



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	小腸グルクロン酸抱合代謝が医薬品の体内動態に与える影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	古川, 貴子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	乙第6917号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55795
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takako_Furukawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (薬科学) 古川 貴子

学位論文題名

小腸グルクロン酸抱合代謝が医薬品の体内動態に与える影響

UDP-glucuronosyltransferase (UGT) によるグルクロン酸抱合代謝は、カルボキシル基や水酸基を有する薬物の主要な代謝経路の 1 つである。近年、小腸におけるグルクロン酸抱合代謝が薬物の経口バイオアベイラビリティ (F) に影響を与えることを示す複数の知見が報告されている¹⁾。医薬品の研究開発においては、新規化合物の動物の体内動態 (PK) 試験やヒトを含む動物の組織抽出物を用いた *in vitro* 代謝試験をもとに、創薬初期段階でヒト PK を予測して高い F が期待できる医薬品候補を選択することが求められる。しかし、小腸グルクロン酸抱合代謝を受ける薬物の F を定量的に予測する方法はまだ確立されていない。

F と消化管代謝の関係は以下の式で表される。

$$F = F_a \times F_g \times F_h$$

F_a は吸収フラクション、 F_g は小腸アベイラビリティ、 F_h は肝アベイラビリティを表す。 F_a と F_g は *in vivo* 実験での分離評価が困難であるため、通常分離せずに $F_a F_g$ と表される。医薬品候補の $F_a F_g$ と小腸ミクロソーム中の抱合代謝固有クリアランス (CL_{int}) との相関を調べることは、体内動態の決定因子を明らかにするために重要である。

本研究では、アステラス製薬において合成された、類似構造を有する 3 つの新規カルボン酸化合物について、ラット、イヌおよびサルにおける $F_a F_g$ および小腸ミクロソーム中のグルクロン酸抱合代謝固有クリアランス ($CL_{int,UGT}$) を調べ、3 化合物が小腸グルクロン酸抱合代謝を受けることを見出した²⁾。次にラットを用いて構造の異なる UGT 基質の $CL_{int,UGT}$ と $F_a F_g$ との関係を調べ、その関係をもとに F_g の予測式を構築した³⁾。さらに小腸グルクロン酸抱合代謝活性について、ヒトとラット、イヌおよびサルとの種差を調べた⁴⁾。

1. 新規カルボン酸化合物の経口バイオアベイラビリティへの小腸グルクロン酸抱合代謝の影響²⁾

新規カルボン酸化合物 1-3 (アステラス製薬にて合成) をラット、イヌおよびサルに静脈内 (iv) および経口 (po) 投与して PK パラメーターを求めたところ、 F および $F_a F_g$ はラット (0.13–0.35 および 0.16–0.47) とサル (0.26–0.44 および 0.39–0.51) で低い値を示した。一方、イヌの F および $F_a F_g$ は 0.43–0.80 および 0.81–1.0 であり、他の 2 種に比べ高かった。人工膜透過性評価 (PAMPA) の結果、膜透過係数 P_{app} はいずれも $>30 \times 10^{-6}$ cm/s であり、良好な F_a が期待できる値 ($>1 \times 10^{-6}$ cm/s) を上回っていたことから、化合物 1-3 の F_a は良好と考えられた。従って、化合物 1-3 がラットおよびサルにおいて低 F を示した原因は消化管代謝 F_g によるものと考えられた。

化合物 1 をラットに po 投与したときの尿・胆汁中の代謝物プロファイル調べたところ、アシルグルクロニドのみが見出されたことから、化合物 1 の主代謝酵素は UGT であり、構造類似体である化合物 2 および 3 も同様と推測された。ラット、イヌおよびサルの小腸ミクロソームを用いて *in vitro* UGT 代謝試験を行った結果、 $CL_{int,UGT}$ はそれぞれ 184–731 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 、38.3–59.6 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 、および 101–252 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ であり、 $F_a F_g$ が低い値であるラットおよびサルにおいて大きな値を示した。従って化合物 1-3 の $F_a F_g$ の決定因子は小腸グルクロン酸抱合代謝

であると考えられた。

2. ラットにおける *in vitro* 代謝クリアランスを用いた小腸グルクロン酸抱合代謝の定量的予測³⁾

$F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ との相関関係が構造の異なる化合物間でも認められるかを調べるため、市販の UGT 基質 7 化合物を用いて、ラットにおける相関関係を調べた。 $F_a F_g$ は iv/po 法または門脈／循環血同時採血法により求めた。その結果、化合物のラットにおける $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ の間には負の相関が認められた。この相関関係に F_g と CL_{int} の関係を表わす simplified F_g model (SIA モデル, 式 1)⁵⁾ の適用を検討した。

$$F_g = 1 / (1 + \alpha \times CL_{int}) \quad (1)$$

α は F_g と CL_{int} をつなぐ empirical scaling factor である。評価化合物の F_a は良好であることから、 $F_a F_g = F_g$ と仮定した。得られたフィッティングカーブは実測値によく当てはまり、 α は 0.0050 と算出され、 F_g の予測式を得ることができた。

ラットでの結果を踏まえて、当アステラス製薬の中森らにより、ヒトにおいても同様に $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ の間に相関関係が認められることが示された⁶⁾。

3. 小腸グルクロン酸抱合代謝活性のヒト、ラット、イヌおよびサル間の種差に関する検討⁴⁾

ラットおよびヒトにおいて認められた $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ 間の相関関係がイヌおよびサルにおいても成立するかを調べるために、UGT 基質 17 化合物について $F_a F_g$ と $CL_{int,u,UGT}$ ($CL_{int,UGT}$ を反応液中のフリー体濃度で補正した値) との関係調べた。その結果、イヌおよびサルにおいても $F_a F_g$ と $CL_{int,u,UGT}$ の間に負の相関関係が認められ、SIA モデルに当てはめてフィッティングカーブを作成することができた。得られたフィッティングカーブおよび α を動物種間で比較したところ、イヌのカーブは他動物種と顕著に異なっていた。

総括

- 1) 構造が類似した 3 つの新規カルボン酸化合物は小腸グルクロン酸抱合代謝の基質であり、その $F_a F_g$ の決定因子は小腸グルクロン酸抱合代謝であることを見出した。
- 2) ラットを用いて、様々な構造の UGT 基質 7 化合物の $F_a F_g$ と $CL_{int,UGT}$ の間に逆相関関係が成り立つことを見出した。この関係に SIA モデルをあてはめることにより、 $CL_{int,UGT}$ より F_g を予測する式を構築した。
- 3) イヌおよびサルにおいても、ラットおよびヒトと同様に、 $CL_{int,u,UGT}$ と $F_a F_g$ の間に逆相関が認められた。しかし SIA モデルによるフィッティングカーブには種差があり、特にイヌでは大きく異なっていることを見出した。
- 4) これらの知見は、創薬研究において化合物の体内動態の決定因子を明らかにし、高い $F_a F_g$ が期待できる医薬品候補を創製するために有用である。

参考文献

- 1) Ritter JK. (2007). *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 3:93-107.
- 2) Furukawa T, et al. (2012a). *Xenobiotica* 42:980-988.
- 3) Furukawa T, et al. (2012b). *Drug Metab Pharmacokinet* 27:171-180.
- 4) Furukawa T, et al. (2013). *Xenobiotica: in press.*
- 5) Kadono K, et al. (2010). *Drug Metab Dispos* 38:1230-1237.
- 6) Nakamori F, et al. (2012). *Drug Metab Dispos* 40:1771-1777.