

新規血小板増加薬 Eltrombopag の体内動態と肝取り込み機構

○竹内 和也¹, 松原 和貴¹, 梅田 沙希¹, 杉浦 智子¹, 中道 範隆¹, 加藤 将夫¹
(¹金沢大院薬)

【目的】Eltrombopag(ELT)は、米国において慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として承認された新規の低分子経口血小板増加薬である。 ¹⁴C-ELT をラットに経口投与すると、肝臓及び胆汁中に高いレベルの放射能が検出されると報告されている(申請概要書)が、その詳細な体内動態や肝取り込み機構は不明である。我々は、薬物の肝取り込みに関わる新規の輸送機構の解明を目指し、ラットを用いて ELT の体内動態と肝取り込み機構の検討を行った。

【方法】胆管カニュレーションラットを用いた ELT の *in vivo* PK 解析, ラットを用いた integration plot 解析, 及びラット凍結遊離肝細胞を用いた ELT の取り込み実験を実施した。

【結果・考察】胆管カニュレーションラットに ELT を静脈内投与したところ、33 mL/h/kg の全身クリアランスを示し、投与後 72 時間までに約 40%が未変化体として胆汁中に排泄された。さらに、OATP 阻害剤である Rifampicin との併用試験を行ったところ、全身クリアランスおよび胆汁排泄量が若干低下する傾向が認められた。また、ラットを用いた integration plot 解析では 56 mL/h/kg の肝取り込みクリアランスを示し、全身クリアランスの 2 倍弱の値であった。肝取り込み機構の特徴を明らかとするために、ラット凍結遊離肝細胞を用いた取り込み実験を実施したところ、温度および時間依存的な取り込みが認められた。しかし、OATP, OCT および OCTN ファミリーの典型的な基質や阻害剤では明確な取り込みの減少は認められなかった。これらの結果より、血中からの ELT の消失は肝取り込み律速に近いことが明らかとなり、また肝取り込みには何らかの輸送機構が関与していることが示唆された。