〈抄録〉 第 22 回 日本臨床薬理学会年会 2001 年 12 月 14~15 日 横浜

腎障害時におけるプロプラノロールの バイオアベイラビリティ上昇機構

岡 部 裕 美* 水 上 亜紀子* 田 口 雅 登*
合 葉 哲 也* 橋 本 征 也*

【目的】

腎排泄を受けにくい薬物の体内動態は、腎障害の影響を受けにくいと考えられるが、実際には肝代謝型薬物であっても、腎障害時に体内動態が変動する。その一例としてプロプラノロールが知られている¹⁾。本薬剤は、腎障害時に初回通過効果が低下し、バイオアベイラビリティが上昇する。硝酸ウラニル誘発腎障害モデルラットを用いたこれまでの検討の結果、腎障害時にはプロプラノロールの肝臓への取り込み速度が低下することによって肝抽出率が低下する²⁾、あるいは血中に蓄積する尿毒症物質により肝抽出率が低下すると報告されてきた³⁾。しかし、プロプラノロールと同様に CYP2D6 によって代謝されるにもかかわらず、腎障害時にバイオアベイラビリティが変動しない薬物も知られており⁴⁾、腎障害時における肝代謝型薬剤の体内動態変動機構は未解明である。本研究では、腎障害時における初回通過効果の変動機構解明を目的として、プロプラノロールのバイオアベイラビリティ変動に対する肝臓及び小腸の関与を解析した。

【方法】

腎障害モデルラットはシスプラチン (5 mg/kg) 腹腔内投与後、3 日間経過したものを用いた。プロプラノロールを静脈内 (10 mg/kg)、あるいは小腸

内 (15, 37.5 mg/kg) 投与後、大腿動脈より経時的に採血を行った。また、初回通過代謝に対する肝臓の寄与を検討するため、門脈内投与実験 (8, 20 mg/kg) を行った。さらに小腸の関与を検討するため、in-situ closed loop 法を用いてプロプラノロールの吸収速度を検討した。全血中及び組織中プロプラノロールは HPLC 法により定量した。

【結果・考察】

プロプラノロールを静脈内投与した場合と同様に、門脈内投与した場合においても、腎障害群では正常群に比べ、血中濃度に軽度の上昇が観察された (Fig. 1A)。また、門脈内投与時の肝抽出率には投与量依存性が認められ、投与量が増加すると肝初回通過代謝が飽和性を示すことが明らかとなった。しかし、門脈内投与時のプロプラノロールの肝抽出率には、二種類の投与量の何れにおいても、腎障害群及び正常群の間に有意な差は認められなかった。

一方、プロプラノロールを小腸内投与した場合、用いた二種類の投与量において、腎障害群では正常群に比べ、血中濃度及びバイオアベイラビリティの顕著な上昇が観察された (Fig. 1B)。さらに、Loo-Riegelman 法を用いて吸収率 (速度) を求めたところ、投与後初期において、腎障害群の吸収率 (速度) は正常群に比べ、有意に上昇していることが明らかとなった。そこで、in-situ closed loop 法を用いて検討したところ、腎障害群における吸収速度の上昇が確認された。以上の結果より、プロプラノロールの肝初回通過代謝には飽和

* 富山医科薬科大学大学院薬学研究科医薬品完全性学
〒930-0194 富山市杉谷 2630

Fig. 1 Blood concentration of propranolol after intraportal (20 mg/kg; A) and intrainestinal (37.5 mg/kg; B) administration to rats with (●) or without (○) renal failure. * $p < 0.05$

性があるため、腎障害時に小腸における吸収速度が上昇することによりプロプラノロールのバイオアベイラビリティが上昇するものと考えられた。

これまでもグリセロール誘導腎障害モデルラットを用いてサルファ剤などの小腸吸収を検討した結果、分子量 1000 以下の薬物の吸収速度が増大することが報告されている⁵⁾。また我々は、アジマリンやタクロリムスにおいても腎障害時にはバイオアベイラビリティが上昇すること、及び小腸における吸収速度が上昇することを明らかにしている^{6,7)}。従って、肝代謝型にもかかわらず腎障害時にバイオアベイラビリティが上昇する薬剤の体内動態変動機構には、これまで報告されてきたような肝臓の寄与のみならず、小腸における吸収速度の上昇が大きく関与するものと推察される。

以上本研究では、腎障害時におけるプロプラノロールのバイオアベイラビリティ変動機構を検討した。その結果、腎障害時には小腸における吸収速度が上昇することによって、肝抽出率が低下し、バイオアベイラビリティが上昇するものと考えられた。

【文献】

1) Bianchetti, G. et al. : Pharmacokinetics and effects of propranolol in terminal uraemic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment. *Clin. Pharmacokinet.* **1** : 373-384 (1976)

2) Hori, R. et al. : Reduced hepatic uptake of propranolol in rats with acute renal failure. *Biochem. Pharmacol.* **34** : 12679-2683 (1985)

3) Terao, N. and Shen, D.D. : Reduced extraction of l-propranolol by perfused rat liver in the presence of uremic blood. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **233** : 277-284 (1985)

4) Jordo, L. et al. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of metoprolol in patients with impaired renal failure. *Clin. Pharmacokinet.* **5** : 169-180 (1980)

5) Kimura, T. et al. : Intestinal absorption of drugs in rats with glycerol-induced acute renal failure. *Chem. Pharm. Bull.* **36** : 536-544 (1988)

6) Hashimoto, Y. et al. : Effect of experimental renal dysfunction on bioavailability of ajmaline in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **53** : 805-813 (2001)

7) Okabe, H. et al. : Evaluation of increased bioavailability of tacrolimus in rats with experimental renal dysfunction. *J. Pharm. Pharmacol.* *in press*