

31L-pm01

2-アリルプロピオン酸系非ステロイド抗炎症薬のヒト肝キメラマウスを用いたヒト代謝予測

○堀口 彩¹, 佐能 正剛¹, 杉原 数美², 立野 知世³, 堀江 透⁴, 北村 繁幸⁵, 太田 茂¹ (¹広島大院医歯薬, ²広島国際大薬, ³フェニックスバイオ, ⁴ディ・スリー研, ⁵日本薬大)

【目的】医薬品開発において、動物とヒトとの薬物動態に顕著な種差が認められることが知られており、ヒトの薬物動態を予測する評価系の確立が求められている。2-アリルプロピオン酸系非ステロイド抗炎症薬、ibuprofen (IBP), naproxen (NAP)などはラットとヒトで代謝プロファイルの種差が報告されている。我々は、これらの化合物を取り上げ、肝臓において、ヒト型薬物代謝酵素が発現しているヒト肝キメラマウスがヒトの*in vivo*代謝の予測系となり得るかについて検証した。ヒト肝キメラマウスとは肝障害かつ免疫不全のマウス(uPA^(+/+)/SCIDマウス)にヒト肝細胞を移植し、肝臓がヒトの肝細胞に置換されたマウスである。さらに代謝種差の比較対象として、ラットの肝細胞を移植したラット肝キメラマウスを用いて、ラットの*in vivo*代謝と同様な検証を行った。

【方法】ヒト肝キメラマウス、ラット肝キメラマウス及びラットに IBP 又は NAP を投与後の、未変化体並びにこれらの代謝物の尿、糞及び血漿中濃度を LC/MS/MS で測定した。

【結果および考察】ヒト肝キメラマウスに IBP あるいは NAP を投与 24 時間後の尿中代謝物を検索したところ、IBP では酸化代謝物、グルクロン酸抱合体およびタウリン抱合体などが検出され、NAP では酸化代謝物、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体などが検出され、実際のヒト *in vivo* と類似した代謝プロファイルがみられた。また、ラット肝キメラマウスでもラット *in vivo* 代謝と同様な結果が得られた。以上、ラット肝キメラマウスあるいはヒト肝キメラマウスは各々、ラットあるいはヒトにおける代謝の種差を反映していたことから、ヒト肝キメラマウスはヒト *in vivo* 薬物動態予測に有用なツールとなりうることが示唆された。