

新適塾「未来創薬への誘い」

第 49 回会合

『医薬品開発における薬物動態研究の意義：
薬物トランスポーターの事例を中心として』

講師：楠原 洋之（くすはら ひろゆき）

東京大学大学院薬学系研究科
分子薬物動態学教室 教授

日時：2020年1月15日（水） 18:00～20:15

場所：千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 6階 千里ルーム A 室（18:00～19:15）

懇親会 6階 千里ルーム B 室（19:15～20:15）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター：水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: sng-2019@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要 旨】

個体レベルでは、薬効標的タンパク質と相互作用に加えて、服用後の薬物の吸収、分布、代謝/排泄も、薬物の効果の強度や持続時間を決定する重要な要因である。薬物の代謝/排泄において、複数の代謝酵素やトランスポーターが低分子化合物に対する異物解毒機構を形成しており、その基質選択性、代謝・輸送活性が、薬物の動態特性を決定する。トランスポーターは細胞内への薬物の取り込み、細胞外への排出を行う膜タンパク質であり、消化管吸収、肝臓や腎臓からの排出、血液脳関門など関門において能動的関門機構を担う。実験動物とヒトとの種差のため、細胞・分子レベルから生理学のおよび解剖的特徴に基づいて、個体レベルへと外挿する方法が一般的に採用されている。そのため、外挿性の高いモデル細胞が不可欠であり、ヒト肝細胞では最も成功しており、既存の化合物の *in vitro* と *in vivo* パラメータとの関係に基づいて、新規化合物の予測が行われている。しかし、消化管上皮細胞、腎上皮細胞、脳毛細血管内皮細胞は、*in vivo* 予見性の高いモデル細胞の開発が待望されている。

薬物動態に関する臨床データは血漿中濃度の時間推移や尿中累積排泄量などに限られており、特に、組織分布に関するデータを取得することはできない。そのため、種々トランスポーター基質となる薬物をPETプローブ化し、血液中濃度との解析により、組織分布に関連した速度論パラメータを取得することが可能になった。これらのプローブを利用することで、アニオン性薬物の肝胆系輸送において、肝胆系輸送の律速段階に種差があること、リファンピシン、シクロスポリンAによる薬物相互作用に関して、肝取り込みの阻害に加えて、細胞内から胆汁排泄過程の阻害も関連していることが、複数の報告で明らかにされている。

トランスポーターが関連した個体間変動として、遺伝子変異と薬物相互作用が知られている。トランスポーターのフェノタイプ解析の手法として、トランスポーター基質となる内在性代謝物をバイオマーカーとすることに関心が集まっている。特に、第一相試験での単回・複数回投与時に内在性代謝物に対する影響を評価することで、複数のトランスポーターに対する開発化合物の作用を把握することができ、*in vitro* 試験に基づいた予測に不随する擬陽性・偽陰性を回避し、より精緻な予測(ミドルアウトアプローチ)が可能になると期待されている。これまでに、薬物トランスポーター(OATP1B1)の遺伝子多型で層別化した検体中の濃度変動、阻害剤による応答性を検証するなど、種々臨床試験によって、バイオマーカーとなる代謝物の有用性を検証している。薬物相互作用試験は通常、健康成人を対象として行われるが、内在性バイオマーカーを利用することで、患者を対象とした試験を実施することも可能である。本講演では、これらの成果も紹介する。

【参考文献】

1. Izumi S, Nozaki Y, Kusuhara H, Hotta K, Mochizuki T, Komori T, Maeda K, Sugiyama Y. Relative activity factor (RAF)-based scaling of uptake clearance mediated by Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3 in Human Hepatocytes. *Mol Pharm.* 2018 Jun 4;15(6):2277-2288.
2. Takano J, Maeda K, Bolger MB, Sugiyama Y. The Prediction of the relative importance of cyp3a/p-glycoprotein to the nonlinear intestinal absorption of drugs by Advanced Compartmental Absorption and Transit Model. *Drug Metab Dispos.* 2016 Nov;44(11):1808-1818.
3. Yoshikado T, Yoshida K, Kotani N, Nakada T, Asaumi R, Toshimoto K, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Quantitative Analyses of Hepatic OATP-Mediated Interactions Between Statins and Inhibitors Using PBPK Modeling With a Parameter Optimization Method. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Nov;100(5):513-523.
4. Kaneko K, Tanaka M, Ishii A, Katayama Y, Nakaoka T, Irie S, Kawahata H, Yamanaga T, Wada Y, Miyake T, Toshimoto K, Maeda K, Cui Y, Enomoto M, Kawamura E, Kawada N, Kawabe J, Shiomi S, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y. A Clinical Quantitative Evaluation of Hepatobiliary Transport of [¹¹C]Dehydropravastatin in Humans Using Positron Emission Tomography. *Drug Metab Dispos.* 2018 May;46(5):719-728.
5. Shingaki T, Hume WE, Takashima T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y. Quantitative Evaluation of mMate1 Function Based on Minimally Invasive Measurement of Tissue Concentration Using PET with [(11)C]Metformin in Mouse. *Pharm Res.* 2015 Aug;32(8):2538-47.
6. Rodrigues AD, Taskar KS, Kusuhara H, Sugiyama Y. Endogenous Probes for Drug Transporters: Balancing Vision With Reality. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Mar;103(3):434-448.
7. Mori D, Kimoto E, Rago B, Kondo Y, King-Ahmad A, Ramanathan R, Wood LS, Johnson JG, Le VH, Vourvahis M, Rodrigues AD, Muto C, Furihata K, Sugiyama Y, Kusuhara H. Dose-Dependent Inhibition of OATP1B by Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of Candidate Biomarkers and OATP1B Probe Drugs. *Clin Pharmacol Ther*, in press
8. Tsuruya Y, Kato K, Sano Y, Imamura Y, Maeda K, Kumagai Y, Sugiyama Y, Kusuhara H. Investigation of Endogenous Compounds Applicable to Drug-Drug Interaction Studies Involving the Renal Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3, in Humans. *Drug Metab Dispos.* 2016 Dec;44(12):1925-1933.
9. Yoshikado T, Toshimoto K, Maeda K, Kusuhara H, Kimoto E, Rodrigues AD, Chiba K, Sugiyama Y. PBPK Modeling of Coproporphyrin I as an Endogenous Biomarker for Drug Interactions Involving Inhibition of Hepatic OATP1B1 and OATP1B3. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018 Nov;7(11):739-747.

【講師略歴】

学歴・職歴：

平成 9 年 12 月	東京大学大学院薬学系研究科生命薬学専攻博士課程 中退
平成 10 年 1 月	東京大学大学院薬学系研究科・助手
平成 16 年 1 月	同・講師
平成 17 年 4 月	同・助教授
平成 19 年 4 月	同・准教授
平成 24 年 5 月	同・教授 現在に至る

学位：平成 15 年 5 月 博士(薬学) 東京大学

受賞歴：

平成 15 年 2 月	The APSTJ Global Education Seminar Presentation Award 2003 を受賞
平成 16 年 4 月	James R. Gillette Drug Metabolism Best Papers of 2004 を受賞
平成 18 年 3 月	日本薬剤学会奨励賞を受賞
平成 18 年 11 月	日本薬物動態学会奨励賞を受賞
平成 21 年 5 月	ISSX Asia/Pacific New Investigator Award
平成 22 年 3 月	日本薬学会奨励賞
平成 24 年 6 月	第 5 回 臨床薬理研究振興財団 研究大賞
平成 28 年	第 27 回 臨床薬理研究振興財団賞
平成 30 年 6 月	第 11 回 臨床薬理研究振興財団 研究大賞

役職：

日本薬物動態学会評議員(平成 16 年～現在)・理事(平成 26～29 年)、日本 DDS 学会評議員(平成 18 年～現在)・理事(平成 30 年～現在)、日本薬剤学会評議員(平成 22 年～現在)・理事(平成 28 年～現在)、肝病態生理研究会世話人(平成 24～28 年)、日本薬学会 医療薬科学部会世話人(平成 26 年～現在)・ファルマシア委員(平成 26 年～現在)・代議員(平成 27～28 年)、HAB 研究機構理事(平成 27 年～現在)、レギュラトリーサイエンス学会理事(平成 28 年～現在)、創剤フォーラム副代表世話人(平成 28 年)、PMDA 理事長特別補佐(平成 28 年)・科学委員(平成 28 年～現在)

Journal of Pharmaceutical Science 誌 Editorial Advisory Board Member (2010-)、ASPET Drug Metabolism and Disposition 誌 Editorial Advisory Board Member (2012-)

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。