

# FDA Critical Path Transporter Workshop の報告

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授 石川智久

## FDA Critical Path Transporter Workshop の開催

FDA と DIA の共催による FDA Critical Path Transporter Workshop が、今年 10 月 2 - 3 日米国 Marriott Bethesda North Hotel & Conference Center, Bethesda, MD で開催されました。そのワークショップには PhRMA, AAPS, ISSX が共催として参画し、世界中から 100 人以上の研究者が集まり活発な議論が繰り広げられました。



写真左：FDA Critical Path Transporter Workshop が開催された Marriott Bethesda North Hotel & Conference Center  
写真右：ワークショップの会場の様子と基調講演をする Siew-Mei Huang 博士 (米国 FDA Deputy Director)

国際ワーキンググループ運営委員は、Kathleen M. Giacomini (California 大学)、Shiew-Mei Huang (FDA)、Donald Tweedie (Boeringer Ingelheim, PhRMA)、石川智久 (東京工業大学) の 4 人からなり、プログラム組織委員にはその 4 人に加えて Raymond Evers (Merck)、Volker Fischer (Abbott)、Kathleen Hilgren (Lilly)、Joseph Polli (GlaxoSmithKline)、Joseph Ware (Genentech)、Peter Swaan (Maryland 大学)、Kim Brouwer (North Carolina 大学)、Dietrich Keppler (ドイツ癌研究センター)、Richard Kim (Western Ontario 大)、Lei Zhang (FDA) が参画しました。これまで 3 年以上の時間をかけて話し合いを継続して、今回の FDA Critical Path Transporter Workshop 開催にこぎつけることができました。しかしながら、ワークショップ開催の準備に懸命に奔走していた Donald Tweedie が急病で倒れて参加できなくなったことは、残念なことでした。

現在、薬物の取り込み型または排出型の薬物トランスポーターに関する研究はめざましい進歩を遂げています。学术界、FDA、製薬企業の分野で世界をリードするトランスポーター研究者が最新の知見を発表し、ディスカッションを展開しました。このワークショップでは、薬物トランスポーターの創薬への応用および *in vitro* から *in vivo* への予測などを中心に議論して、最終的には米国 FDA に対して White Paper (白書) をまとめることを目的としています。



写真 3：トランスポーター国際ワーキンググループ運営委員会メンバー (左から Siew-Mei Huang 博士、筆者、Kathleen Giacomini 教授) Donald Tweedie 博士は急病のため不参加

## ワークショップ開催に至るまでの経緯（裏話）

FDA ワークショップの開催に至るまでの経緯をここにご紹介します。ことの始まりは3年半前の或る出来事に帰着します。2005年5月のゴールデンウィーク連休の際、筆者はサンフランシスコに飛んで、California大学のLeslie Benet教授とKathleen Giacomini教授を訪問して講演をしました。その際に薬物トランスポーターの機能解析の国際標準化の必要性を筆者が話したとたん、Giacomini教授から、「まさに、それがこれからの課題だ！」という返事が直ぐにもどってきたのでした。すぐさま彼女のオフィスに連れて行かれて、今後とるべきアクションプランについて話し合いが始まったのです。彼女も私と同様に、近年薬物トランスポーターの論文が沢山発表されているけれども、論文間で矛盾するデータがしばしば発見されることに苛立ちを感じていたようです。そこで国際ワーキンググループを組織しようという合意になったのです。レポート用紙に目的とその実現に向けた具体的アクションプランが次々と書き並べられていきました。

そして筆者が帰国すると、たまたまNEDO国際共同研究助成事業の募集広告が目にとまりました。しかもそのテーマは「国際標準化」という最高のお膳立てでした。筆者は直ぐ申請書を速やかに書き、2005年6月16日の締め切りに間に合わせました。薬物トランスポーターSNPの機能解析方法に関する国際標準化の目的、背景、必要性等の項目についてまとめて、ISO/TC212申請にむけた準備を開始しました。経済産業省・産業技術環境局・標準企画室および日本臨床検査標準協議会と面談し、今後の準備方針を検討しました。2005年9月1日には英国Oxford大学で開催されたGordon Research Conference「Multi-Drug Efflux Systems」の座長を務めた際に、薬物トランスポーターの機能解析の国際標準化の必要性を述べました。すると欧米の製薬企業の多くの研究者が私にところどころにやってきて「いつから国際標準化を始めるのか？」と訊ねられました。筆者の提案に対する反響と反応の速さには驚かされました。またさらに、筆者はJCCLSの「遺伝子検査標準化専門委員会」の委員に委嘱され、OECD（経済協力開発機構）科学技術政策委員会(CSTP)のバイオテクノロジー作業部会(WPB)の臨床医療分野における「分子遺伝学的検査における質保証に関するガイドライン案」作成会議(2007年1月パリ本部)にオブザーバーとして出席しました。その会議では、薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型データの取り扱いについて真剣に考えさせられました。即ち国家間でのデータのやり取りを円滑化するための基準と規則について朝8時半から夕方6時まで2日間OECD本部の会議室に缶詰め状態で話し合いが続きしました。

さらにこの国際共同研究助成事業を多くの人々に理解してもらうために、2007年2月8日には東京工業大学・すずかけホールで「ファーマコゲノミクスと分子イメージングの将来」と題したフォーラムを開催しました。ハンガリー国立医療センターからNEDO国際共同研究プロジェクトのメンバーであるSarkadi博士を招待して国際標準化プロジェクトの進め方に関するビジネス会議を持ちました。2007年10月仙台で開催されたISSX Meetingのショートコースにおいても、薬物トランスポーターの国際標準化の重要性を訴えました。2007年1月には再びSan FranciscoのGiacomini教授を訪問して、国際ワーキンググループの組織について話し合いを持ちました。そしてFDA Deputy DirectorであるShiew-Mei Huang博士と米国製薬協会PhRMAを代表するDonald Tweedieが参画して、運営委員会が組織されました。この2人の参加は強力で、組織委員会のメンバーが直ぐに集まりました。またHuang博士がFDA Critical Pathの予算を獲得してくれたおかげで、FDAおよびDIAと一緒にワークショップを共同開催することが実現したのです。

薬物トランスポーターの機能解析方法の国際ワーキンググループを組織するために、米国FDAおよび米国PhRMAを含めて電話会議を毎月1回開き、薬物トランスポーターの機能解析方法の国際ワークショップを2008年に開催する計画を立てました。その間筆者は、多数の拠点を飛び回り、San FranciscoのGiacomini教授のオフィス、New Hampshireで開催されたGordon Research Conferenceの会場、Silver SpringにあるFDAの会議室、ドイツ癌研究センターのKeppler教授のオフィスなどから国際電話会議に参加しました。国際電話会議では、米国の東海岸、西海岸、ヨーロッパ中部、日本と時差が大きく異なるために、日本から国際電話会議に参加する際には、深夜3時に起きて大学に行ってメールで送られてきた資料に速やかに目を通し、早朝4時からの電話会議に備えるという極めてハードな日々が続きました。ある時には、台風が関東圏（神奈川）を直撃することがあり、その前の晩から大学に泊り込んで、夜中に台風が通過していく最中に電話会議をしたこともありました。

国際電話会議の話し合いは、組織メンバーの結束を強固なものにして、筆者にとって非常に貴重な財産となりました。電話会議では相手の顔が見えませんが、話し手の意見内容を的確且つ速やかに理解しつつ、同時に自分の意見をまとめていくという大脳での並列情報処理が必要不可欠です。さらに、世界に対して自らが提案することをためらわず、自信と信念を持って提案することが極めて重要なことであることも実感しました。

## ワークショップのプログラム

### 第1日目 **Overview: Focus on Key Transporters**

#### Welcome and Opening Remarks

*K. Giacomini (University of California, San Francisco); T. Ishikawa (Tokyo Institute of Technology); S-M Huang (Food and Drug Administration)*

#### 主要課題

薬の暴露、毒性、薬物相互作用におけるトランスポーターの臨床的重要性は？

薬物の吸収、代謝、排泄を決定づける薬分子の物理化学的性質は何か？

臨床研究におけるトランスポーター役割を評価するにあたって、以下の観点について意見は？

- *in vitro* または *in vivo* においてトランスポーターの阻害を評価する方法とその限界について  
Km、IC50、Ki 値は有用か？
- *In vitro* におけるトランスポーターの阻害または活性化データは臨床に応用できるか？
- ヒトの薬物トランスポーターに選択的な基質または阻害剤はあるか？それは一般に手に入るか？
- 或る薬のデータから他の薬を演繹予測できるか？
- トランスポーターの遺伝子多型についてどれくらい判っているか？
- トランスポーターの活性変化がどれくらい臨床における薬物動態や毒性に影響をおよぼすか？

#### Overview of Transporter Families and Importance

*D. Keppler (German Cancer Research Center)*

*K. Hillgren (Lilly)*

#### Practical Considerations for Drug Transport in Clinical Studies

*L. Benet (University of California, San Francisco)*

#### Basic Research and Current Knowledge of MDR1

*M. Fromm (Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nuremberg)*

#### Industry Case Study of MDR1

*C. Lee (Pfizer)*

#### *In vitro/ in vivo* Methods to Evaluate Drug-MDR1 Interactions

*H. Ellens (GSK)*

#### Basic Research and Current Knowledge of BCRP

*T. Ishikawa (Tokyo Institute of Technology)*

#### Industry Case Study of BCRP

*J. Ware (Genentech)*

#### OCTs: From Cells to Mice to Humans

*K.M. Giacomini (University of California, San Francisco)*

#### Non-selective Inhibitors of Hepatic Influx and Efflux Transporters: Implications to Pharmacokinetics and Hepatic Drug Disposition

*Y. Sugiyama (University of Tokyo)*

#### Basic Research and Current Knowledge of OATs

*S. Wright (University of Arizona)*

## Industry Case Study of OATs

*X. Chu (Merck)*

## Basic and Clinical Studies; in vitro-in vivo

*R.B. Kim (Western Ontario State University)*

## OATP Basic and Clinical Studies: drug interactions; probe substrates

*M. Niemi (Helsinki University Central Hospital)*

## 第2日目午前 Current Technical Challenges

### 主要課題

新しい技術あるいはモデル系を紹介し、その利点、限界、問題点とその解決について説明する。その後特定のモデルに関してパネルディスカッションを行う。その際の主要な課題は：（１）可能な限り関連する技術またはモデルを紹介する。（２）どの技術またはモデルが特定の問題に解決を与えるのかを説明する。（３）現在ある技術またはモデルと、本当に求められているものとのギャップを明確にする。

## Cell and Membrane Models:

**Issues:** single/multiple transfected systems, kinetic analysis-(work with Joe on MDR session), permeability, multiple binding sites, cofactors, expression levels, localization, confluency, background expression levels in cell lines, ATPase assay, siRNA

*K. Hoffmaster (Novartis)*

*D. Keppler (German Cancer Research Center)*

**Discussion Leader:** *L. Zhang (Food and Drug Administration)*

**Topics and Issues:** Perfused organs [liver (rodent, human), kidney, intestine, brain]; naturally occurring mutants (TR, EHBR), knockout mouse, humanized mouse, translation from in vitro into clinic (in vitro/in vivo correlations); Issues: multiplicity of transporters, lack of naturally occurring mutants in humans, translation of *in vitro* to *in vivo*, translation of *in situ* to *in vivo*, species differences, influence on expression levels in specific organs, and redundancy of transporters with similar substrate specificities, tissue distribution, cellular localization, regulation of expression, siRNA

*R. Evers (Merck)*

*M. Zamek-Gliszczyński (Lilly)*

**Discussion Leader:** *V. Fischer (Abbott)*

## Modeling/Imaging Tools:

**Topics and Issues:** Gamma scintigraphy (intestinal tube); probe substrates; PB/PK modeling; QSAR; multiplicity of transporters, lack of specific inhibitors and substrates, in vitro-in vivo correlations

*K.L.R. Brouwer (University of North Carolina)*

*P.W. Swaan (University of Maryland)*

**Discussion Leader:** *J. Polli (GSK)*

## 第2日目午後 Drug Development and FDA Examples

### 主要課題

FDA Draft Guidance に関して、新薬の開発におけるトランスポーター試験の現状と Decision Tree について発表とディスカッションを行う。

### **Introduction:**

*V. Fischer (Abbott)*

### **Comments on FDA Draft Guidance:**

*S.M. Huang (FDA)*

### **Case Examples Presented by Pharma**

*B. Feng (Pfizer)*

*D. Weitz (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH),*

## Decision Trees for Several Key Transporters

L. Zhang (FDA) MDR1

J. Ware (Genentech) BCRP

K. Giacomini (University of California, San Francisco) OCTs/OATs

R. Kim (Western Ontario State University) OATPs

## Panel Discussion

### 主要課題

テーマ：(1) トランスポーターの in vitro-in vivo 相関について；(2) トランスポーター特異的な基質と阻害剤についてディスカッションを行う。

**Discussion Leaders:** V. Fischer; M. Taub

**Panelists:** S.-M. Huang; J. Ware; J. Polli; K. Giacomini; L. Zhang; R. Kim; Y. Sugiyama; D. Keppler

### ワークショップで出た質問事項

- (1) MRP2 の研究に Caco-2 細胞を使うのは適当ですか？MK571 は MRP2 の阻害剤ですが、P-gp, BCRP も阻害しませんか？MRP 特異的な阻害剤に関して、新しい進展はありましたか？
- (2) MRP2 欠損の場合(Dubin-Johnson 症)、薬物相互作用の効果はどのようになるのでしょうか？
- (3) 親水性の候補薬に関して腹腔内投与をして試験していますが、腹腔内表面の取り込み機構についてご存知でしょうか？またその際トランスポーターの発現や輸送についてどれくらい判っているのでしょうか？
- (3) MDR1 の基質か阻害剤であるかを見極める試験はありますか？
- (4) トランスポーターの発現レベルに性差はありますか？
- (5) ヒトの臓器に関してトランスポーターの発現と分布を定量的に測定した報告はありませんか？
- (6) P-gp の多くの基質は必ずしも digoxin 輸送を阻害しません。古典的な「競合阻害」はトランスポーターにはあてはまらないのでしょうか？
- (7) どういう場合にトランスポーターの薬物相互作用で AUC に影響が出るのでしょうか？
- (8) BCRP の遺伝子多型 Q141K が臨床で重要になる場合があるのでしょうか？患者の遺伝子多型を調べる必要がある場合を教えてください。
- (9) KO マウスや定常的な発現系において、compensatory 機構は働くのでしょうか？またそれを調べるツールはのでしょうか？
- (10) リファンピシンを経口投与すると P-gp の阻害を回避できますか？
- (11) In vitro と in vivo の比較において（例えば IC<sub>50</sub> や C<sub>max</sub>）薬の非結合画分とトータル画分を使い分ければ良いのか教えてください。取り込み型トランスポーターの輸送にはどちらを使えばよいですか？
- (12) 薬による胆汁酸トランスポーターの阻害について、最近の見解はどのようになっていますか？どれくらいの阻害の場合に vivo で影響が出てくるのでしょうか？
- (13) P-gp の動力学的パラメータ (Km, Vmax, IC<sub>50</sub> など) を得るのに、B->A/A->B 比を用いるべきが、実際の輸送を測定するべきか教えてください。
- (14) ABC トランスポーターのベシクル輸送測定でコントロールの場合、AMP を入れるのはなぜですか？単に ATP 無しでも良いのではありませんか？
- (15) ベシクル輸送測定において、脂溶性の化合物は問題です。その問題を回避する方法はありませんか？

これらの質問は、ワークショップの期間中に質問箱に提出されたものです。これらについては、それぞれ対応する講演者が回答するように要請されており、今後 DIA Web サイトに質問と回答が掲載される予定です。またこれらの質問は、今後 White paper をまとめる際にも参考にさせていただきます。プログラム組織委員会は貴重な質問に対して感謝いたします。

## 結 語

今回、筆者は Gicomini 教授との話し合いの中で提案したことから始まって、世界的な大きな動きに発展していきました。研究室にとじこもって研究をつづけることは、必ずしも研究者としての活動全てではありません。社会や世界に対して新たな提案をして、自らの行動を通して多くの人々に理解をしてもらう努力がない限り、研究者としての究極的ゴールを達成することが出来ないと筆者は考えます。昨今、研究者の地位付けに Impact factor がよく用いられますが、それは ISI 社のビジネス戦略に乗せられているばかりか、研究者の視野を狭くする悪影響を及ぼす懸念があります。Impact factor がいくら高くても社会や世界を動かすことの出来ない研究者を日本という国は求めているのでしょうか？よく考えてみる必要がありそうです。

またこの FDA Critical Path Transporter Workshop に関しては日本製薬工業協会および独立行政法人・医薬品医療機器総合機構の審査センターおよび国立医薬品食品衛生研究所にも連絡して参加者を募りました。参加費が高いにもかかわらず、国内の製薬企業から研究者の参加があったことはとても有難く存じます。心よりお礼申し上げます。

2008年11月11日



石川智久

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授