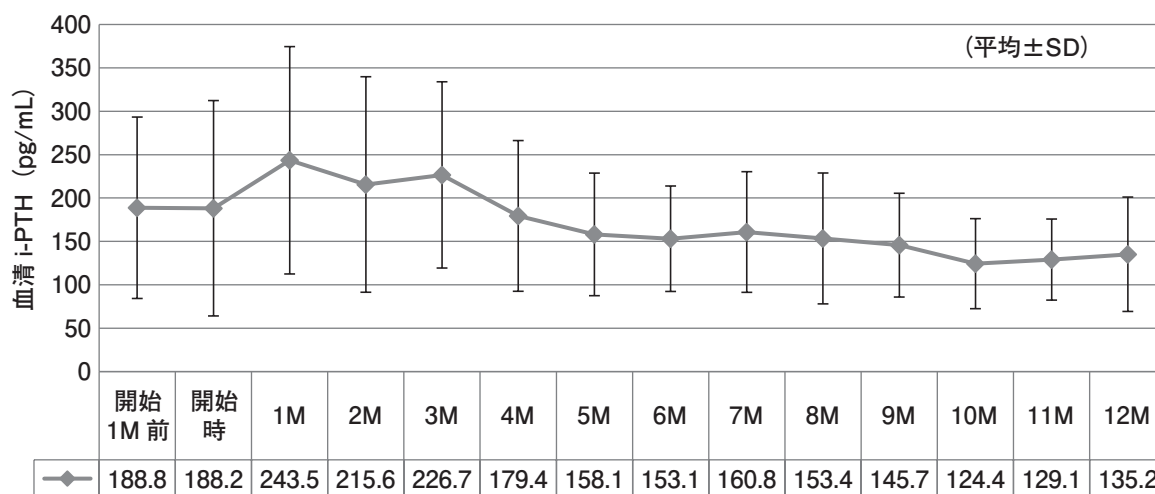


図1 血清 i-PTH 値の推移
i-PTH; intact parathyroid hormone

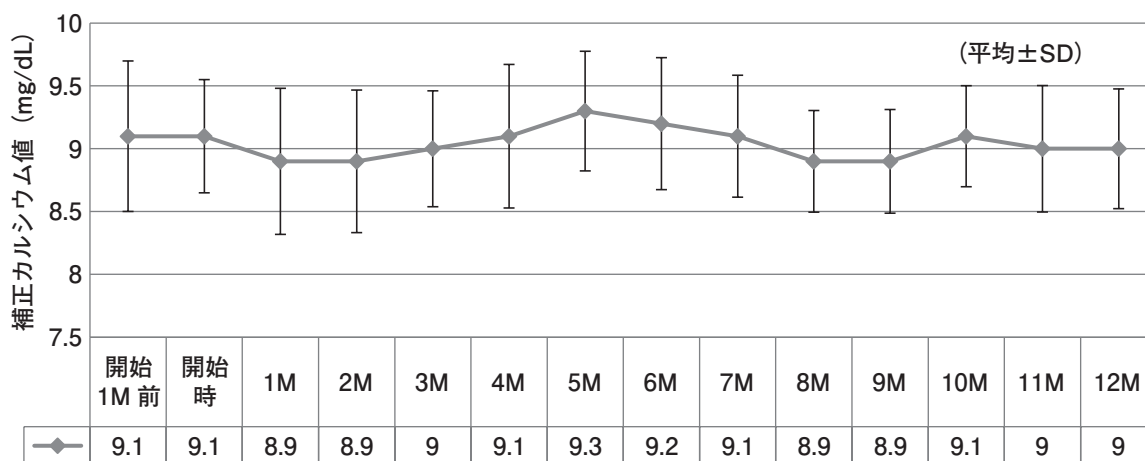


図2 補正カルシウム値の推移

表3 エボカルセト投与量

切替前シナカルセト内服量 (mg/日)	28.9±13.9
3カ月時点のエボカルセト内服量 (mg/日)	1.6±0.9
6カ月時点のエボカルセト内服量 (mg/日)	1.9±0.7
12カ月時点のエボカルセト内服量 (mg/日)	2.3±1.0

のエボカルセト内服平均量が 1.6±0.9 mg/日、切替え 6カ月後のエボカルセト内服平均量が 1.9±0.7 mg/日、切替え 12カ月後のエボカルセト内服平均量が 2.3±1.0 mg/日であった。

シナカルセトからの切り替えにより安定した i-PTH 値を得られており、12カ月時点での本研究におけるシナカルセト-エボカルセト切替え換算比は、エボカルセト 1 に対してシナカルセト 12.5 であった。

2-4 低カルシウム血症

経過中、管理目標値下限 (<8.4 mg/dL) を示した

症例が 18 例、エボカルセトの添付文書上休薬の目安 (<7.5 mg/dL) まで低下した症例が 3 例であった。投与プロトコルに準じて 2 例がエボカルセトを中止し、1 例は VitD 製剤の開始・増量で対応した。経過中、テタニーなどの症候性低カルシウム血症を発症した患者はいなかった。

2-5 VitD 使用量の推移

VitD 使用量の経過を 図3 に示す。開始時の VitD 使用量は 5.1 μg/週、開始 3カ月後には 10.6 μg/週と有意な使用量の増加を認めた (p=0.0155)。その後、増

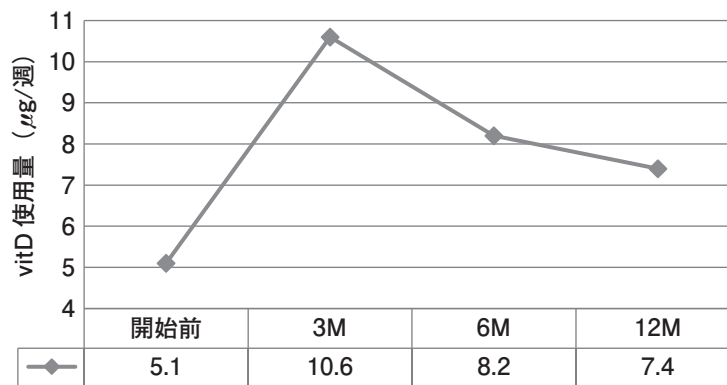


図3 活性型ビタミンD製剤使用量の経過

減量を行い、使用量は3カ月後と比較して低下したものの12カ月経過時点では7.4 µg/週と、開始時と比較して増加する傾向にあった。

3 考察

今回、実臨床下でシナカルセット-エボカルセット換算比の検討を行ったが、最終的な切替え換算比は「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第II相二重盲検用量反応試験」における切替え換算比12.5と同様の結果であった。各臨床試験および諸家らの報告、本検討の切り替え換算比をまとめたものを表4に示す。

シナカルセット-エボカルセットの切り替えにおいては「血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相ランダム化二重盲検比較試験」が参考になる。血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相ランダム化二重盲検比較試験における投与量に関しては、シナカルセットの投与期間は27.1週で42.9 mg/日であったのに対して、エボカルセットは投与期間26.8週で2.58 mg/日であった。ほぼ同様の治療効果が得られたと考えると、投与期間での切替え換算比は約16.6と推定される。

実臨床における検討としては、伊藤らが維持血液透析患者147人のシナカルセットからエボカルセットへの一

斉切り替えを報告している¹⁴⁾。論文中には、切り替え直前のシナカルセット投与量が30.1 mg/日と記載され、8カ月時点でのエボカルセット投与量が1.79 mg/日とされているため、切替え換算比は約16.2と推定され、こちらは第III相ランダム化二重盲検比較試験と近い値であると考えられる。第III相ランダム化二重盲検比較試験は約27週、伊藤らの報告も約34週のため近似する換算比になったと考えられる。実際、本検討の6カ月(約26週)でのエボカルセット投与量は1.9 mg/日であったため、切替え換算では約15.2に相当していた。本検討は12カ月の約52週であり、長期で投与することで第II相二重盲検用量反応試験に近い切り替え換算比になったと考えられる。

エボカルセットの添付文書¹⁵⁾では「通常、成人には、エボカルセットとして1回1 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2 mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン(PTH)及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1~8 mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12 mgまで経口投与することができる。」と記載され、切り替えの際も1 mg(もしくは2 mg)の開始としている。伊藤らの報告¹⁴⁾も、本検討で用いたプロトコールも開始用量を全

表4 各臨床試験および諸家らの報告、本検討の切り替え換算比のまとめ

	評価時期	シナカルセット (mg)	エボカルセット (mg)	エボカルセットを1とした場合の換算比
第II相二重盲検用量反応試験		25	2	12.5
第III相ランダム化二重盲検試験	約27週	42.9±20.65	2.58±1.39	16.6
伊藤ら	8カ月	30.1±18.5	1.79±1.07	16.2
本検討	12カ月	28.9±13.9	2.3±1.0	12.5

症例 1 mg としている。そのため切り替え 1 カ月後の iPTH はシナカルセト投与量からは用量不足になった影響で上昇していた。その後の用量調整で管理目標値内まで改善しているが、切り替え換算比から考えると、シナカルセト 25 mg からの切り替えはエボカルセト 2 mg から切り替えを検討してもいいと考える。

今回、複数の施設で画一的な基準で SHPT 管理が可能となるように、以前、筆者らによる「エテルカルセチド塩酸塩投与プロトコルの作成」の報告⁸⁾を参考に、エボカルセト投与プロトコルを作成した。エボカルセトの添付文書上¹⁵⁾では、血清カルシウム 8.4 mg/dL 未満は「原則として本剤の増量は行わない（必要に応じて本剤の減量を行う）」とされ、7.5 mg/dL 以下は「直ちに休薬する」と記載されている。一方で、カルシウム剤や VitD 製剤の投与を考慮すると、記載があるものの具体的な量の記載はなく各施設の判断にゆだねられている。今回の投与プロトコルは、実臨床に即した形でカルシウム低下時の VitD の開始・増量を明記し、可能な限り症候性の低カルシウム血症を予防する観点で作成されている。本検討では、添付文書上直ちに休薬の目安である <7.5 mg/dL まで低下した症例が 3 例発生したが、1 例は iPTH 高値であったこともあり、VitD 製剤の増量で対応し、テタニーなどの症候性低カルシウム血症もなく、その後 cCa、iPTH は安定した管理が得られた。

今回用いたプロトコルでは、Ca 補正のために VitD を用いているが、VitD の有効性に関しては現時点でも評価は分かれている。Kalanter らによる報告¹⁶⁾では、非使用群を 1 とした際に、paricalcitol 静注相当量 $\geq 15 \mu\text{g}/\text{週}$ の高用量群においては、低用量群 (1~15 $\mu\text{g}/\text{週}$) と比較して全死亡率が上昇すると報告される。一方で、J-DAVID 試験¹⁷⁾では、経口アルファカルシドール (0.5 $\mu\text{g}/\text{日}$) が、非投与群と比較して心血管イベント発生ハザード比は 1.25 と有意ではないものの (p=0.13) リスク増大傾向を示すと報告されている。しかしながら、この検討は iPTH <180 pg/mL の SHPT を有していない透析患者であることに注意が必要である。

ADVANCE study¹⁸⁾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、シナカルセトと低用量 VitD 製剤 (静注 Paricalcitol 2 μg 週 3 回) 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¹⁹⁾では、シナカルセトと低用量 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、シナカルセトと低用量 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ている。

今回の検討では、低用量 VitD に関しては OPTIMA Study¹¹⁾から、静注 Paricalcitol 6 $\mu\text{g}/\text{週}$ は経口カルシトリオール 0.25 μg 、週 3 回、経口アルファカルシドール 0.25 $\mu\text{g}/\text{日}$ に相当し、さらに安藤らの報告¹²⁾から、マキサカルシトリオールを 1 とした場合カルシトリオールは約 7 に相当すると仮定した。その場合、静注 Paricalcitol 6 $\mu\text{g}/\text{週}$ はマキサカルシトリオール静注では約 10.5 $\mu\text{g}/\text{週}$ に相当すると推定される。今回 VitD に関してはエボカルセト使用後増量傾向であったが、マキサカルシトリオール換算では 12 カ月の時点で 7.4 $\mu\text{g}/\text{週}$ であり、低用量 VitD の範囲内であったと考えられる。

また今回は多施設での検討のため、透析液の Ca 濃度が異なる条件での検討である。この場合は透析液による血清 Ca 値への影響を考慮する必要があると考えられるが、Shigematsu らの報告²⁰⁾は、異なる Ca 濃度 (2.5/2.75/3.0 mEq/L) の透析液で SHPT 治療を受けても血清 iPTH、cCa、P 値の間に優位な差は見られず、52 週の観察期間で iPTH は 82%、cCa は 71%、P は 67% の患者が管理目標値を達成したと報告している。この検討で用いている calcimimetics はエテルカルセチドではあるが、エボカルセトでも同様の効果が期待できる。そのため本検討のように異なる Ca 濃度の透析液を用いて十分な SHPT 管理を行うことができると考えられる。

本研究の限界点として、投与プロトコル中の VitD の影響を考慮する必要がある点である。今回の検討では 3 カ月後には VitD 使用量の有意な増加がみられており、VitD による iPTH への影響を考慮する必要がある。しかしながら、VitD によりテタニーなどの症候性低カルシウム血症もなく、その後 cCa、iPTH は安定した管理が得られたことも事実であり、今回の検討は臨床現場に即した切り替え換算比の検討と考えている。

結 語

今回、実臨床下でシナカルセト-エボカルセト換算比の検討を行い、最終的な切替え換算比は第II相二重盲検用量反応試験の切替え換算比12.5と同様の結果であった。またエボカルセト投与プロトコルを作成することにより、複数の施設で画一的な基準で、かつ安全なSHPT管理が可能となる可能性が示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Nagano N : Pharmacological and clinical properties of calcimimetics : calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006; 109 : 339-365.
- 2) 永野伸郎, 川田剛央, 和田倫斉 : カルシウム受容体作動薬 (calcimimetics) の薬理・臨床試験成績 : 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬 (シナカルセト塩酸塩, レグバラ錠®). *日薬理誌* 2008; 132 : 301-308.
- 3) Wada M, Kawata T, Nagano N : Calcimimetics for treating hyperparathyroidism. *Zaidi M(ed.). Encyclopedia of Bone Biology*. Oxford : Elsevier (In press).
- 4) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. : Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1516-1525.
- 5) Akiba T, Akizawa T, Tsukamoto Y, et al. : Dose determination of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12 : 117-125.
- 6) Gincherman Y, Moloney K, McKee C, et al. : Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14 : 8-72.
- 7) 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.
- 8) 伊藤明人, 阿部貴弥, 石井修平, 他 : エテルカルセチド塩酸塩投与プロトコルの作成. *透析会誌* 2019; 52(3) : 151-157.
- 9) Kawata T, Tokunaga S, Murai M, et al. : A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. *PLoS One* 2018; 13 : e0195316.
- 10) Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T; Evocalcet study group : Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2018; 94 : 818-825.
- 11) 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 (Clinical Practice Guideline for CKD-MBD). *透析会誌* 2012; 45 : 301-356.
- 12) Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. : The OPTIMA study : assessing a new cinacalcet treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1) : 36-45.
- 13) 安藤亮一, 吉川桃乃, 山下裕美, 他 : 血液透析患者におけるマキサカルシトール静注, カルシトリオール[®]の二次性副甲状腺機能亢進症に対する効果比較. *透析会誌* 2003; 36(5) : 317-325.
- 14) 伊藤恭子, 高橋愛里, 斎藤たか子, 他 : シナカルセト塩酸塩からエボカルセトへの処方変更—維持血液透析患者 147 人の一斉切り替え—. *透析会誌* 2019; 52(10) : 585-592.
- 15) オルケディア[®]添付文書第1版 (2018年5月作成)
- 16) Kalanter-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Int Soc Nephrol* 2006; 70(4) : 771-780.
- 17) Shoji T, Inaba M, Masafumi F, et al. : Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis : The J-DAVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320 : 2325-2334.
- 18) 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 : 1327-1339.
- 19) 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 : 146-152.
- 20) Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, et al. : Influence of dialysate Ca Concentration on the therapeutic effects of etelcalcetide with concomitant drugs in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25(8) : 634-643.