KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

協和発酵キリン株式会社

2.2 緒言

国内で慢性透析療法を受けている患者数は、毎年増加しており、2011 年末には 30 万人を超えた。また、2015 年末時点で人口 100 万人あたりの透析患者数は約 2600 人で、国民約 400 人に 1 人が透析患者となり、この人口対透析患者数の比率も年々増加している。更に、10 年以上の透析歴を有する長期透析患者数は約 87000 人に上っている（政金, 2016）。

透析が必要となるような重症の慢性腎臓病（CKD）患者では、腎臓が本来有する、カルシウム（Ca）やリン（P）の代謝制御機能が著しく低下し、様々な骨・ミネラル代謝異常が生じる。CKD の骨・ミネラル代謝異常は、骨病変のみならず、長期的には血管等の軟部組織の石灰化を介して生命予後にも影響を及ぼす。このため、近年、全身性疾患として「CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）」という概念が提唱されている（Moe et al, 2006）。

二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）は CKD-MBD の中でも高頻度に生じる重要な疾患である。腎機能が低下すると、尿中への P の排泄が低下し、体内に P が蓄積される（高 P 血症）。また、腎臓で Ca を再吸収できなくなるとともに、腎臓での活性型ビタミン D_3 の産生が低下するため、小腸での Ca 吸収が低下し、低 Ca 血症を来す。これらを改善するための生体反応として、尿中からの P の再吸収を抑制し、活性型ビタミン D_3 の産生を刺激する副甲状腺ホルモン（PTH）が副甲状腺から分泌される。その結果として血液中の Ca 濃度が上昇すれば、Ca 受容体（CaR）を介して PTH の分泌が負に調節される。しかし、顕著な腎障害のために PTH の作用が不十分にとどまると、高 P 血症及び低 Ca 血症が更に持続する結果、PTH の分泌刺激が継続する。長期間刺激され続けた副甲状腺は腫大し、やがて血液中の Ca 濃度が高くなっても PTH の分泌が十分に抑制されずに過剰分泌される状態（SHPT）となる。SHPT では、過剰な PTH の作用により、骨の代謝回転が高まることで骨強度が低下したり（線維性骨炎）、P 及び Ca からなる結晶が骨以外の臓器に沈着して（異所性石灰化）、痛み等の症状を来したりする。また、血管の石灰化は動脈硬化の原因となり、患者の生活の質や生命予後に悪影響を及ぼす。したがって SHPT では積極的に病態を是正することが必要であり、P、Ca、PTH のバランスを改善・管理することが重要となる。

SHPT に対する薬剤治療としては、従来から活性型ビタミン D 製剤や P 吸着薬が用いられてきたが、2008 年にカルシミメティクスであるシナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠）が国内でも使用可能となった。カルシミメティクスは Ca 受容体（CaR）に Ca 疑似様に選択的に作用する薬剤の総称である。

2012 年に日本透析医学会から SHPT を含む CKD-MBD の診療ガイドライン（「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」）が公表された（日本透析医学会, 2012）。この中で血清 P、Ca、PTH 濃度の管理目標値が示されている。また、予後改善の観点から、血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度、intact PTH 濃度の順に優先して管理目標値内に維持することが推奨されており、intact PTH 濃度が高い場合は、P、Ca を管理する一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮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高い intact PTH 濃度の低下効果を示す一方で、悪心・嘔吐、胃不快感等の上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する。これらの症状は患者の負担であると同時に、十分な効果を示す用量までシナカルセト塩酸塩を増量できない一因となっている。また、シナカルセト塩酸塩は強いチトクローム P450（CYP）2D6 阻害作用を有するため、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等の血中濃度を上昇させる可能性があり、これらの薬

剤との併用には十分注意しなければならない。シナカルセト塩酸塩が有するこのような問題を軽減する次世代のカルシミメティクスの開発が望まれてきた。

KHK7580（一般名：エボカルセト）は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社（現協和発酵キリン株式会社）の共同研究で見出だされた新規カルシミメティクスである。非臨床試験成績から、KHK7580 はシナカルセト塩酸塩と同様に、CaR に対するポジティブアロステリックモジュレーターであることが示唆された。一方でシナカルセト塩酸塩と異なり、悪心・嘔吐を中心とする上部消化管に対する副作用を軽減できる可能性を有する化合物であることが示された。したがって、KHK7580 は、消化器系の副作用のためにシナカルセト塩酸塩が使用できない、又は必要量まで増量できなかった患者に対しても有用な薬剤となり、更なる PTH 管理目標値の達成に貢献することが期待された。以上から、協和発酵キリン株式会社は KHK7580 の開発に着手した。

本開発で実施した臨床試験（12 試験）の結果から、KHK7580 は、血液透析又は腹膜透析施行中の SHPT 患者に対してシナカルセト塩酸塩と同様の有効性を示す一方で、上部消化管障害の発現割合が低く、臨床上問題となる薬物相互作用を有しないことが確認された。このことから、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

【予定される効能・効果】

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【予定される用法・用量】

通常、成人には、エボカルセトとして 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。

参考文献

Moe et al, 2006
Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;69:1945-53.

政金, 2016
政金生人. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2015 年 12 月 31 日現在. 東京:（社）日本透析医学会統計調査委員会; 2016. 73 p.

日本透析医学会, 2012
社団法人 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. 透析会誌. 2012;45(4):301-56.