

くすり一口メモ

Child-Pugh分類を用いた肝機能障害患者への薬物投与について

腎機能や肝機能が低下している患者に薬物を投与する場合は、薬物によって投与量を調節する必要があります。腎機能が低下している患者には、クレアチニンクリアランス (CCr) を指標とした用量設定が添付文書に記載されています。一方、肝機能が低下している患者には、これまで添付文書に記載されている肝機能障害患者へ投与したときのAUC (area under the curve：血中濃度曲線下面積) やCmax (maximum concentration：最高血中濃度) などから投与量を推測しなければなりません。

ところが最近になって添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の欄に、肝機能障害患者に対するChild-Pugh分類を用いた用量が記載されるようになりました。

今回は、添付文書にChild-Pugh分類を用いた用量設定が記載されている医薬品についてまとめてみました。

表1 Child-Pugh 分類

項目 \ 点数	1点	2点	3点
脳症	なし	軽症	時々昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値 (%)	70超	40~70	40未満

Child-Pugh分類クラス	Child-Pughスコア
A (軽度)	5~6点
B (中等度)	7~9点
C (重度)	10~15点

表1に示すChild-Pugh分類は肝障害の重症度を評価する分類で、肝障害の程度により3段階に分けられています。この分類は肝硬変患者の予後を予測する場合にも用いられています。各項目のポイントを加算し、合計点数により、Grade A (軽度)、Grade B (中等度)、Grade C (重度) に分類されます。添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」には、肝機能障害の程度を示すChild-Pugh分類クラスとスコアが記載され、それぞれに応じた用法と用量が設定されています。肝機能障害患者においては、これまでの記載に比べ、肝機能障害の程度が数値で表され、投与量が明確になったことで、用量設定がより行いやすくなっています。「用法・用量に関連する使用上の注意」の欄に、この記載がある医薬品は現在11品目 (日本医薬品集-2014年版-) です。

FDA (Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局) では「肝機能障害患者の薬物動態検討試験における試験デザイン、データ解析、用法・用量および添付文書への記載に関する企業向けガイダンス」で、Child-Pugh分類に基づくデータ収集が推奨されていることから、今後、添付文書にChild-Pugh分類を用いた肝機能障害患者への用法・用量の記載が増えてくるものと考えられます。

表2に示す医薬品を肝機能障害患者に投与する場合は、記載された用法、用量でのご使用をお願いいたします。

表2 Child-Pugh分類による用量変更の記載のある薬剤

No	分類	製品名	規格	成分名	効果・効果	会社名	Child-Pugh分類による用量変更
1	クロライドチヤネル/Aクチャペター	アミテイヤークアセル	24μg	ルビプロストリン	慢性便秘症(器質性病態による便秘を除く)	スキヤンボ/Aポット	中等度または重度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスBまたはC)のある患者では、1回24μgを1日から開始する等、慎重に投与する(慎重投与、薬物動態参照)。
2	鉄キレート剤	エクジエイド懸濁錠	125/500mg	デフェラシククス	輸血による慢性鉄過剰症(注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合)	ノバルティス	高度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害のある患者への投与は避けることが望ましい。なお、中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害のある患者では、開始用量を約半量に減量する(慎重投与、薬物動態参照)。
3	キヤンデイン系抗真菌剤	カンサイダス点滴静注用	50/70mg	カスポファンギン酢酸塩	(1)真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症(2)カンジタ属またはアスペルギルス属による次の真菌感染症: (1)食道カンジタ症 (2)侵襲性カンジタ症 (3)アスペルギルス症(侵襲性アスペルギルス症、慢性肺死性肺炎アスペルギルス症、肺アスペルギローマ)	中等度の肝機能障害(Child-Pughスコア7~9)を伴う患者に対しては、食道カンジタ症は1日1回95mg、発熱性好中球減少症、侵襲性カンジタ症、アスペルギルス症は、初日に70mgを、2日以後以降35mgを1日1回を日毎に用量調節をする(薬物動態参照)。軽度の肝機能障害(Child-Pughスコア5~6)を伴う患者に対しては通常の用量を投与する。重度の肝機能障害(Child-Pughスコア10以上)を伴う患者に対しては経験なし	
4	免疫抑制剤	サータイカイン錠	0.25/0.5/0.75mg	エベロリムス	心移植、腎移植における拒絶反応の抑制	ノバルティス	肝機能障害を有する患者では、本剤の血中トランプ濃度(C0)を頻繁に測定する。軽度または中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスAまたはB)を有する患者が次の3項目のうち2項目以上該当する場合には、用量を通常量の約半量に減量する:ピリルビン>2mg/dl、アルブミン<3.5g/dl、プロトロンビン時間>1.3INR(4秒を超える延長)。さらに、本剤の血中濃度に基づいて用量調節を行う(薬物動態参照)
5	注意欠陥/多動性障害治療剤	ストラテラカセル	5/10/25/40mg	アトモセチン塩酸塩	注意欠陥/多動性障害	リリー	中等度(Child-Pugh Class B)の肝機能障害を有する患者においては、開始用量および維持用量を通常量の80%に減量する。また、重度(Child-Pugh Class C)の肝機能障害を有する患者においては、開始用量および維持用量を通常量の25%に減量する(慎重投与、薬物動態参照)。
6	過活動膀胱治療剤	トビエース錠	4/8mg	フェソテロジンアムール酸塩	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁	ファイザー	重度の腎障害(クレアチニンアラザン30ml/min未満)のある患者、中等度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類B)または強力なチナクロロムP450(CYP)3A4阻害薬を投与中の患者では、本剤の活性代謝物トルテロジン5-β-ドキシメチル体(5-HMT)の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、1日投与量はフェソテロジンアムール酸塩として4mgとし、8mgへの増量は行わないとする(相互作用、薬物動態参照)。
7	過活動膀胱治療剤	ベンケア錠/D錠	錠:2.5/5mg OD錠:2.5/5mg	コハク酸ソリフェナシン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁	アステラス	中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)への投与は1日1回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mgまでとする。軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)への投与は1日1回5mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行う(肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される(慎重投与および薬物動態参照))。
8	過活動膀胱治療剤	バタニス錠	25/50mg	ミラベグロン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁	アステラス	中等度の肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)への投与は1日1回25mgから開始する(肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される(慎重投与、薬物動態参照))。
9	HIVプロテアーゼ阻害剤	レイアアツツカセル	150/200mg	アタザナビル硫酸塩	HIV-1感染症	アリストル・マイヤーズ	軽度~中等度の肝機能障害のある患者には、慎重に投与する。中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)には、リトナビルを併用せずに本剤の投与量を1日1回300mgに減量して投与することを考慮する。中等度の肝機能障害のある患者には、本剤とリトナビルの併用は推奨されない(薬物動態参照)。
10	抗ウイルス化学療法剤	レクシヴァ錠	700mg	ホスアンブレナビルナカルシウム水和物	HIV感染症	グイーブヘルス/GSK	軽度または中等度の肝機能障害患者に対して投与する場合には、次の用法・用量にて注意して投与する:(1)軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)ホスアンブレナビルとして1回700mgを1日1回投与(2)中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)ホスアンブレナビルとして1回100mgを1日1回併用投与(3)中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)ホスアンブレナビルとして1回700mgを1日2回投与(慎重投与、薬物動態参照)
11	アルツハイマー型認知症治療剤	レミニール錠/OD錠/内服液	錠:4/8/12mg OD錠:4/8/12mg 液:0.4%	ガラタミニン臭化水素酸塩	軽度および中等度のアルツハイマー型認知症における認知症状態の進行抑制	ヤンセン/武田	中等度の肝機能障害患者※:では、1日1回4mgから開始し、少なくとも1週間投与した後、1日8mg(4mgを1日2回)を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えない(薬物動態参照)※(Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度(2)の肝障害患者

*日本医薬品集2014年(じほう)より「用法・用量に関連する使用上の注意」の項目でChild-Pughの記載のある薬品を検索

参考資料 日本医薬品集2014年版, 各社添付文書

(鹿児島市医師会病院薬剤部 寺師 守彦)