

望ましい性質を持つ物質の探索と創成 ー創薬科学の分野からー

薬はどうして効くのか？
薬のトランスポーター
薬とヒトの相性

杉山雄一

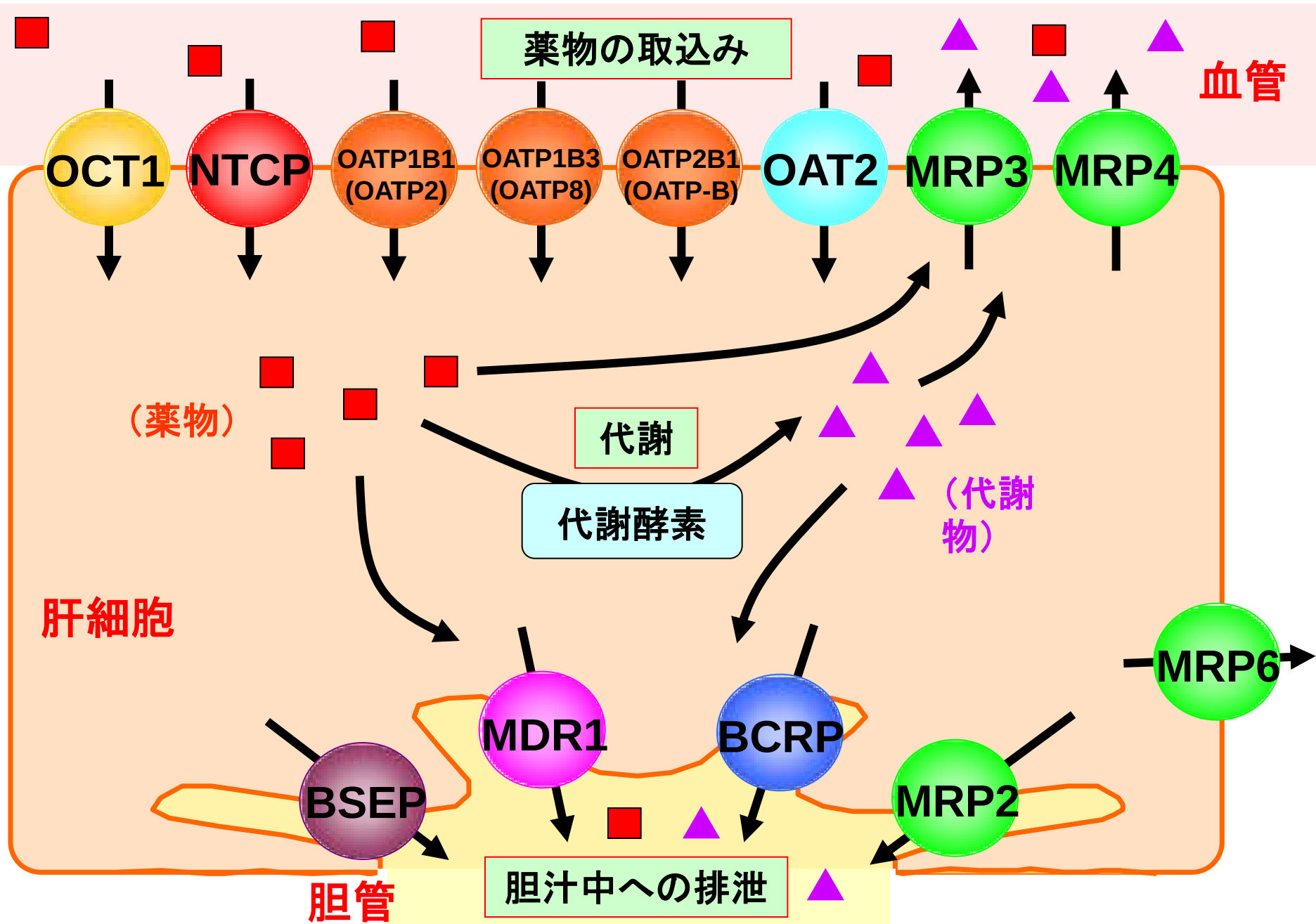
東京大学大学院薬学系研究科 教授

東京大学 学術俯瞰講義

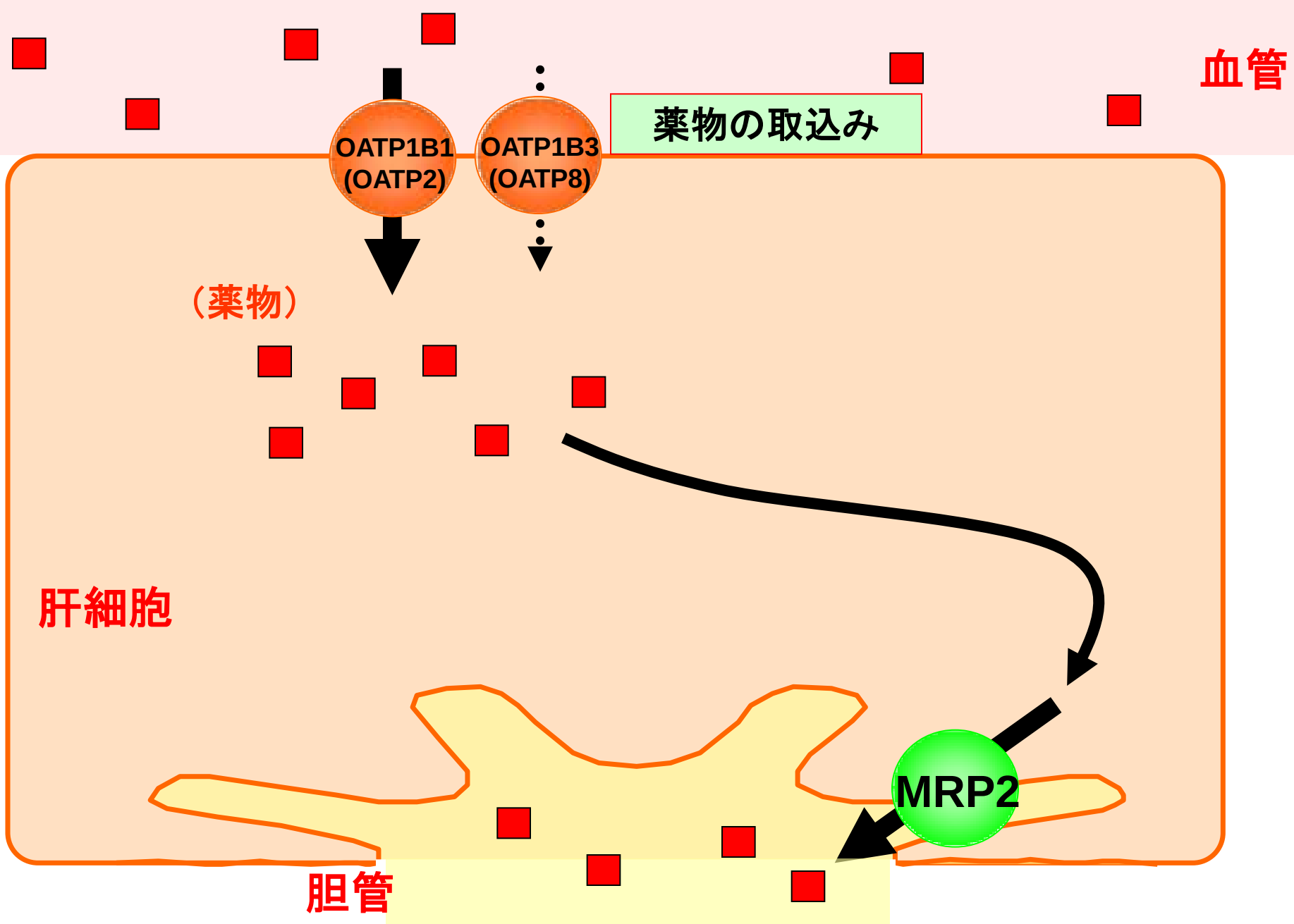
駒場キャンパス 18号館ホール

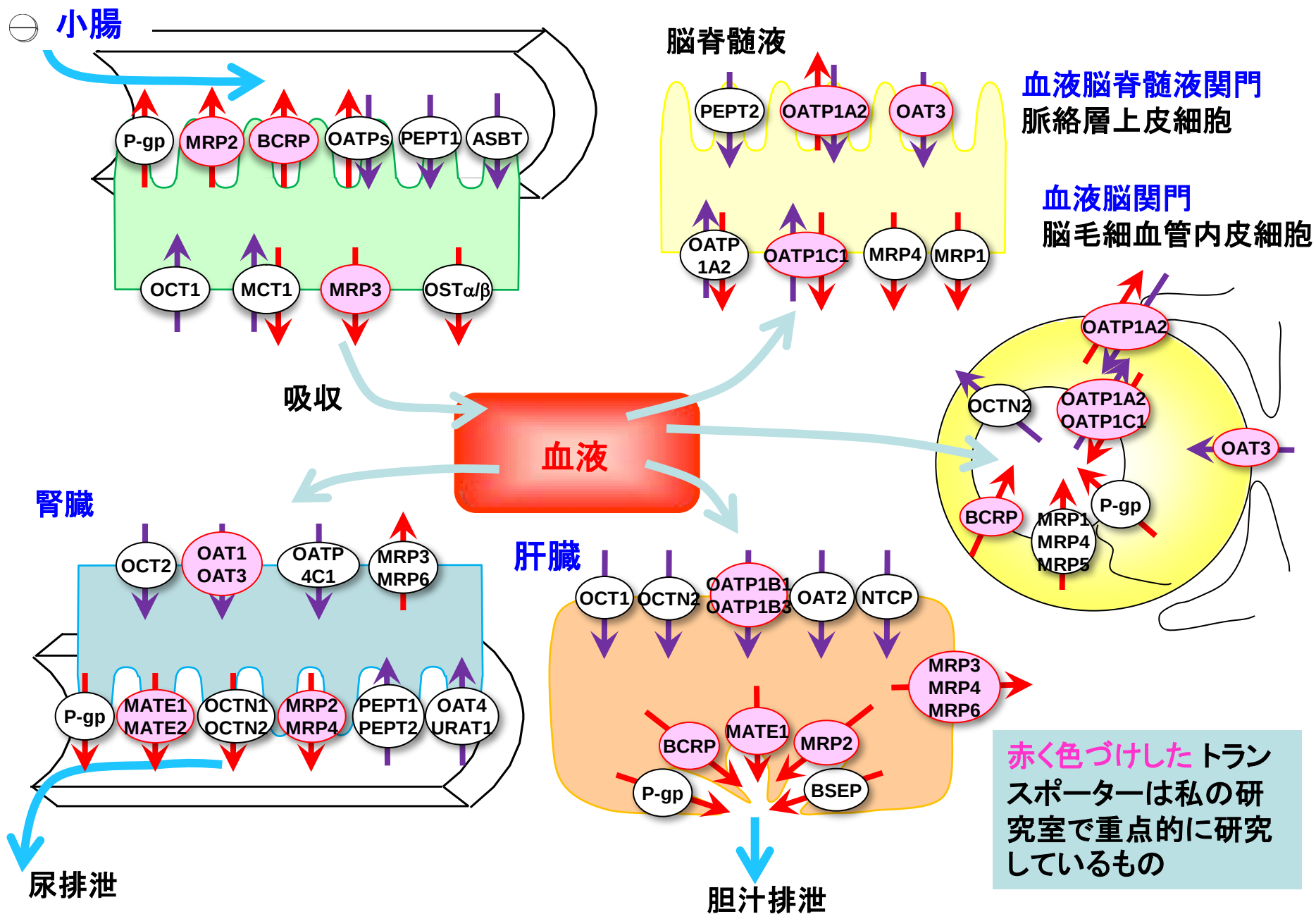
「※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」

肝臓のトランスポーター



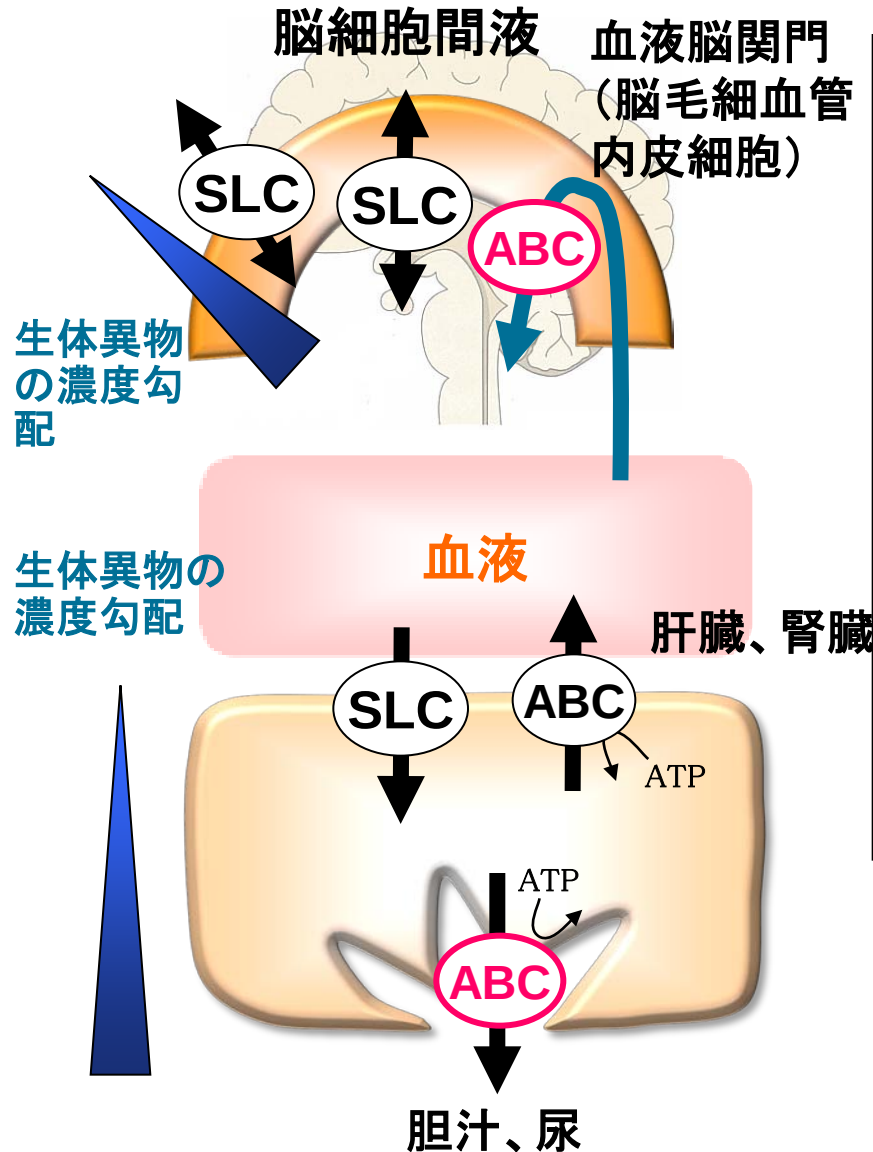
薬の肝臓での動き 例: プラバスタチン(高脂血症治療薬)



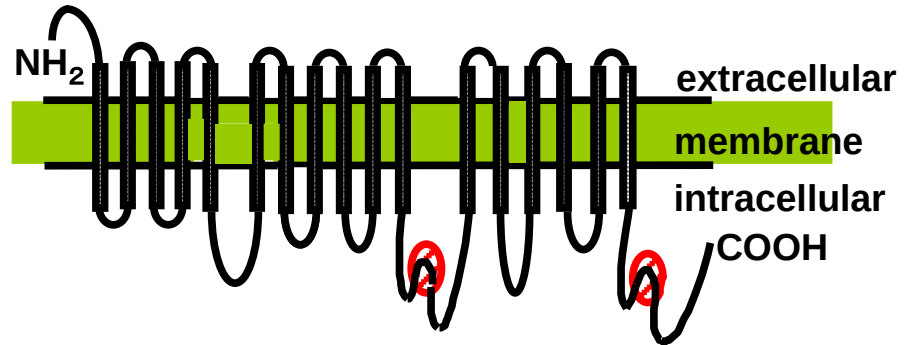


肝、腎、小腸、脳に発現している主な薬物トランスポーター

トランスポーターの異物解毒における役割



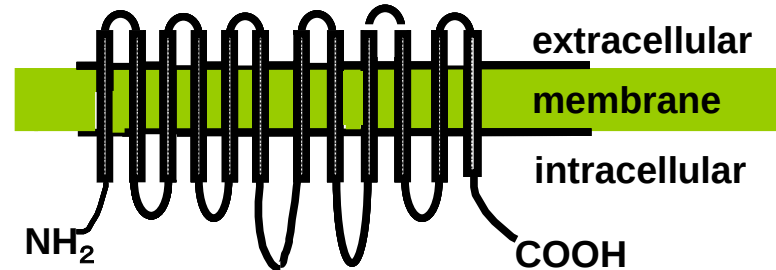
ABC (ATP binding cassette) トランスポーター



○ ATP Binding Cassette (ABC)

e.g. MRP2 MDR1 BCRP BSEP MRP3 MRP6

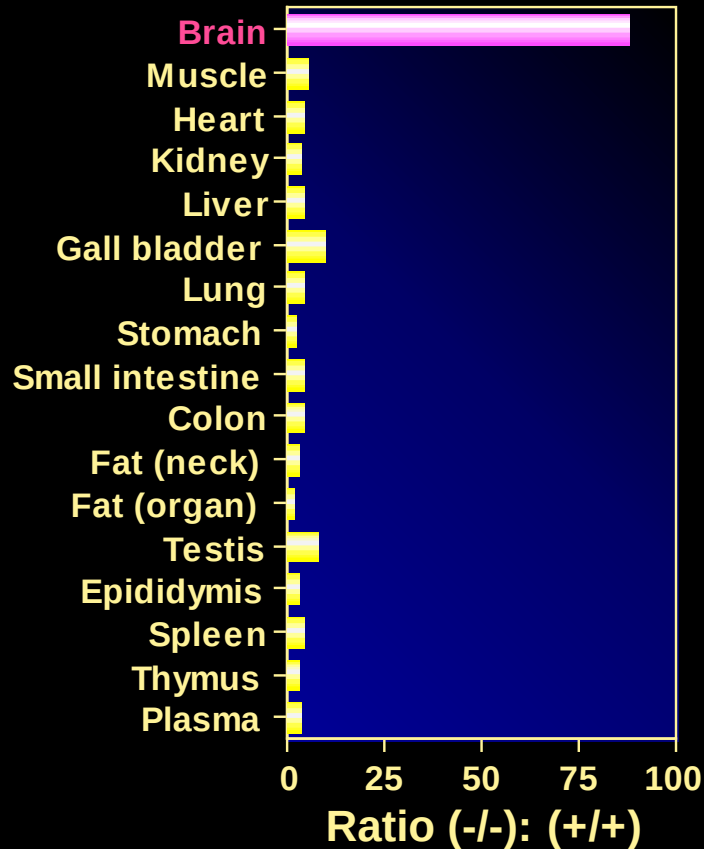
SLC (solute carrier) トランスポーター



e.g. OATP NTCP OAT OCT

Increased Sensitivity to the Neurotoxic Pesticide Ivermectin in Mdr1a (-/-) Mice

Tissue Concentration Ratio of Ivermectin between Mdr1a (+/+) and (-/-) Mice



A.H. Schinkel et al. (1994) Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs Original Research Article. *Cell* 77(4): 491-502, Table1 を元に作成。

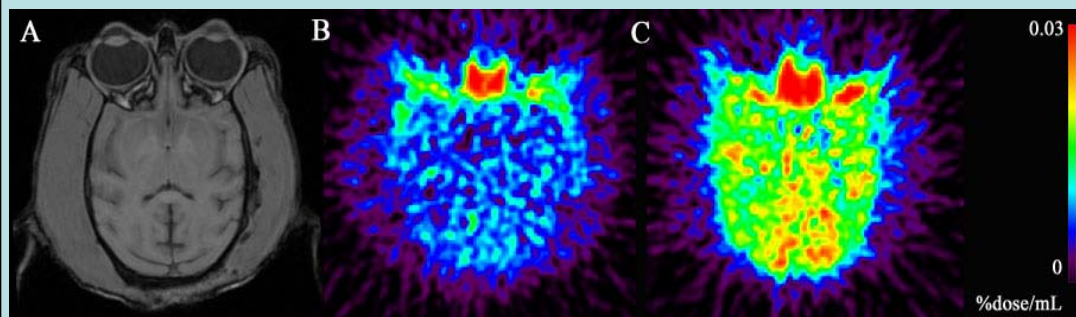
著作権上の都合により
ここに挿入されていた図表
は削除致しました。

著作権上の都合により、ここに挿入されていた図表は削除致しました。

サルでのPET試験の結果

非投与群

投与群



P-gp阻害剤との併用により、脳内薬物濃度が顕著に増加した。

† Lee YJ, et al J Pharmacol Exp Ther 316:647-53 (2006)

十二指腸ではSNPsにより、P-gpの発現量が異なる。脳で同様にSNPとP-gp発現量に相関があった場合、脳内薬物濃度が異なることが予想される。

健常人ボランティアを対象とした臨床試験

[¹¹C]verapamil (PETにより、脳内濃度を非侵襲的に測定)

(放医研 須原哲也 博士との共同研究)

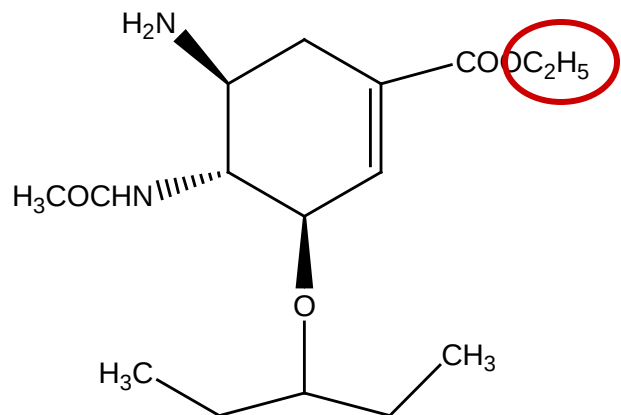
Takano A, et al J Nucl Med. 47:1427-33, 2006.

P-gpの遺伝子多型と脳毛細血管における異物排泄、中枢への薬物移行の個人差

背景 1. oseltamivirとその活性型分子の物性について

Oseltamivir (TAMIFLU): Anti-influenza drug

Parent form



M.W. : 312.40

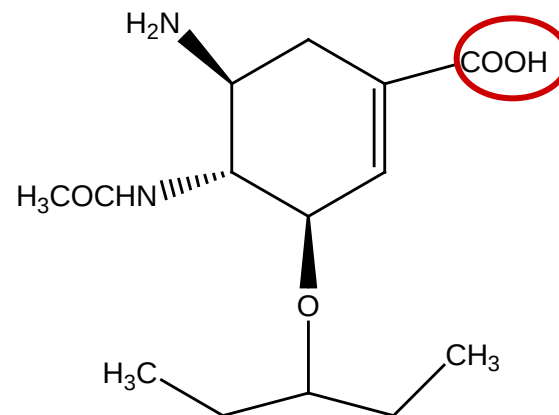
Log D (at pH7) : -0.30

pKa : 14.68 (Acidic)

8.81 (Basic)

Ro 64-0802 (pharmacologically-active form)

加水分解
Carboxylesterase
(CES)



M.W. : 284.35

Log D (at pH7) : -2.05

pKa : 4.13 (Acidic)

9.26 (Basic)

- Oseltamivirは、インフルエンザウイルスのneuraminidaseを選択的に阻害するRo 64-0802のプロドラッグ体である。
- 2006年、日本においてOseltamivirの処方数は1000万件を超えた。
- Oseltamivirを服用した、主に若年性のインフルエンザ罹患患者において異常行動が報告されている。

背景 2. oseltamivir服用後の異常行動について

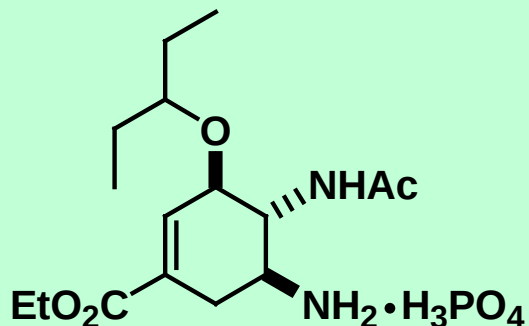
- 2001年の販売開始以来、飛び降り等のような異常行動を示したのは国内で211人(2007年6月現在)
- 年代別でみると、10歳未満が33.6%、10～19歳が44.5%で、合計78.1%に達し、異常行動の副作用の多くは19歳以下から報告されていた。(薬事日報より)
- オセルタミビル服用と異常行動との因果関係は不明ではあるが、2007年3月厚生労働省は、10代への使用制限を指示した。



- 因果関係については、詳細で科学的な臨床データの疫学解析を待つて結論を出す必要がある。
- 本研究では、疫学解析結果に先立って、以下に示す体内動態メカニズムを行うことにより、“”オセルタミビル服用が、異常行動の一原因であるとするならば””どういうメカニズムが考えられるかについて、考察を加えた。

1. 末梢組織におけるoseltamivir及びAcid formの体内動態制御機構
2. 中枢への両化合物の移行性並びにその分子機構

Oseltamivir (タミフル)



消化管
(吸収)

中枢性副作用 ?

Cetral nervous
System (CNS)

ester form

esterase

acid form

OAT3

Brain endothelial
cells
(BBB)

MRP4

Blood

P-gp

ester form

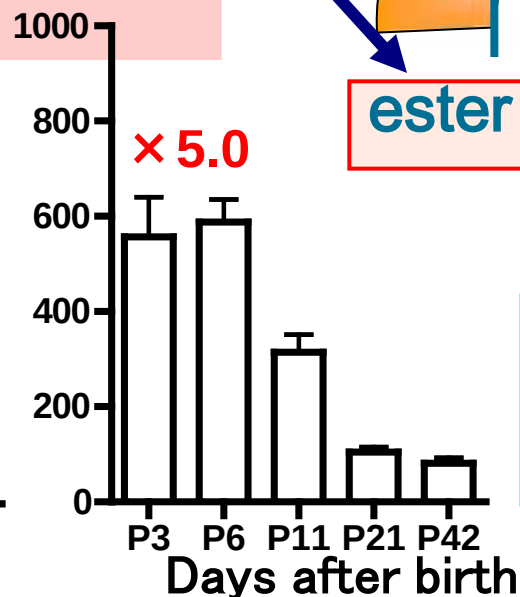
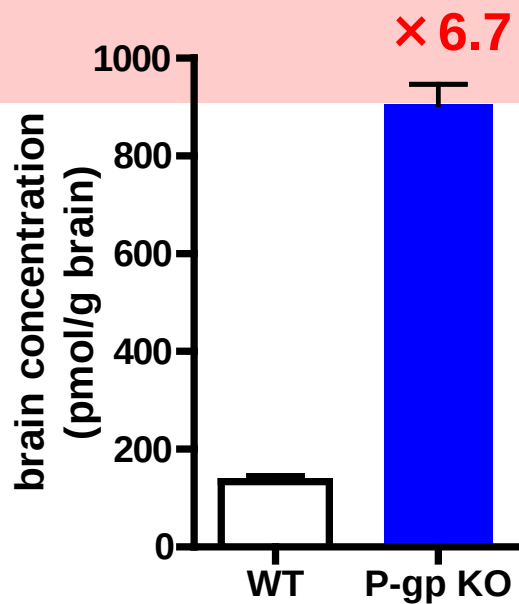
esterase

acid form

Liver

若年ラットでは、P-gpの脳内濃度が低下しており、その結果、脳内でのタミフル濃度が上昇する。

タミフルの脳内濃度がP-gpのKOにより大きく上昇する。



インフルエンザ薬 Oseltamivir (タミフル) の脳への分布メカニズム

副作用の確率(XX万人に一人)

■ $F(\text{Tox}) = F_{\text{mdr1}} \times F_{\text{other trans}} \times F_{\text{ces}}$

■ 0.001 0.1 0.1 0.1

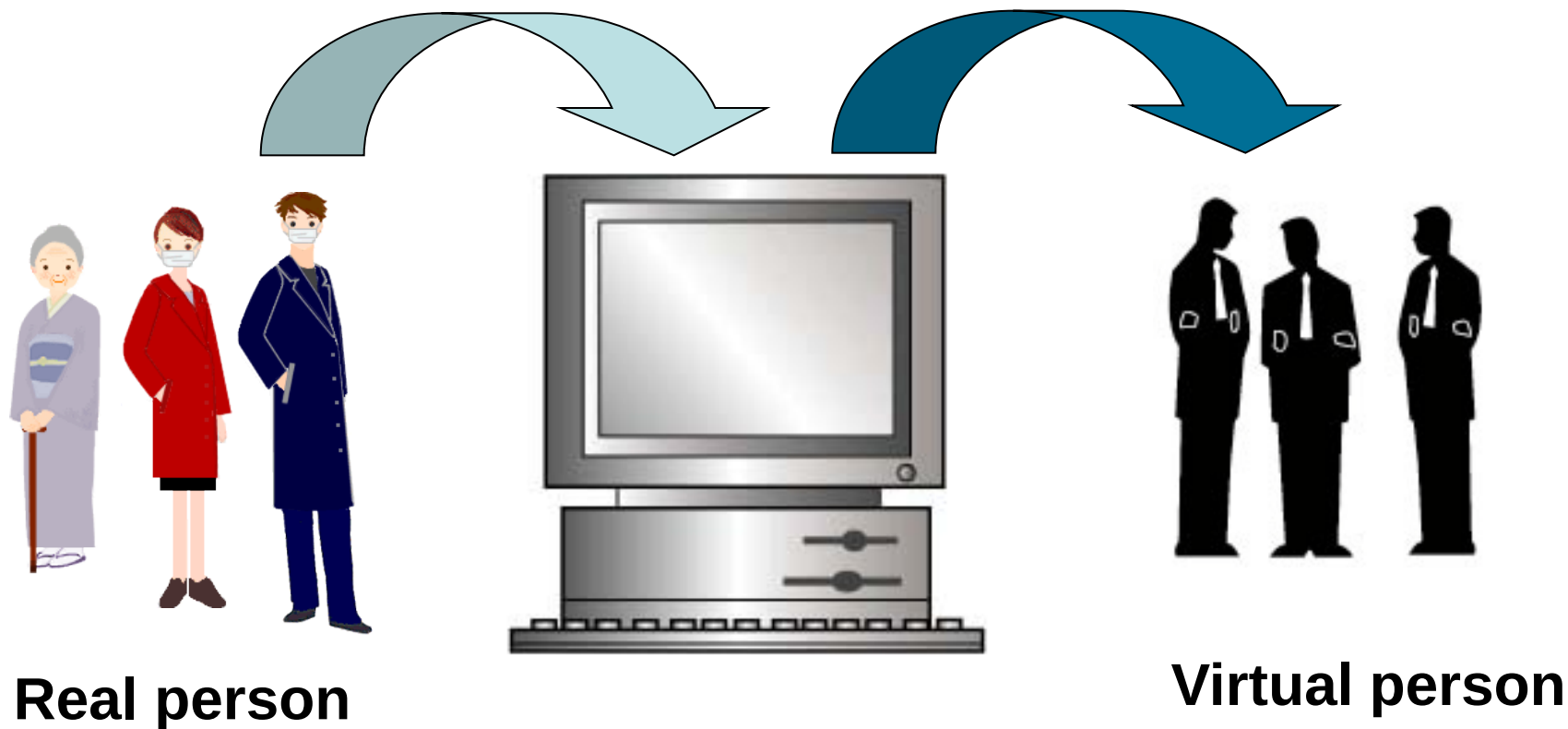
■ 0.000001 0.05 0.01 0.02

■ 0.0000001 0.01 0.01 0.01

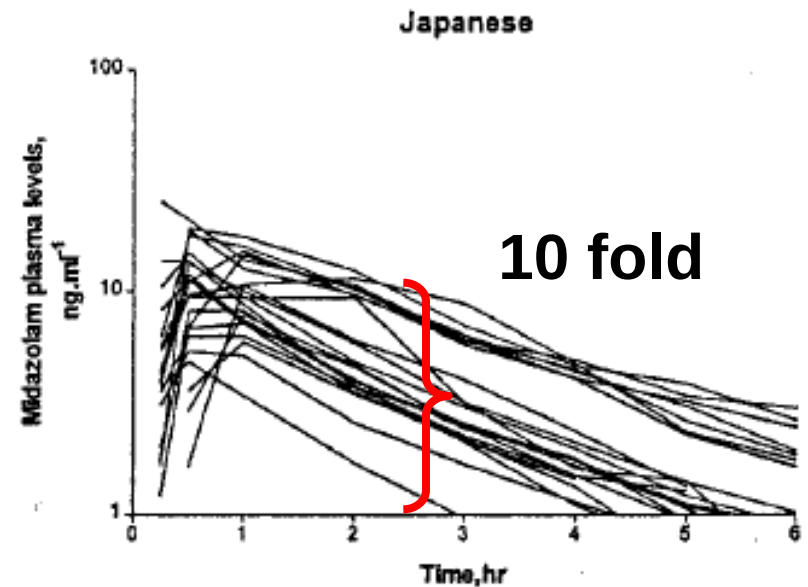
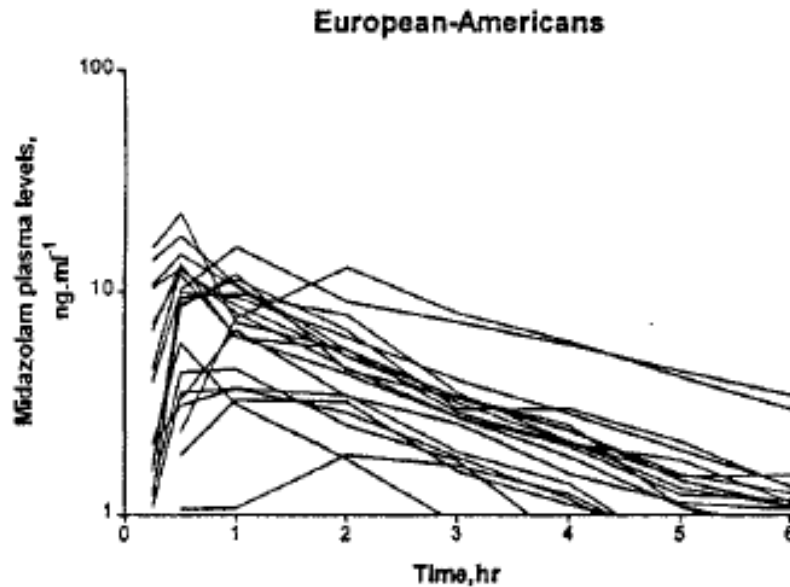
Virtual Clinical Trials

生理学的、生化学的
パラメータの個体差デー
タを収集

様々なバーチャルパーソ
ンをコンピュータ上に発
生させる



ミダゾラム 2mg 経口投与時の血漿中濃度推移



Clin Pharmacol Ther. 69, 333, 2001

明確な遺伝多形の認められていないCYP3A4の基質
においても約10倍の個体差が認められる

個体間変動を生む要因 (動態の支配要因)

平均値±SD

体重

肝重量

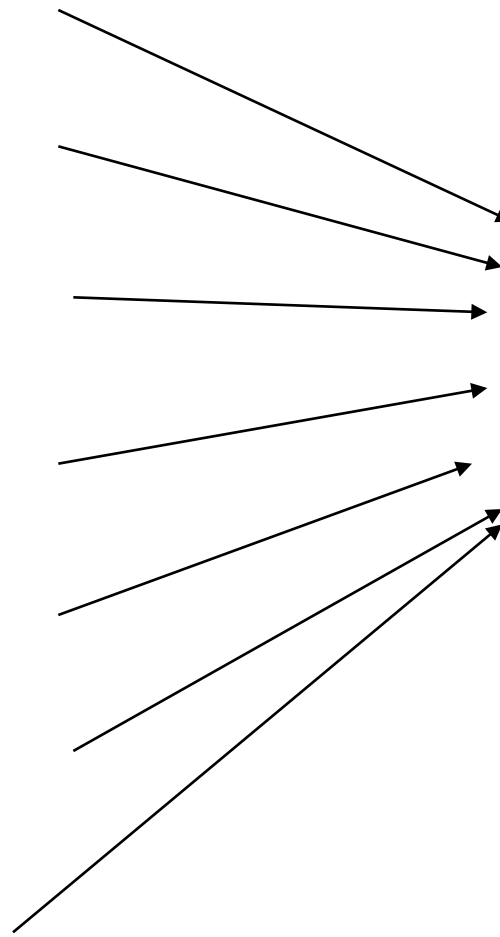
酵素量

トランスポーター量

血清タンパク濃度

肝血流速度

糸球体ろ過速度



種々の条件のバーチャル パーソン

乱数によりパラメータ発生



体重

肝重量

酵素量

トランスポーター量

血清タンパク濃度

肝血流速度

糸球体ろ過速度

ミダゾラムの体内動態

日本人

63.6 ± 7.4 kg

欧米人

83.2 ± 10.6 kg



共通のパラメータ

CL_{int,h}: 16.3mL/min/mL liver
(individual difference: 33%)

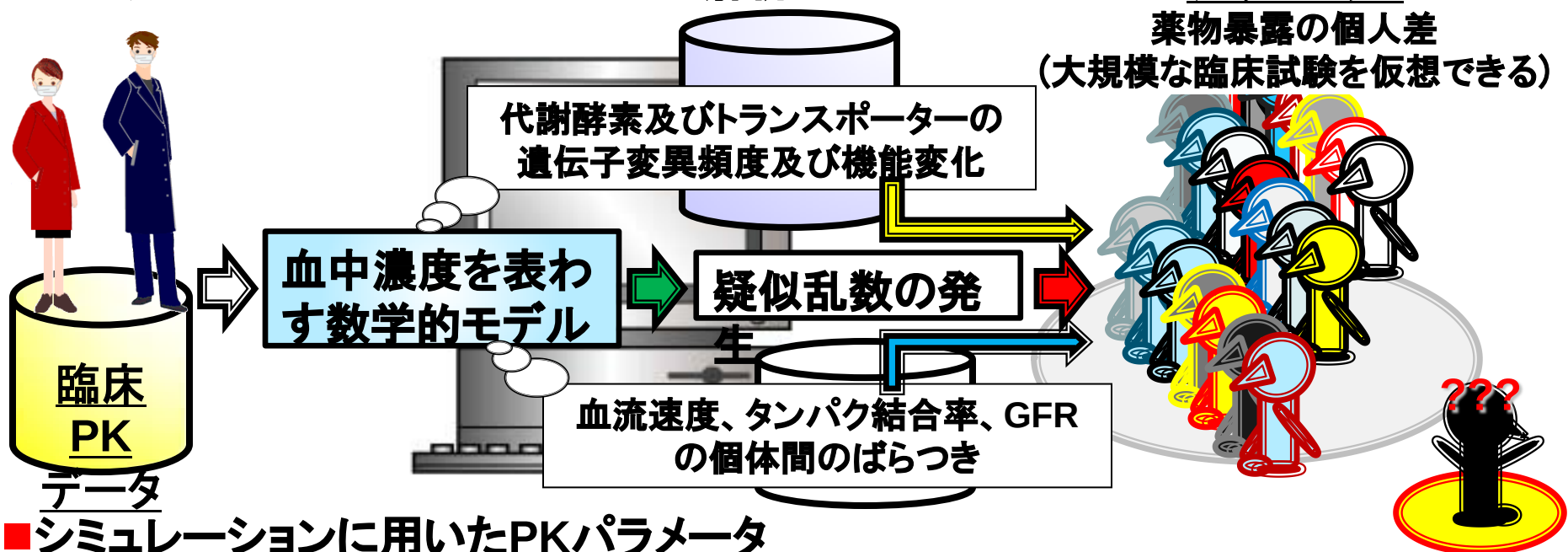
Liver volume: 19.5±2.2 mL/kg

Liver perfusion: 1.22±0.16 mL/min/mL liver

		observed			simulated		
		mean	SD	CV	mean	SD	CV
European American(n=20)(Tateishi,T et al., CPT 69: 333-339, 2001)							
body weight	kg	83.2	10.6		82.5	11	
CL _{iv}	mL/min	412	124	30%	411	131	32%
	mL/min/kg	4.99	1.53	31%	4.97	1.37	28%
CL _{po}	mL/min	1728	1005	58%	1639	1063	65%
	mL/min/kg	20.9	12.1	58%	19.8	12.3	62%
Japanese(n=19(iv), n=22(po))							
body weight	kg	63.6	7.4		63.1	7.7	
CL _{iv}	mL/min	311	70	23%	315	98.2	31%
	mL/min/kg	4.95	0.96	19%	4.97	1.37	28%
CL _{po}	mL/min	1413	730	52%	1253	808	64%
	mL/min/kg	22.4	11	49%	19.8	12.3	62%

Oseltamivir、**活性体**の血中濃度のAUCに関する個人間変動の大きさに関する検討

■モンテカルロシミュレーションによる解析



■シミュレーションに用いたPKパラメータ

		CV	ref
Q_h	1700 (mL/min)	19.5%	1
Q_r	1127 (mL/min)	8.3%	2
E_h	0.735	-	3
F_h	0.265	-	3
f_{b_osel}	0.460	5.8%	4
R_{b_osel}	1.270		5
$f_{b_活性体}$	1.53	5.8%	4
$R_{b_活性体}$	0.64		5
GFR	125 (mL/min)	30%	6
$CL_{R, plasma_活性体}$	20.0 (L/hr)	-	7
$CL_{sec_活性体}$	330 (mL/min)		8
$CL_{int_renal_活性体}$	305 (mL/min)	30%	
$CL_{int_iver_osel}$	12000 (mL/min)	30%	

- 複数の変動パラメータの組み合わせによって生じる薬物暴露のばらつきを、数万人規模の分布図としてとらえることが可能。
- 機能変化が大きいにも関わらず頻度が低いがために臨床試験では見落とされた患者の薬物暴露も評価可能。

1. Wynne et al. *Hepatology* (1989) 9: 297-301
2. Muhammad et al. *Journal of nuclear medicine* (1969) 672- 5)
3. シミュレーション結果より(FaFg=1と仮定)
4. 申請資料、CV値はKato et al. submitted
5. 申請資料、ヘマトクリット値は0.45を使用
6. Brian Davis et al. *Pharmaceutical research* (1993) 10; 7 1093-5
7. Hill et al. *DMD* (2002) 30: 13-9
8. 再吸収を無視して計算。

活性体の脳内濃度のAUCに関する個人間変動の大きさに関する検討

①；脳における代謝

②；血液からの取り込み

$$AUC_{\text{brain_活性体}} = \frac{(AUC_{\text{brain_osel}} \times f_{\text{brain_osel}} \times CL_{\text{met_osel_brain}}) + AUC_{\text{blood_活性体}} \times f_{\text{B_活性体}} \times PS_{\text{inf_活性体}}}{f_{\text{brain_活性体}} \times PS_{\text{eff_活性体}}}$$

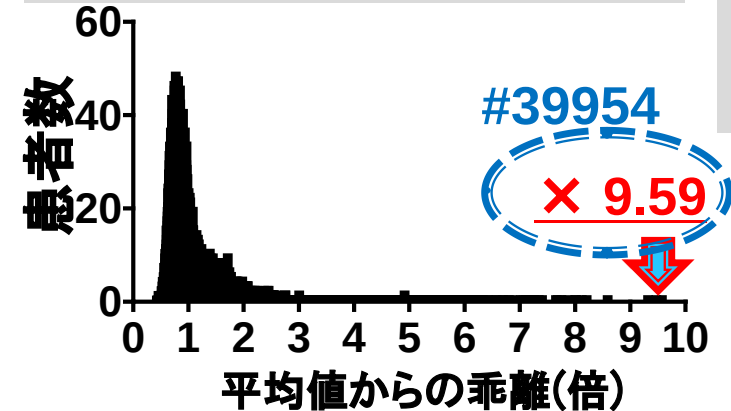
■ 仮定2. ①<<②の時

(活性体の脳内濃度のAUCは、血液側からの活性体の取り込みで主に規定されると仮定)

ここに挿入されていた図表は
削除しました。

各仮定において最も活性体の脳内暴露が高かった服用者における、OAT3, MRP4, MDR1, CES1Aの機能変化

ここに挿入されていた図表は
削除しました。



- Oseltamivirの脳内濃度のAUCは、平均値から最大で約10倍程度上昇した。
- 平均値から7倍以上乖離する服用者は、50000人中30人いた。

* 薬物治療上、重要な薬が多い

* ベクトル輸送

(取り込み、排泄トランスポーターの基質認識性が類似している)

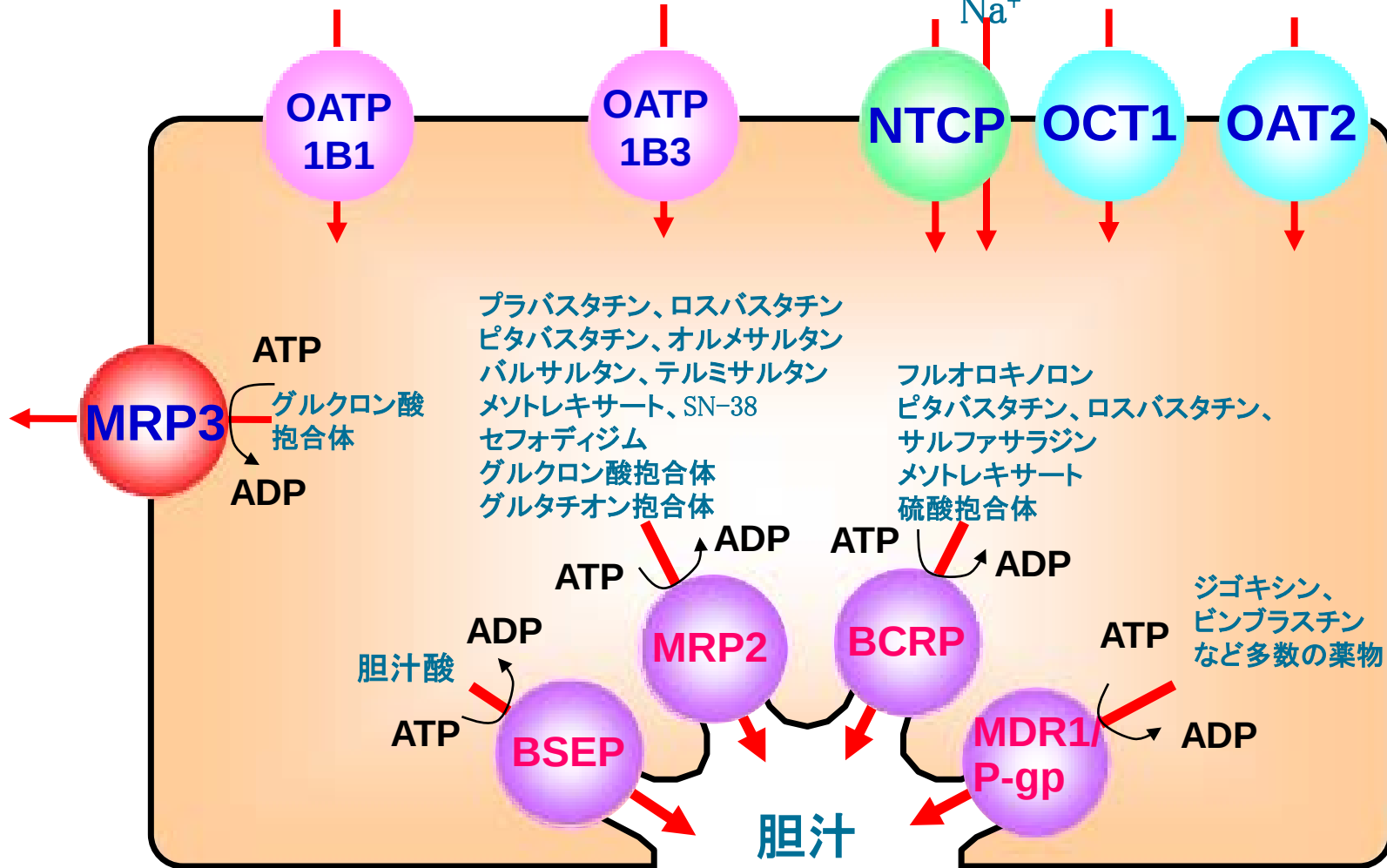
プラバスタチン、ロスバスタチン
ピタバスタチン、セリバスタチン
バルサルタン、テルミサルタン
テモカプリル、ナテグリニド、
レパグリニド、ボセンタン

テルミサルタン
フェキソフェナジン

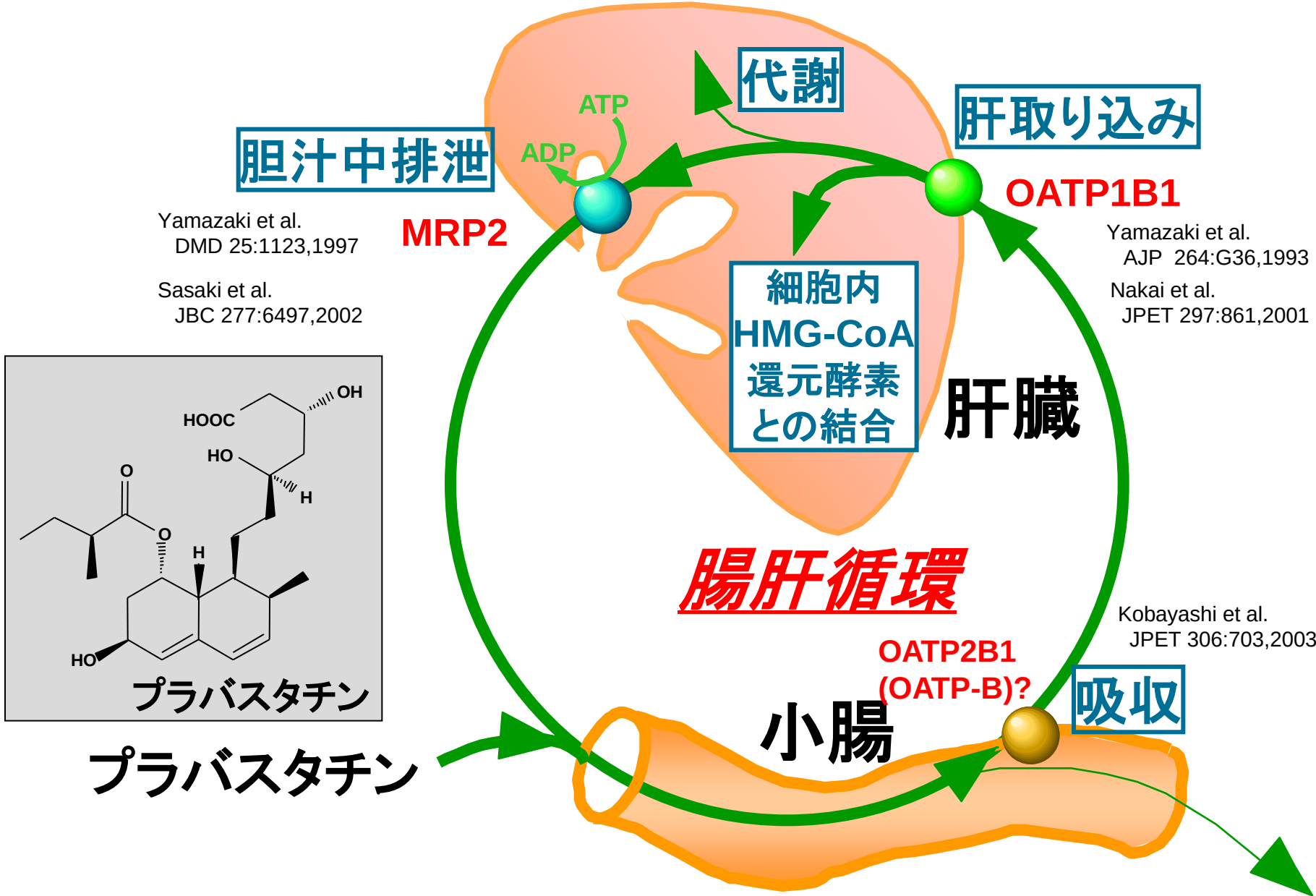
胆汁酸
Na⁺

メトホルミン
シメチジンなど

サリチル酸
インドメタシンなど

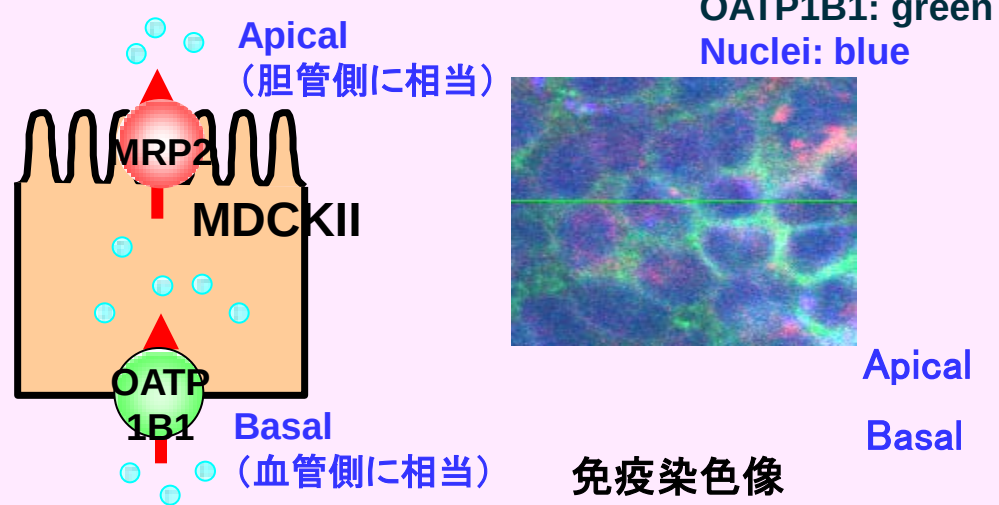


医薬品の肝胆系輸送

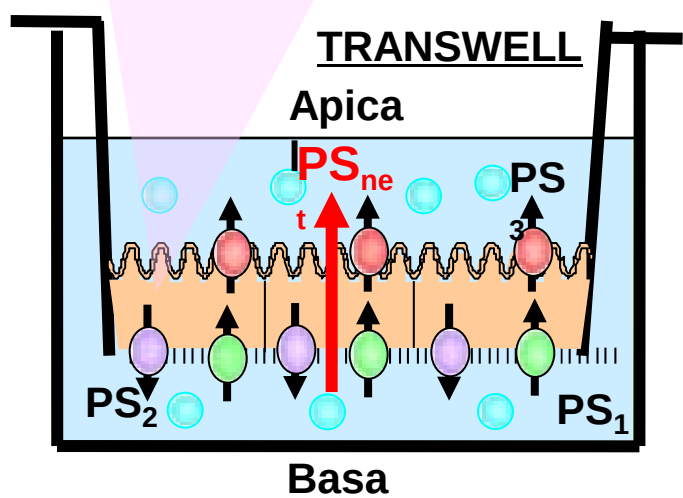


プラバスタチンの腸肝循環に関わるトランスポーター群
～効率よい肝移行～

ダブル発現細胞の樹立

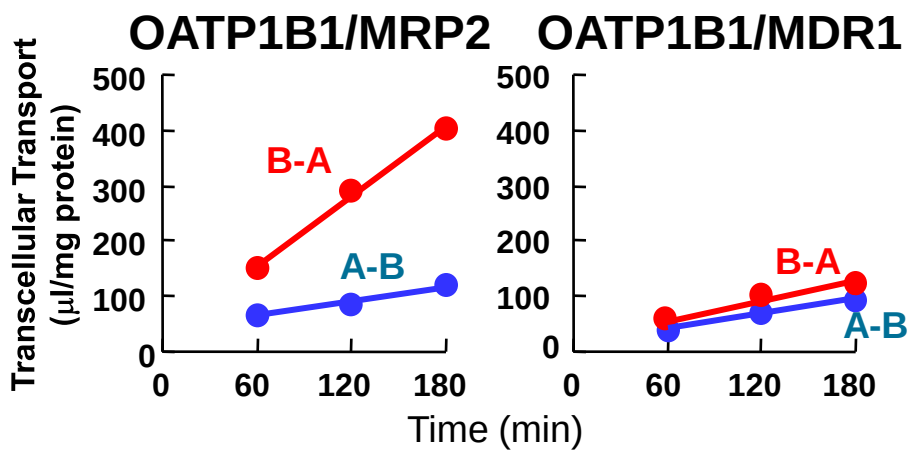
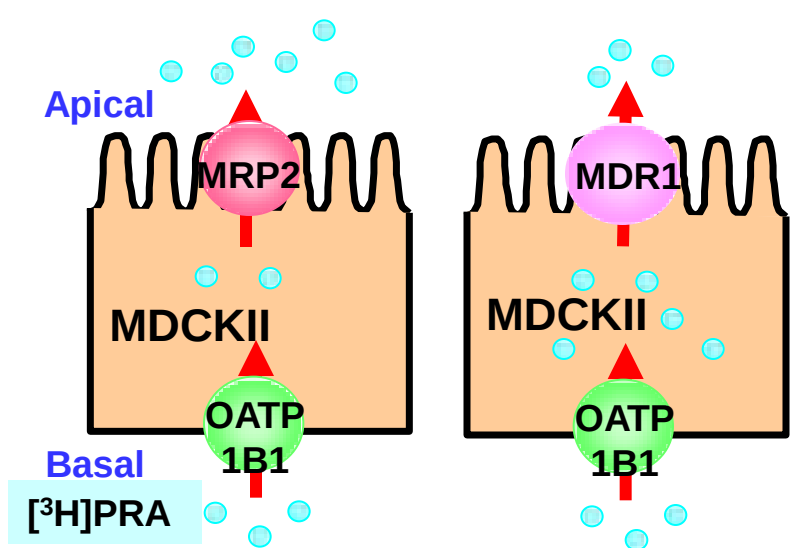


† Sasaki M et al., J Biol Chem, 277, 6497-503 (2002)



$$PS_{net} = PS_1 \times \frac{PS_3}{PS_2 + PS_3}$$

プラバスタチンのダブルトランスフェクタントにおける経細胞輸送



† Matsushima S et al., J Pharmacol Exp Ther, 314, 1059-67 (2005)

取込み・排泄トランスポーター共発現系の利用

用～

用～

スタチン系の高脂血症薬に副作用
薬で人に「厚労省も対応し検査
厚生労働省は、スタチン系の高脂血症薬に副作用として、筋肉痛や肝臓機能障害、血糖値の上昇などが報告されている。厚生労働省は、これらの副作用を軽減するために、検査項目を増やし、検査頻度を増やすこととした。また、筋肉痛や肝臓機能障害の症状が現れた場合には、検査項目を増やし、検査頻度を増やすこととした。また、筋肉痛や肝臓機能障害の症状が現れた場合には、検査項目を増やし、検査頻度を増やすこととした。

日本では
用のため
回収へ

日本では、重篤な副作用のためメーカー自主回収へ

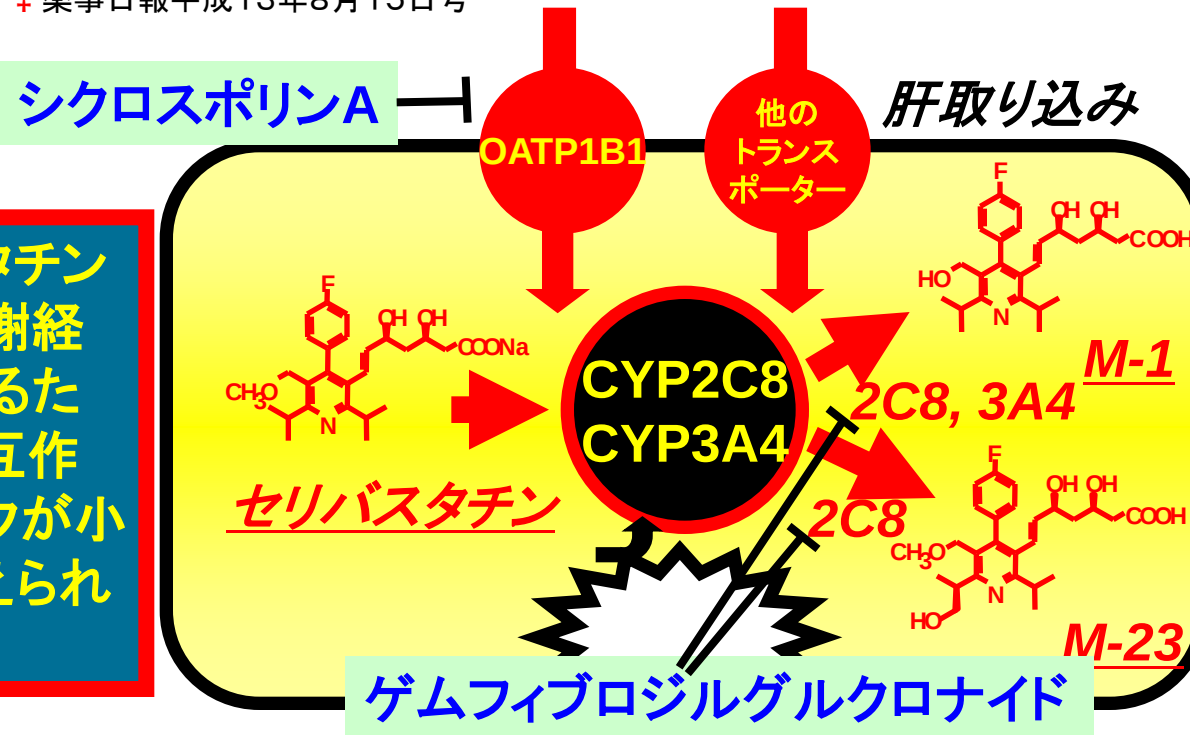
[illegible]

⚠ 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

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)



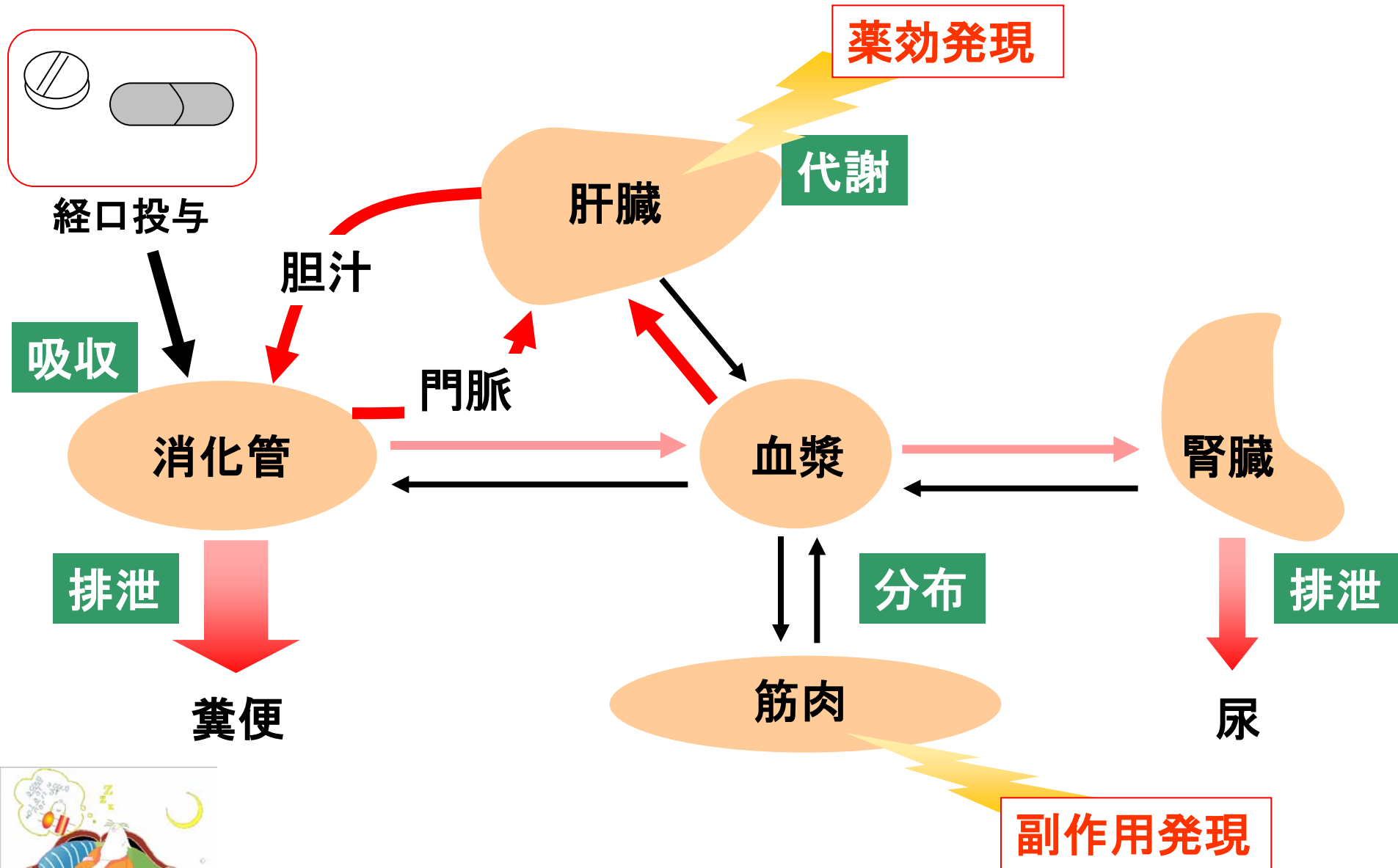
Shitara, Y. et al.
J Pharmacol Exp Ther,
304(2): 610-6 (2003)

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)

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

プラバスタチン(高脂血症治療薬)の動き

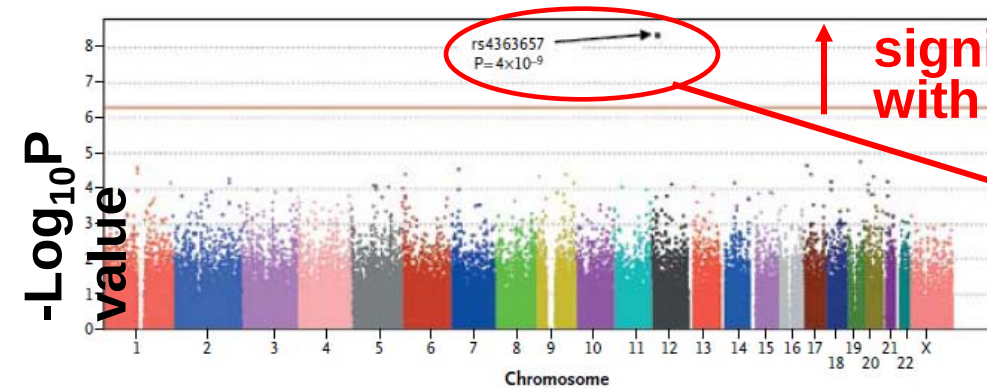


※(東純一著、「クスリに弱いヒト」と「困ったクスリ」たち」を元に改変)

Relation between simvastatin-induced myopathy and genetic polymorphism of OATP1B1

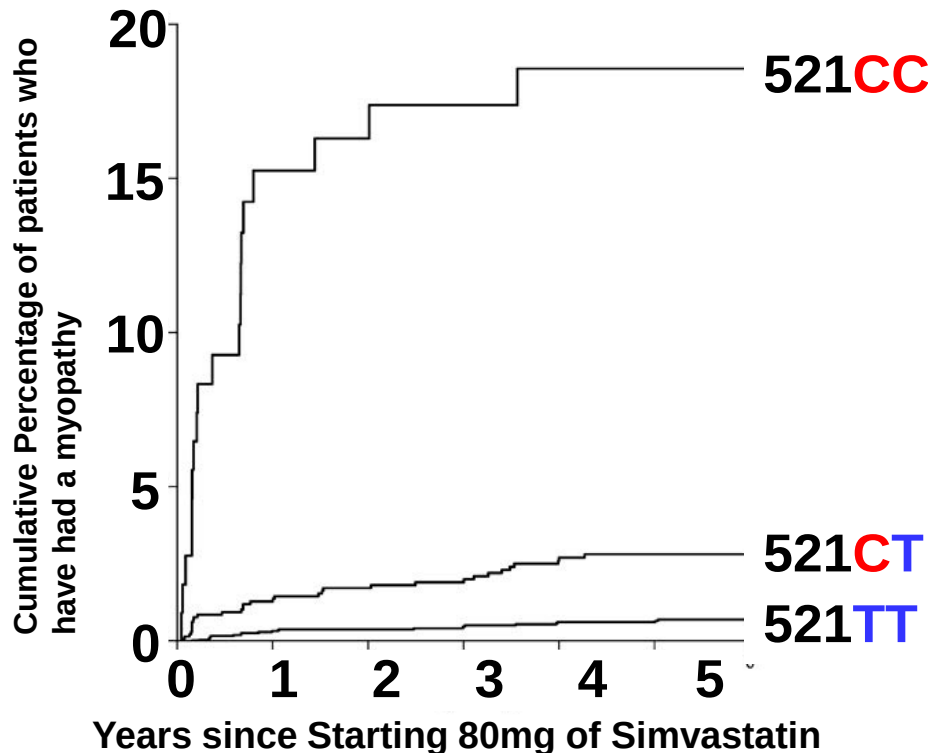
Case=85 vs control 90: ca 300,000marker SNPs

OATP1B1多型は副作用に
大きな影響を与える



significant correlation
with the event

Significant link ($r^2 > 0.95$) between
Marker SNPs and SLCO1B1
T521C (V174A) !



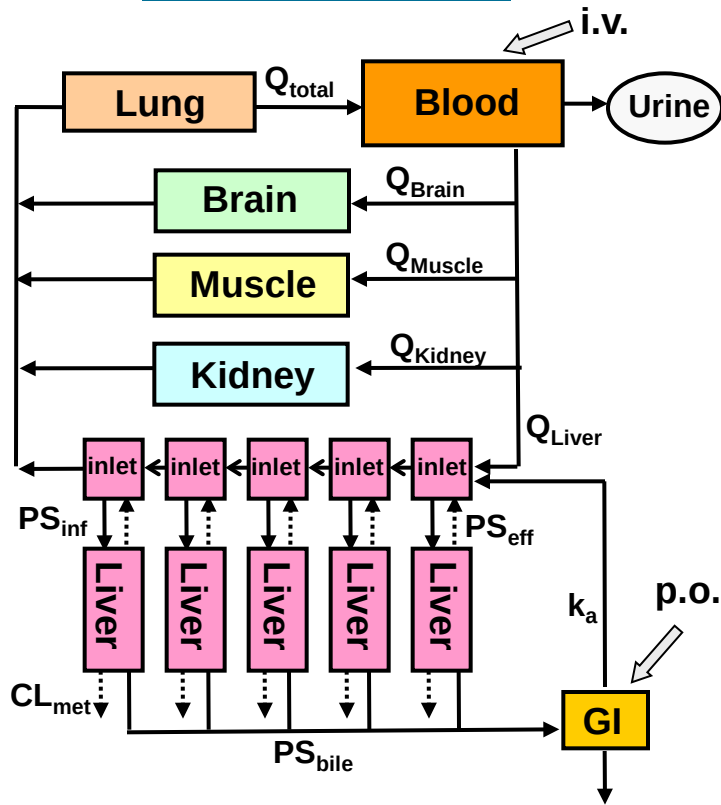
Odds ratio of this SNPs for
simvastatin-induced myopathy

521CT vs TT → 4.5 fold

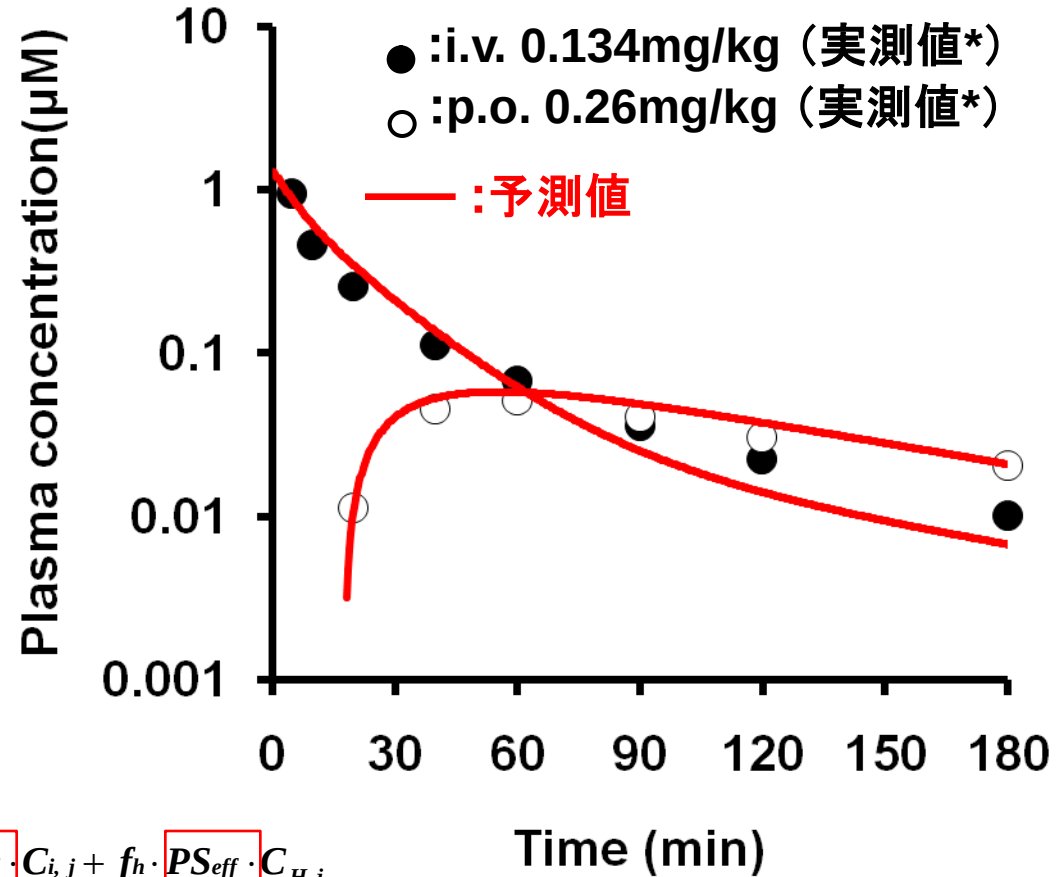
521CC vs TT → 16.9 fold

‡(SEARCH Collaborative Group et al., New Engl J Med, 359, 789-99 (2008))

生理学的モデル



ヒトにおける血漿中濃度推移



血液

$$V_b \cdot \frac{dC_b}{dt} = Q_h(C_i - C_b) - CL_r \cdot C_b$$

毛細血管内

$$V_{i,j} \cdot \frac{dC_{i,j}}{dt} = Q_h(C_{b,j} - C_{i,j}) - f_b \cdot PS_{inf} \cdot C_{i,j} + f_h \cdot PS_{eff} \cdot C_{H,j}$$

肝実細胞

$$V_{H,j} \cdot \frac{dC_{H,j}}{dt} = f_b \cdot PS_{inf} \cdot C_{i,j} - f_h \cdot (PS_{eff} + CL_{met} + PS_{bile}) \cdot C_{H,j}$$

PS_{inf} in vitro試験の結果をin vivoへと外挿したパラメータ

生理学的モデルと血漿中濃度推移の予測

薬物の濃度予測の数理モデル

血液

$$V_B \frac{dC_B}{dt} = Q_{LU} \left(\frac{C_{LU}}{K_{p,LU}} - C_B \right) - CL_R C_B$$

肺

$$V_{LU} \frac{dC_{LU}}{dt} = Q_{BR} \frac{C_{BR}}{K_{p,BR}} + Q_{MU} \frac{C_{MU}}{K_{p,MU}} + Q_R \frac{C_R}{K_{p,R}} + Q_H C_{HE5} - Q_{LU} \frac{C_{LU}}{K_{p,LU}}$$

脳、筋肉、腎臓

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = Q_i \left(C_B - \frac{C_i}{K_{p,i}} \right)$$

肝臓 → 薬効の標的

$$\frac{V_{Hi}}{5} \frac{dC_{Hi}}{dt} = \left(\frac{PS_{inf}}{5} \right) f_B C_{HEi} + \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_B C_{HEi} - \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_T C_{Hi} - \left(\frac{PS_{bile}}{5} \right) f_T C_{Hi} - \left(\frac{PS_{met}}{5} \right) f_T C_{Hi}$$

肝臓の細胞外スペース①

$$\frac{V_{HE1}}{5} \frac{dC_{HE1}}{dt} = Q_H (C_B - C_{HE1}) - \left(\frac{PS_{inf}}{5} \right) f_B C_{HE1} - \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_B C_{HE1} + \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_T C_{Hi} + k_a F_a X_{Gl}$$

肝臓の細胞外スペース②

$$\frac{V_{HEi}}{5} \frac{dC_{HEi}}{dt} = Q_H (C_{HE(i-1)} - C_{HEi}) - \left(\frac{PS_{inf}}{5} \right) f_B C_{HEi} - \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_B C_{HEi} + \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_T C_{Hi}$$

消化管内

$$\frac{dX_{Gl}}{dt} = \sum \left(\frac{PS_{bile}}{5} \right) f_T C_{Hi} - k_a F_a X_{Gl}$$



薬物の濃度予測の数理モデル

血液

$$V_B \frac{dC_B}{dt} = Q_{LU} \left(\frac{C_{LU}}{K_{p,LU}} - C_B \right) - CL_R C_B$$

筋肉 → 副作用の標的

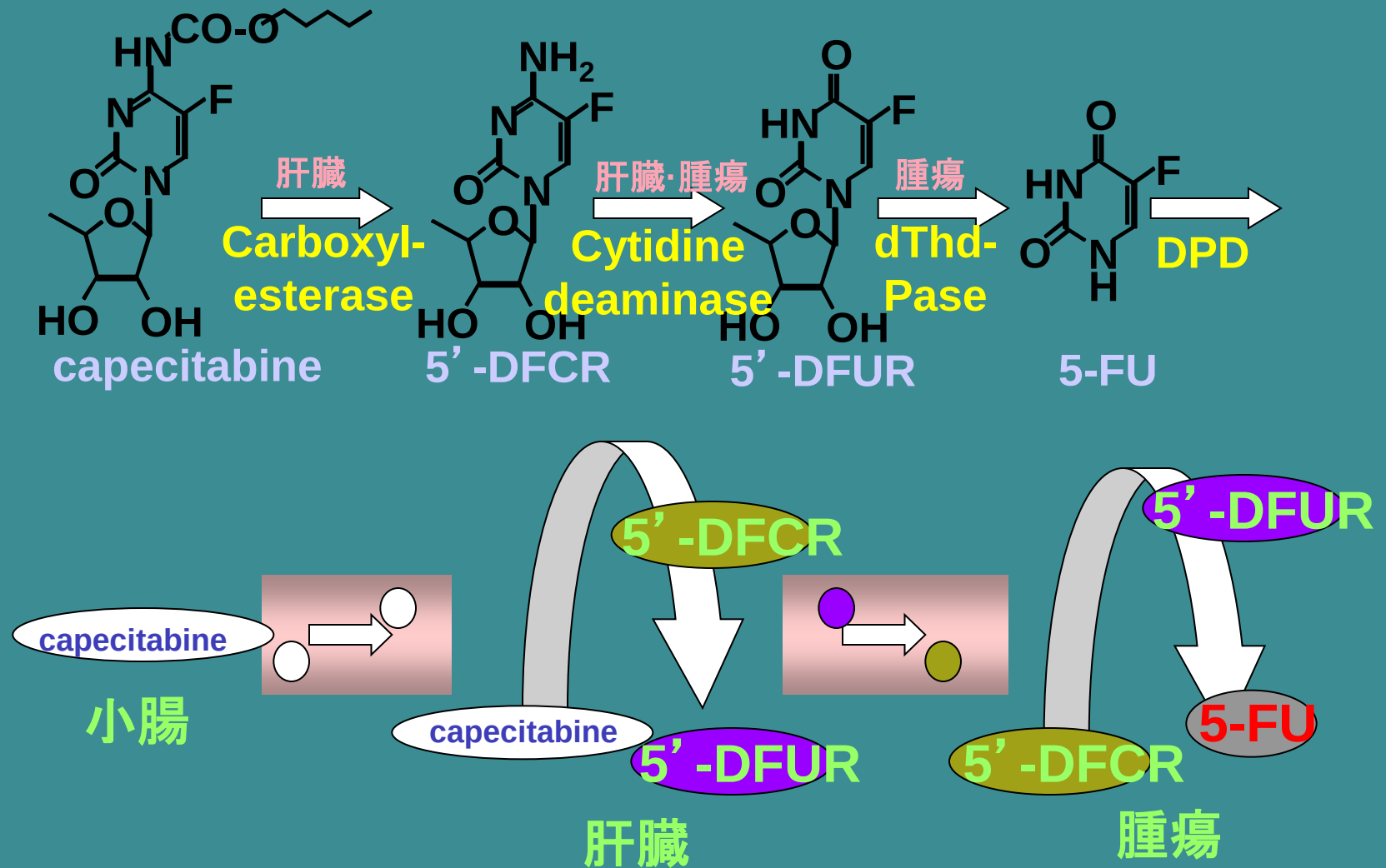
$$V_i \frac{dC_i}{dt} = Q_i \left(C_B - \frac{C_i}{K_{p,i}} \right)$$

肝臓 → 薬効の標的

$$\frac{V_{Hi}}{5} \frac{dC_{Hi}}{dt} = \left(\frac{PS_{inf}}{5} \right) f_B C_{HEi} + \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_B C_{HEi} - \left(\frac{PS_{dif}}{5} \right) f_T C_{Hi} - \left(\frac{PS_{bile}}{5} \right) f_T C_{Hi} - \left(\frac{PS_{met}}{5} \right) f_T C_{Hi}$$

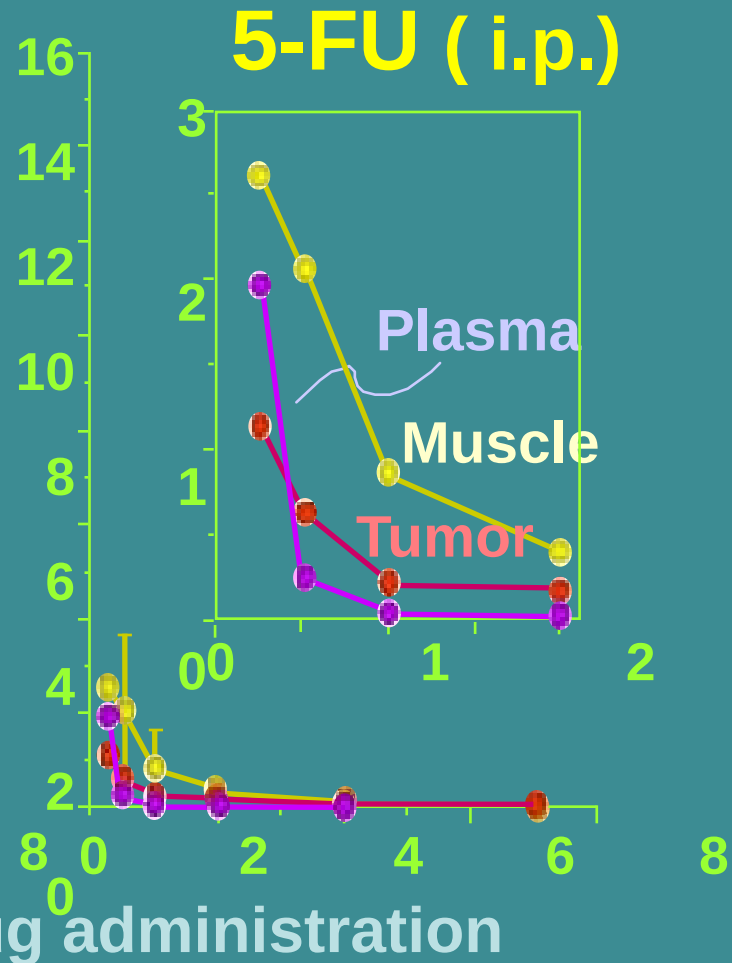
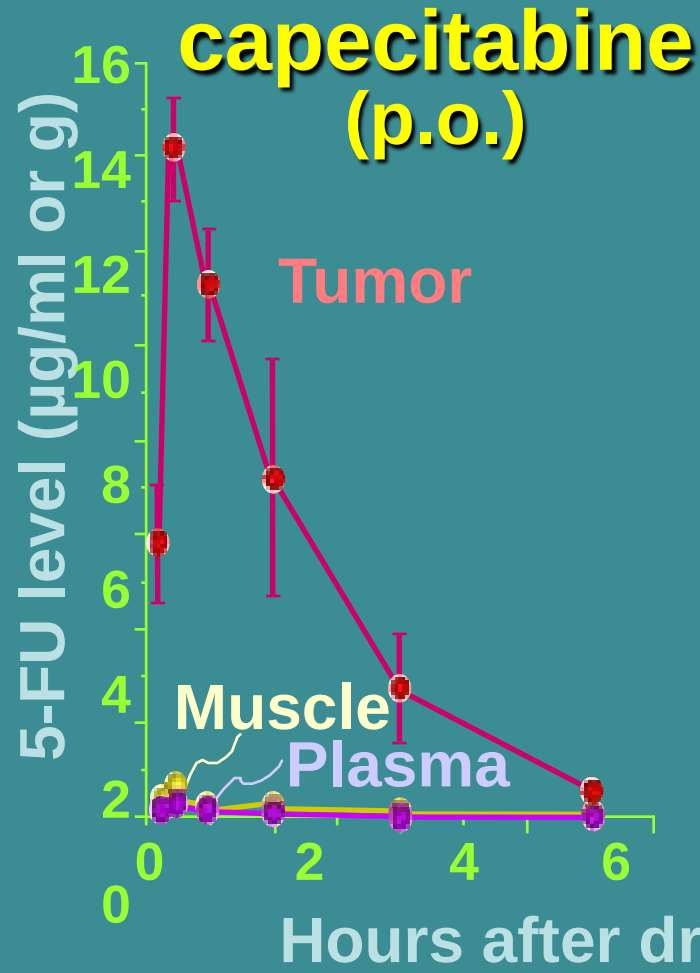


カペシタビンの代謝動態

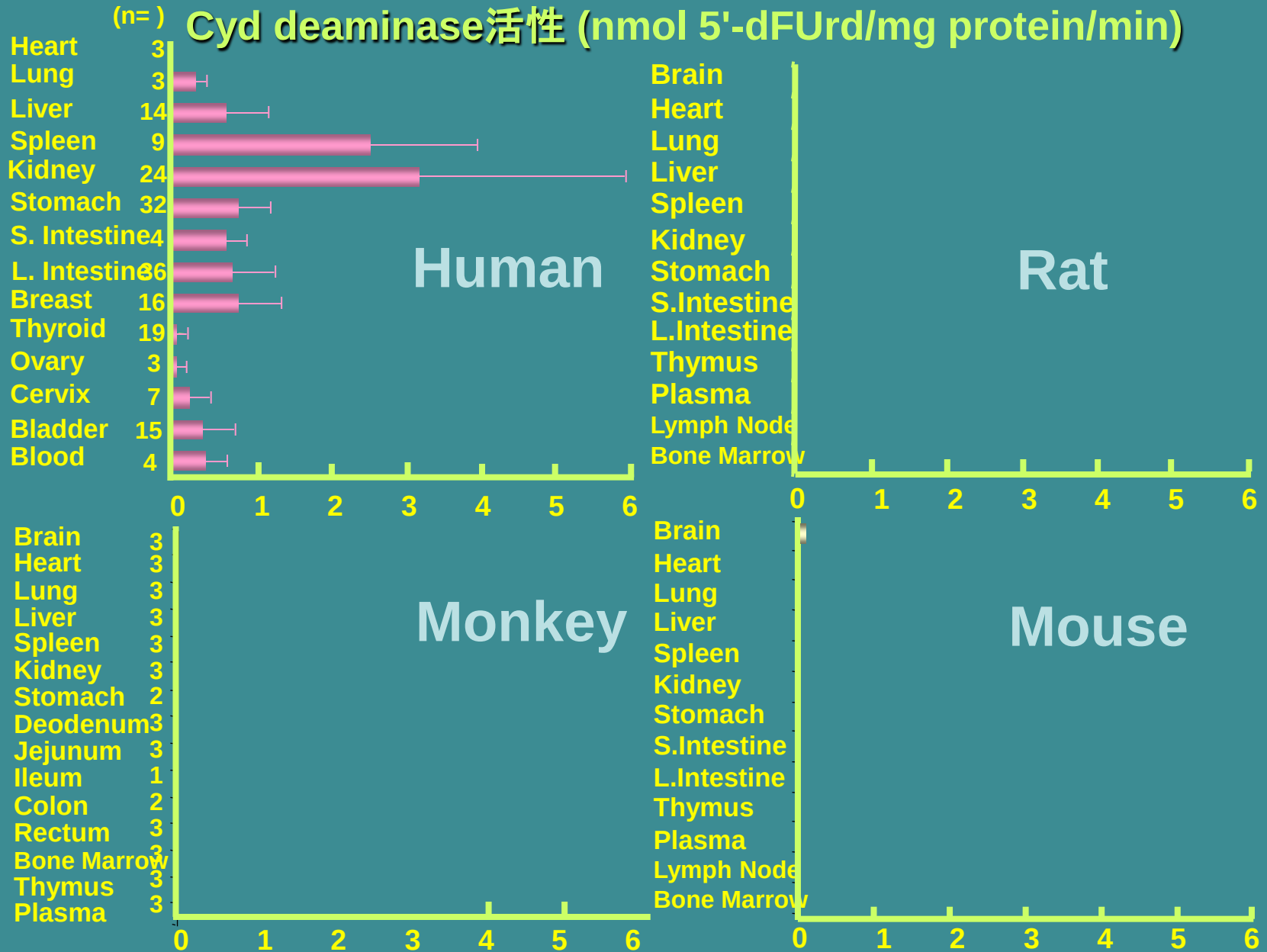


5-FU Levels after Drug Administration

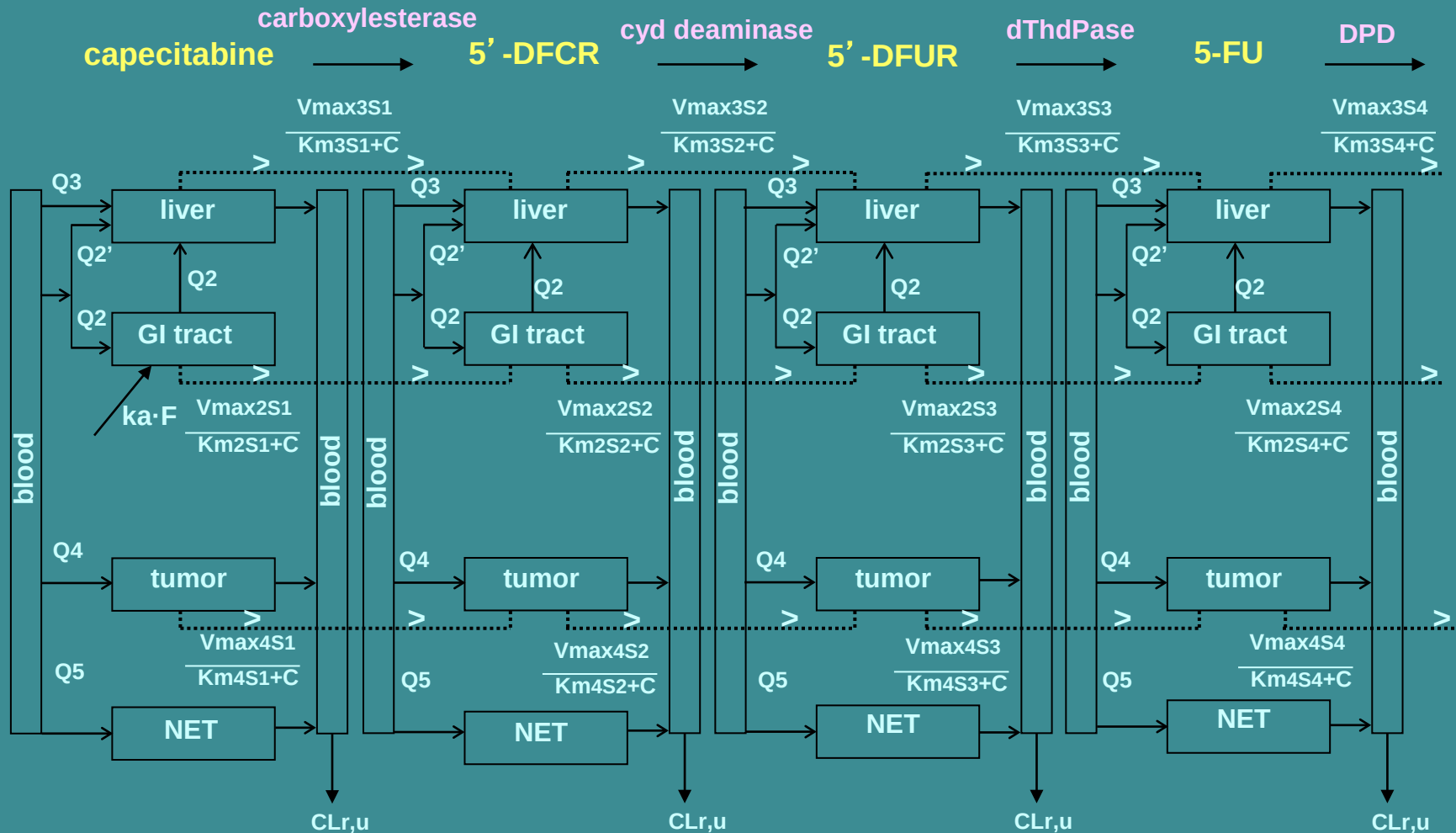
(HCT116 human colon cancer xenograft model)



代謝酵素の組織分布の種差



PBPK model integrating metabolic enzyme activity for capecitabine



DDSが備えている機能

ドラッグデリバリーシステム

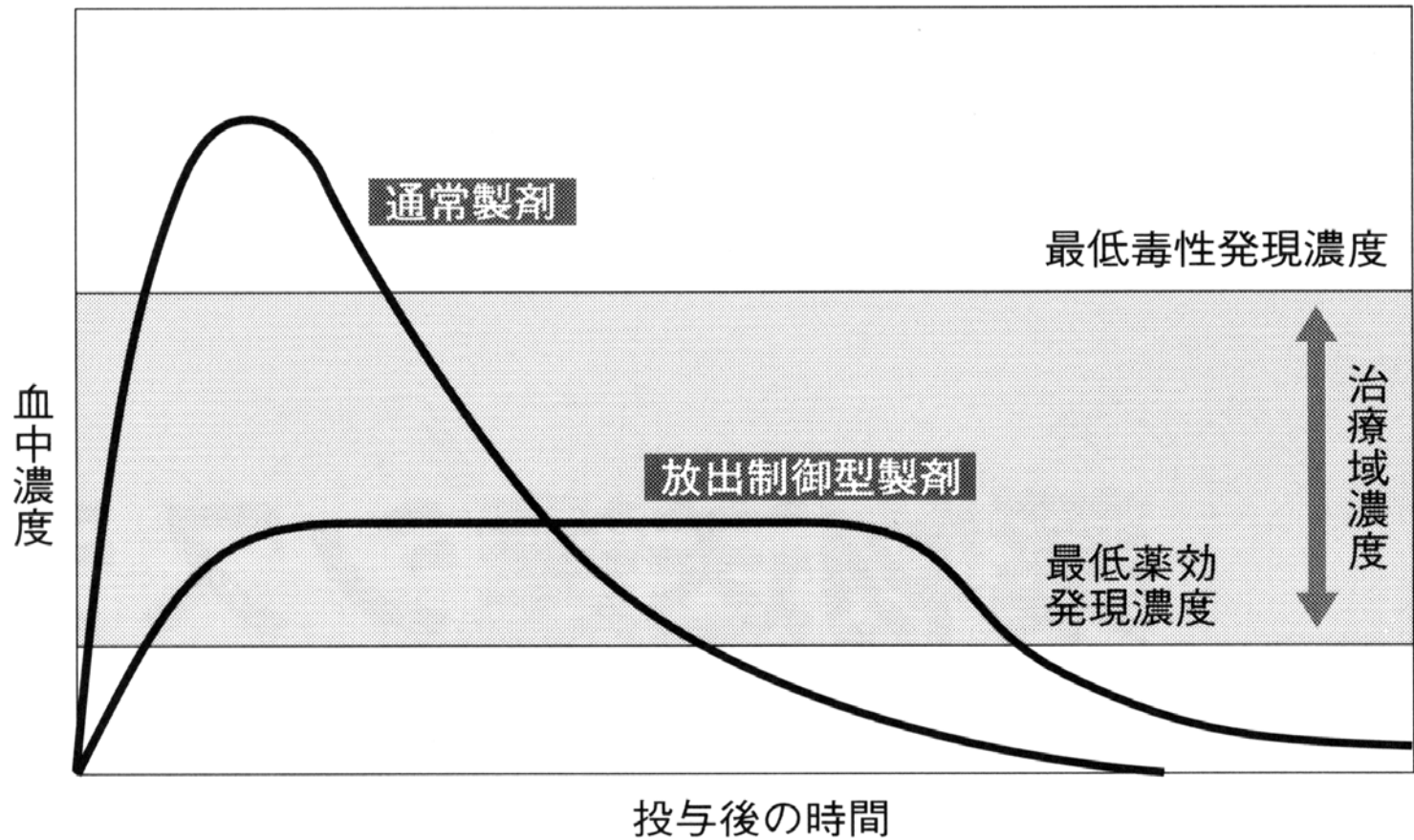
DDSはクスリを指示通り正確に、適切な時間に
必要量だけ、生体内の作用点に送り届ける運搬システム
「クスリの宅配便」

薬物放出の制御

薬物吸収改善

標的指向 (Targeting)

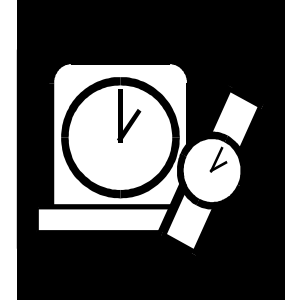
†森下真莉子 先生(星薬大) より引用



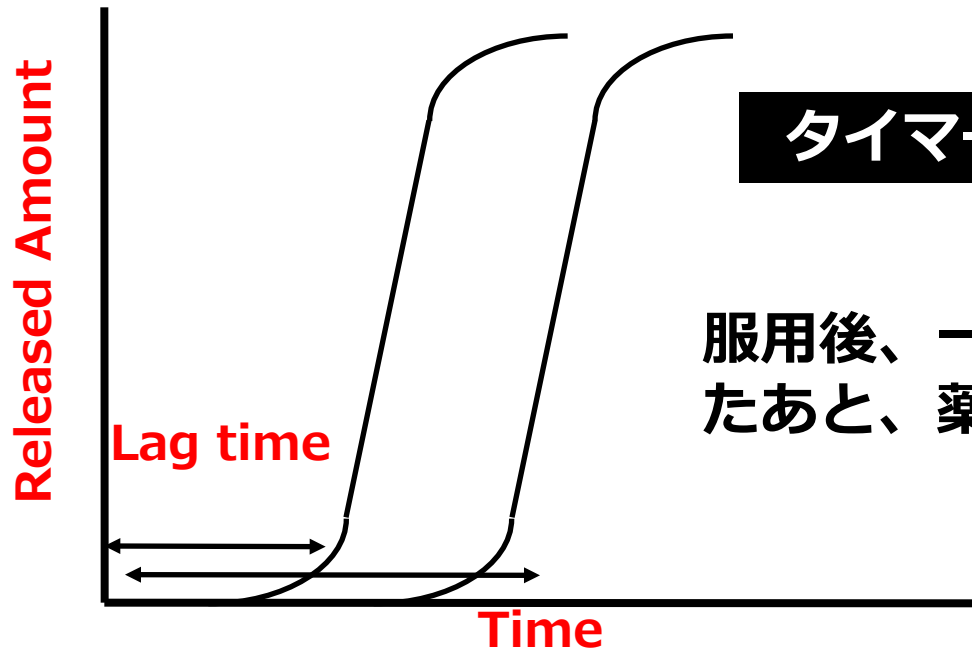
放出制御型製剤を投与後の血中薬物濃度の推移

†森下真莉子 先生(星薬大) より引用

時限放出製剤



タイマー機能のついた製剤

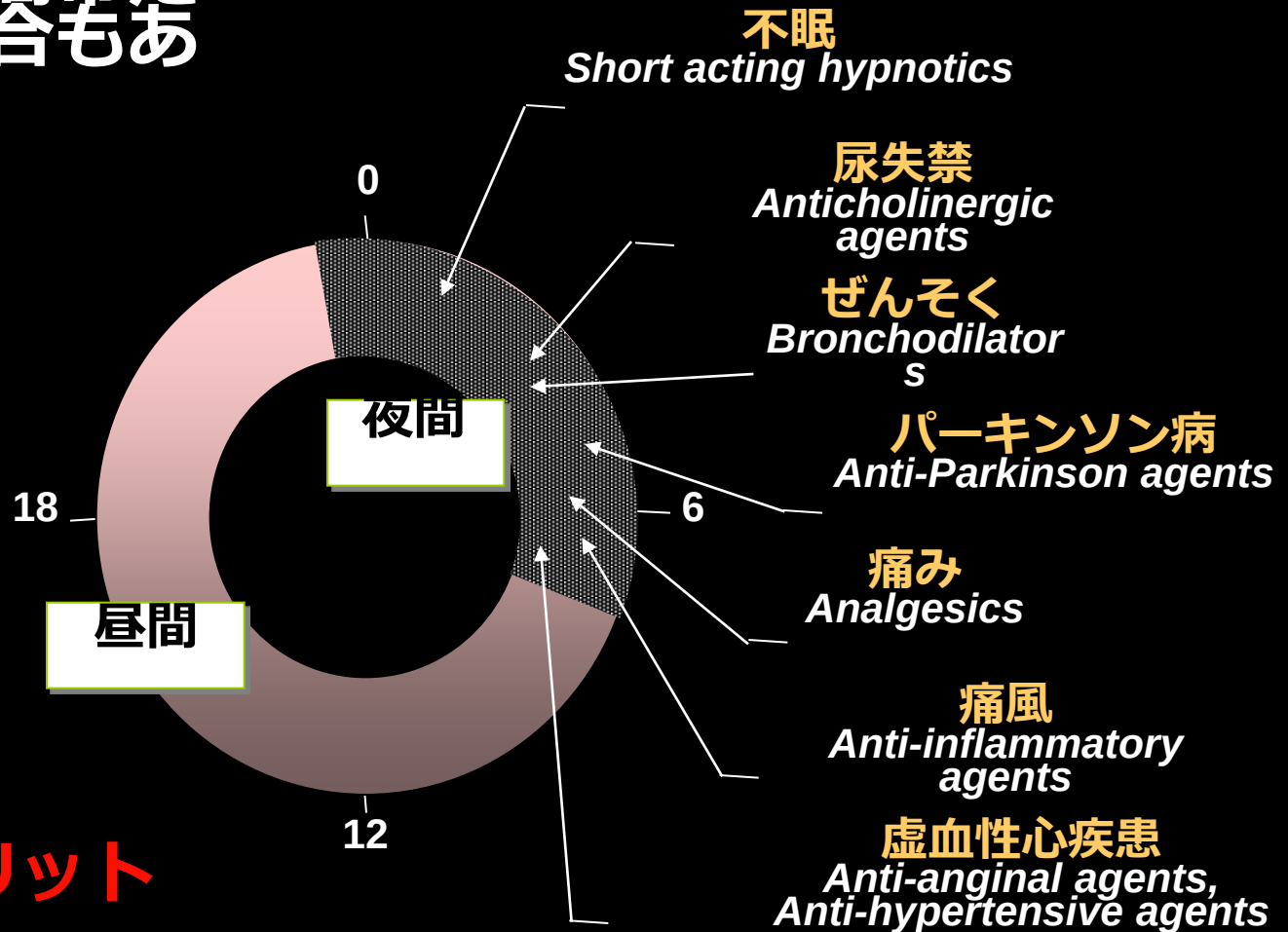


服用後、一定の時間が経過したあと、薬物を放出する。

- ・ 時間薬物療法“chrono-pharmacotherapy”のコンセプトに従った新しい薬物療法が実現
- ・ 深夜の投薬を避けることができる。

※森下真莉子 先生(星薬大) より引用

薬が、ある時間帯だ
けに必要なものでは？



患者さんのメリット

夜間や明け方の症状を抑えることができる。
睡眠をじゃまされない。
夜中に起きて服薬しないですむ。

†森下真莉子 先生(星薬大) より引用

薬の代謝と薬効

体に作用する物質

アルコール

薬物



酔い



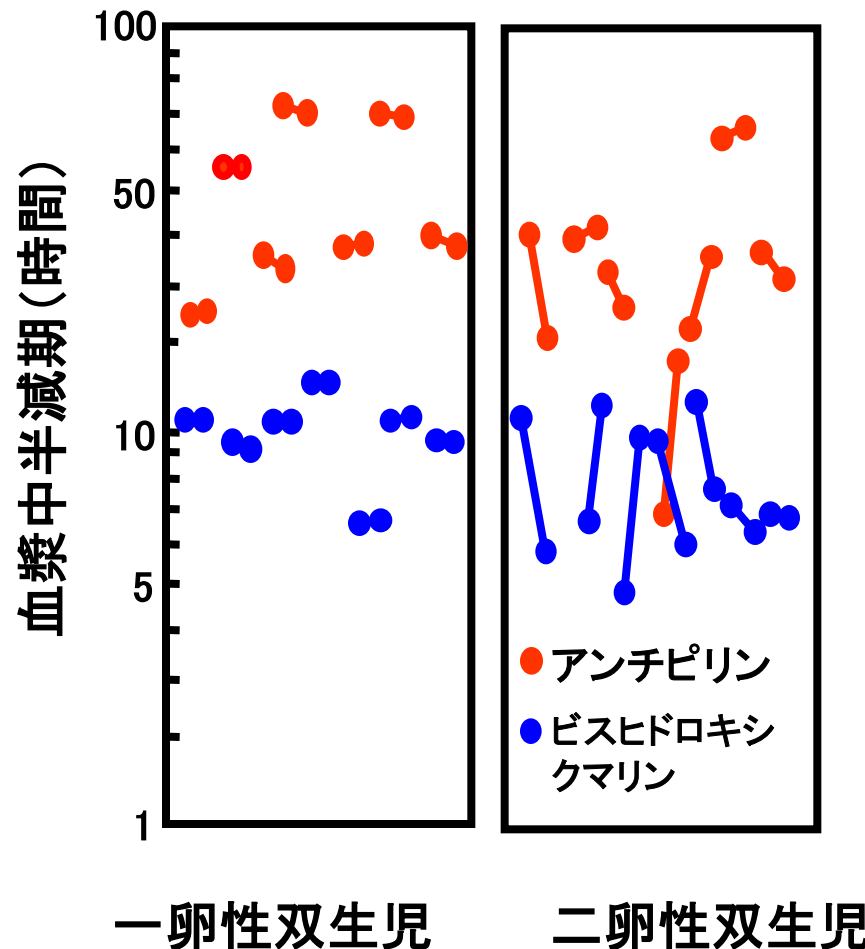
薬効

作用

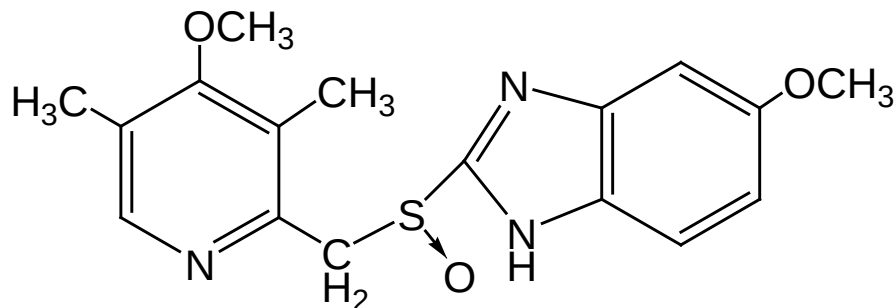
薬の代謝の速い人は薬が効きにくい？

抗潰瘍薬オメプラゾール（胃酸分泌阻害剤）の例

アンチピリンとビスヒドロキシクマリンの血中半減期の 一卵性双生児と二卵性双生児の違い



抗潰瘍薬オメプラゾールの代謝



薬物代謝酵素

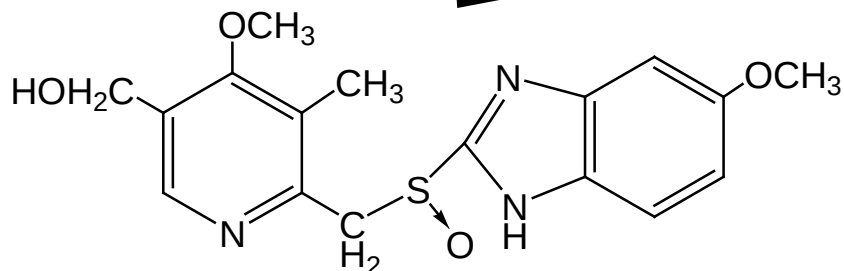
CYP2C19

オメプラゾール

薬物代謝酵素

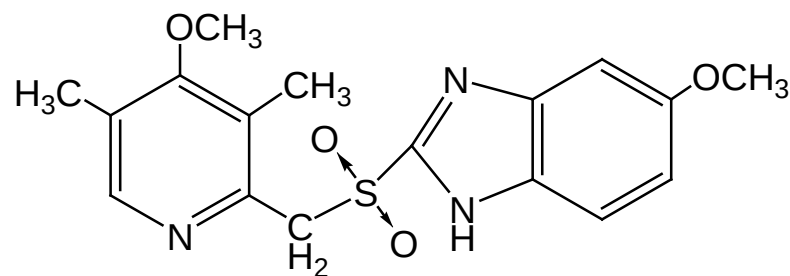
CYP3A4

主代謝経路



5-水酸化オメプラゾール

(薬効なし)



オメプラゾール スルフォン

(薬効なし)

CYP2C19遺伝子 **CYP2C19の遺伝子型(ゲノタイプ)**



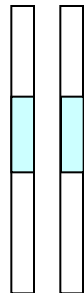
高速代謝型 (Rapid metabolizer: RM)

両方のCYP2C19対立遺伝子ともに変異が無い人



中間代謝型 (Intermediate metabolizer: IM)

一つのCYP2C19対立遺伝子に変異がある人



低速代謝型 (Poor metabolizer: PM)

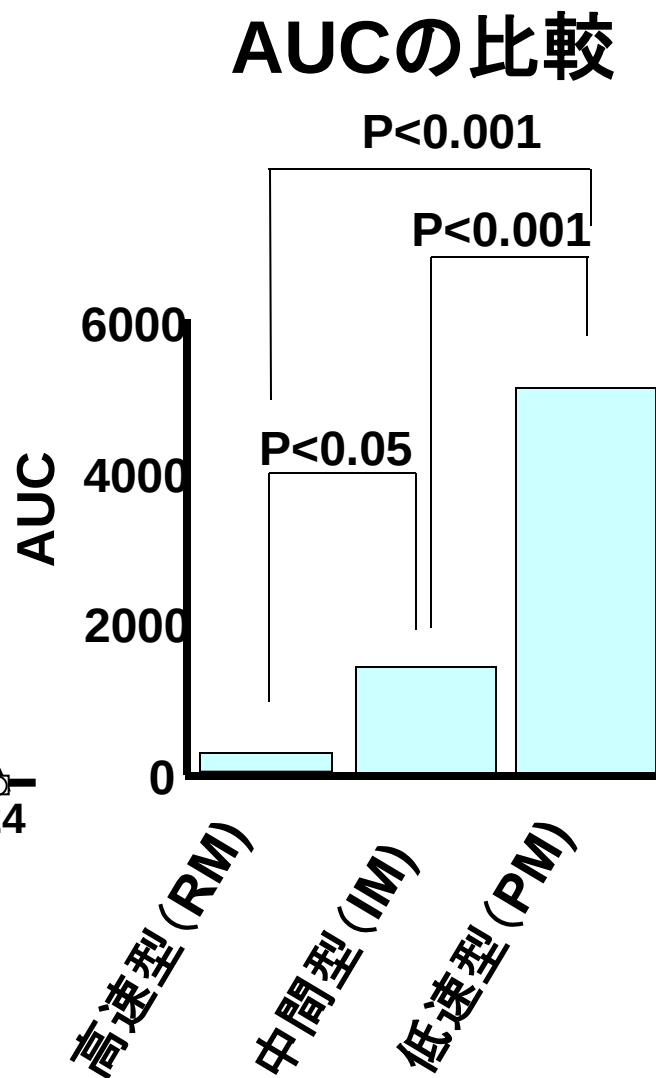
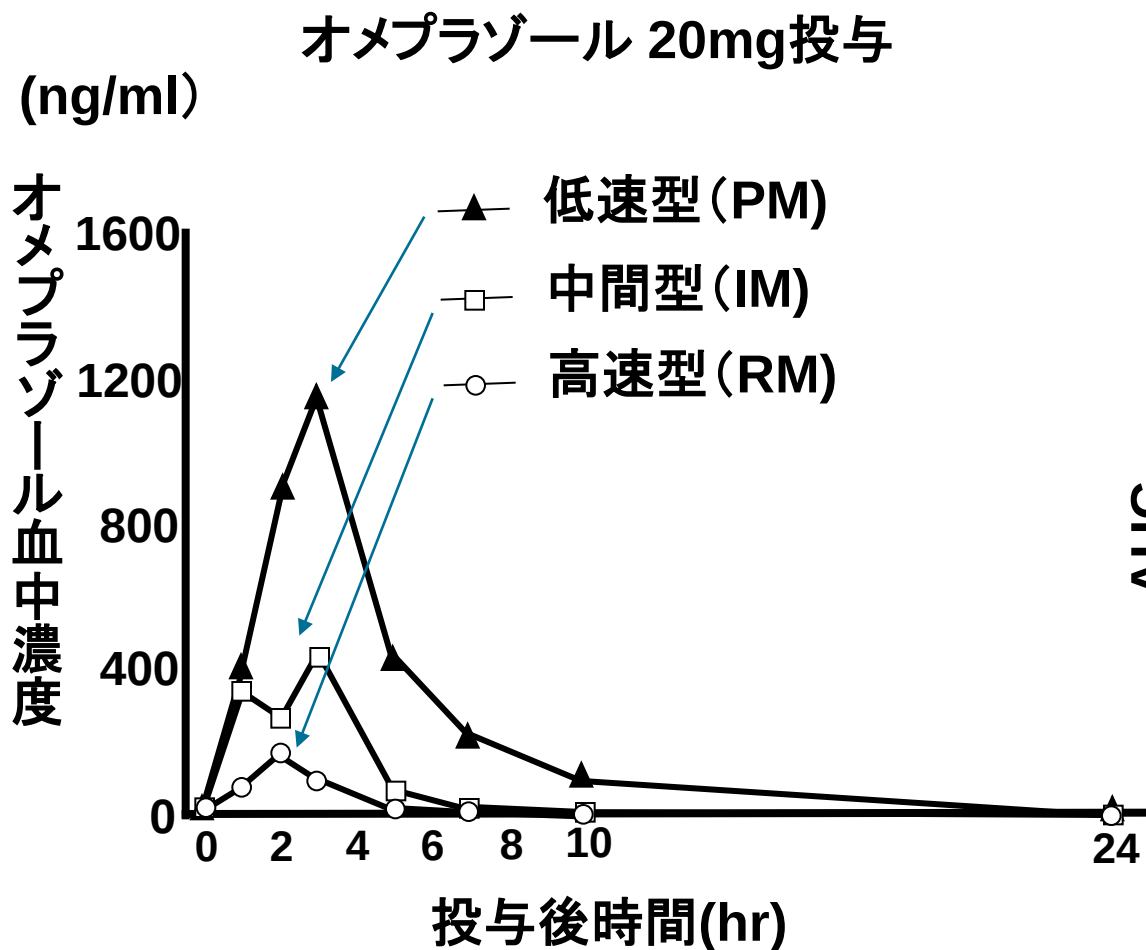
両方のCYP2C19対立遺伝子に変異がある人

CYP2C19の遺伝子型の民族差

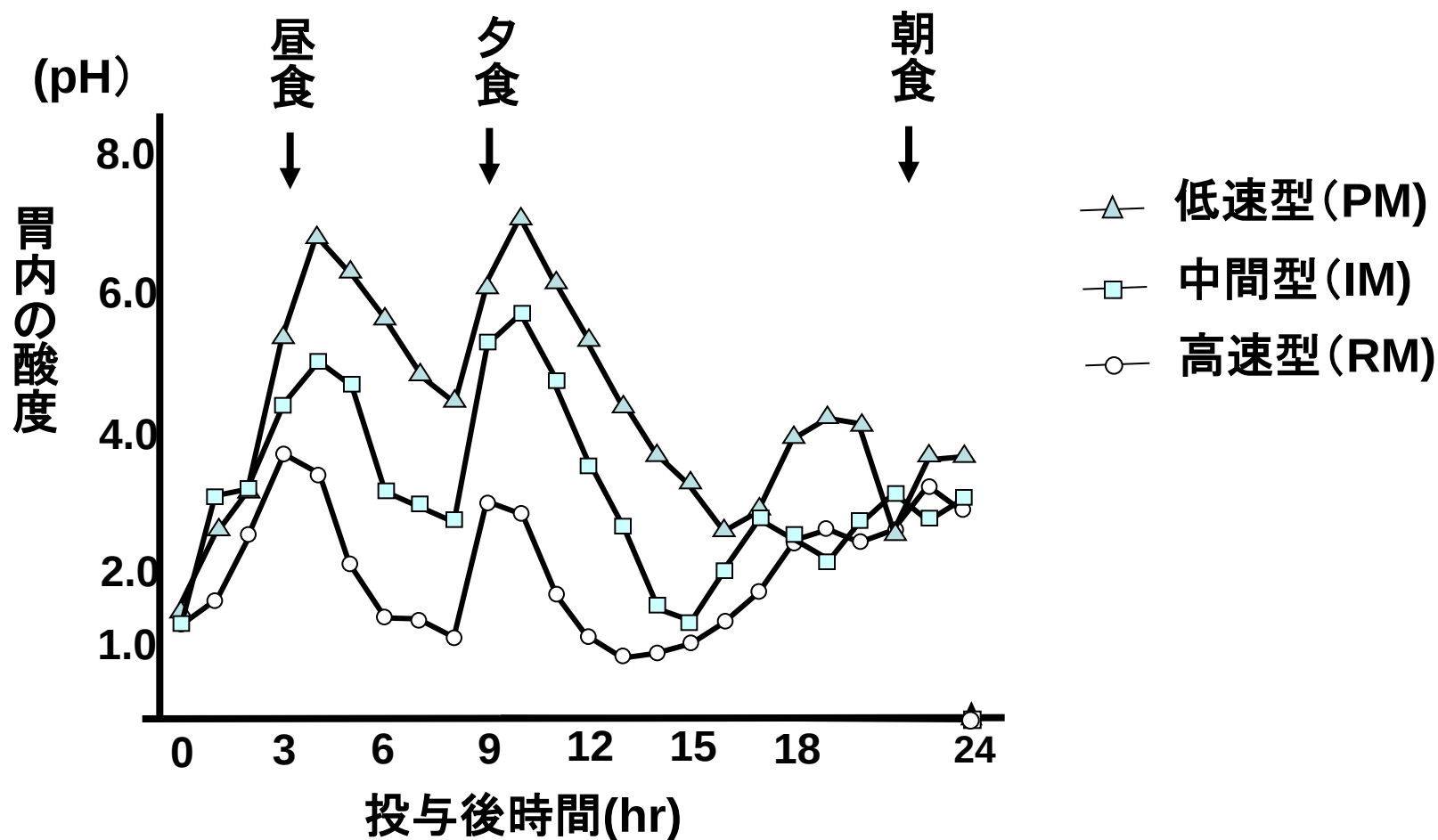
低速代謝型 (Poor metabolizer: PM) の割合の民族差

白人(米国)	2.5%
白人(欧州)	3.0%
黒人(米国)	2.0%
ジンバブエ人	4.8%
中国人(漢民族)	19.5%
韓国人	12.6%
日本人	18.0-22.5%

CYP2C19の遺伝子型とオメプラゾール血中濃度



CYP2C19の遺伝子型とオメプラゾールの薬理効果



CYP2C19の遺伝子型とオメプラゾールによる*H.pylori*菌の除菌効果

