

Various Drug-Transporters Related to the Fexofenadine Enantiomers Pharmacokinetics

赤嶺, 由美子

<https://doi.org/10.15017/1441167>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済



氏 名 : 赤嶺 由美子

論文題名 : Various Drug-Transporters Related to the Fexofenadine Enantiomers Pharmacokinetics
(フェキソフェナジン光学異性体の薬物動態に関与する様々な薬物トランスポータ)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

現在まで、ATP-binding cassette (ABC) または solute carrier (SLC) ファミリーを含む薬物トランスポータが薬物動態の決定因子であることが明らかであるが、これらは消化管、肝臓および腎臓など多数に分布するため、どの程度体内動態に寄与し、CYPs とどのような協調作用で体内動態を規定しているかなど詳細は未だ不明である。さらに、臨床で投与される薬物の約 50 % はラセミ体で立体選択的な体内動態を示すが、どの程度薬物トランスポータが立体選択性に関与するかは明らかではない。そこでラセミ体 Fexofenadine (FEX) を基質薬物とし、薬物トランスポータと立体選択的体内動態との関係を *in vivo* と *in vitro* で精査した。

In vivo 試験として健常成人を対象にしたとき、FEX 体内動態は顕著な立体選択的な体内動態を示した。そこで薬物トランスポータの遺伝子多型と体内動態を比較解析したとき、organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1) と P-glycoprotein (P-gp) が FEX の立体選択的体内動態に影響を与えることを見出した。次に、これらの寄与度を明らかにするため、複数の各薬物トランスポータ誘導剤/阻害剤を用いて FEX 光学異性体の体内動態に与える影響について調べた。その結果、P-gp 誘導剤である carbamazepine 併用で (R)-, (S)-FEX の体内動態に顕著な影響があることを明らかにした。さらに、P-gp 誘導剤ならびに OATPs 阻害剤でもある rifampicin 併用により (R)-, (S)-FEX の血中濃度はいずれも有意な上昇を示し、同時併用による効果は OATPs 阻害効果の影響が大きく、規定因子として OATPs > P-gp であることを明らかにした。次に OATP2B1 活性阻害をもつ apple juice 併用が FEX 光学異性体の体内動態に及ぼす影響について検討した。Apple juice 併用で (R)-, (S)-FEX の血中濃度の顕著な低下が認められた。一方、*in vitro* 試験として OATP2B1 を介した (R)-, (S)-FEX の輸送活性を調べたとき、両異性体の取り込みに立体選択性が見られたこと、またこれらの取り込みは apple juice 併用にて有意に抑制されたことから、*in vivo* で観察された FEX 光学異性体体内動態の変化には、apple juice の OATP2B1 阻害効果が影響を与えることを示した。

以上のことから、複数の薬物トランスポータが FEX 光学異性体の体内動態に重要な役割を果たすこと、また立体選択性に関しては OATP2B1 の寄与が重要である可能性が示唆された。本研究は薬物トランスポータと立体選択的体内動態との関連に新たな知見を加えたものであり、これらの結果は薬物体内動態研究さらには医薬品相互作用解明の新たな一助となると考えられる。