

## 急性期治療に使用する薬剤の治療効果及び安全性を 予測する因子の探索

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-06-06 キーワード: 作成者: 小澤, 拓馬 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://mu.repo.nii.ac.jp/records/997">https://mu.repo.nii.ac.jp/records/997</a>

# 博士學位論文

内容の要旨及び論文審査結果の要旨

第 47 号

2019年3月

武蔵野大学大学院

## は し が き

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条による公表を目的として、  
2019年3月14日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査の  
結果の要旨を収録したものである。

※要旨番号について、通し番号の整理により以下の通り変更（2022年8月8日）。

- ・変更前：第25号
- ・変更後：第47号

## 目 次

氏 名	学位記番号	学位の種類	論 文 題 目	(頁)
小澤 拓馬	博士甲第47号	博士 (薬科学)	急性期治療に使用する薬剤の治療 効果及び安全性を予測する因子の 探索	… 1

氏名	小澤拓馬		
学位の種類	博士(薬科学)		
学位記番号	甲第47号		
学位授与の日付	2019年3月14日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	急性期治療に使用する薬剤の治療効果及び安全性を予測する因子の探索		
論文審査委員	主査	武蔵野大学	教授
		伊藤清美	
	副査	武蔵野大学	教授
		三原潔	
	副査	武蔵野大学	教授
		永井尚美	

## 論文内容の要旨

### 1. 背景・目的

日本の製薬企業のグローバル展開の広がりに伴い、近年は海外で高い評価を得ている日本発医薬品が多く発売されている。一方、新規性が高く日本では医薬品として承認され使用されているものの、海外では十分な有効性を証明できずグローバルに展開されなかった医薬品も多い。また、副作用の発現により使用が制限されたり発売中止に追い込まれたりする場合も報告されている。十分な有効性が得られない理由の一つにノンレスポンドーの存在が挙げられる。医薬品に対するノンレスポンドーの存在は、疾患の重篤度や病態、遺伝的要因などによる治療効果の大きな個人差が原因と考えられる。ノンレスポンドーを事前に予測する因子を明らかにすることは、レスポンドーのみに治療をおこなうことで有効性を高めるだけでなく、無駄な薬剤投与を制限して副作用の防止や医療費の削減にも繋がる。副作用についても、腎臓や肝臓など消失臓器の機能不全、併用薬の存在、遺伝的要因により発現のしやすさに個人差を生じるといわれており、その要因が明らかとなれば副作

用を回避することが可能となる。こうした有効性を高めたり副作用を回避したりする臨床情報を蓄積することにより、医薬品の評価を高めることができる。

好中球エラスターゼ阻害薬であるシベレスタットは、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の治療薬として日本において初めて承認された。日本でおこなわれた市販後臨床試験では、プラセボ群と比べ28日後の生存率は有意に高く、人工呼吸器無装着日数も有意に長くなる結果が示された。しかし、海外における臨床試験では、プラセボ群よりも死亡率が高くなったことから臨床試験が中断されており、医薬品として承認されていない。これらの臨床試験において、試験全体でのシベレスタットの有効性の評価は相反するものであったが、各試験においてノンレスポonderの存在が認められている。

フリーラジカル・スカベンジャーであるエダラボンは、脳梗塞急性期の治療薬として日本において初めて承認された。しかし、発売後重篤な腎機能障害の発現症例が29例報告され、緊急安全性情報が発行されるに至っている。現在、エダラボンは重篤な腎機能障害のある患者において禁忌とされているが、エダラボンと同様の適応を持つ医薬品が存在しないため、医師の判断のもと腎機能低下患者に対してもエダラボンの投与がおこなわれているのが現状である。特に急性期の治療においては多剤併用による治療がなされることが多く、併用薬剤の中に腎機能障害を引き起こすものがある可能性もあり、相対的に腎機能障害の発現リスクは高い。このような状況の中でエダラボンによる治療を安全なものにするためには、腎機能障害の発現を予防することが必要となる。

本研究では、病態の変化が激しく多くの薬剤が併用される急性期治療に着目し、日本発医薬品であるシベレスタットの治療効果の予測因子およびエダラボンの腎機能障害の予測因子を探索することで、医師への処方提案による医薬品適正使用へ貢献することを目的とする。

## 2. 方法

### (1) 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果の予測

2006年4月から2012年3月までの6年間に社会医療法人社団 新都市医療研究会〔関越〕会 関越病院（以下当院）においてシベレスタットナトリウム水和物（以下シベレスタット）が投与された患者68例を対象とし、電子カルテより、年齢、性別、体重、併用薬（内服薬及び注射薬）、投与量、ALT、AST、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、アルブミン値、BUN、血清

クレアチニン (Scr)、赤血球数、白血球数、好中球分率、血小板数、CRP、pH ( $[H^+]$ )、 $PO_2$ 、 $PCO_2$ を抽出した。シベレスタットを投与された患者のうち、投与期間が1日のみの患者、シベレスタットの投与前1週間以内の採血データのない患者、他院へ転院した患者、人工呼吸器未使用患者を除外し、解析対象は53例となった。28日以内の人工呼吸器からの離脱を有効性の基準とし、患者を有効群(28例)と無効群(25例)に2群化した。抽出した患者情報は2群間において  $t$  検定あるいは  $\chi^2$  検定をおこない、予測因子の特定のために SPSS<sup>®</sup>を用いてロジスティック回帰分析をおこなった。

予測因子そのものが直接人工呼吸器離脱に関与している可能性があるため、追加検討としてシベレスタットを投与されていない人工呼吸器使用患者群において、人工呼吸器離脱に関与する因子の探索をおこなった。2013年1月から2014年12月までの2年間に当院において人工呼吸器を使用した患者231例を対象とした。人工呼吸器を使用した患者のうち、シベレスタット投与患者、術前術後の一時的な使用患者、入院後24時間以内に死亡した患者を除外し、解析対象は105例となった。先の研究と同様、28日以内の人工呼吸器からの離脱を基準とし、離脱群(56例)と非離脱群(49例)に2群化し、 $t$  検定あるいは  $\chi^2$  検定をおこなった後、SPSS<sup>®</sup>を用いてロジスティック回帰分析をおこなった。

## (2) 脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現のリスク因子

2005年4月から2016年3月までの11年間に当院においてエダラボンが投与された患者1529例を対象に、電子カルテより、年齢、性別、体重、投与期間、AST、ALT、BUN、Scr、eGFR、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Cl^-$ 、併用薬(内服薬及び注射薬)を抽出した。エダラボンを投与された患者のうち、投与期間が1日のみの患者、エダラボンの投与終了後1週間以内の採血データのない患者、他院へ転院した患者を除外し、解析対象は557例となった。Scrの0.3mg/dL以上の上昇を腎機能障害の基準とし、患者を腎機能障害群と非腎機能障害群に2群化した。抽出した患者情報は2群間において  $t$  検定あるいは  $\chi^2$  検定をおこなった。なお、併用薬においては、総併用薬数、腎排泄型薬剤(未変化体の腎排泄率が30%以上の薬剤)併用数、薬効分類別(抗菌薬、消化性潰瘍治療薬、 $H_2$ 受容体遮断薬、利尿薬)併用数について比較した。さらに、投与開始時のScrの影響を検討するため、当院の施設基準値上限である1.2mg/dLを境に2群化して腎機能障害発現人数を比較した。

## 3. 結果・考察

(1) 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果の予

測

人工呼吸器離脱群と非離脱群との間で有意差のあった因子として、年齢、RBC、 $[H^+]$ 、 $PO_2$ 、 $PCO_2$ が挙げられた。これらの因子を用いてロジスティック回帰分析をおこなった結果、RBC、 $[H^+]$ 、 $PO_2$ が有意に関連する因子となり、以下の式1が導かれた。

$$\text{式1: } \ln(y/1-y) = 0.012 \times \text{RBC} - 1.194 \times [H^+] + 0.030 \times PO_2 - 1.412$$

ここで、 $y$ はシベレスタットが有効となる確率を示す。RBCが高い程、 $[H^+]$ は低い程（pHが高い程）、 $PO_2$ は高い程、シベレスタットの治療効果が高くなることが示された。各因子の感度を確認するため、式1において3因子のうち2因子を標準値に固定し、シベレスタットが有効となる確率 $y$ が50%となるように残りの1因子を変動させた結果、RBCは $221 (\times 10^4 / \mu L)$ 、 $[H^+]$ は $5.853 \times 10^{-8} (M)$ （pH: 7.23）、 $PO_2$ は8.3 (mmHg)となった。 $PO_2$ が8.3 (mmHg)という値は現実には起こりえない値であるため、 $PO_2$ は臨床的に有意な因子ではないと判断し除外した。

シベレスタット非投与の追加検討において、離脱群は $[H^+]$ の値が非離脱群よりも有意に高かった。このことは、 $[H^+]$ はシベレスタットの投与に関係なく人工呼吸器離脱の予測因子であることを示しており、シベレスタットの治療効果を予測する因子ではないと判断した。一方、RBCは両群間で有意差はなかった。つまり、RBCはシベレスタットが投与されたときのみ人工呼吸器離脱の予測因子となったことから、シベレスタットの治療効果を予測する因子と考えられる。

#### (2) 脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現のリスク因子

エダラボンの投与により、約6%の患者においてScrが0.3mg/dL以上上昇する腎機能障害が発現していた。腎機能障害群（34例）と非腎機能障害群（523例）に2群化し比較した結果、腎排泄型薬剤の併用数、利尿薬及び消化性潰瘍治療薬の併用数、 $H_2$ 受容体遮断薬の併用率が腎機能障害群で有意に大きかった。エダラボン投与中に腎排泄型薬剤を併用することで腎機能障害の発現リスクが高まると考えられた。薬効分類別では、利尿薬、消化性潰瘍治療薬、特に $H_2$ 受容体遮断薬の併用がリスク因子であると考えられた。エダラボン投与開始時のScrの影響の検討において、事前にScrが1.2mg/dLを超えている患者群において、有意に腎障害の発現が多かった。エダラボン投与前には、腎機能を確認し、腎機能低下が認められる場合には慎重に投与する必要があることが明らかとなった。

#### 4. まとめ

本研究により、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果は、RBCが高い患者で高くなることが明らかとなった。また、脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現リスクは、腎排泄型薬剤の併用により高くなり、特にH<sub>2</sub>受容体遮断薬の併用に注意が必要であること、既に腎機能低下が認められる場合には慎重に投与する必要があることが明らかとなった。こうした情報を基に薬剤師が医師へ処方提案することにより、医薬品の適正使用を推進できると考える。

## 論文審査結果の要旨

新規性が高く日本では医薬品として承認され使用されているが、海外では有効性を証明できずに承認されていない薬剤がある。また、副作用の発現により、使用が制限されたり、販売中止となったりした薬剤も存在する。十分な有効性が得られない理由の一つにノンレスポンダーの存在が挙げられ、副作用についても発現に影響を与える因子が存在すると考えられる。有効性を高めたり副作用を回避したりする臨床情報を蓄積することにより、医薬品の評価を高めることができる。本研究は、治療の有効群・無効群または、副作用の発現群・非発現群に患者を振り分け、それぞれの患者群の背景因子の違いから、因子の探索を試みたものである。

まず、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者におけるシベレスタットの治療効果（人工呼吸器離脱）を予測する因子の探索をおこなった。有効群においてRBCおよびPO<sub>2</sub>が有意に高く、[H<sup>+</sup>]は有意に低かったが、PO<sub>2</sub>は臨床的に有意な因子ではなかった。また、シベレスタット非投与時も[H<sup>+</sup>]は人工呼吸器離脱に関与したことから、RBCのみがシベレスタットの治療効果を予測する因子であることが示された。

次に、脳梗塞急性期におけるエダラボン投与時の腎機能障害発現のリスク因子の探索をおこなった。群間比較の結果、総併用薬剤数には有意差は見られなかったが、腎機能障害発現群において腎排泄型薬剤の併用が有意に多く、利尿薬や消化性潰瘍治療薬、特にH<sub>2</sub>受容体遮断薬の併用が腎機能障害発現のリスク因子であることが示された。また、投与前の血清クレアチニン値が1.2mg/dLを超えていると腎機能のさらなる低下が起こりやすいことも示された。

以上、医薬品の使用成績をレトロスペクティブに解析をおこなうことで、有効性・安全性を予測する因子の探索が可能となった。こうした、医薬品の有効性・安全性の評価手法は他の薬剤にも応用可能であり、医薬品の適正使用への貢献が期待されることから、本研究は学位論文（博士、薬科学）に値すると考えられる。また、申請者は博士（薬科学）に相応しい学識を有すると考える。