

経肺投与における消化管 P 糖タンパク質障壁の回避と P 糖タンパク質の基質となる薬物の吸収改善

○西見 牧里子¹, 辻本 悠郁子¹, 竹中 春奈¹, 千葉 美佐子¹, 林 玉蓮¹,
勝見 英正¹, 坂根 稔康¹, 山本 昌¹(¹京都薬大)

【背景・目的】従来から P-糖タンパク質 (P-gp) の基質となる薬物の消化管吸収を改善するため、P-gp の機能を抑制する各種添加物の利用が試みられている。しかしながら、こうした方法を用いても P-gp の基質となる薬物の吸収改善は十分とは言えず、更なる吸収性の改善には新たな方法を用いることが重要である。一方、肺は難吸収性薬物や高分子化合物の吸収性が他の投与経路と比して高く、また P-gp の発現レベルは消化管に比べ低いことが知られている。そこで本研究では、P-gp の基質として rhodamine123, digoxin 及び paclitaxel を選択し、これら薬物を肺に投与した際の吸収性を消化管投与の場合と比較検討を行った。さらに、P-gp 阻害剤である cyclosporin A を用いてこれら薬物の経肺吸収がさらに増大するかどうかについても検討を加えた。

【実験方法】経肺吸収性の評価： Rhodamine123, digoxin 及び paclitaxel の経肺吸収性は *in situ* 気管内投与法 (Enna & Schanker) を用いて評価した。消化管吸収性の評価： Rhodamine123 と paclitaxel の消化管吸収性は *in situ* closed loop 法を、digoxin の消化管吸収性は *in vivo* 経口投与法を、それぞれ用いて評価した。

【結果・考察】 P-gp の基質である rhodamine123 及び digoxin の消化管吸収性は cyclosporin A の併用により約 2 倍程度増大したが、経肺吸収性は cyclosporin A を併用しても有意な差は認められなかった。また、これら薬物の経肺投与時のバイオアベイラビリティ (BA) は消化管投与の場合に比べ約 3~7 倍上昇した。一方、P-gp の基質である paclitaxel の経肺吸収性は cyclosporin A を併用しても有意な差が認められなかったが、消化管吸収性と比較して 7 倍上昇した。以上のことから、これら P-gp の基質となる薬物の経肺投与の有用性が示唆された。