F-06

TOXICOGENETICS研究の現状と展望

野口英世

第一化学薬品(株)

ADVANCE OF TOXICOGENETIC CONSIDERATIONS ON THE NEW DRUG DEVELOPEMENT

NOGUCHI, Hideyo

Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

2-8-3, Higashininhombashi, Chuo-ku, Tokyo 103 Japan

1. はじめに

ヒトにおける毒性学的知見は薬物中毒などの極く限られた状況下でしか得られず、薬物の安全性は動物を用いた毒性試験から外挿する。特に、新薬の開発初期にはヒトでの毒性学的知見は皆無であり、ヒトでの安全性を予測するための工夫が望まれる。薬物の代謝速度や代謝経路はヒトと動物では異なり、毒性感受性にも種差が認められる。チトクローム P-450は生体異物の解毒のみならず、代謝的に活性化して毒性代謝物を生成することもある。近年、ヒト肝チトクローム P-450の種々の分子種が精製され、その機能や免疫化学的特徴が明らかにされてきた¹⁾。チトクローム P-450は基質特異性が広く、異物代謝における触媒能が重複しているが、薬物の代謝に関与するチトクローム P-450の分子種を明らかにすることによって、遺伝的あるいは環境的要因による薬物動態の個人差や薬物相互作用などをin vitro試験によって予測することができる。

2. 酵素誘導と酵素阻害

チトクローム P-450は解毒と活性化の両作用を有している。薬物が代謝されて解毒される場合には酵素誘導によって薬物の消失は促進されるが、毒性代謝物の生成経路が誘導されると毒作用は増強される。一方、酵素反応が阻害されると薬物は蓄積して作用が増強される。さらに、ケトコナゾールによる P-450の阻害作用の様に内因性ステロイドの代謝に影響を与えて薬効と毒性に関係す

ることもある²⁾。従って、酵素誘導や酵素阻害を P-450の分子レベルで検討し、その毒性学的意義について考察する必要があるだろう。

3. 薬物相互作用

薬物相互作用には薬物動態の相互作用と薬理学的相互作用があるが、前者には代謝酵素反応の競合によるものが多い。シメチジンは imidazole核の窒素とヘム鉄の相互作用によって P-450による酸化反応を非特異的に阻害し、薬物相互作用を起こすことが知られている。CYP3A4はニフェジピンやエリスロマイシンなど種々の薬物の酸化反応を触媒するが、その阻害剤はこれら薬物の代謝を遅延させる。従って、薬物の消失に主要な役割を果たす代謝経路については、反応に関与する P-450分子種を明らかにし、併用薬による阻害作用をin vitro試験によって予測することが期待される。

4. 代謝速度の個人差と副作用

CYP2D6やCYP2C による代謝には個人差があり、代謝遅延型の発現率には人種差も認められている³⁾。従って、新しく開発される薬物については主要な代謝経路に関与する P-450の分子種を明らかにすることにより、ヒトでのクリアランスの個人差を留意した臨床用量が設定されることになるだろう。

5. おわりに

薬物の代謝速度や代謝経路をin vitroで調べてヒトに特異的な代謝の有無を予測し、代謝に関与する P-450の分子種を同定することによって代謝速度の個人差や薬物相互作用などを開発初期から予測して、より安全な臨床開発を進めるのに寄与することができる。

6. 文献

- 1) Gonzalez, F. J., The molecular biology of cytochrome P-450s. *Pharmacol. Rev.*, 40, 243-288, (1989)
- 2) Sonino, N., The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *New Eng. J. Med.*, 317, 812-818, (1987)
- 3) Kalow, W., Genetic variation in the human hepatic cytochrome P-450 system. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 633-641, (1987)