

【目的】創薬研究において医薬候補化合物の hERG Channel 抑制能を評価することは, QT/QTc 延長リスクの少ない化合物を見出すために必須となってきた。評価方法としては従来の Patch Clamp Assay 系のみならず, 創薬の初期段階から実施可能な High Throughput Assay 系が複数提案されている。このような状況の中で我々は, 創薬初期に実施した Rb Efflux Assay 系で陰性を示した化合物が, その後実施した Manual Patch Clamp Assay 系において高い Channel 抑制能を示すことを経験し, その原因が化合物の暴露濃度減少に起因していることを明らかにした¹⁾。そこで今回我々は, hERG Channel 抑制能の評価系における, 化合物の暴露濃度減少の危険性を予測するための評価系構築について検討を行った。

【方法】実際の Assay 手順と同様の模擬的な評価系において, 濁度計による化合物の析出検出あるいは HPLC, LC/MS による化合物濃度の定量を実施した。また, 評価した化合物の物性データを収集し, 暴露濃度減少の危険性について考察した。

【結果および考察】構築した評価系を用いて, 様々な化合物についての析出検出あるいは濃度測定を網羅的に実施した結果, 暴露濃度減少の危険性が高い化合物が複数存在することを明らかにした。このような暴露濃度減少には化合物の溶解性や脂溶性などの物性が影響していると考えられ, hERG Channel 抑制能の評価においては, 評価化合物の物性と暴露濃度減少について十分な配慮が必要である事が示唆された。

1) Safety Pharmacology Society 4th Annual Meeting (2004.9.27-29)