

臨床現場と薬物動態研究

東京大学医学部附属病院

鈴木洋史

1. はじめに

2年ほど前から研究室を主宰することになりましたが、「臨床上の問題点を基礎研究で解決して、臨床にフィードバックする」ことをスローガンとした研究を進めたいと考えています。何もない状態からの出発となりましたので、施設整備等ハード面での整備を行うとともに、分子論的な研究に対応できる研究室作りを進めています。現在では、(1) 生活習慣病の発症や治療との関連で、コレステロールや脂質の体内動態制御因子を明らかとしつつ、治療薬に対する反応性個人差の解析を行っているほか、(2) これらの生体内因性物質に対するトランスポーターの変異に基づく遺伝性疾患の発症機構についての研究も進めています。さらに、(3) 個別化医療を実践する上で、また薬物を臨床開発する上で必要となる、薬物間相互作用や、薬物体内動態の個人間変動についても解析を進めています。本稿では特にこの最後のトピックを中心に述べたいと思います。

2. 薬物間相互作用

代謝酵素レベルにおける薬物間相互作用は数多く知られています。そして、併用薬の K_i 値と血液中非結合型濃度をもとに、主薬の血液中濃度が最大限どの程度にまで上昇するかを定量的に予測することが可能となりつつあります。私たちはさらに過去に報告された臨床データを網羅的に解析して、併用薬の投与量に基づき、主薬がどの程度の影響を受けるかについて解析を加えました。その結果、主薬の解毒における各代謝経路の寄与率がわかれば、併用薬によりどの程度血液中濃度 / AUC が上昇するかを予測できることを示すことができました。これらの結果は、前臨床実験の結果から、ヒト *in vivo* における薬物間相互作用の予測が可能になることを示唆しています。一方で、医薬品を使用する上での法律上の規範となる添付文書の記載を調査してみると、論理的には重篤な薬物間相互作用が生じる危険性をはらむものの、臨床試験が行われていないという理由で、併用禁忌とされていない医薬品もあります。医薬品を適正に使用するという観点からも、今後の対応が必要と考えます。

3. 遺伝的多型に基づく体内動態の個人差

FDA も推奨しているように、今後は新規医薬品開発・申請時にも、遺伝的多型に基づく薬剤反応性の個人差の検討が必要になるものと考えられます。現在まで、代謝酵素については、その遺伝的多型が薬物体内動態、ひいては薬効・副作用発現に及ぼす影響に関しておびただしい量の研究が蓄積されています。その結果として、代謝酵素の遺伝的

多型の影響は、医薬品申請時に検討すべき点の1つとなるものと考えられます。

代謝酵素の遺伝的多型が薬物体内動態に及ぼす影響についても、原理的には前臨床試験結果からの定量的予測は可能なものと考えます。肝ミクロソームやCYP発現系を用いた実験により、着目している薬物の解毒における各代謝経路の寄与率が明らかとされれば、遺伝的多型に基づいて代謝酵素の機能が低下したときに、薬物の解毒能力がどの程度低下するのか、また血液中濃度がどの程度上昇するのかを定量的に予測することが可能となるはずで、現在この点を実証すべく、研究を進めています。

また、遺伝的多型を有する患者における薬物間相互作用も大きな問題と考えられます。例えば、CYP2D6と3A4により50%ずつ代謝される主薬を仮定します。この主薬をCYP2D6の多型を有する患者に投与したときの血液中濃度は、wild typeを有する患者の約2倍になります。一方で、CYP2D6の遺伝子型がwild typeである患者に対して、CYP3A4の阻害効果を有する併用薬が投与された場合、もしCYP3A4が完全に阻害された場合には、併用薬により主薬の血液中濃度は約2倍に上昇します。しかしながら、CYP2D6の遺伝的多型を有する患者に、この併用薬が投与された場合には、2つの解毒経路が共に機能しなくなり、主薬の血中濃度の大幅な増大が予想されます。実際に、このような状況下でQT延長に基づく不整脈誘発の事例も報告されています。この事例も、薬物動態解析により合理的に説明することが可能でした。このように、代謝酵素の遺伝的多型の問題は、研究しつくされた感があるものの、実際の臨床の現場において医薬品を適正に使用する上で重要な課題として残っています。

4. おわりに

以上のように、薬物代謝酵素の遺伝的多型は医薬品の適正使用を進める上でも、また新薬を上梓する上でも重要な問題となりますが、一方で、国際的に見ても、遺伝的多型に基づく投与設計は未だpopularな方法論として定着していません。実際に臨床の場で実践しようとする、費用負担やゲノム倫理の問題など、考慮しなければならない点が多々あります。私個人は、病院業務を通じてゲノム診断のインフラ作りをしたいと考えています。薬物動態という領域を専門とする場合、常に医療との接点を考えていただきたいと思いますし、また実際の医療応用を考える場合には、医療の現場にも関心を持っていただきたいと思います。

今まで 21 世紀の薬物動態研究の提言と題して、多くの先生方がビジョンをお述べになっていらっしゃると思います。大変多くの側面からの提言がなされており、ここでは広義の“動態研究”について議論できればと思います。近年、薬物動態を支配する因子が明らかとされ、その結果として前臨床試験データからヒト体内動態を予測することが可能となったため、臨床研究レベルでバイオアベイラビリティや体内動態の問題で開発路線からドロップアウトする候補化合物の割合は劇的に減少しました。体内動態研究としては、構造生物学情報に基づいた *in silico* での候補化合物合成、PET によるヒト体内動態の定量化などの分野の更なる進展が望まれます。反面、毒性や期待されるだけの薬理効果が得られないなどの問題により、医薬品開発を断念せざるを得ない例が増加しています。このうち、イディオシンクラティックな毒性については、一部免疫系を介している場合も考えられ、解析が困難ですが、心臓や肝臓に対する一般毒性については、スクリーニング系が開発されてきています。

一方で、薬理効果の定量的予測には未だ困難が伴っています。ゲノム配列が明らかとされ、薬理標的となる分子が次々と明らかとされていますが、新規標的に着目したので今までにない薬効が得られるのかが問題となります。例えば高脂血症治療薬の開発を考える場合、血液中コレステロールを低下させうる新しい標的を見出したとして、その新規標的に作用する薬物は、既存のスタチンに比べて強い効果が得られるのか（さらに深く考えると、コレステロール値をスタチンより大きく下げたところで、血管イベント発症率が低下するのか、生存率は増大するのかという真のエンドポイントに達するか）、という問題があります。この問題には答える方法がありませんが、最近研究人口が比較的少なくなってしまった Pharmacodynamics (PD) 解析の発展が望まれます。生体には種々の調節系が備わっていますので、実体に即した形での薬理効果のモデル化は極めて困難ではあります。現在、複雑なコンパートメントモデルを基にしたアルキメデスというプログラムが経口糖尿病薬の薬理効果を simulate する上で用いられていますが、より実体を伴った PD モデルの開発——これはもはやシステムバイオロジーの分野に分類されるものかもしれませんが——が望まれます。コンソーシアムなどにより、製薬企業により得られた（大規模）臨床研究の結果（例えばバイオマーカーの変動）なども含めた PD モデル解析を生体の実体に基づいて進めることにより、バイオマーカー測定の意味付けなどを始めとした進展が得られるのではないかと期待しています。いずれにせよ、冒頭にも述べましたように、これからの時代に対応するには、狭義の“薬物動態”にこだわるのではなく、“創薬”全体を見渡せる人材育成が必要と考えます。