

◎アルダクトンA錠・▼細粒 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】スピロノラクトン (U) Spironolactone 【分類】抗アルドステロン性利尿・降圧剤

【単位】◎25mg・▼50mg/錠, ▼10%細粒

【常用量】50~100mg/日

【用法】分割投与

【透析患者への投与方法】透析患者では 300mg 投与しても利尿・降圧作用は認められず、血清 K は有意に上昇するため投与しない (Life Support Systems 1: 197-206,1983) ただし心不全を合併した患者の抗アルドステロン作用を目的に血清 K 値をモニターしながら使うことがある (5)

50mg/日ではプラセボより高 K 血症の頻度が増加するが、25mg/日なら同等 (Charytan DM, et al: Kidney Int 2018 PMID: 30473139)

【その他の報告】遠位尿管に作用するため無効で無尿の患者には禁忌 (1)

避ける (3,4,6,10,12,17)

HD 患者に 25mg/日を 3 年投与したところ、心血管イベント、総死亡を約 60%低下させた (Matsumoto Y, et al: J Am Coll Cardiol 63:528-36, 2014)

HD 患者に 25mg 投与すると 40%の患者で血清 K が 5.5mEq/L を超えたことより血清 K をモニターして適用 (Hussain S, et al: Nephrol Dial Transplant 18: 2364-8, 2003)

HD 患者に対して 25mg×3 回/週の投与で高 K 血症に関連しなかった [40~60%は K 吸着剤併用] (Saudan P, et al: Nephrol Dial Transplant 18: 2359-63, 2003)

無尿患者を含む HD 患者 8 名に 50mg×2/日を 2 週間投与すると、HD 前の血圧が低下し、高 K 血症を発現しなかった (Gross E, et al: Am J Kidney Dis 46: 94-101, 2005)

HD および PD 患者を対象とした研究のメタ解析で全死亡や心血管死亡に対する良好な効果は認められるが、高 K のリスクは上昇する (Quach K, et al: Am J Kidney Dis 2016 PMID: 27265777)

予後改善効果は存在するデータはあるが、まだエビデンスの質が低い (Quach K, et al: Am J Kidney Dis 68: 591-8, 2016 PMID: 27265777)

【PD】避ける (17) 低 K 血症の既往のある PD 患者に 25mg/日を投与しても血清 K 値は有意な上昇を認めなかった (Yongsiri S, et al: Ther Apher Dial 2014) 25mg/日の 2 年間追跡で左室肥大を改善 (Ito Y, et al: J Am Soc Nephrol 25: 1094-1102, 2014)

【CRRT】避ける (17)

【保存期 CKD 患者への投与方法】Ccr 10mL/min 以上 : 減量の必要なし, Ccr<10mL/min : 投与を避ける (10)

【その他の報告】Ccr>50mL/min : 常用量, Ccr 10~50mL/min : 常用量を 12~24hr おき, Ccr<10mL/min : 避ける (3,12)

無尿、腎不全、腎機能の進行性悪化状態の患者では禁忌 (京) ACE-I もしくは ARB 使用中の蛋白尿のある CKD 患者に追加投与すると蛋白尿は低下する可能性があるが、血清 K が上昇するため要注意 (Bianchi S, et al: Am J Kidney Dis 46: 45-54, 2005)

蛋白尿のある CKD 患者に 25mg/日を投与したところ、蛋白尿の低下と GFR の保護効果が示され、血清 K は上昇した [ACE-I+ARB 併用例が多い] (Bianchi S, et al: Kidney Int 70: 2116-23, 2006)

GFR>50mL/min : 25~100mg を 12~24hr 毎, GFR 30~50mL/min : 12.5~25mg を 12~24hr 毎, GFR 30mL/min 未満 : 高 K 血症のリスクから投与を避ける (17) CKD G3~4 に投与すると透析への移行率は低下したが、高 K 血症は増加 (用量依存的) し、死亡や MACE などには効果を認めず (Yang CT, et al: J Clin Med. 2018 PMID: 30469400)

【特徴】主に遠位尿管でアルドステロンと競合的に拮抗し、Na の再吸収と K の排泄を抑制する。利尿作用は弱いため単独で用いることは少ないが、腹水貯留など循環血漿量低下による二次性アルドステロン症や K 喪失を伴う場合に他の利尿剤と共に併用される。Mg 保持作用もある。糖尿病、痛風を合併した高血圧には他の利尿降圧剤は症状を増悪し禁忌だが本剤は注意して使用できる。肝硬変患者における腹水除去作用はフロセミドより強力だが、血漿アルドステロン濃度が 100pg/mL 以下では 100~150mg/日、100~300pg/mL の高アルドステロンの患者では 200~500mg/日の投与が必要 (Drugs 43: 316-32,1992)。無腎患者でも血清 K は上昇するため機能の残存したネフロンあるいは消化管壁に作用しているのかもしれない (Life Support Systems 1: 197-206,1983)

【主な副作用・毒性】高 K 血症、女性化乳房 (男性)、月経不順 (女性)、高クロル性代謝性アシドーシス、味覚異常など。

【安全性に関する情報】

【モニターすべき項目】血圧、BUN、血清クレアチニン、ECG、血清電解質 (特に K)

【吸収】脂溶性のため変化するが、食後服用すると gastric emptying time が延長することにより吸収は改善する。親化合物は脂溶性が高いため、胆汁酸の存在下で溶解する (11) ka=0.843/hr (1)

【F】60~70% (1,11) 70% (10) 90% (U) 食物との同時服用で吸収率上昇 (U)

【tmax】2.8hr (1)

【代謝】肝代謝により 20~30%が活性代謝物 canrenone になる (U) 脱アセチル化を受け、チオール中間体が生成し、速やかに脱チオール化したカンレノン、またはチオメチル化した代謝物 7-チオメチルスピロノラクトンを生成。カンレノンは血清中においてラクトン環が開裂したカンレノ酸との平衡状態として存在する (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率 10%以下 (U) 20~30% (10,12) 0% (1) 活性代謝物の尿中排泄率 : 5.04% (カンレノン), 5.21% (6β-ヒドロキシ-スルフォキシド) (1) 排泄は主に腎で胆汁からも排泄される (U) 尿中回収率 20% [po] (1) 【非腎 CL/総 CL】100% (10)

【t1/2】19hr (10) 1 日 2 回投与で 19 (13~24) hr, 1 日 4 回投与で 12.5 (9~16) hr (canrenone) (U) 11.6hr (15) 1.3hr (11) 10~35hr (12) 【透析患者の t1/2】10~35hr (canrenone) (U)

【蛋白結合率】98% (U,10,12) canrenone 90%以上 (U) 90%以上 (1)

【Vd】カンレノン：364L/man (1)

【MW】416.57

【透析性】除去率0% (15)

【TDMのポイント】TDMの対象にはならない【O/W係数】資料なし (1)

【相互作用】タクロリムス、エプレレノンとの併用禁忌 [高K血症] (1) K製剤、ACE阻害剤、ARB等との併用により高K血症を誘発するおそれ (1) ミトタンの作用を阻害 (1)

【主な臨床報告】ACE-Iを投与しても血漿アルドステロン濃度が高い早期糖尿病性腎症患者 (aldosterone escape) に25mg/日を併用することにより血圧、尿蛋白、LVMIが有意に低下する (Sato A, et al: Hypertension 41: 64-8, 2003)

重症心不全患者の予後改善効果 [ただしβ遮断薬併用が少ない] (Pitt B, et al: N Engl J Med 341: 709-17, 1999)

RALES発表後に高K血症による入院、死亡率が上昇 (Juurlink DN, et al: N Engl J Med 351: 543-51, 2004)

RALESの基準に沿わず、腎不全患者にも選択されている問題がある (Bozkurt B, et al: J Am Coll Cardiol 41: 211-14, 2003)

処方頻度が増しても高K血症は増加しておらず、血清K値の慎重なモニターが効果を上げている可能性 (Wei L, et al: BMJ 340: c1768, 2010)

HFpEFでは複合アウトカム改善を示さず、絶対リスク低下0.7%とほとんどない (Pitt B, et al: N Engl J Med. 2014 PMID: 24716680)

血清Kは上昇するが、クレアチニンとカリウム管理により心不全患者の予後改善に寄与 (Vardeny O, et al: Circ Heart Fail 2014 PMID: 24812304)

原発性アルドステロン症の治療後にはGFRが低下しやすく、1か月後のGFR低下の予測因子は初診時のアルブミン尿、血清カリウム、PRA (Iwakura Y, et al: J Clin Endocrinol Metab 2014 PMID: 24285678)

高K血症発現には人種差がある可能性 (Vardeny O, et al: Circ Heart Fail 6: 970-976, 2013)

【最大効果発現時間】2～3日 (連続投与)

【効果持続時間】2～3日 (連続投与)

【更新日】20211109

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。