

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）
委託業務成果報告書（業務項目）

担当研究課題 ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化と誘導能予測モデルの開発

担当責任者 樋坂章博 千葉大学大学院薬学研究院 教授

研究要旨

CYP3A の 28 基質薬と 13 阻害薬の薬物相互作用の臨床試験の報告について、新規に開発された CR-Fg-IR 法を適用することにより、小腸と肝臓の代謝とその阻害の程度を分離評価することに成功した。その結果、グレープフルーツジュースでは阻害が小腸選択的におきていること、そのほかの阻害薬では一般に小腸における阻害は肝臓よりもやや弱いことが明らかとなった。今後、この評価法を CYP3A の誘導薬についても適用する予定であり、そこで小腸の CYP3A の誘導の程度が明らかになれば、in vitro の情報からそれを予測する方法論の構築が可能となる。

研究協力者

中村 己貴子 中外製薬株式会社 臨床企画推進
部臨床薬理動態評価グループ

報告している(Hisaka A et al. Assessment of intestinal availability (FG) of substrate drugs of cytochrome p450s by analyzing changes in pharmacokinetic properties caused by drug-drug interactions. Drug Metab Dispos. 2014;42(10):1640-5). この方法を拡張し、多数の臨床試験の文献報告の成績にギブスサンプリング法を適用することで、CYP3A の 28 基質薬と 13 阻害薬について、小腸の代謝の程度に加えて、代謝の阻害の程度を一斉解析した。

<倫理面への配慮>

本解析は論文に報告された臨床試験の成績を解析対象としているので、倫理面での配慮は不要である。

A. 研究目的

薬物代謝酵素誘導能を in vitro の実験結果から小腸と肝臓の寄与を分離して予測することが本研究の最終的な目的であるが、そのためには臨床試験の薬物相互作用の情報を小腸と肝臓の寄与を分離して評価する必要がある。今年度は情報が豊富な臨床試験の阻害の相互作用について、この分離を行う方法を確立することを研究の目的とした。

B. 研究方法

我々はすでに臨床試験における相互作用による AUC と消失半減期の変化から、小腸における代謝の程度を評価する新しい方法 (DDI 法) を

C. 研究結果と考察

薬物代謝酵素 CYP の誘導能の評価については、

初代培養肝細胞などを用いて mRNA の変化から判別し、必要に応じて臨床試験を実施する方法が、最近の日本のガイドライン案、あるいは米国 FDA のガイダンス案で提案されている。

また、in vitro の情報から in vivo の誘導の程度を推定する方法として、小腸と肝臓の寄与を分離して予測する方法についても同様に発表されている。しかし、実際には誘導能を肝臓と小腸で分離して評価あるいは予測した試みは in vitro、in vivo の両方についてほとんどなく、ほとんどの研究が肝臓の寄与のみを考慮している。これは小腸の寄与が in vivo でどの程度であるのか十分に評価されていないことに原因がある。本研究では iPS 細胞による評価を適用することで、これらの革新を図る計画であるが、特にこれまでほとんど注目されてこなかった小腸における相互作用の評価の意義を確認することが、研究の前提として重要である。

これまで、小腸の薬物代謝は肝移植患者を用いた臨床研究、あるいはグレープフルーツジュースに代表される小腸選択的な代謝阻害剤を用いて、一部の薬剤では肝臓に十分匹敵するほど重要であることが明らかにされている。しかし、小腸と肝臓の代謝は経口吸収後に連続的におきることから、これを分離評価することは難しかった。

今回新規に確立された方法に従い、CYP3A の多数の基質薬と阻害薬について、小腸と肝臓の阻害の程度を分離評価することに成功した。その結果、グレープフルーツジュースでは阻害が小腸選択的におきていること、そのほかの阻害薬では一般に小腸における阻害は肝臓よりもやや弱いことが明らかとなった。

今後、この評価法を CYP3A の誘導薬についても適用する予定であり、そこで小腸の誘導の寄与が明らかになれば、in vitro の情報からそ

れを予測する方法論の構築が始めて可能となる。

E. 結論

CYP3A の 28 基質薬と 13 阻害薬の薬物相互作用の臨床試験の報告について、新規に開発された CR-Fg-IR 法を適用することにより、小腸と肝臓の代謝とその阻害の程度を分離評価することに成功した。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

学会発表

- 1) 樋坂章博. 薬物吸収時の小腸の代謝および輸送の定量的解析. 第 5 回杉山研究室 (理研) 公開シンポジウム(2015.2, 横浜).
- 2) Nakamura M, Koh S, Hisaka A, Suzuki H. Systematic Assessment of Intestinal Metabolism and Degree of Inhibition in Drug-drug interactions caused by Inhibition of CYP3A. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) 2015 Annual Meeting (2015.3, New Orleans, USA) .