

## 急激なeGFR低下例(その2)

前回SGLT2阻害薬投与患者さんの急激なeGFR低下例を紹介したところ、いくつかの反響がありましたので、それらを含めて再度取り上げたいと思います。

### 1) ジャヌビア<sup>®</sup>錠(シタグリプチン)-DPP-4阻害薬-の腎障害時の血中濃度

487号では標準化eGFRが25を切っているかもしれない患者さんに投与されていたSGLT2阻害薬フォシーガ<sup>®</sup>が倍量に増量された結果、HbA1cが10から7近くまで下がってきたのはフォシーガの増量のせいではなく、実は腎機能が下がった結果として併用されていた腎排泄型DPP-4阻害薬ジャヌビア錠の血中濃度が上がってきたためではないかと推測しました。その際に**投与補正係数G**を利用して血中濃度が倍近くになっているのではないかとしたのですが詳細は略してしまいました。

今回はその計算過程などを紹介したいと思います。本ニュース253号でも紹介している Giusti-Hayton 法の中で出てくるのが投与補正係数Gになるので詳細は該当号もしくは関連図書をご覧くださいと思います。

#### ①ジャヌビア<sup>®</sup>の腎排泄寄与率(Rr)は

ジャヌビア錠の添付文書やインタビューフォームから未変化体排泄率(fu)は79~88%とありましたから単純に平均値をとって84%とします。そしてバイオアベラビリティ(F)は87%とありますから腎排泄寄与率(Rr)は $fu \div F = 84 \div 0.87 = 97\% (0.97)$ となります。Rrが70%以上ならば腎排泄型薬剤と分類できますからジャヌビア錠は計算上では典型的な腎排泄型薬と言えます。

#### ②Giusti-Hayton 法から導き出せる腎障害時の投与補正係数Gとは

腎機能正常者の推算CCrを100として腎排泄寄与率を利用した補正係数Gを次の式で求めた時

$$G = 1 - \text{腎排泄寄与率}(Rr) \times (1 - \text{患者の推算CCr}/100)$$

腎機能低下者の投与量や投与量を腎健全者と同量にした時の投与間隔は以下のように表現できます。

1. 腎機能低下者の用量 = 腎機能正常者の用量 × G
2. 腎機能低下者の投与間隔 = 腎機能正常者の投与間隔 × (1/G)

ここで推算CCrをeGFRに置き換えて前号の患者さんのeGFRに当てはめてみます。

年月	標準化eGFR	計算式	G
2022/11	27.3	$G = 1 - 0.97 \times (1 - 27.3/100)$	<b>0.29</b>
2023/10	11.5	$G = 1 - 0.97 \times (1 - 11.5/100)$	<b>0.14</b>

2023/10でのジャヌビア錠の投与量は2022/11の投与量の半分(0.14/0.29=0.48)で良かったにも関わらず1日25mgのままだったと言えます。つまりこの11ヶ月の間にジャヌビア錠の血中濃度は徐々に2倍近くに上昇していたと推測できます。

HbA1cの変化には薬だけではなく日常生活の変化も関与するというご指摘も頂いていますが、少なくとも薬の観点でみるとジャヌビア錠の実質的増量となっておりこれが血糖値低下にも影響したとも考えられないかということを示したわけです。

☛腎機能が低下してきた時点でCCr別に投与量の設定のあるジャヌビア錠から胆汁排泄型のトラ

ゼンタ®錠や腎肝両消失型で腎機能低下に伴う制限のないテネリア®錠への変更を提案するという意見もありました。

## 2) SGLT2阻害薬のイニシャルディップについて

今回取り上げたフォシーガ®錠を始めSGLT2阻害薬の投与初期には一時的に糸球体ろ過量(GFR)が低下するという話題とその機序については前号でも記載しましたが、その後本ニュースを見た方から今年の日本腎臓病薬物療法学会での話題から次のような情報を頂きました。

**『DAPA-CKD試験サブグループ解析の Fig. 3 を示されイニシャルディップは2か月で回復しその後のeGFRは維持される。2か月でeGFR回復しない場合は他の原因等考慮、SGLT2阻害薬の中止も検討する』**

前回の症例では2023/4にフォシーガ錠が5mgから10mgに増量されましたが半年経過後の現在もeGFRは低下し続けています。前述のイニシャルディップが2ヶ月で回復するという報告とはかけ離れた経過であり、この低下は腎臓機能自体が急速に悪化していると考えた方が良さそうです。もはやフォシーガ錠を継続しても意味が無い段階に来ていると判断できます。

## 3) 本筋からは少し離れた話題ですが

前回のニュースを見られた方の中には、腎機能低下が分かった時点で何故もっと早めの処方提案を含めた情報提供もしくは疑義照会をしなかったのか？と疑問を感じた方もおられると思います。

2022年11月29日に日本腎臓学会から「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」が発出されました。その中に次のような一文があります。

**『糖尿病合併・非合併に関わらず、SGLT2阻害薬投与後にeGFRの低下(eGFR initial dip)を認める場合があり、早期(2週間～2ヶ月程度)にeGFRを評価することが望ましい。その後もeGFRが維持されている事を確認する。過度にeGFRが低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮する』**

主治医がどのような専門なのかを知る手段を一般の保険薬局薬剤師がどれだけ持っているかどうかは別として、今回の処方医は人工透析の担当医でもありました。透析担当医ならば当然腎臓専門医だと考えるのが普通だと思います。

つまり情報提供にしる、疑義照会をするにしる腎臓専門医に対して行うことになる訳ですから、こちらの方もよほどの理論武装などをしてかかる必要があります、結構に敷居が高く精査を重ねた上での情報提供となったため時間がかかったと聞いています(ちなみに前号で紹介した「腎PJ」では日本糖尿病学会、日本循環器学会・日本心不全学会、日本腎臓学会がそれぞれに発出しているSGLT2阻害薬に関するRecommendationも参考にして検討しています)。

また今年の日本腎臓病薬物療法学会に出席された薬剤師の方からも

**『腎臓専門医が処方した薬を別の分野の専門医が削除してしまい、再度腎臓専門医が処方するという経緯の中で、間に入った薬局薬剤師が随分苦労したという逸話があった』**

という知らせがありました。

専門医と別の分野の専門医との間に立った時も薬剤師はしっかりとした理論的、科学的根拠を抑えた上で対応し、かつ患者さんも含めた医療関係者内の人間関係にヒビが入らないように気をつけないといけないのだなと感じた次第です。

(終わり)