

脂溶性薬物の腸管吸収に与える粘液層の影響

○岸本 久直¹, 宮崎 歌織¹, 村谷 美穂¹, 瀧沢 裕輔¹, 白坂 善之¹, 井上 勝央¹ (¹東京薬大薬)

【背景・目的】 効率的な医薬品開発を推進するためには、その開発初期段階において薬物の経口バイオアベイラビリティや腸管吸収性を正確に予測する必要がある。特に薬物の腸管吸収性については、脂溶性 (logP)、pKa、分子量など薬物が有する物性値との関連性がこれまでに検討されてきたが、未だ正確な予測法の確立に至っていない。その要因として、腸管の生理機能と薬物吸収との関係性について十分な理解がなされていないことが挙げられる。なかでも腸管粘膜近傍に存在する粘液層は、薬物の腸管吸収に対して影響を及ぼすことが指摘されているにも関わらず、その寄与率は未だ明らかにされていない。そこで本研究では、脂溶性の異なる薬物の腸管膜透過性に及ぼす粘液層の影響について検討した。

【方法】 Wistar 系雄性ラット (8 週齢) を用い、被験薬物には BCS 分類において Class I 化合物に属する antipyrine、theophylline、propranolol 及び、Class II 化合物に属する flurbiprofen、diclofenac、griseofulvin を選択した。薬物の膜透過性評価はラット摘出腸管 (十二指腸、空腸、回腸、結腸) を用いた *in vitro* sac 法により行い、腸管管腔内へ粘液除去剤である dithiothreitol (DTT) を投与することで薬物物性と腸管吸収性に対する粘液層の影響を評価した。

【結果・考察】 DTT 前処理後における薬物の腸管吸収性は、脂溶性 (logP) が高い薬物ほど顕著な影響を示し、特に griseofulvin については十二指腸及び空腸部においてその膜透過性が上昇し、それぞれ約 2.5 倍及び 2 倍の変化率を示した。これに対し、antipyrine 及び theophylline については変化が認められず、薬物の腸管吸収に対する粘液層の影響は、薬物の脂溶性に応じて変化する可能性が示された。