

創薬支援のための薬剤性光線過敏症リスク評価に関する薬剤科学的研究 (9) —*In vitro* 光毒性評価ツールとカセットドージング法を用いたハイスループット光毒性リスク評価の開発—

○世戸 孝樹¹, 井上 僚¹, 越智 幹記¹, Graham GANDY², 尾上 誠良¹, 山田 静雄¹
(¹静岡県大薬, ²Pfizer UK)

【目的】薬剤性光線過敏症は薬剤投与後、露光により引き起こされる副作用の一つである。以前、我々は *in vitro* 光毒性評価ならびに薬物動態学的評価を組み合わせることで化合物の光毒性リスク評価を行った*。今回の研究では、複数の化合物を同時に投与するカセットドージング法を薬物動態学的評価に用い、創薬初期段階により適したスループットの高い光毒性評価方法を開発したので報告する。

【方法】モデル化合物群として fluoroquinolone (FQ, 6 種)を用い、これらの光化学的特性を UV 吸収測定ならびに reactive oxygen species (ROS) assay にて評価した。また、光毒性について、3T3 neutral red uptake phototoxicity test (NRU PT) ならびに intercalator-based phototoxicity (IBP) assay を用いて評価を行った。さらに、カセットドージング法により皮膚移行性を中心に薬物動態学的特性を評価した。

【結果・考察】光科学的特性評価の結果、6 種の FQ はすべて UV を吸収し、その後 ROS を産生したため、光反応性を有することを示唆した。次に、光毒性リスク評価を行ったところ、すべての FQ は光毒性リスクを示したが、gatifloxacin は他の 5 種の FQ より比較的弱い光毒性リスクを示した。カセットドージング法を用いた薬物動態学的評価の結果から皮膚移行性について評価したところ、levofloxacin, gatifloxacin および lomefloxacin は高い皮膚中濃度を示した。以上の結果をあわせて、lomefloxacin が最も強い光毒性リスクを有していることを示唆し、その他の FQ についてもこれまでの臨床報告と良い関連性を示した。今回開発した光毒性評価方法はスループットならびに臨床との関連性も高く、創薬初期段階で複数の化合物の光毒性リスク評価に有用なスクリーニング系であると考えられる。

*Seto *et al.*, *Euro. J. Pharm. Sci.* (2009) **38**(2), 104–11