

薬物動態学会の過去・現在・未来

東京薬科大学名誉教授

栗津莊司

(2005, Oct. 22)

マウイ島にて

- ✦1950s 薬物代謝、吸収の研究
- ✦1957 pH分配仮説 (Schanker, Shore, Brodie, Hogben)
- ✦1962 P-450の発見 命名 (大村、佐藤)
- ✦1969 **薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム** (薬学会主催)
 - 第1回 宮木、北川
 - 第2回 掛見
 - ⋮
 - 第23回 (1992) まで毎年開催
- ✦1972 安定同位体元素研究会 (談話会) 発足
 - 在京 8社 北川、馬場
- ✦1967 医薬品の製造承認等に関する基本方針 (厚生省局長通知)
 - 臨床試験データの公表 (データの信頼性確保)
- ✦1975 新医薬品の製造承認等に際しての留意事項 (厚生省)
 - 動態データの必要性の具体化
 - 企業における動態研究、試験の活性化



1985 12月14日 日本薬物動態学会設立

1985 12月14日 日本薬物動態学会設立

✦1986 薬物動態 発刊

1986 第一回 年会(富山) 薬効毒性シンポと連続開催

✦1991 薬物動態試験ガイドライン (厚生省通知)

1991 テルフェナジン+ケトコナゾールによる心毒性 (米国)
テルフェナジン カルボン酸型テルフェナジン
3A4 による酸化を抗真菌薬が阻害

1993 ソリブジンによる薬害発生
ソリブジン BVU BVU-DPD DPD活性消失
フルオロウラシル系抗ガン薬の代謝速度低下
9月 発売 11月 製品回収

1994 HAB協議会設立

✦1996 トキシコキネティクスに関するガイダンス
反復投与組織分布試験ガイダンス

ヒト肝ミクロソームの国内販売開始

◆1998

非臨床薬物動態試験ガイドライン

ヒトでの代謝に関する酵素の明確化
外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき
民族的要因についての指針（ブリッジング）
ヒト組織を用いた研究開発の在り方について
医薬品の研究開発を中心に（答申）

1998 テルフェナジン 市場から撤退（米国）

◆1999

臨床試験データ公表制度の廃止（厚労省通知）

◆2001

医薬品の臨床薬物動態試験について
薬物相互作用の検討方法について

ヒトDNA の全塩基配列の決定（2月）

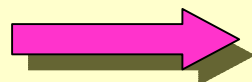
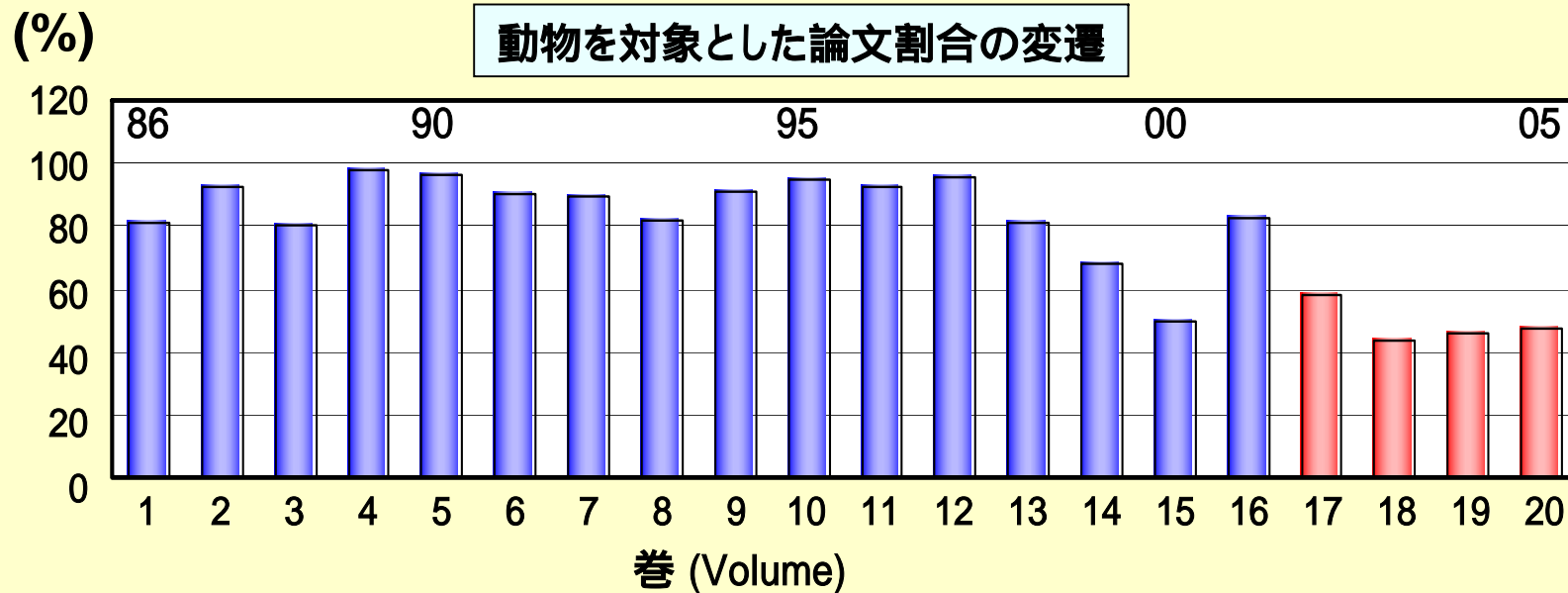
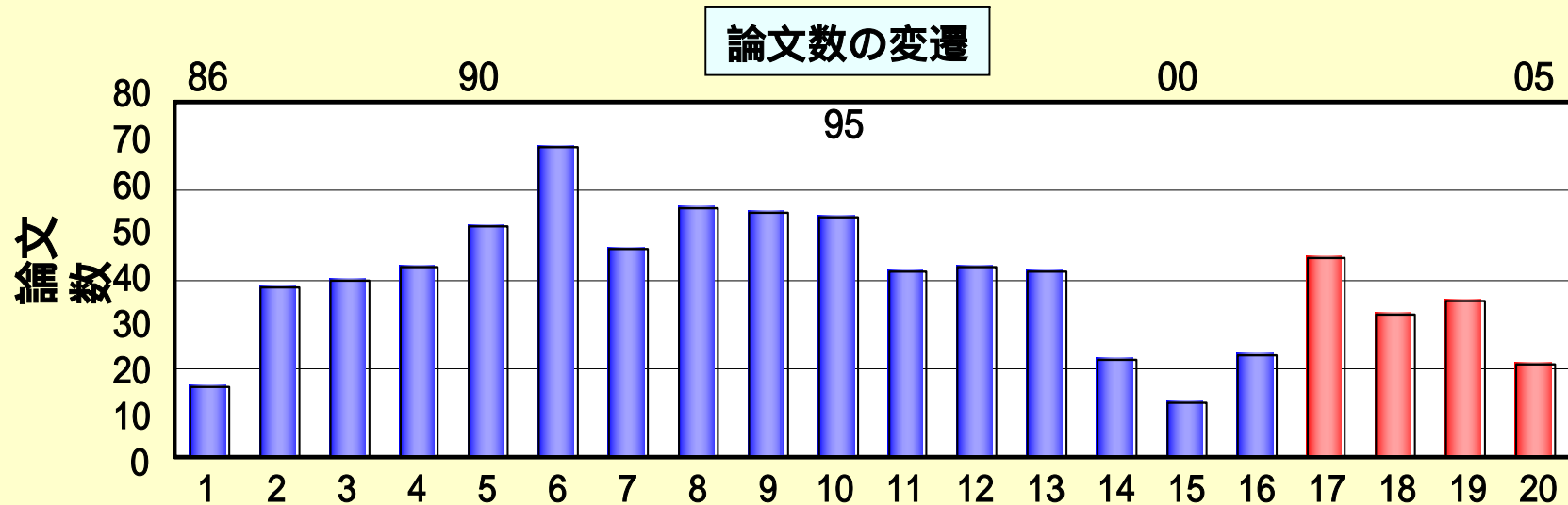
2004

放射線障害の防止に関する法律の改正

2005

医療法施行規則の一部を改正

動態誌の原報数の変遷 (Vol. 1 (1) ~ Vol. 20 (3))

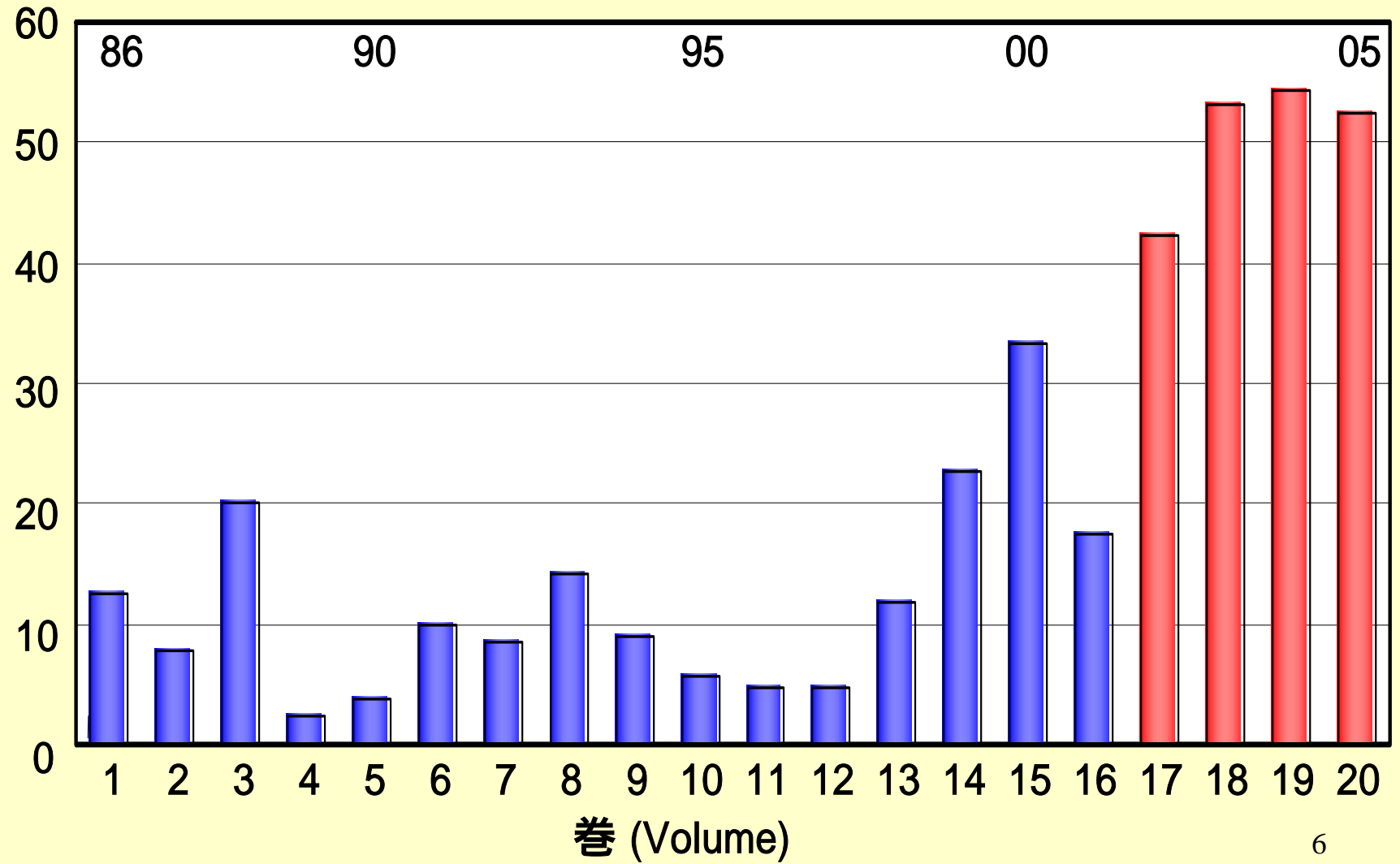


論文の減少は動物研究の現象にある。

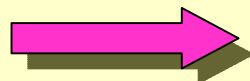
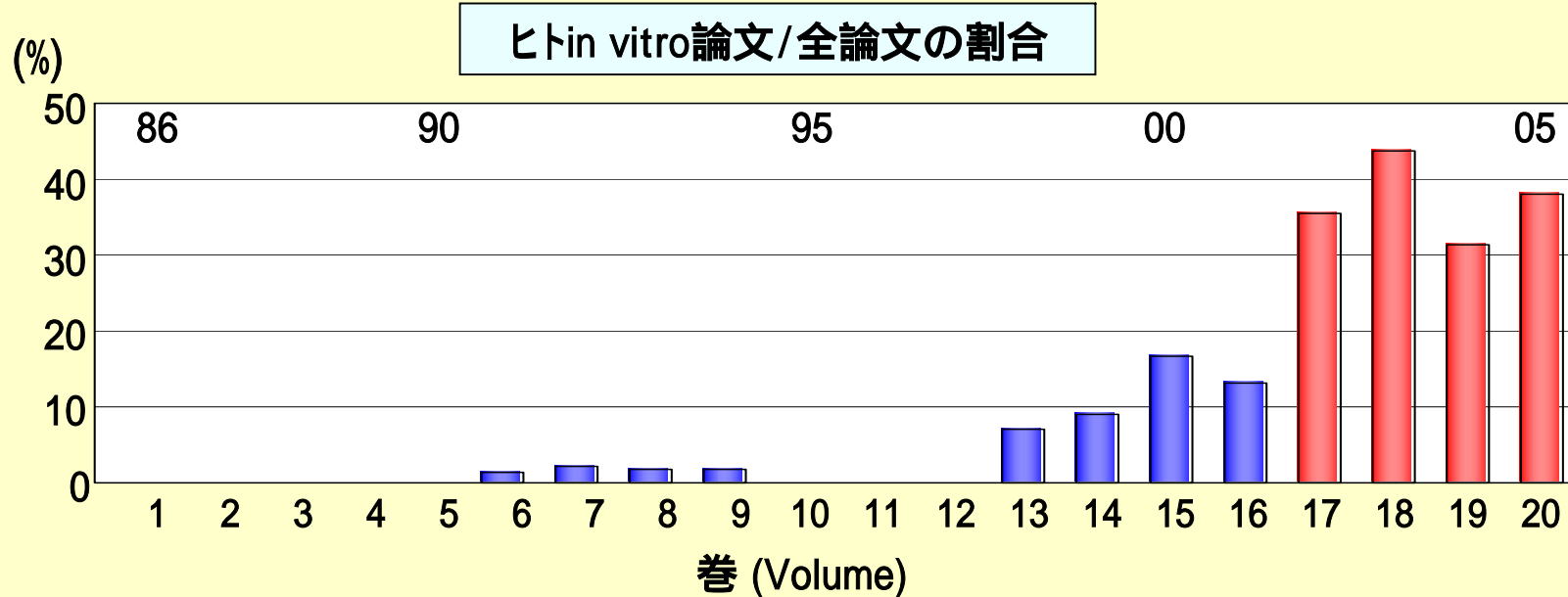
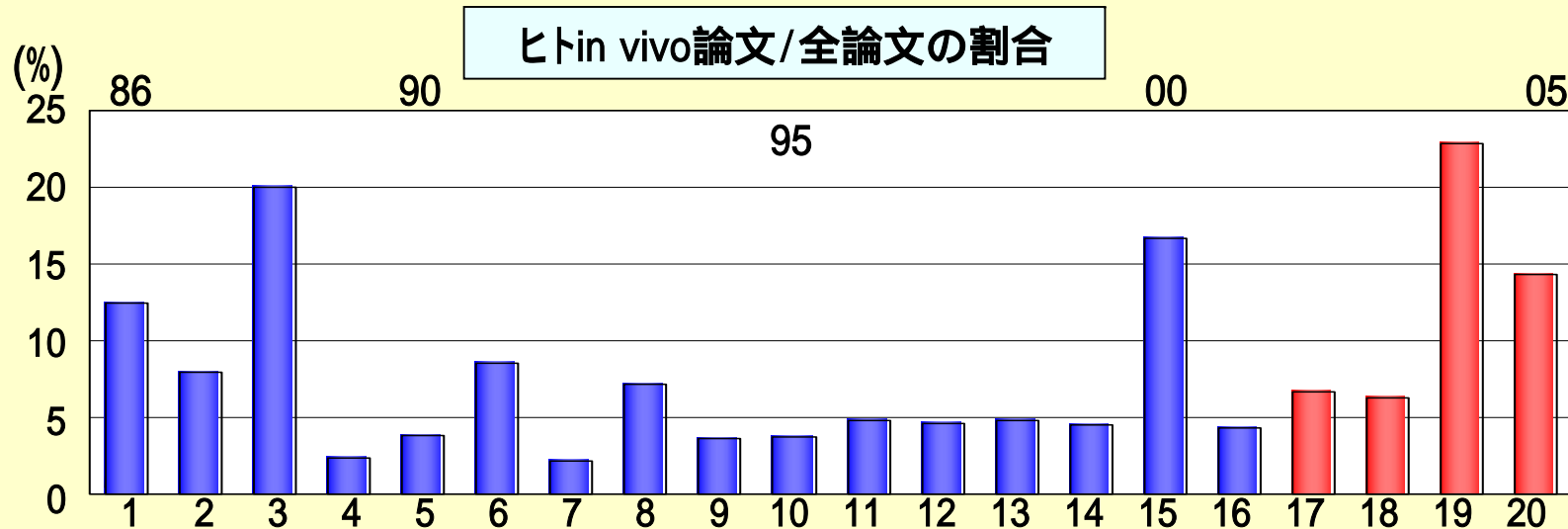
ヒト論文が増えた

(%)

ヒト論文/全論文の割合



ヒト論文の何が増えたのか



ヒト資料によるin vitro研究が増加した。

薬物動態研究の内容と動向

薬物動態：吸収・分布・排泄・代謝 (ADME)

物質変化：代謝

物質移動：キネティクス

- ⊕ 設立当初からしばらくの間：かなりかけ離れた存在
- ⊕ 最近：両者が融合してきた

手法の共通性：かつては分析手段

現在は分子生物学的手法

共通の言葉：遺伝子、ゲノム

共通の目的(目的の共有)：

新薬の創成(創薬)：創薬の科学化

目的の共有： 新薬の創成の科学化

- ✦ 新薬の発見： **経験、偶然**を出発点とした。
- ✦ 科学的に新薬を作る (**創薬**)：
 - 物質と受容体、標的タンパク質との相互作用
 - 疾病関連遺伝子、疾病の分子生物学的解明
 - オミックスによる病態の解明
 - 物質と病気との関係の解明による**薬を作るための標的の明確化**
- ✦ 動態学の重要性の認識：
 - 昔：申請のため
 - 今：探索、臨床開発で必要 (**創薬**)
 - 薬の適正使用 (**育薬**)

意識の共有

- ✦ 創薬には何が必要か
　　と言う意識の共有 アカデミアー企業
- ✦ 動態学(動態学会)に関する
　　共通の価値観

薬物動態学のあり方

- ヒトにおける薬の動態を知る。

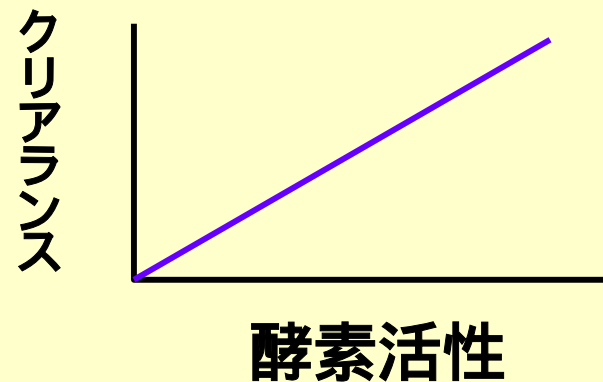
動物 ヒト（種差がある）
ラットよりサルがベター？

ヒト試料の利用
組織（手術、脳死）？
酵素、トランスポーターの発現系
キメラ動物、遺伝子導入動物

質の安定性、信頼性、供給の保証、経済性
これらの研究も課題

外挿の方法 (in vitro in vivo)

✦ 代表的化合物による相関



PBPKによる外挿(生理学的モデルに基づき外挿する)

酵素キネティクスによるin vitro 固有クリアランスからの
in vivo 固有クリアランスの算出(比例計算)

酵素反応

トランスポーター ?

外挿の検討課題

- 代謝：ミクロソーム反応系は細胞内をモデル化しているか

合っているからよい(現状)
病的状態への外挿が可能か？

- 膜透過：細胞系の構造や酵素、トランスポーターの発現は、in vivo を反映しているか？

試験系により膜構造が異なる。

外挿の問題 (in vitro in vivo) (2)

- ✦ トランスポーター
 - ・酵素よりも難しい
 - ・よい in vitro 系が未だ少ない。
 - ・両側に発現させる必要がある。
 - ・膜表面積を知ることは困難。
 - ・細胞間の接着
 - ・in vivo における機能が見え難いことがある。

外挿の問題 (in vitro in vivo) (3)

✦ 吸収の場合：難しい

- ・代謝、分布、排泄は溶液系
- ・吸収は不均一系

崩壊 溶解 単分子 膜透過

- ・溶解：胆汁による溶解促進
脂質との混合ミセル、ミセルへの可溶化
ミセルからの放出
- ・溶解の場と膜透過の場が異なる
- ・吸収経路が複数：細胞内経路 細胞間経路
受動輸送 トランスポーター

動態の予測は目的ではない

- ✦ 目的は薬効、副作用の予測
- ✦ PKPDが重要：
「創薬から臨床開発を強力に推進するPK/PD
アプローチ」 薬物動態学会 ワークショップ(2004)
- ✦ 薬理的、生理学的もしくは生化学的 PKPD
(連続的測定値に対するPKPD)
効果発現機構に関連する可能性大
- ✦ エンドポイントを指標とするPK/PD
観測値が離散的な場合のPKPD

PK



PKPD

**臨床(サロゲート)エンドポイント
(現象論の色彩が濃い)**

↓ シミュレーション

仮想的臨床試験

PPK解析による患者側の要因
遺伝子情報(動態、感受性)
患者行動

能率的臨床試験の設定

動態のシステムバイオロジーへの融合、 あるいは応用

- 遺伝子情報
(酵素、トランスポーター、受容体)
- タンパク質の量的、質的变化
- 細胞内の物質動態

これらの結果としての薬物動態
薬の動態の結果としての生体システムの変化

薬の効果、副作用、毒性の発現

創薬と育薬

