

学位論文内容要旨

氏名： 小林 薫



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

要旨：

脊髄小脳変性症（SCD）は、小脳や脊髄の神経核や伝導路に病変の主座を持ち、進行性の小脳性運動失調を主徴とする神経変性疾患の 1 つであり、神経難病として特定疾患に指定されている。SCD 患者は日本国内で 3 万人を超えると推定され、SCD は希少疾患の範疇に入る。SCD の根治療法は未だになく、現状では諸症状に対する対症療法が行われている。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極めて大きい。

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）のみ保険適用が認められ、SCD 患者に処方されている。プロチレリンは、血中半減期が短いこと（4～5 分）、中枢移行性が低いこと及びバイオアベイラビリティが低いこと（2.0%）から、静脈内又は筋肉内注射で投与される。これらの欠点を改善したタルチレリンでは、5 mg 錠を 1 日 2 回投与する経口剤として処方されている。SCD の運動失調に対してこれら両薬剤以外には有効性を示す治療薬はなく、両薬剤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切望されている。

ロバチレリンは既存薬よりも良好な経口吸収性、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非臨床及び臨床試験が実施され、研究開発が進められている。

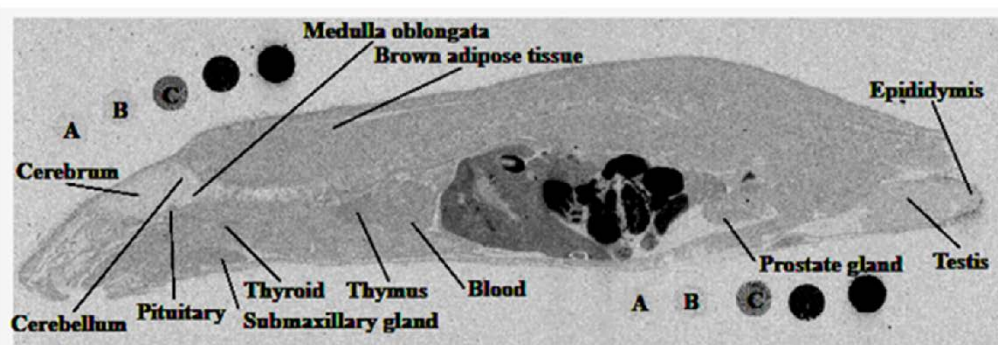
本研究では、ロバチレリンの体内動態を明らかにすることを目的とし、第 1 章ではラット及びイヌを用いて非臨床における吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。また、既存薬であるタルチレリンの体内動態との比較からロバチレリンの新規経口 SCD 治療薬としての可能性を考察した。第 2 章では、健康成人男

性における単回経口投与後のロバチレリンの吸収、代謝及び排泄を評価した。また、*in vitro* 試験によりヒトにおけるロバチレリンの主要代謝物生成酵素を特定した。第3章では、第2章の結果からシトクロム P450 (CYP) 3A4/5 阻害薬との併用による薬物相互作用 (DDI) が懸念されたため、臨床 DDI 試験を実施し、ロバチレリンの体内動態に及ぼすイトラコナゾール (CYP3A4/5 及び P-gp 阻害薬) の影響について評価した。さらに、*in vitro* 試験においてロバチレリンの排出トランスポーター (P-gp 及び BCRP) に対する基質性を評価し、イトラコナゾールによる DDI の発生機序について考察した。

第1章：非臨床におけるロバチレリンの薬物動態

経口投与されたロバチレリンは、ラット及びイヌにおいて速やかに吸収され、バイオアベイラビリティはそれぞれ 7.3% 及び 41.3% であった。一方、タルチレリンのラット及びイヌにおけるバイオアベイラビリティはそれぞれ 3.9% 及び 18.5% であると報告されている。

ラットに¹⁴C]ロバチレリンを1日1回21日間反復経口投与したときの組織分布から、ロバチレリンが特定の組織に蓄積されないことが示された(下図参照)。また、標的部位である大脳及び小脳への¹⁴C]ロバチレリンの分布が認められ、代謝をほぼ受けていない投与後 0.5 時間における血液中濃度に対する脳内濃度の比 (K_b) は約 0.3 であった。一方、報告されているタルチレリンのラット組織分布試験において、投与後 0.5 時間におけるタルチレリンの大脳 K_b 値は 0.09 であり、ロバチレリンの中樞移行性が良好であることが確認された。



Representative whole body radioluminograms at 0.5 h after 21 days repeated oral administrations of ¹⁴C]rovatirelin (3 mg/kg) to non-fasted male rats. A, B, C, D, and E: Calibration blood sample (18.1, 30.7, 301, 1200, and 12000 ng eq./g, respectively)

さらに、ラットにおいて¹⁴C]ロバチレリン及び¹⁴C]タルチレリンの脳内移行性を単回静脈内試験において評価した結果、¹⁴C]ロバチレリンは脳内に速やか

にかつ均一に分布し、 $[^{14}\text{C}]$ タルチレリンと比較して血中から脳への移行性は良好であることが確認された ($[^{14}\text{C}]$ ロバチレリン: 1.04~1.29 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{g}$; $[^{14}\text{C}]$ タルチレリン: 0.22~0.35 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{g}$)。

$[^{14}\text{C}]$ ロバチレリン及び $[^{14}\text{C}]$ タルチレリンを大脳又は小脳ホモジェネート中で 37°C で 3 時間インキュベートしたとき、 $[^{14}\text{C}]$ ロバチレリンは $[^{14}\text{C}]$ タルチレリンに比しラット脳ホモジェネート中において高い安定性を示した。TRH 及びこれまでの TRH 類縁体は脳内のピログルタミン酸アミノペプチダーゼ (PAP) により代謝されるが、ロバチレリンは脳内 PAP に対し耐性を有し、高い脳内安定性が期待できると考えられた。

ロバチレリンの代謝物プロファイルは *in vitro* 及び *in vivo* 試験間で定性的にほぼ同等であった。動物においては、ロバチレリン-アシッド、ロバチレリン-ケトン、ロバチレリン-水酸化体、(チアゾイルアラニル)メチルピロリジン (TAMP)、3-(4-チアゾイル)-L-アラニン (TA) 及び未知代謝物が認められた。ヒト肝細胞においては、主に TAMP が生成され、ヒト特異的代謝物は認められなかった。

ラット及びイヌに経口投与された $[^{14}\text{C}]$ ロバチレリンの放射能は投与後 168 時間までにほとんどが尿及び糞中に回収され、主に糞中に排泄された。

以上のように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、タルチレリンと比較して良好であることが示された。非臨床における薬理作用がタルチレリンに比し強いことも踏まえると、ロバチレリンは経口投与可能な脊髓小脳変性症治療薬としてのポテンシャルを十分に有すると考えられた。

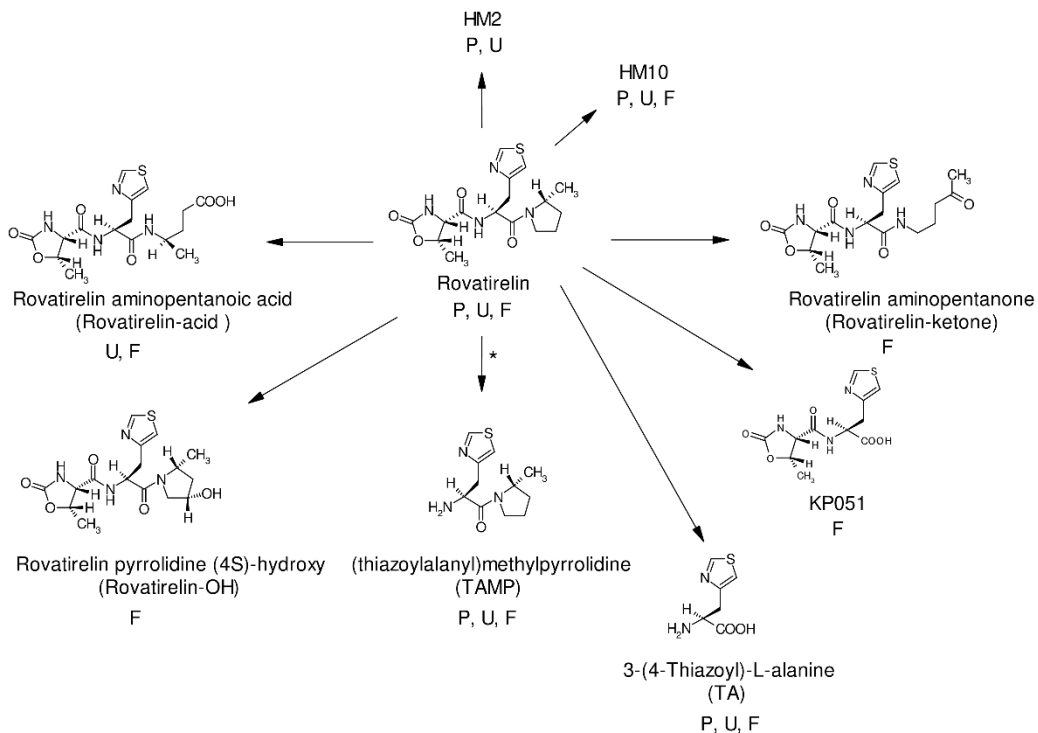
第 2 章：臨床におけるロバチレリンの薬物動態

$[^{14}\text{C}]$ ロバチレリンを健康成人男性に単回経口投与したとき、良好な吸収が認められ、放射能及びロバチレリン (未変化体) は投与後 5~6 時間に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達した。放射能の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) はロバチレリンに比し 4.9 倍大きく、循環血中における代謝物の存在が示唆された。血漿の代謝物分析を実施した結果、ロバチレリン及びヒト肝細胞で認められた代謝物の TAMP が、循環血中で主要に存在した (下図参照)。

尿及び糞中に回収された総放射能は、投与量の 89.0%であった。糞中には投与量の 50.1%が排泄され、尿中には投与量の 36.8%が排泄された。

尿及び糞中代謝物を検索した結果、ロバチレリンは 20 種の代謝物に代謝され、それらの代謝物のうち TAMP は排泄物においても主要であった (下図参照)。

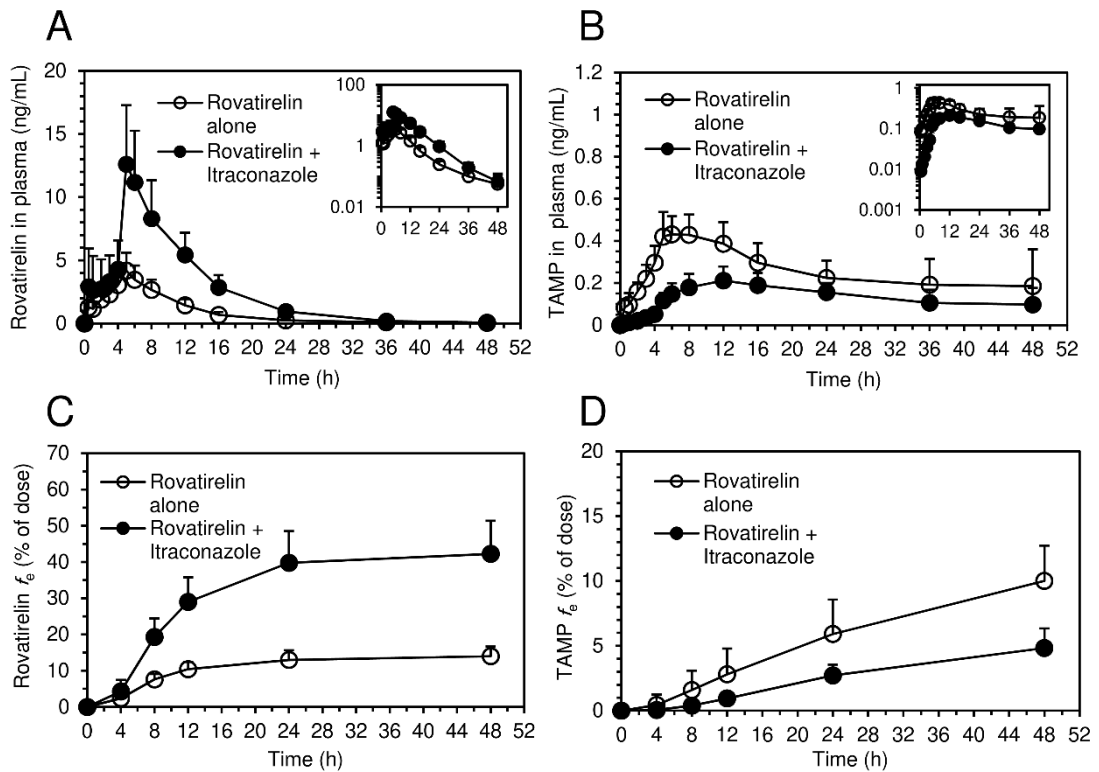
TAMP 生成に関与する代謝酵素の同定を *in vitro* で行った結果、TAMP 生成活性は補酵素 NADPH に依存し、かつケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害薬) により阻害された。さらに、組換えヒト CYP3A4 及び CYP3A5 は、TAMP 生成活性を示した。



以上のようにロバチレリンのヒトにおける体内動態を明らかとした結果、経口投与されたロバチレリンは良好に吸収され、動物と同様に主に糞中に排泄された。また、ロバチレリンの主要代謝物は TAMP であることが示され（推定代謝寄与率：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と考えられた。

第 3 章：臨床におけるロバチレリンの薬物相互作用

ロバチレリンの体内動態に及ぼすイトラコナゾール（強力な CYP3A4/5 阻害薬及び P-gp 阻害薬）の影響を、16 名の健康成人男性における DDI 試験により評価した。1 日目に被験者にロバチレリン（1.6 mg）を単独で単回経口投与し、その後 9 日間（8～16 日目）イトラコナゾール（200 mg）を反復経口投与し、15 日目にロバチレリン（1.6 mg）を単回経口投与した。結果として、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（下図参照）。また、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。



Plasma concentration-time profiles of rovatirelin (A) and TAMP (B), and cumulative excretion of rovatirelin (C) and TAMP (D) in urine after administration of rovatirelin alone (1.6 mg) or rovatirelin with itraconazole (200 mg) to 16 healthy male subjects. Each point and each vertical bar represent the mean and SD of 16 subjects, respectively. Insets (A and B) depict the same data on semilogarithmic scales. TAMP indicates (thiazolylalanyl)methylpyrrolidine.

Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 輸送試験の結果から、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。

以上の臨床 DDI 試験及び *in vitro* 輸送試験の結果から、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と考えられた。また、イトラコナゾールによる薬物相互作用は、おそらく主に小腸上皮細胞における CYP3A4/5 及び P-gp 阻害に起因したロバチレリン吸収量の増加に起因したものであると推察した。

本研究では、新規 TRH 類縁体であるロバチレリンの体内動態を明らかにした。その結果、TRH 及び多くの TRH 類縁体がピログルタミン酸アミノペプチダーゼ等により代謝されるのに対し、ロバチレリンは主に CYP3A4/5 により代謝され、その体内動態に大きく寄与することが示された。また、ロバチレリンの吸収性、中枢移行性及び脳内安定性は良好であり、消失半減期も長いことから、1 日 1 回投与の経口剤として期待されることが明らかとなった。

以上