W-04

トキシコキネティクスの有用性と問題点

野口英世 第一化学薬品 (株)

HOW USEFUL ARE TOXICOKINETICS ON THE SAFETY
EVALUATION OF NEW CHEMICAL ENTITIES

Hideyo Noguchi

Daiich Pure Chemicals Co., Ltd

トキシコキネティクスは毒性学における薬物速度論の応用であるが高用量、反復投与での試験では吸収、分布、代謝、排泄の各過程に飽和現象が含まれることになる。また、毒性試験は動物に毒性学的負荷をかけるので、トキシコキネティクスでは毒作用による薬物動態の変化に注意しなくてはならない。一方、毒作用は複雑な生体反応を経て毒性所見として顕在化することが多く、その過程では生体側の回復機能が働くこともあり、発症には時間的な経過を必要とするので、毒性所見と薬物濃度の関係は非常に複雑な非線形過程の集合と考えられる。

一般に、毒性試験には毒性量と無毒性量が含まれるので、試験系には毒性発現群と無毒性群とが混在しているが、毒性発現群のなかでも毒性が現われなかった個体が混在した不均一な試験系である。従って、毒性試験での薬物動態は投与群間や個体間で異なることを承知して取扱う必要がある。

トキシコキネティクスの目的は毒性を定量的に把握し薬物動態の種差を乗り越えて動物からヒトでの安全性を外挿することであり、トキシコキネティクスを導入した安全性評価では以下の点に留意することになる。

1. 投与量の設定や代替投与経路の選択の指標に血中薬物濃度を用いる
2. 試験は投与量で制御するので、試験が予定した体内負荷量で行われたことを血中薬物濃度のモニターで確認する
3. 試験中の薬物動態の変化を把握し、その理由を考察する
4. 毒作用の本体が測定化合物であることを確認し、毒性と血中薬物濃度の相関性を考察する
5. 毒性所見の得られなかったC_{max}、AUC、MRTなどを用いて当該毒性試験での最大安全量を推定する

6.臨床での治療濃度と最大安全濃度を比較して臨床的安全性を評価する

毒性試験にトキシコキネティクスを導入した時のメリット

従来は薬物動態と毒性がそれぞれ独立して存在し、互いにフィードバックされることが少なかったが、今後はパラレル試験として毒性試験と薬物動態とが切り離しては存在しえないことになる。その結果、

- 1.毒性試験に用いる動物種、投与経路、投与量の選択を被験薬の薬物動態に応じて適切に設定することができる
- 2.試験中の症状観察などを被験薬の薬物動態に応じて適切に設定できる。
- 3.毒性と薬物の関係が定量的に把握できる
- 4.毒性感受性の種差が精度よく考察できるようになり、毒作用発現の機序の考察が容易になることが期待できる
- 5.動物試験からヒトでの安全性を精度よく評価できることが期待される
- 6.この知識が蓄積されると創薬段階での構造-毒性相関にも利用することができる

毒性試験にトキシコキネティクスを導入するための問題点

- 1.開発初期に毒性試験は速やかに着手できるが、分析法の確立には時間を要するので、開発初期のスケジュールが混乱する
 - 2.初回通過効果のために血中薬物濃度が極端に低く、定量感度が不足した場合の血中濃度モニターをどうするのか
 - 3.生薬や配合剤の様に活性本体が複数の化合物である場合のモニター化合物の選択をどうするのか
 - 4.原薬の血中濃度の測定では投与部位からの吸収性と初回通過効果との区別がつかず、以後の研究を吸収改善とするか試験動物の使い分けとするかの判断を誤ることがある
 - 5.同一個体から経時的に採血する場合は、血行障害を起こさない様に採血量や採血頻度を調節し、採血によるストレスを軽減する必要がある
- などの技術的問題や、測定した血中薬物濃度が毒作用発現時の値でないために起こる毒性学的考察の混乱、毒性代謝物や薬物の二次的作用に起因する毒性の取扱いなど毒性学的に整理されなければならない問題もあると考える。