

# 「10の鉄則」を大幅改訂し6版にします

これまで「10の鉄則」では「標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)はCKDの重症度分類に使うためのものであり、薬物投与設計には使わない。」と5版までは言ってきました。第6版から「標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)は体格用量で示されたときに用いる腎機能であり、固定用量で示された薬物投与設計には使わない。固定用量の薬物投与設計には個別 eGFR (mL/min)を使う。」に変更します。例外的に、抗菌薬・抗がん薬などで投与量が mg/kg や mg/m<sup>2</sup>、あるいは腎機能表記が mL/min/1.73m<sup>2</sup>のような体格用量になっている場合には標準化 eGFR を使います。

抗がん薬の一部は体格によって mg/m<sup>2</sup> という体格用量になっている場合がありますが、このような例外を除き、通常はほとんどの薬はロキソニン<sup>®</sup>錠のように「通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回 60mg、1日3回経口投与する。」という固定用量になっていますので、今までは「標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)はCKD重症度分類に使うためのもの」とわかりやすく説明したつもりです。

しかし今年発売された JAK 阻害剤のオルミエント<sup>®</sup>錠では、添付文書に下記の記載があります。これについて2017年の9月にある薬剤師さんから問い合わせがありました。「メーカーのDIに、なぜ体表面積 1.73 m<sup>2</sup>の補正 eGFR で投与量を決定的のか、問い合わせたところ、あまりすっきりした回答がありませんでした。平田先生が理由をご存知あれば、ご教授下さい。」というもので、この問い合わせ(添付文書の記載)が従来の第5版から第6版に改定するきっかけになりました。

## 用法及び用量に関連する使用上の注意

腎機能障害の程度：正常又は軽度

推算糸球体ろ過量 (eGFR : mL/分/1.73m<sup>2</sup>) : eGFR ≥ 60, 投与量 : 4mg を1日1回投与

腎機能障害の程度：中等度

推算糸球体ろ過量 (eGFR : mL/分/1.73m<sup>2</sup>) : 30 ≤ eGFR < 60, 投与量 : 2mg を1日1回投与

腎機能障害の程度：重度

推算糸球体ろ過量 (eGFR : mL/分/1.73m<sup>2</sup>) : eGFR < 30, 投与量 : 投与しない

平田の答えは以下の通りです。

薬物の治験が最も盛んにおこなわれている米国では2010年12月31日より、クレアチニン測定法を Jaffe 法から IDMS (isotope dilution mass spectrometry)法に準じた方法に全面的に変更され、日本の酵素法と同じように正確に測定されるようになりました。そのため、今までで治験データは推算 CCr では正常値が Jaffe 法では 100mL/min、酵素法では 120~130mL/min と乖離していたのが、血清 Cr 値を基にした eGFR を腎機能として治験が行われることによって(人種差はありますが)、国際的に乖離がなくなり、標準化されたと思われます。血清 Cr 値が正確に測れるようになったのは eGFR の推算式ができてからです。これから発売される新薬の添付文書は CCr (mL/min)ではなく、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で記載されるようになると思います。

オルミエント<sup>®</sup>錠に関する問い合わせには以下のようにお答えしました。

「推算糸球体ろ過量(eGFR:mL/分/1.73m<sup>2</sup>): eGFR ≥ 60, 投与量: 4mg を1日1回投与」ということは 1.73m<sup>2</sup>(例えば 170cm で 63kg)の人は 4mg を1日1回投与すればいいですね。しかし体表面積が 3/4 しかない小柄な人には 3mg/日、体表面積が 1.25 倍の人には 5mg を投与すると読むべきです。今後は、固定用量ではなく eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を用いた体格用量が用いられるようになると思われます。たとえば腎機能が正常で体表面積が 1.25 倍の 2.16m<sup>2</sup>なら 5mg/日のように体格の大きい人には高用量を、30 ≤ eGFR < 60 で体表面積が 0.75 倍の 1.3m<sup>2</sup>の小柄な腎機能低下患者では 1.5mg/日に減量します。

つまり腎機能表記が標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)であらわされる場合は、固定用量ではなく体格によって変動させる体格別用量に進化したと考えてよいと思われます。体格用量の時には腎機能として標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を用います。今まで、「標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)はCKD重症度分類に使うためのものであり、薬物投与設計には使わない。」と言ってきましたが、今後は「標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)は体格別用量の時に使う腎機能であり、固定用量で示された薬物投与設計には使わない。」に変更させていただきます。

ということは体格別用量の時には標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を腎機能として用いられます。なぜなら標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)は血清 Cr 値、性別、年齢のみで計算されており、体格が考慮されていません。固定用量で用いられる個別 eGFR (mL/min)にはそれに加え、身長・体重が入っていますし、Cockcroft-Gault 式による推算 CCr にも体重が入っています。体格別用量(mg/kg や mg/m<sup>2</sup>)のような場合に個別 eGFR (mL/min)や推算 CCr を用いると体格で二重補正されてしまい、小柄な方はより少量になって効かなくなり、大柄な人には過量になって副作用が出てしまう恐れがあるためです。ではここで例題をトライしてみよう。

## (1) mg/kg で表記されたバンコマイシンの個別腎機能とBSAによる投与量設定

### 例題

Aさん：身長160cm、体重60kgで70歳の女性。血清Cr濃度0.7mg/dLのため日本腎臓病薬物療学会HPを利用して個別eGFRは58.67mL/min、標準化eGFR62.57mL/min/1.73m<sup>2</sup>、推算CCrは70.83mL/minであった。MRSA敗血症のため、塩酸バンコマイシンを点滴投与したいが、どのように投与すべきか？

Bさん：身長150cm、体重40kgで70歳の女性。血清Cr濃度0.7mg/dLのため、日本腎臓病薬物療学会HPを利用して個別eGFRは47.12mL/min、標準化eGFR62.57mL/min/1.73m<sup>2</sup>、推算CCrは47.22mL/minであった。MRSA敗血症のため、塩酸バンコマイシンを点滴投与したいが、どのように投与すべきか？ただし腎機能別の投与設計には抗菌薬TDMガイドライン2016<sup>2)</sup>を使用するものとする(表1)。

表2.バンコマイシンの腎機能別の体重換算による投与設計(抗菌薬TDMガイドライン2016<sup>2)</sup>)

eGFR* (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	負荷投与(初回のみ)	1日VCM投与量
≥120	30 mg/kg	20 mg/kg×2回
90～120	25 mg/kg	15 mg/kg×2回
80～90	15 mg/kg	12.5 mg/kg×2回
60～80	—	20 mg/kg×1回
50～60		15 mg/kg×1回
30～50		12.5 mg/kg×1回
<30	適応としない	
HD	20～25 mg/kg	透析後に7.5～10 mg/kg
CHDF	20～25 mg/kg	7.5～10 mg/kg×1回

\*：表に示す体重換算(mg/kg/日)でなく固定容量(g/日)を用いる場合、eGFR(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)は適さず、標準体表面積から患者体表面積に変換したeGFR(mL/min)やCockcroft-Gault式による推定CL<sub>cr</sub>を用いる。

### 解答

バンコマイシンの腎機能別の体重換算による投与設計(表1<sup>2)</sup>)ではAさんもBさんも標準化eGFR62.57mL/min/1.73m<sup>2</sup>と同じ値なので、20mg/kgを1日1回となる。

したがって、Aさんは体重60kgであるため、20mg/kg×60kg=1200mgを1日1回投与する。また、Bさんは体重40kgであるため、20mg/kg×40kg=800mgを1日1回投与する。

## (2) mg/m<sup>2</sup> で表記されたCDDP(シスプラチン)の個別腎機能とBSAによる投与量設定

### 例題

シスプラチンの標準1回量を20mg/m<sup>2</sup>と仮定します(100%量)。この方法では体表面積を算出する必要があるため、身長・体重が必要になります。Kintzelらによると<sup>3)</sup>、以下のようなシスプラチンの腎機能に応じた減量基準が推奨されています。

腎機能正常(CCr>60mL/min)：100% (20mg/m<sup>2</sup>を1日1回投与)  
 CCr 46 to 60 mL/min: 75%に減量  
 CCr 31 to 45 mL/min: 50%に減量  
 CCr <30 mL/min: 禁忌(他の薬物の投与を考慮する)

Cさん：60歳、身長150cm、体重40kgで日本腎臓病薬物療学会HPを利用すると体表面積が1.30m<sup>2</sup>、血清Cr値が0.9mg/dLの女性症例。日本腎臓病薬物療学会HPを利用すると体表面積が1.30m<sup>2</sup>、血清Cr値が0.9mg/dLの女性症例。標準化eGFR49.68mL/min/1.73m<sup>2</sup>であった。

Dさん：60歳、身長170cm、体重65kgで体表面積が血清Cr0.8mg/dLの男性症例。日本腎臓病薬物療学会HPを利用すると標準化eGFR76.47mL/min/1.73m<sup>2</sup>であった。

Cさん、Dさんのシスプラチンの至適投与量を求めよ。

## 解答

Cさん:標準化 eGFR  $49.68\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  のため、75%に減量して体表面積が  $1.30\text{m}^2$  であるため、 $20\text{mg}/\text{m}^2 \times 0.75 \times 1.3\text{m}^2 = 19.5\text{mg}/\text{日}$  が Cさんの至適投与量になります。

Dさん:標準化 eGFR  $76.47\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  で腎機能は正常です。腎機能正常者の用量  $20\text{mg}/\text{m}^2$  で体表面積が  $1.69\text{m}^2$  であるため、 $20\text{mg}/\text{m}^2 \times 1.69 = 33.8\text{mg}/\text{日}$  が至適投与量となります。

**ここでやりがちな Cさんの間違っただけの解答を紹介します。基本は体格で 2重補正しないことです。体格の大きな人に 2重補正すると過大投与、体格の小さな人に 2重補正すると過小投与になってしまいます。**

Cさん:60歳、身長150cm、体重40kgで体表面積が  $1.30\text{m}^2$ 、血清Cr値が  $0.9\text{mg}/\text{dL}$  の女性症例では標準化 eGFR  $49.68\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  となりますが、シスプラチンを投与する場合、個別 eGFR に直すと eGFR  $49.68\text{mL}/\text{min} \times 1.3/1.73 = 37.33\text{mL}/\text{min}$  になり、Kintzelらの腎機能別投与によると「CCrが  $31\text{--}45\text{mL}/\text{min}$  では50%に減量することになっているため、 $10\text{mg}/\text{m}^2$  投与が推奨されます。そのため、 $1.3\text{m}^2$  の体表面積の患者に投与する場合、1.3倍して  $13\text{mg}/\text{日}$  投与すればよいことになります。

ここで算出された個別 eGFR  $= 37.33\text{mL}/\text{min}$  には体表面積  $1.3\text{m}^2$  をすでに用いて身長・体格が考慮されています。このような小柄な症例にさらに  $1.3\text{m}^2$  を用いて用量設定することは 2重補正による過小投与になります。この症例の腎機能は正常だからです。腎機能別投薬量の CCr の単位が  $\text{mL}/\text{min}$  であるのは体格に応じた投薬をしない場合であって、腎機能+体格の情報を含めるためです。体格に応じた薬用量設定の場合には  $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  を用います。

ここでまた別の薬剤師さんから質問が来ました。

「重篤度分類に使用する eGFR と腎臓薬物療法の投与計画に使用する体表面積未補正 eGFR があることは平田先生の講演で何度もお伺い理解したつもりなのですが、例えば重篤な腎障害には禁忌と添付文書に記載されている場合は重篤度分類に使用する eGFR で禁忌がどうかを判断すべきなのか、やはりこれも体表面積未補正 eGFR で判断すべきなのか迷います。」

以下が平田の回答です。

ご質問ありがとうございます。

ほとんどの薬物が欧米で治験が行われており、そのほとんどが Jaffe 法で血清クレアチニンが測定されています。

ということは正常値は  $100\text{mL}/\text{min}$  です。

でも日本で CCr の正常値は正確な酵素法によって測定されているので、 $120\text{--}130\text{mL}/\text{min}$  となっているため、重度腎障害 (CCr  $30\text{mL}/\text{min}$  未満) で禁忌になっている場合には、

①ベストなのは血清 Cr 値に 0.2 を足して CG 式で推算 CCr を算出して 30 未満なら禁忌とする (超ハイリスク薬の場合) → 欧米の治験と同じレベルにするということです。

②通常は CCr で記載されていても、 $100\text{mL}/\text{min}$  が正常値の eGFR に読み替える。→通常はこれが簡便でよいでしょう。

③酵素法で血清 Cr 値を測定している日本では CCr  $30\text{mL}/\text{min}$  で禁忌となっている場合には、CCr  $40\text{mL}/\text{min}$  程度でハイリスク薬の場合、投与を避けた方が無難という考え方もできます。

ただし②の考え方には注意してください。表向きは CCr  $30\text{mL}/\text{min}$  未満で投与禁忌と添付文書に記載されている場合には、一応 CG 式を使って推算 CCr を使わないと何か、問題になった場合の責任はとれません。

率先して FDA が推算 CCr (Jaffe 法による) は IDMS 法に準じて測定された血清 Cr 値に基に算出された eGFR

( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) に読み替えなさいという「御触れ」(表 2)を出した米国と違って、日本では厚労省もメーカーも腎機能に関してあまり積極的ではないのが気になります。

でも「腎機能の正しい把握」は、とってむつかしいです。

多くの医師、多くのメーカーもが十分、理解できていません。

これからは薬剤師が腎機能を正確に把握できるキーマンになってもらえればと思っています。

# 腎機能を正しく評価するための 10 の鉄則改訂 6 版

熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野 平田純生

1

標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) は体格用量で示されたときに用いる腎機能であり、**固定用量で示された薬物投与設計には使わない**。固定用量の薬物投与設計には個別 eGFR (mL/min) を使う。例外的に、抗菌薬・抗がん薬などで投与量が mg/kg や mg/m<sup>2</sup> となっている場合には標準化 eGFR を使う。

注: 固定用量とは「1 回 100mg を 1 日 3 回服用」などのように体格が考慮されていない用量であり、現在の添付文書のほとんどが固定用量となっている。ただし今後発売される新薬は JAK 阻害剤のオルミエント<sup>®</sup>錠のように標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) による治験が行われているため、体表面積によって用量を考慮する「体格用量」に徐々に変更される薬剤が増えると思われる。体格用量で記載された薬物の投与設計には標準化 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) を腎機能として用いる。

2

今までの添付文書記載の腎機能として記載されている CCr は、ほとんど Jaffe 法による血清 Cr 値測定による。CCr<sub>Jaffe</sub> は GFR に近似するため、添付文書に患者の腎機能が CCr で表記されていても**薬物投与設計時には酵素法による CCr<sub>Enz</sub> は用いず**、Cockcroft-Gault (CG) 式の血清 Cr に患者の血清 Cr<sub>Enz</sub> に 0.2 を加えた値を代入して求めた推算 CCr を使うか、**eGFR (mL/min) を使う**。

3

肥満患者の推算 CCr 算出のための体重には、**補正体重または理想体重、標準体重など**を用いる。

4

軽度～中等度腎機能低下症例や、筋肉量が異常なために血清 Cr 値をもとにした推算腎機能では腎機能を正確に判断できない症例(るい瘦や筋肉量の多いアスリートなど)には、**実測 CCr × 0.715 だけでなくシスタチン C による eGFR<sub>cys</sub> も推奨される**。

5

筋肉量の少ないるい瘦患者、筋肉量低下をきたす病態や妊娠、尿崩症などに eGFR<sub>creat</sub> や推算 CCr など、血清 Cr 値を基にした推算式を使うと過大評価してしまう。過大評価する度合いは eGFR<sub>creat</sub> で顕著なため、後期高齢者が罹患しやすい院内感染症やがん末期などの**フレイル・サルコペニア症例には、eGFR<sub>creat</sub> よりも推算 CCr のほうが適していることがある**。

6

血清 Cr 値が 0.6 mg/dL 未満の高齢フレイル・サルコペニア症例の場合、腎機能推算式の血清 Cr 値として 0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法を用いると、予測性が高くなることが多い。ただし、**医療者自身の目で症例の体格と活動性を確認すること**。痩せているが活動的な症例の場合、腎機能がよい可能性がある。**ただし 0.6 代入によって安全性は高くなるが、有効性を担保することはできない**。

7

60 歳未満の腎機能正常者で、全身炎症 (SIRS) により ICU 管理下にて血管作動薬・輸液の投与を受けている患者では、標準化 eGFR が約 150 mL/min/1.73m<sup>2</sup> に上昇することがある。これは過大腎クリアランス (ARC) により腎機能が高くなっているため、腎排泄性抗菌薬の過小投与が危惧される。ARC の場合、血清 Cr 値は 0.6mg/dL 未満になることもあるが、**本当に腎機能が高くなっているため、0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法を使わない**。

8

ST 合剤、シメチジン、コビシスタットは尿細管におけるクレアチニンの尿細管分泌を阻害するため、腎機能の悪化がなくても血清 Cr 値がわずかに上昇する。

9

ネフローゼ症候群などによる低アルブミン血症や糖尿病患者ではクレアチニンの尿細管分泌が増加し、腎機能を過大評価してしまうことがある。

10

鉄則 1～9 の記載は腎機能低下患者にハイリスク薬を投与するとき、あるいは腎機能低下に伴いハイリスク薬になる薬を投与するときに考慮すべきものである。安全性の高い薬物では、どのような腎機能推算式を用いても上記の内容を理解しておけば大きな問題にはならない。

附則

- ① 畜尿 CCr は蓄尿忘れがないよう、「蓄尿忘れがあれば必ず伝えてください。連絡ミスがあると薬が効かなくなる恐れがあります」と指導する。
- ② 若年者の推算 CCr には 0.789 をかけて個別 eGFR として評価するが、高齢者の推算 CCr には 0.789 をかけない。

## 用語解説

クレアチニンクリアランス (CCr)

**推算 CCr:** Cockcroft-Gault (CG) 式による推算 CCr (mL/min)     **実測 CCr:** 実測 CCr (mL/min)

血清クレアチニン値をもとにした推算 GFR

**標準化 eGFR:** 体表面積補正 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)     **個別 eGFR:** 体表面積未補正 eGFR (mL/min)

血清シスタチン C 値をもとにした推算 GFR

**標準化 eGFR<sub>cys</sub>:** 体表面積補正 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)     **個別 GFR<sub>cys</sub>:** 体表面積未補正 eGFR (mL/min)

血清シスタチン C 値をもとにした推算 GFR か血清クレアチニン値をもとにした推算 GFR か混同しそうになるときに限り、血清クレアチニン値をもとにした推算 GFR を以下のように示す。

**標準化 eGFR<sub>creat</sub>:** 体表面積補正 eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

**個別 GFR<sub>creat</sub>:** 体表面積未補正 eGFR (mL/min)

クレアチニン測定法による違いについて、酵素法か Jaffe 法か判別しにくい時には以下のように記載する場合がある。

酵素法の場合

**推算 CCr<sub>Enz</sub>:** クレアチニン測定法が酵素法による CG 式による推算 CCr (mL/min)

**実測 CCr<sub>Enz</sub>:** クレアチニン測定法が酵素法による実測 CCr (mL/min)

Jaffe 法の場合

**推算 CCr<sub>Jaffe</sub>:** クレアチニン測定法が酵素法による CG 式による推算 CCr (mL/min)

**実測 CCr<sub>Jaffe</sub>:** クレアチニン測定法が Jaffe 法による実測 CCr (mL/min)