

平成24年度学術委員会学術第1小委員会報告

慢性腎臓病 (CKD) 患者への適正な薬物療法に関する調査・研究 —腎機能低下患者への投与に関する 添付文書記載の問題点の調査—

委員長

東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室

竹内 裕紀 Hironori TAKEUCHI

委員

白鷺病院薬剤科

和泉 智 Satoshi IZUMI

中部労災病院薬剤部

田中 章郎 Akio TANAKA

東京大学医学部附属病院薬剤部

大野 能之 Yoshiyuki OHNO

中部労災病院薬剤部

長谷川 功 Isao HASEGAWA

土谷総合病院薬剤部

鎌田 直博 Naohiro KAMADA

西陣病院薬剤部

三宅 健文 Takefumi MIYAKE

はじめに

学術第1小委員会は、平成19年度から活動をはじめ、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: 以下, CKD) 患者への薬物療法適正化を目指して、今までに(1)添付文書における「腎障害に投与禁忌」の薬物について実態調査、(2)CKD患者の副作用や薬剤性腎障害の実態およびそれらに対する薬剤師の関与についてのアンケート調査、(3)CKDに関して薬剤師が先駆的な業務や特徴的な取り組みを実践している病院を視察し、その活動や関与事例の紹介、(4)CKD患者の薬物療法適正化のための薬剤業務手順書の作成などを行ってきた。そして、平成24年度は薬剤師がCKD患者の薬物療法に使用するにあたり、情報の源となる添付文書の記載が、必ずしも適切でない現状に注目した。

目的

腎機能低下患者に適切な薬物療法を行うにあたり、現在の添付文書の薬物体内動態パラメータの記載内容は統一されておらず、文献があるにもかかわらず記載されていない場合や、解釈に混乱をきたす記載が多く見受けられる¹⁾。薬剤師のみならず、医師、看護師などの医療従事者が腎機能低下患者に安全で有効な薬物療法を行うための基礎的情報となる添付文書は、臨床現場で正確にかつ敏速に使用できるように、わかりやすく表記されている必要がある。

そこで、平成24年度は、添付文書における1. 腎機

能低下患者の投与設計に必要なpharmacokinetics (PK) パラメータである尿中排泄率の記載、2. 腎機能別投与量が記載されているかなど腎機能低下患者への対処法の記載、さらには、平成19~20年度に本委員会にて調査した「腎障害に投与禁忌」の問題点も含め^{2,3)}、3. 腎障害患者における医薬品適正使用のための注意事項の記載について、調査を行い、その問題点を整理した。そして、腎機能低下患者に薬物療法を行ううえで、必要な添付文書の記載の在り方について検討し、今後より良い添付文書の作成・改訂ための提言を行うことを目的とした。

方法

CKD診療ガイド2012の巻末に掲載されている約450剤のうち、注射薬、経皮吸収剤、配合剤、未吸収の薬剤を除外した341剤を対象とした。CKD患者の薬物療法および腎障害に関する添付文書の記載法について、1. 尿中排泄率の記載、2. 腎機能低下患者に対する対応の記載、3. 腎障害に関する記載の3項目について、製薬メーカーにアンケート調査を依頼した。回収したデータはすべて本委員会で確認作業を行った。調査したデータから各薬剤の添付文書の記載法の問題点を以下に示すようにパターン化し、典型例の掲示を行った。また、このなかで集計可能な項目については、問題となる記載がされている薬剤の割合を算出した。

1. 尿中排泄率の記載

(1) 未変化体と代謝物の区別がされていない (放射能標識体) で尿中排泄率が記載されている。

- (2) 経口剤でバイオアベイラビリティ（以下、BA）を考慮せずに全投与量に対する割合で尿中排泄率が記載されている。
- (3) 尿中排泄率を算出するまでの回収時間が十分に取られていない（半減期2倍以下で調査）で尿中排泄率が記載されている。

2. 機能低下患者に対する対応の記載

- (1) 腎機能に応じた用量・用法の記載がされていない。
- (2) 慎重投与や重要な基本的注意で「投与量の減量を考慮する等」の対処についての記載がない。
- (3) 慎重投与で「腎障害患者」と記載があるがその根拠が希薄である。
- (4) 重度、中程度、軽度等の腎機能障害の基準が曖昧である。

3. 腎障害に関する記載

腎障害性薬剤であるため、禁忌となっているが、投与が可能と考えられる腎機能が廃絶した透析患者への投与においても禁忌と判断される記載となっている。

調査結果

問題となる記載がされている薬剤の割合を算出した結果を以下に示した。

1. 尿中排泄率の記載

尿中排泄率においては、未変化体と代謝物で区別がされていない（放射能標識体）で尿中排泄率が記載されているものが28%あった。また経口薬ではほとんどの薬剤がBAを考慮せずに投与量に対する尿中排泄率が記載されており、BAの記載がない薬剤が84%であった。尿中排泄率を算出するまでの回収時間が半減期の2倍に達していなかった薬剤は3.6%であった。

2. 腎機能低下患者に対する対応の記載

63%の薬剤が腎機能に応じた用量・用法の記載がされていない。また、慎重投与や重要な基本的注意で「投与量の減量を考慮する等」の対処についての記載がない薬剤は32%あった。

3. 腎障害に関する記載

腎障害性薬剤であるため、禁忌となっている薬剤のすべてが、投与が可能と考えられる腎機能が廃絶した透析患者への投与においても禁忌と判断される記載であった。

考察

添付文書への記載に問題があると考えられる薬剤は非常に多かった。現状の記載法では、添付文書を参考にCKD患者へ適切な薬物療法を提供することは困難である場合が多いと考えられる。従って、使用者（医療従事者）

がよりわかりやすく、安全に使用できるための記載をさらに検討していくべきであると考えられる。

1. 尿中排泄率の記載

腎機能に応じた投与量が添付文書に記載されていない薬剤では、尿中排泄率は患者腎機能とともに、腎排泄性薬剤の用量設定をするうえで、基本となるパラメータであるため、その適切なデータの記載が必要である。しかし、未変化体と代謝物で区別がされていない（放射能標識体）で尿中排泄率が記載されている薬剤は、腎排泄の寄与が過大評価され、また経口剤でBAが低い薬剤の場合にBAを考慮せずに全投与量の割合で尿中排泄率が記載されている薬剤や尿中排泄率を算出するまでの回収時間が十分に取られていない薬剤では過小評価される可能性がある。

2. 腎機能低下患者に対する対応の記載

腎排泄性薬剤で腎機能に応じた用量・用法の記載がされていない薬剤が多くあり、用量・用法の記載は参考値でも記載すべきであり、肝代謝性薬剤などで用量設定が必要ない薬物においても腎機能低下患者には用量調整が必要ないことを記載すべきであると考えられる。また慎重投与にその根拠が希薄であるにもかかわらず、「腎障害患者」と記載がある薬剤がある。安全を重視するあまり、過度の記載をしている可能性があり、反対に臨床現場に混乱を招き、過度に投与制限がされ、患者が不利益を蒙る可能性があるため、適切な表記の記載が望まれる。重度、中程度、軽度等の腎機能障害の基準が曖昧であり、臨床で使用できる基準が必要である。

3. 腎障害に関する記載

腎機能が廃絶した透析患者においては、腎障害を考慮しなくても良いため、投与可能であると考えられる非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）などの腎障害性薬剤でも「重篤な腎障害には禁忌」の表現となっているため、本来なら使用ができない。しかし、平成19～20年度の本委員会での実態調査^{2,3)}では、添付文書では透析患者にも禁忌であるが、実際に日常的に使用されており、禁忌という認識も低いことを示した。実際の臨床と添付文書に矛盾が生じており、添付文書の信頼性の確保のためにも、より詳細な記載が必要であると考えられる。今回の結果ではNSAIDsに記載の「重篤な腎障害には禁忌」では透析を受けている患者も含まれるが、全薬剤で「重篤な腎障害には禁忌」と記載がされていた。腎障害性薬剤の腎機能が廃絶した透析患者への投与については、禁忌から除くことを含め、根本的な記載の改善が必要であると考えられた。

表 腎機能低下患者への投与に関する添付文書記載の適切な記載法の提言

1. 尿中排泄率の記載
 - (1) 活性体が未変化体か代謝物かを表示し、未変化体と代謝物を区別した尿中排泄率を記載する。または、活性体の尿中排泄率を腎排泄率と定義し、記載する。
 - (2) 経口剤ではBAを記載するか、静注製剤があるものは静注製剤の投与量に対する尿中排泄率を記載する。
 - (3) 尿中排泄率を算出するまでの回収時間は半減期が可能な限り定常に達したと考えられる時間を取る。あるいは定常に達していないと考えられる尿中排泄率はその旨がわかるように記載する。
2. 腎機能低下患者に対する対応の記載
 - (1) 腎排泄性（腎排泄率が40%以上、またはそれ以下でも腎機能低下に応じて蓄積し、副作用が現れやすい薬剤）は、腎機能の応じた用量・用法の記載をする。これらが不可能な場合は、Giusti-Haytonの式などで投与設計できるように活性体の尿中排泄率や、腎機能低下患者では腎排泄以外の体内動態変化がある薬剤も存在するため、腎機能低下時のAUC、 C_{max} 、半減期などの情報を記載する。肝代謝性薬剤などで用量設定が必要ない薬物においても腎機能低下患者には用量調節が必要ないことを記載すべきである。
 - (2) 慎重投与等で「腎障害患者」と記載されている薬剤では、a. 腎排泄性薬剤であるため、投与量の減量を考慮する必要があるのか、b. 腎障害が発現しやすいのか、c. 病態として薬剤の感受性が高く、副作用が発現しやすいのか等、その理由を可能な限り明確に記載する。
3. 腎障害に関する記載

「腎機能が廃絶した透析患者はこの限りではない」などの表現を使用し、腎機能が廃絶した透析患者以外の腎機能障害者と区別して記載する。

適切な記載法の提言

今回の調査結果を踏まえ、記載上の問題点を改訂していくため、適切な記載法の提言を行った（表）。

引用文献

- 1) Y. Ohno, M. Kusama *et al.* : Analysis of pharmacokinetic data provided in Japanese package inserts and interview forms focusing on urinary excretion of pharmacologically active species, *Yakugaku Zasshi*, **126**, 489-494 (2006).
- 2) 平田純生, 和泉 智ほか：学術委員会学術第8小委員会報告 高齢者および慢性腎疾患患者への適正な薬物療法に関する調査・研究～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第1報, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 1162-1163 (2008).
- 3) 平田純生, 和泉 智ほか：学術委員会学術第7小委員会報告 高齢者および慢性腎疾患患者への適正な薬物療法に関する調査・研究～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第2報, *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 27-30 (2009).