

# 創薬・創剤と臨床の架け橋 —薬物動態・製剤研究に期待されるもの—

東京大学・大学院薬学系研究科  
杉山 雄一

## 1. はじめに

薬剤応答性（作用、副作用ともに）と患者の遺伝的背景との関連性に関する研究は端緒に  
ついただかりであり、まだまだ明らかにされたものは、ごく一部にすぎない。薬効、副作用  
のターゲットになる各種蛋白のみならず、代謝酵素、トランスポーターなど動態を規定する  
蛋白の遺伝子多型も薬剤応答性を支配する。これらの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。このような背景の下、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。ドラッグデリバリーの領域で言われる、“吸収性の  
増加”、“除放化”、“標的化”の3本柱は、薬物動態の至適化においても、それぞれ“生  
体膜透過性の上昇”、“クリアランスの低下（血中半減期の延長）”、“臓器選択的輸送性の増加”  
に対応し、今日では医薬品の初期探索段階から考慮されている。

## 2. より良きスクリーニング系の開発

近年、広範な基質選択性を示すトランスポーター群についても、医薬品の組織分布や胆汁・  
尿中排泄過程、消化管吸収過程に関与していることが明らかにされており（図1）、薬剤応答  
性を規定する要因となる<sup>1,2)</sup>。薬物代謝については、代謝的安定性の試験法、薬物間相互作用  
の試験法ともにほぼ確立されたといえるのに対して、特にトランスポーターが関与する場  
合の吸収特性、肝臓、腎臓、脳への移行特性の評価法については、未だ検討の余地が十分にあ  
る。ヒト肝における薬物代謝能力については、各種 isoform 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、例えば容積の小さい脳が標的臓器である場合、脳に発現するト  
ランスポーター機能は血中動態への影響が小さく、その機能評価のため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 OATP-C/OATP1B1 を管腔側に MRP2、P-糖蛋白 (P-gp)、BCRP のいづれ  
かの排泄トランスポーターを同時に発現させたいわゆる double transfectant を作成した（図  
2）<sup>3,4)</sup>。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。個々の薬物輸送にお  
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。

薬物動態特性の最適化が最も必要とされるのは、リード化合物の最適化過程（lead  
optimization）である。動態特性においても、ここ10年たらずの進歩により、吸収（A）、分  
布（D）、代謝（M）、排泄（E）の個々の特性のスクリーニング系が確立されつつある。これら  
複数の動態特性から薬効・副作用組織における薬物暴露を予測する方法論、さらには、これ  
ら情報を、薬効、副作用のスクリーニング情報と統合するための方法論の開発である。私は、  
本方論を QIDSM (Quantitative Integrated Drug Selection Method) とよび、今後その方法  
論を具体的に提案していく予定である。例えば、ADME の各特性をそれぞれのスクリーニング  
系で測定し、既に測定されている薬効特性値、副作用特性値と統合して臨床試験にあげる候

補品を選択する時に、全ての特性値において1位に配置できる化合物はほとんど考えられない。現状はこの選択の過程が非科学的であるといわざるを得ない<sup>5)</sup>。このような場合、最優先されるべき薬を選択するには、PK/PDモデルをもとに、定量的な考察をすることが不可欠となる<sup>6)</sup>。こうした方法論に将来、化合物の化学構造からADMEの個々の特性を予測するin silico (Virtual) screeningの手法が連結されてくるものと思われる。

### 3. トランスポーターを介した薬物間相互作用および遺伝子多型

トランスポーターを介した薬物間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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。腎臓においても、H2受容体拮抗薬のfamotidineを始めとして多くの薬物が、probenecidとの併用により尿細管分泌が阻害される例が報告されているが、臨床でのprobenecidの非結合型薬物濃度を考慮すると、これは近位尿細管側底膜側の取り込み過程の阻害で十分説明できることを報告している<sup>9)</sup>。

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が、その重要性についてはcontroversialである。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/OATP1B1の遺伝子多型と機能変化についての詳細な解析結果も、最近報告された<sup>10,11)</sup>。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。

これら相互作用、遺伝子多型の影響を受けにくい化合物を初期のスクリーニング段階で選択していくことの重要性は言うまでもないことであるが、肝臓における代謝、胆汁排泄、そして、腎臓における尿排泄のバランスがよくとれている化合物（いわゆる多クリアランス薬物）をデザインすることが重要である（図3）。そのことによって、クリアランス過程の一部に相互作用、遺伝子多型が認められても、血中濃度は大きな変動を受けないと推測されるからである。

### 4. 臓器選択的な取り込みと毒性

トランスポーターの介在する動態特性は一方で、臓器毒性の観点からも注意が必要である。副作用臓器におけるトランスポーターを介する能動的な取り込みによる集積性は臓器毒性の発現につながる危険性がある。以下、トランスポーターによる組織への取り込みが毒性発現につながる例を紹介する。

(5-1) 腎：βラクタム系抗生物質cephaloridineや抗ウイルス薬であるcidofovir、adefovir、さらにマイコトキシンであるochratoxinAは顕著な腎毒性を示す。これらはいずれも腎血管側膜に特異的に発現している有機アニオントランスポーターOATsの基質であり、OATsによる腎臓への集積が、腎毒性に関与していると考えられる。試験管レベルであるがOATsの阻害剤であるプロベネシドにより、これら化合物の細胞毒性が軽減することが示されている。このような場合、OATsへの認識性を回避するようなドラッグデザインが有効であろう。

(5-2) 肝：ビグアナイド系化合物であるメトフォルミンの再評価は急速に進められ、特に欧米では糖尿病経口治療薬の第一選択薬となる勢いである。しかし乳酸アシドーシスが副作用として報告されており、そのため一度市場に出たフェンフォルミンは1970年代に使用中止となった。現在でも、乳酸アシドーシスは臨床の場においてもっとも危惧されている副作用である。本研究室ではビグアナイド系化合物の体内動態および乳酸アシドーシス副作用発現への有機カチオントランスポーターの関与について検討し、以下のことを明らかにした：1) ビグアナイド系化合物は有機カチオントランスポーター(OCT)の基質であり、その臓器分布において肝臓ではOCT1が関与する。2) OCT1のKOマウスを用いるとメトフォルミンによる乳

酸アシドーシスの発症がほぼ抑えられることから、主に本副作用が肝臓に起因する。従ってトランスポーターの基質選択性を利用することによって、副作用の少ないビグアナイド系化合物の開発が期待される<sup>12)</sup>。

(5-3)脳：血液脳関門・血液脳脊髄液関門の関門機構はこれまで内皮細胞間あるいは上皮細胞間の密着結合などに由来するものと解釈されてきたが、最近の速度論的、分子生物学的研究により、“いったん脳内皮細胞に取り込まれた異物が、P-glycoprotein, Bcrp などのトランスポーターの働きにより能動的に血液中に汲み出されているために正味の脳移行が制限されている”ことが明らかにされ、トランスポーターや代謝酵素など異物解毒機構により構成されるよりダイナミックな障壁であることが認識され始めている<sup>13)</sup>。中枢から血液中へのくみ出し過程には、脳実質内・脊髄液内から内皮・上皮細胞内への取り込みと細胞内から血液中へのくみ出しの2つの過程から成り立っている。最近の *in vitro*, *in vivo* での解析結果から、細胞内から血液中へのくみ出しだけではなく、脳側から細胞内への取り込み過程にもトランスポーターが働いていることが示されている。最近、多くのトランスポーター遺伝子が単離されており、そのいくつかは関門での発現が報告されている。トランスポーターに対する阻害剤を用いた解析により、肝臓型の有機アニオントランスポーターである organic anion transporting polypeptide (Oatp/OATP) family が脂溶性の高い有機アニオンの排出に、腎臓型の有機アニオントランスポーターである organic anion transporter (Oat/OAT) family が水溶性有機アニオンの排出にそれぞれ関与していることを見出している (図 4)。関門におけるこれら取り込みおよび排出トランスポーターの個人差は、脳内濃度の個人差ひいては薬効・副作用の個人差の一因となりえることから、その遺伝子多型、また同じく脳内濃度に影響を与える要因として薬物間相互作用に着目し、現在検討を進めている。

## 5. 前臨床から臨床への橋渡し ～Virtual Clinical Trials～

健常人を対象にした第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、個々人の遺伝的背景や薬物・食物などとの相互作用に起因する、血中濃度や薬効・副作用に関わる標的組織中の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。このような背景のもと、遺伝子多型の診断に基づく層別化臨床試験の考え方が生まれてきている。確かに、層別化臨床試験が実施され、市場に出た後も遺伝子多型に基づく投薬が行われるならば、個人間変動を大きく低下させることにつながるであろう。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、環境要因によるものなどがあり、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<sup>14)</sup>。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ファーマコキネティクス (PPK) を扱った論文を基に整理しデータベースを作成し、これらの個々のパラメータ値と、年齢、体重、性、腎機能、肝機能と薬物動態との関係についてもデータベースとして整理することが必要である。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・第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、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、多くの患者群のデータを仮想的に計算することができる。理想的には、このような計算により、短期間に多数の患者 (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実施する

ことができることになる。その結果、例えば、血中濃度、標的組織中濃度にどの程度の個人間変動が生じるのかについて、定量的に予測することが可能となる。また、幾つかの遺伝子診断の結果と組み合わせると、その個人間変動がどの程度減少するのか、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が動態的個人差のために副作用を生じ、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。このようなシミュレーションは、前臨床から臨床にあげる化合物を絞り込む時にも有効であろうと考えている。

## 7. 今後の展開

近年、トランスポーターに関する情報は飛躍的に増加した。我々は、この飛躍的に増えた情報をまとめ、TP-Search としてオンラインで検索可能なデータベースを構築した (<http://www.tp-search.jp>)。このデータベースには、基質・阻害剤情報のほか、薬物間相互作用、性差、病態時の発現変動、ノックアウトマウスでの動態の変動についての情報をまとめている。ぜひ、ご利用いただきたい。

これまでの研究結果から、トランスポーターは、薬物代謝酵素と同様に、多様性、遺伝子多型、臓器特異性、発現誘導、広範な基質認識性という特性を持つことがわかってきた。今後も、トランスポーターも含め薬物の体内動態にかかわる情報量は増大し複雑化することが予想される。医薬品開発においては、臨床でその医薬品の体内動態特性を支配する要因が何であるかを判断することが重要であり、創薬においては、新たなテクノロジー・評価系を取り入れ、開発早期の段階で体内動態特性の最適化を行うことが、効率よい医薬品開発や臨床において使いやすい薬の開発につながると思われる。そのために、今後、各組織でのトランスポーターの寄与率の評価法を確立すること、in vitro から in vivo への外挿法などを確立していくことで、医薬品開発過程での遺伝子発現系の利用、薬物間相互作用の評価、遺伝子多型による個人間変動の解析などトランスポーター研究を実用段階へと進めていく必要がある。また、in silico アプローチによる基質認識特性の解析も CYP の領域では進められている。異物解毒に働くトランスポーターについても、同様な手法での基質認識特性の解析を進めていくことで、将来コンピューター上で理想的な体内動態特性を有する医薬品のデザインが可能になるものと期待される。さらには、トランスポーターを利用した組織選択的なデリバリーが実現する日も遠くないと推定している。

ファイザーがアトルバスタチンを世の中に出して、スタチン市場の最大の化合物になった時に、私自身の薬に対する考えが変わった。それまでに、既に幾つかのスタチン類が市場にあり大きな市場を占めていた。薬効メカニズムについては同じものであるが、切れ味の良さ、そして大規模臨床試験による治療効果の evidence の確保により最大の市場を奪い、ブロックバスターズになったものである。同様のことは、高血圧薬、糖尿病薬などにも見られる。これまで、同じ薬効メカニズムを持つものでブロックバスターズになったもののほとんどは切れ味の良い薬効を持つことに起因している。しかしながら、本稿に示したように、動態的特性を optimize し、個人間変動が少なく、相互作用を受けづらく、かつ薬効標的への選択的デリバリーにより治療域の広い薬剤を開発することができれば、薬効メカニズムが同じ薬剤でも、再度、大きな市場を占める化合物を開発することが可能であると考えている。分子薬物動態学の叡智を集めて、このようなコンセプトに基づいたブロックバスターズの創製に関わりたいと思っている。そのためには、メディシナルケミスト、薬理学/薬物毒性学、薬物動態学の間での継続したフィードバックが必須であり、単なる協力関係だけでは充分でないと感じている。お互いの領域にさらに数歩踏み込んで理解できる総合科学の力をそれぞれの領域の研究者が強化することにより、相互の理解が深まるものと信じている。私の研究室の HP にも是非とも訪問頂きたい。 (<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/Framepage.html>)。

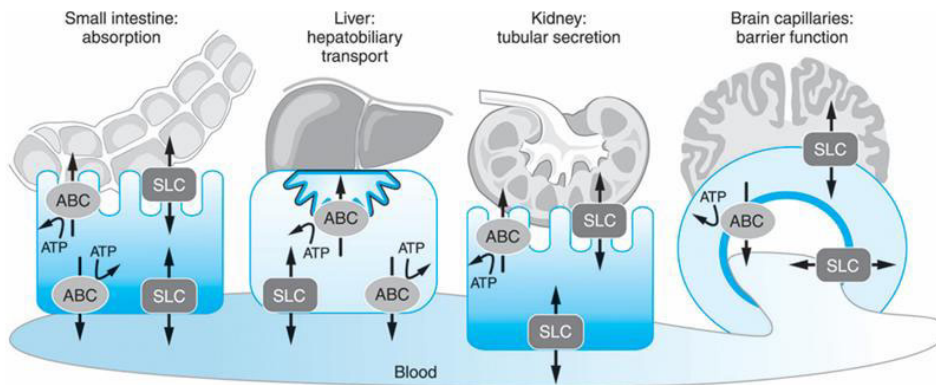


図1 医薬品体内動態における薬物トランスポーターの役割  
文献1から引用

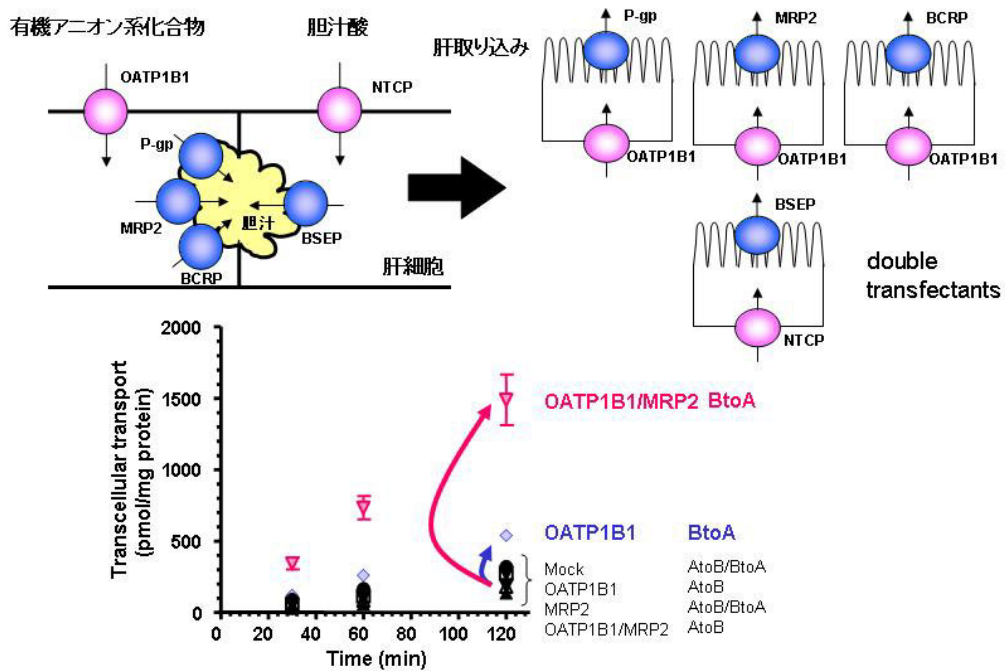


図2 極性細胞に構築した肝胆系トランスポーターの **double transfectants**、と **OATP1B1/MRP2 double transfectant**における **estradiol 17β glucuronide** のベクトル輸送  
文献2から引用

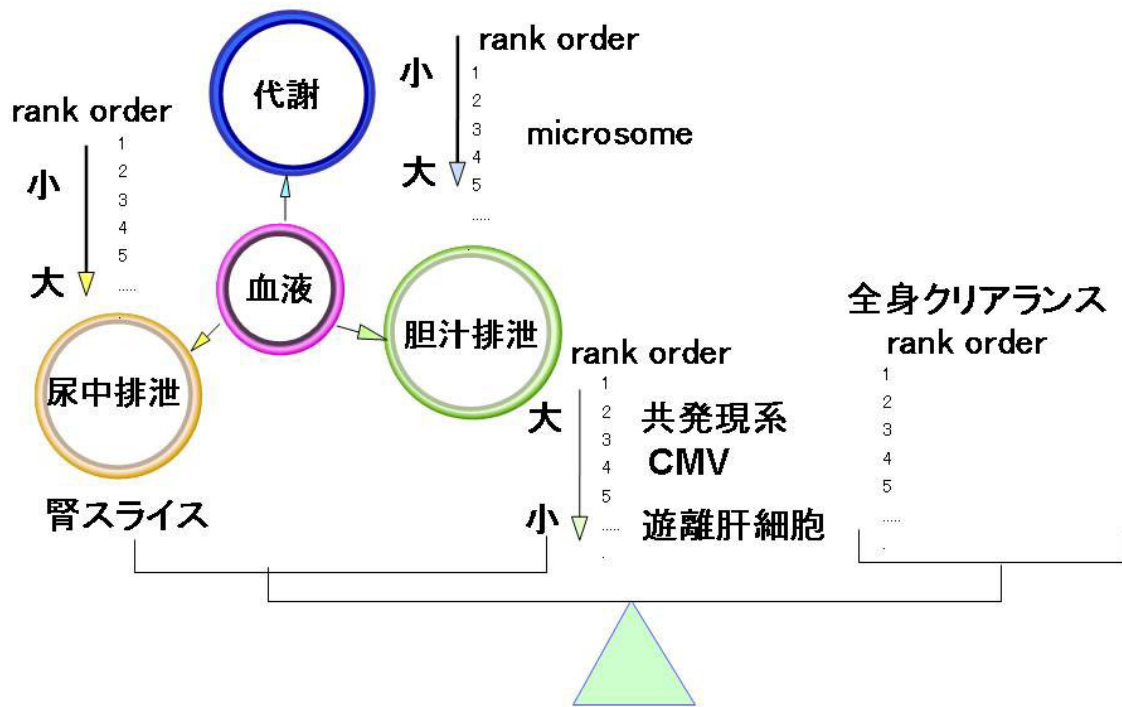


図3 多クリアランス型医薬品の開発

血液脳関門(脳毛細血管内皮細胞)

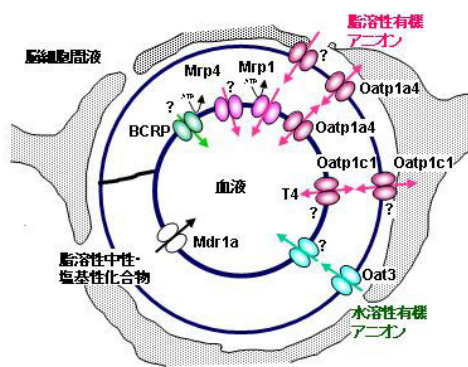


図4 血液脳関門に発現する異物排泄メカニズム

## 参考文献

- 1) Giacomini KM., Sugiyama Y, 2006. Membrane transporter(s) and drug response. In: Brunton L. 11th Edition, McGraw-Hill Professional, New York, pp. 41-70.
- 2) Shitara Y, Horie T and Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur J Pharm Sci.*, 27: 425-446 (2006)
- 3) Sasaki M, Suzuki H, Ito K, Abe T and Sugiyama Y. Transcellular transport of organic anions across a double-transfected Madin-Darby canine kidney II cell monolayer expressing both human organic anion-transporting polypeptide (OATP2/SLC21A6) and Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2). *J Biol Chem* 277, 6497-503 (2002)
- 4) Matsushima S, Maeda K, Kondo C, Hirano M, Sasaki M, Suzuki H, Sugiyama Y. Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected Madin-Darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/breast cancer resistance protein. *J Pharmacol Exp Ther.* 314:1059-67 (2005)
- 5) Sugiyama Y. Druggability: selecting optimized drug candidates *Drug Discovery Today* (editorial) 10: 1577-1579 (2005)
- 6) 杉山雄一 編集代表「次世代ゲノム創薬」日本薬学会編 中山書店 (2003)
- 7) Shitara Y, Sato H and Sugiyama Y. Evaluation of drug-drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 689-723 (2004)
- 8) Shitara Y, Itoh T., Sato H., Li A. P. and Sugiyama Y.: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J Pharmacol Exp Ther* 304, 610-6 (2003)
- 9) Tahara H, Kusuhara H, Endou H, Koepsell H, Imaoka T, Fuse E, Sugiyama Y. A species difference in the transport activities of H2 receptor antagonists by rat and human renal organic anion and cation transporters. *J Pharmacol Exp Ther.* 315:337-45 (2005)
- 10) Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K. and Sugiyama Y. :Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 73, 554-65 (2003)
- 11) Iwai M., Suzuki H., Ieiri I., Otsubo K. and Sugiyama Y.: Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C). *Pharmacogenetics* 14, 749-57 (2004)
- 12) Wang D.S., Kusuhara H., Kato Y., Jonker J.W., Schinkel A. H. and Sugiyama Y. :Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol Pharmacol* 63, 844-8 (2003)
- 13) Kusuhara H and Sugiyama Y.: Active Efflux across the Blood-Brain Barrier: Role of the Solute Carrier Family. *NeuroRx*, 2: 73-85, (2005)
- 14) 杉山雄一、津谷喜一郎 編著 「臨床薬理に基づく医薬品開発戦略」 廣川書店、2006