

# 酸性医薬候補品の代謝物の生成機序

## およびその予測精度向上に関する研究

申請者氏名：関口 和孝

### 【論文内容の要旨】

新規カンナビノイド2受容体選択的アゴニスト S-777469 の代謝物に関して、非臨床（ヒト幹細胞、*in vitro*）及び臨床（*in vivo*）間でそのプロファイルに乖離があったことに着目し、この代謝に関わる分子とその活性に影響を与える諸因子を明らかにすることを目的とした。また、これをもとに、*in vivo*での代謝生成物予測精度向上のために、*in vitro*実験系において一般的に考慮すべき因子とそれを加味した解析系について提言している。

S-777469 の *in vitro* における主な代謝産物が 5-HM であったのに対して、*in vivo* における主な代謝産物は 5-CA であった。これらはいずれも、チトクローム P450 (CYP2C9) であることを明らかにした。ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* アッセイ系で、CYP2C9 活性が、1) 脂肪酸によって阻害を受けること、2) ウシ血清アルブミン添加によって増加することを見出した。実際、血清アルブミン添加ヒト肝ミクロソームやヒト肝由来 HepaRG 細胞、ヒト肝細胞移植マウスを用いることで、本化合物のヒト代謝物をより精度高く予測することが可能となった。

これまでも複数の医薬品において、*in vitro* 試験では予測不能であった生成代謝物が肝障害などを起こすことが報告されており、薬品候補化合物のヒト代謝物を精度よく予測することはより安全な医薬品を創製する上で非常に重要である。本研究で得られた新知見は、ヒト代謝物の評価やより副作用リスクの低い医薬品の創製に繋がる極めて重要な情報になるとともに、生体での P450 の機能解明の基盤研究に役立つものと考えられた。

### 【審査結果の要旨】

本研究は、薬品候補化合物のヒトでの (*in vivo*) 代謝産物予測する上で、現行の *in vitro* 試験の問題点をあぶり出し、それを解決することで予測精度向上への足がかりをつけた画期的な研究である。研究の内容、また公開口審査会での発表・質疑応答からも、博士（薬学）論文授与者に相応しい力を有していると判定した。

平成27年8月

(主査) 水谷 顕洋

(副査) 石戸 聡

(副査) 渡邊 泰男