
新規高リン血症改善薬スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル錠[®]) の使用経験

千葉修治、斎藤拓郎、伊藤卓雄、鈴木丈博
平鹿総合病院

Clinical experience of the Sucroferric oxyhydroxide to hemodialysis patients

Syuji Chiba, Takuro Saito, Takuo Ito, Takehiro Suzuki
Department of Urology, Hiraka General Hospital

<緒言>

慢性腎不全患者における高リン血症は、生命予後の悪化や血管石灰化による心血管疾患の発症リスクを高めることが知られている。2012年に日本透析医学会から発行された「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」¹⁾によると、血清カルシウム濃度や血清PTH濃度よりも優先させて血清リン濃度を管理目標値に維持することを推奨する、と明記されている。慢性透析患者の高リン血症に対する治療として、①食事療法によるリン摂取制限、②透析によるリン除去、が行われる。しかし、この2つの治療のみではリン管理が不十分な例もあり、多くの症例ではリン吸着薬が併用される。現在、本邦では6種類のリン吸着薬が使用可能である。2015年11月に新規高リン血症改善薬としてスクロオキシ水酸化鉄（ピートル錠）が発売され、当院でも2016年4月から処方可能となった。当院におけるスクロオキシ水酸化鉄の初期使用経験を報告する。

<対象と方法>

平鹿総合病院で血液透析を施行中の患者で、2016年4月から7月の間にスクロオキシ鉄水酸化鉄を投与開始された25例のうち、継続して3か月以上の観察が可能だった15例を対象とした。評価項目は血清リン値、血清補正カルシウム値、ヘモグロビン値、血清フェリチン値、血清鉄濃度、トランスフェリン飽和度（TSAT）、赤血球造血刺激因子製剤（ESA製剤）使用量とした。評価時期は、投与開始前、投与1か月後、2か月後、3か月後とした。結果は平均値±標準偏差で表記した。ESA製剤使用量の評価する際に、エポエチンベータペゴル（CERA）は、エポエチン＝（CERA/月）×60の換算比でエポエチンに換算して算出した。

統計解析は、正規性の検定を行い、全ての水準が正規分布している標本については一元配置分散分析を行い、全ての水準が正規分布していない標本についてはKruskal-Wallis検定を行った。p < 0.05を有意水準とした。

<結果>

患者背景を表1に示す。対象患者は男性10例、女性5例であった。透析歴の中央値は67ヶ月（8-469ヶ月）、原疾患は糖尿病性腎症が8例、多発性嚢胞腎が3例、慢性糸球体腎炎が3例であった。スクロオキシ水酸化鉄の開始用量は、750mg/日で開始した例が12例、1,500mg/日で開始した例が3例であった。750mgで開始したうち4例に、また1,500mgで開始したうちの1例で増量を要した。3か月後の投与量は750mgが8例、1,500mgが6例、2,250mgが1例であった。投与開始時の既存リン吸着薬併用は、なし5例、炭酸カルシウム3例、クエン酸第二鉄4例、炭酸ランタン1例、2剤併用（炭酸カルシウムとクエン酸第二鉄）1例、3剤併用（炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄、炭酸ランタン）1例であった。

表1 患者背景

症例数		15例	
開始時年齢		64.3歳	(36-89)
性別	男性	10例	
	女性	5例	
透析歴		中央値 67ヶ月	(8-469)
原疾患	糖尿病性腎症	5例	
	多発性嚢胞腎	3例	
	慢性糸球体腎炎	3例	
	その他	4例	

血清リン濃度の推移を図1に示す。投与開始時は、 7.1 ± 0.8 mg/dLであったが、投与1か月後には 5.9 ± 1.4 mg/dLへ有意差をもって低下し（ $p=0.029$ ）、3か月後の平均値は 5.9 ± 1.3 mg/dLと目標範囲を維持していた。血清補正カルシウム値の推移を示す（図2）。開始時 8.6 ± 0.7 mg/dLから、投与3か月後には 9.2 ± 0.7 mg/dLと軽度上昇したが、有意差は認めなかった（ $p=0.162$ ）。ヘモグロビン値は図3に示す通り、ほぼ横ばいで推移した。投与前は 11.4 ± 1.4 g/dL、投与3か月後は 11.5 ± 1.7 g/dLであった（ $p=0.996$ ）。血清フェリチン値は図4に示す通り、投与開始前は 142 ± 107 ng/ml、投与3か月後は 194 ± 106 ng/mlと平均値は上昇したが、有意差は認めなかった（ $p=0.532$ ）。血清鉄濃度およびTSATの推移を図5に示す。測定値の上下動が大きかったが、どちらも投与開始前と投与開始3か月後では有意差を認めなかった（ $p=0.273$ 、 $p=0.142$ ）。ESA製剤使用量の推移は図6に示す通り、投与開始前 $6,300 \pm 3,504$ μ g/週から、投与3か月後 $5,400 \pm 3,274$ μ g/週へ減少したが、両群間に有意差は認めなかった（ $p=0.472$ ）。

スクロオキシ水酸化鉄を処方された25例のうち、本研究対象が15例、観察期間が3か月未満のため対象外となった例が7例、有害事象で中止した例が3例であった。中止理由は3例とも消化器症状であり、下痢2例、悪心・腹部不快感が1例であった。投与開始後5日目で中止した例が1例、3週間後が1例、4週間後が1例であった。3例とも中止後に症状は軽快した。

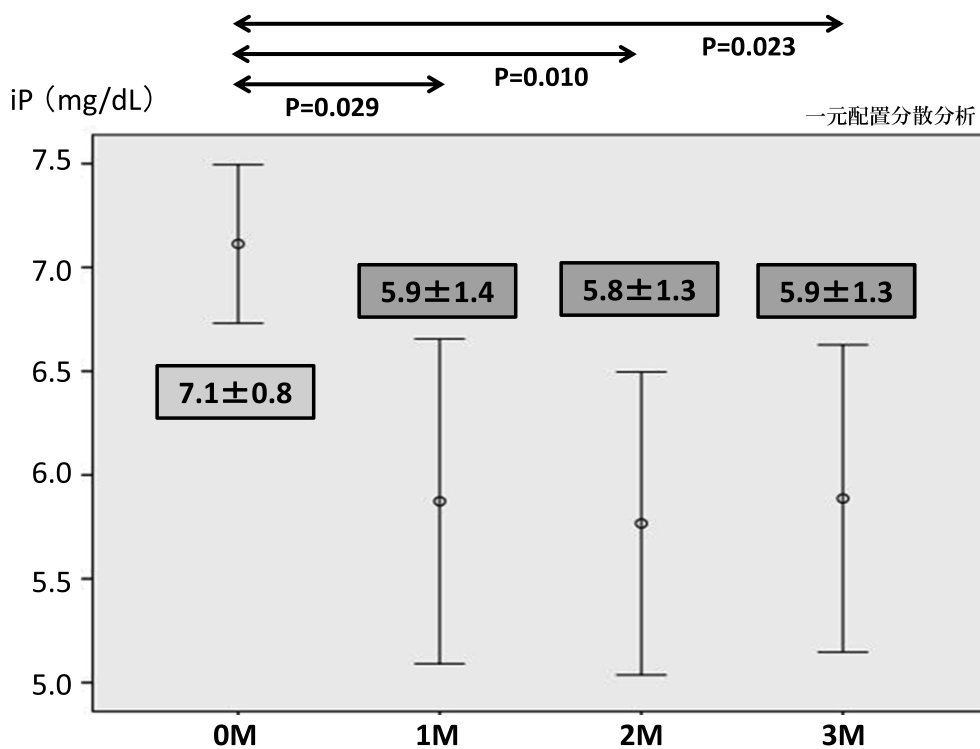


図1 スクロオキシ水酸化鉄投与後の血清リン値の推移 (平均値±標準偏差)

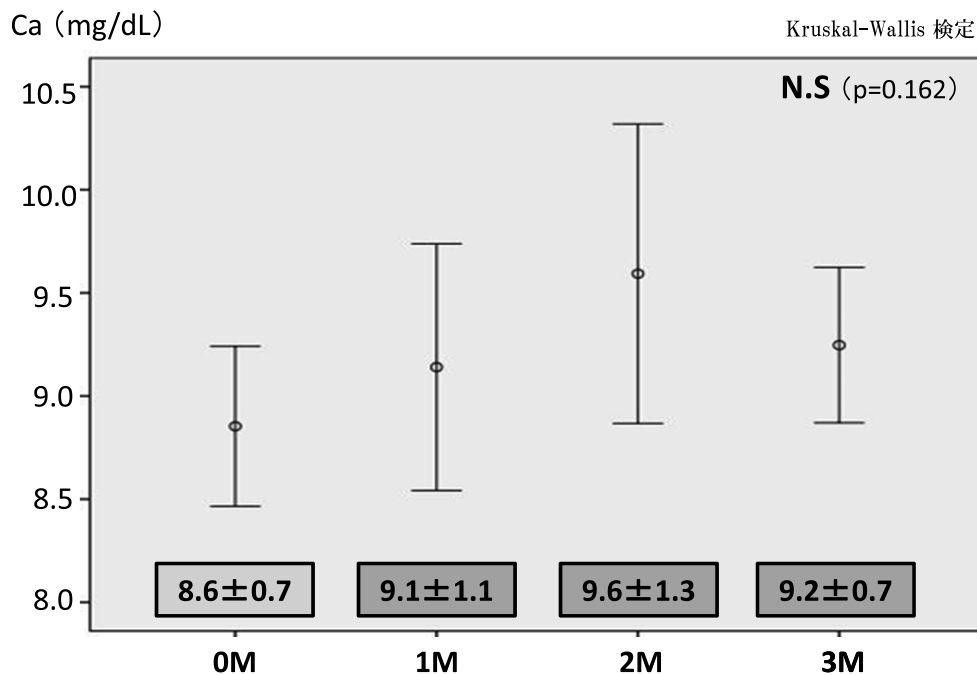


図2 スクロオキシ水酸化鉄投与後の血清補正カルシウム値の推移 (平均値±標準偏差)

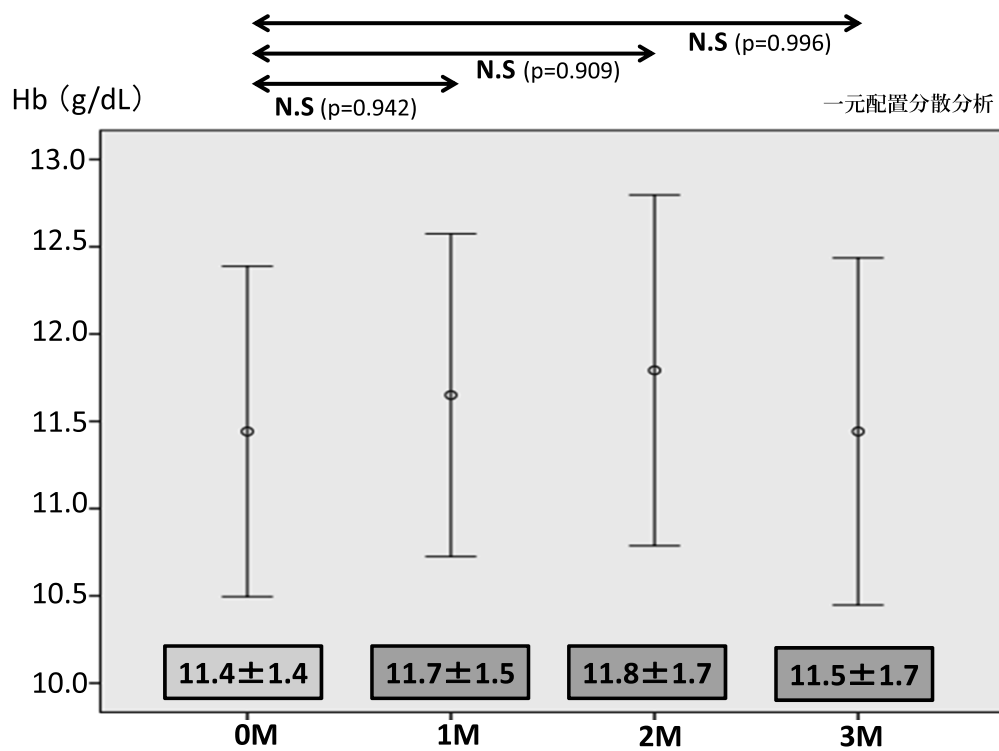


図3 スクロオキシ水酸化鉄投与後のヘモグロビン値の推移 (平均値±標準偏差)

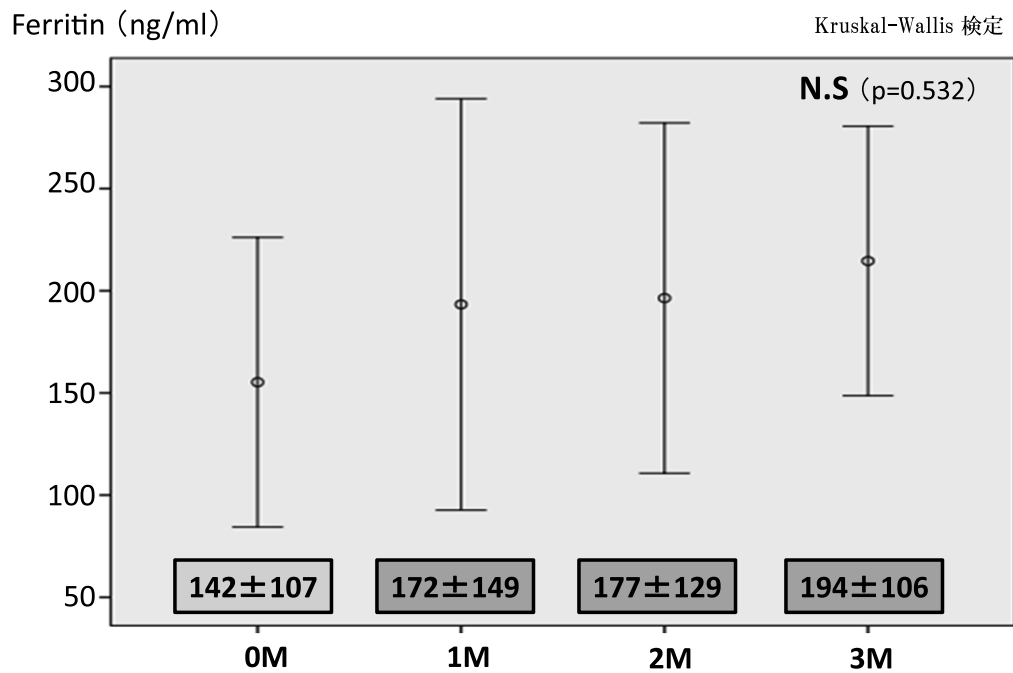


図4 スクロオキシ水酸化鉄投与後の血清フェリチン値の推移 (平均値±標準偏差)

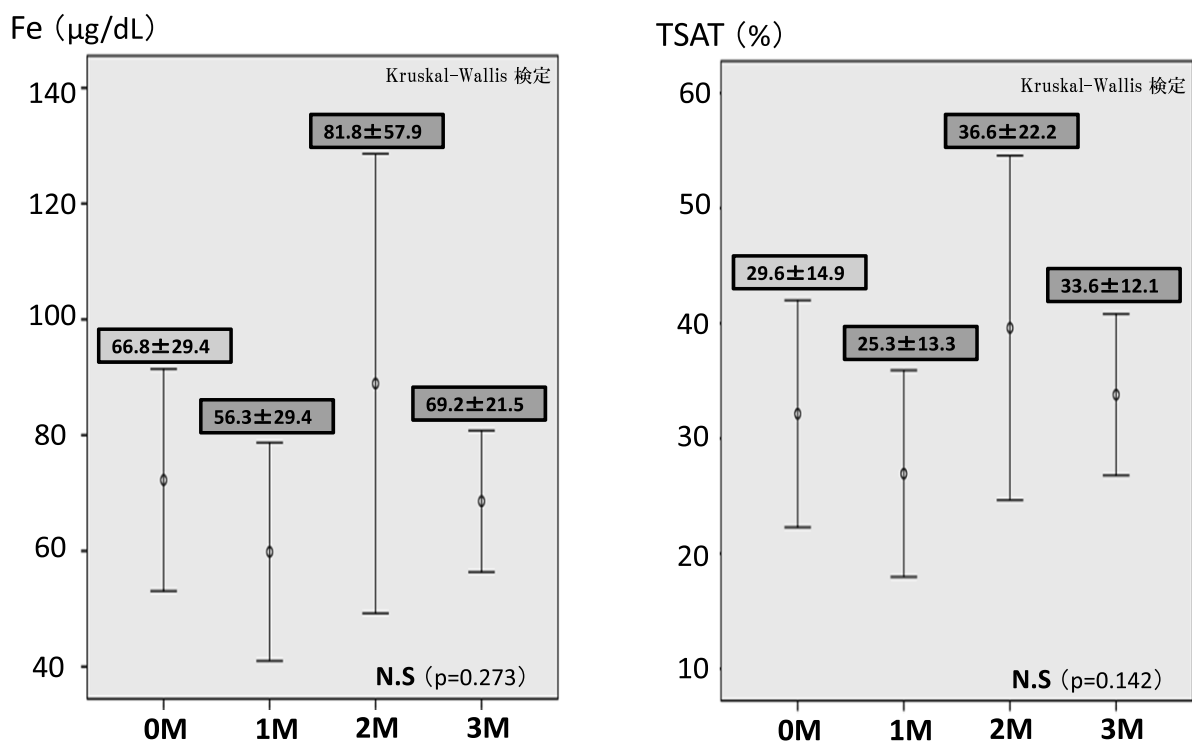


図5 スクロオキシ水酸化鉄投与後の血清鉄濃度およびTSATの推移（平均値±標準偏差）

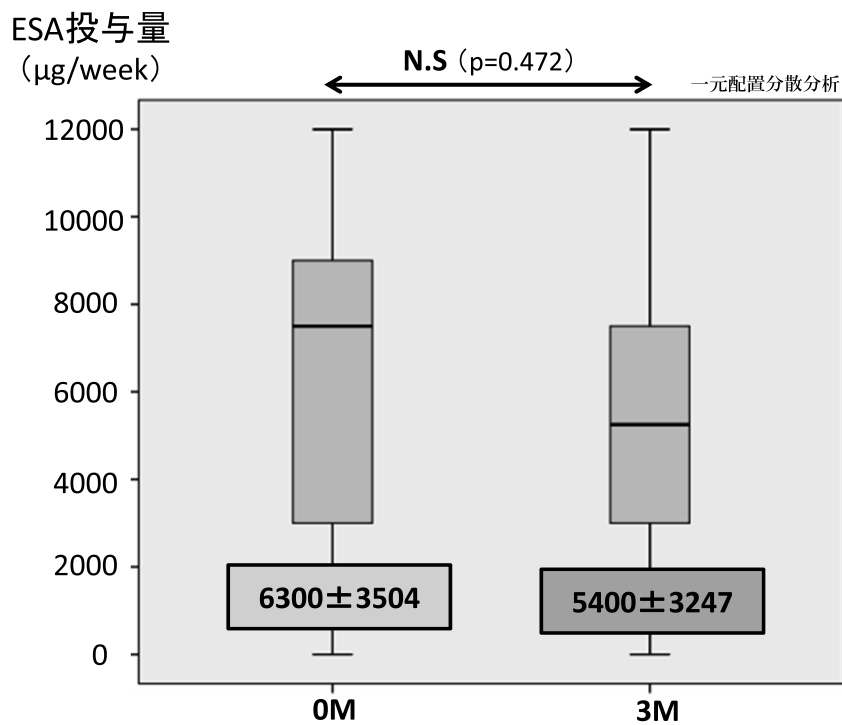


図6 スクロオキシ水酸化鉄投与後のESA製剤使用量の推移（平均値±標準偏差）

<考察>

現在本邦では6種類のリン吸着薬が使用可能である。6種類の薬剤の特徴を表2に挙げる²⁾³⁾。風間は、経口リン吸着薬のカテゴリーを、①金属型・非金属型、②可溶性・非可溶性、③生体内に自然に存在する(生理的物質)・生体内に自然に存在しない(非生理的物質)、という観点から5つに分類している(表3)⁴⁾。

表2 リン吸着薬の特徴(文献 2)、3)から引用、一部改変)

	リン吸着効果 (セベラマー換算) 500mg:セベラマー	生命予後 evidence	消化器症状	特徴
炭酸カルシウム (カルタン®など)	中程度 500:1000	—	なし	安価である。 消化器症状少ない。 多量投与で血管石灰化の危険。
塩酸セベラマー (レナジェル®など)	—	あり	多い (便秘・腹満)	血管石灰化抑制の報告あり。 消化器症状多い。錠数負荷。
炭酸ランタン (ホスレノール®)	非常に強い 500:2000	あり	嘔気・嘔吐	吸着効果が非常に強い。 血管石灰化予防効果の報告。 蓄積の可能性(骨・腸管粘膜)。
ビキサロマー (キックリン®)	不明	—	便秘	消化器症状が少ない。 効果がやや劣る。
クエン酸第二鉄 (リオナ®)	中程度 500:750-1000	—	下痢・便秘 黒色便	鉄補充効果。ESAの減量可能。 鉄過剰に注意が必要。 蓄積の長期データがない。
スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル®)	強い 500:1500	—	下痢	効果が強い。 金属型難溶性の吸着薬。 蓄積の長期データがない。

表3 リン吸着薬の分類(文献 4)から引用)

性状		生体内に自然に存在 (生理的)	生体内に存在しない (非生理的)
金属型	可溶性	I a型 炭酸カルシウム(炭酸Ca®) クエン酸第二鉄(リオナ®)	I b型 炭酸ランタン(ホスレノール®)
	不溶性	II a型 スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル®)	II b型 存在しない。
非金属型		III型 塩酸セベラマー(レナジェル®など) ビキサロマー(キックリン®)	

スクロオキシ水酸化鉄は、II a型リン吸着薬として初めて使用可能となった薬物である。酸化水酸化鉄が消化管内でリン酸と結合し体内へのリンの吸収を抑制することにより、血清リン濃度を低下させる新規のリン吸着薬である。体内に生理的に存在する金属である鉄を基本構造の骨子とするが、リン吸着効果はイオン交換によるものであり、消化管内に鉄イオンが放出されないとされている。従って、鉄の補充を付加価値として期待することができず、この点が、同じ鉄を基本構造とし

て持つクエン酸第二鉄（I a型）との違いである。

スクロオキシ水酸化鉄の特徴の一つとして効果が強いことが挙げられる。リン吸着効果について、それぞれのリン吸着薬の力価を塩酸セバラマーに換算すると、スクロオキシ水酸化鉄500mgは塩酸セバラマー1,500mgの力価に相当するとされており、炭酸ランタンに次ぐ効果を有するとされる⁵⁾⁶⁾。本研究でも、投与開始後1ヶ月で血清リン値の低下を認め、その後3か月後まで目標範囲内を維持することができた。5例に増量を要したが、半数以上（15例中8例）が開始用量の750mg/日で血清リン値のコントロールが可能であった。2,250mg/日まで増量した例が1例いたが、最高用量の3,000mg/日を要する例はなく、既存のリン吸着薬を内服していたがリン管理が不良だった例（15例中10例）が対象に多く含まれることを考えると、スクロオキシ水酸化鉄の優れたリン吸着効果が示唆される結果であると言える。

スクロオキシ水酸化鉄は基本的に消化管内に鉄イオンの放出はないとされているが、その基本構造も万全というわけではない。消化管内では胃酸などによって基本構造の一部が崩壊し、その結果、消化管内にある程度の量の鉄イオンが遊離するとされ、鉄が全く吸収されない状態ではない。本研究では、血清ヘモグロビン値に変化はなく、血清フェリチン値は軽度上昇を示したが有意差は認めなかった。血清鉄濃度やTSATも有意差を持った変化を認めなかった。ESA投与量は減少したが、有意差を認めなかった。今回は3か月という短期間での検討であるので、これらのマーカーについては今後も注意深い観察を要すると思われる。

当院でスクロオキシ水酸化鉄を処方された25例のうち3例（12%）が副作用のために中止となった。中止理由は3例とも消化器症状であり、2例が下痢、1例が悪心・腹部不快感であった。市販後調査の結果では、スクロオキシ水酸化鉄内服後の下痢の発現率は22.7%とされ、本研究の結果と大きく変わらなかった⁷⁾。下痢で中止した2例のうち1例は投与開始5日後、もう一例は4週間後であった。4週間後に中止した例は、過敏性腸症候群のために整腸剤を常用していた。もともとスクロオキシ水酸化鉄の投与が適さない例であったことが考えられる。また、悪心・腹部不快感で中止した例は投与開始3週間後の中止であった。投与開始2週間後（内服中止の1週間前）に腹腔鏡下腎摘出手術を受けており、術後の内服開始に伴い悪心・腹部不快感が増悪して中止となった。腹腔鏡手術による侵襲も腹部症状に影響したことが考えられる。副作用については、整腸剤の併用や少ない用量での開始などの対策の検討を要すると思われた。

本研究の課題として、症例数が少ないこと、観察期間が短いこと、症例により既存のリン吸着薬の併用・中止が一律でないことが挙げられる。製剤の発売から限られた期間での研究であったため、今後の症例数の増加や観察期間の延長によりさらなる検討が望まれる。

<結語>

血液透析患者に対するスクロオキシ水酸化鉄の投与を経験した。血清リン値が有意に低下した。血液透析患者のリン管理において有効な薬剤であることが示唆された。

<文献>

- 1) 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45：301-356、2012.
- 2) 濱野直人、深川雅史：1. クエン酸第二鉄の開発の経緯と特徴 1) リン吸着薬の開発の歴史、透析療法ネクストXX（秋葉 隆、秋澤忠男編）、P9-16、医学図書出版株式会社、東京、2016.
- 3) 岩出賢太郎、後藤伸之：新薬くろーずあっぷ182 ピートルチュアブル錠250mg、500mg（スクロオキシ水酸化鉄）、調剤と情報Vol.22 No.6：703-708、2016.
- 4) 風間順一郎：経口リン吸着薬の分類と副作用、Nephrology Frontier Vol.14 No.4：330-334、2015.
- 5) Shigematsu T：Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia, Clin Nephrol 70：404-410, 2008.
- 6) 谷口正智、平方秀樹：2. クエン酸第二鉄Dual Therapyへの期待と展望 3) 現行のリン吸着薬の特徴および今後の展望、透析療法ネクストXX（秋葉 隆、秋澤忠男編）、P86-94、医学図書出版株式会社、東京、2016.
- 7) キッセイ薬品工業株式会社：ピートルチュアブル錠250mg、500mg医薬品インタビューホーム改訂第2版、2015.