18S3-01

臨床開発における薬物動態研究
— 治験相談の経験から —

森 和彦

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部治験相談第一課

The meaning of Pharmacokinetic Studies in Drug development, from our
experience of clinical trial consultations.

Kazuhiko MORI

Consultation Division I, Clinical Trial Guidance department,
The Organization for Pharmaceutical Safety and Research

1. はじめに

医薬品の開発過程における薬物動態研究の意義は、科学の進歩に伴う細部の変化はあるものの、薬が薬らしく効果を発揮する事を偶然ではなく必然とするための最も有効なアプローチの一つであるという点で不変であると考ええる。

一方、現実の医薬品開発においては、薬物動態研究が本来の意義を発揮できるような計画と内容で行われてきたかどうかとなると、過去の我が国の状況はとても満足できるものでは無かった。

しかしながら、近年、我が国の薬物動態研究を取り巻く環境は急速に変化しつつあり、特に臨床開発における薬物動態データ収集の本来の意義が広く理解され始め、ようやく欧米並に科学的な薬物療法の実践に役に立つような臨床薬物動態試験が行われるようになりつつある。

2. 医薬品の臨床開発と薬物動態研究

過去の状況は、極端な例えではあるが、厚生大臣（現在の厚生労働大臣）の承認を得るための提出すべき申請資料に吸収・分布・代謝・排泄（以下ADMEと略す。）の資料が含まれるから、本質的

な必要性はさておいて、型どおりデータをそろえるという姿勢の企業が珍しくなかったと言える。非臨床試験として半ば強制的、義務的な意味合いで動物を用いたADMEデータが集められ、臨床開発においては、慣例に従って、最小限度のヒト薬物動態データが収集されるのが常であった。

科学的根拠が明確とは言えない慣習の典型例として、日本では非常にしばしば一群6例の被験者を用いて薬物動態データが収集されるが、個々の薬物毎に吸収の程度が異なり個体間での吸収のバラツキがある以上、血中薬物濃度のバラツキも様々であり、十分な精度で薬物動態を解明するために必要な被験者数は一定で無いことは明かである。データが乏しい段階での予備的検討としての意味合いであれば、一定の例数で取りあえず検討するという事は理解できるが、従来は結果がどのようなであっても、横並びで最低限の事は検討したのだからもう十分という製薬企業が多数派であった。

臨床開発過程における薬物動態研究の目的は、承認取得のために行う義務的手続きではなく、臨床開発を合理的に進め、

適切な薬物療法を実施するための真に有益なデータの収集であることがようやく理解され始めている。

3. 治験相談における経験

医薬品機構においては、平成9年度から800件近くの治験相談を実施して来ているが、欧米では臨床開発の様々な段階（市販後も含む）において薬物動態データを計画的に収集し、有効活用することが当たり前の事となっており、日本でも臨床試験のプロトコルを事前に得られている薬物動態データを考慮して設計し、また、臨床に役立つような薬物動態データを市販後まで計画的かつ継続的に収集できるような開発計画を作成するよう助言する事が多い。

また、海外臨床データの利用、いわゆるブリッジング戦略においても薬物動態データの民族間での比較を通じて従来とは全く比較にならない程高いレベルで臨床薬物動態が検討され議論されるようになりつつあり、隔世の感がある。

なお、本年6月1日に「医薬品の臨床薬物動態試験について」、6月4日に「薬物相互作用の検討方法について」が相次いで公表され、ようやく我が国にも医薬品開発における臨床薬物動態研究の考え方と方法論を規制側（審査、市販後安全対策等を行う側）の立場で体系的に記述したテキストが使えるようになった。このテキストの作成には医薬品機構に籍を置く薬物動態学の専門家も深く関与しており、多くの製薬企業に指導し、助言してきた内容が結集されており、また内容の国際的な整合性にも十分な配慮が払われているため、今後大いに活用される事が望まれる。

4. これからの課題

ヒトゲノムの全貌が解明されつつある今日、薬物動態を左右する要因の遺伝子レベルでの研究がますます成果を挙げるであろう事は想像に難くない。

臨床開発過程での遺伝子要因データの収集と薬物動態データの収集を如何にリンクさせるのかが開発の最先端での腕の見せ所であると考ええる。

一方、新GCPの普及定着に伴い、被験者本人（特に患者の場合）にとっては直接的恩恵があまり感じられない臨床薬物動態試験への参加同意が非常に得られ難くなっている現状も問題である。特に小児の場合は深刻な課題と言える。

5. おわりに

臨床薬物動態研究は、科学的興味の間では飛躍的な発展期を迎えつつあるが、その成果の医療への貢献に関して、一般社会への説明責任を果たす事、平易に言えばどんな御利益があるのかを誰にでも分かり易く説明して行く事が今まで以上に必要とされている。更に、研究成果が真に薬物療法の進歩に役立っているのか否かを常に見直し続ける事も必要ではないだろうか考える。