

Role of transporter sciences in new drug discovery and development.

Yuichi Sugiyama

Sugiyama Lab. RIKEN

Recently, many studies on genetic polymorphisms (PGx) in drug transporters and transporter-mediated drug-drug interactions (DDI) have been published, and these are part of mechanisms of interindividual difference in drug response. It is important to predict such interindividual difference at early stage of drug development. With a PBPK model, the effect of changes in transporter function on the Pharmacokinetics (PK), and, ultimately, the Pharmacodynamics (PD) and/or Toxicodynamics (TD) will be predicted. I will focus on the following subjects. Recent reports provided quantitative predictions for OATP1Bs-mediated DDIs between statins and cyclosporine A (CsA)/rifampicin (RIF) based on PBPK models. In the process of the analyses, the in vitro–in vivo discrepancies in the K_i values for OATPs were suggested. I will share with you our approach to make the bottom-up prediction possible. Finally, it should be also challenging to reproduce the inter-individual variabilities by considering the mean value and deviation of each PK parameter in a certain population with PBPK model (so-called "virtual clinical study").

生体内では多様な輸送担体（トランスポーター; TP）が生体に必要な物質を積極的に取り込み、異物を積極的に排泄する機能を担っている。TPの分子認識に基づいた創薬を行うことにより、薬効を維持したまま副作用に関連する組織・細胞への移行を抑える理想的な動態特性を持つ薬の開発も可能になると期待され、医薬品開発の面からもTP研究への関心が高まっている。TPは、薬物代謝酵素と同様に、分子多様性、遺伝子多型、臓器特異性、広範な基質認識性という特性を持つことがわかってきた。医薬品開発においては、in vitroからin vivoへの外挿法などを確立していくことで、医薬品開発過程での遺伝子発現系の利用、薬物間相互作用の評価、遺伝子多型による個人間変動の解析などTP研究を実用段階へと進めていく必要がある。当日はその実例を示したいと思う。

近年、米国FDAが中心となり、生理学的薬物速度論モデル（PBPK model）による薬物動態予測を、臨床試験の必要性の判断、投与量の設定に活かそうという動きがある。この実例についても触れながらの講演にしたい。