

杉山 雄一 (Yuichi SUGIYAMA)

東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

薬物の標的組織に対するデリバリーはその組織細胞膜における輸送特性に着目することが重要である。生体内では多様な輸送担体 (トランスポーター;TP) が様々な組織に発現し、生体に必要な物質を積極的に取り込み、異物を積極的に排泄する機能を担っている。TP は投与された薬物も認識し、消化管吸収・組織への分布・排泄過程に関与し、薬物動態に重要な役割を果たしている。TP の分子認識に基づいた創薬を行うことにより、薬効を維持したまま副作用に関連する組織・細胞への移行を抑える理想的な特性を持つ薬の開発も可能になると期待され、TP 研究への関心が高まっている。

これまでの研究結果から、TP 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。医薬品開発においては、臨床で当該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予測および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。そのために、各組織での TP の寄与率の評価法の確立、*in vitro* から *in vivo* への予測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 TP 研究を実用段階へと進めていく必要がある。現代のドラッグデザインの手法、膨大な化合物ライブラリー、ハイスループットスクリーニング手法、インシリコ予測法の発展を考えると、近い将来、低分子医薬品においては、TP 代謝酵素に対する認識性、物理化学的特性を予測し、動態特性 (吸収性、標的指向性、適切な代謝・排泄能力) のすぐれた化合物を創製することが容易にできる時代になるものと思う。

現在、米国 FDA においては、薬物間相互作用に関するガイダンスの改訂作業が進められており、*in vitro* 実験からの評価法や創薬における臨床相互作用試験の必要性を判定するための *decision tree* の策定が進められている。特に、トランスポーターが関与する薬物間相互作用については、最近、産官学のメンバーからなる International Transporter Consortium (ITC) が中心となって“Transporter Whitepaper”の位置づけとなる総説が *Nat Rev Drug Discov* に掲載され、注目されている。一方で、欧州 EMEA においても、薬物間相互作用ドラフトガイダンスが、2010 年 4 月に公表されている。現段階において、FDA, EMEA の相互作用評価法は、基準となる阻害剤の濃度や閾値設定について不一致な点が多く、今後の議論が必要である。本講演においては、トランスポーターの関わる薬物間相互作用について、評価法の策定や、*in vivo* 薬物動態に与える影響を推定する方法論について、私の考えを述べたい。

一方、このような予測が飛躍的に進歩しても、その精度には限りがある。臨床試験にあげる化合物が数個以内に絞られてきた段階において、ヒトでの薬物動態特性 (バイオアベイラビリティ、標的組織、副作用関連組織への分布特性) を調べることが望まれる。マイクロドージング(MD)とは、薬効の生じえる投与量の 1/100 以下の投与量をヒトに投与し、薬物動態特性を調べる方法論である。PET 試験と組み合わせることにより組織分布を調べることができるという長所も有する。極めて低い投与量ゆえに実験動物を用いた毒性試験も最小にしてヒトに投与できるという長所を有する。この方法論が医薬品開発に適用されるならば、前臨床試験の結果残ってきた候補化合物の中から、薬効に優れた副作用を軽減する化合物を選択して臨床試験に進めることができるという長所を有する。MD に関するガイダンスも公開され、その基盤は整備された。MD 臨床試験の最近の動向についても紹介したい。

## 参考文献

- 1) Giacomini KM and Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response, in “*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12<sup>th</sup> Edition*”, (Brunton LL, Chabner BA, Knollman B, eds) Chapter 5, McGraw-Hill Companies, New York, NY, pp 89-122 (2011).
- 2) Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ and Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 9:215-236, 2010
- 3) 杉山雄一, 金井好克 編著 (2009) 創薬研究者必見 最新トランスポーター研究 (遺伝子医学 MOOK) メディカルドゥ
- 4) 杉山雄一, 山下伸二, 栗原千絵子 編著 遺伝子医学 MOOK 別冊「創薬技術の革新: マイクロドから PET 分子イメージングへの新展開」メディカルドゥ (2010)
- 5) Sugiyama Y. and Yamashita S. Impact of microdosing clinical study -- why necessary and how useful? *Adv Drug Deliv Rev* 63:494-502 (2011)