

医薬品の開発と適正使用に関わる薬物動態研究のパラダイムシフト

金沢大学大学院自然科学研究科薬学系 辻 彰

1. はじめに

従来のセレンディピティ的な新薬の開発に加えて、ポストゲノム時代と言われる昨今、ゲノム情報に基づいた論理的な創薬へのシフトが理論上可能となった。ジェノミクス、プロテオミクス等、いわゆる omics 革命が、創薬ターゲットとなる酵素、受容体などのタンパク質群数の増加をもたらし、これまでに展開されてきた構造生物学、機能生物学の知見をフル活用した新規リガンド薬や新規薬物をゲノム創薬の手法により開発できる可能性に製薬企業は多大の関心を寄せている。しかし、ゲノム解析が完了した今日に至っても疾病とこれらの創薬ターゲットとの関連が殆ど解明されていないのが現状である。創薬目標に適合した薬効を示すリード化合物の探索からリード最適化に至るプロセスにおいて、近年ではヒト組織切片やヒト初代培養細胞を用いる試験が創薬の早い段階で導入されるなど、従来の手法より大きく進歩したが、依然として実験動物とヒトとの間の動態・薬効・毒性特性において乗り越えることのできない種差があり、研究開発から承認までの成功確率が極めて低くなっている。このままでは、我が国の製薬企業は失速する。創薬の成否を決定する薬物動態・製剤研究では、生体異物としての薬物に対するヒトにおける解毒の分子機構と薬効・毒性発現のヒトにおける分子機構に適合する創薬プロセスへと脱皮するための抜本的な研究所内の改革と教育体制の確立が必要である。

また、現在臨床上、疾病の治療に用いられている医薬品を個々の患者に有効かつ安全に適正使用する、いわゆる「テーラーメイド医療」の実現も期待したほど進展していないのも事実である。

このような医薬品の開発と適正使用に著しい進展が見られない現状は、薬物の吸収・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、種差を決定する要因がいまだもって解明されていないことに起因している。

現状を打破するための動態・製剤研究の方向について以下に提言したい。

2. 提言

提言1：ヒト組織細胞における生体異物としての薬物の取込・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。

動態特性が優れる医薬品の開発を達成させるには、生体にとって異物として認識される薬物を代謝する第 相反応（酸化・還元代謝）と第 相反応（抱合代謝）に関わる解毒機構の理解が必要なことは論を待たないが、組織細胞膜に備わるトランスポーターによる薬物輸送には取り込みと排出の両方向性があることの理解もまた重要である。薬物は脂溶性分配による単純拡散の機構のほか、取込トラ

ンスポーターによって消化管や他の組織の細胞を透過する。その一方で MDR (multidrug resistance protein)、MRP (multidrug resistance-associated protein)や BCRP (breast cancer resistance protein)などの一次性能動輸送を担うABC (ATP binding cassette)トランスポーター、有機アニオントランスポーター-OATs や OATPs、有機カチオントランスポーター-OCTs や OCTNs などの二次性能動輸送を担うトランスポーター-SLC (solute carrier)によって未変化体薬物や第 相反応または第 相反応で生成した代謝物は細胞外に排出される。

この現象を普遍化して、「各組織に発現するトランスポーター群は、その分子認識・輸送の多様性によって、条件(パスポートコードと呼ぶことにする)を備えたものの細胞内侵入を許すパスポートタンパク質 Passport Protein と、脂溶性物質の自由侵入経路(ゲートウェイ)としての脂質二重層に入り込んだ生体異物を代謝または排出輸送するゲートウェイタンパク質 Gateway Proteinがシンクロナイズすることによって比較的 low molecular weight 異物に対する膜透過制御機構として働いている」という、「パスポート/ゲートウェイタンパク質仮説」を提唱したい。食物成分から得られる栄養物は、水溶性物質であっても小腸から効率良く吸収され、また血中から腎糸球体による濾過後、尿中から腎尿細管への再吸収率も高い。これらの体内への(再)吸収は、小腸あるいは腎尿細管の上皮細胞に備わるパスポートタンパク質として機能する選択的なトランスポーターが、パスポートの査証によって旅行者の国境を越えての通過が許可されるように、(再)吸収すべき分子に備わるパスポートコードを読み取り、積極的に体内に取り込むことに基づいている。同様に、脳内には水溶性栄養物の必要量が血液脳関門に備わるパスポートタンパク質を介して効率的に供給されている。一方、ゲートウェイとして開放されている脂質二重層に溶け込んだ脂溶性あるいは細胞毒性を示す薬物に対しては、ゲートウェイタンパク質として機能する MDR1/P-糖タンパク質を介して ATP のエネルギーを消費して細胞外に排出する。この排出輸送を免れて細胞内に侵入した薬物は、他のゲートウェイタンパク質、すなわち P-450 に代表される代謝酵素により化学変換された代謝物が P-糖タンパク質、MRPs や BCRP などの ABC トランスポーターあるいは SLC トランスポーターを介して細胞外に排出される。

この薬物取込・排出輸送に関わるパスポート/ゲートウェイタンパク質の概念を創薬と医薬品適正使用の現場に普及させたい。そのためにはこれらの輸送タンパク質と代謝酵素がシンクロナイズして作動する機能を蛍光標識の手法を取り入れたヒト細胞における「細胞動態イメージング」研究の発展が望まれる。この細胞動態イメージングは、ヒト細胞を対象として(1)小腸、肝臓、腎臓、肺、心臓、筋肉、皮膚などの組織の他、脳、胎盤、精巣、網膜など血液組織関門を形成する細胞における動態解明に重要な役割を果たすばかりでなく、(2)非侵襲的に組織や標的部位における薬物濃度を測る技術に応用でき、かつ(3)開発目的に適合する薬物のスクリーニングに利用可能となる。そのため、これら細胞内で機能するタンパク質の発現調節・機能制御に関する転写因子やアダプタータンパク質、ゴルジ体やミトコンドリアなどの細胞内オルガネラや核内レセプターとの相互作用、タ

ンパク質の機能変動に関連する遺伝子多型に関する総括的な研究を、他の領域研究者やバイオ測定機器企業との協力のもとに展開することが必要である。

テトラペプチド以上のバイオ医薬の小腸・鼻・肺粘膜からの吸収には促進剤の適用が必須と考えられてきたが、沈降炭酸カルシウムなどの難溶性マトリックス内から放出されたペプチドが粘膜介在酵素を飽和し、結果的に分解が回避され、単純拡散による細胞膜透過によって効率的な吸収が期待できることが報告された。水溶性マトリックスの利用に着目してきた従来の常識が覆されている。生体内で著しく不安定であるためにバイオ医薬の動態研究は極めて困難であるが、投与剤形の開発には、それ自身の細胞内取り込み過程、細胞内での動態、血管側への排出機構などの解明を進める必要がある。

また、治療の指標とする体内バイオマーカーの変動に対応して薬物を放出コントロールする DDS 製剤の開発も関連領域の研究者の協力によって達成できよう。

提言 2：創薬化学研究者への薬物動態・製剤知識習得のための研究所内教育システムを充実させる。

創薬化学者(メディシナルケミスト)が薬物動態と製剤に理解を示さない製薬企業は生き残れない。創薬化学者は、ややもすると *in vitro* での実験結果を基に、ターゲットとする受容体や酵素に対し最高の活性を示す「切れ味の良い」医薬品を求める傾向があるが、これは大きな誤りである。1950年代にいわゆる pH 分配仮説が提唱されて以来、生体外異物としての薬物はその脂溶性に依存して生体内組織細胞膜を単純拡散の機構により透過すると広く信じられてきたために、創薬化学者は pH 分配仮説に照らして合理的な分子デザインができるものと思いこんでいるきらいがある。そのために高脂溶性で、水に難溶なもの、初回通過効果が大きなもの、中枢性副作用や、心毒性、催奇性など毒性の高いものが開発候補として残り、開発途中でドロップアウトすることが少なくない。事実、開発中止のケースの約 30%は薬物動態の不具合(即ち、低い吸収率、低血中濃度レベル、速いクリアランス等)に起因する。前臨床および臨床開発の段階で数多くの開発候補化合物がドロップアウトすることは、それまでの研究投資を無駄にすることであり、創薬において憂慮すべき重大な問題である。

化合物の溶解度と投与量の大小の関係とバイオアベイラビリティ(BA)、消化管膜透過クリアランスと小腸・肝臓代謝クリアランスおよび胆汁中排泄クリアランスが絶対BAに及ぼす影響の理解、各組織濃度/血漿濃度比(K_p)の大きさが血漿中濃度推移に及ぼす影響と各組織濃度推移との関係、血漿濃度持続時間と血漿タンパク結合率、代謝・胆汁中排泄・尿中排泄クリアランスとの関係が開発すべき医薬品の体内動態・製剤特性の理解に重要である。これらの薬物動態情報を例えば生理学的薬物速度論的モデルに組み込み、特定の組織あるいは細胞内濃度の推移を毒性の指標とし、薬効発現組織における受容体に結合する薬効の推移を *in silico* でシミュレーションする virtual ADME モデルを構築する、またはこの教育に適すると思われるソフトを購入することを薦める。ヒトに投与後の動態を各組織細胞に発現するトランスポーターのタンパク質量とこれと連動するアダプタータンパク質などの

機能に反映した膜輸送のプロセス、細胞内代謝の組織内不均一性、遺伝子多型に依存した機能変動、核内レセプターとの相互作用による CYP3A 分子種や P-糖タンパク質の up-regulation のプロセスなど個々の細胞内動態の推移を system biology の立場で正確にシミュレーションできることが理想であるが、創薬教育という観点ではその必要はない。どのパラメーターが動態特性に重要であるかの理解のために in silico ADMEtox ソフトを利用するのであって、最先端の薬物動態研究者と製剤研究者が持ち合わせている現時点での知識が予測システムの構築に導入されていれば、予測精度は問わない。対象とする薬物の n-octanol / 水間分配係数 (clog P)、溶解度、解離定数、分子量、極性表面面積、水素結合部位数、ヒト小腸上皮細胞モデル Caco-2 細胞透過係数、血漿アルブミン結合率、などのパラメータを薬物の構造パラメーターに変換して用いる学習が良い。創薬化学者に対して、薬物動態・製剤特性の理解を深める insilico 教育支援システムを導入することによって、創薬プロセスにおけるリード最適化候補薬を早期に導き出す成功確率を高めることとなる。

3 . おわりに

新薬の探索と開発は時間とコストを要する高いリスクと賭け的要素をはらむビジネスである。開発候補化合物を敏速に抽出し臨床ステージにあげる上で大切なことは、創薬戦略を明確にし、合成のステージの極早期から開発候補薬のヒト組織細胞内動態について実験するなど体内動態を含めたスクリーニングシステムを導入することにある。そのためには、吸収・分布・代謝・排泄の体内動態に精通し、物性や製剤特性に対する知識が動態・製剤研究担当者のみならず創薬化学研究者にも要求される。