

PISCSと腎機能低下患者



前回(404号)はPISCSの使い方について書きましたが、この発端は腎機能低下患者さんの学習会の一環でPISCSがでてきた話からでした。前回は薬が肝代謝によってのみ体から活性を失って無くなっていくという前提での話でしたので、腎機能低下の入る余地がありませんでした。今回はPISCSに腎機能低下の話織り込んでみたつもりですが限定的な資料から勝手に想像しただけの話かもしれません。

1) 薬理活性をもった薬が血中からなくなるシステム

教科書的にどこにでも書いてある話になりますが、薬理活性をもった薬が血中からなくなる指標をクリアランス(CL)と言っています。単位時間あたり薬を含んだ血液が何Lクリア(薬が無くなる)かで示され通常L/hrなどの単位が用いられます(関連ニュースNo131)。薬理活性をもつ薬が消失する臓器は主に排泄に関連する**腎臓**と薬物代謝に関連する**肝臓**になりますから、全身のクリアランス($CL_{全身}$)は

$$CL_{全身} = CL_{肝臓} + CL_{腎臓} \quad (式1) \quad \text{という式で表現されています。}$$

腎排泄に関しては血液中にある薬理活性をもった薬がどれだけ腎臓から排泄されるかの指標として腎排泄寄与率(R_r)があります。これを利用すると $CL_{全身}$ を1とした時、次のようになります。

$$CL_{全身} = CL_{肝臓} + CL_{腎臓} = (1 - R_r) + R_r \quad (式2)$$

ここで R_r は腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス(C_{cr})と関連してきますので、 C_{cr} の基準値を100mL/分とした時、腎機能低下(この時の C_{cr} を C_{crR} とする)に応じて R_r は($C_{crR}/100$)倍ずつ減少していきます。つまり腎機能低下を考慮にいと

$$CL_{全身} = (1 - R_r) + R_r \times (C_{crR}/100) \quad (式3) \quad \text{となります。}$$

また $(1 - R_r)$ の項は残りのクリアランスですから肝臓クリアランスになります。肝臓のクリアランスをCYPによる薬物代謝で薬効を失うだけと考えるとPISCSで利用した式が利用できます。

PISCSでは全CYPによる代謝全体を1として、CYP3A4で代謝される部分を寄与率としてCR、阻害薬による阻害率をIRとして表現しました $(1 - CR \times IR)$ 。今回は $(1 - R_r)$ がCYPでの代謝全体となりますので、肝臓のクリアランスをPISCSの式で表現すると

$$CL_{肝臓} = (1 - R_r) \times (1 - CR \times IR) \quad (式4) \quad \text{になります。}$$

2) 腎機能低下を反映したPISCSの式

式3と式4から全身クリアランス($CL_{全身}$)は次のように変換できるはずですが。

$$CL_{全身} = (1 - R_r) \times (1 - CR \times IR) + R_r \times (C_{crR}/100) \quad (式5)$$

この式は腎機能低下やCYP3A4阻害薬などを反映した式なので、それらを反映したAUCを $AUC_{CR \cdot i_{nh}}$ とし、それらを全く反映しない元々のAUCを $AUC_c (= 1)$ すると、AUCはCLと反比例の関係があったので(前回ニュース)、次のようなAUCの変動率(R_{inh})が求められます。

$$R_{inh} = \frac{AUC_{CR \cdot i_{nh}}}{AUC_c} = \frac{1}{1 - CR \times IR - R_r \times (1 - CR \times IR - \frac{C_{crR}}{100})} \quad (式6)$$

かなり、とっつきにくい式になってしまいましたが、完璧な肝消失型薬($R_r = 0$)であれば、式6は、 $1 / (1 - CR \times IR)$ となっており、PISCSの式と同じになりますし、完璧な腎排泄型薬($R_r = 1$)であれば

ば、式6は、 $1 / (C_{cr} / 100)$ となってAUC変動率は腎機能 C_{cr} の変化のみで決まってしまうから、式6もあながち間違いではなさそうです。

そこで式6でCR(CYP3A4 依存率)が0.8の基質薬とIR(CYP3A4 阻害率)が1.0の阻害薬を併用したとして、基質薬の腎排泄寄与率 R_r と患者の C_{cr} を変化させてみた時のAUCの変動率(阻害薬があるとどれだけAUCが阻害薬が無い時より増加するかの倍数)をExcelの表計算を利用して一覧表にしてみたのが下表になります。

C_{cr} (mL/分) \ R_r	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.8	0.9	1.0
	← 肝消失型							腎排泄型 →	
100	5.00	3.57	2.78	2.27	1.92	1.67	1.19	1.09	1.00
60	5.00	4.17	3.57	3.13	2.78	2.50	1.92	1.79	1.67
45	5.00	4.44	4.00	3.64	3.33	3.08	2.50	2.35	2.22
30	5.00	4.76	4.55	4.35	4.17	4.00	3.57	3.45	3.33
15	5.00	5.13	5.26	5.41	5.56	5.71	6.25	6.45	6.67

- ① $C_{cr}100$ と腎機能が正常の時腎排泄寄与率が1の時(完全な腎排泄型)がAUCの基準の1となります。この時、 R_r が0に近づくほど(薬が肝消失型になるほど)、AUCの変動率が大きくなっているのが分かり、CYP3A4への依存度が増すごとにCYP3A4阻害剤の影響をもろに受けるという形になります。今回のCRとIRの条件では完全な肝消失型の場合のAUC変動率の最大値は5倍になります。
- ②完全な腎排泄型薬($R_r=1$)の時は患者の腎機能が低下するに従い(C_{cr} 値が下がるに従い)、 $C_{cr}15$ ではAUCの変動率が大きくなっており、6.7倍とこの表の中では最大の倍数となっています。
- ③代表的な肝消失型($R_r=0.2$)ではCYP3A4で代謝される率が8割あるので阻害薬があると C_{cr} が正常(100)でも2.8倍のAUCの増加をみますが、高度腎機能低下を示す $C_{cr}30$ の時では4.6倍のAUC増加をみせ、肝消失型薬であっても腎機能低下の影響をうけることが分かります。しかし、その倍率は腎正常時と比べると $4.6 \div 2.8 = 1.6$ 倍程度に収まります。

3) あれやこれやでのまとめ

いろいろなファクターが入り交じり頭が混乱してしましますが、患者の腎機能や基質薬の腎排泄寄与率によって阻害薬併用のAUC変動率は変わりうるとは言えそうです。ここでざっくりとまとめます。

①P I S C Sの予測式は基質薬が完全な肝消失型薬の時に成り立つ。

②未知のCR値は既知のAUC変動率(R_{inh})と既知のIR値から導きだせる(本ニュース404号)。

ただし、CR値を求めようとする薬が腎排泄型に傾いているほどCR値は不正確になるので、式6を腎機能正常の時に変形して、その薬の R_r 値(=尿中未変化体排泄率 $f_u \div$ バイオアベイラビリティ F)も組み込んで計算する(いずれの値も別試験結果なのでバラツキは大きくなるはず)。

$$\text{式6の変形型} \quad CR = \left(1 - \frac{1}{R_{inh}}\right) \times \frac{1}{(1 - R_r) \times IR} \quad (\text{式7})$$

③P I S C Sの予測式から単純に未知のCR値を求めると最小値になる。

☛式7の分母の $(1 - R_r)$ の R_r が大きくなるにつれ、CR値はより大きくなるので、 R_r を0とするP I S C Sの予測式をそのまま用いたCR値は最小値となり過少評価となる。(終わり)