

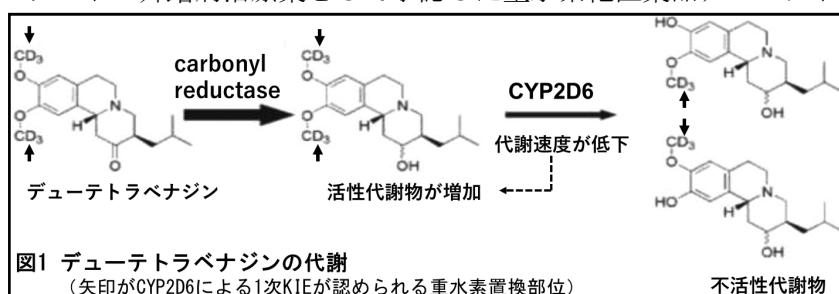
# B3-05

## 重水素化医薬品設計のための薬物代謝酵素が関与する KIE の予測法・評価法の開発

○前川 京子、高橋 知里(同志社女子大学薬学部)

近年、医薬品開発効率の低下や薬価制度改革に伴う新薬創出等加算の見直しを背景に、製薬企業を取り巻く環境は大きく変化しており、効率的かつ新たなアプローチで新薬を開発するための技術的ブレークスルーが求められている。水素 (H) を重水素 (D) に置換した重水素化医薬品は、一次速度論的同位体効果 (primary kinetic isotope effect, 1 次 KIE) により通常の新置換医薬品とは異なる薬物動態を示すことから、用法・用量の改善や副作用の軽減につながる新たな低分子医薬品候補として注目されている。FDA が世界で初めてハンチントン舞踏病治療薬として承認した重水素化医薬品デューテトラベナジン (図 1) は、非置換体のテトラベナジンと比較して、少ない投与量・投与回数で持続した血中濃度を達成した。デューテトラベナジンは、活性代謝物に変換された後、薬物代謝酵素 CYP2D6 による O 脱メチル化

反応で不活性代謝物となるが、この反応に直接関与する結合の H を D に置換することで、CYP2D6 による代謝速度が低下したためである。



反応で不活性代謝物となるが、この反応に直接関与する結合の H を D に置換することで、CYP2D6 による代謝速度が低下したためである。

CYP2D6 は、シトクロム P450 (P450) 分子種の一つであり、CYP3A4、及び CYP2C9 と共に臨床で使用される医薬品の酸化代謝に大きく関与している<sup>1)</sup>。P450 の代表的な酸化反応は、炭化水素の水酸化反応であり、大きな 1 次 KIE を獲得するためには、P450 の触媒サイクルにおいて、iron-oxene 中間体による基質からの H の引き抜きが律速となる必要がある<sup>2)</sup>。P450 が関与する KIE は、1960 年代から研究されてきているが、トライアル&エラーの報告が多く、反応機構や各 P450 分子種の基質認識部位の構造上の特徴に基づいた KIE の予測法は確立できていない。さらに、古典的な *in vitro* 酵素反応速度論的解析では、酵素反応に用いる精製酵素の純度が低い場合、結果の解釈が難しい。近年、遺伝子工学的に作製した単一の P450 分子種を用いて酵素反応を行い、高分解能質量分析計を用いて代謝物を高感度に測定することが可能となり、P450 が関与する KIE 研究は、精度よく評価できる段階にある。学術変革領域研究(B)「重水素学」A04 班は、「つかう」を担当する。領域内の研究者が合成した選択的重水素化医薬品を使用し、酵素反応機構と基質認識部位の構造に基づき、*in vitro* 及び *in vivo* で各 P450 分子種の KIE の特徴を論理的に明らかにし、KIE の予測法・評価法を構築することを目的としている。本発表では、研究計画や研究手法も含め、実際の本研究班の取り組みをご紹介します。

1) Zanger UM, Schwab M. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41.

2) Guengerich FP. *Methods Enzymol.* 2017;596:217-238.

### PROFILE

#### 前川 京子(同志社女子大学薬学部・医薬品分析学研究室)

京都大学薬学部卒業、同大学大学院薬学研究科修士課程修了、薬学博士。国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)主任研究員、アメリカ合衆国・カリフォルニア大学サンディエゴ校薬学部 客員研究員、国立衛研 室長を経て、同志社女子大学薬学部 教授。専門は、分析化学で、薬物代謝酵素の構造活性相関に関する研究、及びゲノム・メタボローム解析による医薬品の有効性・安全性に係るバイオマーカーの探索研究に従事している。社会人大学院生を募集しています。