

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

腎機能を表す指標は、血清クレアチニン値、推算クレアチニークリアランス（eCcr）、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おり、医薬品の添付文書における腎機能指標の表記は統一されていない。一方、国際的に腎機能指標として eGFR を使用することが推奨されつつあり、本邦において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こととした。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こととした。

MID-NET 解析対象の 23 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(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。また、MID-NET®を用いたリアルワールドデータで検討を行った。具体的には、腎機能に応じた具体的な用量設定が Ccr で行われている 22 薬剤について、用量設定の段階的なカットオフ値を(e)Ccr から eGFR にそのまま置き換えた場合の安全性の評価を行った。有害事象として、各薬剤の添付文書で頻度 0.1%以上のものを対象とした。まず、フェノフィブラートについて検討した結果、40≤eCcr<60 群と 40≤eGFR<60 群、60≤eCcr 群と 60≤eGFR 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられなかった。データ処理・解析に膨大な時間を要することから今後も引き続き検討を行う予定である。

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 准教授、副部長

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

川崎 洋平 埼玉医科大学大学院 医学研究科 生物統計学教室、リサーチアドミニストレーションセンター 教授

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

A. 研究目的

腎機能を表す指標は、血清クレアチニン値、推算クレアチニークリアランス（eCcr）、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おり、医薬品の添付文書における腎機能指標の表記は統一されていない。一方、国際的に腎機能指標として eGFR を使用することが推奨されつつあり、本邦において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こととした。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こととした。

B. 研究方法

令和 7 年度の研究として、以下を行った。

1. 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

本年度は特に、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-尿中未変化体排泄率×(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。

2. MID-NET データ解析

2-1. 解析対象患者

MID-NET®の各協力医療機関において、2013 年 4 月～2023 年 3 月の期間に対象薬剤を処方された下記の有害事象評価期間の開始時点において 18 歳以上の患者を対象とした。身長または体重のいずれかの情報が得られない患者は除外した。

2-2. 有害事象の解析条件

有害事象の評価期間は処方開始から最長 1 年とした。1 年未満で処方中止の場合はその期間の検査値を評価した。入院中には対象薬剤以外の要因

で有害事象が発生する可能性が高まる可能性を考慮し、入院期間中の検査値は除外した。

対象薬剤の服用（継続）は処方の有無とその日数から定義した。慢性疾患治療薬の有害事象評価期間について、処方日数から計算される空白期間が 90 日を超える場合は、服用中止とみなし有害事象評価期間終了とした。抗がん薬（テガフル・ギメラシル・オテラシル）の有害事象評価期間について、レジメンに依らず処方日数から計算される空白期間が 56 日を超える場合は、服用中止とみなし有害事象評価期間終了とした。その他の治療薬について、処方日数から計算される空白期間が 30 日を超える場合は、服用中止とみなし有害事象評価期間終了とした。同一患者の同一薬剤において、服用中止を挟み複数回の有害事象評価期間が生じる場合には、より古い期間を評価に用いた。

CTCAE グレード評価について、ベースラインが必要な検査値は、有害事象評価期間の開始時または開始時より過去の最も近い測定値を用いた（評価開始時の 120 日前まで許容）。

検査値が有害事象評価期間に複数回検査されている場合には、「グレード 1 以上の全グレード」の評価にはグレード 1 以上の検査値の有無で評価した。「グレード 3 以上」の評価には最悪グレードとなる検査値を用いた。

対象患者の個別化 eGFR と eCcr の算出には、性別、年齢、身長、体重、Scr 値が必要である。MID-NET®において体格情報は入院時の情報しか存在しないため、身長、体重は入院時の値を用いた。入院が複数回の場合は、対象薬剤の有害事象評価期間に最も近い身長、体重を用いた。入院が 1 回の場合は、有害事象評価期間の開始時点との時差が前後 5 年を超える場合、当該患者は解析から除外した。年齢は対象薬剤の有害事象評価期間の開始時の値とした。Scr は有害事象評価期間の開始時または開始時に最も近い測定値を用いた。

2-3. MID-NET®における解析

MID-NET®の各協力医療機関より、対象とする薬剤の処方期間は 2013 年 4 月～2023 年 3 月として、データの抽出(スクリプト実行)を行った。

処方・注射オーダデータセットより、解析薬剤の YJ コードと突合し、解析薬剤を処方された患者と有害事象の評価期間を同定した。同定された患者の背景情報及び入院期間（評価対象外期間）は、DPC 患者情報データセットにおける入院時情報から 2-2. にて定めた基準に基づき、抽出した。Scr 及び有害事象判定のための検査値は、検体検査情報データセットより、JLAC10 コードを用いて、ベースライン値と判定値を 2-2. にて定めた基準に基づき、抽出した。Scr の値と背景情報の値を用いて、eCcr、eGFR 値を算出し、カットオフ値

にてカテゴリー化した集団の有害事象割合を得た。

解析は SAS Enterprise Guide 8.3 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

(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)。

C. 研究結果

・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

本年度は特に、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 (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。一方、ロスバスタチンは (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 CL/F 比は概ね近い値となった。

・MID-NET データ解析

フェノフィブラート服用患者の解析結果を行った。解析条件を満たす全患者の他、スタチン (アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチンのいずれか) 併用群、非併用群に分けて解析した。これは添付文書において腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では、「HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること」との記載があるためである²⁾。

全患者およびスタチン非併用患者の 40 ≤ eCcr < 60 群と 40 ≤ eGFR < 60 群、60 ≤ eCcr 群と 60 ≤ eGFR 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられなかった。スタチン併用患者は患者数が少なく、eCcr 群と eGFR 群において頻度が数倍異なる有害事象もみられた。またスタチン併用患者とスタチン非併用患者で大きく頻度が異なる有害事象もみられた。

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)Ccr は糸球体ろ過と尿細管分泌を反映した指標である。(e)Ccr 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 eCcr 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)Ccr 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³⁾。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)Ccr 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³⁾。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。

MID-NET® のデータを用い、フェノフィブラート服用患者における検討を行った。フィブラート系薬剤の特徴的な有害事象であるグレード 3 以上の CK 上昇の頻度が他の有害事象より高かったことから、ある程度フェノフィブラートによる有害事象を検出できたと考えられる。一方、添付文書における有害事象の頻度は腎機能検査値異常 (Scr 増加) と貧血 (ヘモグロビン減少) で 0.1~5% 未満、その他の検討した有害事象では 5% 以上である²⁾。いずれの有害事象も全患者の全グレードにおいては添付文書の頻度を上回った。本検討ではフェノフィブラートによる有害事象だけでなく、併用薬や並存疾患等による有害事象が含まれること、一回でもグレード 1 以上の検査値が検出されれば集計に含まれることから頻度を過大評価している可能性が考えられる。

特に Scr 増加について、40 ≤ eCcr < 60 群 (または 40 ≤ eGFR < 60 群) において 60% 超だったが、これは有害事象というより各患者のベースラインの腎機能 40 ≤ eCcr < 60 に相当する Scr 値が施設基準範囲上限を超えるケースが多かったのではないかと推察される。60 ≤ eCcr 群 (または 60 ≤ eGFR 群) での頻度が 30% 前後と明らかに低いこと、グレード 3 以上の Scr 増加の頻度は 40 ≤ eCcr < 60 群 (または 40 ≤ eGFR < 60 群) と 60 ≤ eCcr 群 (また

は $60 \leq \text{eGFR}$ 群) で大きな違いはないこともこの推察を補強すると思われる。

全患者およびスタチン非併用患者の $40 \leq \text{eCcr} < 60$ 群と $40 \leq \text{eGFR} < 60$ 群、 $60 \leq \text{eCcr}$ 群と $60 \leq \text{eGFR}$ 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられなかった。しかしレトロスペクティブな検討であり交絡因子の調整を行っていない。よって本検討のみから有害事象の頻度が eCcr 、 eGFR で変わらないと結論付けることはできない。

また、グレード3以上の一部の有害事象や、スタチン併用群については患者数が非常に少ないため有害事象頻度の解釈は難しい。同様の理由で、CK 増加や Scr 増加についてスタチン併用群と非併用群を比較することは難しいだろう。

以上より、本検討の範囲におけるフェノフィブラート服用患者全体における結論としては、 $40 \leq \text{eCcr} < 60$ 群と $40 \leq \text{eGFR} < 60$ 群、 $60 \leq \text{eCcr}$ 群と $60 \leq \text{eGFR}$ 群において、各有害事象の頻度に大きな違いはみられないという解釈となるだろう。本検討では、MID-NET®のデータ処理に膨大な時間を要しており、他の薬剤については今後、順次解析を行う予定である。

MIDNET®の結果の解釈について、「明らかに古くからある薬において、 eGFR (患者の腎機能) $\simeq \text{Ccr}$ (Jaffe 法) (添付文書のカットオフに用いられる表記) とみなすことができるかどうか」の検討における論拠の一つとして使用できる可能性がある。ただし限界として、レトロスペクティブな検討のため、仮にある薬剤の主たる有害事象の頻度が eCcr 、 eGFR で大きな変化がなかった場合に、本結果のみから eGFR への記載が可能と結論付けるのは早計と考えられる。

一方、解析データから入院時のデータを除外し、相対的には解析対象薬による検査値の変化を捉えやすいと推察される外来のデータを用いたが、併用薬、並存疾患等による検査値への影響は排除できない。よって、有害事象の頻度が eCcr 、 eGFR で有意な変化がみられた場合にもその解釈には注意が必要と考えられる。

さらに本検討は安全性に関する検討のみであり、有効性のについては検討を行っておらず、今後の課題である。

E. 結論

MID-NET データ解析のデータ処理・解析に膨大な時間を要することから今後も引き続き検討を行う予定である。

これまでの検討から、腎機能別薬剤投与量設定において (e)Ccr から eGFR への一律の相互変換は難しいと考えられた。既承認の医薬品について eGFR に統一したいのであれば、新たに臨床試験を行うのが最も妥当な結果が得られると考えられる。一方、既存のデータを用いるのであれば、開

発時に腎機能と用量の関係を検討した試験における患者情報の詳細が得られれば、 eGFR による用量設定が可能となるかもしれない。また、(e)Ccr がクリアランス等の共変量となっている母集団薬物動態モデルとその元データを活用し、 eGFR による用量設定のシミュレーションが可能かもしれない。

F. 健康危険情報

なし

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・登録情報

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. あすか製薬株式会社. 「リピディル錠」添付文書. 2022年11月改訂 (第1版).
3. 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.