

Title	フェキソフェナジンと解熱鎮痛剤の相互作用のリスク評価と個人間変動解析
Sub Title	Risk and interindividual variability analysis of drug-drug interaction between fexofenadine and NSAIDs
Author	秋好, 健志(Akiyoshi, Takeshi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、代表的なOTC薬フェキソフェナジン (FEX) の消化管吸収を担う有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)2B1の阻害を介した薬物相互作用に着目した。これまでに、OATP2B1にはアミノ酸置換を伴うgenetic variantsが存在し、一部のvariants間では基質親和性 (ミカエリス定数; Km) の差異が報告されている。しかし、variants間での阻害剤に対する感受性の差異については明らかになっていない。そこで本研究では、輸送活性の異なるOATP遺伝的変異型を用いたin vitro評価により、当該薬物相互作用の程度が個人間でどの程度異なるのか比較検討することで、本相互作用の臨床的意義を定量的に明らかにすることを目的とし、OATP2B1の代表的なgenetic variants間で、基質輸送特性および阻害剤感受性を比較した。OATP2B1野生型 (WT) および各変異型発現HEK293細胞を用いて、基質 [3H]estrone-3-sulfate (E3S) の取り込みを評価した。阻害剤は NSAIDsなど5種類を用いた。得られた残存活性比と阻害剤濃度との関係から50%阻害濃度(IC50)を算出し、阻害定数 (Ki) を求め、OATP2B1のvariants間で比較した。</p> <p>【結果・考察】</p> <p>いくつかの阻害剤において、いずれのOATP2B1変異型に対しても濃度依存的な阻害を示した。阻害活性Ki値は野生型と比べ、変異型により大きく異なり、最大5.5倍弱かった。以上より、OATP2B1阻害剤の阻害活性は遺伝的variants間で異なることが明らかとなった。また、一部の阻害剤については、OATP2B1のvariants間で薬物相互作用のリスクが異なる可能性が示された。</p> <p>In this study, we focused on drug-drug interactions(DDI) mediated by inhibition of organic anion transporting polypeptide (OATP) 2B1, which is responsible for gastrointestinal absorption of fexofenadine (FEX), a typical OTC drug. It has been reported that genetic variants with amino acid substitutions exist in OATP2B1, and substrate affinity (Michaelis constant; Km) against OATP2B1 are varied among variants. However, differences in sensitivity to inhibitors among the variants have not been clarified. In this study, we aimed to quantitatively clarify the clinical significance of DDI among individuals by in vitro evaluation using OATP genetic variants with different transport activity.</p> <p>The uptake of the substrate [3H]estrone-3-sulfate (E3S) was evaluated using OATP2B1 wild type (WT) and HEK293 cells expressing each mutant. Five inhibitors were used, including NSAIDs. The 50% inhibitory concentration (IC50) was calculated from the relationship between the residual activity ratio and inhibitor concentration, and the inhibition constant (Ki) was calculated and compared among the OATP2B1 variants.</p> <p>Results and Discussion</p> <p>Several inhibitors showed concentration-dependent inhibition of all OATP2B1 variants. The inhibitory potency (Ki values) differed significantly among the genetic variants compared to the wild type, and were up to 5.5-fold weaker. These results indicate that the inhibitory potency of OATP2B1 inhibitors differs among genetic variants. In addition, for some inhibitors, the risk of DDI may differ among OATP2B1 variants.</p> <p>Translated with DeepL.com (free version)</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230087">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230087</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	300千円 (A)
	氏名	秋好 健志	氏名 (英語)	Takeshi Akiyoshi		

## 研究課題（日本語）

フェキソフェナジンと解熱鎮痛剤の相互作用のリスク評価と個人間変動解析

## 研究課題（英訳）

Risk and interindividual variability analysis of drug-drug interaction between fexofenadine and NSAIDs

## 1. 研究成果実績の概要

本研究では、代表的な OTC 薬フェキソフェナジン (FEX) の消化管吸収を担う有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 2B1 の阻害を介した薬物相互作用に着目した。これまでに、OATP2B1 にはアミノ酸置換を伴う genetic variants が存在し、一部の variants 間では基質親和性 (ミカエリス定数; Km) の差異が報告されている。しかし、variants 間での阻害剤に対する感受性の差異については明らかになっていない。そこで本研究では、輸送活性の異なる OATP 遺伝的変異型を用いた in vitro 評価により、当該薬物相互作用の程度が個人間でどの程度異なるのか比較検討することで、本相互作用の臨床的意義を定量的に明らかにすることを目的とし、OATP2B1 の代表的な genetic variants 間で、基質輸送特性および阻害剤感受性を比較した。

OATP2B1 野生型 (WT) および各変異型発現 HEK293 細胞を用いて、基質 [3H]estrone-3-sulfate (E3S) の取り込みを評価した。阻害剤は NSAIDs など 5 種類を用いた。得られた残存活性比と阻害剤濃度との関係から 50% 阻害濃度 (IC50) を算出し、阻害定数 (Ki) を求め、OATP2B1 variants 間で比較した。

## 【結果・考察】

いくつかの阻害剤において、いずれの OATP2B1 変異型に対しても濃度依存的な阻害を示した。阻害活性 Ki 値は野生型と比べ、変異型により大きく異なり、最大 5.5 倍弱かった。以上より、OATP2B1 阻害剤の阻害活性は遺伝的 variants 間で異なることが明らかとなった。また、一部の阻害剤については、OATP2B1 の variants 間で薬物相互作用のリスクが異なる可能性が示された。

## 2. 研究成果実績の概要（英訳）

In this study, we focused on drug-drug interactions (DDI) mediated by inhibition of organic anion transporting polypeptide (OATP) 2B1, which is responsible for gastrointestinal absorption of fexofenadine (FEX), a typical OTC drug. It has been reported that genetic variants with amino acid substitutions exist in OATP2B1, and substrate affinity (Michaelis constant; Km) against OATP2B1 are varied among variants. However, differences in sensitivity to inhibitors among the variants have not been clarified. In this study, we aimed to quantitatively clarify the clinical significance of DDI among individuals by in vitro evaluation using OATP genetic variants with different transport activity.

The uptake of the substrate [3H]estrone-3-sulfate (E3S) was evaluated using OATP2B1 wild type (WT) and HEK293 cells expressing each mutant. Five inhibitors were used, including NSAIDs. The 50% inhibitory concentration (IC50) was calculated from the relationship between the residual activity ratio and inhibitor concentration, and the inhibition constant (Ki) was calculated and compared among the OATP2B1 variants.

## Results and Discussion

Several inhibitors showed concentration-dependent inhibition of all OATP2B1 variants. The inhibitory potency (Ki values) differed significantly among the genetic variants compared to the wild type, and were up to 5.5-fold weaker. These results indicate that the inhibitory potency of OATP2B1 inhibitors differs among genetic variants. In addition, for some inhibitors, the risk of DDI may differ among OATP2B1 variants.

Translated with DeepL.com (free version)

## 3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)