

育薬による新規治療薬の探索および薬物投与設計の最適化に基づく
慢性腎臓病に対する包括的治療戦略

医療薬学専攻 医療薬科学コース 臨床薬理学分野 福永 雅樹

慢性腎臓病（CKD）は代表的な腎臓病疾患の 1 つであり、本邦においても成人の約 8 分の 1 にあたる 1,330 万人もの CKD 患者がいるといわれている。そのため、今や CKD は健康維持を脅かす重大な国民病として位置づけられており、その発症・進展に高齢化や生活習慣病が関与することから、今後も更なる増加が危惧される。しかしながら、CKD に対する有用な治療薬はいまだに存在せず、アンメット・メディカルニーズの 1 つとなっているため、画期的な CKD 治療薬開発が急務となっている。その一方、CKD 発症・進展のメカニズムとして酸化ストレスに注目が集まっている。そこで既存薬であるノイロトロピン（NTP）およびアセトアミノフェンに着目し、その抗酸化能及び腎保護効果を評価した。

また CKD が進行すると末期腎不全（ESRD）へと陥り、人工透析や腎移植などの腎代替療法（RRT）が必要となる。特に血液透析（HD）は RRT の主流となっている一方、HD 患者における薬物投与設計が問題となっている。一般的に HD 患者において、本来腎臓から排泄される薬物は HD により除去される。そのため、HD 患者への薬物投与においては、透析による薬物除去率を考慮した投与設計を行う必要がある。しかしながら、薬物の透析除去率を調べた臨床報告が少ないことや HD の条件が統一されていないため、報告値に乖離があることなど解決すべき課題は多い。そこで本研究では透析除去率評価系として *in vivo* 血液透析モデルラット（HD rat）の構築を行い、薬物透析性の評価及び臨床への外挿法の検討を行った。結果を以下に要約する。

1) 抗酸化能に着目した NTP による新規 CKD 治療薬としての有用性評価

NTP が抗酸化作用を有するか検討するとともに、様々な腎障害モデルを用いて NTP による腎保護効果を評価した。

はじめに NTP に関する検討を行った。NTP の活性酸素種（ROS）に対する直接的なラジカル消去能を検討したところ、程度の差はあるものの各種 ROS に対する消去能を有した。また近位尿細管上皮（HK-2）細胞を用いて尿毒症物質誘発酸化ストレスに対する ROS 抑制効果を評価したところ、NTP の 9 時間プレインキュベーションにより ROS 産生抑制効果が認められた。さらに *in vivo* において NTP の腎保護効果を評価したところ、NTP は抗酸化作用に加え、抗線維化作用による腎保護効果への寄与が示唆された。

2) 薬物代謝活性による動態特性を活かした APAP における CKD 治療戦略

APAP およびその代謝物が抗酸化作用を有するか検討するとともに、CKD モデルを用いて APAP による腎保護効果を評価した。

APAP およびその代謝物は直接的なラジカル消去機構による抗酸化作用を有しており、その反応性は各々異なることが明らかとなった。また血管内皮細胞 (HUVEC) を用いてインドキシル硫酸 (IS) 誘発酸化ストレスに対する ROS 抑制効果を評価したところ、APAP および APAP 代謝物は有意な ROS 抑制効果を示した。さらに CKD ラットにおいて APAP 代謝物の蓄積が観察されたため、APAP はその代謝物による抗酸化能を介した腎保護効果が示唆された。

3) *In vivo* 血液透析モデルラットの構築とヒト透析除去率の予測

ラットの両腎を摘出後、透析液に重炭酸緩衝液を用いて 2 時間の無麻酔下血液透析を施行することで HD rats とした。HD rats に各薬物[アミカシン (AMK)、アプリンジン (AP)、バンコマイシン (VCM)、ドリペネム (DRPM)、バルプロ酸 (VPA)、アセトアミノフェン (APAP)]を透析施行前に投与し、血中および透析液中の薬物濃度を測定した。また生理学的パラメータや透析効率、薬物のタンパク結合率および分布容積の測定も行った。HD rats における尿素及びクレアチニン (Cr) のクリアランス (CL_{Urea} 及び CL_{Cr}) はそれぞれ 0.83 ± 0.07 mL/min、 0.70 ± 0.08 mL/min であり、標準化透析量 (Kt/V) は 0.13 ± 0.06 であった。また HD rats における薬物透析性は、DRPM を除き臨床報告値を反映した。DRPM においては臨床報告値よりも低い除去率となり、HD rats はタンパク結合率の種差による影響が認められた。さらに検討した 6 つの薬物における HD rats の透析除去率実測値とヒト透析除去率の相関性を検討し、外挿を行った。その結果、HD rats における透析除去率は臨床報告値と相関を示し ($r^2=0.788$; $p < 0.05$)、タンパク結合率での補正により、相関性は上昇した ($r^2=0.916$; $p < 0.01$)。さらに、HD rat における透析除去率とタンパク結合率を用いて、HD 患者における透析除去率予測式が得られた。

今回の結果より、NTP および APAP は抗酸化作用を介した腎保護効果を有することが示唆された。さらに HD rat を用いた HD 患者に対する透析除去率予測式は、臨床試験が困難である抗がん薬などのハイリスク薬の透析除去率の予測や新規医薬品の前臨床試験における薬物透析性の基礎的データなどへの応用が期待される。本研究はこれまでになかった CKD 治療薬を既存薬から見出すとともに HD 患者における最適な薬物投与設計の一助なることで包括的な CKD 治療戦略となり得る。