

新規スフィンゴシン1-リン酸受容体サブタイプ1選択的作動薬CS-0777の薬物動態：CS-0777の可逆的代謝機構の解析および薬物動態-薬力学的解析

稲葉，真一

<https://hdl.handle.net/2324/1959196>

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（創薬科学）, 論文博士
バージョン：

権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



(様式 9 - 3)

氏 名	稲葉 真一
論 文 名	新規スフィンゴシン 1-リン酸受容体サブタイプ 1 選択的作動薬 CS-0777 の薬物動態 - CS-0777 の可逆的代謝機構の解析および薬物動態-薬力学的解析 -
論文調査委員	主 査 九州大学大学院 薬学府 教 授 大戸 茂弘 副 査 九州大学大学院 薬学府 教 授 小柳 悟 副 査 九州大学大学院 薬学府 准教授 松永 直哉 副 査 九州大学大学院 薬学府 准教授 江頭 伸昭

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

新規スフィンゴシン 1-リン酸 (S₁P) 受容体作動薬である 1-{5-[(3R)-3-amino-4-hydroxy-3-methylbutyl]-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl}-4-(4-methylphenyl)butan-1-one (CS-0777) のラットおよびカニクイザルにおける吸収、代謝、排泄および活性代謝物であるリン酸化 CS-0777 (M1) との関係を評価することを目的とした。ラットおよびサルに CS-0777 および [¹⁴C]CS-0777 を静脈内および経口投与後の CS-0777 の吸収、代謝、排泄を検討した。また、血液中の CS-0777 および M1 の関係について、可逆的リン酸化を組み込んだコンパートメントモデルにより解析した。ラットおよびサルに CS-0777 を単回静脈内もしくは経口投与後、薬理活性本体である代謝物 M1 (リン酸化 CS-0777) は CS-0777 よりも高曝露を示し、概ね線形な動態を示した。経口バイオアベイラビリティは、ラットでは CS-0777 および M1 は 60%以上を示し、サルでは CS-0777 は～26.2%、M1 は～51.5%を示した。 [¹⁴C]CS-0777 を経口投与後、放射能は主として糞中に排泄された (ラット：82.37%、サル：66.28%)。胆管カニキュレーションラットを用いた検討から、吸収された放射能は、主として胆汁を介して排泄され、一部に消化管分泌が関与する可能性が示された。代謝物解析の結果から、CS-0777 の初発代謝は、アミノアルコール部位のリン酸化による活性代謝物の生成、ベンゼン環のメチル基水酸化もしくはベンジル位水酸化の 3 経路からなることが明らかとなった。また、血液中および尿、胆汁中の代謝物プロファイルの差異などから、CS-0777 の代謝には可逆的なリン酸化と、酸化代謝による一方向性の消失機構が存在すると考えられた。可逆的リン酸化機構を含む PK モデルによる CS-0777 投与後の血液中濃度解析の結果、リン酸化クリアランス (ラット：122、サル：220 ml/min/kg) は、肝血流量を上回り、肝外組織でのリン酸化の寄与が示唆された。実際に、in vitro の検討より、血液はリン酸化を担う組織の一つであることが明らかとなった。また、CS-0777 の消失クリアランスではなく、M1 の脱リン酸化クリアランスが、CS-0777 消失の律速過程であると考えられた。サルで長い消失半減期を示したことは、ラットよりもリン酸化に偏った状態で平衡状態が維持されること、CS-0777 の組織分布が異なる可能性によるものと考えられた。

CS-0777 の動態には可逆的なリン酸化が関与することが明らかとなった。CS-0777 のリン酸化にはフルクトサミン 3-キナーゼ (FN3K) および、FN3K 関連蛋白 (FN3K-RP) が関与し、M1 の脱リン酸化にはアルカリホスファターゼ (ALP) が関与することが報告されている。これら酵素、ならびにヒト組織画分におけるリン酸化、脱リン酸化を酵素速度論的に評価することを目的とした。ヒト組み換え FN3K

および FN3K-RP、ヒト赤血球および血小板における CS-0777 のリン酸化について、酵素速度論的解析を実施した。ヒト組み換え ALP およびヒト各組織ミクロソームにおける M1 の脱リン酸化について、酵素速度論的解析を実施した。また、各酵素のリン酸化、脱リン酸における寄与率について、阻害剤共存下や、各酵素に対する抗血清・抗体により免疫沈降後における酵素活性を測定することにより見積もった。ヒト赤血球、FN3K および FN3K-RP における CS-0777 のリン酸化は、 K_m 値が 498 から 1060 μM と、同程度の親和性を示した。競合的阻害剤および抗血清を使用した immunodepletion 試験の結果、CS-0777 のリン酸化には主として FN3K-RP が関与し、FN3K は 20%から 25%程度の寄与と考えられた。ヒト組織ミクロソーム（肝、腎、肺、小腸）および 4 種の ALP アイソザイムにおける M1 の脱リン酸化は、 K_m 値 が 10.9 から 32.1 μM と、同程度の親和性を示した。選択的 ALPL 阻害剤により、肝ミクロソームでは M1 の脱リン酸化が 90%以上阻害、腎および肺において 60%程度の阻害が認められ、これら臓器では ALPL が主たる M1 の脱リン酸化酵素であると考えられた。抗体を用いた immunodepletion の結果、小腸では小腸型 ALP が主たる酵素であることが明らかとなった。

CS-0777 の薬理作用は、循環血中のリンパ球表面の S_1P 受容体に作用し、リンパ球が二次リンパ組織に取り込まれた後の、循環血中への再放出を抑制することに起因する。CS-0777 の可逆的代謝を組み込んだ薬物動態/薬力学的(PK/PD)解析を通して、病態モデルにおける影響、また、ラット、サルおよびヒトにおける薬理作用における種差を明らかにすることを目的とした。健常ラット、病態モデルラット、および健常サルに CS-0777 投与後の血液中化合物濃度およびリンパ球変動について、可逆的リン酸化を含む PK モデルと間接反応 PD モデルに当てはめて解析した。既に得られているヒトの情報と比較した。ラット、サル、ヒトのリンパ球動態に関するパラメータを比較したところ、血流からの消失速度定数は、体重に関わらず概ね 1 付近であり、種差は小さいことが見出された。一方、血流への流入速度は、体重との間に明確な相関は認められなかった。M1 のリンパ球変動に対する最大阻害率は 0.79 から 0.85 とラット、サルおよびヒトで大きな違いは無く、リンパ球を完全に血液中から消失させないことが示唆された。血液中濃度基準で算出した IC_{50} 値は、サルおよびヒトでラットよりも 10 倍程度低値を示した。しかし、血漿中非結合型濃度基準に変換することで、その種差が認められなくなった。これは *in vitro* における S_1P_1 に対する親和性に種差が無いことと相反しない結果であり、M1 の本質的な薬理活性には種差が無いことが示された。健常ラットおよび EAE ラットにおける PK/PD 解析を通じて、CS-0777 の動態は EAE 発症によって変動しないことを見出した。また、病状の進行によってリンパ球数が変動するものの、M1 のリンパ球に対する薬理作用には影響しないことも見出した。また、PK/PD 解析結果から、EAE ラットにおけるリンパ球の経時的変動をシミュレーションし、EAE 臨床スコアの変化と比較したところ、EAE 臨床スコアを完全に改善するためには、循環血中からリンパ球を完全に消失させる必要はないことが示された。一連の解析は、非臨床薬理試験における用量用法の設定に有用な手法と考えられる。

以上のことから、学位論文調査委員会で評価した結果、博士（創薬科学）の学位を与えるに相応しいと判断した。