

腎障害合併 RA 患者に対する薬物治療の注意点

川崎市立川崎病院リウマチ膠原病・痛風センター

田口 博章

(2015年 第16回博多リウマチセミナー)

抗リウマチ薬の分類

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD後100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cr10~50、25~60%に減量 Cr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

抗リウマチ薬の有効性による分類 (免疫調整薬と免疫抑制薬)

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD後100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cr10~50、25~60%に減量 Cr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

抗リウマチ薬の薬物動態による分類 (腎排泄と肝代謝)

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD後100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cr10~50、25~60%に減量 Cr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

腎排泄と肝代謝

- 腎クリアランスが大きい薬物は、減量を考慮する。
- 以下の性質を有する場合、水溶性が高く尿中活性体排泄率が高いことが示唆される¹⁾。
- 分布容積(Vd)が1L/kg以下と小さい。
- n-オクタノール/水分配係数が0.1以下と小さい。
- 肝での薬物相互作用がない。
- 消化管からの吸収が不良である。

<p style="text-align: center;">症例 1</p> <p>68歳、女性、153cm、52kg 初発RA、SDAI 中疾患活動性 Cr1.4 mg/dl(腎硬化症)</p> <p>以下の薬剤から最適な薬剤を選択してください</p> <p>1 SASP 2 IGU 3 TAC 4 MTX 5 LEF 6 生物学的製剤 7 PSL 8 その他</p>	<p style="text-align: center;">症例 1</p> <p>○1 SASP ○2 IGU △3 TAC ×4 MTX △5 LEF △6 生物学的製剤 △7 PSL</p>
<p style="text-align: center;">腎機能低下時の計算式</p> <p>推算糸球体濾過量 eGFR (mL/分/1.73m²)</p> <p>eGFR = 194 X クレアチニン[mg/dL]^{-1.094} X 年齢[才]^{-0.287} (女性は X 0.739)</p> <p>実測GFR (推算)= eGFR X 体表面積/1.73</p> <p>体表面積(m²) = (体重kg)^{0.425} X (身長cm)^{0.725} X 7184 X 10⁻⁶</p> <p style="text-align: center; font-size: small;">日本腎臓学会 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009²⁾</p>	<p style="text-align: center;">症例 1</p> <p>68歳、Cr1.4 mg/dl、153cm、52kg</p> <p>体表面積1.48m²</p> <p>eGFR 29.6ml/min/1.73m²</p> <p>体表面積補正を外した実測GFR25.3</p>

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起す可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD膜100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cr10~50、25~60%に減量 Cr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

MTXに対する考察

- ・アンカードラッグであるMTXは、腎排泄性であり、添付文書上は、腎機能障害に禁忌となっている。
- ・メトトレキサート診療ガイドライン2011年版³⁾では、GFR<30ml/分・投与禁忌、GFR30~60ml/分・慎重投与である。
- ・50歳以上の女性で、Cr0.8以上であれば、eGFR<60ml/分/1.73m²となり、65歳以上の女性で、Cr1.4以上であれば、eGFR<30ml/分/1.73m²となるため、十分に注意が必要である。
- ・鈴木先生の総説では、腎機能低下例では、初期投与量を2~4mg/週程度として、2~4週ごとに検査をしながら慎重に増量すること、投与量が少なくても葉酸を併用しながら使用すること、GFR30~60ml/分の症例では、第一選択としてMTXにこだわる必要がないこと、が記載されている⁴⁾。

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起す可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD膜100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cr10~50、25~60%に減量 Cr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

IGUに対する考察

- ・IGUは、2012年9月に販売が開始された。
- ・臨床試験の結果でも、SASPに対して非劣性と有効性は高い⁵⁾。
- ・肝代謝の薬剤であり、未変化体、活性代謝物M1、M2の尿中排泄率は1%未満であったため⁶⁾、腎不全においても減量は不要である。
- ・マウス線維芽細胞におけるPGE2産生に対し、IGUは抑制作用を示したが、その効力はインドメタシンの1/10以下であった。さらに、COX2選択的な阻害作用を示した⁷⁾。
- ・全例調査での腎機能悪化の副作用は、2700例中10例と比較的少なかった⁸⁾。
- ・血液透析施行中のRA患者での、有効例も報告されている⁹⁾。

<p style="text-align: center;">症例 2</p> <p>57歳、女性、158cm、46kg 初発RA、SDAI 中疾患活動性 Cr2.5 mg/dl(糖尿病性腎症)</p> <p>以下の薬剤から最適な薬剤を選択してください</p> <p>1 SASP 2 IGU 3 TAC 4 MTX 5 LEF 6 生物学的製剤 7 PSL 8 その他</p>	<p style="text-align: center;">症例 2</p> <p>○1 SASP △2 IGU △3 TAC ×4 MTX △5 LEF △6 生物学的製剤 △7 PSL</p>
--	--

<p>症例 2</p> <p>57歳、女性、Cr2.5 mg/dl、158cm、46kg</p> <p>体表面積1.436m²</p> <p>eGFR 16.5ml/min/1.73m²</p> <p>体表面積補正を外した実測GFR13.6</p>

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD膜100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cr10~50、25~60%に減量 Cr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

SASPIに対する考察

- ・肝代謝の薬剤であり、尿中排泄率は4%と少なく、腎不全においても減量は不要である¹⁰⁾。
- ・歴史的にも、腎機能障害症例への安全性は高い。
- ・透析導入になっても、透析性はなく¹¹⁾、減量の必要はない。
- ・ただし、あまり知られていないが、SASPIによる腎障害の副作用が使用成績調査で、1.3%に認められている¹²⁾。機序は不明であり注意が必要である。

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD膜100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cer10~50、25~60%に減量 Cer10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

TACに対する考察

- ・肝代謝の薬剤であり、腎不全においても減量は不要である。
- ・透析導入になっても、透析性はなく、減量の必要はない¹³⁾。
- ・1番の問題点は、カルシニューリンインヒビター(CNI)による腎障害の出現である。輸入細動脈収縮による腎血流低下や尿細管障害に注意が必要である¹⁴⁾。
- ・添付文書には、重要な基本的注意として、腎障害の発現頻度が高いので頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察することが記載されている。
- ・承認時までのRAの臨床試験においては、9.3%(47/506)でCrの上昇を認めている¹⁵⁾。
- ・長期の臨床使用により十分な情報の集積されたシクロスポロンの腎障害の危険因子としては、既存の腎障害が有名である¹⁶⁾。
- ・以上より、トラフ値にも注意しながら、慎重な使用が望まれる。

一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 HD膜100mg
SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
MZR	慎重	82%	Cer10~50、25~60%に減量 Cer10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
MTX	禁忌	70%	GFR<30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

LEFに対する考察

- ・LEFは、肝臓及び消化管壁による初回通過効果を受けて活性代謝物A771726に変換され、A771726は、さらに肝臓で代謝される¹⁷⁾。
- ・尿中排泄率43%、糞便排泄率48%であったが、尿中及び糞便中に未変化体は存在しなかった¹⁷⁾。
- ・添付文書では、慎重投与となっている(副作用の発現を助長するおそれがある)。
- ・理論上透析患者においても蓄積する可能性は少なく、用量補正も必要ない。しかしながら、T_{1/2}が長く活性代謝物が透析されないため危険性は少なくない¹⁸⁾¹⁹⁾。

トファシチニブ(ゼルヤンツ)に対する考察

- ・添付文書では、慎重投与。(副作用が強くあらわれるおそれがある。)
- ・用法・用量は、通常1回5mgを1日2回経口投与する。
中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回投与²⁰⁾。
- ・未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である²⁰⁾。
- ・軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例にトファシチニブ10mgを単回経口投与したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるAUC_{0-∞}の平均値の比は、それぞれ137%(90%信頼区間:97~195%)、143%(90%信頼区間:101~202%)及び223%(90%信頼区間:157~316%)であった。t_{1/2}の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した²⁰⁾。
- ・腎外クリアランスが大きいことが示唆されたことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい²⁰⁾。
- ・国内の全例市販後調査のためのガイドラインでは、MTX8mgを超える用量の使用が必要のため、腎障害患者に現時点では国内では使用しづらい状況である。

<p style="text-align: center;">症例 3</p> <p>57歳、女性、148cm、41kg 罹病期間8年 SASP投与中、SDAI 高疾患活動性 維持透析中</p> <p>以下の薬剤から最適な薬剤を選択してください</p> <p>1 SASP 2 IGU 3 TAC 4 MTX 5 LEF 6 生物学的製剤 7 PSL 8 その他</p>	<p style="text-align: center;">症例 3</p> <p>○1 SASP △2 IGU ○3 TAC ×4 MTX △5 LEF ○6 生物学的製剤 △7 PSL</p>
--	--

<p>抗リウマチ薬の透析時の分類 (透析時の投薬の減量の必要性)</p>	一般名	添付文書	尿中排泄率 (%)	腎不全での使用法	透析性	透析時の使用法
	BUC	禁忌	42%	重篤な腎障害を起こす可能性があり禁忌	あり	禁忌 H2O 100mg
	SASP	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
	IGU	慎重	肝代謝	減量不要	不明	不明
	MZR	慎重	82%	Ccr10~50、25~60%に減量 Ccr10以下、10~25%に減量	あり	10~25% に減量
	TAC	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
	LEF	慎重	肝代謝	減量不要	なし	減量不要
	MTX	禁忌	70%	GFR < 30ml/分、禁忌 GFR30~60、慎重投与	11%	禁忌

<p style="text-align: center;">生物学的製剤に対する考察</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生物学的製剤は分子量が大きいので、透析性はなく、尿中未変化体排泄はほとんどない²¹⁾。 • ただし、実際に透析患者での血中濃度が判明しているのは、ETAとINFのみである²²⁾²³⁾。 • INFは、MTXが使用できない末期腎不全においては使用できない。 	<p style="text-align: center;">生物学的製剤の治療成績</p> <ul style="list-style-type: none"> • 虎の門病院において、腎不全合併RA患者に対して生物学的製剤を用いて行った治療成績を示す²¹⁾。 • 対象は、eGFR40ml/min/1.73m²以下の保存期腎不全を有するRA患者、または透析中のRA患者で、2006年1月以降に生物学的製剤による治療を受け、1年以上経過したすべての患者29人(保存期19人、透析10人)。平均66.6歳。ETA 21人、TCZ 21人、ABT 6人、GLM 4人、ADA 3人、CZP 2人。 • DAS28で評価し、ETAの症例では、3人が低疾患活動性、2人が中疾患活動性を達成した。TCZの症例では、11人が低疾患活動性、2人が中疾患活動性を達成した。 • 腎不全を有するRA患者にも、生物学的製剤は有効である。
--	--

生物学的製剤の治療成績

・生物学的製剤は、有効な治療選択薬になりうるが、重篤な有害事象も認められ、感染症による死亡例は、3例認められた。

・死亡3例は、20年を超える長期RA患者で、関節変形が強く、以前にステロイドによる治療歴があり、2例は透析患者であった。症例1は、下肢蜂窩織炎、敗血症。症例2は、膿胸。症例3は、細菌性肺炎であった。

・TCZの有害事象は、軽いものも含めると33.3%、重篤な合併症は23.8%であった。腎不全患者で、TCZを用いる場合には、特に重篤な合併症に気をつける必要がある。

・腎不全を有するRA患者に、生物学的製剤は有望である。しかしながら、今までにエビデンスレベルの高い研究が不足しており、さらなる検証が必要である。

Take home message

- ・腎障害のある関節リウマチ患者に対しても、抗リウマチ薬の使用を常に考慮すべきである。
- ・腎機能が悪化した場合も、薬剤の中止で軽快することが多く、短期間で採血、尿検査をすべきである。
- ・末期腎不全、透析患者は、易感染性であり、感染症の併発には、最大限注意が必要である。

文献

- 1) 清水芳男,他：腎機能障害患者における免疫抑制療法の注意点.リウマチ科,47:468,2012.
- 2) 日本腎臓学会.エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009.
- 3) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会.メトトレキサート診療ガイドライン 2011 年版.
- 4) 鈴木康夫:腎機能低下患者へ処方.Arthritis,9:14,2011.
- 5) Hara M,et al.Efficacy and safety of iguratimod compared with placebo and salazosulfapyridine in active rheumatoid arthritis:a controlled,multicenter,double-blind,parallel-group study.Mod Rheumatol,17:1,2007.
- 6) 医薬品インタビューフォーム.ケアラム錠 25mg(第 4 版).
- 7) Tanaka K.et al. T-614, a Novel Antirheumatic Drug, Inhibits Both the Activity and Induction of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Cultured FibroblastsJpn.J.Pharmacol,67:305,1995.
- 8) イグラチモド第 1 回全例調査中間集計報告書.
- 9) 伊藤聡：血液透析患者におけるイグラチモド（ケアラム）の使用経験.新薬と臨床,63:59,2014.
- 10) 内田英二,他：Salazosulfapyridine 腸溶錠（PJ-306）の本邦健康人における薬物動態および安全性の検討.臨床薬理,21:377,1991.
- 11) 秋山雄次,他：血液透析患者におけるサラゾスルファピリジン腸溶錠の体内動態について.リウマチ,43:569,2003.
- 12) アザルフィジン EN 錠 250mg500mg.副作用のまとめ第 8 版.
- 13) Venkataramanan RK.et al. Pharmacokinetics of FK 506.preclinical and clinical studies.Transplant Proc,22:52,1990.
- 14) Mason J.Renal side-effects of cyclosporin A.British Dermatology,122:71,1990.
- 15) 医薬品インタビューフォーム.プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg（第 34 版）.
- 16) 両角國男,他：自己免疫疾患、腎疾患などにおけるシクロスポリン療法-シクロスポリン腎障害を正しく理解するために.腎と透析,42:921,1997.
- 17) 医薬品インタビューフォーム.アラバ 10mg・20mg・100mg（第 11 版）.
- 18) Beaman JM.et al.Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations.Ann Pharmacother,36:75,2002.
- 19) 秋山雄次：維持透析中の関節リウマチ患者における抗リウマチ薬の使用法.Jpn.J.Clin.Immunol,34:485,2011.
- 20) 医薬品インタビューフォーム.ゼルヤンツ錠 5mg（第 5 版）.
- 21) 諏訪部達也,他：腎不全を有する関節リウマチ患者に対する治療 .リウマチ科,51：295,2014.
- 22) Temme J. et al. Infliximab as therapeutic option in steroid-refractory ulcerative colitis after kidney transplantation.case report. Transplantation Proceedings,42:3880,2010.
- 23) Don BR.et al. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis.J Pharm Pharmacol,57:1407,2005