

フォーラム2013総括

日本薬物動態学会第28回年会（東京）

2013年10月11日、13:00-16:00

企画・運営 フォーラム委員会

川合良成、永田清、内藤真策、松崎豊、水間俊、山田英之、吉村義信

講演および総合討論

石川 智久（独立行政法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター）

平山 正史（武田薬品工業株式会社 クリニカルデータサイエンス部）

今村 知世（慶應義塾大学医学部 臨床薬剤学教室）

川合 良成（第一三共株式会社 トランスレーショナルメディシン部）

坂口 宏志（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部）

総合討論

「高齢者および小児医療における薬物動態データの重要性とこれからの新しい挑戦」

石川 智久

特殊患者集団に関する国内の現状を総括頂いた。まず、新薬承認時に小児に関する情報は極めて少ない；75%の添付文書には記載がなく、40%では「確立していない」とされる。enzyme maturation は古くより動物で研究されているが、臨床での情報は確立途上である。高齢者患者の殆どは複数の疾患を抱えており薬物応答を予測するのは非常に困難である。遺伝子型の概念から個別化医療の概念が叫ばれているものの、それを具象化するには産・官・学・病院の連携のみならず、実医療環境の整備も視野に入れた新たなビジネスモデル（地域医療ネットワーク）が必要と考えられ、具体化したい。

「マルチプルリスクファクターとしての加齢と薬物動態変化」

平山 正史

治験において年齢以外のファクターを健常者と同じに設定した標準的試験や患者対象試験から高齢者での用量調整を設定しているが、実臨床での高齢患者の年齢分布は、治験に比してより高齢者側になっている。高齢者では吸収、分布、代謝および排泄機能の加齢変化や多剤併用等のマルチプルリスクファクターがあるため、設定用量に乖離のあることが指摘された。この乖離を埋めるには、加齢変化のパラメータを加味したPBPKモデル解析が有用な手法であることを示された。

「病態における肝機能および腎機能低下時の薬物動態情報の現状と問題点」

今村 知世

肝機能および腎機能低下者に対する薬物療法時には、投与量の調節を考慮することが基本である。しかしながら、がん標準治療においては患者ごとの用量調節はエビデンスからの乖離を意味し、治療の有効確率および安全性担保が不確実となるため、慎重な対応が必要となる。米国ではFDAガイダンスにより、治療域の狭い薬剤の開発時における腎・肝機能低下者でのPK試験実施とその結果に基づく用量調節指針の添付文書への記載が推奨されている。全薬物において肝・腎機能低下時のPK情報が収集されることは理想であるが、治療域の狭い薬物を優先し、かつPKのみならずPD変化も検討した上で、安全性だけでなく有効性の確保も留意された用量調節指針の提示が日本においても望まれる。

「薬物動態モデルの Special Population への適用」

川合 良成

薬物速度論モデルは医薬品開発で生じるギャップ（非臨床－臨床、患者集団間等々）を埋めてくれる。PPK解析では患者背景（疾患、年齢、性差、体重等）の影響を考慮することにより、例えば異なる人種等、患者集団間で動態、効果・安全性の違いを評価するのに有効であるが、それを証明する臨床成績も必要である。小児、特に2歳以下の幼児では臨床試験実施は困難であるため、グリベックの小児適用ではPPKおよびPBPK（生理学的薬物速度論）モデルにより解析し、相補的にモデル評価の精度を高めた事例が紹介された。Bottom-Up手法と言われるPBPKモデル解析は非臨床データや既知のデータベースを最大限に利用できる長所を持つが、考慮すべき因子を網羅する必要がある点は注意が必要である。

「小児を対象とした医薬品の開発・承認審査について」

坂口 宏志

小児への医薬品適用は、新生児から思春期まで各年代に応じたきめ細かな対応（剤型、動態）が必要なために臨床試験の実施・開発が遅れている。米国・欧州では、本邦とは異なり、既に小児に対する開発が法令化されている。厚生労働省およびPMDAでは、再審査期間中での適切な製造販売後調査の実施、小児医薬品ワーキンググループによる現状把握、小児治験ネットワークの取り組み、国際共同治験も視野にいたした小児医薬品開発および小児医療現場での治験実施体制の整備などを実施している。質疑では、①小児の用量は大規模な検証試験（いわゆる第Ⅲ相試験）ではなくPKの検討を中心とした試験（少数被験者）で決めている例もある事、②欧米では小児の治験を成人の治験と同時に行うことが法令化されているのに対し、日本では厚生労働省の動きは今のところないものの将来的には検討が必要、などが議論された。

総合討論総括

全ての講演を通じての質疑応答に続き、会場から今後の日本薬物動態学会が進むべき方向性に関する質問、討論がなされた。Special Population への対応には臨床データの評価に必要となるデータベースの整備が特に重要と考えられた。例えば小児の生理学的パラメータに関するデータベースについて、現時点では文献上汎用されている値に頼らざるを得ないが、Modeling & Simulation (M&S) 手法の進化と共にさらに確立されるべきであろう。また、特殊患者集団に関する情報を添付文書に反映させるため、治験段階からメーカー側の積極的な対応が望まれ、これに呼応して医療現場からも情報の累積が期待できる。会場からはPMDA小児ワーキンググループに期待する声上がり、米国に対し日本の添付文書の整備すべき点の明確化や、評価される全ての薬剤からの情報の整理・集積が望まれた。総じて薬物動態学会が進むべき方向としては、疾患集団（腎疾患、肝疾患等）、小児・高齢者に関する既存のデータベースの整備と、それらをフルに活用して適切な用量・用法を科学的に導き出すM&S手法の更なる活用が重要と考えられた。