

利用成果報告書

- 1 課題番号 H27-002
- 2 報告者 杉山 雄一 国立研究開発法人理化学研究所イノベーション推進センター 杉山特別研究室
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 ヒト薬物動態解析のための前処理および質量分析装置を用いた高感度分析・定量法の構築
- 5 使用装置名 トリプル四重極質量分析装置
- 6 利用期間 平成27年 4月 1日 ~ 平成28年 3月 31日

7 利用成果・実績の概要

【目的】肝臓において、organic anion transporting polypeptides (OATPs) および cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) は多くの薬物の消失に関与し、薬物間相互作用も多数報告されている。本研究ではOATPs/CYP3A4のdual基質薬をカセット投与する自主臨床試験を実施し、OATPsおよびCYP3A4阻害による薬物動態の変動を定量的に解析することで肝消失律速過程を予測する。臨床に比べて1/300から1/5の投与量を用いるため、前処理法と液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)を組み合わせた高感度分析・定量法を構築する。

【方法】健康人8名を対象とし、全3期からなるクロスオーバー試験を理研・東大・ピーワンクリニックの共同研究として実施した。I期はdual基質薬としてボセンタン(BOS)、レバグリニド(RPG)、ダルナビル(DRV)、シメプレビル(SPV)、クラリスロマイシン(CLM)と、CYP3A4プローブ基質薬であるミダゾラム(MDZ)をカセットで経口投与した。II期ではOATP阻害薬としてリファンピシン(RIF)を併用投与(経口)、III期ではCYP3A4阻害薬としてイトロコゾール(ITZ)を併用投与(静注)した。得られた血漿サンプルをタンパク質・リン脂質除去プレート(ISOLUTE PLD+: Biotage社)で処理後に濃縮し、超高速液体クロマトグラフ(Prominence LC: 島津製作所)およびトリプル四重極質量分析装置(AB SCIEX QTRAP 5500: Applied Biosystems社)を用いて高感度な定量を実施した。血漿中濃度推移の結果に基づき、拡張クリアランス理論に基づいて肝消失律速過程を解析した。

【結果・考察】前処理とLC-MS/MS測定条件を最適化することにより、血漿サンプル中の微量薬物を測定可能となった。RIFとの併用により、BOS、RPG、DRV、SPV、CLMの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が上昇した。ITZとの併用では、MDZに加えてDRVとSPVのAUC上昇が見られたが、BOSとRPGでは見られなかった。RPGについては、肝代謝に占めるCYP3A4の寄与率が低いことが原因と考えられた。一方、BOSについては、拡張クリアランス理論に基づき、肝消失律速過程がOATPsによる肝取り込みであることが示唆された。さらに、プローブ基質薬のAUC上昇率からOATPsおよびCYP3A4の阻害率を予測し、各dual基質薬の肝消失律速過程を決める β 値を逆算した。

8 社会・経済への波及効果

【結論および社会・経済への波及効果】OATPs/CYP3A4 dual基質薬の肝クリアランスに対してOATP阻害またはCYP3A4阻害が与える影響は、肝消失律速過程の違いで説明可能であった。今後は β 値をサンドイッチ培養ヒト肝細胞やヒト肝ミクロソーム等を用いたin vitro試験により予測する方法論を構築することで、トランスポーターと代謝酵素の両方が関与する複雑な薬物間相互作用の予測が可能となり、将来的には創薬において有効性が高く副作用リスクの低い医薬品候補化合物の選択に貢献すると考えられる。

9 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別) | 発表者氏名 | 発表した場所(学会等名) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|---|--|----------------------------|--------------|--------|
| 肝取り込みトランスポーターOATPsおよび代謝酵素CYP3A4のdual基質薬の関与する薬物間相互作用の臨床解析、口頭発表 | 吉門 崇1、降旗 聖子2、寺島 花野3、中山 丈史3、石亀 啓子1、常本 和伸1、前田 和哉3、楠原 洋之3、降旗 謙一2、○杉山 雄一 | 第36回 日本臨床薬理学会(京王プラザホテル、東京) | 平成27年 12月 9日 | 国内 |

10 学会誌・雑誌等における論文掲載 投稿準備中