

# ヒト肝細胞移植マウスを用いる医薬候補品のヒト体内 動態予測に関する基盤研究

申請者氏名 宮 本 真 紀

## 【論文内容の要旨】

創薬プロセスにおいてヒト肝細胞移植マウスがヒト動態予測に使用可能かを検討した。つまり、シトクロム P450、アルデヒドオキシダーゼ、グルクロン酸抱合酵素などの代謝酵素により体内動態が規定される市販 30 化合物について、ヒト肝細胞移植マウスは、薬物クリアランスの予測精度が最も高く、分布容積予測精度は、サルに次いで高かった。また、既存の非臨床モデルからは予測し得ない長いヒト消失半減期を示す 16 化合物について、ヒト肝細胞移植マウスでは、対照群と比較して高い予測精度を得た。さらに、薬物の血漿中タンパク結合 (PPB) は、利用するヒト肝細胞移植マウスの系統によってヒトと異なる結果を示すとともに、コスト削減のため、ヒト血漿と免疫不全マウス血漿の最適混合による人工血漿の有用性を示した。

以上、本研究によって、ヒト肝細胞移植マウスが、ヒト体内動態研究の新技术基盤として評価された。

## 【審査結果の要旨】

本結果は、ヒト肝細胞移植マウスがヒト動態予測に使用可能で、特に半減期の長い候補薬物においてその有用性を強く発揮できることを示した。また、PPB におけるヒト肝細胞移植マウス系統間での差異と創薬ツールとしての人工血漿を提案した。本研究は、創薬プロセス最適化への貢献につながる。よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認めた。

令和 3 年 3 月  
(主査) 渡邊 泰男  
(副査) 石井 功  
(副査) 水谷 顕洋