

# カニクイザル シトクロム P450 2C 分子種の基質認識性 に関する網羅的解析研究

申請者氏名：保坂信哉

## 【論文内容の要旨】

非臨床データをヒトに外挿するために、カニクイザル CYP2C 分子種に着目し、その基質認識性を網羅的に解析した。評価には、薬物相互作用ガイドラインおよび文献報告を基に、ヒト CYP2C 分子種及び他のヒト P450 分子種の基質または阻害剤として報告のある 89 化合物を用いた。その結果、カニクイザル CYP2C8、CYP2C9 および CYP2C19 の基質認識性は、Efavirenz で認められたような例外はあるものの、概ねヒトに類似していることを示した。一方、ヒトに対応する P450 が存在しないサル特異的分子種 CYP2C76 については、様々な構造の化合物の代謝に関与し、また Nifedipine においてヒトでは報告のない新規の代謝物を生成することを見いだした。つまり、CYP2C76 はカニクイザルとヒトの薬物代謝の種差の一因となる可能性が示唆された。

また、ヒト CYP2C8 基質である開発化合物 A のヒト初回投与量の算出のための検討を行い、化合物 A の代謝がヒトとカニクイザルで類似していることを明らかにした。

## 【審査結果の要旨】

本研究で得られた知見は、開発化合物 A の例のように、カニクイザルを用いて取得した非臨床試験結果からのヒト臨床予測の精度向上に極めて有用であると考えられた。つまり、カニクイザル P450 の肝臓における発現量ならびに代謝速度等のデータとの組み合わせでサルを用いた非臨床試験結果を精度よくヒトに外挿するために有益であると期待される。よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認められた。

平成 28 年 3 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 伊東 進

(副査) 水谷 顕洋