

Introduction

膜輸送体 (トランスポーター) は細胞などの膜上に発現し、生体に必須の物質交換を担う膜タンパク質です。トランスポーターに関する研究は1990年代より急速に発展し、医薬品の薬物動態に与える影響について数多く報告されております¹。トランスポーターが関わる臨床での薬物相互作用報告も多く、医薬品開発におけるトランスポーター研究の重要性が高まっています。

2006年にFDAより、Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (draft)²が発行され、本ガイダンスにおいてトランスポーターが関与する薬物相互作用評価について記載されております。また、FDAに先立ち日本の厚生労働省からも、医薬審発第813号「薬物相互作用の検討手法について」³の中で吸収および排泄過程における薬物相互作用評価においてのトランスポーター試験の有用性が示されております。

積水メディカルでは、トランスポーターが関与する薬物相互作用を評価可能なツールを豊富に取り揃え、日米のガイドラインに則した試験系を提案し、貴社の医薬品開発の支援をいたします。

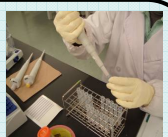


試験系と主なトランスポーター

積水メディカルでは、試験系、トランスポーターともに豊富なラインナップを取り揃え、ニーズに応じた最適な試験系を提案いたします。

すべての試験系、トランスポーターについて、信頼性基準下での試験実施、報告書作成が可能です。

また、*in vitro*評価系においてはスクリーニング試験として、スループットの高い評価も可能です。



SLC Transporter系	ABC Transporter系
<p>✓発現細胞</p> <p>OATP, OAT, OCT, URAT, MATE 他 合計18トランスポーターを評価 随時ラインアップ拡大中</p>	<p>MDR1, BCRP 他 合計6トランスポーターを評価</p>
<p>✓ダブル発現細胞</p> <p>OATP1B1</p> 	<p>MRP2 他 合計3トランスポーターを評価</p>
<p>✓Oocyte</p> <p>OATP, OAT, OCT, URAT, PEPT 他 合計11トランスポーターを評価 随時ラインアップ拡大中</p> 	<p>✓ベシクル</p> <p>MRP2, BCRP 他 合計6トランスポーターを評価</p> 
<p>✓ヒト試料</p> <p>ヘパトサイト 腎スライス</p> 	<p>✓<i>in vivo</i>評価モデル動物</p> <p>mdr1a/1bノックアウトマウス Bcrpノックアウトマウス MRP2欠損ラット</p> 

トランスポーターの種類と発現部位 ^{4,5}

SoLute Carrier Transporter (SLC transporter)

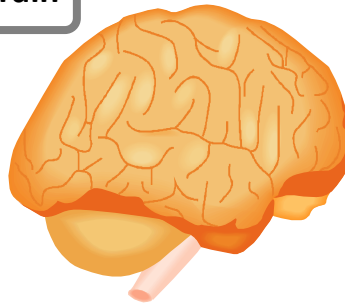
脳、肝臓、小腸、腎臓をはじめとする多くの組織に発現し、薬物、栄養物質などの細胞内への**取り込み**に主に関与します。

基質となる薬物も多く、動態および毒性に大きな影響を与える因子です。

膜内外の濃度勾配によって輸送される促進拡散型、Na⁺あるいはH⁺との共輸送を行う共輸送型、基質同士の交換輸送を行う交換輸送型トランスポーターがあり、いずれもATP加水分解とは直接は共役せず、輸送を行います。

主なSLC transporterとして、OATP, OCT, OATなどがあります。

Brain

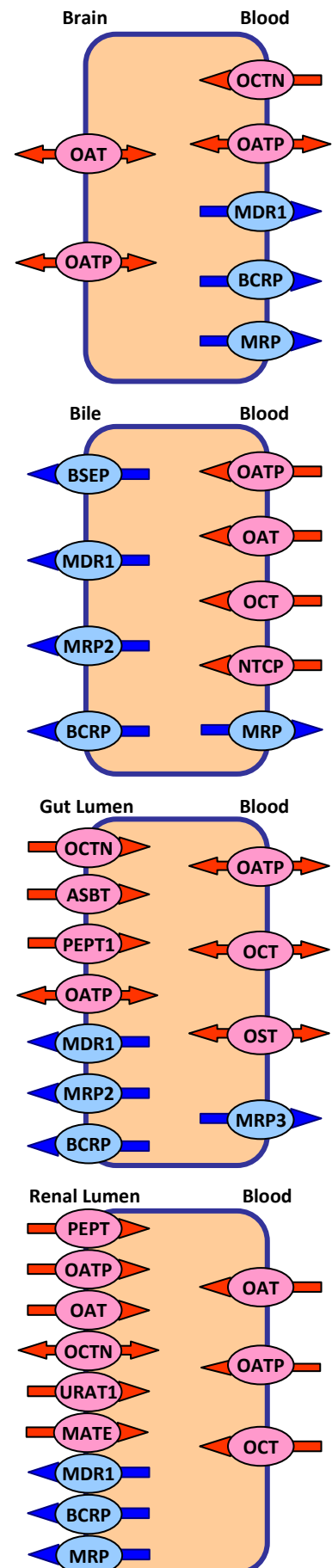
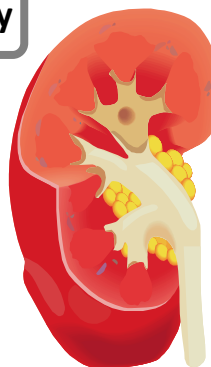


Liver



Small intestine

Kidney



ATP Binding Cassette Transporter (ABC Transporter)

脳、肝臓、小腸をはじめとする多くの組織に発現し、薬物など異物の生体外への**排出**に関与します。また、癌細胞で多く発現するものが多く、抗癌剤の多剤耐性の原因とされています。

基質となる薬物も多く、薬物の吸収や体内動態を決定する重要な因子です。

ABC transporterはATP加水分解と直接共役して、輸送を行います。

主なABC transporterとして、MDR1, BCRP, MRP2などがあります。

主要なトランスポーター分子種⁴⁻⁶

ATP Binding Cassette Transporter

P-gp (MDR1)

MDR1 (Multidrug Resistance protein) はP-糖タンパク (P-gp: P-Glycoprotein) とも呼ばれ、主に脂溶性薬物を細胞外へ排出します。また、癌細胞にも高発現し、抗癌剤の多剤耐性の原因のひとつとされています。

薬物はMDR1により、小腸では細胞内から管腔へ、肝臓および腎臓では胆汁、尿へ排泄されます。また脳でも多く発現しており薬物を血液中へ排出します。多くの薬剤の吸収や体内動態を決定する重要な因子であり、基質にはdigoxin⁷⁻¹⁸, paclitaxel²⁰⁻²²があります。

BCRP

多くの癌細胞に発現しており、MDR1、MRP2と共に抗癌剤の多剤耐性の原因とされています。また、小腸、肝臓、脳にも発現し薬物の排泄に関与しています。代表的な基質としてmitoxantrone²³⁻²⁸, statin類²⁹⁻³²が知られております。一部の基質は、MDR1やMRP1とオーバーラップすることが知られています⁹⁶。

MRP2

多くの組織で発現し、比較的水溶性が高い薬物の輸送を行います。薬物を、小腸では細胞内から管腔へ、肝臓および腎臓では胆汁、尿へ排泄します。MDR1、BCRPと共に多剤耐性・薬物相互作用の原因とされています。基質にはcisplatin^{33,34}, indinavir³⁵があります。

Solute Carrier Transporter

OATP

OATPファミリーは多様な臓器に発現し、様々な薬物の血液から組織への移行に関与します。薬物輸送においては、OATP1B1・1B3・2B1の分子種が重要とされています。基質にはrifampicin³⁶⁻³⁸, pravastatin^{39-41, 51,52}があります。

OAT

主に腎臓に発現するOATは、尿排泄において重要なトランスポーター群です。OAT阻害剤により、神経伝達物質の代謝物の排泄阻害が起こる可能性が示唆されています。また、薬物の副作用との関連も示唆されています。基質にはmethotrexate⁴²⁻⁴⁴, cimetidine^{44, 45}があります。

OCT

肝臓、腎臓など多くの組織に発現し、有機カチオンの取り込みに関与します。基質にはmetformin^{46, 47}, cimetidine^{48, 49}があります。

トランスポーターを介した薬物間相互作用の報告

薬物動態に起因する薬物間相互作用として、これまでCYP等の代謝酵素を介した相互作用が重要視されておりました。

2005年にZhangらはトランスポーターを介した輸送過程で生じる薬物間相互作用も临床上重要であると報告しました⁵⁰。

肝代謝により体内から消失する化合物も肝臓への取り込みにトランスポーターが関与し、その過程が律速となることがあります。これらトランスポーターを阻害することにより生じる薬物間相互作用の可能性を評価することは医薬品開発において重要です。

臨床におけるトランスポーターを介した薬物間相互作用の報告例

Substrate	Inhibitor	Transporter
Digoxin	Verapamil ^{51,52} Quinidine ^{53,54} Atorvastatin ⁵⁵	MDR1
Metformin	Cimetidine ^{56,57}	OCT2
Cerivastatin	Cyclosporin A ⁵⁸⁻⁶⁰	OATP1B1 Oatp
Rosuvastatin	Gemfibrozil ⁶¹ Cyclosporin A ⁶²	OATP1B1

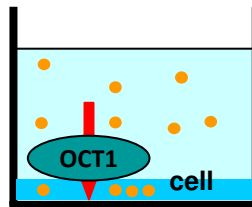
トランスポーター発現細胞による取り込み試験 (SLC transporter)

SLC transporterの評価には、接着性の宿主細胞にヒトトランスポーターの cDNAを含むベクターを導入した発現細胞を用い、薬物の細胞への取り込み輸送を測定します。宿主細胞には、S2細胞 (マウス由来近位尿管細胞株) およびHEK293細胞 (ヒト胎児腎細胞をアデノウィルスのE1遺伝子によりトランスフォーメーションして樹立された細胞株)を使用します。コントロール細胞と発現細胞の輸送性を比較することにより、化合物の取り込み活性を評価します。

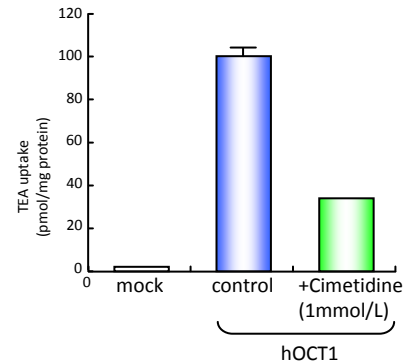
Method

SLC transporter発現細胞をplateに播種、培養し、RI標識した化合物とともにインキュベーションし、細胞内に取り込まれた化合物量を液体シンチレーションカウンターを用いて測定します。

取り込み輸送は、コントロール細胞との取り込み活性を比較し、評価します。



発現細胞基質取り込み実験モデル

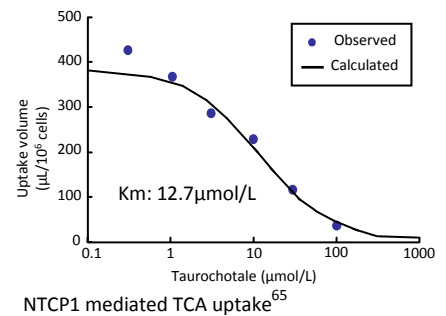
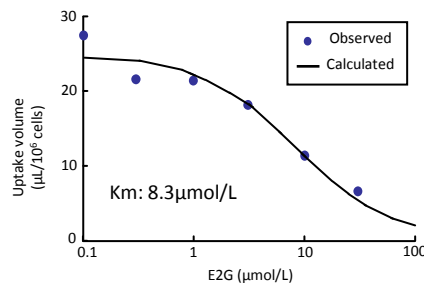


S2 cells expressing OCT1 mediated uptake of TEA

発現系HEK293細胞を用いたKinetics parameter算出

基質の同定 (KmおよびVmaxの評価)

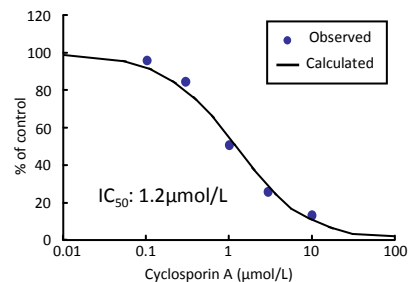
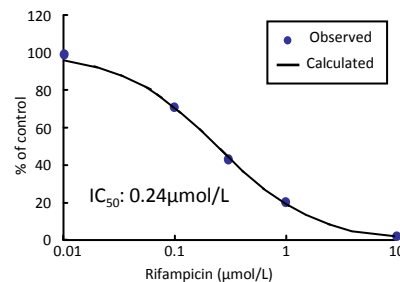
化合物がSLC transporter基質であるか否かは、発現細胞とコントロール細胞との取り込み活性を比較し、評価します。また、基質濃度と取り込み活性の関係からKmおよびVmaxを算出いたします。



阻害評価

典型的基質の取り込み活性に対し、候補化合物が影響を与えるか否か評価します。

候補化合物の阻害はIC₅₀ (典型的基質のトランスポーター輸送を50%阻害する阻害剤濃度)により評価します。



Effect of Rifampicin on the OATP1B1 mediated E2G uptake⁶⁴

Effect of Cyclosporin A on the Ntcp1 mediated TCA uptake⁶⁵

Effects of each inhibitor on the expressing transporter mediated uptake of each model substrate into HEK293 cells

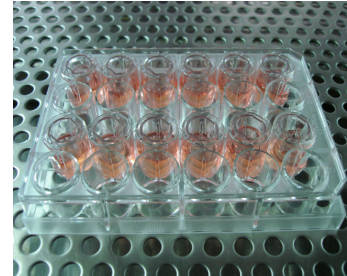
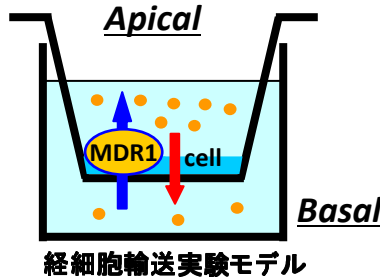
Transporter (substrate)	Inhibitors	IC ₅₀ (μmol/L)	
		Sekisui Medical Data	Published Data
OATP1B1 (E2G)	Rifampicin	0.24	0.477 (Ki) ⁶⁴
OCT1 (TEA)	Verapamil	0.38	2.9 (Ki) ^{66, 67}
OCT2 (TEA)	Quinidine	200	Approx. 500 ⁶⁸
OAT1 (PAH)	Probenecid	4.7	12.1 (Ki) ⁶⁹
OAT3 (ES)	Probenecid	4.4	9.0 (Ki) ⁶⁹
Ntcp1 (TC)	Cyclosporin A	1.2	24 (Ki) ⁶⁵
URAT1 (Uric acid)	Benzbromarone	0.03	0.035 ⁷⁰

トランスポーター発現細胞による経細胞輸送試験 (ABC transporter)

ABC transporterの一つ, MDR1 (P-gp)は薬物排出に関わる最も重要なトランスポーターであり,数多くの相互作用が報告されております^{51-55,87,91}.MDR1は, MDR1を安定発現させた細胞を用いた経細胞輸送により評価します.MDR1の安定発現細胞は, 極性細胞であるイヌ腎臓由来のMDCK II細胞にヒトMDR1 cDNAを含むベクターを導入し, 樹立しました.発現細胞は Transwell™と呼ばれるカルチャープレートに培養したのち, MDR1発現細胞及びコントロール細胞を介した化合物の経細胞輸送性を評価します.

Method

化合物をapicalもしくはbasal側に添加したのちインキュベーションし, 細胞単層膜を介して透過した化合物量をLC-MS/MSもしくは液体シンチレーションカウンターを用い測定します.



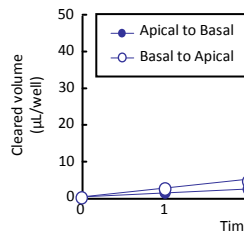
Transwell

基質の同定 (Kmおよび Vmaxの評価)

候補化合物がMDR1基質か否かは Efflux Ratio: (B to A)/(A to B)により評価します.また, 基質濃度とEfflux Ratioの関係から, Kmの算出が可能です.

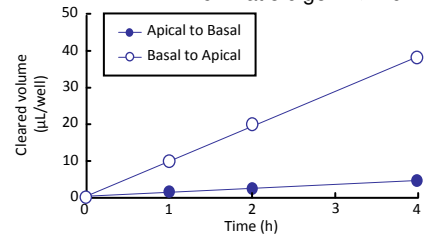
Control cells

Efflux Ratio digoxin < 2



MDR1 expressing cells

Efflux Ratio digoxin > 10



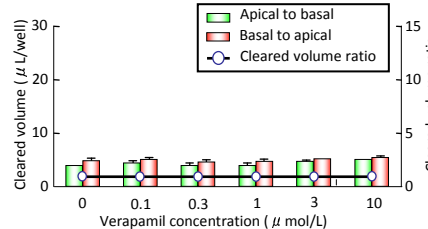
Transcellular transport of MDR1 across a MDCK II cell monolayer expressing MDR1

阻害評価

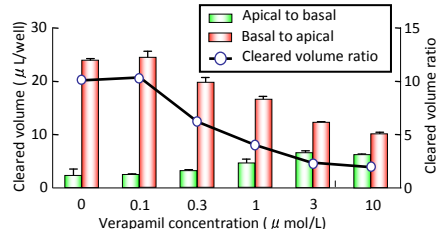
典型的基質 (digoxin) の輸送活性に対し, 候補化合物が影響を与えるか否か評価します.

候補化合物の阻害はIC₅₀ (典型的基質のトランスポーター輸送を50%阻害する阻害剤濃度)により評価します.

Control cells



MDR1 expressing cells



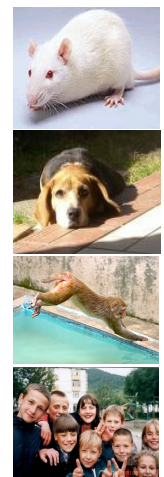
Efflux ratio of digoxin permeation and inhibitory effect of verapamil across MDR1 expressing cell and mock cell monolayers

Efflux ratio of digoxin permeation and inhibitory effect of verapamil across various species P-gp expressing cell and mock cell monolayers

動物種差の評価

mouse, rat, dog, monkey (cynomolgus, rhesus) およびhumanのMDR1発現細胞を用意し, MDR1による薬物輸送の種差を評価します.

Species	Percentage of homology against human P-gp amino acid sequence	Fold-difference of each species P-gp mRNA against endogenous porcine P-gp mRNA
Mouse 1a	87.18 %	306
Mouse 1b	80.48 %	1965
Rat 1a	87.02 %	503
Rat 1b	80.72 %	1610
Dog	90.72 %	5951
Cynomolgus monkey	96.42 %	20
Rhesus monkey	96.03 %	133
Human	100.0 %	105

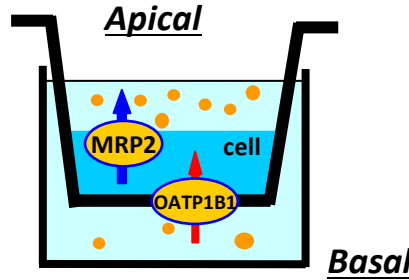


ダブル発現細胞による経細胞輸送試験

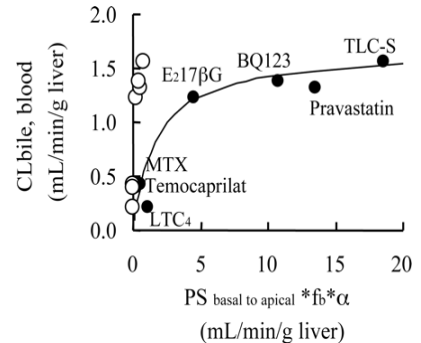
ダブル発現細胞は、basal側に取り込みトランスポーターを、apical側に排泄トランスポーターを同時に発現させた極性細胞で、薬物輸送の方向性が検討可能です。特にbasal側にヒトOATP1B1、apical側にMRP2を同時に発現させた評価系では、OATP1B1/MRP2基質の同定、プローブ薬物への阻害作用が検討可能となります。ダブル発現細胞をTranswell™で培養したのち、候補化合物の経細胞輸送性を測定します。Basal to apical方向の透過性は、肝臓における血管側から胆汁排泄への薬物輸送と等価であり、*in vitro*で胆汁排泄特性について評価が可能な試験系です。

Method

化合物をbasal側に添加したのちインキュベーションし、細胞単層膜を介してapical側へ透過した化合物量をLC-MS/MSもしくは液体シンチレーションカウンターを用い測定します。



ダブル発現細胞実験モデル



ダブル発現細胞と胆汁排泄との比較⁷¹

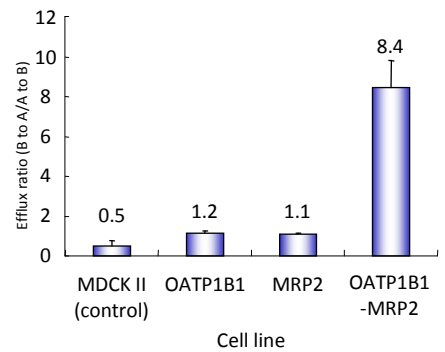
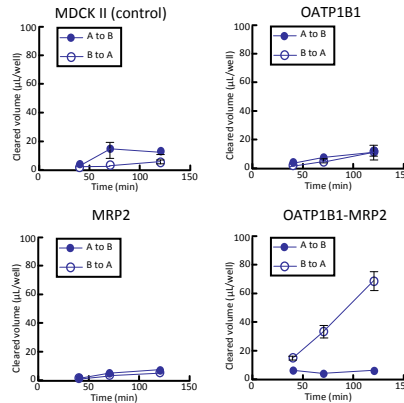
基質の同定 (Kmおよび Vmaxの評価)

候補化合物がOATP1B1/MRP2基質か否かはコントロール細胞および各発現細胞の比較により評価します。

阻害評価

典型的基質の輸送活性に対し、候補化合物が影響を与えるか否か評価します。

候補化合物の阻害はIC50 (典型的基質のトランスポーター輸送を50%阻害する阻害剤濃度)により評価します。



Transcellular transport of E2G across a double-transfected MDCK II cell monolayer expressing both OATP1B1 and MRP2

ダブル発現細胞を用いた試験例

ダブル発現細胞における経細胞輸送は取り込み、汲み出し、消失(排泄、代謝)の各パラメータから成り立ち、右図に示す式で算出されます。

$CL_{inf} \ll CL_{eff}$ の場合には

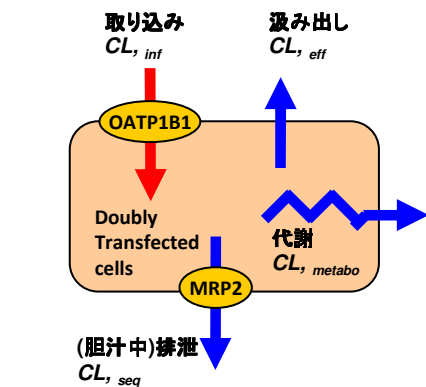
$$CL_{int} = CL_{inf}$$

となり、経細胞輸送は取り込み律速となります。

E2GはOATP1B1/MRP2基質であり、ダブル発現細胞による経細胞輸送が認められます。

E2G輸送をBenzbromaroneにより阻害するとMRP2単独に比べ、OATP1B1およびダブル発現細胞で明確な阻害作用が認められます。このことから、E2G輸送がOATP1B1による取り込み律速であると考えられます。

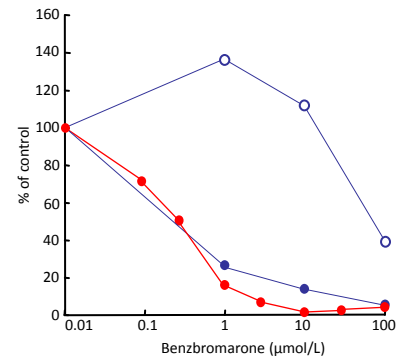
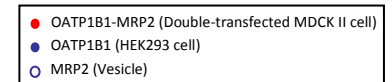
ダブル発現細胞における経細胞輸送



$$CL_{int} = CL_{inf} * (CL_{metab} + CL_{seq}) / (CL_{metab} + CL_{seq}) + CL_{eff}$$

$CL_{inf} \ll CL_{eff}$ の場合

$$CL_{int} = CL_{inf}$$



Inhibitory effect of Benzbromarone on the OATP1B1-MRP2 mediated transports of E2G

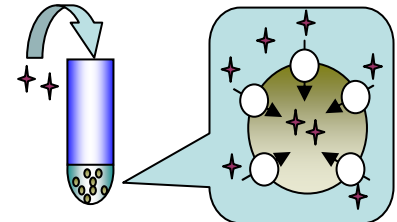
トランスポーター発現Oocyteによる取り込み試験 (SLC transporter)

SLC transporterの評価方法のひとつとして、アフリカツメガエル卵母細胞 (Xenopus Laevis Oocyte) にヒトトランスポーターの cRNA を注入して作成した発現系による評価法があります。

積水メディカルでは、このトランスポーター発現Oocyteを用い、それとコントロールOocyteの輸送性を比較することにより、化合物の取り込み活性を評価します。

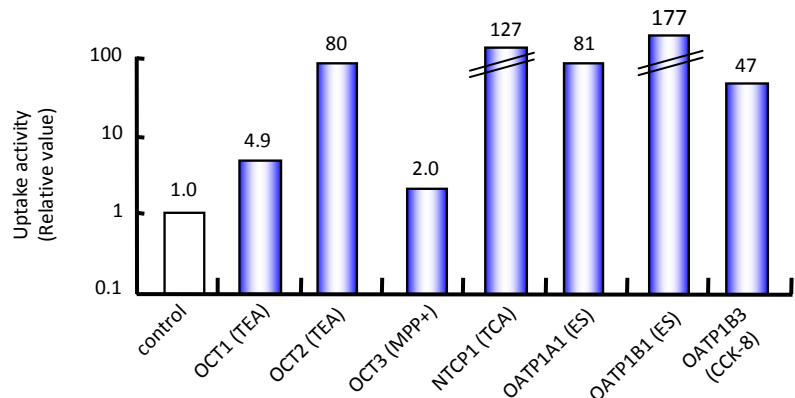
Method

コントロールおよび発現Oocyteと放射性同位元素標識被験物質を含んだ溶液を試験管内でインキュベートし、Oocyte中に被験物質を取り込ませます。反応後、Oocyteを1個ずつ可溶化し、取り込まれた被験物質を液体シンチレーションカウンターで測定します。Oocyteは取り込み量が多く、非標識化合物を用いたLC-MS/MS分析による取り込み評価も可能です。



アフリカツメガエルおよびOocyte

Oocyte取り込み実験モデル

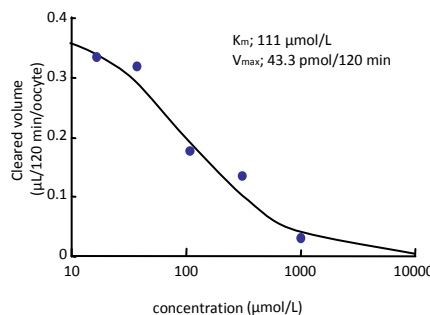


Oocyte expressing transporter mediated uptake of model substrates

基質の同定 (Kmおよび Vmaxの評価)

化合物がSLC transporter基質であるか否かは、発現OocyteとコントロールOocyteとの取り込み活性を比較し、評価します。また、基質濃度と取り込み活性の関係からKmおよびVmaxを算出いたします。

Oocyteを用いたKinetics parameter算出



OCT1 mediated TEA uptake

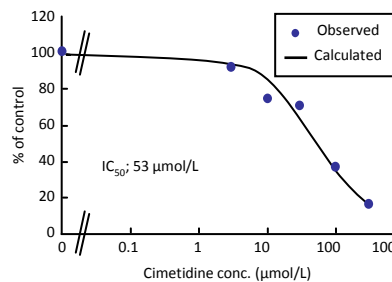
Km values of Oocyte expressing transporter mediated uptake of each model substrate

Transporter (substrate)	Km ($\mu\text{mol/L}$)	
	Sekisui Medical Data	Published Data
OCT1 (TEA)	111	105 ⁷²
OCT2 (TEA)	30.3	76 ⁷³
NTCP (TCA)	36.2	6.2 ⁷⁴
OATP1B1 (ES)	0.27	0.652 ⁷⁵
OATP1B3 (E2G)	7.98	5.4 ⁷⁶

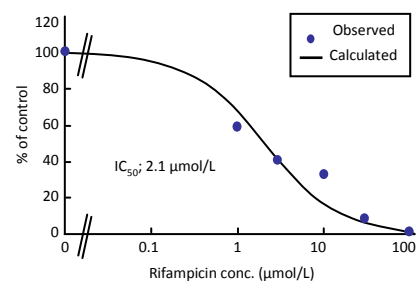
阻害評価

典型的基質の取り込み活性に対し、候補化合物が影響を与えるか否かを評価します。

候補化合物の阻害は IC_{50} (典型的基質のトランスポーター輸送を50%阻害する阻害剤濃度)により評価します。



Effect of Cimetidine on the OCT2 mediated Metformin uptake using Oocyte



Effect of Rifampicin on the OATP1B1 mediated E2G uptake using Oocyte

トランスポーター発現ベシクルによる取り込み試験

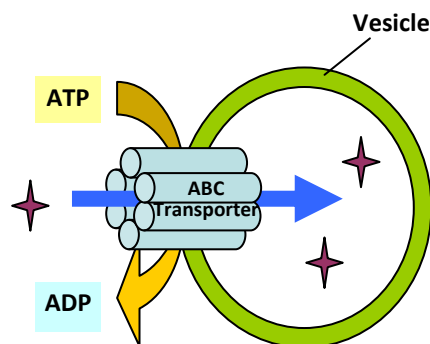
ABCトランスポーターベシクルは、薬物排出型ABCトランスポーターを基質の取り込み輸送により評価できる有用なツールです。96ウェルプレートを用いた評価が可能です。

発現細胞試験系が脂溶性薬物の評価に適しているのに対し、ベシクル試験系は水溶性薬物の評価に適しております。コントロールベシクルとの輸送性を比較して評価します。

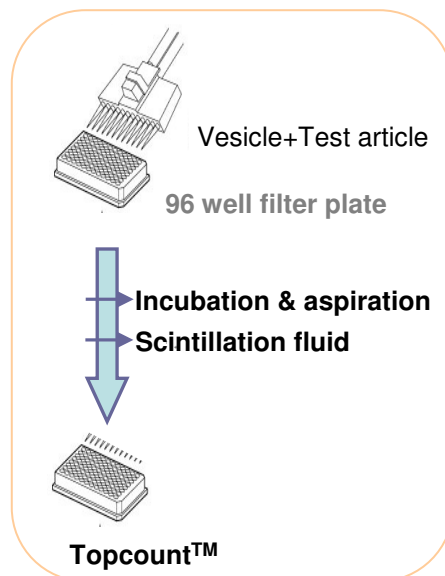
Method

チューブ中で、ベシクルとRI標識した化合物を混合してインキュベーションを行い、ベシクル内に取り込まれた化合物量を液体シンチレーションカウンターを用いて測定します。

取り込み輸送は、コントロールのベシクルとの輸送活性を比較し、評価します。



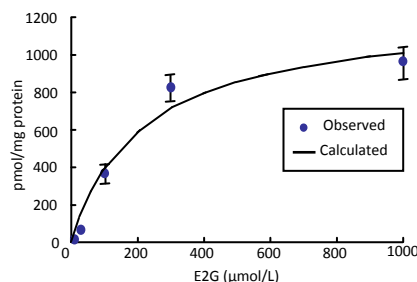
基質取り込み実験モデル



取り込み実験方法

基質の同定 (KmおよびVmaxの評価)

化合物がABCトランスポーターの基質であるか否かは、コントロールベシクルとの輸送活性を比較し、評価します。また、基質濃度と取り込み活性の関係からKmおよびVmaxを算出いたします。



MRP2 mediated E2G uptake using vesicle

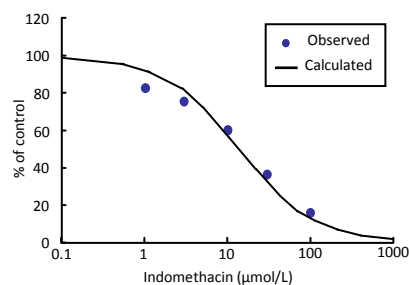
Km values of vesicle expressing transporter mediated uptake of each model substrate

Transporter (substrate)	Km (μmol/L)	
	Sekisui Medical Data	Published Data
MRP1 (E2G)	8.8	4.8 ⁷⁷
MRP2 (E2G)	205	476 ⁷⁸
MRP3 (E2G)	10	17.7 ⁷⁹
MRP4 (E2G)	29	30.3 ⁸⁰
BCRP (MTX)	Not Saturated	5700 ⁸¹
BSEP (TCA)	2.4	4.25 ⁸²

阻害評価

典型的基質の取り込み活性に対し、候補化合物が影響を与えるか否かを評価します。

化合物の阻害はIC₅₀ (典型的基質のトランスポーター輸送を50%阻害する阻害剤濃度)により評価します。



Effect of Indomethacin on the MRP2 mediated E2G uptake using vesicle

Effects of each inhibitor vesicle on the expressing transporter mediated uptake of each model substrate

Transporter (substrate)	Inhibitors	IC ₅₀ (μmol/L)	
		Sekisui Medical Data	Published Data
MRP1 (E2G)	Vinblastine	60	30 ⁸³
	Indomethacin	14	Approx. 50 ⁸⁴
MRP2 (E2G)	Benzbromarone	50	Not Available
MRP3 (E2G)	Taurocholic acid	530	500 ⁷⁹
MRP4 (E2G)	Indomethacin	104	Approx. 20 ⁸⁴
BCRP (MTX)	Quercetin	4.4	Not Available
BSEP (TCA)	Glibenclamide	5.4	27.5 (Ki) ⁸²

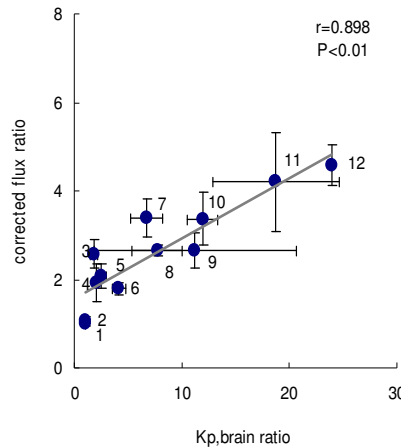
in vivo 評価モデル動物

医薬品候補化合物がトランスポーター基質となると考えられた場合、*in vivo*における影響(吸収性や臓器移行性)を確認することは、ヒト臨床におけるトランスポーターを予測するために有用と考えられます。

*In vivo*におけるトランスポーターの評価には該当する遺伝子をノックアウトもしくは欠損した動物モデルが有用です。human MDR1発現細胞を用いた*in vitro*評価系とマウスmdr1a/1b (-/-)を用いた*in vivo*評価系の結果を比較した結果、両者には相関関係が見出されています^{7, 91}。

積水メディカルでは、遺伝子ノックアウトマウスまたは欠損ラットを用意し、wild typeの動物と比較することにより、医薬品候補化合物の動態特性を*in vivo*で評価いたします。

- mdr1a/1bノックアウトマウス
- Bcrpノックアウトマウス
- MRP2欠損ラット



CFR (corrected flux ratio):

*In vitro*評価系における、コントロール細胞でのflux ratioに対するhuman MDR1発現細胞におけるflux ratioの比。

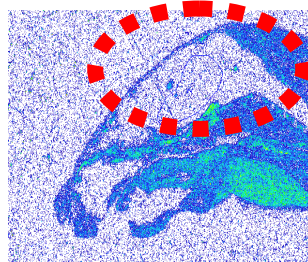
Kp, brain ratio:

Wild typeとmdr1a/1bノックアウトマウスのKp値(brain)の比。*In vitro*で求めたCFRに相当。

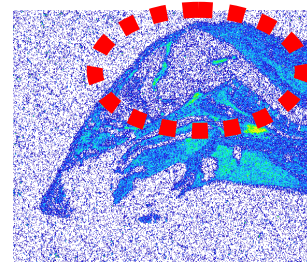
- 1, diazepam; 2, progesterone; 3, daunomycin; 4, SDZ PSC833; 5, dexamethasone; 6, ondansetron; 7, loperamide; 8, verapamil; 9, vinblastine; 10, cyclosporin A; 11, digoxin; 12, quinidine.

Mdr1a/1b (-/-) mouse brain distribution Correlation between *in vitro* and *in vivo*^{7, 91}

臓器移行性評価は、動物切片を用いたQWBA (Quantitative Whole Body Autoradiogram) 技術を用い、画像による視覚的評価と定量を同時に行うことが可能です。



Wild type



mdr1a/1b (-/-)

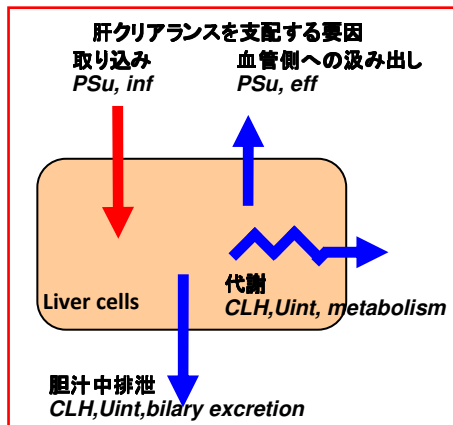
Daunomycin投与後のwild type mouse および mdr1a/1b (-/-) mouseの脳移行性比較

ヒト試料を用いた取り込みクリアランス評価について

肝細胞内での薬物の動態は、

- 1) 循環血から組織への取り込み、2) 組織から循環血への排出、3) 組織からの消失(代謝、排泄)の3つから成り立ちます^{85, 86}

積水メディカルでは、ヒト肝細胞を用いた取り込み試験により、循環血から肝細胞への取り込みを*in vitro*で評価し、肝クリアランスの予測に必要なパラメータを算出します。



肝細胞取りこみ実験方法

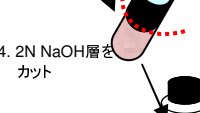
1. ヒト肝細胞懸濁液中に化合物を添加して所定時間インキュベーション
2. 一部をサンプリングして、oil, 2N NaOHの入ったチューブへ添加
3. 遠心して反応停止
4. 細胞の入った2N NaOH層をカット
5. 細胞内に取り込まれた化合物量を液体シンチレーションカウンターで定量

1. インキュベーション

2. サンプリング

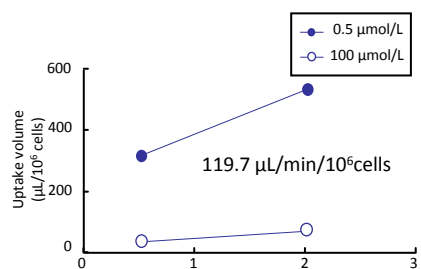


3. 遠心 (反応停止)



4. 2N NaOH層をカット

5. 細胞に取り込まれた化合物量を定量



Uptake study of ³H-ES into human hepatocyte

トランスポーター Genotype 評価について

薬物動態に影響する因子としてCYP等の代謝酵素の遺伝子多型に加えて、最近では薬物の移行に関わるトランスポーターの遺伝子多型が注目されております。薬物動態において、トランスポーターの機能の変化は薬物の血中濃度・組織内濃度に影響し薬効・副作用の個人差に繋がります。

主要なSLCトランスポーターの1つであるOATP1B1には複数の遺伝子多型が存在し、その存在比が人種間で異なることが知られています⁸⁷⁻⁹⁰。特に日本人ではOATP1B1*15の遺伝子多型を持つヒトの割合が多く(15%)、OATP1B1基質となる医薬品候補化合物において、OATP1B1*15の遺伝子多型の影響を確認することが重要であると考えられます⁸⁷。

Nishizatoらはpravastatinの臨床試験において、OATP1B1*15の遺伝子多型をもつヒトにおいて、wild type (OATP1B1*1b)の遺伝子をもつヒトより、腎クリアランスが減少し、血中pravastatin濃度が上昇することを報告しています⁸⁸。

また同様に、Chung, leiriらはPitavastatinに対して^{92, 93}、Lee, ChoiらはRosuvastatin^{94, 95}に対してOATP1B1遺伝子多型が体内動態に与える影響について報告しています。

積水メディカルでは、Oocyteを用いた評価系により、医薬品候補化合物のOATP1B1*1a, *1b, *2, *15の遺伝子多型による化合物取り込みへの影響に関するデータをご提供可能です。

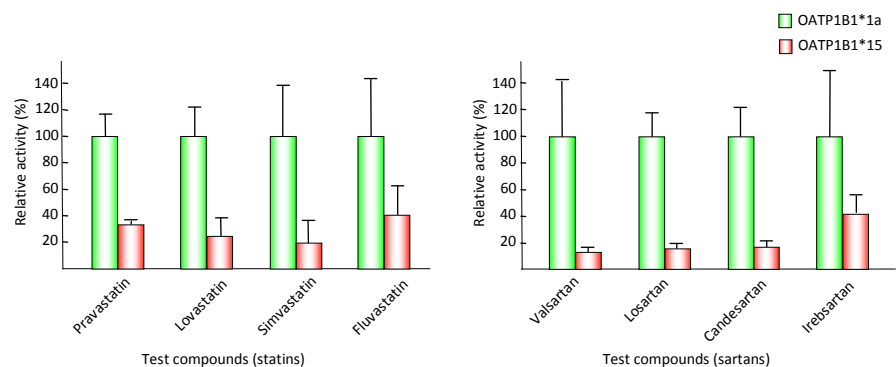
OATP1B1の遺伝子多型の人種差⁸⁷⁻⁹⁰

Genotype	European	African		Asia	
		African American	Saharan African	Chinese	Japanese
Reference (AB026257) *1a					^{a)} 32.5% (n=240)
N130D (A388G) *1b	A:0.61 G:0.39 (n=180)		A:0.19 G:0.81 (n=180)	A:0.16 G:0.84 (n=90)	A:0.36 G:0.64 (n=88) ^{a)} 45.8% (n=240)
V174A (T521C) *5	T:0.92 C:0.08 (n=48)	T:0.98 C:0.02 (n=46)		T:0.87 C:0.13 (n=48)	^{a)} 0% (n=240)
N130D /V174A *15					^{a)} 15% (n=240)

臨床におけるOATP1B1の遺伝子多型の影響^{88, 92-94}

Genotype	AUC ¹⁾		
	Pravastatin ⁸⁸	Pitavastatin ^{92,93}	Rosuvastatin ⁹⁴
*1a/*1a	60.5	58.8	183
*1a/*1b	47.2	51.0	191
*1b/*1b	44.2	44.1	216
*1a/*15	Not available	72.0	214
*1b/*15	62.1	65.2	159
*15/*15	111.8	86.2	392

1) AUC: ng*h/mL (Pitavastatinはng*h/mL/mg dose)



Oocyteを用いたOATP1B1による取り込みに対する遺伝子多型の影響評価

Reference

- 1: Shiew-Mei Huang,
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4248s1-6-FDAHuang_files/frame.htm
- 2: FDA, Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (draft), 2006
- 3: 厚生労働省, 医薬審発第813号「薬物相互作用の検討手法について」, 2001
- 4: 杉山雄一 *et al.*, 最新トランスポーター研究 2009, 2009
- 5: Morris *et al.*, DRUG TRANSPORTERS, 2007
- 6: FDA,
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm081177.htm#major>
- 7: Adachi *et al.*, *Pharm Res*, 2001, **18**, 1660-1668
- 8: Yamazaki *et al.*, *Pharmacol Exp Ther*, 2001, **296**, 723-735
- 9: Neuheff *et al.*, *Pharm Res*, 2003, **20**, 1141-1148
- 10: Troutman *et al.*, *Pharm Res*, 2003, **20**, 1210-1224
- 11: Dagenais *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 2004, **67**, 269-276
- 12: Taipalensuu *et al.*, *Eur J Pharm Sci*, 2004, **21**, 69-75
- 13: Tanigawara *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, **263**, 840-845
- 14: Fromm *et al.*, *Circulation*, 1999, **99**, 552-557
- 15: Soldner *et al.*, *Pharm Res*, 1999, **16**, 478-485
- 16: Collett *et al.*, *Pharm Res*, 2004, **21**, 819-826
- 17: Yamaguchi *et al.*, *Pharm Res*, 2004, **21**, 330-338
- 18: Taub *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, 2005, **33(11)**, 1679-1687
- 19: Jang *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **298**, 1236-1242
- 20: Polli *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **299**, 620-628
- 21: Walle *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, 1998, **26**, 343-346
- 22: Lecureur *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 2000, **57**, 24-35
- 23: Litman *et al.*, *J Cell Sci.*, 2000, **113(11)**, 2011-2021
- 24: Ozvegy *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **285**, 111-117
- 25: Sugimoto *et al.*, *Mol Cancer Ther.*, 2003, **2**, 105-112
- 26: Imai *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 2003, **64**, 610-618
- 27: Miwa *et al.*, *Int J Cancer*, 2003, **107**, 757-763
- 28: Nakanishi *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 2003, **64**, 1452-1462
- 29: Matsushima *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **314**, 1059-1067
- 30: Hirano *et al.*, *Mol Pharmacol*, 2005, **68**, 800-807.
- 31: Huang *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, 2006, **34**, 738-742
- 32: Zhang *et al.*, *Clinica Chimica Acta*, 2006, **373(1)**, 99-103
- 33: Jedlitschky *et al.*, *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 2006, **2(3)**, 351-66.
- 34: Materna *et al.*, *Cancer Gene Ther.*, 2001, **8(3)**, 176-84.
- 35: Huisman *et al.*, *Aids*, 2002, **16**, 2295-2301.
- 36: Vavricka *et al.*, *Hepatology*, 2002, **36**, 164-172.
- 37: Tirona *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **304**, 223-228
- 38: Cui *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 2001, **60**, 934-943
- 39: Hsiang *et al.*, *J Biol Chem.*, 1999, **274**, 37161-37168
- 40: Kobayashi *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **306**, 703-708
- 41: Nozawa *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **308**, 438-445
- 42: Takeichi *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, 299(1), 261-267
- 43: Takeda *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **302**, 666-671
- 44: Cha *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 2001, **59**, 1277-1286
- 45: Burckhardt *et al.*, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, **284**, F503-F509
- 46: Kimura *et al.*, *Drug Metab. Pharmacokin.*, 2005, 20(5), 379-386
- 47: Zhou *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, 2007, 35(10), 1956-1962
- 48: Dudley *et al.*, *Br J Pharmacol*, 2000, **131**, 71-79
- 49: Grundemann *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 1999, **56**, 1-10
- 50: Zhang *et al.*, *Mol. Pharm.*, 2006, **3(1)**, pp 62-69
- 51: Klein *et al.*, *Circulation*, 1982, **65**, 998-1003
- 52: Verschraagen *et al.*, *Pharm Res*, 1999, **40**, 301-306
- 53: Bigger *et al.*, *Drugs*, 1982, **24**, 229-239
- 54: Leahey *et al.*, *Arch Intern Med*, **139**, 519-521
- 55: Boyd *et al.*, *J Clin Pharmacol*, **40**, 91-98
- 56: Somogyi *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, **23(5)**, 545-551.
- 57: Kimura *et al.*, *Pharmaceutical Research.*, 2005, **22(2)**, 255-259
- 58: Muck *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999; **65(3)**, 251-261.
- 59: Shitara *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, **304(2)**, 610-616.
- 60: Shitara *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 2004, **32**, 1468-1475.
- 61: Schneck *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, **75(5)**, 455-463.
- 62: Simonson *et al.*, *Clin Pharmacol Ther.*, 2004, **76(2)**, 167-177.
- 63: Hirano *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2004, **311(1)**, 139-46
- 64: Hirano *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, 2006, **34**, 1229-1236
- 65: Craddock *et al.*, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 1998, **274**, G157-G169
- 66: Zhang *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 1998, **286**, 354-361
- 67: Zhang *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.*, 1999, **288**, 1192-1198
- 68: Urakami *et al.*, *J Am Soc Nephrol.*, 2002, **13**, 1703-1710
- 69: Narikawa *et al.*, *Eur J Pharmacol.*, 2001, **419(2-3)**, 113-20.
- 70: Toshihiro *et al.*, *Journal of New Remedies & Clinics*, 2005, **54(6)**, 645-650
- 71: Sasaki *et al.*, *Mol Pharmacol.*, 2004, **66**, 450-459
- 72: BDGentest
- 73: Gorboulev *et al.*, *DNA Cell Biol.*, 1997, **16(7)**, 871-881
- 74: Hagenbuch *et al.*, *J.Clin.Invest.*, 1994, **93**, 1326-1331
- 75: Iwai *et al.*, *Pharmacogenetics and Genomics*, 2004, **14**, 749-757
- 76: Cui *et al.*, *J Biol Chem.*, 2001, **276(13)**, 9626-9630
- 77: Stride *et al.*, *Mol Pharmacol*, 1997, **52**, 344-353
- 78: GenoMembrane
- 79: Zelcher *et al.*, *Biochem J*, 2003, **369**, 23-30
- 80: Chen *et al.*, *J Biol Chem*, 2001, **50**, 47658-47663
- 81: Mitomo *et al.*, *Biochem J*, 2003, **373**, 767-774
- 82: Byrne *et al.*, *Gastroenterology*, 2002, **123(5)**, 1649-1658
- 83: Loe *et al.*, *J Biol Chem*, 1996, **271**, 9675-9682
- 84: Reid *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**, 9244-9249
- 85: 杉山雄一, 分子薬物動態学, 2008
- 86: 杉山雄一, ファーマコネティクス, 2003
- 87: National Center for Biotechnology Information (NCBI)
HomePage
- 88: Nishizato *et al.*, *Clin.Pharmacol.Ther.*, 2003, **73(6)**, 554-565
- 89: Tirona *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 35669-35675
- 90: Niemi *et al.*, *Pharmacogenetics*, 2004, **14**, 429-440
- 91: Mizuno *et al.*, *Pharmacol Rev*, **55**, 425-461, 2003
- 92: Chung *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, **78(4)**, 342-350
- 93: Ieiri *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2007, **82(5)**, 541-547
- 94: Lee *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, **78(4)**, 330-341
- 95: Choi *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008, **83(2)**, 251-257
- 96: Sarkadi *et al.*, *Physiol Rev*, 2006, **86**, 1179-1236

トランスポーター 試験ラインアップ

	発現細胞	ベシクル	ダブル 発現細胞	Oocyte	Hepatocyte	腎スライス	モデル動物
MDR1	<input checked="" type="checkbox"/>						
MRP1		<input checked="" type="checkbox"/>					
MRP2		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
MRP3		<input checked="" type="checkbox"/>					
MRP4		<input checked="" type="checkbox"/>					
BCRP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
BSEP		<input checked="" type="checkbox"/>					
OATP1A2				<input checked="" type="checkbox"/>			
OATP1B1	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
OATP1B3	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
OATP2B1	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
OAT1	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
OAT2	<input checked="" type="checkbox"/>						
OAT3	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
OAT4	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
OAT7	<input checked="" type="checkbox"/>						
OCT1	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
OCT2	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
OCT3	<input checked="" type="checkbox"/>						
OCTN1	<input checked="" type="checkbox"/>						
OCTN2	<input checked="" type="checkbox"/>						
PEPT1	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
PEPT2	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
URAT1	<input checked="" type="checkbox"/>						
NTCP1	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
ASBT (NTCP2)	<input checked="" type="checkbox"/>						
Mouse Mdr1							<input checked="" type="checkbox"/>
Mouse BCRP							<input checked="" type="checkbox"/>
Rat MRP2							<input checked="" type="checkbox"/>

試験ラインアップは、2010年3月1日現在です。

ご要望に応じて評価系を構築いたしますので、お気軽にご相談ください。