

22PO-am273

肺からの薬物吸収 (17) —セファレキシンの経肺吸収について—

○片山 博和¹, 新垣 秀鷹¹, 草巻 直人¹, 鮫島 雄一郎¹, 平川 愛美¹,
半田 (永塚) 由佳¹ (¹福山大薬)

【目的】肺からの低分子薬物の吸収について、肺炎球菌に有効で肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染に適応のあるセファレキシシ(CEX)などを対象に検討してきた。今回、CEXの経肺吸収に対する経肺投与法やPEPT2阻害剤のセファドロキシル(CDX)の影響について、ラットを用いて検討した。

【方法】Wistar系雄性ラットにペントバルビタール麻酔下CEX水溶液をinstillation法、またはMDI法により経肺投与した(50 μ L)。薬物投与後、経時的に採血を行い、血漿中薬物濃度をHPLC法により測定した。一部の実験では、肺胞洗浄液を採取し、LDH活性を測定した。

【結果・考察】CEX投与後3時間までの短時間実験では、血漿中濃度はほぼ一定であったが、8時間まで測定すると血漿中濃度が低下した。AUCから算出したBAは約70%であった。Instillation法で気管支の枝分かれの直ぐ上まで投与用シリコンチューブを挿入して投与すると浅い場合比べてAUCが増加し、MRTが短くなる傾向を示した。一方、ラット用定量噴霧式吸入器(MDI)を利用して肺深部に投与してもCEXの経肺吸収にはほとんど影響がみられなかった。CEXは消化管からPEPT1により効率良く吸収されるが、肺では発現しておらず、最近、PEPT2が発現していることが報告された。そこで、PEPT2の阻害剤であるCDXを併用したところCEXの血漿中濃度は低下し、AUCは約70%となったが、みかけの消失相の傾きには有意差はなかった。また、CDXによる肺傷害性はみられなかった。以上の結果より、CEXの経肺吸収にはPEPT2が関与している可能性が示唆された。