

事後評価報告書

機関名：東京大学大学院

大学等研究者名：薬学系研究科 分子薬物動態学教室 教授 杉山雄一

課題名：創薬スクリーニングを指向した複数の代謝酵素・トランスポーターが関与する薬物の体内動態の定量的予測法の開発研究

1．目的

複数の代謝酵素やトランスポーターが薬物動態に関与するような薬物について、それぞれの分子が臓器におけるクリアランスや *in vivo* 薬物動態に与える相対的な重要性を定量的に明らかにすることを目的とする。そのために、種々の *in vitro* 実験の結果に基づき、薬物の代謝・輸送に対する各分子の寄与および活性を評価するとともに、数理モデルに適切に組み込むことで、ヒト *in vivo* での体内動態を予測できる実験系の構築・検証を目的とする。

2．成果の概要

CYP3A4 の選択的な基質の midazolam および triazolam から CYP3A4 に対する SFVmax を評価し、その後で、その最適化した SF と verapamil および quinidine から P-gp に対する SFVmax を評価した。これによって、CYP3A4 および P-gp の両方の基質である verapamil および quinidine の用量依存的な FaFg の非線形性を説明可能なモデルを構築することができた。この方法論を使えば最適化されたスケールリングファクターと ACAT model を用いることで、*in vitro* 実験における代謝・輸送に関する速度論パラメータが得られれば、臨床試験を行うことなく、消化管吸収過程における非線形薬物動態を予測することが可能となるだろうと考えている。また、この方法は CYP3A4 や P-gp に限らず、他の分子種にも応用可能な方法論であり、小腸内のグルクロン酸抱合代謝や MRP2 および BCRP を介した排出過程などの定量的な評価も可能であると考えられ、消化管における薬物動態の非線形性を一般化して予測するための非常に重要な方法論及び検証を導くことができたと考えている。

3．総合所見

企業研究者の活用により一定の成果が得られた。

当初の研究対象を変更していることは、残念であるが、一定の成果は得られている。企業研究者にとっては、有益な経験になったと考えられる。今後は当初の目標の遂行が期待される。