

## 29P1-am191

ミコフェノール酸およびミコフェノール酸グルクロナイド体の消化管吸収挙動の検討

○中里 恭子<sup>1</sup>, 小田 雅子<sup>1</sup>, 小林 美香子<sup>1</sup>, 中山 章<sup>1</sup>, 小林 道也<sup>1</sup>, 唯野 貢司<sup>1</sup>, 齊藤 浩司<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北医療大薬)

【目的】ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は腎移植患者において下痢等の消化管障害が多く報告されている。本研究では、MMFによる消化管障害の発現機序を解明することを目的として、MMFの活性代謝物であるミコフェノール酸(MPA)やMPAの7-Oグルクロナイド体(MPAG)の消化管吸収挙動について検討を加えた。

【方法】Wistar系雄性ラットを用いて、*in situ* ループ法にて小腸および大腸におけるMPAおよびMPAGの消失挙動を比較した。またSD系雄性ラットを用いて*in vitro* 拡散チャンパー法により、回腸におけるMPAとMPAGの透過挙動について検討した。安定性の検討では、Wistar系雄性ラットの小腸および大腸から回収した内液または $\beta$ -グルクロニダーゼ溶液を用いてMPAGの分解実験を行い、ナフトールAS-BIグルクロナイド体(NASBIG)と比較した。細胞障害性の検討では、小腸ループ内にMPAおよびMPAGを投与した後のLDH活性を測定した。

【結果・考察】MPA投与10分後の十二指腸部、空腸部、回腸部、大腸部の消失率は約100%、100%、57%、49%であり、MPAG投与後30分ではそれぞれ約18%、18%、6%、18%であった。*In vitro* 透過実験でMPAは吸収方向性を、一方MPAGは顕著な分泌指向性を示した。60分後におけるMPAGの残存率は小腸内液中で約88%、大腸内液中で約85%であり、NASBIGに比べ安定であった。また $\beta$ -グルクロニダーゼ溶液を用いた検討においても同様の結果が得られた。小腸ループ内にMPAGを投与した場合、コントロールと比較してLDH活性が有意に上昇した。これらの結果より、MPAは消化管から速やかに吸収されるのに対し、細胞障害性のあるMPAGは消化管内に滞留する傾向があり、このことがMMF投与後に多く報告されている下痢の発現に密接に関連している可能性が強く示唆された。