

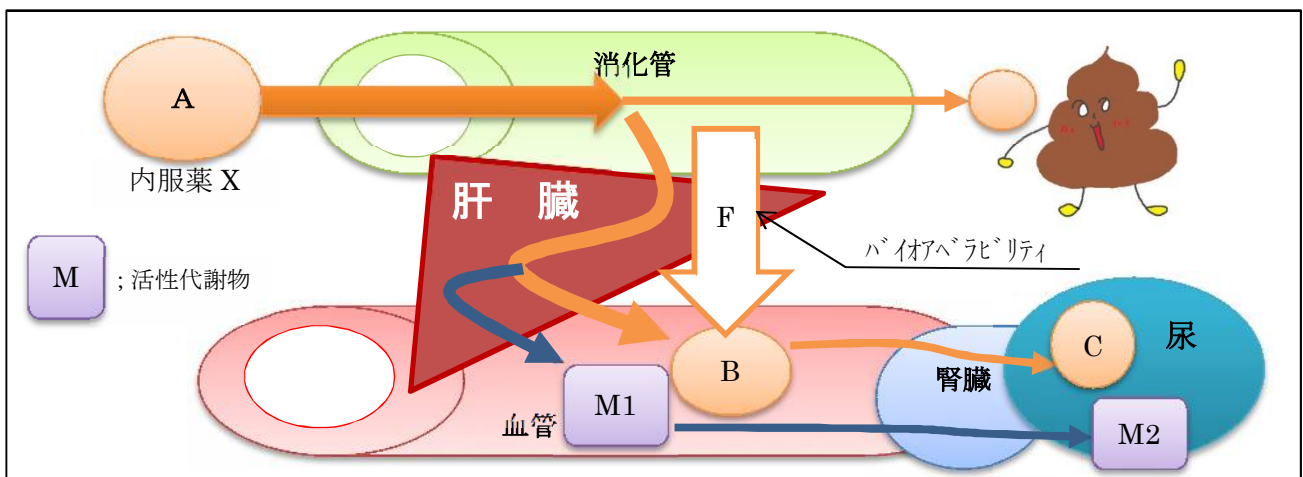
活性代謝物の尿中排泄率をどう考えるか？

本ニュース 135 号「慢性腎臓病患者の薬物適正使用」という表題で熊本大学の平田純生教授の講演要旨を紹介しました。その時、活性代謝物は、より水溶性になり腎消失型に傾くという記載をしました。

その中で添付文書に記載されている尿中未変化体排泄率は投与された薬物量との割合なので、バイオアベラビリティが分かれば、真の尿中未変化体排泄率が分かり、その値が大体 70%以上だと腎消失型薬剤なので腎機能が低下してくると血中濃度が上昇して思わぬ副作用がでてくるかもしれませんという記事を書きました。

ところで、活性代謝物が存在する薬剤の場合、添付文書には活性代謝物の尿中排泄率が記載されている時があります。この活性代謝物の尿中排泄率も、実は投与された薬物量に対する割合で書かれています。その尿中活性代謝物排泄率の値が、大体 70%以上の尿中排泄率であれば、その活性代謝物は腎消失型だという定義に当てはめてよいものでしょうか？

下記に内服薬 X を Amg 投与した時の薬の体内での流れを非常に単純化した図で表現してみました。



添付文書に記載されている尿中未変化体排泄率(f_u)は尿中にある未変化体量 C_{mg} と投与量 A_{mg} との割合になりますから

$$f_u = \frac{C}{A} \times 100(\%) \quad \text{で表現できます。} \quad (\text{式 1})$$

ところで腎障害時に本当に評価すべきなのは血液中に存在している未変化体量 B_{mg} がどれだけ腎臓でろ過されて尿中に出ていくかなので、知りたい真の尿中未変化体排泄率($f_u(\text{真})$)は、

$$f_u(\text{真}) = \frac{C}{B} \times 100(\%) \quad \text{になります。} \quad (\text{式 2})$$

ここで投与された未変化体が消化管や肝臓で代謝を受けずにどれだけ血液の中に入ってきたかを示す割合がバイオアベラビリティ(F)になりますから、血液内の治療薬 X の量 B_{mg} は

$$B_{mg} = A_{mg} \times F \quad \text{で表現できます。} \quad (\text{式 3})$$

この式 3 を式 2 に代入して、さらに式 1 を利用して整理すると、真の未変化体尿中排泄率がでできます。

$$f_u(\text{真}) = \frac{C}{A \times F} \times 100(\%) = \frac{f_u}{F}(\%) \quad (\text{式 4})$$

つまり、添付文書の尿中未変化体排泄率(fu)をバイオアベラビリティ(F)で割った値になります。この値が大体70%以上になれば腎消失型薬剤と考えてよいとなります。

次に今回の課題である活性代謝物(M)の場合ですが、同様に考えていきます。つまり血液中に存在する活性代謝物量 M1mg のうち、どれだけ活性を保ったまま腎臓でろ過されて尿中に出て M2mg となったかの率を考えれば良いわけです。仮に真の尿中活性代謝物排泄率を Au(真)とすると

$$Au(\text{真}) = \frac{M2}{M1} \times 100(\%) \quad (\text{式5})$$

となり、この値が大体70%以上になるかをみれば良いわけです。

さて、添付文書やインタビューフォームに記載される尿中活性代謝物排泄率(仮に Au とする)の値も投与された量に対する比率でした。

つまり、 $Au = \frac{M2}{A} \times 100(\%)$ (式6) になりますから、未変化体の時と同様に正しい腎消失性を評価できません。では Au(真)を求めるために式4のように F で割ってやればよいのでしょうか？

F はあくまでも未変化体がどれだけ血液中に入ってきたかの割合なので代謝物には使えません。なんとか式5の分母の M1 を推測する手段はないのでしょうか？

ここで、もしインタビューフォームに未変化体の血中濃度下面積(AUC)と活性代謝物 M の AUC の値があれば、それを利用しましょう。AUC は体内に存在する薬物量を反映するからです。

そこで、 $\alpha = \frac{AUC(\text{活性代謝物})}{AUC(\text{未変化体})} = \frac{M1}{B}$ を求めます。α は血液内 M1mg と Bmg の比に相当します。

Bmg は F により、投与量 $A_{mg} \times F$ なので、上記式を整理すると $M1 = \alpha \times A \times F$ となります。これを式5に代入して式6にあてはめると

$$Au(\text{真}) = \frac{M2}{M1} \times 100(\%) = \frac{M2}{\alpha \times A \times F} \times 100(\%) = \frac{Au}{\alpha \times F} (\%)$$

となって何とか活性代謝物の腎消失性が評価できそうです。

◆◇実例としてトラマドール製剤を取り上げてみます◆◇

トラマドール(トラマールカプセル®)は各種がん性疼痛や慢性疼痛に使用されるオピオイド μ 受容体刺激作用、ノルアドレナリン・セロトニン再取込抑制作用をもったオピオイド鎮痛効果の他に神経障害性疼痛に効果のある薬剤です。インタビューフォームから下記の関連情報が得られます。

- ①薬理活性はトラマドール(未変化体)と、それに近い活性を持つ代謝物 M1 に存在する。
- ②トラマドール(未変化体)のバイオアベラビリティ(F)は0.68である。
- ③尿中排泄率(投与量に対する)

未変化体 ; 12~16%

活性代謝物(M1) ; 12~15%

- ④AUC_{0-∞}に関する情報 (50mg 投与時)

未変化体 ; 1287 (ng・h/mL)

活性代謝物(M1) ; 428 (ng・h/mL) ここで比率 α は 428 ÷ 1287 = 0.33

以上の値を基にして、真の尿中排泄率を計算してみると、

※真の尿中未変化体排泄率 (12~16) ÷ 0.68 = 17~24(%) ☛30%未満はほぼ肝消失型薬剤

※真の尿中活性代謝物排泄率 (12~15) ÷ 0.33 ÷ 0.68 = 53~67(%) ☛かなり腎消失型に傾いている

以上の計算結果からトラマドールの場合、未変化体が肝消失型なので肝障害のある患者では血中濃度の上昇、また活性代謝物は腎消失型に近いので腎障害のある患者では血中濃度の上昇の可能性があると考えられます。ちなみに、トラマドールの添付文書の慎重投与の欄に「腎障害または肝障害のある患者には高い血中濃度が持続するおそれがある」との記載があります。

以上