



Daiichi-Sankyo

薬物輸送トランスポーターの同定 および薬物相互作用

Daiichi Sankyo Pharma Development
徳井太郎

研究の概要

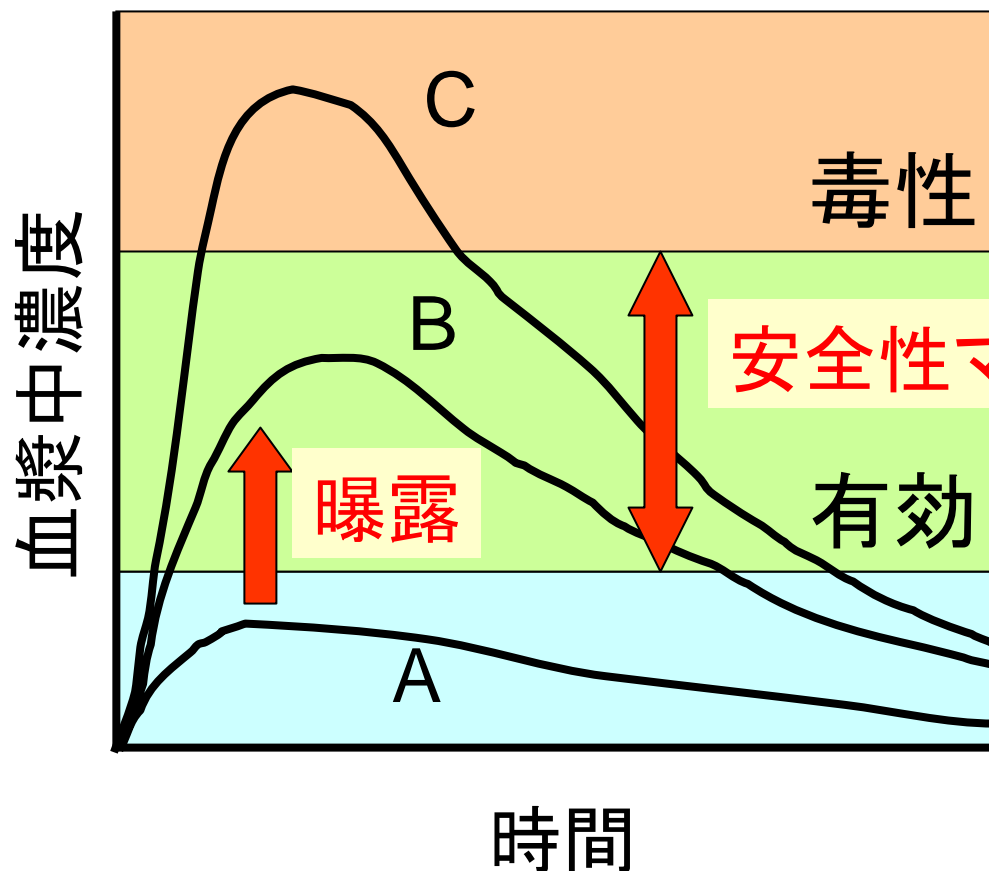
薬物動態に関するトランスポーター機能の解析
薬物動態の種差、ヒト個体差、薬物相互作用の予測
臨床への情報提供および創薬研究へのフィードバック

- 1 高脂血症治療薬プラバスタチンの肝取り込み(中井大介)
- 2 高脂血症治療薬プラバスタチンの薬物相互作用(中込里絵)
- 3 高血圧治療薬オルメサルタンの胆肝系輸送(中込里絵)
- 4 カルバペネム系抗生物質 CS-023の腎排泄(柴山貴洋)

薬剤研究開発における薬物動態研究

動物

ヒト



変動要因

個体差

病態

薬物相互作用

代謝酵素
トランスポーター

プラバスタチンの肝取り込み研究

ラット体内動態 (AR)	Komai (1992)
ラット肝細胞能動輸送	Zieglar (1992), Komai (1992), Yamazaki (1993)
ラットoatp1クローニング	Jacquemin (1994)
ラットoatp2クローニング	Noe (1997), Abe (1998)
ラットoatp2発現系輸送	Tokui (1999)
ヒトOATP1B1クローニング	Abe (1999), Hsiang (1999)
ヒトOATP1B1発現系輸送	Hsiang (1999)
ヒト肝細胞能動輸送	Nakai (2001)
ヒトOATP1B1 Genotype & PK	Nishizato(2003), Niemi (2004), Mwiny (2004)
ヒトOATP1B1 Genotype & PD	Tachibana-Iimori (2004), Igel (2006)
GemfibrozilとのヒトPK相互作用	Kyrklund (2003), Nakagomi (2007)

プラバスタチンの肝取り込み研究

プラバスタチンのオートラジオグラム

ラット体内

ラット肝臓

ラット腎臓

ラット胃

ラット腸

ヒトOATP

ヒトOATP

ヒト肝細胞

ヒトOATP

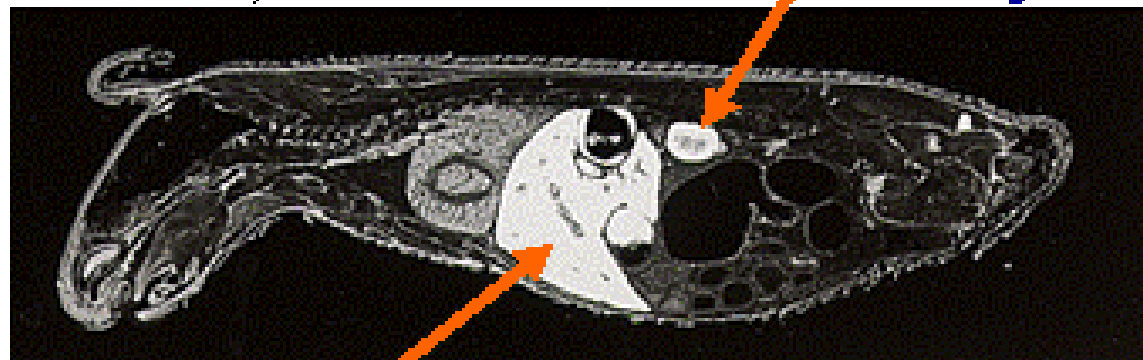
ヒトOATP

Gemfibrozil

Rat (^{14}C -pravastatin)

Kidney

Intravenous
5 min

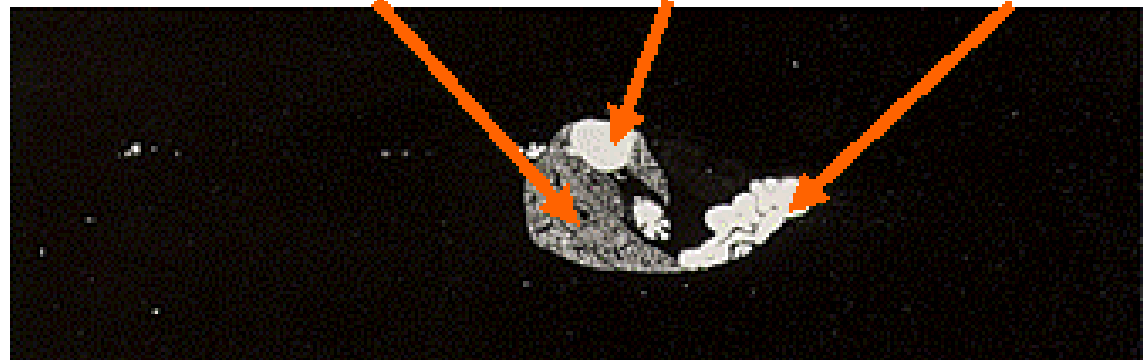


Liver

Stomach

Intestine

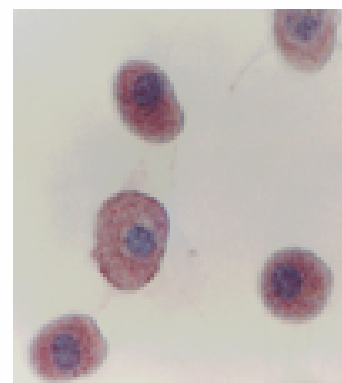
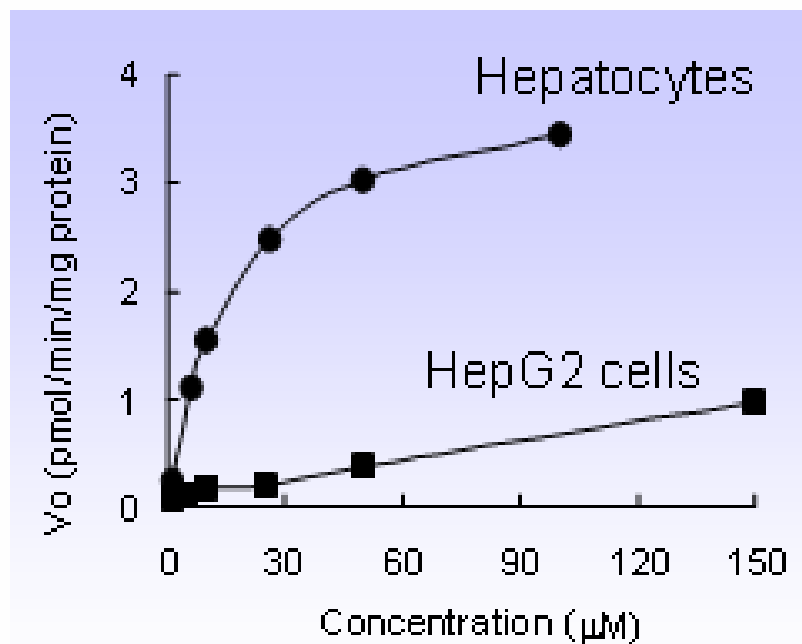
Oral
30 min



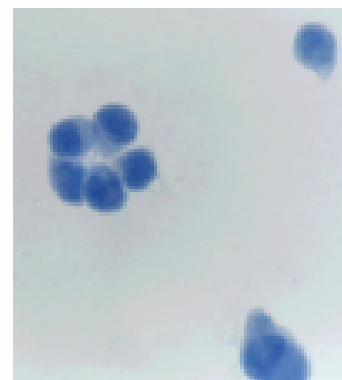
プラバスタチンの肝取り込み研究

OATP1B1 を介したプラバスタチン 取り込み

Uptake of ¹⁴C-pravastatin Anti-OATP1B1-antibody



Hepatocytes



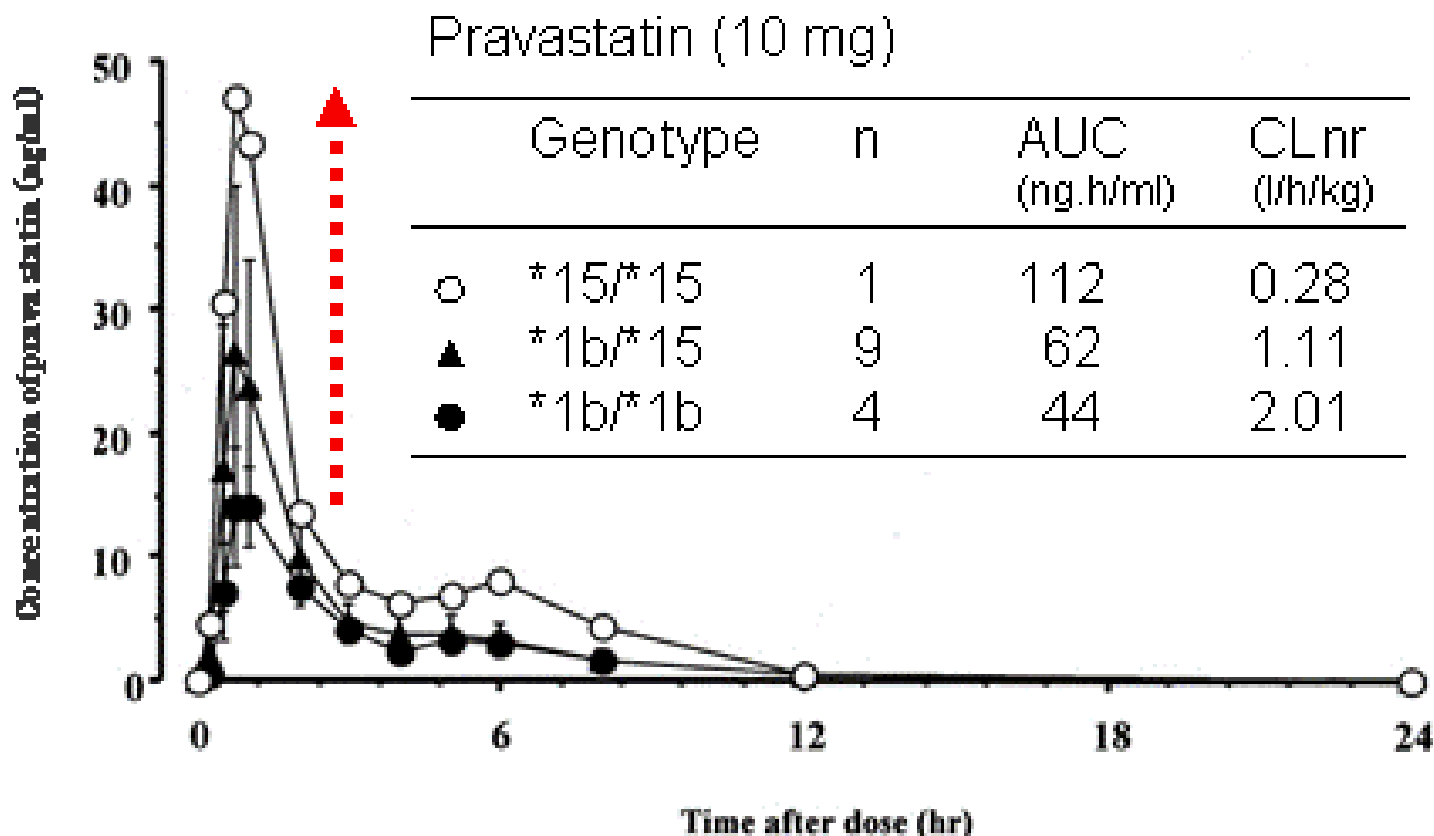
HepG2 cells

ラット体内
ラット肝細胞
ラットoat
ラットoat
ラットoat
ヒトOATP
ヒトOATP
ヒト肝細胞
ヒトOATP
ヒトOATP
Gemfibrozil

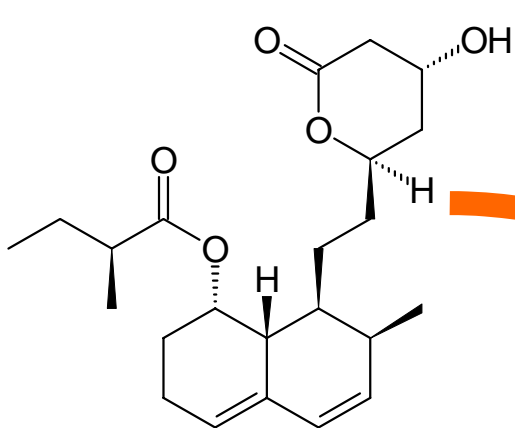
プラバスタチンの肝取り込み研究

OATP1B1 遺伝子多型の影響

ラット体内
ラット肝細
ラットoat
ラットoat
ラットoat
ヒトOATP
ヒトOATP
ヒト肝細胞
ヒトOATP
ヒトOATP
Gemfibrozil



プラバスタチンの化合物特性



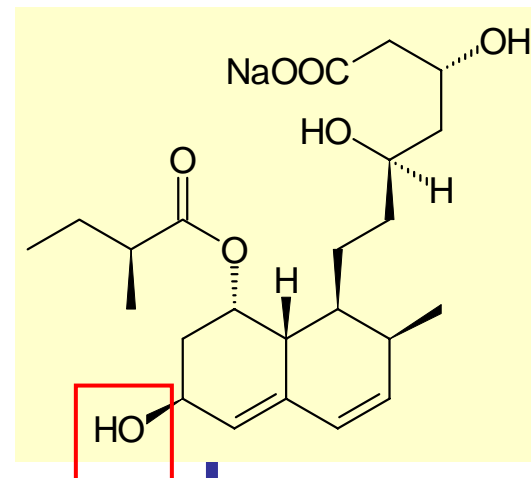
ML236B



CYP

in urine

Pravastatin



HO

分子量 : 423

LogD7.0 = -0.33

No CYP metabolism

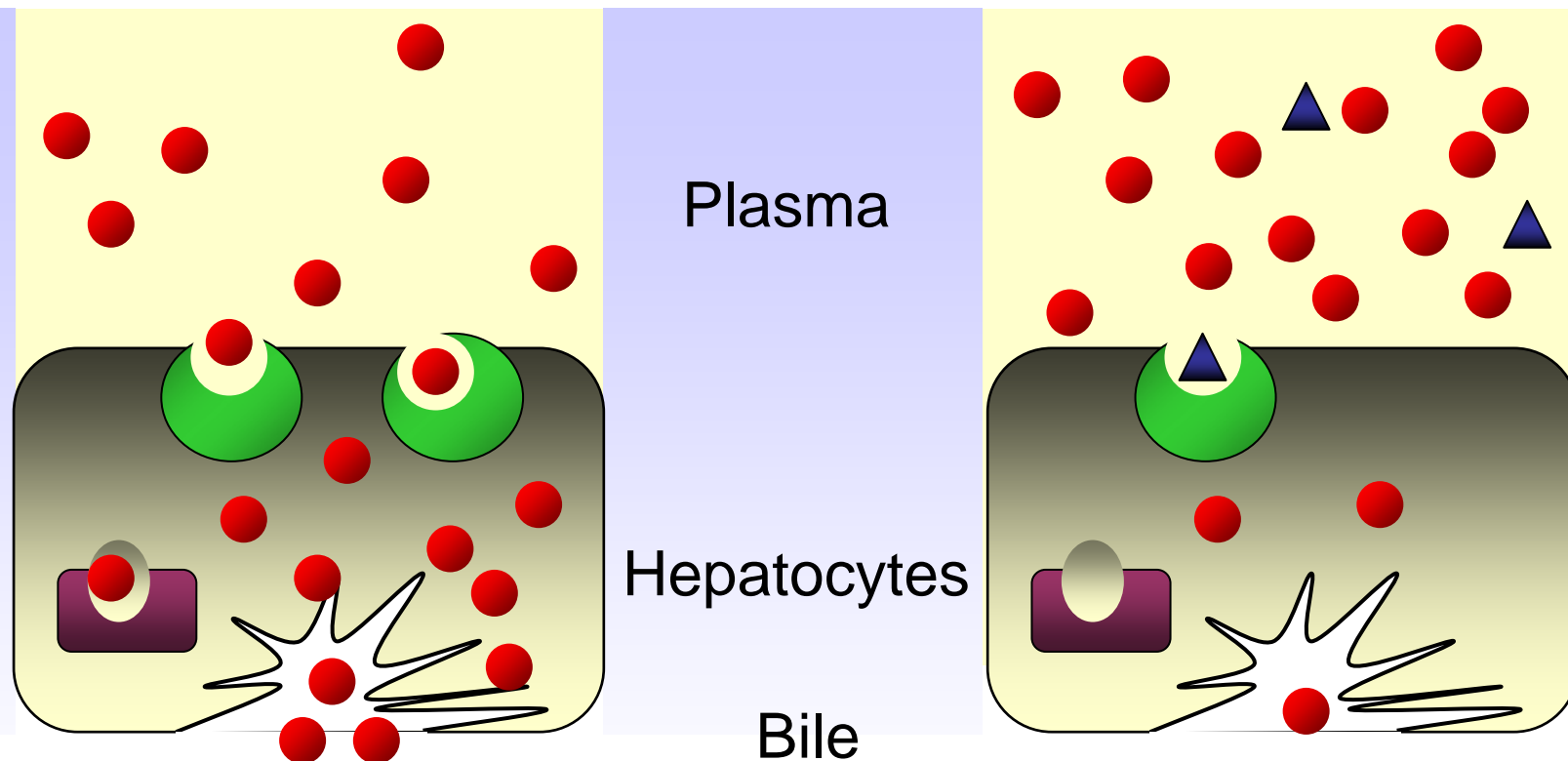
尿排泄 50%

糞中排泄 50%

肝臓は標的組織 & クリアランス組織

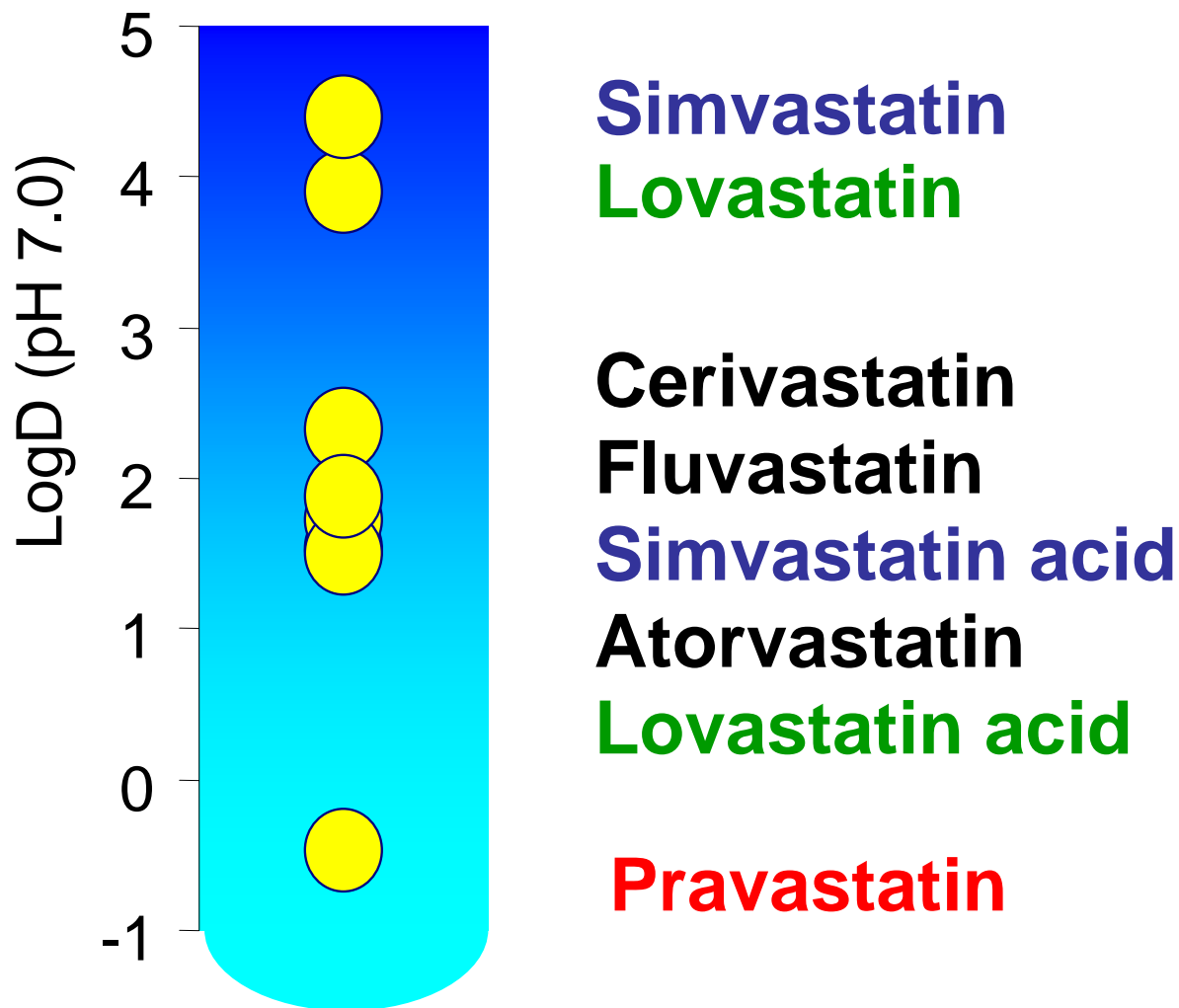
通常時

阻害剤存在時
トランスポーター欠損時



 : OATP1B1  : Pravastatin  : HMG-CoA reductase

スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)の脂溶性



スタチンのクリアランス経路

Lipophilic and bulky statins

Simvastatin

Lovastatin

Less lipophilic statins

Atorvastatin

Cerivastatin

Fluvastatin

Rosuvastatin

Pitavastatin

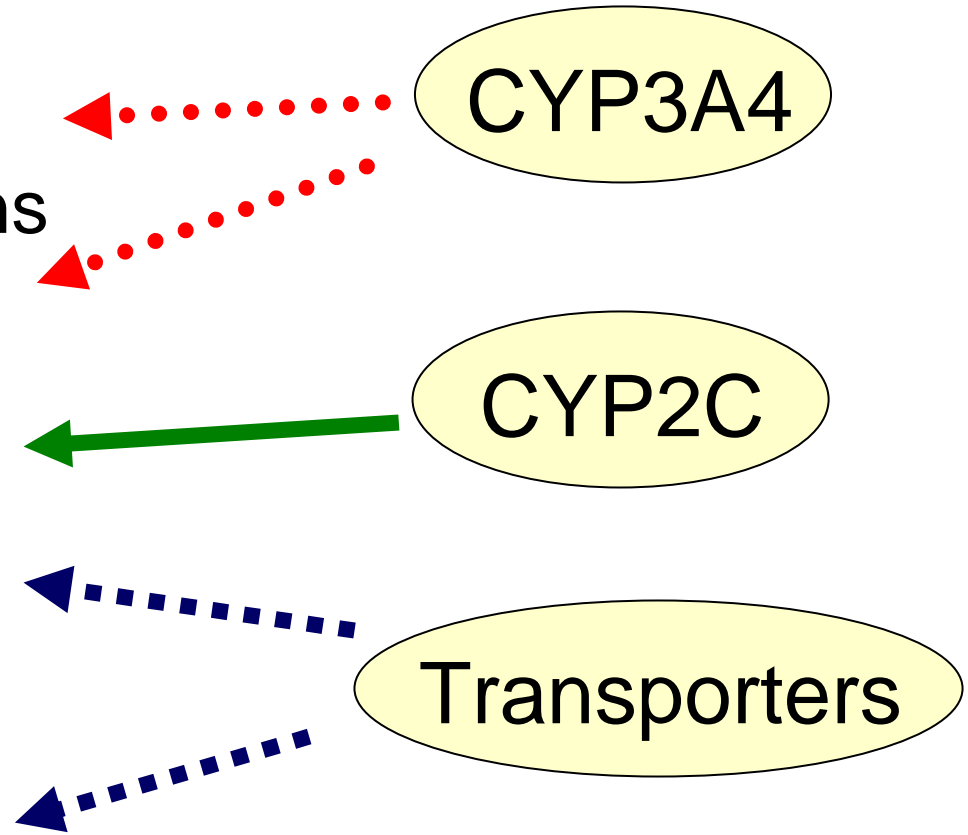
Hydrophilic statins

Pravastatin

CYP3A4

CYP2C

Transporters



重要性を増すトランスポーター経路

Lipophilic basic compounds

High throughput screening

Lipophilicity

Solubility

Metabolic stability

CYP inhibition

Hydrophilic anion (neutral) compounds

Hydrophilic anion metabolites

Substrates and/or inhibitors of transporters

いつトランスポーター研究を行うか？

薬効・毒性の標的組織への移行性を制御したい
クリアランスを制御したい

(例)カルバペネム系抗生物質：CS-023
高血圧治療薬：オルメサルタン

既存薬の体内動態にトランスポーターが関与している

(例)レニン阻害剤：アリスキレン

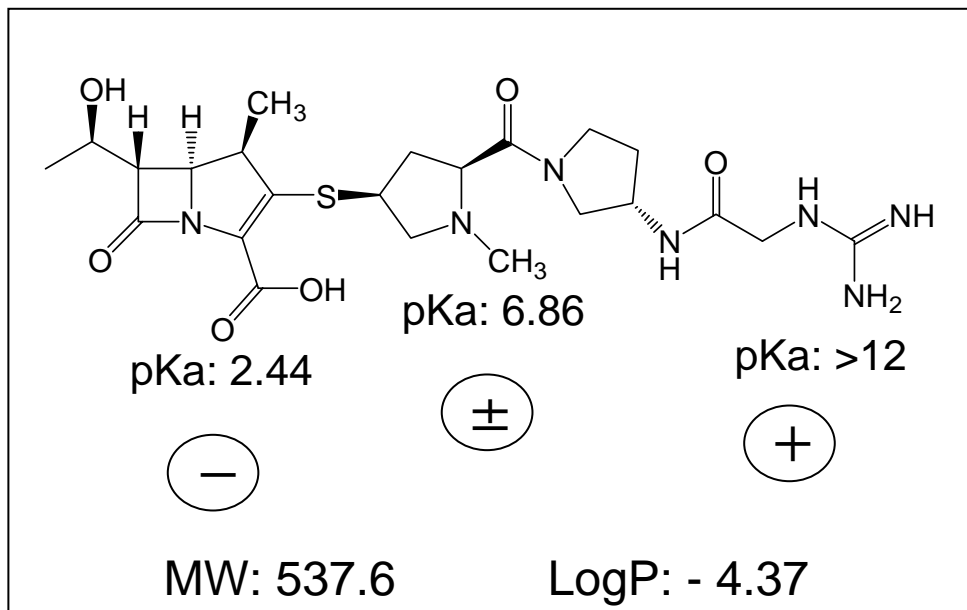
併用薬の体内動態にトランスポーターが関与している

(例)循環系疾患薬：アトルバスタチン
循環系疾患薬：ゲムフィブロジル

ヒト血漿中代謝物を予測したい

カルバペネム系抗生物質 CS-023

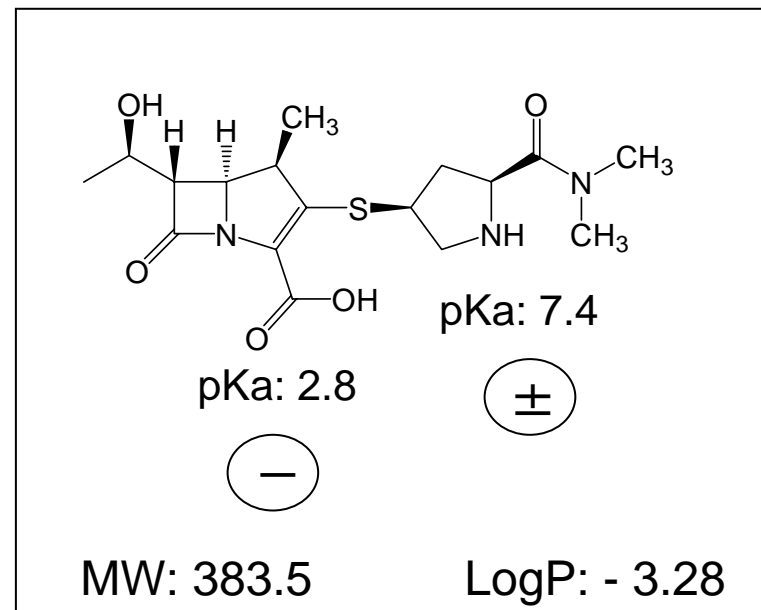
CS-023



Human Plasma

t_{1/2}: 1.9 h

Meropenem



Human Plasma

t_{1/2}: 0.98 h

hOAT-1, -3

高血圧治療薬オルメサルタン

Olmesartan medoxomil

(プロドラッグ)

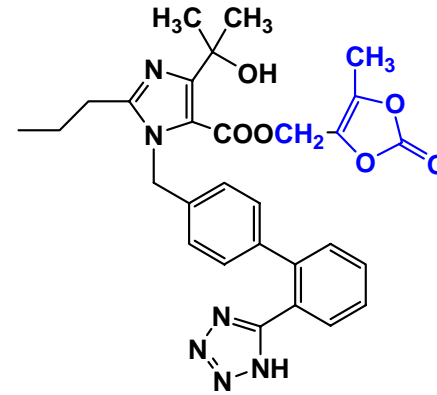
↓ 加水分解

Olmesartan

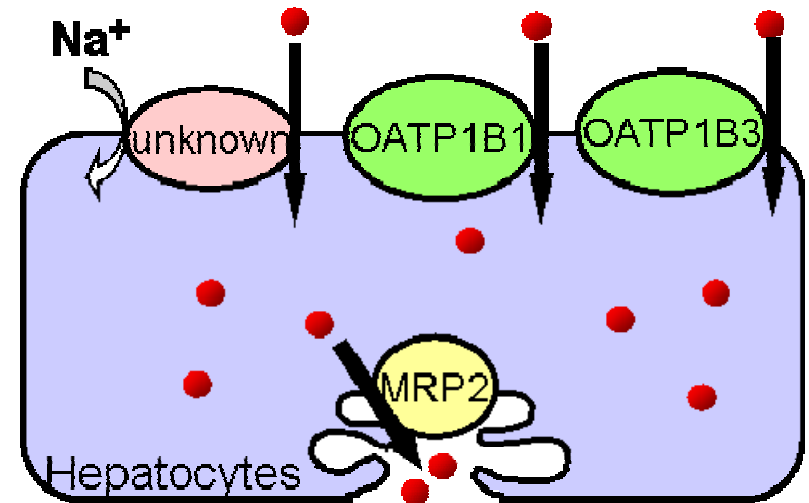
(活性体)



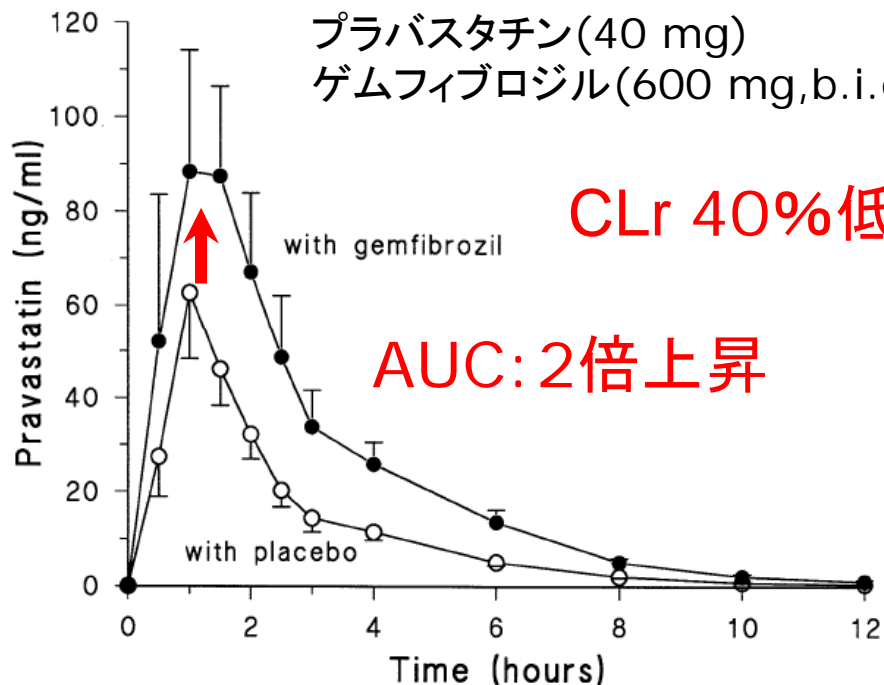
- ・CYP代謝を受けにくい
- ・Dual excretion route
 - 尿排泄 40%
 - 糞中排泄 60%



分子量 : 446
LogD7.0 = -1.2



プラバスタチンの薬物相互作用

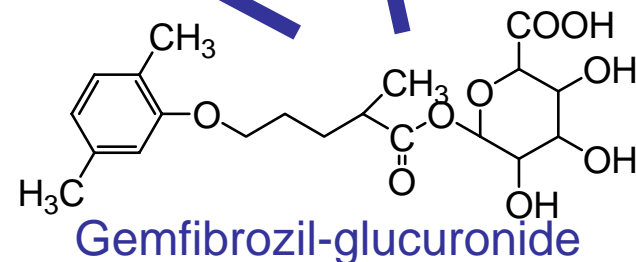
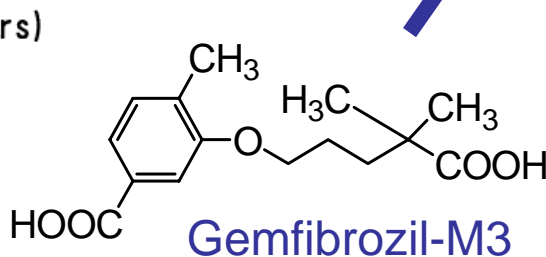


CLr 40%低下

AUC: 2倍上昇

OAT3阻害

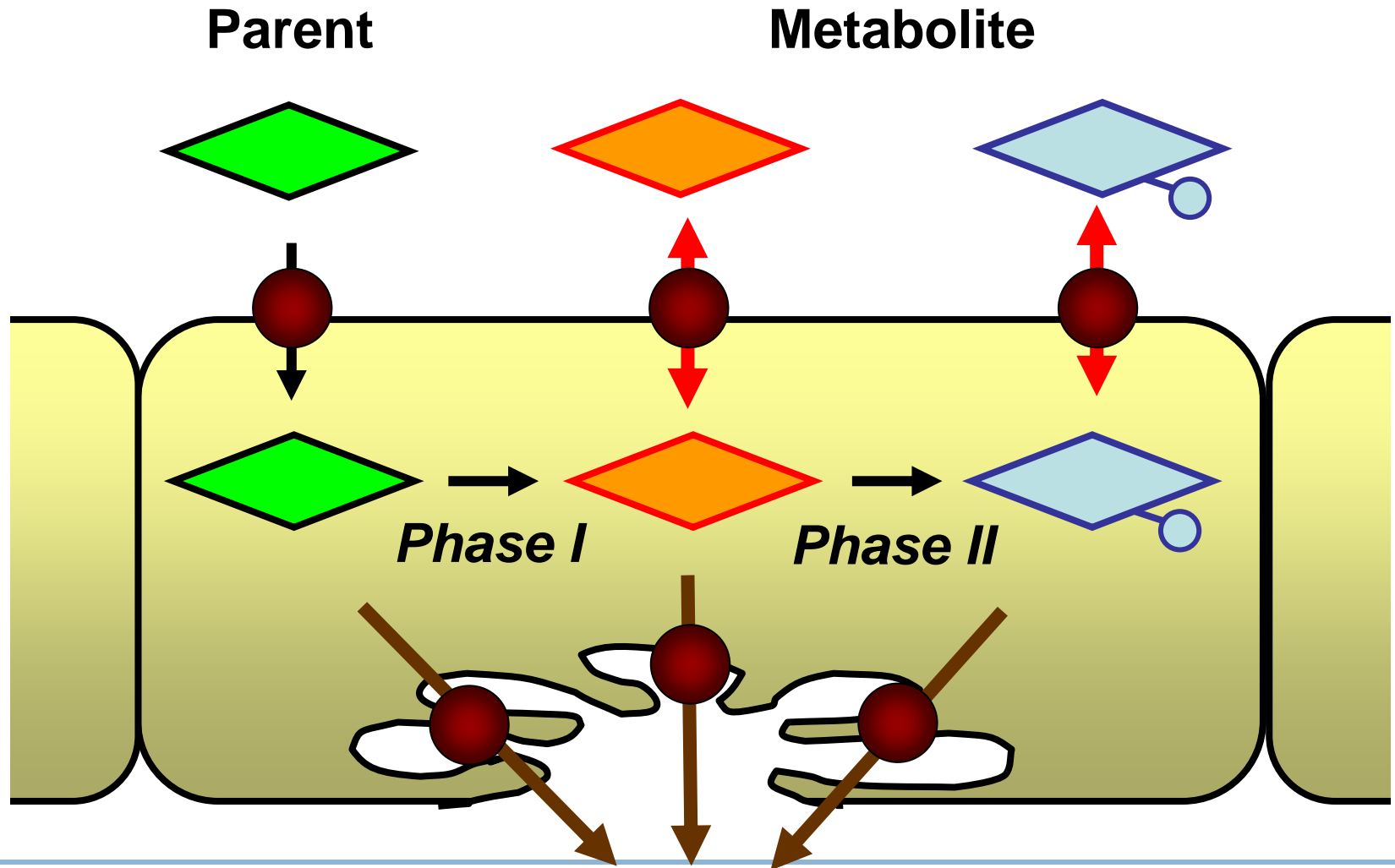
OATP1B1阻害



C.Kyrklund et al, Clin Pharmacol Ther. **73**, 538-44 (2003)

R.Nakagomi-Hagihara et al., Xenobiotica. **37**, 416-26, 474-86 (2007)

ヒト代謝物の血漿中曝露の予測



謝辞

阿部高明先生

杉山雄一先生

池田敏彦先生

駒井 亨



田中 実

中村皖一

西村憲治

岡崎 治

久保祐一

中井大介

中込里絵

柴山貴洋

泉 高司

三浦慎一

杉山大介

神山恵美

石神未知

研究所の皆さん