

MID-NET 解析対象 23 薬剤の添付文書における腎機能指標の記載の現状調査

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
 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
 内田 雅士 国立大学法人千葉大学医学部附属病院薬剤部 准教授、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
 浅沼 克彦 国立大学法人千葉大学大学院医学系研究院腎臓内科/ 医学部附属病院 腎臓内科 教授、科長
 相澤 昌史 国保直営総合病院君津中央病院 医務局腎臓内科 腎臓内科部長、科長

研究要旨

本研究では、添付文書における腎機能指標統一に向けて、選定した 23 薬剤での MID-NET を用いたリアルワールドデータで検証を行う予定である。本分担研究では特に、腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較を行った。尿細管分泌の寄与が想定されるロスバスタチン、エドキサバン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、エンテカビル、ファモチジンにおいて、ロスバスタチン以外は、理論値である投与補正係数と実際の薬の曝露に基づく血中濃度-時間曲線下面積（area under the blood concentration time curve, AUC）比が概ね近い値となった。一方、ロスバスタチンはクレアチニンクリアランス（[e]Ccr） < 30 mL/min/1.73 m²で著しい乖離がみられた。それ以外の薬（ダビガトラン、リバーロキサバン、レベチラセタム）については、投与補正係数と AUC 比または全身クリアランス/バイオアベイラビリティ比は概ね近い値となった。今後、薬毎の腎臓（等）における排泄機序にも注意して推算糸球体濾過量（eGFR）への統一を検討する必要があるだろう。

A. 研究目的

本研究では、添付文書における腎機能指標統一に向けて、選定した 23 薬剤での MID-NET を用いたリアルワールドデータで検証を行う予定である。23 薬剤は（推算）クレアチニンクリアランス（[e]Ccr）による腎機能別薬剤投与量設定が行われている内服薬のうち、2020～2021 年の国内売り上げが上位（～100 位）である、千葉大学医学部附属病院（当院）の 2014 年 11 月～2022 年 10 月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、当院の腎臓内科の医師から要望がある、主排泄経路が腎排泄である等の条件に 1 つ以上当てはまる。また、(e)Ccr、血清クレアチニン（Scr）、推算糸球体濾過量（eGFR）のいずれかを用いて腎機能に応じた用法用量または禁忌が設定されている。

MID-NET を用いたリアルワールドデータで検証を行うためには選定した薬剤の吸収・分布・代謝・排泄といった薬物動態学的特徴や腎機能に応じた用量設定の根拠等を整理する必要がある。本分担研究では特に、腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較を行った。

B. 研究方法

検討薬剤は脂質異常症治療薬 3 種（フェノフィブラート、ベザフィブラート、ロスバスタチン）、その他の薬剤 20 種（ダビガトラン、リバーロキサバン、エドキサバン、テガフル・ギメラシル・オテラシル、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、レボフロキサシン、シタフロキサシン、セフカペンピボキシル、エンテカビル、レボセチリジン、ファモチジン、プレガバリン、ミロガバリン、レベチラセタム、ミグルスタット）の合計 23 薬剤（全て内服を対象とする）である。これらの薬剤について、腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較を以下の方法で行った。解析薬剤のうちインタビューフォーム等から尿中未変化体排泄率が判明した薬剤について以下の検討を行った。薬物の曝露量を腎機能によらず一定とするために用量を腎機能（[e]Ccr）に応じてどの程度減量するかを示す投与補正係数を Giusti-Hayton 法、すなわち、投与補正係数 = $1 - \text{尿中未変化体排泄率} \times (1 - [e]Ccr/100)$ で算出した¹⁾。インタビューフォームに記載された各薬剤の腎機能正常者（概ね [e]Ccr 80 mL/min 以上）と腎機能低下患者における血中濃度-時間曲線下面積（area under the blood concentration time curve, AUC）または全身クリアランス/バイオアベイラビリティ（CL/F）の比率を算出した。投与補正係数と AUC 比または CL/F 比を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は添付文書の記載内容に関する調査であるため、倫理面での配慮は該当しない。

C. 研究結果

腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較を行った。

尿細管分泌の寄与が想定される（腎クリアランス 160～500 mL/min）ロスバスタチン、エドキサバン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、エンテカビル、ファモチジンにおいて、ロスバスタチン以外は、理論値である投与補正係数と実際の薬の曝露に基づく AUC 比が概ね近い値となった（表 1）。一方、ロスバスタチンは $(e)C_{cr} < 30$ mL/min/1.73 m² で著しい乖離がみられた。それ以外の薬（ダビガトラン、リバーロキサバン、レベチラセタム）については、投与補正係数と AUC 比または CL/F 比は概ね近い値となった。

D. 考察

eGFR が糸球体ろ過を反映した指標であるのに対し、 $(e)C_{cr}$ は糸球体ろ過と尿細管分泌を反映した指標である。 $(e)C_{cr}$ に基づき用量調節を行う薬の指標を eGFR にそのまま変更するならば、尿細管分泌の寄与が大きい薬について、eGFR と腎クリアランスが比例関係となる（eGFR と薬物曝露量が逆相関する）か否かは重要である。そもそも eC_{cr} 自体が Scr 値の上昇に伴い糸球体ろ過と尿細管分泌が共に直線的に低下することを想定しているが、尿細管分泌の寄与が大きい薬について $(e)C_{cr}$ と当該薬の腎クリアランスが比例関係となるかは十分明らかとなっていない²⁾。尿細管分泌の寄与が大きいと想定される本研究の解析対象薬について、理論的な投与量補正係数と、 $(e)C_{cr}$ に基づく薬物曝露量の実測 AUC 比は概ね近い値となった。eGFR に基づく AUC 比を用いた検討ではないが、尿細管分泌の寄与が大きいと考えられる（腎クリアランス 160～500 mL/min）薬の曝露が理論値に近い値を示す場合が少なくとも複数あることが示された。よってこうした薬において患者の eGFR と当該薬の腎クリアランスが比例関係となる期待はできるだろう。一方、ロスバスタチンのように重度腎機能低下患者では理論値と乖離する薬もみられ、このような例は既報でもみられる²⁾。薬毎の腎臓（等）における排泄機序にも注意して eGFR への統一を検討する必要があるだろう。

E. 結論

薬毎の腎臓（等）における排泄機序にも注意して推算糸球体濾過量(eGFR)への統一を検討する必要があると考えられる。

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intel Clin Pharm.* 7: 382-6. 1973.
2. 竹馬章悟 他. Giusti-Hayton法を用いた腎障害患者に対する腎消失型薬物の用法・用量調節の妥当性に関する系統的文献調査研究. *Jpn J Drug Inform.* 17: 175-84. 2016.

表 1. 腎機能に応じた未変化体の曝露量の実測値と理論値の比較

尿細管分泌の寄与が想定される薬

ロスバスタチン(28)

(e)Ccr/1.73m ²	<30	30-50	50-80
補正係数	0.70-0.79	0.79-0.85	0.85-0.94
AUC比	0.32	0.93	0.71

エドキサバン(49)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.50-0.65	0.65-0.75	0.75-0.90
AUC比	0.53	0.56	0.71

シタグリプチン(70)

(e)Ccr/1.73m ²	<30	30-50	50-80
補正係数	0.30-0.51	0.51-0.65	0.65-0.86
AUC比	0.27	0.44	0.62

ビルダグリプチン(27)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.70-0.79	0.79-0.85	0.85-0.94
AUC比	0.50	0.58	0.71

エンテカビル(62-80)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.20-0.58	0.44-0.70	0.60-0.88
AUC比	0.19	0.40	0.54

ファモチジン(58-96)

(e)Ccr/1.48m ²	10.3	49.2	73.8
補正係数	0.10-0.46	0.50-0.70	0.70-0.88
AUC比	0.19	0.60	0.94

それ以外

ダビガトラン(85)

(e)Ccr	<30	30-50	50-80
補正係数	0.10-0.37	0.37-0.55	0.55-0.84
AUC比	0.16	0.32	0.67

リバーロキサバン(42)

(e)Ccr	15-30	30-50	50-80
補正係数	0.55-0.65	0.65-0.75	0.75-0.92
AUC比	0.56	0.60	0.67

レベチラセタム(56-65)

(e)Ccr/1.73m ²	<30	30-50	50-80
補正係数	0.30-0.60	0.51-0.70	0.65-0.90
CL/F比	0.40	0.48	0.60

補正係数：Giusti-Hayton法による投与補正係数

AUC比, CL/F比: (e)Ccr 80 mL/min以上におけるAUC, CL/Fに対する腎機能低下患者のAUC, CL/Fの比
薬名の後ろの括弧内の数値は尿中未変化体排泄率(%)を示す