

30【P1】Ⅲ-148

ラット小腸 CYP3A によるカルバマゼピンの代謝とその阻害効果の評価
○川口 敏弘¹, 岩永 一範¹, 宮崎 誠¹, 掛見 正郎¹ (大阪薬大)

【目的】カルバマゼピン(CBZ)は、ヒト肝臓において CYP3A4 により活性代謝物であるカルバマゼピン 10, 11-エポキシ体(CBZ-E)へと代謝されることが知られているが、小腸での代謝に関する情報はほとんど得られていない。本薬物のように代謝物が活性を有する場合、小腸代謝の有無は経口投与後の bioavailability (BA) への影響のみならず、薬効に影響をおよぼす可能性があり、この点について明らかにしておくことは重要である。そこで本研究では、CBZ 経口投与後の小腸 CYP3A による代謝およびケトコナゾール(KTZ)によるその阻害効果についてラットを用いて検討した。

【方法】*in situ* loop 実験：ウレタン麻酔下 Wistar 系雄性ラットの小腸上部に 10cm のループを作成した。ループ内に CBZ 溶液(4mM)を 1mL 投与後、経時的に門脈血を採取し CBZ 濃度を測定した。また別に KTZ 溶液(500 μ M)により 30 分間前処理を行った小腸ループを用いて同様の実験を行った。incubation 実験：常法に従い、ラット小腸上部の粘膜を用いて調製したミクロソームに KTZ(0.01-10 μ M)の存在、非存在下、CBZ を添加して incubation を行い、CBZ-E の生成速度を算出した。

【結果・考察】*in situ* loop 実験の結果、門脈血中に CBZ-E が検出されたことから、肝のみならず小腸においても CBZ は代謝を受けることが明らかとなった。KTZ 前処理により、非処理群と比較して門脈血中 CBZ 濃度は有意に増大し、小腸における CBZ の代謝が KTZ により阻害される可能性が示された。さらに、小腸ミクロソームを用いた代謝阻害実験によっても、CBZ の代謝は KTZ により阻害されることが確認された。以上のことから、CBZ をヒトに経口投与した際にも、小腸 CYP3A4 により代謝される可能性があると考えられる。