

胆汁排泄型薬剤

話は今年 6 月初めに富山県高岡市であった菅野疆先生(どんぐり工房)の講演会に遡ります。これまで意識していなかった排泄型の話になります。本ニュースでも何回も紹介していますが、薬が体から消えていく過程によって薬は二つの型に分けられ、その中間型を合わせると三つの型があります。

1) 腎排泄型薬剤

- ・薬理活性をもった薬の大部分が腎臓から尿へ、そして体外へと排泄されるタイプです。
- ・腎機能が低下して排泄能が低下すると血中濃度が上昇し薬理作用型の副作用を起こしやすい薬です。
- ・計算上は添付文書に記載されている尿中未変化体排泄率をバイオアベラビリティ(BA)で割り算した値が 0.6 以上だと腎排泄型といえるものでした。
- ・代謝されて薬理活性をもつ薬の存在も無視できません。代謝は水溶性に傾ける反応ですから、より腎排泄される可能性が高くなるからです。

2) 肝消失型薬剤

- ・薬理活性をもった薬の大部分が肝臓の代謝酵素によって薬理活性を失うタイプの薬です。
- ・肝臓は予備能力の大きな臓器なので、多少の肝障害では血中濃度は上昇しにくいと言われていますが、肝障害の素因のある人では将来的に血中濃度が上昇し副作用につながる可能性があります。
- ・「尿中未変化体排泄率÷BA」の値では 0.0~0.3 あたりとなっています。
- ・代謝により薬理活性を失った薬が、どれだけ尿中へ排泄されたとしても、腎排泄型とは呼ばないというのが一般的です。なぜなら腎機能障害の人がそのような薬を服用しても薬理活性を失った薬の血中濃度が上がるだけですから人体に影響を与えないからです。
- ・薬理作用型の副作用が出てこないという意味では、この考え方は正解だと思いますが、長期間に渡って高い濃度の薬理活性を持たない物質が『ある臓器(例えば腎臓)』を通過し続けると考えると、臓器への通過障害、言い換えると薬物毒性的な副作用が現れる可能性が無いとは言えません。

3) 胆汁排泄型薬剤

- ・実は上記の定義に当てはまらないタイプの薬があるのですが、それは薬理活性をもった未変化体の大部分が腎臓を介さないで体から消失するタイプになります。残りの主要な排泄経路である胆汁に排泄され、そのまま糞便排泄に至る薬になります。
- ・このようなタイプの薬が存在するのかという話になりますが、講演の中ででてきた薬がARB「バルサルタン(ティハソ®)」でした。臨床検査値でALP値や総ビリルビン値等の胆道系の障害を反映する検査値に異常があると胆汁が肝臓内にうっ滞し、胆汁排泄型薬物が排泄されず、血中濃度が高くなり、薬理作用型の副作用が増加する可能性があるという指摘がありました。

4) バルサルタン以外の胆汁排泄型薬物

- ・もう一つテルミサルタン(ミカルディス®)があります。添付文書の一番目に着くところに「胆汁排泄型持続性AT1受容体ブロッカー」と記載されているのですぐ分かります。ARBは基本的に肝消失型、ACE阻害薬は腎排泄型が多いのですが、ARBは胆汁排泄型が多いのでしょうか？

さらに胆汁排泄型を知るための、腎排泄型や肝消失型を推測した時のように簡単に推測できる方法はないのでしょうか？

5) 胆汁排泄型薬物かどうかの検証

- ・ミカルディスのインタビューフォームを見ても胆汁排泄率という具体的な記載はないのですが、1.CYPでの代謝を受けない。 2.血中の未変化体の存在率は84%以上である。

3. 静注した¹⁴Cミカルデイスの97.6%(1と2からほぼ未変化体と判断)が糞中に排泄された。

☛ これらの結果からミカルデイスは**血中未変化体の82%**(84%×0.976)が**胆汁排泄**されることが分かりますから、**胆汁排泄型**と判断してよいでしょう。

・講演会であった**ディオバン**を検証してみます。ミカルデイスで書かれていた胆汁排泄型という文字は見当たりませんが、¹⁴Cディオバンを使った次のような投与量に対する排泄率の表がありました。

	糞中	尿中
未変化体	71%	10%
代謝物	8%	1%

代謝にはCYP2C9が関与しているようですが、**未変化体の糞中に占める割合が7割とかなり多いので、胆汁排泄型**といえそうです。しかし、ここでは経口投与した薬が吸収されずに消化管を**素通りしてきた分**が考慮されていません。ミカルデイスの場合は静注のデータがその問題をカバーしてくれていました。

☛ 投与量のうち、どれ位の量が**未変化体のまま血中に移行**するかの目安は**バイオアベラビリティ**になります。ディオバンでは**39%**となります。従って、**61%が消化管を素通り**したという計算になりますが、実際には**代謝されて血中に存在**したものが**9%**(8%+1%)分ありますから、それを考慮すると**52%が素通り分**(61%−9%)になります。糞中の71%のうち52%が素通りし、残りの**19%が胆汁から排泄**された未変化体量に相当します。

・ディオバンの胆汁未変化体排泄率を、**血液中未変化体量39%**に対する**胆汁未変化体量19%**の比と考えると**49%**になります。定義はありませんが、血中未変化体の半分が胆汁に移行する場合は胆汁排泄型と考えて良いのかもしれませんが。

6) 胆汁排泄型かどうかを簡単に知る方法は？ (ここからが私流の勝手な推測式に)

・2つのARBの検討から胆汁未変化体排泄率を知る式は次の2通りがありそうです。

$$\text{胆汁未変化体排泄率} = \text{血中未変化体の存在率} \times \text{静注時の糞中未変化体存在率} \quad \text{①}$$

$$= \text{胆汁中未変化体薬物量} \div \text{血中未変化体薬物量} \quad \text{②}$$

・②式の場合に必要な項目は詳細は省きますが以下のようなになるでしょう。

$$\text{胆汁中未変化体薬物量} = \text{糞中未変化体薬物量} - \text{消化管素通り薬物量}$$

$$\text{消化管素通り薬物量} = \text{投与量} - (\text{バイオアベラビリティ分} + \text{血中代謝物量})$$

$$\text{血中薬物代謝物量} = \text{糞中代謝物排泄率}\% \text{分} + \text{尿中代謝物排泄率}\% \text{分} \quad \text{もしくは}$$

$$= \text{バイオアベラビリティ分} \times (\text{AUC}_{\text{代謝物}} \div \text{AUC}_{\text{未変化体}})$$

・これらを駆使して7種類のARBに応用したものが下記になります。インタビューフォームを見ても欲しい値が無かったりするので？がでますが、意外と胆汁排泄型が多いという結果がでました。

薬剤名	商品名	血未	静糞	経糞	BA	糞代	尿代	AUC _代	AUC _未	胆排率
ロサルタン	ニューロタン				0.33		0.07*	2653	354	?
カンテサルタン	プロプレス				0.42		0.1*			?
バルサルタン	ディオバン			0.71	0.39	0.08	0.01			0.49
テルミサルタン	ミカルデイス	0.84	0.976		0.43					0.82
オルメサルタン	オルメテック			0.77	0.26	≒0	0.126			0.6
イルベサルタン	アバプロ	0.80			0.75	0.38	0.18			0.51**
アジールサルタン	アジールハ				0.75		0.20	6265	9055	?

血未：血中未変化体存在率、**静糞**：静注時糞中未変化体率、**経糞**：経口時糞中未変化体率、**糞代**：糞中代謝物率、**尿代**：尿中代謝物率、**胆排率**：胆汁未変化体排泄率。*活性代謝物、**素通分は計算上無し

※注意：計算上、途中の薬物量が投与量の100%を超えるなどあり得ない計算結果も出るので、**机上のお遊び的な感覚**で見てください。

※最後に：肝消失型薬の定義が肝で代謝され薬理活性が無くなるタイプとされていますが、**尿中未変化体排泄率で区分(0~0.3)**する上では、薬理活性を持つ薬もあるので『**肝で薬理活性が無くなったり、薬理活性を持ったまま胆汁排泄される薬**』とするべきなのでしょうね。(終わり)