

血液透析患者におけるエボカルセト導入期の有効性と安全性の検討

小川 千恵^{1,3} 土谷 健^{2,3} 前田 国見^{1,3}

¹前田記念腎研究所 ²東京女子医科大学血液浄化療法科

³バイオマーカー研究会

キーワード：エボカルセト，二次性副甲状腺機能亢進症，血液透析

〈要旨〉

【目的】エボカルセトの導入期の有効性と安全性を検討した。【対象と方法】二次性副甲状腺機能亢進症を合併した当院通院中の維持血液透析患者でシナカルセト塩酸塩（シナカルセト）12.5～50 mg/日投与中の57例にシナカルセト中止後，エボカルセト1 mg/日から投与開始した。intact PTH（iPTH）は60～240 pg/mLを管理目標値とし，12週観察した。【結果】12週後のエボカルセト投与量は1 mg，2～4 mg/日がそれぞれ42.1%，49.1%で，ビタミンD製剤追加は5.3%であった。iPTH値 \leq 240 pg/mLの症例は0，12週後がそれぞれ71.9%，64.9%で，シナカルセト37.5 mg/日以上投与例で減少した。補正Ca値7.5 mg/dL以下を呈したのは1例で，上部消化管症状は認めなかった。【結語】シナカルセト50 mg/日の症例ではiPTHの上昇を認める症例もあるが，エボカルセトは安全で有効と思われた。

The efficacy and safety of evocalcet in hemodialysis patients

Chie Ogawa^{1,3}, Ken Tsuchiya^{2,3}, Kunimi Maeda^{1,3}

¹Maeda Institute of Renal Research; ²Department of Blood Purification, Tokyo Women's Medical University;

³Biomarker Society, Inc.

Keywords: evocalcet, secondary hyperparathyroidism, hemodialysis

〈Abstract〉

Cinacalcet hydrochloride (cinacalcet) is a useful treatment for secondary hyperparathyroidism, but it causes upper gastrointestinal symptoms at a relatively high frequency. Compared with cinacalcet, evocalcet exhibits an improved upper gastrointestinal symptom and drug interaction profile. In this study, we investigated the efficacy and safety of evocalcet in outpatients undergoing maintenance hemodialysis who developed secondary hyperparathyroidism at our hospital, including 57 patients who received \leq 50 mg/day cinacalcet before switching to evocalcet. The observation period was 12 weeks from the initiation of evocalcet treatment between June 2018 and September 2018. The target intact parathyroid hormone (iPTH) level was 60–240 pg/mL, and the doses of evocalcet and a vitamin D (VitD) preparation were adjusted based on the corrected serum calcium level. The starting dose of evocalcet was 1 mg/day. The evocalcet dose was increased by 1 mg at intervals of at least 2 weeks. After 12 weeks, 42.1% of patients were receiving 1 mg evocalcet, and 49.1% of patients were receiving 2–4 mg evocalcet. A VitD preparation was added or the VitD preparation dose was increased in 5.3% of patients. iPTH levels of \leq 240 pg/mL were seen in 71.9% of cases at the baseline, 49.1% after 1 week, and 64.9% after 12 weeks, and the iPTH levels of patients who switched from \geq 37.5 mg/day cinacalcet decreased. Of 5 patients who experienced adverse upper gastrointestinal reactions while receiving oral cinacalcet, none of them exhibited symptoms while taking evocalcet. Only two patients developed novel symptoms while receiving oral evocalcet, and only one patient developed a corrected serum calcium level of \leq 7.5 mg/dL. In this study, evocalcet was considered to be useful in terms of both its efficacy and safety, although the iPTH level increased after the medication switch in some patients who had been treated with 50 mg/day cinacalcet.

緒 言

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD (慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常) は, 心血管を含む全身の石灰化を進展させ¹⁾, 生命予後に大きな影響を及ぼす^{2,3)}ことから管理が重要視されている. 日本透析医学会 (JSDT) のデータより, 血清 P, Ca, PTH の順に予後との関連性が強いこと, 血清 Ca 値は正常下限で予後良好であることが示された⁴⁾. そして, 2012年 CKD-MBD 診療ガイドラインでは, このデータが管理優先順位に導入された⁵⁾. しかしながら, PTH は管理優先順位が低いものの, コントロール不良群では血清 P, Ca のガイドライン目標値同時達成率が低くなることが報告されており⁴⁾, CKD-MBD の管理にはやはり PTH のコントロールも重要と考えられる.

PTH のコントロールは 2008 年にシナカルセト塩酸塩 (シナカルセト) が発売される以前, ビタミン D (VitD) 製剤を主として行われていたが, 高 Ca, P 血症を招き, PTH コントロールを断念せざるを得ない状況が多々みられた. シナカルセトは PTH 低下作用だけでなく, 血清 Ca, P をともに低下させるため, 二次性副甲状腺機能亢進症の治療としては画期的なものとなり, これまで, 内科的治療抵抗例に行っていた副甲状腺摘出手術数も激減している⁶⁾. また, シナカルセトで冠動脈石灰化の進展⁷⁾, 心血管イベント⁸⁾, 骨折の抑制⁹⁾報告もある. しかしながら, 一定数の患者において, 悪心, 嘔吐, 腹部不快感など上部消化管症状の発現を用量依存的に認められていた¹⁰⁾. 今回, シナカルセトで認められた上部消化管症状と薬剤相互作用を改良したエボカルセトが開発された¹¹⁾.

当院では, シナカルセトからエボカルセトに切り替え後 12 週間の経過を追い, エボカルセトの有効性と安全性を検討した.

I. 目 的

血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療において, シナカルセトからエボカルセトへの切り替えを行い, エボカルセト導入期の有効性と安全性を検討した.

II. 対象と方法

当院通院中で二次性副甲状腺機能亢進症合併の維持血液透析患者のうち, シナカルセト 1 日 50 mg 以下の内服治療中, かつ同意の得られた 59 例に対してエボカルセト 1 mg に切り替えを行った. 期間は 2018 年 6 月から 9 月で, エボカルセト投与開始後 12 週間経過観察したうち, 8 割以上内服できている 57 例を解析対象とした.

当院では Ca 濃度 2.75 mEq/L の透析液を使用しており, エボカルセト内服はシナカルセトと同様に夕食後に行った.

採血は透析 2 日空きの透析前に月に 2 回行い, 血清補正 Ca は Payne の式 [血清 Ca 値 + (4.0 - 血清アルブミン)] で算出した.

intact PTH (iPTH) の目標値は JSDT のガイドライン目標値である 60~240 pg/mL と設定した. 薬剤投与は表 1 に準じ, エボカルセト増量は添付文書通り 2 週以上の間隔をあけて, 1 mg 毎に行った.

エボカルセト, VitD 製剤の投与量, iPTH, 血清補正 Ca, 血清 P 値の推移を全症例と切り替え前のシナカルセト 1 日投与量毎 (12.5 mg 群, 25 mg 群, 37.5 mg 群, 50 mg 群) で観察した.

また, iPTH 値がコントロール可能であった症例と不可であった症例において, エボカルセト切り替え時の因子に差があるのか否かを検討するため, 12 週後の iPTH 値より iPTH ≤ 240 pg/mL 群と iPTH > 240 pg/mL 群の 2 群に分け, t 検定, マン・ホイットニー検定, χ^2 検定を用いて解析した. 解析項目は患者背景

表 1 二次性副甲状腺機能亢進症治療薬の投与基準

intact PTH (pg/mL)		<60	60-240	241-300*	>300**
補正血清 Ca (mg/dL)	≥8.4	VitD 製剤/エボカルセト中止/減量	変更なし	エボカルセト増量/変更なし	エボカルセト増量
	7.6-8.3	エボカルセト中止/減量		VitD 製剤増量/変更なし	VitD 製剤増量
	≤7.5	エボカルセト中止	エボカルセト中止/減量	エボカルセト中止/減量 VitD 製剤増量	

*intact PTH が低下傾向にない場合, エボカルセト/VitD 製剤増量

**intact PTH > 100 pg/mL の低下時は薬剤変更なし

(年齢, 性別, 透析歴, 糖尿病の有無), 変更前シナカルセト投与量, 0 週の iPTH 値, 血清補正 Ca 値, 血清 P 値, VitD 製剤, 炭酸 Ca 製剤の使用の有無とした。

統計解析ソフトは Excel (Microsoft 社) を使い, $p < 0.05$ を有意水準とした。

さらに, 切り替え 12 週後にエボカルセト切り替え前後の副作用症状の有無について聞き取り調査を行った。

なお, 本研究は一般社団法人バイオマーカー研究会倫理審査委員会の承認を得た (承認番号 18-001)。

表 2 患者背景

	全症例 (n=57)
年齢 (歳)	66.2±12.8
性別 (例)	
男性	41
女性	16
透析歴 (年)*	8.1 [4.1-17.3]
原疾患 (例)	
慢性糸球体腎炎	21
糖尿病性腎症	19
腎硬化症	10
多発性嚢胞腎	1
急速進行性糸球体腎炎	1
その他	5
血清補正 Ca (mg/dL)	8.6±0.6
血清 P (mg/dL)	5.6±1.2
ALP (IU/L)	292.4±139.2
血清アルブミン (g/dL)	3.4±0.3
intact PTH (pg/mL)*	174 [107-245]
CRP (mg/dL)*	0.13 [0.06-0.59]
Kt/V	1.5±0.2
変更前シナカルセト投与量 (例) (%)	
12.5 mg	7 (12.3)
25 mg	32 (56.1)
37.5 mg	2 (3.5)
50 mg	16 (28.1)
エボカルセト開始時併用薬 (例) (%)	
VitD 経口投与あり	27 (47.4)
VitD 静注投与あり	9 (15.8)
炭酸 Ca 製剤あり	37 (64.9)

平均値±標準偏差 *中央値 [四分範囲]

III. 結 果

1. 対象患者背景

解析対象の平均年齢は 66.2±12.8 歳, 男性 41 例, 女性 16 例, 透析歴の中央値は 8.1 [4.1-17.3] 年であった。主な原疾患は慢性糸球体腎炎 21 例, 糖尿病性腎症 19 例, 腎硬化症 9 例で, シナカルセト 1 日投与量毎の症例数は 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg, 50 mg がそれぞれ 7 例, 32 例, 2 例, 16 例であった。エボカルセト開始時の併用薬として, VitD 製剤の経口投与, 静注投与, 炭酸 Ca 投与はそれぞれ 27 例, 9 例, 37 例に認められた。また, エボカルセト開始前の iPTH 値の中央値は 174 [107-245] pg/mL, 平均血清補正 Ca 値 8.6±0.6 mg/dL, 血清 P 値 5.6±1.2 mg/dL であった(表 2)。

2. エボカルセト, VitD 製剤投与量の推移

1 日のエボカルセト投与量において, 開始用量の 1 mg 投与例は徐々に減少し, 12 週後には 24 例 (42.1%) まで低下した。一方, 2 mg, 3 mg, 4 mg 投与はそれぞれ 18 例 (31.6%), 6 例 (10.5%), 4 例 (7.0%) に, VitD 製剤追加/増量例, VitD 製剤中止がそれぞれ 3 例 (5.3%), 1 例 (1.8%) にみられた (図 1A)。切り替え

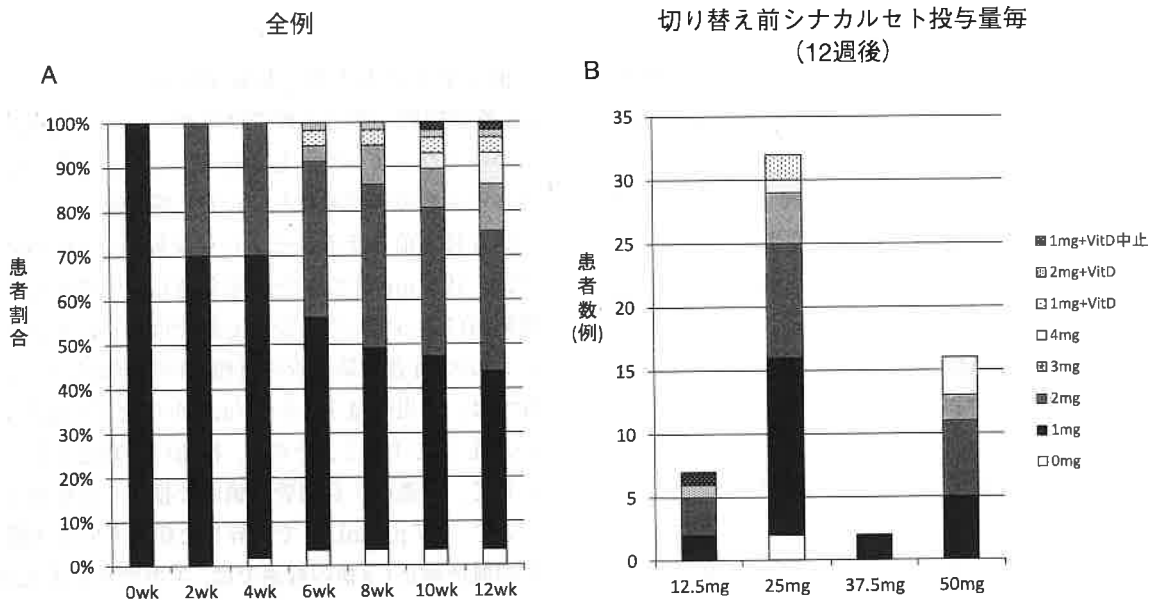


図 1 エボカルセト, VitD 製剤の推移 (A) と 12 週後の投与状況 (B)
+ VitD (中止): ビタミン D 製剤の追加/増量 (中止)

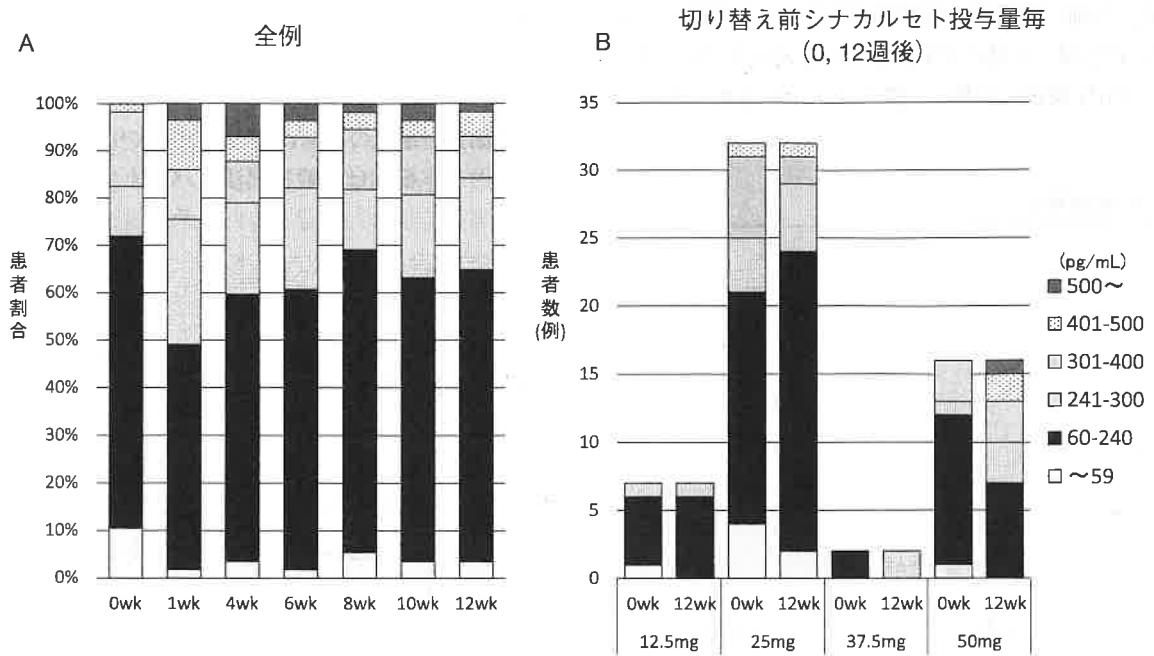


図 2 intact PTH 値の推移 (A) と切り替え 0 週, 12 週後の値 (B)

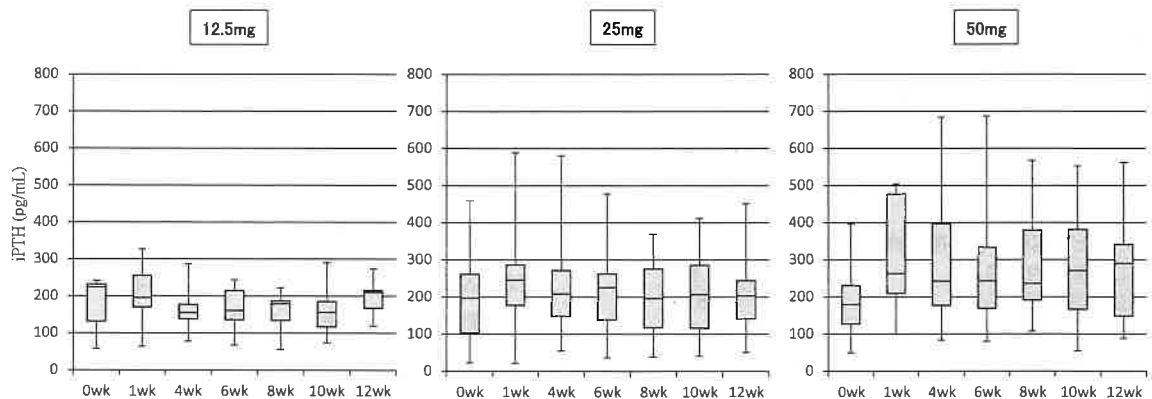


図 3 intact PTH の推移 (切り替え前シナカルセト投与量毎 12.5 mg, 25 mg, 50 mg)

前のシナカルセト投与量毎に 12 週後のエボカルセト投与量の変化をみたところ, 1 mg のまま経過した症例は 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg, 50 mg 群が, それぞれ 3 例 (42.9%), 14 例 (43.8%), 2 例 (100%), 5 例 (31.3%) で, エボカルセト 3, 4 mg 投与例が 25 mg, 50 mg 群で, それぞれ 5 例 (15.6%), 5 例 (31.3%) であった. VitD 製剤追加/増量例は 12.5 mg, 25 mg 群で, それぞれ 1 例 (14.3%), 2 例 (6.3%) にみられた (図 1B). また, 切り替え時併用されていた VitD 製剤を中止とした例が 12.5 mg 群に 1 例 (14.3%) みられた.

3. iPTH, 血清補正 Ca, 血清 P 値の推移

iPTH 値の推移では, 240 pg/mL 以下の症例は 0 週で 71.9% であったが, 1 週後には 49.1% まで低下し, 12 週後には 64.9% まで回復した (図 2A).

0, 12 週の iPTH 値 240 pg/mL 以下の症例を切り替

え前シナカルセト投与量毎で比較したところ, 12.5 mg 群で同数, 25 mg 群ではエボカルセト変更後のほうが多くなっていた. しかし 37.5, 50 mg 群ではエボカルセト変更後で減少していた (図 2B).

切り替え前シナカルセト投与量毎の iPTH 値の経過では, 12.5 mg 群では全経過を通して中央値は管理目標値内に入っていた. 25 mg 群では変更直後は上昇したものの, 4 週以降は管理目標値内で経過した. 50 mg 群では, 中央値は 179.5 pg/mL から変更 1 週後で 263 pg/mL まで上昇し, その後, 横這いの経過を取った. そして, 経過中, 目標管理値内で推移した症例もいる一方で, 687 pg/mL まで上昇した症例もいた (図 3). 平均血清補正 Ca 値の経過では, エボカルセト変更後, 12.5 mg 群で低下傾向にあり, 25 mg 群ではやや上昇, 50 mg 群で上昇を認めた (図 4A, B). 経過中, 血清

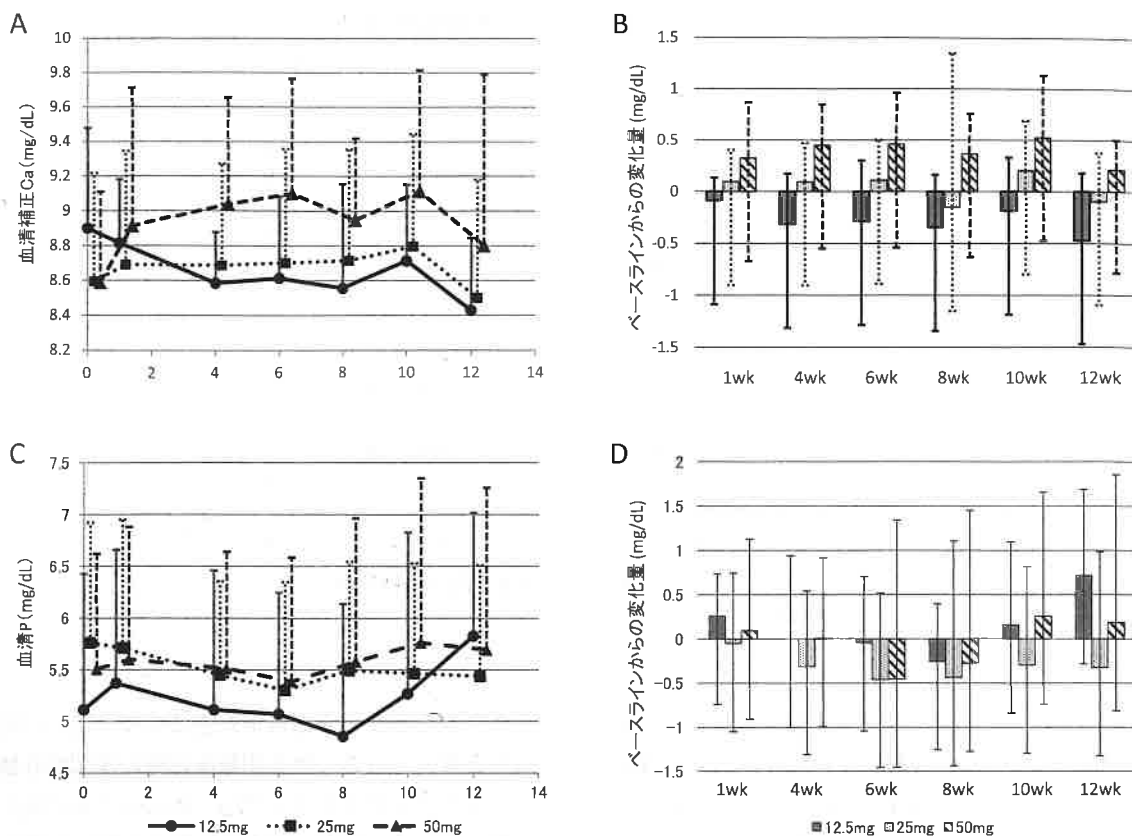


図 4 血清補正 Ca 値 (A, B), P 値 (C, D) の推移 (切り替え前シナカルセト投与量毎 12.5 mg, 25 mg, 50 mg)

表 3 12 週後 iPTH 値におけるエボカルセト切り替え時因子の比較

	iPTH ≤ 240 pg/mL 群 (n = 37)	iPTH > 240 pg/mL 群 (n = 20)	P 値
年齢 (歳)	67.1 ± 14.1	64.5 ± 10.0	0.23
男性 (例) (%)	29 (78.4)	12 (60.0)	0.14
透析歴 (年)*	7.0 [3.6-14.4]	11.6 [6.0-18.4]	0.07
糖尿病あり (例) (%)	15 (40.5)	4 (20.0)	0.12
シナカルセト投与量 (mg/日)	27.7 ± 11.8	36.9 ± 13.1	0.01
iPTH (pg/mL)*	154 [84-228]	239.5 [152.5-326.5]	<0.01
血清補正 Ca (mg/dL)	8.7 ± 0.6	8.6 ± 0.5	0.33
血清 P (mg/dL)	5.7 ± 1.2	5.6 ± 1.3	0.42
VitD 経口投与あり (例) (%)	20 (54.1)	7 (35.0)	0.17
VitD 静注投与あり (例) (%)	4 (10.8)	5 (25.0)	0.16
炭酸 Ca 製剤あり (例) (%)	21 (56.8)	16 (80.0)	0.08

平均値 ± 標準偏差 *中央値 [四分範囲]

補正 Ca 値 7.5 mg/dL 以下を呈したのは 1 例のみであった。一方、平均血清 P 値は 0 週目と比較し、12.5 mg, 50 mg 群で 1, 10, 12 週間後に増加、25 mg 群で 4 週後に若干の増加を示したが、その他では低下を示した (図 4C, D)。

4. 12 週後 iPTH 値におけるエボカルセト切り替え時因子の比較

iPTH ≤ 240 pg/mL 群で、iPTH > 240 pg/mL 群と比べるとエボカルセト切り替え前のシナカルセト投与量

と iPTH 値が有意に低くなっていた。一方、患者背景、血清補正 Ca、血清 P 値、VitD 製剤、炭酸 Ca 製剤の有無では 2 群間に有意差は認めなかった (表 3)。

5. エボカルセト切り替え前後の副作用症状の発現

副作用症状はエボカルセト切り替え前、つまりシナカルセト内服時で 8 例、エボカルセト切り替え後で 3 例にみられた。切り替え後、切り替え前にあった上部消化管症状 (悪心 5 例、嘔吐 3 例) の消失例を含め、上部消化管症状は認めず、腹部不快感、下痢の頻度の

表 4 エボカルセト切り替え前後による副作用症状の変化

	切り替え前		切り替え後	
	頻度	例数	頻度	例数
全副作用		8		3
悪心	毎日	3	—	0
	週3-4回	2	—	0
嘔吐	毎日	1	—	0
	週3-4回	1	—	0
	週1-2回	1	—	0
心窩部痛	毎日	1	—	0
腹部不快感	毎日	1	週1-2回	2 (1*)
下痢	毎日	1	週1-2回	2 (1*)
その他				
しびれ	週3-4回	1	週1-2回	1*
ムズムズ感	毎日	1	—	0
掻痒感	毎日	1	—	0
味覚障害	毎日	1	—	0

症状の重複例あり. *: エボカルセト切り替え後で症状軽減例
() 内 例数

減少も認められた。一方、切り替え後に軽度の腹部不快感、下痢が出現した症例が1例ずつあった。その他、切り替え後、痺れの頻度低下、ムズムズ感、掻痒感、心窩部痛、味覚障害の消失がみられた(表4)。

IV. 考 察

カルシメチクスは副甲状腺細胞の膜表面上にあるCa受容体膜貫通部に結合し、細胞外Caへの感受性を高めることにより、副甲状腺細胞増殖やPTH分泌を抑制する。先行のカルシメチクスであるシナカルセトは消化管のCa受容体に作用するため、上部消化管症状が比較的多くの症例に認められる。また、チトクロムP450の阻害作用のため、多剤と相互作用が生じる。従って、これらを克服するため、エボカルセトの開発が行われた。

同時にエボカルセトはバイオアベイラビリティも改善され、治験のデータからは薬剤の力価としてシナカルセト12.5mgがエボカルセト1mgと同等といわれている。換算比からシナカルセトの1日最高用量100mgに匹敵するエボカルセトは8mgになるが、エボカルセトの最高用量は12mgであり、エボカルセトはシナカルセトより高用量で投与可能となった。そして、エボカルセトの第Ⅲ相臨床試験では10%を超える症例に9mg以上の投与が行われていた。現在の添付文書の使用上の注意には「iPTH \geq 500pg/mLかつ血清Ca濃度 \geq 9mg/dL」の場合は開始用量として2mgを考慮と記載されており、通常は1mgからの投与となる。従って、高用量必要時には切り替えが困難と考え

られ、シナカルセト高用量が必要となる前での変更が良いと考えられる。第Ⅲ相臨床試験の承認時評価資料によると、シナカルセト37.5~50mgからの切り替え症例において、iPTH値は切り替え直後に上昇したものの、12週前後でベースライン値に戻っていたが、シナカルセト75~100mgからの切り替え群においては、ベースライン値に戻るのに約24週かかっていた。従って、今回は、シナカルセト投与量が1日50mg以下の症例をエボカルセト切り替え対象とした。

エボカルセト開始後3か月間は、月2回のiPTH測定が保険上可能であるが、当院では2週毎の処方を行っているため、今回の検討では、iPTH値の確認後、増量間隔を満たす機会が3回しかなく、エボカルセト最大4mgまでしか増量できなかった。

また、当院では、口頭ではあるが、処方時に残薬の確認をしている。iPTH値や血清補正Ca値の変動時は特に留意しており、今回の検討では、内服率が80%未満の症例は1例のみで、解析対象ではほぼ内服できていた。

エボカルセト1mgではシナカルセト25~50mg群の症例において、投与量が少ない可能性が考えられていたが、エボカルセト投与量0~1mgで経過している症例が23例(46.0%)あり、治験で得られた換算比より、強いiPTHの抑制効果を示した。一方、換算量では同等の効力と考えられていた12.5mg群の症例においてエボカルセト投与量1mgで経過したのは3例(42.9%)であり、4例はエボカルセト2mgやVitD製剤増量となっていた。従って、当院の症例からは必ずしもシナカルセト12.5mgがエボカルセト1mgに相

当するとはいえず, 今後, 症例の集積が必要と思われた。

また, iPTH 値の経過では, 薬剤調整はあるもののシナカルセト 12.5 mg 群において, 中央値は 0 週よりいずれの検査ポイントでも低くなっていた。ほぼ管理目標値内でコントロールできており, エボカルセト 1 mg からの変更で iPTH 値に与える影響は少ないと思われた。25 mg 群では, 1 週後で iPTH の中央値は上昇していたが, 4 週後からは管理目標値内で推移し, 12 週後には 0 週よりも管理目標値に達した症例数が多くなっていた。そして, シナカルセト 37.5 mg 群では 10 週後までは管理目標値内でコントロールできていたものの, 12 週後に iPTH 241~300 pg/mL とわずかではあるが, 管理目標値から逸脱していた。しかし, シナカルセト 50 mg 群では 1 週後から上昇がみられ, 薬剤調整により中央値は 300 pg/mL 以下で経過しているものの 12 週までには管理目標値内にコントロールすることができず, iPTH \leq 240 pg/mL の症例も減少していた。エボカルセト 1 mg のままでコントロール可能な症例もいる一方で, iPTH $>$ 500 pg/mL に上昇する症例もみられ, 症例によって差がある結果になった。

これらの経過からシナカルセト 37.5 mg 以下の投与量であれば, 薬剤の調節は必要ではあるが, 比較的 iPTH 値は安定しており, エボカルセトへの切り替えも問題なく行えると思われた。一方, 今回の検討ではエボカルセト 4 mg までしか増量できず, シナカルセト 50 mg 投与中の症例において, 管理目標値を達成できない症例が半数以上みられた。しかし, そのような症例でもエボカルセトの 1 日最大用量は 12 mg であることから, 長期の観察では薬剤調整により十分コントロールできる可能性が考えられた。

12 週後の iPTH コントロール良好群では, シナカルセト投与量, 切り替え時の iPTH 値が有意に低いことから, シナカルセト少量で iPTH 値コントロール可能な段階での切り替えが理想的と思われた。

また, 第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験では, 血清補正 Ca 減少はシナカルセト, エボカルセトでそれぞれ 24.3%, 18.6% となっていたが¹²⁾, 今回の検討では血清補正 Ca 値 \leq 7.5 mg/dL になった症例は 1 例のみであった。また, エボカルセト 1 mg の Ca 低下作用は, 血清補正 Ca 値の推移からシナカルセト 12.5 mg よりは強く, 25 mg とほぼ同等, 50 mg より弱いことが示唆された。iPTH 高値にて薬剤増量を検討した際, 血清補正 Ca $<$ 8.4 mg/dL の場合, VitD 製剤の追加または増量を行ったが, VitD 製剤の追加, 増量はシナカ

ルセト 25 mg 以下からの切り替え症例でしか行っていない。シナカルセト 25 mg 以下からエボカルセトへの切り替え症例はエボカルセト少量でも, 低 Ca 血症に留意する必要があると思われた。

一方, 平均血清 P 値は切り替え前と比べると低下を示したポイントが多く, シナカルセトより P 低下作用が強い可能性が考えられたが, 血清補正 Ca 値のような切り替え前のシナカルセト投与量に関連した一定の傾向はみられなかった。血清 P 値に関しては食事による P 摂取の影響が強いのかもしれない。

副作用症状に関する聞き取り調査では, エボカルセト切り替え後, 軽度の腹部不快感, 下痢が新規で発現した症例が 1 例ずつみられたものの, 上部消化管症状は認めず, 切り替え前にみられた下部消化管症状も軽減していた。エボカルセト投与量がまだ少ないことから, 用量依存性に副作用が出現するかは今後の検討が必要ではあるが, 今回の検討ではシナカルセトよりエボカルセトの安全性が高い可能性が示された。

今後, エボカルセトはシナカルセトより高用量で使用可能であることから, シナカルセト投与量が 1 日 75 mg 以上の症例に対しても切り替えを行いたいところであるが, iPTH 値の上昇が懸念される。今回の検討では, Ca 低下作用はシナカルセト 25 mg とエボカルセト 1 mg が同等であったことから, シナカルセト 1 日投与量が 75 mg 以上の症例に対して, エボカルセト 2 mg からの薬剤の切り替えは重篤な低 Ca 血症を起こすことなく安全に行える可能性が高い。エボカルセトへの切り替え時は iPTH 上昇を抑制すべく, 2 mg からの投与開始や早期からの VitD 製剤追加, 増量などの工夫が必要と思われた。

結 語

Ca 値に留意した細やかな薬剤調整や iPTH 値上昇に対する配慮は必要であるが, 今後の長期間にわたる治療継続を考慮すると, 投与可能用量の増量, 薬物相互作用や副作用の改善は有益であり, シナカルセトで安定している症例においても 1 日投与量 50 mg 以下の症例に対してのエボカルセトへの切り替えは有用であると思われた。

利益相反: 本研究に関連し, 開示すべき COI 関係にある企業などはない。

文献

- 1) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-

- artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
 - 3) Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 519-30.
 - 4) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 221-8.
 - 5) 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: 301-56.
 - 6) 富永芳博. 腎性副甲状腺機能亢進症に対する外科治療. *日内分泌・甲状腺外会誌* 2012; 29: 21-5.
 - 7) Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 146-52.
 - 8) Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators*. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015; 132: 27-39.
 - 9) Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1466-75.
 - 10) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al; KRN1493 study group. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 328-35.
 - 11) Kawata T, Tokunaga S, Murai M, et al. A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. *PLoS One* 2018; 13: e0195316.
 - 12) Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T; Evocalcet study group. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2018; 94: 818-825.