

腎・泌尿器科領域の薬物治療における医薬品適正使用に関する臨床薬学的研究

Studies on Appropriate Drug Use in Renal and Urological Pharmacotherapy

平成29年度 論文博士申請者 立沢 正臣 (Tatsuzawa, Masaomi)

指導教員 越前 宏俊

新規医薬品の承認前の臨床試験は、主として科学的に妥当性の高い有効性の評価を行うため、いわゆる後期高齢者や臓器障害を合併する患者を除外した患者集団を対象に、薬物相互作用を生じる可能性が疑われる医薬品の併用も禁止して実施される。そのため、新規医薬品承認市販後に実際の臨床現場で多様な臨床背景を有する患者に対して用いる際には、臨床試験では十分に検証できていない薬物相互作用や薬物有害反応が出現するリスクがある。とくに、医薬品添付文書にて注意喚起されていない薬物相互作用や、医学的必要性に対する臨床医の判断のもとで適応外の使用法を選択した場合の有効性と安全性などについては実臨床の使用実績に基づいて十分に評価されるべきである。

そこで本研究では、腎・泌尿器科領域の薬物治療現場に存在する有効性及び安全性に関する未解決な臨床問題に対して臨床薬学的手法を用いて検討した成果を報告する。

I. 血液透析患者における炭酸カルシウム製剤服用中の胃酸分泌抑制薬併用による血中無機リン値への影響¹⁾

【背景と目的】血液透析施行患者はしばしば高リン血症を発症し、2次的

な副甲状腺機能亢進症を介して骨病変及び血管石灰化を生じる。炭酸カルシウム製剤は、食事中のリン酸と非吸収性の塩を形成することで、血液透析施行患者における高リン血症の治療に用いられる。炭酸カルシウム製剤からのCa²⁺イオンの放出は胃内 pH 依存的であり、胃酸分泌抑制薬（AR）との同時服用によって薬効を十分に発揮できない可能性がある。そこで、AR の併用が炭酸カルシウム製剤のリン吸着効果に対する影響を検討した。

【方法】2006年1月から2014年12月までに順天堂大学医学部附属練馬病院において維持血液透析を施行した患者のうち、炭酸カルシウム単剤による高リン血症の治療を実施した患者108名を対象に後ろ向きに診療録を調査した。対象患者をプロトンポンプ阻害薬またはヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬が併用されていた患者（併用群）と両薬とも併用されていなかった患者（単独群）に分類した。炭酸カルシウムの高リン血症抑制効果は、透析施行後と次回透析施行前までの期間（48時間または72時間）における血中無機リン値（IP）の変化量で評価した。統計検定は危険率<5%で有意とした。なお、本研究は施設内倫理審査委員会の事前承認を得て実施した。

【結果】単独群23名（年齢66±12才、うち女性9名）と併用群85名（年齢70±12才、うち女性30名）が本研究の解析対象となった。透析後から次回透析前までのIP変化量は単独群と併用群でそれぞれ1.5 ± 0.8 mg/dL と 2.2 ± 1.0

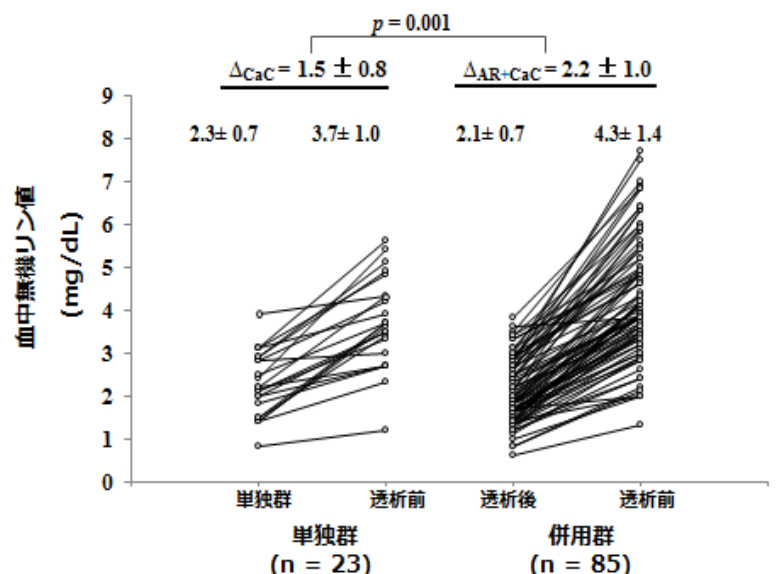


Figure 1. 血中無機リン値変化量の比較

± 1.0 mg/dL (p = 0.001) であり、併用群でIP増加量が有意に大きかった

(Figure.1)。また、IPに影響し得る臨床的諸因子を共変量とした多変量解析においても、ARの併用および長い透析間隔（72時間 vs. 48時間）がIP値の増加に影響する有意な要因であることが示唆された(Table)。

Table. リン増加量を目的変数とした多変量解析

Covariate	PRC	SE	SPRC	VIF	P
Intercept	1.56	0.95	0.0	-	0.103
胃酸分泌抑制薬併用	0.374	0.119	0.313	1.21	0.002
女性	0.116	0.112	0.114	1.49	0.306
年齢(歳)	-0.00802	0.00815	-0.102	1.31	0.327
透析後体重(kg)	0.0124	0.0108	0.145	1.93	0.252
炭酸カルシウム投与量(g/day)	0.0357	0.0746	-0.0473	1.19	0.633
透析間隔 72 h	0.206	0.100	0.198	1.14	0.043
ResidualGFR (mL/min/1.73m ²)	0.0060	0.0410	0.0167	1.60	0.885

GFR, glomerular filtration rate; PRC, partial regression coefficient; SE, standard error of PRC; SPRC, standardized partial regression coefficient; VIF, variance inflation factors

【考察】併用群では次回透析前までの間のIP増加量が有意に大きく、炭酸カルシウム製剤の効果が十分に発揮されていないと考えられた。低用量アスピリン長期投与時の胃十二指腸潰瘍予防目的などでPPIを併用する必要がある維持血液透析患者においては、IP変化量を確認し、十分な効果を認めなければ、炭酸カルシウム以外のリン吸着薬へ変更すべきである事が明らかとなった。

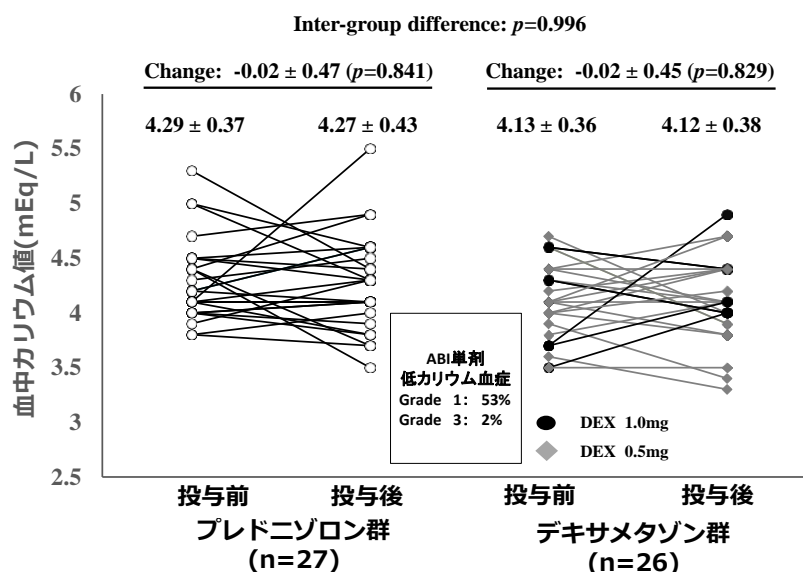
II. 去勢抵抗性前立腺癌治療薬アビラテロン酢酸エステルに併用する糖質コルチコイドの違いによる血清カリウム値及び前立腺特異抗原への影響²⁾

【背景と目的】アビラテロン酢酸エステル（ABI）は去勢抵抗性前立腺癌の治療に用いられる抗悪性腫瘍薬である。ABIには低カリウム血症などの高アルドステロン症状を誘発するリスクを有するため、添付文書上ではプレドニゾン（PSL）の併用が求められている。しかし、実臨床ではABIに先行して抗腫瘍効果を期待したデキサメタゾン（DEX）の投与が行われて

いることも多く、ABI 開始時にはPSLではなくDEXを継続投与する症例も存在する。そこで、ABIによる低カリウム血症予防におけるDEXとPSLの効果と比較検討した。

【方法】2014年11月から2017年8月までに、順天堂大学医学部附属練馬病院においてABI 500 mg/日または1000 mg/日の投与が開始された去勢抵抗性前立腺癌患者53例の臨床データを後ろ向きに診療録で調査した。ABIと同時にPSL（10 mg/日）が投与されている患者をプレドニゾン群、DEX（0.5 mg/日または1 mg/日）が併用投与されている患者をデキサメタゾン群とした。主要評価項目を血清カリウム値とし、ABI投与開始前後の血清カリウム値を2群間で比較した。また、副次評価項目には、ABI投与後の低カリウム血症の発現（CTCAE v.4.0による評価）とABI投与開始3か月間の血清前立腺特異抗原値（PSA）の変化度を設定した。ABI投与開始前からPSAが25%以上または2 ng/mL以上増加した場合を臨床的に有意であると判断した。本調査は事前に施設内倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】調査対象となった全53例中、プレドニゾン群は27名、デキサメタゾン群は26名であった。



初回化学療法開始からの経過時間を除いて、両群間の患者背景に有意な差は認めなかった。ABI投与前と投与後の血清カリウム値は、プレドニゾン群で 4.29 ± 0.37 mEq/L と 4.27 ± 0.43 mEq/L、デキサメタゾン群で 4.13 ± 0.36 mEq/L と 4.12 ± 0.38 mEq/L であり (Figure. 2)、両群に有意な差は認めなかった。プレドニゾン群 1 名、デキサメタゾン群 3 名の患者に Grade 1 の低カリウム血症を認めたが、経口塩化カリウム製剤投与により改善した。ABI治療開始後 3 ヶ月間の PSA の変化率 (Figure. 3) では、プレドニゾン群の 12 名 (46%) において臨床的に有意な増加が見られ、うち 5 名 (31%) ではベースラインから 50% 以上の PSA 上昇を認めたため、3 ヶ月以内に PSL の投与が中止となった。デキサメタゾン群では 6 名 (24%) に有意な PSA 上昇を認め、内デキサメタゾン 1 mg/ 日を投与されていた 3 名は、治療無効として 3 ヶ月以内に DEX 治療が中止となった。プレドニゾン群とデキサメタゾン群の PSA 増加率には有意な差は見られなかった ($p = 0.120$)。

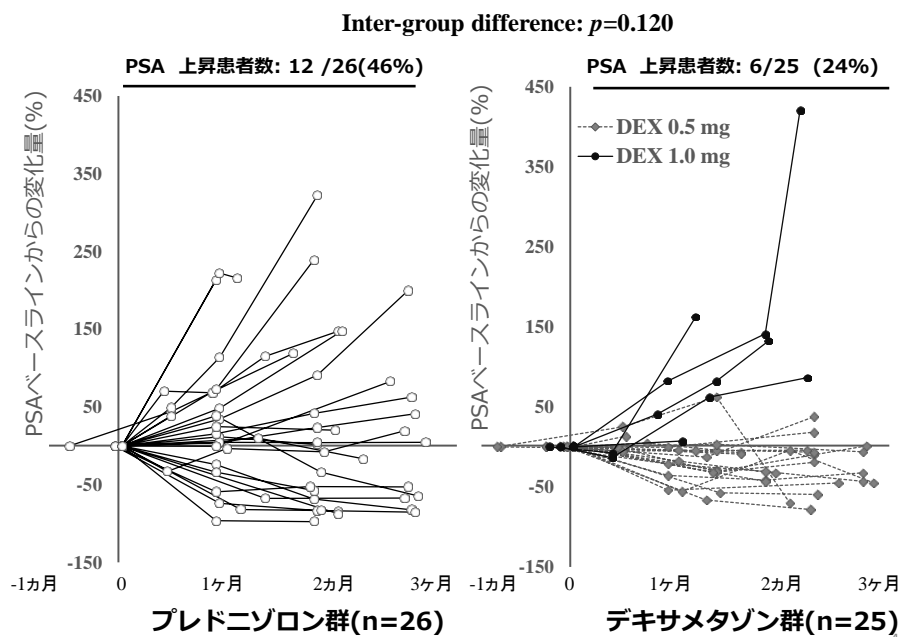


Figure 3. ABI投与3ヶ月間のベースラインからのPSA変化率

【考察】医薬品添付文書では、ABIによる低カリウム血症を回避するためにPSL 10 mg/日の併用を推奨しているが、我々の調査からは、DEX 0.5 mg/日または1 mg/日の併用においてもPSLと同様に低カリウム血症を回避できることが示唆された。一方、今回の調査ではABIとDEX 0.5 mg/日を併用した群においてPSAの上昇抑制効果が他の群よりも高いように見受けられた。本研究は後ろ向き調査であるためDEX群とPSL群の罹病期間に不均一性はあるが、ABIのPSA抑制効果に対して併用糖質コルチコイド薬物の選択や用量により差異が生じる可能性について重要な示唆を行った。この問題は現在国際的共同臨床試験で検討されている。

III. 総括

本研究では、臨床試験の結果を基に承認された薬剤について、実臨床での使用成績から有効性や安全性などを評価した。本研究結果より、承認前の限定された患者集団を対象とした臨床試験では発見できなかった炭酸カルシウム製剤の高リン酸血症治療効果に対する胃酸分泌抑制剤の薬物相互作用や、ABIに起因する低カリウム血症の予防に使用される糖質コルチコイド薬としてPSLだけでなくDEXも有効であることが示唆された。本研究で得られた知見は、臨床の場で働く薬剤師が医療上の未解決疑問を発見し解決することで、薬物治療の質を向上する事が可能であることを例証している。

<参考文献>

- 1) Tatsuzawa M., Ogawa R., Ohkubo A., Shimojima K., Maeda K., Echizen H., Miyazaki A., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **2**: 34 (2016).
- 2) Tatsuzawa M., Ogawa R., Kinjo N., Kim S., Shimojima K., Shimizu F., Sakamoto Y., Echizen H., Miyazaki A., *Clin. Med. Insights Oncol.*, **11**:1-7 (2017).