

# 27PB-am164

## 細胞膜透過ペプチドを利用した難吸収性薬物の経口吸収促進基盤技術の確立

○亀井 敬泰<sup>1</sup>, 武田 真莉子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>神戸学院大薬)

【目的】抗がん剤等の難治性疾患治療薬の創薬を妨げる要因の一つとして、候補化合物の低膜透過性に起因した薬物動態学的な問題が挙げられる。つまりこれら化合物は経口吸収性が低いことから、医薬品開発の現場ではそれを強力に促進可能な基盤技術の構築が求められている。これまでに当研究室では、細胞膜透過ペプチド (CPPs) を併用することにより、ペプチドやタンパク質等の難吸収性高分子薬物の消化管粘膜吸収性を飛躍的に改善できることを報告してきた。そこで本研究では、CPPs を基盤とした生体膜透過促進戦略を、抗がん剤等の難治性疾患治療用の低分子薬物の消化管吸収改善に応用することを試みた。

【方法】モデル低分子薬物として、ピンクリスチン、メトトレキセート、ドセタキセル、ドキシソルピシンおよびイリノテカンを選定し、これらの Caco-2 単層膜透過性を penetratin 存在下および非存在下で比較評価した。また、penetratin 併用下での排出トランスポーターへの影響を確認するため、ローダミン 123 を用いて吸収および排出両方向の Caco-2 単層膜透過性を評価した。

【結果および考察】塩基性薬物であるドキシソルピシンおよびイリノテカン、中性薬物であるドセタキセルの Caco-2 単層膜透過性は、penetratin 併用時においても変動しなかった。一方、酸性薬物であるピンクリスチンおよびメトトレキセートの透過性は、単独適用時と比較して penetratin 併用により増大し、見かけの透過係数 (Papp) はそれぞれ 2.4 および 3.5 倍に上昇することが明らかになった。また、penetratin 併用によるローダミン 123 透過性の上昇は吸収方向でのみ認められたことから、排出トランスポーターへの影響は関与しないことが示唆された。