

ランチオンセミナーのご案内

日時 2017年12月1日(金) 12:10 ▶ 13:10 (ランチオンセミナー9)

会場 C会場 2F 桃源・福寿(タワーホール船堀) 東京都江戸川区船堀4-1-1

1 ヒト肝キメラマウスより調製された肝細胞 (PXB-cells[®])における薬物トランスポーターの発現・機能維持と *in vivo*肝クリアランスの予測性

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 **前田 和哉 先生**

肝胆系輸送に関わる薬物トランスポーターの*in vitro*実験による輸送機能評価については、各種遺伝子発現系とヒト凍結肝細胞が併用されるのが現状である。但し、ヒト凍結肝細胞の問題点として、*in vitro*輸送活性に大きなロット間差が見られるが、個々のロットの肝細胞は数に限りがあることから、同じ条件で多くの実験を継続できないことが挙げられる。ヒト肝キメラマウスより調製された肝細胞であるPXB-cells[®]は、ヒト肝細胞がマウス個体内で増殖することから、元の肝細胞数よりはるかに多くの同一ロットの細胞を入手可能である点で、安定したデータ取得に貢献するものと考えられる。我々はPXB-cells[®]に発現する主な薬物トランスポーターに関して、培養時間依存的なmRNA・蛋白発現および複数の基質薬物の輸送活性を観察し、既存のヒト凍結肝細胞と比較した。その結果、通常肝取り込み試験が実施されるPXB-cells[®]培養2日後においては、概ね肝取り込みトランスポーターの活性は、元々トランスポーターの典型基質の輸送活性が比較的高いことが当研究室で確認されていたヒト凍結肝細胞とほぼ同等レベルの活性を示した。当日は、発現量の推移や*in vitro*実験からの*in vivo*肝クリアランスの外挿についても触れたいと考えている。

2 薬物動態研究におけるヒト肝キメラマウスの新たな有効活用法 ーヒト PK予測を中心にしてー

アステラス製薬株式会社 薬物動態研究所 **成富 洋一 先生**

創薬段階においてヒトにおけるPK、代謝物、薬物間相互作用を予測することは、動態特性の良好なキャンディデイト化合物を選択するために重要である。こうした項目を予測する方法として、肝マイクロゾームや肝細胞を用いた*in vitro*データ、あるいはラット、イヌ、サル等の実験動物における*in vivo*データに基づいた予測法が検討されてきた。しかしながら、*in vitro-in vivo*間の不一致や種差により、予測が困難なケースもしばしば経験する。さらに創薬段階における薬物動態研究は、単に肝クリアランス等のPKパラメータを予測するだけでなく、薬効や毒性を推測するために血中や組織中濃度の推移等、より詳細で定量的な予測が求められるようになってきた。また、肝P450代謝のみの予測からUDP-glucuronosyltransferaseやaldehyde oxidase等のnon-P450、さらに薬物トランスポーターを含めた統合的な予測が必要となってきた。ヒト肝キメラマウスは肝臓がヒト肝細胞に置換された実験動物であり、ヒト薬物動態をmimicしたものと考えられる。本セミナーでは、創薬段階における薬物動態研究で特にヒトPK予測について、ヒト肝キメラマウスをいかに有効活用し、現在の課題を解決していくか考えてみたい。

座長

株式会社フェニックスバイオ 常務取締役 研究開発部長 **立野(向谷) 知世**

共催：日本薬物動態学会 第32回年会 東京 株式会社フェニックスバイオ

288名様分の昼食をご用意しております。セミナー当日整理券を配布予定です。

 **PhoenixBio**

株式会社フェニックスバイオ
営業部 (松見、和田谷、池本)

〒739-0046

広島県東広島市鏡山3丁目4番1号

TEL 082-431-0016

Email sales@phoenixbio.co.jp