

医薬品探索段階における動態特性評価の重要性

万有製薬 薬物動態研究所 千葉 雅人

1. はじめに

1985 年までの調査から、198 例の新規臨床試験において開発が打ち切られた原因は、その 39% がヒトでの不適切な薬物動態によることが明らかとなっていた (Figure 1) [1]。一方、ヒト薬物代謝酵素やトランスポーターに関する学術情報の蓄積やヒト実験材料の普及は、薬物探索段階での In vitro 実験の有用性を飛躍的に高め、より正確なヒトでの体内動態の予測に貢献してきた。実際、最近の調査(1992 から2001 年)では、不適切な薬物動態による臨床開発の打ち切り(18%) は、安全性試験動物での毒性発現 (36%) について 2 位になっている。いずれにせよ、新薬の探索段階における薬物動態研究では、技術革新による探索効率の向上に支えられて、開発候補品のヒトでの体内動態が、その新薬の臨床での投与イメージ(投与量・回数・薬効持続時間など)に近づく方向に、体内動態を至適化していくことが重要である。

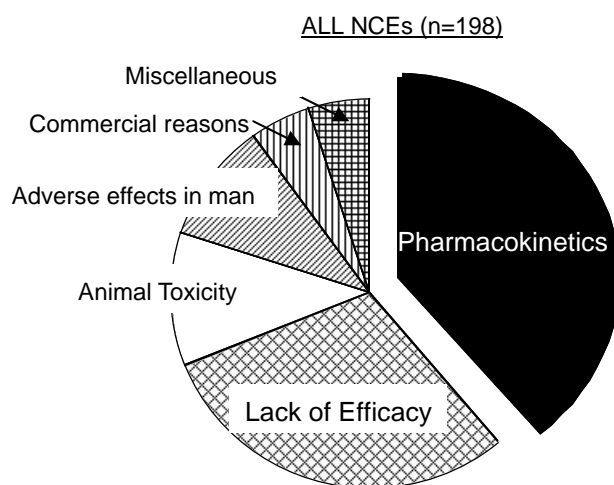
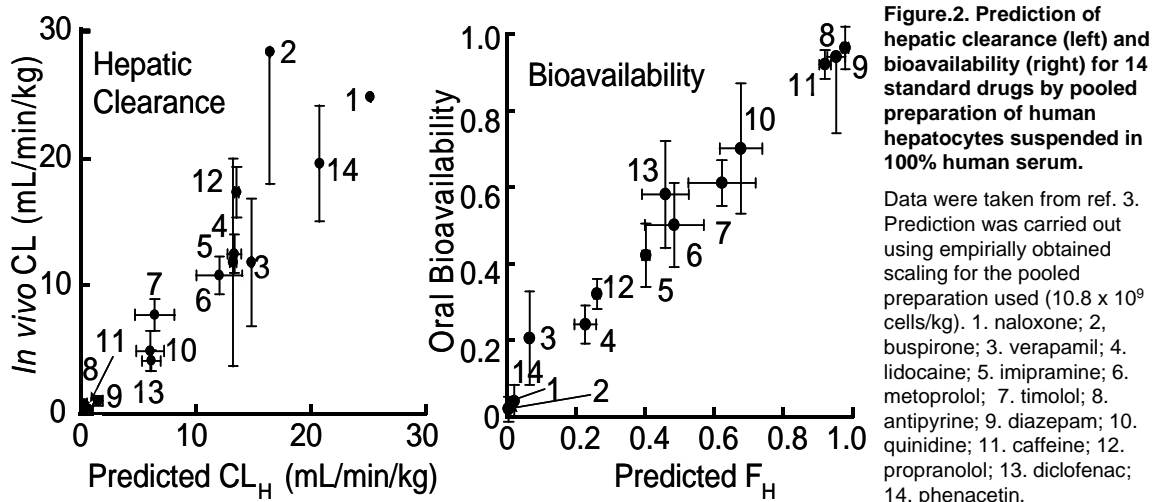


Figure 1. Why do projects fail in clinical development [1] ?

2. より安定な化合物の探索

新薬の探索段階では、ヒトで、より代謝的に安定な体内動態プロファイルを持つであろう開発候補品の創製を目指して、化合物の構造修飾を行うことが多い。肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験は、探索の早い段階で多くの化合物に実施され、代謝安定性が期待できない化合物のスクリーニングに有用である。さらに、in vivo での肝代謝安定性を予測するために、ラット遊離肝細胞あるいはヒト凍結肝細胞を、ラットあるいはヒトの 100%血清に懸濁して、試験化合物の代謝安定性を直接測定する方法が確立された[2,3]。Figure 2 には、ヒト血清中に懸濁さ

れたヒト凍結肝細胞での代謝クリアランスを、使用された凍結肝細胞でのスケールアップファクターを用いて *in vivo* の値にスケールアップして、報告されている肝クリアランスとバイオアベイラビリティと比較した結果を示しているが、本法の良好な予測性が示されている。



3. より有効な化合物の探索

化合物の標的臓器への移行性 (臓器内濃度) がより高い化合物を探索することも、初期探索段階では重要な目的の一つである。特に、中枢薬の場合、脳 - 血管関門の通過と、脳からの排泄トランスポーターであるP-gp (P-glycoprotein) による輸送が、標的臓器である脳内濃度を大きく左右する要因である。このことは、93の市販薬 (48の中枢薬と45の非中枢薬) の物理化学的な性状および P-gp に対する基質性の比較から経験的に示されている[4]。すなわち、市販の中枢薬は、高い膜透過性(>150nm/s)と P-gp の基質ではない (P-gp efflux ratio : B/A/A : B: P-gp 発現細胞の基底膜側から頂端膜側への輸送 / 頂端膜側から基底膜側への輸送 < 2.5) 特徴をもっている。中枢薬の開発では、探索の早い段階から、P-gp を発現している LLC-PK1 細胞[ヒトP-gp (L-MDR1) およびマウスP-gp (L-mdr1a) 発現細胞]を用いて、化合物が P-gp の基質となっているか調べられている。

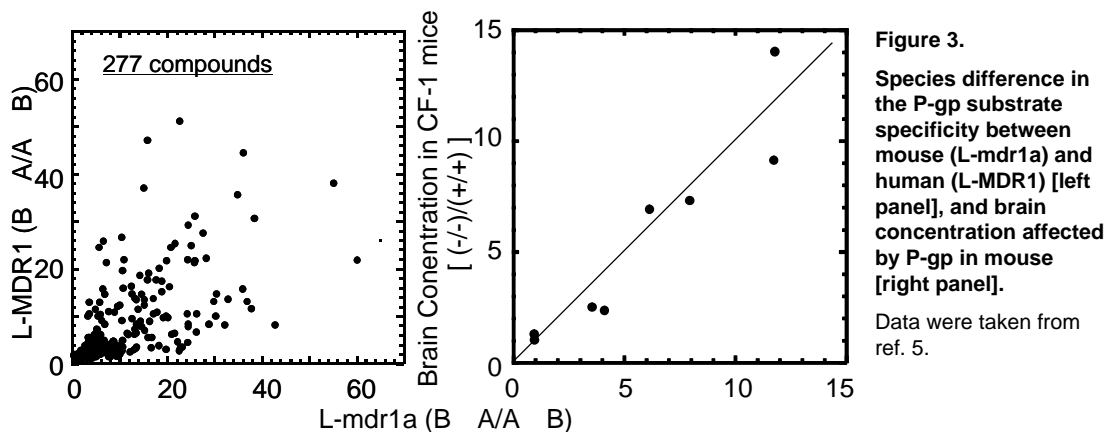


Figure 3 の左図には、ヒトとマウスでの P-gp に対する基質性の関係を調べた結果であるが、

P-gp の基質性には化合物によって種差が認められた。一方、右図には、L-mdr1a 細胞での P-gp efflux ratio と P-gp(mdr1a)を欠損しているCF-1 マウス [-/-]での脳内濃度に対する欠損していない CF-1 マウス[+/+]での濃度の比をプロットしているが、良好な相関が認められた [5]。このことから、中枢薬の開発では、L-MDR1 細胞でのヒトP-gp 基質性の評価は、ヒトでより有効であることが期待できる開発候補化合物の探索に重要であると考えられる。

4. より安全な化合物の探索

薬物動態の観点から、より安全な化合物の探索が行われるが、その試験項目は、ヒト主要 P450 分子種に対する競合的阻害効果、ヒト主要 P450 分子種に対する代謝的活性化にもとづく阻害効果(Mechanism-based inhibition)、反応性中間体(reactive intermediate)による共有結合などである。およびの薬物間相互作用は、併用される薬剤の体内動態を大きく変化させる可能性がある。特に、ヒト主要代謝酵素である P450 を非可逆的に阻害する反応性中間体の生成()は、その効果が持続的であり化合物の濃度に直接依存しないため、相互作用の予測および回避が困難であり探索段階の早期にスクリーニングする必要がある[6]。また、反応性中間体が代謝酵素のみならず、他の機能たんぱく質へ非可逆的に結合する場合も多く見られ()、遅延性毒性、免疫毒性や催奇形性などとの関連から、開発候補化合物に関しては、非可逆的結合(covalent binding)の測定などが実施されている。

5. あとがき

薬物動態評価試験の HTS 化への完全な対応は難しいが、多くの技術革新に支えられて、より迅速にデータをフィードバックすることができるようになった。薬物代謝酵素やトランスポーターの基質特異性や種差、代謝的活性化による毒性発現メカニズムの解明といった学術情報の蓄積は、より安全で効果の高い新薬に向けての、探索段階での構造修飾による至適化に、貴重な指針を与えるであろうと確信している。

【参考文献】

- [1] Prentis, R.A., Lis, Y., and Walker, S.R. (1988) *Br. J. clin. Pharmacol.*, **25**, 387-396 [2] Shibata, Y., Takahashi, H., and Ishii, Y. (2000) *Drug Metab. Dispos.*, **28**, 1518-1523. [3] Shibata, Y., Takahashi, H., Chiba, M., and Ishii, Y. (2002) *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 892-896. [4] Mahar Doan, K.M., Humphreys, J.E., Webster, L.O., Wring, S.A., Shampine, L.J., Serabjit-Singh, C.J., Adkinson, K.K., and Polli, J.W. (2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **303**, 1029-1037. [5] Yamazaki, M., Neway W.E., Ohe, T., Chen, I., Rowe, J.E., Hochman, J.H., Chiba, M., and Lin, J.H. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 723-735. [6] Baillie T. A., and Kassahun K. (2001) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **500**, 45-51.