

21P-am07

サルおよび肝移植キメラマウスにおける OATP1B 内因性基質の血中濃度推移に対するリファンピシンおよび胆汁分泌の影響

○竹原 一成¹, 渡邊 伸明¹, 森 大輝², 安東 治¹, 楠原 洋之² (¹第一三共株式会社, ²東京大学大学院薬学系研究科)

【目的】前臨床モデルとして汎用されるサル、およびヒト動態予測のツールとして近年期待される肝移植キメラマウスにおいて、Organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B を介する薬物相互作用 (DDI) リスク評価への活用を想定し、OATP1B 阻害剤であるリファンピシン処置および腸肝循環遮断の OATP1B 内因性基質の体内動態への影響を確認した。

【方法】カニクイザル、ヒト肝移植マウス (PXB マウス) に関して非処置個体および胆管・胆嚢にカテーテルをそれぞれ施したものにリファンピシンを投与し、LC-MS/MS により OATP1B 内因性基質の血中濃度推移および胆汁移行量を測定した。

【結果および考察】カテーテル非処置サルおよび PXB マウスにおいて OATP1B 内因性基質である 4 種の胆汁酸硫酸抱合体に関してリファンピシン処置により AUC は優位に増大した。カテーテルによる胆汁の体外排泄によりコントロール群における胆汁酸硫酸抱合体は経時的な低下を示した一方、リファンピシン投与群においては見られなかった。また、サル胆管カテーテルモデルにおいて OATP1B 内因性プローブとして知られる coproporphyrin I および III を検出したところ、胆汁分泌による経時的な低下は示さなかった。

この結果により、前臨床モデルにおける OATP1B 内因性基質の有用性を示した。OATP1B 内因性基質は新規候補化合物の DDI リスク評価をする上でプローブ薬を投与する試験を組む必要が無く、前臨床において簡便に *in vivo* 阻害の検証が可能となる。胆汁酸硫酸抱合体を利用する場合、腸肝循環の影響を考慮する必要性がある。