

第7回製剤研究フォーラム

薬物動態研究の最前線

2005年9月16日(金)

東京ガーデンパレス

ディスカッション内容報告

1. 薬物の消化管吸収をめぐる諸問題とその解決に向けた理論と新技術

- 消化管の解剖学的・生理学的特徴、消化管上皮に発現している代謝酵素・トランスポーターの種差に関して情報が蓄積されて来ているが、前臨床試験成績から予想できない吸収プロファイルを示す薬物が少なくないことが示された。このようなケースで何が種差の主要因なのか検討し、さらに情報を蓄積・共有していくことが吸収予測性の向上に不可欠であることが述べられた。(藤田・菅野)
- トランスポーターのノックアウトマウスを用いることで消化管吸収へのトランスポーターの寄与を解明したという報告は意外に少ない。恐らく大学が使うような市販の経口剤のほとんどは溶解性が高く吸収が良いものが多いので、トランスポーターによる影響が出にくいのかかもしれない。ただし、これから開発されていく薬剤の多くは、ジゴキシンのように溶解度が低く、投与量も低いものが多いと考えられるので、トランスポーターが吸収に寄与する可能性はある。(藤田・山下・白坂)
- 小腸における P-gp が機能しないように見えるのは2つの理由が考えられる。1つ目は、小腸では薬物濃度が高くなるので、P-gp の働きが飽和をしていることによる。2つ目は、脳は血液脳関門という特性のため透過速度が遅く P-gp の影響を大きく受ける一方で、小腸では化合物が膜を透過する別ルートが存在や大きな膜表面積のため小腸を通過する速度がとても速く、P-gp の影響が現れにくいということが考えられる。(杉山・辻・山下)
- 界面活性剤やシクロデキストリンは溶解度を上げるだけでなく、P-gp の機能を変化させるという報告がある。つまり、こうした添加物が化合物の物性を変えたのではなくて、生体の機能を変えることによって、吸収性を変えてしまっている。しかしながら、これらの効果を分離して評価することは難しく、どちらの影響が大きいかは不明であるが、ノックアウト動物を使用すればこのあたりメカニズムも明らかになるかも知れない。(辻・森下・藤田)
- 最近話題になっている PAMPA (Parallel artificial membrane permeability assay) の成績を paracellular pathway の in silico モデルを用いて解析した例を紹介。PAMPA はスループット性が高く、大量の化合物の消化管吸収を高速でスクリーニングできるという利点がある。しかし人工膜を調製するときリン脂質の溶解に用い、実験系に残存してしまう有機溶媒への薬物分配を膜透過と区別することが難しいケースがあること、構成リン脂質組成の選択が難しいケースがあることなどが指摘され、様々な視点から議論した。併せて in silico モデルでトランスポーターの寄与を Caco-2 と PAMPA の差から簡便に見積もることの妥当性など様々な意見を述べた。総括的に「コンピューター上にバーチャルな消化管を作り、ヒトでの消化管吸収を予測する」ことが、virtual ADME を構築することの一環として、重要なテーマであるとの認識を示した。(菅野)

2. 薬物の組織移行・排出の分子機構に基づくドラッグデリバリー・動態制御戦略と創剤科学の発展

- 生体内には血液-組織関門があり、これによって組織への薬物移行が制限されているが、同じ薬物であっても、関門によってその移行性が異なる。このような関門機能の理解は、創薬において、薬物の効果と毒性を予測する上で重要である。(辻)
- 組織分布に関しては蛋白結合率や脂溶性など様々な要因が絡んでおり、トランスポーターの関与だけで全て規定できるものではない。しかし、化合物とトランスポーターとの SAR に基づく構造修飾により基質親和性を調節することで、トランスポーターを介した組織への取り込みおよび排出をコントロールし、オフターゲットや薬効を望ましい方向へ導くことも可能であり、創薬段階において SAR を利用する価値はある。(楠原)
- トランスポーターの発現分布および蛋白機能には種差が存在することが知られており、ヒトを反映した細胞バイオ系の構築が今後も大切である。(楠原)
- 近年、ヒトゲノム解析が終わり、ジェノミクスやプロテオミクス等の omics 革命の時代を迎え、遺伝子情報をもとにした理論的な創薬、すなわちゲノム創薬に対する期待感が高まっている一方で、実際には依然として昔のままの創薬科学が続いている。創薬プロセスに著しい進展がない原因として、動物からの動態予測と実際のヒトの動態が必ずしも一致しないということが挙げられる。吸収・分布・代謝・排泄・薬効・毒性発現など生体内反応にかかる分子機構が極めて複雑でこの種差を決定する要因がいまだに解明されていないということに起因している。今後、ヒト組織細胞における薬物の取り込み・排出・代謝の分子シンクロナイゼーションプロセスに関わる遺伝子・タンパク質群の機能とそれらの発現・変動・調節機構の解析とそのイメージング技術を確立することが重要な課題だと思われる。(辻)

3. テーラーメイド医療実現のための薬物代謝・トランスポーター研究

- 薬物の体内の動態の予測のために SNP 解析など精力的に行われているが、さらに一步進んで、代謝活性および輸送活性を示すバイオマーカーを見つけることが望まれる。(細谷)
- 代謝研究においては、代謝的な polymorphism が体内動態を大きく変えるので明確に phenotype と genotype が一致する。しかし、トランスポーターにおいては、phenotype が明確に現れづらい傾向がある。(辻)
- 最近 OATP の polymorphism によってスタチンの血中濃度が変わるなど、トランスポーターが血中濃度の個人差、変動にかかわっていることがわかってきている。さらに、トランスポーターの場合は、血中濃度には関係していなくても、脳内などの組織中濃度にさらに大きく寄与している可能性が十分ある。(千葉)
- トランスポーターに関してヒトでの遺伝子解析を行う際、その遺伝子を解析する為の in vitro の証拠が必ずしもないことがある。そのような解析についても、倫理委員会で審議される際に問題とされることは現状ではない。(杉山・千葉)

4. Virtual ADME の将来展望

- 物性や薬物動態のデータなど膨大な情報が集積された virtual ADME は、メディシナルケミストと知識を共有し、よりよい構造をもつ化合物の創製を導くものとして使用されている。一方で、virtual ADME が、従来の実験主導の HTS に代わり in silico 化合物スクリーニングシステムとして利用できる可能性もある。これが実現すれば、医薬品開発は大いにスピードアップできるものと思われる。

課題は、個々の特性（代謝安定性、蛋白結合など）を **in silico** で確立し、それらをどのように数学的モデルで統合するか、どこまで、**virtual** に「ヒト」のモデルを作り上げることができるかということである。（辻・杉山）

5. 分子イメージング技術を利用した最先端薬物動態研究

- 血液－組織関門の研究を行うにあたって最も障害となるのが、**in vitro** と **in vivo** との対応である。げっ歯類ではその対応を簡単に実証できるが、その結果がそのままヒトでも当てはまるわけではない。最終的にヒトでどうなっているのかを知るためには、**PET ligand** を用いたアプローチが今後必要となると考えられる。具体的には、トランスポーターに対する **PET ligand** と特異的阻害剤との薬物相互作用を利用して、**ligand** の組織移行性におけるトランスポーターの寄与を示すというのが一番現実的な方法だと思われる。（楠原・杉山）
- 現在 **PET** に関しては、文部科学省が中心となり、疾病診断と創薬を目的とした分子イメージングプロジェクトが動いている。そのプロジェクトでは、様々な学術機関がコラボレーションすることで、有用な **PET ligand** の迅速な合成法やスクリーニング法、その利用法についての研究が行われている。今のところトランスポーターに関しては、**P-gp** に対する **PET ligand** ができており、その他ではセロトニンなどの脳内モジュレーターのリセプターやトランスポーターに対する **PET ligand** の創製研究が活発に動いている。（杉山）
- 分子イメージングプロジェクトが最終的に成立するためには、製薬企業が創薬に **PET** 技術を取り入れられる環境を整える必要がある。これまでに、創薬において **PET** を臨床利用する際に中間的な立場で提言できるような機関が作られるなど、**PET** を用いた臨床試験が日本でも行うことができるようなインフラ整備がされつつある。（辻）
- 将来、薬物動態で重要になってくるのは、いかにしてヒトの組織内薬物濃度を測定するかである。なぜなら、近年、トランスポーターの重要性の認識に伴い、**DDS** によって特定の組織内の薬物濃度を選択的に高める技術が進歩し、今まで指標にしていた血中濃度だけではヒトの動態を把握できなくなったためである。そうした意味で **PET** は重要な技術であるが、さらに重要なのはフリーの薬物の組織濃度であり、蛋白結合など他の要素と絡めて総合的に捉える必要がある。（加藤）

6. ポストゲノム後の日本の医薬品開発の現状と将来展望－日本の製薬企業は生き残れるか－

- 製剤開発の現状として薬物吸収を改善する技術、例えば薬物粒子を数百ナノメートルサイズまで微粉砕し、安定な状態で製剤化して吸収を改善できるナノシステムなどが、実用レベルに達している。（田村）
- ユーザーフレンドリーな製剤、例えば水を使わずに口腔内で速やかに崩壊する速溶錠、数ヶ月に1度注射することで持続的な薬効が期待できる放出制御製剤などを指向して製剤開発が行われている。（田村）
- 患者のニーズ（服用する錠剤数を減らす）、企業のニーズ（特許戦略による薬物ライフサイクルの延長など）に合わせ、配合剤の開発が盛んになっていて、配合剤が必要か否かの本質的な問題を含め議論した。（橋田・永井・田村）
- 将来展望として、**DDS** 製剤の基礎研究・産業化の動きに、海外と国内で温度差が感じられる。海外では **DDS** 製剤が高い薬価を取得しているが、少なくとも現状では国内で難しいという薬価の問題がある。（森下・橋田・永井・辻）

- 医療費抑制政策で熾烈な新薬開発競争に晒され、製薬企業に DDS 研究に割ける十分な体力がなくなっていることなども背景として挙げ、製薬企業が個別に DDS 製剤の開発に力を注ぐだけでなく、産業全体で横断的に情報を共有できるシステムを構築することが重要。(橋田・田村)
- 本フォーラムのテーマである「薬物動態研究の最前線」に関連し、膨大な数の化合物を合成し、ハイスループットでスクリーニングするという方向性だけでなく、合成しなくても好ましい動態プロファイルを示すことが予測される化合物を *in silico* で創り上げるアイデアを紹介。このようなアプローチは日本の製薬企業のように、比較的小規模なメーカーの新薬開発戦略へ示唆を与えるものである。(杉山)
- 1000 社ほどあると言われている日本の製薬企業が全て同じように新薬創製に向かって突き進むのではなく、生き残りをかけてそれぞれ個性のあるアプローチを用いて新薬開発を行うことも重要である。そういう意味では、米国で見られるトランスポーターをターゲットとしたベンチャー企業のように、薬物動態に根ざした創薬という考えもあるが、そのためには動態や製剤を専門とする若い研究者が積極的に方法論を提案していくことが大いに望まれる。(辻)

7. その他

- OATPファミリーは、ヒトとげっ歯類の対応が非常に難しく、個々の分子種で比較すると種差が非常に大きい。しかし、様々な基質の肝細胞における total な取り込み能や、*in vivo* での肝取り込みクリアランスを、ヒトとげっ歯類で比べると、比較的種差がないように思える。(杉山)
- ノックアウトマウスを用いた実験は、トランスポーターの定性的な機能評価を行う上で非常に有用なツールである。しかし、発現量や基質認識性の違いといった種差が存在することを考慮すると、ノックアウトマウスで得られた結果をそのまま他の動物種に外挿することはできない。定量的な議論については今後さらなる研究による知識の集積が必要である。(西村・藤田・杉山)
- トランスポーターの K_m 値の算出というのは、本来トランスポーターの結合部位近傍での化合物濃度から算出されなければいけないが、実際には *in vitro* ではメディウム、*in vivo* では血中や消化管など、容易に測定可能な箇所の濃度から予測されており、本当の意味での K_m 値を求めている。しかしながら、厳密な意味での K_m 値の算出は実際問題として技術的に無理であり非現実的である。また、今後は K_m 値を厳密に予測することよりも、未だ算出方法の概念が確立していない V_{max} を含む輸送活性のパラメーター、 V_{max}/K_m の予測について議論していくこともより大切である。(白坂・楠原・藤田・杉山)