

## 論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 立沢 正臣 (Tatsuzawa, Masaomi)

新規医薬品の承認前の臨床試験は、限定された患者群で実施されており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。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。

### 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

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 (CaC) は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。CaC製剤からのCa<sup>2+</sup>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。この問題を維持血液透析を施行した患者のうち、CaC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。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。その結果、CaC群 23 名（年齢  $66 \pm 12$  才、うち女性 9 名）と AR+CaC群 85 名（年齢  $70 \pm 12$  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 CaC群と AR+CaC群でそれぞれ  $1.5 \pm 0.8$  mg/dL と  $2.2 \pm 1.0$  mg/dL ( $p = 0.001$ ) であり、AR+CaC群で IP 増加量が有意に大きかった。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。以上の結果から、AR+CaC群では次回透析前までの間の IP 増加量が有意に大きく、CaC 製剤の効果が十分に発揮されていないと考えられた。

## 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

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。添付文書上ではプレドニゾロン (PSL) の併用が求められているが、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 の効果を比較検討した。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。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。その結果対象全 53 例中、ABI/PSL 群は 27 名、ABI/DEX 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、ABI/PSL群で  $4.29 \pm 0.37$  mEq/L と  $4.27 \pm 0.43$  mEq/L、ABI/DEX 群で  $4.13 \pm 0.36$  mEq/L と  $4.12 \pm 0.38$  mEq/L であり両群に有意な差は認めなかった。以上の結果から、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。

以上の結果は 2 編の英文論文にまとめられ誌上掲載された。何れも臨床の薬物治療に大きな意義のある内容であり、薬学博士の学位に相当するものとする。

平成 30 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

越前 宏俊 印

副査 明治薬科大学 教授

加賀谷 肇 印

副査 明治薬科大学 准教授

鈴木 俊宏 印