

博士學位論文

Cetuximab またはプロトンポンプ阻害薬の投与に
伴う低マグネシウム血症の発現までの期間および
影響因子に関する研究

近畿大学大学院
薬学研究科薬学専攻

山城海渡

博士學位論文

Cetuximab またはプロトンポンプ阻害薬の投与に伴う低マグネシウム血症の発現までの期間および影響因子に関する研究

令和5年2月9日

近畿大学大学院
薬学研究科薬学専攻

山城海渡

目 次

序 論.....	1
第 1 章 Cetuximab が投与された患者における血清電解質濃度の管理に関する研究.....	4
第 1 節 Cetuximab が投与された患者における血清 Mg 濃度, 血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の関連性.....	4
1.1.1 緒 言.....	4
1.1.2 方 法.....	6
1.1.2.1 患者背景および研究デザイン.....	6
1.1.2.2 電解質異常の定義.....	7
1.1.2.3 統計処理.....	7
1.1.2.4 倫理的配慮.....	7
1.1.3 結 果.....	8
1.1.3.1 患者選択手順のフローチャートおよび患者背景.....	8
1.1.3.2 電解質異常の発現頻度および血清電解質濃度の関連性.....	10
1.1.4 考 察.....	14
1.1.5 小 括.....	17
第 2 節 投与前血清 Na 濃度が低い患者への Cetuximab 投与による血清 Mg 濃度の経時的変化.....	18
1.2.1 緒 言.....	18
1.2.2 方 法.....	20
1.2.2.1 患者背景および研究デザイン.....	20
1.2.2.2 電解質異常の定義.....	20

1.2.2.3	統計処理	20
1.2.2.4	倫理的配慮	21
1.2.3	結 果	22
1.2.3.1	患者選択手順のフローチャートおよび患者背景	22
1.2.3.2	低 Mg 血症と患者背景の関連性	24
1.2.3.3	血清 Mg 濃度の経時的変化	27
1.2.4	考 察	29
1.2.5	小 括	32
第 2 章 日本有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた PPI による		
低 Mg 血症の有害事象プロファイル		33
2.1	緒 言	33
2.2	方 法	35
2.2.1	データソースおよびデータ抽出のフローチャート	35
2.2.2	有害事象および対象薬剤の定義	37
2.2.3	統計処理	38
2.3	結 果	40
2.4	考 察	44
2.5	小 括	47
総 括		48
引用文献		50
主論文		56
略語一覧		57
謝 辞		

序 論

ヒトの生体内には、ナトリウム (Na) やカリウム (K), カルシウム (Ca) およびマグネシウム (Mg) などの電解質が存在し、身体機能の維持や調節などの役割を果たしている。血清電解質濃度は、食事からの摂取量や身体活動量などが大幅に変化した場合においても、主に腎臓でごく狭い濃度領域で維持されている^{1,2)}。血清電解質濃度の高値は、腎臓の処理能力を超えた電解質による負荷や腎排泄障害によって引き起こされ、一方、血清電解質濃度の低値は、電解質の摂取不足や腎臓または消化管からの喪失により引き起こされる。軽度の電解質異常による症状は非特異的であることが多いが、重症化することで致命的な経過をたどることがある。重篤な電解質異常の症状や合併症として、低 Na 血症では呼吸困難や脳ヘルニア³⁾、低 Mg 血症では痙攣や不整脈⁴⁾、低 K 血症では呼吸筋の麻痺や心不全患者における不整脈⁵⁾、低 Ca 血症では痙攣や心不全⁶⁾などが起こると報告されている。電解質異常の重症化は、前述した症状が発現するだけではなく、薬物治療の継続にも影響することがある。以上のことから、電解質異常の重症化の防止には、血清電解質濃度を継続的にモニタリングする必要があると考えられる。

低 Mg 血症は電解質異常のうち、重症になることが少ないと考えられており、臨床現場で見逃されるケースが多いと言われている⁷⁾。低 Mg 血症は多くの場合、血清 Mg 濃度が 1.8 mg/dL 未満である場合と定義される⁸⁾。軽度の低 Mg 血症は無症状であることが多いが、重度の低 Mg 血症は不整脈などの致命的な症状を引き起こす場合があり⁹⁾、経口または注射による Mg 投与では、重度の低 Mg 血症を治療することは困難である¹⁰⁾。また、Mg は生体内で 4 番目に多く存在する陽イオンであり、生物学的なプロセスにおいて重要な役割を担っている⁷⁾。日本人の食事摂取基準 (2020 年版)¹¹⁾によると、1 日当たりの Mg の推奨摂取量は、

男性で 320–370 mg、女性で 260–290 mg とされている。摂取した Mg の 30–50% は小腸で吸収され¹²⁾、その後、腎臓でろ過され、その 95%が再吸収される¹³⁾。血清 Mg 濃度の調節には腎臓の遠位尿細管が重要な役割を担っており、腎臓における Mg の再吸収は、ホメオスタシスの維持に重要である¹⁴⁾と考えられる。また、Mg の代謝・排泄は、腎臓におけるトランスポーターなどを介して、Na、K および Ca の代謝・排泄と関連する可能性がある¹⁵⁻¹⁸⁾と報告されている。以上ことから、血清電解質濃度は、イオンの種類で相互に関連性があると考えられ、複数の電解質濃度をモニタリングする必要がある。

低 Mg 血症を引き起こす薬剤としては、Cetuximab やプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) など¹⁹⁻²²⁾が報告されている。Cetuximab は低 Mg 血症だけではなく、低 K 血症や低 Ca 血症も引き起こすこと¹⁹⁻²¹⁾が知られている。先行研究では、Cetuximab 投与による低 Mg 血症の発現率は、23.7–34.9%であった^{19,20)}と報告されている。また、Cetuximab 投与による低 Mg 血症の発現時における投与回数の中央値は、7 回²³⁾または 13 回²⁴⁾と報告されており、一定の結論が得られていない。このように、Cetuximab 投与による低 Mg 血症に関しては、発現頻度や投与回数に関する先行研究は存在するが、血清電解質濃度の関連性や血清 Mg 濃度の経時的な変動を測定し考察した研究例は少ない。低 Mg 血症を引き起こす他の要因として、1 年以上の長期間における PPI の使用が知られている²²⁾。PPI 投与による低 Mg 血症の発現に関連する因子には、男性、高齢²⁵⁾、45 歳未満²⁶⁾などがあるが、明らかにされていない。PPI を適正に使用するためには、低 Mg 血症の発現時期やそれに関連する因子などを網羅的に解析する必要がある。

Cetuximab や PPI を投与されている患者では、薬剤の適正使用や治療継続の観点から、低 Mg 血症の発現を早期発見するために、血清電解質濃度のモニタリン

グを行う必要がある。第 1 章では、病院の電子カルテデータを用いて、Cetuximab 投与による電解質異常の発現率、血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の関連性および血清 Mg 濃度の経時的変化に関する研究を、第 2 章では、日本の有害事象自発報告データベース（Japanese Adverse Drug Event Report Database: JADER）を用いて、PPI 投与による低 Mg 血症の発現までの期間を解析し、低 Mg 血症の発現と PPI 投与の有無および患者背景の関連性について検討した。

本研究は、医療機関のデータベースや大規模有害事象自発報告データベースを用いて、Cetuximab または PPI 投与に伴う低 Mg 血症の発現に関する検討を行い、これまでに明らかにされていない発現までの期間や新しいリスク因子に関する知見を得ることで、副作用の早期発見への寄与を目指したものである。

第 1 章 Cetuximab が投与された患者における血清電解質濃度の管理に関する研究

第 1 節 Cetuximab が投与された患者における血清 Mg 濃度，血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の関連性

1.1.1 緒言

Cetuximab は，上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor: EGFR）を標的とするモノクローナル抗体製剤であり，EGFR に結合することで，チロシンキナーゼの活性化を阻害する薬剤である²⁷⁾。日本において，Cetuximab は RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんまたは頭頸部がんを用いられている。Cetuximab は EGFR 依存性の transient receptor potential member 6（TRPM6）を介した Mg の再吸収を抑制するため，低 Mg 血症を引き起こすこと²⁸⁾が知られている。Cetuximab が投与された患者における低 Mg 血症，低 K 血症および低 Ca 血症の発現率は，それぞれ 34.9%，16.8%および 8.0–12.6%^{20,21)}と報告されている。また，血清 Mg 濃度は，血清 K 濃度や血清 Ca 濃度と関連することが知られている。Mg は K の排泄に関与する renal outer medullary potassium channel（ROMK）の抑制因子として働くため，細胞内の Mg が欠乏している状態ではこの抑制がかからず，低 K 血症を引き起こす¹⁶⁾。また，細胞内の Mg の欠乏は，副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone: PTH）の分泌を低下させ，低 Ca 血症を引き起こす^{17,18)}。低 Mg 血症を発現した患者のうち，40–60%が低 K 血症，30%が低 Ca 血症を併発する^{29,30)}と言われている。しかし，Cetuximab が投与された患者において，血清 Mg 濃度，血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の関連性について検討した報告例はほとんどない。治療継続の観点から，血清電解質濃度は，

複数の種類の電解質の関連性を考慮し、各電解質異常の発現を評価することが重要であると考えられる。

第1章第1節では、Cetuximab投与患者における各種の血清電解質濃度の関連性および電解質異常の発現頻度について調査を行った。

1.1.2 方法

1.1.2.1 患者背景および研究デザイン

本研究は、2010年3月から2020年9月までに近畿大学奈良病院にて Cetuximab が投与された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんまたは頭頸部がんの患者を対象に、血清電解質濃度について後ろ向き調査を行った。Cetuximab が投与された 113 名の患者のうち、研究期間中に血清電解質濃度が測定されていた患者、Cetuximab が 2 回以上投与されていた患者および化学療法歴がない患者である 24 名を対象とした。患者の生化学検査の結果は、電子カルテを用いて、Cetuximab 投与の開始前から終了時点またはレジメン変更時点までを調査した。生化学検査の項目としては、血清 albumin 値 (Alb, g/dL), 血清 creatinine 値 (Scr, mg/dL), aspartate aminotransferase (AST, U/L), alanine aminotransferase (ALT, U/L), 血清 Na 濃度 (mmol/L), 血清 K 濃度 (mmol/L), 血清 Mg 濃度 (mg/dL) および血清 Ca (mg/dL) 濃度を調査した。血清 Alb 値が 4.0 g/dL 未満の場合、血清 Ca 濃度は Payne の式 (1) を用いて補正した³¹⁾。また、creatinine clearance (Ccr, mL/min) は Cockcroft-Gault の式 (2) を用いて算出した³²⁾。

$$\text{Adjusted Ca (mg/dL)} = \text{Total Ca (mg/dL)} + 4 - \text{Alb (g/dL)} \quad (1)$$

$$\text{Ccr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{Scr (mg/dL)}} (\times 0.85, \text{ for females}) \quad (2)$$

さらに、治療期間中の放射線療法、白金製剤、酸化マグネシウム錠 (MgO 錠) および硫酸マグネシウム注射薬 (MgSO₄注) の併用有無について調査した。

1.1.2.2 電解質異常の定義

電解質異常は、有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG (Japanese Clinical Oncology Group) 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE ver. 5.0 JCOG version)⁸⁾により評価した。つまり、血清 Mg 濃度が 1.8 mg/dL 未満の場合には低 Mg 血症、血清 K 濃度が 3.6 mmol/L 未満の場合には低 K 血症、血清 Ca 濃度が 8.8 mg/dL 未満の場合には低 Ca 血症とした。また、血清電解質濃度の最小値は、Cetuximab 投与の開始時から終了時までの期間中で電解質濃度が最も低い値とした。

1.1.2.3 統計処理

すべての連続変数は、平均 ± 標準偏差で示した。Mg, K および Ca の各血清電解質濃度の最小値の関連性は、単回帰分析を行い、Pearson の相関係数を算出した。また、低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の発現の有無の関連性を評価するために尤度比検定を行った。統計解析は、JMP Pro, version 15.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

1.1.2.4 倫理的配慮

本研究は、近畿大学奈良病院の倫理委員会により承認された(承認番号: 19-44, 承認日: 2020 年 4 月 20 日)。本研究のすべての手順は、施設の倫理基準およびヘルシンキ宣言に従って実施された。また、本研究は後ろ向き研究であるため、患者への研究参加に関するインフォームドコンセントはオプトアウト方式を用いた。

1.1.3 結果

1.1.3.1 患者選択手順のフローチャートおよび患者背景

患者選択手順のフローチャートを Figure 1 に示す。対象期間中、113 名の患者が Cetuximab の投与を受けていた。Cetuximab の投与中に血清 Mg 濃度が測定されていなかった患者 46 名、血清 Ca 濃度が測定されていなかった患者 1 名、Cetuximab の投与が 1 回のみの患者 6 名、血清 Alb 値が測定されていなかった患者 1 名、レジメンによる治療が完了しなかった患者 7 名、化学療法歴のある患者 28 名を除外し、24 名の患者を解析の対象とした。

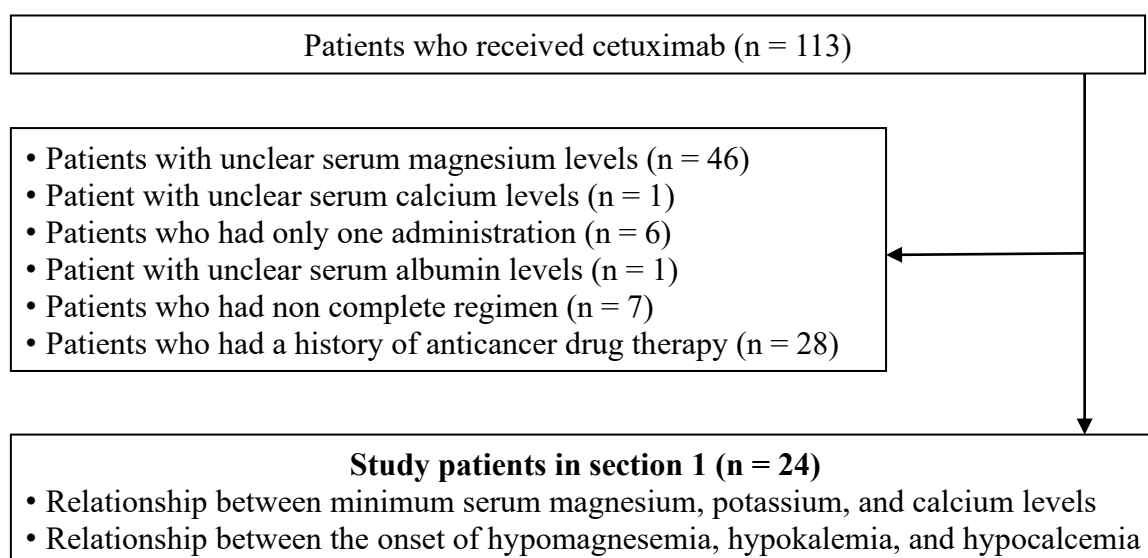


Figure 1 Flowchart of the patient selection procedure in chapter 1, section 1.

患者背景を Table 1 に示す。上記により選択された Cetuximab が投与された患者 24 名の性別は、男性 21 名および女性 3 名であり、平均年齢は 72.0 ± 7.9 歳であった。適用されたがん種は、大腸がん 2 名および頭頸部がん 22 名であり、頭頸部がんが多かった。Cetuximab の投与前における対象患者の AST, ALT および Ccr の平均値は、正常範囲内であった。

Table 1 Patient characteristics.

Total number	24
Male/Female (n)	21/3
Age (year)	72.0 ± 7.9
Body Height (m)	1.64 ± 0.06
Body Weight (kg)	62.9 ± 11.8
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.8
Type of cancer	
Colorectal/Head and neck (n)	2/22
Baseline Alb (g/dL)	3.9 ± 0.7
Baseline Scr (mg/dL)	0.91 ± 0.28
Baseline Ccr (mL/min)	67.9 ± 27.4
Baseline AST (U/L)	22.1 ± 6.3
Baseline ALT (U/L)	17.4 ± 8.0
Baseline Na (mmol/L)	139.2 ± 2.7
Baseline K (mmol/L)	4.4 ± 0.5
Baseline Mg (mg/dL)	2.2 ± 0.3
Baseline Ca (mg/dL)	9.4 ± 0.4

Mean ± standard deviation. BMI: body mass index, Alb: albumin, Scr: serum creatinine, Ccr: creatinine clearance, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, Na: sodium, K: potassium, Mg: magnesium, Ca: calcium.

対象患者における治療の詳細を Table 2 に示す。Cetuximab のみが投与された患者および他の抗がん剤が併用されていた患者の割合は、それぞれ 83.3% (20/24 名) および 16.7% (4/24 名) であり、Paclitaxel + Carboplatin + Cetuximab 療法が 2 名、Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab 療法が 1 名および S-1 + Oxaliplatin + Cetuximab 療法が 1 名であった。放射線治療が併用されていた患者は 21 名であった。MgO 錠または MgSO₄注が投与されていた患者の割合は、それぞれ 62.5% (15/24 名) または 8.3% (2/24 名) であった。

Table 2 Patient treatment details.

Treatment details	Number of patients
List of regimens	
Monotherapy (Cetuximab only)	20
Combination therapy	4
Paclitaxel + Carboplatin + Cetuximab	2
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	1
S-1 + Oxaliplatin + Cetuximab	1
Combined of therapy	
Radiation therapy	21
Platinum-containing drugs	4
MgO tablet	15
MgSO ₄ injection	2

MgO: magnesium oxide, MgSO₄: magnesium sulfate.

1.1.3.2 電解質異常の発現頻度および血清電解質濃度の関連性

すべての症例、低 Mg 血症を発現しなかった患者および低 Mg 血症を発現した患者における血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の最小値の関連性の結果を Figure 2 に示す。すべての症例 (Figure 2A) において、血清 K 濃度と血清 Ca 濃度の間には有意な相関が認められた ($r = 0.502, p = 0.013$)。一方、血清 Mg 濃度と血清 K 濃度 ($r = -0.056, p = 0.796$) および血清 Mg 濃度と血清 Ca 濃度 ($r = -0.195, p = 0.360$) の間には有意な相関は認められなかった。一方、低 Mg 血症を発現しなかった患者 (Figure 2B) では、血清 Mg 濃度と血清 K 濃度 ($r = 0.621, p = 0.008$)、血清 Mg 濃度と血清 Ca 濃度 ($r = 0.508, p = 0.038$)、血清 K 濃度と血清 Ca 濃度 ($r = 0.567, p = 0.018$) の間に有意な相関が認められたが、低 Mg 血症を発現した患者 (Figure 2C) では、各電解質の間に有意な相関は認められなかった。

各患者における低 Mg 血症，低 K 血症または低 Ca 血症の発現の有無を Table 3 に示す。低 Mg 血症，低 K 血症または低 Ca 血症を発現した患者の割合は，それぞれ 29.2% (7/24 名)，25.0% (6/24 名) または 25.0% (6/24 名)，低 Mg 血症，低 K 血症または低 Ca 血症のいずれかを発現した患者の割合は，58.3% (14/24 名) であった。3 種類の電解質のうち，1 種類または 2 種類の電解質異常を示した患者は，それぞれ 37.5% (9/24 名) または 20.8% (5/24 名) であり，3 種類すべての電解質異常を示した患者は存在しなかった。Table 3 には示していないが，低 K 血症の発現は，低 Ca 血症の発現と有意に関連しており ($p = 0.009$)，そのオッズ比 (odds ratio: OR) および 95%信頼区間 (95% confidence interval: 95% CI) は，それぞれ 16.0 および 1.7-151.1 であった。一方，低 Mg 血症の発現は，低 K 血症および低 Ca 血症の発現とは有意に関連していなかった。

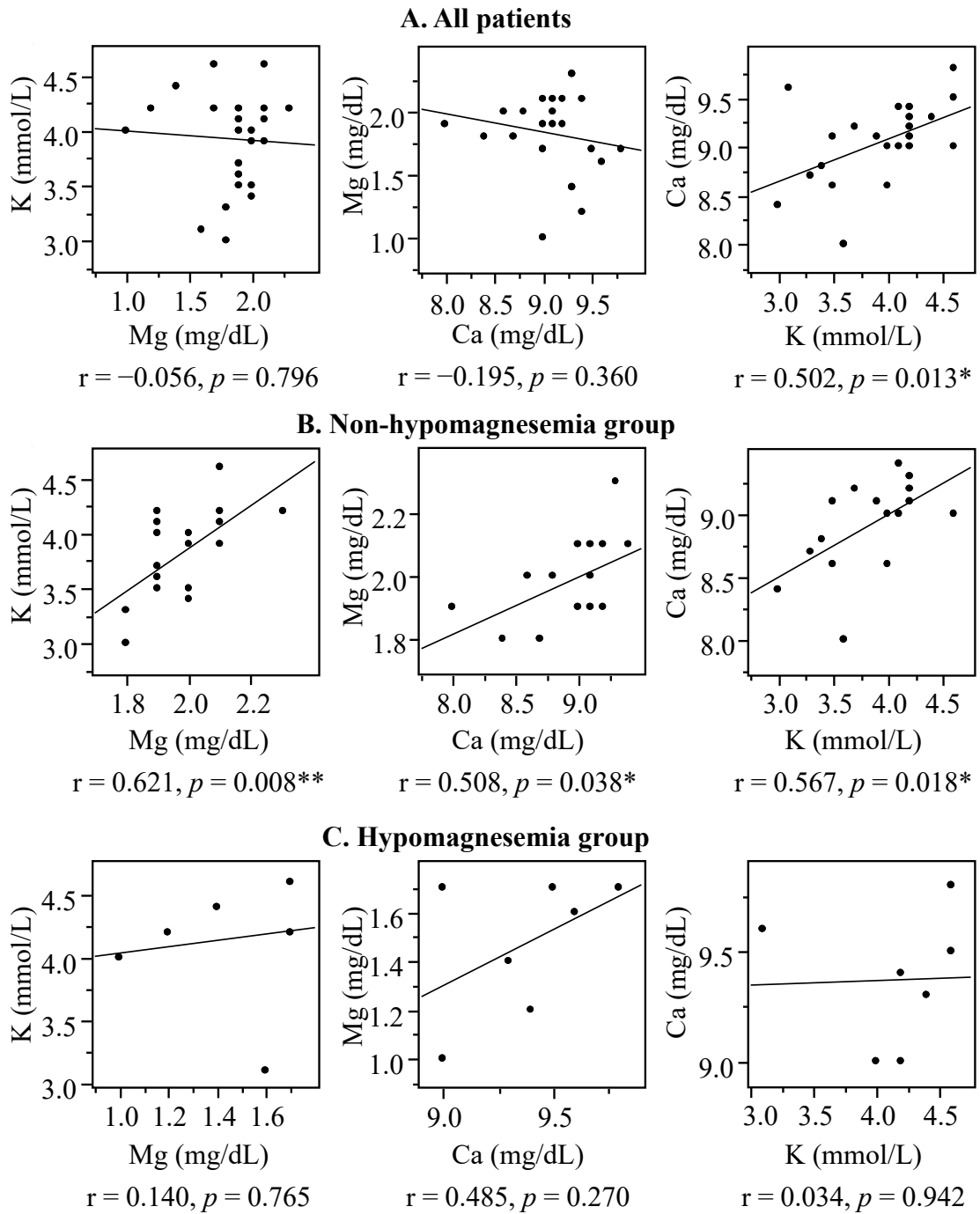


Figure 2 Relationships between minimum serum magnesium, potassium, and calcium levels of (A) all patients, (B) non-hypomagnesemia group, and (C) hypomagnesemia group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, p : statistical significance obtained using the correlation analysis. r : correlation coefficient, Mg: magnesium, K: potassium, Ca: calcium.

Table 3 Electrolyte abnormalities in the patients receiving cetuximab therapy.

Patients No.	Electrolyte abnormalities			Total
	Hypomagnesemia	Hypokalemia	Hypocalcemia	
1	Yes	Yes	No	2
2	No	Yes	Yes	2
3	No	Yes	Yes	2
4	No	Yes	Yes	2
5	No	Yes	Yes	2
6	Yes	No	No	1
7	Yes	No	No	1
8	Yes	No	No	1
9	Yes	No	No	1
10	Yes	No	No	1
11	Yes	No	No	1
12	No	No	Yes	1
13	No	Yes	No	1
14	No	No	Yes	1
15	No	No	No	0
16	No	No	No	0
17	No	No	No	0
18	No	No	No	0
19	No	No	No	0
20	No	No	No	0
21	No	No	No	0
22	No	No	No	0
23	No	No	No	0
24	No	No	No	0
n	7	6	6	14
%	29.2	25.0	25.0	58.3

1.1.4 考 察

第1章第1節では、Cetuximabが投与された患者における各血清電解質濃度の関連性について調査を行った。その結果、低Mg血症を発現しなかった患者において、血清Mg濃度、血清K濃度および血清Ca濃度間に有意な相関が認められたが、低Mg血症を発現した患者では、有意な相関が認められなかった。また、低Mg血症、低K血症および低Ca血症を発現した患者の割合は、それぞれ29.2% (7/24名)、25.0% (6/24名) および25.0% (6/24名) であり、低K血症の発現は、低Ca血症の発現と有意な関連性が認められた。

Cetuximabは腎尿細管におけるTRPM6を介したMgの再吸収を抑制することで、低Mg血症を引き起こす²⁸⁾。また、MgはKの排泄に関与するROMKの抑制因子として働くため、細胞内のMgが欠乏している状態ではこの抑制がかからず、低K血症を引き起こすこと¹⁶⁾が示唆されており、Cetuximabの投与は、低K血症を引き起こす可能性がある。また、Mgの欠乏は、PTH分泌低下と骨のPTHに対する反応性の低下によって低Ca血症を引き起こすこと¹⁸⁾が報告されている。Tsujiiら¹⁷⁾は、CetuximabやPanitumumab療法を受けた大腸がん患者において、血清Mg濃度と血清Ca濃度間に正の相関が認められたと報告しており、本研究における低Mg血症を発現しなかった患者の結果と一致した。このように、血清Mg濃度は血清K濃度およびCa濃度と関連しており、低Mg血症を発現しなかった患者においてその傾向が認められたと考えられる。一方、血清K濃度は、calcium-sensing receptor (CaSR)を介して血清Ca濃度と関連すること³³⁾が知られている。CaSRは副甲状腺や腎臓などを含む複数の組織に発現しており、Caのホメオスタシスを制御している³³⁾。CaSRの活性化は、ROMKを抑制すること³⁴⁾が知られており、持続的な低Ca血症を発現している状態では、この抑制がかからず、Kの排泄を増加させると考えられる。また、CaSRはMgによって

も活性化されること³⁵⁾が報告されており、低 Mg 血症は低 Ca 血症と同様に低 K 血症を引き起こす可能性がある¹⁶⁾。低 Mg 血症の発現は、これらの電解質間の均衡が崩れる原因となることから、本研究において低 Mg 血症を発現した患者では、血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度間に有意な相関が認められなかったと推察される。これらの電解質は、相互に影響を及ぼすため、バランスが乱れると電解質異常の発現頻度が高くなる可能性があると考えられる。

本研究では、Cetuximab が投与された患者の 58.3% (14/24) に電解質異常が発現し、低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症を発現した患者の割合は、それぞれ 29.2%、25.0%および 25.0%であった。また、ランダム化比較試験では、低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の発現率は、それぞれ 34.9%、12.6%および 16.8%²⁰⁾と報告されている。本研究における低 Mg 血症の発現率は、先行研究と比較し低い傾向を示し、このことは、本研究において Cisplatin が投与された患者が存在しなかったためと推察した。なぜなら、Cisplatin は、近位尿細管の側底膜に発現する organic cation transporter 2 (OCT2) を介して細胞内へ取り込まれ、近位尿細管における電解質の再吸収を阻害する³⁶⁾と報告されているためである。一方、本研究では、低 K 血症の発現は、低 Ca 血症の発現と有意に関連していることが認められた。低 Mg 血症を発現した患者は、40–60%で低 K 血症、30%で低 Ca 血症を併発する^{29,30)}ことが報告されている。また、体内の Mg は、大部分が骨に存在し、血液中には 1%しか存在しないこと³⁷⁾が知られており、体内の Mg 欠乏を反映していない場合がある³⁸⁾。したがって、低 K 血症または低 Ca 血症を発現した患者では、血清 Mg 濃度が正常範囲内の場合でも、Mg が欠乏している可能性がある。これらの結果から、Cetuximab 投与中は血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度をモニタリングすることが重要であり、複数の電解質の補正が必要であることが示唆された。

本研究の限界として、単一施設における後ろ向き研究であり、電解質異常を示した患者数が少なかった点がある。しかし、Cetuximab が投与された患者における血清電解質濃度の関連性について検討した報告は限られており、複数の電解質の補正が必要である可能性が示唆された。今後、対象者数を増やし、本研究の知見を用いた介入研究を行う必要があると考えられる。

1.1.5 小 括

Cetuximab が投与された患者における低 Mg 血症の発現有無別の血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度との関連性、また、低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の発現頻度に関して検討した。その結果、低 Mg 血症を発現しなかった患者において、血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度間に有意な相関が認められたが、低 Mg 血症を発現した患者では認められなかった。先行研究では、Cetuximab または Panitumumab 療法を受けた患者において、血清 Mg 濃度と血清 Ca 濃度間に有意な相関が認められており、本研究における低 Mg 血症を発現しなかった患者と同様の傾向を示した。また、低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の発現率はそれぞれ 29.2%、25.0% および 25.0% であり、低 K 血症の発現は、低 Ca 血症の発現と有意に関連していた。先行研究において、Cetuximab 投与による低 Mg 血症の発現率は 34.9% であり、本研究の発現率の方が低かったが、この結果は本研究において Cisplatin が投与された患者が存在しなかったためと推察した。これらの結果から、Cetuximab 投与による低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の重症化を防止するためには、単一の電解質による補正ではなく、複数の電解質による補正が必要であることが示唆された。

第 2 節 投与前血清 Na 濃度が低い患者への Cetuximab 投与による血清 Mg 濃度の経時的変化

1.2.1 緒 言

血清 Mg 濃度は、血清 K 濃度や血清 Ca 濃度と関連することが知られており、Mg は K の排泄に関与する ROMK の抑制因子として働くため、細胞内の Mg が欠乏している状態ではこの抑制がかからず、低 K 血症を引き起こすこと¹⁶⁾、また、細胞内の Mg が欠乏することで PTH の分泌が阻害され、低 Ca 血症を引き起こすこと^{17, 18)}が報告されている。第 1 章第 1 節では、Cetuximab 投与による低 Mg 血症を発現しなかった患者において、血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の最小値の間に有意な相関が認められ、低 Mg 血症を発現した患者では有意な相関が認められなかった。これらの結果から、Cetuximab 投与による低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の重症化を防止するためには、単一の電解質による補正ではなく、複数の電解質による補正が必要であることが示唆された。また、Mg の代謝・排泄は、K や Ca の代謝・排泄のみではなく、Na-Mg 交換体を介して Na の代謝・排泄とも関連する可能性¹⁵⁾が報告されている。したがって、Cetuximab 投与前の血清 Na 濃度は、投与後の低 Mg 血症の発現に影響する可能性があると考えられる。しかし、Cetuximab 投与による低 Mg 血症の発現と投与前の血清電解質濃度との関連性について調査した研究は少ない。

Cetuximab 投与による低 Mg 血症の発現時における投与回数の中央値は、7 回²³⁾ または 13 回²⁴⁾と報告されている。しかし、投与回数に関する先行研究は、一定の結論が得られていない。薬剤師が血清 Mg 濃度をモニタリングする上で、血清 Mg 濃度の経時的な変化に関するデータは重要であると考えられる。

第1章第2節では、Cetuximabが投与された患者における血清Mg濃度に関する新たな知見を得ることを目的とし、低Mg血症の発現と投与前の血清電解質濃度や併用薬などの患者背景との関連性ならびに血清Mg濃度の経時的変化について検討した。

1.2.2 方 法

1.2.2.1 患者背景および研究デザイン

第 1 節と同様に、近畿大学奈良病院で Cetuximab が投与された患者のカルテデータを後ろ向きに調査した。ただし、投与前後における血清電解質濃度の状態を評価するために、化学療法歴のある患者を含めて 52 名を対象とした。

1.2.2.2 電解質異常の定義

第 1 章第 1 節と同様に、電解質異常は、CTCAE ver. 5.0 JCOG version⁸⁾により評価した。なお、血清 Na 濃度が 138.0 mmol/L 未満の場合には低 Na 血症とした。

1.2.2.3 統計処理

低 Mg 血症の発現と患者背景との関連性は、尤度比検定またはロジスティック回帰分析を用い、OR および 95% CI を算出した。また、血清 Mg 濃度の経時的变化は、Tukey's test を用いた反復測定分散分析により、最小二乗平均値 (least-square mean: LSM) および 95% CI を算出し、Cetuximab の投与前の血清 Mg 濃度との比較を行った。なお、低 Mg 血症の発現と患者背景の関連性を評価した解析では、低 Mg 血症の発現と投与前の血清 Na 濃度および MgO 錠の併用の間に有意な関連性が認められたため、血清 Mg 濃度の経時的变化を検討する際には、

(A) 全対象患者、(B) Cetuximab 投与中に低 Mg 血症を発現した患者と発現しなかった患者、(C) 投与前に低 Na 血症を発現していた患者と発現していなかった患者、(D) MgO 錠を併用されていた患者と併用されていなかった患者に分類し、(B)、(C) および (D) のそれぞれの患者における血清 Mg 濃度の群間比較も行った。統計解析は、JMP Pro, version 15.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

1.2.2.4 倫理的配慮

第1章第1節と同様に，本研究は近畿大学奈良病院の倫理委員会により承認された（承認番号: 19-44，承認日: 2020年4月20日）。

1.2.3 結果

1.2.3.1 患者選択手順のフローチャートおよび患者背景

患者選択手順のフローチャートを Figure 3 に示す。対象期間中、合計 113 名の患者が Cetuximab の投与を受けていた。Cetuximab 投与中に血清 Mg 濃度が測定されていなかった患者 46 名、血清 Ca 濃度が測定されていなかった患者 1 名、Cetuximab の投与が 1 回のみ患者 6 名、血清 Alb 値が測定されていなかった患者 1 名、レジメンによる治療が完了しなかった患者 7 名を除外した。

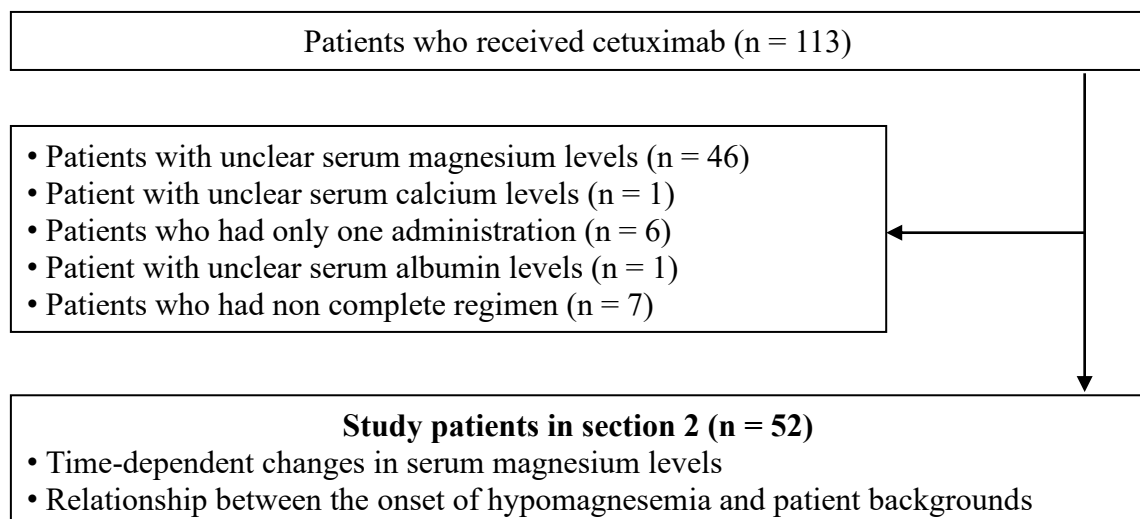


Figure 3 Flowchart of the patient selection procedure in chapter 1, section 2.

患者の背景を Table 4 に示す。上記により選択された Cetuximab が投与された患者 52 名の性別は、男性 40 名および女性 12 名、平均年齢は 67.9 ± 10.3 歳であった。適用されたがん種は、大腸がん 11 名および頭頸部がん 41 名であり、頭頸部がんが多かった。また、Cetuximab の投与前に化学療法歴があった患者の割合は、53.8% (28/52 名) であった。さらに、Cetuximab の投与前における対象患者

の AST, ALT および Ccr の平均値は, 正常範囲内であった。なお, Cetuximab による治療期間の平均 ± 標準偏差は, 50.5 ± 30.9 日であった。

Table 4 Patient backgrounds.

Total number	52
Male/Female (n)	40/12
Age (year)	67.9 ± 10.3
Body Height (m)	1.64 ± 0.07
Body Weight (kg)	60.0 ± 11.5
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.9
Type of cancer	
Colorectal/Head and neck (n)	11/41
History of anti-cancer therapy (n)	28
Baseline Alb (g/dL)	3.4 ± 0.5
Baseline Scr (mg/dL)	0.84 ± 0.26
Baseline Ccr (mL/min)	74.1 ± 29.0
Baseline AST (U/L)	25.7 ± 19.5
Baseline ALT (U/L)	20.6 ± 19.3
Baseline Na (mmol/L)	138.9 ± 3.3
Baseline K (mmol/L)	4.3 ± 0.5
Baseline Mg (mg/dL)	2.1 ± 0.2
Baseline Ca (mg/dL)	9.4 ± 0.5

Mean ± standard deviation. BMI: body mass index, Alb: albumin, Scr: serum creatinine, Ccr: creatinine clearance, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, Na: sodium, K: potassium, Mg: magnesium, Ca: calcium.

対象患者における治療の詳細を Table 5 に示す。適用レジメンについて, Cetuximab のみが投与された患者および他の抗がん剤が併用された患者の割合は, それぞれ 67.3% (35/52 名) および 32.7% (17/52 名) であり, Cetuximab のみが投与された患者の割合が高かった。白金製剤を含むレジメンは 12 名に適用され, そのうち Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab 療法は, 8 名であり最も多

かった。MgO錠またはMgSO₄注が併用されていた患者の割合は、それぞれ57.7% (30/52名) または15.4% (8/52名) であった。

Table 5 Patient treatment details.

Treatment details	Number of patients
List of regimens	
Monotherapy (Cetuximab only)	35
Combination therapy	17
Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	8
Paclitaxel + Carboplatin + Cetuximab	2
Irinotecan + Cetuximab	2
Docetaxel + Cetuximab	2
Carboplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab	1
S-1 + Oxaliplatin + Cetuximab	1
Levofolinate + 5-Fluorouracil + Cetuximab	1
Combined therapy	
Radiation therapy	41
Platinum-containing drugs	12
MgO tablet	30
MgSO ₄ injection	8

MgO: magnesium oxide, MgSO₄: magnesium sulfate.

1.2.3.2 低Mg血症と患者背景の関連性

Cetuximab投与による低Mg血症の発現と患者背景との関連性をTable 6に示す。低Mg血症の発現は、投与前の血清Na濃度 (OR: 0.741, 95% CI: 0.588–0.934, $p=0.003$) との間に有意な関連性が認められたが、低Mg血症の発現と投与前の血清Mg濃度、血清K濃度および血清Ca濃度との間に関連性は認められなかった。また、治療内容との関連性については、低Mg血症の発現とMgO錠の併用 (OR: 0.997, 95% CI: 0.995–0.999, $p=0.002$) との間に有意な関連性が認められたが、白金製剤の併用 (OR: 2.333, 95% CI: 0.624–8.719, $p=0.209$) およびMgSO₄注

の併用 (OR: 3.974, 95% CI: 0.826–19.123, $p = 0.079$) との間に有意な関連性は認められなかった。

Table 6 Relationships between hypomagnesemia and patient characteristics.

Patient backgrounds and treatment details	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> -value
Patient backgrounds			
Male/Female ^{a)}	3.333	0.643–17.265	0.119
Age (year)	0.952	0.899–1.008	0.080
BMI (kg/m ²)	0.960	0.825–1.117	0.466
Type of cancer			
Colorectal/Head and neck ^{a)}	1.102	0.275–4.415	0.891
History of anti-cancer therapy ^{a)}	1.571	0.492–5.022	0.443
Baseline Alb (g/dL)	0.758	0.314–1.832	0.539
Baseline Scr (mg/dL)	0.652	0.069–6.114	0.707
Baseline Ccr (mL/min)	1.010	0.991–1.031	0.299
Baseline AST (U/L)	1.022	0.982–1.065	0.190
Baseline ALT (U/L)	0.989	0.954–1.026	0.538
Baseline Na (mmol/L)	0.741	0.588–0.934	0.003**
Baseline K (mmol/L)	2.180	0.584–8.136	0.237
Baseline Mg (mg/dL)	0.127	0.003–5.528	0.268
Baseline Ca (mg/dL)	3.103	0.844–11.403	0.077
Treatment details			
Monotherapy/Combination ^{a)}	0.308	0.091–1.039	0.055
Radiation therapy ^{a)}	0.907	0.227–3.635	0.891
Platinum-containing drugs ^{a)}	2.333	0.624–8.719	0.209
MgO tablet (mg/day)	0.997	0.995–0.999	0.002**
MgSO ₄ injection ^{a)}	3.974	0.826–19.123	0.079
Treatment period (day)	1.010	0.992–1.029	0.277

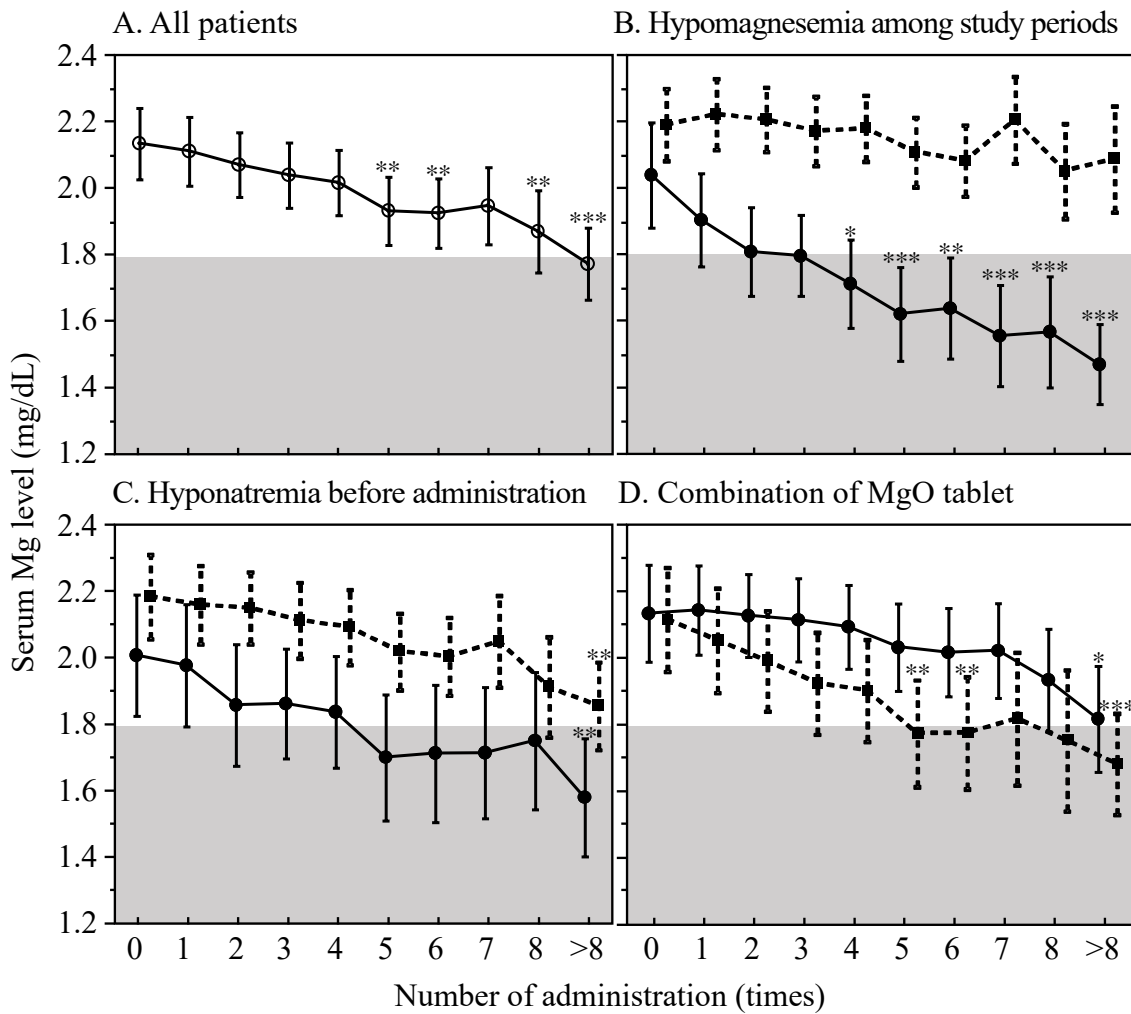
CI: confidence interval, BMI: body mass index, Alb: albumin, Scr: serum creatinine, Ccr: creatinine clearance, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, Na: sodium, K: potassium, Mg: magnesium, Ca: calcium, MgO: magnesium oxide, MgSO₄: magnesium sulfate. ***p* < 0.01, *p*: statistical significance obtained using the univariate logistic regression analysis and ^{a)} the likelihood ratio test.

1.2.3.3 血清 Mg 濃度の経時的変化

血清 Mg 濃度の経時的変化を Figure 4 に示す。全対象患者の結果 (Figure 4A) から、血清 Mg 濃度は、投与回数の増加に伴い低下する傾向が認められた。Cetuximab 投与中の低 Mg 血症の発現有無の結果 (Figure 4B) から、低 Mg 血症を発現した患者の血清 Mg 濃度 (LSM: 1.7 mg/dL, 95% CI: 1.6–1.8 mg/dL) は、低 Mg 血症を発現しなかった患者 (LSM: 2.1 mg/dL, 95% CI: 2.1–2.2 mg/dL) と比較して有意に低い値を示した ($p < 0.001$)。また、低 Mg 血症を発現した患者における投与前の血清 Mg 濃度 (LSM: 2.0 mg/dL, 95% CI: 1.9–2.2 mg/dL) は、低 Mg 血症を発現しなかった患者 (LSM: 2.2 mg/dL, 95% CI: 2.1–2.3 mg/dL) と比較して有意な差は認められなかった ($p = 0.992$)。しかし、低 Mg 血症を発現した患者における 2 回投与後の血清 Mg 濃度 (LSM: 1.8 mg/dL, 95% CI: 1.7–1.9 mg/dL) は、低 Mg 血症を発現しなかった患者 (LSM: 2.2 mg/dL, 95% CI: 2.1–2.3 mg/dL) と比較して有意に低い値を示した ($p < 0.001$)。

投与前の低 Na 血症の有無の結果 (Figure 4C) から、投与前に低 Na 血症を発現していた患者における血清 Mg 濃度 (LSM: 1.8 mg/dL, 95% CI: 1.7–1.9 mg/dL) は、投与前に低 Na 血症を発現していなかった患者 (LSM: 2.1 mg/dL, 95% CI: 2.0–2.1 mg/dL) と比較して有意に低かった ($p = 0.003$)。また、投与前に低 Na 血症を発現していた患者では、Cetuximab の 5 回投与後に血清 Mg 濃度の LSM が 1.8 mg/dL 未満となった。

MgO 錠の併用有無の結果 (Figure 4D) から、MgO 錠を併用されていた患者における血清 Mg 濃度 (LSM: 2.0 mg/dL, 95% CI: 1.9–2.1 mg/dL) は、MgO 錠を併用されていなかった患者 (LSM: 1.9 mg/dL, 95% CI: 1.8–2.0 mg/dL) と比較して有意に高い値を示した ($p = 0.041$)。



○: All patients, ●: Hypomagnesemia, ■: Yes, □: No, : Range of hypomagnesemia

Figure 4 Effects of cetuximab administration on the serum magnesium level. The data are presented as the least-square mean \pm 95% confidence interval. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, p : statistical significance obtained using the repeated-measures ANOVA, vs. initial baseline. Mg: magnesium, MgO: magnesium oxide.

1.2.4 考 察

第1章第2節では、Cetuximabが投与された患者における投与前の電解質濃度や併用薬などが低Mg血症の発現や血清Mg濃度の経時的変化に及ぼす影響について検討した。その結果、Cetuximab投与による低Mg血症の発現は、投与前の血清Na濃度およびMgO錠の併用との関連性が認められた。また、Cetuximabの投与により血清Mg濃度は、経時的に低下していることが明らかになった。

遠位尿細管におけるMgの再吸収は、TRPM6を介した尿細管側から尿細管細胞への取り込みと、Na-Mg交換体を介した尿細管細胞から血液への移動によって決定される¹⁵⁾。また、チアジド感受性Na-Cl共輸送体(thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter: NCC)の活性低下によるNaの再吸収の低下は、Mgの再吸収を低下させる可能性がある¹⁵⁾。例えば、遠位尿細管におけるNaの再吸収を低下させるGitelman症候群は、NCCをコードする遺伝子の異常により発症するが、低K血症および低Mg血症を引き起こすこと¹⁵⁾が知られている。さらに、遠位尿細管におけるNaの再吸収は、Mgの再吸収に影響を与えるが、その逆はないこと¹⁵⁾が報告されている。このように、遠位尿細管におけるNaとMgの再吸収は密接に関連していると考えられているが、血清Mg濃度と血清Na濃度との関連性については明らかになっていない。これらの関連性を明らかにすることは、Cetuximab投与による低Mg血症の発現を予防する上で重要であると考えられる。

Cetuximab投与中の低Mg血症の発現と投与前の血清Mg濃度、血清K濃度および血清Ca濃度間に有意な関連性は認められなかった。抗EGFRモノクローナル抗体製剤の投与による低Mg血症に関連する因子として、投与前における血清Mg濃度が低値³⁹⁾および高値⁴⁰⁾のいずれも関連することが報告されている。Tejparら⁴⁰⁾は、抗EGFRモノクローナル抗体製剤の投与前における血清Mg濃

度が高い場合、投与後に血清 Mg 濃度が低下しやすいと報告している。しかし、本研究では有意な関連性が認められなかったため、今後の更なる研究が必要である。

Cetuximab を 5 回投与した後の血清 Mg 濃度は、投与前と比較して有意に低下し、低 Mg 血症の発現までの期間の中央値は 22 日であった。また、低 Mg 血症を発現した患者の血清 Mg 濃度は、発現しなかった患者と比較して、Cetuximab を 2 回投与した後において有意に低い値を示した。先行研究では、痙攣などの臨床症状が発現した場合や血清 Mg 濃度が 1.25 mg/dL 未満と重篤である場合に低 Mg 血症の治療が必要となる¹⁴⁾と言われている。Fakih ら¹⁰⁾は、グレード 3 (血清 Mg 濃度 < 0.9–0.7 mg/dL) またはグレード 4 (血清 Mg 濃度 < 0.7 mg/dL) の低 Mg 血症の患者に対して、Mg 製剤を 1 週間に複数回静脈内注射した場合でも、血清 Mg 濃度が基準値内に回復しなかったと報告している。したがって、低 Mg 血症が重症化する前に、血清 Mg 濃度を補正する必要があることを示している。

臨床症状がない低 Mg 血症の治療には、Mg 製剤の経口投与 (360 mg/日) が有効である^{12,41)}。しかし、MgO 錠 (4800 mg/日まで漸増) 投与では、Cetuximab 投与によるグレード 3 または 4 の低 Mg 血症を改善できなかったこと¹⁰⁾が報告されており、これは、MgO 錠のバイオアベイラビリティが約 4%と低いため¹⁴⁾と考えられる。しかし、本研究では、MgO 錠を併用された患者の血清 Mg 濃度は、併用されなかった患者と比較して、有意に高い値を示した。Zarif ら⁴²⁾は、Cisplatin 投与量に準じた MgO 錠の継続的な投与により、血清 Mg 濃度の低下および低 Mg 血症の発現を抑制できる可能性があることを報告している。本研究で低 Mg 血症を発現した患者では、Cetuximab を投与開始後から血清 Mg 濃度の低下が認められた。臨床現場では血清 Mg 濃度が 1.25 mg/dL 未満の場合に治療が検討されているが、血清 Mg 濃度が 1.25–1.80 mg/dL の範囲内、つまり現状の基準よりも

濃度が高い時期から Mg 製剤を経口投与することが必要であると考えられる。

また、Cetuximab 投与患者における MgO 錠の併用は、低 Mg 血症の発現を遅延させるかもしれない。

本研究の研究限界として、単一施設における後ろ向き研究であり、電解質異常を示した患者数が少なかった点、多変量解析を行うことができなかった点が考えられる。しかし、Cetuximab が投与された患者における低 Mg 血症の発現と投与前の血清 Na 濃度や MgO 錠の併用との関連性、血清 Mg 濃度の経時的変化を調査した研究は少なく、これらのデータは、低 Mg 血症の発現を早期発見するために、血清電解質濃度のモニタリングを行う上で重要な知見であると考えられる。

1.2.5 小 括

Cetuximab が投与された患者における低 Mg 血症の発現と投与前の電解質濃度や併用薬などの患者背景との関連性ならびに血清 Mg 濃度の経時的変化について検討した。その結果、低 Mg 血症の発現は、投与前の血清 Na 濃度および MgO 錠の併用と関連していることが明らかになった。投与前に低 Na 血症を発現していた患者における血清 Mg 濃度は、発現していなかった患者と比較して早期に低下する傾向を示した。また、低 Mg 血症を発現した患者における血清 Mg 濃度は、発現しなかった患者と比較して、Cetuximab の投与 2 回目後において有意に低い値を示した。さらに、MgO 錠が併用されていた患者における血清 Mg 濃度は、併用されていなかった患者と比較して有意に高い値を示した。臨床現場では血清 Mg 濃度が 1.25 mg/dL 未満である場合に治療が検討されるケースが多いが、それよりも濃度が高い時期から Mg 製剤を投与することが必要であると考えられる。これらの結果から、投与前の血清 Na 濃度は、Cetuximab 投与後の血清 Mg 濃度の低下の指標となり、MgO 錠の併用が、低 Mg 血症発現の抑制に寄与できる可能性が示唆された。

第2章 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた PPI による低 Mg 血症の有害事象プロファイル

2.1 緒言

低 Mg 血症は、PPI の長期使用によって引き起こされる可能性²²⁾が報告されている。PPI および K イオン競合型アシッドブロッカーは、ステロイド剤または非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) によって引き起こされる胃潰瘍または十二指腸潰瘍の予防に用いられ⁴³⁻⁴⁵⁾、長期間使用される薬剤である。2006 年、PPI 投与と低 Mg 血症の発現との関連性が報告されて以来^{46,47)}、多くの研究報告がなされてきた⁴⁸⁻⁵¹⁾。一方、PPI 投与による低 Mg 血症は稀な有害事象であり、正確な発現までの期間を特定することは困難である。先行研究では、PPI 投与による低 Mg 血症の発現までの期間は、1 年以上²²⁾ および 14 日から 13 年の範囲⁵²⁾と報告されている。薬剤投与による低 Mg 血症の原因を評価するためには、投与開始から発現までの経時的な評価が必要である。

PPI 投与による低 Mg 血症を発現するメカニズムは、腸管での Mg の吸収低下によると考えられている。PPI 投与により腸内の pH が上昇し、TRPM6/7 の活性が低下することで、Mg の輸送が低下する可能性がある^{53,54)}。また、PPI 投与による低 Mg 血症は重症化することが多く、PPI 投与の中止やヒスタミン H₂受容体拮抗薬 (H₂-receptor antagonist: H₂-RA) への変更が行われる⁵⁵⁾。重度の低 Mg 血症は、Mg 製剤の静脈内注射によっても治療が難しい¹⁰⁾とされているため、早期から介入することが重要である。

これまでに、利尿薬を併用した場合には、腎臓における Mg の再吸収が抑制される⁵⁶⁾ため、低 Mg 血症が引き起こされる⁵⁷⁾と報告されている。また、PPI 投与

による低 Mg 血症を起こす要因としては、男性、高齢²⁵⁾、45 歳未満²⁶⁾などがある。しかし、PPI 投与による低 Mg 血症は、性別や年齢、併用薬などの患者背景と関連する可能性を示しているが、これらのデータは一定の見解を得られていない。

JADER は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) が公開している有害事象の自発報告データベースである。JADER を使用する場合、いくつかのバイアスが研究結果に影響を与える可能性がある^{58, 59)}ものの、稀でかつ重度の有害事象を評価する上で重要なデータベースである。PPI 投与と低 Mg 血症の発現との関連性は、米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug Administration: FDA) の自発報告データベースを用いて検討されている²⁵⁾が、JADER を用いた有害事象プロファイルは評価されていない。したがって、JADER を用いて、日本人における PPI 投与による低 Mg 血症の詳細を評価することは、PPI の適正使用だけではなく、PPI 投与による副作用の早期発見の観点からも重要な情報になりうる。

本研究では、日本人における PPI 投与による低 Mg 血症への早期対応に必要な新たな知見を得ることを目的として、PPI 投与による低 Mg 血症の発現までの期間を分析し、PPI 投与による低 Mg 血症の発現と利尿薬などの併用薬および患者背景との関連性について検討した。

2.2 方法

2.2.1 データソースおよびデータ抽出のフローチャート

2004年4月から2021年1月におけるPMDA (<http://www.pmda.go.jp/>) が提供している JADER データセットを使用した。JADER のデータセットは、(A) 性別、年齢、身長、体重などの患者情報を含む症例一覧テーブル、(B) 患者の薬剤情報を含む医薬品情報テーブル、(C) 患者の有害事象またはその転帰を含む副作用情報テーブルおよび (D) 病歴や原疾患の情報を含む原疾患テーブルの4つから構成されている。本研究では、(A)、(B) および (C) の3つのテーブルを使用した。これらのテーブルに記載されている識別番号を用いて、3つのテーブルを結合した。結合したテーブルは「All reports」として定義され、678,913件の症例を含んでいた。これらのデータセット構築のフローチャートを Figure 5 に示す。

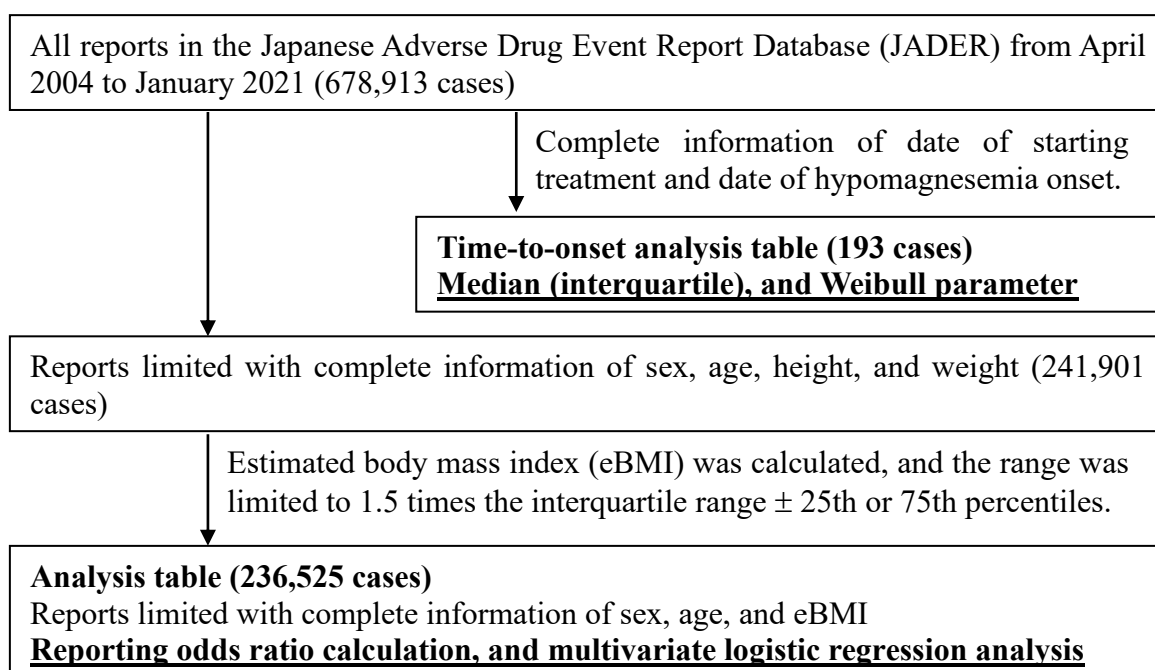


Figure 5 Flowchart for dataset construction from the Japanese Adverse Drug Event Report in chapter 2.

All reports から副作用発現時期のプロファイル解析用のテーブルおよびシグナル検出用のテーブルの 2 種類のテーブルを作成した。副作用発現時期のプロファイル解析用のテーブルは、All reports のうち、治療の開始日または低 Mg 血症の発現時期が不明である症例を除外して作成した。また、PPI が投与されていた群と PPI 以外の薬剤が投与されていた群 (Other) に症例を分類し、それぞれの低 Mg 血症の発現時期の解析を行った。次に、シグナル検出用のテーブルは、All reports のうち、性別、年齢、身長および体重が欠損または不明な症例を除外して作成した。なお、本研究では、各年代別の患者を対象とし、その他の区分の患者は除外した。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は 65 歳以上の人を高齢者と定義しているが、JADER の年齢区分は 10 歳間隔の情報となっている。したがって、本研究では対象の年齢区分を 60 歳未満の症例および 60 歳以上の症例に分類した。同様に、身長および体重は 10 cm または 10 kg 間隔の情報となっているため、患者ごとの BMI を算出することができない。したがって、BMI は推定 BMI (estimated BMI: eBMI) として式 (3) を用いて算出した。なお、身長および体重は、各区分の中間値を用いた。例えば、身長が 160 cm の区分、体重が 50 kg の区分である患者における eBMI は次の通り算出した。

$$\text{eBMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Intermediate of weight (kg)}}{[\text{Intermediate of height (m)}]^2} = \frac{55 \text{ (kg)}}{[1.65 \text{ (m)}]^2} = 20.2 \quad (3)$$

eBMI を算出後、箱ひげ図法⁶⁰⁾を用いて eBMI の外れ値を除外し、そのテーブルをシグナル検出のテーブルと定義した (236,525 件)。本研究における eBMI の範囲は、25%または 75%四分位範囲 (interquartile range: IQR) の 1.5 倍までの値と定義した。

2.2.2 有害事象および対象薬剤の定義

本研究における有害事象の定義は、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) において取りまとめられた、ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version: MedDRA/J) の version 24.0 に準拠している (<https://www.jmo.gr.jp/jmo/servlet/mdrLoginTop>)。MedDRA/J の基本語 (preferred term: PT) のうち、Mg 欠乏症 (PT: 10025433)、血中 Mg 減少 (PT: 10005654) および低 Mg 血症 (PT: 10021027) を低 Mg 血症として定義した。一方、本研究における対象薬剤は、PPI、H₂-RA および利尿薬とし、Table 7 に示す。利尿薬に関して、チアジド系、チアジド類似系、ループ系、K 保持性利尿薬/アルドステロン拮抗薬 (potassium-sparing diuretic/aldosterone antagonist: PSD/AA) および炭酸脱水酵素阻害薬 (carbonic anhydrase inhibitor: CAI) に分類した。なお、Vonoprazan は K イオン競合型アシッドブロッカーであるが、本研究では PPI に分類した。

Table 7 Drug classifications.

Drug classification	Drugs
PPIs	Omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, vonoprazan
Diuretics	
Thiazide	Trichlormethiazide, bently hydrochlorothiazide, hydrochlorothiazide
Thiazide analogous	Chlorthalidone, methyclan, indapamide, tripamide, meflusid
Loop	Furosemide, bumetanide, torasemide, azosemide, piretanide
PSD/AA	Triamterene, spironolactone, eplerenone, potassium canrenoate
CAI	Acetazolamide
H ₂ -RAs	Roxatidine, famotidine, cimetidine, lafutidine, nizatidine

The combination agent of each drug was also included in this study. PPI: proton pump inhibitor, PSD/AA: potassium-sparing diuretic/aldosterone antagonist, CAI: carbonic anhydrase inhibitor, and H₂-RA: histamine-2 receptor antagonist.

2.2.3 統計処理

発現日数は、PPI 投与開始日から低 Mg 血症の発現までの期間とした。低 Mg 血症の発現パターンを明らかにするために、発現日数の中央値および IQR、またワイブル形状パラメータ (WSP: Weibull shape parameter) を算出した。WSP には、尺度パラメータ (α) と形状パラメータ (β) の 2 つのパラメータがあり、それぞれ分布関数のスケールと時間の経過に伴うハザードの変化を示す。 β の 95% CI の上限が 1 未満の場合、故障率は時間経過とともに減少する傾向 (初期故障型) を、95% CI が 1 を含む場合、故障率は時間経過によらず一定である傾向 (ランダム故障型) を、95% CI の下限が 1 を超える場合、故障率は時間の経過とともに増加する傾向 (摩耗故障型) を示す⁶¹⁾。

各医薬品の安全性評価は、四分割表を作成し (Table 8)、報告オッズ比 (reporting odds ratio: ROR) および 95% CI を式 (4) および (5) により算出した⁶²⁾。なお、95% CI の下限が 1 より大きい場合、シグナルありと判定した。

Table 8 Two-by-two contingency table for calculating the ROR and 95% CI of hypomagnesemia.

	Cases of interest	Other cases	Total
Drugs of interest	A	B	A + B
All other drugs	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

$$\text{Reporting odds ratio (ROR)} = \frac{A \times D}{B \times C} \quad (4)$$

$$95\% \text{ confidence interval (CI)} = \exp \left[\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}} \right] \quad (5)$$

JADER を用いた研究では、データセットに存在する交絡因子を排除するために、多変量ロジスティック回帰分析が用いられており^{63, 64)}、本研究も同様とした。目的変数を低 Mg 血症、説明変数を性別、年齢、eBMI、PPI 投与の有無および利尿薬投与の有無とした。交互作用項を含んだすべての説明変数をモデルに投入し、ステップワイズ法 ($p < 0.05$, 変数増減法) により因子を選択した^{64, 65)}。多変量ロジスティック回帰分析の最終的なモデルは式 (6) の通りである。

$$\log(\text{odds}) = \beta_0 + \beta_1 S + \beta_2 A + \beta_3 B + \beta_4 P + \beta_5 A * P \quad (6)$$

[S: sex (male vs. female), A: age (< 60 vs. ≥ 60), B: eBMI (kg/m²), P: PPIs]

調整済み ROR (adjusted ROR: aROR) は、パラメータ推定値を用いて算出された。統計解析には、JMP Pro, version 15.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

2.3 結 果

(A) 症例一覧テーブルには 678,913 件, (B) 医薬品情報テーブルには 3,819,667 件, (C) 副作用情報テーブルには 1,072,444 件が含まれており, 欠損を除外した結果, 236,525 件が対象となった。シグナル検出用のテーブルには低 Mg 血症の症例が 188 件あり, そのうち男性が 122 件, 女性が 66 件, また, 60 歳未満が 71 件, 60 歳以上が 117 件であった。eBMI の平均値 \pm 標準偏差は, 低 Mg 血症の症例で $21.0 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$, それ以外の症例で $21.8 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ であった。一方, 副作用発現時期のプロファイル解析用のテーブルには, 193 件の症例があり, そのうち PPI が投与されていた症例は 22 件, PPI 以外の薬剤が投与されていた症例は 171 件であった。低 Mg 血症の WSP を Figure 6 に示す。PPI が投与されていた症例 (22 件) における, 低 Mg 血症の発現までの期間の中央値 (IQR) は 99.0 (51.8–285.5) 日, 最小値は 8 日, 最大値は 1,392 日であった。また, α および β の値 (95% CI) は, それぞれ 223.67 (119.30–405.09) および 0.76 (0.54–1.01) であり, PPI が投与されていた症例における低 Mg 血症の発現は, ランダム故障型であった。一方, PPI 以外の薬剤が投与されていた症例 (171 件) における, 低 Mg 血症の発現までの期間の中央値は, 40.0 (14.0–90.0) 日, 最小値は 1 日, 最大値は 933 日であった。また, α および β の値は 65.09 (52.94–79.68) および 0.78 (0.69–0.87) であり, PPI 以外の薬剤が投与されていた症例における低 Mg 血症の発現は, 初期故障型であった。

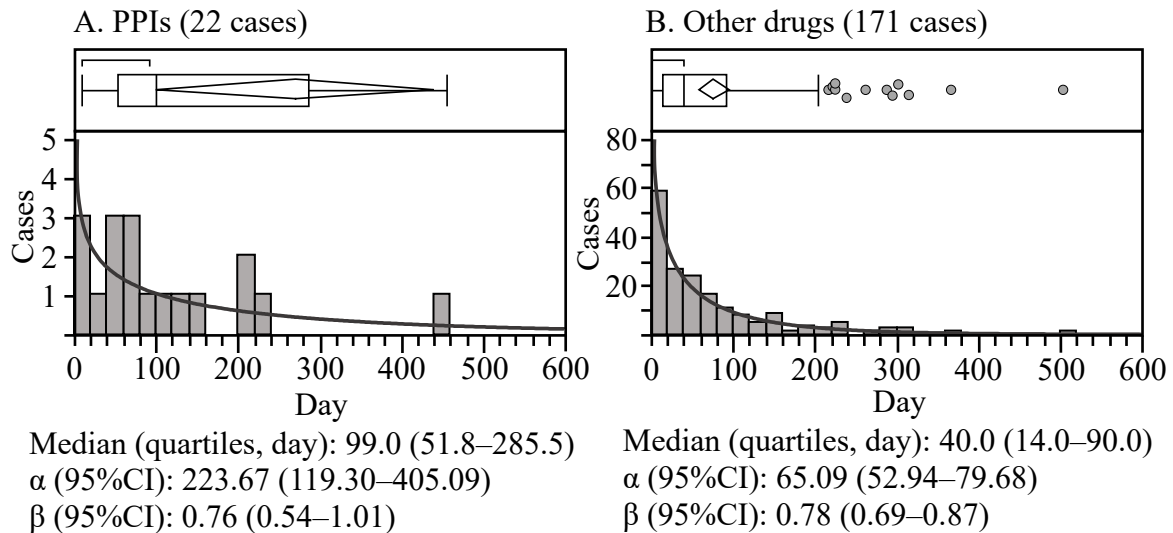


Figure 6 Histogram and Weibull shape parameter of hypomagnesemia in PPIs and other drugs.

PPI, 利尿薬または H₂-RA が投与された症例の件数および粗 ROR (crude ROR: cROR) を Table 9 に示す。低 Mg 血症のシグナルは、PPI が投与された群 (cROR: 1.42, 95% CI: 1.03–1.97) で検出されたが、H₂-RA が投与された群 (cROR: 1.15, 95% CI: 0.73–1.81) では検出されなかった。また、PPI が投与された群において、Esomeprazole (cROR: 2.28, 95% CI: 1.32–3.93) または Vonoprazan (cROR: 4.03, 95% CI: 2.13–7.63) が投与された群でシグナルが検出された。また、利尿薬が投与された群では、PSD/AA (cROR: 2.07, 95% CI: 1.20–3.58) または CAI (cROR: 5.41, 95% CI: 1.34–21.85) が投与された群で低 Mg 血症のシグナルが検出されたが、利尿薬全体ではシグナルが検出されなかった (cROR: 1.34, 95% CI: 0.91–2.00)。チアジド類似薬および Cimetidine は、投与された症例が 0 件であったため、cROR およびその 95% CI は算出できなかった。

Table 9 Number of cases and crude reporting odds ratio of proton pump inhibitors, diuretics, and histamine-2 receptor antagonist.

	Hypomagnesemia			
	Cases 188	Non-cases 236,337	Crude ROR	95% CI
PPIs	50	47,925	1.42	1.03–1.97
Omeprazole	6	6,972	1.08	0.48–2.45
Lansoprazole	19	21,497	1.12	0.70–1.81
Rabeprazole	5	9,993	0.62	0.25–1.50
Esomeprazole	14	8,059	2.28	1.32–3.93
Vonoprazan	10	3,249	4.03	2.13–7.63
Diuretics	29	28,225	1.34	0.91–2.00
Thiazide	5	4,689	1.35	0.55–3.28
Thiazide analogous	0	942	N/A	N/A
Loop	20	21,755	1.17	0.74–1.87
PSD/AA	14	8,826	2.07	1.20–3.58
CAI	2	469	5.41	1.34–21.85
H ₂ -RAs	21	23,357	1.15	0.73–1.81
Roxatidine	1	594	2.12	0.30–15.17
Famotidine	19	19,339	1.26	0.78–2.03
Cimetidine	0	959	N/A	N/A
Lafutidine	1	1,703	0.74	0.10–5.26
Nizatidine	1	981	1.28	0.18–9.16

PPI: proton pump inhibitor, PSD/AA: potassium-sparing diuretic/aldosterone antagonist, CAI: carbonic anhydrase inhibitor, and H₂-RA: histamine-2 receptor antagonist. The crude reporting odds ratio (cROR) and 95% confidence intervals (95% CI) of hypomagnesemia were calculated for PPIs, diuretics, and H₂-RAs. N/A: not available.

患者背景および対象薬剤を説明変数とした低 Mg 血症に関する多変量ロジスティック回帰分析の結果を Table 10 に示す。全症例において、低 Mg 血症と男性 ($p=0.001$)、60 歳未満 ($p=0.006$)、eBMI ($p=0.002$) および PPI 投与 ($p=0.003$) には有意差が認められ、それらの aROR (95% CI) はそれぞれ 1.66 (1.23–2.25)、1.59 (1.14–2.21)、0.94 (0.91–0.98) および 1.66 (1.18–2.30) であった。また、60 歳未満と PPI 投与との交互作用も有意であり、aROR (95% CI) は 1.58 (1.13–

2.19) であった。PPI が投与された群において、低 Mg 血症と男性 ($p = 0.045$), 60 歳未満 ($p = 0.001$) および eBMI ($p = 0.023$) と有意な関連性が認められ、それらの aROR (95% CI) はそれぞれ 1.85 (1.03–3.44), 2.53 (1.42–4.42) および 0.92 (0.85–0.99) であった。

Table 10 Multiple logistic regression analysis of hypomagnesemia using drug and patient background variables.

Variable	All cases			PPI cases		
	aROR	95% CI	<i>p</i> value	aROR	95% CI	<i>p</i> value
Sex (male)	1.66	1.23–2.25	0.001**	1.85	1.03–3.44	0.045*
Age (< 60)	1.59	1.14–2.21	0.006**	2.53	1.42–4.42	0.001**
eBMI (kg/m ²)	0.94	0.91–0.98	0.002**	0.92	0.85–0.99	0.023*
PPIs	1.66	1.18–2.30	0.003**			
Diuretics						
Sex (male)*Age (< 60)						
Sex (male)*eBMI (kg/m ²)						
Sex (male)*PPIs						
Sex (male)*Diuretics						
Age (< 60)*eBMI (kg/m ²)						
Age (< 60)*PPIs	1.58	1.13–2.19	0.007**			
Age (< 60)*Diuretics						
eBMI (kg/m ²)*PPIs						
eBMI (kg/m ²)*Diuretics						
PPIs*Diuretics						

eBMI: estimated body-mass index, and PPI: proton pump inhibitor. The adjusted reporting odds ratio (aROR), 95% confidence intervals (95% CI), and *p* value of hypomagnesemia were calculated using a multiple logistic regression analysis. The effectiveness of explanatory variables was evaluated using the stepwise method with a significance level of 0.05 (forward, and backward). * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

2.4 考 察

第 2 章では、PPI 投与による低 Mg 血症の発現までの時間を解析し、PPI 投与による低 Mg 血症の発現と利尿薬などの併用薬または患者背景との関連性について検討した。その結果より、男性、60 歳未満または BMI が低値の患者は、PPI 投与の期間に関係なく、血清 Mg 濃度を定期的に測定する必要性が示唆された。

本研究では、低 Mg 血症の発現までの期間 (IQR) は、PPI が投与された群では 99.0 (51.8–285.5) 日、PPI 以外の薬剤が投与された群では 40.0 (14.0–90.0) 日であった。また、低 Mg 血症の発現パターンは、PPI が投与された群でランダム故障型、PPI 以外の薬剤が投与された群で初期故障型と推察された。先行研究より、低 Mg 血症の発現は、1 年以上の PPI 投与により引き起こされ²²⁾、また、PPI 投与による低 Mg 血症の発現までの期間は 14 日から 13 年の範囲内であり、その平均は 5.5 年である⁵²⁾と報告されている。一方、PPI の投与期間は、血清 Mg 濃度と有意に関連しない⁶⁶⁾とする報告もある。これらの先行研究と本研究の結果より、PPI 投与による低 Mg 血症は、PPI 以外の薬剤と比較して、発現までの期間が大きく変動することが明らかになった。したがって、低 Mg 血症のリスクが高い患者では、血清 Mg 濃度を長期的にモニタリングする必要性が示唆された。

本研究では、低 Mg 血症のシグナルは、Esomeprazole および Vonoprazan が投与された群で検出されたが、PSD/AA、CAI 以外の利尿薬および H₂-RA が投与された群では検出されなかった。PPI 投与による低 Mg 血症の発現メカニズムとして、PPI 投与により腸内 pH が上昇することで Mg イオンの能動輸送が低下する可能性^{67, 68)}が報告されている。同様の作用機序を有する H₂-RA においても、低 Mg 血症が引き起こされると考えられたが、先行研究において引き起こされなかった^{52, 69)}と報告されている。また、PPI は H₂-RA と比較して、食事からの Mg 吸

収に影響を与えやすいと考えられる。このことは、PPIの酸分泌抑制効果は、H₂-RAと比較して強く、特にその効果は夜間に弱くなる^{70,71)}ためである。これらのことから、H₂-RAが低Mg血症を引き起こす可能性は、低いと考えられる。

本研究では、ループ利尿薬およびチアジド系利尿薬による低Mg血症のシグナルは検出されなかった。しかし、腎臓からのMgの排泄を増加させることで低Mg血症を引き起こすことが知られている⁷²⁾ため、投与する際は低Mg血症を発現しないように注意する必要があると考えられる。PSD/AAは腎臓からのMgの排泄量を減少させるため、低Mg血症を引き起こさないと考えられている⁷⁾が、本研究では低Mg血症のシグナルが検出された。また、CAIにおいても低Mg血症のシグナルが検出された。PSD/AAおよびCAI投与による低Mg血症に関して、生物学的メカニズムを解明する必要があるが、これらの薬剤は低Mg血症の潜在的なリスク因子となる可能性が示唆された。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、PPI投与による低Mg血症は、男性、60歳未満およびeBMIの低値と有意に関連していることが明らかになった。PPI投与による低Mg血症と関連する因子として、男性、高齢²⁵⁾、45歳未満²⁶⁾などが報告されており、一定の見解を得られていない。PPI投与による低Mg血症と関連する因子については、更なる研究が必要であるが、男性、60歳未満およびBMIの低値は、低Mg血症を発現しやすい可能性が認められた。

JADERを用いた本研究には、いくつかの研究限界がある。第一に過少報告、分母情報の欠如、報告バイアスなど、有害事象自発報告データベースを用いた解析で一般的にみられる様々なバイアスの影響を受ける点、第二に発現までの期間の解析に用いた症例数が限られている点が考えられる。しかし、PPI投与による低Mg血症は、発現頻度は高くないものの、重症化する可能性があり⁵⁵⁾、JADERを用いた解析は有益な知見を得ることができると考えられる。PPI投与による低

Mg血症は、投与から数年後に発現することがあり、これを追跡調査する研究モデルを構築することは難しい。このため、JADER などの大規模有害事象自発報告データベースを用いて解析することが必要であると考えられる。本研究結果は、副作用の早期発見だけでなく、PPI の適正使用に有用な知見であると考えられる。

2.5 小 括

JADER を用いて、PPI 投与による低 Mg 血症の発現までの時間を解析し、PPI 投与による低 Mg 血症の発現と利尿薬などの併用薬および患者背景との関連性について検討した。低 Mg 血症の発現までの期間 (IQR) は、PPI が投与された群では 99.0 (51.8–285.5) 日であり、その発現パターンはランダム故障型であった。一方、多変量ロジスティック回帰分析の結果、PPI 投与による低 Mg 血症は、男性、60 歳未満および eBMI の低値と有意に関連していることが明らかになった。この結果から、PPI の使用期間にかかわらず、男性、60 歳未満または BMI が低値の患者において、血清 Mg 濃度を定期的に測定する必要があると考えられる。

総 括

本研究では、Cetuximab または PPI 投与に伴う低 Mg 血症の発現について、医療機関のデータベースおよび有害事象自発報告データベースを使用し、発現までの期間や関連する患者背景について検討した。

第 1 章第 1 節では、Cetuximab 投与患者における血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の関連性について検討した。低 Mg 血症を発現しなかった患者において、血清 Mg 濃度、血清 K 濃度および血清 Ca 濃度の間に有意な正の相関を認めたが、低 Mg 血症を発現した患者では認められなかった。また、低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の発現率は、それぞれ 29.2%、25.0% および 25.0% であり、低 K 血症の発現は、低 Ca 血症の発現と有意に関連していた。これらの結果から、Cetuximab 投与による低 Mg 血症、低 K 血症および低 Ca 血症の重症化を防止するためには、単一の電解質による補正ではなく、複数の電解質による補正が必要であることが示唆された。

第 1 章第 2 節では、Cetuximab が投与された患者における投与前の電解質濃度や併用薬などが低 Mg 血症の発現や血清 Mg 濃度の経時的な変化に及ぼす影響について検討した。低 Mg 血症の発現は、投与前の血清 Na 濃度および MgO 錠の併用と関連していることが示唆された。投与前に低 Na 血症を発現していた患者における血清 Mg 濃度は、発現していなかった患者と比較して早期に低下する傾向が認められた。MgO 錠を併用されていた患者における血清 Mg 濃度は、MgO 錠を併用されていなかった患者と比較して有意に高い値を示した。低 Mg 血症を発現した患者における血清 Mg 濃度は、発現しなかった患者と比較して、Cetuximab の投与 2 回後において有意に低い値を示した。以上のことから、投与前の血清 Na 濃度は、Cetuximab 投与後の血清 Mg 濃度の低下の指標となり、MgO 錠の併用は低 Mg 血症発現の抑制に有益である可能性が示唆された。

第2章では、有害事象自発報告データベースを用いて、PPI投与による低Mg血症の発現までの時間を解析し、低Mg血症とPPI投与の有無または患者背景との関連性について検討した。PPI投与による低Mg血症の発現は、PPI以外の薬剤とは異なり、ランダム故障型であると推察された。多変量ロジスティック回帰分析の結果より、低Mg血症は、男性、60歳未満、eBMI低値およびPPI投与の有無が関連することが明らかになった。これらのことより、PPIの投与期間にかかわらず、男性、60歳未満およびBMIが低値の患者において、血清Mg濃度を定期的に測定する必要があることが示唆された。

本研究では、医療機関のデータベースや有害事象自発報告データベースを用いて、CetuximabまたはPPI投与に伴う低Mg血症に関する検討を行い、これまでに明らかにされていなかった発現までの期間やリスク因子に関する情報を明らかにすることができた。これらのデータは、CetuximabまたはPPIの適正使用のみならず、副作用の早期発見にも寄与できると考えられる。

引用文献

- 1) Uchida S: Approach of water-electrolyte abnormalities. *Jpn. J. Nephrol.*, **50**, 70–75 (2008).
- 2) Numabe A: Electrolyte abnormalities. *J. Jpn. Soc. Int. Med.*, **101**, 1698–1707 (2012).
- 3) Adrogué HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.*, **342**, 1581–1589 (2000).
- 4) Pham P-CT, Pham P-AT, Pham SV, Pham P-TT, Pham P-MT, Pham P-TT: Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, **7**, 219–230 (2014).
- 5) Gennari FJ: Hypokalemia. *N. Engl. J. Med.*, **339**, 451–458 (1998).
- 6) Fong J, Khan A: Hypocalcemia. *Can. Fam. Physician*, **58**, 158 (2012).
- 7) Ahmed F, Mohammed A: Magnesium: the forgotten electrolyte-a review on hypomagnesemia. *Med. Sci.*, **7**, 56 (2019).
- 8) Japanese Clinical Oncology Group. "Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 Japanese Clinical Oncology Group." <http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAE_v50_unyou_20190906.pdf>, cited April 27, 2020.
- 9) Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Mélot C, Vincent JL: Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit. Care Med.*, **31**, 1082–1087 (2003).
- 10) Fakih MG, Wilding G, Lombardo J: Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin. Colorectal Canc.*, **6**, 152–156 (2006).
- 11) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Dietary Reference Intakes for Japanese 2020." <<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>>, cited November 10, 2020.
- 12) De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM: Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol. Rev.*, **95**, 1–46 (2015).
- 13) Curry JN, Yu ASL: Magnesium handling in the kidney. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **25**, 236–243 (2018).
- 14) Van Laecke S: Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin. Belg.*, **74**, 41–47 (2019).
- 15) Franken GA, Adella A, Bindels RJ, De Baaij JH: Mechanisms coupling sodium and magnesium reabsorption in the distal convoluted tubule of the kidney. *Acta Physiol.*, **231**, e13528 (2021).
- 16) Huang CL, Kuo E: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**, 2649–2652 (2007).

- 17) Tsujii T, Ogaki T, Nakae K, Imai K, Kise D, Tada S, Ueda H, Moriyama M: Correlation between blood magnesium and calcium concentration in patients treated with an anti-EGFR antibody. *J. Pharm. Health Care Sci.*, **2**, 23 (2016).
- 18) Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK: Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **73**, 1067–1072 (1991).
- 19) Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, Tomasello G: Different toxicity of cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncology*, **94**, 191–199 (2018).
- 20) Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, Yang J, Zhou F, Zhou Y: Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumour Biol.*, **36**, 3471–3482 (2015).
- 21) Cao Y, Liu L, Liao C, Tan A, Gao F: Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **66**, 37–42 (2010).
- 22) Florentin M, Elisaf MS: Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a new challenge. *World J. Nephrol.*, **1**, 151–154 (2012).
- 23) Tano T, Une H, Fukui N, Nakajima Y, Kimura Y, Ueno T: Analysis of the incidence of cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with oral cancer. *Jpn. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **64**, 634–639 (2018).
- 24) Nakamoto E, Kawakami K, Imada H, Shikibu S, Sugita K, Shinozaki E, Suenaga M, Matsunaga S, Mizunuma N, Hama T: Retrospective investigation on cetuximab-induced hypomagnesemia; Incidence, time of onset, and management. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 403–409 (2011).
- 25) Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD: Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann. Pharmacother.*, **47**, 773–780 (2013).
- 26) Kim S, Lee H, Park CH, Shim CN, Lee HJ, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC, Kim HY, Kang DR: Clinical predictors associated with proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am. J. Ther.*, **22**, 14–21 (2015).
- 27) Ciardiello F, Tortora G: Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **11**, 755–768 (2002).
- 28) Groenestege WMT, Thébault S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, van den Heuvel LP, Van Cutsem E, Hoenderop JG, Knoers NV: Impaired

- basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.*, **117**, 2260–2267 (2007).
- 29) Whang R, Ryder KW: Frequency of Hypomagnesemia and hypermagnesemia: requested vs routine. *JAMA*, **263**, 3063–3064 (1990).
 - 30) Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am. J. Kidney Dis.*, **24**, 737–752 (1994).
 - 31) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.*, **4**, 643–646 (1973).
 - 32) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**, 31–41 (1976).
 - 33) Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, Hediger MA, Goltzman D, Mohammad KS, Guise TA, Pollak MR: The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.*, **111**, 1021–1028 (2003).
 - 34) Miller RT: Control of renal calcium, phosphate, electrolyte, and water excretion by the calcium-sensing receptor. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**, 345–358 (2013).
 - 35) Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ: Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. *Kidney Int.*, **82**, 1157–1166 (2012).
 - 36) Filipski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A: Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**, 396–402 (2009).
 - 37) Elin RJ: Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am. J. Clin. Pathol.*, **102**, 616–622 (1994).
 - 38) Isozaki D, Hishida A: Abnormal metabolism of magnesium and trace elements. *J. Jpn. Soc. Int. Med.*, **95**, 846–852 (2006).
 - 39) Enokida T, Suzuki S, Wakasugi T, Yamazaki T, Okano S, Tahara M: Incidence and risk factors of hypomagnesemia in head and neck cancer patients treated with cetuximab. *Front. Oncol.*, **6**, 196 (2016).
 - 40) Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, Van Cutsem E: Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.*, **8**, 387–394 (2007).
 - 41) Yamamoto M, Yamaguchi T: Causes and treatment of hypomagnesemia. *Clin. Calcium*, **17**, 1241–1248 (2007).

- 42) Yeganeh MZ, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, Nojomi M: Effect of oral magnesium oxide supplementation on cisplatin-induced hypomagnesemia in cancer patients: a randomized controlled trial. *Iran J. Public Health*, **45**, 54–62 (2016).
- 43) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, **338**, 719–726 (1998).
- 44) Bardhan KD, Naesdal J, Porro GB, Petrillo M, Lazzaroni M, Hinchliffe RF, Thompson M, Morris P, Daly MJ, Carroll NJ: Treatment of refractory peptic ulcer with omeprazole or continued H₂ receptor antagonists: a controlled clinical trial. *Gut*, **32**, 435 (1991).
- 45) Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E: The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur. J. Intern. Med.*, **37**, 19–24 (2017).
- 46) Epstein M, McGrath S, Law F: Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.*, **355**, 1834–1836 (2006).
- 47) Swaminathan K: Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemic hypoparathyroidism. *Indian J. Pharmacol.*, **47**, 330–331 (2015).
- 48) Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P: Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*, **98**, e17788 (2019).
- 49) Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB: Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren. Fail.*, **37**, 1237–1241 (2015).
- 50) Boonpheng B, Thongprayoon C, Bathini T, Sharma K, Mao MA, Cheungpasitporn W: Proton pump inhibitors and adverse effects in kidney transplant recipients: a meta-analysis. *World J. Transplant.*, **9**, 35–47 (2019).
- 51) Recart DA, Ferraris A, Petriglieri CI, Alonso SM, Bonella MB, Posadas-Martinez ML: Prevalence and risk factors of long-term proton pump inhibitors-associated hypomagnesemia: a cross-sectional study in hospitalized patients. *Intern. Emerg. Med.*, **16**, 711–717 (2021).
- 52) Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH: Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **36**, 405–413 (2012).

- 53) Okamoto K, Kimito K: A case of hypomagnesemia, hypokalemia and hypocalcemia induced by taking proton pump inhibitor for a long time. *J. Jpn. Soc. Int. Med.*, **107**, 1365–1372 (2018).
- 54) William JH, Danziger J: Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J. Nephrol.*, **5**, 152–157 (2016).
- 55) Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R: A case series of proton pump inhibitor–induced hypomagnesemia. *Am. J. Kidney Dis.*, **56**, 112–116 (2010).
- 56) Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DEC, Quamme GA: Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol. Rev.*, **81**, 51–84 (2001).
- 57) Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, Howell MD, Celi LA, Mukamal KJ: Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.*, **83**, 692–699 (2013).
- 58) de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou TM, Roux MP, Dramé M, Trenque T: Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **23**, 989–992 (2014).
- 59) Pariente A, Avillach P, Salvo F, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Bégaud B, Moore N, Association Française des Centres Régionaux de P: Effect of competition bias in safety signal generation. *Drug Saf.*, **35**, 855–864 (2012).
- 60) Schwertman NC, Owens MA, Adnan R: A simple more general boxplot method for identifying outliers. *Comput. Stat. Data Anal.*, **47**, 165–174 (2004).
- 61) Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M: Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **45**, 65–71 (2020).
- 62) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG: A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **11**, 3–10 (2002).
- 63) Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R, Kagaya H: Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One*, **12**, e0172057 (2017).
- 64) Shimada K, Hasegawa S, Nakao S, Mukai R, Sasaoka S, Ueda N, Kato Y, Abe J, Mori T, Yoshimura T, Kinosada Y, Nakamura M: Adverse reaction profiles of hemorrhagic adverse reactions caused by direct oral anticoagulants analyzed

- using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Int. J. Med. Sci.*, **16**, 1295–1303 (2019).
- 65) Takeyama M, Sai K, Imatoh T, Segawa K, Hirasawa N, Saito Y: Influence of Japanese regulatory action on denosumab-related hypocalcemia using Japanese Adverse Drug Event Report database. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1447–1453 (2017).
 - 66) Mikolasevic I, Milic S, Stimac D, Zaputovic L, Lukenda Zanko V, Gulin T, Jakopcic I, Klaric D, Gulin M, Orlic L: Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis?. *Eur. J. Intern. Med.*, **30**, 99–103 (2016).
 - 67) Perazella MA: Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int.*, **83**, 553–556 (2013).
 - 68) Bai JP, Hausman E, Lionberger R, Zhang X: Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. 1. oral absorption of magnesium. *Mol. Pharm.*, **9**, 3495–3505 (2012).
 - 69) Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, Lathia N, Juurlink DN: Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. *PLoS Med.*, **11**, e1001736 (2014).
 - 70) Tutuian R, Katz PO, Castell DO: A PPI is a PPI is a PPI; lessons from prolonged intragastric pH monitoring. *Gastroenterology*, **118**, A17 (2000).
 - 71) Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, Castell DO: Bedtime H₂ blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **15**, 1351–1356 (2001).
 - 72) Tominaga N, Shibagaki Y, Kimura K: Drug-induced water and electrolyte disorders. *Jpn. J. Nephrol.*, **54**, 991–998 (2012).

主論文

本論文の内容は、以下の学術雑誌に公表した。

第 1 章第 1 節

Kaito Yamashiro, Atsushi Hirata, Ryosuke Ota, Fumihiko Ogata, Takehiro Nakamura, Naohito Kawasaki.

Relationship between serum potassium, magnesium, and calcium in patients receiving cetuximab therapy.

BPB Reports, 2021, 4, 22–26.

第 1 章第 2 節

Kaito Yamashiro, Atsushi Hirata, Ryosuke Ota, Fumihiko Ogata, Takehiro Nakamura, Naohito Kawasaki.

Time-dependent changes in serum magnesium levels in patients receiving cetuximab with low baseline serum sodium levels.

Pharmazie, 2021, 76, 625–628.

第 2 章

Kaito Yamashiro, Kouichi Hosomi, Satoshi Yokoyama, Fumihiko Ogata, Takehiro Nakamura, Naohito Kawasaki.

Adverse event profiles of hypomagnesemia caused by proton pump inhibitors using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database.

Pharmazie, 2022, 77, 243–247

略語一覧

95% CI: 95% confidence interval

Alb: albumin

ALT: alanine aminotransferase

aROR: adjusted ROR

AST: aspartate aminotransferase

Ca: calcium

CAI: carbonic anhydrase inhibitor

CaSR: calcium-sensing receptor

Ccr: creatinine clearance

cROR : crude ROR

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

eBMI: estimated BMI

EGFR: epidermal growth factor receptor

FDA: U. S. Food and Drug Administration

H₂-RA: H₂-receptor antagonist

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for
Pharmaceuticals for Human Use

IQR: interquartile range

JADER: Japanese Adverse Drug Event Report Database

JCOG: Japanese Clinical Oncology Group

K: potassium

LSM: least-square mean

MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version

Mg: magnesium

MgO: magnesium oxide

MgSO₄: magnesium sulfate

Na: sodium

NCC: thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

OCT2: organic cation transporter 2

OR: odds ratio

PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PPI: proton pump inhibitor

PSD/AA: potassium-sparing diuretic/aldosterone antagonist

PT: preferred term

PTH: parathyroid hormone

ROMK: renal outer medullary potassium channel

ROR: reporting odds ratio

Scr: serum creatinine

TRPM: transient receptor potential member

WHO: World Health Organization

WSP: Weibull shape parameter

謝 辞

本研究に際し、長年にわたり懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました近畿大学薬学部 川崎 直人 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、懇親なるご指導を賜りました近畿大学薬学部 小竹 武 教授、近畿大学薬学部 大鳥 徹 教授に心より感謝いたします。

本研究を行うにあたり、有益なご助言を賜りました近畿大学薬学部 細見 光一 教授、近畿大学薬学部 横山 聡 講師、近畿大学奈良病院薬剤部 平田 敦士 先生、近畿大学奈良病院薬剤部 太田 涼介 先生に深く感謝申し上げます。

本研究にご協力いただきました近畿大学薬学部 緒方 文彦 准教授、近畿大学薬学部 中村 武浩 助教に感謝いたします。

本研究にご協力いただきました近畿大学奈良病院および近畿大学薬学部公衆衛生学研究室の諸氏に感謝いたします。

最後に、これまで私をあたたく応援してくれた家族に感謝します。