

表 4. 血中薬物濃度の変化を決定している因子の特定状況（特定率）

疾患領域	対象医薬品の成分数	腎排泄型成分率	肝代謝型成分率	binding sensitive成分率	決定因子特定率		
					Vd	CLtot	CLpo
2016年度 審査報告書及び 申請資料	38	5成分 13.2%	22成分 57.9%	15成分 39.5%	23/38成分 60.5%	27/38成分 71.1%	21/24成分 87.5%
心房細動 <sup>1)</sup>	26	46.2%	80.8%	61.5%	76.9%	92.3%	95.8%
脂質異常症 <sup>2)</sup>	11	18.2%	72.7%	81.8%	45.5%	45.5%	63.6%
関節リウマチ <sup>3)</sup>	22	13.6%	54.5%	50.0%	72.7%	86.4%	86.7%
悪性腫瘍 <sup>4)</sup>	130	8.5%	40.0%	36.2%	34.6%	30.8%	29.5%

4) 調査対象医薬品の消失臓器障害患者を対象とした臨床薬物動態試験及び非臨床薬物動態試験の実施状況

承認審査情報(審査報告書及び申請資料概要)を確認した結果、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は24/38成分で実施されていた。消失過程に腎排泄の寄与が推定される5成分(プレリキサホル、フォロデシン、ラコサミド、グアンファシン、ビラスチン)ではすべての成分(100%)で腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が行われていた。消失過程に肝消失の寄与が推定される18成分(腎排泄の寄与が推定される3成分を除く)では14成分(77.8%)(パシレオチド、テノホビル、イキサゾミブ、ナルデメジン、チカグレロル、セレキシパグ、ロミタピド、オクスカルバマゼピン、ヒドロモルフォン、ビラスチン、デスロタラジン、グラゾプレビル、エルバスビル、ベクラブビル)で腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が行われていた。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が実施されていなかった医薬品は、抗体製剤、消化管にて吸収されない成分、経口投与後の尿中排泄率が1%未満の成分等であった。

また、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は17/38成分で実施されていた。消失過程に肝消失の寄与が推定される21成分では16成分(76.2%)(パシレオチド、テノホビル、ポナチニブ、イキサゾミブ、ナルデメジン、チカグレロル、セレキシパグ、ロミタピド、オクスカルバマゼピン、ラコサミド、アプレミラスト、デスロタラジン、リファキシミン、グラゾプレビル、エルバスビル、ベクラ

ブビル)で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験が行われていた。消失過程に腎排泄の寄与が推定される2成分(肝消失の寄与が推定される3成分を除く)では肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験が行われていなかった(0%)。肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験が実施されていなかった医薬品は、抗体製剤、消化管にて吸収されない成分、肝代謝を受けない成分、第Ⅱ/Ⅲ相試験にて肝機能障害患者に対する検討を行った成分等であった。

非臨床薬物動態試験であるin vitro薬物代謝酵素及びトランスポータ試験の実施状況は、抗体製剤及び酵素製剤を除く28成分において、代謝酵素の同定が26成分、代謝酵素の阻害作用の検討が28成分、代謝酵素の誘導作用の検討が27成分、トランスポータの同定とその影響に関する検討が26成分で実施されていた。

5) 調査対象医薬品の血中薬物濃度の決定因子の特定状況を踏まえた添付文書における注意喚起の設定状況

非結合形薬物濃度の決定因子が腎機能又は肝機能であることが特定できた医薬品(22成分、ただし添付文書が未公開の1成分(オクスカルバゼピン)を除く)における、添付文書の注意喚起の設定状況を表5に示した。非結合形濃度の決定因子として腎機能が関与することが特定できた5成分(プレリキサホル、フォロデシン、ラコサミド、グアンファシン、ビラスチン)については、すべての成分で腎機能障害が用法・用量に関連する使

表 5. 非結合形薬物濃度の決定因子が特定できた医薬品における決定因子別の添付文書の注意喚起の状況

添付文書の注意喚起		非結合形薬物濃度 (CLtotf、CLpof) の決定因子	
		CLintR 又は CLintR/Fa の場合	CLintH 又は CLintH/Fa の場合
対象	内容	5 成分 (sc : 1、po : 4)	20 成分 (im : 1、po : 19)
腎機能障害	禁忌	設定なし	設定なし
	用法・用量に関連する使用上の注意	4 成分 (プレリキサホル、フォロデシン、ラコサミド、グアンファシン)	* 3 成分 (ロミタピド、アプレミラスト、イキサゾミブ)
	慎重投与	5 成分 (プレリキサホル、フォロデシン、ラコサミド、グアンファシン、ピラスチン)	* 7 成分 (ロミタピド、アプレミラスト、イキサゾミブ、セレキシパグ、ヒドロモルフオン、ベクラブビル、デスロラタジン)
肝機能障害	禁忌	設定なし	肝機能障害 : 7 成分 (パシレオチド、チカグレロル、セレキシパグ、ロミタピド、ラコサミド、グラゾプレビル、ベクラブビル) 代謝酵素 <sup>#</sup> : 7 成分 (チカグレロル、ロミタピド、グラゾプレビル、エルバスビル、ベクラブビル、アルテメテル、ルメファントリン)
	用法・用量に関連する使用上の注意	設定なし	肝機能障害 : 6 成分 (パシレオチド、イキサゾミブ、セレキシパグ、ロミタピド、ラコサミド、グアンファシン) 代謝酵素 <sup>#</sup> : 1 成分 (グアンファシン)
	慎重投与	設定なし*	肝機能障害 : 10 成分 (パシレオチド、ポナチニブ、イキサゾミブ、セレキシパグ、ロミタピド、ラコサミド、グアンファシン、ヒドロモルフオン、リファキシミン、カルグルミン酸)

\* : (CLintR+CLintH) /Fa の 3 成分 (ラコサミド、グアンファシン、ピラスチン) は集計対象外

# : 代謝酵素の阻害剤・誘導剤又はトランスポータ阻害剤に関する注意喚起

用上の注意又は慎重投与の対象として設定されていた。当該 5 成分については、肝機能障害に関する注意喚起は設定されていなかった。

また、非結合形濃度の決定因子として肝機能が関与すると特定できた 20 成分 (パシレオチド、テノホビル、ポナチニブ、イキサゾミブ、ナルデメジン、チカグレロル、セレキシパグ、ロミタピド、ラコサミド、グアンファシン、ヒドロモルフオン、ピラスチン、アプレミラスト、デスロラタジン、リファキシミン、グラ

ゾプレビル、エルバスビル、ベクラブビル、アルテメテル、ルメファントリン) のうち、16 成分 (パシレオチド、ポナチニブ、イキサゾミブ、チカグレロル、セレキシパグ、ロミタピド、ラコサミド、グアンファシン、ヒドロモルフオン、デスロラタジン、リファキシミン、グラゾプレビル、エルバスビル、ベクラブビル、アルテメテル、ルメファントリン) で肝機能障害又は代謝酵素が、禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意又は慎重投与の対象として設定され

ていた。また、肝機能が関与すると特定できた 20 成分のうち、腎機能が関与することが特定できた 3 成分（ラコサミド、グアンファシン、ビラスチン）を除く 17 成分（パシレオチド、テノホビル、ポナチニブ、イキサゾミブ、ナルデメジン、チカグレロル、セレキシパグ、ロミタピド、ヒドロモルフォン、アプレミラスト、デスロラタジン、リファキシミン、グラゾプレビル、エルバスビル、ベクラブビル、アルテメテル、ルメファントリン）中 7 成分（イキサゾミブ、セレキシパグ、ロミタピド、ヒドロモルフォン、ベクラブビル、アプレミラスト、デスロラタジン）で腎機能障害が用法・用量に関連する使用上の注意又は慎重投与の対象として設定されていた。

#### 4. 考察

医薬品の消失臓器障害や薬物相互作用を生じる薬剤の併用等の特別な病態を有する患者に医薬品を投与する場合には、その病態に応じた適正な薬物治療を行うため、血中総薬物濃度及び血中非結合形薬物濃度の両者の変化を的確に把握し、投与量及び投与間隔を設定することが重要である。そのためには、CPK パラメータに基づく血中総薬物濃度及び血中非結合形薬物濃度の考察が必要である。本研究では、血中総薬物濃度及び血中非結合形薬物濃度の決定因子を特定するための CPK パラメータの情報源として、承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）における情報の記載状況を評価した。その結果、調査対象とした 2016 年度に承認された新有効成分含有医薬品の承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）において、新有効成分 38 成分の Vd、CL<sub>tot</sub> 及び F はいずれも 73.7% で記載されていた。脂質異常症等の疾患を限定した場合の調査結果とほぼ同様の記載率であったと考える。しかしながら、調査対象を審査報告書に限定した場合には Vd、CL<sub>tot</sub> 及び F はそれぞれ、47.4%、52.6%、60.5% と記載率が減少した。審査報告書では CPK パラメータとして位置付けられていない最高血中濃度（C<sub>max</sub>）、最低血中濃度（C<sub>min</sub>）等を、PMDA の審査報告書「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理

試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項に記載している事例が認められるため、記載率の低下が認められたと考えられる。

また、調査対象の 38 成分の 39.5% が binding sensitive の特徴（fup < 20%）を示す薬物であり、血中総薬物濃度の変化がそのまま血中非結合形薬物濃度の変化として捉えることが出来ず、血中総薬物濃度の変化の程度のみから、消失臓器障害や薬物相互作用を生じる薬剤の併用等の特別な病態下の投与量変更を判断することは適切ではないと考える。

調査対象の 38 成分の消失経路を Ae 値により腎排泄及び腎外消失に分類した。CPK パラメータの特徴付けの結果、非結合形濃度の決定因子として腎排泄の寄与が認められた（Ae > 30%；腎排泄型及び中間型）のは 5 成分であった。当該 5 成分を含む医薬品の添付文書における腎機能障害に関する注意喚起（禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意又は慎重投与）の設定状況を確認したところ、禁忌が設定されていた医薬品はなかったものの、用法・用量に関連する使用上の注意として 4 成分、慎重投与として 5 成分で腎機能障害が設定されていた。一方、当該 5 成分を含む医薬品の添付文書における肝機能障害に関する注意喚起（禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意又は慎重投与）の設定状況を確認したところ、禁忌及び用法・用量に関連する使用上の注意が設定された医薬品はなかった。また、慎重投与では、Ae が 70% 未満であることから肝消失の寄与が示唆されるラコサミド、グアンファシン及びビラスチンを除く 2 成分（プレリキサホル及びフォロデシン）の集計では、いずれも肝機能障害は設定されていなかった。以上を踏まえ、非結合形濃度の決定因子として腎排泄の寄与が認められた（Ae > 30%）5 成分については、CPK パラメータの特徴付けに対応した注意喚起が、添付文書において行われていたことが確認できた。

腎外消失の医薬品のうち、添付文書が公開されていない医薬品、抗体製剤、酵素製剤及び消化管にて吸収されない医薬品を除いた 20 成分に

において、医薬品の消失に肝消失が寄与していると推定した。CPK パラメータの特徴付けの結果、非結合形濃度の決定因子として肝消失の寄与が推定される当該 20 成分を含む医薬品の添付文書における肝機能障害に関する注意喚起(禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意又は慎重投与)の設定状況を確認したところ、16 成分で肝機能障害又は代謝酵素が、添付文書のいずれかの箇所で肝機能障害に関する注意喚起が設定されていた。そのうち、禁忌として肝機能障害が 7 成分、代謝酵素等が 7 成分で設定されていた。用法・用量に関連する使用上の注意として肝機能障害が 6 成分、代謝酵素が 1 成分で設定されていた。また、慎重投与として肝機能障害を 10 成分が設定されていた。なお、肝機能障害に関する注意喚起が設定されていなかった 4 成分(ビラスチン、ナルデメジン、テノホビル及びアプレミラスト)のうち、1 成分(ビラスチン)は Ae が 66% と肝消失の寄与が比較的低いこと、また 3 成分(ナ

ルデメジン、テノホビル及びアプレミラスト)は肝機能障害患者(中等度まで)を対象とした薬物動態試験において AUC の上昇が認められないことから、肝機能障害に関する注意喚起が添付文書に設定されなかったものと考えられる。

一方、非結合形濃度の決定因子として肝消失の寄与が推定される当該 20 成分のうち、腎排泄の寄与が認められた(Ae > 30%) 3 成分(ラコサミド、グアンファシン及びビラスチン)を除く 17 成分を含む医薬品の添付文書における腎機能障害に関する注意喚起(禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意又は慎重投与)の設定状況を確認したところ、禁忌が設定されていた医薬品はなかったものの、用法・用量に関連する使用上の注意として 3 成分、慎重投与として 7 成分(ロミタピド、アプレミラスト、イキサゾミブ、セレキシパグ、ヒドロモルフォン、ベクラブビル、デスロラタジン)で腎機能障害が設定されていた。

当該 7 成分の詳細を表 6 に示した。いずれも

表 6. 血中薬物濃度の決定因子として肝機能のみが関与すると特定できた医薬品のうち、添付文書において腎機能障害に関する注意喚起が設定されている医薬品の腎機能障害時の影響

販売名 一般名	用法用量 関連注意/ 慎重投与 の対象	Ae (%)	fup (%)	決定因子		腎機能障害時の変化(実測値)			代謝 酵素
				CLpo	CLpof	AUCpo 上昇率	AUCpof 上昇率	fup 変化	
ジャクスタピッド ロミタピド	腎機能障害/ 腎機能障害	0	0.18	fup・ CLintH/Fa	CLintH/Fa	末期 140%			CYP 3A4
オテズラ アプレミラスト	重度腎/ 重度腎	3.9	32.7	CLintH/Fa	CLintH/Fa	重度 188%			CYP 3A4
ニンラーロ イキサゾミブ	重度腎/ 重度腎	5.5	1.32	fup・ CLintH/Fa	CLintH/Fa	重度 末期 139%	重度 末期 138%	なし 1.28%	CYP 以外
ウプトラビ セレキシパグ	—/ 重度腎	0.06	0.5	fup・ CLintH/Fa	CLintH/Fa	重度 160%		なし	カルボ キシル エステ ラーゼ
ナルサス ヒドロモルフォン	—/ 腎障害	7.9	70- 76	CLintH/Fa	CLintH/Fa	中等度 2倍 重度 4倍			UGT 2B7
ジメンシー ベクラブビル	—/ Ccr50 未満	0.08	1.2	fup・ CLintH/Fa	CLintH/Fa	中等度 165% 重度 186%	中等度 175% 重度 202%		CYP 3A4, 3A5
デザレックス デスロラタジン	—/ 重度腎	1.7 (po)	13- 17	fup・ CLintH/Fa	CLintH/Fa	重度 260%			CYP 2D6



Ae は 10%未満と腎外消失が大部分を占める医薬品であった。アプレミラスト及びヒドロモルフォン以外の 5 成分は  $f_{up} < 20\%$  と binding sensitive な特徴を有する医薬品であった。当該 7 成分はいずれも po 投与製剤であったため、CL<sub>po</sub> 及び CL<sub>pof</sub> の決定因子を示した。CL<sub>po</sub> はいずれの成分で CL<sub>intH</sub> が決定因子となっていたことに加え、binding sensitive な特徴を有する 5 成分で  $f_{up}$  が決定因子となっていた。これら 5 成分では、血液中総薬物濃度は  $f_{up}$  の変動の影響を受けるため、注意が必要である。CL<sub>pof</sub> はいずれも CL<sub>intH</sub> が決定因子となっており、肝機能障害が CL<sub>intH</sub> に影響を及ぼすことが示唆された。また、当該 7 成分は、腎機能障害患者における薬物動態試験が実施されており、その結果、いずれの成分においても腎機能正常者に比べ、腎機能低下者で AUC<sub>po</sub> の上昇が認められた。binding sensitive な特徴を有する 5 成分のうち、非結合形薬物の AUC<sub>po</sub> (以下、AUC<sub>pof</sub>) の測定値若しくは腎機能障害時の  $f_{up}$  の測定値が得られていないロミタピド及びデスロラタジンでは AUC<sub>po</sub> のみでの評価では腎機能障害で  $f_{up}$  が低下した可能性も否定できず、腎機能障害により CL<sub>intH</sub> の低下が認められたとは確定できない。binding sensitive な特徴を有する医薬品では腎機能障害患者における  $f_{up}$  値の測定又は非結合形薬物濃度に基づくパラメータ (CL<sub>pof</sub>、AUC<sub>pof</sub> 等) の算出が必要と考える。肝消失の医薬品であるにもかかわらず、腎機能障害に関する注意喚起が設定されている医薬品の申請資料において、腎機能障害の影響を受けた理由について文献を引用し、ベクラブビル塩酸塩では、重度腎機能障害時に生じる尿毒症因子による CL<sub>intH</sub> が低下によるもの<sup>8), 9)</sup>、ヒドロモルフォン塩酸塩では、腎機能低下者における UGT2B7 の活性低下によるもの<sup>10), 11)</sup> と考察していた。

また、Yoshida ら<sup>12)</sup> は、2014 年から 2015 年 7 月に米国において承認された医薬品のうち、チトクローム P450 (以下、CYP) 2D6 又は CYP3A4/5 でそれぞれ代謝される医薬品を既存の薬物相互作用データベースを用いて抽出し、慢性腎臓病(以

下、CKD) の重症度別に CL<sub>tot</sub> を算出し、腎排泄型以外の医薬品の CL<sub>tot</sub> が CKD の重症度により変化するかを検討した結果、CYP2D6 で代謝される医薬品の CL<sub>tot</sub> は低下し、CYP3A4/5 で代謝される医薬品の CL<sub>tot</sub> はやや低下するものの変動が大きいことが示している。また、腎機能障害患者において、CL<sub>intH</sub> の低下が示唆される事例<sup>13), 14)</sup> が報告されていることから、腎機能障害時においても CL<sub>intH</sub> の低下に伴う AUC<sub>pof</sub> の上昇に留意する必要がある。

なお、腎機能障害に関する注意喚起が添付文書に設定されていなかった 10 成分(パシレオチド、テノホビル、ポナチニブ、ナルデメジン、チカグレロル、リファキシミン、グラゾプレビル、エルバスビル、アルテメテル、ルメファントリン)のうち、6 成分(パシレオチド、テノホビルナル、デメジン、チカグレロル、グラゾプレビル、エルバスビル)は腎機能障害患者(中等度まで)を対象とした薬物動態試験において AUC の上昇が認められないことから、3 成分(ポナチニブ、アルテメテル、ルメファントリン)は po 投与後の尿中排泄率が 1%未満であったこと、1 成分(リファキシミン)はほとんど消化管から吸収されないことから腎機能障害に関する注意喚起を添付文書に設定しなかったものと考えられる。

また、2016 年度に承認された新有効成分含有医薬品 37 品目(38 成分)のうち、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は 24/38 成分で実施されていた。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験が実施されていなかった 14 成分は、抗体製剤(6 成分)、po 投与後の尿中排泄率が 1%未満の成分(3 成分)、ほとんど消化管にて吸収されない成分(2 成分:リナクロチド、リファキシミン)、酵素製剤(1 成分:クリサンタスパーゼ)、ほとんど呼気中に排泄される成分(1 成分:フマル酸ジメチル)、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議審議品目(1 成分:カルグルミン酸)であった。そのうち、po 投与後の尿中排泄率が 1%未満の 3 成分(ポナチニブ、アルテメテル、ルメファントリン)について、製造販売承認申請を行った申請者は、① po 投与後の尿中排泄率か

ら腎排泄の寄与は小さいと考えられること（ポナチニブ、アルテメテル、ルメファントリン）、②母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランスが医薬品の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（ポナチニブ）を理由として、腎機能障害患者における薬物動態試験を実施しなかったと説明していた<sup>5)</sup>。腎排泄の寄与は小さい成分については、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において腎機能検査値が低下している患者集団の安全性情報等を審査段階において評価することにより、添付文書における腎機能障害患者に対する注意喚起について検討可能な場合もある。しかし、当該3成分（ポナチニブ、アルテメテル、ルメファントリン）は、①いずれの成分も CYP3A の基質であることが非臨床薬物動態試験にて明らかとなっていること<sup>5)</sup>、②腎機能障害患者において、CYP3A の基質の CL<sub>intH</sub> の低下が示唆される事例が報告<sup>8)・14)</sup>されていること、③3成分ともに経口投与後の F が不明であり（表1）、経口投与後の Ae の評価は困難であること、④3成分ともに第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において腎機能低下患者や腎機能障害患者を対象としていないこと<sup>5)</sup>等を踏まえると、承認時点において腎機能障害患者を対象とした薬物動態及び安全性は重要な不足情報と考える。腎機能障害を合併した患者に対して、binding sensitive の特徴（表1において、fup<20%）を有する成分であるポナチニブ（fup : 0.47%）、アルテメテル（fup : 1.4 ~ 2.1%）、ルメファントリン（fup : 0.1 ~ 0.3%）を投与する場合には、医療現場においては、血中非結合形薬物濃度の上昇が懸念されることから、継続的に効果及び副作用の発現状況を確認し、適宜減量を行う等の適切な対応が必要と考える。また、製造販売後において、腎機能障害を合併した患者における安全性及び fup 又は血中非結合形薬物濃度に関する情報の収集を継続的に行う必要があると考える。

以上のことから、臓器機能障害患者に対し、binding sensitive の特徴（fup<20%）を有する医薬品の有効性・安全性への影響を評価し、投与量の調整を行うためには、臓器機能障害患

者の fup あるいは血中非結合形薬物濃度の測定結果が必要と考える。しかし、医薬品による効果及び副作用の発現は、血中総薬物濃度ではなく、血中非結合形薬物濃度に関連するにもかかわらず、ほとんどの場合、血中非結合形薬物濃度が測定されていないのが現状である。そのため、臓器機能障害患者の fup あるいは血中非結合形薬物濃度に関するデータが、製薬会社が作成する申請資料概要や PMDA が作成する審査報告書に示されていない医薬品が多く存在する。そのため、血中総薬物濃度（測定値若しくは推定値）の変化をもとに、これら医薬品の用法用量の変更の要否が決定されている傾向が強いと考えられる。医療関係者は、CPK パラメータを的確に把握し、血中総薬物濃度の変化にとらわれず、血中非結合形薬物濃度の変化を推定し考察することが、適正な薬物治療を遂行するために重要と考える。本研究を踏まえると、製薬会社は、binding sensitive の特徴（fup<20%）を有する医薬品についてはその開発段階から、CPK パラメータ（血管外投与製剤の絶対的バイオアベイラビリティ（F）、静脈内投与後の未変化体尿中排泄率（Ae）、静脈内投与後の分布容積（Vd）、静脈内投与後の全身クリアランス（CL<sub>tot</sub>）、血漿（血清）中非結合形分率（fup）、全血液中総薬物濃度 / 血漿（血清）中総薬物濃度比（B/P））の収集に加えて、様々な臓器機能障害等の合併症を有する患者における医薬品の血漿（血清）中非結合形濃度（若しくは非結合形分率）を測定した結果について収集し、製造販売後に医療関係者へ情報提供することが重要と考える。

## 結論

2016年度に承認された医薬品の承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）を調査した結果、疾患によらず CPK に関する有用な情報源であることが確認された。binding sensitive の特徴（fup<20%）を有する医薬品では血中総薬物濃度の測定値に基づき投与量調整の判断を行うのは適切ではない場合がある。臓器機能障害患者において、適正な薬物治療を遂行するためには、

臓器機能障害時における fup の測定及び血中非結合形薬物濃度の変化を推定することが重要と考える。また、非結合形薬物濃度の決定因子が肝機能である肝消失型の医薬品において、腎機能障害時に肝固有クリアランスの低下により、曝露量増加が懸念される事例が認められており注意が必要である。医療関係者は、承認審査情報（審査報告書及び申請資料概要）を情報源として、CPK パラメータを的確に把握した上で、臓器機能障害患者に対する投与量調整を行う等、CPK パラメータを適正な薬物治療に活用する必要があると考える。

なお、本論文の一部は、第 10 回日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）学会学術大会及び第 2 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会（2017 年 9 月 9 日及び 10 日）にて発表した。

#### 【利益相反】

本研究に関連して金銭あるいは労務等の提供を受けた会社・団体等はなく、開示すべき COI 関係はない。

著者の川名純一は独立行政法人医薬品医療機器総合機構の職員であるが、本研究に関連して開示すべき COI 関係にはない。

#### 【引用文献】

- 1) 緒方宏泰：心房細動治療に用いられる薬物の臨床薬物動態に影響を与える因子の解析．アプライド・セラピューティクス，2013；5：43-59.
- 2) 川名純一、緒方宏泰：脂質異常症治療薬の臨床薬物動態に影響を与える因子の解析．アプライド・セラピューティクス，2015；6：32-40.
- 3) 川名純一、緒方宏泰：関節リウマチ治療薬の臨床薬物動態に影響を与える因子の解析．アプライド・セラピューティクス，2016；7：19-31.
- 4) 宮本康敬、坪井久美他：抗悪性腫瘍剤の臨床薬物動態に影響を与える因子の解析．アプライド・セラピューティクス，2016；8：35-57.
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．「医療用医薬品情報検索」

[<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed 2017-7-1)]

- 6) 藏澄 美仁、堀越 哲美、土川 忠浩、松原 斎樹：日本人の体表面積に関する研究．日本生気象学会雑誌，1994；31：5-29.
- 7) 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成 24 年 3 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発 0323 第 1 号）  
[<https://www.pmda.go.jp/files/000156471.pdf> (accessed 2017-7-1)]
- 8) Michaud J, Naud J, et al., Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br. J. Pharmacol.*, 2005; 144: 1067-77.
- 9) Michaud J, Nolin TD, et al., Effect of hemodialysis on hepatic cytochrome P450 functional expression. *J. Pharmacol. Sci.*, 2008; 108: 157-63.
- 10) Dreisbach AW, Lertora JJ, The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2008; 4: 1065-74.
- 11) Lalande L, Charpiat B, et al., Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs. *Clin Pharmacokinet.*, 2014; 53: 521-32.
- 12) Yoshida K, Sun B, et al., Systematic and quantitative assessment of the effect of chronic kidney disease on CYP2D6 and CYP3A4/5. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2016; 100: 75-87.
- 13) Ahmed JH, Grant AC, et al., Inhibitory effect of uraemia on the hepatic clearance and metabolism of nifedipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1991; 32: 57-62.
- 14) Yeung CK, Shen DD, et al., Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.*, 2014; 85: 522-8.

# 日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）学会賛助会員

（平成 30 年 4 月 17 日現在 五十音順）

大正富山医薬品株式会社  
大鵬薬品工業株式会社  
テバ製薬株式会社  
東和薬品株式会社  
日新製薬株式会社  
ニプロ ES ファーマ株式会社  
日本調剤株式会社  
株式会社ファーコス  
明治製菓株式会社  
ヤンセンファーマ株式会社

本学会の運営にあたり、上記企業、団体のご協賛を得ました。

ここに深甚なる感謝の意を表します。

日本アプライド・セラピューティクス（実践薬物治療）学会

会長 緒方 宏泰



アプライド・セラピューティクス Vol.9 No.2

平成 30 年 3 月 31 日発行

発行 日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会  
事務局 〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋 1-1-1  
パレスサイドビル(株) 毎日学術フォーラム内  
TEL: 03-6267-4550 FAX: 03-6267-4555  
E-mail: ats@mynavi.jp (総合お問い合わせ)  
E-mail: asts@mynavi.jp (会員係)

編集委員会 委員長 藤田朋恵  
副委員長 越前宏俊(編集担当理事)  
委員 緒方宏泰(会長) 川瀬祐子 永井尚美  
林宏行 三原潔 角南由紀子

編集 「アプライド・セラピューティクス」編集部  
連絡先 〒221-0855 横浜市神奈川区三ツ沢西町 8-8-402  
有限会社 M. I. R. A. I. MUGEN 内  
TEL: 050-3736-8459 / 090-2739-5173  
FAX: 020-4662-2773  
E-mail: applied-therapeutics@mirai-mugen.co.jp



**日本アプライド・セラピューティクス学会**