

経肺投与における消化管 P 糖タンパク質による障壁の回避と 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, 加藤 ゆい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】 一般に P 糖タンパク質 (P-gp) の基質となる薬物の一部は、経口投与後、一旦上皮細胞内に取り込まれても再び腸管管腔内へ排出されるため、消化管吸収性が悪いことが知られている。我々はこうした薬物の吸収性を改善するため、P-gp の発現量が消化管に比べて低いことが知られている肺に着目し、rhodamine123, digoxin, tacrolimus 及び paclitaxel の経肺吸収性が経口投与に比べて顕著に高いことを報告してきた。そこで本研究では、P-gp の基質として新たに quinidine, verapamil 及び fexofenadine に着目し、これら薬物の経肺ならびに消化管吸収性を評価した。 **【実験方法】** P-gp 発現量は Western blot 法を用いて評価した。経肺吸収性は *in situ* 気管内投与法 (Enna & Schanker) を用いて評価した。消化管吸収性は *in situ* closed loop 法及び *in vivo* 経口投与法を用いて評価した。

【結果・考察】 肺における P-gp 発現量は、小腸における P-gp 発現量と比べて約 1/2 程度の値を示した。また、quinidine, verapamil 及び fexofenadine の消化管吸収性は、P-gp 阻害剤である cyclosporin A (CsA) の併用により約 2 倍程度増大したが、経肺吸収性は CsA 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吸収性は消化管投与の場合に比べ約 4~10 倍上昇した。一方、P-gp の非基質である ¹⁴C-mannitol の経肺吸収性は、消化管吸収性と比べて有意な改善が認められなかった。また、消化管および肺における P-gp の寄与率を算出した結果、BCS Class III に分類される fexofenadine は消化管において最も高い P-gp の寄与率を示し、肺においても P-gp の寄与が認められたが、その値は極めて小さいことが明らかとなった。以上のことから、経肺投与は P-gp の基質となる薬物の吸収の改善に有用な投与経路であることが示唆された。