

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

腎性貧血における新たな治療薬

腎性貧血患者ではヘモグロビン(Hemoglobin: Hb)減少により酸素運搬能が低下し、息切れ動悸、易疲労感、食欲不振などの症状の悪化、心拍出量増加に伴う心負荷亢進による心イベントの増加が見られる。またHbの低値は死亡リスク増加に関連するといった報告があり、腎性貧血治療ガイドラインでは生命予後の観点から見たHbの治療目標値が設定されている。このように腎性貧血患者におけるHb値の管理は腎機能障害の治療上重要な課題である。従来、腎性貧血の治療薬としては赤血球造血刺激因子製剤(Erythropoiesis Stimulating Agent: ESA)の皮下注・静注製剤が中心的な治療薬となっている。しかし一部の患者においてはESAに対して低反応であったり、高用量を要するといったケースも存在しており、新たな治療薬の開発が期待されていた。

こうした中、2019年11月に国内では初となる低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase: HIF-PH)阻害薬ロキサデュスタット(以下、本剤)が発売された。適応は「透析施行中の腎性貧血」であり、週3回の経口投与の薬剤である。本剤は低酸素誘導因子(Hypoxia Inducible Factor: HIF)の調節酵素であるHIF-PHを阻害することにより、HIF経路を活性化させる。HIFは造血ホルモンであるエリスロポエチンの分泌を促す。その結果、スポーツ選手の高地トレーニングのように生体が低酸素状態に曝露された際に生じる赤血球造血反応と同様に、正常酸素状態でも赤血球造血が刺激される。またHIF経路の活性化により鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンを低下させ、生体内での鉄利用を亢進させることで、赤血球の産生を促進すると考えられている。

本剤は血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、平均Hb値変化量の群間差は -0.02g/dL (95%信頼区間: $-0.18\sim 0.15\text{g/dL}$)であり、ESA製剤であるダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。

副作用としてはESA製剤と同様に、Hb値の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで血栓塞栓症が発現するおそれがある。医薬品リスク管理計画書(RMP)では国内第Ⅲ相試験の併合データにおいて、血栓塞栓症関連事象の発現割合がダルベポエチンアルファ群3.9%に対して本剤群は11.3%と高い傾向にあり、重要な特定されたりスクとして設定されている。また血管新生亢進作用があることから網膜出血や悪性腫瘍といったものも重要な潜在的リスクとして設定されており、十分な留意を必要とする。

尚、本剤の投与量に関しては開始用量やESAからの切り替え用量及び投与量の調整などについて添付文書に具体的な記載があるため、そちらを参照されたい。

参考資料

- ・アステラス製薬株式会社: エベレンゾ®錠20mg, 同錠50mg, 同錠100mg インタビューフォーム(2019年11月改訂 第3版)
- ・アステラス製薬株式会社: エベレンゾ®錠20mg, 同錠50mg, 同錠100mgに係る医薬品リスク管理計画書(2019年11月作成)

(日本赤十字社医療センター薬剤部 田尻優吏亜)

電子たばこ、加熱式たばこの健康被害について

電子たばこは英語では electronic cigarette, e-cigarette や vapor とよばれ、たばこ葉を使用せず、装置内もしくは専用カートリッジ内の液体(リキッド)を電気加熱し、発生する蒸気(ペイパー)を愉

しむ製品である。電子たばこのリキッド部分にはプロピレングリコール、グリセロール（グリセリン）などのグリコール類を主成分に各種香料や添加物が加えられており、ニコチンを含むもの（electronic nicotine delivery systems：ENDS）と含まないもの（electronic non-nicotine delivery systems：ENNDS）がある。

たばこ葉を使用していないことから、世界的にはたばこは違うものとして扱われ、電子たばこを使用することは「vaping（ベイピング）」、たばこ製品由来の煙を吸うことは「smoking（喫煙）」と区別されることがある。「電子たばこはたばこ葉を使用していないので、たばこよりも安全である」として、従来の燃焼式の紙巻きたばこの代替を推奨する考えもある。日本ではニコチンを含む電子たばこは医薬品医療機器等法で規制されており販売が禁止されているが、個人的に利用することを目的に海外から輸入することは可能である。

海外では若者の間で電子たばこが急速に普及しており、それに伴い電子たばこによる健康被害が報告されている。米国では2019年8月に電子たばこの使用に関連して1人の死亡が確認された。他にも電子たばこを吸った後に深刻な肺の損傷で入院する事例が、10代の若者を中心に数十人にのぼることが報告された。現在はこの症例は「電子たばこまたはベイピング製品の使用に関連する肺傷害（electronic-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury：EVALI）」と呼ばれており、2020年1月末の時点で2,711例のEVALIの罹患または死亡例が米国疾病対策予防管理センター（CDC）のホームページで報告されている。

また多くの症例で、大麻関連成分であるテトラヒドロカンナビノール（THC）を含有する電子たばこを使用していたことが公表されている。原因物質についてはまだ調査中だが、THCを含有する電子タバコ製品の添加剤としてよく使われているビタミンEアセテートが、EVALIの発生と強く関連しているとCDCは報告した。これらの事例を受けて米国政府は、電子たばこを含むたばこ製品の購入可能年齢の引き上げ、一部の風味付き電子たばこ販売の禁止などの対応策を進めている。

先述した通り日本ではニコチンを含む電子たばこは販売が禁止されており、またTHCを含有する製品は大麻取締法等により国内への輸入、国内での製造販売や所持が禁止されているので、日本でEVALIが発生する可能性は低いように思われる。しかしTHCやニコチンを含まない電子たばこについては販売が規制されておらず、未成年でも購入可能であることには注意しなければならない。さらに、ニコチンを含まないはずの電子たばこのリキッドから微量のニコチンが検出されたとする報告、電子たばこ製品の蒸気中にホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどのニコチン以外の発がん性物質が含まれるとの報告もあるため、ニコチンを含まないから安全と判断するのは危険である。日本でも2019年11月に厚生労働省から電子たばこの注意喚起がなされており、電子たばこを使用して呼吸困難、息切れ、胸痛といった呼吸器症状が見られるなど、具合が悪くなった場合には、その製品の使用を直ちに中止し、医療機関を受診するよう通知している。

先述した通り日本ではニコチンを含む電子たばこは販売が禁止されており、またTHCを含有する製品は大麻取締法等により国内への輸入、国内での製造販売や所持が禁止されているので、日本でEVALIが発生する可能性は低いように思われる。しかしTHCやニコチンを含まない電子たばこについては販売が規制されておらず、未成年でも購入可能であることには注意しなければならない。さらに、ニコチンを含まないはずの電子たばこのリキッドから微量のニコチンが検出されたとする報告、電子たばこ製品の蒸気中にホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどのニコチン以外の発がん性物質が含まれるとの報告もあるため、ニコチンを含まないから安全と判断するのは危険である。日本でも2019年11月に厚生労働省から電子たばこの注意喚起がなされており、電子たばこを使用して呼吸困難、息切れ、胸痛といった呼吸器症状が見られるなど、具合が悪くなった場合には、その製品の使用を直ちに中止し、医療機関を受診するよう通知している。

表1 電子たばこ製品一覧

分類	商品	たばこ葉またはその加工品	ニコチン	法規制等	日本での販売
たばこ製品	加熱式たばこ (heat-not-burn tobacco)	使用	含む	たばこ事業法の対象	可能
非たばこ製品	電子たばこ (electronic cigarette, vapor 等)	不使用	含まない electronic non-nicotine delivery systems (ENNDS)	法規制なし (メーカーの自主規制はあり)	
			含む electronic nicotine delivery systems (ENDS)	医薬品医療機器等法で規制	禁止 (個人輸入は可能)

一方で加熱式たばこ (Heat-not-burn tobacco) は、たばこ葉あるいはその加工したものを燃焼させずに電氣的に加熱し、ニコチンなどを含んだエアロゾルを発生させてこれを吸入する構造である。こちらはたばこ葉を使用しているため全てニコチンを含有する。「煙が少ない」「においが少ない」ことから「周囲に迷惑をかけない」などと誤認され、日本では iQOS (アイコス) や glo (グロー), Ploom TECH (プルームテック) といった加熱式たばこが急速に普及してきている。また加熱式たばこは、たばこ事業法により管理されている。

加熱式たばこのパンフレットの中には「有害成分が90%低減されている」「煙やにおいが気にならない」などとして、紙巻きたばこよりも安全であると誤解させるような文言が見られる。実際には1本あたりのニコチン摂取量が比較的少ないとはいえゼロではなく、加熱式たばこによる健康被害のリスクが紙巻きたばこに比べて低いとする根拠はない。さらに煙やにおいが軽減された分、受動喫煙予防に対する意識が低下する可能性がある。加熱式たばこ喫煙者の呼気にも有害物質は含まれており、受動喫煙による健康被害の影響は否定できない。

日本呼吸器学会は「加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言」において、いかなる目的であってもこれらの喫煙や使用は推奨されないとしている。電子たばこ、加熱式たばこの使用による有害化学物質の曝露量の低下を期待して紙巻きたばこから切り替えることは一つの方法ではあるが、最終的には加熱式たばこもやめて禁煙を目指

すことで初めて自分や周囲の健康被害のリスクが減ることになる。2020年の東京オリンピック、パラリンピック開催に向けて、受動喫煙防止のために健康増進法が改正され、東京都でも受動喫煙防止条例が制定された。これからもたばこによる健康被害について注意していきたい。

参考資料

- 1) 【タバコの手から子どもたちを守るために-新型タバコの登場をふまえて-】 新型タバコの害、今ある情報でどう考えるか 小児科臨床 72巻1号 Page 5-11(2019.01)
- 2) Blount BC, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. N Engl J Med. 2019 Dec 20.
- 3) 喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書 厚生労働省 平成28年8月
- 4) 「電子たばこの注意喚起について」 厚生労働省 令和2年1月



- 5) 「加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言」 日本呼吸器学会 2019年12月



(日本医科大学附属病院薬剤部 渡邊友起子)