

論文審査の結果の要旨

平成28年2月15日

学位論文題目 ロサルタンの CYP2C8 阻害作用に関する研究

学位申請者 向 祐 志

審査委員 主 査 戸 田 貴 大 

副 査 郡 修 徳 

副 査 丁 野 純 男 

薬物間相互作用(DDI)は、回避可能な薬物有害事象発現の原因の一つである。シトクロム P450(CYPs)は薬物の代謝クリアランスのうち約 75%に寄与しており、CYPs を介した DDI の予測は安全な薬物治療を実践するために重要である。本論文は、CYP2C8 の基質であるパクリタキセルの代謝に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンの影響を、リコンビナント酵素(rCYP)およびヒト肝ミクロソーム(HLMs)系で精査することにより、CYP2C8 阻害を介したロサルタンによる DDI の可能性について検討した。

肝流入部濃度を考慮した生理学的モデルを用いた解析により、*in vivo* におけるロサルタンの CYP2C8 阻害作用は無視できないことを示した。CYP2C8 およびロサルタンの代謝に関わる CYP2C9 遺伝子型を確認済みの HLMs を用いたパクリタキセル代謝阻害実験により、CYP2C8 遺伝子型のみでは説明できない何らかの素因を有するヒトでは、*in vivo* においてロサルタンが弱い CYP2C8 阻害薬となり DDI を引き起こす可能性のあることを明らかにした。また、ロサルタンによる CYP2C8 阻害作用は、ロサルタン代謝物ではなくロサルタン自身によりもたされることを確認した。

CYP2C8 はパクリタキセルやアミオダロンのようなハイリスク薬の代謝を担う重要な薬物代謝酵素であり、本研究の成果は安全な薬物治療の実践に寄与するものと期待できる。以上のことから、本論文は本学の博士論文として評価に値するものと認定した。