

# 26P-pm258

ラットにおけるミダゾラム初回通過代謝と小腸、肝臓の酵素活性との関係  
○白石 拓也<sup>1</sup>, 奥平 和穂<sup>1</sup>, 西垣 隆一郎<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東邦大薬)

【目的】ラットにおける midazolam (MDZ)の小腸初回通過代謝には非線形性があり、低用量では大動物やヒトに匹敵する代謝能を示すことでラットが良好なモデル動物になりうることを明らかにしてきた。そこで、我々は、小腸、肝臓の酵素活性と初回通過代謝の関係を検討するため以下の実験を行った。さらに小腸において MDZ が Mechanism-based inhibition (MBI) を起こすことによって、小腸初回通過代謝の非線形性へ寄与している可能性について検討した。

【方法】①in vivo 実験： CYP3A 誘導剤である dexamethason (DEX) 前処理(0～50mg)した SD 系雄性ラット(7,8 週齢)に MDZ (0.1,5mg/kg) を十二指腸投与後、経時的に採血を行い、血中濃度推移より AUC 及びクリアランスを算出した。②Ex vivo 実験： ①の実験終了後、同一ラットより肝臓、小腸からミクロソームを調製後、肝、小腸代謝能力を評価した。

【結果および考察】①MDZ 投与後の AUC にはこの投与量範囲で非線形性が確認された。DEX 前処理により、AUC は減少し、肝、小腸の代謝活性は上昇した。特に、小腸における上昇が顕著であった。しかし、代謝の上昇に比べ、AUC の減少は速度論モデルからの予想よりは小さく、肝、小腸の代謝能力が単に ex vivo 系で求めた代謝活性に単に比例するのではなく、他の要因が関係していることを示唆した。②MDZ 投与量が増加するに伴い、ex vivo 系で評価した小腸代謝活性が低下した。一方、肝代謝活性には顕著な変化が認められなかった。このことは小腸初回通過代謝の非線形性に MBI が寄与していることを示唆している。