

26N-am08

オセルタミビルはヒトペプチドトランスポーター PEPT1 の基質である

○荻原 琢男¹, 叶 隆¹, 我妻 瑤恵², 和田 翔¹, 藪内 光³, 白坂 義之⁴,
森本 かおり¹, 小林 彰子², 玉井 郁巳⁴(¹高崎健康福祉大薬, ²高崎健康福祉大健
康福祉, ³ジェノメンブレン, ⁴金沢大院薬)

【目的】我々はオセルタミビルを用いた経口投与の検討において、哺乳ラットを母獣から隔離して絶食すると、オセルタミビルの血中濃度が上昇し毒性発現頻度・強度が増大する傾向を認めたことから、ミルク成分もしくはその代謝物により吸収が阻害される機構が存在する可能性を考えた。そこで本研究では、オセルタミビルの体内動態を決定する要因のひとつを明らかにするために、オセルタミビルの消化管吸収特性について検討した。

【方法】ヒト結腸ガン由来消化管上皮細胞 (Caco-2 細胞) を用いて透過性試験を行い、各種阻害剤の影響を検討することにより関与するトランスポーターを推定し、発現系を用いて確認を行った。さらにラットを用いた *in vivo* 実験において、吸収におけるトランスポーターの関与を検討した。

【結果および考察】Caco-2 細胞を用いたオセルタミビルの吸収方向への透過性試験において、glycylsarcosine (GlySar) などのジペプチドにより阻害効果が観察されたことから、オセルタミビルの消化管吸収にペプチドトランスポーターPEPT1 が関与することが推定された。そこで PEPT1 発現細胞を用いて確認したところ、オセルタミビルの取り込みは mock 細胞より顕著に高く、飽和性を示し、GlySar 存在下では有意に減少した。さらにラットを用いた *in vivo* の検討において、GlySar を含む溶液やミルクとともにオセルタミビルを経口投与すると、未変化体の最高血中濃度および AUC が有意に低下した。これらの結果から、オセルタミビルが PEPT1 の基質であり、ミルク由来のペプチドがオセルタミビルの吸収を阻害する可能性が示唆された。