

◎アルダクトンA錠・▼細粒 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】スピロラクトン (U) Spirinolactone 【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】抗アルドステロン作用を期待して投与する場合血清カリウム値により 25mg/日まで (5)

【その他の報告】利尿目的であれば無尿時禁忌 (1) 避ける (3,4,6,10,12,17)

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)

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 (Matsumoto Y, et al: J Am Coll Cardiol 2014 PMID: 24184249)

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 2003 PMID: 14551367)

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 2003 PMID: 14551366)

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 2005 PMID: 15983962) 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 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 PMID: 25196890) 25mg/日の2年間追跡で左室肥大を改善 (Ito Y, et al: J Am Soc Nephrol 2014 PMID: 24335969)

【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 2005 PMID: 15983956)

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 2006 PMID: 17035949)

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】主に遠位尿細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】高K血症のためCKDはMRA中止となる最大の原因 (Trevisan M, et al: Eur J Heart Fail 2018 PMID: 29667759)

【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) canrenone90%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 2003 PMID: 12511531)

重症心不全患者の予後改善効果 [RALES] (Pitt B, et al: N Engl J Med 1999 PMID: 10471456)

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 2004 PMID: 15295047)

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 2003 PMID: 12535810)

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 2010 PMID: 20483947)

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K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 2013 PMID: 23940307)

腎機能保護作用は期待できないかもしれず, 高K血症リスクは上昇することは確実 (Folkerts K, et al: J Nephrol 2022 PMID: 36422853)

HFpEFへの適用では低用量なら有効性と安全性のバランスがとれているかもしれない (Li JF, et al: Front Pharmacol 2023 PMID: 36778020)

CKDG3bへの適用で2/3の患者が腎機能低下, 高K血症, 他の副作用で6か月以内に中止され, CVイベントの低下も確認されなかった (Hobbs FDR, et al: Nat Med 2024 PMID: 39349629)

【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】 20241002

※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、当院では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。