

時間依存的阻害を考慮した薬物トランスポーターOA TPの関与する薬物相互作用予測

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-11-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00060026

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



博士論文要約

学位論文題名

時間依存的阻害を考慮した薬物トランスポーターOATP の関与する薬物相互作用予測

専攻(Division) : 創薬科学専攻

研究室(Laboratory) : 分子薬物治療学

氏名(Name) : 田口 貴之

主任指導教員氏名(Primary supervisor name) : 加藤 将夫

有機アニオントランスポーターOATP1B1 は肝細胞の血管側に発現しており、様々な物質の肝臓内への移行に関与している。薬物相互作用 (DDI) ガイドラインでは OATP 阻害による DDI を予測するための式が示されているが、OATP 阻害には時間依存的阻害や長時間持続的阻害などが報告されており、DDI ガイドラインの予測式を用いても一部の例で偽陰性と判定される。DDI のリスクを考えるうえで偽陰性の回避は重要であることから、本研究では時間依存的 OATP 阻害に着目し、従来の DDI 予測法と比較して予測精度の高い DDI 予測法の構築を目指した。

本検討では、肝細胞への取り込みに対する OATP1B1 の寄与率を考慮した R 値 (R_0 、 R_1 、 R_2 及び R_3) 及び OATP1B1 の寄与率を 100% とした R' 値 (R_0' 、 R_1' 、 R_2' 及び R_3') を算出し、臨床 DDI 試験における AUC 比と比較することで、その予測精度を検証した。 R_0 及び R_0' は、可逆的阻害に基づく DDI 予測式であり、阻害定数は非プレインキュベーション条件下の阻害定数とした。 R_1 及び R_1' は、可逆的阻害に基づく DDI 予測式であり阻害定数はプレインキュベーション条件下の阻害定数とした。 R_2 及び R_2' は、OATP1B1 活性の不活化と回復パラメータからなる予測式とした。 R_3 及び R_3' は、可逆的阻害及び不活化と回復パラメータの両方を含む予測式とした。R 値及び R' 値の算出に必要なパラメータは OATP1B1 安定発現細胞を用いた各種試験により算出した。

R_0 (R_0') 及び R_1 (R_1') は時間依存的 OATP1B1 阻害薬の DDI を著しく過小評価した。従って時間依存的 OATP1B1 阻害薬の DDI を偽陰性と判定する可能性が高いことが示唆された。一方で、 R_2 及び R_3 は、 R_0 (R_0') 及び R_1 (R_1') と比較して臨床における AUC の上昇率に近く、より定量的な DDI 予測の指標になりえると示唆された。さらに、OATP1B1 の寄与率を 100% とした R_2' 及び R_3' は、OATP1B1 阻害による DDI の偽陰性を避けられる指標になりえると推察された。

本研究は医薬品開発において、時間依存的 OATP1B1 阻害作用を有する開発化合物の DDI の偽陰性の回避において有用である。さらに、OATP 以外のトランスポーターに関しても時間依存的阻害作用が報告されていることから、様々なトランスポーターに対する DDI 予測にも応用できる可能性がある。