

創薬研究における意思決定要因を探る 開発初期における薬物動態評価の重要性

堀江透
ダイ・スリー研究所
代表取締役所長
ほりえ とおる

薬物動態は医薬候補化合物選択の意思決定に大きくかかわっている

最近、メディシナルケミストの合成技術向上や、コンビナトリアルケミストリーの導入により、多くの化合物が簡単に合成できるようになったことに加え、一連の合成化合物をライブラリーとして購入することもできるため、数多くの化合物が医薬候補化合物として薬理作用のスクリーニングに供されるようになった。しかし、年々、探索化合物は増えているにもかかわらず、国内で新規合成医薬品として承認される件数は、年間10化合物程度に留まっている。

多くの化合物が医薬品開発のどの段階で脱落しているのかについて、国内製薬企業18社で1996～2000年の5年間に探索合成された422,653化合物について追跡した。前臨床試験に供与されたものは238化合物と激減し、さらに臨床試験に進んだものは162化合物、臨床の有効性が確認でき、申請できたものは82化合物、最終的に承認された医薬品は63化合物であった。承認された医薬品のうち海外からの導入品28化合物を除き、自社開発品は、わずか35化合物であり、最初に合成された化合物が医薬品となる成功確率は、12,076分の1という低さである。1996年から2000年の間を経年的に比較しても、この成功確率は一向に向上していない。

医薬候補化合物の開発が中止された要因についての報告 (Kenny et al., Drug Discovery Today, 3, 1997) によれば、英国内製薬企業7社から1964年～1985年の21年間に臨床第 相試験まで進んだ開発候補化合物について、その後62%が開発を中止された。その中止理由は、約21%が安全性の問題、約30%が臨床効果が認められなかったことであり、約39%が不適切な薬物動態で最も多かった。

ではどのような薬物動態的特性が意思決定要因になりうるか

薬物動態とは、吸収・分布・代謝・排泄で代表されるように、化合物がどのように体内に吸収され、血液に移行し、標的組織にどの程度の濃度で、どのくらいの時間留まった後、どのような経路で体内から消えていくかという特性である。

臨床試験で薬物動態的特性が開発中止の意思決定要因となった具体例として、以下のものが挙げられる。

薬効用量での非線形性：

臨床用量で非線形性を示したため、投与量を増減した時の血中薬物濃度が予測できず、適切な投与量設定が困難と考えられた (循環器系薬剤A)。

活性代謝物：

ヒトで活性代謝物が未変化体よりも高濃度存在し、活性代謝物に由来する予期せぬ副作用が発現した (中枢系薬剤B)。

光学異性体の体内動態差：

ヒトのみd体とl体の蛋白結合率に大きな差があり、血漿中濃度に50倍

の差が生じたため、ラセミ体としての開発を断念した（循環器系薬剤C）。

蓄積性：

ヒトでの消失半減期が350時間と極めて長く、蓄積性による副作用発現が危惧された（循環器系薬剤D）。

薬物代謝酵素への影響：

薬物代謝酵素の誘導を示し、薬物相互作用に基づいて併用薬の効果が減弱された（抗炎症薬剤E）。

薬物代謝酵素の阻害を示し、薬物相互作用に基づいて併用薬の効果や副作用が予想以上に増強されることが懸念された（循環器系薬剤F）。

吸収の頭打ち：

化合物が難溶解性のため、経口吸収性が頭打ちとなり、投与量を増加しても薬理効果を示すために必要な血中濃度に達しなかった（循環器系薬剤G）。

上記例のような薬物動態特性の問題が見つかった場合、その薬剤は臨床で予期せぬ副作用が発現したり、併用される薬剤の効果が減弱したり、副作用が増強するといった薬物相互作用を引き起こす可能性が懸念され、臨床で極めて使用し難い薬剤となる。そのため薬物動態上の欠点を上回るだけの臨床的有用性がなければ、開発が中止されることになり、それまでの開発に費やされた期間と費用は全て無駄になる。

医薬候補化合物の薬物動態特性は、その化合物と生体側の要因で規定される特性であり、効率的な医薬品開発を行うためには、開発のできるだけ早期の段階で、医薬候補化合物の薬物動態特性を詳細に検討することが重要である。

早期の薬物動態評価には分析技術向上が必須

近年、国内外の各製薬企業は、開発の初期段階における薬物動態の評価に、より注力した研究開発体制を構築している。開発初期に薬物動態スクリーニングを行うことで、その後医薬候補化合物が臨床段階でドロップするのを回避するためである。そのためには生体試料中の微量目的物質を迅速に測定できる超高感度の分析法の確立が必須である。さらに、in vitro ヒト肝細胞における代謝安定性をHTS（ハイスループットスクリーニング）化することも試みられ、それに付随して高感度分析技術の確立が創薬研究には求められている。また、その後GLP、GCPなどのレギュレーション下では生データの信頼性保証に耐えうる高品質なCTD（世界標準書式による申請資料）を作成できる体制の整備が急務である。このように薬物分析技術に対する需要はますます高まっており、薬物動態研究の進展と医薬品開発の効率化のためには、今後、一層の分析技術の向上および技術の革新が望まれる。



筆者略歴

1968年 千葉大学薬学部 卒業
1970年 千葉大学薬学部薬学研究科修士課程 修了
1970年 エーザイ株式会社入社 薬理研究所薬物代謝研究員
1980年 同社 薬物動態研究所 研究員
1982年 同社 筑波研究所 薬物動態系 研究員
1984年 同社 研究開発本部 薬物代謝グループ 主任研究員
1990年 同社 研究開発本部 探索代謝研究室 室長
1995年 同社 基礎研究本部 薬物代謝室 室長
1996年 同社 品質政策部 品質プロモーター
1997年 同社 臨床研究センター ADE部
1999年 エーザイ株式会社 退社
1999年 ディ・スリー研究所 設立 代表取締役所長

主な要職、受賞歴
1968年～ 日本薬学会
1973年～ 日本生化学会
1983年 薬学博士「トリパミドの代謝研究」（千葉大学）
1986年～ 日本薬物動態学会
評議員（1993年～）
フォーラム運営委員（1994年～96年）
ワークショップ実行委員（2002年～）

1992年～98年
ヒューマンサイエンス研究班
筑波大学客員助教授（臨床薬理学）
1993年～ ライフビジョン学会 理事
1994年 東京大学非常勤講師（臨床代謝化学）
1994年 ハルビン医科大学顧問教授（薬物代謝学）
1996年～ 薬物動態学会「北川賞」（戦略的探索代謝研究）受賞
1996年～ 薬物動態話会 常任幹事
1996年～ 医薬品開発基礎研究会 幹事
1997年 千葉大学非常勤講師（薬物代謝学）
1999年～ ハワードエイジ協会 理事
2000年 共立薬科大学（臨床薬物代謝学）
2003年 東北大学客員教授（創薬代謝化学）