

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 |
| 論文名 | Various Drug-Transporters Related to the Fexofenadine Enantiomers Pharmacokinetics |

論文審査の結果の要旨

近年、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ーが薬物動態の決定因子であることが数多く報告されている。しかしながら、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、またシトクロム P450s (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 (R)-体と(S)-体を 1:1 で混合するラセミ薬物であり、一般にその薬理作用と薬効は光学異性体間で異なるものが多く、また体内動態も異なることが報告されているが、それらにどの程度薬物トランスポーターが関与するかもまた明らかではない。Fexofenadine (FEX) はヒスタミン H1 受容体拮抗薬であり、その約 95% は未変化体のまま尿中・糞中へと排泄され、CYPs による代謝を受けないため、体内動態に薬物トランスポーターが重要な役割を果たすことが報告されている。さらに、FEX はラセミ薬物としても知られ、体内動態は異性体間で異なり、(R)-体血中濃度が(S)-体の約 2 倍高く推移していた。そこで、申請者はその体内動態に着目し、FEX をモデル薬物として、薬物トランスポーターと立体選択的体内動態との関係について *in vivo* と *in vitro* 両面から精査を加えた。

1. 立体選択的体内動態と薬物トランスポーター遺伝子多型との関連性

第一章においては FEX の立体選択的体内動態と薬物トランスポーター遺伝子多型との関連性を明らかにすべく、健常成人 24 名を対象として、*SLCO* (encoding organic anion transporting polypeptide: OATP, 1B1, 1B3 and 2B1), *ABCB1* (encoding P-glycoprotein: P-gp), *ABCC2* (encoding multidrug resistance-associated protein 2: MRP2) 及び *ABCG2* (encoding breast cancer resistance protein: BCRP) について遺伝子解析を行った。FEX 60 mg を単回投与した結果、*SLCO2B1**3 アレルを有する被験者と*1/*1 被験者間で (S)-FEX の AUC は有意な差を示した。一方、(R)-FEX の体内動態パラメータと各トランスポーター遺伝子多型との間に有意な相関は認められなかった。さらに、*SLCO2B1**1/*1 かつ *ABCB1* 1236CC/3435CC または *ABCC2* -24CC を併せ持った被験者では、他群と比べて(S)-体の AUC を有意に低下させた。また、BCRP の遺伝子多型は FEX の立体選択的体内動態に影響を与えなかった。これらの結果より、OATP2B1, P-gp および MRP2 の複数の薬物トランスポーターが FEX の立体選択的な体内動態に影響を与える可能性が示唆された。

2. P-gp 誘導剤が FEX の立体選択的体内動態に及ぼす影響

続く第二章、第三章においてはこれらの寄与度を明らかにするため、各薬物トランスポーター誘導剤/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検討を行った。第二章では排出トランスポーターである P-gp に着目し検討を加えた。健常成人 12 名を対象とし、P-gp 誘導剤である carbamazepine (CBZ) が、各 FEX 光学異性体の体内動態に与える影響について評価した。

コントロール群 (FEX 単独投与) と比較した結果, CBZ を併用することで (R)-, (S)-FEX ともに AUC の顕著な低下が認められた。また, その低下率は (R)-体で 51%, (S)-体で 60% であり, AUC の R/S 比が 1.58 から 1.93 に上昇したことから, CBZ による P-gp 誘導効果は (S)-体に対してより大きく, 立体選択的である可能性が示唆された。これらの結果より, FEX 光学異性体の体内動態に P-gp が重要な役割を果たしていることが見出された。

3. OATPs 阻害剤が FEX の立体選択的体内動態に及ぼす影響

第三章では取り込みトランスポーターである OATPs に着目した。健康成人 10 名を対象とし, P-gp 誘導剤ならびに OATPs 阻害剤でもある rifampicin (RFP) を反復投与し, 各 FEX 光学異性体の体内動態に与える影響について評価した。RFP を FEX と同時服用することで (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。さらに血中濃度の増加が認められたことから, 肝臓の OATPs が FEX 光学異性体の体内動態に影響を与えることを示した。一方, RFP 併用による AUC R/S 比への影響は見られず, 立体選択性に関しては他のトランスポーターの寄与が重要である可能性が示唆された。

次に健康成人 14 名を対象とし, OATP2B1 活性阻害をもつ apple juice (AJ) 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。AJ 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 AJ 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, AJ の OATP2B1 阻害効果が影響を与えることを示した。また, 血中濃度が有意に低下したことから, 肝臓の OATP2B1 よりも小腸の OATP2B1 阻害効果が大きいことを示した。これらの結果より, FEX 光学異性体の体内動態に小腸の OATP2B1 が重要な役割を果たすこと, かつ立体選択性に関与する重要因子であることが示唆された。

以上のことから, 複数の薬物トランスポーターが 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ことを示し, 薬物トランスポーターがキラル識別能力を持つ可能性を示唆した。現在まで, FEX の各光学異性体に対する薬理作用, 安全性に関して臨床的関連はまだ完全に確立されたというわけではないが, *in vitro* の研究から得られたデータによると, (R)-FEX の薬理活性は (S)-FEX の約 2 倍であると考えられている。また, 本研究により, (R)-FEX と比較して (S)-FEX の方が各種薬物トランスポーター誘導剤阻害剤の影響を受けやすく, 注意が必要である。したがって, 臨床応用には, 血中濃度が高く, 相互作用の影響を受けにくい (R)-FEX 単独の使用が医薬品としてより有益な可能性が示唆された。このように本研究は薬物トランスポーター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, 非常に意義深いものである。よって, 申請者の本研究を博士 (薬学) の学位に値すると認める。