

第21回日本薬物動態学会年会 北川賞受賞講演

# 新薬開発における薬物動態研究の 重要性

岩崎 一秀

ファイザー(株) 中央研究所

平成18年11月30日

# 自己紹介

## 会社歴

昭和48(1973)年 藤沢薬品工業株式会社 入社 (約26年間勤務)  
平成10(1998)年 ノバルティスファーマ 入社 (約2年間勤務)  
平成13(2001)年 ファイザー株式会社 入社 (約5年間勤務)

## 新薬開発歴

開発・申請 藤沢薬品工業株式会社  
ノバルティスファーマ  
創薬 ファイザー株式会社

## 研究歴

専門分野 薬物動態学  
学位 薬学博士 昭和54年  
「肝ミクロソームによる第三級アミン N-オキシド還元反応に関する研究」  
留学 イギリス 昭和58～59年(1983～1984年)  
奨励賞 日本薬物動態学会 平成5年  
「N-Sulfoconjugationの性差に関する研究」

# 申請に関与した薬物

- セフジニル（セフェム系経口抗生物質）
- オメプラゾール（消化管潰瘍治療薬）
- タクロリムス（FK506、免疫抑制剤）
- シクロスポリン（ネオーラル、免疫抑制剤）
- バルサルタン（高血圧症治療薬）

# 主な研究テーマ

- 抗炎症剤チアラミドの体内動態  
(1973 ~ 1995年)
- 第三級アミン N-オキシド還元反応  
(1973 ~ 1978年)
- N-およびO-sulfoconjugation  
(1980 ~ 1995年)
- タクロリムスの体内動態  
(1985 ~ 2001年)

# 研究テーマ

- 抗炎症剤チアラミドの体内動態
- 第三級アミン N-オキシド還元反応
- N-およびO-sulfoconjugation
- タクロリムスの体内動態

# 抗炎症剤チアラミドの体内動態

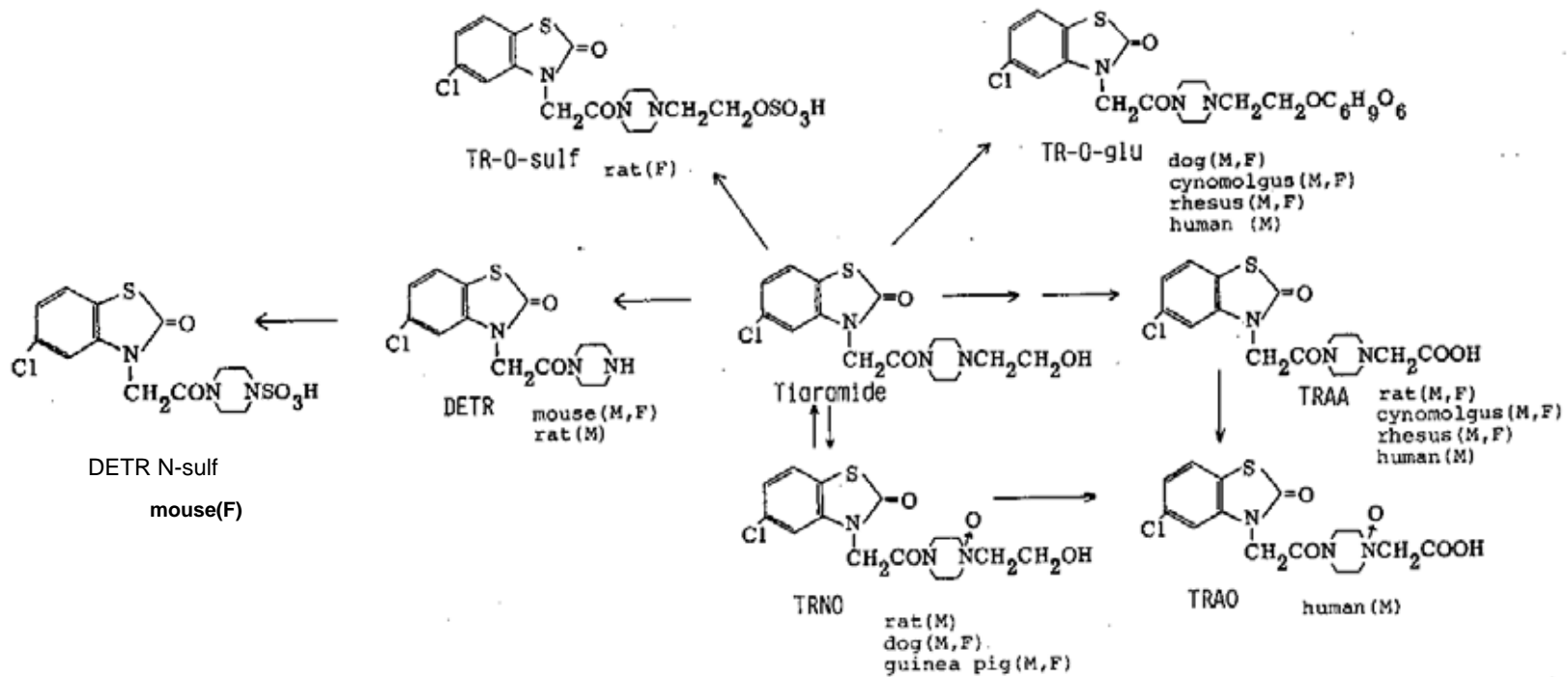


Figure 3. Major metabolic pathways of tiaramide in experimental animals and man.

チアラミドの代謝経路: 脱アルキル化反応、アルコール基の酸化  
グルクロン酸抱合、スルホ抱合

# チアラミドを代謝する代謝酵素

- Phase I enzymes
  - Cytochrome P450 (CYP)
  - Alcohol and aldehyde dehydrogenase (ADHs)
  - Flavin-containing monooxygenase (FMO)
- Phase II enzymes
  - UDP-glucuronosyl transferase (UGT)
  - Sulfotransferase (SULT)

# チアラミドの代謝に関する代謝酵素

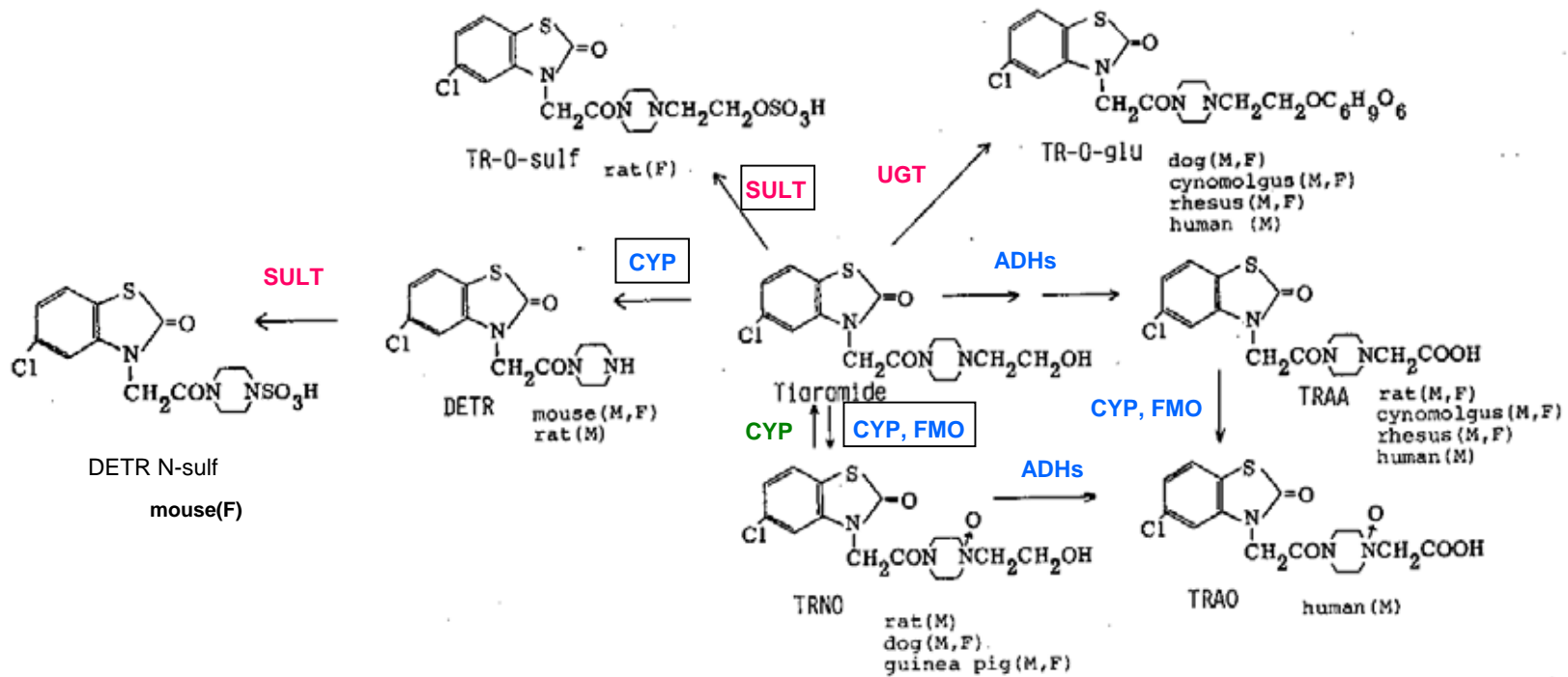


Figure 3. Major metabolic pathways of tiaramide in experimental animals and man.

ラットにおける代謝物  
排泄の性差/年齢差



生成酵素の活性と連関



# 研究テーマ

- 抗炎症剤チアラミドの体内動態
- 第三級アミン N-オキシド還元反応
- N-およびO-sulfoconjugation
- **タクロリムスの体内動態**

# タクロリムス (FK506)

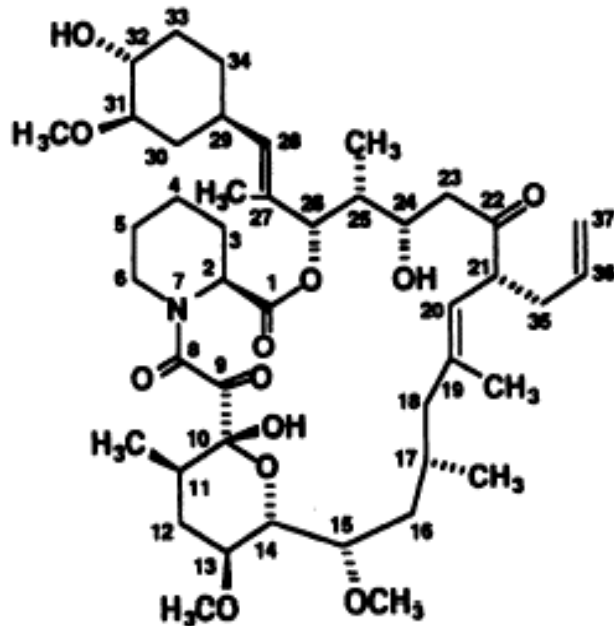


FIG. 1. Structure of FK506.

## 免疫抑制剤

経口剤、静注剤(プログラフ)

移植

肝、腎、心、肺、脾

骨髄

自己免疫疾患

全身型重症筋無力症

関節リウマチ

軟膏(プロトピック)

アトピー性皮膚炎

23員環マクロライド(分子量 804)

# タクロリムス (FK506) - ADMEの特徴・問題点

過程	特徴	注意点
吸収 (Absorption)	脂溶性が高いため溶解難く、吸収が不良かつバラツキが大きい	血中濃度がバラツク
分布 (Distribution)	分布容積が大きい(臓器へ広範囲に分布) 赤血球に特異的に分布(結合タンパク) (中枢移行にトランスポーターが関与)	血中濃度が低いので高感度定量法が必要 全血濃度を測定
代謝 (Metabolism)	代謝により体内から消失 CYP3Aで代謝される	中枢毒性 薬物相互作用 阻害、誘導
排泄 (Excretion)	未変化体としてはほとんど排泄されない	代謝物

# タクロリムス (FK506)

## - 臨床で使用する際の留意点 -

### 血中濃度モニタリング (TDM) - 臓器移植時

治療域が狭い

血中濃度 上がりすぎると毒性発現 (腎臓毒性、中枢毒性等)

下がりすぎると拒絶反応 (移植臓器廃絶)

薬理活性が強く投与量が低いため血中濃度が低い

酵素免疫学的定量方法により測定

特異性 (代謝物の交叉性)

### 代謝により体内より消失

血中代謝物の薬理活性

併用薬剤が他の疾患より多い

薬物相互作用

CYP3Aにより代謝

# タクロリムス (FK506) 代謝経路

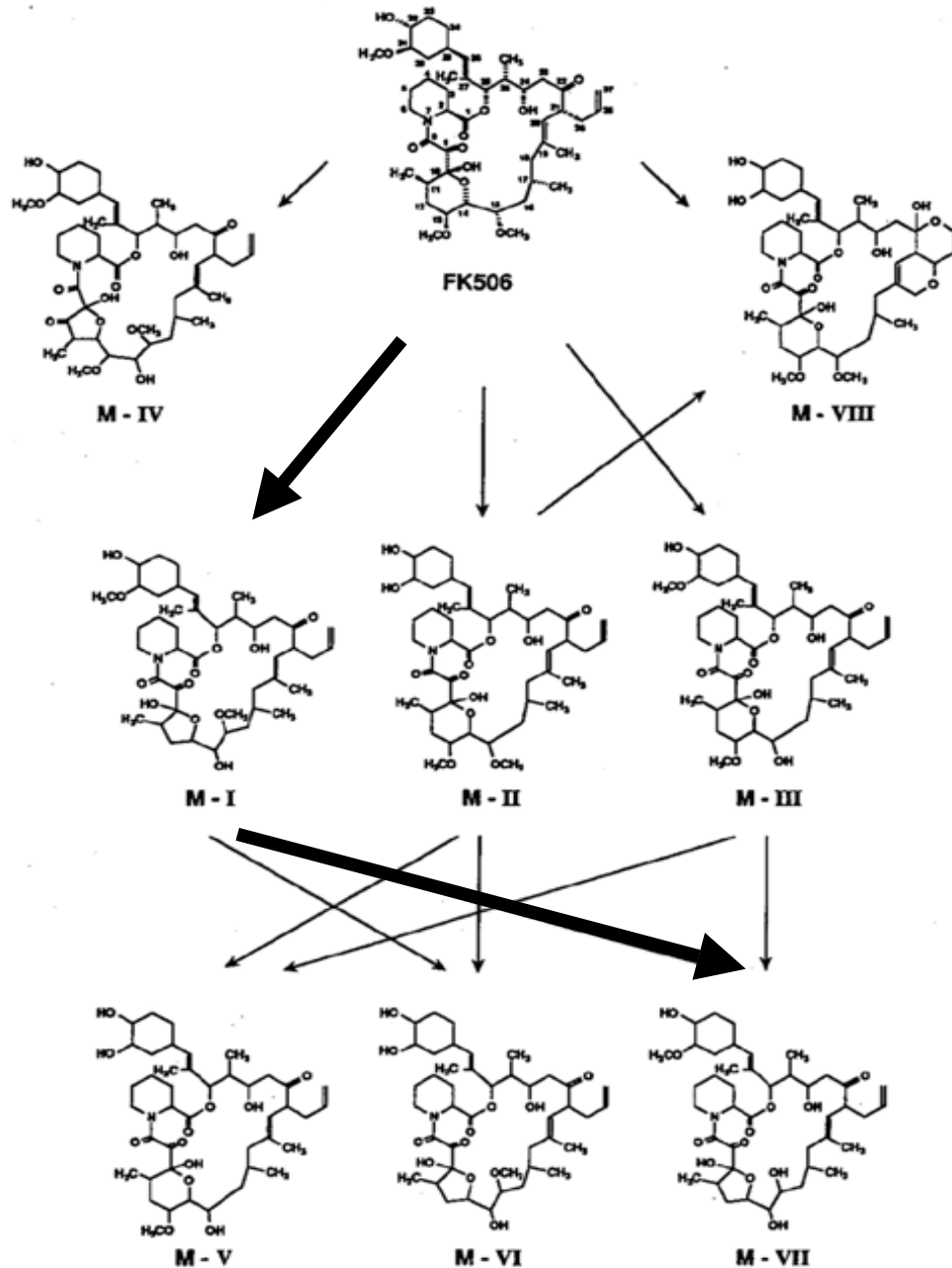


FIG. 5. Proposed structures of the isolated metabolites.

## 代謝物の同定

In vivo試験では  
困難なため、  
in vitroで実施

## 代謝経路

脱メチル化反応  
13位 17位

## 代謝酵素の同定

CYP3A4/5が関与

阻害剤・精製酵素・  
発現酵素

# タクロリムス (FK506) 代謝物の免疫交差性

**Table 1.** Characterization of FK506 Metabolites in FKBP12 binding, Pentamer Complex Formation, MLR Suppression and Immuno-cross reactivity to anti-FK506 monoclonal antibody #60-46-1

Characterization of FK506 Metabolites (%)			
	FKBP12 Binding Activity	Complex Formation Assay	
	9.6	13.1	
	14.2	79.7	
	116.0	0	
	1.6	6.4	
	20.0	0	
	1.3	7.7	
	2.3	0	
	100	100	

$r=0.336$        $r=0.988$   
 $r=0.302$

Values are calculated as relative activities of FK506.

For FKBP12 binding activity, displacing concentration of FK506 and its metabolites to  $^3\text{H}$ -FK506 was compared. Pentamer forming activity was assessed by measuring bound calcineurin to the solid phase by anti-calcineurin A  $\alpha$  antibody(7). MLR suppressive and immuno-cross reactivity data were taken from ref. 4 and 5.

# Specificity of Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Kidney Transplant Patients

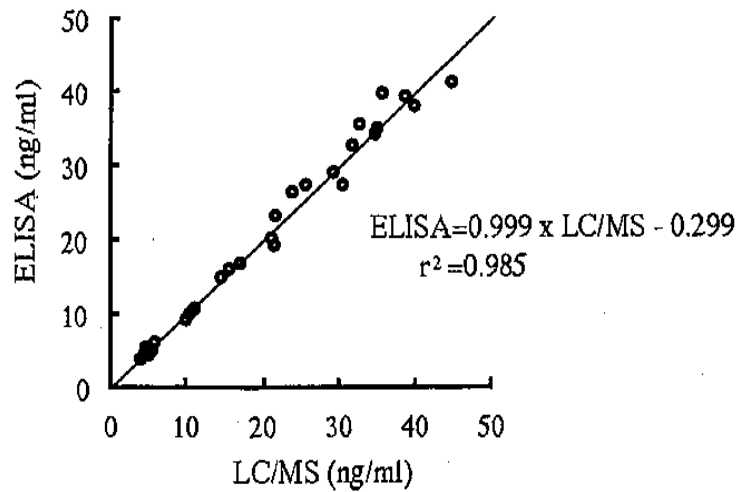


Fig 1. Concentration of FK 506 levels between LC/MS and ELISA.

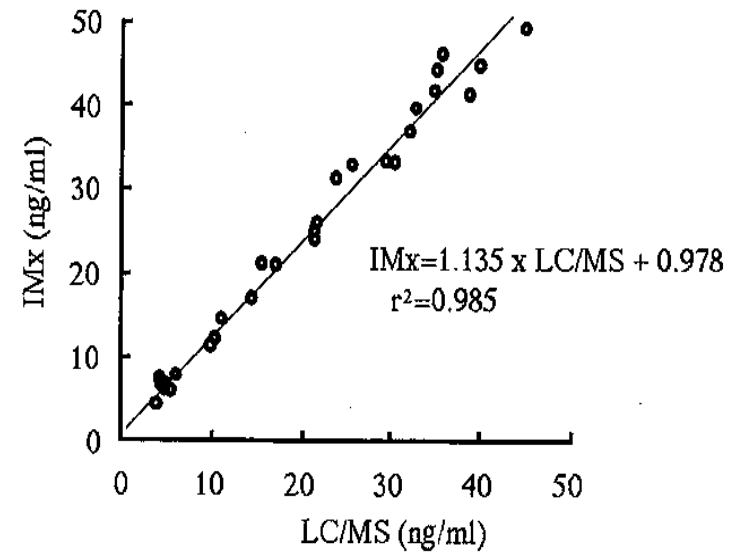


Fig 2. Concentration of FK 506 between LC/MS and IMx.

# タクロリムス (FK506) の開発 - 薬物動態の貢献 -

## 申請まで

申請データの効率的な取得

免疫抑制剤特有の問題点に対処

シクロスポリンと比較

吸収、分布、代謝の特徴

代謝 使用上の注意に反映

臨床試験の迅速な進展に協力

測定法の開発

薬物相互作用

## 承認後

薬物動態が関与する問題点に情報を提供

薬物相互作用

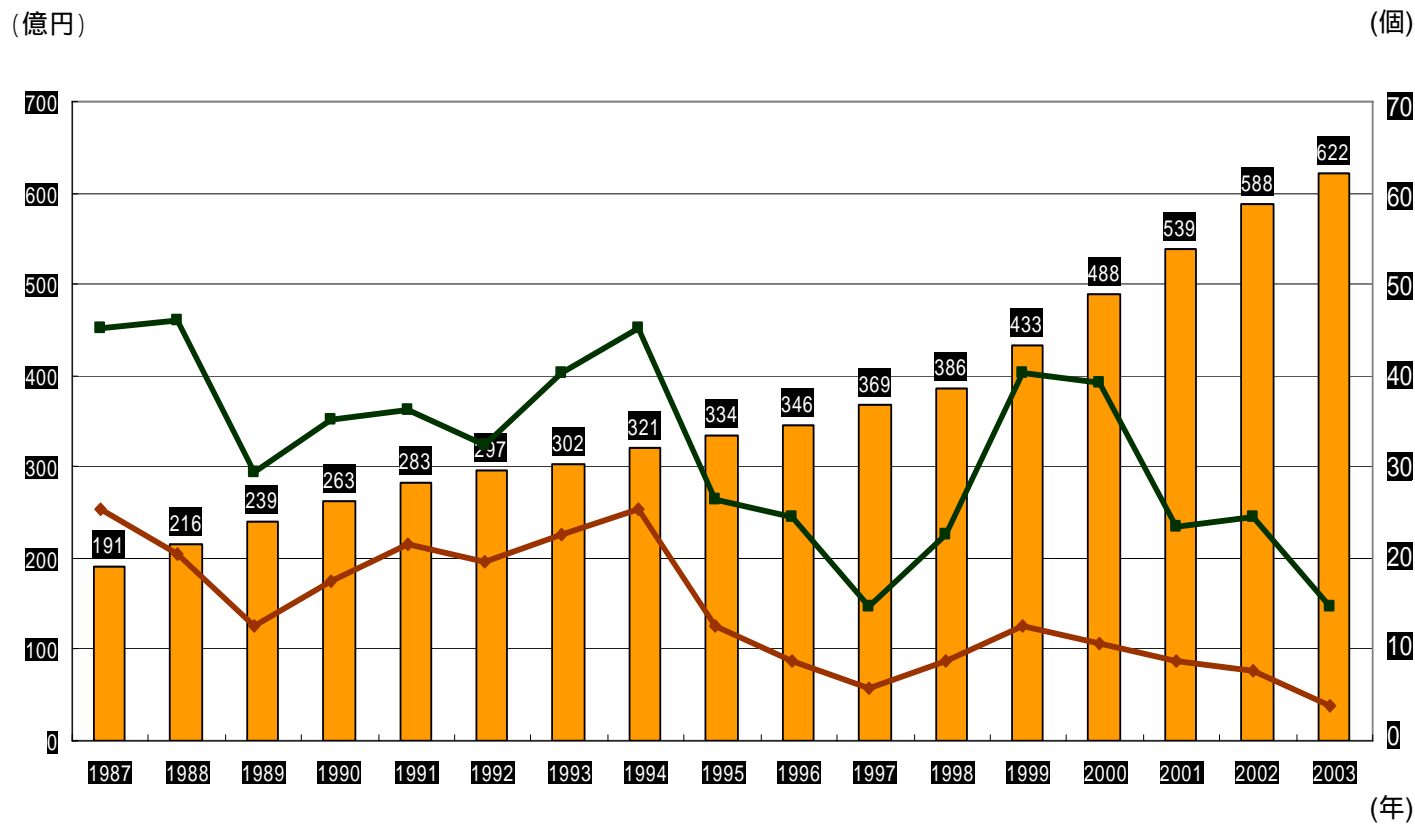
血中濃度 (TDM)

濃度管理 (治療濃度域)

精度管理 (酵素免疫学的定量方法)



# 国内製薬企業開発現状

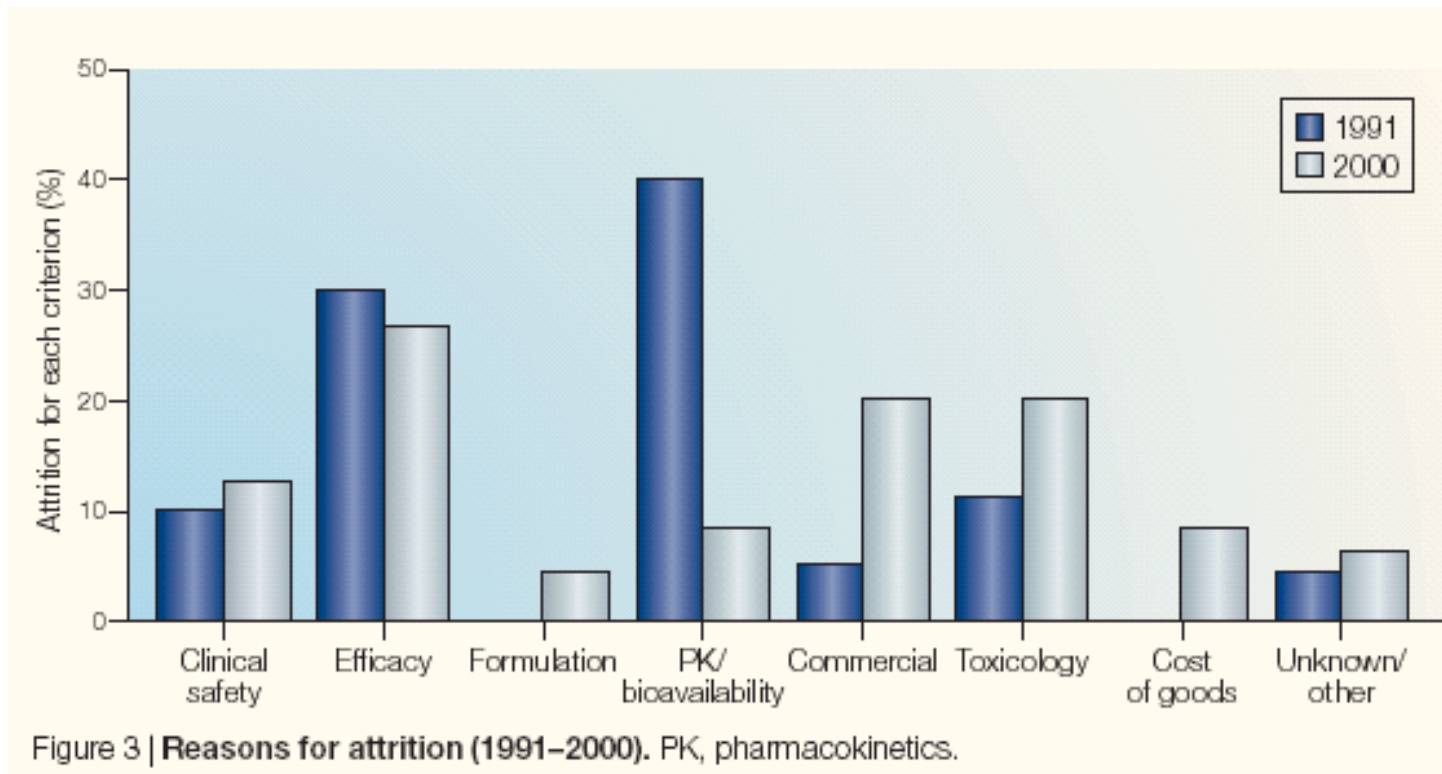


国内大手10社の研究開発費の平均

製造承認数

輸入承認数

# 開発中止の原因



Nature Reviews Drug Discovery, 3, 711-715 (2004)

# これからの薬物動態研究

## 薬物動態研究の目的

ヒトでの薬効・毒性発現の予測に寄与

ヒト薬物動態の予測

薬効・毒性発現と薬物濃度の関連を明らかにすること

## ADME分野からの新しいテクノロジー / 概念の導入

ターゲットの分布: 分子イメージング (PET等)

In silico 予測

探索的臨床試験 (欧米では既に実施)

新しいツールの開発

ヒトにおける薬理作用の予測

バイオマーカー

PK/PD

ヒトの毒性を予測できる系の構築

TK/TD

市販後発売中止に至る重篤な副作用の予測

バイオマーカー

# 謝辞

慶応大学医学部  
加藤隆一名誉教授  
東北大学薬学部  
山添康教授  
大阪市大医学部  
舩江良彦教授  
金沢大学薬学部  
横井毅教授  
大阪府衛研  
島田力博士  
昭和薬大  
山崎浩史教授

藤沢薬品工業  
野口英世博士  
白神歳文博士  
丹羽俊朗博士  
University of Surrey  
Prof. D.V. Parke  
Dr. C. Ioannides  
Vanderbilt University  
Prof. F. Guengerlich

お世話になった方々