第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

エテルカルセチド塩酸塩［ONO-5163（以下，本薬）］は，米国 KAI Pharmaceuticals, Inc.（現 Amgen 社）で創製されたカルシウム受容体（Calcium-Sensing Receptor：CaSR）作動薬であり，副甲状腺ホルモン（Parathyroid Hormone：PTH）の分泌を抑制する．本薬は CaSR のアロステリック活性因子として作用する，7 つの D-アミノ酸ペプチドと L-システインとのジスルフィド結合から成る合成ペプチドである．既存の二次性副甲状腺機能亢進症（Secondary Hyperparathyroidism：SHPT）の治療薬である活性型ビタミン D 製剤は PTH の分泌を抑制するが，消化管からのカルシウム（Ca）吸収を亢進し，血清 Ca 濃度を上昇させる．また，血清リン（P）濃度も増加させる [1]．一方で，本薬は血清 PTH 濃度を低下させることによって血清 P 及び Ca 濃度を低下させる．

血液透析患者で頻度高く認められる SHPT では，慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）の進行に伴う P の排泄低下及びビタミン D 活性化障害に伴う血中 Ca 濃度低下により PTH の過剰分泌が引き起こされる [2]．SHPT 患者における PTH の過剰分泌は，骨吸収を亢進することで骨痛や骨折を生じやすくさせるとともに，骨から血中への Ca や P の放出を過剰に亢進させる．このような病態は血管石灰化を介して心血管系イベント発症や死亡リスクの増大に関連することから，「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-Mineral and Bone Disorder：CKD-MBD）」という全身性疾患としての概念が創出され，生命予後の観点から CKD-MBD を管理することが国内外で提唱されている [2] [3]．日本透析医学会が 2012 年に発表した「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」[2] では，生命予後の観点から，血清 P 濃度，血清補正 Ca 濃度の管理を優先した上で，血清 PTH 濃度を管理目標値内に保つよう活性型ビタミン D 製剤又はシナカルセト塩酸塩の投与を調整することが望ましいとされている．シナカルセト塩酸塩は本薬と同じ CaSR 作動薬に分類される薬剤であり，2015 年 12 月現在，「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果として，国内外で承認・販売されている唯一の薬剤である．シナカルセト塩酸塩は血清 PTH 濃度を低下させることにより血清 P 及び Ca 濃度を低下させる．一方で，1 日 1 回服薬する経口剤であるため，リン吸着剤や降圧剤，糖尿病治療剤などの経口剤が多い傾向にある透析患者 [4] では服薬負担となる患者も存在すること，悪心や嘔吐などの消化器症状の副作用 [5] [6] により十分な量を服薬できない患者や服薬遵守率の低い患者が存在することが懸念されている．更に，経口投与に関しては，透析患者では適正な水分制限が必要とされるため，内服時の飲水過多に注意が必要である [7]．また，シナカルセトはチトクロム P450（CYP）2D6 阻害作用を有し，CYP3A4 で代謝されるため，CYP2D6 で代謝される薬剤や CYP3A4 の阻害作用のある薬剤の併用に注意が必要である [8]．

一方，本薬は，血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与する，唯一の注射剤である．したがって，医師の管理下で確実に投与できることから，コンプライアンスの向上や患者の服薬負担の軽減のみならず，医療機関における服薬指導や残薬管理などの投薬管理が容易になることが期待される．また，本薬は CYP による代謝を受けず，CYP を阻害又は誘導しない．更に，本薬はトランスポーターの基質ではなく，阻害もしない．よって，本薬が各種 CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる．これらの特徴から，本薬は既存の SHPT 治療薬の課題を改善した新規 SHPT 治療薬となることが期待される．

小野薬品工業株式会社と Amgen 社は SHPT を対象に本薬の臨床開発を進めた．血液透析下の SHPT 患者を対象とした試験は，国内で 3 試験，海外で 10 試験の計 13 試験を完了，又は実施中である．国内では，国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-02 試験）において用法・用量の適切性が確認され，国内第Ⅲ相試験（ONO-5613-03 試験及び ONO-5163-04 試験）において本薬の有効性及び安全性が確認されたことから，本製造販売承認申請に至った．なお，海外では Amgen 社により，米国において 2015 年 8 月，欧州において同年 9 月に承認申請が行われ，現在審査中である．

1) Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. Kidney Int. 2003; 63(Suppl 85): S83-7.
2) 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．日本透析医学会雑誌. 2012;45:301-56.
3) 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. 2009;76 (Suppl 113): S1-130.
4) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Higashiuesato Y, Yamazato M, et al. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1819-24.
5) 小岩文彦，広瀬真．Cinacalcet による CKD-MBD 治療アルゴリズムと適切な投与方法．透析療法ネクストⅨ. 2009;98-109.
6) 伊達敏行. Cinacalcet の副作用とその対策．透析療法ネクストⅨ. 2009;123-32.
7) 日本透析医学会．維持血液透析ガイドライン：血液透析処方．日本透析医学会雑誌. 2013;46:587-632.
8) 協和発酵キリン株式会社．レグパラ®錠 12.5 mg，レグパラ®錠 25 mg，レグパラ®錠 75 mg（シナカルセト塩酸塩錠）添付文書. 2015 年 6 月改訂（第 8 版）．