

消化管吸収過程における P 糖蛋白質を介した薬物相互作用の *in vitro* ATPase 活性からの予測

Prediction of drug-drug interactions via intestinal P-glycoprotein from *in vitro* ATPase activity

○土谷 聡耀¹、秋好 健志¹、今岡 鮎子¹、大谷 壽一^{1,2,3}

○Toshiaki Tsuchitani¹, Takeshi Akiyoshi¹, Ayuko Imaoka¹, Hisakazu Ohtani^{1,2,3}

1. 慶應大院薬、2. 慶應大医、3. 慶應大病院薬

1. Grad. Sch. Pharm. Sci., Keio Univ., 2. Sch. Med., Keio Univ., 3. Keio Univ. Hosp.

【背景】P 糖蛋白質 (P-gp) は ATP を加水分解し基質を細胞外へ排泄する。このため P-gp の基質依存的 ATPase 活性から基質輸送活性を推定できるが、そこから *in vitro-in vivo* 補外に基づいて P-gp 基質の消化管吸収動態や P-gp を介した薬物間相互作用 (DDI) を予測する方法は確立されていない。本研究では、P-gp 一分子あたりの輸送活性を ATPase 活性に基づいて評価し、基質の消化管吸収過程における DDI を予測するモデルを構築した。

【方法】市販のヒト P-gp 発現ベシクルを用い、P-gp 基質である dabigatran etexilate (DABE), edoxaban (EDX), digoxin (DGX) の ATPase 活性を測定した。これを、LC-MS/MS により定量したベシクル上の P-gp 発現量で除すことで、P-gp 一分子あたりの輸送活性とした。求めた一分子あたりの輸送活性と既報の P-gp 発現量分布を組み込んだ Compartment Absorption and Transit (CAT) モデルを構築し、基質の吸収率 F_a を予測した。この際の実動拡散の寄与は、ヒトにおける消化管吸収率の実測値から Top-down 法で設定した。DDI の予測精度は、P-gp 阻害による F_a 上昇率 (FaR_{sim}) とその実測値 (FaR_{obs}) との比較により評価した。

【結果】本モデルにおける P-gp 阻害時の各基質 (DABE, EDX, DGX) の FaR_{sim} は、2.4、1.09、1.11 倍であり、それぞれの実測値 (2.53、1.29、1.15 倍) と良好に対応していた。本手法はヒトの消化管における P-gp の寄与やそれを介した DDI を予測する上で有効な手法となるかもしれない。