



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

高脂溶性薬物の体内動態に対する体脂肪減少の影響 評価

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-08-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 後藤, 昭彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/75237

氏名(本(国)籍)	後藤昭彦(東京都)		
推薦教員氏名	東京農工大学 教授 下田 実		
学位の種類	博士(獣医学)		
学位記番号	獣医博乙第158号		
学位授与年月日	平成30年3月13日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻		
研究指導を受けた大学	東京農工大学		
学位論文題目	高脂溶性薬物の体内動態に対する体脂肪減少の影響評価		
審査委員	主査	東京農工大学 教授	下田 実
	副査	帯広畜産大学 教授	石井 利明
	副査	岩手大学 教授	佐藤 洋
	副査	東京農工大学 教授	渋谷 淳
	副査	岐阜大学 教授	海野 年弘

学位論文の内容の要旨

アルツハイマー治療薬として開発中の高脂溶性薬物(TAK-357)のイヌでのトキシコキネティクス試験において、反復経口投与終了後にもかかわらず体脂肪の減少に起因する体重減少に伴った血漿中薬物濃度の上昇を認められた。この現象は薬物の高脂溶性に起因する可能性が予測されることから、他の高脂溶性薬物でも起こりうる事象であり、臨床において起これば副作用の原因となりうる。このため、本研究ではこの現象のメカニズムを明らかにするとともに、体重の減少が高脂溶性薬物の体内動態に与える影響を定量的に評価した。

まず、放射能で標識した TAK-357 の詳細な吸収・分布・代謝・排泄(ADME)試験をラットおよびイヌを用いて行った。TAK-357 は非常に長い血漿中半減期を示し、投与後長期にわたって未変化体として体内に残留した。脂肪組織が TAK-357 の主要な貯蔵庫となっており、脂肪への高濃度分布が長期残留の主な要因であった。以降の結果から、TAK-357 で認められた休薬後の体重減少に伴った血漿中薬物濃度の上昇は、脂肪組織から血中への再分布によることが示唆された。

次に、TAK-357 の脂肪組織から血中への再分布が休薬後の血漿中濃度の上昇の主要な要因であることを明らかにする目的で、生理学的薬物動態モデル(PBPK モデル)を用いて TAK-357 の体内動態を解析した。ADME 試験で得られた薬効用量におけるラット及びイヌの血漿中濃度推移データを用いて PBPK モデルを構築し、体重減少の多くが脂肪重量減少または筋肉重量減少に起因すると仮定し、体重変化と血漿中濃度推移の関係をシミュレーションによって解析した。その結果、筋肉重量減少では血漿中 TAK-357 濃度はほとんど影響しなかったが、脂肪重量減少では実測値と同程度の血漿中濃度上昇が起こることが示された。また、その他のパラメーターの感度分析を行った結果、脂肪組織と血液との分配係数の変化だけが血漿中 TAK-357 濃度を上昇させることが示された。以上から、イヌ TK 試験で認められた血漿中濃度上昇は、体脂肪の減少に伴う脂肪組織中 TAK-357 の血中への再分布によるものであったことが示された。さらに、この現象は高脂溶性

という物理化学的特性に起因することが示された。

最後に、緩やかな体重変化または投与開始時からの体重および体組成の緩やかな変化が高脂溶性薬物の体内動態に及ぼす影響を定量的に評価した。TAK-357 をモデル薬物として用い、その放射標識体を肥満型糖尿病モデル動物である Wistar fatty (WF) ラット (体脂肪率：約 45%) およびその対照動物である Wistar lean (WL) ラット (体脂肪率：約 13%) に投与し、血漿中動態および排泄動態を調べた。その結果、両系統において血漿中濃度推移には大きな差異は無かったが、排泄速度は WL ラットよりも WF ラットで非常に遅かった。本研究で構築した PBPK モデルを用い、両系統における TAK-357 の体内動態の違いに関係する要因を検討した結果、WF ラットにおける脂肪組織-血液分配係数が WL ラットよりも低かった。これは、肥満状態による血液中脂質成分の増加により、脂肪組織に滞留する TAK-357 の一部が血液中脂質成分に分配していることに起因するものと考えられた。PBPK モデルを用いて緩やかに体重を変化させた条件や、体組成が異なる条件での反復投与期間中の血漿中濃度をシミュレーション解析した結果、いかなる条件で生体側の要因を変化させても血漿中 TAK-357 濃度推移の変動は最大でも 2 倍程度の上昇であった。以上の結果から、薬物治療モニタリングが必要な薬物では、体重及び体組成の変化に伴い、投与量を調整する必要があることが示唆された。しかし、比較的治療域の広い薬物ではその必要性は低いことが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

申請者は開発中の高脂溶性薬物 (TAK-357) のイヌでのトキシコキネティクス試験において、反復経口投与終了後にもかかわらず体脂肪の減少に起因する体重減少に伴った血漿中薬物濃度の上昇を経験した。この現象は薬物の高脂溶性に起因する可能性が予測されることから、他の高脂溶性薬物でも起こりうる事象であり、この現象が臨床において起これば副作用の原因となりうる。このため、本研究ではこの現象のメカニズムを明らかにするとともに、体重の減少が高脂溶性薬物の体内動態に与える影響を定量的に評価した。

第 1 章では放射能で標識した TAK-357 の詳細な吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) 試験をラットおよびイヌを用いて行った。その結果、TAK-357 は非常に長い血漿中半減期を示し、投与後長期にわたって未変化体として体内に残留すること、脂肪組織が TAK-357 の主要な貯蔵庫となっていることを明らかにし、TAK-357 で認められた休薬後の体重減少に伴った血漿中薬物濃度の上昇は、脂肪組織から血中への再分布によることを示唆した。

第 2 章では TAK-357 の脂肪組織から血中への再分布が休薬後の血漿中濃度の上昇の主要な要因であることを明らかにする目的で、生理学的薬物動態モデル (PBPK モデル) を用いて TAK-357 の体内動態を解析した。ADME 試験で得られた薬効用量におけるラット及びイヌの血漿中濃度推移データを用いて PBPK モデルを構築し、体重減少の多くが脂肪重量減少または筋肉重量減少に起因すると仮定し、体重変化と血漿中濃度推移の関係をシミュレーション解析した。その結果、筋肉重量減少では血漿中 TAK-357 濃度はほとんど変化しないのに対し、脂肪重量減少では実測値と同程度の血漿中濃度上昇が起こることを示した。また、その他のパラメーターの感度分析を行い、脂肪組織と血液との分配係数の変化のみが血漿中 TAK-357 濃度を上昇させることを示した。以上から、イヌ TK 試験で認めた血漿中濃度上昇は、体脂肪の減少に伴う脂肪組織中 TAK-357 の血中への再分布によるものであり、高い脂溶性が原因となっていることを明らかにした。

第 3 章では緩やかな体重変化または投与開始時からの体重および体組成の変化が、高脂溶性薬物の体内動態に及ぼす変化を定量的に推測するために、TAK-357 をモデル薬物として用い、その放射標識体を肥満型糖尿病モデル動物である Wistar fatty (WF) ラット (体脂肪率：約 45%) 及びその対照動物である Wistar lean (WL) ラット (体脂肪率：約 13%) に投与

し、血漿中動態および排泄動態を調べた。その結果、両系統において血漿中濃度推移には大きな差異は無いが、排泄速度はWLラットよりもWFラットで非常に遅いことを明らかにした。第2章で構築したPBPKモデルを用い、両系統におけるTAK-357の体内動態の違いに関係する要因を検討した結果、WFラットにおける脂肪組織-血液分配係数がWLラットよりも低いことを明らかにした。これは、肥満状態による血液中脂質成分の増加により、脂肪組織に滞留するTAK-357の一部が血液中脂質成分に分配していることに起因することを示唆した。PBPKモデルを用いて緩やかに体重変化させた条件や、体組成が異なる条件での反復投与期間中の血漿中濃度をシミュレーションによって解析した結果、いかなる条件で生体側の要因を変化させても血漿中TAK-357濃度推移の変動は最大でも2倍程度の上昇であった。以上の結果から、薬物治療モニタリングが必要な薬物では、体重及び体組成の変化に伴い投与量を調整する必要があるが、比較的治療域の広い薬物ではその必要性は低いことを示唆した。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目: Disposition of the highly fat distributed compound 1-(4-methoxyphenyl)-4-(2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)piperazine (TAK-357) in rats and dogs
著 者 名: Goto, A., Moriya, Y., Mandai, T., Wakabayashi, T., Tsukamoto, T., Tagawa, Y., Kondo, T. and Asahi, S.
学術雑誌名: Drug Research
巻・号・頁・発行年: 67 (1) : 38-45, 2017
- 2) 題 目: Impact of acute fat mobilization on the pharmacokinetics of the highly fat distributed compound TAK-357, investigated by physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation
著 者 名: Goto, A., Tagawa, Y., Moriya, Y., Sato, S., Furukawa, Y., Wakabayashi, T., Tsukamoto, T., DeJongh, J., van Steeg, T.J., Moriwaki, T. and Asahi, S.
学術雑誌名: Biopharmaceutics & Drug Disposition
巻・号・頁・発行年: 38 (6) : 373-380, 2017
- 3) 題 目: Influence of body composition on disposition of the highly fat distributed compound as analyzed by physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation
著 者 名: Goto, A., Tagawa, Y., Moriya, Y., Sato, S., Yamamoto, M., Wakabayashi, T., Tsukamoto, T., DeJongh, J., van Steeg, T.J., Moriwaki, T. and Asahi, S.
学術雑誌名: Biopharmaceutics & Drug Disposition
巻・号・頁・発行年: In press

既発表学術論文

- 1) 題 目: Pharmacokinetics and urinary excretion mechanism of orteronel (TAK-700), a novel 17,20-lyase inhibitor, in animals
著 者 名: Goto, A., Moriya, Y., Takeuchi, T., Mandai, T., Tagawa, Y., Kondo, T. and Asahi, S.
学術雑誌名: Drug Research
巻・号・頁・発行年: 66 (4) : 217-222, 2016
- 2) 題 目: Appropriate risk criteria for OATP inhibition at the drug discovery stage based on the clinical relevancy between OATP inhibitors and drug-induced adverse effect

著者名：Nakakariya, M., Goto, A. and Amano, N.

学術雑誌名：Drug Metabolism and Pharmacokinetics

巻・号・頁・発行年：31 (5) : 333-339, 2016

- 3) 題目：The effects of the concentration-dependent erythrocyte distribution of TAK-802, a potent acetylcholinesterase inhibitor, on rat pharmacokinetics

著者名：Kakehi, M., Tagawa, Y., Goto, A., Kondo, T. and Asahi, S.

学術雑誌名：Biopharmaceutics & Drug Disposition

巻・号・頁・発行年：37 (8) : 467-478, 2016

- 4) 題目：Influence of the pharmacokinetic profile on the plasma glucose lowering effect of PPAR γ agonist pioglitazone in Wistar fatty rats

著者名：Goto, A., Tagawa, Y., Kimura, Y., Kogame, A., Moriya, Y. and Amano, N.

学術雑誌名：Biopharmaceutics & Drug Disposition

巻・号・頁・発行年：38 (6) : 381-388, 2017