

26PA-am006

ヒト小腸代謝における CYP2J2 の影響—rh-CYP 発現系からの Fg 予測—
○夏谷 格¹, 川口 裕子¹, 澤田 尚之¹, 矢吹 昌司¹ (¹大日本住友製薬)

【目的】医薬品を開発する上で、*in vitro* データからヒトにおける小腸アペイラビリティー (Fg) を予測することは、薬剤の初回通過効果を考察する上で極めて重要である。CYP2J2 は CYP3A4 と同様に小腸に発現している CYP 分子種であり、全 CYP 分子種の 1.4% を占めることが知られているが、小腸代謝への寄与に関する情報は限定的である。また、創薬探索段階において開発化合物の代謝酵素同定のために大腸菌由来ヒトリコンビナント酵素 (rh-CYP) が繁用されており、CYP2J2 によって代謝される化合物も少なくないが、この段階で Fg への影響を定量的に見積もることはできない。そこで本研究では、CYP2J2 に着目して rh-CYP の代謝クリアランス ($CL_{int, rh-CYP}$) から Fg を予測し、高い Fg が期待できる $CL_{int, rh-CYP}$ の基準値を設定することを目的とした。

【方法】ヒト小腸マイクロソーム (HIM) と rh-CYP を用いた代謝実験により CYP 分子種特異的代謝物を定量し、その生成クリアランスから RAF ($CL_{int, HIM}/CL_{int, rh-CYP}$) を算出した。CYP2J2 基質としてはアステミゾールを用いた。 $CL_{int, rh-CYP}$ と Fg の関係について、得られた RAF から $CL_{int, HIM}$ を見積もり、既報の Fg 予測式¹⁾を用いて解析した。

【結果・考察】CYP2J2 の RAF は 1.46 (pmol/mg protein) と算出された。さらに、Fg 予測式を適用して $CL_{int, rh-CYP}$ と Fg の関係についてシミュレートすると、 $CL_{int, rh-CYP}$ が $<20 \mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$ の場合、CYP2J2 に関する Fg は 0.8 より大きくなると予測され、高い Fg が期待できることが示唆された。

1) Nishimuta, H., et al., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **26**:592-601 (2011)