

SL10 薬物消失の律速段階；肝、腎における取り込みトランスポーターと代謝酵素／排泄トランスポーターの共通の基質になる化合物を用いた解析
Rate-Determining Process of a Co-Substrate of Uptake Transporter and Metabolizing Enzyme/Efflux Transporter in the Eliminating Organs

杉山 雄一 (Yuichi SUGIYAMA)

東京大学大学院薬学系研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

最終的に肝、腎において代謝、胆汁中・尿中排泄で消失する化合物においても、血中からの消失クリアランスが、トランスポーターによる肝、腎への取り込みにより支配されていることが多く、このような場合を、“取り込み律速”と呼ぶ。トランスポーターは、しばしば、薬効/副作用に関わる臓器への薬物分布に影響を与える結果、薬効/副作用を制御する重要な因子となる。例えば、スタチンの多くは、有機アニオントランスポーターである OATPs により、薬効標的の存在する臓器である肝臓に選択的に分布するものが多く、その特性は薬効発現にとって有利に働いている。この肝取り込み過程がスタチンの血中消失を支配する（取り込み律速）こと、かつこの過程に薬物間相互作用や遺伝子多型による個人間変動の関わるが多いことから、多くの研究報告がなされてきた。従って、肝・腎クリアランスにおける律速段階を明らかにすることは、薬物の全身曝露および標的臓器における曝露を理解するために必須である。私たちは、スタチン類の肝クリアランスにおける律速過程について、ラット、ヒトを用いた解析を行った。ラット *In vivo* の体内動態解析より算出される肝固有クリアランスは、肝細胞を用いた *in vitro* の肝取り込み固有クリアランスとは近い値を示したが、肝ミクロソームを用いて得られた肝代謝固有クリアランスよりもはるかに大きな値を示した。ラットでの *in vitro/in vivo* の乖離を補正するための係数 (SF) を用いてヒトにおける *in vitro* 肝取り込み固有クリアランスを補外して得られたヒト肝取り込み固有クリアランスは、*in vivo* ヒト肝固有クリアランスと近い値を示したが、肝代謝固有クリアランスを基にヒト肝固有クリアランス補外した値は、かなりの程度、真の値を過少評価した。これらの結果から、今回用いた4種のスタチン (pravastatin, pitavastatin, atorvastatin, and fluvastatin) においては、ラットでもヒトでも、肝クリアランスが取り込み過程により支配されていることが示された。このように、ヒト凍結肝細胞を用いた取り込み実験より得られる取り込みクリアランスおよびラットで得られた SF を用いることにより、ヒト肝クリアランスの *In vitro-in vivo* extrapolation が可能であることが実証された。

さらに、本発表においては、肝取り込み、細胞内代謝、胆汁排泄のすべての過程を統合するために、生理学的薬物速度論モデル (PBPK model) を用いた例、さらに本モデルにより輸送能力の変化が薬効、副作用にどのような影響を与えるかについて解析を加えた例を示す。

References;

- 1) Giacomini K. M., Sugiyama Y., 2005. Membrane transporters and drug response. In: Brunton L. 11th Edition, McGraw-Hill Professional, New York, pp. 41-70.
- 2) Maeda K. and Sugiyama Y. 2007 *In vitro-In vivo* Scale-up of Drug Transport Activities. In: "Drug Transporters" pp. 557-588, ed. by You G. and Morris M.E., Wiley Interscience
- 3) Kusuhara H and Sugiyama Y *In vitro-in vivo* extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug Metab Pharmacokinet* 24:37-52 (2009)
- 4) Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y and Sugiyama Y Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 328:652-662 (2009).
- 5) Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z and Sugiyama Y: Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase Inhibitors in rats and humans. *Drug Metab Dispos* 38: 215-22 (2010)