W-03

動物を用いた十分な動態実験は必要だ

杉山雄一 東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学

Sufficient pharmacokinetic and disposition studies using
experimental animals are by all means necessary

Yuichi Sugiyama, Fac. Pharm.Sci., The University of Tokyo

本ディベートにおいて、私はこれまでの日本での動態試験の伝統であった、詳細な動物実験が必要であるという立場にたって議論する。言い換えれば、最近の世界的動向である「動物データは縮小し、ヒトの組織、発現系を用いた *in vitro* 試験を充分にとれば、早くヒトの臨床試験に入っていく方が望ましい」という意見には反対であるという立場にたってディベートゲームを楽しむ。以下にその理由を示す。(1) PK/PD の関係を前臨床の段階で詳細にとっておくは必須不可欠である。血中非結合型濃度推移と薬効・副作用の関係にはあまり種差がない (Kalow の仮説) という事実の蓄積を考えると、PK/PD、TK/TD の関係を動物実験レベルで詳細に調べておくことの重要性はいうまでもない。この結果を、ヒトにおける投与量、投与スケジュールの設定に連結させる工夫も種々なされてきている (例えば、抗癌剤の PK-guided dose-escalation 法など)。(2) 動物試験において尿排泄主体のクリアランスを受ける化合物については、アニマルスケールアップの手法により、かなりの精度でヒトでの動態が予測できる。(3) 代謝が主体の薬剤においても、ヒト肝ミクロソーム (Ms)、発現系を用いた *in vitro* 試験のみを基にして予測することは時機早尚と考える。化学構造に基づいてどの酵素、トランスポーターで代謝、輸送を受けるかがわかるようにならない限り、*in vitro* 試験のみで完璧に予測ということは現段階では practical に無理と言わざるをえない。

(4) ヒト Ms、発現系を用いて、ヒトでの動態を予測する場合においても、動物実験データ (*in vivo*, *in vitro* の両方) があるこ

とによって、予測性のはるかに向上する。

(5) 代謝、輸送についても動物からヒトへの外挿が絶対に無理であると結論されたわけでない。なかんずく、今後の研究の進歩により各動物種、ヒトにおける酵素、トランスポーター分子種が完全に明らかになり、その基質特異性について定量的解析がなされるならば、ヒトへの外挿が可能になると信じている研究者の一人として (本学会の塚本らの発表; “チトクローム P450 の関与する薬物代謝クリアランスのアニマルスケールアップ: 分子種を考慮した再整理” を参照)、この困難な目標にチャレンジすることは誇りである。(6) 早く臨床試験に入っていくことによって、予期せぬ副作用が生じないという保証があるだろうか? また、これまでの日本の伝統である充分な前臨床試験により、副作用が予見されていたとすれば、どのような excuse ができるだろうか?。むしろ、声を高らかに充分な前臨床試験とヒト組織等を用いる *in vitro* 試験の統合の重要性を論理的に世界に向けて発信し、日本が主体になって医薬品開発における新しい動態試験の global standard を作っていくことを提唱したい。

(参考文献) (1) K.Ito, T.Iwatsubo, S.Kanamitsu, Y.Nakajima and Y.Sugiyama: Quantitative prediction of *in vivo* drug clearance and drug interactions from *in vitro* data on metabolism together with binding and transport. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 38:461-499 (1998), (2) 「医薬品開発における薬物動態研究」、杉山雄一編、薬業時報社 (1998)