

腎と透析に関連した薬物動態情報の見方

大野能之

東京大学医学部附属病院薬剤部

key words : 薬物動態, 腎, 透析, クリアランス, 医薬品情報

要 旨

医薬品情報を活用することにより、不適切な使用を防止するのはもちろんのこと、患者個別の使い分けや用量調節などを可能とし、医療の質が全体として向上する。腎障害患者や透析患者における薬物クリアランスの変動は、効果や副作用に影響を与えるため、その程度を定量的に評価することが重要であるが、そのためには、薬物の主たるクリアランス経路や、クリアランス変動要因の情報が必要である。添付文書は基本的かつ重要な医薬品情報源であるが、腎障害などの臓器障害時の対応について、具体的情報が乏しいなどの課題もあった。しかし、記載要領の改正に伴い、薬物動態の代謝や排泄に関する情報、腎機能障害などの特定の背景を有する患者での薬物動態情報、薬物相互作用試験の情報などに関する記載が充実されるとともに活用しやすくなることが期待される。本稿では、基本的な医薬品情報源である添付文書やインタビューフォームをはじめ、腎と透析に関連した薬物動態情報を活用するさいの考え方や注意点について概説する。

1 薬物動態とクリアランス理論

薬物動態は、吸収 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion) の ADME と略称されるステップにより規定される。それぞれライフステージや病態の影響を受けるが、特に代謝や排泄は影響を受けやすく、薬物の消失能力 (薬物クリアランス) に関わるので重要である。

一般に、多くの薬物は体内曝露量と効果・副作用の関連性が高く、その体内曝露量を規定する因子として濃度時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) がある。薬物を投与した場合、 $AUC = \text{投与量} / \text{全身}$ (あるいは経口) クリアランスの関係があるため、肝クリアランスや腎クリアランスの低下に伴う全身 (あるいは経口) クリアランスの残存率に応じて減量することにより、理論的には肝機能や腎機能が正常な場合と同じ AUC を維持できる (図 1)。これは、後述する腎機能低下時の投与設計 (Giusti-Hayton 法) などの考え方の基本となる。

全身クリアランス (CL_{tot}) の変化

CL_{tot} の残存率 = $1 - (\text{その経路の寄与率} \times \text{低下率})$

- 腎排泄寄与率 ● 腎機能低下率
- 肝代謝寄与率
- ・ CYP3A4 寄与率 ・ CYP3A4 阻害率

1. AUC を変化前後で一定にするなら・・・
 - 投与量 (D) を「 CL_{tot} 残存率」倍に減らすか
 - 投与間隔 (τ) を「 $1 / (CL_{tot} \text{ 残存率})$ 」倍に延長する。
2. 変化前後で投与量を変更しなかったら・・・
 - AUC は「 $1 / (CL_{tot} \text{ 残存率})$ 」倍に上昇する。

図 1 クリアランス残存率と投与設計の基本的な考え方
薬物の体内曝露量を規定する因子として濃度時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) に関しては、 $AUC = \text{投与量} / \text{全身}$ (あるいは経口) クリアランスの関係があるため、肝クリアランスや腎クリアランスの低下に伴う全身 (あるいは経口) クリアランスの残存率に応じて減量することにより、理論的には肝機能や腎機能が正常な場合と同じ AUC を維持できる。

2 腎クリアランス

薬物の主な排泄臓器は腎臓であるので、ここでは腎排泄に限定して概説する。腎排泄においては、糸球体濾過は遊離薬物に対してのみ働き、したがって糸球体濾過による薬物排泄クリアランスは、糸球体濾過速度と血漿中遊離形濃度分率の積として簡単に計算できる。一方で、腎排泄には糸球体濾過、尿細管分泌、および再吸収の三つの機構がある^{1~5)}。この関係を式で表すと式 (1) となる。ここで CL_r , f_u , CL_{sec} , $CL_{reabsorb}$, $f_{reabsorb}$ はそれぞれ腎クリアランス、血漿中遊離形分率、分泌クリアランス、再吸収クリアランス、再吸収率である。

$$CL_r = f_u \cdot GFR + CL_{sec} - CL_{reabsorb} \\ = (f_u \cdot GFR + CL_{sec})(1 - f_{reabsorb}) \quad (1)$$

ただし、薬物の腎排泄は実際には糸球体濾過、尿細管分泌、および再吸収との三つの独立したメカニズムで起きているが、腎機能の評価はほとんどが GFR のみによって行われる。これは、腎臓中のネフロンは左右あわせて 200 万程度存在するが、個々のネフロンが独立して機能不全に陥ることで腎障害が生ずるのであれば、腎機能は残存するネフロン数に比例し、したがってすべての腎機能は GFR にも比例すると考えられるためである。これは「intact nephron 仮説」と呼ばれ、GFR に基づいた腎機能で用量調節する方法は、基本的にこの仮説に基づいている。

3 尿中排泄率

腎臓は薬物の消失を担う主要な臓器である。したがって、腎機能が低下している患者に薬物を投与するさいには、その薬物（あるいは薬理活性のある代謝物）の生体内からの消失における腎臓の寄与率を評価することが重要である。この腎臓の寄与が大きい薬物ほど、腎機能低下時には消失され難くなり、体内への蓄積傾向が生じて副作用などのリスクが高くなるため、腎機能に応じた投与調整法を考慮しなくてはならない。この薬物の生体内からの消失における腎臓の寄与率を腎排泄寄与率 (RR) と定義すると、次式 (2) のようになる。

$$RR = \frac{CL_r}{CL_{total}} \quad (2)$$

表 1 腎排泄寄与率を評価する際の注意点

- 放射性による尿中排泄率のデータは代謝物も含まれている。
- 腎臓から排泄される代謝物にも薬効や毒性がないか。
- 生体内からの排泄を終了するまでの十分な時間をとっている排泄率のデータか。
- バイオアベイラビリティのデータがあるか。

ここで、 CL_r は薬物の腎クリアランス、 CL_{total} は薬物の全身クリアランスである。一般に、腎臓から消失する薬物は尿中に排泄される。したがって、RR は投与した薬物の全身循環からの尿中への排泄率に等しく、次式 (3) のとおりで求めることができる。

$$RR \cong \frac{f_e}{F} \quad (3)$$

ここで、 f_e は投与量に対する薬物の未変化体（あるいは薬理活性体）としての尿中排泄率、 F は薬物のバイオアベイラビリティ（投与量に対する全身循環血に移行した割合）であり、これにより腎排泄寄与率を求めるさいには表 1 に示したような注意が必要である。

まず、尿中排泄率のデータを調べるさいに、薬剤の添付文書やインタビューフォームに記載されている「尿中（総）排泄率」「尿中（総）回収率」「腎排泄率」などの値が、上式 (3) の f_e （投与量に対する尿中排泄率）に相当するかどうかである。例えば、放射性による測定である場合、その排泄率（あるいは回収率）は未変化体以外も含まれていることに注意する必要がある。したがって、薬物がほとんど代謝を受けないことがわかっている場合を除き、放射性による測定である場合は、尿中の薬効あるいは副作用の原因物質を分離定量した排泄率を評価する必要がある。

そして、記載されている「尿中排泄率」などが、生体内からの排泄を終了するまでの十分な時間をとっているかどうかも重要である。また、上式 (3) のとおり、バイオアベイラビリティは腎排泄寄与率の評価のために必要であるにもかかわらず、添付文書やインタビューフォームでの記載率が乏しいのが現状である。

4 未変化体糞中排泄率

経口投与の場合、未変化体糞中排泄率の解釈に注意が必要である。その理由は、その値だけからでは吸収されずに糞中に排泄されたのか、一旦吸収されたものが未変化体のまま胆汁排泄されて糞中に排泄されたのか、区別できないためである。静脈内投与時の値で

あれば、未変化体のまま胆汁排泄された割合となり、その値がかなり高いのであれば、逆に腎排泄の寄与は低いと言える。

5 バイオアベイラビリティ

投与量に対する全身循環血中に移行する薬物の割合をバイオアベイラビリティ (F) と呼び、経口投与時の F は投与量に対する全身循環血に移行した割合であり、次式 (4) により算出される。

$$F = \frac{AUC_{po} \cdot Dose_{iv}}{AUC_{iv} \cdot Dose_{po}} \quad (4)$$

したがって、静脈内投与時の薬物動態が検討されなければ、原則として F を求めることはできず、静注製剤のない経口剤などでは F を算出していない薬剤も少なくない。しかし、報告があっても添付文書やインタビューフォームに記載されていない場合もあるので、他の参考書や論文などを確認することも重要である。上述の通り、経口投与時の投与量に対する未変化体尿中排泄率は F で補正して腎排泄寄与率を評価する必要がある。また、 F は経口投与から静脈内投与へ投与経路を変更（あるいはその逆）するさいの投与量を考えるさいに必要となる。なお、経口投与された薬物の F は、消化管からの真の吸収率 (F_a)、消化管通過率 (F_g)、および肝通過率 (F_h) の積として表せ

るが、 F_a と F_g を区別して求めることは難しいため、 $F_a \times F_g$ を消化管におけるみかけの吸収率として扱うこともある。

6 腎機能低下患者における薬物動態と投与量調整の考え方

前述した腎排泄寄与率 (RR) を求めることができれば、患者の腎機能に応じて投与量や投与間隔を調整する Giusti-Hayton 法⁶⁾などにより投与設計を検討することが可能となる。Giusti-Hayton 法による調整方法としては一般に、投与間隔を変えずに1回投与量を調整する方法、1回投与量を変えずに投与間隔を調整する方法があるが、いずれの方法も補正係数 G を次の式で算出する (式 (5))。なお、この補正係数 G は図1のクリアランスの残存率と同義である。AUC = 投与量/全身あるいは経口クリアランスの関係があるため、理論的には薬物のクリアランスの残存率に応じて減量することにより、腎機能正常者と同じAUCを維持できるという理論である。

$$G = 1 - RR \cdot \left(1 - \frac{CL_{cre}^*}{CL_{cre}} \right) \quad (5)$$

ここで、 RR は先に解説した薬物の全身循環からの尿中への排泄率である。 CL_{cre}^* と CL_{cre} はそれぞれ、腎障害患者と腎機能正常者のクレアチニンクリアラン

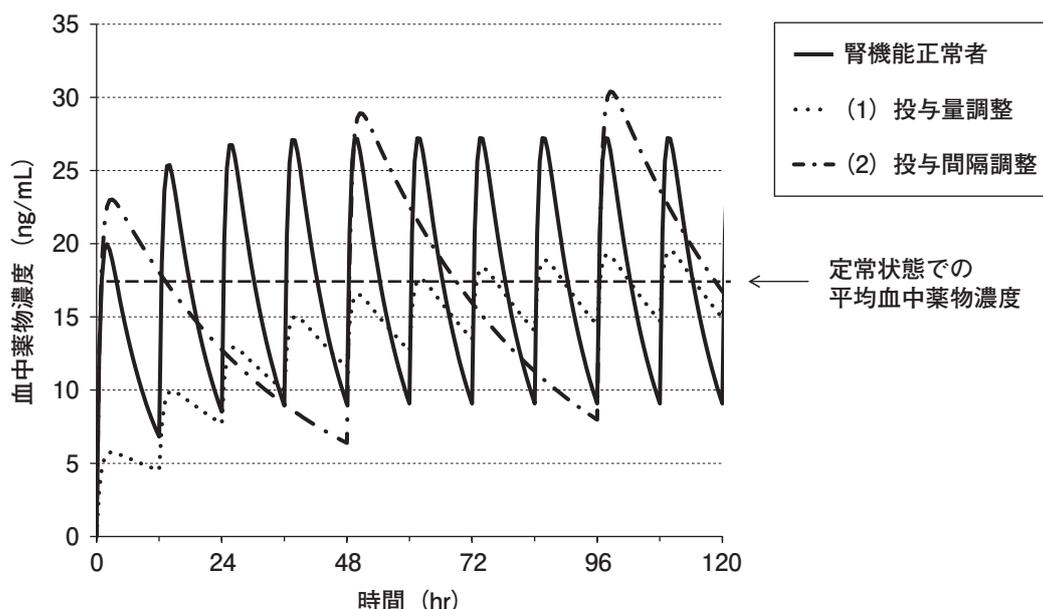


図2 腎機能低下患者に投与量・投与間隔の調整をして投与した場合の血中濃度推移の例

Giusti-Hayton 法による補正係数 G が 0.25 の場合、腎機能正常患者では1日2回投与すればよい薬物であれば、①投与量を1/4にする、②投与間隔を4倍の2日に1回にする、のどちらにおいても定常状態での平均血中濃度を同様に維持できることになる。

スである。 CL_{cre} の代わりに糸球体濾過量 (GFR) を代入してもよい。

投与間隔を変えずに1回投与量を減量して調整したい場合は、健康人の常用量 $Dose$ から次式 (6) で求めることができる。

$$Dose^* = Dose \cdot G \quad (6)$$

一方、1回投与量を変えずに投与間隔を延長して調整したい場合は、健康人の常用法の投与間隔 τ から次式 (7) で求めることができる。

$$\tau^* = \frac{\tau}{G} \quad (7)$$

一般に、多くの薬物は体内暴露量と効果・副作用の関連性が高く、その体内暴露量を規定する因子がAUCである。理論的にはこの投与設計を行うことで、腎機能正常者の場合と同様のAUCと平均血中濃度が得られる (図2)。

しかし、減量によりAUCは調整できても、半減期の延長という現象は改善しないので、腎機能正常者と同じ血中濃度推移にはならない。投与量の減量により、ピーク濃度は低下することになる。AUCは調整できても、ピーク濃度が低下して同様の有効性が保たれるのか、半減期が延長して同様の安全性が保たれるのか、そのエビデンスがある薬物は多くはない。

7 透析患者における薬物動態と薬物投与設計の理論

透析患者における薬物の投与設計の場合、薬物の腎排泄寄与率の評価に加えて、透析による薬物除去の程度を評価する必要がある。蛋白結合率と分布容積 (Vd) が重要となる。

一般的な透析膜のポアサイズは代表的な結合蛋白であるアルブミンや α 酸性糖蛋白より小さいため、それらに結合した薬物は透析や限外濾過による除去を受けず、遊離形薬物のみが透析膜を透過することになる。したがって、蛋白結合率の大きい薬物では実際に血液浄化による除去を受ける割合は小さいものとなり、透析性は悪くなることが多い。

一方で、血液浄化療法はその名のとおり血液を浄化するので、血漿以外の組織にある薬物を直接除去することはできない。そのため、Vdの大きい薬物では透析による除去効率は悪く、平田らの著書⁷⁾に述べられているように、一般にVdが2 L/kgを超えるような場合では透析性が悪い。Vdは薬物により大きく異なり、

特に脂溶性の高い薬物は、臓器、筋肉などの組織にも比較的高濃度に分布することが多いため、生理学的な容積をはるかに上回るVdが算出されることも少なくない。そのような薬物は一般に蛋白結合も強く、血液透析ではほとんど消失されない。逆に、蛋白結合率も分布容積も小さい薬物は血液浄化療法で除去されやすいことになるが、そのような薬物には水溶性の腎排泄型薬物が多く、間欠的血液透析患者では透析施行中以外の時間は排泄できず、時間平均にすれば正常な腎臓の10%程度のクリアランスしか補えていないため、一般に高度の腎障害時と同様の減量が必要となり、透析日は透析後に投与することを考慮する必要がある。

一方で、Vdと蛋白結合率以外に薬物の透析除去率に影響を与える因子として透析条件があげられ、特に透析膜の種類や面積、血流速度、透析液流量等が影響することが報告されている。本稿では紙面の都合上詳述は控えるが、詳細については既報の文献を参照頂きたい^{5,8)}。

8 医薬品添付文書

薬剤の基本的な情報源として医薬品添付文書があるが、必ずしも十分な情報が得られない問題がある。禁忌や慎重投与として「腎障害のある患者」と記載のある薬剤は多いが、その具体的な根拠が希薄であることが多い。また腎障害の程度の基準や対応に関しての情報が乏しいことも少なくない。なお、添付文書の記載要領が改正され、「慎重投与」の項は廃止され、「特定の背景を有する患者に関する注意」が新設され、その項に腎機能障害患者に関する薬物動態、副作用発現状況から用法および用量の調節が必要である場合や、特に注意が必要な場合にその旨を、腎機能障害の程度を考慮して記載されることとなった。また、透析患者および透析除去に関する情報がある場合には、その内容を簡潔に記載されることとなった。2019年4月以降、新記載要領の添付文書へ順次改訂していくので、情報が充実されることを期待したい。

9 腎排泄寄与率に基づく評価の例

本邦では帯状疱疹に対する治療には、アシクロビル、バラシクロビルまたはファミシクロビルの経口製剤があったが、新規薬剤であるアメナメビルの作用機序はこれらの既存薬とは異なるため、既存薬で十分な効果

が得られなかった带状疱疹患者に対しても、一定の有効性が期待できる可能性がある。また、带状疱疹の発症は高齢者の割合が高く、一般的にクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) は加齢に伴い低下傾向が認められる。アシクロビル、バラシクロビルまたはファミシクロビルはいずれも腎排泄型の薬剤であり、 CL_{cre} に基づく腎機能障害の程度に応じた減量投与が推奨されている。一方、アメナメビルは CL_{cre} に基づく用量調節は設定されていない。

インタビューフォーム等には、アメナメビルは主に肝臓で代謝され、糞中に排泄されると考えられていると記載されている。また、*in vitro* 代謝試験の結果、本剤は CYP3A で代謝され、また CYP3A および 2B6 の代謝酵素を誘導することが示されている。

CYP3A を阻害するリトナビルを併用したところ、アメナメビルの C_{max} および AUC は高値 (それぞれ、1.36 倍および 2.6 倍) を示しており、CYP3A を阻害する薬剤は本剤の代謝を阻害することが示唆されている。添付文書において、CYP3A を阻害する薬剤は本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがあるため併用に注意することとされている。

国内健康成人に本剤 1,200 mg および 2,400 mg を単回経口投与したときのアメナメビルの 48 時間累積尿中排泄率は 4.57% および 5.77% であり、代謝物 (R5) の 48 時間累積尿中代謝物は 4.77% および 6.52% である⁹⁾。また、外国の健康成人男性に ¹⁴C 標識アメナメビル 200 mg を空腹時に単回経口投与したさいのアメナメビルの主要な排泄経路は糞中であり、投与 168 時間後までの累積放射能排泄率の平均は、糞便中が 74.6%、尿中が 20.6% であった¹⁰⁾。

男女 33 例 (腎機能正常者 9 例, 腎機能障害患者 24 例) を対象に、アメナメビル 400 mg を空腹時に単回経口投与した後の薬物動態が検討されている。腎機能障害患者は Cockcroft-Gault 式に基づき推定したクレアチニンクリアランスにより、50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の軽度腎機能障害患者 (8 例), 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の中等度腎機能障害患者 (8 例), 30 mL/min 未満の高度腎機能障害患者 (8 例) に分類された。アメナメビルの腎クリアランス (CL_R) の平均は、腎機能障害の程度が高いほど低下した。この結果と一致して、軽度、中等度および高度腎機能障害患者群の AUC は、腎機能正常者群と比較してアメナメ

ビルでそれぞれ約 20%、約 35%、約 78% 上昇した。また、アメナメビルの CL/F はそれぞれ約 18%、約 19% および約 43% 低下した¹¹⁾。

主に肝代謝型のため、腎機能低下時でも減量不要とされているが、バイオアベイラビリティのデータがないため、全身クリアランスにおける肝臓と腎臓の寄与率は明確でない。ただし、高度腎機能障害患者で AUC が約 1.8 倍に上昇していることや、強力な CYP3A 阻害剤であるリトナビルとの併用により AUC が 2.6 倍になる結果からは、経口クリアランスに対する腎排泄の寄与率は概ね 40%、CYP3A による代謝の寄与率は概ね 60% 程度と考えられる。このため、筆者は重度腎機能障害患者への安全性は今後も継続して評価される必要があると考える。また、腎機能障害患者において、CYP3A を阻害する薬剤を併用すれば、腎排泄と肝代謝の両消失経路が阻害され、非常に大きな血中濃度の上昇をきたす恐れがあるため、腎機能障害患者では CYP3A を阻害する薬剤を併用すべきでないと考え

おわりに

本稿では、基本的な医薬品情報源である添付文書やインタビューフォームをはじめ、腎と透析に関連した薬物動態情報を活用するさいの考え方や注意点について概説した。新医薬品などにおいて、腎機能低下患者や透析患者での推奨用量、有効性・安全性に関する情報が十分でない場合が少なくない。そのさいには薬物動態情報からその影響を検討・考察することが重要である。そのような評価のさいには本稿の内容が少しでも役立ては幸いである。

利益相反：申告すべきものはありません。

文 献

- 1) Verbeeck RK, Musuamba FT : Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 : 757-773.
- 2) Tett SE, Kirkpatrick CM, Gross AS, et al. : Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 : 1193-1211.
- 3) Lam YW, Banerji S, Hatfield C, et al. : Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 : 30-57.

- 4) Masereeuw R, Russel FG : Mechanisms and clinical implications of renal drug excretion. *Drug Metab Rev* 2001; 33 : 299-351.
- 5) 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史 : 腎機能低下時の薬物投与の調整法. 南学正臣, 田中哲洋, 編, 腎機能低下時の薬剤ポケットマニュアル第4版. 東京 : 中外医学社, 2019; 427-432.
- 6) Giusti DL, Hayton WL : Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intell Clin Pharm* 1973; 7 : 382-387.
- 7) 平田純生, 和泉 智, 古久保拓, 編著 : 改訂2版 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病 (CKD) の薬物治療. 東京 : じほう, 2009.
- 8) 大野能之, 樋坂章博, 山田麻衣子, 他 : 腎臓病患者への薬物投与設計の理論と実際. *日本腎臓病薬物療学会誌* 2013; 1 : 119-130.
- 9) マルホ株式会社 社内資料 : 健康成人を対象とした第I相臨床試験 (高用量単回投与試験) (M522101-J21 試験)
- 10) Kato K, den Adel M, Groenendaal-van de Meent D, et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8 : 595-602.
- 11) Kusawake T, Kowalski D, Takada A, et al. : *Adv Ther* 2017; 34 : 2612-2624.