



# CYP代謝阻害試験

## - 可逆的阻害・TDI評価、シフト法 -

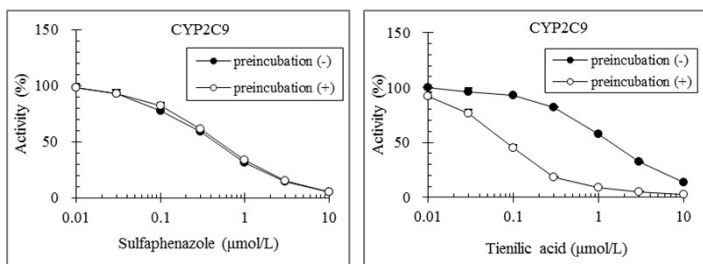
### CYP代謝の可逆的および時間依存的阻害をシフト法で評価します

- 被験物質が各CYP分子種に対し可逆的阻害および時間依存的阻害（TDI）作用を示すか、シフト法で同時評価します。IC<sub>50</sub>を算出します。
- 可逆的阻害評価では、プレインキュベートせずに、被験物質をNDAPH、ヒト肝マイクロソーム、基質とインキュベートします。生成した代謝物をバリデートされたLC/MS/MS法で定量し、代謝活性を求めます。TDI評価では、被験物質をNADPH存在下ヒト肝マイクロソームとプレインキュベートします。その後、基質を添加し、インキュベートし、可逆的阻害の結果と比較します。
- 各国の薬物相互作用に関するガイドライン<sup>a, b, c)</sup>で推奨されている基質を用います。
- 基質や代謝物など、試薬の溶液安定性を確認済みのため、試験材料費を抑えることが可能です。

### 各分子種の代謝反応に対する可逆的阻害およびTDI評価

分子種	基質	代謝物	阻害剤 (陽性対照物質)	阻害形式	IC <sub>50</sub> (μmol/L)		IC <sub>50</sub> difference (fold) (プレインキュベーション なし/あり)
					プレインキュベーション なし	あり	
CYP1A2	Phenacetin	Acetaminophen	Furafylline	TDI	10.0	0.666	15.0
CYP2B6	Bupropion	Hydroxybupropion	ThioTEPA	TDI	16.8	1.05	16.0
CYP2C8	Amodiaquine	N-Desethylamodiaquine	Quercetin	可逆的	1.84	2.28	0.8
CYP2C8	Amodiaquine	N-Desethylamodiaquine	Phenelzine	TDI	321	20.9	15.4
CYP2C9	Diclofenac	4'-Hydroxydiclofenac	Sulfaphenazole	可逆的	0.421	0.475	0.9
CYP2C9	Diclofenac	4'-Hydroxydiclofenac	Tienilic acid	TDI	1.35	0.0781	17.3
CYP2C19	S-Mephenytoin	4'-Hydroxymephenytoin	Ticlopidine	TDI	0.890	0.489	1.8
CYP2D6	Bufuralol	1'-Hydroxybufuralol	Quinidine	可逆的	0.0575	0.105	0.5
CYP2D6	Bufuralol	1'-Hydroxybufuralol	Paroxetine	TDI	0.813	0.0571	14.2
CYP3A	Testosterone	6β-Hydroxytestosterone	Ketoconazole	可逆的	0.0379	0.0499	0.8
CYP3A	Testosterone	6β-Hydroxytestosterone	Troleandomycin	TDI	> 10	1.08	> 9.3
CYP3A	Midazolam	1'-Hydroxymidazolam	Ketoconazole	可逆的	0.0259	0.0346	0.7
CYP3A	Midazolam	1'-Hydroxymidazolam	Troleandomycin	TDI	4.31	0.835	5.2

#### 陽性対照物質 結果例



可逆的阻害

TDI

#### 参考ガイドライン

- 厚労省, “医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン” (2018)
- EMA, “Guideline on the Investigation of Drug Interactions” (2012)
- FDA, “In Vitro Drug Interaction Studies –Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter- Mediated Drug Interactions Guidance for Industry” (2020)

#### 納期

信頼性基準試験：3ヶ月～  
探索試験：3週間～（IC<sub>50</sub>算出）

