

## 28PE-am182

高血圧症モデルラットへのP-gp及びCYP基質薬物反復投与による消化管吸収性の変化

○関根 有貴<sup>1</sup>, 小田 雅子<sup>1</sup>, 小林 道也<sup>1</sup>, 齊藤 浩司<sup>1</sup>, 木村 真一<sup>1</sup>, 島村 佳一<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>北医療大薬)

【目的】P-糖タンパク(P-gp)の基質薬物を健常動物に反復投与すると、小腸 P-gp が誘導され、異物(又は有害物質)として認識された基質薬物の吸収が低下することが知られている。しかし、病態動物に治療薬となる P-gp 基質を反復投与した場合の生体応答性についてはほとんど検討されていない。そこで今回、P-gp 基質の一つであるアセプトロール(ACT)を高血圧自然発症ラット(SHR)に非経口的に反復投与することによりACTに対する消化管P-gpの吸収抑制変化について検討を加えた。さらに、非経口的反復投与が代謝に及ぼす影響について明らかにするために、シトクロム P450(CYP)基質であるニフェジピン(NFP)を用い、ACT 反復投与時との生体応答性の変化について比較検討を行なった。

【方法】SHR に ACT(10mg/kg)または NFP(1mg/kg)を 1 日 1 回 14 日間腹腔内投与し、投与後 3 時間後まで 30 分毎に tail-cuff 法により血圧を測定した。15 日目に、常法に従って、作成した小腸ループ(約 60cm)に ACT または NFP を注入し、投与後 2 時間後まで経時的に頸静脈より採血し HPLC 法により血中濃度を測定した。また溶媒のみを同様に 14 日間腹腔内投与した後、上記と同様の操作を行ない、対照群とした。

【結果・考察】ACT 反復投与群では対照群に比べ血中 ACT 濃度が高く推移した。一方 NFP 反復投与群においては、血中 NFP 濃度に変化は見られなかった。以上の結果から腹腔内反復投与を介し SHR において ACT は有益な物質であると認識され、体内に取り込むために小腸 P-gp の基質認識性が変化した可能性が考えられた。その一方で反復投与による CYP に対する影響はほとんどないことが示唆された。