

29-0509

ラットにおける *in situ* 小腸代謝評価法：補正マーカーの使用による精度の向上
○濱本 薫¹, 丑木 順子¹ (¹協和発酵工業)

【目的】小腸代謝は生物学的利用率の決定因子の一つであり、小腸代謝を評価することは重要である。小腸代謝を評価する方法の一つとして、腸間膜静脈血の採血を伴う *in situ* 小腸ループ法 (以下、*in situ* 小腸代謝評価法)が報告されている (*J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 67-72, 1999)が、これは手技的に難しく、実験誤差が大きい。そこで本発表では、補正マーカーを用いることによって *in situ* 小腸代謝評価法から得られる結果の精度を高めることについての検討結果を報告する。

【方法】モデル化合物である midazolam (MZ)の小腸利用率(Fg)を雄性ラットを用いた *in situ* 小腸代謝評価法によって評価した。補正マーカーとして、phenol red および theophylline を使用した。

【結果および考察】*in situ* 小腸代謝評価法によって得られた Fg は 58.4%であり、文献値(80%)よりも低い値であった。実験後に回収された MZ および代謝物 (1'-hydroxymidazolam, 4-hydroxymidazolam)の総量は投与された MZ 量の 80%未満であった。したがって、投与もしくは腸間膜静脈血の回収が不完全であると考えられた。そこで、小腸から吸収されない phenol red および小腸で代謝されない theophylline を二つのマーカーとして用い、実際の投与量および腸間膜静脈血の回収率を算出した結果、投与量は理論値の 91.8%、腸間膜静脈血の回収率は 80.9%であった。これらの値を用いて補正した MZ の Fg は 80.8%であり、文献値に近い値となった。以上の結果より、二つの補正マーカーを適用すれば、たとえ投与や血液の回収が不完全であっても Fg を正確に見積もれることから、*in situ* の小腸代謝評価法の精度を高めることができると考えられた。本評価法を用いた Fg の評価例についても、あわせて報告する予定である。