

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 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

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

すぎやまゆういち
杉山 雄一

研究分野：薬物動態・代謝学

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、生理学的薬物速度論モデル

【研究の背景・目的】

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、細胞内外への薬物や内在性物質の輸送を担っている。近年、トランスポーターの機能がヒトの遺伝子多型や肝・腎疾患の有無、薬物間相互作用によって変動し、医薬品の体内動態・有効性・安全性に影響を与える例が蓄積されつつある。本研究では、トランスポーターの関わる薬物動態の変動をメカニズムに基づいて定量的に予測する方法論を確立することを目的としている。

【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(図1)。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(図2)。過去の相互作用データを用いるが、一部臨床試験を追加する。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・毒性をより高精度に予測する方法論を構築する。

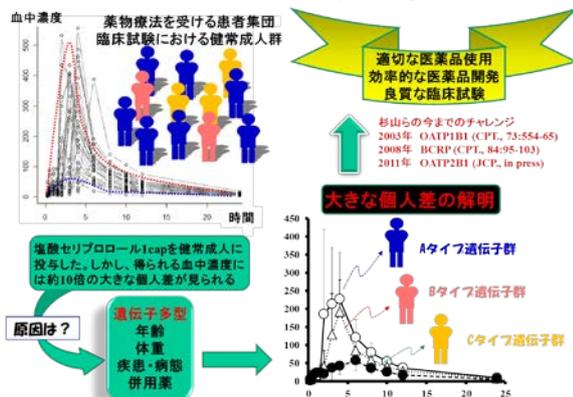


図1 薬物動態の個人間変動の解析・予測

【期待される成果と意義】

本研究により、ヒトにおける薬物トランスポーター機能の変動による薬物動態・薬効・毒性の変動を精度良く予測するための方法論が構築されることから、新薬開発のための臨床試験において薬物動態パ

ラメータの個人差の解釈や薬物間相互作用点の同定等に即利用可能な形で提案することにより、創薬産業への波及効果は非常に大きいと考えられる。また、臨床においては医薬品の有効性や安全性の向上にも大きく貢献できると考えられる。

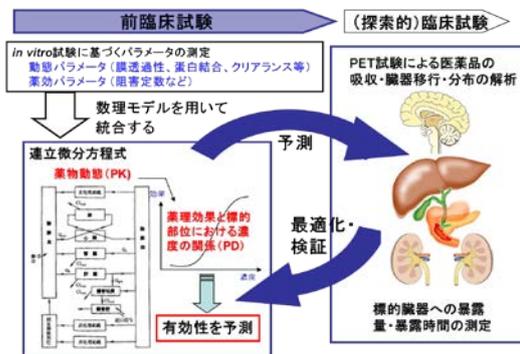


図2 PBPKモデリング・シミュレーションによる薬物動態・薬効の予測

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ito S, Sugiyama Y et al. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral uptake by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the pharmacokinetic drug-drug interactions caused by cimetidine in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 340:393-403, 2012.
- Maeda K, Sugiyama Y et al. Identification of the rate-determining process in the hepatic clearance of atorvastatin in a clinical cassette microdosing study. *Clin Pharmacol Ther* 90:575-581, 2011.
- Kusuhara H, Maeda K and Sugiyama Y. Impact of drug transporters in the pharmacological and adverse reactions of drugs. In *New Horizons in Predictive Toxicology. Current Status and Application*, ed. Alan G.E. Wilson, pp 563-588, RSC Publishing, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度
148,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.riken.jp/r-world/research/lab/ippm/index.html>