

28pmM-002

サンドイッチ培養肝細胞における薬剤毒性評価と薬剤性胆汁うっ滞リスクの相関性の検討

○野崎 麻友香¹, 関根 秀一¹, 伊藤 晃成¹(¹千葉大院薬)

【背景・目的】薬剤性肝障害(DILI)は医薬品の市場撤退や開発中止の原因となるため、そのリスクを前臨床段階で予測することが重要である。当研究室では胆汁うっ滞型 DILI 誘発薬物のスクリーニング系としてラットサンドイッチ培養肝細胞(rSCH)を用いた胆汁酸依存的肝毒性評価系を構築した。一方で、この評価系の臨床における胆汁うっ滞型 DILI リスクの予測性は不明である。そこで本研究では、臨床における胆汁うっ滞型 DILI リスクを算出し、本評価系の予測性を検証することを目的とした。【方法】PMDA が公表する医薬品副作用データベースより胆汁うっ滞型 DILI リスクを鑑み解析対象薬物を抽出後、インタビューフォームより胆汁うっ滞診断基準の ALP と γ -GTP の上昇件数を試験対象人数で除し、胆汁うっ滞型 DILI 発症頻度を算出した。また rSCH を用い胆汁酸添加/非添加培地に対象薬物を 24 時間曝露し、細胞毒性の指標として LDH 活性を測定した。【結果・考察】被検薬物の胆汁うっ滞型 DILI 発症頻度の中央値を境に DILI 発症の高/低頻度薬物と分類し、ROC 解析により胆汁酸依存的肝毒性の閾値を決定した結果、rSCH における胆汁酸依存的肝毒性による臨床における ALP と γ -GTP 上昇の予測性は感度、特異度 75%以上であった。しかし、クロルマジノンなど一部の胆汁うっ滞型 DILI 発症頻度が低い薬物で強い胆汁酸依存的肝毒性が見られたため、結果を解釈する際に注意を払う必要がある。本研究から rSCH における胆汁酸依存的肝毒性評価により臨床における胆汁うっ滞型 DILI 発症リスクの大小が判別可能であり、前臨床段階におけるスクリーニング系としての有用となることが示唆された。