

## 腎機能低下と副作用の発現（1）

10月末に新潟市で第22回医療薬学会が開催されました。いくつかの講演に参加しましたが、腎障害と薬物との関連項目が多い印象がありました。9月に開催された日本薬剤師会学術大会に参加した人も腎障害と薬物関連が多い印象があったと感想を言っていました。

体内に入った薬物は主に肝臓(代謝、胆汁排泄)と腎臓(糸球体ろ過、尿細管分泌)で体外に排出されます。従って、二つの臓器に障害がでて、機能が低下してくると、薬物が体外に排泄されにくくなり、薬理活性を持った薬物が体内に蓄積され、副作用が発現しやすくなります。

肝臓はある程度損傷を受けても肝細胞自体の再生能力なども備わっており代償機構が働き、程度問題ではありますが、薬物の副作用に影響を与えにくいとされています。一方の腎臓は糸球体のろ過機能が損傷を受けると、そのまま腎排泄に影響が出てきて薬物の副作用が発現しやすくなると言われています。

腎機能が落ちてきている高齢の患者さんの比率の多い昨今ですが、腎臓で薬理活性を持ったまま排泄されやすい薬剤を使用している患者さんへの服薬指導には一工夫が必要でしょう。

普段の業務の流れの中で、どこでそれを生かすべきか？各薬局で取扱いのあるレセプトコンピューターでは局内用薬品を登録するシステムのあるものが多いと思いますが、そこに腎消失型の薬剤の脇に「腎」とでも記載して、指導時に注意を喚起するという手もあるかと思えます。

ここでは腎臓で活性型で排泄される薬剤の基本的な事柄について復習してみたいと思います。

### (1) 腎消失型薬剤とは

- ①薬理活性をもった未変化体が、そのまま腎臓から多く排泄される薬剤
- ②肝臓などで代謝を受けて、薬理活性をもった代謝物が、腎臓から多く排泄される薬剤
- ③薬理活性をもった未変化体と活性代謝物が両方とも腎臓から多く排泄される薬剤

以上のようなケースが考えられると思います。

- 一方で、肝消失型薬剤とは、肝臓で代謝を受けて大部分が薬理活性を失う薬剤（その後、腎で排泄されようが、胆汁で排泄されようが、肝消失型とされる）となります。

### (2) 腎消失型薬剤を知る方法

- ①添付文書の「用法用量に関連する使用上の注意」で腎機能程度別（たとえばクレアチニンクリアランス）に用量が定められている薬剤
- ②添付文書の「腎障害患者に禁忌」や「腎障害患者に慎重投与」で、その理由が薬物血中濃度の上昇との記載がある薬剤。
- ③添付文書の「薬物動態」の「排泄」の項目で、「尿中未変化体排泄率」が、概ね0.7～1.0である薬剤

### (3) 尿中未変化体排泄率(fu: urinary excretion of free drug)とは

前項の①と②は表現としても明らかに腎障害時には不都合だと分かるので、ここでは③尿中未変化体排泄率について簡単に紹介します。尿中未変化体排泄率とは、投与された薬物がどの程度の比率で未変化体のまま腎から排泄されて尿の中に残っているかを示したものです。

薬理活性をもった未変化体が尿に残る量が多ければ多いほど、その薬剤は腎からの排泄依存度の高い薬剤ということになり、腎臓が障害を受けると排泄にも障害を受けて血液中に残る薬剤が多くなるという結果になります。この尿中未変化体排泄率は下記の式で表現できます。

$$f_u = \frac{\text{尿中の未変化体薬物量}}{\text{投与された薬物量}} \dots (1)$$

添付文書ではこの値が%表記されている場合もありますが、この値が概ね0.7～1.0(70%～100%)であれば、大部分が腎で消失するので腎消失薬剤と考えて良いというわけです。

ちなみに、 $f_u = 0.0 \sim 0.3$ を肝消失型、 $f_u = 0.4 \sim 0.6$ を肝・腎両消失型とみなしておきます。

#### (4) 尿中未変化体排泄率の落とし穴？

尿中未変化体排泄率を取り扱う上で、注意すべき点は(1)式の分母の「投与された薬物量」のところです。今知りたいのは実際に血液の中に入っている未変化体の薬剤がどれだけ尿中に排泄されるかです。従って、静脈注射のように、そのまま血液内に投与される場合は、素直に添付文書に記載された数字を信じれば良いのですが、内服薬の場合は投与された量の内、どれだけが実際に血液内に入っているかが問題になってきます。つまり、吸収率やバイオアベイラビリティが問題となるわけです。判断基準とする真の尿中未変化体排泄率を  $f_u(\text{真})$ 、添付文書上の尿中未変化体排泄率を  $f_u(\text{添})$ 、吸収率を  $F$  とすると、我々の知りたい内服薬の真の尿中未変化体排泄率は以下になります。

$$f_u(\text{真}) = \frac{\text{尿中の未変化体薬物量}}{(\text{投与された薬物量}) \times F} = \frac{f_u(\text{添})}{F} \dots (2)$$

※添付文書に活性代謝物の尿中排泄率も併記されていれば、それも加えた数字で判断します。

※添付文書に単に尿中排泄率と書いてある場合は、非活性代謝物も込み込みの可能性があるので注意しましょう(放射活性物質で追跡してあるのも要注意です。代謝物となったものを追いかけている可能性がないかを判断します)。

※吸収率  $F$  としましたが、添付文書にはほとんどその記載を見かけません。その場合は、インタビューフォーム(以下、IF)を見ます。しかし、そこにも書いていない場合も多いです。

#### (5) 尿中未変化体排泄率を添付文書で実際に見てみると

##### ①ファモチジン(ガスター®)

用法用量にクレアチニン・クリアランス別の用量設定あり。静脈注の  $f_u$  ; 57.8～96.4%、経口  $f_u$  ; 21～49%。IFより  $F=37\%$ 。  $f_u(\text{真})=(0.21 \sim 0.49) \div 0.37 = 0.57 \sim 1.32 \div 0.95$  (腎排泄型)

##### ②カンデサルタン・シレキセチル(プロプレス®)

経口  $f_u$  ; 添付文書では活性代謝物カンデサルタンと非活性代謝物 M-II の総和として記載。IFより活性代謝物のみでは10%。IFより  $F=42.3\%$ 。  $f_u(\text{真})=0.1 \div 0.423 = 0.24$  (肝消失型)  
添付文書で肝障害時での用量注意あり。腎障害時は本剤自身による腎機能低下への注意あり。

##### ③トラムセット配合錠(トラマドール、アセトアミノフェン)

経口  $f_u$  ; トラマドール ; 18.2～20.3%、トラマドールの活性代謝物 ; 9.4～14.8%。アセトアミノフェン ; 2.5～3.3%。  $F$  (IFより) : トラマドール、アセトアミノフェンともほぼ100%。

- ・トラマドール(活性代謝物も含める)  $f_u$  ; 0.276～0.351(肝・腎消失に近い)。トラマドール®(トラマドール単体製品)の添付文書：慎重投与(腎障害又は肝障害のある患者。高い血中濃度持続)
- ・アセトアミノフェン  $f_u$  ; 0.025～0.033 (肝消失型)。カロナール®(アセトアミノフェン単体製品)の添付文書：重篤な肝機能障害・腎機能障害に対して禁忌(重篤な転帰・各臓器への毒性効果への注意)、肝障害・腎障害への慎重投与(各臓器機能の悪化への注意)
- ・CKD(慢性腎臓病)診療ガイド 2012年版によると、トラムセット配合錠はクレアチニン・クリアランスが50mL/分以下の場合には腎機能正常者の50%まで減量との記載がある。

今回は、腎機能を示す値クレアチニン・クリアランスや糸球体ろ過量の解釈と適切な薬物投与量の設定の背景について復習してみたいと思います。