2.2 緒言

原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）は、病変した副甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が過剰分泌される疾患である。PHPT の原因は、副甲状腺の 1 腺腫大（腺腫）が 80～85%[1)]と最も多く、多腺腫大（過形成又は double adenoma）が 15～20%[1)]、副甲状腺癌が<1～4.8%[2, 3)]と言われている。副甲状腺癌は副甲状腺に発生する進行の遅い腺癌であり、そのほとんどは PHPT を合併している。

通常、血中カルシウム（Ca）濃度が上昇すると、副甲状腺細胞上の Ca 受容体を介して負のフィードバック機構が働き、PTH の分泌が抑制される。しかし、PHPT ではこのフィードバック機構が働かず、血中 Ca 濃度が高値であっても PTH の分泌が抑制されない。PTH の分泌が亢進した状態では、骨吸収の促進、腎近位尿細管でのビタミン D 合成亢進による腸管からの Ca の再吸収促進、腎遠位尿細管での Ca 再吸収が亢進し、血中 Ca 濃度が更に上昇する[4)]。一般的に、血中 Ca 濃度が上昇すると、次のような臨床症状を示す。血清 Ca 濃度が 11.5～12 mg/dL を超えると、疲労、抑うつ、精神錯乱、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、可逆性の腎尿細管障害、頻尿、QT 間隔の短縮、不整脈が発現する。血清 Ca 濃度が 13 mg/dL を超えると腎臓、皮膚、血管、肺、心臓、胃で石灰化が生じる。更に、血清 Ca 濃度が 15～18 mg/dL 以上に上昇すると、昏睡や心停止を起こすおそれがある[5)]。血中 Ca 濃度の高値は PHPT 患者の生命予後の独立したリスク因子として指摘されている。血中 Ca 濃度の高値は心筋梗塞の独立したリスク因子でもあり、血中 Ca 濃度のコントロール不良は心血管に関連した生命予後に影響を与える可能性がある。実際に欧米では、PHPT 患者は健康成人に比べて死亡率が高く、その主な要因として心血管障害が挙げられている[6)]。これらのことから、PHPT において血中 Ca 濃度のコントロールは臨床的に非常に重要である。

PHPT 治療の第一選択は副甲状腺摘出術（PTx）である。しかしながら、合併症等の問題で PTx が不可能な患者、PTx 施行後に再発する患者、多発病変による転移等により PTx での病的副甲状腺の全切除が不可能な副甲状腺癌患者も存在する。このような場合には内科的治療が考慮され、シナカルセト塩酸塩が広く使用されている。しかし、シナカルセト塩酸塩では上部消化管障害の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 CYP2D6 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場合があり、これらの薬剤との併用には十分注意する必要がある。

KHK7580 は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社（現協和キリン株式会社）の共同研究で開発された新規カルシミメティクスである。KHK7580 はシナカルセト塩酸塩と同様に、副甲状腺細胞表面上の Ca 受容体にアロステリックに作用し、受容体の細胞外 Ca への感受性を高めることによって、PTH の分泌を抑制する。KHK7580 は、これまでの臨床試験成績及び非臨床試験成績から、シナカルセト塩酸塩と同程度の血中 Ca 濃度低下作用を有するとともに、上部消化管障害の副作用を軽減しうることが示されている。このため、副甲状腺癌患者及び PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者における高 Ca 血症患者のうち、上部消化管障害を理由にシナカルセト塩酸塩を使用できない又は十分な薬効が得られるまでシナカルセト塩酸塩を増量できない集団に対する治療が可能となることが期待される。更に、主要な CYP に対する強い阻害作用及び誘導作用を有さないため、薬物相互作用の観点からもシナカルセト塩酸塩と比較し、使いやすい薬剤となることが期待される。

そこで、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-101 試験）を実施した。今般、当該臨床試験で KHK7580 の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の効能・効果及び用法・用量にて医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。また、下線部のとおり、血清 Ca 濃度が 12.5 mg/dL 超の場合は 1 回 2 mg を 1 日 2 回で開始することを考慮することとし、添付文書中の「用法及び用量に関連する注意」に記載する予定である。

【予定される効能・効果】

下記疾患における高カルシウム血症

- 副甲状腺癌
- 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発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 2mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として 1 回 2mg を 1 日 2 回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は 1 回 6mg まで、投与回数は 1 日 4 回までとする。

参考文献

1. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. Am J Ther. 2011;18:313-22.
2. 山本貴之, 冨永芳博. シナカルセトの適応拡大後の原発性副甲状腺機能亢進症，副甲状腺癌に対する治療戦略. 内分泌甲状腺外会誌. 2014;31:205-9.
3. Iino Y, Takei H, Morishita Y. Parathyroid carcinoma. Nihon Rinsho. 1995;53:909-14.
4. 岩下裕, 岩下裕子, 山野由紀子, 玉置瑛一郎, 重松隆. 副甲状腺ホルモンと Ca・P 代謝の関係. 腎臓内科・泌尿器科. 2015;2:564-70.
5. 本多一文. 353 副甲状腺疾患およびカルシウム代謝異常. In: 福井次矢, 黒川清, editors. ハリソン内科学. 第 4 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p.2680-702.
6. 竹内靖博. 原発性副甲状腺機能亢進症の治療と calcimimetics. CLINICAL CALCIUM. 2017;27(4):83-9.