F-4 探索 ADME のステージにおけるカセットドージングの有用性

○岩本 裕佳, 乗鞍 良, 岡村 昇, 岡部 博, 馬場 隆彦, 小池 正博, 吉川 剛兆
塩野義製薬 新薬研究所

Advantage of cassette dosing in ADME screening at drug discovery stage

Yuka Iwamoto, Ryo Norikura, Noboru Okamura, Hiroshi Okabe,
Takahiko Baba, Masahiro Koike, Takayoshi Yoshikawa
Developmental Research Laboratories, Shionogi & Co., LTD., Osaka

1. はじめに

近年, combinatorial chemistry や HTS などの技術発達に伴い, 初期段階の開発候補化合物が数多く合成されるようになってきた。これらの多くの候補化合物の中からリード化合物を見出すために薬効のみならず物性, 酵素阻害など様々な評価が行われているが, その中で *in vivo* での薬物動態評価の速度がリード化合物選択の律速となっている。この問題を解決するため, 血漿プール法やカセットドージング法 (N-in-One dosing や cocktail dosing など呼び方は様々である) などが広く行われるようになってきたが, 当研究所においても, 数年前からスクリーニングステージでの動態評価にカセットドージングを用いることによって動態評価の迅速化を図っている。今回は, カセットドージングについて, 我々の経験等を織り交ぜながら, その有用性について考えてみたい。

2. カセットドージングとは

カセットドージングは, 一度に複数の化合物を単一個体に投与することによって, 投与や定量に懸るタスク, 試験に使用する動物数並びに化合物合成量を軽減する目的で, 近年広く用いられるようになってきた。カセットで投与する場合に最も懸念されるのは, 同時投与化合物間の相互作用の問題であり, 当研究所においても, 開始当初から論議が絶えない課題であった。しかしながら, 現在では LC/MS/MS

による測定法の進歩により, 極めて低濃度域の血中濃度が測定できるようになったため, 投与量を極力低く設定することで, 相互作用の影響をできるだけ小さくすることが可能となっている。

最近, Glaxo Wellcome 社のグループがイヌを用いて, 化合物をカセットドージングした場合と個別に投与した場合の動態パラメータ (半減期, クリアランス, 分布容積) を比較しており, 17 種の化合物について良好な相関性を報告している。Table 1 は化合物 19 の例であるが, 動態パラメータに差がないことが示されている¹⁾。

Table 1 Pharmacokinetics of Compound 19 in Individual and N-in-One Studies^a

	n	half-life (min)	clearance (mL/min/kg)	volume of distribution (mL/kg)
individual studies	4	248 ± 37	0.8 ± 0.3	202 ± 101
N-in-One studies	9	326 ± 95	0.9 ± 0.3	272 ± 99

a) Data are mean±S.D. for the number of observation shown.

一方, 静脈内投与に比べて経口投与については, カセットドージングにおける相互作用についての報告例が少ない。その中で Pfizer 社の報告を紹介する。ラットを用いて 5 種類の化合物をカセットで経口投与した時の C_{max} 及び AUC を単独投与時と比較している。この時よく一致している化合物, そうでない化合物が示されており, 相互作用が示唆されるものの, 迅速な *in vivo* の評価法としてカセットドージングは充分有用であると報告している²⁾。ま

た、カセットドージングの場合、単独投与に比べて暴露量がやや高めになることも述べている。当研究所においても、ラットを用いたカセットドージングを行っているが、これまで経験してきた範囲で比較すると、カセットドージングの場合 AUC が高めに出る例が多いようである。

3. サルのカセットドージング

最近の創薬においてサルを薬効評価動物とすることが次第に多くなってきている。そのため開発初期段階での化合物の選択に際して、これまでは主にラットで動態試験を行ってきたが、ラットでの動態評価に加えサルでの動態評価の必要性が増してきた。また、体内動態の種差、ヒトへの外挿等を考えると、ヒトとの相同性が最も高いといわれるサルを用いた吸収試験を開発初期段階から取り入れることで、有用な情報が得られる。しかしながらサルには大きな個体差があり、これを解消するためには多大な労力と時間をかけたクロスオーバー試験を要する。そこで、当研究所において、個体差の解消と試験の効率化を目指し、サルにおけるカセット投与について検討した。すなわち、3頭の個体に候補化合物をカセットで経口及び静脈内投与した。血漿中濃度は LC/MS/MS で定量した。その結果、カセットで経口投与した場合、血漿中濃度レベルや吸収速度にバラツキはあったものの、AUC で評価した場合の候補化合物の吸収順位は 3 頭で一致していた。また、カセットで静脈内投与した場合も個体差の小さい結果が得られており、これらのデータから求めた bioavailability からサルにおける動態評価が可能であることが確認された。一方、カセット投与と単品投与間では血漿中濃度推移に多少差は見ら

れるものの、スクリーニング段階での動態評価の粗分けには大きな影響を与えないものと判断した。

(Table 2 参照)

Table 2 Comparison of Plasma AUC Following Cassette and One-in-One Oral Dosing in Monkey

	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	
	Cassette	One-in-One
Compound D	0.28	0.27
H	1.42	1.57
J	1.66	1.10

4. まとめ

カセットドージングを行うに当たっては、その利点や問題点を理解した上で、より精度の高い評価ができるように、評価化合物の組み合わせや投与量、投与媒体等を工夫する必要があると考えている。また、得られたデータはスクリーニング段階での評価、選択をするための基礎的データであることを念頭に置き、選択された化合物については単品での投与を行うなど、更なる高次評価が必要である。

以上、カセットドージング法は、開発初期段階での迅速な動態スクリーニングとして有用な方法であることを示した。今後は更にデータを集積して、問題点を明らかにした上で、より効率的な運用法を構築していきたいと考えている。

5. 引用文献

- 1) J.E.Shaffer, K.K.Adkinson, K.Halm, K.Hedeen and J.Berman. J.Pharm.Sci., **88**, 313-318 (1999)
- 2) M.C.Allen, T.S.Shah and W.W.Day. Pharm. Res., **15**, 93-97 (1998)