

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成24年度採択分
平成27年3月31日現在

トランスポーターの関わる薬物動態の個人間変動・
薬物間相互作用の定量的予測法の開発

Development of quantitative prediction methods for
alteration in pharmacokinetics caused by
interindividual variability in transporter function
and transporter-mediated drug-drug interaction

課題番号：24229002

杉山 雄一（SUGIYAMA YUICHI）

独立行政法人理化学研究所・イノベーション推進センター・特別招聘研究員



研究の概要

トランスポーターは肝臓・腎臓・小腸・血液脳関門等に発現し、細胞内外への薬物輸送を担っている。トランスポーター機能がヒトの遺伝子多型や肝・腎疾患、薬物間相互作用によって変動し、医薬品の体内動態に影響を与える例が蓄積されつつあることから、トランスポーターの関わる薬物動態・薬効・安全性の変動を各種試験に基づき定量的に予測する方法論を確立する。

研究分野：医歯薬学・薬学・医療系薬学

キーワード：トランスポーター、薬物間相互作用、遺伝子多型、PET/SPECTプローブ

1. 研究開始当初の背景

薬物動態を支配する主な要因として、種々の薬物代謝酵素およびトランスポーターが挙げられる。代謝酵素およびトランスポーター機能の個人間変動や薬物間相互作用による変動に加えて、肝障害・腎障害による機能変動に関する解析も重要であり、薬物動態学に基づく種々の *in vitro* / *in vivo* 試験とモデリング&シミュレーションを駆使して定量的に予測する手法の確立が、創薬および医薬品の適正使用の観点から求められている。

2. 研究の目的

種々の薬物代謝酵素およびトランスポーターの機能をヒトで定量的に評価するためには、それらの選択的基質となるプローブ薬を投与して薬物動態学的に解析すること、および選択的な阻害薬併用時の変動を解析することが有用である。本研究では、プローブ・阻害薬の探索・検証を進めると共に、これらを利用した代謝酵素・トランスポーター機能の評価に関する *in vitro* / *in vivo* データの解析を蓄積することで、これら分子の関わる薬物動態の個人間変動と病態時の変動、薬物間相互作用のみならず、薬効および安全性まで含めた定量的予測法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、期間内に次の研究を行う。①ヒトに投与可能であり、トランスポーター機能の評価に有用なプローブ薬および阻害薬を開発する。②トランスポーターの遺伝子多型による薬物動態の変動を解析し、定量的予測法を構築する。③肝・腎疾患時のトランスポーター機能の変動を解析し、定量的な予測を行うための方法論を構築する。④生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いた薬物間相互作用の定量的予測法を確立する。⑤薬物の体内分布をリアルタイムかつ非侵襲的に測定可能な PET/SPECT プローブを開発し、これらを用いて標的部位における薬効および安全性をより高精度に予測する方法論を構築する。

4. これまでの成果

腎臓の排出トランスポーター MATEs を介した薬物間相互作用の新規メカニズムを解明した。また、消化管における取り込みトランスポーター OATP2B1 および排出トランスポーター BCRP の遺伝子多型の影響を、複数の OATP2B1 基質と阻害剤を用いた臨床試験により明らかとした。一方、肝取り込みトランスポーター OATPs を介した薬物間相互作用が数多く報告されてきており、PBPK モデルを用いた標準的解析法を構築した。さ

らに、肝臓における薬効・阻害能等を予測する上で重要な非結合形薬物濃度を測定するための遊離肝細胞を用いた *in vitro* 試験法を示すとともに、サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いてスタチンの輸送・代謝を統合的に評価しパラメータの精度を高めるための実験を行った。また、OATPs, CYP3A4 の定量的な寄与を決定するための相互作用試験およびトランスポーターおよび代謝酵素の関与する複雑な薬物間相互作用を検討するための臨床試験を実施した。この結果をもとに PBPk モデルを用いた解析を実施している。

一方、臓器内濃度を非侵襲的かつリアルタイムに測定可能な PET/SPECT リガンドに関する研究の進展として、¹¹C デヒドロpravastatin の PET プロブとしての有用性を示すために健常人被験者による安全性評価試験を実施した。また、6 例健常人被験者によるリファンピシンを用いたクロスオーバー試験を実施し、肝取り込みおよび胆汁排泄における薬物間相互作用の影響を定量的に評価可能であった。さらに、新規 PET プロブとして¹¹C メトホルミンの ¹¹C 高速化学反応を用いた合成法の開発に着手した。放射純度・化学純度も高品質で得られる PET プロブ合成法を確立することができた。マウスを用いた試験により、¹¹C メトホルミンの体内動態特性と臓器分布について検討を行うとともに、有機カチオン系薬物トランスポーターである Oats ならびに Mates に対する基質認識性をピリメタミンによる薬物間相互作用試験により確認できた。

5. 今後の計画

平成 27 年度以降の研究計画の柱として、まず代謝・輸送過程の両方が関与する複雑な薬物間相互作用の PBPk モデルを用いた予測法の確立が挙げられる。同時に、*in vitro* 試験の結果を統合的に組み込んだ *in vitro-i n vivo* 補外法 (IVIVE) の確立を第二の柱とする。これにより、代謝・輸送の *in vitro* 試験 (ヒト肝ミクロソーム、発現系、ヒト凍結肝細胞等) により求めたパラメータを統合的に用い、PBPk モデルに組み込むことでヒトでの薬物動態・薬物間相互作用を予測可能となる。さらに、予測性の高い Virtual clinical trial の実施および検証を行い、個人差によるばらつきを考慮した上で薬物動態のみならず薬効・副作用までシミュレーションする方法論を構築する。これらと並行して、④ヒトにおける PET 試験を基にした体内動態・薬効予測性の向上を引き続き進める。数理モデルを導入することによって精度の高い解析を行い、取り込みおよび排泄トランスポーター基質の挙動を予測するためのモデルの精度を高める。

研究期間終了までにこれらを達成し、創薬初期のスクリーニングにより得られるデータを最大限に生かせる全身の統合的な薬効・副作用予測モデルを構築することで、医薬品開発の各プロセスにおいてコンピュー

ターを用いたシミュレーションにより候補医薬品を合理的に選択する方法論を確立する。このような方法論を産業界に提示することで、創薬における成功率の向上と加速化に貢献するとともに、安全で有効な医薬品を迅速に届けるといった医薬品行政のニーズにも大きく貢献していきたい。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Imamura Y, Tsuruya Y, Damme K, Heer D, Kumagai Y, **Maeda K**, Murayama N, Okudaira N, Kurihara A, Izumi T, **Sugiyama Y**, Kusuhara H. 6 β -Hydroxycortisol is an endogenous probe for evaluation of drug-drug interactions involving a multispecific renal organic anion transporter, OAT3/SLC22A8, in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* 42, 685-94 (2014)
2. **Ieiri I**, Tsunemitsu S, **Maeda K**, Ando Y, Izumi N, Kimura M, Yamane N, Okuzono T, Morishita M, Kotani N, Kanda E, Deguchi M, Matsuguma K, Matsuki S, Hirota T, Irie S, Kusuhara H, **Sugiyama Y**. Mechanisms of pharmacokinetic enhancement between ritonavir and saquinavir; micro/small dosing tests using midazolam (CYP3A4), fexofenadine (p-glycoprotein), and pravastatin (OATP1B1) as probe drugs. *J Clin Pharmacol.* 53, 654-61 (2013)
3. **Shingaki T**, Takashima T, Ijuin R, Zhang X, Onoue T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Cui Y, Wada Y, Suzuki M, **Maeda K**, Kusuhara H, **Sugiyama Y**, **Watanabe Y**. Evaluation of Oatp and Mrp2 activities in hepatobiliary excretion using newly developed positron emission tomography tracer [¹¹C]dehydropravastatin in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 347, 193-202 (2013)
4. Tomita Y, **Maeda K**, **Sugiyama Y**. Ethnic Variability in the Plasma Exposures of OATP1B1 Substrates Such as HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Kinetic Consideration of Its Mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 94, 37-51 (2013)

受賞等

2014 年 3 月 米国臨床薬理学会 (ASCPT) "2014 Rawls Palmer Progress in Medicine Award"

2014 年 7 月 30 日、トムソン・ロイター (情報サービス企業) の独自の分析により、「世界で影響力を持つ科学者」3,215 名を選出された。2001 年の同分析に引き続き選出される研究者は非常に希少である。

ホームページ等

<http://www.riken.jp/research/labs/rinc/sugiyama/>