●人工膜透過性試験(PAMPA)

TN450

Permeability Evaluation using PAMPA for Assessment of Oral Absorption of Drugs

[概　要]

医薬品開発では、経口吸収性の指標として、開発初期段階から膜透過性を評価することが一般的です。

人工膜透過性試験(PAMPA：Parallel Artificial Membrane Permeation Assay)は、1998 年に Kansy らにより報告された方法 [1)]で、メンブレンフィルターに塗布形成したリン脂質膜を生体膜の代替と考え、膜透過性を評価します。

Caco-2 細胞膜透過性試験と比べ、時間もかからず、再現性が良好であるため、膜透過性の一次スクリーニングとして良く用いられています。

[試験方法]

評価対象の化合物は DMSO に溶解して下層のドナーバッファーへ添加します。上層のアクセプタープレートの底部にあるメンブレンフィルターには、リン脂質類を有機溶媒に溶かしたもの塗布して人工脂質膜を形成させ、アクセプターバッファーを添加します。その後、アクセプタープレートをドナープレートへ装着し(図 1)、室温(20-25℃)で 4 時間静置後、アクセプター側とドナー側のバッファーをそれぞれ分取し、スペクトルを計測します。計測結果から、膜透過速度を算出します。

当社では、PAMPA 法による薬物の膜透過速度を測定する装置として世界をリードする pION 社(日本代理店：(株) テイエスエヌジャパン)の製品を使用して、評価しています。

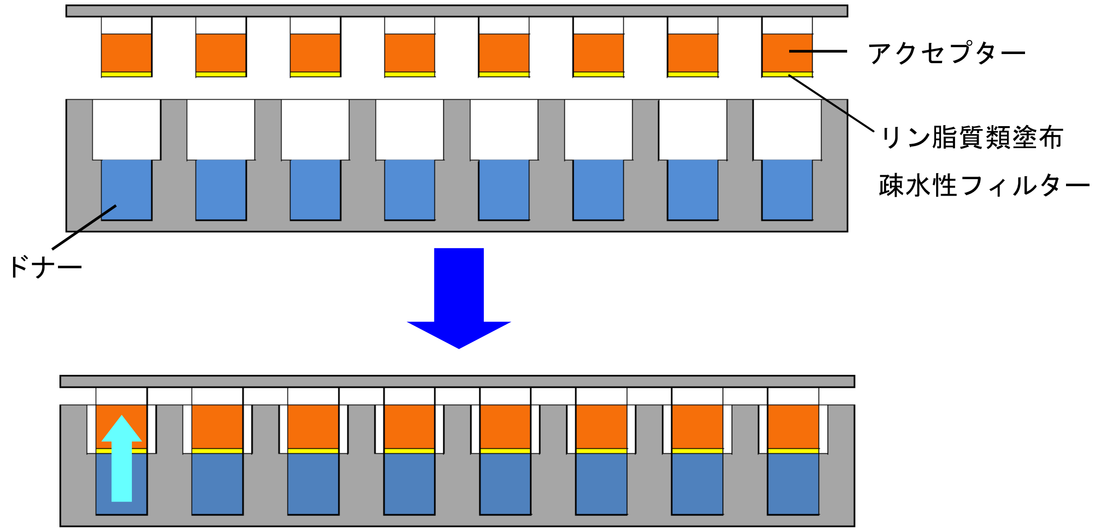

図 1　PAMPA の概略

[実施例]

PAMPA にて、6 化合物(Atenolol、Cimetidine、Furosemide、Metoprolol、Propranolol および Ketoprofen)の膜透過性を評価しました。薬物をドナー側へ添加し、4 時間静置後、アクセプター側のバッファーのスペクトルを計測しました。計測結果から算出した、膜透過速度を示します(図 2)。

この膜透過速度の結果を FDA によるクラス分け評価結果と当社で実施した Caco-2 試験のクラス分け評価の結果と比較しました。結果は同等であり(表 1)、信頼性の高い評価系として、スクリーニング試験に有効であると考えられます。

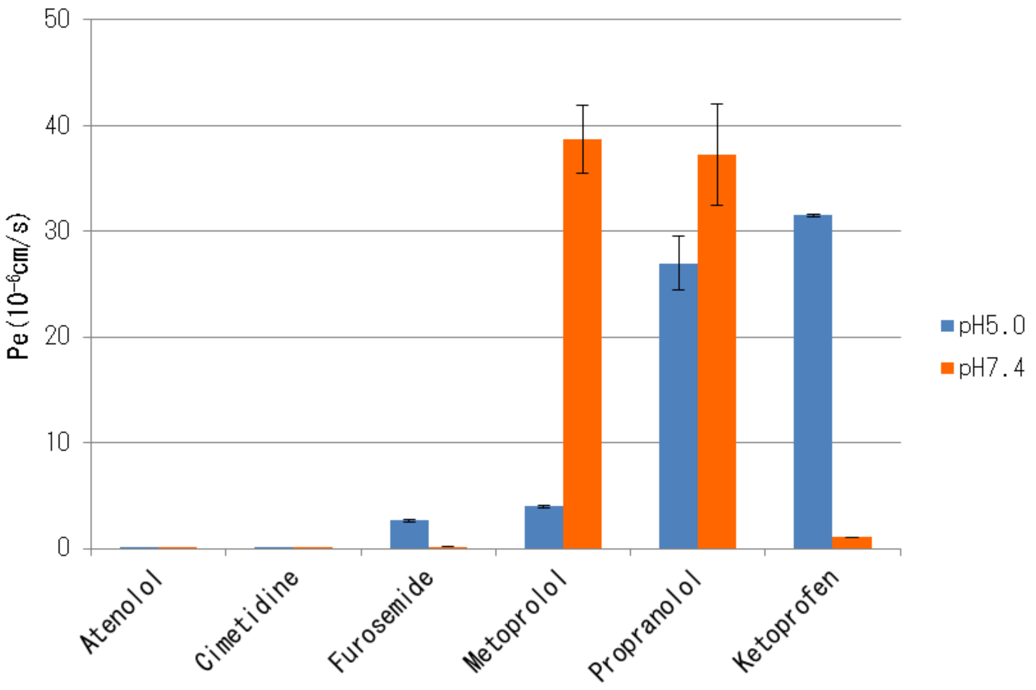

図 2　化合物の膜透過速度

化合物	透過クラス		
	FDA[2]	PAMPA	Caco-2
Atenolol	Low	Low	Low
Cimetidine	Low	Low	Low
Furosemide	Low	Low	Low
Metoprolol	High	High	High
Propranolol	High	High	High
Ketoprofen	High	High	High

表 1　化合物の透過クラス比較

[参考文献]

1)「Kansy M, Senner F, Gubernator K..Physicochemical high throughput screening: parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes. *J. Med. Chem.*,1998, 41, 1007-10」

2)「Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 2000 BP」