

より安全な治療の実現へ、薬物間相互作用に新たな視点 ～薬の“脇役”が“主役”の体内動態を変える可能性～

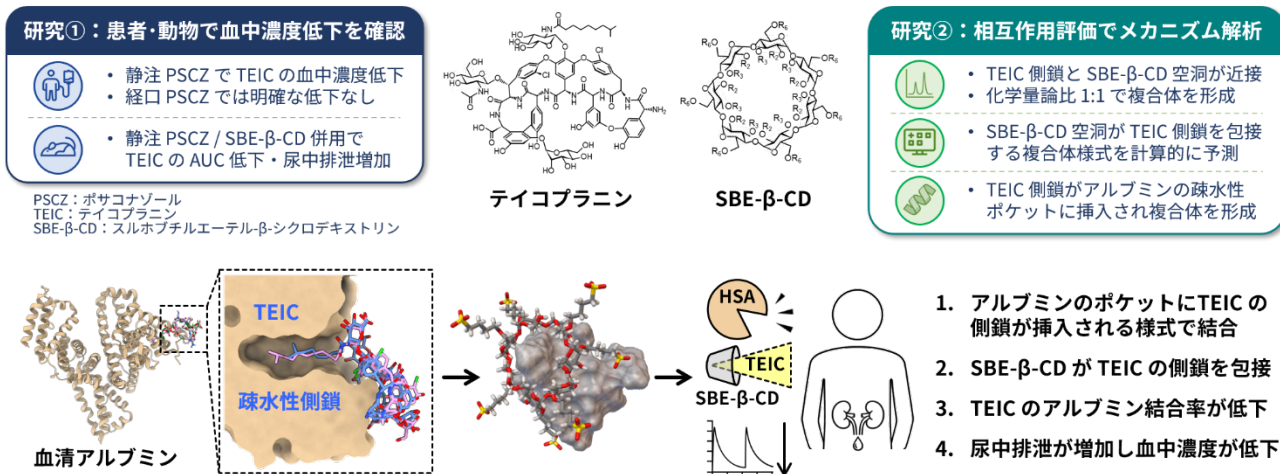
概要

宮崎大学医学部附属病院 薬剤部の山田侑世 薬剤師、池田龍二 教授、ならびに京都大学医学部附属病院 薬剤部の中川俊作 准教授、寺田智祐 教授をはじめとする研究グループは、医薬品添加剤であるスルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン (SBE- β -CD) が、抗菌薬であるテイコプラニンの薬物動態を変化させる可能性を発見しました。

テイコプラニンは、重篤な感染症の治療に使用される抗菌薬です。SBE- β -CD は、環状構造を持つシクロデキストリンの一種で、水に溶けにくい医薬品有効成分の溶解性を高める添加剤として広く利用されています。研究グループは、これまでに、テイコプラニンで治療中の造血幹細胞移植患者において、SBE- β -CD を添加剤として含む抗真菌薬のボサコナゾールを併用すると、テイコプラニンの血中濃度が低下することを明らかにしてきました。今回、この現象が、SBE- β -CD の環状内部の空洞にテイコプラニンの化学構造の一部が取り込まれることを原因とする分子メカニズムを提案しました。

本研究成果は、医薬品の有効成分どうしだけでなく、「添加剤」も、併用薬の体内動態に影響を及ぼし得るという新たな薬物間相互作用の可能性を示すものです。本研究成果は、2026 年 7 月 18 日付で、国際学術誌「*International Journal of Pharmaceutics*」にオンライン掲載されました。

医薬品添加剤のシクロデキストリンによって 抗菌薬テイコプラニンの血中濃度が低下する可能性



1. 背景

テイコプラニンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌などによる重篤な感染症の治療に使用される、グリコペプチド系の抗菌薬です。その分子内には、血中タンパク質への結合に重要な疎水性側鎖があるため、血中ではほとんどが血清アルブミンなどのタンパク質と結合し、長い消失半減期を示します。また、患者間で薬物動態のばらつきが大きいいため、治療効果を確保しつつ副作用リスクを抑えることを目的として、治療薬物モニタリングに基づく投与設計が行われます。ポサコナゾールは、真菌感染症の予防や治療に使用される抗真菌薬ですが、非常に水に溶けにくいいため、その注射剤には、溶解性を補助する SBE- β -CD が添加されています。SBE- β -CD は、外側が親水性、内側に疎水性の空洞を持つ環状の分子で、難溶性の分子を空洞内に取り込む「包接」によって、有効成分の溶解性を改善します。

本研究グループは、これまでに、テイコプラニンで治療中の造血幹細胞移植患者を対象とした解析において、注射剤のポサコナゾールを併用すると、テイコプラニンの血中濃度が低下することを報告しました。一方、経口剤の併用では同様の変化が認められなかったことから、注射剤に添加されている SBE- β -CD の関与が示唆されていました。実際に、ラットを用いた再現実験では、SBE- β -CD の併用によりテイコプラニンの血中曝露量が低下し、尿中排泄量が増加することが示されました。

そこで今回の研究では、この現象を説明する分子機構を明らかにするため、テイコプラニンと SBE- β -CD の直接的な分子間相互作用を、実験的手法と計算科学的手法の両面から解析しました。

2. 研究手法・成果

1 次元および 2 次元の核磁気共鳴法を用いた実験的解析により、テイコプラニンと SBE- β -CD の分子間相互作用を精査した結果、テイコプラニンの疎水性側鎖の水素原子と SBE- β -CD の疎水性空洞内の水素原子が近接しており、1:1 の化学量論比で安定な複合体を形成することが示されました。

また、分子ドッキングシミュレーションおよび量子化学計算を用いた計算科学的解析から、テイコプラニンの疎水性側鎖が SBE- β -CD の空洞に入り込む様式で包接複合体を形成することが予測されました。加えて、複合体の形成には、水素結合や疎水性相互作用をはじめとする複数の非共有結合性相互作用が寄与していることが示唆されました。

テイコプラニンは高いアルブミン結合能を持つ一方で、その結合様式は不明でした。そこで、結晶構造が判明している、アルブミンとダルババンシン（テイコプラニンと類似構造を持つ分子）の複合体を参考に解析したところ、テイコプラニンの疎水性側鎖がアルブミンの疎水性ポケットに挿入される様式で結合することが示唆されました。

以上から、SBE- β -CD が、テイコプラニンのアルブミンへの結合に重要な疎水性側鎖を包接することで、その血中タンパク結合率を低下させ、尿中排泄を促進し、結果として血中濃度を低下させたと

考えられます。本研究は、薬効を目的としない医薬品添加剤が併用薬の体内動態を変え得ることを分子レベルで示し、これまで知られていた薬物間相互作用の理解に新たな視点をもたらす成果です。

3. 波及効果、今後の予定

薬物間相互作用は、医薬品有効成分どうしによる薬物代謝酵素や薬物輸送体への影響、タンパク結合部位での競合などが一般的です。一方、添加剤は、有効成分の安定化や溶解性の向上などを目的としているため、併用薬との相互作用については、これまでほとんど検討されていませんでした。

今後は、テイコプラニンに限らず、さまざまな医薬品有効成分と、SBE- β -CD をはじめとするシクロデキストリン系添加剤との相互作用を体系的に解明することで、添加剤による有効成分の薬物動態への影響を適切に予測し、より安全で精密な薬物治療の実現につながることを期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JSPS 科研費：24K18335）、薬学研究奨励財団、および宮崎大学医学部附属病院 臨床研究支援経費の支援を受けて実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル： Complexation of teicoplanin and sulfobutylether- β -cyclodextrin: experimental and theoretical insights into the potential relevance of their molecular interaction to teicoplanin pharmacokinetics

著者： Yusei Yamada, Shunsaku Nakagawa, Naoki Yoshikawa, Yuki Kondo, Yoichi Ishitsuka, Tetsumi Irie, Tomohiro Terada, Ryuji Ikeda

掲載誌： *International Journal of Pharmaceutics*

DOI： [10.1016/j.ijpharm.2026.127188](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2026.127188)