

ニュースレター

目 次

1. 日本薬物動態学会 平成25年度学会賞, 奨励賞, 北川賞ならびに 功労賞受賞候補者推薦募集	1
2. 展 望	4
日本薬物動態学会第27回ワークショップ開催にあたって(久米俊行)	
日本薬物動態学会第27回ワークショッププログラム	
日本薬物動態学会第7回ショートコース開催にあたって(布施英一)	
日本薬物動態学会第7回ショートコースプログラム	
3. アドメノート	7
レギュラトリーサイエンスにおける薬物動態研究の役割(第6回)	
マイクロドーズ試験(稲野彰洋)	
遺伝子多型情報の活用(小澤正吾)	
4. トピックス.....	11
ガイドライン最新情報とトピックス(24)(秦 武久)	
5. アドメサークル.....	13
日本の薬物動態研究組織(5)①(東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野: 吉成浩一)	
日本の薬物動態研究者: 企業編(17)(西里洋平)	
日本の薬物動態研究者: 教育・研究・医療機関編(17)(松永直哉)	
6. 海外留学体験記.....	17
米国 FDA/CDER/OCP への短期留学(草間真紀子)	
7. DMPK 著者からのメッセージ	20
8. 日本薬物動態学会からの案内 2012年度 DMPK 賞決定	22
9. 他学会等からの案内	24
公益社団法人 日本薬剤学会第28年会	
10. 事務局便り	25

日本薬物動態学会 平成25年度学会賞，奨励賞， 北川賞ならびに功労賞受賞候補者推薦募集

1. 資 格：

推薦者は，本会評議員であること．

被推薦者は，平成25年4月26日(金；締切日)現在，学会賞および創薬貢献・北川賞では5年，功労賞では10年，奨励賞では3年継続して本会会員であること．なお，奨励賞の場合平成24年4月1日現在満46歳未満であること．

2. 受賞の対象：

(1) 学会賞 薬物動態研究の進歩，発展に卓抜な功績を挙げ，その業績を学術雑誌に発表したもの

(2) 奨励賞 薬物動態研究の発展に寄与する顕著な業績を発表し，将来の活躍が期待されるもの

(3) 創薬貢献・北川賞 医薬品の創生と医療への適用，及びそれに関連した薬物動態研究において，貢献が認められる企業の会員

(4) 功労賞 本学会の運営・発展あるいは薬物動態研究における啓蒙活動上その功績が顕著なもの
いずれの賞においても，対象となる候補研究題目は，他の学会等で過去に受賞対象となっていないこと(他学会で受賞されたものとタイトルおよび研究内容，推薦内容が同一であってはならない)．功労賞にあつては過去に学会賞，創薬貢献・北川賞の受賞歴のない人であること．

学会賞，奨励賞および功労賞は，単独名での受賞とする．創薬貢献・北川賞についても単独名での受賞が望ましいが，同一研究業績につき5名を超えない範囲において，連名で受賞することも出来る．

—(創薬貢献・北川賞制定理由書)—

薬物動態研究を遂行するに当たって，新たな技術，手法を考案し，それが広く利用される場合，その功績は，本学会の発展に寄与するところが大きい．しかし，たとえこのような優れた業績が顕著に値するものであるとしても，現在本学会で制定している「学会賞」および「奨励賞」の選考目的に合致しない場合がある．このような研究者に対して「創薬貢献・北川賞」をもってその功績を讃える事は，会員のさらに高度な研究への啓蒙と，学会としての顕著な業績を高く評価するという点で有意義なことと考える．

本賞に冠した名称は，本学会の設立に多大な貢献を果たし，また本学会初代会長であった故北川晴雄先生のご業績に敬意を表する意味で付されたものである(平成5年10月26日)．

3. 推 薦 方 法：

各賞毎に下記表に示す書類と受領通知返信用封筒(宛先明記，80円切手貼付)を同封の上，本会事務局あて書留便にてご送付下さい．

本学会所定の推薦書類一式は学会ホームページからダウンロード可能です．

4. 締 め 切 り：平成25年4月26日(金)消印有効

5. 書類提出先：

〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-10-4 金剛ビル

㈱コネット内 日本薬物動態学会事務局

TEL：03-5719-4150，FAX：03-5719-7516

E-mail：jssx@conet-cap.jp

1) 学会賞，奨励賞

番号	評価項目	提出書類	備考
1		推薦書(学会所定用紙)	
2	研究内容および本学会への貢献，奨励賞においては将来の期待度を含む	推薦理由書(A4，形式自由)	- 学会賞：4000字 - 奨励賞：2000字
3	研究業績	代表的な報文 5 報以内の別刷	- コピー可 - 当該研究に直接関係のあるもの
		研究業績目録	- 各論文のインパクトファクター，被引用件数を付記 - 別刷添付の 5 報に○ ＊1
4	本学会への貢献	学会発表(シンポジウム・口頭・ポスター)，WS 発表，学会誌投稿	奨励賞においては，過去 5 年間に必ず本学会の年会あるいは本学会の学術雑誌で発表をしていること
5	特許		＊2
6	招待講演(国内，国外)		国内，国外に分けて記載
7	研究費獲得状況		- 学会賞：代表，分担 - 奨励賞：代表のみ

2) 創薬貢献・北川賞

番号	評価項目	提出書類	備考
1		推薦書(学会所定用紙)	
2		推薦理由書(A4，形式自由)	4000字
3	薬物動態学研究における啓蒙活動	代表的な報文 5 報以内の別刷	- コピー可 - 当該研究に直接関係のあるもの
		研究業績目録	- 各論文のインパクトファクター，被引用件数を付記 - 別刷添付の 5 報に○
4	本学会への貢献	学会発表(シンポジウム・口頭・ポスター)，WS 発表，学会誌投稿	ベストポスター賞
5	特許		＊2

3) 功労賞

番号	評価項目	提出書類	備考
1		推薦書(学会所定用紙)	
2		推薦理由書(A4，形式自由)	4000字
3	薬物動態学研究における啓蒙活動	啓蒙活動に該当する代表的な報文，総説，単行本などの題名，著者名の目録	受賞対象に直接関係のあるもの
4	本学会への貢献	会長，年会長，理事，監事等の就任期間，WS・年会オーガナイザー，学会発表(シンポジウム・口頭・ポスター)，WS 発表，学会誌への投稿など	本学会への貢献を示す資料を提出

注：功労賞にあっては，番号 3 と 4 の両方を求めるものではありません。啓蒙活動において功労賞に値する場合には啓蒙活動のみでご推薦いただいても結構です。また，本学会への貢献についても，同様に考えご推薦いただきますようお願いいたします。

＊1：奨励賞に関しては，研究題目に直接関連する業績を10編以内とそれ以外の業績を分けて記載し，研究題目に直接関連する業績から別刷 5 報を提出して下さい。

＊2：関連する論文業績があれば付記して下さい。

6. 補 足 事 項：

- (1) 奨励賞にあっては、3年毎に企業所属研究者のみを対象とした受賞枠を設け，当該年度は受賞を4件以内とします(細則，奨励賞選考規定参照)。
平成25年度は該当年度となります。
- (2) 平成20年度より，学会賞の受賞者数が「原則として1件」となりました。
- (3) 推薦理由書は必ず推薦者が責任を持って記載してください。不明の点については，問い合わせをする場合があります。
- (4) 推薦理由書の文字数の制限は必ず守ってください。

展 望

日本薬物動態学会 第27回ワークショップ開催にあたって

第27回ワークショップ代表世話人

久米俊行

(田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所)



2013年5月9日(木)と10日(金)の両日、第27回日本薬物動態学会ワークショップを学術総合センター(一橋講堂)にて開催いたします。今回のテーマは、「ヒト PK 予測から有効性・安全性の予測へ～薬物動態研究変革期のロードマップ～」です。前回のショートコースでは製薬企業におけるヒト PK 予測戦略を取り上げましたが、その際の参加者各位の最大の関心事でもあった有効性・安全性の予測という一歩先のチャレンジングな命題に焦点を当てました。

ヒト PK 予測の精度向上の重要性は今更言うまでもありません。一方で、医薬品開発における死の谷(The Valley of Death)は、主に有効性を評価する Phase II 試験に横たわっています。この谷を渡るための架け橋であるトランスレーショナルリサーチの発展こそが、医薬品産業の命運を握っており、ここに薬物動態研究者の新たな活躍の場が広がっています。本ワークショップでは、まだ不明な点が多い病態時の薬物トランスポーター変動に関する京大病院・増田先生のご講演を筆頭に、非臨床および臨床の両面から製薬各社の意欲的な研究事例を一堂にご案内できる機会に恵まれました。この場を借りて、ご協力いただいた関係者の皆様にお礼を申し上げます。

有効性・安全性の予測のためのキーワードとしては、「個体差」、「バイオマーカー」、そして「モデリング & シミュレーション(M&S)」が挙げられると思います。初日の基調講演では、理化学研究所の杉山先生に個体差を考慮した PK/PD 予測の方法論について、金沢大学の横井先生には安全性バイオマーカーとしての認知度が高まっているマイクロ RNA 研究についてご紹介いただきます。さらに、PMDA の宇山先生には、医薬品審査の立場からご講演いただくことになりました。産官学の研究者が一堂に会して現状を共有し、未来を語る場としたいと思いますので、多くの方々のご参加を心からお待ちしております。

10年先の薬物動態研究が、現状から大きく様変わりしていることは想像に難くありません。日常的な機器分析による測定対象は「薬物」から「内因性物質」にまで広がり、

「PK 解析」は「PD 予測」のための端緒に過ぎなくなっていると考えるからです。我々は何処に行くのか？ 何処に行くべきなのか？ このワークショップの二日間が、薬物動態研究者が進むべきロードマップをご提供できるものと期待しています。

日本薬物動態学会

第27回ワークショッププログラム

ヒト PK 予測から有効性・安全性の予測へ ～薬物動態研究 変革期のロードマップ～

会 場：学術総合センター 一橋講堂

会 期：2013年(平成25年)5月9日(木)14:50～18:00
(懇親会：18:40～)

5月10日(金)9:40～18:00

■5月9日(木)午後■

14:50～15:00

はじめに 代表世話人挨拶

田辺三菱製薬 薬物動態研究所 久米俊行

15:00～15:50(発表45分、質疑応答5分)

病態時および個体差を考慮した PK/PD 予測の方法論

理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山雄一

15:50～16:40(発表45分、質疑応答5分)

安全性・有効性のバイオマーカーとしてのマイクロ RNA

金沢大学 薬物代謝化学研究室 横井 毅

16:40～17:10 休憩

17:10～18:00(発表45分、質疑応答5分)

医薬品審査におけるバイオマーカー及び M&S データの利用

医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部 宇山佳明

18:40～20:30 懇親会(ワークショップ参加者無料)

於 学士会館

■5月10日(金)午前■

テーマ1 病態時の薬物動態変動と有効性・安全性の予測

9:40～10:25(発表40分、質疑応答5分)

薬物トランスポーターの臨床薬理：病変に伴う発現・機能の変動

京都大学医学部附属病院薬剤部 増田智先

10:25～11:00(発表30分、質疑応答5分)

心不全患者におけるトルバプタンの PK/PD 解析

大塚製薬 開発部 臨床薬理室 金 盛烈

11:00～11:35(発表30分、質疑応答5分)

欧米人固形癌患者における S-1 の母集団薬物動態解析

大鵬薬品工業 薬物動態研究所 吉田健一郎
11:35~13:10 昼休み
(11:55~12:40: ランチョンセミナー)

■5月10日(金)午後■

テーマ2

M&S およびバイオマーカーによる有効性の予測
13:10~13:45(発表30分, 質疑応答5分)
非臨床 M&S に望むこと: 臨床 M&S 担当者の立場から
第一三共 トランスレーショナルメディシン部
吉原一孝
13:45~14:20(発表30分, 質疑応答5分)
既存薬情報を利用した M&S によるトロンボポエチン受容体作動薬のヒト血小板応答予測
小野薬品工業 薬物動態研究部 山内昭典
14:20~14:40 休憩
14:40~15:15(発表30分, 質疑応答5分)
Recent Advance in Translational Modeling and Simulation
Astellas Pharma Inc. Global Clinical Pharmacology & Exploratory Development Peter Bonate
15:15~15:50(発表30分, 質疑応答5分)
A Novel Pharmacodynamic Modeling Approach to Determine Long Term Disease Progression Rates in Japanese Type 2 Diabetes Patients: Pioglitazone vs. Conventional Therapy
武田薬品工業 クリニカルデータサイエンス部
Fran Stringer
15:50~16:10 休憩

テーマ3

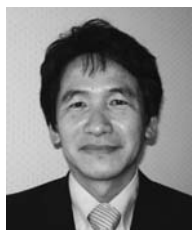
M&S およびバイオマーカーに基づく安全性の予測
16:10~16:45(発表30分, 質疑応答5分)
PBPK モデルを用いたヒト動態予測に基づく安全性および DDI の評価
大日本住友製薬 薬物動態研究所 松下秀則
16:45~17:20(発表30分, 質疑応答5分)
バイオマーカーを用いた TOX および DDI 評価の利点と欠点: 腎トランスポーターの寄与の観点から
第一三共 薬物動態研究所 今村勇一郎
17:20~17:55(発表30分, 質疑応答5分)
個別化医療実現のための日本 PGx データサイエンスコンソーシアムにおける取組みの現状と課題
武田薬品工業 クリニカルデータサイエンス部
劉 世玉
17:55~18:00 おわりに
田辺三菱製薬 薬物動態研究所 久米俊行

日本薬物動態学会
第7回ショートコース開催にあたって

第7回ショートコース実行委員長

布施英一

(協和発酵キリン株式会社 クリニカルサイエンス部)



日本薬物動態学会ワークショップの初日となる2013年5月9日(木)の午前から昼食を挟んで、第7回ショートコースを学術総合センター(中会議場)にて開催いたします。今回のテーマは、「ヒト PK 予測のピットフォール〜医薬品開発における Non-CYP 系

薬物代謝酵素の重要性」としました。前回のショートコースでは製薬企業におけるヒト PK 予測戦略が取り上げられました。ヒト PK を予測する上で欠くことのできない要素の一つが代謝クリアランスの予測であり、多くの薬剤の代謝にはチトクローム P450(CYP)が関与していることはよく知られています。今回は各製薬会社でスクリーニングやヒトへの外挿に関するストラテジーが構築されているとは言い難い Non-CYP 系代謝に改めて焦点を当てました。

CYP 系代謝については、多くの製薬会社でハイスルーブットなスクリーニング系が構築され、代謝安定性の比較的高い化合物を取得することが可能となってきました。また、経験則や *in vitro* から *in vivo* へ補外するモデルに基づき、ヒトでの CYP 系代謝によるクリアランスを予測する方法論も充実してきました。一方で、CYP 系の代謝を低減させることに成功し、ヒトで代謝的に安定であることが期待された開発品が CYP 系以外の酵素によって代謝され、思わぬ高クリアランス、低バイオアベイラビリティを示すといった経験をした製薬会社も少なくありません。

今回も、前回に引き続き多くの製薬企業に呼びかけて演題を募集することで、これまで製薬会社間で共有する機会の限られていた Non-CYP 系代謝に関する評価系や開発品に関する事例などをご紹介いただく機会を設けることができました。また、アカデミアからは主な Non-CYP 系代謝酵素の一つであるカルボキシエステラーゼについて熊本大学の今井先生よりご紹介いただくこととしました。この場を借りてご協力頂いた関係者の皆様にお礼を申し上げます。

今回ご紹介いただく研究内容や議論が契機となり、各社において Non-CYP 系代謝の評価系の構築や現在の評価系の改良が議論されることを期待しています。結果として臨床の初期において不十分な薬物動態特性による開発中止の回避につながるならば本ショートコースの実行委員長とし

てこの上ない喜びであります。

日本薬物動態学会
第7回ショートコースプログラム
～ヒト PK 予測のピットフォール～
医薬品開発における Non-CYP 系薬物代謝酵素の重要性

会 場：学術総合センター 中会議場

会 期：2013年(平成25年)5月9日(木)10:00～

■5月9日(木)■

10:00～10:05

はじめに 実行委員長挨拶

協和発酵キリン 布施英一

10:05～10:40(発表30分, 質疑応答5分)

探索段階における Non-CYP 代謝酵素評価の取り組み

大日本住友製薬 水木朋宏

10:40～11:15(発表30分, 質疑応答5分)

Comprehensive Metabolite Identification System Using
Human Liver S9 Fraction and High Resolution Mass Spec-
trometer in Drug Discovery

エーザイ 川口晋紀

11:15～11:50(発表30分, 質疑応答5分)

カルボキシルエステラーゼによる代謝～プロドラッグの小
腸吸収予測～

熊本大学 今井輝子

11:50～12:45 昼食(55分)

12:45～13:20(発表30分, 質疑応答5分)

フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝～ヒト予測と
薬物間相互作用の観点から～

田辺三菱製薬 谷口友美

13:20～13:55(発表30分, 質疑応答5分)

医薬品開発における Non-CYP 代謝の問題—当社における
事例 MAO を中心に—

協和発酵キリン 大橋 塁

13:55～14:20 総合討論(25分)

14:20～14:25 おわりに

協和発酵キリン 布施英一

14:50～

第27回ワークショップ

■参加費■

【ワークショップ】

会員18,000円(当日23,000円), 非会員28,000円(当日
33,000円), 学生7,000円(当日9,000円)

【ショートコース】

会員12,000円(当日17,000円), 非会員20,000円(当日
25,000円), 学生5,000円(当日6,000円)

【ワークショップ・ショートコース両方参加】

会員27,000円(当日36,000円), 非会員40,000円(当日
50,000円), 学生8,000円(当日10,000円)

学生会員の方は参加費を無料にします(申し込み先着50
名)

参加費の詳細につきましては, 学会ホームページ
(<http://www.jssx.org/>)に随時掲載いたしますので, ご確
認ください. なお, 参加申し込みは2013年1月18日(金)
よりホームページで開始する予定です.

【連絡先】

日本薬物動態学会第27回ワークショップ/第7回ショート
コース登録事務局

〒532-0004 大阪府大阪市淀川区西宮原 1-8-29

株式会社コネット内

E-mail: jssx-ws27conet-cap.jp 担当: 藤川ユカ

アドメノート

レギュラトリーサイエンスにおける 薬物動態研究の役割(第6回) マイクロドーズ試験

福島県立医科大学・研究推進戦略室
稲野彰洋



はじめに

私は2008年より一般社団法人 医薬品開発支援機構にてマイクロドーズ臨床試験に携わりました。その経験から、本稿を担当することになりました。

マイクロドーズ試験の定義は、投与量の上限値である100 μg もしくは予想臨床量の1/100のいずれか低い量を曝露の限界とするヒト臨床試験となります。ヒト投与に必要な非臨床試験の要求事項が緩和されることが最大のメリットとなります。したがって、マイクロドーズ試験の実施タイミングで効率的なのは、化合物のスクリーニング段階といわれます。ただし、投与量制限から微量測定技術なしではマイクロドーズ試験の実施はほぼ不可能と言えます。PET, SPECT, AMS, LS, LC/MS/MSなどの分析方法の選択は、試験目的や化合物により異なります。その選択によって、準備期間やコストは大きく変動します。

かつて医薬品開発の中止理由の上位にヒトでの薬物動態特性が挙げられていました。ヒトにおける早期検証のために欧米地域がPhase 1(ヒトにおける臨床薬理試験, First In Man)よりも限定的な薬物曝露を前提に、非臨床試験の簡略化方針を出しました。2003年 EMEA「Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose.」(いわゆるヒト Phase 0 試験)、2006年 FDA「Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers. Exploratory IND Studies」がそれに当たります。日本薬物動態学会においても2004年の金沢年会フォーラムにおいて、早期ヒト試験の国内実現に向けての議論が進められました。国内では2008年厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が出されました。マイクロドーズ試験を支える基盤研究としては、2005年英国での CREAM 試験(Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing)や2006年欧州の EUMAPP 計画(European Microdosing AMS Partnership Program)があります。これらの計画では主に AMS を測定技術とし、臨床用量とマイクロドーズ

での PK パラメーター比較を行い、マイクロドーズ試験の妥当性検討が進められました。本邦でも2008年 NEDO(新エネルギー・産業技術総合開発機構)により橋渡しプロジェクト「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として」(NEDO MicroDose-PJ)が展開されました。本邦でのプロジェクトはオミクス技術とマイクロドーズ試験を融合させた医薬品開発の最適化、インシリコ予測性を評価するツール開発の展望を開くものとなりました。

ICH-M3(R2)

医薬品開発の中止理由としての“ヒト薬物動態”は大きく改善をはじめ、有効性や有害事象がその主要な理由へとシフトしました。一方で医薬品の開発成功確率は停滞し続けました。FDA は2005年「critical path initiative」を発表、2006年に先に述べた exploratory IND をスタートさせました。Exploratory IND ではマイクロドーズという範疇にとどまらず、準薬効用量、薬効用量での探索的試験のアプローチ手法がガイダンス化されました。この領域の欧米による規制緩和競争は、2008年の ICH-M3(R2)の STEP 4(国際合意)で収束し、2010年2月には国内通知「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」が出され、2012年8月には Q&A が出されています。ICH-M3(R2)では5つの臨床試験アプローチとそれぞれに必要な非臨床試験パッケージが解説されています。従来の Phase 1(ヒト臨床薬理試験として最大耐用量の探索目的)ではなく、アプローチ毎に薬物曝露量を制限しています。マイクロドーズ試験に該当するのは、アプローチ1と2の2つになりますが、準薬効用量のアプローチ3、残り2つのアプローチは薬効用量となります。それぞれの非臨床試験の要件など詳細はここでは割愛します。マイクロドーズの2つのアプローチは、繰り返し投与(5回まで)が可能かどうか？という違いになります。

どのアプローチがどの程度使われているのか？といった統計は、今のところ公になっているものはないと思われます。医薬品の exploratory なステージの受託研究を得意とする海外 CRO の公開実績や公開される審査報告書の状況を見ますと、2つの手法に分かれるようです。1つ目はマイクロドーズ試験そのものをスクリーニング目的で実施すること。バイオマーカーとしての PET リガンドの性能確認は、マイクロドーズの範疇で実施されているパターンが多いように思います。もう一つは、従来の Phase 1 とマイクロドーズ概念を組み合わせる手法です。Phase 1 試験の臨床用量帯の単回投与試験の際に、アイソトープラベルした試験薬をマイクロドーズの概念で iv 投与します。本来の PK 試験に干渉することなく、mass balance 試験と

代謝プロファイルを臨床用量レベルで検討します。また PET などとの組み合わせでは、従来の Phase 1~2 試験の中で、マイクロドーズである PET リガンドを併用して薬効評価、分布評価などを行うケースもあるようです。早期の開発マネジメントの中で、マイクロドーズ試験の概念が選択肢として合理的に企画・利用できる環境が重要です。

国内での実績と今後の課題・展望

NEDO MicroDose-PJ で構築された連携の中で、医師主導治験(薬事法下)の試験として大阪市立大学病院でマイクロドーズ臨床試験が企画され、2012年1月に健常人を対象とした3薬剤のカセットマイクロドーズ臨床試験が実施されました(UMIN000007025)。2012年10月4日付の小野薬品工業株式会社のプレスリリースによると、企業発の新規化合物によるマイクロドーズが国内で実施されました。

欧米では日本よりも先行してマイクロドーズ試験が実施されていたため、早期探索的な試験を進めるための環境は成熟しているようです。海外 CRO は臨床試験医療機関、合成、品質管理を含めて業務が一体化してことが多いために、契約などの窓口が一本化できます。依頼から結果を得るまでの過程がシンプルであることも魅力のようです。これが魅力的に映る背景に、国内の組織体制がマイクロドーズに適応していないことが挙げられます。ICH-M3(R2)の5つのアプローチは候補化合物の絞り込み等を目的としたものです。研究開発部門が候補化合物の選定に活用する手法となります。既存の組織体制では臨床試験は臨床開発部門(候補選定以降~Phase 3)の業務となります。マイクロドーズ試験は研究開発部門が臨床試験を主導できるかが鍵となります。両部門の調整が困難・複雑な組織体制では、マイクロドーズ試験の実施は組織上、困難になってしまいます。国内 GCP 省令では、国内 CRO は一部の業務しか実施することができないために、研究開発部門から国内 CRO への一括委託は困難でした。しかし、薬事法の一部改正が予定されており、国内 CRO も臨床開発の全部委託ができるようになります。国内 CRO の高度な測定技術を利用した探索的臨床開発が研究開発部門からの業務委託で国内実施できるようになります。

国内にはこれまでも高度な測定技術を持つ CRO が存在しておりました。経験豊富な臨床薬理医、臨床薬理専門施設も存在しています。費用、スピード、品質、技術は海外 CRO と競合できる状況にあります。経験的な話題が中心となりましたが、薬事法改正を起爆剤に、日本薬物動態学会の10年越しの提案でもあるヒト早期探索臨床試験としてのマイクロドーズ試験が、競争力をもって国内展開することを願っております。

遺伝子多型情報の活用

岩手医科大学薬学部・薬物代謝動態学講座

小澤正吾



1. はじめに

筆者は、前任地である国立医薬品食品衛生研究所において、2000年4月より施行された薬剤反応性と関連するヒト薬物代謝動態に関係する遺伝子多型を明らかにするプロジェクト研究に携わった。厚生労働省直轄研究所の一つとして、本プロジェクトにより、日本人に特有で、未知の遺伝子多型を余さず明らかにし、適正な薬物療法に資することを目標とした。

まさにレギュラトリーサイエンスであるし、その責任の重さを痛感した。本企画のための寄稿を頭金正博先生より打診頂き、ニュースレター委員会委員長・湯浅博昭先生より詳細のご説明を有難く頂いたものの、ずっと適任の執筆者がたくさんいるはず、が本心である。現職の岩手医科大学薬学部にて薬物代謝動態学講座を標榜し、教壇に立っては、「薬物代謝動態の個体差を常に念頭におき、個々の患者さんに対して、最も有効かつ安全な薬物治療を提供することが薬剤師の使命だ」と説いている。また、「医薬情報科学」という医薬品開発と密接に関連する科目の担当者として本テーマにつき執筆させて頂きたいと感じている。

2. 薬理遺伝学(Pharmacogenetics, PGt)/薬理ゲノム学(Pharmacogenomics, PGx)

薬理遺伝学は薬物の作用の個人差のうち、遺伝が関係する事象を明らかにすること、と定義された分野である。その後、ゲノム科学の進展とあいまって「薬理ゲノム学」と称される学問分野が興った。この言葉は誰が作出したものか、不明のところがある。ゲノム科学の進歩により、特定の疾患群に罹患した患者の遺伝子発現パターンを全ゲノム的に解析して大量のゲノム情報が得られた。これに基づいて、特定疾患群に共通する遺伝子配列上の特徴や遺伝子発現プロファイルに関する情報をつかみ、その疾患群の原因を取り除く薬物の創出を目的とする応用科学的な学問領域を意味している。

3. 薬理作用の個人差に関連し、医薬品開発において、真に有用な遺伝子多型情報とは

「ある異型アレルが存在すれば、必ず投与薬物に起因する副作用が起き、その異型アレルが存在しなければ、その副作用が起らない。」が有用な遺伝子多型の究極である

う。これは患者の生殖細胞に書かれている遺伝子配列情報を意識して極端な表現をしている。薬理作用の個人差に関係する遺伝子配列の個体差、という原点に帰ると、今日では、がん組織などにみられる体細胞の遺伝子変異や、形質転換したがん細胞が有する遺伝子の発現、感染症では原因病原体のゲノム、も含めて、「作用の個体差」を考えるべきであろう。アレル(対立遺伝子)は、出現頻度の高い遺伝子配列の遺伝子の型と異なる遺伝子配列を有する遺伝子の型をすべて含む。すなわち、一塩基多型そのものもアレルといえるし、Kb 単位の欠失や挿入等もアレルである。

乳がん患者の女性にみられる腫瘍因子 HER-2 過剰発現を規定する体細胞遺伝子変異情報は、薬理作用の個人差に関連する「真に有用」な遺伝子多型情報の一つであろう。HIV 陽性患者のプロテアーゼ阻害薬耐性のレベルを規定するウィルスゲノム情報も「真に有用」な遺伝子多型情報であろう。

薬物動態に関連する PGt/PGx 研究で、個々の患者が薬によってどのように反応するかを事前に決定できるまでに至ると薬理遺伝学や薬理ゲノム学から得られた情報が医薬品開発において、真に有用になろう。薬物動態にはあまりにも多数の要因が影響を与えているので、「真に有用」な PGt/PGx バイオマーカーを見出すにはさらなる研究が必要である。実際、参考文献¹⁾では、「医薬品開発における薬理遺伝学やゲノム薬理学の利用はいまだ探索的な域を脱しておらず、多くの場合、個々の患者がどのように反応するかを事前に決定する方法も明らかになっていない。」とある。患者さんに、薬物の効果や副作用の個人差が、遺伝子配列上の個人差と深く関係している、といった説明をして、「説明はよくわかったけど、オレには本当に副作用が出るのかい。」と正面きって尋ねられては答に窮する。これはさらなる PGt/PGx 研究が求められていることの一つの表れであろう。

PGt/PGx 研究のたまもので、アルゴリズム「異型アレル保有か？」→「YES」となった場合、代替の治療法を提案でき、この先のアルゴリズムを完成することが今後の課題であろう。イリノテカンの活性代謝物 SN-38 の解毒的代謝に関わる *UGT1A1* 異型アレルの存在を判定する検査キット(2008年6月、医薬品製造販売承認、同年11月、保険適用)により異型アレル陽性、であれば、代替の抗悪性腫瘍薬を用いる、あるいは、異型アレルがヘテロであれば、十分なケアをもって副作用の発現をコントロールする、は途上の例であろう。イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注の添付文書の、使用上の注意の中の、重要な基本的注意の項には、*UGT1A1**28あるいは*UGT1A1**6 のホモ接合のヒト、*UGT1A1**28/*UGT1A1**6 のヘテロ接合のヒトでは *UGT1A1* のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38 の代謝遅延による重篤な副作用の発現(特に好中球減少)の可

能性が高くなることが報告され、注意喚起されている²⁾。

PGt/PGx の有用な臨床応用は臨床薬用量の提案である。遺伝子型により患者を層別して、それぞれの臨床薬用量を提案する臨床研究を完成させることの大変さを実感している筆者としては、日本で施行され、現状、トップレベルの臨床研究をごく一部であるが、紹介させて頂きたい。ワルファリンの維持薬用量の研究³⁻⁵⁾と、プロトンポンプ阻害薬によるヘリコバクターピロリ菌の除菌療法の研究である⁶⁾。

4. PGt/PGx バイオマーカーの有用性と医薬品開発

遺伝子多型情報ならびに遺伝子発現情報は、PGt/PGx バイオマーカーである。本誌2012年1号はテーマ号(Theme Issue on Basic Studies of Pharmacogenomics and Its Application for Drug Development)であり薬理ゲノム学の基礎と医薬品開発への応用を志向した、まさに本稿のテーマそのものである。その号で、医薬品医療機器総合機構より、医薬品に係る PGx バイオマーカー情報に関連した原著論文が出されている⁷⁾。そこでは、添付文書(日本)/医薬品ラベル(米国)に記された医薬品の安全性および有効性に関する情報の日米の差異について考察されている。薬物代謝酵素、薬物作用点、その他のバイオマーカーについて医薬品の有効性、安全性に係る添付文書に反映された分類(警告 [レベル1], 禁忌 [レベル2], 効能・効果, 用法・用量等 [レベル3], 慎重投与/重要な基本的注意等 [レベル4], その他の注意等 [レベル5], 記載なし [レベル6])の調査が行われた。両国間でレベルに差異が認められるものは、すべて米国の方が日本よりレベルが高かった。たとえば、日本人に薬物代謝能欠損型アレル頻度が高い *CYP2C19* で代謝されるクロピドグレル、ジアゼパム、ドロスピレノンであっても、である。この事実の最も重要な要因は、添付文書上に反映される事項について、日本においては「エビデンス不足」、であると思われた。

5. おわりに

前項にあげた、「日本でのエビデンス不足」は、日本の医薬品開発を含めた由々しき問題かもしれないが心は騒ぐ。しかし、iPS 細胞による再生医療のように日本の科学力には大いなる希望がある。文献7の PGx バイオマーカーに含められた医薬品の重篤副作用 Steven/Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis に関わる *HLA-B**58:01 や *HLA-A**31:01 は筆者の前所属・国立医薬品食品衛生研究所の看板ともいえる研究の一つである(誌面の関係で申し訳ないが、文献引用を省略させて頂く)。日本でのエビデンスを蓄積し、薬物動態に係る PGt/PGx バイオマーカーを究めるため、何らかの形で力を尽くしたいと感じている。

参考文献

- 1) 監訳 津谷喜一郎：ファーマコジェネティクス～薬物治療の改善を目指して～ 第7章 行政的立場からの薬理遺伝学：P93～P101 (2005) TECHNOMICS 社
- 2) Minami, H., Sai, K., Saeki, M., Saito, Y., Ozawa, S., Suzuki, K., Kaniwa, N., Sawada, J., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Shirao, K., Yamada, Y., Ohmatsu, H., Kubota, K., Yoshida, T., Ohtsu, A. and Saijo, N.: Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and *UGT1A1**6 and *28. *Pharmacogenet. Genomics*, **17**: 497–504 (2007).
- 3) Takahashi, H., Wilkinson, G. R., Nutescu, E. A., Morita, T., Ritchie, M. D., Scordo, M. G., Pengo, V., Barban, M., Padriani, R., Ieiri, I., Otsubo, K., Kashima, T., Kimura, S., Kijima, S. and Echizen, H.: Different contributions of polymorphisms in *VKORC1* and *CYP2C9* to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet. Genomics*, **16**: 101–110 (2006).
- 4) Obayashi, K., Nakamura, K., Kawana, J., Ogata, H., Hanada, K., Kuribayashi, M., Hasegawa, A., Yamamoto, K. and Horiuchi, R.: *VKORC1* gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**: 169–178 (2006).
- 5) Ohno, M., Yamamoto, A., Ono, A., Miura, G., Funamoto, M., Takemoto, Y., Otsu, K., Kouno, Y., Tanabe, T., Matsunaga, Y., None, S., Fujio, Y. and Azuma, J.: Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**: 1097–1103 (2009).
- 6) Furuta, T., Sugimoto, M., Shirai, N. and Ishizaki, T.: Genetic analysis of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics*, **8**: 1199–1210 (2007).
- 7) Otsubo, Y., Asahina, Y., Noguchi, A., Sato, Y., Ando, Y. and Uyama, Y.: Similarities and differences between US and Japan as to pharmacogenomic biomarker information in drug labels. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **27**: 142–149 (2012).

トピックス

ガイドライン最新情報とトピックス(24)

レギュラトリーサイエンス研究所

秦 武久

トピックス

FDA のウェブサイトには、医薬品の添付文書に記載されているゲノム薬理学バイオマーカー情報が公開されている。2011年1月及び2012年6月時点でバイオマーカー情報が記載されている品目数はそれぞれ70及び112品目で、年々非常に増加している¹⁾。直接の比較はできないが、日本では、56品目にバイオマーカー情報が記載されている(2010年度時点)²⁾。

Table 1 に示すように、バイオマーカーとしては CYP

Table 1. Rank order of biomarker

Biomarker	Number
CYP2D6	38
CYP2C19	14
EGFR	4
Ph Chromosome	4
TPMT	4
CYP2C9	3
G6PD	3
IL28B	3
UCD (NAGS; CPS; ASS; OTC; ASL)	3
UGT1A1	3
DPD	3

Table 2. Rank order of drug (indication)

Drug	Number
Oncology	32
Psychiatry	27
Cardiovascular	9
Gastroenterology	8
Neurology	6
Antivirals	5
Dermatology and Dental	4
Analgesics	3
Hematology	3
Antifungals	2
Antiinfectives	2
Pulmonary	2
Reproductive and Urologic	2

代謝酵素が圧倒的に多い。バイオマーカー情報が記述されて医薬品は、がん、精神疾患、循環器系の薬物が多い(**Table 2**)。

これらバイオマーカーの情報は、投与量の調節、薬物相互作用、配合禁忌 あるいは最適患者の選択等に活用されるだけに、薬物動態分野におけるゲノム薬理学研究は、以前にも触れたが、今後ますます重要になるであろう。

ガイドライン最新情報(2012年9月～2012年10月度)

下記のウェブサイトから見る事が出来ます。

ウェブサイト：<http://www.rsihata.com/>

ガイドライン最新情報：

<http://www.rsihata.com/updateguidance.php>

▼DRUGS(低分子医薬品)

MHLW(厚生労働省)

- 2012/8/16 ステップ5：「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集(Q&A) (2012.8.16), [http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/M3\(R2\)q&a_12_8_16.pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/M3(R2)q&a_12_8_16.pdf)：限界量、代謝物、回復性、配合剤の毒性試験、安全性薬理、早期探索的臨床試験、生殖毒性、幼若動物試験等に関する Q&A(全61ページ)
- 2012/10/2 「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」について(平成24年10月2日薬食審査発1002第5号)【医薬食品局審査管理課薬事法関係】、<http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/T121005I0010.pdf>：小児医薬品開発のための非臨床安全性試験、試験の必要性、試験計画(試験の目的、デザイン、動物、TK 等)、試験実施時期、結果の利用等について(全8ページ)
- 2012/10/2 「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)」について(平成24年10月2日事務連絡)【医薬食品局審査管理課薬事法関係】、<http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/T121005I0020.pdf>：小児医薬品のための非臨床安全性試験の必要性、試験デザイン、動物数、投与経路、サルでの評価、TK 等について Q&A(全6ページ)

USFDA(米国食品医薬品庁)

- 2012/9/28 Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Draft Guidance, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM321390.pdf>：複雑性腹腔内感染治療薬の臨床開発、臨床試験の指針、試験デザイン、有効性エンドポイント、統計指針、PK/PD 等について(全26ページ)

- 2012/9/28 Clinical Antimicrobial Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Antimicrobial Drugs for Treatment Final Guidance, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070935.pdf>: 慢性閉塞性肺疾患患者の慢性気管支炎の急性細菌性増悪の抗菌剤の臨床開発, デザイン, エントリー, 対照薬, 有効性エンドポイント, 副作用, 訪問, 評価のタイミング, 統計指針, 動物モデル等(全27ページ)
- 2012/10/1 Acute Bacterial Otitis Media: Developing Drugs for Treatment Final Guidance, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070947.pdf>: 急性細菌性中耳炎治療薬の臨床開発, 早期の臨床試験, 特定の有効性評価臨床試験(試験デザイン, 集団, 評価項目, エンドポイント, 対照薬の選択, 統計指針)について(全21ページ)

EMA(欧州医薬品庁)

- 2012/10/1 Scientific guideline: Questions and answers: Positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party, adopted (updated), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf: 薬物動態及び生物学的同等性に関する Q&A で, カクテル投与試験, 持続性製剤における食事の影響, 小児での BE, 絶対及び相対的 BA の測定, 統計解析, 後発医薬品(omeprazole, clopidogrel, losartan, tacrolimus, ciclosporine, mycophenolate mofetil)の BE 試験, PK に及ぼす sorbitol の影響について議論(全34ページ)
- 2012/10/1 Scientific guideline: Concept paper on the need for revision of the guideline of medical products used in weight control, draft: consultation open, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133166.pdf: 体重コントロール医薬品の臨床試験ガイドラインの改訂, 主要エンドポイント, 罹患率, 死亡率, 患者の選択, 臨床試験のデザイン等について議論(全4ページ)
- 2012/10/2 Scientific guideline: Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, adopted, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133180.pdf: 脂質疾患治療剤の小児での臨床評価, 疾病率, 死亡率, 脂質濃度, 血管障害・作用等について議論(全6ページ)
- 2012/10/9 Scientific guideline: Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia, adopted, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf: 統合失調症治療薬の開発への指針, 治療効果の評価, 臨床試験, 特定の患者集団, 臨床試験デザイン, 患者の組み入れ, エンドポイント, 投与期間, デポット製剤の開発等について(全24ページ)
- 2012/10/9 Scientific guideline: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis (Rev. 2), draft: consultation open, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133438.pdf: 多発性硬化症治療薬の開発の留意点, 検証的試験の留意点, 評価クライテリア, 評価法, 臨床試験のデザイン等について(全19ページ)

参考文献

- 1) Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels
<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- 2) 門脇ら, 本邦の医薬品添付文書におけるゲノム薬理学関連情報及びその検査法の状況に関する調査・解析, レギュラトリーサイエンス学会誌, vol. 2, no. 2, 83-91, May 2012

アドメサークル

日本の薬物動態研究組織(5) 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野の 沿革と研究概要の紹介(1)

東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野
吉成浩一



この原稿の依頼と前後して、当研究室の教授であった山添康先生が退職され、平成24年7月1日付けで内閣府食品安全委員会委員として異動されました。本稿では、山添先生(現在は名誉教授)に代わり、准教授を務めている私と宮田助教で、山添先生着任以降の約19年間を振り返り、本研究室の沿革と研究紹介を2回に渡り書かせて頂きたいと思います。私は修士課程2年の途中から博士課程にかけて4年半程山添先生にご指導頂き、その後2006年からは教員として山添先生のお世話になりましたので、山添先生の東北大での教員生活の最初と最後に居合わせたことになります。また宮田助教は慶應義塾大学時代と1998年から東北大学において山添先生のお世話になりました。なお、現在は薬学研究科分子細胞生化学分野教授の青木淳賢先生が当分野の教授(兼任)を務められています。

山添先生は、大阪大学薬学部・同大学院薬学研究科を卒業・修了後、藤沢薬品工業に入社され、1977年4月より加藤隆一先生が主宰された慶應義塾大学医学部薬理学教室に助手として赴任されました。その後、講師・助教授を経て、1994年8月に東北大学薬学部衛生化学講座(1999年4月から大学院薬学研究科薬物動態学分野)の教授として着任されました。

山添先生は大阪大学薬学部・大学院薬学研究科では吉岡一郎先生の研究室に入られて北川勲先生のご指導で天然物化学研究に従事され、その後、製薬企業研究者、医学部教員を経て薬学部の教授となられています。このように、大学の薬物動態関連研究室の主宰教授としては他の先生方とは少し異なるバックグラウンドを有していますが、そのことが、例えば有機化学・天然物化学的基盤を備えた薬物代謝研究や創薬を見据えた薬物代謝研究、さらには最近進められている代謝予測研究など、先生がこれまでに進められてきた研究内容に現れている気がします。また、教育の面でも良い効果が現れ、基礎研究だけでなく製薬関連企業で活躍できる人材を輩出できてきたのではないかと思います。

山添先生が東北大学に着任された年の3月までは、当

教室は故橋本嘉幸先生(東北大学名誉教授、元共立薬科大学理事長・慶應義塾常任理事)が主宰されており、化学発がん、がん免疫など、「がん」、「免疫」をキーワードとした研究を行っていました。私も、出川雅邦先生(現静岡県立大学薬学部教授)のご指導の元、化学発がんモデル動物を用いた肝薬物代謝酵素の発現変動機構の研究を行っていました。山添先生が教授として着任されてしばらくしてから、永田清先生(現東北薬科大学教授)と島田美樹先生(現東北大学病院薬剤部准教授・副薬剤部長)が慶應義塾大学から異動されて来ました。そして永田、島田両先生や当時研究室に在籍されていた北條博史先生(元昭和薬科大学教授)、出川先生、鈴木真也先生(現徳島文理大学教授)によって、薬物代謝酵素の遺伝子クローニング、機能解析、発現調節機序解析などの研究が開始されました。本稿ではそのうち、スルホトランスフェラーゼに関する研究、グレープフルーツジュース(GFJ)によるCYP3A4阻害に関する研究、CYP3A誘導に関する研究についてご紹介したいと思います。

山添先生の赴任当時の主要な研究テーマの1つは、発がん前駆物質の代謝活性化機構の解明、特にアセチルトランスフェラーゼやスルホトランスフェラーゼなどによる代謝反応の分子基盤の確立でした。時代的にちょうどスルホトランスフェラーゼ分子種のcDNAクローニングが報告され始めた頃でした。私は博士課程からは少し研究テーマを変え、山添研の最初の博士課程大学院生として永田先生のご指導の元、スルホトランスフェラーゼの遺伝子クローニングと機能解析を行うことになりました。その結果、当時知られていた2つのスルホトランスフェラーゼ遺伝子ファミリー(ST1/SULT1/フェノールスルホトランスフェラーゼ、ST2/SULT2/アルコールスルホトランスフェラーゼ)には属さず、アミノ基の硫酸抱合を選択的に触媒する分子種(ST3A1と命名)を発見することができました(藤沢薬品工業(当時)の岩崎一秀博士、白神歳文博士らとの共同研究)。また、ラットST1C1(N-ヒドロキシルアミンの硫酸抱合を触媒する酵素として永田先生らによりクローニングされた)のヒト相同分子種のクローニングと機能解析を行い、このヒト酵素(ST1C2と命名)はラット酵素とは異なりN-ヒドロキシアセチルアミノフルオレン硫酸抱合活性を示さないことを明らかにしました。これらの成果は私の学位論文の基礎となっています。その後も、当研究室から甲状腺ホルモンの硫酸抱合を触媒する分子種の同定、脳ステロイドの硫酸抱合酵素の性状解析、SULT2Aのリトコール酸肝障害における防御的役割などを報告してきました。スルホトランスフェラーゼに関する研究は山添先生の退職直前まで継続しており、最近ではキノホルム(クリオキノール)がヒトSULT1A3や小腸サイトゾルによるドパミン硫酸抱合を競合的に阻害すること、

またコレステロールスルホトランスフェラーゼ St2b1 が皮膚細胞のホルボールエステル依存的な細胞増殖シグナルに関与することなどを報告しています。このように、化学発がん研究から始まったスルホトランスフェラーゼの研究では、分子クローニングから毒性学・薬理学・生理学的機能の解析まで、世界をリードする研究成果を挙げてきました。

GFJ による CYP3A4 阻害に関しては、山添研の初期に社会人研究生として当教室に在籍されていた福田勝行氏(元田辺製薬, 現エーザイ)や中国から大学院生として当研究室に加わった郭聯慶氏(現中国 Jinling 病院)らが中心的な役割を果たされました。この研究に関しては山添先生が直接指導されていたように記憶しています。1990年代初めに GFJ の服用がカルシウム拮抗薬など複数の医薬品の血中濃度を変化させることが報告され、それが小腸の CYP3A4 阻害による可能性が示唆されると、GFJ に含まれる阻害成分の探索が盛んに行われ、GFJ に大量に含まれるフラノクマリン誘導体である bergamottin や 6',7'-dihydroxybergamottin が阻害成分として報告されました。しかし、福田氏らは、インビトロ阻害試験によりこれら成分では GFJ による阻害効果を説明できないことを示し、さらなる阻害成分の探索を進めました。その結果、CYP3A4 を強力に阻害する分子として、フラノクマリン 2 量体である GFI-1 および GFI-4 の単離・同定に成功しました(太田富久先生(現金沢大学大学院自然科学研究科教授)との共同研究)。これらの GFJ 中含量は非常に少ないですが、ヒト肝ミクロソームにおけるテストステロン 6 β 水酸化反応に対するこれらの Ki 値は 29~50 nM と非常に低く、また CYP3A4 のインビトロ阻害試験では 6',7'-dihydroxybergamottin や bergamottin に比べて 10~100 倍低い IC₅₀ 値を示すことが分かり、これらが GFJ による CYP3A4 阻害の原因物質と考えられています。その後、当教室に留学されていた Wichittra Tassaneeyakul 博士(現タイ国 Khon Kaen 大学准教授)らは、GFI-1 や GFI-4 が他のヒト P450 分子種に対しても阻害効果を示すことなどを明らかにしました。このように GFJ による阻害効果に関する研究では、共同研究ではありましたが、薬物代謝酵素活性への影響解析を阻害成分の精製・単離から行ったからこそ阻害本体である GFI-1 や GFI-4 の同定につながったと思われ、ここにも天然物化学研究室出身という山添先生の研究バックグラウンドがいかされたのかと思います。

慶應義塾大の加藤先生・山添先生の研究室に米国国立衛生研究所での留学を終えて帰国された永田先生が加わると、分子生物学的手法を利用した多くの研究が開始されました。そのうちの 1 つは宮田助教の学位論文の基礎とな

っているラット CYP3A 遺伝子の HNF4 α による発現調節機構の解明です。CYP3A 遺伝子の発現調節機序に関しては、山添先生、永田先生が東北大へ異動されてからも、引き続き精力的に研究が進められています。永田先生は多様な分子生物学的手法を積極的に取り入れられ、薬物代謝研究に応用されてきました。最近では、核内受容体の siRNA を発現するアデノウイルスとヒト肝細胞を利用して、CYP3A4 の発現においては他の P450 分子種に比べて HNF4 α や PXR の寄与が大きいことを証明し、DMPK 誌に報告しています。また、ヒト CYP3A4 遺伝子の PXR による転写調節機構に関する研究では、rifampicin 応答性・PXR 依存性の CYP3A4 遺伝子の転写活性化に必須の PXR 応答配列(eNR3A4 と命名)を新規に同定することに成功しました。この配列は既に報告されていた PXR 応答領域のうちの 1 つと近接していますが、興味深いことに、eNR3A4 を変異させると既知の 2 つの配列が残存していても PXR 応答性は認められなくなりました。そのため、当研究室で見出した eNR3A4 は、PXR 依存的な CYP3A4 遺伝子発現の on/off スイッチのような役割を果たしているのではないかと考えています。CYP3A4 誘導の応用研究としては、薬物の PXR 活性化作用を簡便に評価できる CYP3A4 レポーター遺伝子安定発現細胞の樹立も行い、DMPK 誌に報告しています。

当教室では、CYP3A 遺伝子の発現調節機構研究を基盤として他の CYP 分子種についても解析を行ってきました。例えば、ヒト CYP1A1 および CYP1A2 遺伝子の異物応答性の発現調節機構に関する研究を進め、両遺伝子がプロモーター領域を共有し、Ah レセプターや CAR, LXR α は両遺伝子の転写を協調的に活性化することを世界で初めて明らかにしました。CYP1A2 の遺伝子発現調節機序については CYP1A1 に比べると不明な点が多かったのですが、両遺伝子の転写活性を同時に測定可能なデュアルレポータープラスミドの構築により、この分野の研究に大きなブレークスルーをもたらすことができました。

以上、本稿では東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野(旧衛生化学講座)の山添研究室の沿革とこれまでの代表的な研究内容を紹介しました。誌面の都合で全員の名前を挙げることはできませんが、教員・大学院生・学部生とともに、非常に多くの製薬関連企業の研究員の方が当研究室の研究に参画され、一部の方には学位を取得して頂くこともできました。薬物動態学分野における基礎・応用研究の推進とともに、教育という大学の使命をある程度果たすことができたのではないかと思います。次稿では、山添先生が近年精力的に取り組まれてきた代謝予測系をはじめ、当研究室の最近の研究テーマについて紹介したいと思います。

日本の薬物動態研究者
企業編(17)
「時しらず」が「時を意識」するとき

大日本住友製薬株式会社薬物動態研究所

西里洋平



私のような若輩者が著名な方々が執筆しているこのアドメサークルに登場してよいのか迷いましたが、このような貴重な機会は二度とないかもしれないと考え、今回寄稿させていただきました。企業の研究について自分なりに考えると、おおよび自己紹介が中心

で、示唆に富んだ考えもなければ、革新的な提案があるわけでもございません。また、生意気なところもあるかと思いますが、そのあたりは軽く流していただければ幸いです。

いきなりですが、例えば、「100点満点」と「80点」では、どちらがよい？ と聞かれれば、多くの人が「100点満点」の方がよいと答えると思います。確かにそうですが、それは学校教育等でのテストなど日頃なじみのある視点に立てば、という前提があります。しかしながら、元となる視点に「適切な判断を適切な時期に行うために」を盛り込めば、「100点満点」と「80点」で必ずしも「100点満点」が選ばれないケースがあります。これが、大学における研究と企業における研究の大きな違いだと考えております。つまり企業の研究というのは、「時間」というファクターを考慮した上で「化合物に対して判断する」ことが必須であると考えております。「6ヶ月かけて100点満点の研究をしたが、重要な判断にも6ヶ月の時間を要した」と「1週間で80点の研究だったが、必要な時期に適切な判断をした」というケースで、どちらが望まれるかはそのときの状況により左右されるということです(もちろん一番よいのは、「1週間で100点満点」なのですが)。このように、「適切な時期に適切な判断をする」ために研究しているという意識を持たないと、企業における基礎研究の意義が薄れていくと考えています。

ここで、自己紹介を少しさせていただきますと、今でこそ製薬企業の研究所にて、創薬段階の薬物動態研究に従事していますが、すんなりとこの仕事に落ちていたわけではありません。私と薬物動態学との出会いは、大学3年時にさかのぼります。当時、九州大学で教鞭をとっておられ

た樋口駿先生、澤田康文先生の授業を聴講し、受容体占有理論やTDMなどにより薬物血中濃度と薬効/副作用との関係が明確に説明できることを知り、興味を持ったことが始まりでした。その後、調べてみると薬物動態には個人差があり、その個人差の一部は遺伝子多型で説明できるということがわかり、薬物動態と遺伝子多型の研究を目指し、大学院では樋口先生が主宰されていた薬物動態学分野へ進学しました。修士1年の後期より、当時家入一郎先生の所属されていた鳥取大学医学部附属病院薬剤部へ修行に出されることになりました。鳥取での生活は研究一色でしたが充実しており、色々な方々のご協力のおかげで、満足のいく成果を上げることができました。大学院卒業後、福井大学医学部附属病院薬剤部へ就職し、政田幹夫先生のご指導のもと、調剤業務、病棟活動に加え、臨床薬学研究としてジェネリック医薬品の品質試験などを行いました。ここでの経験は医薬品業界の顧客と考えられる「患者様」「医師・薬剤師」の視点を得ることができました。一方で、この頃から徐々に自分の経験を創薬研究に活かしてみたいとの思いが生まれ、製薬企業での薬物動態を志し、住友化学の生物環境科学研究所・薬物動態Gで医薬品研究に従事する機会を得ました。その後、大日本製薬と住友製薬が合併し、現在の大日本住友製薬の薬物動態研究所に落ち着きました。入社してからは、RI標識体を用いた非臨床ADME試験を中心とした、いわゆる開発薬物動態研究に5年程度従事し、3年ほど前からは現在の創薬段階の研究、いわゆる探索薬物動態研究に従事しております。

このような医療業界から医薬品業界への転身、そしてその後の非臨床研究から創薬研究への異動により、あたかも大海原から川を遡上する鮭のような経験を積むことができました。この経験は、医療現場での新規医薬品ニーズの高さを体感できただけでなく、企業研究に求められる姿勢、すなわちより良い医薬品をより早く医療現場へ送るために「適切な時期に適切な判断をする」ことが医薬品開発において重要であるという考え方も与えてくれました(異論のある方も多数おられると思います)。

医薬品が実際に使用される臨床現場に従事した経験の後、遅れてから医薬品業界に従事している私は、鮭に例えれば“時しらず(=旬の秋ではなく春から夏にとれる時期はずれの鮭)”にあたると思っています。そんな“時しらず”な私ではありますが、今後も“時を意識した”企業研究を行い、求められる医薬品の上市へ少しでも寄与できるように業務を遂行していきたいと考えております。

教育・研究・医療機関編(17)
体内時計を基盤とした育薬・創薬研究との出会い

九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野
松永直哉



私は、平成18年4月より九州大学大学院薬剤学分野に助教として勤務しております。今回のアドメサークルの執筆は、第一薬科大学講師・竹田修三先生のご紹介によるものです。私は幼い頃より地域の人達、特に高齢者の方に親しくしてもらっていたためか、地域の人達が健康に長生きして欲しいという思いがありました。そのため自然と医療を通じて社会貢献をしたいという考えが湧き上がり、薬剤師を目指しました。進学した神戸学院大学薬学部は薬剤師国家試験合格率が常に上位にある大学でありました。大学での講義は非常に興味深い内容ばかりで、特に専門の講義が始まった学部3年次の薬剤学と薬理学の講義に感動しました。それは、竹内由和先生、福島昭二先生が教鞭をとられていた薬剤学と、仮屋公夫先生、岡本博先生、李英培先生の薬理学の講義でした。薬剤学の講義で教わった、薬物動態学(PK)は、薬剤師が患者さんと接するための有用な学問であると感じ非常に興味を抱きました。ご迷惑を承知で竹内先生の教室に幾度となく伺ったことを覚えております。またその当時、私が薬剤師国家試験を受験する年である1996年は、「医療薬学」が設けられた初めての年に当たりました。そのために、講義も非常に臨床指向の内容で行われておりました。特に薬理学(PD)の講義は、臨床での薬効を肌で感じる内容であり、薬物の作用機序を十分に理解することの重要性を学びました。

医療薬学の専門性を向上させたいと思い、竹内先生また李先生のご紹介により医療薬学講座である九州大学薬学研究科薬物動態学講座・樋口駿先生、湯川栄二先生、大戸茂弘先生、家入一郎先生の下で修士課程を過ごしました。個体差、個体内変動に着目した育薬研究がなされておりました。中でも個体内変動に着目したPK/PD研究をされておられました大戸先生よりご指導して頂きました。抗癌剤 all-trans retinoic acid (ATRA)の至適投与方法に関する研究は非常に興味深いものでした。ATRAの薬理作用は、未分化の白血病細胞を分化させ異常な増殖を抑制するとい

う作用であり、その当時 ATRA の分化誘導のメカニズムは未解明の状況でした。その中、ATRAの分化誘導の機構解明に関する研究を自由な発想で研究をさせて頂きました。現在でも、癌細胞のみならず肝細胞の分化に関する研究を継続しています。

また、博士課程では解熱鎮痛剤アセトアミノフェン(APAP)肝障害の時間薬理学的研究をさせて頂きました。APAPは、過剰服用での自殺、また事件に用いられたケースもあり、临床上注目されておりました。過剰投与によるAPAP肝障害は、肝臓でのCYP2E1による代謝活性化により過剰生成されたNAPQIが肝臓タンパクへの結合や、フリーラジカルによる障害で発症します。また古くよりAPAP肝障害の発症に日周リズムが存在しておりましたが、その詳細な分子機構は明らかとされておりませんでした。その分子機構の解明として私が着目したのは、肝薬物代謝酵素(CYP)活性の日周リズムでした。APAPの代謝酵素CYP2E1活性は、マウス肝臓において暗期(活動期)に高値を示す有意な日周リズムが認められ、そのリズムは生体リズムを司る時計遺伝子により制御されていることを明らかとしました(Matsunaga, N., *et al.*, *Hepatology*, 2008)。現在では、他のCYP分子に関しても日周リズムの制御機構を明らかとしています(Matsunaga, N., *et al.*, *Molecular. Phar.*, 2012)。

博士課程卒業後1年後に、九州大学薬学研究院薬剤学分野の助教に就任し、大戸茂弘教授の下で体内時計を基盤とした時間薬剤、育薬・創薬研究を行っております。中でも就任後、大戸教授のご指導と帝京大学薬学部・丸山一雄先生のご支援により始めました体内時計の仕組みを応用した製剤設計(Chrono-DDS)に力を入れ取り組んでいます。癌細胞の増殖やDNA合成に重要な微量元素として鉄があります。鉄は、体内ではトランスフェリン(Tf)と結合し各臓器の細胞に輸送されます。私はこのTfレセプターの機能に日周リズムが存在し、そのリズムを指標にTf修飾リポソーム製剤(抗癌剤)をより効率的に腫瘍細胞へ送達する方法を世界で初めて構築しました(Okazaki, F., Matsunaga, N., *et al.*, *Cancer Res.*, 2010, 日本経済新聞)。

生体リズムに着目した研究は、昼夜を問わない研究であるため、他の先生方より私の体内時計が狂っているのでは?と心配されますが、自らの体内時計を整え、学生と共に医療人として社会貢献をしたいと考えております。

末筆ではございますが、今回の執筆の機会を与えて下さいました本誌編集委員の皆様へ厚く御礼申し上げます。

海外留学体験記

米国 FDA/CDER/OCP への短期留学

東京大学大学院薬学系研究科

草間真紀子



【はじめに】

私は2011年夏ならびに2012年夏に2回にわたり米国医薬食品局 (Food and Drug Administration; FDA) に短期留学し、このたび体験記を執筆する機会をいただきました。

なぜ米国医薬食品局へ、なぜ2回、と疑問に思われるかもしれませんが、順に説明します。私の所属しております東京大学大学院薬学系研究科では、若手研究者海外派遣事業として若手教員の海外派遣を支援する体制があり、私は2011年度に3カ月ほど海外に行く機会をいただきました。規制当局への派遣を当時の上司であった杉山雄一教授に相談したところ、FDA の Office of Clinical Pharmacology (OCP) Deputy Director である Dr. Shiew-Mei Huang を紹介して下さい、外国人研究者として滞在が許可されました。その後、2012年にはお誘いいただきフェローとして2回目の短期留学をしてきました。機密保持範囲内での執筆になることはご容赦ください。

米国 FDA は、医薬品のみならず、医療機器、食品、タバコ、化粧品などの承認や規制をする連邦機関です。医薬品の承認審査をするという観点からは日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に相当します。首都ワシントン DC の郊外にあり、以前は National Institute of Health (NIH) と同じくメリーランド州ベセスダ付近に点在していましたが、今は同州シルバースプリングの White Oak Campus に集約しつつあります。

【OCP について】

FDA での医薬品審査は PMDA と異なり、専門ごとに分かれています。OCP は Center for Drug Evaluation and Research (CDER) に属する部で、150名程の審査官が医薬品の clinical pharmacology を審査しています。ここで余談ですが、米国でいう clinical pharmacology と、日本でいう「臨床薬理」には多少乖離があるように思います。日本でいう「臨床薬理」は試験デザインや臨床評価、治験オペレーションまでを含む、より広い範囲を指しているように思います。OCP でいう clinical pharmacology はいわば「医薬品の臨床投与量を考えることを目標とする分野」で

す。First in human から、高齢者、肝機能障害者、薬物間相互作用の条件下の投与量を考えるのがまさにこの分野です。

OCP 審査官の構成は、約1/3が PharmD、2/3 が PhD、そして多少の MD でした。PharmD や MPH と PhD のダブル学位を持つ審査官もいました。米国でよくあることですが、学位取得後すぐには採用されず、FDA、企業、大学、あるいは医療機関においてポストドクや社会人経験の後に採用されるのが通例のようです。PharmD (日本でいう薬学部6年制課程卒にほぼ相当) であってもポストドクで研究経験を積む人も多いようです。米国では、PharmD や MD という医療系学位取得者の進路は多様で、医療機関で働くことは一選択肢にすぎず、受けてきた教育トレーニングや現場感覚を活かして、FDA 審査官、企業、研究に進む人もいます。

審査官のほかに、OCP には60名ほどのフェローがいました。日本でいうインターンやポストドクを合わせてフェローと称していました。研究費の予算を獲得した審査官は、その予算を使ってフェローを雇い、人材育成と同時に研究を進める事が出来ます。同じ FDA でも CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) では審査官が実験研究もしているようですが、OCP でいう研究はドライな研究です。このようにして、審査当局でありながら研究機関のように論文を投稿し、審査官は業績を積むことも出来ます。多くの審査官は、「審査官である前に科学者である」ことを誇りにし、審査官が科学者マインドを保持し続ける体制が整っていると感じました。

【FDA での経験】

FDA の強みは、申請された個票データを自ら解析するリソースがあることです。薬物動態を基礎にして、生理、



ワシントン郊外のスミソニアン航空宇宙博物館別館にはスペースシャトルディスカバリー号が展示されていました。

病理、薬理、さらに薬剤疫学や統計学の知識や経験のある審査官がここにはいます。個票データを用いて検証的な解析をするにとどまらず pharmacometrics を始めたのがこの OCP です。当初の苦労話や今後の展望について聞く機会もあり勉強になりました。薬物動態にしても統計解析にしても日本では盛んな分野ですが、pharmacometrics という学際的あるいは複合的な学問は日本ではあまり浸透していないのが残念です。大学で教えてないので必然なのかもしれません。ただし、科学の進歩と世論の変化とともに、以前に比して、医薬品評価において解決ないし調整すべき不確実性が増えているため、学際的な解析の需要が高まる一方です。Pharmacometrics は日本人の得意とする解析だと思うので今後大きく発展してもらいたいです。

滞在中に外部専門委員会 (Advisory committee; AC) を幾つか傍聴しました。FDA では、内部審査の後に AC が開催される場合があります。裁判員裁判のようでして、申請者側と審査側がそれぞれの判断を述べ、審議後に裁判員のような位置づけの外部専門委員が判断を下す、という流れになります。全てが 1~2 日で終わります。裁判員裁判と異なるのは、外部専門委員各人の投票結果が公開され、なぜ賛成/反対したのか説明を求められる点です。最も印象的だったのはアバスタチンの乳がん適応症の仮承認取消の是非を問う AC でした。敷地外での患者団体のデモ、取材している報道陣、さらに AC における約 40 人の一般陳情がその社会的関心の大きさを語っていました。審議途中で諸外国での臨床試験実施状況、承認状況も議論になり、当時日本は審査中でしたが、もし日本で承認されていたならば議決にどのように影響していたのでしょうか。科学に基づいた審査といえども、科学の解釈は人により異なり、意思決定の難しさがありました。臨床家や科学者、統計家、患者代表等から構成される外部専門委員にも、難しい判断だったと思いますが、決して会議が踊っていた訳でもなく、結論を出さないといけない議論の進め方も勉強になりました。

2 回の滞在期間中に、OCP の部長の新旧が入れ替わりました。2011 年滞在中に、前部長の Dr. Lawrence Lesko がちょうど退任されました。私がアカデミアにしながら規制当局への短期派遣に来たこともあり、アカデミアと規制当局のあり方や、今後の方向性について雑談することができました。アカデミアから FDA に方向転換した理由として、「アカデミアで一人の学者でいるよりは、the only regulator になりたかったから」とおっしゃったことが印象的でした。2012 年滞在時は、ちょうど Dr. Issam Zineh が新部長に任命されたところで、OCP メンバーに向けたスピーチを聴講することができました。Clinical Pharmacology が評価すべき範囲はより広域になり、FDA 内の重要性が拡大していく分野であるとスタッフを激励し、



国会議事堂

FDA White Oak Campus はここから北 10 マイルほどの郊外にあります。

強いリーダーシップを感じました。

【FDA と日本】

FDA には多くのアジア系の科学者が勤務し、特に CDER/OCP にはアジア人が多いと言われています。「白人は少数派」というのは冗談では無いようです。実際、見渡しても、国籍は別として、人種でいうと中国人、インド人が多いことに気づきます。FDA 内の食堂では中国語で話しかけられたこともありました。アジア以外では、欧州や南米出身の方もいました。聞こえてくる英語には、様々な訛りがあり、特にインド系とブラジル系の英語のヒアリングはとても勉強になりました。彼らによると、大学・大学院から米国に留学し、そのまま米国で就職しているパターンが圧倒的に多いです。有能な科学者がいれば非米国籍であっても連邦政府機関に勤務する機会を与える寛さを米国に感じました。

滞在中は、PMDA から米国リエゾンとして United States Pharmacopeia (USP) に赴任されていた日下部哲也博士が中心となり、日本人会が 2 回開催されました。FDA には、日本人・日系人は 20 名程度しかいないことに驚きました。FDA 内で日本人がまとまらない訳です。日本人留学生は折角米国で優秀な業績をあげても、日本に戻ってしまう、というのは多くの方から聞きました。FDA の日本人・日系人審査官の少ない原因はこういうところにあるのかもしれませんが。その少ない日系人審査官の一人が、偶然にも私の友人の友人であることが判明し、まるで旧友であるかのようにじっくりお話できたのは嬉しかったです。また、日本からの派遣組としては、PMDA から研修でいらしている方や、CBER に京都大学から留学している学生もいました。



マウントバーノン(ジョージ=ワシントンの邸宅)前にて
OCPの針ヶ谷さん(右)と筆者(左)。

OCPの審査官の唯一の日本人である針ヶ谷依子博士にはお世話になりました。米国で PharmD を取得後、製薬企業のポスドクを経て FDA に就職した針ヶ谷さんの経験談を聞き、リスクを負いながらもアメリカ社会で逞しく生き抜く楽しさも感じました。プライベートでもお世話にな

り、独立記念日にはマウントバーノン(ジョージ=ワシントンの邸宅)に一緒に行きました。

【さいごに】

2012年から100年前の1912年は、日本から送られた桜がワシントン DC のポトマック河畔に植えられた年です。桜植樹100周年を記念した本が書店に並んでおり、ページをめくると高峰譲吉博士の尽力について書かれていました。科学者でもあり事業家でもあり、某製薬会社の初代社長でもあった博士は、いまの FDA を、いまの医薬品業界をどのようにご覧になるのでしょうか。近年は情報入手のバリアは小さくなったものの、地理的距離と言語の違いは100年前と何も変わりません。このことを認識した上で、科学がいくら発展しても、ルールを決めるのは科学でなく人間だと重く実感して帰国しました。

この機会を与えて下さった杉山雄一先生(現・理研)、受け入れて下さった OCP の Dr. Huang, 行かせて下さった小野俊介准教授、その他お世話になりました皆様、それに諸制度に感謝いたします。長期でも短期でも留学は必ず実りあるものなので、ガラパゴス化しないためにも、より多くの方に世界を見聞してもらいたいと思います。

今月掲載された各論文の
「著者から読者へのメッセージ」

[Regular Article]

バレニクリンは **multidrug and toxin extrusion (MATE)** トランスポーターによって尿細管分泌を受ける
Kajiwara, M., *et al.*, pp. 563-569

禁煙補助薬バレニクリンは一部が尿細管分泌を受ける。また、human (h) organic cation transporter 2 を介したシメチジンとの相互作用により血中濃度が上昇したとの報告がある。一方、著者らの所属研究室では hMATE1 が臨床血中濃度のシメチジンで阻害され、薬物間相互作用を引き起こすことを報告している。このことから、バレニクリンとシメチジンの相互作用に MATE も関与するのではないかと、すなわち、バレニクリンは MATE の新規基質薬物なのではないかと仮説を立てた。バレニクリンは水溶性であるにも関わらず非特異的な取り込みが大きく、取り込み実験の結果のみでは説得力に欠けた。そこで *Mate1* ノックアウトマウスを用いた動態実験を行い、バレニクリンが MATE の基質であることを裏付けるデータを得た。今後、MATE は薬物排泄トランスポーターとして益々注目されるだろう。

[Regular Article]

ポリ-L-オルニチンは肺胞上皮細胞におけるインスリンの取り込みを促進する
Oda, K., *et al.*, pp. 570-578

肺はインスリンをはじめとするペプチド性医薬の投与経路として、大きな注目を集めている。しかし肺胞腔内からのインスリンの輸送機構には不明な点が多いこと、バイオアベイラビリティが必ずしも高くないことなどが問題としてあげられる。著者らは肺胞上皮細胞におけるインスリンの輸送機構について検討を進め、レセプター介在性エンドサイトーシスの関与などについて報告してきた。本研究では、バイオアベイラビリティ改善を目的に、ポリ-L-オルニチン (PLO) の影響について検討した。その結果、RLE-6TN 細胞において、PLO はインスリンの取り込みを促進すること、細胞内におけるインスリンの半減期を延長することが明らかとなった。さらに PLO はアルブミンなど他の高分子の取り込みも促進した。in vitro の知見と対応して、PLO はインスリン経肺投与後の血糖降下作用を増強することが in vivo において示された。これらの結果は、インスリンをはじめとするペプチド性医薬の経肺吸収促進に PLO が有用である可能性を示している。

[Regular Article]

ヒト ES 細胞由来肝細胞の CYP1A 誘導検出系としての評価
Tsuchiya, H., *et al.*, pp. 598-604

薬物代謝酵素の中でも CYP1A は発癌性物質の代謝的活性化に深く関与していることから、医薬品候補化合物の CYP1A 誘導能の予測は非常に重要である。誘導作用の研究にヒト肝臓を利用する際、肝臓により個体差が生じるなどの問題がある。そこで、ヒト ES 細胞を肝細胞へと分化させ(以下、ヒト ES 細胞由来肝細胞とする)、医薬品開発における試験への応用が期待されている。本研究では、ヒト ES 細胞由来肝細胞が CYP1A の誘導能を持つ化合物の検出系へと応用が可能か検討を行った。

ヒト ES 細胞の肝細胞への分化誘導は Activin A, Wnt3a などの因子を加え、22日間培養することによって行った。ヒト ES 細胞由来肝細胞からは、アルブミン、CYP1A2, CYP3A4 等の mRNA の発現が確認された。また、CYP1A の代表的誘導剤であるオメプラゾールや 3-メチルコラントレンを処理したところ、CYP1A1, CYP1A2 の mRNA 発現量のみならず、CYP1A2 の代謝酵素活性も有意な上昇が見られた。この結果から、ヒト ES 細胞由来肝細胞は CYP1A 誘導能を持つ化合物の検出系として応用できる可能性が示された。

[Regular Article]

母集団薬物動態-薬力学解析法を用いた Peg-interferon- $\alpha 2a$ による血小板減少のモデル化及びシミュレーション
Saito, T., *et al.*, pp. 614-620

Peg-interferon- $\alpha 2a$ はウイルス性肝炎の治療薬として用いられている。一方で血球系の減少作用を有し、添付文書においても血小板数に応じて減量規定が設けられている。そこで、患者さんの安全性確保のために、血漿中 Peg-interferon- $\alpha 2a$ 濃度と血小板数からモデルを構築し、シミュレーションにより減少の程度の評価を試みた。このモデルを用いて、個々の患者さんの投与量及び投与前値から、血小板の経時的推移を定量的に予測することができるため、Peginterferon- $\alpha 2a$ を投与する際の安全性確保の一助になるものと期待している。Peg-interferon- $\alpha 2a$ では、安全性項目に関するモデルは今回の血小板が初めてである。血小板の他に好中球や赤血球の低下も知られていることから、今後はこれらについてもモデルを構築し評価を行い、患者さんが臨床使用する際の安全性を確保する一つの材料として提供したいと考えている。

[Regular Article]

代謝的活性化を介した免疫学的機序による薬物性肝障害の評価

Endo, S., *et al.*, pp. 621–630

薬物性肝障害は医薬品開発において安全性上重大な問題の一つである。その発症メカニズムとして、Cytochrome P450 (CYP)による代謝的活性化が主たる因子として挙げられる。ヒト肝臓における主要なCYP分子種であるCYP3A4は、解毒だけでなく代謝的活性化への寄与も高いと考えられている。本研究では薬物に対して、CYP3A4による代謝的活性化が免疫関連細胞へ及ぼす影響を評価することを目的とした。CYP3A4非存在下と比較して、存在下においてamiodarone (AMD)およびその代謝物であるN-desethylamiodarone 処置によるTHP-1細胞の活性化が、CD54、IL-8やTNF α を指標として認められた。ヒト肝ミクロソームを酵素原としても同様の結果が得られ、ケトコナゾールによって阻害された。本検討により、AMDの肝障害において、CYP3A4による活性代謝物が免疫反応の増悪に関与することが示された。本試験系は、代謝的活性化による免疫反応の関与および代謝物の安全性を評価する試験系として有用であると考えられる。

[Regular Article]

BCRP/ABCG2 遺伝子多型のスニチニブ体内動態に及ぼす影響

Mizuno, T., *et al.*, pp. 631–639

スニチニブは進行性腎細胞がんの一次治療に用いられているが、日本人において血小板減少症等の副作用のために標準投与量での治療を継続できない症例が全体の約80%を占める。副作用を回避するために、患者個別の緻密な投与設計が望まれるが、その体内動態や副作用を規定する遺伝的要因は同定されていない。本研究では、ABCG2がスニチニブ体内動態の規定因子の一つであり、421C>A遺伝子多型がスニチニブの曝露量と関連すること、また曝露量の増加により副作用の発現リスクが高まり、治療の認容性が低下することを明らかにした。したがって、スニチニブの血中濃度および421C>A遺伝子多型は、投与設計のための新たな指標になり得ると期待される。特に、スニチニブ治療の認容性が低いアジア系人種において、421C>A遺伝子多型の変異頻度が高いことも興味深い。今後は、本研究で得られた知見の臨床応用を目指していきたい。

[Note]

ヒト胎児肝細胞におけるデキサメタゾンによるCYP3Aの誘導機構

Matsunaga, T., *et al.*, pp. 653–657

ヒト胎児肝(HFL)細胞では成人の場合とは異なりCYP3Aの誘導剤であるリファンピシンでは誘導が全く認められず、pregnane X receptor (PXR)や転写因子の低発現が原因であることをこれまでに明らかにしている。一方、デキサメタゾン(DEX)はCYP3Aの誘導にPXRが関与するにも関わらず、HFL細胞においてCYP3Aを強く誘導することから、今回グルココルチコイド受容体(GR)とCYP3A誘導との関連について検討を行った。その結果、GRに対するグルココルチコイド類の親和性とCYP3A誘導の強度に相関性が認められた。また、GRをノックダウンすることによりDEXによるCYP3A誘導は抑制されたことから、CYP3Aの誘導にGRの寄与が明らかになった。この知見は、成人と胎児の誘導剤に対するCYP3Aの応答性の相違を示しており、胎児への薬物の影響を予測しうる系の確立に貢献するものと考えられる。

[Note]

日欧での生物学的同等性評価に用いられるAUCの定義の違いが生物学的同等性評価の判断に及ぼす影響

Oishi, M., *et al.*, pp. 658–662

生物学的同等性(BE)評価に用いるAUCの定義は、日本では最終採血時間までのAUC (AUCall)であるのに対し、欧州では最終濃度測定可能時点までのAUC (AUClast)と異なっている。一方、AUCの定義は異なるものの、適切なBE評価を行う基準として、日欧ともに、AUCallまたはAUClastがAUCinfの80%を超えることとしている。本研究では、このAUCの定義の違いがBE評価に及ぼす影響について、見かけの消失相が製剤の違いによって影響を受ける徐放性製剤のシミュレーションにて検討を行った。その結果、AUCall/AUCinfは80%以上になるがAUClast/AUCinfは80%未満となり、日欧それぞれの評価基準にて、同じデータでもBE評価の判断が異なる場合があることが確認された。本研究結果より、徐放性製剤のBE評価において、評価に使用するAUCの妥当性を考慮する必要があると示唆された。最後にご指導賜りました共著者の先生方に深謝を申し上げます。

日本薬物動態学会からの案内

2012年度 DMPK 賞決定

日本薬物動態学会
会 長 鈴木洋史
編集委員長 玉井郁巳

2012年度 DMPK 賞が決定致しましたのでお知らせ致します。最優秀論文賞第1位の論文(総説, 原著論文)につきましては, 第27回年会時に授賞式を行いました。

1. 編集委員が選ぶ最優秀論文賞 (DMPK Editors' Award for the Most Excellent Article in 2011)

【1st Place】

著者, 所属:

Sasaki T., Hirota T., Ryokai Y., Kobayashi D., Kimura M., Irie S., Higuchi S., Ieiri I.

(Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan)

論文題目:

Systematic screening of human *ABCC3* polymorphisms and their effects on MRP3 expression and function. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **26**(4), 374–386 (2011)

【2nd Place】

著者, 所属:

Yamaura Y., Yoshinari K., Yamazoe Y.

(Division of Drug Metabolism and Molecular Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan)

論文題目:

Predicting oxidation sites with order of occurrence among multiple sites for CYP4A-mediated reactions. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **26**(4), 351–363 (2011)

【3rd Place】

著者, 所属:

Kawai Y., Fujii Y., Tabata F., Ito J., Metsugi Y., Kameda A., Akimoto K., Takahashi M.

(Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan)

論文題目:

Profiling and trend analysis of food effects on oral drug absorption considering micelle interaction and solubiliza-

tion by bile micelles. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **26**(2), 180–191 (2011)

2. ベストサイテーション論文賞(Web of Scienceで集計)

(DMPK Award for the Most Frequently Cited Article in 2008)

1) Review Article

【1st Place】

著者, 所属:

Maeda K., Sugiyama Y.

(Department of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan)

論文題目:

Impact of genetic polymorphisms of transporters on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological properties of anionic drugs. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**(4), 223–235 (2008)

【2nd Place】

著者, 所属:

Gonzalez F. J.

(Laboratory of Metabolism, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA)

論文題目:

Regulation of hepatocyte nuclear factor 4 α -mediated transcription. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**(1), 2–7 (2008)

【3rd Place】

著者, 所属:

Konno Y., Negishi M., Kodama S.

(The Pharmacogenetics Section, Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, National

Institutes of Health, North Carolina 27709, USA)

論文題目：

The roles of nuclear receptors CAR and PXR in hepatic energy metabolism. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**(1), 8–13 (2008)

2) Original Article

【1st Place】

著者，所属：

Nishimura M., Naito S.

(Division of Pharmacology, Drug Safety and Metabolism, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., Tokushima, Japan)

論文題目：

Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**(1), 22–44 (2008)

【2nd Place】

著者，所属：

Hagihara K., Nishiya Y., Kurihara A., Kazui M., Farid N. A., Ikeda T.

(Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan)

論文題目：

Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**(6), 412–420 (2008)

【3rd Place】

著者，所属：

Hosokawa M., Furihata T., Yaginuma Y., Yamamoto N., Watanabe N., Tsukada E., Ohhata Y., Kobayashi K., Satoh T., Chiba K.

(Laboratory of Drug Metabolism and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba Institute of Sciences, Choshi, Japan)

論文題目：

Structural organization and characterization of the regulatory element of the human carboxylesterase (*CES1A1* and *CES1A2*) genes. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **23**(1), 73–84 (2008)

***** 他^①の学会案内他 *****

公益社団法人 日本薬剤学会第28年会

会 期：2013年 5 月23日～25日

会 場：愛知県産業労働センター ウイंकあいち

テーマ：～薬剤学，健康への貢献～

年会長：稲木敏男(興和株式会社)

内 容：

特別講演・招待講演・日本薬剤学会第28年会特別企画
シンポジウム・学術シンポジウム(ラウンドテーブルセ
ッション)・薬学教育シンポジウム・医薬品包装シンポ
ジウム・学生主催シンポジウム(SNPÉE2013)・東西グ
ローバル GE セミナー ワークショップ・ランチョンセ
ミナー・一般演題

参加費：(カッコ内当日)

正会員：10,000円(12,000円)

学生会員：5,000円(6,000円)

非会員(大学・病院・官公庁関係者)12,000円(14,000円)

非会員(その他)18,000円(20,000円)

事前参加登録：2013年 1 月 7 日～3 月31日

演題募集期間：2013年 1 月 7 日～2 月28日

申込方法：ホームページにてご案内

<http://www.procomu.jp/apstj2013/>

問合せ先：

日本薬剤学会第28年会事務局

興和株式会社富士研究所

電話：0545-33-1716

******* 事務局便り *******

第27回年会も終わり、あっという間に年の瀬となりました。今年度も会員の皆様のご協力により活発な学会活動を行うことができましたことを心より感謝申し上げます。

2013年度は鈴木会長体制も2年目を迎えます。HPのリニューアルやシンポジウムの充実化を図るDIS (Director's Initiative Session)の立ち上げ等、様々な新しい試みも具体的な実現に向けて始動致します。これまで以上に会員の皆様にとって魅力のある学会を目指して参りますので、ご支援をどうぞよろしくお願い申し上げます。

それでは、事務局よりお知らせです。

■ **2013年度会費について**

既にお知らせしておりますように、2013年度(平成25年度)より、全会員を対象に口座振替を実施する事となりました。口座振替実施日に2013年度の会費の引落としができない場合は、学会誌(DMPK)が送本停止となりますのでご注意ください。

また、3年間会費を滞納した場合は「除籍」となり、再び入会するには、滞納会費と当該期間会費の納入が必要となります。

■ **賛助会員および購読会員の皆様へ**

2012年度の年会費をまだお納めいただいていない会員様が数社ございます。

お早めに納入くださいますようお願い申し上げます。

また、担当部署やご担当者に変更がある場合は、事務局までご連絡ください。

■ **学生会員「猶予期間」について**

本学会では「学生会員の継続猶予期間」を設けております。

学生会員の方に限り、2011年度(平成23年度)末までに退会届を提出すれば2012年度(平成24年度)の会費の納入が免除になります。詳細は、学会ホームページ「正会員および学生会員の資格喪失に関する内規」をご参照ください。

■ **休会制度、海外在住届制度について**

海外在住をされる会員の方につきましては、年会費のお支払い方法を口座振替にしていただく必要がございます。詳細は学会ホームページ(<http://www.jssx.org/jpn/jimu-kyukai.html>)をご参照ください。

■ **学生会員から正会員に変更、正会員から学生会員に変更の会費の取扱について**

2012年4月から社会人になられた学生会員の方で、当該年の3月末までに会費を納入される場合の年会費は4,000円ですが、4月以降は8,000円に変更になります。

但し、正会員への変更届、所属先の変更届は社会人になられた時点でお手続きを必ずしてくださいようお願い申し上げます。

正会員の方で、会社等に在籍のまま国内外の大学院に留学あるいは進学される方の学生会員への変更は認められません(住所、連絡先等の変更等の手続きはお願いします)。

■ **会員情報の変更届提出のお願い**

所属先やご自宅の住所等が変更になった会員の方は、お手数でも学会ホームページ(<http://www.jssx.org/mailform/henko/hen-form2.html>)から変更手続きをしていただくか、事務局までメール(jssx@conet-cap.jp)でご連絡ください。

合併に伴う社名変更等につきましても、変更届の提出をお願い申し上げます。

変更届を提出されませんと、学会からの雑誌や通知がお手元に届かなくなります。

なお、DMPK 発刊月の15日までに変更の手続きがされない場合は、変更前の送付先に雑誌が送付されますことを、ご了承ください。

■ **E メールアドレス登録のお願い**

本年より会員の皆様に、学会から重要なご案内等を毎月中旬にニュースメールでご連絡をいたします。なお、これまで学会ホームページで公開していた最新のDMPK ニュースレターのPDF版は、今後はニュースメールを現在受信されている方のみが閲覧可能となります。メールアドレスを登録されていない方は、会員情報変更届にてご登録をお願い申し上げます。

■ **新会員推薦お願い**

会員の皆様の周りで、まだ本学会にご入会されていない方がおられましたら、是非、ご入会をお薦めくださいますようお願い申し上げます。入会申込は学会ホームページから可能です。

◆学会や事務局に対するご質問、ご要望がございましたら、お気軽に jssx@conet-cap.jp までお寄せ下さい。