慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	新規パーキンソン病治療薬候補化合物の非臨床開発に向けたADMET評価
Sub Title	ADMET evaluation of novel Parkinson's disease drug candidates for preclinical development
Author	大江, 知之(Ohe, Tomoyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	共同研究者である旭川医大の田﨑らは、パーキンソン病（PD）モデル系であるMPP+誘発神経細胞死に対し、オキシカム系抗炎症薬メロキシカム（MLX）が強力な保護作用を示すことを明らかにした。一方、申請者らはMLX を基盤に、細胞保護効果の増強、COX 阻害の軽減、代謝安定性や中枢移行性の改善を指標に構造展開を行い、最終的に、有効性と中枢移行性の点でMLX を凌駕する化合物IY-104 を見出し、PD モデルマウスにおいて連続経口投与で有意に運動障害を軽減することが示された。そこで本研究では、IY-104 の医薬品としての適性を評価するために、様々な薬物動態の評価項目を実施した。In vitro 試験としては、血漿蛋白結合及び代謝安定性の評価や代謝物解析の他、薬物間相互作用のリスク評価としてCYP 阻害能を評価した。その結果、IY-104は高い血漿タンパク結合率を示すことから、病態に伴う血漿中アルブミン濃度の変動には留意する必要がある。また、IY-104は主要CYPのうちCYP2C9を中程度に阻害することが明らかになったが、その高い血漿タンパク結合率から薬物間相互作用の可能性は低いことが予測された。IY-104 の肝ミクロソーム存在下の代謝安定性は >80％であり、代謝物についても危険性を示すものはなく種差もなかった。以上より、IY-104は薬物動態の観点からは大きな欠点はなく、非臨床開発に進めるには問題のない候補化合物であることが示された。 Tasaki et al. of Asahikawa Medical University have shown that meloxicam (MLX), an oxicam-type anti-inflammatory drug, exhibits a potent protective effect against MPP+-induced neuronal cell death in a Parkinson's disease (PD) model system. Starting from MLX, we conducted lead optimization based on the enhancement of cytoprotective effect, reduction of COX inhibition, improvement of metabolic stability and brain penetrability, and finally found a compound IY-104 that surpasses MLX in terms of efficacy and brain penetrability and significantly reduces motor deficits after continuous oral administration in a PD mouse model. Therefore, in this study, various pharmacokinetic profiles were investigated to evaluate the suitability of IY-104 as a drug: In vitro studies included evaluation of plasma protein binding, metabolic stability, metabolite identification, as well as CYP inhibition as a risk assessment for drug-drug interactions. As a result, IY-104 exhibits high plasma protein binding, and therefore, fluctuations in plasma albumin concentration associated with pathological conditions should be noted. The metabolic stability of IY-104 in liver microsomes was >80%, and metabolites were not found to be hazardous and no differences between species. In conclusion, IY-104 has no major drawbacks from a pharmacokinetic point of view, indicating that it is an appropriate candidate to be advanced to preclinical development.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210111

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2022 年 4 月 8 日

2021 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	300 （A） 千円
	氏名	大江 知之	氏名（英語）	Tomoyuki Ohe		

研究課題（日本語）

新規パーキンソン病治療薬候補化合物の非臨床開発に向けた ADMET 評価

研究課題（英訳）

ADMET evaluation of novel Parkinson's disease drug candidates for preclinical development

１．研究成果実績の概要

共同研究者である旭川医大の田﨑らは、パーキンソン病（PD）モデル系である MPP+誘発神経細胞死に対し、オキシカム系抗炎症薬メロキシカム（MLX）が強力な保護作用を示すことを明らかにした。一方、申請者らは MLX を基盤に、細胞保護効果の増強、COX 阻害の軽減、代謝安定性や中枢移行性の改善を指標に構造展開を行い、最終的に、有効性と中枢移行性の点で MLX を凌駕する化合物 IY-104 を見出し、PD モデルマウスにおいて連続経口投与で有意に運動障害を軽減することが示された。そこで本研究では、IY-104 の医薬品としての適性を評価するために、様々な薬物動態の評価項目を実施した。In vitro 試験としては、血漿蛋白結合及び代謝安定性の評価や代謝物解析の他、薬物間相互作用のリスク評価として CYP 阻害能を評価した。その結果、IY-104 は高い血漿タンパク結合率を示すことから、病態に伴う血漿中アルブミン濃度の変動には留意する必要がある。また、IY-104 は主要 CYP のうち CYP2C9 を中程度に阻害することが明らかになったが、その高い血漿タンパク結合率から薬物間相互作用の可能性は低いことが予測された。IY-104 の肝ミクロソーム存在下の代謝安定性は >80%であり、代謝物についても危険性を示すものはなく種差もなかった。以上より、IY-104 は薬物動態の観点からは大きな欠点はなく、非臨床開発に進めるには問題のない候補化合物であることが示された。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Tasaki et al. of Asahikawa Medical University have shown that meloxicam (MLX), an oxicam-type anti-inflammatory drug, exhibits a potent protective effect against MPP+-induced neuronal cell death in a Parkinson's disease (PD) model system. Starting from MLX, we conducted lead optimization based on the enhancement of cytoprotective effect, reduction of COX inhibition, improvement of metabolic stability and brain penetrability, and finally found a compound IY-104 that surpasses MLX in terms of efficacy and brain penetrability and significantly reduces motor deficits after continuous oral administration in a PD mouse model. Therefore, in this study, various pharmacokinetic profiles were investigated to evaluate the suitability of IY-104 as a drug: In vitro studies included evaluation of plasma protein binding, metabolic stability, metabolite identification, as well as CYP inhibition as a risk assessment for drug-drug interactions. As a result, IY-104 exhibits high plasma protein binding, and therefore, fluctuations in plasma albumin concentration associated with pathological conditions should be noted. The metabolic stability of IY-104 in liver microsomes was >80%, and metabolites were not found to be hazardous and no differences between species. In conclusion, IY-104 has no major drawbacks from a pharmacokinetic point of view, indicating that it is an appropriate candidate to be advanced to preclinical development.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）
鶴岡 航太朗、高橋 恭子、中村 成夫、熊谷 直哉、増野 匡彦、大久保 知子、眞鍋 貴行、田﨑 嘉一、大江 知之	パーキンソン病治療薬を目指したオキシカムアナログ IY104 の ADME 評価および類縁体合成	日本薬学会第 142 年会	2022 年 3 月 27 日