

薬物動態特性の至適化にむけて

杉山 雄一 (東京大学大学院 薬学系研究科 分子薬物動態学)

21世紀の創薬は、最初に分子標的を決め、それによくフィットする薬をできるだけ短時間で選択し開発するという、より strategic なものになっていくことは間違いない。また、薬物の反応性（作用、副作用ともに）と患者の遺伝的背景の関連性が解明され始めているが、まだまだ明らかにされたものは、ごく一部にすぎない。Pharmacogenetics が臨床試験に大きな影響を与えると考えられる領域は、上市薬剤の国際的承認のスピードアップである。これらの遺伝子多型に関する情報の必要性は、代謝酵素、トランスポーターのみならず、さらには薬効、副作用のターゲットになる各種蛋白についてもいえることであり、これら情報が十分に集まれば、医薬品開発に必要な膨大な動物実験と、繰り返し行われる臨床試験の数を大幅に減らすことができるようになるものと期待される。このような考え方が bridging study として、臨床試験に取り入れられている。

このような背景下、ヒトにおける薬物体内動態の予測は、医薬品開発の迅速化と効率の上昇にとって不可欠の事柄である。この予測を可能にするためには、薬物の血中濃度推移の予測、ターゲット部位、副作用関連部位における濃度推移、暴露量の予測が必要になることは論を待たない。本セッションでは、薬物代謝酵素、トランスポーターの関与する動態特性を至適化する方法および、その過程におけるモデリングの重要性について議論したい。

(1) より良きスクリーニング系の開発； 薬物代謝特性においては、代謝的安定性の試験法、相互作用の試験法ともにほぼ確立してきたといえる。しかしながら、吸収特性、肝臓、腎臓、脳への移行特性のスクリーニングについては、未だ充分ではない。Caco-2 細胞を用いた吸収特性の評価はトランスポーターを介した場合の評価には十分ではない。凍結ヒト肝細胞、ヒト腎スライス、また各種トランスポーターの発現系を用いた評価法を確立させていくためには、それがヒト in vivo の特性値と近いことを validate することが必要になる。この validation が最も困難であると感じている。ヒト肝における薬物代謝能力については、各種 isozyme に対する適切な probe drug を用いて血中、尿中における親化合物、代謝物を測定することにより pharmacokinetic 解析により肝代謝能力を推定することが可能である。一方、肝におけるトランスポーター能力の評価のためには、まずは適切な probe drug を見つけることが必要となる。Probe drug が備えているべき性質としては、あるトランスポーターにより特異的に輸送され、それが血中動態に影響を与えることである。しかし、容積の小さい標的臓器に存在する脳でのトランスポーターのように血中動態への影響が小さいもの場合には、さらなる工夫が必要となる。最近、有機アニオン性化合物の胆汁中排泄能力を評価するために極性細胞である MDCK 細胞の血管側に OATP2 を管腔側に MRP2 を同時に発現させたいわゆる double transfectant を作成した。この安定細胞系を用いて in vitro 系で経細胞輸送を評価することにより、血中空間より胆汁中への薬物移行の評価をすることが可能であると考えている。より定量的な評価をするためには、ヒト肝臓における OATP2、MRP2 の発現量と double transfectant における発現量の違いを数学的なモデルに基づいて補正することが必要になる。今後のトランスポーターに関するスクリーニング系は、第一ステップ（未だ候補化合物の数の多い段階）としては、single の発現系を用いて、通常、CYPs で行われていると同様の方法で基質になりやすさ、薬物相互作用の程度、を評価することが必要である。主なるトランスポーターとしては、15種類

程度を考えている。この第1ステップにおいて、個々の薬物の輸送において関与するトランスポーターの寄与率を推定することが必要になるが、その為にはそれぞれの特異的阻害剤を発見することが必要となる。化合物の数がある程度絞られてきて、数十程度になった段階で、第2ステップとして double transfectant の利用が有用となろう。現段階では、OATP2/MRP2 が作成されたのみであるが、今後、10種類程度の組み合わせの double transfectant を作成することにより、それぞれ、肝臓、腎臓、小腸、血液脳関門、血液脳脊髄液関門における有機アニオン、有機カチオンの経細胞輸送を評価できる系が確立していくことが望まれる。

(2) トランスポーターを介した相互作用および遺伝子多型： トランスポーターを介した相互作用は代謝酵素における相互作用ほど臨床問題となっている例は多くはないが、今後、その実例が増えることが予想される。例えば、P-gp の基質である強心配糖体ジゴキシンは治療域が狭いために血中濃度の変動が問題になりやすく、P-gp を阻害することの知られているキニジン、ベラパミルなどの薬剤との相互作用の例が報告されている。相互作用メカニズムとして、トランスポーターの発現誘導も考えられる。リファンピシンが小腸の P-gp を誘導することによりジゴキシンの吸収性が減少する例をあげることができる。さらには、取り込みのトランスポーターの関与する相互作用と思われる例も現れ始めている。高脂血症治療薬 cerivastatin (CER) の血中濃度が cyclosporin A (CsA) を併用したときに4-5倍に上昇することが報告されており、我々の最近の研究結果により、これが肝への取り込み過程での相互作用であることが示唆されている。近年、トランスポーターの多型に関する知見も集積されている。これまで最も解析の進んでいるものは P-gp であり、小腸における薬物輸送との関連が解析されている。肝臓におけるアニオン系薬物の取り込みに関与する OATP-C/OATP2 の遺伝子多型と機能変化についての詳細な解析結果も、本年報告された。これら遺伝子多型には人種差の大きいものも存在し、今後の医薬品解析において問題になることが推測される。

(3) 前臨床から臨床への橋渡し—Virtual Clinical Trials—： 健康人を対象にした第1相試験は被験者の数も比較的少なく、開発上、それほど大きな負担になっていないことが多い。経済的にも時間的にも critical な過程は、第2相以後の臨床試験である。このような過程を経て市場に出た医薬品が薬物動態特性の悪さのために市場から撤退せざるを得なくなることは絶対に避けるべきである。動態特性の悪さとは、多くの場合、個人間変動の大きさ、薬物、食物などとの相互作用に基づく血中濃度、薬効、副作用に関わる標的組織中薬物濃度の個人間変動の大きさや頻度の多さに拠るところが大きいと考えられる。一方で、大きな薬物動態の個人間変動の理由の一つとして考えられるのが酵素やトランスポーターの遺伝子多型に基づくものである。しかしながら、動態の個人間変動が必ずしも、酵素、トランスポーターの遺伝子の多型によるものだけでなく、その発現を制御している転写因子、核内レセプター側の遺伝子変異、環境側の要因によるものがあり、全ての個人間変動の機構が解析されているわけではないことに注意する必要がある。私は最近 Virtual Clinical Trials の可能性について考えている。この実現のためには、薬物動態を支配する個々の要因（血中蛋白結合性、消化管吸収性、組織分布特性、代謝輸送特性（各酵素、トランスポーター別に））について平均値のみでなく、その変動幅を過去のポピュレーション PK を扱った論文を基に整理しデータベースを作成する。これらの個々のパラメータ値と、年齢、体重、性、腎機能、肝機能との関係についてもデータベースとして整理する。これらのデータベースが充実すれば、新規薬剤について第1相の臨床試験が終了した段階で、その薬物動態的特性（どの代謝酵素、トランスポーターの基質になりそれぞれの寄与率がどの程度であるかなどの情報）を考慮して、データベース情報とあわせて、臨床第2相、3相試験、市場に出た後の薬物の血中濃度、標的組織中の

薬物濃度推移について、多くの患者群を対象にモンテカルロシミュレーションによりコンピューターを用いて計算する。理想的には、このような計算により、数週間で10万人の患者（年齢、体重、性、腎・肝機能の異なる種々の背景を持った）を対象にした臨床試験をコンピューター上で短期間に実施することができることになる。その結果、例えば、平均的な血中濃度、標的組織中濃度に比べて10倍以上、1/10以下の濃度を持つ患者さんが、全体の2%、0.5%は生じることになる、という情報が得られることになり、薬効、副作用などに関する他の情報と統合することにより、どの程度の割合の患者さんが動態的個人差のために重篤な副作用を生じ、また、薬効が期待できない、という予測が可能になるであろう。夢のある話だと思っている。

(参考文献)

- 1) 杉山雄一： 21世紀の薬物動態研究はどこまで進むか 臨時増刊 21世紀の医療と創薬： これからの医療・薬物療法はどう変わるか 月間薬事 臨時増刊号 井原裕夫、谷川原裕介 編集 44:721-729 (2002)
- 2) 「次世代ゲノム創薬」、日本薬学会編 編集代表 杉山雄一 中山書店 2003年
- 3) H. Kusuhara and Y. Sugiyama: Drug-drug interactions involving the membrane transport process. In “Drug-Drug Interactions” Ed. by A.D. Rodrigues. pp 123-188, 2001, Marcel Dekker, New York.
- 4) PRE-CLINICAL AND CLINICAL EVALUATION OF DRUG-DRUG INTERACTIONS edited by A. Li and Y. Sugiyama 2002 VOLUME II in ADVANCES IN DRUG DEVELOPMENT. ISE Press, Inc. , Baltimore, St. Louis
- 5) N. Mizuno and Y. Sugiyama: Drug Transporters: Their Role and Importance in New Drug Selection and Development Drug Metabol and Pharmacokin. (DMPK) 17: 93-108 (2002) N. Mizuno, T. Niwa, Y. Yotsumoto and Y. Sugiyama: Impact of drug transporter studies on drug discovery and development Pharmacol Rev. in press
- 6) M. Chiba, Y. Shibata, H. Takahashi, Y. Ishii and Y. Sugiyama: Prediction of hepatic clearance in humans from experimental animals and in vitro data. In “Drug Metabolizing Enzymes: Cytochrome P450 and Other Enzymes in Drug Discovery and Development” Ed. By Michael B. Fisher, Ronald S. Obach and Jae S. Lee., Fontis Media and Marcel Dekker, in press
- 7) M. Sasaki, H. Suzuki, K. Ito, T. Abe and Y. Sugiyama: Transcellular transport of organic anions across double-transfected MDCK II cell monolayer expressing both human organic anion transporting polypeptide (OATP2) and multidrug resistance associated protein2 (MRP2). J. Biol. Chem., 277; 6497-6503 (2002)
- 8) Y. Shitara, T. Itoh, H. Sato, A. P. Li and Y. Sugiyama: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporine A J. Pharmacol. Exp. Therap. 304: 610-616 (2003)