

腎機能低下時に注意が必要な貼り薬

11月の薬剤師学習会のテーマには変形性膝関節症(膝OA)を選択しました。薬物療法のみでは改善が期待できず患者さんへの教育(体重減少を含めた栄養管理等)、運動療法、装具療法等が組み合わせられます。膝OAの疼痛に対して薬物療法では内服薬と貼り薬が併用されるケースも多いですが、その中には慢性腎臓病(CKD)の患者さんもおられます。今回はこの周辺の話になります。

1) 膝OAへの薬物療法の推奨度(変形性膝関節症診療ガイドライン2023「以下GL」を並び替え)

薬品分類	併存疾患 無し	併存疾患 リスクあり	消化管障害 リスクあり	心血管障害 リスクあり	腎障害 リスクあり
アセトアミノフェン	1A	1A	1A	1A	1A
ヒアルロン酸関節内注射	1A	1A	1A	1A	1A
NSAIDs 貼付薬	1A	1A	1A	1A	2
COX2 選択的阻害 NSAIDs 内服薬	1A	1B	4A	4A	5
非選択的 NSAIDs 内服薬	1A	5	5	5	5
ノイロトピオン	2	3	2	2	2
デュロキセチン(SNRI)	3	3	3	3	3
トラマドール	3	3	3	3	3
ステロイド 関節内注射	3	4B	4B	4B	4B

* 専門医による推奨度は1A→1B→2→3→4B→4A→5の順に低くなる。

* 1は第一選択薬(Bはその中でも推奨度が低い)、4と5は推奨しない部類になる。

①アセトアミノフェン

- ・ヒアルロン酸関節内注射と同様にどの項目でも**第1選択薬**となっています。中枢性作用の解熱・鎮痛作用をもちシクロオキシゲナーゼ(COX)への作用がほとんど無いため、膝OAで炎症が強い時はNSAIDs 貼付薬の併用が必要になります。
- ・2023年10月の添付文書改定により7項目あった禁忌は「過敏症」と「重篤な肝障害」の2項目のみとなり「重篤な腎障害」は「特定の背景を有する患者」の項目に移り「減量、投与間隔の延長を考慮」と変わったため慎重になら投与できるという解釈になっています。

②NSAIDs 貼付薬 (GLでは単に外用薬となっているが坐薬もあるため貼付薬とした)

- ・貼付薬は患部周辺に薬剤が集積される傾向が強く、全身移行が少ないため腎臓への影響は少ないと考えられ多くの貼付薬での禁忌は「過敏症」と「アスピリン喘息」の2項目です。「特定の背景を有する患者」にも腎障害の項目はありませんがGLでは**腎障害リスクには第2選択薬**に格下げになっています。これは一部の貼り薬(ロコア®テープ)では内服薬なみに腎障害に対しては「禁忌」と「特定の背景を有する患者」に注意記載があるためと思われます。

③NSAIDs 内服薬

- ・「非選択的」阻害薬は“合併症無し以外”すべて推奨しない5になっています。腎障害では本ニュー

ス488号でも触れましたが糸球体輸出動脈の収縮によって腎臓への血流量が減少し尿量減少となり腎機能が低下することや糸球体内圧が上昇し糸球体自体へも損傷を与える可能性があるからだと考えられ添付文書では重篤な腎障害には禁忌となっています。これは「COX2 選択的」阻害薬でも同様に禁忌となっており「腎障害リスクあり」患者はGLでも推奨しない5となっています。

2) ロコア®テープとその他のNSAIDs貼り薬の血中濃度の違い

1)-②で指摘したロコアテープと他の代表的な NSAIDs 貼付薬、全身投与の内服薬や坐薬があればそれも併せて血中濃度を比較してみました(下表中商品名の T: テープ剤、P: パップ剤を示します)。

一般名(商品名)	貼付量	単回 Cmax	連日投与 Cmax	腎障害時	分子量
エスフルビプロフェン(ロコア T)	80mg (2枚)	1.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$	2.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (7日)	重篤禁忌	244.26
フルビプロフェン(アドフィード P)	40mg (1枚)	38.5ng/mL	約 180ng/mL (4日) 1枚を1日2回	記載無し	同上
インドメタシン(インドメシン P)	384mg (4枚)	14.9ng/mL	10.1ng/mL (7日) 1枚を1日2回	記載無し	357.79
同上(坐薬)	25mg	822ng/mL	記載無し	重篤禁忌	同上
ケトプロフェン(モーラス T)	20mg (1枚)	122ng/mL	156ng/mL (3日以降)	記載無し	254.28
同上(坐薬)	50mg	3.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$	記載無し	重篤禁忌	同上
ロキソプロフェン(ロキソニン T)	200mg (2枚)	約 49ng/mL	54.9ng/mL (5日)	記載無し	304.31
同上(内服薬)	60mg	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	記載無し	重篤禁忌	同上
ジクロフェナク(ボルタレン T)	120mg (4枚)	68ng/mL	記載無し	記載無し	318.13
同上(内服薬)	25mg	415ng/mL	記載無し	重篤禁忌	同上

- ・ロコアテープの 40mg 単回投与 Cmax は添付文書より 751ng/mL で 80mg 投与時と比較すると線形性があると言えます。2枚連日投与時の Cmax から 1枚連日投与時の Cmax は 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推測できます。COX への作用の違いや内服薬のデータが無いのでなんとも言えませんが 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近の血中濃度になると腎臓への影響が無視できないようです。一方のロコアテープのラセミ体であるアドフィードパップは通常量を連日投与しても 200ng/mL レベルでさらにラセミ体なので活性体としては 100ng/mL 未満となり腎臓への悪影響は無さそうな血中濃度と解釈してよさそうです。一方、剤型の違いかもしれませんがロコアテープの吸収性の良さが際立ち過ぎて逆に全身性の副作用のリスクを増やしているようです(同時に2枚を超えて貼付しないことの制限有り)。
- ・全身投与になるインドメタシンの坐薬とジクロフェナクの錠剤の単回投与 Cmax は 800 と 400 の ng/mL オーダーですが腎臓への悪影響(重篤例は禁忌)があると添付文書では記載されています。それぞれの貼り薬との濃度比(%)は 1.8% と 16.4% ですが、どの付近に「重篤な腎障害には禁忌」の境界線があるのでしょうか?何か試験をしたり、別途取り決めがあるのでしょうか?その付近には分かりませんでした。
- ・COX への阻害力価が NSAIDs によって違うので以下は空想論になりますが、例えば前記の 800 ~ 400 の中間をとって血中濃度が 600 ng/mL 付近になると各種 NSAIDs の腎臓への悪影響が出始めるとするならば、仮にケトプロフェンテープ 20mg を一度に5枚貼ると 610ng/mL となり腎臓への悪影響を危惧しないといけなくなります。保険請求での制約(処方一度に63枚迄)もあり一度に5枚も貼る患者さんはいないとは思いますが…もし体全体に貼り薬を貼るケースがあるとすれば貼り薬と言えども腎障害以外にも全身へ影響が及ぶとの注意が必要でしょう。(終わり)