日薬理誌（*Folia Pharmacol. Jpn.*）**154**，35～43（2019）
©日本薬理学会

新薬紹介総説

# 新規カルシウム受容体作動薬エボカルセト（オルケディア®錠）の薬理特性及び臨床試験成績

徳永　紳[1)]，遠藤　祐一[2)]，川田　剛央[1)]

**要約**：細胞外カルシウム（Ca）濃度の感知機構であるCa受容体（CaR）にアロステリックに作用し，Ca濃度が上昇した場合と同様に副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌を抑制する物質をcalcimimeticsと称する．維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象に，本邦で最初に治療薬として開発され臨床適用されたcalcimimeticsであるシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）は，血清PTH及びCa濃度を適正にコントロールすることで，副甲状腺摘出術の施術数を激減させた．一方，シナカルセトには悪心・嘔吐等の上部消化管障害を惹起する副作用があり，薬剤の増量が困難となる場合や服薬コンプライアンスの低下が問題である．種々の検討により，シナカルセトは上部消化管に直接作用して上部消化管障害を惹起することが明らかとなり，シナカルセトの問題点を改善し，広く安全なSHPT治療を目指して開発されたのがエボカルセトである．エボカルセトは，シナカルセトと同様に，CaRに対してアロステリックモジュレーターとして作用する．一方，その代謝経路はシナカルセトと異なり，チトクロームP450での代謝を受けにくいため，高い生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）を獲得した．そのため，シナカルセトに比べて少ない服薬量でも十分な薬効を発揮する．そして服薬量が減じられた結果，エボカルセトは上部消化管に対する作用がシナカルセトに比べて少ないことが，種々のin vivo評価系を用いた検討において明らかとなった．臨床試験においても，シナカルセトを対照とした二重盲検比較試験で上部消化管障害が少ないことが確認され，今後，実臨床においてもその真価が発揮されることが期待される．

## 1.　二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の発症機序と病態

腎機能が低下すると尿中へのリン（P）排泄が低下し，血中Pが上昇する．Pの滞留により線維芽細胞増殖因子23（FGF23）の産生及び分泌が亢進し，活性型ビタミンD産生が低下する．その結果，腸管におけるカルシウム（Ca）吸収が低下し，血中Ca濃度が低下する．このP上昇，活性型ビタミンD低下，Ca低下は，いずれも副甲状腺細胞からの副甲状腺ホルモン（PTH）分泌及びPTH生合成を促進するとともに，副甲状腺細胞増殖を亢進させ，巨大化した副甲状腺から大量のPTHが産生されるSHPTを発症し進展させる(1)．PTH高値が持続すると骨代謝回転が亢進し，骨からのCa及びPの溶出が亢進することで線維性骨炎，骨・関節痛，骨折をもたらし，更に骨からのCa及びPの過剰な遊離は血管等への異所性石灰化を惹起し，心不全発症や生命予後悪化の要因となる(2, 3)．

## 2.　Calcimimeticsの創製

副甲状腺から分泌されるPTHは，血中Ca濃度の変化によりその分泌が制御される．Brownらは，ウシ副甲状腺cDNAライブラリーを，アフリカツメガエル卵母細胞を用いた発現クローニング法によりスクリーニングすることで，細胞外Caイオン（$Ca^{2+}$）濃度の感知機構の本体としてカルシウム受容体（CaR）をクローニングした(4)．CaRは，巨大な細胞外ドメインを特徴とするGタンパク共役型受容体の構造をとる．$Ca^{2+}$は，CaRの細胞外ドメインにおいて，陰性に荷電した数ヵ所の酸性アミノ酸クラスター部分と静電相互作用により低親和性に結合し，1 mMという高濃度存在下でCaRを刺激する．他に，CaRの細胞外ドメイン

キーワード：カルシウム受容体，calcimimetics，エボカルセト，副甲状腺ホルモン，二次性副甲状腺機能亢進症
協和キリン株式会社 研究開発本部[1)] 腎R&Dユニット 腎研究所，[2)] 臨床開発センター
（〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2 大手町フィナンシャルシティ グランキューブ）
E-mail: takehisa.kawata@kyowa-kirin.co.jp
原稿受領日：2019年2月8日，依頼原稿

に結合してCaR刺激作用を有する化合物として，$La^{3+}$，$Gd^{3+}$，$Be^{2+}$，$Ba^{2+}$，$Sr^{2+}$，$Mg^{2+}$などの無機多価陽イオン，スペルミン，ポリリジン，ポリアルギニン，プロタミン，ネオマイシン，ゲンタマイシン等の陽性電荷を有する有機物質が知られている(5)．これらの物質は$Ca^{2+}$と結合部位を共有すると推定されており，それ自身が$Ca^{2+}$の代用となり得るオルソステリックアゴニスト（orthosteric agonist）に位置付けられる．一方，CaRにポジティブアロステリックモジュレーターとして作用し，$Ca^{2+}$の感受性を高めることでPTH分泌を抑制する化合物を，“$Ca^{2+}$の作用を模倣する物質”の意味の造語で“calcimimetics”と称する．NemethらはNatural Product Sciences社（後のNPS Pharmaceuticals, Inc.）において，fendilineやprenylamineをリード化合物とした構造活性相関による化合物最適化により，最初に臨床試験に供されたcalcimimeticsであるNPS R-568（tecalcet）の創製に成功した(6)．Tecalcetは，臨床試験において，原発性副甲状腺機能亢進症及びSHPT患者に対する有効性（血中PTH低下作用）が確認された．しかし，バイオアベイラビリティが極めて低く，また遺伝子多型を有するチトクロームP450（CYD）2D6により主に代謝されるため，CYP2D6の活性が欠損または低下している患者（poor metabolizer）では低Ca血症等の重篤な副作用発現の可能性が考えられたことから，開発が中止された(5, 7)．その後，tecalcetに続いてシナカルセト塩酸塩（以下，シナカルセト）が創製され，最初に上市されたcalcimimeticsとして世界各国で承認され使用されている(8)．

## 3.　シナカルセトの貢献と問題点

シナカルセトの登場は，SHPT治療に革新的進歩をもたらした．2006年に「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」が策定された．当時はPTHを60～180 pg/mLの範囲に収めることが推奨され，副甲状腺摘出術（PTx）数は2007年に一時的に増加した．しかしながら，シナカルセトが登場した2008年以降，PTx数は激減し，現在に至るまで減少を維持して推移している(9)．すなわち，calcimimetics薬剤であるシナカルセトは，内科的治療によるケミカルPTxの達成に成功したといえる．さらに，国内のMBD-5D研究においても，シナカルセト治療により血清PTH，Ca及びP濃度のガイドライン達成率が向上することが明らかとなった(10)．Ca及びPの高値は，透析患者の生命予後を増悪させる因子であり，シナカルセトにより，PTHのみならずCa及びPのコントロールが容易になった意義は大きい．海外におけるADVANCE試験においては，心臓弁を顕著とする石灰化予防効果が確認され(11)，更にEVOLVE試験においては，シナカルセトを使用した血液透析患者において心不全発症リスクの低下が示されている(12)．

シナカルセトは上市されたcalcimimeticsとして第一世代に位置付けられるが，多くの薬剤の第一世代と同じく，それ自身では完成型とはいえなかった．シナカルセトの臨床試験時には，シナカルセトによる上部消化管障害（悪心・嘔吐等）が約3割の患者で認められることが明らかとなっていた(13)．Calcimimeticsは，その特性上，SHPT患者の生涯に亘り使われる薬剤であり，上部消化管に対する副作用は長期にわたりコンプライアンス低下を招くことが想定された．また，シナカルセトは強いCYP2D6阻害作用を有し，肝臓において主にCYP3A4による代謝を受けるため，CYP2D6で代謝される薬剤やCYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用には十分注意しなければならない．

## 4.　シナカルセトによる上部消化管障害の作用発現部位

シナカルセトによる悪心・嘔吐のメカニズムは未だ不明な点は多いが，作用点は明らかになりつつある(14)．悪心・嘔吐の発現は，通常，化学受容器引金帯（chemoreceptor trigger zone：CTZ）が刺激されることに起因する．上部消化管が刺激を受けることで惹起される末梢性嘔吐は，消化管運動や嘔吐に関連する種々の受容体が上部消化管において活性化し，迷走神経を介してCTZが刺激されることによる．一方，中枢性嘔吐は，血液脳関門外の第4脳室底の最後野において，CTZが直接刺激を受けることにより惹起される．ミニブタを用いた迷走神経活動電位測定系を用いた検討において，シナカルセトを経口投与したとき，上部消化管から中枢へ向かう求心性迷走神経の活性化が認められた(15)．一方，中枢から上部消化管に向かう遠心性迷走神経は活性化しなかった．このことから，シナカルセトの迷走神経刺激作用は求心性刺激が主であり，上部消化管の管腔内に薬剤が高く暴露され，迷走神経が刺激されて活性化したと考えられた．興味深いことに，上述のミニブタを用いた検討において，シナカルセトを静脈内投与した場合，薬物の血中濃度が高い時間帯において，経口投与時と同様に，求心性迷走神経の活性化が認められ，遠心性迷走神経の活性化は認められなかった．このことから，シナカルセトの上部消化管直接刺激は，管腔側だけではなく，血管側からの刺激によっても惹起されることが示唆された．シナカルセトが上部消化管を刺激するメカニズムの詳細は不

明であるが，CaRは，ガストリン産生細胞（G細胞）や消化管粘膜下の神経叢などに発現が認められており(16, 17)，CaR刺激によって上部消化管障害を発現する可能性が考えられる．また，シナカルセトはCaR以外の嘔吐関連受容体にも高濃度で結合することから（後述），それらの受容体を介する可能性も示唆される．

## 5. エボカルセトの創製

シナカルセトは上市後10年が経ち，優れたSHPT治療薬として広く浸透した．一方，上部消化管障害の副作用により，長期使用の困難や服薬コンプライアンス低下，増量の制限等が問題となった．開発当初からこれらの懸念は明らかであったことから，シナカルセトが上市された2008年から，田辺三菱製薬株式会社と協和発酵キリン株式会社の共同研究により，次世代型calcimimeticsの創製研究が進められた．創薬コンセプトとして，シナカルセトの良い点はそのままに，一方で問題点は改善することを目標とし，以下の特性を有した次世代型calcimimeticsの創出を目指した．

(1) 薬理作用プロファイルはシナカルセトと同様の経口薬剤
(2) 服薬量が減量され，上部消化管への刺激が少ない
(3) CYP2D6阻害を低減し，薬物相互作用の懸念が小さい
(4) CaR以外のオフターゲット作用が少ない

## 6. エボカルセトの薬理特性

### 1）構造

次世代型calcimimeticsとして創製されたエボカルセト及びシナカルセトの化学構造式を図に示す（図1）．CYP2D6の基質の構造的特徴として，塩基性アミンとそこから延伸する疎水性置換基が重要であることが知られており(18)，シナカルセトもその特徴に当てはまる．一方，シナカルセトの塩基性アミンは，CaRとの結合において重要な役割を担うことが知られており(19)，塩基性アミンの除去は困難であった．そこで，CYP2D6との親和性減弱を狙い，五員環（ピロリジン環）に変換して塩基性アミン周辺を嵩高くすることで，CYP2D6への親和性及びCYP2D6への阻害作用が減弱することを見出した．更に，シナカルセトはバイオアベイラビリティが低いため，バイオアベイラビリティの向上を目指してピロリジン環の立体や環の大きさをコントロールすると共に，ベンゼン環上の置換基を検討した．化合物の脂溶性を下げるカルボキシル基を導入することにより，水溶性が向上するとともに，化合物の代謝安定性が改善した．カルボン酸の位置を最適化した結果，フェニル酢酸型の化合物において，ラット及びサルにおけるバイオアベイラビリティが劇的に高まった．加えて，カルボキシル基の導入は，CYP2D6阻害作用の回避にも寄与した．以上のように，CYP2D6阻害の低減策とバイオアベイラビリティ改善策が相乗効果を示した結果，シナカルセトよりも低用量でPTH低下作用を示すエボカルセトを見出した(20, 21)．なお，エボカルセトは，ナフチルアルキルアミン構造を有し，CaRの837番目のグルタミン酸と相互作用すると推定されており，シナカルセトと同様に，CaRの膜貫通領域に結合していると推察される(20)．

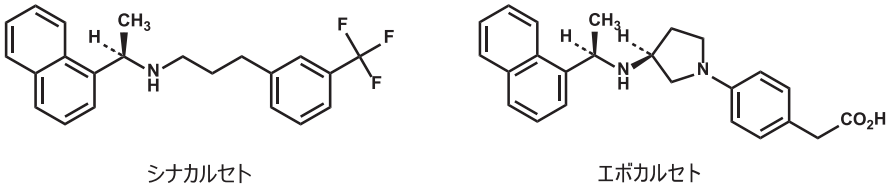
### 2）ヒトCaR発現細胞に対する作用

CaRが活性化すると，細胞内小胞体から$Ca^{2+}$が放出され，細胞内$Ca^{2+}$濃度が上昇する．ヒトCaRを発現させたヒト胎児由来腎臓293細胞（HEK293細胞）に蛍光$Ca^{2+}$指示薬Fura 2を取り込ませ，培養液に各濃度の$Ca^{2+}$溶液（最終濃度：0.25～3 mmol/L）を添加し，細胞内$Ca^{2+}$濃度の上昇に対するエボカルセトの影響を検討した．細胞外$Ca^{2+}$濃度の上昇に伴い，ヒトCaR発現HEK293細胞の細胞内$Ca^{2+}$濃度は増加した．エボカルセト（0，20及び60 nmol/L）は，濃度増加に伴い，細胞外$Ca^{2+}$濃度反応曲線を細胞外$Ca^{2+}$の低濃度側へシフトさせた（図2）(21)．また，$Ca^{2+}$低濃度域では，エボカルセトは，細胞内$Ca^{2+}$濃度をほとんど上昇させなかった．

以上の結果から，エボカルセトは，単独ではCaR作動活性をほとんど持たず，$Ca^{2+}$のCaRに対する作用を増強する，すなわち，ポジティブアロステリックモジュレーターとしての特徴を備えていることが明らかとなった．

### 3）ラットにおける作用

ラットにエボカルセト（0.03，0.1，0.3及び1 mg/kg）




シナカルセト　　エボカルセト

**図1　シナカルセト及びエボカルセトの化学構造式**（文献21の許諾を得て転載）

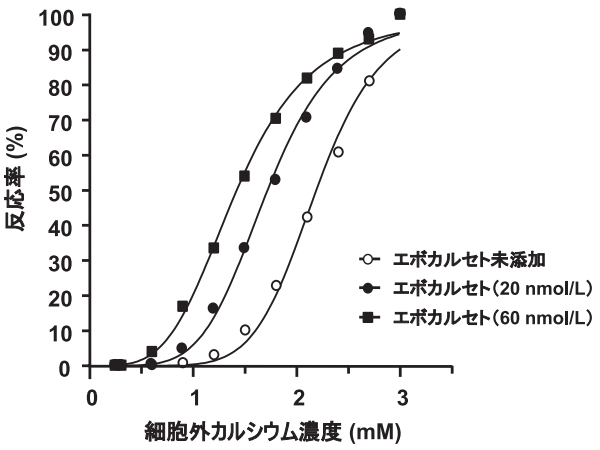



**図2　ヒトCaRに対する作用様式**
細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇を反応率として算出した．反応率は二重測定の平均値で示す．（文献21の許諾を得て転載，改変）

又は媒体（0.5 w/v% MC溶液）を単回経口投与した．対照として，シナカルセト（1，3，10及び30 mg/kg）を単回経口投与した．投与前，投与後0.5，2，4，6，8及び24時間における血清PTH及びCa濃度を測定した．エボカルセトは，媒体投与群と比較して，0.03 mg/kg以上の投与量で有意に血清PTH濃度を低下させた．また，エボカルセトは，媒体投与群と比較して，0.1 mg/kg以上の投与量で有意に血清Ca濃度を低下させた（図3）(21)．エボカルセト1 mg/kg投与群では，シナカルセト30 mg/kg投与群と同程度のPTH低下作用が認められた．ラットにおいて，エボカルセトはシナカルセトの約1/30の投与量で同程度の薬効を示すことができると考えられた．

**4）慢性腎不全ラットにおける作用**

5/6腎臓摘出（部分腎摘）術又は偽手術をラットに施し，術後約1週間から高リン餌に切り換え飼育し，慢性腎不全ラットを作製した．高リン餌飼育開始から約2週間後より，部分腎摘ラットにエボカルセト（0.03，0.1，0.3及び1 mg/kg）又は媒体（0.5 w/v% MC溶液）を，偽手術ラットには媒体を1日1回2週間反復経口投与し，経時的に血清PTH及びCa濃度を測定した（本稿では初回投与時の結果のみ示す）．部分腎摘＋媒体群（媒体投与群）の血清PTH濃度は，偽手術群と比較して持続的に有意な高値を示した．エボカルセトは，媒体投与群と比較して，0.1 mg/kg以上の投与量で，血清PTH濃度及びCa濃度を有意に低下させた（図4）(21)．

以上の結果から，エボカルセトは，部分腎摘ラットにおいて，血清PTH濃度及びCa濃度を低下させることが示された．

**5）上部消化管障害に関連する評価検討**

**(1）ラットにおけるパイカ行動**

ラットは嘔吐反射が認められない動物種であるが，抗がん薬をラットに投与すると，含水ケイ酸アルミニウムを主成分とするカオリン等，通常の餌としては異常な物を摂取するパイカ行動を示す．パイカ行動は嘔吐に代わる行動として知られているため(22)，カオリン摂餌量に対するシナカルセト及びエボカルセトの影響を評価した．

ラットに飼育用の固形食と固形化したカオリンをそれぞれ餌箱に入れて摂取させ，1日1回，同じ時間に餌箱毎重量を測定することにより1日の摂取量を測定した．その際に，ケージ内に持ち込んで食べずにこぼしたものを集めて，食べこぼしの重量を差し引きした．ラットにシナカルセト（10，30及び100 mg/kg）又はエボカルセト（1，3及び10 mg/kg）をそれぞれ単回経口投与し，投与後24時間以内の摂餌量及びカオリ

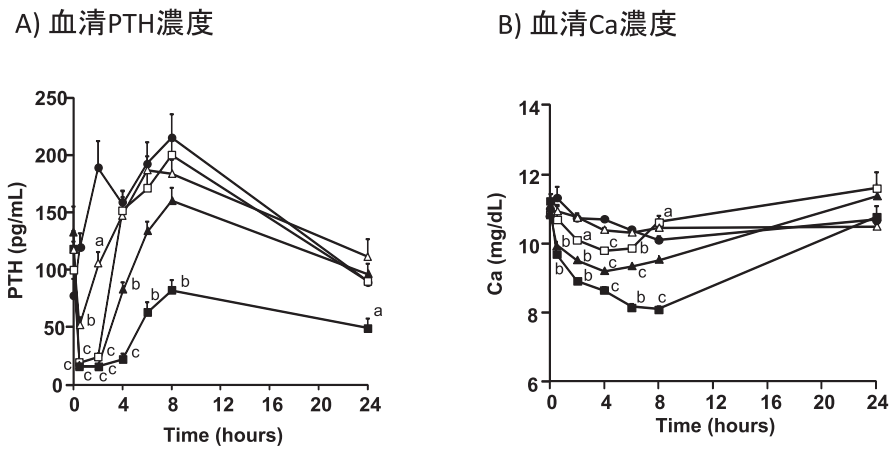



**図3　ラットにおける血清PTH及びCa濃度に対する作用**
媒体（●），0.03 mg/kg（△），0.1 mg/kg（□），0.3 mg/kg（▲），1 mg/kg（■）．a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，c：$P<0.001$（vs. 媒体群，Steel test）．n＝10，平均値＋標準誤差．（文献21の許諾を得て転載，改変）

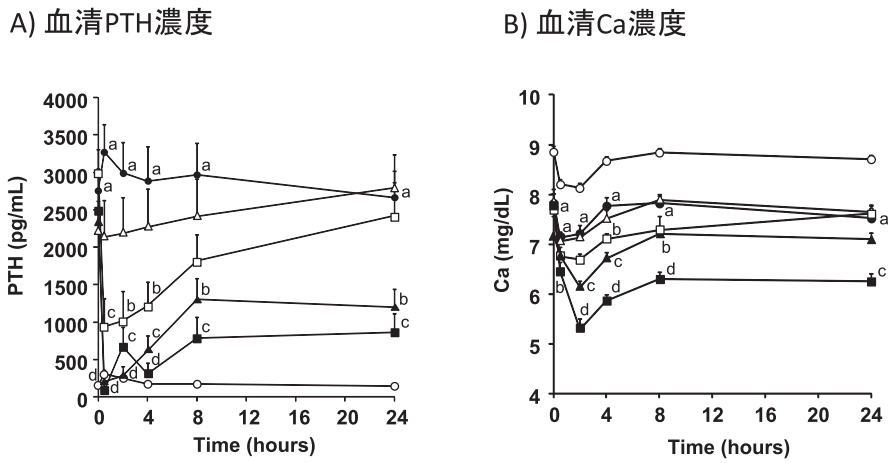



**図 4　部分腎摘ラットにおける血清 PTH 及び Ca 濃度に対する作用**
偽手術＋媒体（○），部分腎摘＋媒体（●），0.03 mg/kg（△），0.1 mg/kg（□），0.3 mg/kg（▲），1 mg/kg（■）．a：$P<0.001$（vs. 偽手術群，Student's *t*-test 又は Aspin-Welch test）．b：$P<0.05$，c：$P<0.01$，d：$P<0.001$（vs. 部分腎摘＋媒体群，Steel test）．n＝12，平均値＋標準誤差．（文献 21 の許諾を得て転載，改変）

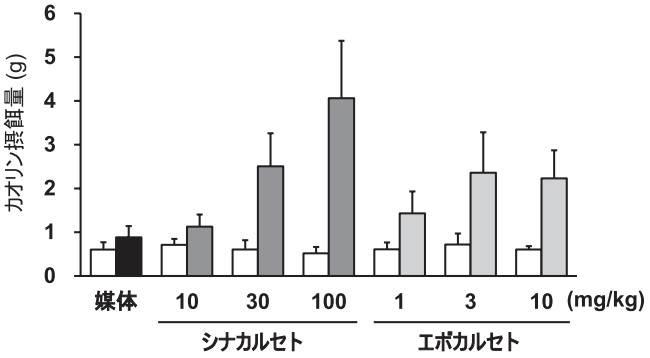



**図 5　ラットにおけるカオリン摂餌量に対する作用**
投与前及び投与後 1 日間のカオリン摂餌量を示す．□：Pre，■■■：Day 1．n＝6，平均値＋標準誤差．

ン摂取量を測定した．

シナカルセト 100 mg/kg 投与により摂餌量の減少傾向が認められたが，エボカルセト投与群ではいずれの投与量でも摂餌量に著明な変化は認められなかった．シナカルセト投与群では，30 mg/kg 以上の投与量でカオリン摂取量が増加した．一方，エボカルセト投与群では，カオリン摂取量は投与後増加傾向を示したが，増加には頭打ちが認められ，最大投与量の 10 mg/kg 投与群においてもシナカルセト 100 mg/kg 投与群に比べカオリン摂取量は少なかった（図 5）．前述の 6．3）ラットにおける作用において述べたように，ラットにおいて，エボカルセトは約 1/30 の投与量でシナカルセトと同程度の薬効を発揮することを考慮すると，エボカルセトによるカオリン摂取増加作用はシナカルセトに比べ少ないと考えられた．

**(2) ラット胃排出能に対する作用**

シスプラチンや硫酸銅は，上部消化管障害を引き起こす代表的な催吐物質であり，これらは共通して，胃排出能を抑制することが知られている(23, 24)．胃排出率の測定が定量性の高い上部消化管障害のサロゲート評価系となることから，ラット胃排出能に対するシナカルセト及びエボカルセトの作用を検討した．ラットにエボカルセト（0.3，1 及び 3 mg/kg）又はシナカルセト（10，30 及び 100 mg/kg）若しくは媒体（0.5 w/v% MC 溶液）を単回経口投与し，その 10 分後に 0.05 w/v% フェノールレッド呈色液を投与した．フェノールレッド呈色液投与後 30 分にラットを安楽殺した後開腹し，胃内のフェノールレッド残存量を測定することで各個体の胃排出率を算出した．シナカルセトは，30 mg/kg の投与量から胃排出率を有意に低下させた．一方，エボカルセトは，いずれの投与量においても，フェノールレッド呈色液投与後 30 分の胃排出率に影響を与えなかった（図 6）(21)．ラットにおいて PTH を有意に低下させたシナカルセトの投与量は 1 mg/kg だが，その 30 倍の投与量から胃排出率の有意な減少が認められた．一方，ラットにおいて PTH を有意に低下させたエボカルセトの投与量は 0.03 mg/kg であり，その 100 倍の投与量においても胃排出率に影響を与えなかった．

以上の結果から，エボカルセトはシナカルセトに比べ，ラット胃排出能に与える影響が少ないことが示唆された．

**(3) コモンマーモセットにおける嘔吐作用**

コモンマーモセットに対するエボカルセト及びシナカルセトの嘔吐作用を検討した．有効投与量算出のため，エボカルセト（1.5 及び 5 μg/kg）又はシナカルセト（300 及び 500 μg/kg）をコモンマーモセットに単回経口投与し，投与後 1 時間の PTH 低下作用を観察した．

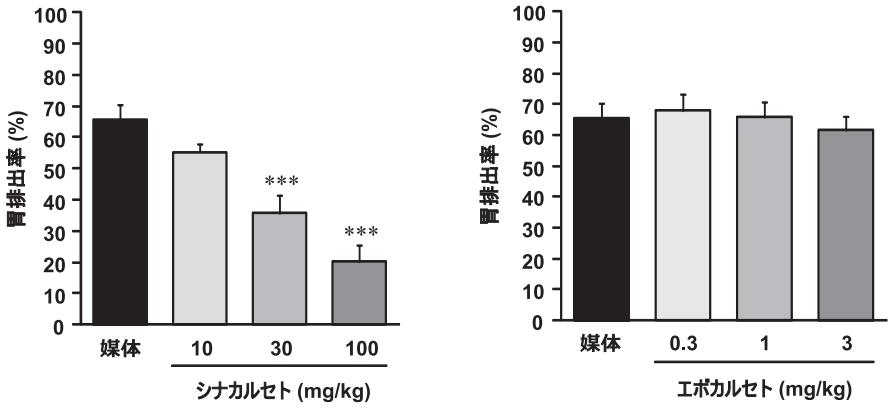



**図 6　ラットにおける胃排出に対する作用**
***：$P$<0.001（vs. 媒体群，Dunnett's test）．n＝7〜8，平均値＋標準誤差．（文献 21 の許諾を得て転載，改変）

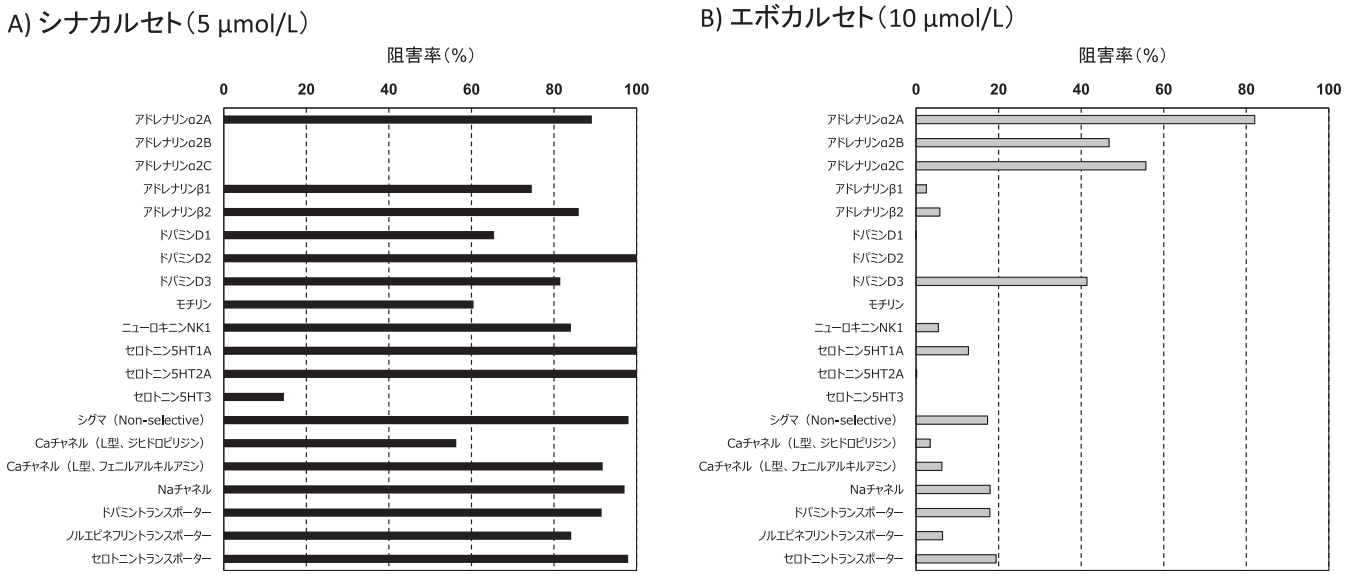



**図 7　各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対するシナカルセト及びエボカルセトの結合阻害作用**
各種特異的リガンドの結合に対する阻害率を算出した（二重測定の平均値で示す）．（文献 26 及び 27 を改変）

エボカルセト 5 μg/kg 及びシナカルセト 500 μg/kg 投与群において，投与後 1 時間後に血中 PTH 濃度が約 50％低下した．本結果から，コモンマーモセットにおける有効投与量をエボカルセトは 5 μg/kg，シナカルセトは 500 μg/kg と考え，エボカルセト 50 及び 150 μg/kg（有効投与量の 10 倍又は 30 倍）又はシナカルセト 1500 及び 5000 μg/kg（有効投与量の 3 倍又は 10 倍）をそれぞれコモンマーモセット 6 例に投与し，投与後 4 時間の嘔吐反応を観察した．その結果，エボカルセト投与群では，150 μg/kg 投与群で，6 例中 1 例のみ嘔吐反応が認められたのに対し，シナカルセト投与群では，5000 μg/kg 投与群で 6 例中 5 例の嘔吐が認められた(21)．

以上の結果から，エボカルセトは，シナカルセトに比べ，嘔吐作用の安全域が広いと考えられた．

### 6）オフターゲット受容体への結合特性

シナカルセトは，CaR 以外の受容体にも非特異的に結合することが知られている(25)．動物組織又は市販のクローンレセプターを用いて，シナカルセト及びエボカルセトの各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対するトレーサー結合阻害作用を検討した．シナカルセトは，5 μmol/L の濃度においてアドレナリン α2A 及びドパミン D3 受容体の他，アドレナリン β2，5-HT1A，5-HT2A，5-HT トランスポーター，Ca チャネル（L 型フェニルアルキルアミン結合部位），Na チャネル等に対して 40％以上の阻害率を示した（図 7）(26)．一方，エボカルセトは，10 μmol/L の濃度においてアドレナリン α2A，アドレナリン α2B，アドレナリン α2C 及びドパミン D3 受容体に対して各々 82.03％，46.76％，55.68％及び 41.41％の阻害率を示したが，こ

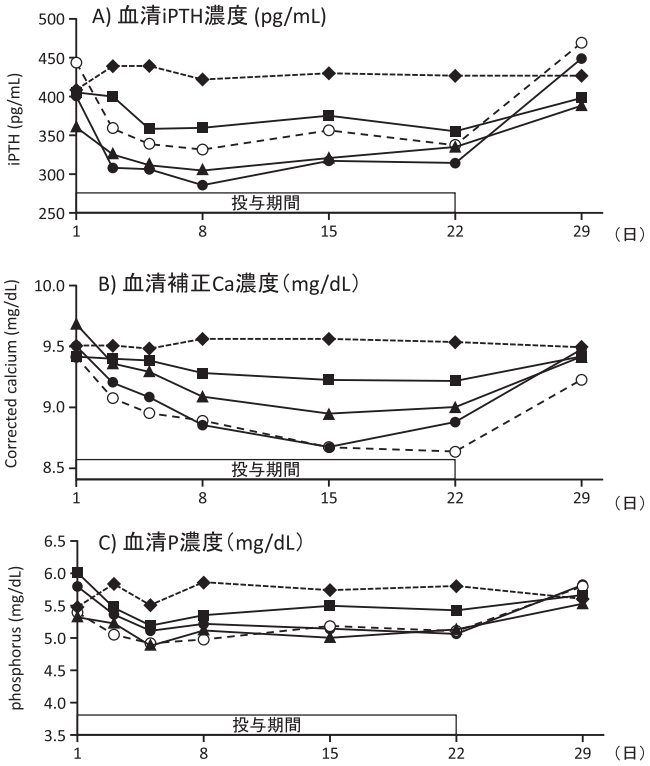



**図 8　血液透析施行中の SHPT 患者における血清 iPTH 濃度（A），血清補正 Ca 濃度（B），血清 P 濃度（C）濃度低下作用（第Ⅱ相二重盲検群間比較用量反応試験）**
◆：プラセボ群，エボカルセト（■：0.5 mg 群，▲：1 mg 群，●：2 mg 群），○：シナカルセト 25 mg 群．平均値で表示．（文献 28 の許諾を得て転載，改変）

れらの受容体に対して，1 μmol/L の濃度では，結合阻害率はいずれも 40％未満であった（図 7）(27)．その他の受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対するエボカルセトの阻害率はいずれも 10 μmol/L の濃度において 40％未満であった．

以上の結果から，エボカルセトはシナカルセトに比べオフターゲット作用が弱く，CaR 選択性が高いことが示唆された．

## 7.　エボカルセトの臨床試験成績（国内臨床試験成績）

### 1）第Ⅱ相二重盲検群間比較用量反応試験(28)

血液透析施行中で，iPTH≧240 pg/mL かつ補正 Ca ≧8.4 mg/dL の SHPT 患者（151 名）に対し，エボカルセト（0.5，1 及び 2 mg）又はプラセボ並びにシナカルセト 25 mg（オープン対照群）を 1 日 1 回 3 週間経口投与した．プラセボ群と比較して，iPTH 及び補正 Ca の用量依存的な低下が認められた．また，エボカルセト 2 mg とシナカルセト 25 mg の iPTH 及び補正 Ca 低下作用が近似しており，同様の推移を示した（図 8）．

### 2）第Ⅲ相二重盲検比較試験（ダブルダミー試験）(29)

血液透析施行中で，iPTH＞240 pg/mL かつ補正 Ca

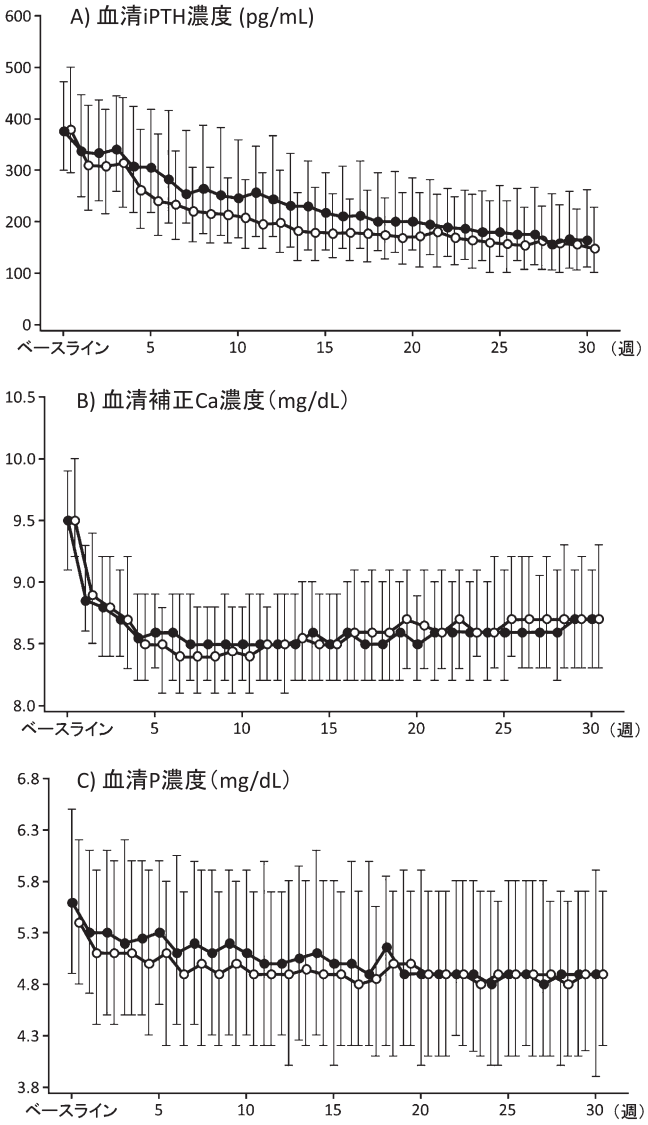



**図 9　血液透析施行中の SHPT 患者における血清 iPTH 濃度（A），血清補正 Ca 濃度（B），血清 P 濃度（C）濃度の推移（第Ⅲ相二重盲検比較試験）**
●：エボカルセト群，○：シナカルセト群．中央値（25%点，75%点）で表示．（文献 29 の許諾を得て転載，改変）

≧9.0 mg/dL の SHPT 患者（634 名）に対し，エボカルセト（1～8 mg，開始用量：1 又は 2 mg）又はシナカルセト（12.5～100 mg，開始用量：25 mg）をダブルダミー法による二重盲検下で 1 日 1 回 30 週間（用量調整期：28 週間，評価期：2 週間）経口投与した．その結果，主要評価項目（評価期における iPTH 60～240 pg/mL 達成割合）はエボカルセト群 72.7％，シナカルセト群 76.7％であった．両群の達成割合の差は－4.0％（95％信頼区間：－11.4％，3.5％；非劣性マージン：－15％）であり，シナカルセトに対する非劣性が検証された．また，副次評価項目（ベースラインから 30％以上の iPTH 低下割合）はそれぞれ 82.2％，88.3％であった．両群とも投与前値に比べ iPTH のみならず，補正 Ca 及び P の持続的な低下が確認された（図 9）．

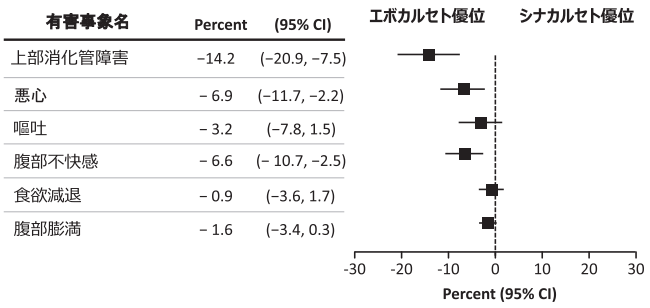



**図 10　上部消化管障害のフォレストプロット（第Ⅲ相二重盲検比較試験）**
上部消化管障害（悪心，嘔吐，腹部不快感，食欲減退，腹部膨満）の発現状況の比較．CI：信頼区間．（文献 29 の許諾を得て転載，改変）

加えて，両群とも骨代謝マーカー（BAP，TRACP-5b，P1NP）の低下が確認され，PTH 低下に付随した骨代謝回転の低下が示唆された．上部消化管障害の有害事象（悪心，嘔吐，腹部不快感，腹部膨満，食欲減退）の発現割合はそれぞれ 18.6%，32.8%であり，エボカルセト群で低かった（両群の差：−14.2%，95%信頼区間：−20.9%，−7.5%）（図 10）．その他の特異的な副作用として，calcimimetics の薬効の延長線上とも言える低 Ca 血症はエボカルセト群 18.6%，シナカルセト群 24.3%に認められた．

### 3）代謝特性と薬物相互作用

シナカルセトは低いバイオアベイラビリティが課題であった（ヒト：5.1〜28.4%）．一方，エボカルセトでは構造改変により，ヒトにおけるバイオアベイラビリティが 62.7%と大幅に向上しており，低用量でシナカルセトと同様の PTH 低下効果が得られることが，副作用の軽減に寄与していると示唆される（21）．また，シナカルセトは肝臓で CYP3A4 による代謝を受けるため，CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により血中濃度が上昇することに加え，CYP2D6 の競合的阻害作用により，本酵素で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させてしまう．一方，エボカルセトは CYP2D6 を含む主な CYP 分子種に対して，明確な薬物相互作用を示さなかった（30, 31）．

### 4）その他の臨床試験

シナカルセトが適応を有する副甲状腺がん及び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における高 Ca 血症を対象に，第Ⅲ相試験が国内で実施され，適応追加申請がなされている．

## 8.　おわりに

エボカルセトは，シナカルセトで認められた臨床使用上の課題を次世代創薬課題に落とし込み，戦略的に課題を克服することを目指して創出された薬剤である．シナカルセトに比べバイオアベイラビリティを高めることで服薬量を減らし，上部消化管に対する作用を低減することに成功したことに加え，CYP による薬物相互作用の懸念を減じ，さらには，CaR 以外のオフターゲット作用も少なく改善された．今後，実臨床においても，副作用が少なく安全に使用可能な経口型 calcimimetics 薬剤として，広く使用されることが期待される．SHPT 患者における calcimimetics の最適な使用方法はまだ確立されていない部分もあるが，副作用の少ない calcimimetics の登場により，早期治療または増量が必要な患者にとっても福音となれば幸いである．

**著者の利益相反**：徳永　紳，遠藤祐一，川田剛央（協和キリン株式会社）．

## 文　　献

1）Cunningham J, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:913-921.
2）Moe S, et al. Kidney Int. 2006;69:1945-1953.
3）Fukagawa M, et al. Am J Kidney Dis. 2014;63:979-987.
4）Brown EM, et al. Nature. 1993;366:575-580.
5）Nagano N. Pharmacol Ther. 2006;109:339-365.
6）Nemeth EF, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:4040-4045.
7）永野伸郎. 腎と骨代謝. 2018;31:257-266.
8）永野伸郎, 他. 日薬理誌. 2008;132:301-308.
9）Tominaga Y, et al. Ther Apher Dial. 2016;20:6-11.
10）Akizawa T, et al. Sci Rep. 2016;6:19612.
11）Raggi P, et al. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:1327-1339.
12）Chertow GM, et al. N Engl J Med. 2012;367:2482-2494.
13）Fukagawa M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:328-335.
14）川田剛央. 腎と骨代謝. 2018;31:267-272.
15）近藤雄一朗, 他. 腎と透析. 2017;82:455-460.
16）Ray JM, et al. J Clin Invest. 1997;99:2328-2333.
17）Chattopadhyay N, et al. Am J Physiol. 1998;274:G122-G130.
18）Bonn B, et al. Drug Metab Dispos. 2008;36:2199-2210.
19）Leach K, et al. Cell Res. 2016;26:574-592.
20）Miyazaki H, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2018;28:2055-2060.
21）Kawata T, et al. PLoS One. 2018;13:e0195316.
22）山本浩一, 他. 日薬理誌. 2008;132:83-88.
23）Boussios S, et al. Ann Gastroenterol. 2012;25:106-118.
24）Badary OA, et al. World J Gastroenterol. 2006;12:5363-5367.
25）Wu-Wong JR, et al. Physiol Rep. 2013;1:e00046.
26）協和キリン株式会社. レグパラ® 錠承認時評価資料（社内資料）.
27）協和キリン株式会社. オルケディア® 錠承認時評価資料（社内資料）.
28）Akizawa T, et al. PLoS One. 2018;13:e0204896.
29）Fukagawa M, et al. Kidney Int. 2018;94:818-825.
30）Pardi D, et al. Clin Pharmacokinet. 2009;48:303-311.
31）Narushima K, et al. Clin Transl Sci. 2019;12:20-27.

# Pharmacological and clinical profiles of a novel calcimimetic, evocalcet (ORKEDIA®)

Shin Tokunaga[1)], Yuichi Endo[2)], Takehisa Kawata[1)]

[1)]*Nephrology Research Laboratories, Nephrology R&D Unit, Kyowa Kirin Co., Ltd.*

[2)]*Clinical Development Center, R&D Division, Kyowa Kirin Co., Ltd.*

**Abstract.** Calcimimetics allosterically activate the calcium receptor (CaR) and inhibit the secretion of parathyroid hormone (PTH). Cinacalcet hydrochloride (cinacalcet) has been approved as the first calcimimetic drug for the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with hemodialysis. Cinacalcet improved the achievement of target serum PTH and Ca levels and helped drastically reduce the number of parathyroidectomies. However, cinacalcet has side effects involving the gastrointestinal tract, such as nausea and vomiting, which makes it difficult to increase the dose and may result in reduced compliance. Evocalcet has been developed to improve defects of cinacalcet for management of SHPT. Evocalcet acts as an allosteric modulator of CaR, just like cinacalcet. However, its metabolic pathway is different from that of cinacalcet. The metabolism of evocalcet by cytochrome P450 is very low, so evocalcet has higher bioavailability. As a result, its pharmacologically effective dose for the inhibition of PTH secretion is lower than that of cinacalcet. Evocalcet had less of an effect on the gastrointestinal tract than cinacalcet because of the reduced dose required. In a clinical trial with a randomized, double-blind, head-to-head comparison study, it was also confirmed that the incidence of gastrointestinal-related adverse events was lower in the evocalcet group than in the cinacalcet group. Evocalcet may thus be a potent option for the management of SHPT.