

「腎障害患者に注意のある薬」とは

今月の薬剤師向け学習会のテーマは久しぶりに関節リウマチを取り上げ、その対象薬はイグラチモド(ケアラム[®]錠)でした。本剤の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」を見ますと「9.2.1 腎障害のある患者(副作用の発現が増加するおそれがある)」との記載があります。最近の私は「腎障害のある患者」への注意がある薬はすべて「腎排泄型薬」だと思い込む傾向があったため血中濃度が上って副作用が増加するのだと思っていたのですが…今回はこのあたりのお話になります。

1) イグラチモド(ケアラム[®]錠)の薬理活性体の腎排泄性

ケアラム錠のインタビューフォームの体内動態の項目からイグラチモドの薬理活性を持つ成分は未変化体と代謝物M1とM2になります。

- 添付文書を見ても未変化体自体に薬理作用があるとは明確に記載されていませんが、*in vitro* 試験では未変化体を利用して評価をしているため未変化体には薬理活性があると判断しました。

非高齢者の単回投与のAUC値から各成分の血中における存在比率は未変化体:代謝物M1:代謝物M2=1:0.4:2.7になります。そして「16.5 排泄」の項目から未変化体、M1、M2の薬理活性をもった成分の尿中排泄率は1%未満とあるのでイグラチモドの活性成分は「肝消失型薬」と言えるでしょう。つまりイグラチモドは腎機能低下(糸球体ろ過量低下)があっても血中濃度がさほど増加しないタイプの薬になります。また「腎機能別薬剤投与量POCKETBOOK第3版(2020年)」の中でも腎機能低下時は腎機能正常者と同様の投与量になっています。従ってイグラチモドの「腎障害のある患者への注意」は腎排泄型薬の特徴によって起こるものではないことが分かります。とすればイグラチモドは腎臓へ直接的な傷害を起こす薬になり腎障害者への投与は腎障害をさらに悪化させると考えられます。

2) イグラチモドの腎傷害性

薬自体が直接、腎臓を傷つけやすい副作用を持っているならば元々腎臓に障害があればますます腎臓へのダメージが悪化するわけですから添付文書では「9.2.1 腎障害のある患者(副作用の発現が増加するおそれがある)」という表現になるのかもしれませんが。イグラチモドには「11.1 重大な副作用」こそありませんが「11.2 その他の副作用」で糸球体や尿細管損傷を思わせるNAG増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中赤血球陽性や他にも腎臓がらみの様々な副作用記載があります。そして投与の早期に腎機能検査値異常が認められる傾向があるために最初の2カ月は2週に1回、以降は1カ月に1回など定期的な腎機能検査を求めています。これらの記載からもイグラチモドは肝消失型薬で腎機能低下(糸球体ろ過量低下)による血中濃度増加による薬理作用型副作用の心配は無いですが、腎傷害という薬物毒性型副作用があるため腎障害患者には注意が必要な薬と言えます。ではイグラチモドのように肝消失型薬であっても腎障害患者に注意が必要な薬が他にもあるのでしょうか?

3) 肝消失型薬で腎障害患者に注意が必要な薬とは

ここでは肝消失型薬を「腎機能別薬剤投与量POCKETBOOK第3版(2020年)」の中で腎機能低下時も正常時と投与量が変わらない薬とします。その対象薬は多いのですが90種類の成分を任意に選択し、その添付文書の中で「①特定の背景を有する患者に関する注意(新添付文書)」もしくは「②慎重投与(旧添付文書)」の中に腎障害のある患者の記載がある薬を選択すると25成分ありました(次頁表)。肝消失型

薬であるにも関わらず、実に約3割の薬が腎障害患者への投与には注意を要する薬になります(任意に選択した90種なので選択にしかたによって比率は当然変わります)。

| 群 | 一般名 | 先発名 | ①特別背景/②慎重投与の理由 | 推定機序 |
|---------|-------------|-------------|------------------------|---------|
| A | サラゾスルファピリジン | アザルフィジン錠 | ①急性腎障害等(重大な副作用) | 毒性 |
| | イグマチモド | ケラム錠 | ①副作用増加(本文2)参照) | 毒性 |
| | ミノサイクリン | ミノマイシン Cap | ①急性腎障害(重大な副作用) | 毒性 |
| | フルオウラシル | 5FU 注射 | ①重篤な腎障害(重大な副作用) | 毒性 |
| | パクリタキセル | タキソール注射 | ①急性腎障害(重大な副作用) | 毒性 |
| | アミオダロン | アンカロン錠 | ①腎機能悪化(重篤例) | 毒性? |
| B | レボドパ/カルビドパ | ネドパストン錠 | ②副作用増加(重副に腎関連無し) | 薬理 |
| | ドンペリドン | ナセリン錠 | ①副作用増加(腎関連副作用無し) | 薬理 |
| | ニトゼパム | ベンザリン錠 | ②排泄遅延 | 薬理 |
| | プロチプラム | レントルミン錠 | ①排泄遅延 | 薬理 |
| | アルプラゾラム | コンスタン錠 | ①排泄遅延 | 薬理 |
| | カルバマセピン | テグレート錠 | ②排泄遅延 | 薬理 |
| | ロラタジン | クラチン錠 | ①排泄遅延 | 薬理 |
| | テルビナフィン | ラミシール錠 | ②排泄遅延(高血中濃度持続) | 薬理 |
| | メプロロール | セロケン錠 | ②排泄遅延(重篤例) | 薬理 |
| | アゾセミド | ダイアート錠 | ①排泄遅延(重篤例) | 薬理 |
| | プロパフェノン | プロロン錠 | ①排泄遅延(重篤例) | 薬理 |
| プレドニゾロン | プレドニン錠 | ①排泄遅延(腎不全例) | 薬理 | |
| C | アムロジピン | ルバスク錠 | ①腎機能低下(重篤例)急速な降圧 | 薬理 |
| | ニフェジピン | アダラートCR錠 | ①腎機能低下(重篤例)急速な降圧 | 薬理 |
| | インタバミド | ナトリックス錠 | ①腎機能低下(重篤例)急速な降圧 | 薬理 |
| | アプリンジン | アスペノン cap | ①腎障害悪化(重篤例)排尿障害 | 薬理 |
| D | ロビニロール | レキップ錠 | ①重度腎障害(<CCr 30)血中濃度上昇? | 臨床試験未実施 |
| | アトルバスタチン | リビトール錠 | ①横紋筋融解発症でさらに悪化 | 毒性 |
| | エルテカルシトール | エテイロール Cap | ①血清Ca値をさらに上昇 | 薬理 |

少ない例数ですが表から読みとれる傾向についての私的な分析は以下になります。

- A群**：イグマチモドを含め腎障害時に血中濃度は上がらないが腎臓への傷害が問題となるタイプ。
- B群**：血中濃度は上がらないはずなのにその上昇リスクがあり薬理作用型副作用が増加するタイプ。
- C群**：血中濃度は上がらないが腎臓血管拡張などにより腎排泄能自体をより下げるタイプ。
- D群**：以上では説明のつかない他の機序によるタイプ。

「腎機能別薬剤投与量 POCKETBOOK 第3版(2020年)」では腎機能低下時でも正常時と同量を使えるとしている薬でも添付文書上ではB群のように血中濃度上昇を推測させる理由で注意喚起をしている薬が約半数(12/25)も占めていることが分かります。今回の分類外ですが腎機能低下により十分な薬効を出せなくなるSGLT2阻害薬などもあります。さらに腎排泄型薬ばかりではないですが直接的な腎臓傷害の中にはアレルギー性と非アレルギー性の2種類があるので区別が必要です。この区別は副作用が起きた時の対応が異なるため重要になります。「腎障害患者に注意がある薬」にも色々な機序が含まれており改めて薬の複雑性というか薬は体にとって異物なのだという認識を深めさせてくれます。(終わり)