

ヒトおよびラット肝キメラマウスを用いた医薬品の代謝プロファイルの予測

Prediction of drug metabolism using human or rat chimeric mice

○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)広島大学大学院医歯薬学総合研究科,
- 2)広島国際大学薬学部, 3)株式会社フェニックスバイオ,
- 4)ディ・スリー研究所, 5)日本薬科大学

【目的】医薬品開発の中で安全性が原因で開発が中止になるケースは多い。このうちヒト特異的な代謝物が毒性に関与している可能性も高く、ヒト特異的代謝物を予測する必要性がさらに高まってきている。

近年、免疫不全の性質をもつ SCID マウスと肝障害の性質をもつ uPA 転スジェニックマウスをかけ合わせたマウスにヒト肝細胞を移植した「ヒト肝キメラマウス」が、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。本研究では、ヒトでチトクローム P450 (CYP)のみならず、グルクロン酸抱合転移酵素 (UGT)による代謝の寄与が知られる肝代謝型の薬物、ミルタザピン(抗うつ薬)、イブプロフェン(消炎鎮痛剤)を取り上げ、実際ヒトで生成される代謝物プロファイルを反映したものになるかどうか検証を行った。さらには、ラット肝細胞を同様にマウスに移植した「ラット肝キメラマウス」を用いることで、実際のヒトとラットの代謝種差も評価できるか精査した。

【方法】「ヒトおよびラット肝キメラマウス」にミルタザピン、イブプロフェンを静脈内、経口投与後の血漿、尿および糞を採取し、LC/MS/MS を用いて未変化体ならびに代謝物濃度について定量した。

【結果・考察】 1. ミルタザピン、イブプロフェンをヒトおよびラット肝キメラマウス投与後の未変化体血漿中濃度 (AUC)は、実際のヒト比べ乖離がみられた。

2. ヒトおよびラットで報告されている代謝物は、それぞれのキメラマウスからも同様に検出され、また、それぞれの未変化体、代謝物の尿中排泄クリアランスとも良好な相関性が認められた。以上より、「ヒト肝キメラマウス」は、CYP および UGT で代謝される医薬品の代謝予測に有用であり、さらには「ラット肝キメラマウス」を用いることで、その代謝種差を確認することができれば、in vivo 代謝の予測精度はさらに高まることが期待される。