

## 自己評価報告書

平成23年 4月27日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2011

課題番号：20249008

研究課題名(和文) 薬物トランスポーター機能をヒト *in vivo* で評価可能なプローブ薬の開発研究課題名(英文) Development of probe drugs for the evaluation of *in vivo* functions of drug transporters in humans

研究代表者

杉山 雄一 (SUGIYAMA YUICHI)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：80090471

研究分野：分子薬物動態学・生物薬剤学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物トランスポーター、プローブ薬、体内動態、薬物間相互作用、フェノタイプング、律速段階

## 1. 研究計画の概要

本研究では、医薬品の体内動態に影響を与える因子の一つとしての薬物トランスポーターの機能をヒト *in vivo* において定量的に推定するためのプローブ基質・阻害剤の探索、並びにそれらを用いることでヒト生体におけるトランスポーターの役割を予測する方法論の開発を目指したものである。これらの目的を達成するために、*in vitro* 実験によるプローブ薬物の基質認識・阻害特性の検証、動物実験を介したプローブ薬物によるトランスポーター機能検証に関する検討、さらには、ヒト臨床試験を行い、プローブ薬物を用いたヒト *in vivo* におけるトランスポーター機能の推定法の確立までを行うものである。

## 2. 研究の進捗状況

- (1) 腎臓の血管側に発現する OAT1, OAT3 の機能を評価しうるプローブ薬物として、*adefovir*, *benzylpenicillin* (PCG) をそれぞれ候補薬物として見出した。また *p*-aminohippurate (PAH) を OAT1 選択的阻害剤として、また *probenecid* が OAT1, OAT3 両方の阻害剤として用いることを見出した。ヒト臨床試験の結果、PCG には再吸収の関与があり結果の解釈に注意を要するが、概ね *in vitro* 実験の結果を反映するものとなった。
- (2) 腎臓の排出トランスポーター MATE に対するヒト臨床で用いる選択的阻害剤 *pyrimethamine* を見出し、臨床研究を通じて、*metformin* との相互作用試験を実施・検証することができた。
- (3) ヒト MRP2 の機能診断プローブとして、MRI 造影剤 Gd-EOB-DTPA の利用可能性に

ついて *in vitro* 試験により検証し、OATP1B3 により肝取り込みされ、MRP2 により排出されることが示唆された。

(4) 血管側に発現する排出トランスポーター MRP3, MRP4 の機能プローブを探索すべく、ヒト肝臓におけるアニオン性化合物の経細胞輸送を再現するモデル実験系として、OATP1B1/MRP2/MRP3 or 4 のトリプルトランスフェクタントを新規構築し、*in vivo* の結果を再現する実験系としての有用性を示した。

(5) CYP3A4, OATPs の両方の基質薬物 *atorvastatin* について、それぞれのプローブ薬物 *midazolam*, *pravastatin*、および選択的阻害剤 *itraconazole*, *rifampicin* を用いて、*in vitro* 実験による検証、さらにヒト臨床試験でのカクテル投与試験を実施し、阻害プロファイルより *atorvastatin* の肝クリアランスの律速段階は、OATPs であることを見出した。

## 3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由)

これまで、薬物の代謝にとって重要な異物解毒臓器である肝臓・腎臓に発現する取り込み・排出トランスポーターのプローブ薬物を *in vitro* 実験や動物実験より見出し、さらにヒト臨床試験で検証することが複数の事例で進行しており、当初の目標に従い着実に研究が進んでいるといえる。

## 4. 今後の研究の推進方策

今後は、プローブ薬物・阻害剤を利用したヒトにおけるトランスポーターの重要性を示唆できるような臨床研究のデザインを構

築し、実施することを行うとともに、ヒト消化管における CYP3A4, P-gp を意識して、これらが、薬物の消化管吸収において相対的にどの程度重要であるかを、プローブ基質の挙動を利用して、適切な数理モデルを作成することで、定量的に予測する方法論の構築を目指す。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

① Watanabe T, Kusuhara H, Watanabe T, Debori Y, Maeda K, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Ogilvie BW, Parkinson A, Hu Z, Sugiyama Y. Prediction of the overall renal tubular secretion and hepatic clearance of anionic drugs and a renal drug-drug interaction involving OAT3 in humans by in vitro uptake experiments. Drug Metab Dispos, in press (2011)

② Takashima T, Nagata H, Nakae T, Cui Y, Wada Y, Kitamura S, Doi H, Suzuki M, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y. Positron emission tomography studies using

(15R)-16-m-[11C]tolyl-17, 18, 19, 20-tetra norisocarbacyclin methyl ester for the evaluation of hepatobiliary transport. J Pharmacol Exp Ther 335, 314-323 (2010)

③ Hirouchi M, Kusuhara H, Onuki R, Ogilvie BW, Parkinson A, Sugiyama Y. Construction of triple-transfected cells [organic anion-transporting polypeptide (OATP)

1B1/multidrug resistance-associated protein (MRP) 2/MRP3 and OATP1B1/MRP2/MRP4] for analysis of the sinusoidal function of MRP3 and MRP4. Drug Metab Dispos 37, 2103-2111 (2009)

④ Matsushima S, Maeda K, Inoue K, Ohta KY, Yuasa H, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Kusuhara H, Sugiyama Y. The inhibition of human multidrug and toxin extrusion 1 is involved in the drug-drug interaction caused by cimetidine. Drug Metab Dispos 37, 555-559 (2009)

⑤ Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, Sugiyama Y. The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. Drug Metab Dispos 25, 1891-1901 (2008)

[学会発表] (計 25 件)

① Kazuya Maeda, Yuichi Sugiyama, IVIVE for

hepatic and renal transporters, 2010 FIP PSWC/AAPS annual meeting and exposition, 2010.11.15, New Orleans, LA, USA

② Yuichi Sugiyama, Rate-determining process of a co-substrate of uptake transporter and metabolizing enzyme in the liver, MDO2010, 2010.5.17, Beijing, China

③ Kazuya Maeda and Yuichi Sugiyama, QUANTITATIVE PREDICTION OF THE CLEARANCE PATHWAYS OF TRANSPORTER SUBSTRATES FROM IN VITRO EXPERIMENTS, 7th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting, 2009.5.12, Florida, USA

④ Yuichi Sugiyama, Drug Transporters in the New Drug Discovery and Development, 3rd Asian Pacific Regional Meeting of ISSX, 2009.5.10, Bangkok, Thailand

⑤ Yuichi Sugiyama, Integration of In Vitro and In Vivo Data of Transporter Mediated Drug-drug Interaction and Pharmacogenomics, 2nd Asian-Pacific ISSX meeting, 2008.5.12, Shanghai, China

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特になし