

RANK リガンドとは

1) 薬薬連携について

本題に入る前に、薬薬連携という問題について一言。薬薬連携とは処方せんを発行する病院・診療所の薬剤師と処方せんを受け付ける薬局の薬剤師が連携して対象となる患者さんに安全かつ有効な薬物療法を実施してもらうことという意味になります。病薬連携という言葉も病院・診療所と薬局との連携という意味で同義語になります(診療所の場合、薬剤師のいない場合が多い)。

連携が充実しているという所もあれば、病院・診療所に振り回されて連携とは名ばかりの關係の所もあって、連携程度はまちまちなのが現状のようです。

今回、問題となった事例は、連携がうまく行った例と思われませんが・・・A病院で骨粗鬆症治療薬デノスマブという皮下注射を施された患者さんが中々痛みが取れないというので、別のB病院に受診したところ、院外処方の可能な骨粗鬆症治療薬のテリパラチド製剤(フォルテオ注®)が処方されたというケースです。対応した薬局では患者家族などから情報を得て、名前は分からないがA病院で骨粗鬆症の注射をされたらしい事が分かり、疑義照会などをしてB病院の薬剤師とも相談の上、最終的に処方医がフォルテオ注の処方を中止したという結果になりました。

外来で注射治療を受ける患者さんは頻繁ではないにしてもそれなりにいます。しかし、保険薬局では、何の薬を注射されたのかを知る術がないのが現状です。すべての患者さんが注射をしてきているわけではないので、今日は注射されましたか？などと一々確認するのも薬剤師・患者双方にとって手間なことです。こんな時に、薬の手帳に注射の情報が記載されていれば相互作用や重複投与のチェックになって良いのですが、中々そこまではされていないのが現状です。

病院での薬剤師による退院時服薬指導というのがあり、そこでは薬の手帳用に薬品名も記載されますが、退院時に限定されますから、普段の外来での注射薬の情報提供は無いと言って良いでしょう。患者さんが自ら病院で注射を打ってきたと申し出た場合に、病院の明細書を見せってもらうと薬剤名が普通印刷されてあったりします。そこ迄行くとチェックは可能ということになります。

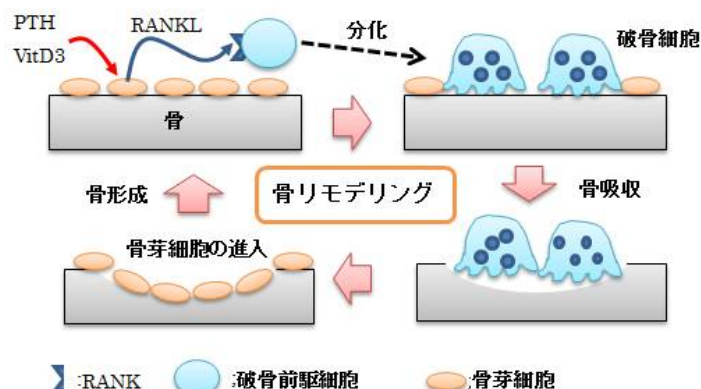
厚労省は、これまで患者さんに「薬の手帳」の所持を薦めてきているのですから、外来の注射薬の情報提供を「薬の手帳」に反映させると診療報酬が少し算定されるようにしてもらいたいと望むのは私だけではないでしょう。

この話を他の薬局薬剤師の人達に話していると、ビスホスホネート系内服薬を服用していない人かと思っていたら同系のボナロン点滴静注をしている人がいた。とか、テリパラチド製剤でも病院内で皮下注射する製剤のテリボン皮下注射®を病院ですしていた人がいたとかいう話も出てきました。活性型ビタミンD3製剤のみを投与されている骨粗鬆症患者さんだから、その程度も軽いのだろうと思っていると実は注射もして骨粗鬆症の程度が重い人がいたという話になりますから、薬局の薬剤師の立場からするとフェイントをかけられた気分になってしまいます。

2) RANKリガンド(RANKLとも略し、ランクルとも呼ぶ)とは

前置きが長くなりましたが、今回話題となったデノスマブ(プラリア皮下注®)の話題になります。今年(2013年5月)薬価収載になったばかりの薬剤です。これは抗RANKLモノクローナル抗体製剤で、RANKリガンドに対する免疫グロブリン(IgG)製剤という意味ですから、RANKリガンドの作用を抑える薬だということが分かります。

ご存知のように骨はある一定期間で壊されては作られるという新陳代謝を繰り返しており、それを骨リモデリングと呼んでいます。通常は骨吸収を司る破骨細胞と骨形成を司る骨芽細胞がバランスよく働いて骨リモデリングを形成しているため骨の質や硬さは維持されますが、加齢や閉経と共に破骨細胞の勢いが相対的に強くなり骨吸収が優位となって、骨粗鬆症状態になってしまいます。



機序をもう少し具体的にかつ簡単に

示しめします(右図を参照しながら)。骨の原料になる血液中のカルシウム濃度

を調整しているホルモンにPTH(副甲状腺ホルモン)と活性型ビタミンD3があります。これらはいずれも、まず骨芽細胞に作用します。そして骨芽細胞は receptor activator of nuclear factor- κ B ligand(RANKL)と呼ばれる蛋白質を分泌します。

RANKL は破骨細胞の前駆細胞に発現している RANK と呼ばれる受容体に結合して前駆細胞を刺激します。刺激を受けた前駆細胞は分化・成熟していき、やがて破骨細胞に成長します。そして破骨細胞は酸の分泌や蛋白質分解酵素の分泌をして骨を溶かします。

骨粗鬆症時に RANKL の働きを抑えてやれば、破骨細胞への成熟ができない、もしくは遅れるため骨粗鬆症状態の改善につながります。という理由でデノスマブが誕生したというわけです。

3) デノスマブ製剤の特徴について(概要)

- ◇病院・診療所にて皮下注射(上腕、大腿、腹部)。6カ月に1回注射。冷所保管。
- ◇最高血中濃度到達時間は1~2週間、血中濃度半減期は約4週間前後(グラフより算出した概算)
- ◇重篤な副作用；低カルシウム血症、顎骨壊死・近位大腿骨骨頭部の非定型骨折(●破骨細胞を抑制するビスホスホネート(BP)系の副作用に似ています)
- ◇テリパラチド(間欠投与のPTHパンプ製剤；フォルテオ注)との併用：海外で骨密度上昇の報告があるが、併用は深刻な骨粗鬆症対象であるため併用確認されたら疑義照会(第一三共の見解。以下、同様)
- ◇ビスホスホネートとの併用：海外でBP系への上乗せ効果は無しとの報告あり。BP系により破骨細胞は既に抑制されているため臨床上的有意差がでなかった可能性あり。併用のエビデンス無しなので疑義照会。
- ◇SERM(イビスタ®、ピピアント®)との併用：併用効果のエビデンスが無いので疑義照会
- ◇活性型ビタミンD3との併用：血清Ca値上昇に注意しながら活性型VitD3用量調整する必要あり。
- ◇本剤の低カルシウム血症専用にデノタスチアブル配合錠®が本剤発売と同時に販売されている。
 - ・炭酸カルシウム(Caの補給)、コレカルシフェロール(天然型ビタミンD3。体内で徐々に活性型にすることで急激なCa値上昇を抑える)、炭酸マグネシウム(Mgは骨成分の一つ)の配合剤
 - ・1日1回2錠。1ボトル56錠単位(28日分)のバラ製品(100錠ボトル製品もあり)。湿気、光の影響を受けやすいため分包は避ける。ボトルの蓋は服用後しっかりと締めておく。

4) 補足：テリパラチド(フォルテオ皮下注)とビスホスホネート系薬剤との併用(イライリ社見解)

- ◇本剤は間欠的に骨に作用させることで骨芽細胞の作用を持続させて、骨代謝に良い影響を与える薬剤で破骨細胞を積極的に抑制する作用はない。むしろ持続的に投与すると骨吸収が優位になる薬剤である。BP系は破骨細胞を抑制するため、併用するとテリパラチドの治療上のバランスの良さを崩す可能性がある(海外では併用、単独使用比較で骨密度改善効果に相反する報告があり、エビデンスがないので併用は奨められないとしている)。
- 以上