

添付文書における腎機能指標の統一に係る研究

研究代表者 石井 伊都子 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

研究要旨

腎機能を示す指標は、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス（Ccr）、推算糸球体濾過量（eGFR）等と様々であり、それぞれの指標が意味するところや適用する際の注意点等も異なっていることから、医薬品の添付文書における腎機能指標の表記も統一されていない。一方、諸外国において腎機能指標としてeGFRを使用することが推奨されていることから、本邦においても添付文書における腎機能指標については、eGFRに統一することが有用であると考えられる。しかし、統一にあたり、その妥当性の検証や、統一した場合の安全性の確認を実施する必要がある。そこで本研究では添付文書の記載の現状調査や国内外の文献調査を行ってeGFRへの統一方法を検討する。また、腎機能指標をeGFRに変更した場合のリアルワールドデータによる安全性の検討を行う。以上を踏まえ、添付文書における腎機能指標の変更に関する提言を行うこととする。

添付文書における腎機能指標の記載の現状調査を行い、腎機能に応じた具体的な用量設定の指標としてCcrが60成分と最多であり、eGFRは19成分にとどまることが分かった。また推算Ccrを個別eGFRに変換可能かどうか様々な年齢、性別、体格、血清クレアチニン値の組み合わせについてeGFR/Ccrを算出した。その結果、組み合わせによっては、変換指標として用いられることがある0.789と大きく乖離することが分かった。さらに自拠点データを用いたMID-NETデータ利活用に向けた予備検討を行った。リアルワールドデータで安全性の検証を行ううえで必要なデータが抽出可能である可能性が高いことを確認した。今後は23薬剤について用量設定の指標をeGFRに変更した場合の安全性評価について、リアルワールドデータを用いて行う予定である。

鈴木 貴明 国立大学法人山梨大学医学部附属病院薬剤部 特任教授、薬剤部長
内田 雅士 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 薬剤主任
浅沼 克彦 国立大学法人千葉大学大学院医学系研究 腎臓内科/ 医学部附属病院 腎臓内科 教授、科長
相澤 昌史 国立大学法人千葉大学大学院医学系研究 腎臓内科/ 医学部附属病院 腎臓内科 講師、副科長
川崎 洋平 日本赤十字看護大学看護学部 准教授
仕子 優樹 国立大学法人千葉大学医学部附属病院臨床試験部 特任助教
新井さやか 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 副部長
中村 友紀 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 薬剤師

研究目的

腎機能を示す指標は、血清クレアチニン値、Ccr、eGFR 等と様々であり、それぞれの指標が意味するところや適用する際の注意点等も異なっていることから、医薬品の添付文書における腎機能指標の表記も統一されていない。具体的には、医薬品ごとに用いられている指標が異なっていたり、「高度」「中等度」「軽度」等の具体的な数値で表記されていない医薬品も存在したりする。そのため、医療現場では、得られた検査結果を用いて医薬品ごとに適切な腎機能指標に変換した上で、その指標の特徴を踏まえて症例ごとに投与の適切性を判断している。

一方、日本腎臓学会が発行しているガイドラインにおいて腎機能指標として eGFR が採用されていることを踏まえ、脂質異常症治療薬の添付文書における腎機能指標を eGFR に統一するよう日本動脈硬化学会が見解を示しているほか、諸外国においても腎機能指標として eGFR を使用することが推奨されている。これらの状況を踏まえると添付文書における腎機能指標については、eGFR に統一することが有用であると考えられる。しかしながら、統一にあたっては、その妥当性の検証や、個別の変換方法、変換した場合の安全性の確認を実施する必要がある。具体的には、以下のような観点で調査・検証を行い、添付文書における腎機能指標の変更に関する提言を行う。

研究方法

令和 5 年度の研究として、以下を行った。

- ・脂質異常症治療薬の添付文書における腎機能指標の記載の現状調査
- ・添付文書における腎機能指標の記載の現状調査
- ・eGFR と Ccr の相関関係に関する調査
- ・自拠点データを用いた MID-NET データ利活用に向けた予備検討

(倫理面への配慮)

本研究は、千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認を受け実施した (承認番号 M10649)。

研究結果

・脂質異常症治療薬の添付文書における腎機能指標の記載の現状調査

腎機能に応じた用量設定に関する記載は 11 成分であった。腎機能に応じた用量設定が具体的に記載されていた医薬品はフェノフィブラート、ベザフィブラート、ペマフィブラート、ロスバスタチンの 4 成分であり、承認時の臨床試験や使用成績調査、承認後の製造販売後臨床試験時に用いられた腎機能指標を用いて設定されていた。

- ・添付文書における腎機能指標の記載の現状調査

腎機能に応じた具体的な用量設定がなされている医薬品は血清クレアチニン 14 成分、Ccr60 成分、eGFR 19 成分であった(重複あり)。シスタチン C は該当がなかった。Ccr で用量設定が行われている薬剤のうち、2020~2021 年の国内売り上げが上位である、千葉大学医学部附属病院の 2014~2022 年の外来処方における腎機能と用量に関する疑義照会が多い、動脈硬化学会からの指標統一の要望がある、主排泄経路が腎排泄である等の条件に当てはまる 23 薬剤について、今後、用量設定の指標を eGFR に変更した場合の安全性の検討を行うこととした。

・eGFR と Ccr の相関関係に関する調査

若年者において、推算クレアチンクリアランス(酵素法)を 0.789 倍することで個別 eGFR (mL/min/body) として評価する方法がある。シミュレーションの結果、年齢にかかわらず、性別、体格情報、血清クレアチニン値の組み合わせによっては、個別 eGFR と推算クレアチンクリアランスの比は 0.789 とは大きく乖離することが示された。

・自拠点データを用いた MID-NET データ利活用に向けた予備検討

eGFR を用いた場合の安全性の確認に必要と考えられる体格情報、検体検査の経時的な結果値、処方内容の抽出ができた。

考察

本邦の医療用医薬品の添付文書において用量設定の指標として最も用いられているのは Ccr であった。一般に eGFR は糸球体ろ過、Ccr は糸球体ろ過と尿細管分泌に基づく腎機能の推測値であり、薬剤によってどちらの指標を用いるのが適切かは薬物の性質により異なることが想定される。また eGFR/Ccr 比は一定ではなく単純な換算は容易ではないと考えられた。このように用量調節の指標として Ccr が用いられる薬剤の指標を eGFR に単純に置き換えるのは難しいことが示唆されており、今後、リアルワールドデータでの検討によりどのような薬剤なら置き換えが可能か検討する必要がある。

結論

腎機能指標の eGFR への統一は容易ではないことが示唆された。今後、リアルワールドデータを用い、実現可能性について検討する必要がある。

健康危険情報

なし

研究発表
論文発表 なし
学会発表 なし

知的財産権の出願・登録情報
なし