医薬品開発の立場から

From the View Point of Drug Development

樋口 三朗

(山之内製薬株式会社 代謝研究所)

Saburo HIGUCHI

Drug Metabolism Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo

はじめに

臨床試験開始に必要な薬物動態試験の実施タイミングは、製薬企業の薬物動態研究者にとって極めて重要なことであるが、これまでタイミングに関するガイドラインはなく、各企業の方針で実施されてきている。1995年に実施された製薬協のアンケート調査によると、我国においては欧米の企業に比べて phase I 試験開始までにかなり多くの前臨床薬物動態試験が実施されている¹⁾。このような状況の中で ICH ガイドライン(M3)が公布され、phase I 試験開始は TK のみで可能であり、通常の ADME 試験は phase I 試験終了時までヒトと動物との比較のために実施すればよいことになっている²⁾。我国において、このガイドラインの公布により、現況がどのようにハーモナイズされていくかが注目される場所である。一方、phase I 試験開始までに実施する前臨床試験として、従来行われてきた日本の薬物動態ガイドラインをふまえた試験に加えて開発化合物選択に至るまでに実施される研究を考慮することが重要であると考えられる。Discovery stage の研究成果により体内動態に優れた化合物が選択された時、開発のリスクは軽減され、開発期間は短縮される。結果として無駄な臨床試験を回避することになり、倫理的観点からも極めて重要な意味を持つことになる。本稿では製薬企業の立場から ICH ガイドラインについてふれ、development stage のみならず discovery stage の研究の意義についても言及する。

ICH ガイドラインについて

臨床試験に伴って実施される前臨床試験の実施タイミングについて記載されているのは ICH ガイドライン E8³⁾と M3 であるが、薬物動態に言及している部分は少なく、またその内容も吸収、分布、代謝、排泄といったもので具体的な記載は一切なされていない。E8 における薬物動態関連の要点は次のとおりである。まず、被験者の保護の項で前臨床試験の重要性が述べられている。

すなわち、いかなる臨床試験も、その開始にあたっては非臨床試験または先行する臨床試験の結果から、予定されている臨床試験においてその治験薬が十分安全であることが示されていなければならない。そして非臨床試験の目的とその実施時期については M3 ガイドライン参照となっている。次に開発の方法の項でヒトでの最初の投与量は臨床試験への移行前に実施される非臨床試験での薬物動態、薬理学的および毒性学的評価を注意深く考察した上で決定されなければならないとした上で M3 ガイドライン参照となっている。さらに、初期段階での臨床開発の根拠と方向性は非臨床試験での薬物動態学的プロファイルに基づいて決定されるとき、吸収、分布、代謝、排泄が内容として記載されている。臨床の各相の試験開始に必要な前臨床薬物動態試験についても具体的な記載はまったくなされていない。一方、臨床試験におけるヒトでの薬物動態試験については詳細な記載がなされており、重要視されていることが伺える。Phase I 試験についての項で、薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関する特徴の検出は開発計画全体を通して行われるとした上で、これらの特徴を予備的に見いだすことは phase I 相において実施される試験の重要な目的の一つである。薬物動態は独立した試験において評価されることもあれば有効性、安全性、忍容性の一部において評価されることもある。薬物動態試験では薬物のクリアランスを評価し、未変化体または代謝物の蓄積性の可能性および薬物相互作用の可能性を予期することが重要である。また、より特殊な問題に答えるために食事の影響、代謝、排泄障害(腎、肝疾患)、高齢者、小児、女性および人種差についても考慮しなければならない。代謝と相互作用の検討は動物および *in vitro* の結果によっては早期に実施しなければならない。また、特別に考慮する点の項において、活性代謝物を同定しその詳細な薬物動態試験を実施しなければならない。開発計画の中で代謝に関する評価試験を行う時期はそれぞれの薬物の性質によって決まるとしている。次に、臨床試験開始までの前臨床薬物動態

試験のタイミングが記載されているのが M3 であるが、その内容は下記のごとく極めて簡潔なものである。

トキシコキネティクスおよび薬物動態試験

動物の暴露データの評価は、ヒト臨床試験の前に行われるべきである。さらに、動物の吸収、分布、代謝、排泄についての情報を入手して、ヒトと動物の代謝を比較できるようにしておくべきである。通常、phase I 試験(ヒト薬理試験)の完了までに適切な情報を入手しておくべきである。

このガイドラインが公布された現在、我国における薬物動態試験ガイドラインに従った詳細な試験をいつ実施するかは、薬物動態研究者にとって大きな課題となっている。

Discovery stage における薬物動態研究

最近の薬物動態研究の進歩は著しく、医薬品の開発研究に大きく寄与し始めている。特に discovery stage に関しては国際会議やワークショップでしばしば取り上げられている^{4,5)}。この背景にはコンビナトリアルケミストリーによって大量の化合物が合成され、ヒット化合物、リード化合物、最適化合物の評価および選択に時間と手間のかかる薬理試験の前に薬物動態スクリーニングを取り入れることが試みられていることがあげられる(図1)。薬物動態スクリーニングが有用と考えられるようになった理由は、*in vitro* 研究によりヒト体内動態がある程度予測可能になったことと、LC-MS に代表される分析機器の進歩により、体内動態の研究が discovery stage の研究速度についていけるようになったことがあげられる。画期的新薬の創製が一層難しくなってきた今日、研究開発期間の長期化に伴うコストの増大は開発そのものを不可能にしかねない状況にある。Phase I 試験が実施された化合物の 50% がドロップアウトし、その 30% が薬物動態的な原因である⁶⁾ことを考慮すると、初期のスクリーニングの段階でヒトで良好な薬物動態プロファイルを示す(と予測される)化合物を選択すること

図1 医薬品開発における薬物動態研究(phase I 試験開始まで)

表1 Discovery stage における薬物動態研究の意義

薬物動態に優れた化合物を選択することによって
• 優れた薬剤を患者に提供できる
• 臨床開発を円滑に進めることができる
開発のスピードアップと開発コストの低減
• 開発段階でのドロップアウトの回避
無駄な臨床試験を避けることができる
• この段階で薬物動態プロファイルの概要を把握でき、ヒトへの外挿もある程度は可能

表2 開発段階で致命的または重大な影響をおよぼす性質の早期発見のために必須と考えられる試験

• バイオアベラビリティおよび半減期
• 薬物代謝酵素系への影響
阻害、誘導
• 活性代謝物の有無
• ヒト薬物動態の予測
アニマル スケールアップ
<i>In vitro-in vivo</i> スケーリング

がどれほど重要かは疑う余地がない。体内動態に優れた化合物が選択されれば医療の場に優れた薬剤を提供できる。また、開発は容易になり、無駄な臨床試験を行わなくても済むようになる。さらに、薬物動態の問題をかえた化合物でも、臨床入り価値が十分であると判断された化合物についてこの stage の研究が十分になされていれば、適切な対応が可能となる場合もありうる(表1)。したがって臨床試験開始に必要な前臨床試験を考えた時、ガイドラインにそった薬物動態試験のみでなくこの stage の研究が極めて重要である。Discovery stage の薬物動態研究法については堀江⁶⁾や Caldwell⁷⁾により考え方が詳細に紹介されている。ここでは深刻な開発リスクを回避するために必要な試験項目だけをとりあげる(表2)。

1. バイオアベラビリティおよび半減期

研究初期段階では合成された化合物の量が限られているので通常はラット等の小動物を使用することになる。バイオアベラビリティは静脈内投与および経口投与時の AUC から算出されているが、この値が極めて小さい時(10% 以下)にはその要因を考えなければならない。薬物の溶解性、消化管での安定性、吸収、消化管壁での代謝、肝臓での代謝等である。原因が消化管の管腔内にある場合には製剤工夫によりバイオアベラビリティ向上の検討が必要になる。代謝が原因の場合は *in vitro* における代謝の検討が重要になる。また、動物で半減期が極端に短く代謝が関与している場合には、スケールリングによりヒトでの半減期の推定が極めて有用となる。図2に当社で最近経験した例を示す。化合物 A はラット、イヌ

化合物A

	半減期 (h)	バイオアベイラビリティ (%)
ラット	1.4~3.1	0.2~1.8
イヌ	2.4~3.0	3.0~25.1

図2 バイオアベイラビリティおよび半減期の評価の実例

において半減期は短く、バイオアベイラビリティも極めて小さい。しかし、この化合物は肝ミクロゾームを用いた試験においてラットおよびイヌに比べてヒトでは極めて代謝がおそいことが明らかとなり、これを根拠に開発を進めた結果、ヒトで *in vivo* で良好な PK を示す薬剤を見いだすことに成功した。

2. 薬物代謝酵素系への影響

酵素阻害作用については発現系を用いた *in vitro* 試験で容易に検出できることから早期に検討しておくことが好ましいと考えられる⁸⁾。誘導作用が示唆された場合(多くは予備毒性試験の自己誘導でみいだされる)には種差の有無と投与量依存性の検討を行い、ヒト臨床用量での可能性を推測する(極めて難しいが)。表3にその例を示す。化合物Bはラット、イヌで顕著な酵素誘導作用を示したがサルでは示さなかった。さらに代謝の速度、パターンはサルとヒトは近似していたことからヒトでは酵素誘導作用を示さないことが期待される。また化合物

表3 酵素誘導作用の実例

化合物B	
ラット, イヌ	自己誘導作用あり (酵素系にも影響あり)
サル	自己誘導作用なし
<i>In vitro</i> 試験	
ラット, イヌ	代謝されやすい
サル, ヒト	ほとんど代謝されない
化合物C	
ラット, イヌ	自己誘導作用(高用量) 低用量ではみられない

Cの場合にはラット、イヌの高用量で誘導作用がみられたが低用量ではみられないことから、ヒト臨床用量で誘導作用を示さないことが期待されている。しかし、動物の結果からヒトの予測を行うことは極めて難しく、我国においてもヒト肝へパトサイト等を用いた試験が評価系として用いることが切望される。

3. 活性代謝物

未変化体の測定で PK/PD の説明がつかないときは活性代謝物の存在が考えられるので代謝物の検索同定を行い、合成および薬理試験が必要となる。さらにヒトを含めた *in vitro* での種差の検討が必要と考えられる。プロドラッグになるときは活性代謝物を開発できない理由が必要と考えられる(表4)。

4. ヒト体内動態の予測

予備毒性に進むころには毒性に用いる動物種とヒトとの *in vitro* での代謝パターンの比較が極めて重要となる。Phase I 試験で得られた代謝情報でヒトと動物との代謝に顕著な差が認められた場合には、ヒトに代謝が類似した種をスクリーニングし、毒性の再試験が必要となる。場合によっては開発が中断することもありうる。したがって、この時期に代謝パターンを比較検討しておく意義は大きい。図3に例を示す。化合物Dはラット、イヌミクロゾームではほとんど代謝されず、ヒトミクロゾームにおいてのみ代謝され2種の代謝物を生成した。そこで7種の動物をスクリーニングした結果、リスザルとマーモセットがヒトに似ていることを見だし、マーモセットの毒性試験を実施し phase I 試験が可能となった。また、化合物Aの場合、ラットにおける代謝が速く TK における暴露量に懸念があったことから、同様にスクリーニングを実施したところマウスが最もヒトに

表4 活性代謝物検討の重要性

- 未変化体の測定で PK/PD の説明が付かないときは、活性代謝物の存在が考えられる
- 代謝物同定→合成→薬理作用
- ヒトを含めた種差の検討 (*in vitro*)
- プロドラッグになるときは、プロドラッグとしての開発理由が必要
(活性代謝物を開発できない理由)

表5 ヒト PK の予測

- アニマル スケールアップ
- *In vitro-in vivo* スケーリング
PK(動物, iv, po)
尿中排泄(動物)
血漿蛋白結合率(動物, ヒト)

化合物D

In vitro ラット、イヌ ほとんど代謝されない
 ヒト 特有の代謝物2種生成
 スクリーニング リスザルとマーモセットの代謝がヒトに近いことを確認

化合物A

肝ミクロゾームにおける代謝速度

図3 種差の検討の実例

似ていることを見だし、マウスの毒性試験を追加した。さらに、ヒトでのおおよその臨床用量の推定は phase I 試験の初回投与量決定の参考となる。この推定は採算性(原価計算)の判断にも重要であり、開発の可否を決める要素ともなる。ヒト PK の予測法としてはアニマルスケールアップや *in vitro/in vivo* スケーリングの手法がある(表 5)。スケーリングには複数の種の *in vitro* の代謝速度と *in vivo* (静脈内、経口)の PK および蛋白結合率データが必要となる⁹⁾。

これまでは、ヒト体内動態はヒトに投与してみなければわからないといわれてきた。しかし、薬物動態研究者が様々な手段を手中にした現在、体内動態に問題を抱えた化合物を選択した時の開発リスクを考えれば、化合物の構造変換が可能な時期に体内動態研究を積極的に取り入れていくことが薬物動態研究者に課せられた使命ではないだろうか。

Development stage における薬物動態研究

開発化合物が選択された後 phase I 試験開始に至る期間は通常安全性研究が律速になる場合が多い。この間に実施しなければならない薬物動態関連試験としては、TK および phase I 試験に用いる定量法の開発、バリデーション、TK 測定および薬物動態ガイドラインにそった試験がある(表 6)。定量法開発、バリデーションおよび TK 実施は必須である。一方、薬物動態試験に関しては 1995 年に製薬協でアンケートが実施されたが、その後、M3 の内容の公表や TK の実施等の状況の変化があったので、今回のフォーラムを機会に同様の調査を行い 13 社(当社を含む)から回答を得た。

表 6 Development stage における薬物動態研究 (phase I 試験開始まで)

- 分析法の確立
TK 用
臨床試料測定用(高感度)
- バリデーション試験
- TK(TK/TD)
- ADME 試験(PK/PD)
(M3 では TK のみ、phase I 試験終了時まで適切な ADME 試験を実施)

表 7 世界最初の phase I 試験を国内で実施する会社の 70%以上が実施している ADME 試験(1998.7現在)

- 吸収 吸収率、絶対バイオアベイラビリティ
単回投与後の血中濃度の経時推移(総放射能、未変化体)
血中濃度の線形性を示す用量範囲
血中濃度の種差の有無と程度
TK, PK/PD
- 分布 蛋白結合率、血球移行
単回投与後の組織内濃度の経時推移(定性的 ARG, 定量的濃度測定)
- 代謝 *In vitro* 代謝の有無と程度
In vivo 主要代謝物の同定・定量
代謝経路の推定
代謝の種差の有無と程度
CYP450 の関与の有無、主要代謝経路の推定
- 排泄 尿中排泄の速度と程度
糞中排泄の速度と程度
胆汁中排泄の速度と程度

回答 13 社の 70% (9 社)以上が phase I 試験開始までに実施していると回答した試験項目を表 7 に示した。今

回の調査では3年前の調査結果と比較して *in vitro* の試験が多く実施されるようになり、CYP450 分子種の同定(8社)や薬物代謝酵素系への影響(7社)が検討されるようになった。また、TK 試験が定着したことも伺えた。しかしその他の試験項目に関してはこの3年間で大きな変化はなく、各社とも phase I 試験開始まで依然多くの試験を実施しているのが現状である。今後、M3 の公布とともにこの現況がどのようにハーモナイズされていくかが大きな課題であると考えられる。

ま と め

Discovery stage の研究を重点的に実施することにより、体内動態的に優れた化合物を選択することができれば臨床試験を円滑に進めることができ、無駄な試験を回避する可能性が大きくなる。また結果として、この段階で薬物動態プロファイルの概要が把握でき、ある程度のヒトへの外挿が可能なこともある。化合物選択後の薬物動態研究の目的が安全性試験の解釈への情報提供や臨床における様々な変動要因を推定し、最適の用法用量への情報を提供することにあるとすれば、phase 2 試験開始まではその化合物特有の体内動態研究に集中することが必要だと考える。いずれにしても、全ての化合物を対象に作成されている薬物動態試験ガイドラインの内容を phase I 試験までに網羅することは現実的でなく、M3

の公布に伴い柔軟性のある現実的な対応でハーモナイズされていくことを期待したい。

謝 辞：今回のアンケートにご協力頂きました下記 12 社に感謝いたします。なお、アンケートの集計は当社を含む 13 社で行いました。

エーザイ(株)、(株)大塚製薬工場、三共(株)、スミスクラインビーチャム(株)、ゼリヤ新薬工業(株)、第一製薬(株)、武田薬品工業(株)、中外製薬(株)、藤沢薬品工業(株)、富士レビオ(株)、プリストルマイヤーズスクイブ(株)、吉富製薬(株)(五十音順)

文 献

- 1) 製薬協医薬品評価基礎研究会資料 68, 1995.
- 2) ICH ガイドライン M3, 1998.
- 3) ICH ガイドライン E8, 1998.
- 4) 第 7 回北アメリカ ISSX 学会, San Diego, 1996.
- 5) Novel strategies for accelerated ADME/toxicity screening for lead optimization, Philadelphia, 1997.
- 6) 堀江 透：薬物動態, **12**(2): 152, 1997.
- 7) Caldwell J：薬物動態, **11**(1): 119, 1996.
- 8) Crespi C. L. and Miller V. P.: Microtiter plate assays for inhibition of human, drug-metabolizing cytochrome P450. *Anal. Biochem.* **248**: 188, 1997.
- 9) 杉山雄一(編)：医薬品開発における薬物動態研究, 薬業時報社, 1998.