

排出系トランスポーター阻害による薬物吸収促進 Drug absorption enhancement based on efflux transporter inhibition

森下 真莉子¹ (¹星薬科大学薬剤学教室)

小腸に発現する薬物トランスポーターの機能を積極的に利用することによって、薬物体内動態を制御する可能性が近年示唆されている。例えば、消化管からの取り込みに働く influx transporter をターゲットにした薬物デザインや製剤学的手法による薬物輸送活性の増強、消化管からの排出に働く efflux transporter を回避あるいは阻害するアプローチは、いずれも経口投与におけるバイオアベイラビリティの改善に直接関係する。

難溶性薬物の溶解補助剤として用いられている cremophor EL などの非イオン性界面活性剤は、抗癌剤の吸収を高めることが知られているが、これは従来、薬物の溶解度の上昇によるものであると考えられてきた。しかし、近年、非イオン性界面活性剤やポリエチレングリコールなどの可溶化剤が P-糖タンパク質などの efflux transporter を強力に阻害することが in vitro で明らかにされ、これが基質薬物のバイオアベイラビリティを改善する機構の一つとなる可能性が示唆されている。医薬品添加物は薬物の製剤化に欠かせない物質であり、安全性がすでに保証され臨床適用されていることを考慮すれば、添加物を efflux transporter 阻害剤として利用し薬物吸収率を増加させる strategy は、医薬品開発において大変魅力的である。本講演では、薬物トランスポーターの中でも特に消化管 efflux transporter に焦点を絞り、医薬品添加物による機能制御により難吸収性薬物のバイオアベイラビリティを改善する可能性について考察したい。