

| 研究テーマ番号 | IPSN214001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-------|---------------|-------|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----|------|---|----------------|------|---|---------|------|---|
| 研究・発明のタイトル | 薬物吸収を促進する新規ブースター（薬物動態学的増強因子）の創製 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 研究分野 | 創薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1) 研究・発明の概要 | <p>1) CIP(シトクロムP450)ファミリーは、様々な薬物代謝に関与する肝臓や小腸に存在する主要な酵素で、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6などが知られている。中でもCYP3A4は、小腸のCYP活性の大半を占め、医薬品代謝への関与が大きい。CYPは基質特異性が低く、一つの分子が多数の薬物を代謝するため、多くの薬物がCYPにより代謝され経口投与後の全身暴露量（吸収量）が減少する。従って、CYP阻害薬を配合して薬物代謝を抑えることが行われているが、CYPを阻害すると、他の薬物のCYPによる代謝も阻害するため、他の薬物の薬効の予定外の増強、副作用の増強、新しい作用の出現を招く場合がある。現在臨床応用されているCYP阻害薬は、全身循環して他の薬物のCYPによる代謝を阻害するため、薬物相互作用の原因となり、併用禁忌の薬剤が多いという問題がある。従って、CYP阻害薬は、体内に吸収されて全身循環に移行する前に、小腸で目的とする薬物のCYPによる代謝を阻害するものであることが望ましい。今回、発明者らは、CYP3A4を強く阻害することで、種々の薬物の全身暴露量を効率よく高めることができる化合物を見出した。小腸で目的とする薬物の代謝を阻害できるだけの投与量であれば、全身循環してもそれほど強いCYP阻害活性は発揮されないため、目的以外の薬物のCYPによる代謝の阻害が少なくなることが期待される。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2) 成果概要 | <p>【表1】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>化合物</th> <th>CYP3A4 阻害率(%)</th> <th>クラス分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>88.1</td><td>A</td></tr> <tr><td>2</td><td>72.0</td><td>B</td></tr> <tr><td>3</td><td>84.7</td><td>A</td></tr> <tr><td>4</td><td>87.1</td><td>A</td></tr> <tr><td>5</td><td>84.3</td><td>A</td></tr> <tr><td>6</td><td>39.9</td><td>D</td></tr> <tr><td>7</td><td>58.4</td><td>C</td></tr> <tr><td>8</td><td>42.6</td><td>C</td></tr> <tr><td>9</td><td>10.4</td><td>D</td></tr> <tr><td>10</td><td>61.8</td><td>B</td></tr> <tr><td>11</td><td>72.2</td><td>B</td></tr> <tr><td>12</td><td>82.8</td><td>A</td></tr> <tr><td>13</td><td>74.0</td><td>B</td></tr> <tr><td>14</td><td>90.4</td><td>A</td></tr> <tr><td>15</td><td>86.3</td><td>A</td></tr> <tr><td>16</td><td>83.8</td><td>A</td></tr> <tr><td>17</td><td>56.1</td><td>C</td></tr> <tr><td>18</td><td>95.4</td><td>A</td></tr> <tr><td>19</td><td>88.7</td><td>A</td></tr> <tr><td>1-アミノベンゾトリアゾール</td><td>80.8</td><td>A</td></tr> <tr><td>ケトコナゾール</td><td>94.4</td><td>A</td></tr> </tbody> </table> <p>クラス分類は、阻害率 80%をA、阻害率 60%以上 80%未満をB、阻害率 40%以上 60%未満をC、40%未満をDとして表す。</p> <p>2) ブースター候補となる化合物を種々合成し、CYP3A4阻害活性を評価した。阻害活性は、CYP3A4の典型的基質化合物であるミダゾラムのラット肝ミクロソーム（CYP3A4分子種が大半を占める）による代謝への影響を確認することで評価した。具体的には、ミダゾラム、各被験化合物、ラット肝ミクロソームを混合し、10分間の反応液中のミダゾラム濃度の変化を、LC-MSMS測定することで算出した。CYP3A4阻害剤のポジティブコントロールとして、1-アミノベンゾトリアゾール及びケトコナゾールを用いた。また、被験化合物を添加しないコントロールについても同様の操作を行った。結果を表1に示すが、化合物1~19は、ラット肝ミクロソームによるミダゾラムの代謝を強く阻害したことから、CYPによる薬物の代謝・消失を抑制して薬物の体内暴露</p> | 化合物 | CYP3A4 阻害率(%) | クラス分類 | 1 | 88.1 | A | 2 | 72.0 | B | 3 | 84.7 | A | 4 | 87.1 | A | 5 | 84.3 | A | 6 | 39.9 | D | 7 | 58.4 | C | 8 | 42.6 | C | 9 | 10.4 | D | 10 | 61.8 | B | 11 | 72.2 | B | 12 | 82.8 | A | 13 | 74.0 | B | 14 | 90.4 | A | 15 | 86.3 | A | 16 | 83.8 | A | 17 | 56.1 | C | 18 | 95.4 | A | 19 | 88.7 | A | 1-アミノベンゾトリアゾール | 80.8 | A | ケトコナゾール | 94.4 | A |
| 化合物 | CYP3A4 阻害率(%) | クラス分類 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 88.1 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 72.0 | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 84.7 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 87.1 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 84.3 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 39.9 | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 58.4 | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 42.6 | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 10.4 | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 61.8 | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 72.2 | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 82.8 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 74.0 | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 90.4 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 86.3 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | 83.8 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | 56.1 | C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | 95.4 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | 88.7 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-アミノベンゾトリアゾール | 80.8 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ケトコナゾール | 94.4 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



| | |
|------------|---|
| 3) 適用分野・目標 | 量を増大させるブースターとして有用である。 3) 本発明の誘導体は、小腸に存在する CYP による薬物代謝を妨げるとともに、生体内において速やかに代謝される性質を有するブースターとして有用である。特にエステル構造を有する誘導体は、細胞内または血漿中あるいはその両方で分解しやすく、小腸 CYP 選択的なブースターである。本発明のブースターは、従来のブースターで難しかった医薬品の臨床開発を可能にすることが期待される。 |
| 4) 今後の研究予定 | 4) 種々の <i>in vitro/in vivo</i> 試験を行うことで、本発明の化合物の有用性を明らかにするとともに化合物の最適化を行う。 |
| 希望する提携の種類 | 提携形態にこだわらない。本件に係る医薬の研究開発に関心のある企業の参画を求める。 |
| 特許出願（予定） | 出願済 |
| 関連特許の出願の有無 | 無 |
| 学術発表（予定） | 有 |
| 共同研究の有無 | 無 |

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。