

29-0501 W48-2

Caco-2 細胞を用いたレナンピシリンの吸収と代謝の検討： 脂溶性プロドラッグの理論的ドラッグデザインを目指して

○阪口 紗耶香¹, 水間 俊¹, 林 正弘¹ (¹東京薬大薬)

【背景・目的】現在、腸管吸収性を改善する目的として汎用されているプロドラッグデザイン方法は、脂溶性のプロモイェティを活性体に修飾する方法である。しかしながら、本方法に関する理論的方法論は提示されていない。したがって、プロドラッグ化したものの、吸収改善されない例などが近年報告されている。そこで本研究では先ず、数種のプロドラッグが市販されている活性体アンピシリンとそのプロドラッグの腸管膜透過性と代謝性に関して検討した。

【実験方法】Caco-2 細胞を transwell または Dish 上に培養し、apical to basal (A to B)、basal to apical (B to A) への輸送実験および apical 側からの取り込み実験を行なった。定量は逆相 HPLC 法にて行なった。

【結果・考察】レナンピシリンの A to B 吸収においては、basal 側にレナンピシリンとアンピシリンが検出され、時間経過にともない上昇した。レナンピシリンとアンピシリンの basal 側への出現速度からレナンピシリンの吸収クリアランスを算出すると、 $0.66 \mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$ であり、またアンピシリンの A to B の吸収クリアランス値は $0.0038 \mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$ であった。さらに取り込みクリアランスについては、レナンピシリンはアンピシリンの約 150 倍であった。これらのことから、レナンピシリンはプロドラッグ化により約 150 倍以上膜透過性が改善されており、さらに吸収性は細胞への取り込み過程が反映されていることが示された。一方、B to A の輸送クリアランス値は、レナンピシリンについては $1.02 \mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$ となり、吸収とは逆方向の値が大であることが示され、本薬物の場合、プロドラッグ化により吸収クリアランス値の顕著な上昇が、吸収改善に繋がっていることが明らかとなった。