ウパシタ静注透析用25μgシリンジ
ウパシタ静注透析用50μgシリンジ
ウパシタ静注透析用100μgシリンジ
ウパシタ静注透析用150μgシリンジ
ウパシタ静注透析用200μgシリンジ
ウパシタ静注透析用250μgシリンジ
ウパシタ静注透析用300μgシリンジ

第2部（モジュール2）

2.2 緒言

株式会社三和化学研究所

目　次

2.2　緒言 ····· 4

略号一覧表

略号	略号内容
CaSR	Calcium-sensing receptor　カルシウム感知受容体
CKD	Chronic Kidney Disease　慢性腎臓病
CYP	Cytochrome P450　シトクロム P450
PTH	Parathyroid hormone　副甲状腺ホルモン
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism　二次性副甲状腺機能亢進症

2.2　緒言

二次性副甲状腺機能亢進症（以下，SHPT）は慢性腎臓病（以下，CKD）に伴う骨・ミネラル代謝異常の主要な病態[1]である。腎機能低下に伴う血清 P 濃度上昇，Ca 濃度低下，活性型ビタミン D 濃度低下がそれぞれ副甲状腺の機能を亢進させ，副甲状腺ホルモン（以下，PTH）の生合成及び分泌，副甲状腺細胞増殖を引き起こすことで，SHPT が発症・進展する[2]。

透析期 CKD に移行すると，副甲状腺から過剰放出された PTH によって惹起される高回転型骨病変，さらに血清 Ca 濃度，P 濃度の上昇を介した心血管系の石灰化等が患者の QOL や生命予後を悪化させることから，透析下における SHPT 患者の血清 PTH 濃度は適切に管理する必要がある。

SHPT の内科的治療薬には，活性型ビタミン D 製剤とカルシウム感知受容体（以下，CaSR）作動薬がある。CaSR 作動薬は副甲状腺細胞膜上に存在する CaSR に対してアロステリック活性化因子として作用し，PTH の生合成，分泌を抑制する。活性型ビタミン D 製剤が血清 PTH 濃度を低下させる一方で血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を上昇させるのに対し，CaSR 作動薬は血清 PTH 濃度を低下させ，さらに血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を低下させる[1]。

CaSR 作動薬の登場によって SHPT に対する内科的治療は大きく進歩し，透析患者の血清 PTH 管理状況は改善した[3]。しかしながら，2008 年 1 月に本邦で最初に発売された CaSR 作動薬であるシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）には，内服による悪心，嘔吐等の上部消化器症状の副作用が高頻度に発生するという課題があった。また，飲水制限をされている透析患者にとっては内服による飲水が負担となりアドヒアランス低下を招く懸念があった[4]。このような背景の中，新しい CaSR 作動薬として 2017 年 2 月に透析回路より投与するペプチド製剤であるエテルカルセチド塩酸塩が，2018 年 5 月にはシナカルセトと比較して消化管副作用の発現を低減させた内服薬であるエボカルセトが，それぞれ上市された。

また CaSR 作動薬は，その薬理学的特性から低 Ca 血症を引き起こすおそれがある。低 Ca 血症は無症候性であることが多いものの，QT 延長，不整脈，心不全の増悪等のリスクであることが広く知られている。

SK-1403 は EA ファーマ株式会社（旧：味の素製薬株式会社）によって創製され，株式会社三和化学研究所が開発を引き継いだ，静脈内投与が可能な低分子 CaSR 作動薬である。プレフィルドシリンジ製剤として開発することで，透析患者の服薬負担軽減，アドヒアランス向上に寄与し，さらに医療従事者による確実かつ簡易な投与が可能になると考えた。また，SK-1403 は低分子であることから，ペプチド製剤にみられる抗原性は低いと考えた[5]。以上により，SK-1403 は SHPT 患者にとって新たな治療の選択肢となりうると考え開発を行い，血液透析下の SHPT 患者に対する有効性及び安全性が確認された。本開発によって認められた SK-1403 の特徴を以下に示す。

1）透析回路より投与するプレフィルドシリンジ製剤であり，医師管理下で確実かつ簡易に投与でき，透析患者の服薬負担軽減に寄与して病態を良好にコントロールできる
2）投与直後から次回透析まで血中薬物濃度が維持されることにより安定した薬効を示す
3）透析によって約 8 割が除去されるため反復投与による蓄積性がなく，過剰な薬効による副作用のおそれが小さい

4）上部消化管障害の発現頻度が低い
5）過度な血清 Ca 濃度低下の発現頻度が低く，また発現しても休薬により速やかに回復し，遷延・再発しにくい
6）分子量 500 未満の低分子化合物であり，抗体を産生する可能性が低い
7）薬物代謝酵素及びトランスポーターに対して基質ではなく，また阻害や誘導をしないため薬物動態学的相互作用を引き起こしにくい
8）肝臓での代謝をほぼ受けないため，肝機能障害による曝露量変化のおそれが小さい

これらの特徴が示されたことにより，SK-1403 は有用性の高い SHPT 治療薬となり得ると判断し，以下の効能又は効果並びに用法及び用量で製造販売承認申請を行うこととした。

予定される効能又は効果（案）

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

予定される用法及び用量（案）

通常，成人には，ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25 μg を開始用量とし，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を 1 回 50 μg とすることができる。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 回 25～300 μg の範囲内で適宜用量を調整する。

[1] 溝渕　正英，緒方　浩顕，小岩　文彦．CKD-MBD 治療(1) ; ビタミン D 製剤とカルシウム感知受容体作動薬．透析会誌．2018; 51(11): 681-6.
[2] 小岩　文彦，笹井　文彦，佐藤　芳憲．二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的管理．内分泌甲状腺外会誌．2017; 34(3): 176-81.
[3] 横山　啓太郎，福原　俊一，深川　雅史，秋澤　忠男，黒川　清．透析施設における CKD-MBD 管理を中心とした診療方針　調査の終了時の集計結果報告および開始時との比較．透析会誌．2013; 46(2): 193-200.
[4] Burnier M, Pruijm M,Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(1): 39-44.
[5] 大沢 基保．新規医薬品の開発と免疫毒性評価の課題，秦野研究所年報．2016; 39: 16-24.