

300-am08

ヒト肝細胞移植キメラマウスにおけるアロメトリックスケーリングを用いたヒト体内動態予測の検証

○藤本 真美¹, 佐能 正剛¹, 成富 洋一², 佐藤 公也³, 河村 章生³, 堀口 彩¹, 杉原 数美⁴, 立野 知世⁵, 堀江 透⁶, 北村 繁幸⁷, 太田 茂¹(¹広島大院医歯薬保, ²アステラス製薬創薬推進研, ³アステラス製薬代謝研, ⁴広島国際大薬, ⁵フェニックスバイオ, ⁶ディ・スリー研, ⁷日本薬大)

【目的】当研究室はヒト肝細胞キメラマウス(PXB mice®; 株式会社フェニックスバイオ)を用いてヒト体内動態(pharmacokinetics; PK)予測検証を行ってきた。今回、アロメトリックスケーリングの手法(single species scaling; SSS)を用いて全身クリアランス(total clearance; CL_t)、分布容積(volume of distribution; Vd_{ss})の予測性向上を検証し、また、モデル動物としてラットを用いた場合のヒトPK予測性の比較を行った。

【方法】モデル化合物をPXB miceに静脈内投与後の血漿中未変化体濃度をLC/MS/MSにより測定した。得られたPKパラメーターからSSSの手法であるeq. 1およびeq. 2によりヒト $CL_t \cdot Vd_{ss}$ 予測値(pred $CL_t \cdot$ pred Vd_{ss})を求めた。

Pred $CL_t = CL_{animal} \times (B.W._{human} / B.W._{animal})^a$ (eq. 1)、

Pred $Vd_{ss} = Vd_{ss, animal} \times (B.W._{human} / B.W._{animal})^b$ (eq. 2)。

【結果および考察】PXB miceにおいての $CL_t \cdot Vd_{ss}$ 予測性は、3倍以内の乖離に収まったものはそれぞれ83%・100%となり良好な予測性を示した。これはラットを用いた結果と比較しても高い予測結果となった。しかし、PXB miceにおけるdiazepamの CL_t 予測性は大きく外れた。*In vitro*において、ヒト肝細胞置換率が異なるPXB mice肝ミクロソームを用いて代謝実験を行ったところ、置換率が低くなるにつれて CL_{int} の増加が見られたことより、PXB miceで見られたdiazepamの CL_t における乖離は、残ったホストマウス(uPA /SCID マウス)の肝細胞の影響を強く受けることが示唆された。

【結論】PXB miceを用いたSSSは、ラットと比較してヒトPKパラメーターの正確な予測性を示した。