

非結合型薬物濃度に基づく小腸アベイラビリティのin vitroでの予測

岩瀬 由未子¹, 津田 泰之¹, 伊藤 智夫¹(¹北里大薬)

【目的】我々は、ヒト小腸マイクロソームを用いた in vitro 代謝試験より見積もった小腸上皮での代謝クリアランス(CL_m)、および Caco-2 細胞を用いた efflux 試験より見積もった小腸上皮の排出クリアランス $CL_{\text{eff}(b)}$ から、ヒトに経口投与後の小腸アベイラビリティ(F_g)を予測可能であることを示してきた。本研究では、上皮細胞内の非結合型薬物に対する代謝および排出クリアランスを考慮して、 F_g の in vitro 試験からの予測を試みた。モデル薬物として、triazolam(TRZ)、alprazolam(ALP)、carbamazepine(CBZ)、testosterone(TST)、progesterone(PRG)を用いた。

【方法】ヒト小腸マイクロソームを用いた in vitro 代謝試験から代謝クリアランスを見積もり、限外ろ過法によりマイクロソームへの結合を測定した。一方、トランスウェル[®]上に単層培養した Caco-2 細胞を用いて排出クリアランスを見積もり、accumulation 試験より細胞内の非結合型分率を求めた。

【結果および考察】マイクロソームを用いた in vitro 代謝クリアランスを、ヒト十二指腸および空腸におけるマイクロソーム含量で補正することにより CL_m を算出した。Caco-2 細胞の efflux クリアランスに、小腸上皮の表面積を考慮して $CL_{\text{eff}(b)}$ を算出した。得られた値を、 $F_g = CL_{\text{eff}(b)} / (CL_m + CL_{\text{eff}(b)})$ に代入して F_g を算出したところ、TRZ、ALP、CBZ、TST および PRG の F_g 値はヒト経口投与後の値と近い値となった。一方、非結合型濃度に対する代謝および排出クリアランス値を用いると、ALP、PRG、CBZ の F_g は良好に予測できたが、TST、TRZ に関しては予測値から外れた結果となった。非結合型分率を考慮した予測が外れる原因については、現在検討中である。