

## アドメノート

### 新テーマ「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」の開始にあたって

25巻4号で開始したアドメノートも回を重ね、第3テーマでのシリーズ開始となりました。このシリーズでは、レギュラトリーサイエンス関係の話題を取り上げることにしました。医薬品を開発して世に出すにあたり、また世に出した後において、有効性、安全性の評価は必要不可欠であり、その基盤としてのレギュラトリーサイエンス及びその中の薬物動態研究の役割は関心の高いところだと思います。この分野でご活躍の頭金正博先生(名古屋市立大学大学院薬学研究科教授、元国立衛研医薬安全科学部第二室長)を客員編集委員に迎え、最近の薬物動態研究のなかで特にレギュラトリーサイエンスとの関連が強い話題を取り上げ、最新情報を紹介していく予定です。初回は、頭金先生による総説です。

ニュースレター編集委員会

### レギュラトリーサイエンスに関連する薬物動態研究の最近の動向

名古屋市立大学大学院薬学研究科  
頭金正博



#### 1. はじめに

「レギュラトリーサイエンス」とは、内山充先生(国立医薬品食品衛生研究所名誉所長)により提唱された科学の研究目的についての新しい概念であり、既存の科学の概念である「基礎科学」や「応用科学」にはない独自の価値観を有するとされている。内山先生はレギュラトリーサイエンスを「我々の身の回りの物質や現象について、その成因と実態と影響とをよりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を使ってそれぞれの有効性(メリット)と安全性(デメリット)を予測・評価し、行政を通じて国民の健康に資する科学である」と定義づけた<sup>1)</sup>。別な表現では、関連する基礎研究や応用研究の成果を社会にとって望ましい内容と方向に生かすことを目的とした科学であるといえる。医薬品の開発研究の分野においては、医薬品の品質や安全性・有効性などが十分な科学的根拠に基づき予測、評価、判断されるという研究が、レギュラトリーサイエンスに該当する。従って、医薬品の有効性と安全性の評価には必須

の研究概念であるといえる。薬物動態研究は毒性評価のみならず有効性評価をする際においても、それらの評価の基盤となる医薬品の吸収・分布・代謝・排泄についての情報を提供することから、薬物動態研究そのものがレギュラトリーサイエンスの一部であると考えられることができる。さらに、薬物動態試験は、生物学的の同等性を示すための試験や、外国データを受け入れる際に用いられるいわゆるブリッジング研究においても多用されている。このように、レギュラトリーサイエンスの中で薬物動態研究は既に重要な研究領域となっているが、レギュラトリーサイエンスが扱う領域の拡大や、医薬品の開発手法の高度化に伴って、薬物動態研究がレギュラトリーサイエンスに貢献する分野はますます広がっている。そこで、「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」と題するアドメノートの連載を企画した。具体的には、下記の課題等が注目されるところであり、各研究分野の第一線で活躍している研究者による執筆を予定している。

#### 2. 国際共同治験における薬物動態研究

医薬品の応答性において民族差が生じる場合があることはよく知られており、医薬品をグローバルに開発をする際には、民族差に留意する必要がある。また、その要因については、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)における合意に基づき作製された ICH-E5 ガイドラインの中で詳述されており、治験の外国データを受け入れるための基本的な考え方についても示されている<sup>2)</sup>。この考え方によって外国データと国内データを橋渡しする、いわゆる「ブリッジング研究」が我が国においてはこれまでに数多く行われてきた。医薬品の応答性の評価については、薬物動態が基盤的なデータであることから、ブリッジング研究においては、前述のように多くの場合、薬物動態研究が組み入れられている。一方、我が国での新薬の開発が欧米に比べて遅延するいわゆる「ドラッグ・ラグ」が社会的に大きな問題となっているが、ブリッジング研究では必ず我が国での開発時期は一定期間、先行地域より遅れることになる。そこで、全世界で同時期に治験を開始する国際共同治験に我が国が早期に参加することができれば、ドラッグ・ラグを解消することができるのではないかと期待されている。しかし、この場合も、医薬品の応答性における民族差について、どの時期に、どの様に評価するかが問題となる<sup>3)</sup>。このような観点から、国際共同治験における薬物動態研究の役割についての話題が注目される。

#### 3. 医薬品代謝物の安全性評価

医薬品開発では代謝の種差が安全性および薬効評価に影響を与えることがある。そこで、実験動物に比較しヒトで曝露が高くなる代謝物や活性代謝物を適切に評価すること

が重要となる。2009年にはICH-M3(R2)で代謝物の安全性評価に関する基本的な指針が集約された<sup>4)</sup>。ただし、ICHの記載は概略であり、医薬品開発を担う製薬企業にとっては十分とはいえない。ICH-M3(R2) Q&Aでも幾つかの課題について解説されたが、さらに理解を深める必要があると思われる。このような観点から、代謝物の分析に関する考え方、代謝物の安全性評価の動向、反応性を有し安全性が懸念される医薬品代謝物が抱える問題点についての話題が注目される。

#### 4. PK/PD 解析による臨床での薬理作用の予測

医薬品の有効性と安全性の評価は言うまでもなく臨床的な薬理反応で評価される。薬物の血中濃度の時間変化(薬物動態)は、有効性や安全性を評価するための基盤となるデータであるが、臨床的な薬理作用の解析の観点からは、個体内の血中濃度の時間変化(PK)と薬理作用の時間変化(PD)をモデル解析により関連付けて解析するいわゆるPK/PD解析の重要性が高くなる。特に感染症領域においては、薬物動態パラメーター(C<sub>max</sub>やAUC)と起炎菌の薬物感受性(MIC)を組み合わせることによって血中濃度モニタリングから薬物の効果を予測することが可能になり、臨床において実際に利用されている例もある<sup>5)</sup>。今後は、感染症領域にとどまらず他の領域においても適用されることが予想され、医薬品開発を理論的に、かつ円滑に進めるばかりでなく、医療現場においても、個々の患者への医療(テイラーメイド医療)の観点からも、極めて重要であると考えられる。平成13年6月に厚生労働省より通知された「医薬品の臨床薬物動態試験について(医薬審発第796号)」の中において、PK/PD試験の有用性について言及され、また、2003年4月にFDAよりPK/PD試験に関するガイダンス“Guidance for Industry; Exposure-Response Relationships—Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications”が発表されている。このような状況から、PK/PD解析による臨床での薬理作用の予測に関する最新の知見等が注目される。

#### 5. 薬物間相互作用

薬物間相互作用は医薬品の開発研究の重要課題であるとともに、薬物動態研究の主要な研究課題の一つである。従って、薬物間相互作用に関する研究報告も多く、また平成13年には「薬物相互作用の検討方法について」(医薬審発第813号)が発出されている。一方、このガイドラインの発出後にも、特に薬物トランスポーターに関する研究が進展し、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用の発生機序も明らかになってきた。このような状況から、最新の研究成果に基づく薬物間相互作用に関する知見等の話題が注目される。

#### 6. マイクロドーズ試験

薬理作用を示す用量の100分の1未満あるいは100 μgという極めて低用量の化合物をヒトに投与して探索的にヒトでの薬物動態を調べるマイクロドーズ試験は、開発の早い段階で化合物のヒトでの薬物動態特性を把握できるとともに、複数の化合物の中からヒトで最も望ましい薬物動態を示す化合物を早期に選択することを可能にすることから、医薬品の開発を効率化することが期待されている。平成20年6月には厚生労働省より「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(薬食審査発第0603001号)が発出され、マイクロドーズ臨床試験を実施する制度面での環境が整えられた。このような状況から、安全上の課題、マイクロドーズ投与量から臨床用量投与時の薬物動態への外挿性についての、いわゆる線形性に関する問題、開発戦略上の有用性などについての話題が注目される。

#### 7. 遺伝子多型と薬物動態

薬物動態に寄与する薬物代謝酵素や薬物トランスポーターにおける遺伝子多型については、これまでに多くのめざましい研究成果が発表されてきた。その結果、医薬品の開発研究においては関連する代謝酵素やトランスポーターについて、被験者での遺伝子多型を測定することは現在では当然のように行われており、治験での有効性や安全性の評価に欠くことのできない評価項目となっている。一方、臨床での薬物動態関連因子の遺伝子多型測定の有用性を示す報告も多いが、市販後の医薬品について医療の現場で実際に使用されている遺伝子多型測定項目はそれほど多くない。そこで、薬物動態関連因子の遺伝子多型に関する情報を医薬品の開発研究のみならず、市販後の臨床での医薬品の有効性と安全性を高めるために、さらに活用する必要がある。このような観点から遺伝子多型と薬物動態についての話題が注目される。

#### 参考文献

- 1) 内山 充：Regulatory science, 衛試支部ニュース, **272**: 1 (1987).
- 2) ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: ETHNIC FACTORS IN THE ACCEPTABILITY OF FOREIGN CLINICAL DATA E5(R1), (1998).
- 3) 頭金正博：東アジアの観点から見たPK/PDと臨床データ(1) 東アジア民族でのPKプロファイルにおける類似性と差異, 臨床医薬, **26**(10): 689-701 (2010).
- 4) ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2), (2009).
- 5) 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦：戸塚恭一監修：日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD, ユニオンエース, 2006.