

創薬プロセスにおける P450 を介した薬物間相互作用予測に関する研究

申請者氏名：小杉洋平

【論文内容の要旨】

P450 を介した薬物間相互作用の評価法の構築は、安全な医薬品の創出のために必要不可欠である。本研究では、併用薬の P450 の阻害と活性化に着目した創薬プロセスにおける正確かつ実践的な薬物間相互作用の評価法の構築を目指した。P450 の阻害の評価では、レトロスペクティブに Food and Drug Administration と European Medicines Evaluation Agency リスク評価の妥当性を検証したところ、薬物間相互作用に関する両基準に改善の余地があることを初めて明らかとした。そして、血清タンパク添加を *in vitro* 試験に組み入れた評価法が、最大門脈血漿中濃度を考慮することでより定量的な P450 阻害を介した相互作用予測に適用できることを示唆した。一方、十分な知見のない P450 の活性化の評価では、肝ミクロソームを用いて、CYP3A 活性化に顕著な種差および高い基質特異性があることを見いだした。その知見に基づいて計画された動物による評価の結果、CYP3A の活性化が知られるエファビレンツ併用によって、ミダゾラムの代謝産物が顕著に増加する一方、ミダゾラム自身の減少が少ない事を観察した。

以上、創薬段階における P450 阻害および活性化のより正確で実践的なリスク評価法を提示した。

【審査結果の要旨】

本研究は、P450 の阻害ならびに活性化を介した薬物相互作用について、それぞれ *in vitro* ならびに *in vivo* 試験の評価法を提示したもので、迅速な化合物の相互作用懸念の少ない安全な医薬品の創出のための評価基盤となることが期待される。

よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認めた。

平成 27 年 7 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 伊東 進

(副査) 水谷 顕洋