

# 薬物代謝酵素阻害試験

被験物質が薬物代謝酵素に与える影響をヒト肝マイクロソームや発現酵素を用いたin vitro系で評価します。IC<sub>50</sub>およびKi値の算出や時間依存的阻害作用の評価を実施します。

## 酵素源

- ・ヒト肝マイクロソーム, 各種発現酵素(CYP、FMO、UGT等)

## 測定方法

- ・LC/MS、LC/MS/MS、HPLC(UV、蛍光、ラジオアイソトープ)

## 評価酵素

Enzyme	Isoform	Marker metabolic reaction	Enzyme	Isoform	Marker metabolic reaction
Cytochrome P450 (CYP)			Non-CYP		
CYP	CYP1A2	Phenacetin O-deethylation	UGT	UGT1A1	Estradiol 3β-glucuronidation
	CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation		UGT1A4	Estradiol 17β-glucuronidation
	CYP2B6	Bupropion hydroxylation		UGT1A6	1-Naphthol β-D-glucuronidation
	CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation Amodiaquine N-hydroxylation		UGT1A9	Propofol glucuronidation
	CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation		UGT2B7	Zidovudine 5'-glucuronidation
	CYP2C19	(S)-Mephenytoin 4'-hydroxylation	FMO	FMO3	Benzydamine N-oxidation
	CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylation Dextromethorphan O-demethylation	AO	AOX1	Phthalazine oxidation
	CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	DPD	DPD	Dihydropyrimidine dehydrogenation
	CYP3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation Testosterone 6β-hydroxylation Nifedipine N-oxidation			
	CYP4A11	Lauric acid 12-hydroxylation			

その他の酵素活性については、ご相談ください。

## 代謝阻害に関する相互作用の評価

- ・市販医薬品との代謝に関する相互作用を評価致します。
  - ・被験物質が市販医薬品に及ぼす影響
  - ・被験物質が市販医薬品から受ける影響
- ・市販医薬品の代謝活性測定法について調査、確立から実施しております。

## 方法

Direct inhibition (DI)

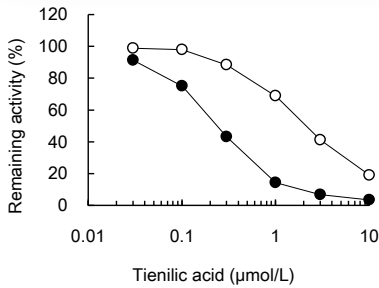
Time-dependent inhibition (TDI)

- ・非希釈法
- ・希釈法

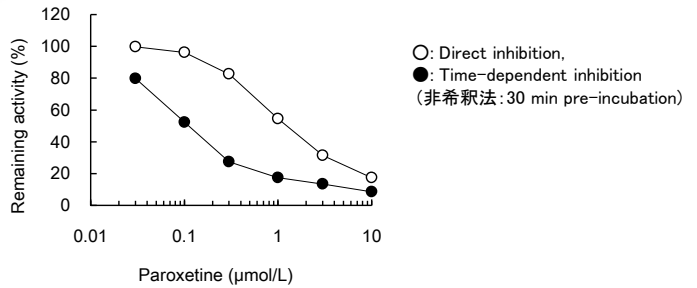
## 結果

IC<sub>50</sub>

CYP2C9 (Diclofenac 4'-hydroxylation)



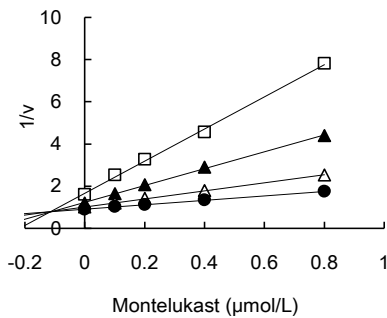
CYP2D6 (Bufuralol 1'-hydroxylation)



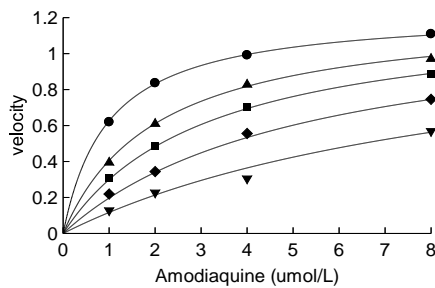
Inhibition parameters (K<sub>i</sub>) – DI –

CYP2C8 (Amodiaquine N-deethylation) vs Montelukast

・Dixon plot



・Michaelis-Menten plot



Inactivation parameters (K<sub>i</sub>, k<sub>inact</sub>) – TDI –

CYP3A4 (Midazolam 1'-hydroxylation) vs Verapamil

