

博士論文

地域薬局の薬剤師による介入の有用性に関する
エビデンス構築：血液透析患者の血清リン濃度管理

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2021 年 3 月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬科学専攻

博士課程 実践薬学講座

鈴木 寛

**Impact of community pharmacist-led interventions
on serum phosphate management
in patients receiving hemodialysis**

March 2021

Hiroshi Suzuki

略語表

本論文中に用いた略語及び略記号は以下の通りである。

AC	alfacalcidol (アルファカルシドール)
AI	active ingredient (有効成分)
API	active pharmaceutical ingredient (医薬品有効成分)
BUN	blood urea nitrogen (血中尿素窒素)
BX	bixalomer (ビキサロマー)
CA	calcium acetate (酢酸カルシウム)
CA-G	calcium acetate containing gummi formulation (酢酸カルシウム含有グミ製剤)
CC	calcium carbonate (炭酸カルシウム)
CI	confidence interval (信頼区間)
CKD	chronic kidney disease (慢性腎臓病)
CT	calcitriol (カルシトリオール)
ELC	eldecarcitol (エルデカルシトール)
ESKD	end stage kidney disease (末期腎不全)
ETC	etercalcetide (エテルカルセチド)
EVC	evocalcet (エボカルセト)
FC	ferric citrate (クエン酸第二鉄)
GFR	glomerular filtration rate (糸球体濾過量)
GR	granule (顆粒)
JE	jelly (ゼリー)
LC	lanthanum carbonate (炭酸ランタン)
MC	maxacalcitol (マキサカルシトール)
ODT	oral disintegrating tablet (口腔内崩壊錠)
OTC	over the counter drug (一般用医薬品)
PNP	purine nucleoside phosphorylase (プリンヌクレオシドホスホリラーゼ)
SH	sevelamer hydrochloride (塩酸セベラマー)
SO	sucroferric oxyhydroxide (スクロオキシ水酸化鉄)
TA	tablet (錠剤)
VAS	visual analog scale (視覚的アナログ尺度)
XDH	xanthine dehydrogenase (キサンチンデヒドロゲナーゼ)

目次

緒論	1
第1章 血液透析患者の血清リン濃度管理における地域薬局の薬剤師による 強化指導の有用性	7
第1節 緒言	7
第2節 実験方法	8
1-2-1. 調査対象と期間	8
1-2-2. 調査方法	8
1-2-3. 強化指導	8
1-2-4. 調査項目	11
1-2-5. 統計解析	11
第3節 実験結果	12
1-3-1. 患者背景	12
1-3-2. 介入期における血清リン濃度及びその他の臨床検査値	12
1-3-3. 全調査期間中におけるベースラインからの血清リン濃度変化量	12
1-3-4. 介入期以降における服薬アドヒアランス	18
第4節 考察	19
第2章 血液透析患者の血清リン濃度に及ぼす製剤からのリン摂取の影響	21
第1節 緒言	21
第2節 実験方法	22
2-2-1. 診療録及び薬歴簿調査	
2-2-1-1. 調査対象と期間	22
2-2-1-2. 調査方法	22
2-2-1-3. 調査項目	22
2-2-2. 医薬品及びサプリメント中のリン含有量の調査	22
2-2-2-1. 調査対象品目	22
2-2-2-2. 公表資料の調査	22
2-2-2-3. リン含有量に関する照会	25
2-2-2-4. 医薬品及びサプリメント中のリン含有量の定量	25
2-2-3. 処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に変化のあった症例における 血清リン濃度の調査	25
2-2-4. 統計解析	26
第3節 実験結果	27
2-3-1. 患者背景	27
2-3-2. 医薬品中のリン含有量に関する公表資料の調査及び照会	28

2-3-3.	サプリメント中のリン含有量に関する公表資料の調査及び照会	29
2-3-4.	医薬品及びサプリメント中のリン含有量の定量	30
2-3-5.	医薬品及びサプリメント中のリン含有量の測定値と製造元による 開示値との関係	30
2-3-6.	血液透析患者における処方薬及びサプリメントからのリン摂取量	42
2-3-7.	処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に変化のあった症例における 血清リン濃度	43
第 4 節	考察	46
第 3 章	酢酸カルシウム含有グミ製剤の調製及び臨床評価	49
第 1 節	緒言	49
第 2 節	実験方法	51
3-2-1.	試薬	51
3-2-2.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の調製	51
3-2-3.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の製剤学的評価	51
3-2-3-1.	質量偏差試験	51
3-2-3-2.	針入度	52
3-2-3-3.	崩壊試験	53
3-2-3-4.	水分活性	53
3-2-3-5.	リン酸吸着能試験	53
3-2-4.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の臨床評価	53
3-2-4-1.	血液透析患者への酢酸カルシウム含有グミ製剤の交付	53
3-2-4-2.	診療録及び薬歴簿調査	55
3-2-4-2-1.	調査対象と期間	55
3-2-4-2-2.	調査方法	55
3-2-4-2-3.	調査項目	55
3-2-5.	統計解析	55
第 3 節	実験結果	56
3-3-1.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の製剤学的評価	56
3-3-1-1.	物性評価	56
3-3-1-2.	リン酸吸着能	57
3-3-2.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の臨床評価	57
3-3-2-1.	患者背景	57
3-3-2-2.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の摂取状況、摂取期間中における 体調変化、及び調査期間中における処方変更	57
3-3-2-3.	酢酸カルシウム含有グミ製剤の服用性評価	60
3-3-2-4.	臨床検査値に及ぼす酢酸カルシウム含有グミ製剤の影響	61
第 4 節	考察	63

総括	65
謝辞	67
参考文献.....	68

我が国における医薬分業は 1990 年代から飛躍的に発展し、2020 年 2 月にはその分業率が 77%に達した¹⁾。しかし、医薬分業率が上昇する一方で患者負担の増加に見合うサービス向上や分業効果を実感できていないとの問題点が指摘されている²⁾。このような状況を鑑み、日本薬剤師会は「将来の薬剤師ビジョン」³⁾、厚生労働省は「患者のための薬局ビジョン」を策定し (Fig. 1)⁴⁾、今後の地域薬局の薬剤師及び保険薬局のあるべき姿を示した。それらはいずれも、地域薬局の薬剤師が従来の調剤、服薬指導にとどまらず、投薬後の患者モニタリングや在宅業務にまで業務内容を広げ、他職種とも連携することにより、国民・患者本位のサービスを提供していくことの必要性について言及している。地域薬局の薬剤師は、国民・患者に最良の医療を提供し続けていくため、それらのビジョンで示された職能を果たすことはもちろん、その業務が患者の治療効果にどのような影響を及ぼしているかを検証する、すなわち、薬剤師による介入効果のエビデンスを構築し、それに基づき定期的に業務内容を見直し、常に医療の質の向上に努めていく必要がある。その結果として、地域薬局の薬剤師業務に対し国民から理解が得られ、さらなる医薬分業の進展・定着につながることを期待される。

すでに世界各国、一部の疾患領域において、患者の治療効果に対する地域薬局の薬剤師業務の有用性が報告されている⁵⁻¹³⁾。Fig. 2 に各疾患領域において報告された地域薬局の薬剤師

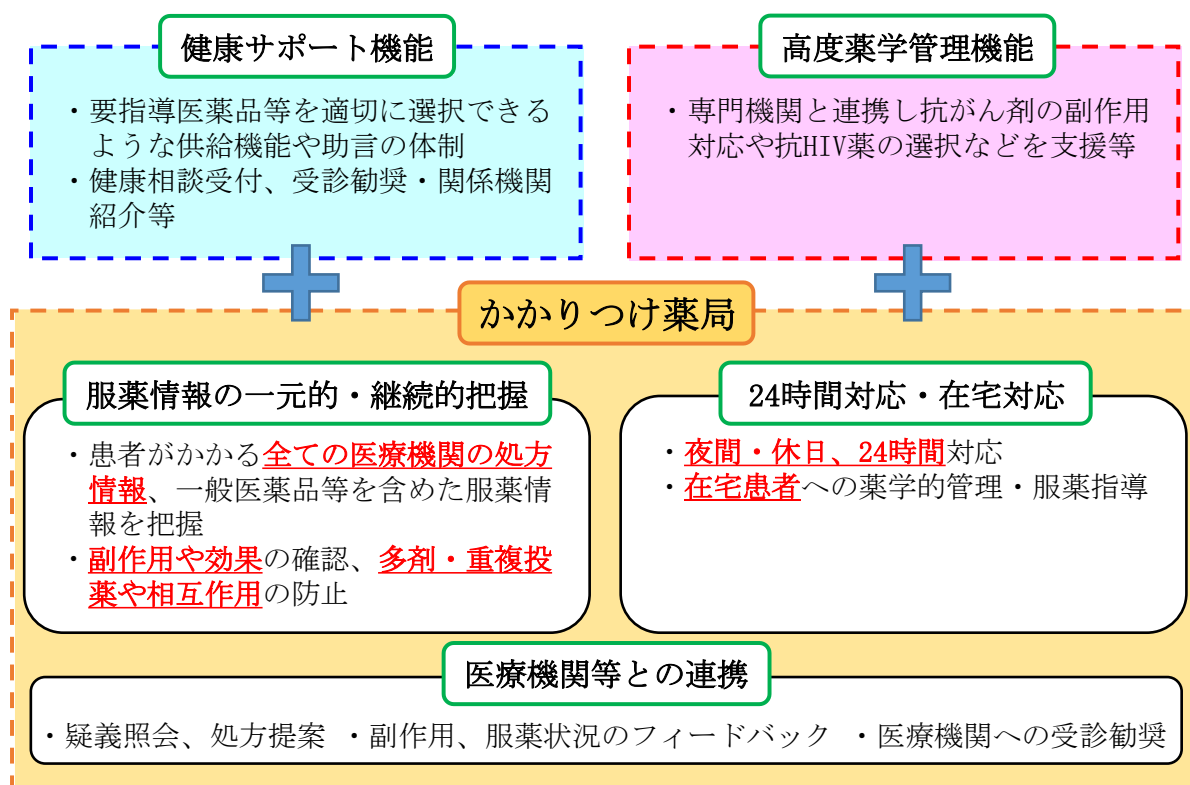


Fig. 1. “Pharmacy vision for patients” presented by the Ministry of Health, Labor and Welfare.

This figure referred from reference 4.

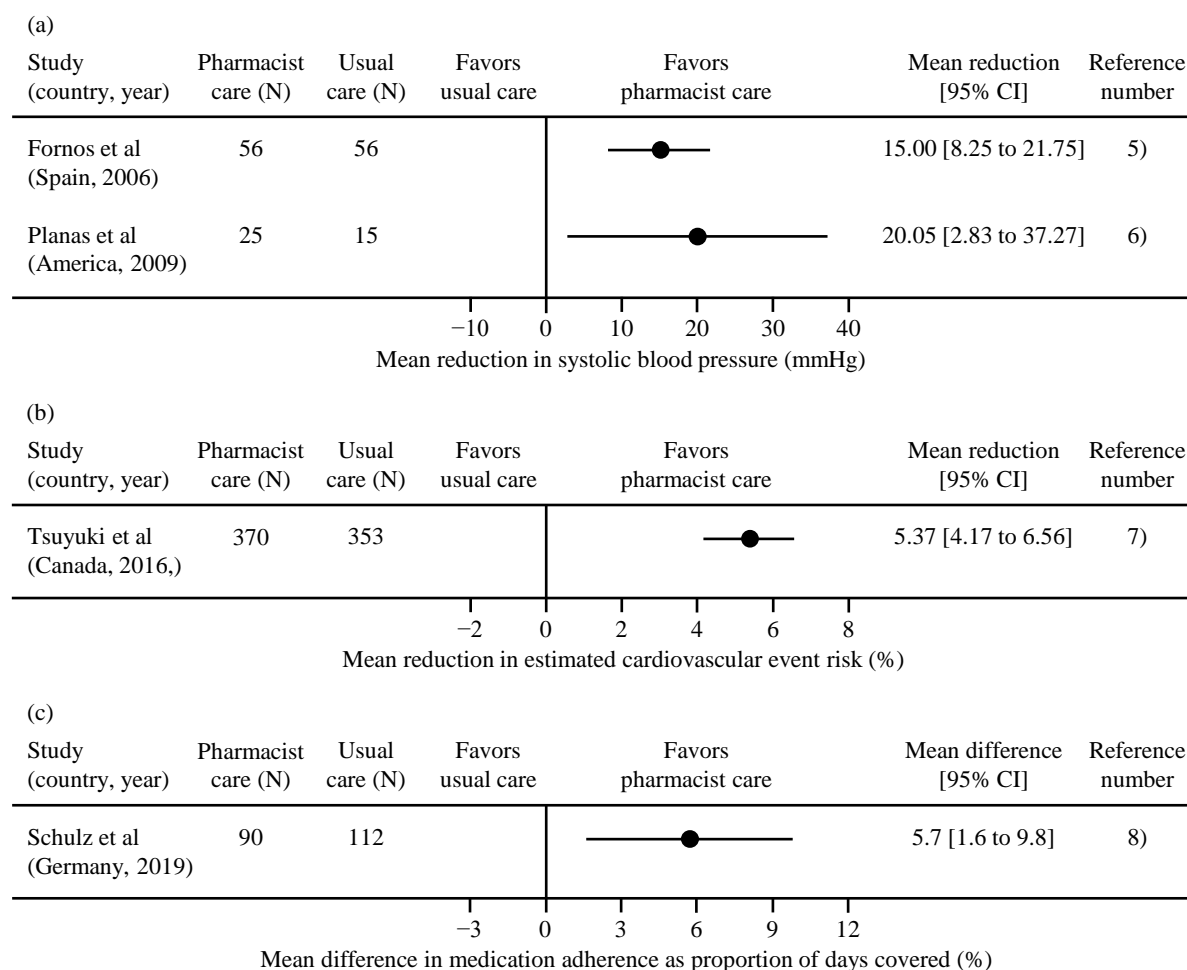


Fig. 2. Forest plots show the effect of pharmacist care on the mean reduction in systolic blood pressure (a) and estimated cardiovascular event risk (b), and the mean difference in medication adherence as proportion of days covered (c).

CI: confidence interval.

による介入効果についてフォレストプロットを示す。Fig. 2 (a) は糖尿病患者における収縮期血圧^{5,6)}、Fig.2 (b) は高血圧患者における心血管イベントのリスク⁷⁾、Fig. 2 (c) は慢性心不全患者における服薬アドヒアランスを指標に、地域薬局の薬剤師による服薬指導や疾患リスクに関する患者教育の有用性を示している⁸⁾。世界的に地域薬局の薬剤師が医師に代わって薬を処方する権限（処方権）を有する国は複数あるが、そのうちの1つであるカナダのアルバータ州においては、地域薬局の薬剤師による介入効果のエビデンスの構築が市民からの信頼獲得に繋がり、その処方権の維持をもたらしている¹⁴⁾。しかしその一方で、疾患によっては地域薬局の薬剤師による介入効果を示すデータが見当たらないなど、未だエビデンスが充足しているとはいえないのが現状であり、更なるエビデンスの集積が求められるところである。

2011 年におけるわが国の慢性腎臓病（CKD）患者数は約 1,330 万人と推計されている¹⁵⁾。特に高齢者において CKD 有病率が高く、今後も患者数の増加が見込まれることから、CKD 患者に対する地域薬局の薬剤師による介入エビデンスを構築することは意義あることと考え

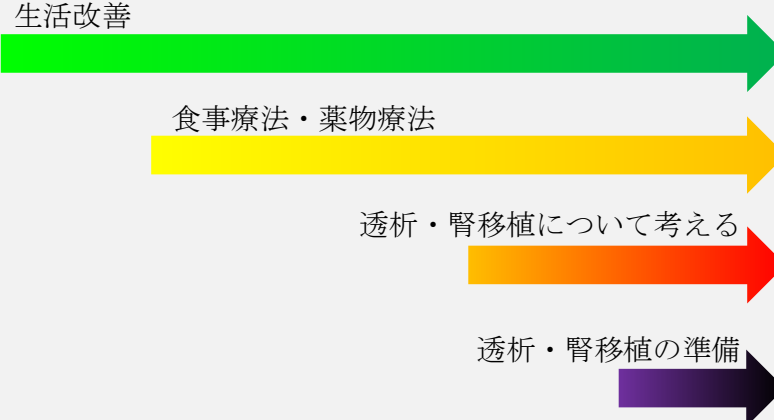
CKD ステージ	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
	正常 または 高値	正常 または 軽度低下	軽度 ～中等度 低下	中等度～ 高度低下	高度低下	末期 腎不全 (ESKD)
GFR区分 (mL/min/1.73m ²)	≥90	60–89	45–59	30–44	15–29	<15
治療の目安						

Fig. 3. Classification of chronic kidney disease (CKD) stage based on glomerular filtration rate (GFR).
This figure referred from reference 15.

られる。CKD は、「タンパク尿等の腎臓の障害を示唆する所見、もしくは糸球体濾過量 (GFR) 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能低下のいずれか、又は両方が 3 ヶ月以上持続するもの」と定義される。その重症度は原疾患、腎機能、蛋白尿により評価され¹⁵⁾、腎機能による分類においては GFR がその指標に用いられる。GFR に基づく CKD 分類について Fig. 3 に示す。この分類において CKD の重症度は 6 つのステージに分類され、ステージに応じた治療が行われる。特に GFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満である G5 は末期腎不全 (ESKD) とも称される。ESKD 患者の多くが透析療法や腎移植術といった腎代替療法を必要とすることになり、我が国ではその 95% が血液透析を選択している¹⁶⁾。これまでに、いくつかの薬剤の投与が CKD の進展速度を低下させることが報告されているが^{17–21)}、それらの効果はあくまで CKD 進展の「遅延」にとどまっており、人口 100 万人あたりの血液透析患者数は今もなお増加の一途を辿っている¹⁶⁾。

血液透析患者は一般人口と比較して心血管病変により亡くなる割合が高いことが報告されているが¹⁶⁾、その危険因子の 1 つとして知られているのが高リン血症である^{22–24)}。リンは我々の生命活動の維持に必須の栄養素であり、生体内においては骨、リン脂質、核酸の主な構成成分として存在し、ATP 合成、細胞内情報伝達、pH 緩衝等を担っている²⁵⁾。リンは肉や魚などのタンパク質を多く含む食品に豊富に含まれ、摂取したリンの消化管吸収率は植物性食品に含まれる有機リンで 20–40%、動物性食品に含まれる有機リンで 40–60%、食品添加物に含まれる無機リンで 90% 以上と報告されている²⁶⁾。血液中のリンは 70% が有機リン、残り 30%

が無機リンとして存在しているが²⁷⁾、そのホメオスタシスは主に腎臓により調節されており²⁸⁾、腎臓からのリン排泄能が低下したESKD患者は容易に高リン血症を来すことになる²⁹⁾。高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進症や腎性骨異常栄養症に加え、心血管の石灰化の増加にも関連し、進展したCKD患者における心血管疾患及び死亡の独立した危険因子であることが多くの研究により同定されてきた^{22, 30-33)}。これらのことから、血液透析患者において血清リン濃度の管理は極めて重要な課題となっている³⁴⁾。

従来、透析患者の高リン血症の治療戦略として、透析、リン吸着薬の投与、食事からのリン摂取制限が行われてきた^{29, 35)}。これらのうち、透析によるリン除去には限界があることが報告されており³⁶⁻³⁹⁾、透析患者の血清リン濃度を厳格に管理するためには、多くの場合、リン吸着薬の投与やリン摂取制限により消化管からのリン吸収を制御することが必要となる。特にリン吸着薬の投与については、生命予後改善に繋がることを示唆する報告が複数なされており⁴⁰⁻⁴²⁾、国内及び国際的なガイドラインにおいて推奨されている^{43, 44)}。これまでに様々なタイプのリン吸着薬が開発され、現在、国内では6種の医薬品有効成分(API)、各種剤形が臨床に用いられている。Table 1にそれら製剤の一覧を示した。しかし、透析患者の服薬アドヒアランスは50%程度とも報告されており⁴⁵⁾、アドヒアランスの維持・向上が重要な課題となっている。また、リンの摂取制限においては、一律に食事制限を行うことが低栄養に繋がる可能性もあるため^{44, 46, 47)}、食品添加物としてのリンの摂取を避ける等、その供給源を考慮した上で摂取制限を行うことが新たな課題となっている⁴⁴⁾。

今後の地域薬局の薬剤師に求められる業務内容は多岐に渡るが、中でも服薬指導は、患者の病識や薬識を高め、処方薬に対するアドヒアランスの維持・向上及び適正使用の促進をもたらすことが期待される。医薬分業が浸透した現代において、地域薬局の薬剤師が血液透析患者への服薬指導を行う機会は多く、その指導はリン吸着薬の服薬アドヒアランスを向上させ、血清リン濃度の管理に大きく寄与し得るものと考えられる。また、近年、医薬品やサプリメントに含まれるリンの摂取への注意を示唆する報告がいくつかなされているが⁴⁸⁻⁵¹⁾、それらからのリン摂取が血液透析患者の血清リン濃度に影響を及ぼす場合、薬剤師がリン含有量を考慮して処方設計や調剤薬の選択、サプリメント等の販売に携わることが、血液透析患者の血清リン濃度管理において有用な手段となる可能性がある。特に地域薬局の薬剤師は院

Table 1. Phosphate binders used clinically in Japan.

Category	API	Dosage form
Calcium-based	Calcium carbonate	Tablet, ODT, Fine granule
Non-calcium-based	Sevelamer hydrochloride	Tablet
	Lanthanum carbonate hydrate	ODT, Granule, Chewable tablet
	Bixalomer	Capsule, Granule
	Ferric citrate hydrate	Tablet
	Sucroferric oxyhydroxide	Chewable tablet, Granule

API: active pharmaceutical ingredient, ODT: oral disintegrating tablet

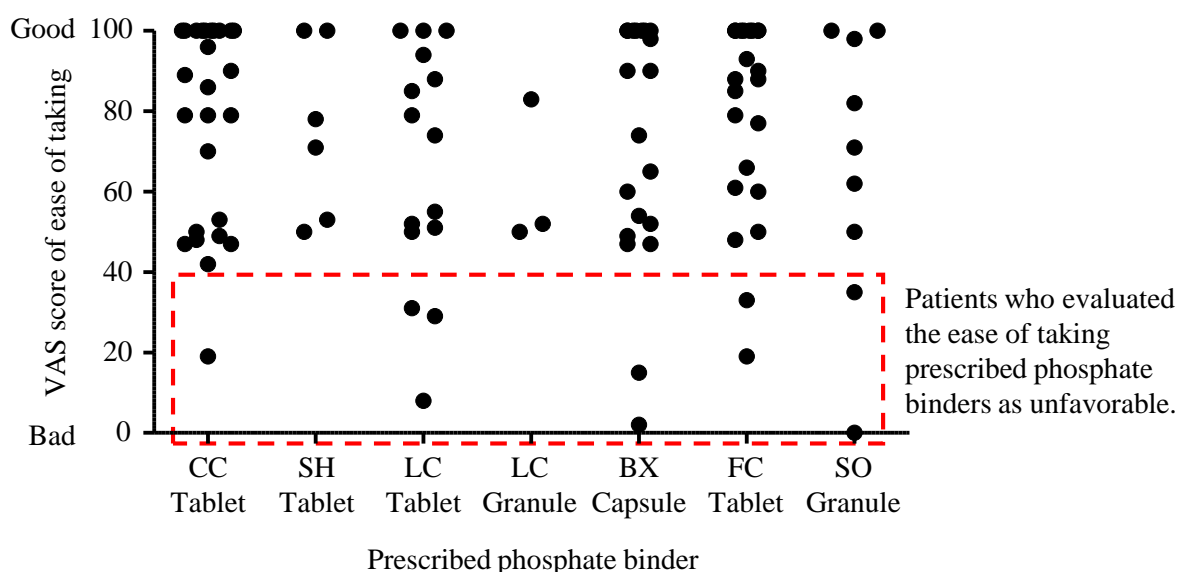


Fig. 4. The VAS scores of ease of taking prescribed phosphate binders in patients receiving hemodialysis. Each point represents the VAS score of ease of taking prescribed phosphate binders in patients receiving hemodialysis (n = 50). CC: calcium carbonate, SH: sevelamer hydrochloride, LC: lanthanum carbonate, BX: bicalomel, FC: ferric citrate, SO: sucroferric oxyhydroxide.

外処方箋調剤において処方薬の銘柄選択に大きく関わっており、処方薬からのリン摂取量低減に大いに貢献できるものと考えられる。さらに、薬剤師は日常の服薬指導において、服薬状況に加え処方薬の飲みやすさについても確認し、患者の状況に応じ剤形変更や処方薬そのものの変更を処方医に提案することにより、患者の嗜好性も加味した処方設計に努めている。Fig. 4には、本論文の作成にあたり薬局窓口において50人の血液透析患者を対象にリン吸着薬の飲みやすさについて調査した結果を示した。各患者は、処方されているリン吸着薬の飲みやすさについてvisual analog scale (VAS) スコアを用いて評価した。Fig. 4に示すように、VASスコアが40以下の患者は、その飲みやすさを「好ましくない」と評価している。薬の飲みにくさは服薬アドヒアランスの低下の原因にもなり得ることから、それらの患者の訴えに対応していく必要があり、服用性に優れたリン吸着薬の開発はその一助となると考えられる。

このように、地域薬局の薬剤師は多岐に渡る職能を発揮することにより、血液透析患者の血清リン濃度管理に大きく貢献できるものと考えられる。しかし、その介入効果を示した報告は諸外国をみてもほとんど見当たらない。

以上を踏まえ本研究では、血液透析患者の血清リン濃度管理に着目し、地域薬局の薬剤師による介入の有用性に関するエビデンス構築を目的として、以下の検討を行った。

第1章では、血液透析患者にリン吸着薬に重点を置いた服薬指導（強化指導）を行い、その後の血清リン濃度の推移及び服薬アドヒアランスの経過を診療録及び薬歴簿から調査することにより、地域薬局における血液透析患者への強化指導の有用性について評価した。

第2章では、血液透析患者の診療録及び薬歴簿の調査、並びに使用中の医薬品及びサブリ

メントに含まれるリン量の測定を行い、血液透析患者がそれらから日常的に摂取しているリン量を推算した。また、処方薬およびサプリメントからのリン摂取量に変化があった症例について、その摂取量の変化と血清リン濃度の変化との相関について調査することにより、それらからのリン摂取が血清リン濃度に及ぼす影響について検証した。

第 3 章では、血液透析患者のアドヒアランス向上に寄与しうる製剤としてグミ製剤に着目し、リン吸着薬のモデル化合物として酢酸カルシウム (CA) を含有するグミ製剤を調製し、その物性及びリン酸結合能を評価した。さらに、調製したグミ製剤を血液透析患者に交付し、その服用性、血清リン濃度に及ぼす影響及び安全性について評価した。

第1章 血液透析患者の血清リン濃度管理における地域薬局の薬剤師による強化指導の有用性

第1節 緒言

リン吸着薬の投与が透析患者の生命予後改善に繋がることが複数の報告において示されている⁴⁰⁻⁴²⁾。しかし、服用錠数の多さ、複雑な投与スケジュール、副作用、リン吸着薬を服用することの重要性に関する知識不足といった要因から^{52, 53)}、その服薬アドヒアランスが不良になることがしばしば見受けられる⁵⁴⁻⁵⁶⁾。リン吸着薬の服薬アドヒアランス不良患者において血清リン濃度のコントロールが不良となることが報告されていることから⁵⁷⁻⁵⁹⁾、透析患者の生命予後改善のためにはリン吸着薬の服薬アドヒアランスの維持が必要不可欠であり、そのためにも十分な服薬指導が必要と考えられる。

ここで本論文では、従来の服薬指導と比較しリン吸着薬に重きを置いた積極的指導を「強化指導」と定義する。これまでに、透析患者へのリン吸着薬に関する強化指導の有用性を評価した報告が複数あり⁵⁹⁻⁶³⁾、そのうちのいくつかにおいて、血清リン濃度管理におけるそれら指導の有用性が示されている⁵⁹⁻⁶¹⁾。それらの報告では、病院の薬剤師や看護師が透析中にベッドサイドで、もしくは個別の部屋で強化指導を行っており、いずれも1回の指導に30分程度の十分な時間をかけている⁵⁹⁻⁶²⁾。臨床現場では地域薬局の薬剤師も透析患者に対し服薬指導を行うが、透析終了後の患者が来局した場合、疲労感や倦怠感など、患者の体調面の理由から服薬指導に十分な時間をかけることが困難なことがしばしばある。地域薬局の薬剤師による強化指導はそのような限られた時間においても有効性が担保されなければならない。しかし、これまでに地域薬局の薬剤師が血液透析患者に対して行った強化指導の有用性については明らかにされていない。

そこで本章では、地域薬局の薬剤師による血液透析患者への服薬指導の有用性について評価することを目的に、血液透析患者にリン吸着薬の残薬チェックシートを用いた強化指導を行い、その後の血清リン濃度の推移及び服薬アドヒアランスの経過を診療録及び薬歴簿から後方視的に調査した。

第2節 実験方法

1-2-1. 調査対象と期間

2018年6月1日から2018年10月31日の期間に、泌尿器科かげやま医院（静岡市）を受診し、やまうち薬局（静岡市）でリン吸着薬の交付及び強化指導を8週継続して受けた血液透析患者のうち、以下の選択基準をすべて満たす患者を調査対象とした。選択基準は、①20歳以上、②認知機能低下などがなくコミュニケーションをとることが可能、③強化指導開始前後8週、計16週の間に、血清リン濃度に影響を及ぼすと考えられる処方変更、すなわち、リン吸着薬、活性型ビタミンD製剤及びカルシウム作動薬の処方変更、透析条件の変更がないこととした。なお、本研究は、静岡県立大学研究倫理審査委員会及び医療法人社団灯弘会臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

1-2-2. 調査方法

本研究のスケジュールをFig. 5に示す。強化指導開始前8週間をベースライン期、強化指導実施中8週間を介入期、強化指導終了後32週間を観察期と定義した。これらの期間における臨床検査値及び服薬アドヒアランスの経過について、かげやま医院の診療録及びやまうち薬局の薬歴簿に基づき後方視的に調査した。なお、診療録及び薬歴簿調査の対象期間は2018年5月1日から2019年6月30日までとした。

1-2-3. 強化指導

やまうち薬局において、6名の薬剤師が血液透析患者に対し強化指導を行った（Fig. 5）。定期薬交付時に、リン吸着薬を服用する目的及び重要性を説明した上で、リン吸着薬の残薬チェックシートを交付した（Fig. 6a）。このシートには、リン吸着薬を服用する上での注意事項も記入されており、シート記入時に患者の服薬意識が高まるよう工夫した。患者は、チェックシートの交付を受けた日を含め、定期薬の受け取り日ごとに、リン吸着薬の残数をシートに記入し薬剤師に提示した。薬剤師は、残薬チェックシートの記入内容を確認するとともに、個々の患者の服薬状況及び理解度に応じ、リン吸着薬の適正使用を促すための指導を反復して行った。この時、薬剤師間に生じる服薬指導の内容差を最小限に抑えるため、指導方針を示した共通の手元資料（pharmacist note）に基づき指導を行った（Fig. 6b）。チェックシート交付から8週間、強化指導を継続して行った。なお、1回の服薬指導の所要時間は5分以内であった。また、介入期において、血清リン濃度に影響を及ぼすと考えられる処方変更はなく、観察期においては、治療上必要と考えられる処方変更は許容とした。調査期間を通じ、食事の摂取は制限しなかった。

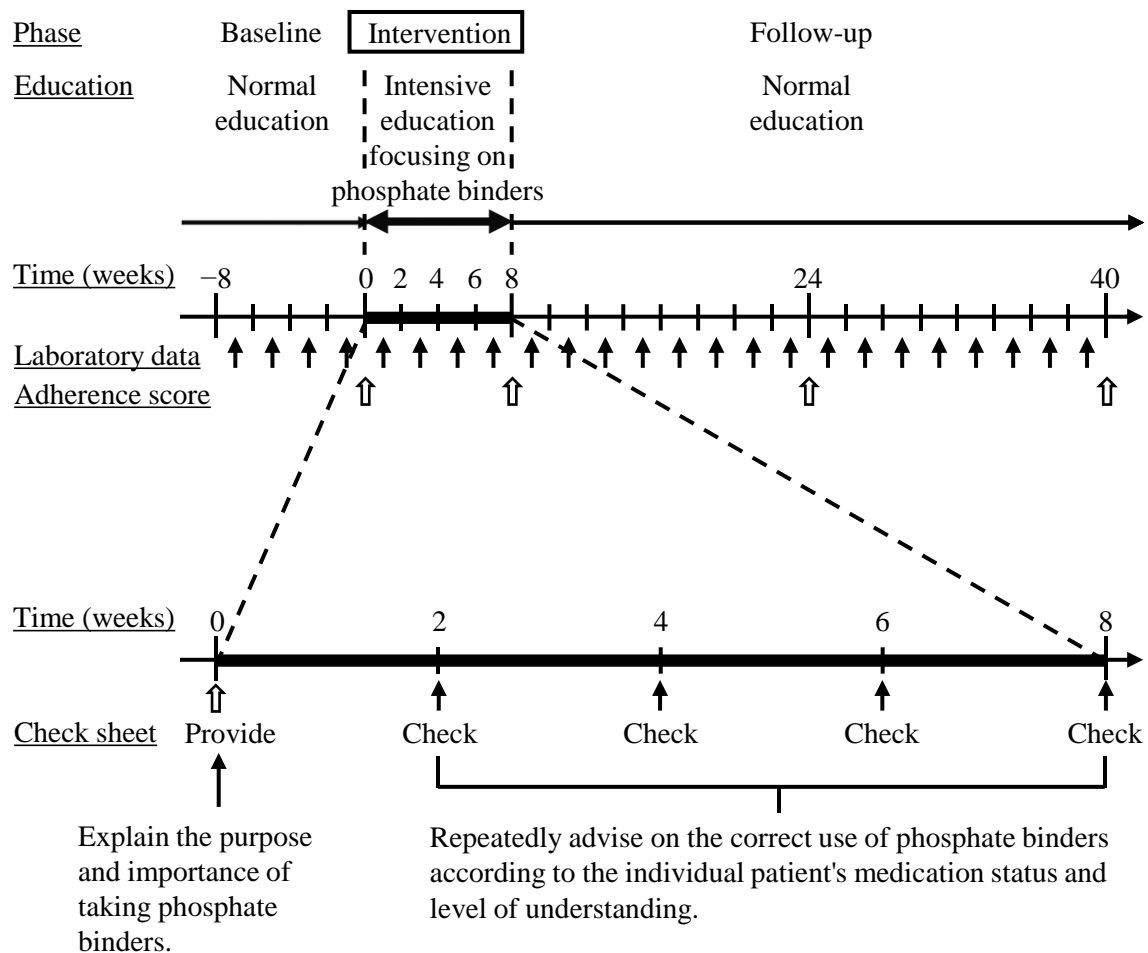


Fig. 5 Schedules of the entire study and the intervention phase.

Laboratory data were collected twice a month, once every two or three weeks (a total of 24 points).

a)

<u>リン吸着薬の残薬チェックシート</u>					
	日付 & リン吸着薬の残数				
リン吸着薬の名称	/	/	/	/	/

※定期薬を受け取る前日、または当日に
リン吸着薬の残薬数を確認し記録してください。

- 血液中のリンとカルシウムのバランスが崩れると、
血管が骨のように硬くなり（石灰化）、心筋梗塞や脳梗塞など、
さまざまな病気の原因になります。これを回避するために、
特に血液中のリンのコントロールが大事と言われています。
- リン吸着薬は食直前、食事中または食直後のいずれかに飲まなければ
効果がありません。
- リン吸着薬は食事をしない時に飲んでも効果がないだけでなく、
薬によってはかえって血管などの石灰化を助長することがあります。
- リン吸着薬をいつも携帯して、外食時やリンの多く含まれる間食時にも
きちんと服用しましょう。

b)

<u>薬剤師用手元資料</u>
○リン吸着薬を服用する目的を理解していますか？
○現在のご自身の血中リン値を把握していますか？
○現在服用中の薬の中で、どの薬がリン吸着薬か知っていますか？
○リン吸着薬は、いつ服用するのが効果的か知っていますか？

Fig. 6 Check sheet of remaining phosphate binders (a) and pharmacist note (b).

1-2-4. 調査項目

年齢、性別、透析歴、原疾患、院内投与薬、透析条件及び臨床検査値（血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清アルブミン濃度、血中尿素窒素 (BUN) 濃度、血清クレアチニン濃度及び血中ヘモグロビン濃度）について、かげやま医院の診療録より調査した。臨床検査値は、毎月 2 回、2-3 週に 1 回行われた採血の結果をベースライン期開始から観察期終了まで、計 12 ヶ月間 (24 回分) 調査した。血清カルシウム濃度は、Payne の式に従い血清アルブミン濃度で補正した (補正血清カルシウム濃度)⁶⁴⁾。

Payne の式

補正血清 Ca 濃度 (mg/dL) = 血清 Ca 濃度 (mg/dL) + 4 - 血清 Alb 濃度 (g/dL)

Ca: カルシウム

Alb: アルブミン

低アルブミン血症 (4.0 g/dL 未満) がある場合に上記の式を用いて血清 Ca 濃度を補正する。

処方薬、サプリメント及び一般用医薬品 (OTC) の使用状況、及び服薬アドヒアランスについて、やまうち薬局の薬歴簿より調査した。服薬アドヒアランスについては、強化指導開始後 0、8、24、40 週 (計 4 回) の服薬指導時に、4 つの質問 (Q.1 薬を飲み忘れたことがある、Q.2 薬を飲むことに無関心である、Q.3 調子が良いと薬を飲むのをやめる、Q.4 体調が悪くなると薬を飲むのをやめる) に対する「はい」の回答数を調査した。

1-2-5. 統計解析

結果は、頻度 (%)、中央値 (範囲) または平均値 ± 標準偏差で示した。統計解析は GraphPad Prism software (version 5.0; Graphpad, San Diego, CA, USA) を用いて行った。ベースライン期と介入期における臨床検査値の比較には対応のある t 検定を用いた。ベースラインからの血清リン濃度変化量におけるベースライン値と各時点値との比較には Dunnet 検定を用いた。全ての統計学的解析において $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

第3節 実験結果

1-3-1. 患者背景

選択基準に適合した 50 名を、ベースライン期の血清リン濃度（ベースライン期 2 ヶ月間における 4 回の検査値の平均）に基づき A 群（5 mg/dL 未満）、B 群（5 mg/dL 以上 6 mg/dL 未満）、C 群（6 mg/dL 以上 7 mg/dL 未満）、D 群（7 mg/dL 以上）の 4 群に分類した（Table 2）。ベースライン期の血清リン濃度が高い患者群ほどリン吸着薬の処方量が多かった。処方されているリン吸着薬の種類に大きな群間差はなく、内訳としては沈降炭酸カルシウムが最も多かった（63–71%）。

1-3-2. 介入期における血清リン濃度及びその他の臨床検査値

ベースライン期および介入期、それぞれ 2 ヶ月間（各 4 回）における臨床検査値の平均値を算出した。血清リン濃度については Fig. 7 に、その他の項目については Table 3 に結果を示す。患者全体において、介入期に血清リン濃度、カルシウムリン積、血清アルブミン濃度が有意に低下し（それぞれ $P = 0.010$, $P = 0.031$, $P = 0.009$ ）、補正血清カルシウム濃度が有意に上昇した（ $P = 0.005$ ）。C 群及び D 群において、介入期に血清リン濃度が有意に低下し、その低下度は C 群と比し D 群の方が大きかった（C 群: 6.4 から 6.0 mg/dL, $P = 0.007$ 、D 群: 7.6 から 6.7 mg/dL, $P = 0.034$ ）（Fig. 6）。このとき、カルシウムリン積も両群において有意に低下した（C 群、D 群それぞれ $P = 0.039$, $P = 0.011$ ）（Table 3）。その他の項目は、B 群において血中ヘモグロビン濃度が有意に増加し（ $P = 0.036$ ）、C 群において BUN が有意に低下（ $P = 0.023$ ）した以外に変化は認められなかった（Table 3）。

1-3-3. 全調査期間中におけるベースラインからの血清リン濃度変化量

ベースライン期開始から観察期終了までの全期間中における患者全体および各群患者の血清リン濃度について、月ごとに平均値を算出し、ベースライン期の血清リン濃度からの変化量を算出した（Fig. 8）。なお、すべての群において、観察期に転院や入院といった理由による脱落症例が認められた。このとき、いずれの脱落症例においても、その血清リン濃度は各群の中央値から大きく乖離していなかった。また、観察期にリン吸着薬の減量及び中止が行われた患者が各群内に占める割合は、A 群で 35%、B 群で 0%、C 群で 6%、D 群で 11%であった。一方、観察期にリン吸着薬の増量及び追加が行われた患者が各群内に占める割合は、A 群で 7%、B 群で 50%、C 群で 25%、D 群で 33%であった。特に B 群及び D 群におけるリン吸着薬の増量及び追加は、観察期の後半に多く認められた。

患者全体における血清リン濃度は、統計学的に有意でないものの介入期に低下傾向を示し、その傾向は観察期の最初の 2 ヶ月まで持続したが、時間経過とともにおおそベースラインの値に戻った（Fig. 8a）。A 群における血清リン濃度は調査期間中を通じて上昇傾向を示し、観察期の最終前 1 ヶ月及び最終月において、ベースライン期の血清リン濃度より有意に高値を示した（それぞれ $P = 0.030$, $P = 0.005$ ）（Fig. 8b）。B 群における血清リン濃度は、介入期に低下傾向を示したものの、調査期間中を通じて大きな変化を認めなかった（Fig. 8c）。C 群にお

いては、介入期から観察期の最初の 2 ヶ月までに低下傾向が認められたものの統計学的に有意ではなく、時間経過とともに上昇傾向に転じ、最終的にはベースライン期の血清リン濃度付近に収束した (Fig. 8d)。D 群における血清リン濃度は介入期に低下傾向を示し、その後は徐々に上昇傾向に転じるもベースライン期の血清リン濃度より低値を維持した (Fig. 8e)。特に観察期の最終月において、ベースライン値よりも有意に低値を示した ($P = 0.013$)。

Table 2. Baseline clinical characteristics and demographics of the patients.

	All patients	Group A	Group B	Group C	Group D
Serum phosphate level (mg/dL)		< 5.00	5.00–5.99	6.00–6.99	≥ 7.00
Number of patients	50	14	11	16	9
Sex					
Female	12 (24%)	4 (29%)	4 (36%)	2 (13%)	2 (22%)
Age (years)	66 (45–88)	65.5 (45–79)	64 (53–82)	68.5 (55–84)	62 (47–88)
Duration of hemodialysis (months)	81.5 (5–490)	48 (5–284)	96 (18–490)	153.5 (8–410)	109 (14–443)
Mode of dialysis					
Hemodialysis	18 (36%)	7 (50%)	3 (27%)	6 (38%)	2 (22%)
Hemodiafiltration	32 (64%)	7 (50%)	8 (73%)	10 (63%)	7 (78%)
Primary renal disease					
Diabetic nephropathy	14 (28%)	6 (43%)	4 (36%)	2 (13%)	2 (22%)
Nephrosclerosis	10 (20%)	1 (7%)	3 (27%)	5 (31%)	1 (11%)
Chronic glomerular nephritis	16 (32%)	2 (14%)	2 (18%)	9 (56%)	3 (33%)
Other	12 (24%)	5 (36%)	2 (18%)	2 (13%)	3 (33%)
Medication burden					
Total number of prescribed medications	9.3 ± 3.7	9.4 ± 3.7	8.7 ± 4.3	9.1 ± 3.0	10.1 ± 4.4
Total number of prescribed pill burden	18.2 ± 7.9	16.3 ± 5.7	17.5 ± 8.6	17.9 ± 6.5	22.7 ± 11.3
Total number of phosphate binder burden	7.0 ± 4.3	5.1 ± 4.0	6.6 ± 4.0	7.5 ± 3.9	9.6 ± 5.1
Prescription of phosphate binders					
Calcium carbonate	33 (66%)	10 (71%)	7 (64%)	10 (63%)	6 (67%)
Sevelamer hydrochloride	3 (6%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (11%)
Lanthanum carbonate hydrate	14 (28%)	4 (29%)	2 (18%)	5 (31%)	3 (33%)
Bixalomer	13 (26%)	1 (7%)	4 (36%)	5 (31%)	3 (33%)
Ferric citrate hydrate	18 (36%)	3 (21%)	3 (27%)	7 (44%)	5 (56%)
Sucroferic oxyhydroxide	6 (12%)	3 (21%)	1 (9%)	1 (6%)	1 (11%)

Sex, mode of dialysis, primary renal disease, and prescription of phosphate binders are expressed as number (percentage). Age and duration of hemodialysis are expressed as median (range). Medication burden is expressed as mean ± standard deviation.

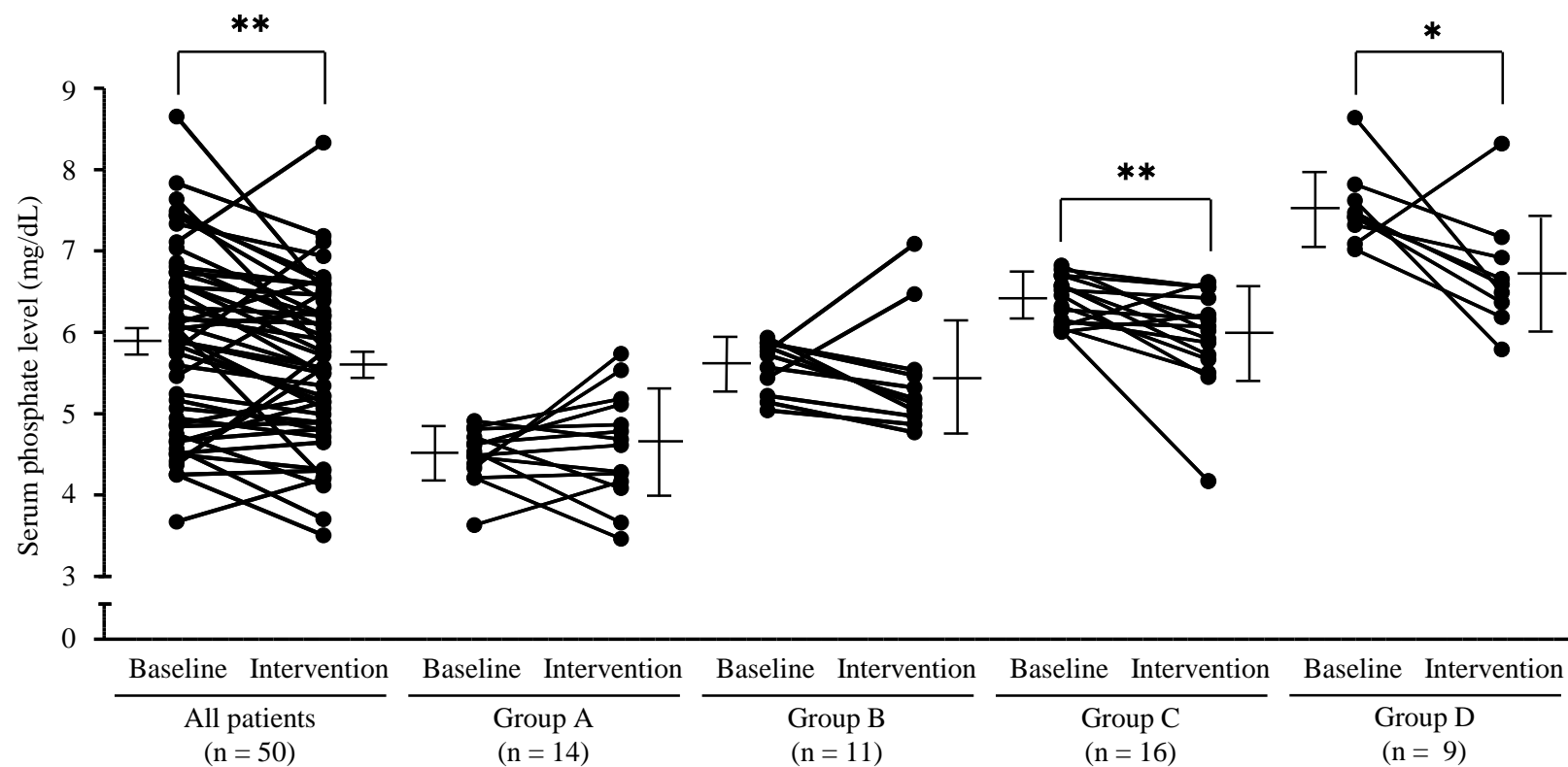


Fig. 7 Serum phosphate levels during the baseline and intervention phases in all patients and in Group A, Group B, Group C, and Group D patients.

Each point represents individual values. Horizontal lines and vertical bars represent the mean and standard deviation, respectively, of 9–50 patients. Asterisks denote a significant difference from baseline values using the paired t-test: *P < 0.05, **P < 0.01.

Table 3. Laboratory data during the baseline and intervention phases in all, Group A, Group B, Group C, and Group D patients.

Parameter	Phase	All patients (n = 50)	Group A (n = 14)	Group B (n = 11)	Group C (n = 16)	Group D (n = 9)
Calcium phosphorus product (mg ² /dL ²)	Baseline	54.47 ± 11.14	41.56 ± 3.99	50.49 ± 2.90	59.43 ± 4.54	70.56 ± 5.56
	Intervention	52.42 ± 9.38*	42.92 ± 5.62	49.82 ± 5.82	56.26 ± 6.32*	63.57 ± 5.80*
Corrected serum calcium (mg/dL)	Baseline	9.23 ± 0.51	9.24 ± 0.47	9.06 ± 0.57	9.27 ± 0.45	9.37 ± 0.62
	Intervention	9.36 ± 0.55**	9.33 ± 0.45	9.18 ± 0.53	9.43 ± 0.57	9.49 ± 0.72
Serum albumin (g/dL)	Baseline	3.62 ± 0.31	3.57 ± 0.24	3.70 ± 0.30	3.69 ± 0.30	3.50 ± 0.39
	Intervention	3.57 ± 0.30**	3.57 ± 0.32	3.61 ± 0.32	3.63 ± 0.27	3.42 ± 0.31
Blood urea nitrogen (mg/dL)	Baseline	59.8 ± 10.7	49.0 ± 8.6	59.8 ± 9.2	64.6 ± 7.7	68.4 ± 6.0
	Intervention	58.4 ± 11.2	49.4 ± 11.0	58.2 ± 8.4	61.7 ± 7.4*	67.0 ± 11.2
Serum creatinine (mg/dL)	Baseline	10.70 ± 2.38	9.54 ± 2.05	10.10 ± 1.99	11.33 ± 2.48	12.24 ± 2.19
	Intervention	10.79 ± 2.42	9.63 ± 2.24	10.21 ± 2.34	11.48 ± 2.40	12.07 ± 2.15
Hemoglobin (g/dL)	Baseline	11.69 ± 0.87	11.76 ± 0.69	11.05 ± 0.71	11.87 ± 0.87	12.06 ± 1.02
	Intervention	11.75 ± 0.93	11.97 ± 0.99	11.43 ± 0.89*	12.01 ± 0.64	11.36 ± 1.16

Results are expressed as the mean ± standard deviation.

Asterisks denote a significant difference from the baseline phase values using the paired *t*-test: *P < 0.05, **P < 0.01.

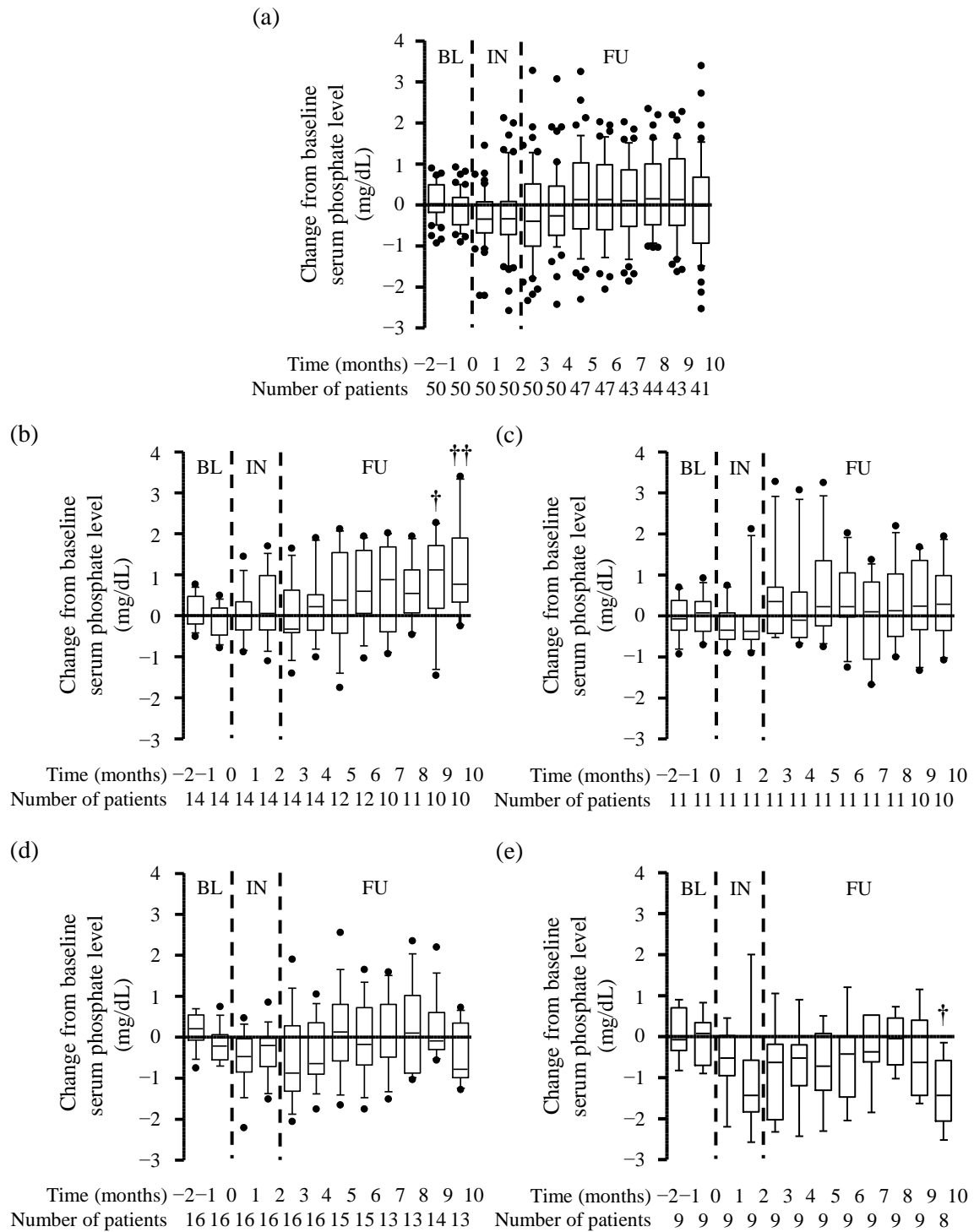


Fig. 8. Change of serum phosphate levels from baseline values during the study period in all (a), Group A (b), Group B (c), Group C (d) and Group D patients (e).

In this box plot, the top, middle, and bottom sections represent the 75th percentile, the median, and the 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and 10th percentiles, and each point represents the outlier. Daggers denote a significant difference from baseline values using Dunnett's test: †P < 0.05, ††P < 0.01. BL: baseline phase, IN: intervention phase, FU: follow-up phase.

1-3-4. 介入期以降における服薬アドヒアランス

介入期開始から 0、8、24、40 週の時点において、各群患者の服薬アドヒアランスについて 4 つの質問を用いて調査した。各質問に対する「はい」の回答数、及びそれらの合計数を Table 4 に示す。Q.1 に対する「はい」の回答割合は、A 群においては 0 週から 24 週にかけて、D 群においては 8 週時点で減少し、それらの割合は調査期間終了まで維持された。Q.1 以外の質問については、すべての群においていかなる傾向も認められなかった。

Table 4. Numbers of “Yes” answers given to questions about medication.

		Time after the initiation of intensive education			
	Group	0	8	24	40
Q.1	A	8 (57.1)	6 (42.9)	4 (33.3)	3 (30.0)
	B	6 (54.5)	5 (45.5)	7 (63.6)	4 (36.4)
	C	3 (18.8)	6 (37.5)	4 (26.7)	2 (15.4)
	D	5 (55.6)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (25.0)
Q.2	A	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (10.0)
	B	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (9.1)
	C	2 (12.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (15.4)
	D	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
Q.3	A	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	B	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
	C	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (13.3)	1 (7.7)
	D	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Q.4	A	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	B	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)
	C	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.7)	0 (0.0)
	D	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total number of “Yes” answer given to four questions.					
	A	0.5 [0–2]	0 [0–2]	0 [0–2]	0 [0–1]
	B	1 [0–1]	0 [0–1]	1 [0–2]	0 [0–2]
	C	0 [0–4]	0 [0–4]	0 [0–3]	0 [0–2]
	D	1 [0–3]	0 [0–2]	0 [0–1]	0 [0–1]

Data were represented as number (percentage) or median [range].

Q.1 薬を飲み忘れたことがある Q.2 薬を飲むことに無関心である

Q.3 調子が良いと薬を飲むのをやめる Q.4 体調が悪くなると薬を飲むのをやめる

第4節 考察

透析患者の生命予後改善のためには血清リン濃度の管理が重要であり³⁴⁾、特にリン吸着薬の適正使用が重要である⁴⁰⁻⁴²⁾。そこで本章では、地域薬局の薬剤師が血液透析患者に対し強化指導を行い、診療録及び薬歴簿の調査によりその有用性を評価した。

強化指導により、血清リン濃度高値群 (6-7 mg/dL 群及び 7 mg/dL 以上群) において介入期の血清リン濃度が低下し、同時に、血管石灰化の指標であるカルシウムリン積も低下した。これらの結果から、本章において行った強化指導が血液透析患者の血清リン濃度管理に有効であることが示された。これまで、リン吸着薬を服用する透析患者に対する強化指導の有効性を示した報告は、病院の薬剤師や看護師が患者の透析中にベッドサイドで十分な時間をかけて行ったもののみであった^{59, 61, 62)}。本研究結果から、地域薬局における限られた時間で行われる強化指導もまた、血液透析患者における血清リン濃度の管理に有効であると考えられた。また、介入期における血清リン濃度高値群の血清リン濃度の低下度は、病院薬剤師主導で強化指導を行った Satoh ら⁶¹⁾ の報告と同程度であった。本研究と既報では、介入期間に加え、使用可能なリン吸着薬やカルシウム作動薬の種類が異なっており、2つの研究結果を直接比較することは難しい。しかし、地域薬局の窓口で行う強化指導が、透析中にベッドサイドで行われる指導と同等の効果を発揮できる可能性があると考えられた。なお、介入期に患者全体の補正血清カルシウム濃度や血清アルブミン濃度に統計学的に有意な変化が認められたが、その変化量はいずれも微量であり、臨床的に有意な変化ではないものと考えられた。

介入期において、血清リン濃度高値群の血清リン濃度が低下したが、「薬を飲み忘れたことがある」との質問に対する「はい」の回答数の割合が減少した血清リン濃度最高値群 (7 mg/dL 以上群) において血清リン濃度が大きく低下した。このことから、血清リン濃度最高値群における血清リン濃度の大きな低下にリン吸着薬の飲み忘れの減少が寄与したと考えられた。一方で、血清リン濃度最低値群 (5 mg/dL 未満群) においては、「薬を飲み忘れたことがある」との質問に対する「はい」の回答数の割合が減少したにも関わらず、血清リン濃度は低下しなかった。この理由として、血清リン濃度最低値群はリン吸着薬の処方量が少なかったため、強化指導の効果が血清リン濃度に反映されにくかった、あるいは、強化指導の効果よりも食事から摂取するリン量の変動が血清リン濃度に大きく影響した、などのことが想定されるが、本研究において得られたデータのみからその理由を説明することはできない。

これまでに、服薬指導終了後の経過を長期的に調べた報告はほとんど見当たらない。そこで、服薬指導の有効性がどの程度持続するか調査した。介入期における血清リン濃度の低下が大きかった血清リン濃度最高値群において、調査期間を通じベースラインよりも低い血清リン濃度が維持された。また、「薬を飲み忘れたことがある」との質問に対する「はい」の回答割合も、介入期に低下したまま維持された。既報において、血液透析患者におけるリン吸着薬の服薬アドヒアランス低下とその血清リン濃度の上昇が相関することが報告されている^{58, 60)}。これらのことから、血清リン濃度最高値群において強化指導により高まった服薬アドヒアランスが維持され、その結果血清リン濃度の低下が維持されたと考えられた。このことは、地域薬局の薬剤師による強化指導が、特にベースラインの血清リン濃度が高い血液透析患者

の血清リン濃度管理において、長期的にも有効である可能性を示唆している。また、血清リン濃度が2番目に高かった群(6-7 mg/dL 群)においても、強化指導終了後に上昇した血清リン濃度は調査期間を通じベースラインの値を上回ることがなかった。本研究では対照群を設けていないため明確に結論づけることができないが、この群においても血清リン濃度のコントロール悪化が認められなかったという点で、強化指導が長期的に有効であった可能性が考えられる。しかし、2つの血清リン濃度高値群において、介入期に低下した血清リン濃度が介入期終了後に徐々に上昇したことから、強化指導を継続的に行う必要性も示唆された。興味深いことに、血清リン濃度最低値群において観察期の最終前1ヶ月及び最終月に血清リン濃度の有意な上昇、血清リン濃度最高値群において観察期の最終月に血清リン濃度の有意な低下が観察された。これらの変化は、血清リン濃度最低値群は他の群と比較し観察期におけるリン吸着薬の減量や中止が多かったこと、血清リン濃度最高値群は観察期の終了に向けてリン吸着薬の増量や追加が行われたことに起因するものと考えられた。

本研究における強化指導では、既報⁶⁰⁻⁶³⁾を参考にリン吸着薬の服用タイミングの是正に重点を置いた。血清リン濃度高値群において、既報^{60, 61)}と同様に血清リン濃度の低下が得られたことから、リン吸着薬を適正なタイミングで服用することが血清リン濃度管理において重要であることが再確認された。しかし、強化指導により血清リン濃度が低下したにも関わらず、まだなお日本透析医学会のガイドラインにおける管理目標値(6 mg/dL 未満)⁴³⁾に達しない患者が残存した。これを将来的に解消していくためには、患者指導の方法に更なる改良を加える必要があると考えられる。先行研究において、高リン血症を呈するCKD患者に対し、食事内容に合わせてリン吸着薬の用量を患者自身が決定していくよう教育したところ、血清リン濃度の低下がみられたという報告がある⁶⁵⁾。また、透析患者に対し、リン酸塩の食品添加物を含まない食品の選択方法について指導することで有意な血清リン濃度の低下が得られたとの報告がある^{66, 67)}。患者に対する指導内容を服薬に限定せず、多面的にアプローチしていくのがよいのかもしれない。

本研究の限界として、対象患者数が少なかったことが挙げられる。また、食事の摂取状況に関する情報が不十分であったことが本研究の結果に少なからず影響したと考えられる。さらに、観察期において、治療上必要と考えられる処方変更を許容したことも結果に影響した可能性があると考えられる。得られたデータの疫学的な質を向上させるためにも、食事や処方薬の内容を管理した状況下で、多施設共同研究により地域薬局の薬剤師による強化指導の有用性について検討していくことが必要と考えられる。

以上、本章において、地域薬局の薬剤師が薬局窓口における限られた時間の中で行う強化指導が血液透析患者の血清リン濃度管理に有効であることが確認された。特に血清リン濃度の高い患者においては、その効果が長期的に持続する可能性も示唆された。ただし、強化指導の効果は介入終了とともに経時的に弱まることも確認され、その指導方法や期間について更なる検討も必要であると考えられた。

第2章 血液透析患者の血清リン濃度に及ぼす製剤からのリン摂取の影響

第1節 緒言

従来、透析患者における高リン血症の治療戦略の1つとして、食事からのリン摂取制限が行われてきた³⁵⁾。日本腎臓学会は透析患者の食事療法基準として、タンパク質は0.9–1.2 g/kg/日、リンはタンパク質 (g) × 15 mg 以下の摂取を推奨している⁶⁸⁾。体重 50 kg の血液透析患者がこの基準に従って食事制限を行う場合、タンパク質は 45–60 g/日、リンは 675–900 mg/日以下を摂取することになり、食事由来のリンの生物学的利用率を 60% とすると²⁶⁾、405–540 mg/日のリンが体内に取り込まれることになる。血液透析によるリン除去量が約 400 mg/日であることを考慮すると³⁸⁾、5–140 mg/日のリンが体内に蓄積することになり、この蓄積を防ぐ目的でリン吸着薬の投与が行われることになる。従って、たとえ少量 (数十ミリグラム程度) であっても、リンの負荷は血清リン濃度の上昇やリン吸着薬の増量に結び付く可能性があり、その摂取には注意が必要と考えられる。

ところで、医薬品やサプリメントにもリンを含むものがあることが知られている⁶⁹⁾。多くの CKD 患者が多種類の医薬品を服用していること⁷⁰⁾、また、医薬品に含まれるリンの多くが生物学的利用率の高い無機リンであることから⁴⁸⁾、医薬品からのリン摂取にも注意が必要な可能性がある。近年、諸外国において、透析患者が使用中の医薬品やサプリメントにおけるリン含有量やそれらからのリン摂取量について複数の調査報告がなされている^{48–51, 71)}。そのうちのいくつかは、リン含有量の大きな医薬品があるため、透析患者はそれらの摂取を無視できないと報告している^{48–51)}。その一方で、リンを含有する医薬品の数は限られており、それらに注意が必要な患者はわずかしかないとする報告もある⁷¹⁾。すなわち、処方薬やサプリメント中のリン含有量の重要性や、それらが血液透析患者の血清リン濃度に及ぼす影響については、未だ一定の見解が得られていない。

そこで本章では、日本の血液透析患者が処方薬及びサプリメントから日常的に摂取しているリン量を明らかにすること、また、それらが血清リン濃度に及ぼす影響について明らかにすることを目的に以下の検討を行った。まず、血液透析患者の診療録及び薬歴簿を後方視的に調査した上で、使用中の処方薬及びサプリメントに含まれるリン量を測定し、それらからのリン摂取量を推算した。次に、その摂取量別に患者を群分けし、血清リン濃度を比較した。さらに、処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に変化があった症例を対象に、その変化と血清リン濃度の変化との関係を調査した。

第2節 実験方法

2-2-1. 診療録及び薬歴簿調査

2-2-1-1. 調査対象と期間

2018年3月から4月までの期間中に、かげやま医院において血液透析を受け、やまうち薬局において投薬を受けた血液透析患者のうち、20歳以上の患者を調査対象とした。なお、本研究は静岡県立大学研究倫理審査委員会及び医療法人社団灯弘会臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

2-2-1-2. 調査方法

かげやま医院の診療録及びやまうち薬局の薬歴簿に基づき後方視的に調査した。なお、2016年1月1日から2018年7月31日までの診療録及び薬歴簿を調査対象とした。

2-2-1-3. 調査項目

年齢、性別、透析歴、原疾患、院内投与薬、透析条件及び臨床検査値（血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清アルブミン濃度、BUN、血清クレアチニン濃度、血中ヘモグロビン濃度）について、かげやま医院の診療録より調査した。血清カルシウム濃度は第1章と同様の方法により、血清アルブミン濃度で補正した。

処方薬、サプリメント及びOTCの使用状況について、やまうち薬局の薬歴簿より調査した。また、日本におけるいくつかの臨床試験の結果を基に、Daugirdasら⁷²⁾の方法に準じ、各リン吸着薬（塩酸セベラマー、ビキサロマー、炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄、炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄）の相対的リン酸結合能を算出した⁷³⁻⁷⁷⁾。その結果、それらの相対的リン酸結合能はそれぞれ1、1、1.5、1.5、3、3と算出された。この相対的リン酸結合能で示されたリン吸着薬の1日投与量を患者ごとに算出した。

対象患者を処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に基づき、それらからリンをまったく摂取していない群（非摂取群）、その摂取量が摂取患者の中央値に満たない群（少量摂取群）及び中央値以上の群（多量摂取群）の3群に振り分けた。

2-2-2. 医薬品及びサプリメント中のリン含有量の調査

2-2-2-1. 調査対象品目

対象患者が使用中の医薬品及びサプリメントを調査対象とした。一部の医薬品については、同一の有効成分を含有する別銘柄品も調査対象に加えた。

2-2-2-2. 公表資料の調査

それぞれの調査対象品目について、医薬品であればインタビューフォーム、サプリメントであればホームページを調査し、各製品におけるリン含有の有無を確認した。なお、その確認には以下の判断基準を用いた。

- 1) 医薬品に含まれる成分のうち、リンの含有を否定できないと判断した成分表示

pH 調整剤、オノニス根乾燥エキス、サラシミツロウ、ステビア抽出物、精製セラック、その他 n 成分、第三リン酸カルシウム、大豆レシチン、タラクサシ根草エキス、白色セラック、ペプチド化した脱脂粉乳、ミレフォリウム草エキス、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、レシチン

2) 医薬品に含まれる成分のうち、リンを含有していないと判断した成分表示

α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、L-アルギニン、l-メントール、L-ロイシン、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーエマルジョン、アスパルテーム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、アセスルファムカリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アメ粉、アラビアガム、アラビアゴム末、亜硫酸水素ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、アルファー化デンプン、安息香酸ナトリウム、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、イソマル水和物、エタノール、エチルセルロース、エデト酸カルシウム二ナトリウム水和物、エリスリトール、塩化カルシウム水和物、塩酸、黄色三二酸化鉄、黄色 4 号 (タートラジン)、黄色 5 号、黄色 5 号アルミニウムレーキ、カラギーナン、カラメル、カルナウバロウ、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、還元麦芽糖水アメ、含水二酸化ケイ素、カンテン、カンテン末、キサンタンガム、キシリトール、グァーガム、クエン酸、クエン酸水和物、クエン酸トリエチル、クエン酸ナトリウム水和物、グリシン、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、黒酸化鉄、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、香料、コハク化ゼラチン、コポリビドン、コムギデンプン、サッカリン、サッカリンナトリウム水和物、酸化チタン、酸化マグネシウム、三二酸化鉄、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、シクロデキストリン、ジブチルヒドロキシトルエン、ジメチルポリシロキサン、酒石酸水素カリウム、ショ糖脂肪酸エステル、シリコーン樹脂、水酸化ナトリウム、スクラロース、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、ステアリン酸マグネシウム、青色 1 号、青色 2 号アルミニウムレーキ、精製白糖、赤色 102 号、赤色 106 号、赤色 2 号、赤色 3 号、赤色 3 号アルミニウムレーキ、セタノール、セラセフェート、ゼラチン、セルロース、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、タウマチン、タルク、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、チオ硫酸ナトリウム水和物、中鎖脂肪酸トリグリセリド、中鎖モノ・ジグリセリド、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デキストラン 40、デキストリン、デキストレイト、デヒドロ酢酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、トコフェロール、トリアセチン、トレハロース水和物、二酸化ケイ素、乳酸カルシウム水和物、乳糖、乳糖水和物、濃グリセリン、白糖、白糖・

デンプン球状顆粒、ハッカ油、バニリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、バレイシヨデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロース 2910、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、ヒプロメロースフタル酸エステル、ヒマシ油、ブチルヒドロキシアニソール、ブドウ糖、部分アルファー化デンプン、フマル酸、フマル酸一ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、フラクトオリゴ糖、プルラン、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水アメ、粉末セルロース、ペクチン、没食子酸プロピル、ポビドン、ポビドン K25、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート 80、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、マクロゴール、マクロゴール 1500、マクロゴール 400、マクロゴール 4000、マクロゴール 600、マクロゴール 6000、マクロゴール 6000NF、無水エタノール、無水クエン酸、無水ケイ酸、無水乳糖、メグルミン、メタクリル酸コポリマーLD、メタクリル酸コポリマーS、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、リボフラビン、流動パラフィン、ローカストビーングム

- 3) サプリメントに含まれる成分のうち、リンの含有を否定できないと判断した成分表示
イチョウ葉抽出物、梅果汁、オリーブエキス末 (オリーブ葉抽出物)、牡蠣カルシウム、香料、米胚芽油、コンドロイチン硫酸含有サメ軟骨抽出物、サフラワー油、酸味料、食用ごま油、ゼラチン、増粘多糖類、ドコサヘキサエン酸・エイコサペンタエン酸含有精製魚油、鶏軟骨抽出物、ドロマイト、乳化剤、乳たんぱく質酸味料、にんにく卵黄粉末、濃縮乳清活性たんぱく、ビタミン E 含有植物油、フィッシュコラーゲンペプチド (ゼラチンを含む)、プルーン果汁、ムコ多糖タンパク、ローヤルゼリー
- 4) サプリメントに含まれる成分のうち、リンを含有していないと判断した成分表示
D-ソルビトール、L 型発酵乳酸カルシウム、L-カルニチン、亜鉛、安息香酸 Na、イソマルトオリゴ糖、イノシトール、オリゴ糖、加工デンプン、果糖ぶどう糖液糖、カラメル、カリウム、還元麦芽糖水飴、還元パラチノース、寒天、キシリトール、キシロオリゴ糖、クエン酸、クエン酸 Na、クエン酸鉄ナトリウム、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、グルコサミン、結晶セルロース、コラーゲンペプチド、殺菌乳酸菌、酸化チタン、食物繊維、水溶化コエンザイム Q10、ステアリン酸カルシウム、セサミン、セルロース、タウリン、チアミン硝化物、デキストリン、鉄、トレハロース、難消化性デキストリン、ニコチン酸アミド、二酸化ケイ素、白糖、ビタミン B2、ビタミン

ン B12、ビタミン D、ビタミン類 (8 種)、必須アミノ酸 (6 種類、分枝鎖アミノ酸除く)、ヒドロキシプロピルセルロース、ピリドキシン塩酸塩、分岐鎖アミノ酸、ヘム鉄、微粒二酸化ケイ素、ポビドン、マルチトール、無水カフェイン、メチルスルフォニルメタン、葉酸、リボフラビンリン酸エステルナトリウム、リンゴ酢

2-2-2-3. リン含有量に関する照会

2-2-2-2 の調査において、リンの含有を否定できないと判断した製品について、製造元への調査を行った。

2-2-2-4. 医薬品及びサプリメント中のリン含有量の定量

2-2-2-1. に該当する製品における無機リン含有量を purine nucleoside phosphorylase (PNP)-xanthine dehydrogenase (XDH) 法により測定した。すなわち、医薬品またはサプリメント 1 投与単位を 1 mol/L 塩酸水溶液に溶解させ、15 分間超音波照射後、その溶液を 1000 rpm、15 分間遠心分離した。得られた上清をさらに 9000 rpm、25 分間遠心分離し、その上清を試料溶液とした。試料溶液のリン濃度を PNP-XDH 法により測定した (L-タイプワコー無機リン、富士フィルム和光純薬工業株式会社、大阪)⁷⁸⁾。試料溶液と酵素溶液 (PNP と XDH の混合溶液) の混合溶液に基質溶液 (イノシンと酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの混合溶液) を添加し、生成した還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの波長 340 nm における吸光度を測定した。なお、本測定における製品中のリン含有量の定量限界は 0.4 mg/unit of dose であった。

PNP-XDH 法では有機リンの含有量を測定することができないため、API として有機リン酸 (アデノシン三リン酸、アレンドロン酸、メコバラミン、ミノドロロン酸及びリセドロロン酸) を含む医薬品については、API の分子量に対するリンの分子量の比率から理論的に有機リン含有量を算出した。

血液透析患者の血清リン濃度を低下させるリン吸着薬 (塩酸セベラマー、ビキサロマー、炭酸カルシウム、クエン酸第二鉄、炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄) は、リン含有量の定量の対象から除外した。

2-2-3. 処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に変化のあった症例における血清リン濃度の調査

薬歴簿調査において、リン含有処方薬の処方変更、またはリン含有サプリメントの使用状況の変化を「処方薬及びサプリメントからのリン摂取量の変化」と定義し、調査期間中にその変化があった症例を選出した。なお、その変化の前 1 ヶ月から後 1 ヶ月までの計 2 ヶ月間において、血清リン濃度に影響を及ぼすと考えられる処方変更、すなわち、リン吸着薬、活性型ビタミン D 製剤及びカルシウム作動薬の処方内容、及び透析条件に変更があった症例は除外した。選出された症例について、処方薬及びサプリメントからのリン摂取量の変化の前 1-2 ヶ月から後 1-2 ヶ月までの計 2-4 ヶ月間における血清リン濃度を診療録から調査した。なお、日常的な食事からのリン摂取量の変動などの要因による血清リン濃度の日間変動の影

響を低減させるため、血清リン濃度は最低 2 回以上の検査値の平均を算出することとし、血清リン濃度に影響を及ぼすと考えられる処方変更がない限り、できるだけ多くの検査値 (最大 4 回分) を採用して平均値を算出した。

2-2-4. 統計解析

結果は平均値±標準偏差、頻度 (%) または中央値 (範囲) で示した。統計解析は GraphPad Prism software (version 5.0; Graphpad, San Diego, CA, USA) を用いて行った。処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に基づき振り分けた 3 つの患者群における血清リン濃度、リン吸着薬の 1 日投与量及び透析時間について、Dunn の多重比較検定を用いて比較した。また、医薬品及びサプリメント中のリン含有量の測定値と製造元による開示値との直線回帰、並びに処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に変化のあった症例におけるその変化量と血清リン濃度の変化量との直線回帰においてはピアソンの相関係数を求めた。いずれの検定においても $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

第3節 実験結果

2-3-1. 患者背景

調査対象となった100名の患者背景をTable 5に示す。対象患者は年齢 64.8 ± 11.4 歳、女性28名、透析歴 125.3 ± 117.6 ヶ月で、平均の血清リン濃度は 6.46 ± 1.36 mg/dLであった。原疾患の内訳として慢性糸球体性腎炎が32%と最も多く、糖尿病性腎症が29%と続いた。対象患者全体で342種類の医薬品、12種類のサプリメントを使用していた。OTCは使用していなかった。各患者は1日あたり 10.2 ± 3.4 種類、 18.9 ± 7.3 個(投与単位)の処方薬を服用していた。

Table 5. Baseline characteristics of all patients

	All patients (n = 100)
Age (years)	64.8 ± 11.4
Sex	
Females	28 (28%)
Duration of hemodialysis (months)	125.3 ± 117.6
Primary renal disease	
Chronic glomerulonephritis	32 (32%)
Diabetic nephropathy	29 (29%)
Nephrosclerosis	20 (20%)
Other	18 (18%)
Unknown	4 (4%)
Laboratory data	
Serum phosphate (mg/dL)	6.46 ± 1.36
Corrected serum calcium (mg/dL)	9.09 ± 0.72
Serum albumin (g/dL)	3.58 ± 0.31
Blood urea nitrogen (mg/dL)	66.1 ± 13.8
Serum creatinine (mg/dL)	10.95 ± 2.51
Hemoglobin (g/dL)	11.39 ± 1.11
Medication burden	
Total number of prescribed medications (per day)	10.2 ± 3.4
Total number of prescribed pill burden (per day)	18.9 ± 7.3

Values are expressed as mean \pm standard deviation or number (percentage).

2-3-2. 医薬品中のリン含有量に関する公表資料の調査及び照会

Fig. 9 に医薬品中のリン含有量に関する調査の流れを示した。対象患者が使用中の医薬品 342 品目 (赤枠無地) にその別銘柄品等 28 品目 (橙色枠無地) を加えた計 370 品目 (黄枠無地) について当該医薬品のインタビューフォームを調査したところ、293 品目 (緑枠無地) はリンを含有していないと判断され、77 品目 (水色枠無地) はリンの含有を否定できないと判断された。リンの含有を否定できないと判断された全 77 品目 (紫枠無地) について、各製造元に当該製剤中のリン含有量を照会したところ、53 品目 (青枠無地) についてリン含有量が開示されたが、データ不明 9 品目 (茶枠無地)、開示不可 15 品目 (桃色枠無地)、計 24 品目についてリン含有量を確認することができなかった。

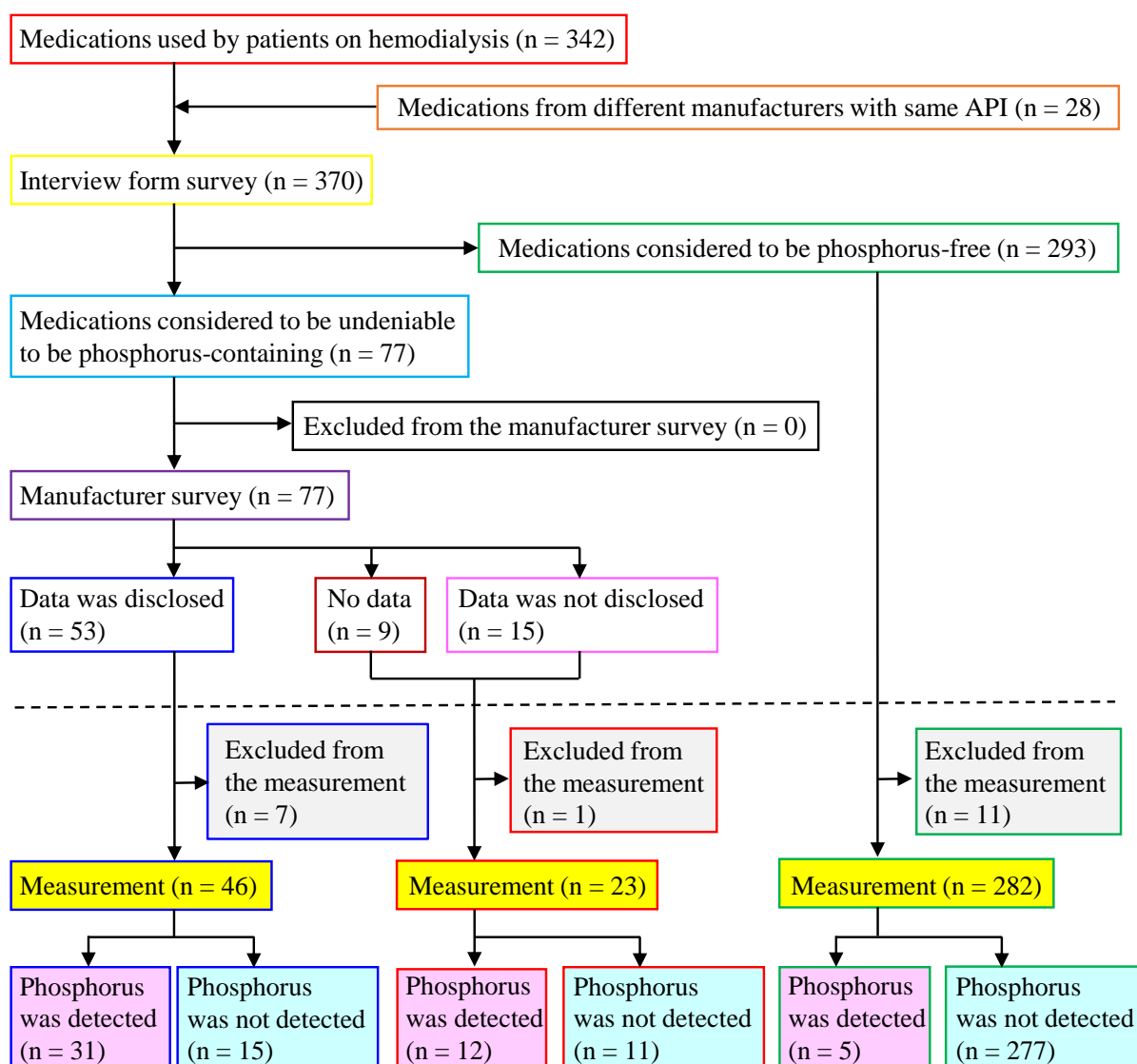


Fig. 9. Flow chart of investigation of phosphorus contents in medications.

2-3-3. サプリメント中のリン含有量に関する公表資料の調査及び照会

Fig. 10 にサプリメント中のリン含有量に関する調査の流れを示した。対象患者が使用中のサプリメント 12 品目 (赤枠無地) にその別銘柄品 1 品目 (橙色枠無地) を加えた 13 品目 (黄枠無地) について、当該サプリメントのホームページを調査したところ、1 品目 (水色枠無地) においては販売が打ち切られており、調査を行うことができなかった。残り 12 品目のうち 2 品目 (緑色枠無地) はリンを含有していないと判断され、10 品目 (桃色枠無地) はリンの含有を否定できないと判断された。リンの含有を否定できないと判断された全 10 品目 (紫枠無地) について各製造元に当該製品中のリン含有量を照会したところ、10 品目すべて (青枠無地) について製造元からリン含有量の回答が得られた。

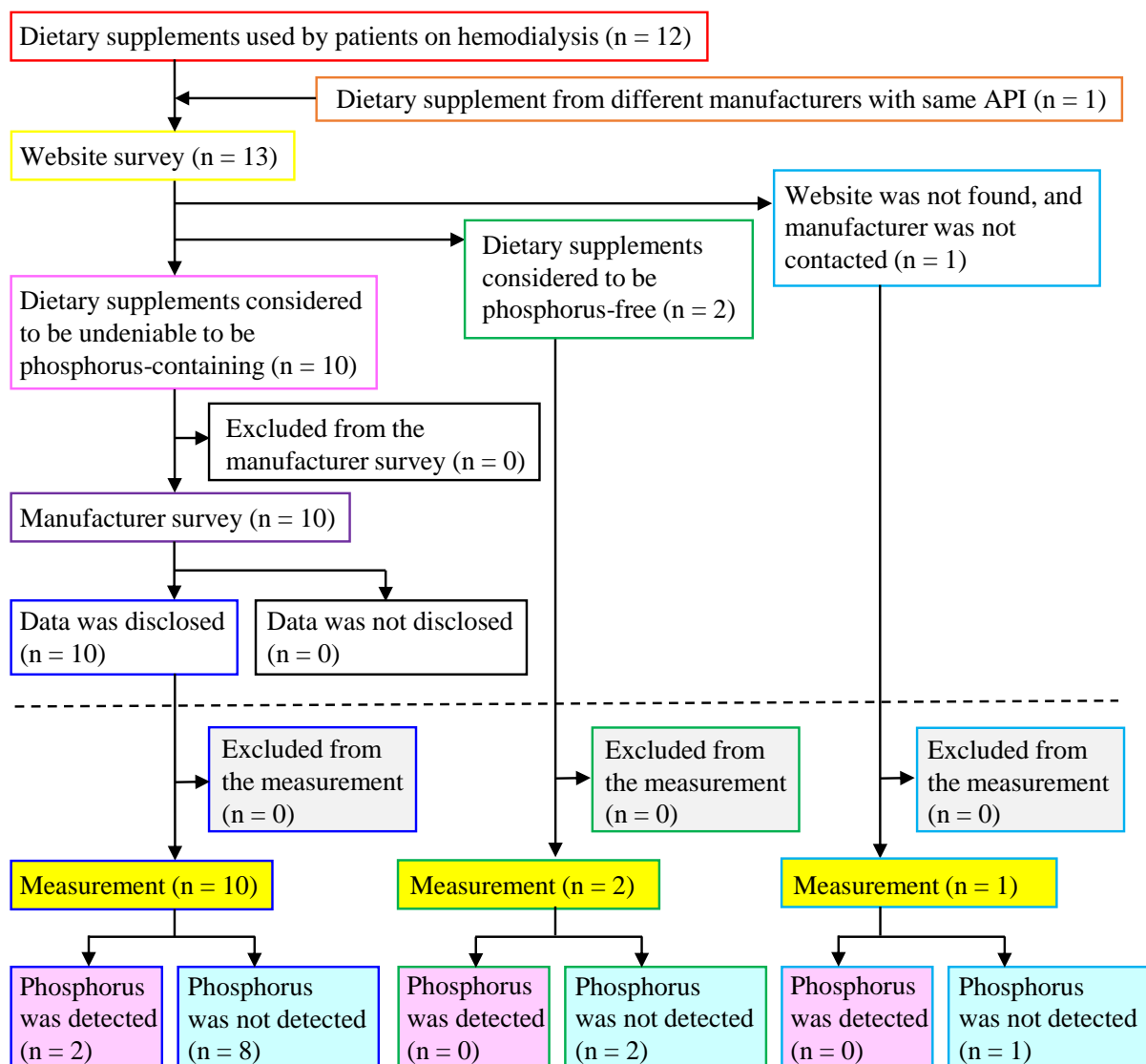


Fig. 10. Flow chart of investigation of phosphorus contents in dietary supplements.

2-3-4. 医薬品及びサプリメント中のリン含有量の定量

医薬品 351 品目、サプリメント 13 品目、計 364 品目の無機リン含有量を定量した。薬効分類ごとの測定製品目数を Table 6 に示す。測定の結果、医薬品 351 品目中 48 品目、サプリメント 13 品目中 2 品目にリンの含有が認められた。製品中にリンの含有が認められた API を含む製品のリストを Table 7 に、リンの含有が認められなかった医薬品及びサプリメントのリストをそれぞれ Table 8, Table 9 に示す。さらに、Table 7 の製品における投与単位あたり及び 1 日最大投与量あたりのリン含有量をそれぞれ Fig. 11, Fig. 12 に示す。各製品における投与単位あたりのリン含有量の最大値は、日医工製のリシノプリル錠 10 mg (#14, Table 7) における 30.7 mg であった (Fig. 11)。また、同一有効成分の製品であっても、製造元の違い、あるいは剤形の違いによりリン含有量が大きく異なるものがあることが確認された (Fig. 11)。投与単位あたりにおいてその差が最も大きかったのはロスバスタチン錠 5 mg で、アストラゼネカ製の製剤 (#30, Table 7) と沢井製薬製の製剤 (#32, Table 7) との間に 26.8 mg の差が認められた (Fig. 11)。さらに、製品中のリン含有量を 1 日最大投与量あたりに換算したところ、塩酸ジメモルファン錠 10 mg において、オーファンパシフィック製の製剤 (#10, Table 7) と辰巳化学製の製剤 (#11, Table 7) との間に 65.4 mg の差が認められた (Fig. 12)。

API として有機リン酸を含有する医薬品における投与単位あたりの有機リン含有量の理論値は、アデノシン三リン酸顆粒 10% (興和創薬、名古屋) が 15.4 mg、アレンドロン酸錠 35 mg (帝人ファーマ、東京) が 8.7 mg、ミノドロン酸錠 50 mg (アステラス製薬、東京) が 9.1 mg、リセドロン酸錠 2.5 mg (武田製薬、東京) が 0.5 mg であった。有機リン含有量の理論値を算出した 3 種類のメコバラミン製剤については、いずれの銘柄においてもその理論値が本研究の測定における定量限界を下回っていた。

2-3-5. 医薬品及びサプリメント中のリン含有量の測定値と製造元による開示値との関係

製造元への調査 (Fig. 9) において製剤中のリン含有量が確認された医薬品 53 品目 (Fig. 9, 青枠無地) のうち 7 品目 (Fig. 9, 青枠灰色地) を除外し 46 品目 (Fig. 9, 青枠黄色地) のリン含有量を定量したところ、31 品目 (Fig. 9, 青枠桃色地) にリンの含有が認められ、15 品目 (Fig. 9, 青枠水色地) にはリンは検出されなかった。また、製造元への調査においてリン含有量を確認できなかった医薬品 24 品目 (Fig. 9, 茶枠無地及び桃色無地の合計) のうち 1 品目 (Fig. 9, 赤枠灰色地) を除外し 23 品目 (Fig. 9, 赤枠黄色地) のリン含有量を定量したところ、12 品目 (Fig. 9, 赤枠桃色地) がリンを含有しており、そのうち 7 品目が 10 mg 以上のリンを含有していた。他方、インタビューフォームの記載からリンの含有が想定されなかった医薬品 293 品目 (Fig. 9, 緑枠無地) のうち 11 品目 (Fig. 9, 緑枠灰色地) を除外し 282 品目 (Fig. 9, 緑枠黄色地) のリン含有量を定量したところ、5 品目 (Fig. 9, 緑枠桃色地) においてリンの含有が認められ、それら 5 品目中 3 品目のリン含有量は 1 日最大投与量換算で 10mg を上回っていた。

製造元への調査 (Fig. 10) において製品中のリン含有量が確認されたサプリメント 10 品目 (Fig. 10, 青枠無地) すべてのリン含有量を定量したところ、2 品目 (Fig. 10, 青枠桃色地) にリンの含有が認められ、8 品目 (Fig. 10, 青枠水色地) にはリンの含有が認められなかった。また、ホームページの調査においてリンの含有が想定されなかったサプリメント 2 品目 (Fig.

10, 緑枠無地) のリン含有量を定量したところ、いずれの製品においてもリンの含有は認められなかった (Fig. 10, 緑枠水色地)。さらに、ホームページ調査及び製造元への調査を行う事ができなかった 1 品目 (Fig. 10, 水色枠無地) についてもリンの含有は認められなかった (Fig. 10, 水色枠水色地)。

医薬品及びサプリメント中のリン含有量の測定値と製造元による開示値との相関を調査したところ、両者の間に有意な相関が認められた ($n=56$, $Y=0.992X-0.143$, $R^2=0.985$, $P<0.001$) (Fig. 13)。また、その回帰直線の傾きは 1 に近く、両者の値にほとんど相違がないことが確認された。

Table 6. Number of measured formulations by categories of diseases.

Category	Number of formulations
Medications	
Allergy	22
Blood coagulation	20
Cardiovascular system	136
Central nervous system	48
Diabetes	11
Gastro-intestinal	45
Hormones	8
Hyperuricemia	5
Kampo*	7
Minerals	4
Respiratory system	5
Vitamins	16
Other	24
Total of medications	351
Dietary supplements	13
Total	364

*Kampo is Japanese herbal medicine.

Table 7. Medications and dietary supplements which contain phosphorus.

No.	API, dosage form, content (manufacturer)	No.	API, dosage form, content (manufacturer)
Medications		30	Rosuvastatin, ODT, 5 mg (AstraZeneca)
1	Allopurinol, tablet, 100 mg (Ayumi)	31	Rosuvastatin, ODT, 5 mg (Daiichi Sankyo Espha)
2	Allopurinol, tablet, 100 mg (GlaxoSmithKline)	32	Rosuvastatin, ODT, 5 mg (Sawai)
3	Azosemide, tablet, 60 mg (Nihon generic)	33	Sennoside A and B, granule, - (Sun Pharma)
4	Bakumondoto (Kampo), granule, - (Tsumura)	34	Sertraline, tablet, 25 mg (Pfizer)
5	Captopril, tablet, 25 mg (Daiichi Sankyo Espha)	35	Sertraline, tablet, 50 mg (Pfizer)
6	Captopril, tablet, 25 mg (Nichi-Iko)	36	Shakuyakukanzoto (Kampo), granule, - (Tsumura)
7	Carbazochrome, tablet, 30 mg (Nichi-Iko)	37	Shigyakusan (Kampo), granule, - (Tsumura)
8	Daikenchuto (Kampo), granule, - (Tsumura)	38	Sodium ferrous citrate, tablet, 50 mg (Sawai)
9	Desloratadine, tablet, 5 mg (MSD)	39	Sodium ferrous citrate, tablet, 50 mg (Sannova)
10	Dimemorfan, tablet, 10 mg (OrphanPacific)	40	Tokiinshi (Kampo), granule, - (Tsumura)
11	Dimemorfan, tablet, 10 mg (Tatsumi Kagaku)	41	Unseiin (Kampo), granule, - (Tsumura)
12	Eszopiclone, tablet, 2 mg (Eisai)	42	Zopiclone tablet, 7.5 mg (Kyorin)
13	Juzentaihoto (Kampo), granule, - (Tsumura)	43	Zopiclone tablet, 7.5 mg (Towa)
14	Lisinopril, tablet, 10 mg (Nichi-Iko)	44	Zopiclone tablet, 7.5 mg (Sawai)
15	Lisinopril, tablet, 10 mg (Teva Takeda)	45	Zopiclone tablet, 7.5 mg (Kobayashi Kako)
16	Lisinopril tablet, 10 mg (Ohara)	46	Zopiclone tablet, 7.5 mg (Sanofi)
17	Lisinopril, tablet, 10 mg (AstraZeneca)	47	Zopiclone tablet, 10 mg (Kyorin)
18	Lisinopril, tablet, 10 mg (Kyowa Pharmaceutical)	48	Zopiclone tablet, 10 mg (Kobayashi Kako)
19	Lisinopril, tablet, 10 mg (Towa)	49	Zopiclone tablet, 10 mg (Towa)
20	Lisinopril, tablet, 10 mg (Mylan)	50	Zopiclone tablet, 10 mg (Sawai)
21	Lisinopril, tablet, 10 mg, (Sawai)	51	Zopiclone tablet, 10 mg (Sanofi)
22	Naftopidil, ODT, 50 mg (Sawai)	Dietary supplements	
23	Naftopidil, ODT, 50 mg (Mylan)	52	Collagen peptide, jelly, 1000 mg (Yazuya)
24	Neurotropin†, tablet, 4 units (Nippon Zoki)	53	Glucosamine and chondroitin, tablet, 187 mg and 13 mg (Megmilk Snow Brand)
25	Risperidone, ODT, 1 mg (Janssen Pharma)	54	Glucosamine and chondroitin, tablet, 200 mg and 46 mg (DHC)
26	Rosuvastatin tablet, 2.5 mg (Daiichi Sankyo Espha)		
27	Rosuvastatin, tablet, 2.5 mg (AstraZeneca)		
28	Rosuvastatin, tablet, 5 mg (Daiichi Sankyo Espha)		
29	Rosuvastatin, ODT, 2.5 mg (AstraZeneca)		

†Neurotropin is an extract from inflammatory rabbit skin inoculated by vaccinia virus.

Table 8. Medications which contain no phosphorus.

No.	API, dosage form, content (manufacturer)	No.	API, dosage form, content (manufacturer)
55	Acetaminophen, tablet, 200 mg (Ayumi)	82	Aspirin, tablet, 81 mg (Lion)
56	Acetaminophen, allylisopropylacetylurea, caffeine and isopropylantipyrine, granule, - (Shionogi)	83	Aspirin, tablet, 100 mg (Bayel)
57	Acetaminophen and tramadol, tablet, 325 mg and 37.5 mg (Janssen)	84	Atenolol, tablet, 25 mg (AstraZeneca)
58	Alfacalcidol capsule, 0.25 µg (Chugai)	85	Atorvastatin, tablet, 5 mg (Astellas)
59	Alacepril, capsule, 25 mg (Nichi-Iko)	86	Atorvastatin, tablet, 5 mg (Towa)
60	Alfacalcidol, tablet, 0.25 µg (Teva Takeda)	87	Atorvastatin, tablet, 10 mg (Astellas)
61	Alfacalcidol, capsule, 0.5 µg (Chugai)	88	Atorvastatin, tablet, 10 mg (Towa)
62	Alfacalcidol capsule, 0.5 µg (Nichi-Iko)	89	Azelnidipine, tablet, 16 mg (Nippon Chemiphar)
63	Alfacalcidol, tablet, 0.5 µg (Kyowa)	90	Azelnidipine and olmesartan, tablet, 8 mg and 10 mg, (Daiichi Sankyo)
64	Alfacalcidol, tablet, 0.5 µg (Teijin)	91	Azelnidipine and olmesartan, tablet, 16 mg and 20 mg, (Daiichi Sankyo)
65	Aliskiren, tablet, 150 mg (OrphanPacific)	92	Azilsartan, tablet, 20 mg (Takeda)
66	Ambroxol, tablet, 15 mg (Towa)	93	Azilsartan, tablet, 40 mg (Takeda)
67	Ambroxol, ODT, 45 mg (Teijin)	94	Azulene sodium sulfonate / L-glutamine, granule, - (Kotobuki)
68	Amezinium, tablet, 10 mg (Dainippon Sumitomo)	95	Benidipine, tablet, 4 mg (Kyowa Kirin)
69	Amlodipine, ODT, 2.5 mg (Towa)	96	Benidipine, tablet, 4 mg (Nichi-Iko)
70	Amlodipine, ODT, 5 mg (Dainippon Sumitomo)	97	Benidipine, tablet, 8 mg (Kyowa Kirin)
71	Amlodipine, ODT, 5 mg (Towa)	98	Benidipine, tablet, 8 mg (Nichi-Iko)
72	Amlodipine, ODT, 10 mg (Dainippon Sumitomo)	99	Bepotastine, ODT, 5 mg (Nipro ES Pharma)
73	Amlodipine and azilsartan, tablet, 2.5 mg and 20 mg, (Takeda)	100	Bepotastine, ODT, 5 mg (TanabeMitsubishi)
74	Amlodipine and azilsartan, tablet, 5 mg and 20 mg, (Takeda)	101	Bepotastine, ODT, 10 mg (Nipro ES Pharma)
75	Amlodipine and irbesartan, tablet, 5 mg and 100 mg, (Dainippon Sumitomo)	102	Beraprost, tablet, 20 µg (Kaken)
76	Amlodipine and irbesartan, tablet, 10 mg and 100 mg, (Dainippon Sumitomo)	103	Betamethasone and chlorpheniramine, tablet, 0.25 mg and 2 mg (Takada)
77	Amlodipine and telmisartan, tablet, 5 mg and 40 mg, (Nippon Boehringer Ingelheim)	104	Bicalutamide, ODT, 80 mg (Sawai)
78	Amlodipine and telmisartan, tablet, 5 mg and 80 mg, (Daiichi Sankyo Espha)	105	Bifidobacterium, table, 12 mg (Biofermin)
79	Amlodipine and telmisartan, tablet, 5 mg and 80 mg, (Nippon Boehringer Ingelheim)	106	Bifidobacterium, powder, 10 mg (Kowa)
80	Aprindine, capsule, 20 mg (Bayel)	107	Bilastine, tablet, 20 mg (Taiho)
81	Ascorbic acid, granule, 25% (Teva Takeda)	108	Biperiden, tablet, 1 mg (Dainippon Sumitomo)
		109	Bisoprolol, tablet, 0.625 mg (Tanabe Mitsubishi)
		110	Bisoprolol, tablet, 0.625 mg (Towa)
		111	Bisoprolol, tablet, 2.5 mg (Tanabe Mitsubishi)
		112	Bisoprolol, tablet, 2.5 mg (Towa)

Table 8. (continued)

No.	API, dosage form, content (manufacturer)	No.	API, dosage form, content (manufacturer)
113	Bromelain and tocopherol, tablet, 35,000 unit and 10 mg (Jaydorf)	143	Cilnidipine and valsartan, tablet, 10 mg and 80 mg (EA pharma)
114	Brotizolam, tablet, 0.25 mg (Tanabe Mitsubishi)	144	Cilostazol, ODT, 50 mg (Otsuka)
115	Brotizolam, ODT, 0.25 mg (Medisa)	145	Cilostazol, ODT, 50 mg (Sawai)
116	Brotizolam, ODT, 0.25 mg (Nippon Boehringer Ingelheim)	146	Cilostazol, ODT, 100 mg (Sawai)
117	Bunazosin, tablet, 3 mg (Eisai)	147	Cinacalcet, tablet, 12.5 mg (Kyowa Kirin)
118	Butyrate-producing bacteria, tablet, 20 mg (Miyarisan)	148	Cinacalcet, tablet, 25 mg (Kyowa Kirin)
119	Calcitriol, capsule, 0.25 µg (Chugai)	149	Cinacalcet, tablet, 75 mg (Kyowa Kirin)
120	Calcitriol, capsule, 0.25 µg (Towa)	150	Clarithromycin, tablet, 200 mg (Mylan)
121	Calcitriol, capsule, 0.5 µg (Chugai)	151	Clonazepam, tablet, 0.5 mg (Taiyo Pharma)
122	Calcitriol, capsule, 0.5 µg (Teva Takeda)	152	Clonazepam, tablet, 1 mg (Taiyo Pharma)
123	Calcium lactate, tablet, 500 mg (Pfizer)	153	Clopidogrel, tablet, 25 mg (Nichi-Iko)
124	Calcium lactate, powder, 100% (Kenei)	154	Clopidogrel, tablet, 25 mg (Sanofi)
125	Calcium polystyrene sulfonate, powder, 100% (Kowa)	155	Clopidogrel, tablet, 75 mg (Nichi-Iko)
126	Calcium polystyrene sulfonate, solution, 20% (Kowa)	156	Clopidogrel, tablet, 75 mg (Sanofi)
127	Calcium polystyrene sulfonate, jelly, 20% (Sanwa)	157	Difenidol, tablet, 25 mg (Nippon Shinyaku)
128	Camostat, tablet, 100 mg (Towa)	158	Digoxin, tablet, 0.125 mg (Kyoto)
129	Candesartan, ODT, 8 mg (Sawai)	159	Digoxin, powder, 0.1% (Taiyo Pharma)
130	Candesartan, ODT, 8 mg (Teva Takeda)	160	Dilazep, tablet, 100 mg (Kowa)
131	Carbocysteine, tablet, 500 mg, (Sawai)	161	Diltiazem, capsule, 100 mg (Sawai)
132	Carvedilol, tablet, 1.25 mg (Daiichi Sankyo)	162	Diltiazem, capsule, 100 mg (Tanabe Mitsubishi)
133	Carvedilol, tablet, 1.25 mg (Sawai)	163	Dimenhydrinate, tablet, 50 mg (Yoshindo)
134	Carvedilol, tablet, 2.5 mg (Daiichi Sankyo)	164	Distigmine, tablet, 5 mg (Torii)
135	Carvedilol, tablet, 2.5 mg (Sawai)	165	Domperidone, ODT, 5 mg (Kyowa Kirin)
136	Carvedilol, tablet, 10 mg (Daiichi Sankyo)	166	Domperidone, ODT, 10 mg (Kyowa Kirin)
137	Carvedilol, tablet, 10 mg (Sawai)	167	Doxazosin, tablet, 1 mg (Pfizer)
138	Casanthranol and dioctyl sodium sulfosuccinate, tablet, 15 mg and 30 mg (Nippon zoki)	168	Doxazosin, tablet, 2 mg (Pfizer)
139	Celecoxib, tablet, 100 mg (Astellas)	169	Doxazosin, tablet, 2 mg (Sawai)
140	Cetirizine, tablet, 10 mg (Mylan)	170	Doxazosin, tablet, 4 mg (Pfizer)
141	Cilnidipine, tablet, 10 mg (EA pharma)	171	Droxidopa, ODT, 200 mg (Dainippon Sumitomo)
142	Cilnidipine, tablet, 10 mg (Sawai)	172	Dutasteride, capsule, 0.5 mg (GlaxoSmithCline)
		173	Ebastine, ODT, 10 mg (Dainippon Sumitomo)
		174	Eldecalcitol, capsule, 0.75 µg (Chugai)
		175	Enalapril, tablet, 2.5 mg (Towa)
		176	Enalapril, tablet, 5 mg (Towa)
		177	Eperisone, tablet, 50 mg (Eisai)

Table 8. (continued)

No.	API, dosage form, content (manufacturer)	No.	API, dosage form, content (manufacturer)
178	Epinastine, tablet, 10 mg (Nippon Boehringer Ingelheim)	208	Fursultiamine, tablet, 25 mg (Towa)
179	Epinastine, tablet, 10 mg (Pfizer)	209	Glimepiride, tablet, 0.5 mg (Sawai)
180	Epinastine, tablet, 20 mg (Nippon Boehringer Ingelheim)	210	Guanabenz, tablet, 2 mg (Alfresa)
181	Epinastine, tablet, 20 mg (Pfizer)	211	Hydrocortisone, tablet, 10 mg (Pfizer)
182	Esomeprazole, tablet, 20 mg (AstraZeneca)	212	Imidapril, tablet, 5 mg (Pfizer)
183	Essential amino acids, granule, total of 2123.6 mg of amino acid (EA pharma)	213	Imidapril, tablet, 5 mg (Tanabe Mitsubishi)
184	Estazolam, tablet, 2 mg (Teva Takeda)	214	Imidapril, tablet, 10 mg (Tanabe Mitsubishi)
185	Ethyl icosapentate, granulated capsule, 600 mg (Sawai)	215	Indapamide, tablet, 1 mg (Kyoto)
186	Ethyl icosapentate, granulated capsule, 900 mg (Mochida)	216	Indapamide, tablet, 2 mg (Kyoto)
187	Ethyl icosapentate, granulated capsule, 900 mg (Sawai)	217	Irbesartan, tablet, 50 mg (Dainippon Sumitomo)
188	Etizolam, tablet, 0.5 mg (Medisa)	218	Irbesartan, tablet, 100 mg (DS Pharma Promo)
189	Etizolam, tablet, 0.5 mg (Tanabe Mitsubishi)	219	Isosorbide mononitrate, tablet, 20 mg (Sawai)
190	Etizolam, tablet, 1 mg (Tanabe Mitsubishi)	220	Kallidinogenase, tablet, 50 unit (Nipro)
191	Ezetimibe, tablet, 10 mg (MSD)	221	Lactobacillus casei, powder, 500 mg (Yakult)
192	Famotidine, ODT, 10 mg (LTL Pharma)	222	Lactulose, jelly, 40% (Sanwa)
193	Famotidine, ODT, 10 mg (Towa)	223	Lafutidine, tablet, 10 mg (Sawai)
194	Famotidine, ODT, 20 mg (LTL Pharma)	224	Lafutidine, tablet, 10 mg (Taiho)
195	Febuxostat, tablet, 10 mg (Teijin)	225	Lansoprazole, ODT, 15 mg (Teva Takeda)
196	Febuxostat, tablet, 20 mg (Teijin)	226	Lansoprazole, ODT, 15 mg (Towa)
197	Fexofenadine, tablet, 30 mg (Nichi-Iko)	227	Lansoprazole, ODT, 30 mg (Teva Takeda)
198	Fexofenadine, tablet, 60 mg (Nichi-Iko)	228	Lansoprazole, ODT, 30 mg (Towa)
199	Fexofenadine, tablet, 60 mg (Sanofi)	229	Levocarnitine, tablet, 250 mg (Otsuka)
200	Flunitrazepam, tablet, 1 mg (Kyowa)	230	Levocetirizine, tablet, 5 mg (GlaxoSmithCline)
201	Flunitrazepam, tablet, 2 mg (Kyowa)	231	Levothyroxine, tablet, 25 µg (Asuka)
202	Folic acid, tablet, 5 mg (Nihon)	232	Levothyroxine, tablet, 50 µg (Asuka)
203	Furosemide, tablet, 20 mg (Japan Generic)	233	Limaprost alfadex, tablet, 5 µg (Dainippon Sumitomo)
204	Furosemide, tablet, 20 mg (Sanofi)	234	Limaprost alfadex, tablet, 5 µg (Medisa)
205	Furosemide, tablet, 40 mg (Sanofi)	235	Linaclotide, tablet, 0.25 mg (Astellas)
206	Furosemide, tablet, 40 mg (Teva Takeda)	236	Linagliptin, tablet, 5 mg (Nippon Boehringer Ingelheim)
207	Fursultiamine, tablet, 25 mg (Teva Takeda)	237	Loperamide, tablet, 1 mg (Sunnova)
		238	Loratadine, tablet, 10 mg (Pfizer)
		239	Loratadine, ODT, 10 mg (Pfizer)
		240	Losartan, tablet, 25 mg (Sawai)
		241	Loxoprofen, tablet, 60 mg (Daiichi Sankyo)

Table 8. (continued)

No.	API, dosage form, content (manufacturer)	No.	API, dosage form, content (manufacturer)
242	Lubiprostone, capsule, 24 µg (Mylan EPD)	278	Picosulfate, tablet, 2.5 mg (Teijin)
243	Magnesium oxide, tablet, 250 mg (Kyowa Chemical)	279	Picosulfate, solution, 0.75% (Nichi-Iko)
244	Magnesium oxide, tablet, 250 mg (Yoshida)	280	Picosulfate, solution, 0.75% (Teijin)
245	Mefruside, tablet, 25 mg (Tanabe Mitsubishi)	281	Pitavastatin, tablet, 1 mg (Kowa)
246	Methyldopa, tablet, 125 mg (Minophagen)	282	Pitavastatin, tablet, 1 mg (Sawai)
247	Methyldopa, tablet, 250 mg (Minophagen)	283	Pitavastatin, ODT, 1 mg (Kowa)
248	Methylprednisolone, tablet, 4 mg (Pfizer)	284	Pitavastatin, ODT, 1 mg (Towa)
249	Metildigoxin, tablet, 0.05 mg (Chugai)	285	Pitavastatin, tablet, 2 mg (Kowa)
250	Metoclopramide, tablet, 5 mg (Astellas)	286	Polaprezinc, ODT, 75 mg (Sawai)
251	Midodrine, ODT, 2 mg (Taisho)	287	Polaprezinc, ODT, 75 mg (Zeria)
252	Mitiglinide, tablet, 10 mg (Kissei)	288	Pravastatin, tablet, 10 mg (Daiichi Sankyo)
253	Montelukast, tablet, 10 mg (Kyorin)	289	Pravastatin, tablet, 10 mg (Nippon Chemiphar)
254	Montelukast, tablet, 10 mg (Kyorin Medio)	290	Prednisolone, tablet, 5 mg (Shionogi Pharma)
255	Mosapride, tablet, 5 mg (Dainippon Sumitomo)	291	Pregabalin, ODT, 25 mg (Pfizer)
256	Mosapride, tablet, 5 mg (Pfizer)	292	Propafenone, tablet, 150 mg (Ohara)
257	Nalfurafine, tablet, 2 µg (Toray)	293	Quazepam, tablet, 15 mg (Hisamitsu)
258	Nalfurafine, ODT, 2 µg (Toray)	294	Rabeprazole, tablet, 10 mg (Pfizer)
259	Nicorandil, tablet, 5 mg (Chugai)	295	Raloxifene, tablet, 60 mg (Eli Lilly Japan)
260	Nicorandil, tablet, 5 mg (Towa)	296	Ramelteon, tablet, 8 mg (Takeda)
261	Nifedipine, tablet, 10 mg (Bayel)	297	Ramosetron, tablet, 2.5 µg (Astellas)
262	Nifedipine, tablet, 20 mg (Sawai)	298	Ramosetron, ODT, 5 µg (Astellas)
263	Nifedipine, retard tablet, 10 mg (Bayel)	299	Rebamipide (branded), tablet, 100 mg (Otsuka)
264	Nifedipine, retard tablet, 10 mg (Towa)	300	Rebamipide (generic), tablet, 100 mg (Otsuka)
265	Nifedipine, retard tablet, 20 mg (Bayel)	301	Rifampicin, capsule, 150 mg (Sandoz)
266	Nifedipine, retard tablet, 20 mg (Towa)	302	Rupatadine, tablet, 10 mg (Tanabe Mitsubishi)
267	Nifedipine, retard tablet, 40 mg (Bayel)	303	Sanactase, meicelase, proctase, olipase 2S and pancreatic digestive enzyme TA, capsule, 50 mg, 50 mg, 100 mg, 20 mg and 100 mg (Meiji Seika Pharma)
268	Nifedipine, retard tablet, 40 mg (Towa)		
269	Olanzapine, ODT, 2.5 mg (Meiji Seika Pharma)		
270	Olmesartan, ODT, 20 mg (Daiichi Sankyo)		
271	Olmesartan, ODT, 20 mg (Daiichi Sankyo Espha)	304	Sarpogrelate, tablet, 100 mg (Tanabe Mitsubishi)
272	Olopatadine, tablet, 5 mg (Kyowa Kirin)	305	Sarpogrelate, tablet, 100 mg (Towa)
273	Olopatadine, ODT, 5 mg (Kyowa Kirin)	306	Saxagliptin, tablet, 2.5 mg (Kyowa Kirin)
274	Omarigliptin, tablet, 12.5 mg (MSD)	307	Saxagliptin, tablet, 5 mg (Kyowa Kirin)
275	Omeprazole, tablet, 20 mg (Kyowa)	308	Sennoside, tablet, 12 mg (Sunpharma)
276	Pantethine, powder, 20% (Alfresa)	309	Sennoside, tablet, 12 mg (Teva Takeda)
277	Phenobarbital, tablet, 30 mg (Fujinaga)	310	Silodosin, tablet, 4 mg (Kissei)

Table 8. (continued)

No.	API, dosage form, content (manufacturer)	No.	API, dosage form, content (manufacturer)
311	Simvastatin, tablet, 5 mg (Towa)	334	Triazolam, tablet, 0.25 mg (Pfizer)
312	Sodium polystyrene sulfonate, dry syrup, 76% (Torii)	335	Trichlormethiazide, tablet, 1 mg (Shionogi Pharma)
313	Sodium polystyrene sulfonate, powder, 100% (Torii)	336	Trichlormethiazide, tablet, 2 mg (Nipro)
314	Spironolactone, tablet, 25 mg (Nichi-Iko)	337	Trichlormethiazide, tablet, 2 mg (Shionogi Pharma)
315	Spironolactone, tablet, 25 mg (Pfizer)	338	Ubidecarenone, tablet, 10 mg (Eisai)
316	Tamoxifen, tablet, 20 mg (Mylan EPD)	339	Ubidecarenone, tablet, 10 mg (Towa)
317	Taurine, powder, 98% (Taisho)	340	Ursodeoxycholic acid, tablet, 100 mg (Towa)
318	Telmisartan, tablet, 20 mg (Daiichi Sankyo Espha)	341	Valsartan, tablet, 40 mg (Sawai)
319	Telmisartan, tablet, 40 mg (Daiichi Sankyo Espha)	342	Vildagliptin, tablet, 50 mg (Novartis Pharma)
320	Telmisartan, tablet, 40 mg (Nippon Boehringer Ingelheim)	343	Voglibose, ODT, 0.2 mg (Teva Takeda)
321	Teneligliptin, tablet, 20 mg (Tanabe Mitsubishi)	344	Voglibose, ODT, 0.2 mg (Towa)
322	Teprenone, capsule, 50 mg (Eisai)	345	Voglibose, ODT, 0.3 mg (Towa)
323	Tiaprider, tablet, 25 mg (Japan Generic)	346	Vonoprazan, tablet, 10 mg (Takeda)
324	Ticlopidine, tablet, 100 mg (Sanofi)	347	Vonoprazan, tablet, 20 mg (Takeda)
325	Tiquizium, tablet, 10 mg (Towa)	348	Warfarin, tablet, 0.5 mg (Eisai)
326	Tocopherol, capsule, 100 mg (Eisai)	349	Warfarin, tablet, 1 mg (Eisai)
327	Tocopherol, capsule, 200 mg (Horii)	350	Zinc acetate, tablet, 25 mg (Nobel Pharma)
328	Tolvaptan, tablet, 7.5 mg (Otsuka)	351	Zolpidem, tablet, 5 mg (Astellas)
329	Topiroxostat, tablet, 20 mg (Sanwa)	352	Zolpidem, ODT, 5 mg (Sawai)
330	Torasemide, tablet, 4 mg (Tanabe Mitsubishi)	353	Zolpidem, tablet, 10 mg (Astellas)
331	Torasemide, tablet, 8 mg (Tanabe Mitsubishi)	354	Zolpidem, film, 10 mg (Kyukyu)
332	Triazolam, tablet, 0.125 mg (Pfizer)		
333	Triazolam, tablet, 0.25 mg (Nichi-Iko)		

Table 9. Dietary supplements which contain no phosphorus.

No.	AI, dosage form, content (manufacturer)	No.	AI, dosage form, content (manufacturer)
355	Calcium acetate, tablet, 500 mg (Vital Corporation)	360	Heme iron, capsule, 5 mg of iron (DHC)
356	Calcium lactate, drink, 0.5% (Hakuju)	361	L-carnitine, drink, 1.7% (Beta Foods)
357	Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, capsule, 75 mg and 25 mg (Suntory)	362	Milk basic protein, tablet, 40 mg (Megmilk Snow Brand)
358	Garlic and yolk, capsule, - (Yazuya)	363	Sesamin, capsule, 5 mg (Kadoya)
359	Ginkgo biloba extract, tablet, 120 mg (Natural Medicine)	364	Taurine and royal jelly, drink, 1500 mg and 500 mg (Taisho)

AI: active ingredient

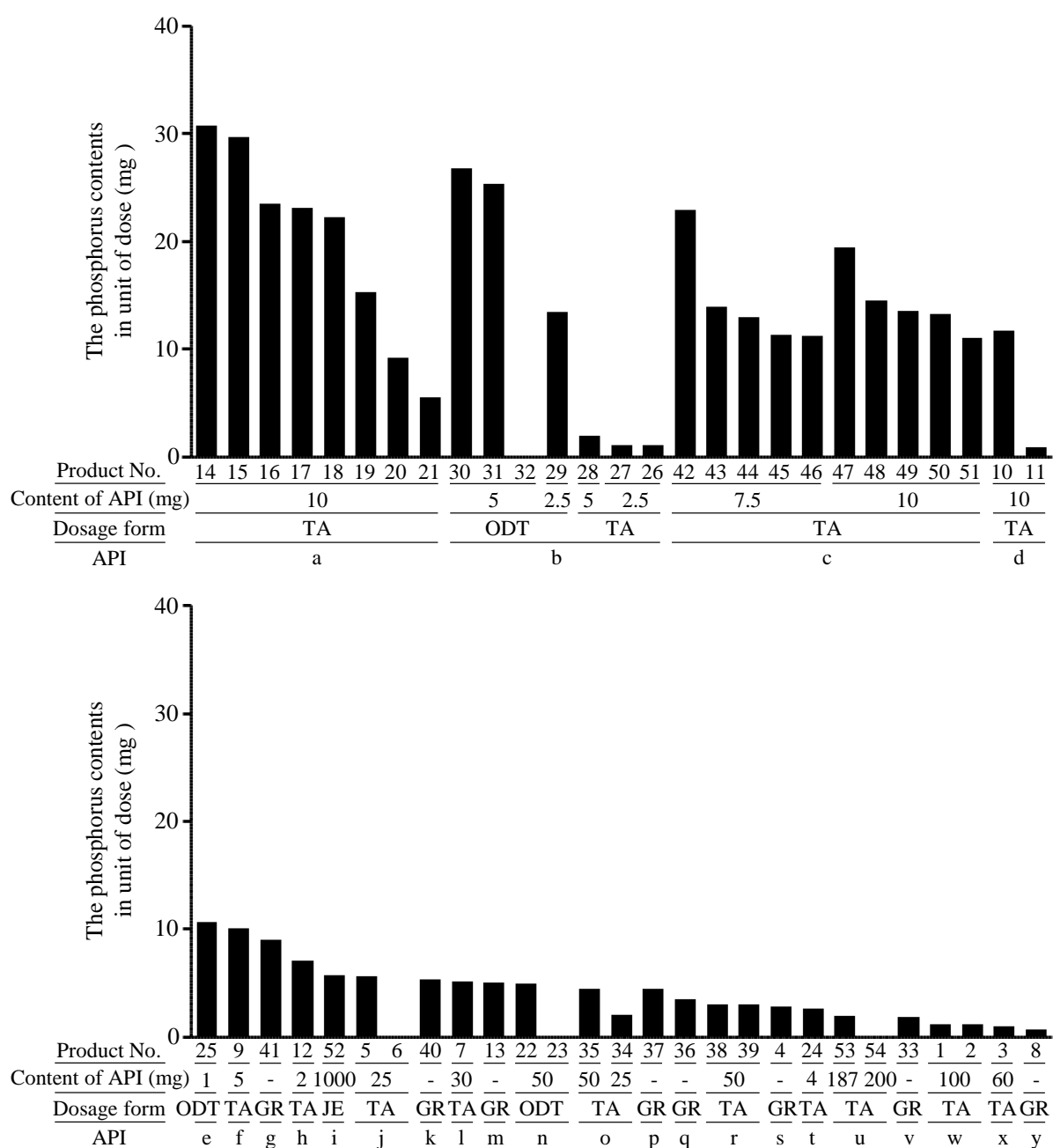


Fig. 11. Phosphorus contents in unit of dose of medications and dietary supplements.

Products are listed by API in order of phosphorus content. Each column represents the phosphorus contents of products measured triplicate for each product. API, active pharmaceutical ingredient; TA, tablet; ODT, orally disintegrating tablet; GR, granule; JE, jelly; a, Lisinopril; b, rosuvastatin; c, zopiclone; d, dimemorfan; e, risperidone; f, desloratadine; g, unseini; h, eszopiclone; i, collagen; j, captopril; k, tokiinshi; l, carbazochrome; m, juzentaihoto; n, naftopidil; o, sertraline; p, shigyakusan; q, shakuyakukanzoto; r, sodium ferrous citrate; s, bakumondoto; t, neurotropin; u, glucosamine; v, sennnoside A and B; w, allopurinol; x, azosemide; y, daikenchuto.

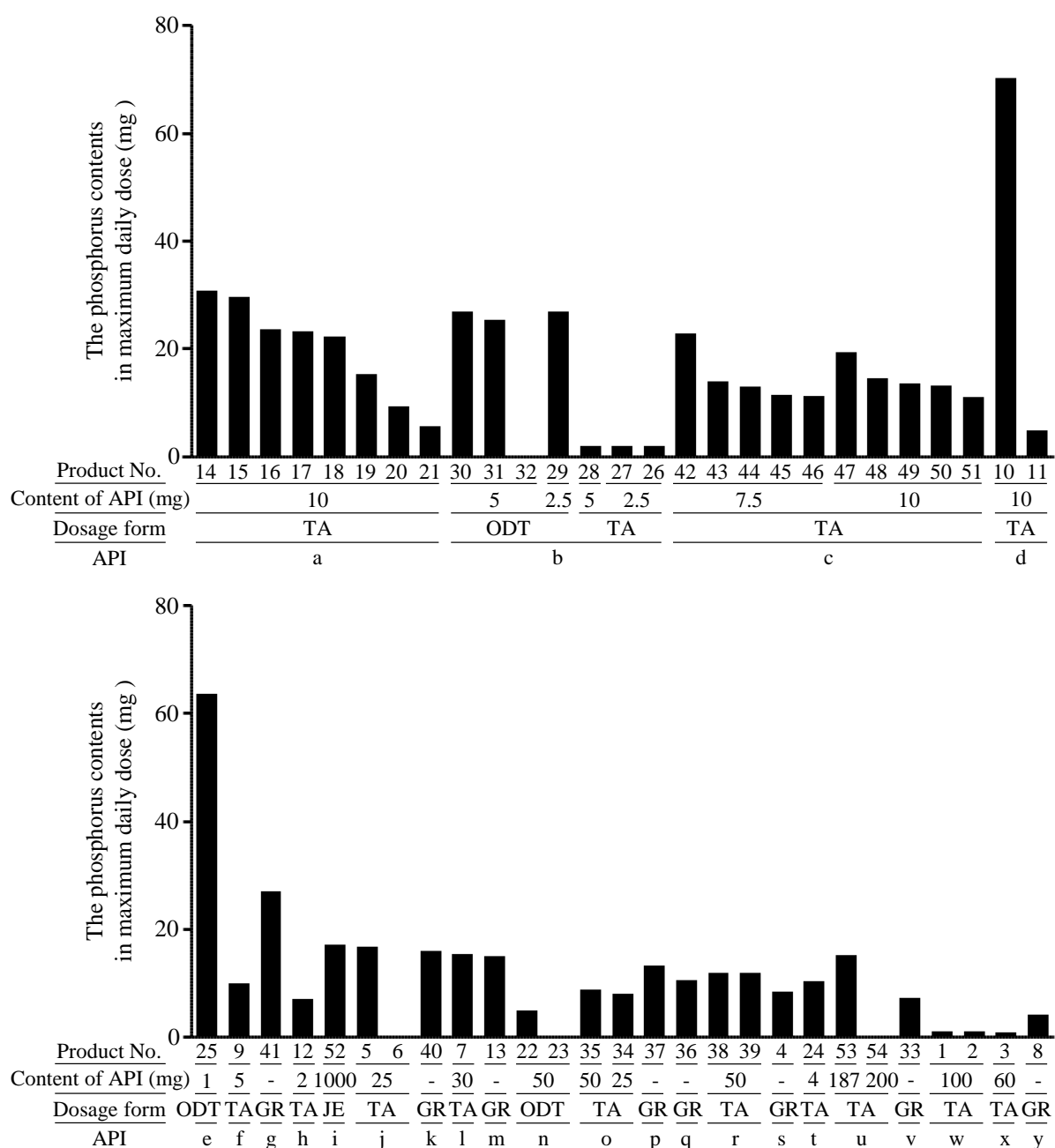


Fig. 12. Phosphorus contents in maximum daily dose of medications and dietary supplements.

Products are listed by API in order of phosphorus content. Each column represents the phosphorus contents of products measured triplicate for each product. API, active pharmaceutical ingredient; TA, tablet; ODT, orally disintegrating tablet; GR, granule; JE, jelly; a, Lisinopril; b, rosuvastatin; c, zopiclone; d, dimemorfan; e, risperidone; f, desloratadine; g, unseiin; h, eszopiclone; i, collagen; j, captopril; k, tokiinshi; l, carbazochrome; m, juzentaihoto; n, naftopidil; o, sertraline; p, shigyakusan; q, shakuyakukanzoto; r, sodium ferrous citrate; s, bakumondoto; t, neurotropin; u, glucosamine; v, sennnoside A and B; w, allopurinol; x, azosemide; y, daikenchuto.

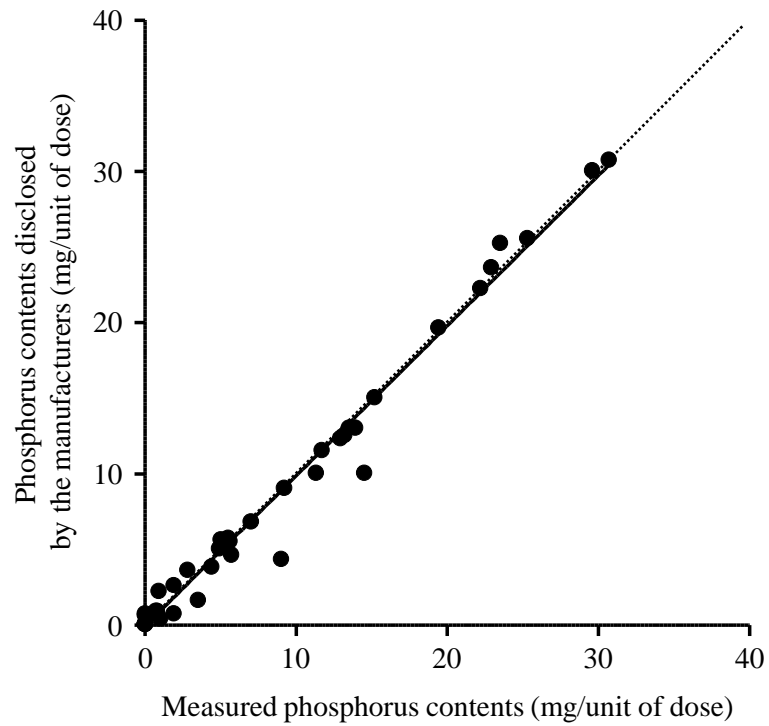


Fig. 13. The relationship between the measured phosphorus contents of medications and dietary supplements and the values disclosed by the manufacturers.

Each point represents the measured phosphorus contents and the values disclosed by the manufacturer (n = 56).

— ; $Y = 0.992X - 0.143$ ($R^2 = 0.985$, $P < 0.001$), ; $Y = X$

2-3-6. 血液透析患者における処方薬及びサプリメントからのリン摂取量

各対象患者における処方薬及びサプリメントからの1日あたりのリン摂取量を Fig. 14 に示す。100 名中 51 名の患者が少なくとも1種類リンを含有する処方薬またはサプリメントを摂取しており、その 51 名における製剤からのリン摂取量は、中央値 3.6 mg/day、四分位範囲 1.1–8.9 mg/day、範囲 0.5–30.8 mg/day であった。

100 名の対象患者を処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に基づき、それらからリンをまったく摂取していない群 (非摂取群)、その摂取量が摂取患者 51 名の中央値である 3.6 mg/day に満たない群 (少量摂取群) 及び 3.6 mg/day 以上の群 (多量摂取群) の3群に分け、各群における血清リン濃度を比較したところ、それらに有意な差は認められなかった (それぞれ 6.6、6.4 及び 6.2 mg/dL) (Fig. 15a)。また、それら3群におけるリン吸着薬の1日投与量は、それぞれ 12.0、21.0 及び 14.3 であり、各群間に有意な差は認められなかった (Fig. 15b)。さらに、各群における透析時間は、いずれの群においても 4.0 時間であり、差が認められなかった。

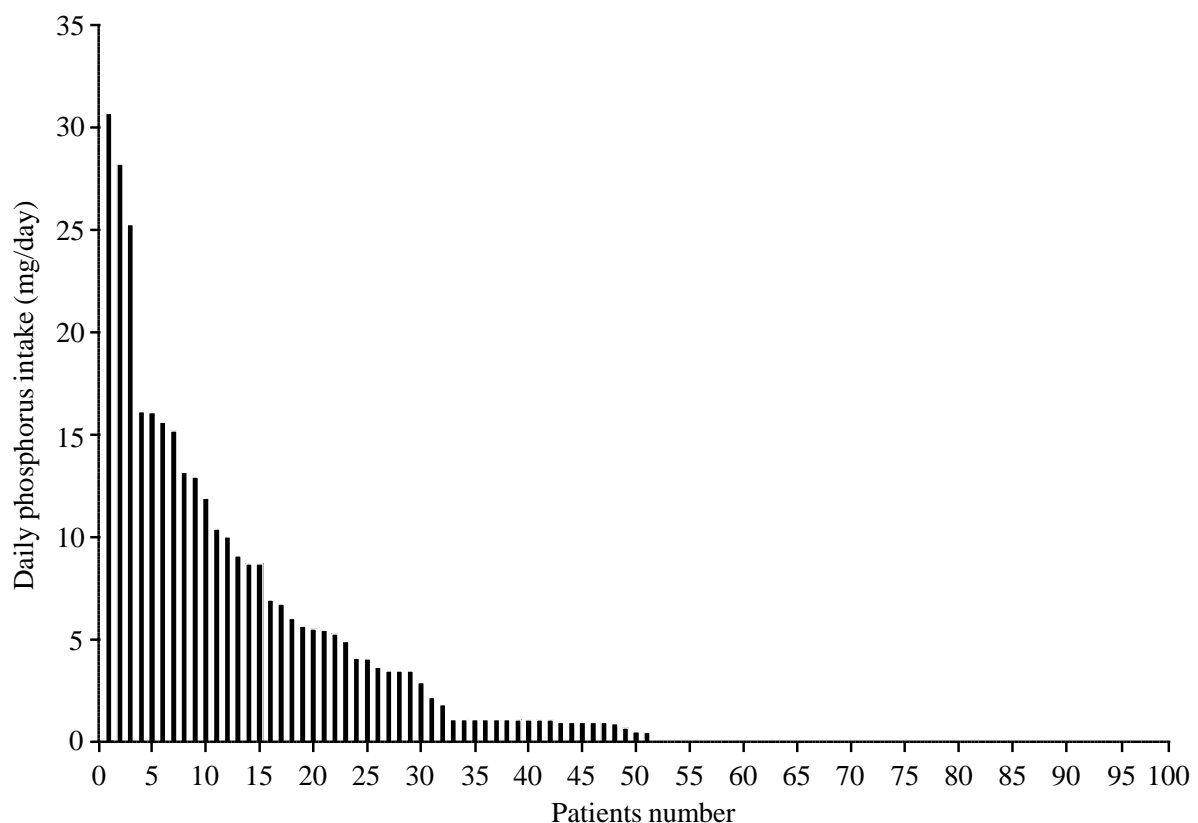


Fig. 14. Daily phosphorus intake from prescribed medications and dietary supplements in patients on hemodialysis.

Each column represents the individual daily phosphorus intake from prescribed medications and dietary supplements in 100 patients on hemodialysis.

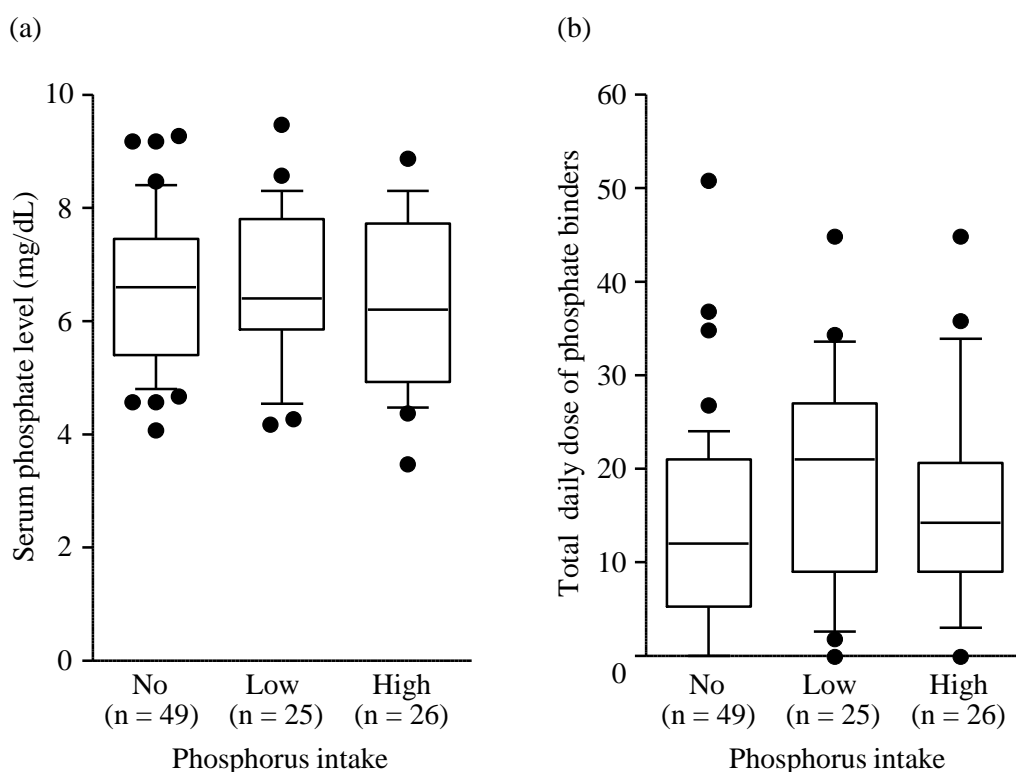


Fig. 15. Serum phosphate levels (a) and total daily dose of phosphate binders (b) in patients on hemodialysis, divided into three groups based on their daily phosphorus intake from prescribed medications and dietary supplements.

In this box plot, the top, middle, and bottom sections represent the 75th percentile, median, and 25th percentile, respectively. Error bars represent the 90th and 10th percentiles, and each point represents the outlier. (No: Patients ingested no phosphorus; Low: Patients ingested phosphorus < 3.6 mg/day; High: Patients ingested ≥ 3.6 mg/day of phosphorus)

2-3-7. 処方薬及びサプリメントからのリン摂取量に変化のあった症例における血清リン濃度

処方薬またはサプリメントの変更によりリン摂取量に変化した症例は 8 例であった (Table 10)。それら症例におけるリン摂取量は 5 例で増加し、3 例で減少した。リン摂取量が最も大きく増加した症例 (症例 1, 30.8 mg/day) において血清リン濃度が 1.37 mg/dL 上昇した。対照的に、リン摂取量が最も大きく減少した症例 (症例 8, -27.0 mg/day) において血清リン濃度が 1.03 mg/dL 低下した。また、症例 6 及び症例 7 において、薬剤師からの提案により処方薬が別銘柄の製剤に変更され血清リン濃度が低下した。さらに、それら 8 症例における処方薬及びサプリメントからのリン摂取量の変化量と血清リン濃度の変化量との関係を調査したところ (Fig. 16)、両者の間に有意な正の相関が認められた ($R^2 = 0.926$, $P < 0.001$)。

Table 10. Clinical characteristics of patients whose phosphorus intake changed by changing the prescribed medications or dietary supplements.

Case No.	Sex	Age (years)	Duration of hemodialysis (months)	Primary renal disease	Phosphorus intake from prescribed medications or dietary supplements (mg/day)		Serum phosphate level (mg/dL)		Contents of change in usage of prescribed medications or dietary supplements
					Before	After	Before	After	
1	Male	48	47	Diabetic nephropathy	0.0	30.8	5.20	6.57	Addition of adenosine triphosphate disodium hydrate
2	Female	59	156	Unknown	1.1	16.3	4.55	4.95	Addition of glucosamine and chondroitin
3	Female	76	453	Chronic glomerulonephritis	8.7	19.1	6.95	7.35	Addition of neurotropin
4	Female	62	68	Diabetic nephropathy	7.2	16.0	5.78	5.70	Addition of shigyakusan, Kampo
5	Female	68	32	Chronic glomerulonephritis	13.2	15.6	5.03	4.97	Increase of dose of sertraline
6	Male	72	110	Chronic glomerulonephritis	4.9	0.0	4.83	4.68	Change of manufacturer of formulation of naftopidil
7	Male	53	96	Diabetic nephropathy	5.6	0.0	5.70	5.53	Change of manufacturer of formulation of captopril
8	Male	48	78	Chronic nephritis	27.0	0.0	7.68	6.65	Discontinuation of unseiin, kampo

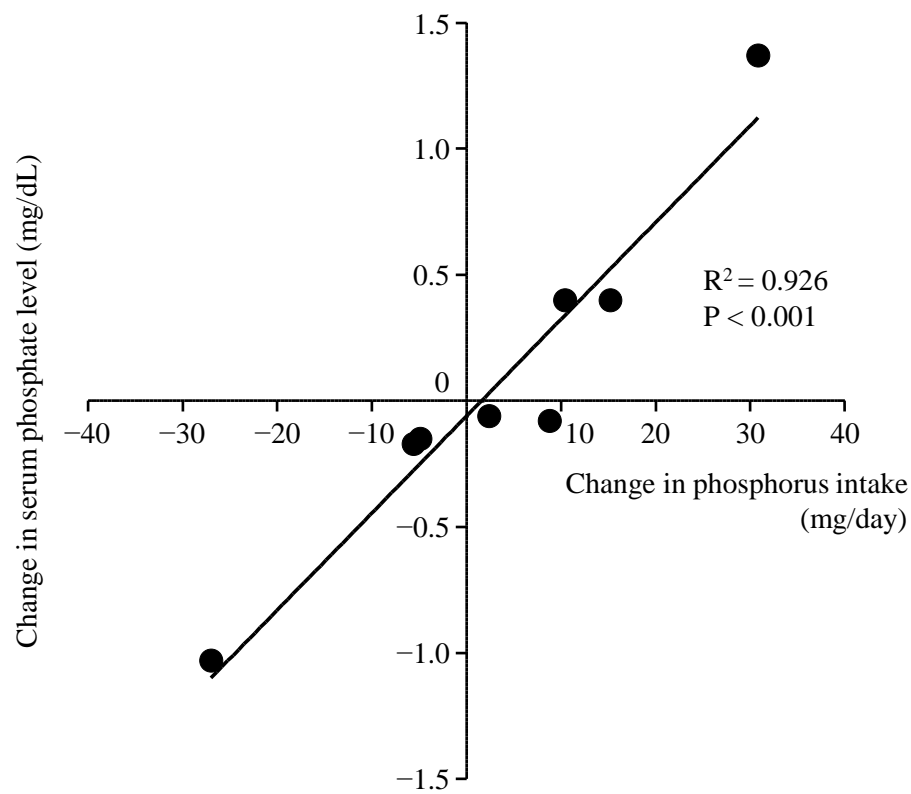


Fig. 16. Relationship between change in the daily phosphorus intake from prescribed medications and dietary supplements and the change in serum phosphate levels in patients on hemodialysis.

Each point represents the average values obtained from at least two to four sampling points in nine cases. In linear regression, Pearson's correlation coefficient was obtained, and a correlation was defined when P-value was < 0.05 .

第4節 考察

血液透析患者において、医薬品やサプリメントからのリン摂取がその血清リン濃度に影響を及ぼす可能性がある。そこで本章では、血液透析患者が使用中の処方薬及びサプリメント中のリン含有量を測定し、それらからのリン摂取量を推算した。さらに、その摂取量に変化があった症例を集積し、その変化が血清リン濃度に及ぼす影響について評価した。

対象患者が使用中の製品におけるリン含有量を測定したところ、本研究で調査した製品のリン含有量は北米で使用されている製品のリン含有量と比し明らかに少なかった^{48, 49, 51)}。北米で用いられている処方薬やサプリメント中の最大リン含有量は、それぞれ本研究の製品における最大含有量の 5.4 倍 (166 mg)、6.7 倍 (38 mg) に及ぶことが報告されている^{48, 51)}。また、北米で用いられているアムロジピン錠やビソプロロール錠がリンを含有する一方で^{49, 51)}、日本で用いられているそれら製剤のリン含有量は定量限界以下であった。対象患者がそれらから摂取しているリン量の現状について調査したところ、対象患者の 51% がリン含有製品を日常的に摂取しており、それら患者における製剤からのリン摂取量の中央値は 3.6 mg/day であった。また、臨床的に意味があるとされる 10 mg/day⁴⁹⁾ を上回る量のリンを製剤から摂取している患者の割合は対象患者全体の 12% であった。さらに、対象患者を製剤からのリン摂取量に基づき 3 群に振り分け、血清リン濃度、リン吸着薬の投与量、及び透析時間について比較したところ、それらに差は認められなかった。これらの結果から、ほとんどの血液透析患者において、処方薬やサプリメントからのリン摂取が血清リン濃度に大きな影響を及ぼさないと考えられた。既報において、カナダの血液透析患者の 3 分の 1 がリン含有製品を摂取しており、その摂取量の中央値は 111 mg/day、すなわち、本研究の調査対象患者の 30 倍以上であることが報告されている⁵¹⁾。本研究結果は、日本の血液透析患者が使用している製品のリン含有量が小さいため、それらからのリン摂取量が集団レベルにおいて血清リン濃度に影響を与えないことによるものと推察された。我々と同様に製剤中のリン含有量を調査した既報において、一部の患者において無視できない量のリンを製剤から摂取する可能性があることや⁴⁸⁻⁵¹⁾、製剤からのリン摂取に注意が必要な患者は限られていることが考察されているが⁷¹⁾、それらすべての報告において、多くの患者でその摂取があまり問題にならないという共通の見解が示されている^{48-51, 71)}。また、対象患者全体の血清リン濃度やリン吸着薬の投与量が製剤からのリン摂取量と相関しないという本研究結果は、Nelson ら⁵¹⁾ の報告と一致するものであった。

製剤からのリン摂取量に変化があった症例における血清リン濃度を調査したところ、その摂取量が 30 mg/day 近く変化した 2 症例において、腎不全や死亡のリスク増加と関連すると考えられている血清リン濃度の変化量である 1 mg/dL⁷⁹⁾ を上回る血清リン濃度の変化が確認された。この 30 mg/day という値は食事からのリン摂取量と比較すれば小さいが、食事からのリン摂取制限を厳格に行っている血液透析患者においては、数十ミリグラムのリン摂取量の変化であっても無視できないと考えられ、本研究結果はその考えを支持するものと考えられた。また、本研究でリン摂取量に変化のあった全 8 症例において、その変化量と血清リン濃度の変化量との間に有意な正の相関が認められた。症例数こそ少ないが、本研究結果から、

処方変更によりリン摂取量が大きく変化した症例においてその変化が血清リン濃度に影響を及ぼす可能性があり、血清リン濃度を注意深くモニタリングしていく必要があると考えられた。これまでに、製剤からのリン摂取量の変化と血清リン濃度の変化との関係を調査した報告は見当たらない。製剤からのリン摂取が血清リン濃度にどの程度影響を及ぼすかを明確にしていくために、調査報告の集積は有用と考えられる。

興味深いことに、同じ有効成分の製品であっても製品によりリン含有量が大きく異なるものがあることが確認された。この結果は、処方設計時にリン含有量の低い製品を選択することが血液透析患者のリン摂取量の低減に繋がることを示している。ここで、リン摂取量の大きな変化が血清リン濃度に変化をもたらすことを考え合わせると、リン含有量の少ない製品の選択は製品からのリン摂取量の低減にとどまらず、血清リン濃度の低下にもつながる可能性があると考えられる。本研究における製剤からのリン摂取量に変化のあった症例の調査において、薬剤師の提案により処方薬を別銘柄の製剤に変更し、血清リン濃度が低下した症例が確認されている。また、仮にリン酸ジメモルファン又はロスバスタチンの製剤を、それぞれ同一有効成分を含有する製剤の中で、本研究におけるリン含有量の測定値が最大であった製剤から最小であった製剤に変更した場合、それら製剤の1日最大投与量からのリン摂取量はそれぞれ 65.4 mg/day 又は 26.8 mg/day 減少することになり、臨床的に意味のある血清リン濃度の低下につながることが期待される。さらに、リン含有量の低い製剤への処方変更を行う場合、その対象範囲を同一有効成分内に限定せず、同一薬効群内にまで拡大することで、更なるリン摂取量の低減、及び血清リン濃度の低下が期待できると考えられる。血液透析患者の血清リン濃度管理に用いられる戦略のうち、食事制限やリン吸着薬の投与は患者の努力を必要とするが、処方内容の変更によるリン摂取量の低減は医師や薬剤師の努力により行うことが可能である。

リン含有量を考慮した処方設計の実践のためには、製剤中のリン含有量の網羅的な把握が必要である。そこで、その把握が臨床現場で実行可能か検討した。製造元に対するリン含有量の照会におけるその開示率は、医薬品で約 70%、サプリメントで 100%であった。また、医薬品及びサプリメント中のリン含有量の測定値と製造元による開示値との間にほとんど相違がなく、製造元への調査の信頼性が確認された。これらの結果から、現状の臨床現場において、医薬品についてはそのリン含有量の網羅的な把握が不可能であること、サプリメントについてはその把握が可能であることが明らかとなった。また、製造元への照会においてリン含有量が開示されなかった医薬品の中には、臨床的に意味があるとされている 10 mg のリンが検出されたものもあった。さらに、インタビューフォームの記載内容からはリンの含有が想定されなかったにも関わらず、臨床的に意味のある量のリンが製剤中に検出された品目も複数存在した。このように、臨床現場レベルでは確認することができないリン含有製剤が存在したことから、本研究で行った製剤中のリン含有量測定の有用性が示唆された。なお、わが国の添付文書における医薬品添加物の記載方法として、医療用医薬品の場合、「商取引上の機密にあたる成分については記載から除外できる。但し、記載から除いた成分がある場合には、添加物成分列記の末尾に「その他 n 成分」と記載する (n は記載から除いた成分数)」と取り決められている⁸⁰⁾。そのため、本研究のインタビューフォームの調査において「その他 n 成

分」の記載がある製剤はリンの含有を否定できないものとして扱った。本研究においてリンの含有が想定されない製剤中にその含有が確認された要因として、リンの含有が想定されない成分であってもリンを含有する場合がある可能性が考えられた。

本研究にはいくつか限界が存在する。まず、本研究は単一施設で行われたため、対象患者の使用薬剤に偏りがあった可能性がある。また、対象患者の食事内容、服薬アドヒアランス、個々の製品に含まれるリンの生物学的利用率が考慮されていない。さらに、製剤からのリン摂取量に変化のあった症例の集積数が少なかった。食事からのリン摂取量や服薬状況を管理した上で、大規模な多施設共同研究により血液透析患者における処方薬やサプリメントからのリン摂取量を調査し、それらからのリン摂取量が血清リン濃度に及ぼす影響について明らかにしていく必要があると考えられる。

以上、本章において、日本の血液透析患者が使用中の処方薬及びサプリメントにおけるリン含有量、及びそれらからのリン摂取量を明らかにした。また、多くの血液透析患者において製剤からのリン摂取の臨床的インパクトが小さいこと、一方、製剤からのリン摂取量が大きく変化した症例において、その変化が血清リン濃度に影響を及ぼす可能性があり、血清リン濃度を注意深くモニタリングする必要があることを明らかにした。さらに、リン含有量の少ない製剤の選択によるリン摂取量の低減という新たな薬学的介入が血液透析患者の血清リン濃度の低下につながり、その管理に有効な手段となる可能性があると考えられた。

第3章 酢酸カルシウム含有グミ製剤の調製及び臨床評価

第1節 緒言

これまでに、医薬品の味や錠剤の大きさといった製剤の服用性に関連した因子が、血液透析患者のリン吸着薬に対する服薬アドヒアランスの低下に関与する主要因子の1つとして報告されている⁵³⁾。国内の血液透析患者を対象とした現行のリン吸着薬の飲みやすさに関する調査においても、飲みにくい、味がまずいといった問題点が指摘されている⁸¹⁾。従って、服用性に優れたリン吸着薬を開発し提供することもまた、血液透析患者の服薬アドヒアランス向上、ひいては血清リン濃度のコントロールにつながる可能性があると考えられる。

ペイシェントフレンドリーな剤形の1つとしてグミ製剤が挙げられる^{82, 83)}。グミとは、砂糖や水飴などの糖質を煮詰めたシロップにゲル化剤としてゼラチンを加えた後、冷却固化して得られる乾燥ゼリー菓子のことで、これに薬物を添加して調製した製剤がグミ製剤である。グミ製剤は、飲水を必要とせず、咀嚼して服用することが可能な製剤である。透析患者は水分制限を受けていることが多く、服用時に飲水を必要としない薬剤を好むことが報告されている^{81, 84, 85)}。また、嚥下しやすい剤形を好むことも報告されている⁸⁶⁾。さらに、リン吸着薬は食事とセットで服用する必要があるが、外出先でリンを多く含む食品を摂取した際、水なしで服用可能という特長を有するグミ製剤は利便性が高いと考えられる。これらのことから、リン吸着薬を含有するグミ製剤は血液透析患者の服薬アドヒアランス向上に寄与することが期待される。

しかし、グミ製剤は咀嚼して服用する製剤であるため、ODTや散剤などと同様に服用時に薬物の味や臭いを感じやすく、薬物によってはその味や臭いが服用性を低下させる可能性がある。また、グミ製剤にリン吸着薬を添加する場合、グミ製剤から溶出した有効成分が食事由来のリンを吸着する必要があるが、グミ製剤化によりリン吸着薬のリン酸吸着能が低下する可能性も否定できない。さらに、グミ製剤は構成成分として非吸収性の糖アルコールを含んでいるため、その服用により下痢を起こす可能性が少なからずある。また、その糖アルコールは非吸収であるため理論上血糖値に影響を及ぼさないはずであるが、これを実際に確認した報告は見当たらない。従って、グミ製剤の臨床導入においては、調製したグミ製剤がこれらの課題をクリアしていることを臨床的に証明することが必須であると考えられる。

以上を踏まえ本章では、リン吸着薬を含有するグミ製剤を調製し、血液透析患者を対象にその臨床評価を行うことを目的とした。まず、リン吸着薬にCAを選択した。CAは、海外において透析患者の高リン血症治療薬として用いられ、日本においては食品添加物として汎用されている化合物である。そして、甘味料およびフレーバーにより官能的マスキングを施したCA含有グミ製剤(CA-G)を調製した。次に、調製したCA-Gの物性評価及びリン酸吸着能試験を行い、その製剤的特徴を確認した。その後、血液透析患者を対象にCA-Gの服用性、血清リン濃度に及ぼす影響及び安全性について調査した。なお、血液透析患者においては、赤血球寿命の短縮、透析療法による失血や出血、及び腎性貧血治療のための赤血球造血刺激因子製剤投与によりヘモグロビンA1c値が低値となる傾向があり、その値を血糖コントロー

ルの指標に用いることができない⁸⁷⁾。そのため本研究では、赤血球寿命や赤血球造血刺激因子製剤投与の影響を受けない血糖コントロール指標としてグリコアルブミン値を用い、CA-Gの摂取が血液透析患者の血糖コントロールに及ぼす影響を評価した。

第2節 実験方法

3-2-1. 試薬

食品添加物の CA (99.4%、CAL-FRESH®、大東化学、神奈川)、豚ゼラチン (AP-50、株式会社ニッピ、東京)、還元麦芽糖水飴 (アマルティシロップ、三菱商事フードテック株式会社、東京)、及び D-ソルビトール液 (75%、興和株式会社、愛知) を用いて CA-G を調製した。官能的マスキング剤としてスクラロース (三栄源エフエフアイ (株)、大阪)、香料 (ユズオイル、ダージリンフレーバーSE、レモンエッセンス FR、アップルフレーバーRE、株式会社ミコヤ香商、東京) を用いた。

3-2-2. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の調製

やまうち薬局の調剤室において、既報^{82,83)}を応用し CA-G を調製した。その手順を Fig. 17 に示す。還元麦芽糖水飴 113 g 及び D-ソルビトール液 80 g を混和した後、135℃以下で加熱して水分の一部を蒸発させて濃縮し、糖混液 162 g を得た。また、ゼラチン 20 g に精製水 30 mL を加えて膨潤させた後、60℃で加温溶解しゼラチン溶液を得た。糖混液 162 g とゼラチン溶液 34 g を 70℃に保温しながら混合し、196 g のグミベースを得た。これを一晩室温で静置しエイジングし固化させた。固化したグミベース 145 g を 70℃に保温しながら溶解し、CAL-FRESH®11.3 g、スクラロース 10% 散 1.4 g、香料 400 µL を順番に添加し、混合した。これをプラスチックプレートの丸型ポケットに注射筒を用いて 3.5 g ずつ分注した。その後一晩室温で静置することで成形し、1 個あたりに CA250 mg を含有する CA-G を得た。調製した CA-G をアルミシートで包装した。

3-2-3. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の製剤学的評価

3-2-3-1. 質量偏差試験

第十七改正日本薬局方、製剤均一性試験法の質量偏差試験に準拠して行った。試料 10 個について個々の質量を測定し、有効成分含量の推定値を算出した上で判定値を計算した。

有効成分含量の推定値の算出

$$x_i = w_i \times \frac{A}{\bar{W}}$$

x_i : 試料 1 個に含まれる有効成分含有量の推定値

w_i : 試験した個々の試料の質量

A : 適当な方法で測定して求めた有効成分含有量 (表示量に対する%)

\bar{W} : 個々の質量の平均値

判定値の計算

$$|M - \bar{X}| + ks$$

\bar{X} : 有効成分含量の推定値の平均

M : \bar{X} ($98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$)、 98.5% ($\bar{X} < 98.5\%$)、 101.5% ($\bar{X} > 101.5\%$)

k : 判定係数 (試料数 $n = 10$ のとき 2.4)

s : 有効成分含量の推定値の標準偏差

判定基準 : 判定値が 15.0 を超えないときは適合とする。

3-2-3-2. 針入度

3-2-2 に示した方法にてゾル状の CA-G を調製後、ポリプロピレン製 30 mL ミニディスポカップ (バキュームタイプ) に分注し成形した。ミニディスポカップより取り出した上径 36 mm、下径 42 mm、高さ 30 mm の円錐台形の CA-G を針入度測定用の試料とした ($n = 3$)。

針入度測定器 (池本理化工業株式会社、東京) を用いて測定を行った。針入度測定器の針先を CA-G の表面に接触させ、50 g の針ホルダーを 5 秒間貫入させ目盛を読み取った。

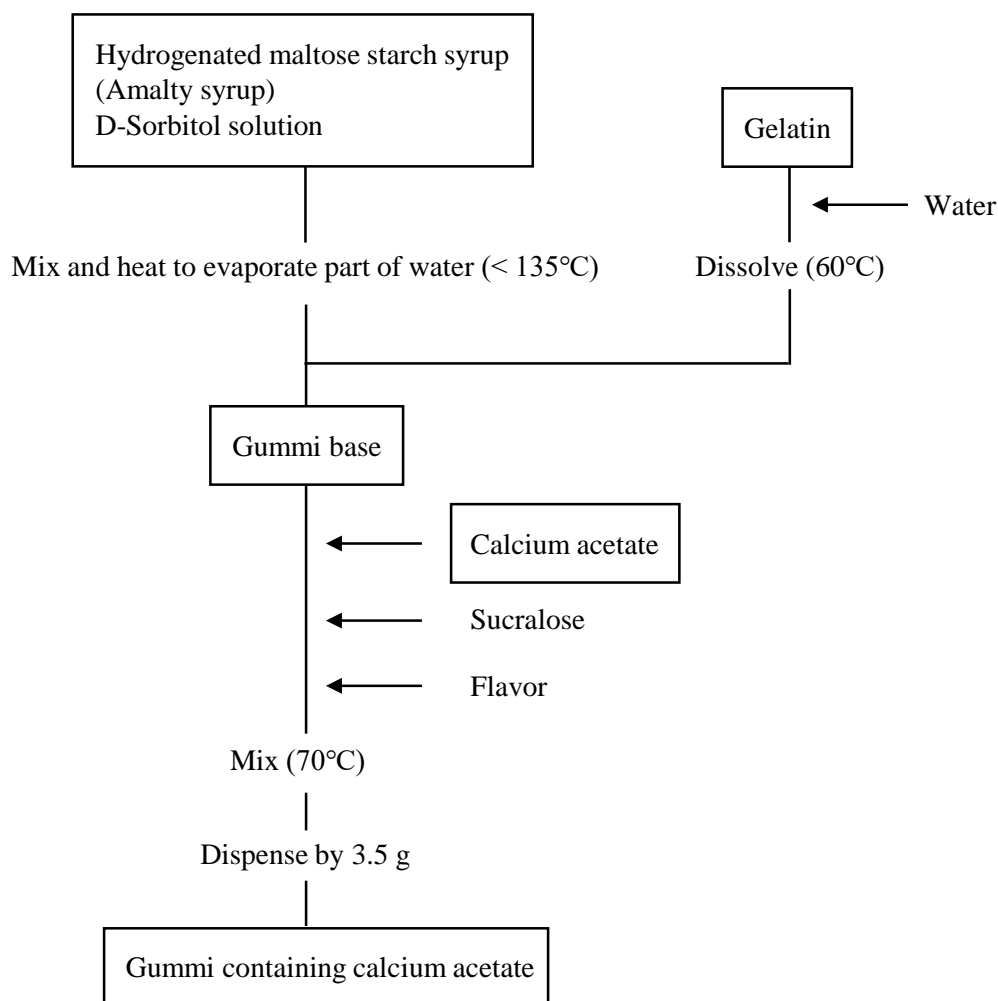


Fig. 17. Procedure for preparation of gummi containing calcium acetate.

3-2-3-3. 崩壊試験

第十七改正日本薬局方、一般試験法、崩壊試験法に準拠して行った ($n=3$)。崩壊試験器 (富山産業株式会社、大阪) のガラス管に検体を 1 個ずつ入れ、補助板を入れた。試験液に水を用い、 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ で試験器を作動させた。試料の残留物をガラス管内に全く認めない、又は認めても明らかに原形をとどめない軟質の物質であるとき、試料は崩壊したものと判定し、その時間を崩壊時間とした。

3-2-3-4. 水分活性

水分活性値とは、グミ製剤の示す水蒸気圧 P と最大水蒸気圧 P_0 との比を表した値である (P/P_0)。水分活性測定装置 (RORONIC AG, Zurich, Switzerland) を用いて測定を行った ($n=3$)。シリカゲルをサンプルチャンバーに入れ、水分測定値を 0.200 程度に保持した。CA-G の入ったサンプルカップをサンプルチャンバーにセットし、その上に測定ステーションを乗せた。温度、水分活性の両方の値が安定したことを確認し、値を読み取った。

3-2-3-5. リン酸吸着能試験

第十七改正日本薬局方、一般試験法、溶出試験法のパドル法を応用してリン酸吸着能試験を行った (CA-G; $n=5$, CAL-FRESH[®]; $n=3$)。試験液は pH 3.0 または pH 7.0 の 5 mM リン酸緩衝液を 37°C の恒温水槽中に設置されたベッセル内に加えて使用した。CA-G 3.5 g または CAL-FRESH[®] 0.25 g (いずれも酢酸カルシウム 250 mg を含有) を 450 mL の試験液に投入し、パドル回転数 50 rpm で試験を実施した。一定時間毎にベッセルから反応溶液 10 mL を採取し、メンブランフィルター (TORAST Disc SyringeFilter、親水性混合セルロースエステル、直径 25 mm、孔径 $0.45\ \mu\text{m}$ 、株式会社島津ジーエルシー、東京) を用いて濾過後、10 倍希釈したものを試料溶液とした。各サンプリングの後、直ちに 37°C に加温した試験液 10 mL をベッセルに加え試験を続けた。試料溶液中のリン酸濃度を 2-2-2-4 と同様にして PNP-XDH 法により測定し、反応開始時におけるリン酸濃度との差からリン酸吸着量を算出した。

3-2-4. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の臨床評価

3-2-4-1. 血液透析患者への酢酸カルシウム含有グミ製剤の交付

かげやま医院で血液透析を受け、かつ、やまうち薬局において処方薬の交付を受けている患者のうち、20 歳以上かつゼラチンアレルギーがなく、CA-G の交付を希望する患者に対し、文書同意を得た上で CA-G を交付した。2020 年 5 月 13 日から 2020 年 7 月 2 日までの 8 週間にわたり、毎週 14 個の CA-G を交付し、1 日 2 回、食直後に 1 回 1 個ずつ摂取していただいた (Fig. 18)。交付の都度、CA-G のフレーバーをユズ、紅茶、レモン、アップルの順で変更し、これを 2 サイクル行った。また、CA-G の交付に際し、前週に交付した CA-G の残を回収、もしくは口頭で残数を確認しその摂取率を算出した。このとき、処方されているリン吸着薬や下剤の使用状況、及び下痢、その他の自覚症状の有無についても確認した。さらに、CA-G 摂取開始後 1-4 週の来局時において、前週に交付した CA-G の服用感 (食感、苦味、香り及び総合服用感) について 5-point スケールを用いたアンケート調査を行った (Fig. 19)。なお、上記

の経過についてはいずれも薬歴簿に記録した。

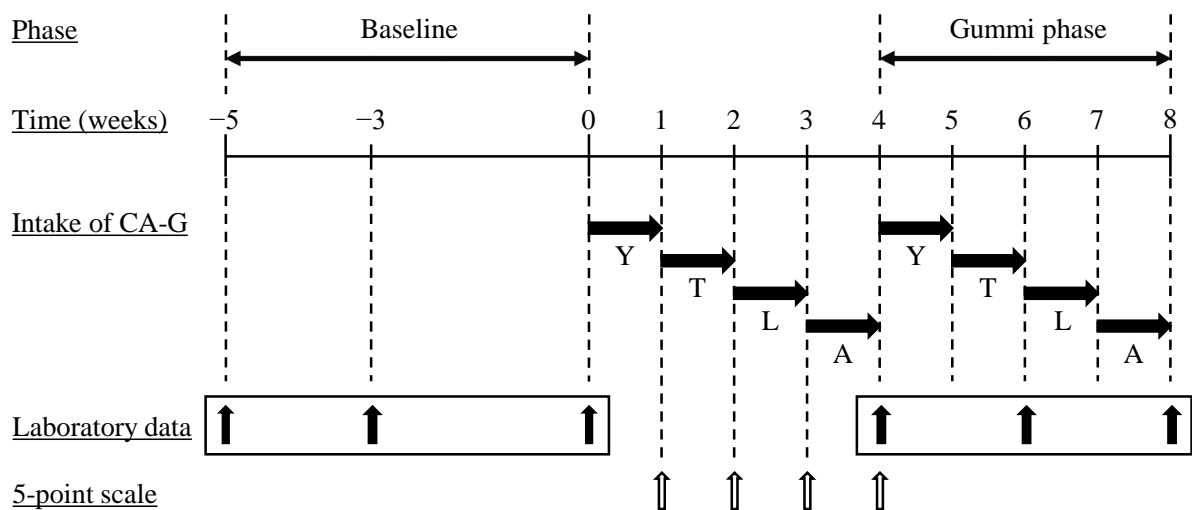
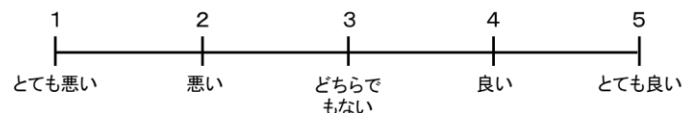


Fig. 18. Time schedule of this study.

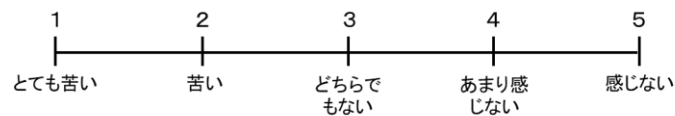
Laboratory data were used average values during the baseline and gummi phase. The texture, bitterness, fragrance and total palatability of CA-G were evaluated using 5-point scale. Flavors of CA-G: Y, Yuzu; T, Tea; L, Lemon; A, Apple.

服用して頂いた酢酸カルシウムグミに関する以下の質問について、
患者様が感じた感覚として最も当てはまる番号をお答え下さい。

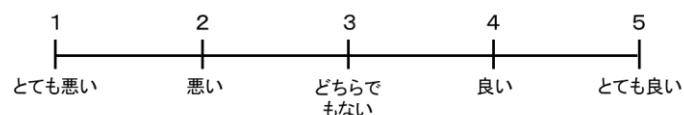
1. グミを噛んだ時の食感についてお答えください



2. グミを服用した時に感じた苦味についてお答えください



3. グミを服用した時に感じた香りについてお答えください



4. このグミについて、総合的な服用感をお答えください

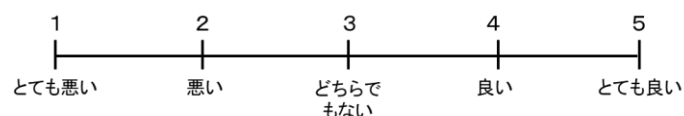


Fig. 19. Five-point rating scale evaluation sheet for texture, bitterness, fragrance and overall palatability.

3-2-4-2. 診療録及び薬歴簿調査

3-2-4-2-1. 調査対象と期間

2020年5月13日から2020年7月2日までの期間に、やまうち薬局においてCA-Gの交付を受けた20歳以上の患者を調査対象とした。

なお、本研究は医療法人社団灯弘会臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

3-2-4-2-2. 調査方法

かげやま医院の診療録及びやまうち薬局の薬歴簿に基づき後方視的に調査した。診療録及び薬歴簿調査の対象期間は2020年4月1日から2020年7月31日までとした。

3-2-4-2-3. 調査項目

年齢、性別、透析歴、原疾患、院内投与薬、透析条件及び臨床検査値（血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清アルブミン濃度及びグリコアルブミン値）について、かげやま医院の診療録より調査した。血清カルシウム濃度は第1章及び第2章と同様の方法により、血清アルブミン濃度で補正した。また、グリコアルブミン値は、糖尿病の治療を受けている患者のみから取得した。なお、得られた臨床検査値について、CA-G摂取前0-5週における平均値をベースライン値、CA-G摂取開始後4-8週における平均値をグミ期値とした（Fig. 18）。

処方薬の内容、サプリメントやOTCの使用状況、CA-Gの摂取状況及び服用感、リン吸着薬及び下剤の服用状況、下痢、その他の自覚症状について、やまうち薬局の薬歴簿より調査した。

3-2-5. 統計解析

結果は平均値±標準偏差、頻度（%）または中央値で示した。統計解析はGraphPad Prism software (version 5.0; Graphpad, San Diego, CA, USA) を用いて行った。リン酸吸着能試験の各時点におけるCA-G及びCAL-FRESH®のリン酸結合率の比較にはStudentのt検定を用いた。また、ベースライン期及びグミ期における臨床検査値の比較にはWilcoxonの符号付順位和検定を用いた。いずれの解析においても $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

第3節 実験結果

3-3-1. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の製剤学的評価

3-3-1-1. 物性評価

調製した CA-G の外観及び形状を Fig. 20 に示した ((a) アルミシートで包装された状態, (b) 無包装状態, (c) 形状)。CA-G は黄白色を呈していた。

CA-G の質量は 3.52 ± 0.05 g (有効成分含量の推定値 $100.6 \pm 1.56\%$) であり (Table 11)、判定値は 3.74 であったため質量偏差試験に適合すると判断した。また、CA-G の針入度、崩壊時間、及び水分活性は、それぞれ 13.1 ± 0.4 mm、 17.8 ± 0.4 分、及び 0.732 ± 0.005 であった (Table 11)。

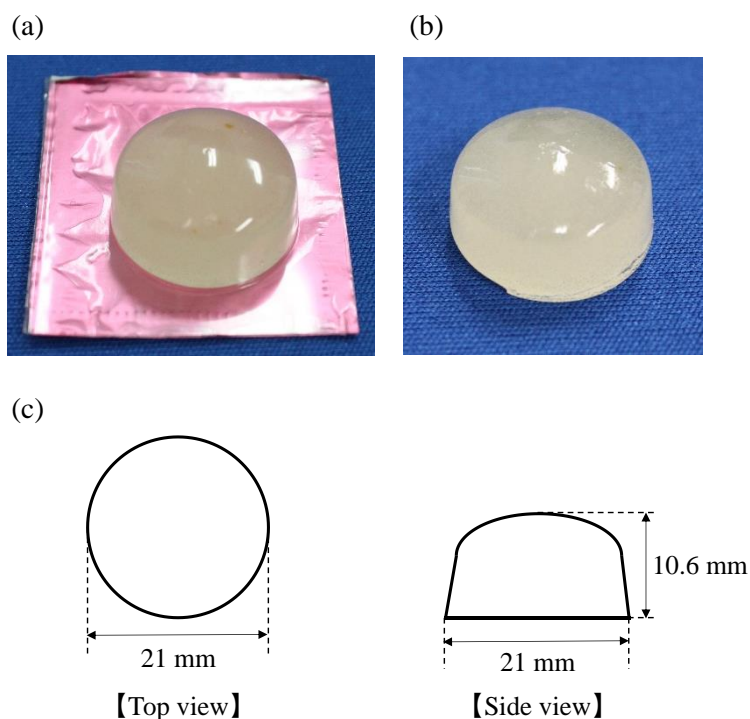


Fig. 20. Appearance of CA-G packed with aluminum sheet (a), and unpacked state (b), and the shape of CA-G (c).

Table 11. Physical properties of CA-G.

Parameter	Mean \pm standard deviation
Weight (g)	3.52 ± 0.05
Penetration (mm)	13.1 ± 0.4
Disintegration time (min)	17.8 ± 0.4
Water activity	0.732 ± 0.005

Number of subjects for weight was ten, and for penetration, disintegration time, and water activity were three.

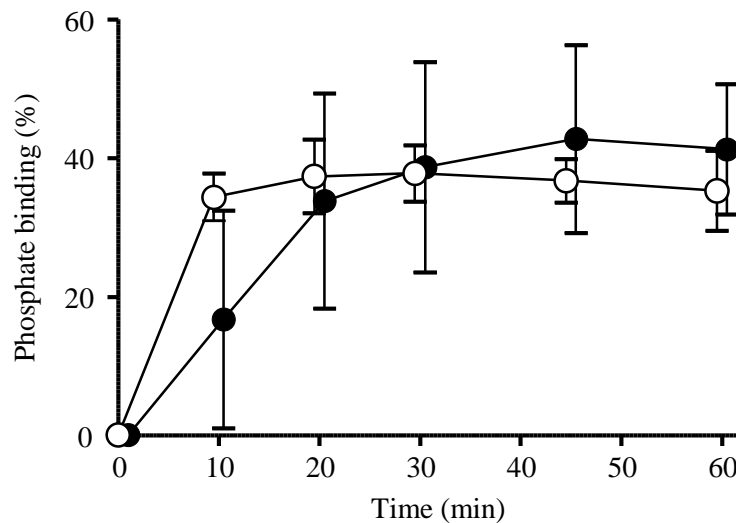


Fig. 21. Phosphate binding of CA-G and CAL-FRESH at pH 7.0.

Each point and vertical bars represent mean values and standard deviation, respectively, of 3–5 subjects.

(●) CA-G; and (○) CAL-FRESH.

3-3-1-2. リン酸吸着能

pH 7.0 におけるリン酸吸着能試験の結果を Fig. 21 に示す。CA-G 及び CAL-FRESH® のリン酸結合率は、それぞれ反応開始後 30 分および 10 分に最大に達した。このとき両サンプルの最大リン酸結合率は同程度であった。また、pH 3.0 においては、両サンプルとも 60 分の反応時間内にリン酸の結合を認めなかった。

3-3-2. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の臨床評価

3-3-2-1. 患者背景

調査期間中に CA-G を交付した患者は 9 名であった (Table 12)。9 名の患者すべてが調査開始時にすでにリン吸着薬を服用しており、そのうち 8 名は複数種のリン吸着薬を併用していた。なお、いずれの患者もリン吸着薬のアドヒアランスは良好であった。

3-3-2-2. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の摂取状況、摂取期間中における体調変化、及び調査期間中における処方変更

CA-G を摂取した 9 名中 8 名がその摂取を 8 週間継続し、その摂取率は 74.1–100% であった。それら 8 症例において、下痢等の自覚症状の訴えはなく、リン吸着薬及び下剤の服薬状況に変化は認められなかった。

症例 9 において、3 週目、及び 6 週目以降に自主的な CA-G の摂取中止が確認されたため、当症例は臨床検査値の評価対象から除外した。さらに、当症例はレモンフレーバーの CA-G を摂取しなかったため、その服用性評価の対象からも除外した。

また、症例 1 において、調査期間中にカルシウム作動薬であるエテルカルセチドが追加と

なった (Table 12)。エテルカルセチドは血清リン濃度を低下させることが報告されているため^{88, 89)}、当症例は臨床検査値の評価対象から除外した。

Table 12. Baseline characteristics of patients who took CA-G.

Case No.	Sex	Age (year)	Duration of hemodialysis (months)	Primary renal disease	Diabetes (Yes/No)	Prescriptions of phosphate binders, active vitamin D preparations, and calcimimetics	Addition or withdraw
1	Female	42	42	Rapidly progressive glomerulonephritis	No	CC, SH, LC, ELC	Addition of ETC
2	Male	55	92	Diabetic Nephropathy	Yes	CC, LC, BX, AC	-
3	Male	56	412	Chronic glomerular nephritis	No	LC, BX, CT, MC, EVC	-
4	Male	59	17	Diabetic nephropathy	Yes	CC, LC, BX, ETC	-
5	Female	60	41	Diabetic nephropathy	Yes	SO, CT, EVC	-
6	Male	65	345	Chronic glomerular nephritis	No	SH, BX, FC, MC, ETC	-
7	Male	74	107	Nephrosclerosis	No	CC, SH, LC, SO, MC, ETC	-
8	Female	77	512	Chronic glomerular nephritis	No	LC, BX, CT, MC	-
9	Male	84	160	Diabetic nephropathy	Yes	LC, SO, MC, ETC	Withdraw of CA-G

CC: calcium carbonate, SH: sevelamer hydrochloride, LC: lanthanum carbonate, BX: bixalomer, FC: ferric citrate, SO: sucroferric oxyhydroxide, ELC: eldecalcitol, AC: alfacalcidol, CT: calcitriol, MC: maxacalcitol, EVC: evocalcet, ETC: etercalcetide

3-3-2-3. 酢酸カルシウム含有グミ製剤の服用性評価

CA-G の服用性評価の結果を Table 13 に示す。CA-G の食感について、すべてのフレーバーの CA-G において「2.悪い」、「3.どちらでもない」、「4.良い」に評価が分かれた。その苦味については、すべてのフレーバーにおいて「4.あまり感じない」の評価が最も多かった。特にユズフレーバーの CA-G について、89%の患者が「4.あまり感じない」と回答し、「2.苦い」と回答した患者はいなかった。その香りについては、すべてのフレーバーにおいて「3.どちらでもない」の評価が最も多く、すべての患者が4種のフレーバーの CA-G を許容可能 (3 以上) と評した。CA-G の総合服用感について、全体の傾向として許容可能の評価が多く、ユズフレーバーとアップルフレーバーの CA-G について「2.悪い」と評した患者は一人もいなかった。

Table 13. Score of 5-point scale of texture, bitterness, fragrance and overall palatability.

Evaluating items	Flavor	Total	5-point scale				
			1	2	3	4	5
Texture	Yuzu	9	0 (0.0)	2 (22.2)	4 (44.4)	3 (33.3)	0 (0.0)
	Tea	9	0 (0.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	0 (0.0)
	Lemon	8	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0.0)
	Apple	9	0 (0.0)	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)
Bitterness	Yuzu	9	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)	0 (0.0)
	Tea	9	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)	2 (22.2)
	Lemon	8	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)
	Apple	9	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	5 (55.6)	1 (11.1)
Fragrance	Yuzu	9	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)
	Tea	9	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0.0)
	Lemon	8	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
	Apple	9	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0.0)
Overall palatability	Yuzu	9	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	0 (0.0)
	Tea	9	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (44.4)	1 (11.1)
	Lemon	8	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0.0)
	Apple	9	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)

Data were represented as number of patients (percentage) (Yuzu, Tea, and Apple; n = 9, Lemon; n = 8). The 5-point scale score of evaluating palatability of CA-G were evaluated using the following items (texture, fragrance, and overall palatability: 1.very bad; 2. bad; 3. neither; 4. good; 5. very good, bitterness: 1. very bitter; 2. bitter; 3. acceptable; 4. little bitter; 5. no bitter).

3-3-2-4. 臨床検査値に及ぼす酢酸カルシウム含有グミ製剤の影響

CA-G 摂取患者におけるベースライン期及びグミ期の臨床検査値を比較した (Fig. 22)。CA-G 摂取により、血清リン濃度は有意に低下した (7.10 から 6.67 mg/dL, $P=0.031$) (Fig. 22a)。このとき、補正血清カルシウム濃度は統計学的に有意でないものの上昇傾向を示した (8.97 から 9.43 mg/dL, $P=0.109$) (Fig. 22b)。また、糖尿病合併患者におけるグリコアルブミン値は、3 症例であるものの CA-G 摂取により有意な変化を認めなかった (27.1 から 23.9%, $P=0.750$) (Fig. 23)。

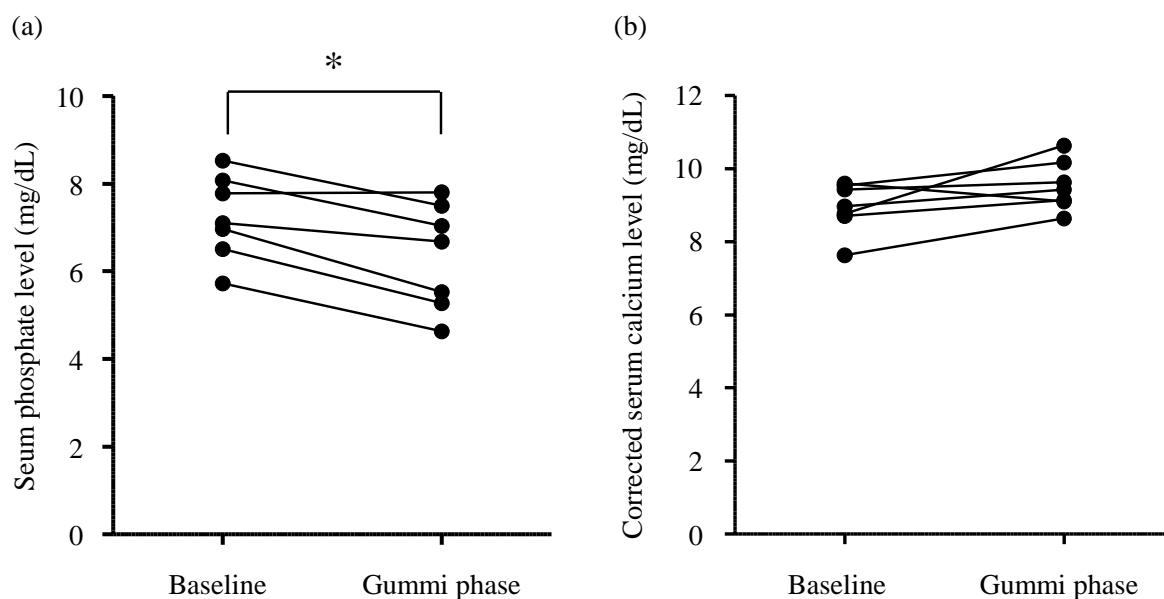


Fig. 22. Serum phosphate levels (a) and corrected serum calcium levels (b) during the baseline and gummi phases in patients who took CA-G.

Each point represents individual values ($n=7$). Asterisks denote a significant difference from baseline values using the Wilcoxon signed rank test: $*P < 0.05$.

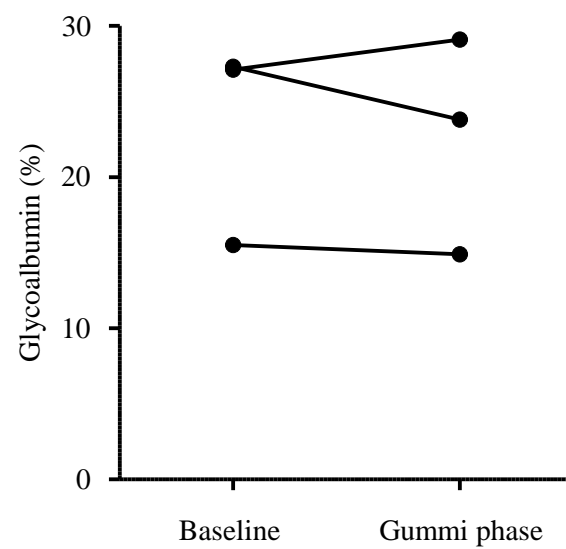


Fig. 23. Glycoalbumin during the baseline and gummi phases in patients with diabetes.
Each point represents individual values (n = 3).

第4節 考察

リン吸着薬を含有するグミ製剤の開発が、血液透析患者のリン吸着薬に対するアドヒアランスの向上に寄与する可能性がある。そこで本章では、CA をモデル化合物としてリン吸着薬を含有するグミ製剤を調製し、その製剤学的評価と臨床評価を行った。

まず、調製した CA-G の物性を評価した。CA-G は質量偏差試験に適合し、その崩壊時間も、日本薬局方、崩壊試験法における即放製剤（錠剤）の規定時間である 30 分以内を満たしていた。また、CA-G の弾力性及び硬さを予測する目的で測定した針入度は、既報において優れた服用性を示すことが報告されている範囲（9.8–13.5 mm）に収まっていた⁸³⁾。さらに、CA-G の水分活性値は、長期保存においてカビによる汚染の可能性が高くなることが報告されている 0.8 を下回っていた⁹⁰⁾。これらの結果から、本章において調製した CA-G はしかるべき製剤均一性や崩壊性を有するだけでなく、優れた服用性と保存性も兼ね備えており、血液透析患者への交付に資するものと考えられた。同時に、地域薬局という一般的な調剤施設において日本薬局方の基準を満たす製剤を調製できたことは、グミ製剤を患者に提供する上での汎用性の高さを示しており、特筆すべきことと考えられた。

次に、CA-G の機能性について確認するためにリン酸吸着能試験を行った。定常状態における CA-G の最大リン酸結合量は、CA の粉末である CAL-FRESH®と同等であった。この結果から、CA のリン酸吸着作用はグミ製剤化により減弱しないと考えられた。一方で、反応時間 10 分時点におけるリン酸結合量は両者の間に差が認められた。CA-G の崩壊時間が 18 分であることから、反応時間 10 分の時点では一部の CA-G がリン酸を吸着できなかったためと考えられる。グミ製剤は服用時に咀嚼され、口腔内で分割された後に嚥下される。嚥下されたグミ製剤は、消化管の蠕動運動によりさらに細かく分割されることが想定される。これまでに、グミ製剤は分割することにより添加薬剤の溶出時間が短縮することが報告されている⁸²⁾。ゆえに、CA-G と CAL-FRESH®との間に認められた *in vitro* での最大リン酸結合の所要時間における差は、実際の服用において小さくなり、臨床的には問題とならないものと考えられる。これらのことから、本章において調製した CA-G は、血液透析患者への投与によりその血清リン濃度の低下が期待でき、臨床に適用可能な製剤であると判断した。

そこで、血液透析患者に CA-G を投与し、その臨床評価を行った。グミ製剤は嚙んで服用するため味を強く感じやすい。特に CA は特有の苦味や香りを有するため、グミ製剤化により服用性が低下する可能性がある。しかし、CA-G の服用性について 5-point スケールを用いて調査したところ、すべてのフレーバーの CA-G において苦味は「あまり感じない」、香りは「どちらでもない」との評価が多く得られ、総合服用感について、ほとんどの患者が許容可能と評した。これらの結果から、今回調製した CA-G が血液透析患者に許容される嗜好性を有していると考えられた。特にユズフレーバーの CA-G において、苦味、香り、総合服用感の 3 項目を好ましくない（2 以下）と評した患者が全くいなかったことから、当フレーバーは今回調査したフレーバーの中で CA-G の官能的マスキングに最も適したフレーバーであると考えられた。

これまでに、ODT の開発において味覚マスキング剤の選択が重要であることが報告されて

いるが⁹¹⁻⁹⁵⁾、グミ製剤においても同様のことが確認されたと考えられる。このことは、今後他のリン吸着薬をグミ製剤化する場合においても、添加薬剤ごとに最適なフレーバーを選択することが重要であることを示している。また、CA-Gの苦味や香りについて比較的良好な評価が得られた一方で、その食感については好ましくないとの評価が一定数見受けられた。既報において良好な服用性と相関することが報告されている針入度を参考に、調製したCA-Gの食感が優れたものであると判断し血液透析患者に交付したが、その参考値は健常人を対象としたデータに基づいている⁸³⁾。透析患者は口腔内環境がよくないとの報告もあることから^{96,97)}、透析患者と健常人では好みの固さ、食感が異なる可能性があり、そのことが本研究におけるCA-Gの食感の低評価に繋がった可能性が考えられる。CA-Gの服用性をさらに高めるために、グミ製剤の固さを血液透析患者の好みに調整することが必要かもしれない。

最後に、CA-Gの有効性と安全性について評価した。対象患者の臨床検査値について調査したところ、CA-G摂取により血清リン濃度が有意に低下し、CAをグミ製剤化しても期待された効果が得られることが確認された。このとき、補正血清カルシウム濃度は上昇傾向を示し、CA-Gの摂取においてはその変動に注意が必要であることも確認された。また、糖尿病治療中の対象患者において、懸念されていたCA-G摂取による血糖コントロールの悪化は認められなかった。なお、グミ製剤は構成成分中に非吸収性の糖アルコールを含有し、その摂取により下痢を起こす可能性があるが、CA-Gを摂取したすべての患者において下痢症状や下剤の服用量の変化は認められなかった。これらの結果から、CAをグミ製剤化してもその血清リン濃度低下作用が保持され、かつ安全性に大きな問題がないことが示唆された。

本研究にはいくつか限界がある。まず、CA-Gの製造方法である。本研究では小スケールで調製を行ったため、大スケールで調製を行った場合におけるCA-Gの製剤学的特性及び臨床的特性については検討の余地がある。次に、臨床試験のプロトコルについてである。本章ではCA-Gの服用性評価において順序効果を考慮できておらず、そのことが少なからず結果に影響を及ぼしていると考えられる。フレーバーを添加したグミの交付順を無作為化した上で服用性評価を行い、最も嗜好性の高いフレーバーを用いて大スケールでCA-Gを調製し、臨床評価を行うことが必要と考えられる。

以上、本章において、CA-Gを調製し、その臨床評価を行った。物性評価及びリン酸吸着能試験により、調製したCA-Gが血液透析患者への交付に資するものであることを確認後、調製したCA-Gを血液透析患者に交付し、その服用感が臨床的に許容されるものであること、血清リン濃度低下が得られること、血糖コントロールへの悪影響や下痢等の発現がないことを確認した。これらの結果から、CA-Gは臨床適用可能な製剤であると考えられた。同時に、既存のリン吸着薬においても、添加薬剤ごとに最適なフレーバーを選択することにより服用性を担保することができれば、そのグミ製剤を実用化でき、それらのグミ製剤は血液透析患者の服薬アドヒアランス向上に寄与し、高リン血症の治療の新たな選択肢となりうるものと考えられた。

総括

地域薬局の薬剤師は、その業務の有用性を国民に示し理解を得ていくためにも、その多岐に渡る職能の発揮の結果が患者の治療効果にどのような影響を及ぼすかを明らかにすること、すなわち、薬剤師による介入効果のエビデンス構築が必要と考えられる。

現在、わが国における単位人口あたりの血液透析患者数は増加の一途を辿っている。血液透析患者は一般人口と比し心血管病変による死亡割合が高く、その独立した危険因子である高リン血症の管理が重要な課題となっている。地域薬局の薬剤師はその管理に大きく貢献できると考えられるが、その介入効果を示した報告はほとんど見当たらない。そこで本研究では、地域薬局の薬剤師による血液透析患者の血清リン濃度管理への介入の有用性に関するエビデンス構築を目的として、第1章では、地域薬局の薬剤師による血液透析患者への強化指導の有用性を評価した。第2章では、血液透析患者が製剤から摂取しているリンがその血清リン濃度に及ぼす影響について検討した。第3章では、血液透析患者のアドヒアランス向上に寄与しうる製剤としてリン吸着薬を含有するグミ製剤の開発を試みた。なお、本論文における臨床研究は静岡県立大学及び医療法人社団灯弘会の研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

第1章では、血液透析患者 (50 名、 65.9 ± 10.5 歳) にリン吸着薬の残薬チェックシートを用いた強化指導を8週間行い、強化指導終了後32週までの臨床検査値及び服薬状況を診療録及び薬歴簿に基づき調査した。強化指導により、血清リン濃度が高値である患者群 (6–7 mg/dL 群及び7 mg/dL 以上群) の血清リン濃度が有意に低下した。強化指導終了後、それらの血清リン濃度は徐々に上昇傾向を示したが、強化指導実施前の値を上回ることとはなく、特に血清リン濃度最高値群 (7 mg/dL 以上群) では、強化指導実施前よりも低値で推移した。これらの結果から、地域薬局の薬剤師による強化指導が血液透析患者の血清リン濃度管理に有効であり、特に血清リン濃度の高い患者において、その効果が持続することが明らかになった。ただし、強化指導を継続して行うことも必要と考えられた。

第2章では、血液透析患者 (100 名、 64.8 ± 11.4 歳) が使用中の製剤に含まれるリン量を測定した。364 製剤中 50 製剤にリンの含有が認められ、同じ有効成分の製剤であってもリン含量が大きく異なるものがあることが確認された。対象患者の 51% が日常的にリン含有製剤を摂取していたが、それら患者における製剤からのリン摂取量の中央値は 3.6 mg/day と微量であった。また、臨床的に意味のある製剤からのリン摂取量は 10 mg/day と報告されているが、患者全体の約 9 割はこれを下回っていた。一方、その摂取量に変化があった症例において、その変化量と血清リン濃度の変化量との間に有意な正の相関が認められた ($R^2 = 0.926$, $P < 0.001$)。以上の結果から、多くの血液透析患者において製剤からのリン摂取の臨床的インパクトは小さいが、一部の症例においては、リン含量の少ない製剤の選択を含めた血清リン濃度管理が必要であり、薬剤師の介入により患者の注意深い観察が必要と考えられた。

第3章では、リン吸着薬として用いられている CA を含有するグミ製剤 (CA-G) を薬局で調製した。その物性評価を行ったところ、質量偏差試験に適合し、また、針入度 13.1 ± 0.4 mm、崩壊時間 17.8 ± 0.4 分、水分活性値 0.732 ± 0.005 と、グミ製剤として適した値を示した。ま

た、リン酸吸着能試験において、CA-G は CA 粉末と同等の最大リン酸吸着能を示し、CA のリン吸着作用がグミ製剤化により減弱しないことが確認された。そこで、CA-G の服用感を血液透析患者 (9 名、 63.6 ± 12.9 歳) を対象に 5-point scale を用いて評価したところ、総合服用感についてほとんどの患者が許容可能と評した。また、CA-G 摂取により、対象患者全体の血清リン濃度は有意に低下した。このとき、グミ製剤の摂取により懸念された下痢の発現は認められなかった。これらの結果から、CA-G が臨床適用可能な製剤であることが明らかとなり、服薬アドヒアランス向上に寄与し得ると考えられ、これらグミ製剤は血液透析患者の高リン血症治療の新たな選択肢として期待された。

以上、地域薬局の薬剤師による強化指導やリン含有量を考慮した製剤選択が血液透析患者の血清リン濃度管理に貢献し得ることを明らかにした。また、リン吸着薬を含有するグミ製剤が、その治療の新たな選択肢となり得ることを明らかにした。これらの知見は、地域薬局の薬剤師による血液透析患者の血清リン濃度管理への介入効果のエビデンス構築に貢献できると考えられた。

謝辞

終わりに臨み、本研究において終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜り、また本稿のご校閲をいただきました静岡県立大学大学院薬学研究院 並木徳之教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の細部にわたり親身なるご指導とご鞭撻を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 内田信也准教授に深く感謝致します。

本論文のご高覧と、ご指導及びご助言を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 賀川義之教授、浅井知浩教授、ならびに佐藤秀行准教授に心より感謝致します。

本研究に際し、多くのご助言ならびにご協力をいただきました静岡県立大学薬学部実践薬学講座 柏倉康治講師、田中紫茉莉助教に感謝の意を表します。

本研究の機会を与えて頂き、格別のご配慮を賜りました株式会社やまうち薬局代表取締役社長 山内克哉氏に心から感謝の意を表します。

本研究における臨床研究の実施に際し、多大なるご協力をいただきました泌尿器科かげやま医院院長 影山慎二先生、やまうち薬局 小川裕子氏、漆畑理帆氏、佐橋貴美子氏、高橋賢氏、伴野允洋氏に心より感謝致します。

また、酢酸カルシウム含有グミの水分活性値を測定いただきましたキッセイ薬品 中垣史哲博士に心から御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり協働してくださいました静岡県立大学薬学部 瀬戸川陸氏、原樹氏、豊田遼氏、茂木麻里奈氏をはじめとする実践薬学講座の学生諸君に深謝致します。

そして、本研究の遂行及び論文執筆中に業務の様々な場面でご配慮ならびに多大なご協力をいただきましたやまうち薬局相生町店の皆様に深く感謝致します。

最後に、長きに渡り深い理解と心身の支えとなってくれた妻 久美子、長女 湖夏、長男 凌我、そして両親に心より深く感謝致します。

参考文献

- 1) 日本薬剤師会. 医薬分業進捗状況.
<https://www.nichiyaku.or.jp/activities/division/faqShinchoku.html>, 2020 年 11 月 8 日引用.
- 2) 厚生労働省. 平成 30 年度第 6 回医薬品医療機器制度部会資料 1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000361184.pdf>, 2020 年 11 月 8 日引用.
- 3) 日本薬剤師会編. 薬剤師の将来ビジョン. 株式会社吉田印刷所 (2013).
- 4) 厚生労働省. 患者のための薬局ビジョン 概要.
https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/gaiyou_1.pdf, 2020 年 11 月 8 日引用.
- 5) Fornos JA, Andrés NF, Andrés JC, Guerra MM, Egea B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci.*, 28, 65–72 (2006).
- 6) Planas LG, Crosby KM, Mitchell KD, Farmer KC. Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc.*, 49, 164–170 (2009).
- 7) Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The Effectiveness of Pharmacist Interventions on Cardiovascular Risk: The Multicenter Randomized Controlled Rx EACH Trial. *J Am Coll Cardiol.*, 67, 2846–2854 (2016).
- 8) Schulz M, Griesse-Mammen N, Anker SD, Koehler F, Ihle P, Ruckes C, Schumacher PM, Trenk D, Böhm M, Laufs U; PHARM-CHF Investigators. Pharmacy-based interdisciplinary intervention for patients with chronic heart failure: results of the PHARM-CHF randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.*, 21, 1012–1021 (2019).
- 9) Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, Kolber MR, Rosenthal MM, Lewanczuk R, Campbell NR, Cooney D, McAlister FA; RxACTION Investigators*. Randomized Trial of the Effect of Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation*, 132, 93–100 (2015).
- 10) Al Hamarneh YN, Charrois T, Lewanczuk R, Tsuyuki RT. Pharmacist intervention for glycaemic control in the community (the RxING study). *BMJ Open*, 3, e003154 (2013).
- 11) Beahm NP, Smyth DJ, Tsuyuki RT. Outcomes of Urinary Tract Infection Management by Pharmacists (RxOUTMAP): A study of pharmacist prescribing and care in patients with uncomplicated urinary tract infections in the community. *Can Pharm J (Ott.)*, 151, 305–314 (2018).
- 12) Okada H, Onda M, Shoji M, Kotani K, Nakayama T, Nakagawa Y, Sakane N. Effects of lifestyle intervention performed by community pharmacists on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The COMmunity Pharmacists ASSist (COMPASS) project, a pragmatic cluster randomized trial. *Pharmacology & Pharmacy*, 7, 124–132 (2016).
- 13) Okada H, Onda M, Shoji M, Sakane N, Nakagawa Y, Sozu T, Kitajima Y, Tsuyuki RT, Nakayama T. Effects of lifestyle advice provided by pharmacists on blood pressure: The COMmunity Pharmacists ASSist for Blood Pressure (COMPASS-BP) randomized trial. *Biosci Trends.*, 11, 632–

639 (2018).

- 14) 高橋瑞穂. カナダの薬剤師 100 年の歩みとこれから. 薬剤学, 67, 227–229 (2007).
- 15) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018, 東京医学社 (2018).
- 16) 新田孝作, 政金生人, 花房規夫, 星野純一, 谷口正智, 常喜信彦, 後藤俊介, 阿部雅紀, 中井滋, 長谷川毅, 濱野高行, 三浦健一郎, 和田篤志, 山本景一, 中元秀友. わが国の慢性透析療法の実況 (2019 年 12 月 31 日). 日本透析医学会雑誌, 53, 579–632 (2020).
- 17) Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K; CAP-KD Study Group. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis.*, 54, 459–467 (2009).
- 18) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.*, 345, 861–869 (2001).
- 19) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.*, 375, 323–334 (2016).
- 20) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.*, 380, 2295–2306 (2019).
- 21) Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompoint S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7, 845–854 (2019).
- 22) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.*, 31, 607–617 (1998).
- 23) Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.*, 67, 1179–1187 (2005).
- 24) Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.*, 20, 381–387 (2009).
- 25) Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA:Saunders Elsevier; 2007
- 26) Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 5, 519–530 (2010).

- 27) 吉本航、重松隆. 水・電解質・腎病理から学ぶ腎臓の魅力 リン異常. レジデント, 4, 6–18 (2011).
- 28) Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 74, 148–157 (2008).
- 29) Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs*, 73, 673–688 (2013).
- 30) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.*, 12, 2131–2138 (2001).
- 31) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.*, 15, 2208–2218 (2004).
- 32) Brancaccio D, Zoccali C. The continuous challenge of cardiovascular and bone and bone disease in uremic patients: clinical consequences of hyperphosphatemia and advanced therapeutic approaches. *J Nephrol.*, 19, 12–20 (2006).
- 33) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.*, 16, 520–528 (2005).
- 34) Friedman EA. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int Suppl.*, 67, S1–7 (2005).
- 35) Toussaint ND, Pedagogos E, Beavis J, Becker GJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice. *Nephrol Dial Transplant.*, 26, 1319–1326 (2011).
- 36) Agar BU, Akonur A, Lo YC, Cheung AK, Lypoldt JK. Kinetic model of phosphorus mobilization during and after short and conventional hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 6, 2854–2860 (2011).
- 37) Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bourdeau JE. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate., *Am J Kidney Dis.*, 18, 217–224 (1991).
- 38) Shigematsu T, Nakashima Y, Ohya M, Tatsuta K, Koreeda D, Yoshimoto W, Yamanaka S, Sakaguchi T, Hanba Y, Mima T, Negi S. The management of hyperphosphatemia by lanthanum carbonate in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.*, 5, 81–89 (2012).
- 39) Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Gutzwiller F, Zehnder CE. Estimating phosphate removal in hemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant.*, 17, 1037–1044 (2002).
- 40) Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorritz JL, Floege J, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Rutkowski B, Memmos D, Bos WJ, Teplan V, Nagy J, Tielemans C, Verbeelen D, Goldsmith D, Kramar R, Martin PY, Wüthrich RP, Pavlovic D, Benedik M, Sánchez JE, Martínez-Cambor P, Naves-Díaz M, Carrero JJ, Zoccali C. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.*, 84, 998–1008 (2013).
- 41) Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.*, 20, 388–396 (2009).

- 42) Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS, Morgenstern H, Bommer J, Kerr PG, Tentori F, Akiba T, Gillespie BW, Robinson BM, Port FK, Pisoni RL. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis.*, 60, 90–101 (2012).
- 43) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T; CKD-MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial.*, 17, 247–288 (2013).
- 44) Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG and Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.*, 92, 26–36 (2017).
- 45) Umeukeje EM, Mixon AS, Cavanaugh KL. Phosphate-control adherence in hemodialysis patients: current perspectives. *Patient Prefer Adherence*, 12, 1175–1191 (2018).
- 46) Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Koversdy CP, Kalantar-Zadeh K. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr.*, 88, 1511–1518 (2008).
- 47) Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 6, 620–629 (2011).
- 48) Sherman RA, Ravella S, Kapoian T. A dearth of data: the problem of phosphorus in prescription medications. *Kidney Int.*, 87, 1097–1099 (2015).
- 49) Sherman RA, Ravella S, Kapoian T. The Phosphate Content of Prescription Medication: A New Consideration. *Ther Innov Regul Sci.*, 49, 886–889 (2015).
- 50) Sultana J, Musazzi UM, Ingrassiotta Y, Giorgianni F, Ientile V, Fontana A, Minghetti P, Perrotta M, Santoro D, Savica V, Trifirò G. Medication is an additional source of phosphate intake in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 25, 959–967 (2015).
- 51) Nelson SM, Sarabia SR, Christilaw E, Ward EC, Lynch SK, Adams MA, Holden RM. Phosphate-containing prescription medications contribute to the daily phosphate intake in a third of hemodialysis patients. *J Ren Nutr.*, 27, 91–96 (2017).
- 52) Covic A, Rastogi A. Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrol.*, 14, (2013).
- 53) Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, Peterson GM, Zaidi ST. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *PLoS One*, 10, (2015).
- 54) Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res.*, 14, 185–190 (2009).

- 55) Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.*, 31;9:2 (2008).
- 56) Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol.*, 23, 525–534 (2010).
- 57) Ito K, Nagano N, Takahashi T, Ishida H, Tagahara A, Tsukada M, Nohara T, Okajima M, Nohara A, Hoshi A, Tamei N, Ando T, Tsutsui T, Nitta K, Sakura H, Ogawa T. The prescription of a higher number of phosphate binder pills is associated with lower medication adherence and worse serum phosphorus control. *Ther Apher Dial.*, 17, 475–482 (2016).
- 58) Wang S, Alfieri T, Ramakrishnan K, Braunhofer P, Newsome BA. Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.*, 29, 2092–2099 (2014).
- 59) Van Camp YP, Huybrechts SA, Van Rompaey B, Elseviers MM. Nurse-led education and counselling to enhance adherence to phosphate binders. *J Clin Nurs.*, 21, 1304–1313 (2012).
- 60) Hjemås BJ, Bøvre K, Mathiesen L, Lindstrøm JC, Bjerknes K. Interventional study to improve adherence to phosphate binder treatment in dialysis patients. *BMC Nephrol.*, 20, (2019).
- 61) Satoh M, Koizumi A, Izumi S, Kugoh Y, Kiriya E, Oguma E, Furukubo T, Matsunaga C, Yamakawa T, Kadowaki D, Hirata S. Improvement of hyperphosphatemia following patient education. *J Pharm Technol.*, 25, 3–9 (2009).
- 62) Lim E, Hyun S, Lee JM, Kim S, Lee MJ, Lee SM, Oh YS, Park I, Shin GT, Kim H, Morisky DE, Jeong JC. Effects of education on low-phosphate diet and phosphate binder intake to control serum phosphate among maintenance hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Kidney Res Clin Pract.*, 37, 69–76 (2018).
- 63) Sandlin K, Bennett PN, Ockerby C, Corradini AM. The impact of nurse-led education on haemodialysis patients' phosphate binder medication adherence. *J Ren Care.*, 39, 12–18 (2013).
- 64) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J.*, 4, 643–646 (1993).
- 65) Ahlenstiel T, Pape L, Ehrich JH, Kuhlmann MK. Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphatemia in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.*, 25, 3241–3249 (2010).
- 66) Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, Marbury M, Sehgal AR. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301, 629–635 (2009).
- 67) de Fornasari ML, Dos Santos Sens YA. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Ren Nutr.*, 27, 97–105 (2017).
- 68) 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 日本腎臓学会誌, 56, 553–

- 559, (2014).
- 69) Calvo MS, Uribarri J. Contributions to total phosphorus intake: all sources considered. *Semin Dial.*, 26, 54–61 (2013).
 - 70) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 4, 1089–1096 (2009).
 - 71) Cupisti A, Moriconi D, D'Alessandro C, Verde F, Marchini M, Saba A, Egidi MF. The extra-phosphate intestinal load from medications: is it a real concern? *J Nephrol.*, 29, 857–862 (2016).
 - 72) Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM. Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial.*, 24, 41–49 (2011).
 - 73) Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Group. 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).
 - 74) Kasai S, Sato K, Murata Y, Kinoshita Y. Randomized crossover study of the efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate in Japanese patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial.*, 16, 341–349 (2012).
 - 75) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Chertow GM, Hirakata H. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.*, 29, 1053–1060 (2014).
 - 76) Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, Kaneko Y, Kawasaki S. Bixalomer Study Group. Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial.*, 18, 122–131 (2014).
 - 77) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology (Carlton)*, 22, 293–300 (2017).
 - 78) Pharmaceuticals and Medical Devices website, in vitro diagnostic drug information retrieval system, L-type Wako kit, https://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/20800AMZ00756000_A_01_03/, 2020 年 11 月 8 日引用.
 - 79) Da J, Xie X, Wolf M, Disthabanchong S, Wang J, Zha Y, Lv J, Zhang L, Wang H. Serum phosphorus and progression of CKD and mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.*, 66, 258–265 (2015).
 - 80) 日本製薬団体連合会, 医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ.
<http://www.fpmaj.gr.jp/jisyu/documents/tenka1.pdf>, 2021 年 1 月 31 日引用.
 - 81) 小幡真希子, 大崎時系子. 外来透析患者のリンに対する意識調査. 腎・高血圧の最新治療, 6, 35–41 (2017).
 - 82) Uchida S, Hiraoka S, Namiki N. Development of gummi drugs of aripiprazole as hospital formulations. *Chem Pharm Bull.*, 63, 354–360 (2015).

- 83) Nakagaki F, Uchida S, Tanaka S, Namiki N. Palatability and preference of gummi formulations with various pharmaceutical characteristics. *Chem Pharm Bull.*, 66, 452–457 (2018).
- 84) Arenas MD, Pérez-García R, Bennouna M, Blanco A, Mauricio O, Prados MD, Lerma JL, Muñiz ML, Martín MB, Estudio COMQUELFOS. Improvement of therapeutic compliance in haemodialysis patients with poor phosphorus control and adherence to treatment with binders: COMQUELFOS study. *Nefrologia.*, 33, 196–203 (2013).
- 85) 土谷隆紀, 縣宗彦, 藤井恵美子, 木全直樹, 二瓶宏, 松井洋子, 大橋信子. 透析患者における内服製剤の服用感に関する調査. *医薬ジャーナル*, 36, 165–171 (2000).
- 86) Kaplan MR, Stashenko CL, Bledsoe AL, McGowan J. A preference study: calcium acetate tablets versus gelpcaps in hemodialysis patients. *Nephrol Nurs J.*, 29, 363–365 (2002).
- 87) 一般社団法人 日本透析医学会 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 日本透析医学会雑誌, 46, 311–357 (2013).
- 88) Yokoyama K, Fukagawa M, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Yamauchi A, Odani M, Akizawa T; ONO-5163 Study Group. A single- and multiple-dose, multicenter study of etelcalcetide in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.*, 2, 634–644 (2017).
- 89) Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T; ONO-5163 Study Group. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.*, 22, 426–436 (2018).
- 90) Troller JA, Christian J.H.B. “Water activity and food”. Academic Press, New York/San Francisco/London, pp.86–93, (1978).
- 91) Sugiura T, Uchida S, Namiki N. Taste-masking effect of physical and organoleptic methods on peppermint-scented orally disintegrating tablet of famotidine based on suspension spray-coating method. *Chem Pharm Bull.*, 60, 315–319 (2012).
- 92) Nakano Y, Maeda A, Uchida S, Namiki N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int J Pharm.*, 446, 160–165 (2013).
- 93) Matsui R, Uchida S, Namiki N. Combination effect of physical and gustatory taste masking for propiverine hydrochloride orally disintegrating tablets on palatability. *Biol Pharm Bull.*, 38, 17–22 (2015).
- 94) Sotoyama M, Uchida S, Tanaka S, Hakamata A, Odagiri K, Inui N, Watanabe H, Namiki N. Citric acid suppresses the bitter taste of olopatadine hydrochloride orally disintegrating tablets. *Biol Pharm Bull.*, 40, 451–457 (2017).
- 95) Takano H, Uchida S, Kashiwagura Y, Tanaka S, Hakamata A, Odagiri K, Inui N, Watanabe H, Namiki N. Preparation of cocoa powder-containing orally disintegrating tablets of rebamipide (rebamipide chocolet) and evaluation of their clinical palatability. *Chem Pharm Bull.*, 67, 112–119 (2019).
- 96) 大場 堂信, 赤沢 佳代子, 二宮 洋介, 桐野 晃教, 明丸 倫子, 石本 智子, 戸野 早由利, 中村 輝夫, 片岡 正俊, 篠原 啓之, 木戸 淳一, 永田 俊彦. 人工透析患者の歯周病罹患度に関する疫学的研究. *日本歯周病学会会誌*, 42, 307–313 (2000).

- 97) Teratani G, Awano S, Soh I, Yoshida A, Kinoshita N, Hamasaki T, Takata Y, Sonoki K, Nakamura H, Ansai T. Oral health in patients on haemodialysis for diabetic nephropathy and chronic glomerulonephritis. *Clin Oral Investig.*, 17, 483–489 (2013).