

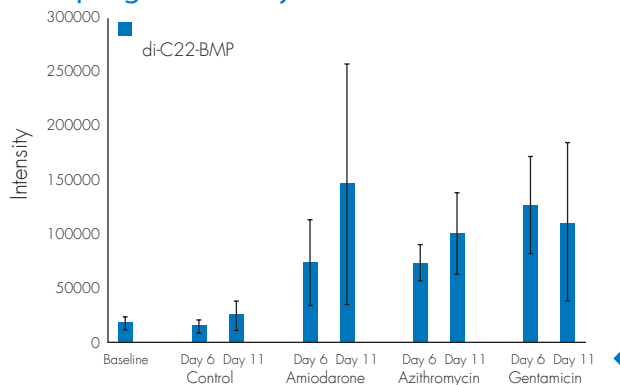
## 薬剤誘導性フォスホリピドースサービス 提供 安全性評価

Nextcea社は、動物モデルおよびヒトサンプルに対する独占所有権のある非侵襲的なフォスホリピドースアッセイを提供します。

薬剤誘導性フォスホリピドースは、一般的には陽イオン両親媒性薬剤 (cationic amphiphilic drugs; CADs) によって引き起こされるリン脂質蓄積異常ですが、他の薬剤によって引き起こされることもあります。フォスホリピドースは、肝臓、肺、腎臓、リンパ節、などほとんど全ての臓器に多層膜構造体 (ミエリン様小体) が蓄積することを特徴とします。200種類以上の上市薬剤および薬剤候補は、フォスホリピドースを引き起こすことが知られています。フォスホリピドースとQT延長、ミオパシー、腎毒性などの他の副作用との関連性が認識されています。FDAは、動物モデルでフォスホリピドースが認められた多くの承認薬で臨床試験中にQT延長も認められていることを確認しています<sup>1,2</sup>。さらに、多くの抗マラリア薬 (chloroquine, quinidineなど) でミオパシーが誘導されること、さらに多くのフォスホリピドースを誘導することが知られているアミノグリコシド抗生物質 (gentamicin, tobramycinなど) で腎毒性が発生することが示されています。FDAはフォスホリピドースを、薬剤開発や監督庁のレビューを遅延させる毒性学的な懸念として考えています<sup>3</sup>。

Nextcea社は、di:C22:6-bis(monoacylglycero) phospholipid (BMP)や他のリン脂質を含んだ12種のリン脂質バイオマーカーパネルを使用して、ヒトおよび動物モデルの尿、血漿、組織などに発症するフォスホリピドースを定量します。この方法では、顧客はフォスホリピドースの発症および経時変化を同じ動物でモニターすることが出来るので、より詳細に薬剤のフォスホリピドース誘導性を評価することが出来ます。そのため薬剤候補は、探索研究中にPL誘発性を確認することが可能ですし、臨床開発中または市販後にPL誘発性を評価することも可能です。Nextcea社が発表した最近の研究では、Sprague-Dawleyラットを用いたCAD化合物 (amiodarone, azithromycin, gentamicin) 誘導性フォスホリピドース (電子顕微鏡で確認) に対して、di-C22:6-BMPが強力な指標となることを示しました<sup>4</sup>。さらに、体液中および組織中のBMPがフォスホリピドース病態と相関していることを示しました。

### Sprague-Dawleyラット尿中di-C22:6-BMP量の比較



データは、各群N=5でのLC/MSピークエリア ± 1 SDを示す。測定には、コントロール、amiodarone (150 mg/kg/day)、azithromycin (30 mg/kg/day)、gentamicin (100 mg/kg/day)の4群を用いた。Day 6, 11のサンプルは、それぞれ5日目または10日目投与後24時間の尿を採取した。ベースラインおよびコントロール群と比較し、薬剤投与群のdi-C22:6-BMP量は有意な増加を示した (p value ≤ 0.05)。

### 合成di-C22:6-BMP標準品とフォスホリピドースアッセイ

Nextcea社は、フォスホリピドース試験での定量測定および同定のためdi-C22:6-BMP標準品を合成しました。試験に用いる化合物や顧客の要望に応じて、実験動物の尿、肝臓、肺、腎臓、筋肉、血漿、および血清をサンプルとして用いることが出来ます。サンプルは、質量分析装置と連動したHPLCを用いて分析されます。フォスホリピドースバイオマーカーは、正確な質量とMS/MSフラグメントパターンにより同定、定量されます。データは、異なる投与量群および/または投与期間と比較して報告されます。さらに、投与終了後にフォスホリピドースの可逆性を確認するために回復試験も実施可能です。

### Nextcea社について

Nextcea社は、新薬開発のどのステージにおいても薬剤の最大限の効果を引き出し、毒性を最小限に抑えることを目的に設けられた、新薬開発サービスを提供する会社です。Nextcea社は、異種間のADMEやバイオマーカー試験と伝統的なPK/PDおよびTK/TD試験とを一体化させます。社内のプラットフォームには、質量分析 ((API-6500 and QSTAR ELITE)) アッセイ、および独占所有権のあるバイオインフォマティクス (Admetry®) などがあります。

500 W. Cummings Park, #4550  
Woburn, MA 01801

781-457-4010 x 129 (日本語)

[inform@nextcea.com](mailto:inform@nextcea.com)

English  
日本語 Hirohide Mimura (三村博英):  
[hiro.mimura@nextcea.com](mailto:hiro.mimura@nextcea.com)

1 Hsieh F, Tengstrand E. Detecting Phospholipidosis and Diagnosing Lysosomal Storage Disorders. US Patent 8,313,949 and granted Japanese Patent.  
2 Willard J. Preliminary FDA Phospholipidosis Working Group: Results and Developing Opinions. Society of Toxicologic Pathology Symposium, 2008.  
3 Reasor M, Hastings K, Ulrich R. Drug-induced phospholipidosis issues and future directions. Expert Opinion on Drug Safety 2006; 5(4):567-583  
4 Thompson K, Miller T, Honchel R, et al. Genomic Analysis of Skeletal Muscle Injury Induced in the Rat by Chronic Exposure to Chloroquine. Society of Toxicology 2009 Annual Meeting  
5 Tengstrand-Baronas E, Lee JW, Alden C, Hsieh F. Biomarkers to monitor drug-induced phospholipidosis. Toxicology and Applied Pharmacology 2007;218:72-78  
6 Liu N., Tengstrand E., Chourb L., Hsieh F. Di-22:6-bis(monoacylglycerol)phosphate: A clinical biomarker of drug-induced phospholipidosis for drug development and safety assessment. Toxicology and Applied Pharmacology 2014;279(3):467-476.