





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1628号	氏 名	小 林 薫
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	成川 衛 鈴木 幸男 加藤 くみ子 伊藤 智夫	   
〔論文題目〕 新規 TRH 類縁体であるロバチレリンの体内動態に関する研究			
〔論文審査結果の要旨〕 脊髄小脳変性症 (SCD) は、特定疾患に指定されている神経難病の一つであり、根治療法は未だになく、諸症状に対する対症療法が行われている状況にある。SCD に伴う運動失調は、患者の日常生活動作と生活の質を著しく低下させるだけでなく、患者家族の介護負担を増大させることから、SCD の治療において運動失調を改善させる意義は大きいと考えられる。これまでに、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) が SCD 治療に有効であることが臨床において示されており、国内においてはプロチレリン酒石酸塩水和物 (合成 TRH) 及びタルチレリン水和物 (TRH 類縁体) が承認されているが、これらよりも中枢作用や効果持続性が改善された経口投与可能な治療薬の早期開発が望まれている。 ロバチレリンは、良好な経口吸収性、中枢移行性及び代謝安定性を有する SCD 治療薬を目指して創製された新規 TRH 類縁体であり、その有効性及び安全性を確認するために種々の非臨床・臨床試験が進められてきた。小林氏は、ロバチレリンの体内動態を明らかにすることを目的として、ラット及びイヌを用いた吸収、分布、代謝及び排泄の評価、健康成人男性における単回経口投与後の体内動態の評価、薬物相互作用 (DDI) の検討などを行った。研究の概要を以下に示す。 ラット及びイヌを用いた薬物動態試験では、経口投与時のバイオアベイラビリティ及び組織分布、静脈内投与後の脳内移行性、脳内での安定性、代謝プロファイル、排泄経路などが評価された。その結果、ロバチレリンの経口吸収性、中枢移行性及び脳内安定性は、タルチレリンに比較して良好であることが確認された。			

ヒトにおける体内動態の評価では、ロバチレリンは良好に吸収され、主排泄経路は動物と同様に糞中排泄であると考えられること、ロバチレリンの主要代謝物は TAMP ((thiazoylalanyl)methylpyrrolidine) であることが示され (推定代謝寄与率: 0.46)、in vitro 試験の結果から CYP3A4/5 が TAMP 生成に関与する重要な代謝酵素であるものと考えられた。

DDI の検討においては、イトラコナゾール併用時におけるロバチレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 3.05 及び 2.82 倍に上昇した。イトラコナゾール併用によりロバチレリンの尿中排泄量は明らかに増加したが、腎排泄クリアランスは変動しなかった。一方、TAMP の C_{max} 、 AUC_{inf} 及び尿中排泄量は、イトラコナゾール併用により低下した。また、Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過試験の結果から、ロバチレリンは P-gp の基質であったが、BCRP の基質ではなかった。これらの結果から、ロバチレリンは被相互作用薬となる懸念があり、強い CYP3A4/5 及び P-gp 阻害薬との併用に留意する必要があることが示された。

以上の研究を通じて、小林氏は、新規 TRH 類縁体であるロバチレリンの動物及びヒトにおける体内動態を明らかにした。ロバチレリンは、既存の SCD 治療薬よりも経口吸収性、中枢移行性及び脳内安定性が良好であることが示され、SCD の経口治療薬として十分に期待できるものであると考察している。

小林氏の研究は、神経難病である脊髄小脳変性症 (SCD) に対する新規治療薬の登場が待たれる中、新規 TRH 類縁体であるロバチレリンについて、その基本的な体内動態プロファイルを明らかにし、既存薬との体内動態の比較を交えて、ロバチレリンの新規経口 SCD 治療薬としての可能性を考察したものであり、今後の新薬開発に向けて重要な基礎情報を提供する研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文 (計 3 報) として投稿受理されている。

以上の研究成果は、博士 (薬学) の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上