

GalNAc Targeting ②



Small-interfering ribonucleic acids (siRNAs) with N-acetylgalactosamine (GalNAc) conjugation for improved liver uptake represent an emerging class of drugs that modulate liver-expressed therapeutic targets. Understanding how clinical pharmacokinetics relate to the dose and type of siRNA chemical stabilizing method used is critical, e.g., to design studies, to investigate safety windows, and to predict the pharmacokinetics of new preclinical assets.

前回に引き続き、GalNAc を用いた肝臓へのドラッグデリバリーシステム (DDS) に関する論文をご紹介します。今回は、GalNAc-siRNA の血漿中の薬物動態に関する論文です。

▶ Plasma Pharmacokinetics of N-Acetylgalactosamine-Conjugated Small-Interfering Ribonucleic Acids (GalNAc-Conjugated siRNAs)

N-アセチルガラクトサミン結合小干渉性リボ核酸 (GalNAc 結合 siRNA) の血漿中薬物動態

GalNAc-siRNA の薬物動態を調査している論文です。9 種類の GalNAc-siRNA (revusiran、inclisiran、vutrisiran、givosiran、lumasiran、fitusiran、olpasiran、nedosiran、SLN360) について、血漿から組織への迅速な分布と、組織からの再分布によって起こる長期にわたるアンチセンス鎖の効果に関する血漿半減期のデータを収集し、分析しています。筆者らは、試験のデザインや安全期間の調査、新たに行う前臨床試験における薬物動態を予測するにあたり、siRNA の用量および種類に薬物動態がどのように関連するかを把握することが極めて重要であるとしています。

結果、血漿薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) と最大血漿中濃度 (Cmax) は、ほぼ用量に比例し、9 種類の GalNAc-siRNA のそれぞれが類似していることが示されたと報告しています。また、動物実験のデザインと解釈をサポートするため、ヒトデータのような網羅性を持たないラットとサルについて、9 種類の GalNAc-siRNA のうちの 5 種類 (ラット) と 7 種類 (サル) に関するデータも収集しています。動物データでは、ヒトのデータと同様に Cmax は用量にほぼ比例しましたが、ヒトデータとは対照的に用量比例を超える AUC を示したことが報告されています。(ヒトデータでも、治療用量レベルを超える用量で研究された場合には、超比例性を示すことが予測されることも付け加えられています。) さらに、生物種間の換算で妥当な数値が得られたこと、血漿中薬物動態が類似している一方で標的組織の半減期は大きく異なる可能性があること、数週間にわたるシミュレーションが必要であれば 3 コンパートメントモデルが良いモデル選択であること、ここで行われている解析ではいくつかの限界も伴っていることなどにも言及しています。

ここで示された結果が、「薬力学的データの解釈、動物試験および臨床試験のデザイン、セーフティーウィンドウの定義、生物種を超えた新しい前臨床資産の薬物動態予測に役立つと確信している」と筆者らは締め括っています。

Sten, Sebastian, et al. "Plasma Pharmacokinetics of N-Acetylgalactosamine-Conjugated Small-Interfering Ribonucleic Acids (GalNAc-Conjugated siRNAs)." *Clinical Pharmacokinetics* 62.12 (2023): 1661-1672.

そのオリゴ合成、承ります！

文献のアプリケーションには、日本遺伝子研究所のオリゴヌクレオチドをお勧めします！

各種アンチセンスオリゴヌクレオチドの合成（ホスホロチオエート、リボース 2'位修飾など）や siRNA 合成を承ります。

siRNA

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)