

30【P1】Ⅲ-140

虚血性大腸炎モデルラットにおける BCS class 3 化合物の腸管膜透過と体内動態
○石飛 喜郎¹, 古閑 健二郎¹, 村上 正裕², 河島 進¹(¹北陸大薬,²天藤製薬)

【目的】腸管での虚血および再灌流に伴う障害は多臓器疾患等生体内で生じる種々の炎症と深く関わっていることが知られている。腸管の中で大腸は高頻度に虚血再灌流現象が認められ、自覚性に乏しい軽度の虚血性大腸炎は近年増加傾向にある。大腸指向性を考えた製剤が普及する中、炎症時の薬物動態には不明な点が多い。そこで、一過性型の虚血性大腸炎モデルラットにおける結腸からの薬物輸送動態に及ぼす虚血時間の影響を検討した。

【方法】モデルラットの作成は、腹膜臓転部直上の下部結腸に α -リングを取り付け、その3日後に下行結腸辺縁血管を2カ所結紮する方法を用いた。虚血時間は1、3および5時間に設定した。高水溶性・難吸収性(BCS class 3)を示すFD-4の膜透過性はUssing 拡散チャンバーを用いて膜透過係数を算出、腸管吸収性はin situ 還流実験より腸管吸収係数を算出、炎症部大腸投与後の血漿中FD-4濃度より、種々体内動態パラメータの算出をおこなった。

【結果および考察】in vitro 膜透過実験では、辺縁血管結紮時間の増加に依存して膜透過係数は顕著に増大した。in situ 還流実験では、吸収係数はわずかに増加する傾向にあった。in vivo 吸収実験では、モデルラットでのAUCおよびバイオアベイラビリティは無処置群と比べて増大したが、虚血時間の差による影響はほとんどみられなかった。以上の結果より、虚血時間の延長は、FD-4の膜透過性を有意に高め、生体内での動態変化に対しては虚血したことで吸収性を高めたものの、その吸収亢進に対して虚血時間の延長は重要ではないことが示唆された。