

31L-pm02

ヒト肝キメラマウス *in vitro/in vivo* における医薬品のヒト代謝クリアランス予測
○佐能 正剛¹, 堀口 彩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】創薬において、ヒトにおける医薬品の臨床用量を見積もる上で、クリアランスを予測することは重要となる。近年、医薬品候補化合物の化学構造の多様化に伴い、その代謝には、チトクローム P450 (CYP)に留まらず、アルデヒドオキシダーゼや抱合酵素などの様々な薬物代謝酵素 (Non-CYP)が寄与するケースも増えてきた。この背景から、ヒトにおける代謝クリアランスを予測するのは難しいケースも報告されている。一方、マウスにヒト肝細胞を移植した「ヒト肝キメラマウス」は、ヒト型の薬物代謝酵素を発現していることから、ヒトでの体内動態を予測できるツールとして注目されている。そこで、本マウスが、*in vitro/in vivo* 評価系において、クリアランスの予測に有用であるかを検討する目的で、複数の薬物代謝酵素 (CYP, Non-CYP)による代謝過程が知られている薬剤を指標にその予測性の検証を行った。

【方法】(1) ヒト肝キメラマウスから単離した新鮮肝細胞を用い *in vitro* 代謝実験を行った。
(2) ヒト肝キメラマウスに薬物を投与後の血漿中濃度を LC/MS/MS を用いて測定した。
(3) 上記の結果より、*in vitro*、*in vivo* 代謝クリアランスを算出し、報告されている実際のヒトにおけるクリアランスとの比較検証を行った。

【結果】ヒト肝キメラマウスの新鮮肝細胞における *in vitro* 代謝クリアランスとヒトのクリアランスの間に相関傾向が認められた。また、ヒト肝キメラマウスに投与後の血漿中濃度から算出されたクリアランスと実際のヒトとの間においても良好な相関関係がみられた。

【考察】*In vitro/in vivo* 両面において、ヒト肝キメラマウスは、クリアランスを指標としたスクリーニングや臨床推定用量の算出が可能となり、創薬の一助となることが期待される。