

低分子化合物の代謝速度の評価

薬物のヒト肝臓中での代謝反応の速度を簡便に予測評価できます。培地交換が 1 回/週の頻度でよいと、1週間連続の代謝反応の追跡が可能です。低クリアランスの薬物代謝反応の評価に利用できます。

【実験】

- ・薬物(Tolbutamide、Diclofenac、Metoprolol)の DMSO 溶液(1,000 $\mu\text{mol/l}$)を調液。
- ・DMSO 溶液を3Dミニ肝臓培養専用培地で1,000 倍に希釈(薬物濃度:1 $\mu\text{mol/l}$)。
- ・3D ミニ肝臓の各ウェルに入っている培地を上記の薬物を含む培地 100 μl に置換。
- ・ブランクとして、3D ミニ肝臓を含まない、薬物のみのウェルも準備した。
- ・37℃、5%CO₂ のインキュベータ中で培養し、所定のサンプリング時間(0, 6, 24, 48, 72, 96 [h])に培地を5 μl サンプルングした。
- ・サンプルングした培地をアセトニトリルで2倍希釈、遠心後の上清を測定用試料とした。
- ・各試料中の未変化体濃度を HPLC/MS/MS 法で定量した。

【結果】

- ・いずれの薬物も残存率～反応日数の片対数プロット(図 1)が直線関係を示したことから、一次反応様式で薬物が代謝されていることがわかった。この直線の傾きから代謝速度を評価可能である。

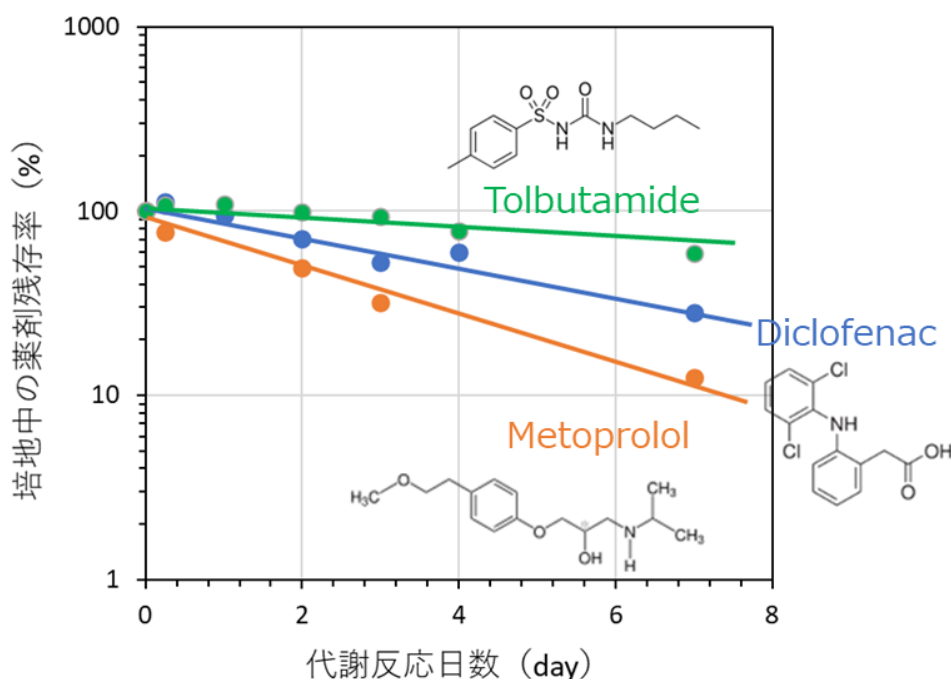


図 1 3D ミニ肝臓中での薬物の代謝反応

縦軸の残存率は、各薬物のブランクウェルの薬物濃度を 100%として算出した。この手順によって、培養中の培地蒸発に伴う薬物濃度の変化を補正した。