

# 医薬品開発における 薬物動態研究の重要性と 今後の展開

住友化学(株) 生物環境科学研究所  
佐藤 公彦  
渡邊 貴夫  
西岡 和彦  
矢吹 昌司  
小室 勢津子

## Key Issues and Perspectives for Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development.

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Environmental Health Science Laboratory  
Kimihiro SATO  
Takao WATANABE  
Kazuhiko NISHIOKA  
Masashi YABUKI  
Setsuko KOMURO

Recently pharmacokinetics is increasingly gaining weight in the development of new drugs. At every stage of the development process (from discovery to sales and even after the launch of a product), it is becoming essential to generate appropriate pharmacokinetics information in a timely manner. The information is quite useful and, therefore, enables us to make a go/no-go decision on a sound scientific basis. This report presents an overall picture of pharmacokinetics study conducted at our laboratory including some methods employed for this purpose. In addition, one of the new technologies that are expected to empower the pharmacokinetics study as well as clinical trials is described.

### はじめに

1つの新医薬品が出来上がるまでに、実に1万種類以上の化合物が検討される。その中から実際に数百~数千種類の化合物が合成され、その中の百数十種類がスクリーニングを通過し、さらにそのうちの十数種類が動物実験などで薬として見込みがあると判断され、臨床試験などを経てようやく1つの新薬として世に出ると言われている。一般に開発期間は8~15年、研究開発費用は数百億円を上回り、しかも年々膨大化しつつあると言われている。

一方、医薬品の全世界市場規模は約49兆円、日本市場規模は7兆971億円(ともに、2003年)であり着実な伸びを続けている。例えば、2003年度トップの“リビトール”(脂質低下剤、ファイザー社)は、売上101億ドル(=約1兆1110億円)次いで、“ゾコーラ”(脂質低下剤、メルク社)61億ドル(=約6710億円)、“ジプレキサ”(抗精神病薬、リリー社)48億ドル(=約5280億円)にも達する巨大市場である。

このような“ブロックバスター(大型新薬)”を目

指した熾烈な医薬品開発競争の中、数年前までは、開発途中でドロップアウトする最大の理由として、候補化合物の薬物動態特性の悪さが指摘されていた(Fig. 1)。すなわち、吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)特性不良による中止・中断が実に40%にも達し、更

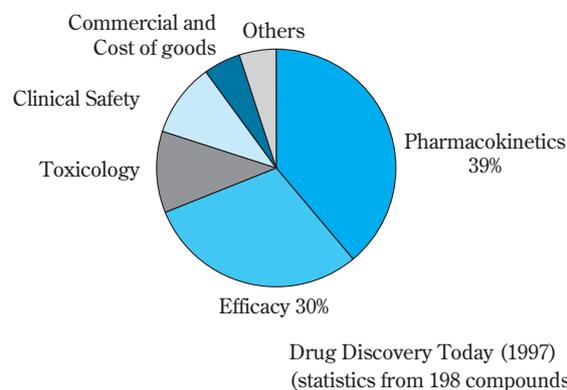


Fig. 1 Reasons for withdrawal from clinical trial 7-8 years ago

に見かけ上の薬効不足や副作用発現の事例についても薬物動態の不備が原因と考えられ、実に80%近くの原因が薬物動態に起因する可能性も考えられた。このような課題を解決するため、製薬企業では開発初期段階から精力的かつ効率的な薬物動態研究が行われ、最近では薬物動態が原因で中止または中断する割合が急激に低下していることが報告されている。

薬物動態研究の最終目的は、「薬がヒトに投薬されたときにどのような挙動を示すか」を予測することであるが、実際の手法として、古典的な動物実験 (*in vivo* 試験、ラット、マウス、イヌ、サル等) とともに、その種差のハードルをクリアするため、近年はヒト由来試料 (組織、細胞、細胞成分等) を用いた検討 (*in vitro* 試験) が活発化し、さらには、コンピューター・モデリングによる予測技術 (*in silico*) も著しい発展を遂げている。

我々の部門では、医薬品の薬物動態研究を、初期の候補剤選択段階、開発段階、承認申請、更に市販後に至るまでを一貫して担当しており、本著では、その各段階における最近の課題および進展について概説する。

### 薬物動態研究の課題と対応

#### 1. 探索段階における薬物動態研究

医薬品開発を中止せざるを得なくなった薬物動態上の問題点の中で重要なものは、ヒトに投薬した時に、十分な血中濃度が得られない、半減期が短い、

併用薬との相互作用により、目的医薬品の血中濃度が大きく変動し、毒性が発現する、あるいは逆に、効果が見られなくなる、著しい個体差による個々の患者における適正投与の困難さ等が挙げられる。したがって、医薬品を開発する際には、初期の段階からこれらの要因を評価し、回避していくことが重要となる。ここで、我々が薬 (錠剤) を服用した時のことを考えてみる。

服用した錠剤は胃の中でまず崩壊・分散する (一部胃では崩壊せず腸で崩壊する特殊な製剤も存在する)。その後胃の中あるいは小腸に移行して溶解する。溶解した薬物は消化管から吸収されて、血管 (門脈) に移行する。門脈血は肝臓に流入・通過し、全身循環血に移行した後、全身に行き渡り、作用部位に分布して薬効を発揮する。一方で、薬物は肝臓で代謝を受けあるいは、腎臓から排泄されて、体内から消失していく (Fig. 2)。

薬が体の中に入ってから消失していく間に起こる現象について非常に簡単に記載したが、先ほど挙げた3つの問題点が、どの過程に起因するかを列挙すると

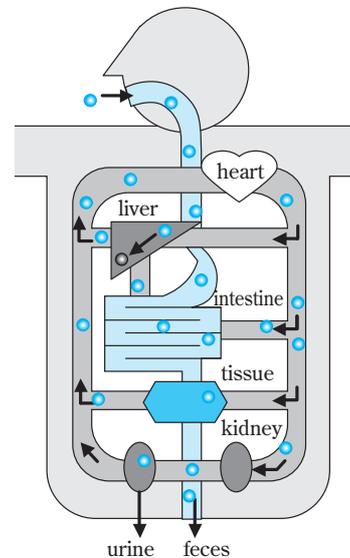


Fig. 2 Fate of drug in human

以下のようなになる。

- 十分な血中濃度が得られない、半減期が短い
- 吸収されない
- 肝臓で速やかに代謝される
- 併用薬との相互作用
- 肝臓での代謝が阻害される
- 著しい個体差
- 吸収量の変動する
- 肝臓での代謝に個体差がある

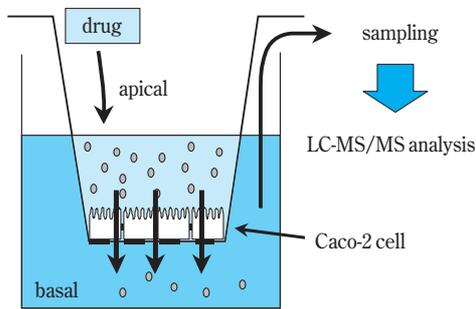
すなわちヒトでの吸収性を評価すること、ヒトでの代謝の特質を評価することが、医薬品開発の上で重要であることが明らかである。

我々は、薬効スクリーニングと並行して実施する探索段階での薬物動態評価の項目として、この吸収と代謝に特に焦点を当て、*in vitro* 評価系の確立及びその高速化に取り組んでいる。以下に評価方法を個別に紹介する。

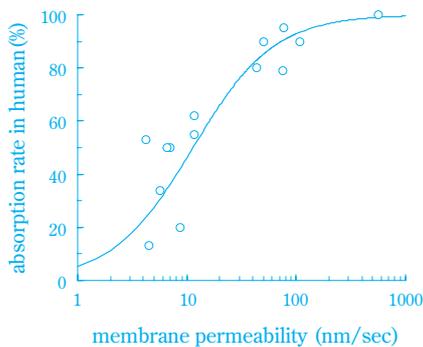
#### (1) 吸収性 (膜透過性) 評価

ヒトで吸収されるかどうかは最終的には臨床試験で実際にヒトに投与してみなければ判らないが、探索段階において、ヒトでの吸収性を予測することができれば非常に有益な情報となる。従来は、動物で吸収されるかどうかを指標として化合物を選択していたが、動物で吸収されても、ヒトで吸収されるとは限らない。ヒトでの吸収性を予測するために、ヒト大腸由来のガン細胞であるが、小腸の特性を発現したCaco-2細胞を利用した*in vitro*の評価系が有用である (Fig. 3)。

Caco-2細胞を24穴プレートで21日間培養すると、Caco-2細胞は、小腸の特徴である微絨毛を形成し、細胞間のタイトジャンクションが形成され、方向性を持った単層膜を形成するため、この時点で薬物の



**Fig. 3** Scheme of evaluation method of absorption potency using Caco-2 cell



**Fig. 4** Relationship between *in vitro* Caco-2 membrane permeability and human absorption rate

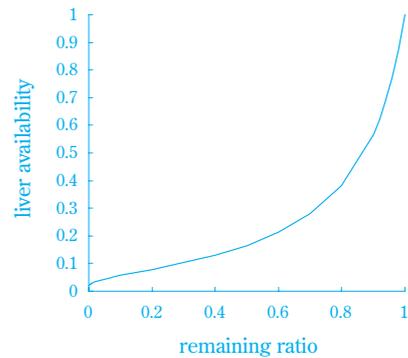
透過性の評価を行う。すなわち培養したCaco-2単層膜の腸管腔側に薬物を添加し、血管側に透過してくる薬物をLC-MS/MSにより測定し、透過係数を算出する。ここで得られた透過係数とヒトでの吸収率との間にはシグモイド型の相関関係が成立し (Fig. 4)、既知の化合物を評価することによって作成した検量線に吸収率未知化合物の透過係数を当てはめて、ヒトでの吸収率が予測できる。

## (2) 代謝安定性評価

消化管膜から吸収された薬物は全身循環血に入る前に必ず肝臓を通過するため、肝臓での代謝の受けやすさは吸収において重要である。すなわち消化管から吸収され、肝臓で代謝を受けなかったものだけが全身循環血に到達できることになる。

肝臓での代謝されやすさを評価する方法は種々知られているが、肝S9 (肝臓の代謝酵素を含む画分を集めたもの) 安定性評価法が多数検体の処理を必要とする初期での評価に適している。操作としては肝S9溶液に薬物を添加し、一定時間後の残存薬物量をLC-MS/MSで測定する単純なものである。この時に得られた残存薬物量から臓器としての肝臓での代謝されにくさ (肝通過率: 0は通過の際にすべて代謝されることを意味し、1は通過の際に全く代謝されないこ

とを示している) をシミュレートした結果がFig. 5である。同じ肝S9安定性であっても化合物の持つ他の特性 (蛋白結合率など) によって肝通過率は変化するため、ここでは最も肝通過率が低くなるような化合物でのシミュレーション曲線を示している。たとえば、一定時間後に50%残存するような化合物であれば、肝通過率が15%を上回ることが期待できるため、このような化合物を優先して以降の評価に進めている。



**Fig. 5** Relationship between stability in human hepatic S9 (remaining ratio) and human liver availability

通常これらの *in vitro* 試験をスクリーニングの第一段階で実施し、また薬理評価の結果も併せて考慮して、より高次の動物を用いた評価にかかる化合物を選択している。高次の評価としては、ラット、イヌ、サル等に化合物を投与したときの血中濃度推移の評価、また体内に入った化合物の消失ルートの解明 (肝臓で代謝されるか、腎臓から排泄されるかなど)、生成する代謝物の同定、ならびに、代謝に関与する酵素の同定等の評価を実施し、総合的に好ましい特徴を有する化合物の選択を実施している。

ただし、初期の段階では放射性標識体の利用は困難なため、非放射性標識体を用いた検討に限られ、得られる情報にも限界があることには留意する必要がある。放射性標識体を用いた詳細な検討は開発すべき候補化合物を選択した後、開発動態研究の中で実施される。

## 2. 開発段階における薬物動態研究

候補化合物が選ばれて開発段階に入ると、ヒトに初めて投与する臨床試験に先立ち、その化合物の安全性を評価する目的で、各種の安全性試験が開始される。これには、哺乳動物 (ラット、イヌ、サル、モルモット等) を用いた *in vivo* の毒性試験や、細胞を用いた *in vitro* の試験 (遺伝毒性、安全性薬理試験) が含まれる。薬物動態評価についても、放射性標識化合物が合成され、これを用いたより精密な試験が開

始される。1990年代の前半までの薬物動態試験データは、実験動物を用いたものに限られており、その位置付けは、毒性試験の補助的な解釈に用いることにとどまっていた。その後ヒトの肝臓試料等が入手できるようになり、従来の動物実験に加えて、*in vitro*のヒトでの代謝試験が大きな比重を占めるようになっていく。これにより、非臨床の薬物動態試験は、毒性試験で用いられた動物とヒトの代謝の類似性を確認して毒性試験の妥当性を示す、ヒトの薬物動態をシミュレートして副作用（特に薬物相互作用）を予測するというような、ヒトの安全性を担保する役割を担うようになってきている。なお、これらの安全性試験、薬物動態試験のデータは承認申請資料として規制当局に提出される。

以下に、開発段階で実施される薬物動態試験の概要を述べる。

#### (1) 実験動物での薬物動態試験 (*in vivo*)

動物（通常、一般毒性試験で用いられるラット、イヌまたはサル）に放射性標識化合物を投与して、消化管からの吸収性、臓器分布、排泄について検討する試験である。これは、毒性の種差や標的臓器の考察に用いることを目的として実施される。また、血液、尿または胆汁中の代謝物の構造決定を行い、薬効や毒性を有する代謝物の有無を確認する。後述するように代謝物の情報は毒性試験や臨床試験の評価やデザインに影響するので、代謝物構造決定を速やかに完了することが開発加速の成否を左右する。そこで我々は、通常候補化合物が1つに絞られる頃に放射性標識化合物を入手し、前臨床試験の準備期間（原薬合成期間）の間に主要な代謝物はすべて構造決定している。

#### (2) ヒト試料を用いた薬物動態試験 (*in vitro*)

##### ヒトと動物の代謝比較

ヒトと実験動物（ラット、マウス、イヌ、サル、ウサギ等）の代謝を *in vitro* で比較する試験である。通常、肝臓のミクロソームあるいはS9に新規化合物の放射性標識体を添加して *in vitro* の代謝反応を行い、生成する代謝物の種類を、ラジオ-HPLC等を用いて比較する。この時、動物の *in vitro* 代謝が動物の *in vivo* 代謝と類似していることを確認することによって、ヒトの *in vitro* 代謝が臨床を反映するであろうことを推測する。最近では、ヒトや実験動物の遊離肝細胞が入手できるようになり、我々もルーチンに使用している。肝細胞系では、S9やミクロソームでは進行しにくいような抱合反応（グルクロン酸抱合、硫酸抱合、アミノ酸抱合）もよく進行し、概して *in vivo* の代謝をよく反映するという感触を多くの開発化合物で

得ている。

我々は、以上の検討を前臨床の毒性試験を開始する前に実施し、毒性試験における適切な動物種（代謝がヒトと類似した動物種）の選定に役立てている。また、毒性や薬理活性を有する代謝物がヒトで生成する可能性が推定された場合には、毒性試験（トキシコキネティクス）や臨床試験で、それら代謝物の血中濃度測定を考慮することになる。

##### 薬物相互作用評価

薬物相互作用については、(A) 自社品が併用薬物の動態に影響を及ぼして併用薬物の副作用を惹起する場合と、逆に(B) 併用薬物が自社品の動態に影響を及ぼして自社品の副作用を惹起する場合の双方向の評価を実施しなければならない。

(A) の評価としては、市販されている多くの薬物の代謝に関与するチトクロームP450 (CYP) に対する阻害能を測定する。試験法としては、ヒト肝ミクロソームを用いて各CYP分子種の活性を指標基質を用いて測定し、この代謝反応速度に及ぼす自社開発化合物の影響（阻害能）を測定するというものである。我々は9分子種のCYPに対する評価を標準作業手順書(SOP)の基で実施している。CYPに対する阻害能が低ければ臨床での相互作用の可能性は低いと判定し、あるCYP分子種(例：CYP3A4)に対する阻害能が認められれば、CYP3A4で代謝され、かつ安全域の狭い薬物との併用を禁止すべき、あるいは併用を注意すべきという警告を発することになる。

(B) の評価方法としては、自社開発化合物の代謝に関与するCYP分子種を特定する。放射性標識体をヒト肝ミクロソームで反応させ、各CYP分子種の特異的阻害抗体や阻害剤を添加して各分子種の寄与度を判定する。もし、自社化合物が単一のCYP分子種(例：CYP2C9)で代謝されるならば、臨床でのCYP2C9を阻害する薬物との併用に関して警鐘を発することになる。

*in vitro* の薬物相互作用試験データが临床上重要な意義を持つかどうかの判断には、開発化合物の特性と、実際に併用される薬物の特性(動態・毒性)を組み合わせて評価することが必要である。我々は、住友製薬の開発重点疾患領域において高頻度で併用される薬剤をリストアップし、それらのヒトでの動態データ(代謝酵素、排泄経路、薬物動態パラメータ等)や副作用データを広範に文献調査し、データベース化することによって、相互作用評価体制を構築している。

以上のように、新規化合物の非臨床評価においては、毒性試験と薬物動態試験は安全性評価の両輪を形成している。薬物動態データは実験動物とヒトの

間の種差という隔たりを、物質曝露という共通言語をもって橋渡しすることにより、毒性試験データを高精度にヒトに外挿するために活用されるべきものとして規制当局からも認知されており、種々のガイドラインの規制を受けている (Table 1)。同時に、データの信頼性を保証するための薬事法の規制を受ける。これは「信頼性基準」と呼ばれ、試験データの正確性、実験経緯のトレーサビリティ、資料の的確な保存等が求められる。特に、*in vitro*の薬物相互作用試験結果は、臨床相互作用試験を省略する妥当性の科学的根拠として扱われるために、酵素活性測定系を保証するバリデーション試験も信頼性基準で実施する必要性が議論され始めている<sup>1)</sup>。

**Table 1** Guidelines related to pharmacokinetics study

Title	Primary Content
“Guidance for Non-clinical Pharmacokinetic Studies” (Ministry of Health and Welfare Japan, 1998)	Preferable package of animal pharmacokinetics studies is documented. Investigation to the difference in metabolism between animals and human is encouraged to contribute to more precise safety evaluation of the drug candidates.
“Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals” (ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1997)	Exposure data in animals should be evaluated prior to human clinical trials. Further information on absorption, distribution, metabolism and excretion in animals should be made available to compare human and animal metabolic pathways. Appropriate information should usually be available by the time the Phase I (Human Pharmacology) studies have been completed.
“Methods of Drug Interaction Studies” (Ministry of Health, Labour and Welfare Japan, 2001)	Investigation to <i>in vitro</i> drug-drug interaction studies (e.g., metabolic enzyme inhibition study) prior to clinical trials with multi-drug therapy is recommended.
“Guidance for Industry; Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies <i>In Vitro</i> ” (Center for Drug Evaluation and Research, USFDA, 1997)	
“Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions” (Committee for Propriety Medicinal Products, European Medicines Agency, 1998)	

### 新たな研究手法 - *in silico*法 - の現状と今後

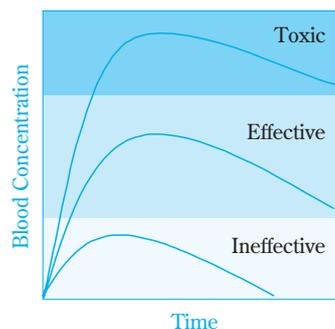
*in vivo*法に加えて*in vitro*法を使用することが、従来の医薬品評価法であったが、最近ではコンピュータ・シミュレーションを利用した*in silico*法を応用す

る機会が増えつつある。ここでは、我々が汎用しているGastroPlus™を紹介すると共に、今後の活用が期待されている*in silico*モデリング(バーチャル臨床)について触れる。

#### 1. *in silico* 動態予測研究 ~ 経口剤のヒト血中濃度推移予測 ~

##### (1) ヒト血中濃度推移予測の意義

化合物の血中濃度は薬効あるいは副作用の支配要因となる。一般的に化合物には、無効域、有効域、毒性域があり (Fig. 6)、化合物をより安全にヒトに適用するためには、どれくらいの投与量であれば血中濃度を有効域に収めることができるのかをヒトに初めて投与する以前に精度よく予測することが重要となる。従って、薬物のヒト体内動態を精度よく予測することは、臨床開発の成功確率向上に直結すると言っても過言ではない。ところで、経口剤のヒト動態予測には、これまで動物データを利用する方法が用いられてきたが、特にヒト消化管での吸収挙動を高精度で反映した方法ではなかったため、その予測精度は高いものではなかった。そこで、薬物速度論的手法によりヒト消化管吸収挙動をシミュレートする市販ソフトウェアのうち、現時点で最高の能力を持つと考えられるGastroPlus™を導入し、ヒトにおける薬物動態の予測精度向上を目指した研究を行っている。



**Fig. 6** Therapeutic Range

##### (2) シミュレーションソフトウェア “GastroPlus™”

経口投与された薬物は、消化管内を移動しつつ溶解し、その後小腸上皮細胞を透過して吸収される。一方、消化管内で化学的な分解が起こる場合や、上皮細胞内で代謝される場合もあるが、これらの現象は同時に且つ連続して進行している。GastroPlus™は、これら同時進行する個々の現象を数学的モデルで表し、その集合としての吸収挙動をシミュレートするソフトウェアである。

まず、経口吸収性に関する因子である「化合物の粒子径、脂溶性、pKa、pHあるいは胆汁酸等の影響

を加味した溶解度、小腸粘膜透過性」を測定し、入力する。GastroPlus™には、一般的なヒトの消化管内pH、消化管の容積、血流量や消化管内移動時間等が設定しており、これらを組み込んだ数学モデルを用いて、吸収プロファイルを生シミュレートする。さらに、血中濃度に変換するための因子「代謝速度、分布容積、血漿蛋白結合率、血液/血漿濃度比」などを入力することによって、吸収挙動と連動する血中濃度推移を生シミュレートすることができる (Fig. 7)。

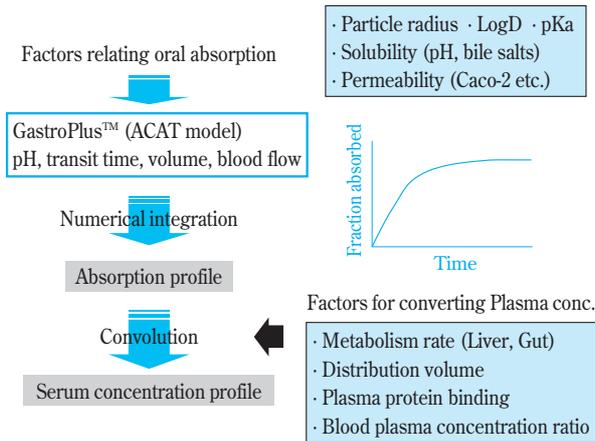


Fig. 7 Flow Chart of Simulation

### (3) 予測精度の検証

住友製薬から発売されている高血圧症・狭心症治療薬アムロジンを生用いて予測精度の検証を行った例を紹介する。アムロジンはヒトでの動態データが非常に充実しており、予測精度の検証に適した薬物である。

先に述べた経口吸収性に関する因子は、全て *in vitro* 試験によって得ることができる。一方、血中濃度に変換するための因子には、静脈内投与をしないとわからないクリアランスや分布容積などの薬物動態パラメータが含まれる。通常これらのパラメータは *in vitro* および *in vivo* 動物試験から別途推定したものを生用いることになるが、ここではGastroPlus™が吸収挙動をどの程度正確に予測できるかを検証するため、既にヒトに静脈内投与して得られているクリアランスと分布容積の値を生用した。

ヒトに5mgを空腹時に経口投与したとする。まず、インプットした *in vitro* 試験データから吸収プロファイルがFig. 8のように得られ、吸収率は約70%と計算された。この吸収プロファイルと連動させて血中濃度をシミュレートした結果を、実測データとともにFig. 9に示す。シミュレーション結果が実測データとよく一致し、*in vitro* 試験によって得た吸収に関連するパラメータからヒトにおける吸収挙動が上手くシミュレートできたものと考えられた。

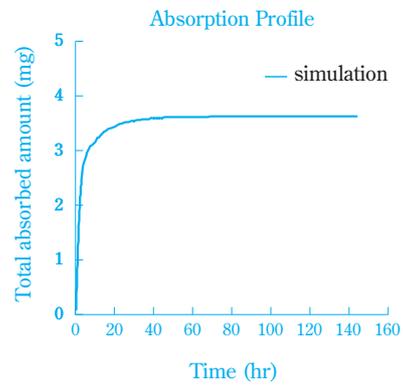


Fig. 8 Absorption Profile of Amlodin (5mg/man)

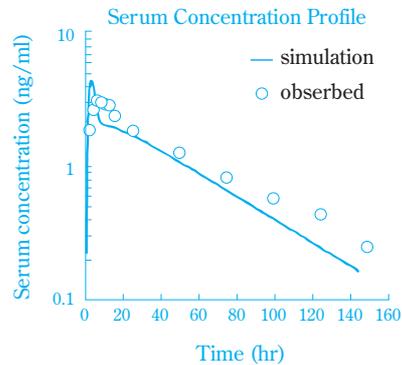


Fig. 9 Serum Concentration Profile of Amlodin (5mg/man)

### (4) 開発化合物への応用

実際に本シミュレーションを実施するのは臨床試験以前であるため、血中濃度に変換するための因子(ヒトにおける動態パラメータなど)が得られていることはなく、これらのパラメータをいかに正確に推定するかが、高精度な血中濃度推移予測のもう一つの鍵となる。

ヒトにおける動態パラメータとしては、組織にどの程度移行するかを表す分布容積と、体内からどの程度の速さで消失するかを表すクリアランスを予測する必要があり、ヒトにおけるこれらの値の予測には、従来からアニマルスケールアップと呼ばれる経験則が生用いられていた。我々はこの予測手法に科学的根拠を付加し、予測精度を高めるため、分布容積やクリアランスをより精密な素過程を表すパラメータに分解して予測を実施している。素過程の評価には、ヒト由来試料を生用いて *in vivo* を反映するように適切にデザインした *in vitro* 試験と数種の動物試験を組み合わせた評価を実施しており、また、最近比較的生入手が容易になってきた遊離肝細胞等のヒト組織などの新しいツールを生用いた検討にも着手し、さらに高精度なヒト血中濃度推移予測を目指して取り組んでいる。

また、胃内pHや薬物の代謝能力は、個人によって

大きく異なる場合がある。このような個人差によって、薬物の血中濃度推移がどの程度変動するかをシミュレートすることも可能であり、必要に応じてこのような取り組みも行っている。

## 2. *in silico* モデリングによる開発の効率化に向けて

### (1) *in silico* モデリングを使用する背景

血中濃度を予測するためにGastroPlus™を用いた*in silico*動態予測を上で述べたが、この手法を、動態を含めたヒトでの医薬品の作用や挙動に利用しようというのが*in silico*モデリングである。開発化合物の約50%が臨床試験の初期段階で脱落する<sup>2)</sup>という状況の中にあって、開発化合物の成功確率を向上させるための一つの手段として欧米の大手製薬企業を中心に*in silico*モデリング(臨床試験に適用した場合はバーチャル臨床と呼ぶ場合もある)を活用しようという動きがある。研究開発費に占める臨床試験の割合が高く、臨床試験での成功確率を現行の20%から30%に向上できれば、登録医薬品1剤当たりの総開発コストは約2億4千万ドル削減できる可能性があるというのが<sup>3)</sup>、企業が*in silico*モデリングに着目し、効率的な臨床試験をデザインしたり、副作用を事前に予測したりしようとする理由になっている。現在、医薬品の開発で使用される*in silico*モデリングとしては、健康状態と疾患状態における生物学的な制御機構を系統的に記述し、臨床データとオミックス(omics)データを統合したようなシステムが多い。

こうした予測手段が近年大きく進展した原動力となっているのは、コンピュータ技術が大幅に進展し、システムを安価なデスクトップコンピュータで実施できるようになったこと、大規模で複雑な生物学的な測定が定量面で正確に実施できるようになってきたこと、および複雑なシステムの理解や数学的モデル構築で進展があったことを挙げることができる<sup>4)</sup>。ヒトでの代謝をシミュレートする最近のモデルの中には、400の変数があつて、24時間の試験結果を45分間でシミュレートできるものもある。

*in silico*モデリングの目的は、上述したように生物学的なデータ(ゲノミクスデータ、生理学的データ等)を、コンピュータを基盤としたプラットフォームに統合することである。これを利用して、ある動的な条件下における将来的な生物学的応答を予測することに主眼が置かれている。ユーザーは*in silico*モデリングを利用することで、疾病の基本的な理解を進めることが可能となり、生体内で何が起きているのか、何故起きているのか、即ち、医薬品の効果、毒性および動態上の特性を尋ねることが可能となる。つまり、*in silico*モデリングを使用すれば、

- ・細胞や組織に対して化合物が及ぼす影響を予測す

ること

- ・臨床試験において化合物がヒトに及ぼす影響を予測すること

が可能になり、医薬品の開発段階から臨床段階に到る全ての段階で、全身にどのような影響が出るかを記述し、予測することが可能になると期待されている<sup>5)6)</sup>。

### (2) 大規模な*in silico*モデリングの用途

*in silico*モデリングはその規模から2つのタイプに分類される<sup>7)</sup>。一つは、小スケールの*in silico*モデリングで、数個の数式やパラメータからなり、特定の問題に対応するよう設計されたものである。他方は、大規模な*in silico*モデリングで、数千の数式やパラメータからなり、複雑な生物学的プロセスを記述するためのものである。ここでは臨床試験での適用が期待できるような、大規模な*in silico*モデリングを使用した場合に医薬品の開発にどのようなメリットをもたらすかについて示す。

#### 探索および前臨床段階

リード化合物探索(Lead identification)では、ターゲット(医薬品が作用する標的)の優先順位付けに活用することができる。従来の*in vitro*システムは、例えば疾病に対して有意と考えられる細胞を全身の制御システムから取り出して評価し、また*in vivo*システムは、疾病状態を人工的に誘導し、全身の制御システムや平衡状態に変化を来したのものとなっている。*in silico*モデリングでは、ターゲットの活性を、ヒトを想定して変化させることで、臨床的な影響を最も強く誘導するのはどの経路かを推定することができる。

#### 臨床段階

医薬品開発の中でも、臨床段階は最も資源を必要とするところである。*in silico*モデリング、とりわけ全身の生理学を反映するものは、臨床試験のデザインや最適化といった観点から次のような多数の応用が考えられる。

- ・臨床試験プロトコールの最適化
  - ・投与方法や投与形態の最適化
  - ・サンプリングタイミングの最適化
  - ・臨床試験の目的を達成するのに必要な時間の最適化
  - ・治療効果の予想
  - ・最善の臨床結果を得るための投与パターン提案
- 更に、どの患者群に対して当該化合物が有効か(あるいは有効でないか)を予測し、なぜその反応が起きるのか、集団における変動がどの程度かについても知見を得ることが可能と考えられる。

### (3) モデルの使用例<sup>8) 9) 10)</sup>

*in silico* モデリングの究極的な目的は、動物によるスクリーニングや毒性試験、更には臨床試験を実施することなく、モデリングのみで医薬品を開発することにあるが、実際にはモデリングをビジネスにするベンチャー企業ですらそれは時期尚早であると認識している。しかし、上に述べたように*in silico* モデリングは医薬品の開発において時間とコストを削減し、意思決定の手助けを行う1つの強力な手段として注目されている。シミュレーションの結果は学術雑誌に掲載されるようなこともなく、どの程度の成果が得られているのかは未知である部分も多いが、その有用性について、医薬品開発のための*in silico* モデリングでは先端を行くエンテロス (Entelos) 社を例に挙げて述べる。同社は米国大手製薬会社 (ファイザー社、メルク社等) が新薬の研究開発に際して連携している企業として知られている。

エンテロス社が着目しているのは、疾病の原因となる遺伝因子や環境因子について不確定な部分である。同社は、糖尿病患者の中で全く同じに見えるものは2人とおらず、*in silico* モデリングはこの点を反映したものでなければならないと考えている。ジョンソン・アンド・ジョンソン (J&J) 社は、このエンテロス社が開発したPhysioLabテクノロジーを医薬品の発見や臨床試験のデータ分析に使用している。糖尿病をより包括的に理解しヒトでの現象を予測することで、J&J社は適切かつ実現可能な治療法 (医薬品と装置の組み合わせ等) を提供する準備ができることになると主張している。

このように、*in silico* モデリングは、従来の医薬品の安全性、有効性評価の欠点を補い、開発を促進するものとしてFDAのような規制当局も注目している<sup>11) 12)</sup>。この技術は上に述べたように、薬物動態のみならず医薬品の研究全般に今後大きなインパクトを与えるものと予想され、開発プロセスへの取り込みが必要になるものと考えられる。

### おわりに

近年、「オーダーメイド医療」、「テーラーメイド医療」という言葉が、一般社会でも頻繁に使用されるようになってきた。従来の「万人向けの医療 (mass-therapeutics)」から、患者個々の薬理遺伝学的体質に合わせた医療を目指すものであり、また、「根拠に基づく医療 (evidence-based medicine)」が要求されつつある。更に、ヒトゲノム・プロジェクトの進展

により、ゲノム創薬、薬理ゲノミクスといった新たな挑戦領域も生み出されてきており、新薬承認申請における規制当局側もその進展に大いなる興味を示している。このように、21世紀になって益々ドラステックな変化・発展がみられる当該分野において、我々は常に世界の医薬品開発、薬物動態研究動向を捉えつつ、必要な技術・手法を適切に取り入れて、“住友の薬物動態研究ストラテジー”を尚一層ブラッシュアップして行かなければならないと考える。

### 引用文献

- 1) R. L. Walsky and R. S. Obach “Validated assays for human cytochrome P450 activities”, Drug Metab Dispos, 32, 647 (2004)
- 2) D. Polidori and J. Trimmer, “Bringing advanced therapies to market faster; a role for biosimulation?”, Diabetes Voice, 48 (2), 28 (2003)
- 3) Tufts Center for the Study of Drug Development, Impact Report, 4 (5), (2003)
- 4) C. M. Henry, “Systems Biology”, Chemical & Engineering News, 81(20), 45 (2003)
- 5) S. Michelson, “Assessing the Impact of Predictive Biosimulation on Drug Discovery and Development”, J. of Bioinfo. And Comp. Biology, 1, 169 (2003)
- 6) Entelos, Inc., “Assessing the Impact of Predictive Biosimulation on Pharma R&D”, <http://www.entelos.com>
- 7) J. Musante, A. Lewis and K Hall, “Small- and large-scale biosimulation applied to drug discovery and development”, Drug Discovery Today, 7, S192 (2002)
- 8) M. Goldman, “A Virtual Pharmacopeia”, Bio IT World, November (2002) <http://www.bio-itworld.com/archive/111202/virtual.html>
- 9) M. Uehling, “Model Patient”, Bio IT World, December (2003)
- 10) R. C. Willis, “Virtual Patient”, Modern Drug Discovery, 35 (2003)
- 11) C. Peck and D. Rubin, “Hypothesis: A single clinical trial plus causal evidence of effectiveness is sufficient for drug approval”, Clin. Pharmacol. Ther., 73, 481 (2003)
- 12) Food and Drug Administration, “Innovation and Stagnation”, March (2003)



佐藤 公彦  
*Kimihiko SATO*

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主席研究員



矢吹 昌司  
*Masashi YABUKI*

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主席研究員 薬学博士



渡邊 貴夫  
*Takao WATANABE*

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主任研究員



小室 勢津子  
*Setsuko KOMURO*

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
グループマネージャー 薬学博士



西岡 和彦  
*Kazuhiko NISHIOKA*

住友化学株式会社  
生物環境科学研究所  
主席研究員 理学博士

