

物質界を把握する2つの軸

人間・社会との関わり

統合性・応用の広がり

駒宮 家 小島

杉山

鳥海

小宮山

小関

須藤

駒宮

理学(物理・化学)的な探求の広がり

10^{-10} 10^{-6} 10^{-2} 10^2 10^6 10^{10} (m)

大きさ



望ましい性質を持つ物質の探索と創成 —創薬科学の分野から—

薬はどのように効くのか？
薬のトランスポーター
薬とヒトの相性

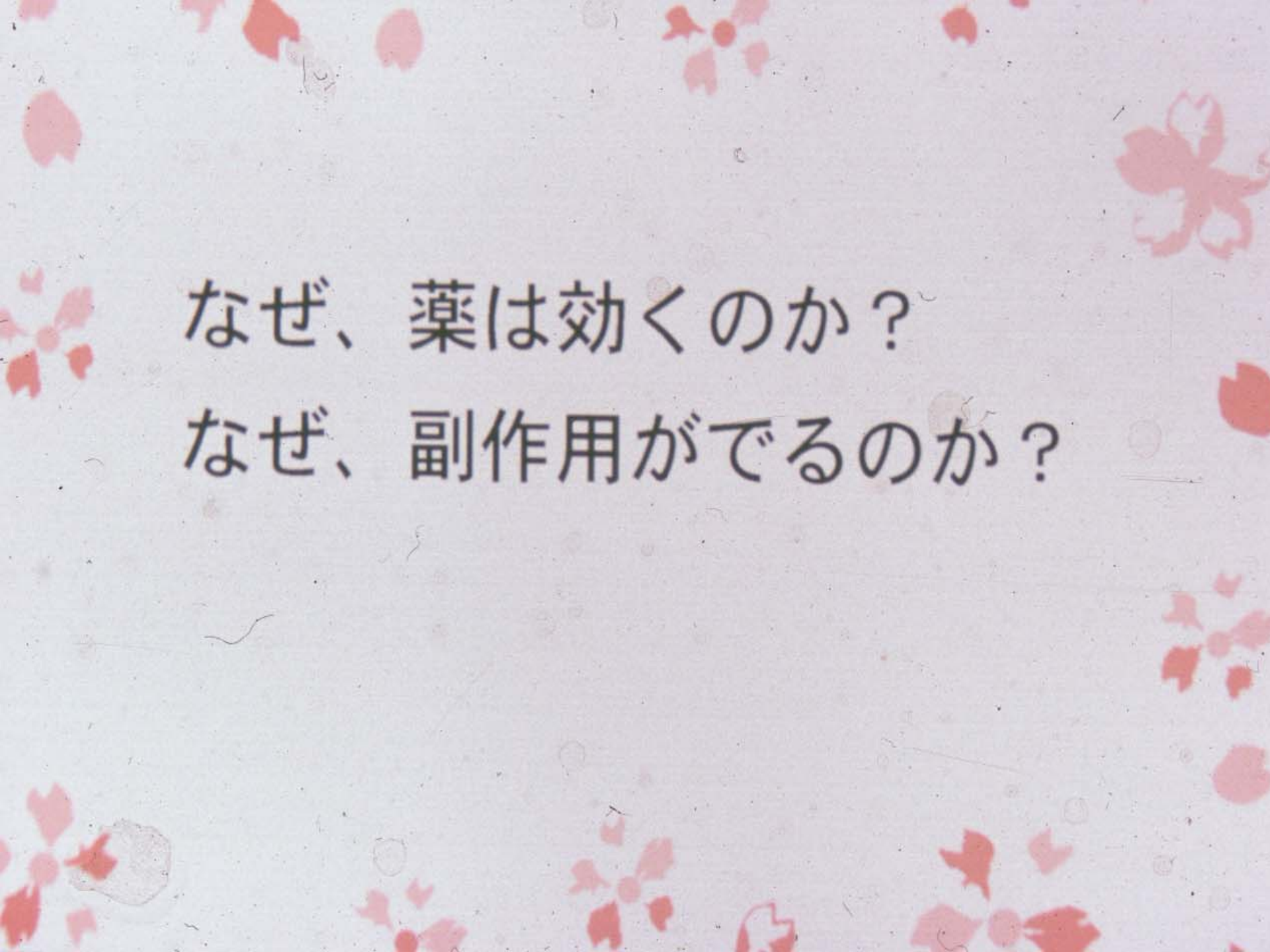
杉山雄一

東京大学大学院薬学系研究科 教授

東京大学 学術俯瞰講義

駒場キャンパス 18号館ホール

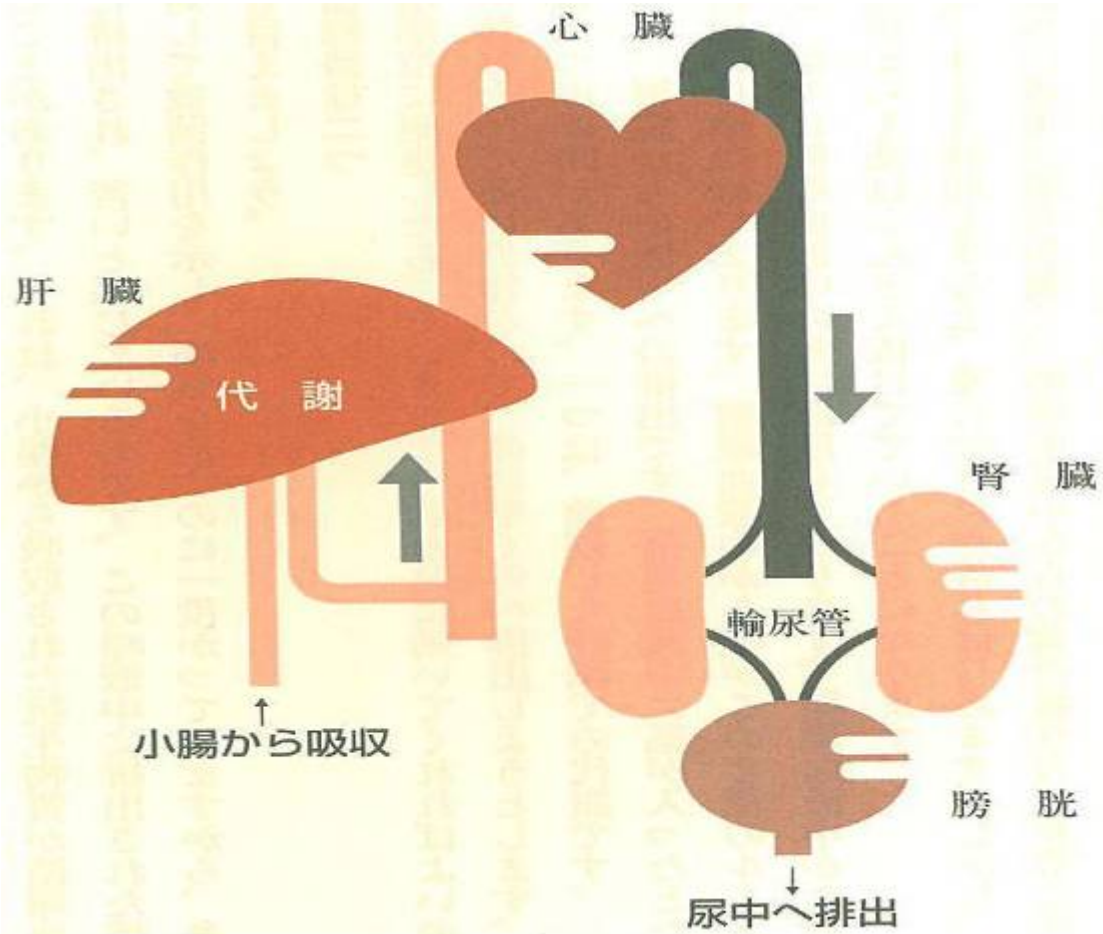
「†:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」



なぜ、薬は効くのか？

なぜ、副作用がでるのか？

薬は肝臓で代謝され腎臓で排泄される(肝腎要)

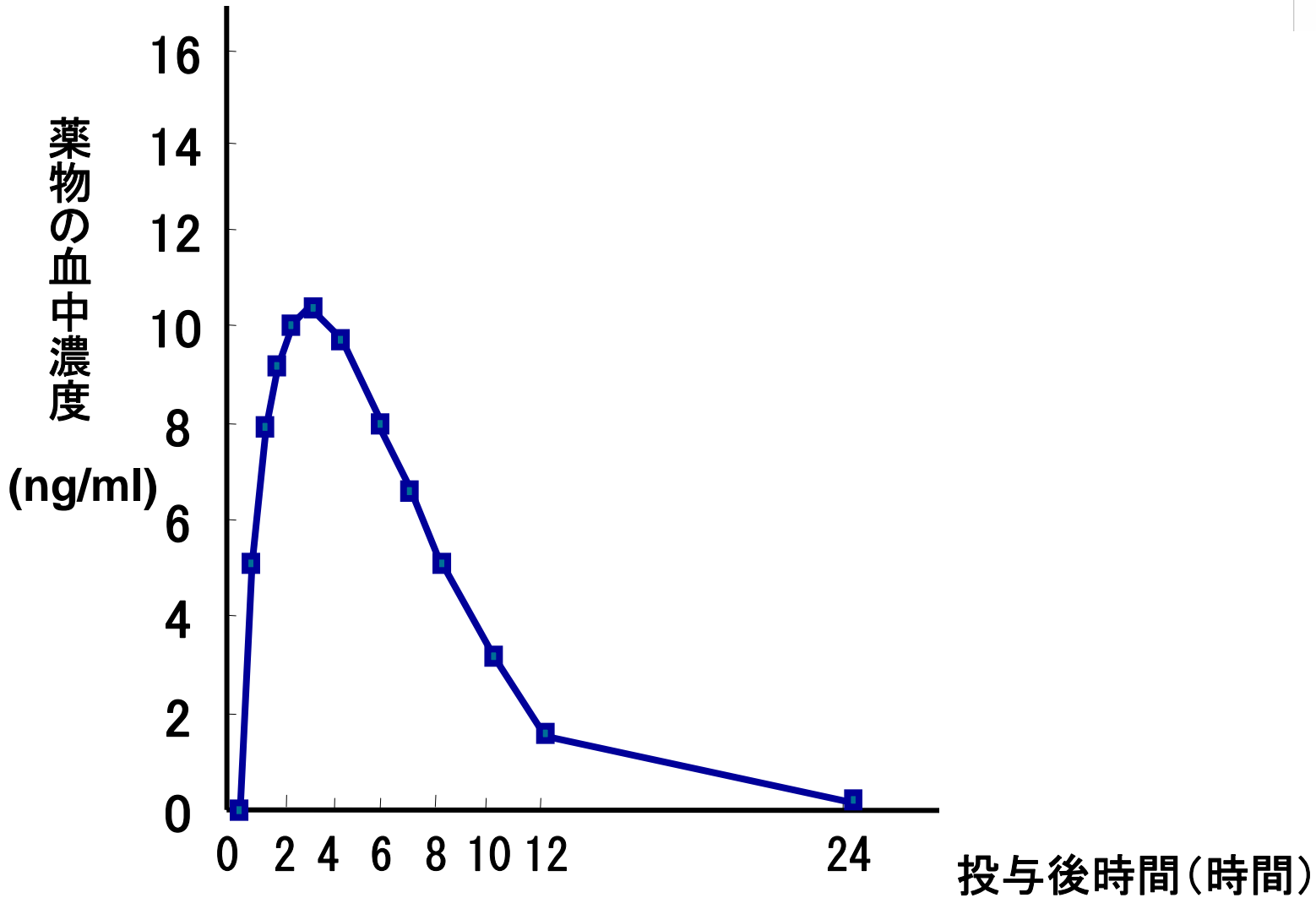


肝臓に送られた薬は、薬物代謝酵素で代謝される。代謝をまぬがれた薬が肝臓の静脈、大静脈を通過して心臓に送られ、さらに心臓から全身に運ばれる。

また、全身を循環している間に腎臓より尿中に排泄される。

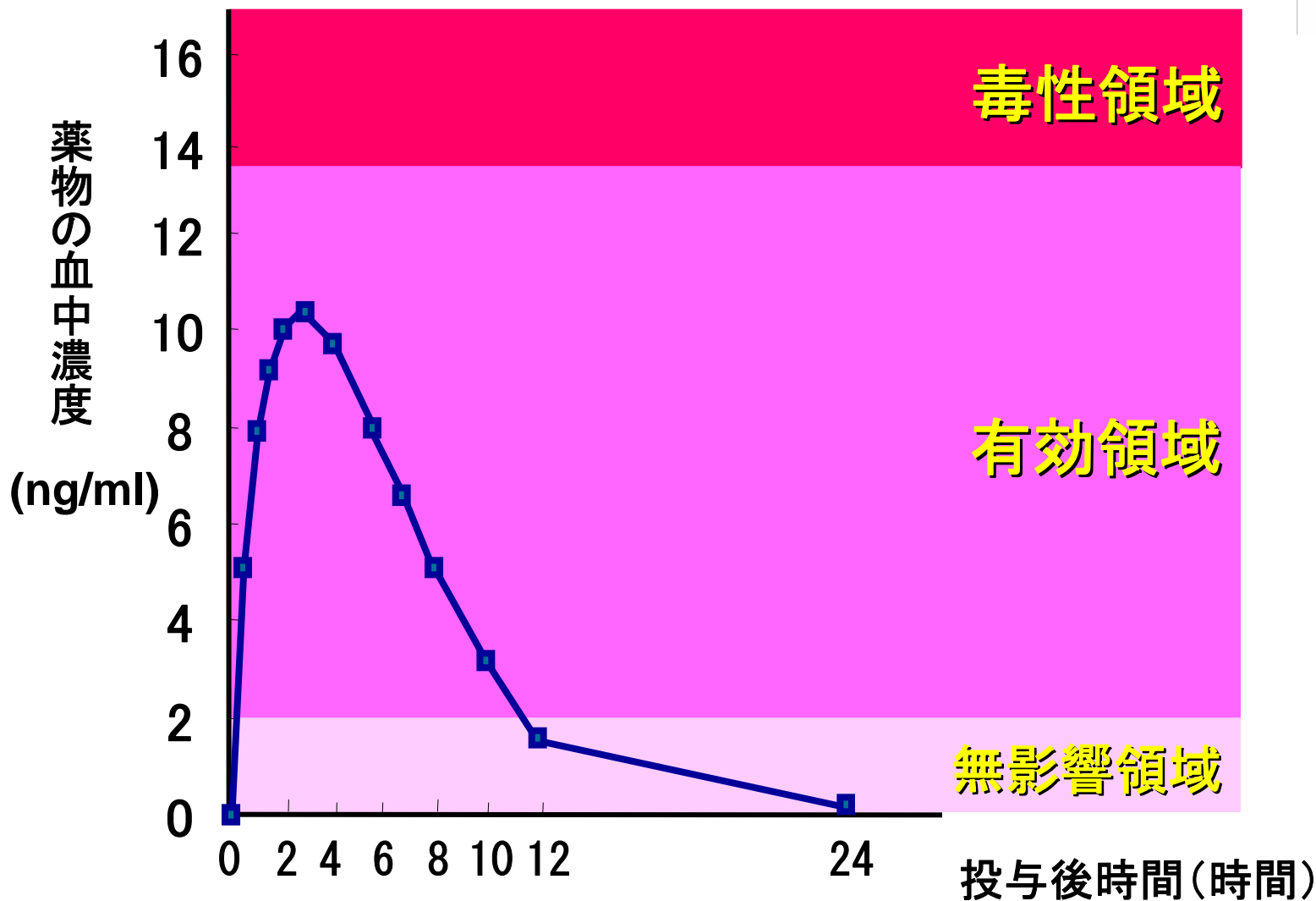
薬物の有効濃度と毒性濃度

血中濃度の個人差



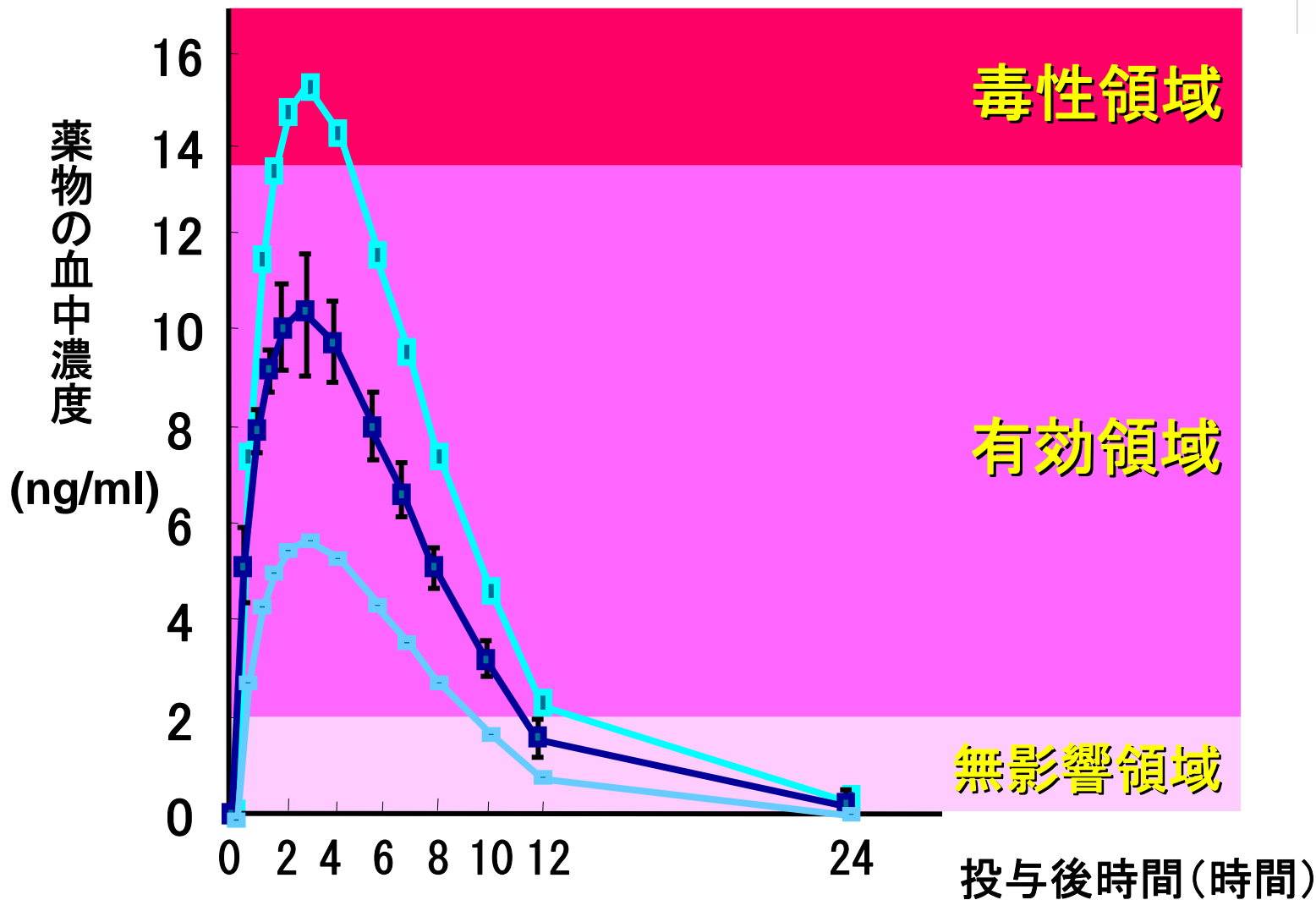
薬物の有効濃度と毒性濃度

血中濃度の個人差



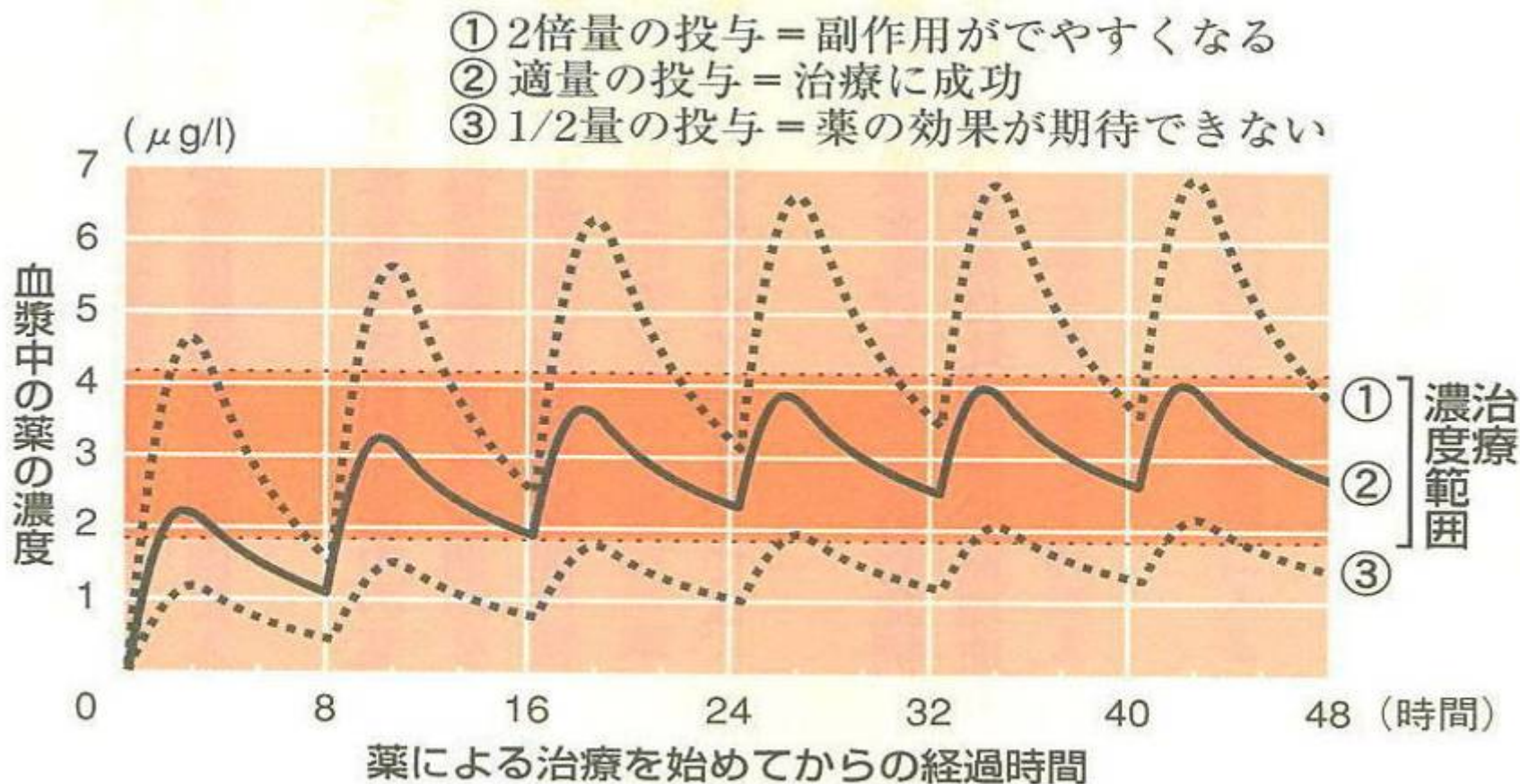
薬物の有効濃度と毒性濃度

血中濃度の個人差



薬剤の投与量と投与間隔で薬の効き目が違う！

B. 投与時間は同じ、投与量を2倍にしたり半分にした場合



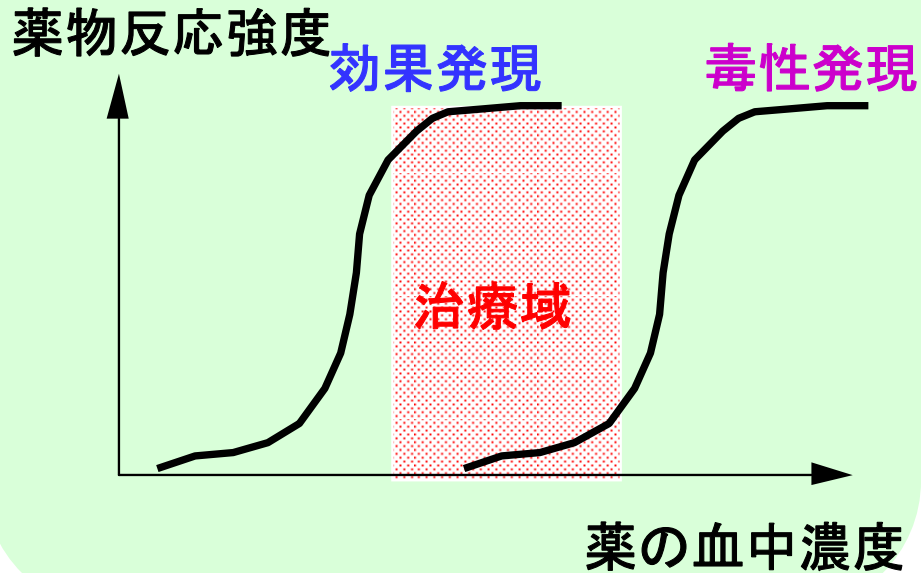
※出典 薬が効く人 効かない人, 高田寛治, ホーム社, 2000年

「くすりはリスク」

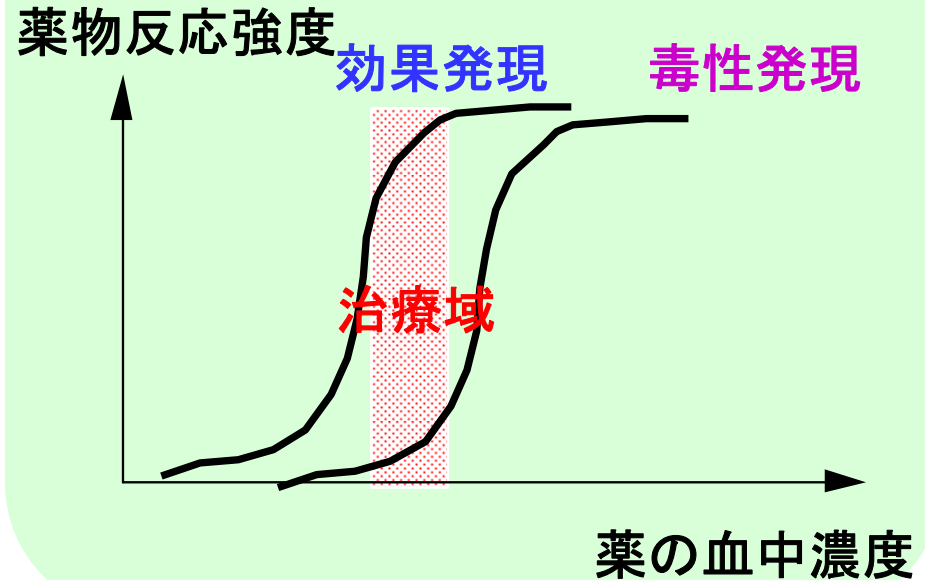
どんなに素晴らしい薬でも、毒になりうる！



通常の薬（風邪薬など）



抗がん剤など



薬物動態学とは

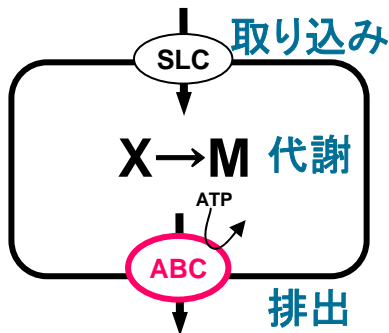
薬物動態：薬物が体内に**吸収**され、各臓器組織に**分布**し、肝臓で**代謝**を受けて代謝物に変化し、最終的に胆汁中あるいは尿中に**排泄**されるまでの過程を詳細に調べる学問分野。

ADMEとも称される。

Absorption, **D**istribution,
Metabolism & **E**xcretion

(Drug Metabolism and
Pharmacokinetics)

細胞生物学的手法
分子生物学的手法

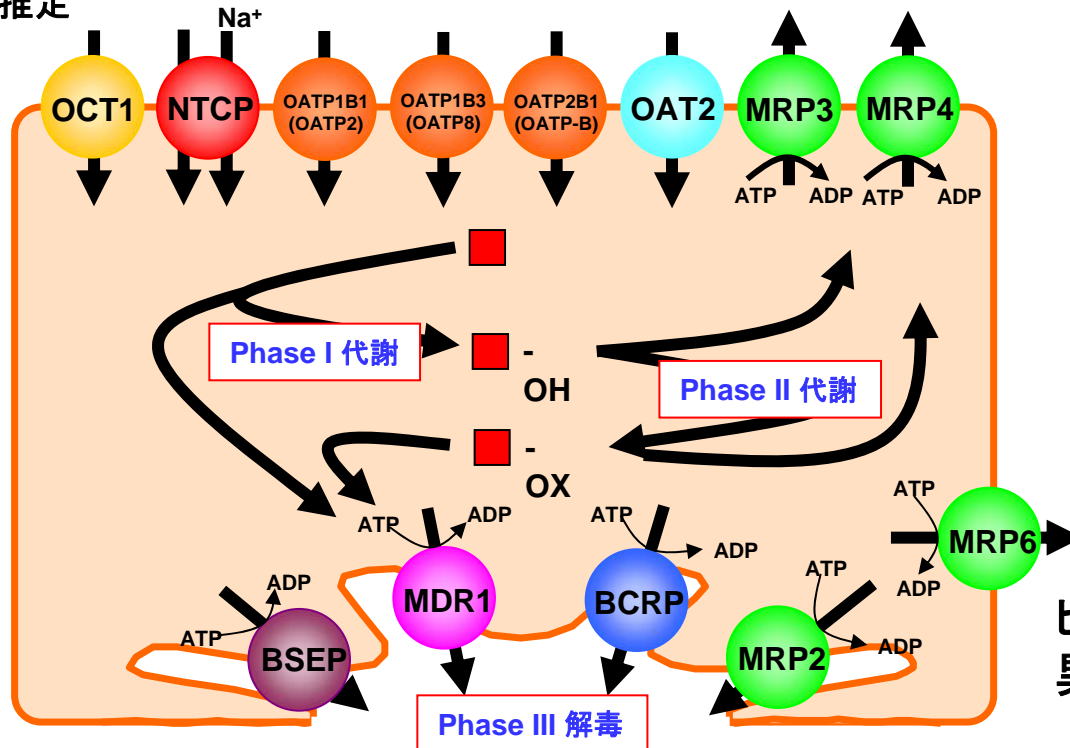
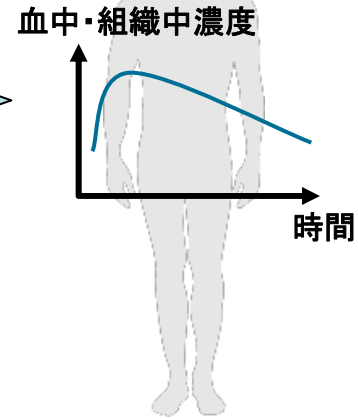


生体内の異物解毒機構
の解明および動態パラ
メーターの推定

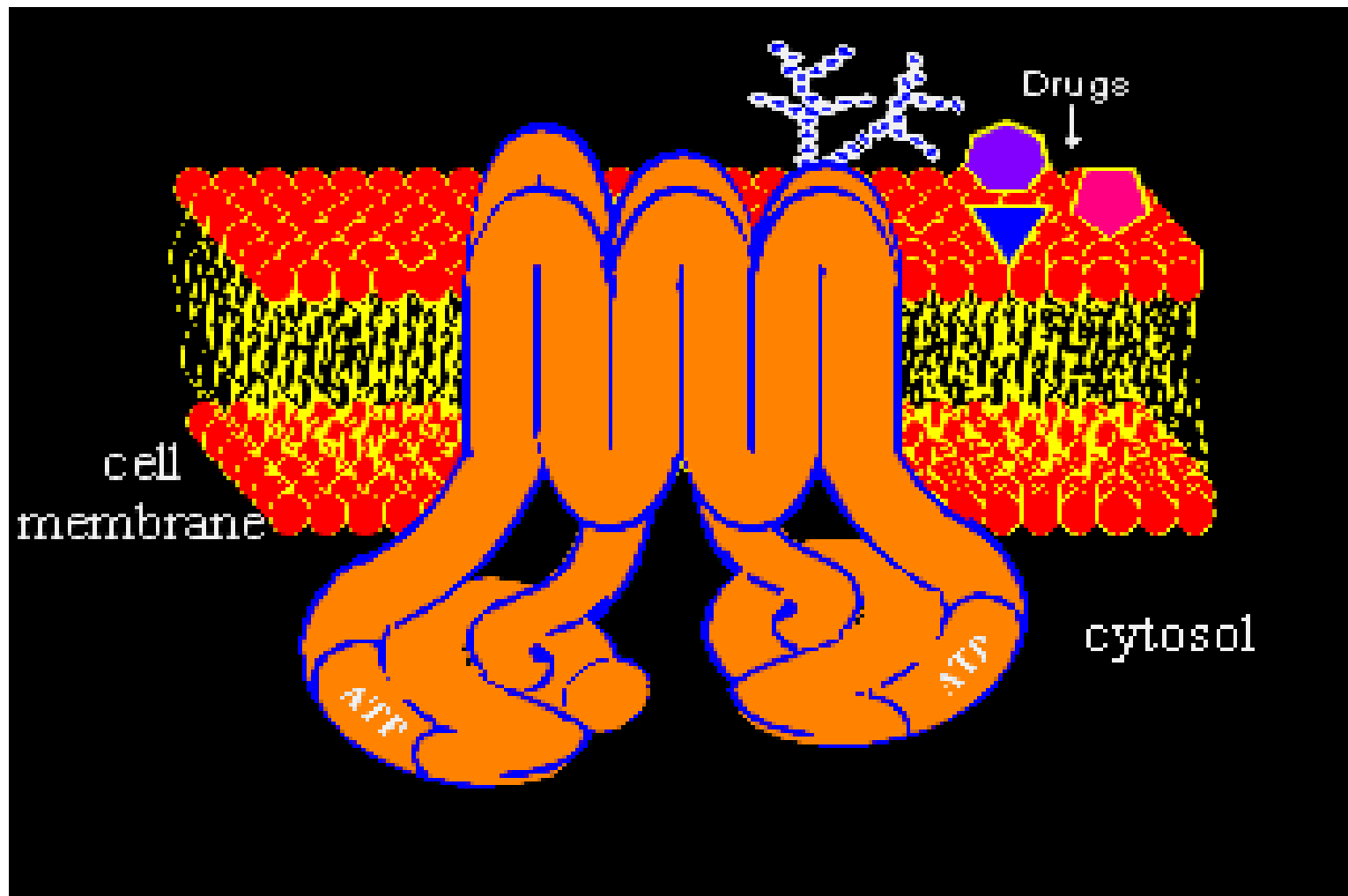
数理モデルの構築



個体 (*in vivo*) における
薬物動態の予測・構築

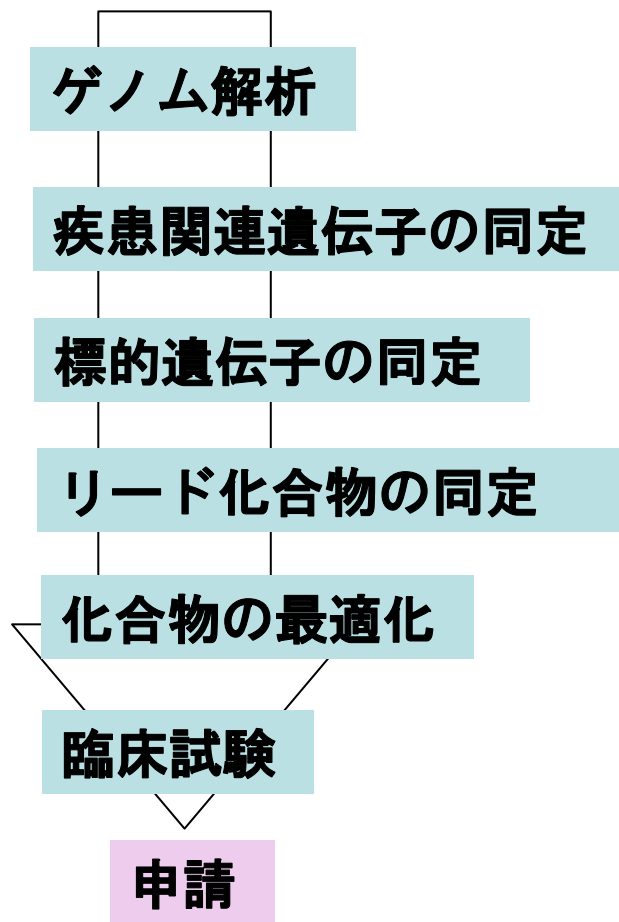


ヒト肝臓における
異物解毒システム

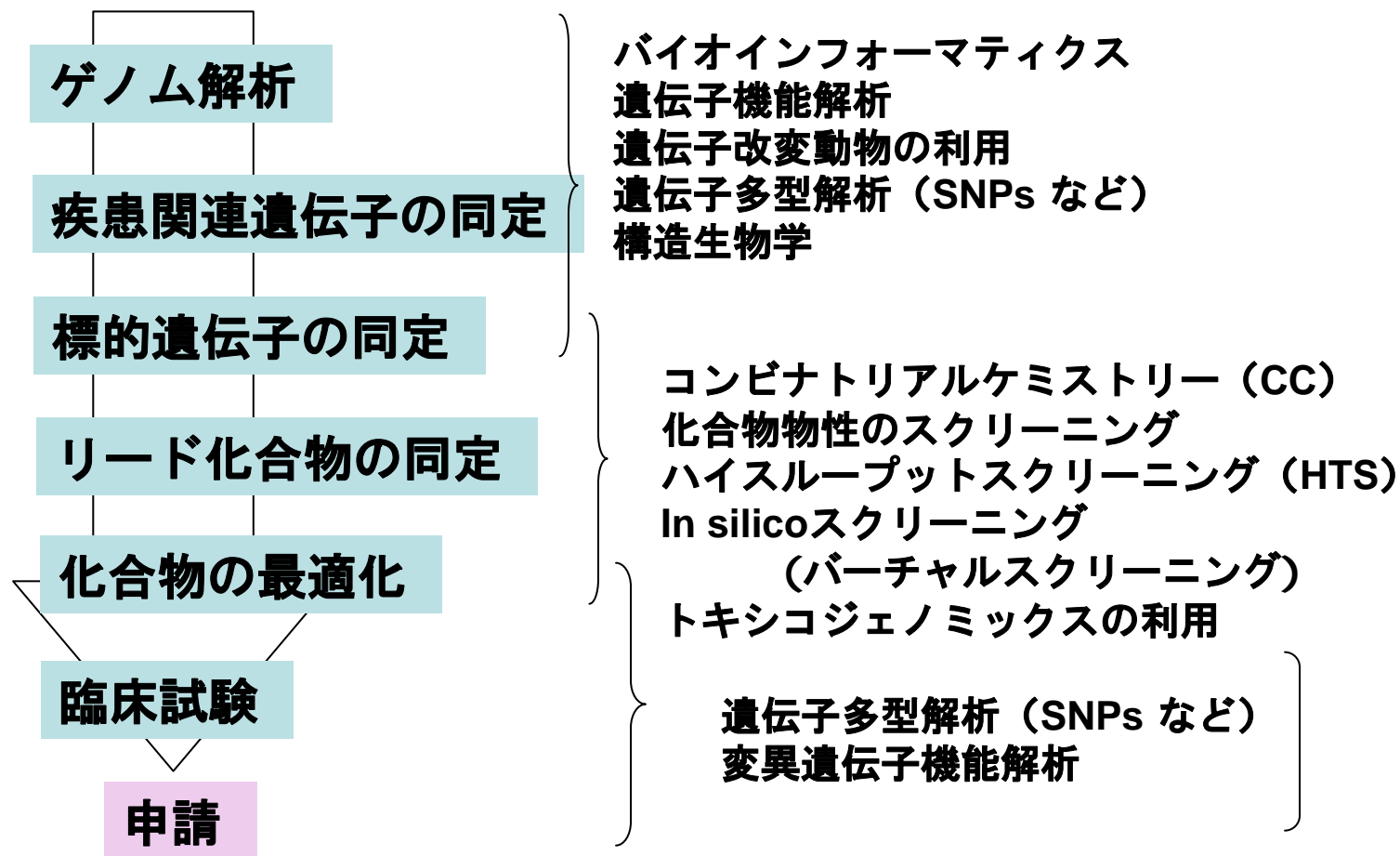


※ [ファイザーのDr.Sonia De Moraisより提供)

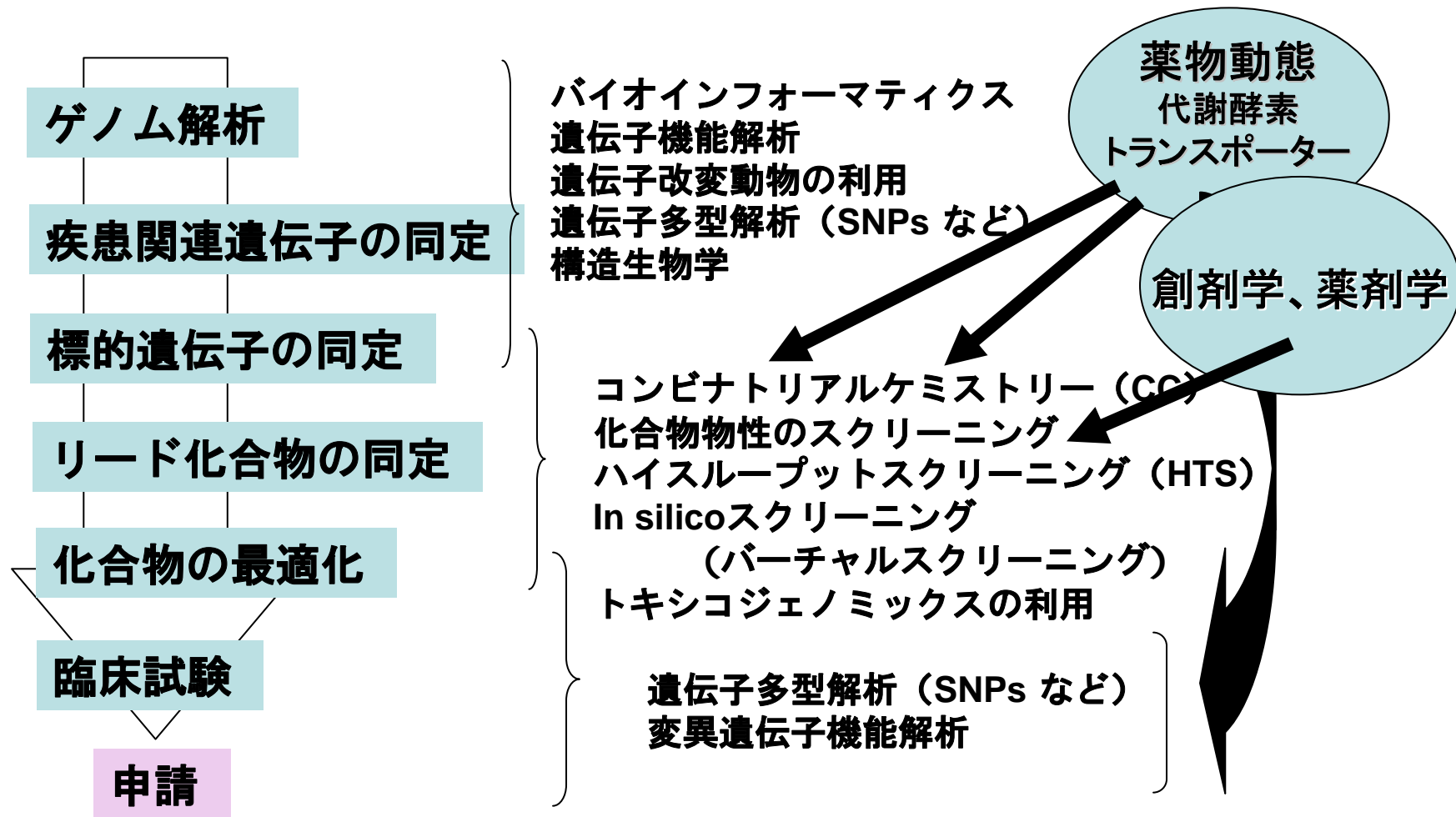
近代創薬の流れ



近代創薬の流れ



近代創薬の流れ



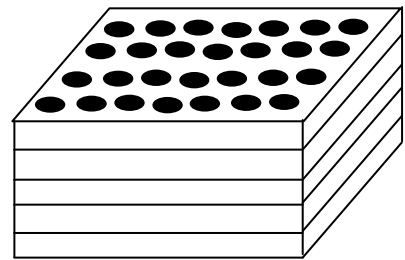
旧来の医薬品開発 : 12 - 15 年

近代創薬による開発 : 5 - 8年

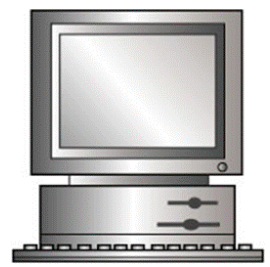
In silicoアプローチに基づく薬物動態・薬効パラメータの予測

ケミカルライブラリー

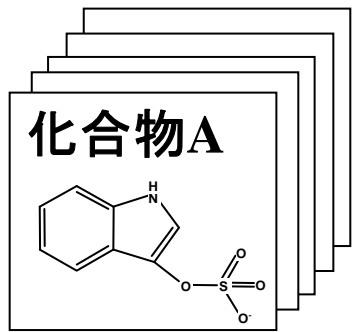
“real” library



“virtual” library



コンピューターによる計算



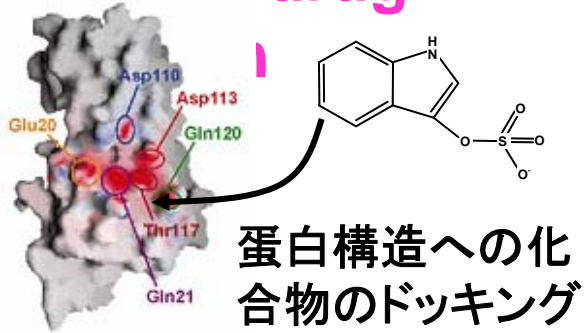
In silico 解析

QSAR approach

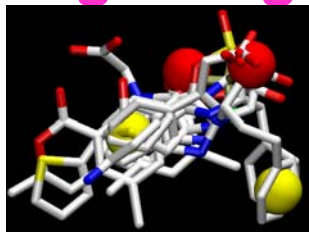
化合物の特徴を表すパラメータ群 (PSA, 電荷, 官能基数など)

重回帰分析・ニューラルネットワークなどにより特徴抽出

Structure-based drug



Ligand-based drug design

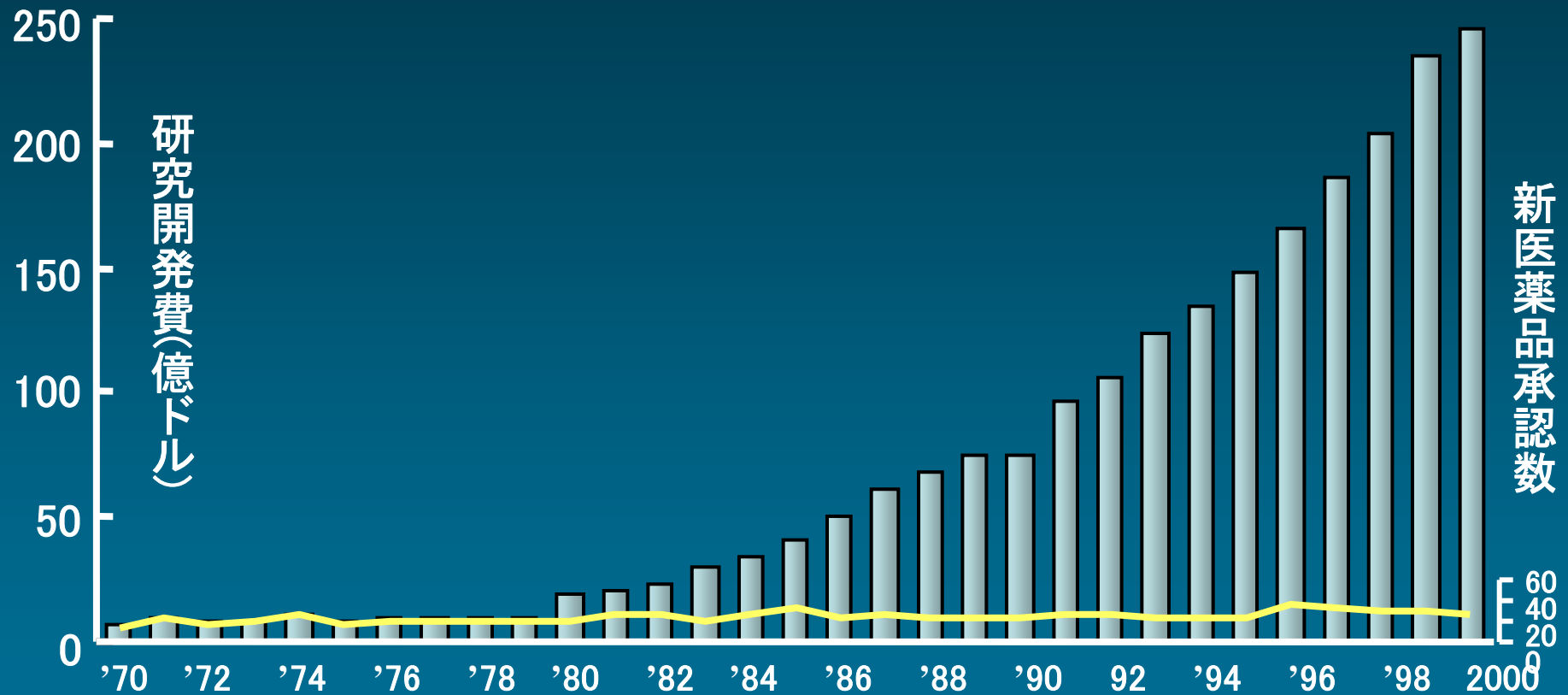


基質分子群の重ねあわせによる共通な構造特徴の抽出

薬物動態・薬効特性に関する各種パラメータ (標的への結合性、蛋白結合性、代謝酵素の分子種同定・クリアランス推定など) の推定

数理モデルの入カデータとして、シミュレーションによる予測に利用可能

新医薬品の研究開発費と 新医薬品承認数の推移

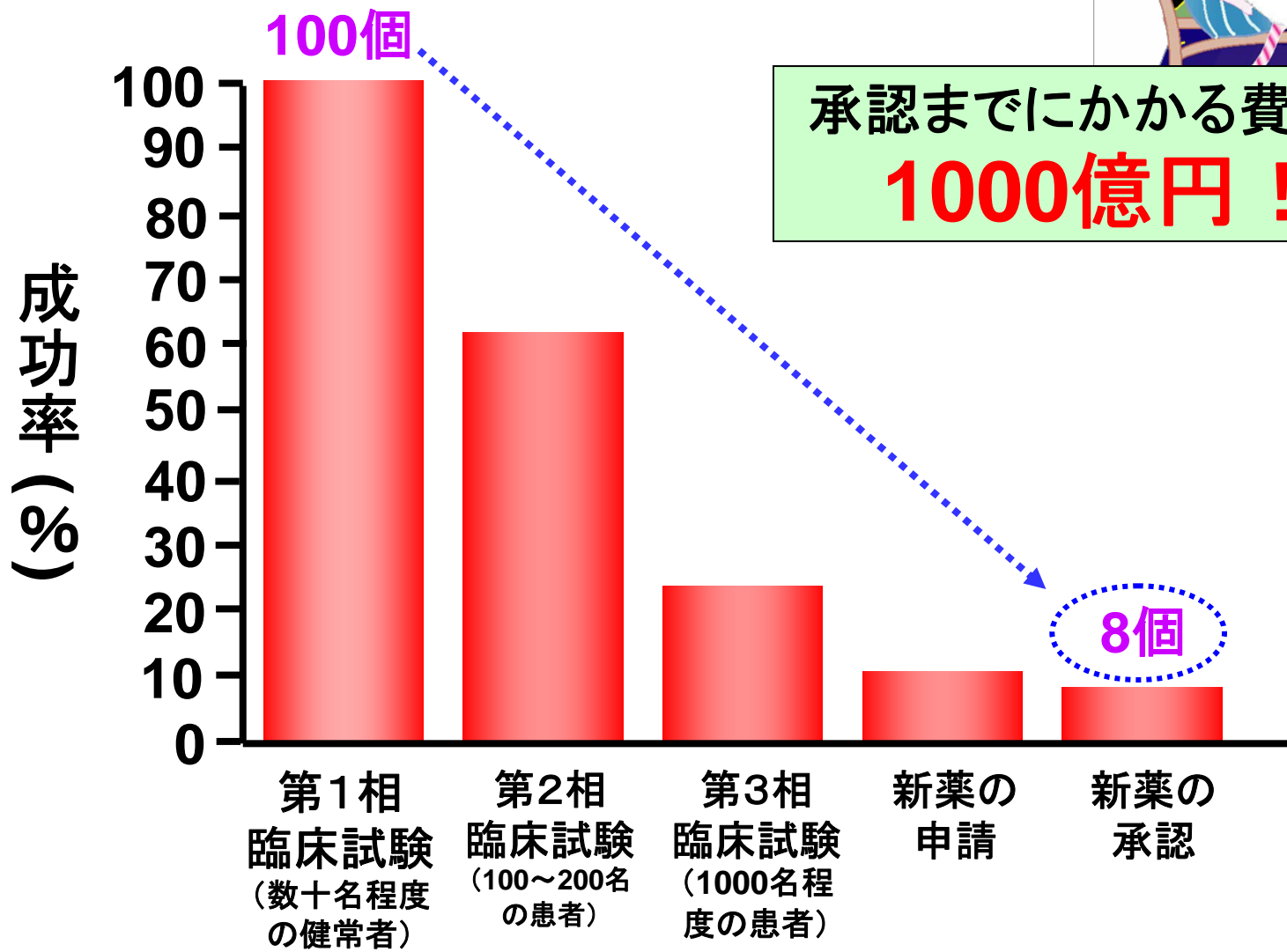


PhRMA annual survey,
2000

新薬の承認まで

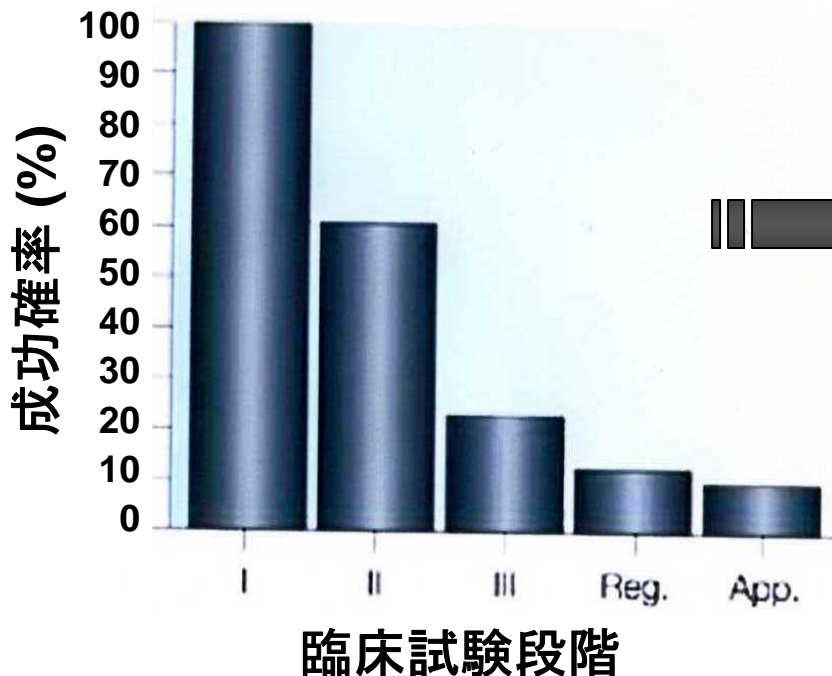


承認までにかかる費用
1000億円!



†Kola I and Landis J Nat Rev Drug Discov 3(8), 711-5 (2004)

極めて低い臨床試験の成功確率



臨床試験に入る段階で、最終的に医薬品となる確率の高い候補化合物を選択する必要がある。

Kola I and Landis J.
Nat Rev Drug Discov. 2004 3(8):711-5.

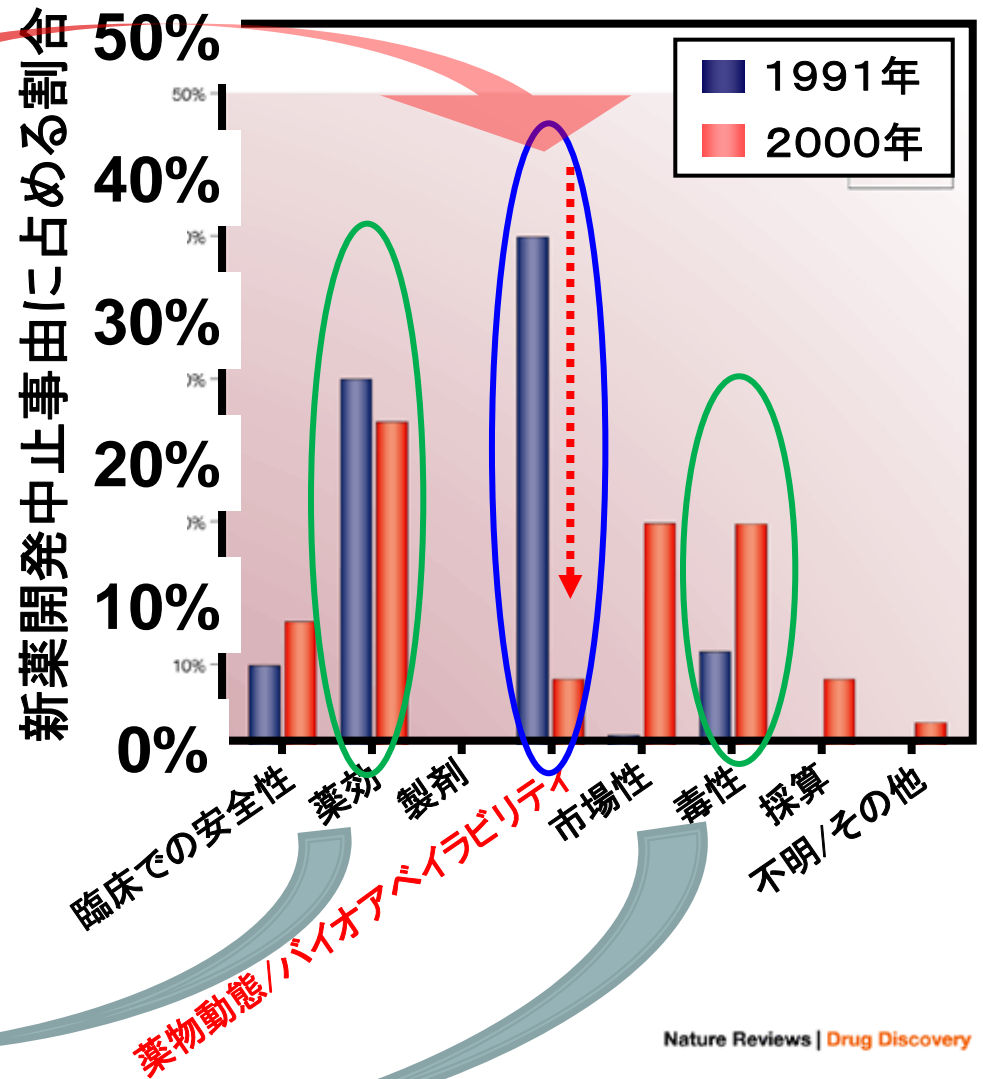
- ・ Phase I 試験に入った化合物のうち、実際に医薬品として認可されるものはごくわずか（8%程度）。
- ・ 新薬承認までにかかる費用は1つの医薬品当たり 800~1000億円にもものぼる。

欧米のメガ企業に比べ日本の製薬企業にとって特に厳しい状況

ヒトにおける薬物体内動態 の定量的予測の必要性

- ・多様性
- ・種差
- ・遺伝子多型
- ・広範な基質特異性(相互作用)

薬効・毒性の問題も、体内動態の問題(組織への分布、反応性代謝物の生成など)に起因する可能性が高い

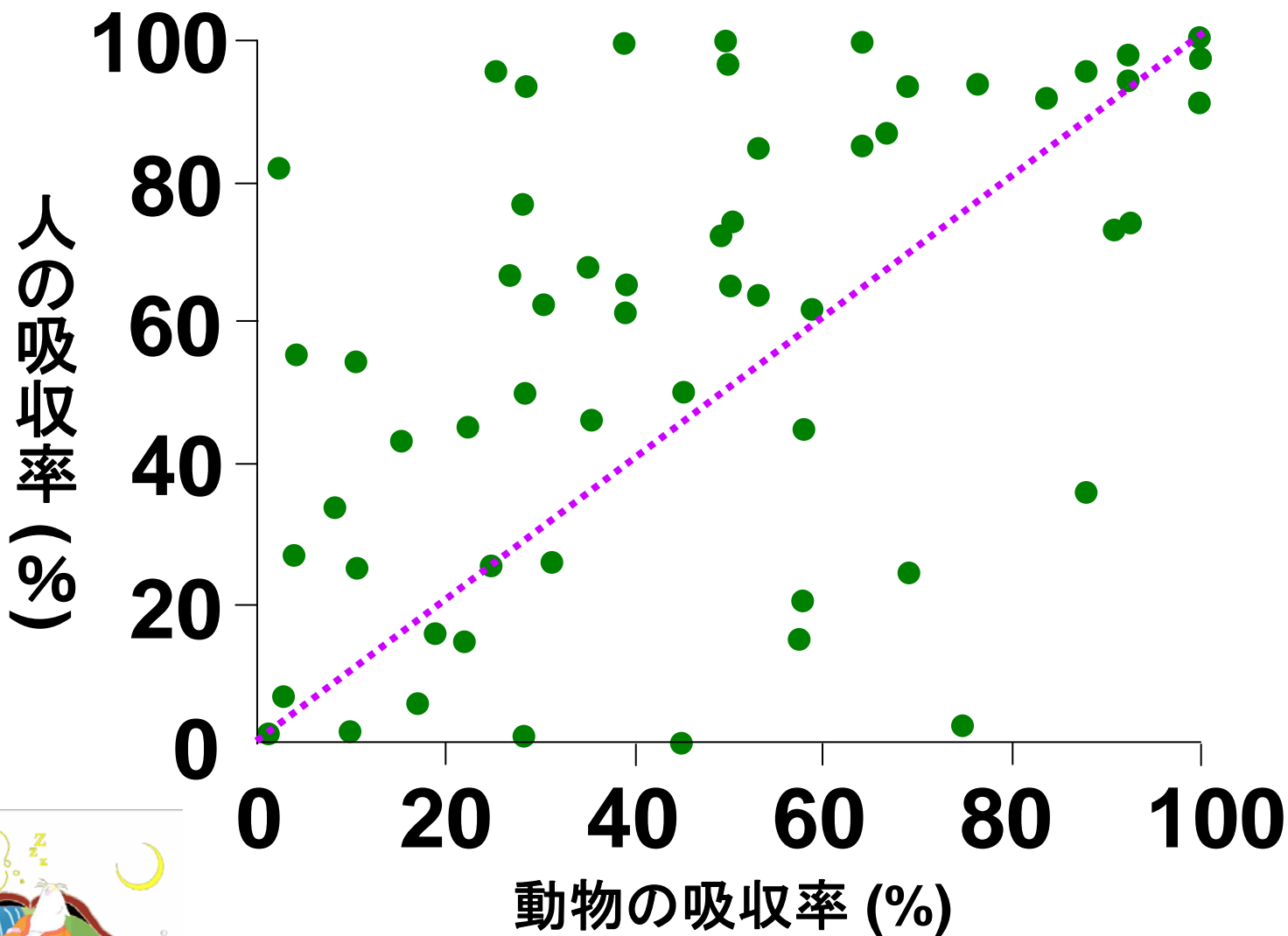


新薬の臨床開発中の開発中止理由

‡Frank, R. and Hargreaves, R., Nat Rev Drug Discov 2: 566-580 (2003)

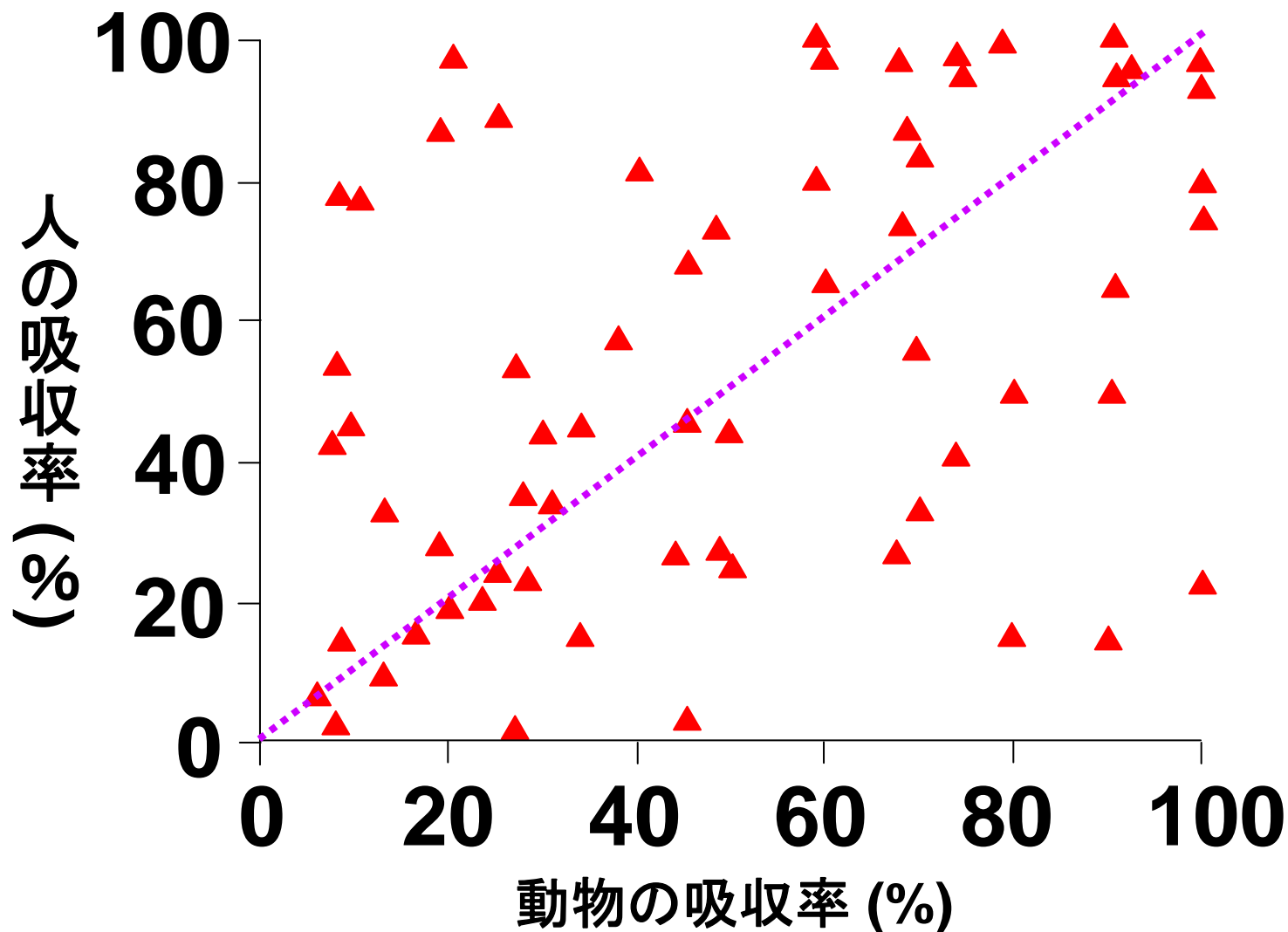
動物データからヒトデータの予測の難しさ

ねずみ(ラット・マウス)からの予測の場合



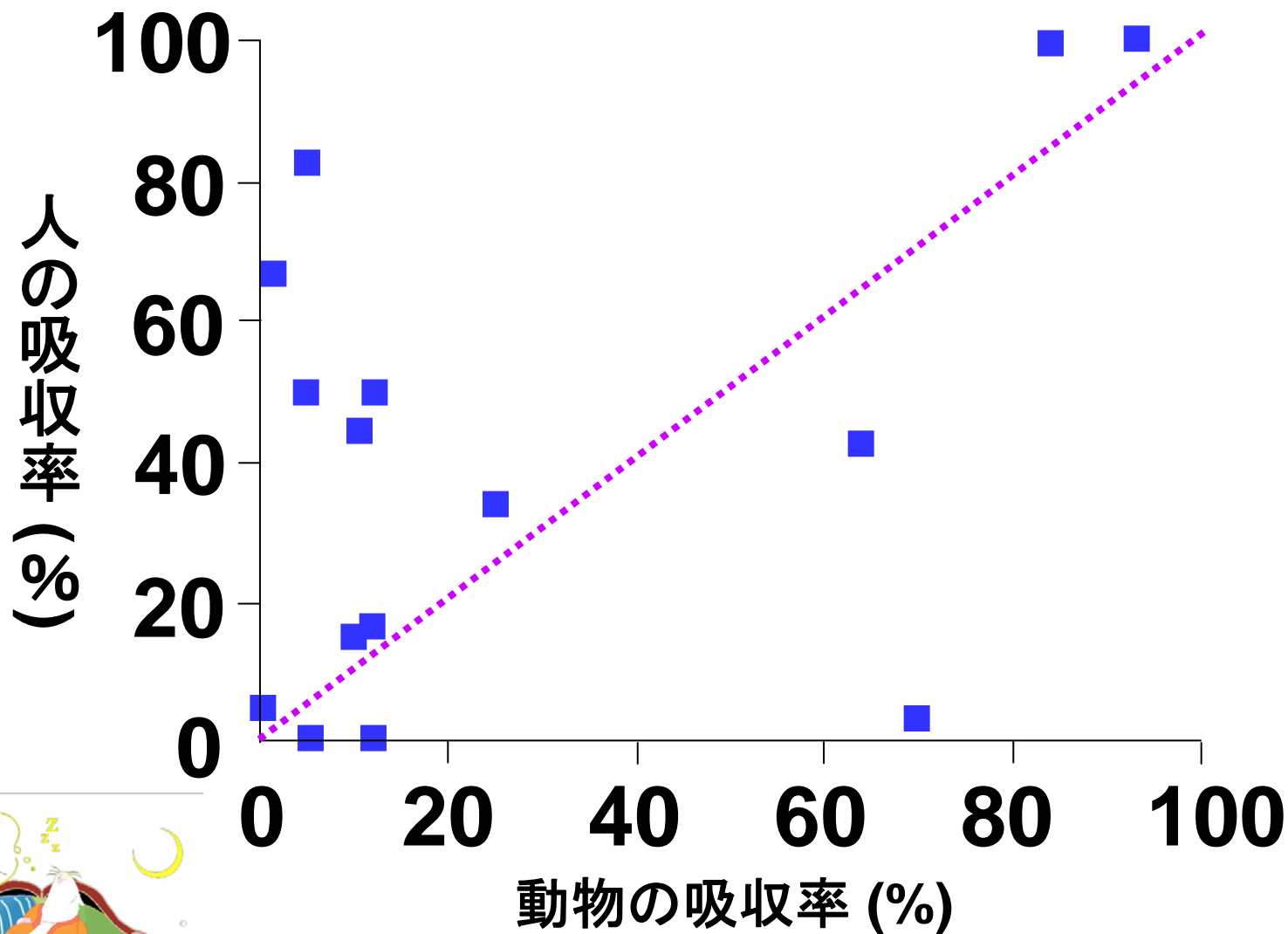
動物データからヒトデータの予測の難しさ

イヌからの予測の場合

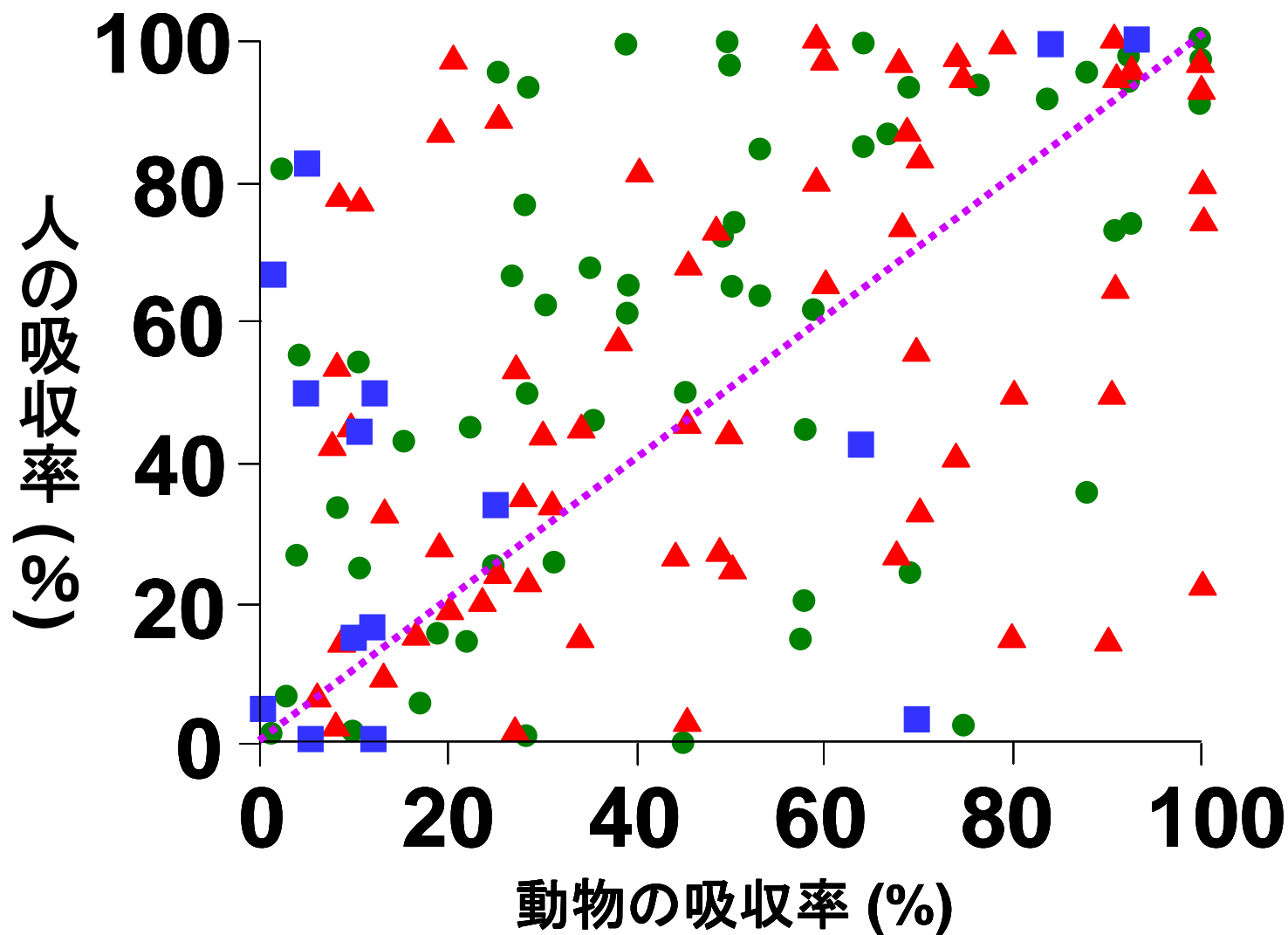


動物データからヒトデータの予測の難しさ

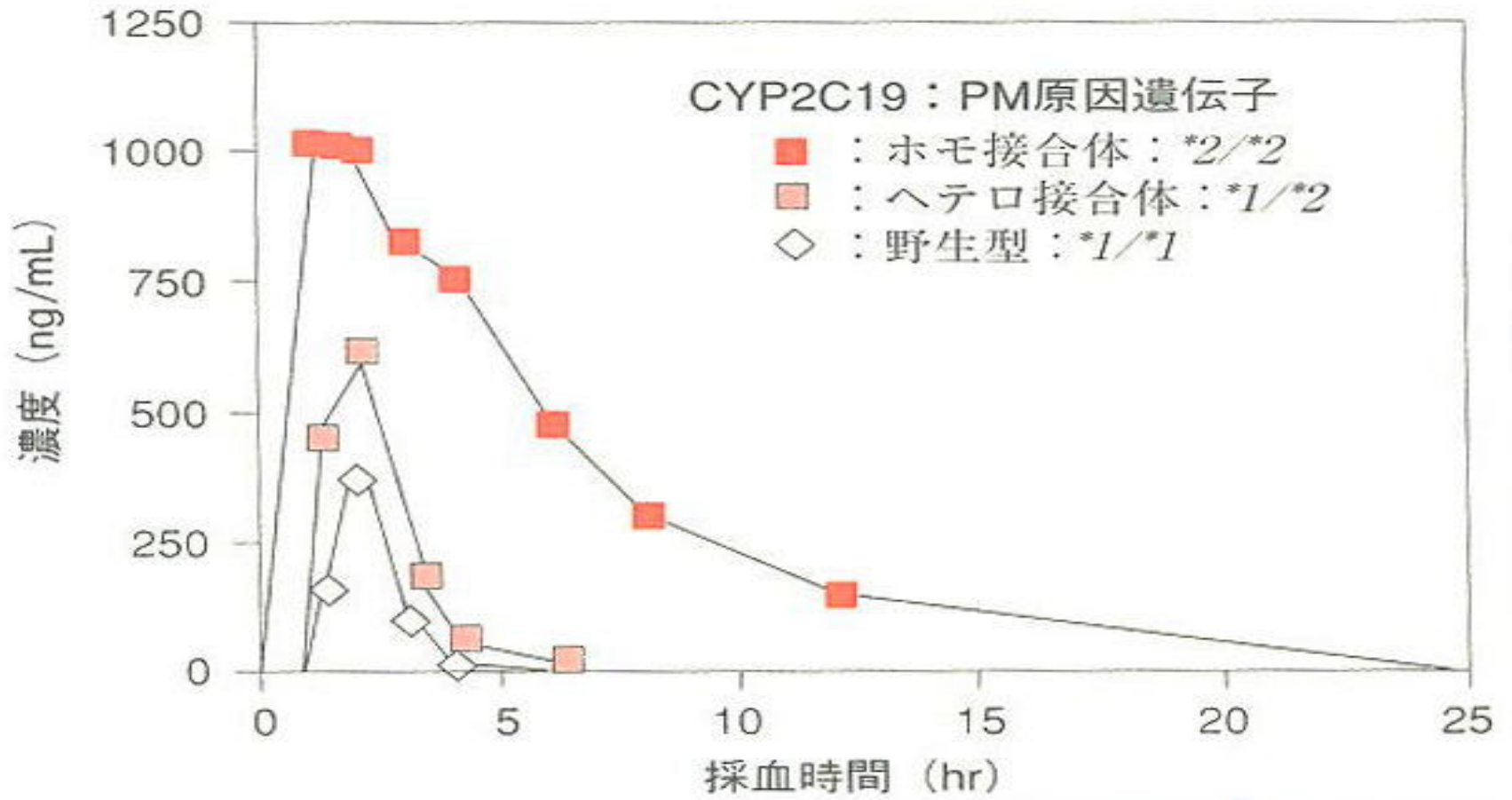
サルからの予測の場合



動物データからヒトデータの予測の難しさ

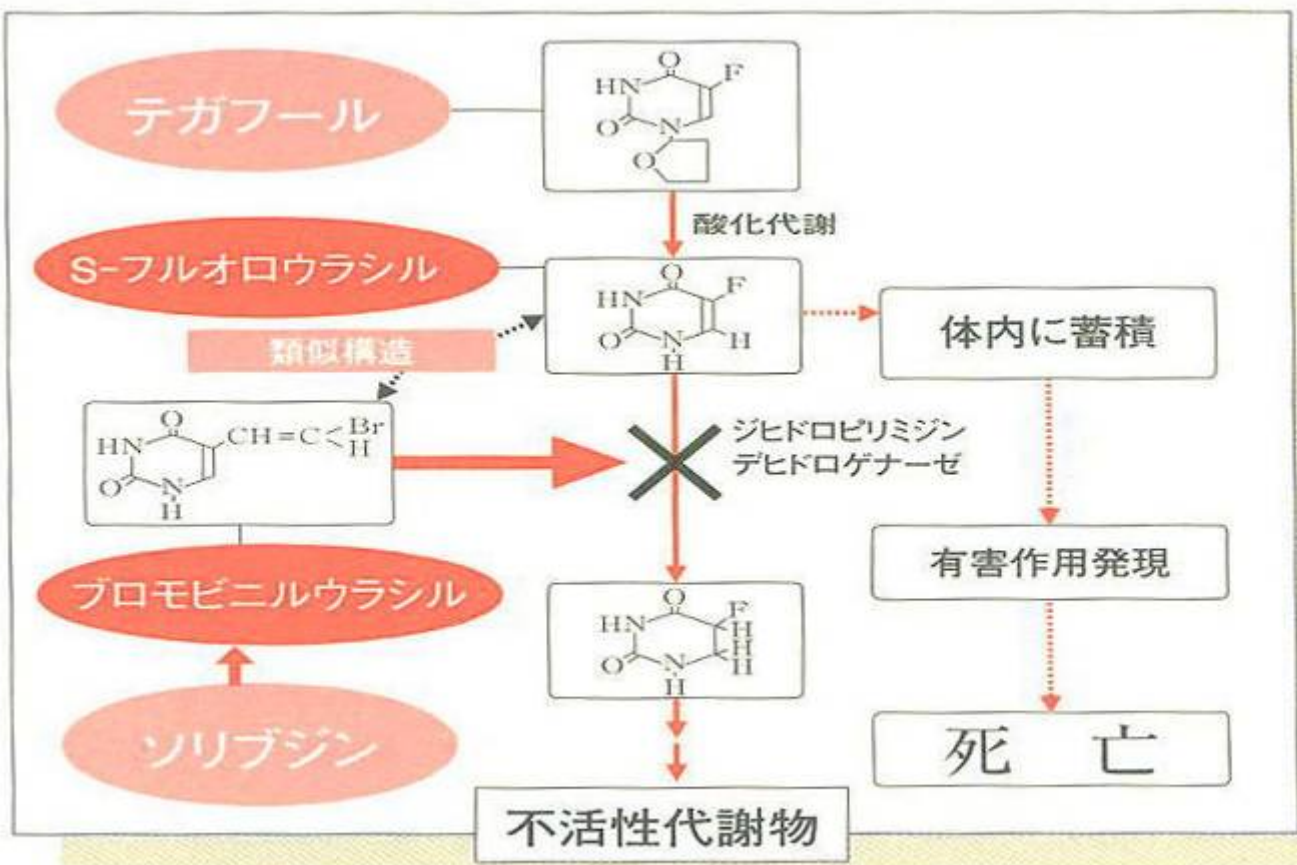


オメプラゾールの血中濃度推移



*出典「薬に弱いヒト」と「困ったクスリ」たち, 東 純一, じほう, 2001年

5-FUとソリブジンの相互作用



※出典「薬に弱いヒト」と「困ったクスリ」たち, 東 純一, じほう, 2001年

セリバスタチンによる副作用 ~ゲムフィブロジルとの薬物間相互作用

用~



日本では、重篤な副作用のためメーカー自主回収へ

†薬事日報平成13年8月27日号

†薬事日報平成13年8月15日号

セリバスタチン服用患者のうち52人(うち米国で31人)の横紋筋融解の副作用による死亡が報告された。

また、米国における31人の患者のうち12人でフィブラート系高脂血症薬ゲムフィブロジルの併用が確認されている。

(British Medical Journal 323, 359 (2001)およびBritish Medical Journal 323, 415 (2001)より)

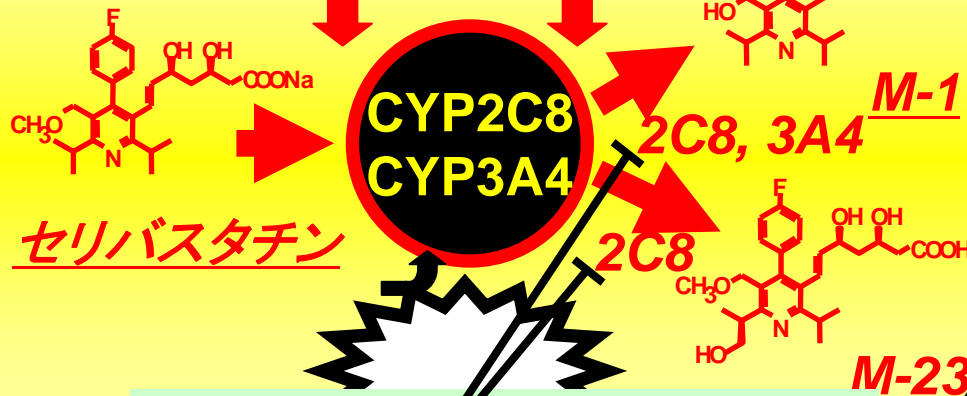
シクロスポリンA

OATP1B1

他のトランスポーター

肝取り込み

セリバスタチンは、多代謝経路を有するために、相互作用のリスクが小さいと考えられていた。



Shitara, Y. et al. J Pharmacol Exp Ther, 304(2): 610-6 (2003)

Shitara, Y. et al. J Pharmacol Exp Ther, 311(1): 228-36 (2004)

Shitara, Y. and Sugiyama Y. Pharmacol Ther, 112(1): 71-105 (2006)

ゲムフィブロジルグルクロナイド

肝臓におけるセリバスタチンの解毒メカニズムと相互作用薬の主な作用点の解明

アルコールの代謝

アルコールに弱いとは：感受性の問題？代謝の問題？

(エタノール) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 酔いの原因

↓
アルコール脱水素酵素 (ADH)
CYP2E1 (薬物代謝酵素の一つ)

(アセトアルデヒド) CH_3CHO 悪酔いの原因

↓
アルデヒド脱水素酵素 (ALDH)

日本人にはこの酵素の活性が無い
か非常に低い人がいる。

(酢酸) CH_3COOH



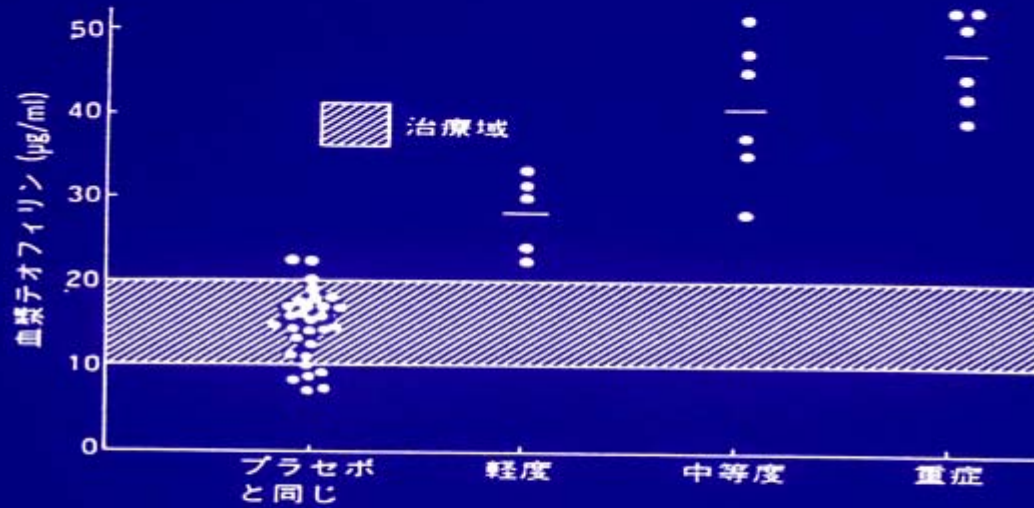


図 IX-3 50例の成人患者の副作用と血漿テオフィリン濃度との関係 (Hendelesら, 1973)

軽度：吐き気，頭痛，振戦

中等度：軽い不整脈

重症：生命にかかわる不整脈，けいれん

✦「臨床薬物動態学」(改訂第2版)

加藤隆一 著

南江堂

1998年

特異体質性薬物毒性とその予防

薬物性肝毒性

1997.12.1 厚生労働省発表 †

糖尿病治療薬トログリタゾン投与に伴う重篤な肝障害に関する緊急安全性情報の配布について

糖尿病治療薬トログリタゾン投与に伴う重篤な肝障害に関する緊急安全性情報の配布について

1. 対象となる医薬品

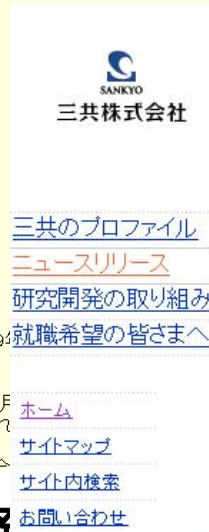
- 一般名: トログリタゾン
- ノスカール錠100, ノスカール錠200
- 販売名: (承認:平成7年9月)
(販売開始:平成9年3月)
- 製造: 三共株式会社(本社:東京都中央区)
- 販売実績: 販売開始以後約60億円(約15万人に使用)

2. 経緯

(1)トログリタゾンは、三共株式会社が開発した糖尿病治療薬であり、我が国では平成9年に米国、英国などで承認されている。

(2)トログリタゾンの肝障害については治験段階では認められていなかったが、本年10月改定が行われたことを受けて、我が国でも三共から医療機関に対して情報提供が行われ

また、本年11月24日に開催された中央薬事審議会副作用第一・第二合同調査会



平成9年12月1日

2000.3.22 三共(株)発表



ニュースリリース

2000年03月22日

ノスカール(トログリタゾン)の販売中止について

三共株式会社(東京都中央区 社長 河村喜典)は、ノスカール(トログリタゾン)の販売を中止いたします。

米国において、ワーナー・ランバート社は平成12年3月21日(現地時間)FDAの指示によりレズリン(トログリタゾン)を自主的に販売中止すると発表しました。中止理由はレズリンに対する度重なるセンセーショナルな報道により、患者や医師がレズリンの安全性/有効性について正しい知識を持って判断することが難しい状況となったため、FDAとの協議の結果、中止することを決定したものでございます。

国内においては緊急安全性情報の配布以降安全性確保対策に万全を期して、販売を継続いたし、重篤な肝障害の発現は大幅に低下しました。その結果糖尿病治療に充分に貢献できたと考えております。

しかしながら、米国及び欧州におけるトログリタゾンの状況を勘案すると、国内においても販売を継続することは困難と判断し、ノスカールの販売を本日をもって中止いたします。

→重症肝障害が**1200-1800人に1人**

○2000.3.21 アメリカで販売中止

○2000.3.22 旧三共が自主回収

○1997.3 日本でノスカール

○1998年

・日本: **約20万人**に処方

→重症肝障害例(入院or入院

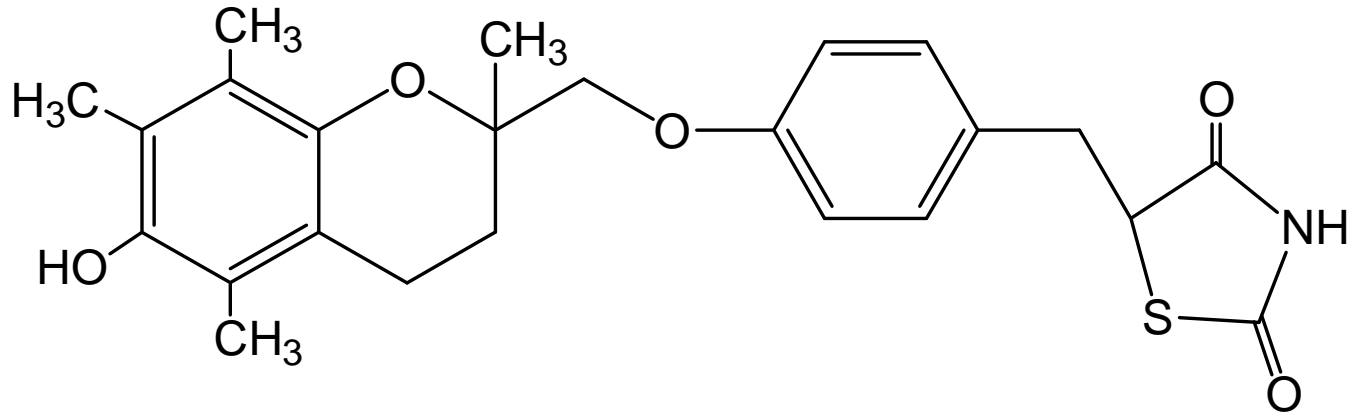
74人(2700人に1人)

→死亡が**4人(50000人に1人)**

・アメリカ: **約60万人**に処方

→肝障害**165例(約3600人に1人)**

抗糖尿病薬トログリタゾンと肝障害



1997年3月 世界最初のII型糖尿病治療薬として発売開始

1997年12月 稀ではあるが重症の肝障害発生のため緊急
安全性情報の発行(約10万人に一人)

2000年3月 自主的な販売中止

トログリタゾンによる肝毒性の特徴

1. 性別、年齢、投与量および併用薬とは無関係
2. 治療開始後 3～5 ヶ月で肝毒性を発症
3. 動物実験では認められない。
4. 特異体質性の肝細胞傷害型肝毒性と診断される。

肝毒性を示した患者の遺伝子解析

I. Watanabe and T. Koga *et al. Clin. Pharm. Ther.* 73, 435-455 (2003)

対照の糖尿病患者さん: 85名

トログリタゾンにより肝毒性を示した糖尿病患者さん: 25名

51 遺伝子を解析

51 遺伝子を解析

CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A

MAOB, Cytochrome C oxidase, UGT1A1, GSTT1, GSTM1,

Nitric oxide synthase 2A (NOS2A), NOS3,

グルタチオン抱合酵素

MRP2, GLUT1, GLUT2,

Glutathione peroxidase 1(GPX1), GPX3, GPX4,

Catalase, SOD1, DT-diaphorase

TNF α , TNFR1, TNFR2, PPAR γ 2, HGf, ADRB3, UCP1

TPMT, CASP9, FAS antigen, CTLA4, RDH5,

Leptin, Leptin receptor, Albumin,

APOA1, APOC3, LPL, CD36, SEP,

Insulin receptor, IGF1, IGF2, IGF receptor 2, IRS1, IRS2,

IRS4, GYS1, GYS2

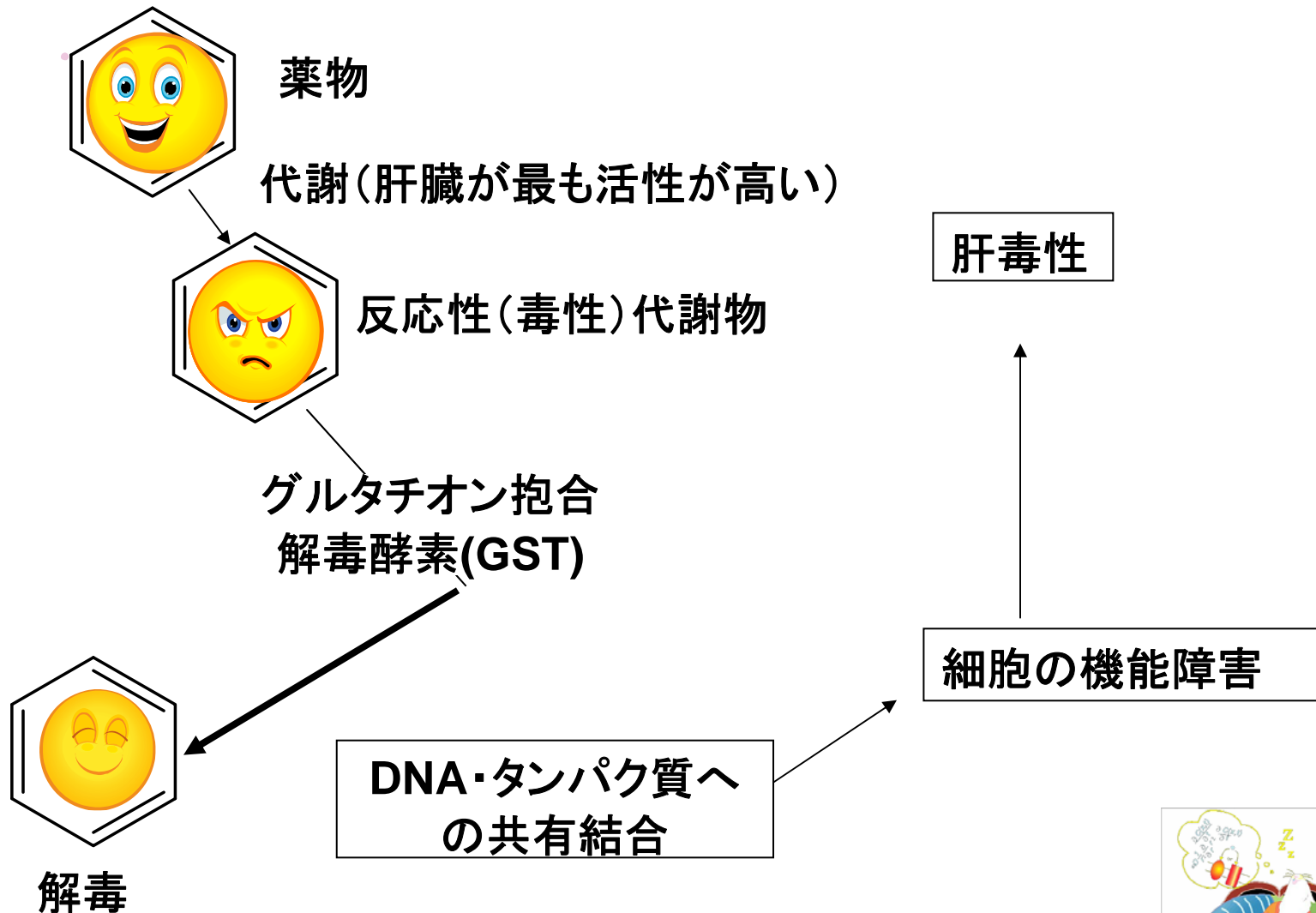
GSTT1とGSTM1遺伝子型

I. Watanabe and T. Koga et al. *Clin. Pharm. Ther.* 73, 435-455 (2003)

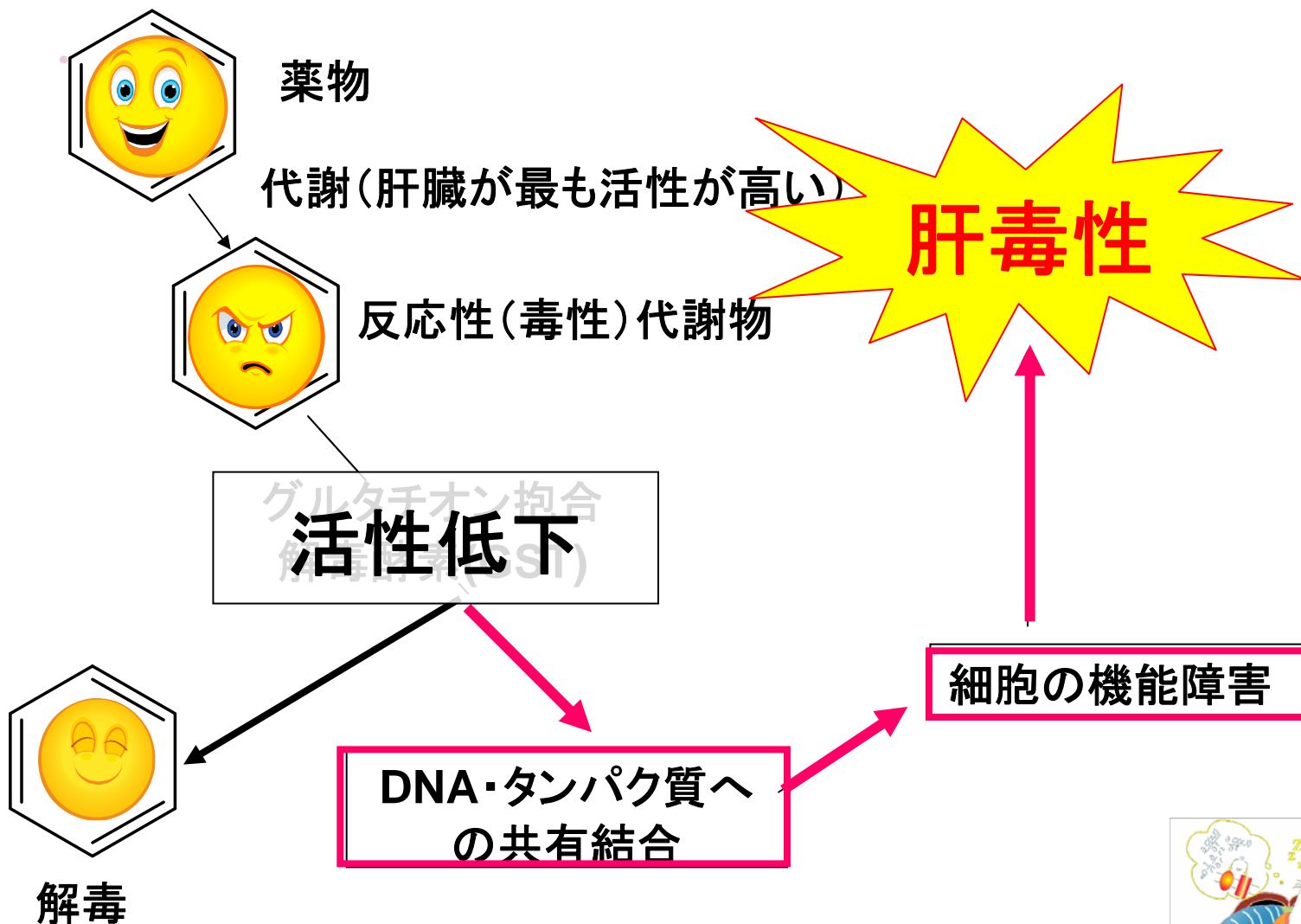
GST 遺伝子		トログリタゾン 耐性患者		トログリタゾン 肝障害患者	
<i>GSTT1</i>	<i>GSTM1</i>	人数	(%)	人数	(%)
野生型	野生型	25	(29)	3	(12)
野生型	欠損型	27	(32)	7	(28)
欠損型	野生型	20	(24)	5	(20)
欠損型	欠損型	13	(15)	10	(40)
合計		85	(100%)	25	(100%)

$p = 0.043$

薬物性肝毒性の発症メカニズム



薬物性肝毒性の発症メカニズム



特異体質性薬物毒性とその予防

1) 毒性代謝物を解毒する活性の低い人(グルタチオン抱合酵素) → 遺伝子解析で分かる。

もっと特異体質を持っている人を鋭敏に検出できる方法はないか？



HLA (Human Leukocyte Antigen, ヒト白血球抗原)はどうか？
臓器移植の際は、ドナーとレシipientのHLAの型が合わないと拒絶反応が強くて移植が難しい。

薬物動態からみた理想的な医薬品

- ✓ 良好な吸収性 (Bioavailability)
- ✓ 血中濃度にバラツキが少ない
- ✓ 血中濃度に非線形性がない
- ✓ 標的臓器へ必要な濃度が必要な時間分布する
- ✓ 反復投与しても蓄積性がない
- ✓ 代謝酵素の誘導、阻害がない
- ✓ 複数の代謝・排泄経路を持つ
- ✓ 活性(毒性)代謝物を生成しない
- ✓ 遺伝多型がない