

高齢者の腎機能低下時の薬物投与と薬物相互作用の考え方

東京大学医学部附属病院薬剤部
大野能之

1

高齢者における薬物動態変化

	加齢に伴う生理学的変化	一般的な薬物動態の変化
吸収	消化管運動機能低下 消化管血流量低下 胃内pH上昇	最高血中濃度到達時間延長 (薬剤によっては血中濃度上昇 あるいは低下)
分布	体脂肪率増大	脂溶性薬物の分布容積増大
	体内水分量減少	水溶性薬物の分布容積減少
	血漿中アルブミン濃度低下	酸性薬物の蛋白結合率低下
代謝	肝重量減少	肝クリアランス低下
	肝血流量低下	
	薬物代謝酵素活性低下	
排泄	腎血流量低下	腎クリアランス低下
	糸球体濾過量低下	
	尿細管分泌低下	

相互作用の
影響も重要

特に影響大
特に重要

2

薬物のクリアランスは主に肝クリアランスと腎クリアランスである

薬物の血中曝露量 (AUC) は投与量とクリアランスに依存する
薬物の効果や副作用の多くはAUCに依存する

$$\text{全身クリアランス } CL_{\text{tot}} (\text{L/h}) = \frac{\text{薬物投与量 } \text{Dose} (\text{mg})}{\text{血中濃度曲線下面積 (血中曝露量) } \text{AUC} (\text{h} \cdot \text{mg/L})}$$



腎機能低下や薬物相互作用によるクリアランス変化の程度の評価が重要

血中濃度曲線下面積
(血中曝露量)

3

全身クリアランス (CL_{tot}) の変化

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

- 腎排泄寄与率 (RR) ● 腎機能低下率
- 肝代謝寄与率
 - CYP3A4寄与率(CR) ● CYP3A4阻害率(IR)

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「 $1/(CL_{\text{tot}}$ 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「 $1/(CL_{\text{tot}}$ 残存率)」倍に上昇する。

4

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 透析患者を含む高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者

「本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が増大するおそれがある。」「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照

発売5カ月後

重要

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

安全性速報

プラザキサ[®]カプセル 75mg
プラザキサ[®]カプセル 110mg による重篤な出血について

2011年8月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本剤の発売の2011年3月14日から2011年8月11日までの間に、重篤な出血性の副作用が81例^{注)}報告されています。そのうち、専門家の評価により、本剤との因果関係が否定できないとされる死亡例が5例^{注)}報告されています(発売以降の推定使用患者数約6万4千人)。このような状況を考慮し、使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

● 投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察してください

患者の状態(腎機能、高齢者、消化管出血の既往等)による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意してください。

● 患者には、出血があった場合は直ちに医師に連絡するよう指導してください

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導してください。

● 必ず腎機能を確認してください

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認してください。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮してください。

注) 2011年8月11日までに当局報告した症例数を記載しています。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤の重篤な出血例 139例中76例は腎障害を有していた

表. 重篤な出血例における腎障害の程度

腎障害の程度	例数 (%)	
	重篤症例	死亡例
有	76 (55%)	13
高度 (禁忌) : CCr 30mL/min 未満	22 (16%)	6
中等度 : CCr 30mL/min 以上 50mL/min 以下	27 (19%)	2
軽度 : Cr 50mL/min 超 80mL/min 以下	20 (14%)	3
程度不明 : 合併症等として腎障害が報告されているが、CCrが算出できない症例	7 (5%)	2

禁忌の腎機能が22例もあり、死亡例が最も多い。

表. CCr30mL/min未満のかつeGFRが30mL/min/1.73m²以上であった症例一覧

性別	年齢 (歳)	体重 (kg)	Cr (mg/dL)	CCr ³	eGFR ⁴
女性	88	32.7	0.78	25.7	52.1
女性	88	35	0.80	26.9	50.6
男性	94	39	1.34	18.6	38.2
男性	91	46	1.12	28	47
女性	92	34	1.24	15.5	30.9
女性	93	41.5	1.07	21.5	36.3

高齢で低体重の患者は、
CCrとeGFRの乖離が大きい

市販直後調査最終報告

7

• eGFR (mL/分/1.73 m²)

$$= 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$$

(女性はこれに×0.739)

※ GFR推算式は1.73m²あたりのGFRの推測値

薬物投与の判断の際には体表面積補正を外したe-GFRを用いる必要がある (/bodyの投与量の場合)

• eCCr (mL/分) CG (Cockcroft & Gault) 式

$$= (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times Cr)$$

(女性はこれに×0.85)

※ /bodyのCCrの推測値

添付文書やガイドライン等で記載されている腎機能の多くが
Cockcroft & Gault式に基づくCCr

- なお、血清クレアチニン (cr) は筋肉量の影響を受ける。痩せた患者などではcrが低くなり、crにより計算されるeGFRやeCCrは過大評価されやすい。
- シスタチンC (Cys-C) によるeGFR (eGFR_{cys}) は筋肉量の影響を受けないため、筋肉量の低下した患者で有用である。

8

薬物の腎排泄寄与率 (RR) の評価

$$RR = \frac{CL_r}{CL_{total}} = \frac{f_e}{F}$$

CL_r : 薬物の腎クリアランス

CL_{total} : 薬物の静脈内投与時の全身クリアランス

f_e : 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 : 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)

9

添付文書の慎重投与と薬物動態の記載例

薬剤名	トリアゾラム錠 (ハルシオン)	アテノロール錠 (テノーミン)
慎重投与	腎障害のある患者	重篤な腎障害のある患者 [薬物の排泄が影響をうける可能性があるため、クレアチニン・クリアランス値が35mL/分、糸球体ろ過値が35mL/分以下の場合には投与間隔をのぼすなど、慎重に投与すること。]
薬物動態	外国人データでは、経口投与時の吸収率は少なくとも85%である。代謝物は主として α -hydroxytriazolam と 4-hydroxytriazolam である。前者は未変化体より弱い活性を有するが血漿中濃度は低く、後者は活性がない。排泄パターンは尿中排泄型であり、総排泄率は尿中82%、糞便中8%である。尿中の排泄は速やかで、投与後10時間及び24時間までの排泄率はそれぞれ総排泄率の	吸収：約50%が消化管から吸収された(英国での成績)。肝臓で初回通過効果を受けずに体循環に入る。代謝：アテノロールは肝臓でほとんど代謝を受けないが、健康男子にアテノロールを経口投与した場合、グルクロン酸抱合体、アミド側鎖の水酸化体等をわずかに生成する(英国での成績)。排泄：健康男子にアテノロールを経口投与した場合、尿中、糞中から投与量のそれぞれ約50%が回収されたが、その約90%は未変化体であった(英国で

- 放射能としての値であり、代謝物を含む
- 主な活性は未変化体
- 未変化体としての尿中排泄はほとんどない

- 吸収された50%のうちの50%
- 主な活性は未変化体
- 未変化体としての尿中排泄は90%

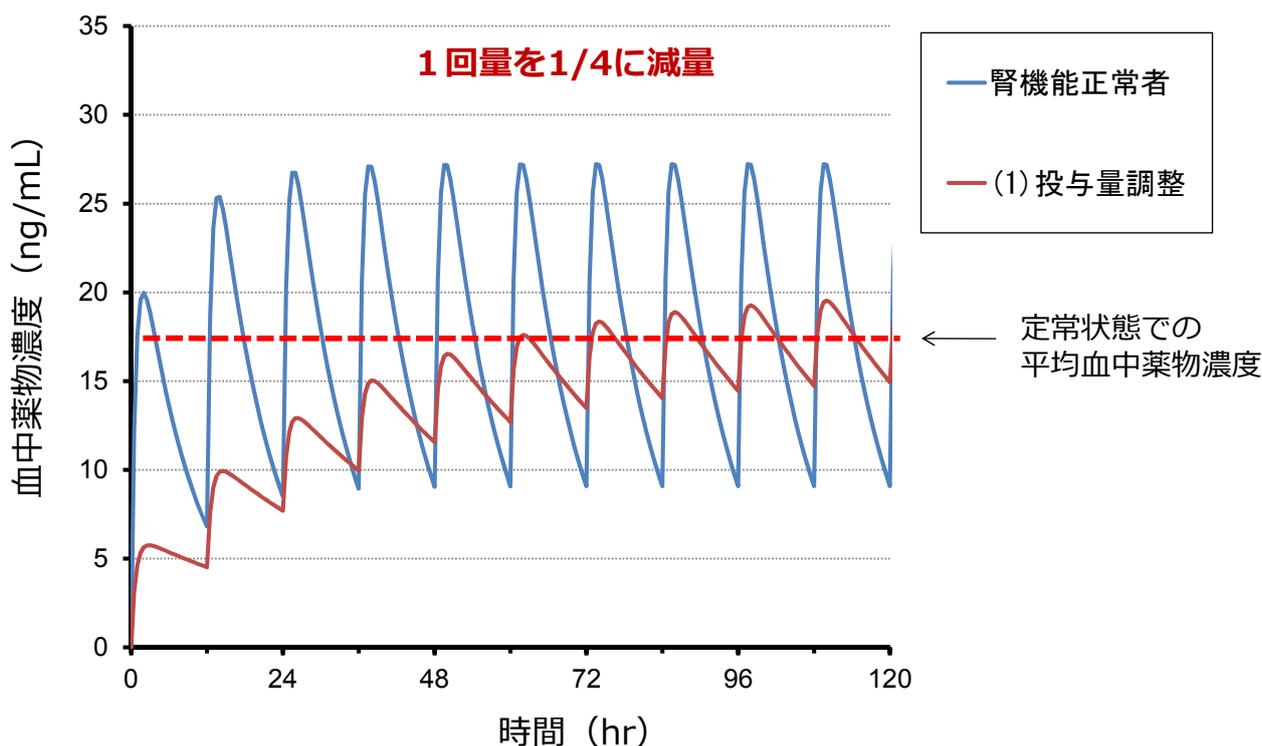
10

腎排泄寄与率 (RR) を評価する際の注意点

- 代謝物を含む放射活性による値ではなく、**未変化体**の尿中排泄率を使う
- **バイオアベイラビリティ**のデータを確認する
- 腎臓から排泄される**代謝物に薬効や毒性**がある場合は別途考慮する
- 生体内からの**排泄が終了するまでの時間**を十分にとって観察したデータを使う

11

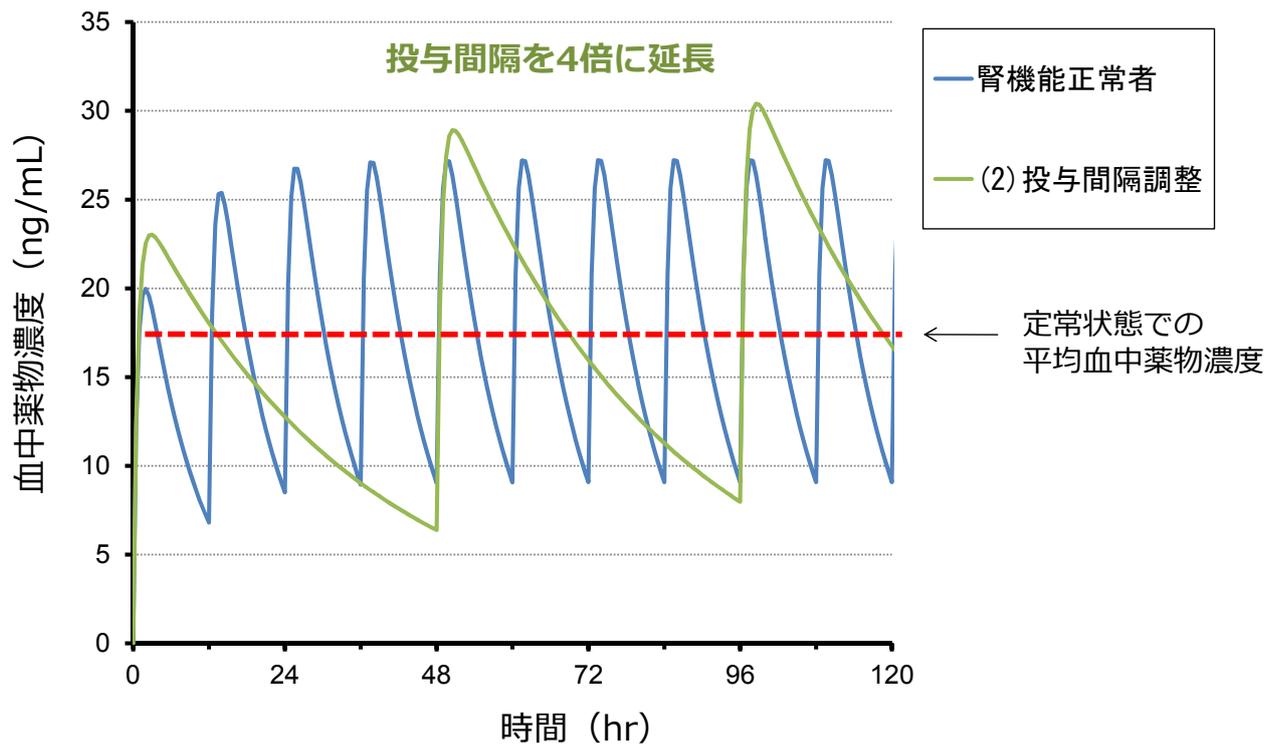
補正定数 $G=0.25$ で通常1日2回投与の薬剤の場合
(例：腎排泄寄与率が100%で腎機能が1/4に低下している患者)



1回投与量の減量→血中曝露量 (AUC) 及び平均濃度は同じになるが、速やかに治療域濃度に達しない。ピーク濃度は低く、トラフ濃度は高くなる。

12

補正定数 $G=0.25$ で通常1日2回投与の薬剤の場合
(例：腎排泄寄与率が100%で腎機能が1/4に低下している患者)



投与間隔の延長→血中曝露量 (AUC) 及び平均濃度、ピーク濃度、トラフ濃度は同様になるが、服薬コンプライアンスや投薬指示間違いのリスクへの影響を考慮

13

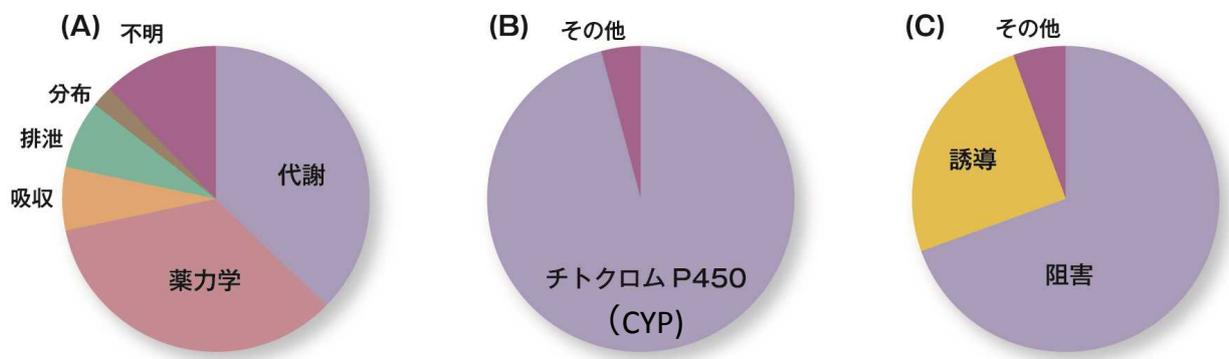
複数の薬剤を処方されている患者の60%に相互作用の可能性がある

Egger SS, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 58, 773-8 (2003)

医薬品有害事象は入院原因の6.5%であり、そのうちの17%は相互作用が原因

Pirmohamed M, et al. *BMJ* 329, 15-9 (2004)

薬物間相互作用の実態の分類



(Pharma Tribune Vol.1 No.3 より掲載)

(A)相互作用(n=256)を機構別に分類した結果.

(B)代謝部位における相互作用(n=100)を代謝酵素別に分類した結果.

(C)チトクロムP450(CYP)を介した相互作用(n=96)を機構別に分類した結果.

千葉寛, ファルマシア, 1995. 31(992-6)

ポリコナゾール (ブイフェンド®) の添付文書における相互作用の記載

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法
トリアゾラム	本剤との併用により、アゾラムの血中濃度増加し、作用の増強、作用時間延長を引起こすおそれがある。

- 相互作用の程度は？
- 他の睡眠薬との相互作用は？
- HMG-CoA還元酵素阻害薬はすべて同程度の注意？

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In Vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した。

(一部抜粋)

(一部抜粋)¹⁶

理論

CR_{CYP3A4} : 基質薬の経口クリアランスにCYP3A4が寄与する割合 (Contribution ratio)

IR_{CYP3A4} : 阻害剤の時間平均としてのCYP3A4の見かけの阻害率 (Inhibition ratio)

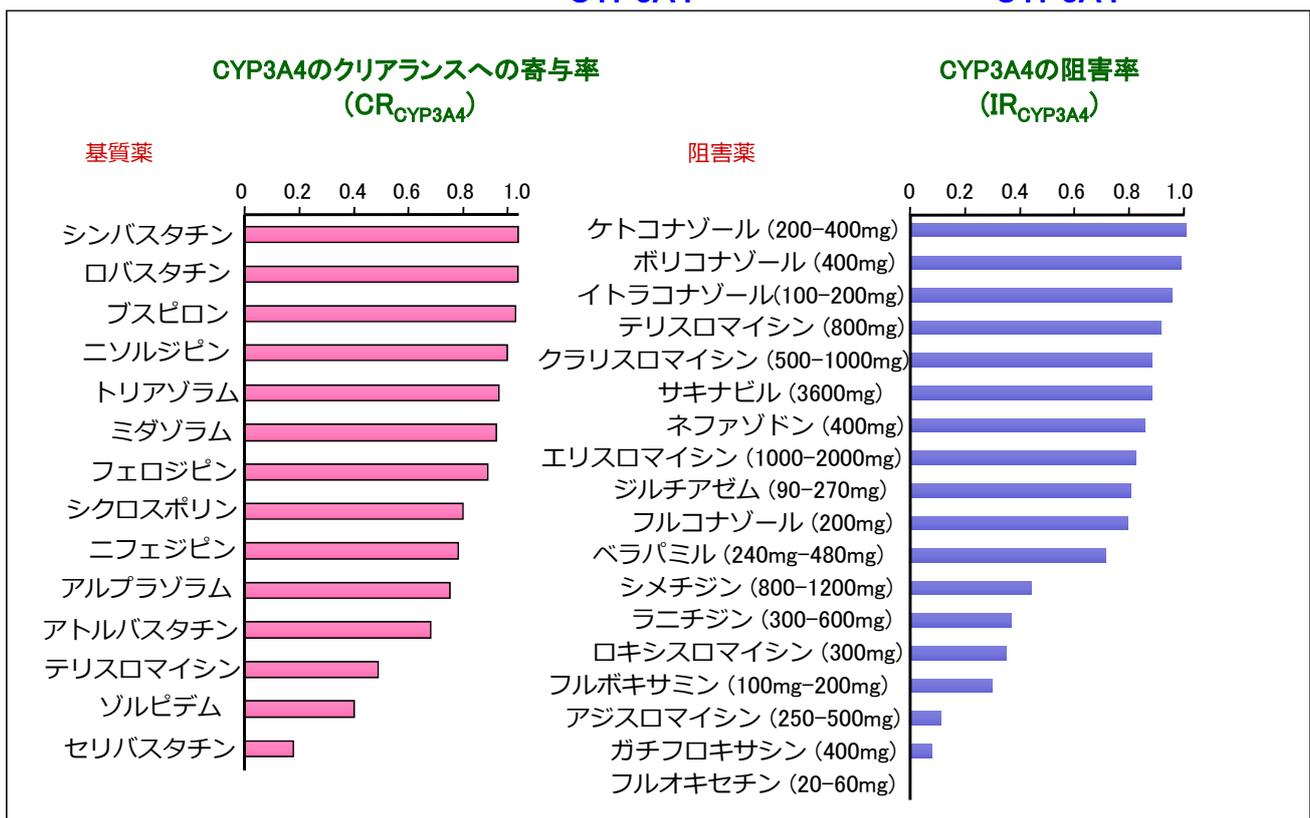
相互作用による血中濃度AUCの増加が下式で得られる

$$AUC \text{ ratio} = \frac{1}{1 - CR_{CYP3A4} \times IR_{CYP3A4}}$$

- ・CRとIRの値から、AUC上昇率が計算可能
- ・AUC上昇率の値から、CRとIRの計算が可能

Ohno et al, Clin Pharmacokinet, 2007; 46: 681-696 17

CYP3A4の基質薬の CR_{CYP3A4} と阻害薬の IR_{CYP3A4}



Ohno et al, Clin Pharmacokinet, 2007; 46: 681-696 18

AUC変化の予測の区分に基づく相互作用の注意喚起の提案 (PISCS : Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System)

阻害薬 IR	基質 CR						区分	スタチン Ca拮抗薬	ベンゾジ アゼピン
	0.9< very selective (VS)	0.8-0.89 selective (S)	0.7-0.79 slightly selective (SS)	0.5-0.69 moderate (M)	0.3-0.49 weak (W)	0.1-0.29 very weak (VW)			
0.9< very strong (VS)	13.9	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2	I	禁忌	禁忌
0.8-0.89 strong (S)	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2	II	注意	注意
0.7-0.79 slightly strong (SS)	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2	III		
0.5-0.69 moderate (M)	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1	IV		
0.3-0.49 weak (W)	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	V		
0.1-0.29 very weak (VW)	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0	VI	なし	なし
							VII		
							VIII		
							IX		

表中の数値は、各分画内のAUC上昇比の予測平均値^{*}を示す

$$* \int_c^d \int_a^b \frac{1}{1 - CR \cdot IR} dCR \cdot dIR / S$$

変数 a, bはCRの境界の値、c, dはIRの境界の値、Sはa, b, c, dによる分画の面積

Hisaka et al, Clin Pharmacokinet, 48: 653-66, 2009

21

CYP3A4の阻害による相互作用の PISCSによる注意喚起の区分例(スタチン)

阻害薬の阻害率 IR	基質薬の寄与率 CR						シμβスタチン CR _{CYP3A4} : 1.00	アトルバスタチン CR _{CYP3A4} : 0.68	プラバスタチン CR _{CYP3A4} : 0.35
	>0.9	0.89~0.8	0.79~0.7	0.69~0.5	0.49~0.3	0.29~0.1			
ポリコナゾール IR _{CYP3A4} : 0.98	0.9<	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2		
イトラコナゾール IR _{CYP3A4} : 0.95	0.8~0.89	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2	禁忌に相当	
エリスロマイシン IR _{CYP3A4} : 0.82	0.7~0.79	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2	注意に相当	
アジスロマイシン IR _{CYP3A4} : 0.11	0.5~0.69	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1	注意なし に相当	
	0.3~0.49	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1		
	0.1~0.29	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0		

各セルの中の数値は基質薬のAUCの上昇比の予測値

PISCSの活用例

薬剤師の回答：

ブロチゾラムとの相互作用の報告は無く、添付文書上でも注意喚起されていませんが、ブロチゾラムもCYP3A4の寄与が高い薬剤であり、6倍程度の血中濃度AUCの上昇が予測され、併用は避けるべきと考えられます。超短時間型のゾルピデムであれば1.5倍程度の上昇ですので、少量から注意しながら使用することは可能であると考えられます。

アゾール系 抗真菌薬	睡眠導入剤											
	トリアゾラム (ハルシオン)		ゾルピデム (マイスリー)		ゾピクロン (アモバン)		ブロチゾラム (レンドルミン)		リルマザホン (リスミー)		ロルメタゼパム (ロラメット)	
	CR _{CYP3A4} :0.93		CR _{CYP3A4} :0.40 CR _{CYP2C9} :0.61		CR _{CYP3A4} :0.44		CR _{CYP3A4} :0.85		CR _{CYP3A4} :非常に低い		CR _{CYP3A4} :ほとんどない	
	添付 文書	AUC 上昇率	添付 文書	AUC 上昇率	添付 文書	AUC 上昇率	添付 文書	AUC 上昇率	添付 文書	AUC 上昇率	添付 文書	AUC 上昇率
ボリコナゾール (ブイフェンド) IR _{CYP3A4} :0.98 IR _{CYP2C9} :0.51	禁忌	(11.3倍)	(注意)	1.5倍	注意	(1.8倍)	—	(6.0倍)	—	(1.4倍)	—	(1.0倍)

— は添付文書に記載なし () の添付文書の記載は阻害薬の添付文書のみの記載 () のAUC上昇率は予測値
枠内の色は予測されるAUC上昇率から評価される注意喚起の程度を示す

■ : 禁忌に相当 (AUC 4倍以上) ■ : 注意に相当 (AUC 1.5~4倍) ■ : 記載なしに相当 (AUC 1.5倍未満)

23

相互作用回避のために代替薬を検討する際の注意点

- **臨床効果の相違**
(代替薬への変更により同等の臨床効果が得られるか?)
- **副作用の相違**
(代替薬への変更による副作用の発現の可能性はないか?)
- **適応症の相違**
(代替薬は同じ適応症を有しているか?)
- **使用上の注意点の相違**
(代替薬への変更により使用上の注意点に違いはないか?)
- **薬物動態上の相違**
(例えば代替薬が腎排泄の場合、腎障害患者ではないか?)
- **他のメカニズムによる相互作用の可能性**
(代替薬が他の併用薬と相互作用を起こす可能性は?)

24

臨床ガイドラインは複数疾患併存患者への考慮を

多くの疾病ガイドラインで薬物療法を推奨しているが、他疾患を併存する場合を想定した薬物-疾病相互作用（特に腎障害時の薬物療法）あるいは薬物-薬物相互作用についての体系的なアプローチを考慮すべきである。

多くの潜在的に深刻な相互作用は、情報に基づいた薬物選択を行うためのガイドラインの作成と普及のために、インタラクティブなアプローチを必要とする。

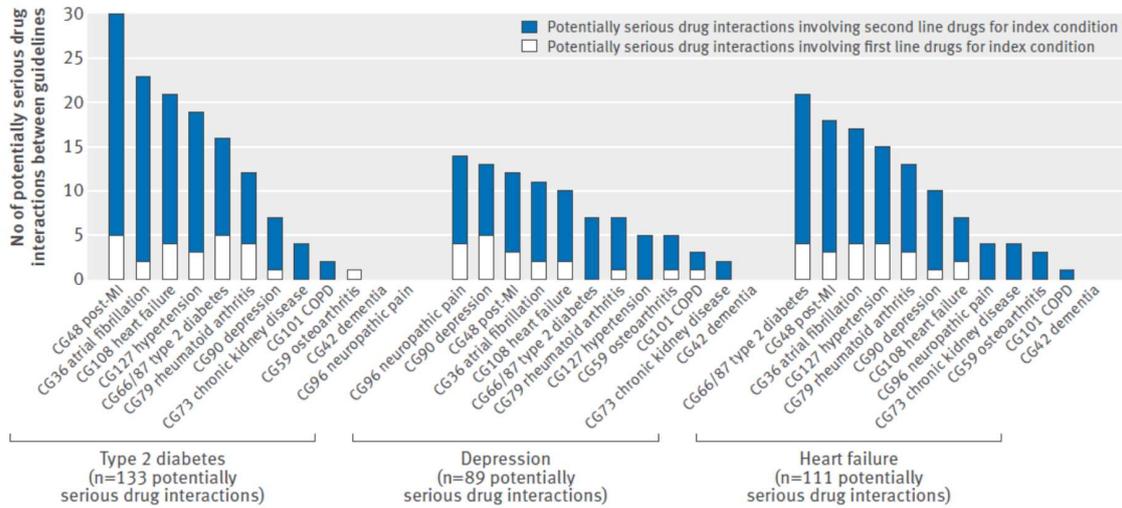


Fig 2 | Potentially serious drug-drug interactions between drugs recommended by clinical guidelines for three index conditions and drugs recommended by each of other 11 other guidelines