

# 腎機能低下時に薬物を適切に使用するために

## 薬物の生体内運命（体内動態）

投与された薬物は吸収・分布・代謝を経て体外へ排泄される

様々な臓器に発現する「トランスポーター」が薬物の体内動態に関与する

### 「トランスポーター」とは？

特殊なタンパク質の一種。薬物を細胞内外へ効率よく輸送する。

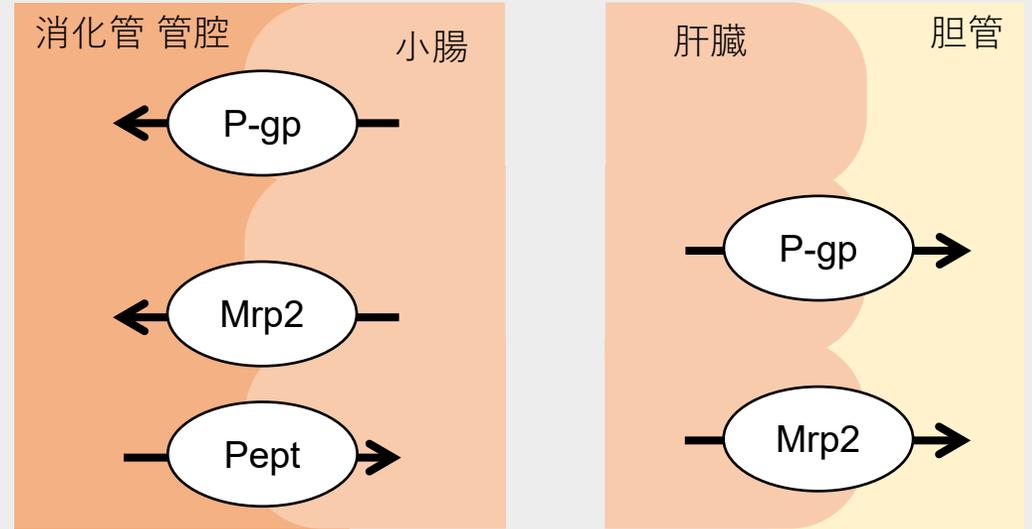
例：P-糖タンパク質（P-gp）

多剤耐性関連タンパク質（Mrp2）

⇒ 体内への吸収を抑制したり、排泄を促進する（バリア機能）

ペプチドトランスポーター（Pept）

⇒ 生体にとって有用な物質の吸収を促進する

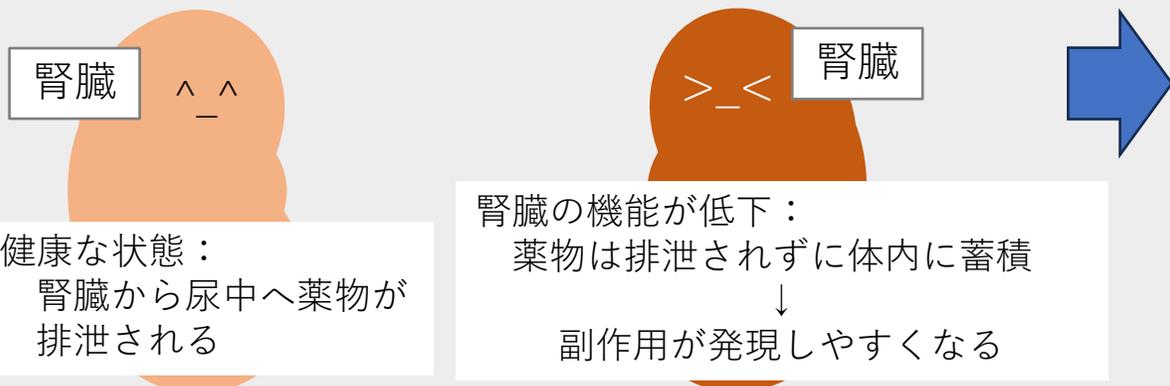


## 薬物の排泄において重要な「腎臓」の機能が低下した場合、他の臓器での薬物動態の変化は？

### 薬物の主な排泄経路

腎臓 ⇒ 尿中排泄によって体外へ

肝臓 ⇒ 胆汁中排泄によって体外へ



- ・ 腎機能が低下した場合、胆汁中排泄される薬物は安全？
- ・ 腎障害は小腸からの薬物の吸収に影響を及ぼすのか？

健常（Normal）ラットと腎障害モデル（AKI）ラットを用いて比較検討した

## 腎機能が低下した場合、胆汁中排泄される薬物は安全？

### 薬物の胆汁中排泄の変化に関する検討

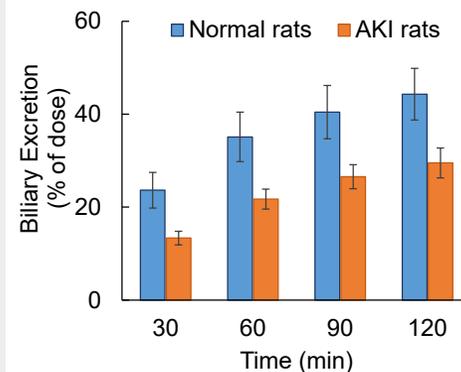
肝細胞の胆管側膜にはP-gpやMrp2が発現している

- ・ P-gpを介して排泄される薬物（フェキソフェナジン）  
排泄が低下した ⇒ 体内に蓄積する可能性がある
- ・ Mrp2を介して排泄される薬物（プラバスタチン）  
排泄は変化しなかった ⇒ 健常時と変化ない

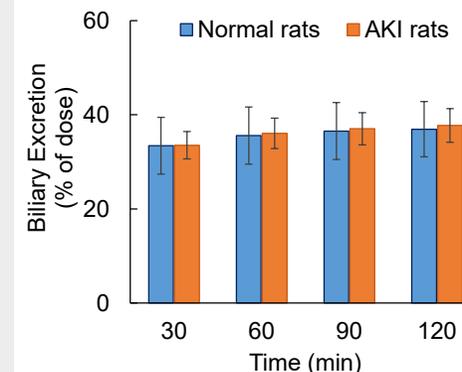
P-gpにより輸送される薬物は排泄挙動が変化することが推察された

(市村祐一, 第17回日本腎臓病薬物療法学会学術集会, 2023, 優秀演題賞)

### フェキソフェナジンの胆汁中排泄率



### プラバスタチンの胆汁中排泄率



## 腎障害は小腸からの薬物の吸収に影響を及ぼすのか？

### P-gp (バリア機能) の変化に関する検討

2種類の腎障害を引き起こす薬物を使用してAKIラットを用意し、健常ラットと比較した

小腸の管腔側にはP-gpが発現している

- ・ シスプラチン誘発性AKI ⇒ P-gpが減少
- ・ ゲンタマイシン誘発性AKI ⇒ P-gpが増加

腎障害の原因薬物ごとに、トランスポーター発現量への影響が異なることが推察された

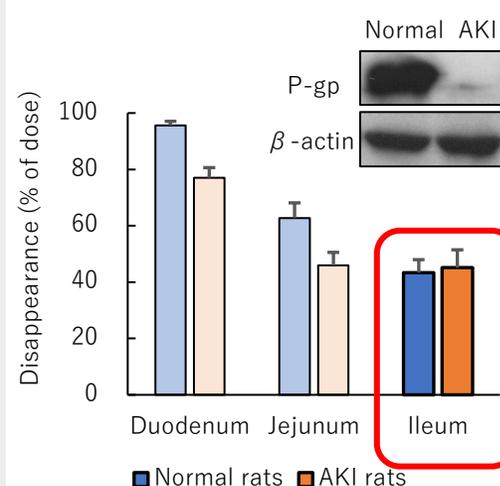
一方、P-gpで輸送される6 $\alpha$ -メチルプレドニゾロンの吸収量に変化は認められなかった

P-gpの量が変わってもバリア機能は一定に保たれていることが推察された

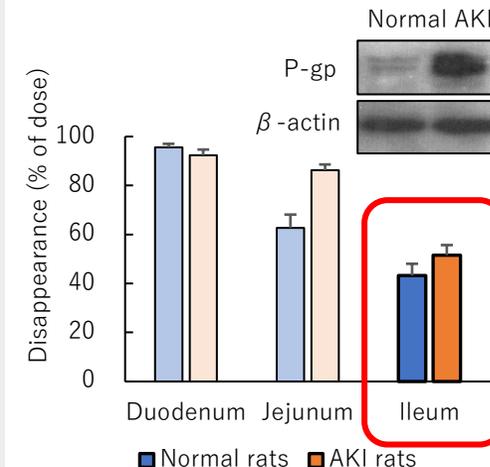
(Takeda F et al., *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021 Jul 15;423:115570.)

### AKIラットにおけるP-gpのタンパク発現量および6 $\alpha$ -メチルプレドニゾロンの消化管からの消失率の変化

#### シスプラチン誘発性AKI



#### ゲンタマイシン誘発性AKI



腎機能が低下した場合の薬物の生体内運命の変化をさらに解明することで  
様々な治療薬を適切に使用するための情報を構築する