

氏 名	たくぼ ひろあき 田久保 弘章
学 位 の 種 類	博士(薬学)
学 位 記 番 号	論博薬第81号
学位授与の日付	令和3年3月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 目	慢性腎疾患患者におけるチオール化合物の 曝露量予測に関する探索的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 永 井 純 也 (副査) 教 授 中 村 任 (副査) 教 授 岩 永 一 範 (副査) 教 授 宮 崎 誠

論 文 内 容 の 要 旨

共有結合性医薬品は標的蛋白と共有結合することにより低い用量で長時間の薬効が期待できるにも関わらず、多くの製薬企業は共有結合性医薬品の開発を避ける傾向にある。しかし近年、標的蛋白に共有結合し薬効を発現することを意図した医薬品ががん治療領域で承認されるなど、共有結合性医薬品は徐々に注目されつつある。共有結合性を示す化合物のうち、チオール基を有する化合物は生体内で同じくチオール基を有するシステインなどの低分子化合物や、高分子量のペプチドやタンパク質とジスルフィド(SS)結合を形成する。一般的にSS結合は可逆的だが、clopidogrel や prasugrel は標的蛋白と不可逆的に共有結合するとの報告もある。そのため共有結合性医薬品は体内への蓄積性や薬物動態の低い予測性が懸念され、製薬企業が共有結合性医薬品の開発を避ける一因となる可能性が考えられた。そこで本研究では生体内で速やかに代謝されてチオール基を有する活性体となる dalcetrapib の生体試料中での安定性と存在形態について検討するとともに、dalcetrapib のラット及びサルにおける薬物動態と反復投与時の蓄積性について検討した(第1～3章)。また健康成人に関する共有結合

性医薬品の薬物動態予測については少数ながら報告があるものの、疾患時における予測の報告はない。そこで本研究では患者数が世界的に増加傾向にある慢性腎疾患（CKD）に着目した。CKD は腎臓のみならず肝臓から消失する化合物の血漿中濃度推移にも影響するため、適切な臨床試験を計画するためには精度の高い予測手法が必要である。そのため近年、生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いた予測に関する研究が多数報告されている。しかし CKD 患者について共有結合性化合物の予測性を検証した報告はなく、既存の方法を応用できるかどうかは明らかでない。CKD 患者における薬物動態の評価は米国食品医薬品局のドラフトガイダンスでも推奨されており、精度の高い予測手法は製薬企業にとって極めて有用である。そこで本研究では共有結合性を有するチオール化合物について CKD 患者における曝露量の予測性を評価した（第4章）。

第1章では、¹⁴C-dalcetrapib がラット、サル及びヒトのいずれにおいても血漿や肝臓などの生体試料中で速やかに加水分解され、dalcetrapib-SH となることが示された。また dalcetrapib-SH は生体内で dalcetrapib-SH 自身やチオール基を有する内因性システインなどの低分子化合物及びタンパク質などと可逆的な SS 結合を形成していると考えられた。

第2章では、¹⁴C-dalcetrapib を経口投与したラット及びサルにおいて吸収された放射能は速やかに体内に分布し、肝臓や副腎などの一部の組織で血漿よりも高い放射能が検出されたが、眼球や脳への移行性は低いことが示された。投与後 168 時間におけるサルも同様の傾向を示した。また投与後 168 時間までに投与した放射能の大部分が尿及び糞中に排泄された。代謝物組成分析の結果、dalcetrapib は生体内で速やかに加水分解され dalcetrapib-SH となった後、チオール基でグルクロン酸抱合又はメチル抱合され、更に水酸化及びグルクロン酸抱合を受けて尿及び糞中に排泄されることが考えられた。

第3章では、¹⁴C-dalcetrapib をラットに 1 日 1 回 7 日間反復投与した結果、血漿及び組織内放射能は速やかに定常状態に到達した。分布する組織及び排泄経路は単回投与時と同様の傾向を示し、反復投与による組織への蓄積性も認められなかった。Dalcetrapib-SH は内因性のタンパク質などと SS 結合していると考えられるが、反復投与による薬物動態への影響は認められなかった。

第4章では、チオール化合物の CKD 患者における曝露量の予測性を評価した。主に未変化体として腎排泄及び代謝により消失する captopril 及び tiopronin、代謝されてチオール基を有する活性体となった後、更に代謝により消失する dalcetrapib 及び

prasugrel について健康成人の PBPK モデルを構築した。生体内のタンパク質などとの共有結合メカニズムを組み込んでいない本モデルと、Sayama ら 1 が報告したタンパク結合率、肝代謝クリアランス及び腎排泄クリアランスのスケールリングファクターを用いて CKD 患者における曝露量の変化を予測した。その結果、複雑な経路でチオール化合物を生成する prasugrel を除く 3 化合物で、CKD 病態時の曝露量を概ね精度よく予測できた。

製薬企業にとって医薬品の体内への蓄積は副作用発現を考えるうえで大きなリスクであり、それらの曝露量を予測することは極めて難しい。本研究では dalcetrapib を用いて、dalcetrapib-SH と内因性タンパク質などとの SS 結合が可逆的であり、反復投与時においても化合物が体内に蓄積しないことを示した。また複雑な経路でチオール化合物を生成する薬剤を除き、CKD 患者におけるチオール化合物の曝露量を概ね精度よく予測できることを示した。高齢者や患者などのスペシャルポピュレーションにおける化合物の曝露量を予測することは効率的な臨床試験を計画するうえで極めて有用である。製薬企業は共有結合性化合物の開発を避ける傾向にあるが、蓄積性を示さず、CKD 患者における曝露量を予測できることを示した本研究は共有結合性医薬品の開発推進に貢献すると考えられた。

参考文献

- 1) Sayama H., Takubo H., Komura H., et al. AAPS J. 16, 1018–1028 (2014).

論文審査の結果の要旨

共有結合性医薬品は標的タンパク質と共有結合することにより低い用量で長時間の薬効が期待できるにも関わらず、多くの製薬企業は共有結合性医薬品の開発を避ける傾向にある。しかし近年、標的タンパク質に共有結合し薬効を発現することを意図した医薬品ががん治療領域で承認されるなど、共有結合性医薬品は徐々に注目されつつある。共有結合性を示す化合物のうち、チオール基を有する化合物は生体内で同じくチオール基を有するシステインなどの低分子化合物や、高分子量のペプチドやタンパク質とジスルフィド (SS) 結合を形成する。一般的に SS 結合は可逆的だが、clopidogrel や prasugrel は標的タンパク質と不可逆的に共有結合するとの報告もある。そのため共有結合性医薬品は体内への蓄積性や薬物動態の低い予測性が懸念され、製薬企業が共有結合性医薬品の開発を避ける一因となる可能性が考えられる。そこで本研究では、生体内で速やかに代謝されてチオール基を有する活性体となる dalcetrapib の生体試料中での安定性と存在形態について検討するとともに、dalcetrapib のラットおよびサルにおける薬物動態と反復投与時の蓄積性について検討した (第 1 ～ 3 章)。また、健康成人に関する共有結合性医薬品の薬物動態予測については少数ながら報告があるものの、疾患時における予測の報告はない。そこで本研究では患者数が世界的に増加傾向にある慢性腎疾患 (CKD) に着目した。CKD は腎臓のみならず肝臓から消失する化合物の血漿中濃度推移にも影響するため、適切な臨床試験を計画するためには精度の高い予測手法が必要である。そのため近年、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いた予測に関する研究が多数報告されている。しかし、CKD 患者について共有結合性化合物の予測性を検証した報告はなく、既存の方法を応用できるかどうかは明らかにされていない。CKD 患者における薬物動態の評価は米国食品医薬品局のドラフトガイダンスでも推奨されており、精度の高い予測手法は製薬企業にとって極めて有用である。そこで本研究では、共有結合性を有するチオール化合物について CKD 患者における曝露量の予測性を評価した (第 4 章)。

第 1 章では、¹⁴C-dalcetrapib がラット、サルおよびヒトのいずれにおいても血漿や肝臓などの生体試料中で速やかに加水分解され、dalcetrapib-SH となることが示された。また、dalcetrapib-SH は生体内で dalcetrapib-SH 自身やチオール基を有する内因性システインなどの低分子化合物およびタンパク質などと可逆的な SS 結合を形成していると考えられた。

第2章では、¹⁴C-dalcetrapib を経口投与したラットおよびサルにおいて吸収された放射能は速やかに体内に分布し、肝臓や副腎などの一部の組織で血漿よりも高い放射能が検出された一方で、眼球や脳への移行性は低いことが示された。投与後 168 時間におけるサルも同様の傾向を示した。また、投与後 168 時間までに投与した放射能の大部分が尿および糞中に排泄された。代謝物組成分析の結果、dalcetrapib は生体内で速やかに加水分解され、dalcetrapib-SH となった後、チオール基でグルクロン酸抱合またはメチル抱合され、さらに水酸化およびグルクロン酸抱合を受けて尿および糞中に排泄されると考えられた。

第3章では、¹⁴C-dalcetrapib をラットに 1 日 1 回 7 日間反復投与した結果、血漿および組織内放射能は速やかに定常状態に到達した。分布する組織および排泄経路は単回投与時と同様の傾向を示し、反復投与による組織への蓄積性も認められなかった。Dalcetrapib-SH は内因性のタンパク質などと SS 結合していると考えられるが、反復投与による薬物動態への影響は認められなかった。

第4章では、チオール化合物の CKD 患者における曝露量の予測性を評価した。主に未変化体として腎排泄および代謝により消失する captopril および tiopronin、代謝されてチオール基を有する活性体となった後、さらに代謝により消失する dalcetrapib および prasugrel について健康成人の PBPK モデルを構築した。生体内のタンパク質などとの共有結合メカニズムを組み込んでいない本モデルと、Sayama らが報告したタンパク結合率、肝代謝クリアランスおよび腎排泄クリアランスのスケールリングファクターを用いて CKD 患者における曝露量の変化を予測した。その結果、複雑な経路でチオール化合物を生成する prasugrel を除く 3 化合物で、CKD 病態時の曝露量を概ね精度よく予測できた。

製薬企業にとって医薬品の体内への蓄積は副作用発現を考えるうえで大きなリスクであり、それらの曝露量を予測することは極めて難しいとされる。本研究では dalcetrapib を用いて、dalcetrapib-SH と内因性タンパク質などとの SS 結合が可逆的であり、反復投与時においても化合物が体内に蓄積しないことを示した。また、複雑な経路でチオール化合物を生成する薬物を除き、CKD 患者におけるチオール化合物の曝露量を概ね精度よく予測できることを示した。高齢者や患者などのスペシャルポピュレーションにおける化合物の曝露量を予測することは、効率的な臨床試験を計画するうえで極めて有用である。製薬企業は共有結合性化合物の開発を避ける傾向にあるが、本研究では、共有結合性を有する医薬品の体内動態について詳細に解析すると

もに、CKD 患者におけるその曝露量を予測できることを明らかにし、今後の医薬品の開発推進に貢献する成果として高く評価できる。

以上により、上記の論文は、博士(薬学)論文として適当と判断する。