

ニュースレター

目 次

1. 第27回日本薬物動態学会・総会開催のお知らせ	1
2. アドメノート	3
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4回)	
医薬品開発における PK/PD モデリングの利用(輪嶋恵宏)	
3. トピックス.....	7
ガイドライン最新情報とトピックス(22)(秦 武久)	
4. アドメサークル.....	9
日本の薬物動態研究者:企業編(15)(平林英樹)	
日本の薬物動態研究者:教育・研究・医療機関編(15)(山折 大)	
5. 海外留学体験記.....	12
ドイツ・ゲーテ大学留学報告記(上林 敦)	
6. DMPK 著者からのメッセージ.....	14
7. 日本薬物動態学会 臨時理事会報告	17
8. 日本薬物動態学会 第98回理事会報告.....	19
9. 日本薬物動態学会からの案内	22
日本薬物動態学会第27回年会予告	
10. 他学会等からの案内.....	23
15th Annual Land O'Lakes Conference on Drug Metabolism/Applied Pharmacokinetics	
Small Molecules vs. Biologics Challenges in Drug Discovery & Development	
19th International Mass Spectrometry Conference—第19回国際質量分析会議—	
日本学術会議・日本薬学会主催シンポジウム—医薬品の安全を科学する薬学—	
第6回次世代を担う医療薬科学シンポジウム	
チトクロム P450 発見50周年記念シンポジウム	
11. 事務局便り	24

第27回日本薬物動態学会・総会開催のお知らせ

日本薬物動態学会
会長 鈴木洋史

拝 啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第27回日本薬物動態学会年会は、千葉 寛年会長のもと、平成24年11月20日(火)から11月22日(木)の3日間、東京・タワーホール船堀において開催されます。

つきましては、日本薬物動態学会総会を年会2日目の11月21日(水)、15:10~16:15に同会場の5F大ホールにて開催し、下記の議題(仮題)についての報告と審議を行います。ご多忙とは存じますがご出席下さいますようお願い申し上げます。

総会の正式議題につきましては、理事会で決定後、直ちに学会ホームページ(<http://www.jssx.org/>)にて掲載いたしますのでご確認下さい。また、ホームページでは年会に関するその他の情報についても随時更新しておりますので、併せてご覧下さい。

なお、評議員会は21日(水)の12:30~13:40に5F大ホールにて開催いたします。評議員の皆様には、後日、評議員会審議事項の詳細、参加の可否連絡および委任状提出等についてのお願いを事務局より連絡させていただきます。

敬 具

記

日 時：平成24年11月21日(水) 15:10~16:15

場 所：タワーホール船堀 5F 大ホール

【議事次第案】司会進行：千葉 寛年会長

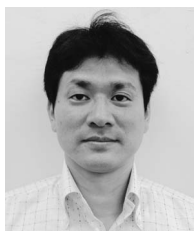
1. 開会の辞(千葉 寛年会長)
2. 会長挨拶(鈴木洋史会長)
3. 審議事項
 - 1) 平成23年度決算・監査について(寺村俊夫財務委員長, 大野泰雄監事, 馬場隆彦監事)
 - 2) 平成25年度予算案について(寺村俊夫財務委員長)
 - 3) その他
4. 報告事項
 - 1) 平成24年度活動報告および平成25年度活動計画(鈴木洋史会長)
 - 2) 平成24年度学会賞等の選考経過および結果報告(横井 毅選考委員長)
 - 3) DMPK 賞の選考結果報告(玉井郁巳編集委員長)
 - 4) JSSX フェローについて(細川正清選考委員長)
 - 5) 新名誉会員, 新評議員について(細川正清総務委員長)

- 6) 第30回年会長について(鈴木洋史会長)
 - 7) 第29回ワークショップ代表世話人について(鈴木洋史会長)
 - 8) 各種委員会報告(各委員長)
 - 9) その他
- 5. 平成24年度学会賞各賞の授与式(鈴木洋史会長)
 - 6. DMPK 賞の授与式(鈴木洋史会長)
 - 7. JSSX フェロー称号の授与式(鈴木洋史会長)
 - 8. その他
 - 9. 閉会の辞(千葉 寛年会長)

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4回) 医薬品開発における PK/PD モデリングの利用

塩野義製薬株式会社・臨床薬理部門
輪嶋恵宏



医薬品開発において pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) 解析等によるモデリングやそれらの結果に基づいたシミュレーション(モデリング & シミュレーション, M&S)の重要性が広く認識されてきており、効率的な臨床試験計画立案や、得られている

臨床試験成績からより多くの情報を引き出すことに役立てられている。M&S を駆使した効率的な臨床試験の実施は開発費用の低減や開発期間の短縮にも寄与し、医薬品開発の成功確率を高めることにも貢献する。また、申請資料や添付文書の充実にも繋がり、より多くの情報を医療現場に提供することができるという点でも重要な役割を果たす。医薬品開発における M&S は、情報の統合と予測、そしてその確認の繰り返しによりその有用性が発揮されるものであり、これは「learn-and-confirm cycle」として Sheiner により提唱されていた概念である¹⁾。

PK/PD モデリングは、薬物動態及び有効性・安全性指標の時間的推移を含めたプロファイルを数学的モデルに基づいて関連付けるものであり、適正な PK/PD モデリングとシミュレーションの利用は、医薬品開発の成功確率を高めることのみならず、構築したモデルに基づいて薬効や毒性発現メカニズムを考察する等の応用にも期待できる。また M&S は、種々の意思決定に際して検討結果に定量的な考察を付加することにより、候補化合物の選択、開発開始の Go/No Go decision、臨床試験デザインの効率化・最適化、競合薬に対するポジショニングなど、非臨床開発段階から臨床開発後期までの様々なステージでその役割が期待される。M&S の有用性については多くの論文が公表されており²⁻⁸⁾、FDA (Food and Drug Administration) からはガイダンス「Exposure-Response Relationships—Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications, 2003」⁹⁾が発行されている。また FDA ガイダンス「End-of-Phase 2A Meetings, 2009」¹⁰⁾では、End of Phase 2a meeting を M&S などの探索的な検討により開発早期の段階で用量選択や臨床試験デザインについて詳細な議論をする場と位置づけ、これら検討の重要性について明示してい

る。2011年には EFPIA-EMA Modelling and Simulation Workshop¹¹⁾ が開催され、EMA (European Medicines Agency), EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), FDA, PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、海外製薬企業及びアカデミアの間で M&S の現状や有用性、課題について議論されている。ドラフト FDA ガイダンス「Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, 2012」¹²⁾では、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを利用した薬物相互作用の定量的予測の活用にも言及している。このように PK/PD モデリングやシミュレーションの検討結果は、規制当局との折衝や新薬審査においても重要な資料として認識されており、製薬企業にとってその重要性は今後さらに増していくものと思われる。

M&S は、目的の明確化、情報の集約、モデルの構築、シミュレーション(臨床試験成績の予測、臨床試験計画の最適化、臨床試験成績の外挿)の手順で実施される。試験実施後に得られたデータの範囲で探索的に実施することが多く、目的が不明確なまま行われがちであるが、目的の明確化は重要であり、目的に応じて、収集する情報の選別や使用するモデルの選択は慎重に実施されるべきである。また、情報集約やモデル選択の際には、薬理学的・生理学的な背景やモデル構築の際の仮定を明確にすることも必要であろう。

臨床試験開始前のモデリングの利用

臨床試験開始前の M&S は、候補化合物の選択、開発開始の Go / No Go decision や FTIH (First-time-in-human) 試験でのデザイン(用量設定、採血デザイン)の設定に利用され、非臨床試験成績に基づくヒト薬物動態予測、非臨床試験による開発化合物の PK/PD の検討、類薬のヒト及び動物での PK/PD の情報収集、類薬情報を用いた動物データからヒトへの PK/PD の外挿、及び上記の情報を統合したヒトにおける薬物治療効果の予測の検討、により実施される。

非臨床試験成績に基づくヒト薬物動態予測は、アロメトリック法や PBPK モデルなど様々な手法を用いて広く研究がなされており、その研究は薬物治療効果や毒性の予測と比較すると大きく進んでいるものの、なお改善の余地のある研究領域と思われる¹³⁻¹⁷⁾。臨床試験開始前における薬物治療効果までを視野に入れた M&S の有用性及び信頼性は、非臨床試験及び類薬(競合薬)の情報の質と量に依存する。非臨床での有効性評価を用いたヒトへの外挿が比較的容易と考えられる抗菌薬では、*in vitro* を含めた非臨床研究や臨床試験成績を用いた PK/PD に関する研究が広く実施されており、抗菌薬のクラスに応じて有効性発現に

重要なパラメータ (AUC/MIC, Cmax/MIC, Time above MIC) が特定され、その必要値についても提案されている¹⁸⁾。したがって、抗菌薬の領域では、*in vitro* で得られた各病原菌に対する MIC 分布や臨床における各病原菌の分離頻度、*in vitro* pharmacodynamic model を用いた非臨床における PK/PD 試験成績、類薬の PK/PD 情報及びヒトにおける薬物動態予測などを統合して、臨床における薬物治療効果予測が行われている。同様に、既に同種同効の先行薬があり、その臨床での PK/PD 関係が明らかになっている化合物については、臨床試験開始前の段階で M&S の有用性が期待できる。一方で、first-in-class の開発候補化合物の場合は、非臨床試験成績から臨床への外挿に大きな仮定が必要となることから、その信頼性及び有用性が限られるのが現状である。非臨床試験成績に基づく臨床での薬物治療効果の予測については、ヒトへの外挿の困難さや情報秘匿性の観点から各企業における検討結果の公表が限られており¹⁹⁻²¹⁾、文献から得られる情報が限定的であるのが現状であるが、今後更に注目される研究分野と思われる。

臨床開発ステージでのモデリングの利用

臨床開発ステージにおける M&S の利用は、臨床試験における投与量や投与スケジュールの設定、投与群設定、患者集団の選択、試験期間の設定、サンプルサイズ、有効性・安全性指標及び薬物動態の観測数と観測タイミングの設定などに利用され、臨床試験デザインの最適化に貢献する⁶⁻⁸⁾。臨床試験データの解析において、患者が対象であり得られる情報が限られる第 2 相試験以降では特にモデリングは有用な手段であり、腎機能障害、肝機能障害、年齢、体格、性別や遺伝子多型などの患者背景因子や併用薬が薬物動態や有効性・安全性に与える影響を評価する際にも重要な役割を果たす。また、PK/PD が明確な場合には、薬物動態が異なることが予想される別の患者集団または別の用法・用量への適用や製剤変更に際しても重要な情報を与える。

小児開発におけるモデリングの利用

小児開発においても、成人と同様に開発化合物の有効性及び安全性を示すことが求められる。一方で、小児開発では特に、倫理的な観点や試験実施上の困難さから、試験規模を小さくし、患者の負荷を最小限にする努力が求められており、成人臨床試験成績の小児への外挿が望まれる。M&S の利用はこれを可能にする手段の一つと考えられ、小児開発においてはより重要な役割を担うと言える²²⁾。

FDA や EMA から発行されているガイダンス・ガイドライン^{23,24)}では、成人における臨床試験成績の小児への外挿について明記されており、2012年3月の FDA advisory

committee meeting²⁵⁾では、小児開発における M&S の利用について包括的な議論を実施している。小児開発についての decision tree では、疾患や薬物治療効果が成人と小児で類似し、また、同様の薬物濃度—反応関係が期待される場合には、同程度の血中曝露が得られることを確認する薬物動態試験と安全性確認の臨床試験を実施することで、成人における有効性に関する成績を小児に外挿することを推奨している。抗菌薬の多くは上記に該当すると考えられ、薬物血中曝露の類似性により成人における臨床試験成績を小児に外挿することが可能であると考えられる。Decision tree における疾患や薬物治療効果の類似性の判断には、疾患モデルを用いることによる疾患進行の時間的推移及びそれに対する薬物治療効果の定量的評価の利用が期待され、濃度と有効性の関係、バイオマーカーと真の臨床エンドポイントとの関係を評価する際にもモデリングは有用である。

小児臨床試験計画では、試験で用いる用量の選択や薬効評価観測点・薬物動態採血のタイミングの設定をより適切に行うことで、小児患者への負担を軽減することに重要な役割を果たす。用量選択に際しては、体重と代謝・消失臓器のアロメトリック関係や臓器の成熟度を考慮した手法²⁶⁾や PBPK モデルを適用した手法²⁷⁾が提案されているが、今後更なる研究と知見の積み重ねが必要と思われる。

更に、得られるデータが限られる小児試験成績の解析時には、母集団薬物動態解析の利用は必須である。成人と小児との薬物動態の違いや小児における各年齢層での薬物動態の違いをモデル解析に組み込みその関係の説明を試みることは小児開発において重要なステップであり、小児における薬物動態を機能的に把握するためにも重要な意味を持つ。

今後の展望

近年、肥満症、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病等の代表的な疾患に対して疾患解析モデルが提案されており²⁸⁻³³⁾、PK/PD 解析に用いられると共に病態メカニズムや薬効発現メカニズムへの考察にも利用されている。これらのモデルはプラセボ群を含んだ複数の臨床試験成績を統合した大規模データを元に構築されており、モデルの汎用性が高いことが期待される。FDA が関与して構築した疾患モデルが多くあることから、これら疾患に対する医薬品を開発する上で、モデリングを用いた検討は重要なものになると考えられる。

また、複雑な要因が関与する疾患領域について、メカニズムに基づいたシステムモデルが提案されている³⁴⁻³⁶⁾。疾患や薬物治療メカニズムをより忠実にモデル化することにより、究極的には、動物からヒトへの外挿や特定の患者集団から別の患者集団への外挿を容易にすることが期待さ

れる。一方で、システムモデルは観測項目に制限のある臨床試験データの解析に用いるには複雑すぎる場合が多い。したがって、解析に適用する際には、モデリングの目的、開発化合物の作用メカニズムや各パラメータの感度分析に基づいてモデルを簡略化する必要があると思われるが、今後、種々の疾患領域で研究が発展すると考えられるテーマである。

解析に用いるモデルを試験前に定義することは難しく、試験成績に基づいて構築、更新することが必要であり、非臨床試験時や開発初期のモデルは、その後に得られる臨床試験成績や新たな知見に基づいて更新されるものである。一方で、モデリングの結果をより信頼性の高いものにするためには、臨床試験開始前、解析開始前に解析目的や用いるモデル、解析手法について明確にしておくことが求められる。今後、医薬品開発におけるモデリングの概念や適用と共にその一般的な手順について更なる議論が行われることを期待したい。

臨床試験においてモデリングに必要な情報を収集するためには多大なコスト及び労力を要し、患者が対象となる第2相以降の臨床試験では、薬物動態評価用の採血でさえ症例登録の障害になる場合がある。また、その検討手法の複雑さや検討内容の見え難さ、そして開発プロジェクトにおける実施経験の少なさから、特に開発早期ではM&Sの有用性やその信頼性がしばしば疑問視され、情報収集の障害の一因になっているものと思われる。製薬企業ではその実施例を積み重ね、有用性と共にその制限を積極的に示していくことで、モデリングの適正使用を推進していくことも解析担当者に期待される役割であろう。また、医薬品開発におけるM&Sの適正使用には、規制当局と製薬企業との詳細なコミュニケーションも重要であり、モデリングを開発戦略や申請資料に利用する場合には、出来る限り早い段階で審査側と情報を共有し議論しておくことも今後重要になるであろう。

医薬品開発におけるM&Sを用いたアプローチは、病態、薬物治療効果、患者特性、個体間変動などの情報を統合し、情報の確からしさを考慮に入れ、考えられ得る結果を範囲として予測することで、意思決定に際して有用な情報を与えるものである。今後、本領域の研究・議論が進み、医薬品開発に更に貢献することを期待する。

参考文献

- 1) Sheiner, L. B.: Learning versus confirming in clinical development. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**: 275–291 (1997).
- 2) Wang, Y., Bhattaram, A. V., Jadhav, P. R., Lesko, L. J., Madabushi, R., Powell, J. R., *et al.*: Leveraging prior quantitative knowledge to guide drug development decisions and regulatory science recommendations: impact of FDA phar-

- macometrics during 2004–2006. *J. Clin. Pharmacol.*, **48**: 146–156 (2008).
- 3) Lee, J. Y., Garnett, C. E., Gobburu, J. V., Bhattaram, V. A., Brar, S., Earp, J. C., *et al.*: Impact of pharmacometric analyses on new drug approval and labelling decisions. *Clin. Pharmacokinet.*, **50**: 627–635 (2011).
- 4) Gobburu, J. V. and Marroum, P. J.: Utilisation of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation in regulatory decision-making. *Clin. Pharmacokinet.*, **40**: 883–892 (2001).
- 5) Goldberger, M. J., Singh, N., Allerheiligen, S., Gobburu, J. V., Lalonde, R., Smith, B., *et al.*: ASCPT task force for advancing pharmacometrics and integration into drug development. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **88**: 158–161 (2010).
- 6) Chien, J. Y., Friedrich, S., Heathman, M. A., de Alwis, D. P. and Sinha, V.: Pharmacokinetics/pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *AAPS J.*, **7**: E544–E559 (2005).
- 7) Burman, C.-F., Hamren, B. and Olsson, P.: Modelling and simulation to improve decision-making in clinical development. *Pharm. Stat.*, **4**: 47–58 (2005).
- 8) Rajman, I.: PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. *Drug Discov. Today*, **13**: 341–346 (2008).
- 9) FDA guidance for industry: Exposure-response relationships—study design, data analysis, and regulatory applications (2003).
- 10) FDA guidance for industry: End-of-phase 2a meetings (2009).
- 11) EFPIA-EMA modelling and simulation workshop report. (2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/05/WC500127118.pdf
- 12) FDA draft guidance for industry: Drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012).
- 13) Poulin, P., Jones, H. M., Jones, R. D., Yates, J. W., Gibson, C. R., Chien, J. Y., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 1: Goals, properties of the PhRMA dataset, and comparison with literature datasets. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4050–4073 (2011).
- 14) Jones, R. D., Jones, H. M., Rowland, M., Gibson, C. R., Yates, J. W., Chien, J. Y., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 2: Comparative assessment of prediction methods of human volume of distribution. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4074–4089 (2011).
- 15) Ring, B. J., Chien, J. Y., Adkison, K. K., Jones, H. M., Rowland, M., Jones, R. D., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 3: Comparative assessment of prediction methods of human clearance. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4090–4110 (2011).

- 16) Vuppugalla, R., Marathe, P., He, H., Jones, R. D., Yates, J. W., Jones, H. M., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 4: Prediction of plasma concentration-time profiles in human from in vivo preclinical data by using the Wajima approach. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4111–4126 (2011).
- 17) Poulin, P., Jones, R. D., Jones, H. M., Gibson, C. R., Rowland, M., Chien, J. Y., *et al.*: PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 5: Prediction of plasma concentration-time profiles in human by using the physiologically-based pharmacokinetic modeling approach. *J. Pharm. Sci.*, **10**: 4127–4157 (2011).
- 18) Nicolau, D. P.: Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J. Infect. Chemother.*, **9**: 292–296 (2003).
- 19) Lesko, L. J., Rowland, M., Peck, C. C., and Blaschke, T. F.: Optimizing the science of drug development: opportunities for better candidate selection and accelerated evaluation in humans. *Pharm. Res.*, **17**: 1335–1344 (2000).
- 20) Bueno, L., de Alwis, D. P., Pitou, C., Yingling, J., Lahn, M., Glatt, S., *et al.*: Semi-mechanistic modelling of the tumour growth inhibitory effects of LY2157299, a new type I receptor TGF- β kinase antagonist, in mice. *Eur. J. Cancer*, **44**: 142–150 (2008).
- 21) Gomeni, R., Dangeli, C. and Bye, A.: In silico prediction of optimal in vivo delivery properties using convolution-based model and clinical trial simulation. *Pharm. Res.*, **19**: 99–103 (2002).
- 22) Manolis, E. and Pons, G.: Proposals for model-based paediatric medicinal development within the current European Union regulatory framework. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **68**: 493–501 (2009).
- 23) EMA guideline: Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (2008).
- 24) FDA guidance for industry: General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products (1998).
- 25) FDA presentations for the March 14, 2012 meeting of the advisory committee for pharmaceutical science and clinical pharmacology.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM298465.pdf>
- 26) Anderson, B. J. and Holford, N. H.: Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **24**: 25–36 (2009).
- 27) Leong, R., Vieira, M. L., Zhao, P., Mulugeta, Y., Lee, C. S., Huang, S. M., *et al.*: Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **91**: 926–931 (2012).
- 28) Romero, K., de Mars, M., Frank, D., Anthony, M., Neville, J., Kirby, L., *et al.*: The coalition against major diseases: developing tools for an integrated drug development process for Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**: 365–367 (2009).
- 29) FDA website: Disease specific model library.
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm180485.htm>
- 30) Ito, K., Corrigan, B., Zhao, Q., French, J., Miller, R., Soares, H., *et al.*: Disease progression model for cognitive deterioration from Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative database. *Alzheimers Dement.*, **7**: 151–160 (2011).
- 31) Samtani, M. N., Farnum, M., Lobanov, V., Yang, E., Raghavan, N., Dibbernardo, A., *et al.*: An improved model for disease progression in patients from the Alzheimer’s disease neuroimaging initiative. *J. Clin. Pharmacol.*, **52**: 629–644 (2012).
- 32) Landersdorfer, C. B. and Jusko, W. J.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.*, **47**: 417–448 (2008).
- 33) de Winter, W., DeJongh, J., Post, T., Ploeger, B., Urquhart, R., Moules, I., *et al.*: A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying type 2 diabetes mellitus. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **33**: 313–343 (2006).
- 34) Funk, G. A., Fischer, M., Joos, B., Opravil, M., Günthard, H. F., Ledergerber, B., *et al.*: Quantification of in vivo replicative capacity of HIV-1 in different compartments of infected cells. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **26**: 397–404 (2001).
- 35) Wajima, T., Isbister, G. K. and Duffull, S. B.: A comprehensive model for the humoral coagulation network in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**: 290–298 (2009).
- 36) Peterson, M. C. and Riggs, M. M.: A physiologically based mathematical model of integrated calcium homeostasis and bone remodeling. *Bone*, **46**: 49–63 (2010).

トピックス

ガイドライン最新情報とトピックス(22)

レギュラトリーサイエンス研究所

秦 武久

トピックス

EMA は、薬物動態評価の薬理遺伝学的研究方法論に関するガイドラインを2012年2月に発出した。

- 02/02/2012 Scientific guideline: Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, adopted (EMA/CHMP/37646/09)

本ガイドラインは、薬物動態評価の薬理遺伝学的研究方法論(Pharmacogenetic methodologies)を最近の研究成果を交えて議論している。薬物動態評価の薬理遺伝学的研究は医薬品のベネフィット・リスクの評価において非常に大切で、その意義、実施のタイミング、試験デザイン、解析、用法・用量への反映、添付文書への記載等について議論されており、薬物動態研究者にとって非常に有用なガイドラインといえる。目次を下記に示した。

Content of Table

Executive summary

1. Introduction (background)
2. Scope
3. Legal basis
4. Situations and stage in development where the effect of pharmacogenetics on pharmacokinetics should be considered
 - 4.1. General recommendations
 - 4.2. Integrating pharmacogenetic effects on pharmacokinetics in drug development
 - 4.2.1. In vitro studies prior to human exposure
 - 4.2.2. Phase I (exploratory)
 - 4.2.3. Phase II (dose finding, exploratory)
 - 4.2.4. Phase III (confirmatory)
 - 4.3. Involvement of relevant polymorphic proteins identified in the course of the clinical development program
5. Study design and methodology
 - 5.1. Conventional pharmacokinetic analysis and population pharmacokinetic analysis
 - 5.2. Genotyping methods
 - 5.3. Genome wide association studies

6. Presentation of study results
 - 6.1. Conventional pharmacokinetic studies
 - 6.2. Population pharmacokinetic analysis
 - 6.3. Physiology-based pharmacokinetic analysis
 - 6.4. Genotyping methods and genome wide association studies
 - 6.5. Phase II and III studies
 7. Evaluation of the clinical consequences of genetic differences and translation into treatment recommendations
 8. Special pharmacogenetics considerations with respect to drug-drug interactions, impaired/immature organ functions and age
 - 8.1. Drug interactions
 - 8.2. Impaired or immature organ function and age
 9. Specific issues related to treatment recommendations based on genetically determined differences in exposure
 - 9.1. Dose recommendations
 - 9.2. Other labelling consequences
- Glossary
- References

ガイドライン最新情報(2012年4月～2012年6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)

- 2012/4/18 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」等の英文版(平成24年4月18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/T124020I0010.pdf>
- 2012/6/11 「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について(平成24年6月11日薬食審査発0611第1号)【医薬食品局審査管理課 薬事法関係】、<http://www.rsihata.com/updateguidance/2012/T120612I0010.pdf>：診断用放射性医薬品の特性、非臨床試験、臨床評価(有効性評価、画像所見、真のスタンダード、統計解析)、臨床試験(第I相～第III相試験の目的、試験デザイン等)について記載(全23ページ)

EMA(欧州医薬品庁)

- 2012/5/8 Regulatory and procedural guideline: Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples, adopted, <http://>

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127124.pdf : 臨床検体の分析・評価の契約, サンプルング, バリデーション, コンピュータシステム, 品質保証, 品質管理等について議論 (全19ページ)

- 2012/5/25 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M3 (R2) questions and answers—Step 5 (updated), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109298.pdf : ICH M3 ガイドラインの Q&A で, 制限用量, 可逆性反応, 代謝物の反応, 探索臨床試験, 幼若動物での試験, 生殖毒性, 一般薬理について議論 (全25ページ)
- 2012/6/8 Scientific guideline: Concept paper on the need for revision of the Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function, draft: consultation open, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128218.pdf : 腎機能不全患者での薬物動態, 患

者集団, 腎機能の分類等について議論 (全3ページ)

▼BIOLOGICS (生物学的製剤)

EMA (欧州医薬品庁)

- 2012/5/3 Scientific guideline: Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells, adopted, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500126836.pdf : 遺伝的修飾細胞治療薬の開発, 販売承認に必要な品質, 非臨床及び臨床試験について議論 (全17ページ)

▼GENERICS (後発医薬品)

EMA (欧州医薬品庁)

- 2012/5/10 Regulatory and procedural guideline: Day 80 guidance document on the content of the rapporteur's critical assessment report for generic medicinal products (updated), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004811.pdf : 後発医薬品の販売承認申請資料の非臨床試験及び臨床試験のパートに関する報告書 (申請後80日以内) の内容及び構成で, EMA の審査のポイントを知ることができる (全17ページ).

アドメサークル

日本の薬物動態研究者 企業編(15)

苦悩の薬物動態学習：そして今、『解析塾』に

武田薬品工業株式会社・薬物動態研究所
平林英樹



はて、困ったものだ。何を書けばいいのだろう。そんな思いに耽りながらも、私の薬物動態研究との出会いからこれまでを、日々の雑言を交えて筆を進めることにします。

薬物動態研究が新薬の創製活動の中で本当に浸透したのはここ15年くらいの話ではないでしょうか。17年前、藤沢薬品工業株式会社(現アステラス製薬)に入社した私は製剤部門に配属され、プレフォーミュレーション研究に従事しました。原薬に添加剤や賦形剤を加えて“まぜまぜ、こねこね”、時には“ねりねり、がりがり”して投薬カプセルを作ってはイスに投与する、そんな毎日でした。2年ほど経たある時、担当した薬物の血漿中暴露量を上げようと、ご自慢の創作剤形のラインアップを片っ端から調べたところ、どれも顕著な効果なし。その化合物は難溶性でバイオアベイラビリティ(BA)は10%くらいなので、可溶化すれば効果があるはずなのに…何故？よく調べてみると、当時はHPLCで血漿中濃度を測定していたのですが、そのクロマトには大きな代謝物ピークがあることに気づきました。そこで、隣のグループにいた同期入社の田端君(現アステラス製薬・創業推進研究所室長の田端健司氏)に相談したところ、彼はある体内モデルを構築してその代謝物のデータを用いた解析から、本化合物の消化管吸収率が実はほぼ100%であることを、ササッと示したのです。正直あっけにとられました。と同時に約2ヶ月という製剤検討が徒労であったことを自ら痛感させられた瞬間でした。難溶性と言うだけで可溶化することばかり考えていましたが、低BAの原因は初回通過によるもので、消化管吸収率にそもそも問題などなかったのです。今でこそ、当たり前のような考察ですが、当時はまだまだ薬物動態の観点は創業の現場には浸透していませんでした。これが、私に薬物動態学のイメージを強烈に映す出来事となったのです。

これも巡り合わせでしょうか、その直後の部門編成で私は製剤部門を離れて薬物動態研究所の配属となりました。当時は探索薬物動態研究の黎明期で、薬物動態研究を創業段階早期に取り入れようとする動きの真っ只中でした。そ

こからというのは薬物動態という“怪物”との戦いの日々でした。先ずは、当時バイブル的に推薦されていた黄色い参考書(←皆さんご存知のあの本)を読むことにしました。これが読めども読めども、何のことかさっぱり分からないのです。1ページ理解するのに何時間、何日もかかる時もしばしば。数学的理解力に加えて直観的洞察力も必要とされる。“こっ、これは…知能とセンスを鍛え上げなければならぬ”。それでも現場から出てくるデータを考察するために、諦めずに一步一步、頭が混乱して吐きそうになりながらも進んでいきました。今思えばあの時に投げ出さずに続けたことが、今の私の研究基盤としての薬物動態学があるのです。

そんな私が企業合併を経験後、武田薬品工業に転職したのが2006年。そこで上司であった森脇氏より命じられたのが、所員への薬物動態解析の教育プログラムの策定と実行でした。薬物動態学を怪物のように思っていたこの私が、所員に指導していく立場になるとは夢にも思っておらず、正直戸惑ったことを覚えています。しかし、“全く理解できなかった私だから教えられる薬物動態があるはずだ”と思い立ち、教本作成に取り掛かりました。構想から2年、ようやく出来上がったのが社内教育プログラム『解析塾』なるものです。“現場で直ぐに使える薬物動態学”をコンセプトに、難しすぎない、でも易しすぎない演題集を作成しました。手前味噌ですが、自身の10年余りの経験を全てつぎ込んだ集大成となりました。その導入部分に出てくる問いは、“脳移行性の良い化合物ってどんなもの？”です。恐らく、“脳移行性”と言われても、脳取り込み速度が速い、脳中薬物濃度が高い、 K_p 値が高いや脳-血漿濃度平衡到達時間が短いなど、様々な意味合いで捉えられています。この『解析塾』では、薬物動態学的用語とその意味を明確に定義するところから始めます。薬物動態学ととことん向き合う、これが全ての原点になっています。

90年代以降、探索薬物動態研究の功績で、臨床試験における薬物動態が問題で開発中止を余儀なくされる場面は激減しました。最近の薬物動態研究は、次なる創薬貢献の場を探そうとしています。しかし、いくら時代が変化しようとも、薬物動態研究の基本は変わらない、私はそう考えています。あの愚直なまでに勉強した日々は、今でも色あせず私の基本にあります。今の『解析塾』は、私の薬物動態研究のまさに回顧録であり、思いのこもった日記です。『解析塾』を主宰し始めて3年になりますが、今日も若手のメンバーが勉強して、頭を悩ませながら、時には自身で解いた設問に満足気になりながら、それぞれの感覚で薬物動態研究と向き合っています。その姿を見ると、入社当時の自身の姿と重なって微笑ましく思うとともに、もう一度あの時に帰って純粋に勉強してみたい、そんなノスタル

ジーにも近い感覚を覚えるのです。

先日、第26回薬物動態学会ワークショップに参加し、かつての同僚であるアステラス製薬の田端氏と久々に再会しました。これからの薬物動態研究をどうするか？ この話で、また彼との旧知を温めるいい機会になりました。

教育・研究・医療機関編(15) 臨床を志向した基礎研究を目指して

信州大学医学部附属病院薬剤部
山折 大



本年4月より、信州大学医学部附属病院薬剤部に准教授(副薬剤部長兼務)として赴任しました。現在の職場については、赴任してまだ間もないということもありますが、偶然にも前回の教育・研究・医療機関編(14)で前任の中村克徳先生が紹介して下さいておりますので、ここではそれまで行ってきた研究について触れたいと思います。

私は、小学生の頃から漠然と研究者になる夢を抱いていましたが、その方向性を医学に定めたのは高校生の時でした。北海道大学薬学部に入學してから、どんな研究をしたのかずっと考え続けてきました。そこで得られた1つの結論は、臨床を志向した基礎研究をしたい、ということでした。4年生のときに鎌滝哲也先生の研究室に配属になりましたが、そこでは、遺伝子工学や分子生物学といった当時の最先端の分野で基礎研究を行うことができ、かつその成果を臨床現場に役立つ情報として提供できるという、私が思い描いていた研究が行われていました。私の主な研究テーマは、薬物代謝におけるCYP3A5の役割を明らかにすることでした。当時、CYP3A5の発現調節や薬物代謝への寄与についてはほとんど分かっておらず、一部の人は「CYP3A5の研究をして何の意味があるのか？」などと言われました。ところが、2001年にCYP3A5の発現の個人差が遺伝子多型によって説明でき、さらに本酵素が薬物代謝に寄与することがNature Geneticsに発表され、CYP3A5は一躍脚光を浴びるようになりました。私もCYP3A5がカルシウム拮抗薬のジルチアゼムの代謝に寄与することを本誌に報告しました。この論文が東大病院薬剤部の目に留まり、ジルチアゼムの体内動態に対するCYP3A5の影響が臨床研究によって検証されました。残念ながら、明確な影響は認められなかったようですが、自分の研究成果が臨床研究を行うきっかけになったことは私にとって大変貴重な経験となりました。

私はまた、大学院在学中にCYP3A5の研究を進めながらも、将来どんな研究をしたいのか考え続けました。薬物代謝学(第1版)や論文を読みあさり、また多くの研究者と議論する中で、分子毒性学がこれから発展する分野であることを知り、次第に興味を持つようになりました。当時、糖尿病治療薬や一部のNSAIDsによる肝障害が問題

になっていましたが、その多くが機序不明のままでした。私は見落とされている点はないか、論文やインタビューフォームなどを何度も読み返しました。すると、いくつかの疑問点が浮かび上がりました。そこで、鎌滝先生に相談し研究に取り掛かろうとしたのですが、すでに他の研究室が先行していたり、ちょうど論文が発表されてしまったりして断念せざるを得ませんでした。このとき、アイデアがあっても早くそれに気づき研究に着手することが肝心であることを痛感しました。と同時に、自分の着眼点が全般的外れなものではなかったことが分かり、研究者としての自信を深めることができました。

さて、2002年に北陸大学薬学部衛生化学教室の助手として赴任することになり、渡辺和人教授の下で新たな研究をスタートさせました。私に与えられた最初の研究テーマは、大麻成分の細胞毒性を明らかにすることでした。これは願ってもないテーマだと思い、喜々として研究に取り組みました。当初は大学院生とともに悪戦苦闘する日々が続きましたが、徐々に細胞毒性に関わる因子が1つまた1つと明らかになり、全体像が見えてきました。この研究によって、大麻の主成分であるカンナビノイドがカンナビノイド受容体およびMAPKなどを介してマクロファージを

傷害し細胞死を誘発することを明らかにしました。その後、細胞毒性だけでなく、医療薬学的観点からの毒性研究も行い、主な成果として、カンナビノイドが、①AhRを介してヒトCYP1A1を誘導すること、②多くのヒトCYP分子種の活性を強く阻害し、CYP1に対しては不可逆的に阻害すること、を明らかにしました。このような成果をあげられたのは、渡辺先生の的確なご指導と公私にわたるサポート、そして多くの共同研究者のご協力のお陰であります。

現在、薬剤部長である大森栄教授の下で新たな研究に着手しておりますが、正直なところ、つい数ヶ月前まで、まさか自分が大学病院で研究するとは全く想像もしていませんでした。しかし、これまで述べてきましたように、臨床志向の研究を意識してきたことを考えると、ある意味必然の成り行きだったのかもしれませんが。今後は、臨床現場の中で医療に役立つ情報を提供できるような基礎研究に取り組んでいきたいと考えております。

最後になりましたが、アドメサークルへ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には厚く御礼申し上げます。

海外留学体験記

ドイツ・ゲート大学留学報告記

アステラス製薬株式会社・製剤研究所

かんばやし
上林 敦



2011年1月から12月までの1年間、ドイツ・フランクフルトのゲート大学 Jennifer Dressman 教授の研究室に留学してまいりました。本稿では、研究や生活について簡単に紹介させていただきます。

先ず最初に、海外の留学先を選ぶことから始めました。私はアステラス製薬にて生物薬剤学研究(薬物・製剤の経口吸収を評価・予測する研究)に従事しており、常日頃から、ヒトにおける薬の経口吸収を *in vitro* dissolution testing から予測できないか? と考えておりました。会社から留学のチャンスをいただいた際には、この分野に昨今精力的に取り組んでおられる、Dressman 教授のラボを第一候補に考えました。教授とコンタクトを取り、幸いにも、受け入れの許可をいただくことができました。研究室では、*in vitro* biorelevant dissolution testing と Physiologically based PK (PBPK) model を組み合わせ、ヒトの経口 PK プロファイルを予測する研究に従事しました。Dressman 教授らは、これまでに本法を使用し、幾つかの難溶解性薬物の経口 PK プロファイルを予測することに成功してきました。私は、この方法を使った予測が困難であると従来考えられてきた、溶解と析出が同時

に起こる製剤、腸溶性で胃排泄挙動が特徴的な製剤の PK 予測研究に取り組み、満足できる結果を得ることができました。また、研究結果だけでなく、モデルを築き上げるプロセスも大変有意義なものでした。モデル中の各関数には、科学的な根拠が必要なのは言うまでもありませんが、その根拠を得るために薬の経口吸収に影響する各ファクターを深く調査し、考察する良い機会となりました。

私が滞在していたフランクフルトは、ドイツの中央付近に位置し、また欧州内でも屈指の規模の国際空港や鉄道のターミナル駅があり、欧州内のどこを訪れるにも大変便利な立地でした。フランクフルトの大きな特徴の一つに、高層ビル群があります。東京などでは当たり前の光景ですが、欧州では非常に珍しいものです。ビル群の中には、統一通貨ユーロの本部である欧州中央銀行もあります。フランクフルトの街自体はさほど大きくなく、市内中心部から電車で10分～20分ほどで、緑豊かな郊外になります。

私が通っていたゲート大学の理系学部のカンパスは、都会の喧騒から離れた市内の北の外れにあります。建物は比較的新しく、清潔感もあり、大変快適に過ごせました。毎日の昼食は、カンパス内の学生食堂で取っておりました。料理はドイツ料理が中心で、中には日本人の感覚では到底許すことのできないメニューも散見されましたが、概ね美味しく食べることができました。食堂の *schwein braten* (チャーシューのような料理) が最も気に入ったドイツ料理でした。

Dressman 教授のラボは、大変国際色豊かな雰囲気でした。もちろんドイツ人の学生が最も多いですが、欧州のドイツ以外の国々、インド、中国、タイなどのアジアからの留学生も目立ちました。ラボでは、native English speaker の Dressman 教授だけでなく、大半のドイツ人研究者



フランクフルト・レーマー広場



欧州中央銀行



ゲート大学・理系学部キャンパス



研究室での日帰り旅行



近所のドイツ人とBBQを楽しむ息子



クリスマスマーケット

が流暢な英語を話していました。会議などは英語で行われましたので、語学のトレーニングにもなりましたし、ドイツ語を話せなくても十分にコミュニケーションを取ることが可能でした。もちろんその国の言語を勉強することは重要で、私も少しだけドイツ語を勉強し、幾つかのフレーズは話せるようになりました。

ドイツの大学では、拍手の代わりに拳で机を叩く習慣があります。セミナーや講演会などで演者に感謝の意を表す際、机を何度も叩きます。初めてこの光景を見た時には驚きましたが、1年も滞在していると完全にこの習慣に慣れてしまいます。学会で米国に行った時や、帰国後のアステラスの会議室で、机を叩きそうになったことは言うまでもありません。

私は、妻と2人の小さな息子と共にドイツに滞在しました。ドイツの人々はとても温かく、特に小さい子供に大変優しいのには感激しました。見ず知らずの東洋人で、ドイツ語もほとんど理解できない私の子供たちに対して、電車内では常に席を譲ってくれます。街ですれ違うとお婆さんはグミキャンディやチョコレートをくれます。精肉店では必ずハムをくれます。地域全体・国全体で小さい子供を見守り、育てる文化が根付いており、大変素晴らしいことと感じました。ドイツは治安も良く大変住みやすい所でした。1年間という長いようで短い期間でしたが、研究だけではなく、家族全員でドイツの生活を満喫し、異文化を体験することができました。

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]

シクロスポリンは OATP1B1 および OATP1B3 を持続的に阻害する

Shitara, Y., *et al.*, pp. 368–378

この機序によるトランスポーター阻害は、当初は違う化合物に着目して始めたものでありました。どの化合物なのか興味をお持ちの方は著者まで直接お尋ね下さい。

ただし、シクロスポリン(CsA)による OATP 阻害によって臨床で起こる薬物間相互作用が、*vitro* の試験から予測されるのに比べて特に大きいことから、他とは異なる機序が関与していると考えて、CsA に注目したのは確かです。すなわち、この研究は臨床で起こっている事柄に基づいて着想した研究です。研究を行う上で臨床で起こったことに着目することは、実際の医療に役立てる上で重要と考えています。

代謝酵素の分野では、mechanism based inhibition のような持続的阻害による血中濃度上昇は特に大きく、臨床でも大きな問題となります。この場合、阻害剤存在下での代謝試験で得られた IC₅₀ 値から臨床で生じる薬物間相互作用の程度を予測することは不可能です。しかしながら、mechanism based inhibition による持続的阻害では、機序に基づいた方法論で、相互作用の程度の定量的予測が可能となっています。私の研究では、CsA がトランスポーターを持続的阻害するため、相互作用の程度が *vitro* の試験から予測されるのより大きくなる可能性が示唆されましたが、機序解明には至りませんでした。このことは残念ですが、今後、この研究がさらに発展し、定量的予測の方法論が確立されることに期待しています。

[Regular Article]

Tranilast の胃内溶解性と経口吸収性増大を指向した非晶質固体分散体制剤設計

Onoue, S., *et al.*, pp. 379–387

創薬技術の飛躍的發展に伴い数多くの医薬品候補化合物が創出される一方、当該化合物の溶解性の低さから臨床応用が困難になることがある。それ故、溶解性改善を目的とした様々な技術開発がグローバルに進められており、その一環として本研究では抗アレルギー薬 Tranilast (TL) をモデル化合物として非晶質固体分散体を開発した。数種のポリマーを用いて調製した各製剤は、TL の非晶質状態を維持し、TL 原薬と比較して著しい溶出挙動の改善を示した。特に Eudragit EPO を用いた製剤が溶解性の改善、非晶質状態の安定性の面で優れており、各種分光学的解析に

より TL と Eudragit EPO 間における分子間相互作用が TL の非晶質状態の安定に寄与すると考えた。本製剤をラットに経口投与したところ、原薬と比して約19倍も生物学的利用能が上昇した。本手法は BCS class II 薬物の有効性を向上させる有用なアプローチになるものと期待し、その適用性についてさらなる精査を加えているところである。

[Regular Article]

HEK293細胞発現 UGT2B7 によるジドブジン(AZT)及びモルヒネ(MOR)のグルクロン酸抱合反応に対する N-糖鎖付加の効果

Nagaoka, K., *et al.*, pp. 388–397

グルクロン酸転移酵素(UGT)は小胞体膜結合性糖タンパク質で、結晶化は難渋しており、構造と酵素機能に関する研究は、CYP の後塵を拝している。本研究では UGT2B7 の N-糖鎖付加と酵素機能の関連性を検討した。UGT2B7 は 3 つの潜在的 N-糖鎖付加部位(Asn-67, -68 & -315)を持つことから Asn→Gln 置換変異体を HEK293細胞に発現させ、MOR 及び AZT 抱合体生成、UDPGA 消費につき速度論的解析を行った。その結果 Asn-68 と Asn-315 が N-糖鎖付加を受けること、Asn→Gln 置換により反応速度には変化がなく、親和性は AZT 及び UDPGA で低下、MOR では上昇することが分かった。AZT 抱合反応は MOR で拮抗的阻害されることから、MOR と AZT は UGT2B7 の活性中心空洞における同じ部位と相互作用するにもかかわらず、N-糖鎖付加により異なる影響を受けることが示され、UGT 機能に対する糖鎖付加の新たな効果が明らかになった。

[Regular Article]

ヒト胎児肝細胞の CYP3A 遺伝子発現に対する低酸素誘導因子-1 α 安定化剤 CoCl₂ と低酸素の影響

Suzuki, E., *et al.*, pp. 398–404

胎児と成人の環境には、酸素分圧の違いがあり、胎児は成人に比べ顕著な低酸素状態にある。本研究では、胎児の低酸素環境に及ぼす CYP3A 遺伝子発現への影響を CoCl₂ と低酸素条件を比較し、低酸素誘導因子-1 α (HIF-1 α) の寄与について検討した。ヒト胎児肝細胞(HFL細胞)の CYP3A4 と CYP3A7 の mRNA 発現レベル及び転写活性は、CoCl₂ により有意に抑制された。一方、低酸素条件下において、CYP3A7 mRNA は抑制傾向を示したが、CYP3A4 及び CYP3A7 の転写活性は変化しなかった。HIF-1 α のタンパク質含有量は CoCl₂ 及び低酸素条件下で有意に増加した。HFL細胞の CoCl₂ 及び低酸素条件下による CYP3A 遺伝子発現制御メカニズムを検討した結果、HIF-1 α は CYP3A4 及び CYP3A7 の遺伝子発現調節に

は、直接関与していないことが示唆された。胎児の低酸素環境における分子メカニズムの解明は、今後の課題と考えている。

[Regular Article]

遺伝子多型ごとの *in vivo* CYP2D6 活性の個体間変動

Chiba, K., *et al.*, pp. 405-413

薬物曝露量の変動は、多くの場合有効性・安全性の変動に影響を与え、医薬品開発において考慮しなければならない重要な要因の一つである。薬物動態の個体間変動は、主に個体の持つ要因の影響を受ける。例えば、代謝酵素量、肝血流量、薬物結合蛋白の濃度などの変動は、薬物に対して特異的ではなく生体側に依存する。従って、これら生体由来するパラメータの変動を既存データから抽出し、新規開発化合物の代謝活性の変動を推定すること、さらに曝露量の変動の予測に適用することは可能である。

本研究では、多くの薬物の代謝に関与しその活性に民族差が知られる CYP2D6 に着目し、活性指標として汎用される metabolic ratio(未変化体尿中排泄量/代謝物尿中排泄量, MR)から、遺伝子多型ごとにその CYP2D6 活性(肝固有クリアランス)の *CYP2D6**1/*1 に対する活性比および活性の個体間変動を推定することとした。MR は、遺伝子多型に対して報告の多い dextromethorphan の値を用い、モンテカルロ・シミュレーションにより MR の変動から CYP2D6 活性の変動を算出した。

得られた活性および変動の推定値と遺伝子型の頻度(文献値)を用い、日本人および欧米人における各種 CYP2D6 基質の曝露量の変動を予測したところ文献値と一致した。本研究により得られた遺伝子多型ごとの CYP2D6 活性の個体間変動は、CYP2D6 基質の曝露量の変動の推定に役立つものと期待される。

本研究は、東京大学大学院 杉山雄一教授(現 理研)のもとで毎月開催される PK/PD セミナーにて実施された研究である。

[Regular Article]

フェンタニル貼付剤への切り替え後における薬効・副作用の発現に及ぼす CYP3A5 と ABCB1 遺伝子多型の影響

Takashina, Y., *et al.*, pp. 414-421

オピオイドローテーションの際に、疼痛管理が不良となる場合や傾眠、眠気、呼吸抑制などの有害反応が生じ、患者の QOL が悪化するなど、推奨される投与量換算比を適用できない場合がある。本研究では、薬物代謝酵素である CYP3A5 と薬物輸送担体である ABCB1 の一塩基多型の存在が、FDA の推奨するオピオイド鎮痛薬の投与量換算比をすべての患者に適応できない一因になっていると仮説設定を行い、研究を実施した。その結果、CYP3A5*3/*3

群では、CYP3A5*1 保持群と比較し、中枢性副作用発現リスクが有意に高かった。また、鎮痛効果の評価において、ABCB1 1236C アレル非保持群では1236C アレル保持群と比較し、レスキュー投与頻度が有意に低かった。以上より、CYP3A5*3 と ABCB1 C1236T の遺伝子変異がフェンタニルの副作用発現リスクと鎮痛効果を規定する要因の一つであることが示された。また、これらの遺伝子多型の解析は、フェンタニル貼付剤へのオピオイドローテーション実施後におけるフェンタニルの遺伝子診断に基づく個別化投与設計に有用であると考えられた。

[Regular Article]

H₂ ブロッカー、ロキサチジン酢酸エステルの小児患者における薬物動態：成人値との比較

Nakamura, H., *et al.*, pp. 422-429

H₂ ブロッカーは、小児科領域でも必須の医薬品であるが、我が国では平成23年1月に本剤が承認されるまで、小児適応がある H₂ ブロッカーはなかった。本剤については、日本小児栄養消化器肝臓学会からの要請を受けて、あすか製薬株式会社が小児開発を決定し、その承認申請データパッケージの検討、臨床試験デザインの検討、実施、さらには試験結果の解釈と用量設定に至るまで、学会関係者と企業開発関係者の密接な連携の上で行われた。日本では、小児のフル PK 試験は難しいという声もあるが、本試験では各患者から8点の採血を実施した。本試験と薬力学試験の結果も踏まえて、我が国の小児用量が承認されたことは喜ばしい限りである。このように本来は、厳密な薬物動態・薬力学評価を小児でも行うことが、適切な小児用量設定には必須であり、今後はさらに Pharmacogenomics も併せて評価する小児臨床試験を日本でも実施できるようになればと願っている。

[Regular Article]

HNF4α および PGC1α の低発現が要因と考えられる PXR 過剰発現ヒト胎児肝細胞におけるリファンピシンによる CYP3A4 の誘導障害

Takezawa, T., *et al.*, pp. 430-438

これまでに、ヒト成人肝細胞では強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン(RIF)がヒト胎児肝(HFL)細胞では CYP3A4 誘導が殆ど見られないことを明らかにし、その原因として pregnane X receptor (PXR)の低発現であろうとしてきた。しかし、今回 PXR 過剰発現 HFL 細胞を作成しその検証を行った結果、RIF による CYP3A4 誘導能の十分な回復は確認されなかった。そこで、PXR 以外の因子を検討した結果、hepatocyte nuclear factor 4α (HNF4α)および peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1α (PGC1α)の低発現が影響している可能

性が新たに示された。この知見は、成人と胎児の誘導剤に対する CYP3A4 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。

[Regular Article]

ラット胎盤における核酸取り込み機構と糖尿病モデルにおける核酸トランスポーター CNT2 の誘導

Nishimura, T., *et al.*, pp. 439-446

我々の研究室では胎盤関門モデル TR-TBT18d-1 細胞を用い、ヌクレオシドなど様々な物質の胎盤透過機構を明らかにしてきた。特にアデノシンは顕著な胎盤取り込み活性を有し、その輸送機構はほぼ促進拡散型核酸トランスポーターで説明される。しかし、正常胎盤においても発現する濃縮型核酸トランスポーター群がどのような環境下において機能活性を示し得るのか未解明であった。病態時における胎盤関門機能の変動解析にはやはり動物モデルを用いた検討が欠かせない。本研究の結果、糖尿病モデルラット胎盤においては濃縮型核酸トランスポーター CNT2 が誘導され、胎盤取り込みに関与することが示された。妊娠糖尿病に伴う子癇前症では血管収縮作用のあるアデノシンの胎盤内微小環境濃度の変動が示されており、胎児胎盤系における核酸濃度制御機構の解明に本研究を応用していきたい。今後も胎児成長に影響する妊娠合併症に伴う、胎盤における栄養物および薬物の透過性制御機構について解明を進めたい。

[Note]

アロプリノールによる重症薬疹発症と関連する *HLA-B*58:01* の、サロゲートマーカー多型のタイピング法開発

Maekawa, K., *et al.*, pp. 447-450

医薬品による重症薬疹であるスティーブンス・ジョンソ

ン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死症(TEN)は、発生頻度は非常に低いものの、致死率が高く(5~30%)、入院による集中治療が必要であり、回復しても視覚障害等の後遺症が問題となるため、発症予測法の確立が望まれている。近年、SJS/TEN の発症とヒト白血球抗原(HLA)タイプとの医薬品特異的な関連が報告されており、高尿酸血症薬アロプリノール誘因性の発症とは、HLA の遺伝子型である *HLA-B*58:01* との強い関連が、まず漢民族で、次いでタイ人、白人、韓国人、日本人で報告された。しかし *HLA* タイプの診断は比較的高価かつ煩雑である。我々は *HLA-B*58:01* と絶対連鎖する遺伝子多型を日本人で見出していた。本論文では、簡便で安価に当該多型を診断する PCR-RFLP 法を開発したが、本方法が将来の事前診断による SJS/TEN の回避に役立つことを望む。

[Note]

カニクイザル肝臓におけるエストラジオール早期応答遺伝子の発現プロファイル解析：薬物代謝酵素遺伝子を中心として

Ise, R., *et al.*, pp. 451-455

エストロゲンは肝臓において脂質代謝や胆汁酸排泄作用に加え、薬物代謝を制御していることが知られている。以前、我々は霊長類であるカニクイザルを用いて卵巣摘出モデルを作出し、エストラジオール投与4日後に肝臓での遺伝子発現が変動する薬物代謝酵素を解析した。本研究では、エストラジオール投与1時間または5時間後に肝臓での発現が変動する遺伝子を DNA マイクロアレイで解析したところ、薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を含む計27種類の遺伝子で発現変動がみられた。このことから、エストラジオールがカニクイザル肝臓における薬物代謝に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

日本薬物動態学会 臨時理事会報告

日 時：平成24年 2月21日(火) 12:00~18:00

場 所：シミックセミナールーム A.B

東京都品川区西五反田 2-8-1

五反田ファーストビル B1F

出席者：鈴木洋史 会長，千葉 寛 副会長，泉 高司，今井輝子，齋藤秀之，玉井郁巳，森脇俊哉，横井毅，川合良成，大森 栄 各理事

湯浅博昭 NL 編集委員長，寺田智祐 web 委員長

事務局：須藤賢一 事務局長，佐藤淳子(CONET)

欠席者：久米俊行，細川正清，山崎浩史，寺村俊夫，太田茂 各理事

馬場隆彦，大野泰雄 各監事

鈴木会長より本学会の会員数の減少傾向，科研費依存の赤字体質などが説明され，理事会主導で長期的に安定した活力のある学会建設の方策を話し合うため本理事会を開催した趣旨が説明された。

審議 I

議題(1) 理事会開催形式について

学会運営に関する最も重要な意思決定を行う理事会機能を確保するため，報告案件の議題等は web 会議を利用し，理事負担の軽減および会議交通費の削減を目指す理事会開催形式の改革案が鈴木会長より提案された。

決定事項

第98回理事会は web 会議とし，報告関連議題を検討する web 会議は少なくとも年に 2 回は実施する。

検討事項

web 会議による経費削減に関連して DMPK の web 雑誌化による経費削減と web 広告費収入の問題点，ニュースレターコンテンツの学会 HP への web 掲載等が継続議題として取り上げられた。また現在の会員認証システムから入る会員専用ページについては NL 委員会，web 委員会と事務局でシステムの試案を検討することになった。

議題(2) 学会の方向性について

現在，薬学系の学会では資格認定制度を持つ学会以外は会員数減少傾向にある。会員としてのメリットが認識されるためには，規制当局に各種ガイドライン案の答申ができる学会としての実績を評価されることは重要であり，新薬開発初期から臨床試験や市販後調査段階を含む広範な領域にわたって医薬品開発を議論できる運営体制が求められる。そのためには広い領域のトピックスを 5 年間以上継続して情報発信していく学会体制が必要となる。そこで鈴木会長から具体策として広い領域をカバーするいくつかの検討グループを理事会内に設置して多彩なテーマを提案する体制の構築と，これらのテーマを年会シンポジウムに展

開するために年会長と理事会の緊密な協調体制を作ることが提案された。

決定事項

(1) director's initiative session (DIS)(仮称) の設置

対象領域ならびにセッションリーダーとして以下の 8 つを設置する。

- 1) 毒性関連 DIS(横井理事)
- 2) PK-PD/TK-TD DIS(鈴木会長)
- 3) 臨床薬理，ファーマコメト릭ス関連 DIS(川合理事)
- 4) In silico 関連 DIS(森脇理事)
- 5) 分析関連 DIS(寺村理事，久米理事)
- 6) 代謝酵素関連 DIS(千葉副会長)
- 7) トランスポーター関連 DIS(玉井理事)
- 8) レギュレーション関連 DIS(泉理事)

(2) DIS 内の議論と情報を HP で会員へ web 発信する。

(3) DIS 発のテーマで2013年会シンポジウムを計画する。

検討事項

年会を東京地区で継続開催する是非が議論され，2015 年年会から会場を東京 1 箇所，あるいは東京を含む最大 2 箇所程度に固定して年会長の施設運営の負担軽減，開催費用削減や委託業者の継続による運営ノウハウの引き継ぎの簡素化を図ることになった。ただし，年会長の希望による開催場所等の変更を妨げるものではない。一方で，学会事務局の年会運営への関与の仕方や JTB の継続委託は継続審議となった。

議題(3) 年会シンポジウムのあり方について

今後の年会シンポジウムのあり方として，DIS 発信のシンポジウム，かつての薬物代謝と毒性シンポジウムのような自由なテーマ設定によるシンポジウム，理事会主導のミニシンポジウムなど多彩なシンポジウム体制で年会の活性化を推進することが確認された。

決定事項

(1) 新しいシンポジウム体制は2013年東京年会から実施し，当面は2015年年会までを対象にする。

(2) 泉年会長(2013年年会担当)は年会施設を調査して新シンポジウム体制導入の準備を行う。

検討事項

フォーラムは今後も大型シンポジウムとして設置し，各 DIS に共通する医薬品開発上の課題をテーマとして議論する。また DIS テーマからフォーラムテーマへの展開やフォーラムテーマから WS/SC テーマへの展開も検討する。学会賞講演や教育講演を効果的に行う開催時間や場所についても継続して検討する。

議題(4) 国際化のあり方(最終的な目標なども含めて)

本学会の国際化の現状について、1)年会の英語使用による発表・討論の現状と問題点、2)国際化シンポジウム展開の成果と今後の方向性が議論された。

決定事項

国際化シンポジウム開催による海外会員増未達の結果を踏まえ、アジア関連学会へ本学会を紹介する国際対応委員会の参加計画案(韓国応用薬物学会との接触)が承認された。

検討事項

- 1) 支援費用の拠出額は財務委員長在席の次回 web 理事会で検討する。
- 2) 年会の全面英語化の是非については今後も議論を継続する。

議題(5) DMPK 関連報告

DMPK 編集委員長の玉井理事より DMPK 出版費用の削減対策が提示された。

決定事項

2013年から予定している1論文8ページ以内とする論文掲載スタイル変更を承認する。

検討事項

財務上の収支を黒字化できる掲載料値上げ価格帯については、編集委員会、財務委員会と事務局で試算し理事会に提案する。

議題(6) その他

決定事項

学会参加者アンケートのメール配信体制の構築
横井理事より年会参加者アンケートの電子メールでの回

収が web 委員会に提案され2013年会から実施することが承認された。

検討事項

1) DIS 体制と学会活性化委員会活動との役割分担の明確化について継続審議とする。

- 2) 会員専用 HP 改定のための予算申請

HP 改定について次回理事会までに見積もり費用を提示して計画内容と価格を検討する。

審議Ⅱ

議題(1) 学会開催情報に関する会員への一斉メールの発信手順について

学会情報の一斉メール配信の掲載基準が不明確なため、発信手順が提案され承認された。

決定事項

1) 会員への学会開催情報は毎月15日発信の定期ニュースメールに原則統一する。臨時の一斉メールは本学会の運営に関する重要かつ緊急な通知に限定し学会開催情報は対象としない。

2) 定期ニュースメールおよび学会 HP の「関連学会情報」に掲載する学会案内は、学会 HP の「リンク集」掲載の学会を原則とし、掲載情報は必要最小限とする。これ以外の学会開催情報掲載は、委員会による掲載の判断を行う。

検討事項

ニュースメールに広告を掲載する案および現行のテキスト形式から HTML 形式への変更について事務局と NL 編集委員会で検討する。

日本薬物動態学会 第98回理事会報告

日 時：平成24年 5 月30日(水)13：00～16：00

場 所：金剛ビル 2F 会議室および地方 9 拠点接続による
Web 会議

出席者：鈴木洋史 会長，千葉 寛 副会長，泉 高司，今
井輝子，太田 茂，大森 栄，細川正清，川合良
成，久米俊行，斎藤秀之，森脇俊哉，横井 毅
各理事
大野泰雄 監事

オブザーバー：寺崎哲也 第29回年会長

寺田智祐 WEB 委員長，湯浅博昭 NL 編集委員
長

事務局：須藤賢一，佐藤淳子，増田光博

欠席者：寺村俊夫，山崎浩史，玉井郁巳 各理事
馬場隆彦 監事

鈴木会長の司会・進行により，初めての Web 理事会が
開催され，下記事項について報告及び審議が行われた．鈴木
会長より今回の Web 会議では報告事項を主に審議し，
次回 8 月の理事会では重要審議事項を face to face で議論
する方針が伝えられた．

I 重要報告事項

1. 平成23年度一般会計，基金会計収支決算および監査に ついて(須藤事務局長，大野監事)

須藤事務局長より平成23年度の一般会計決算の概要
が説明され承認された．23年度は708,202円の赤字決算
となったが，予算超過の支出項目として① DMPK 出版
編集経費，②平成23年 3 月11日東北大地震の見舞金，
③会員データベース新設関連費用等が報告された．大
野監事より，馬場監事と共に平成24年 2 月10日の会計
監査の結果，通帳の残高，通帳と元帳との照合で監査上
問題がなかったことが報告された．

2. 会則第 2 条の修正について(細川総務委員長)

細川総務委員長から，会則第 2 条の文言が不備であ
ると郵便局から指摘された事を受け，現行：第 2 条
「本会は事務局を〒141-0031 東京都品川区西五反田 7-
10-4 金剛ビル 株式会社コネット内に置く．」から，修
正：第 2 条「本会は事務局を〒141-0031 東京都品川区
西五反田 7-10-4 金剛ビル内に置く．」への変更案が提
案され承認された．

II 報告事項

1. 会長報告(鈴木会長)

臨時理事会議事録の決定事項および検討事項の確認

鈴木会長より決定事項の再確認と以下の検討事項の対
応状況が説明された．

① DMPK Web 化の検討(Web 広告，HP アクセス

数，新 HP 構築)

Web 化による広告費の収入減について調べた結果，
現在の広告取り扱い会社の経験として，DMPK の Web
スタイルを構築しその Web 広告に企業メリットがある
ことを提案すれば広告費削減は回避できると予想される
こと，広告継続も大いに期待できることが報告された．
また現状の HP アクセス数は，HP トップページおよび
トップページ以外からのアクセス数は年間約14万件と
推定されることが報告された．Web 化後の出版費用の
削減見積りでは，英文論文部分の Web 化で約320万円
減，NL 部分の Web 化で約80万円減，両方とも Web 化
した場合は約400万円の経費削減が可能だが，組版代な
どは削減できない事が報告された．

検討事項

事務局，Web 化に関わる各委員会，Web 化担当者
とで会合を持ち，総合的な費用見積を取って次回理事會
で議論し，DMPK・NL の全面 Web 化を推進する方針
が鈴木会長より提示された．

② 今後の年会運営の検討(開催地，委託業者，経理管 理について)

年会長負担と開催費用軽減のため，会場や委託業者を
一定期間固定することを推進するものの，年会長の様々
な要望は最優先することが鈴木会長より説明された．

検討事項

年会運営に対する学会事務局の関与については，会
長，千葉副会長兼第27回年会長，泉28回年会長，太田
第26回年会長で会合を持ち，その内容について次回理
事会までに報告する．

③ DIS (director's initiative session)によるフォーラム およびシンポジウムテーマの検討

年会充実化を図るため，今年の年会時には各グルー
プごとに face to face で会合を持ち，次年度年会のシン
ポジウム案を議論する．

検討事項

次回理事会に各検討委員会によるシンポジウムの概
略を提示してもらうために，鈴木会長が関係するグルー
プ委員に個別に連絡を行う．

④ アジア関連学会への支援費用の検討等

学会からの費用サポートは，年会時の招待講演講師へ
の謝礼・交通費に関する規約を参考にして，年会参加
費，懇親会費および500ドルの旅費とする案が鈴木会長
より提案され承認された．なお先方からの招待で補助金
が出る場合は，重複のないようにメール稟議にて承認作
業を行う．

⑤ DMPK 掲載料の値上げ幅の検討

DMPK 誌の Web 化で最大400万円近く削減できることを考慮し、文字数制限策や掲載料の値上げ幅については次回理事会で再度議論する。

⑥ 学会 HP 改定費用の検討

DMPK 誌の Web 化と同様に、寺田 Web 委員長、湯浅 NL 編集委員長、事務局で作成費用も含めて新 HP 改定案を検討し、次回理事会にて議論する。

2. 第26回年会収支決算報告について(太田第26回年会長)

太田第26回年会長より口頭で余剰金482,117円を学会事務局に返金して決算を締め、次回理事会までに会計監査を経た報告書を提出することが報告された。

3. 第27回年会準備状況について(千葉第27回年会長)

千葉第27回年会長より年会のシンポジウムの概要が報告され、新しい形の公募型シンポジウムについては、演者を公募し応募してきた人の中からプログラム委員会が5~7名を選出して講演を依頼する計画が説明された。

4. 第28回年会準備状況について(泉第28回年会長)

泉第28回年会長より、来年度年会を2013年10月9日(水)~11日(金)にタワーホール船堀で開催すること、多数シンポジウムを開催する計画であるため DIS (director's initiative session) と会場割りを早めに打ち合わせて決定することが報告された。

検討事項

鈴木会長からは、DIS (director's initiative session) と早めのプログラム案作成の作業を開始してほしいこと、また要旨集については CD 化による要旨集作成で従来より4割程度作成費用が削減されることから第28回年会より具体化することが提案された。

5. 第26回 WS、第6回 SC の結果について(森脇 WS 代表世話人、久米 SC 実行委員長)

第27回 WS/第7回 SC の概要および準備状況について(久米 WS 代表世話人)

森脇理事より、第26回ワークショップについては230人以上の参加者があり、ワークショップとして大成功であったことが報告された。

第27回ワークショップ代表世話人である久米理事からは、基調講演は杉山雄一先生、横井毅先生、宇山佳明先生、また一般講演でも企業側の積極的な協力を得て具体的な企業事例を紹介するプログラムが仕上がる予定であることが報告された。

6. 各委員会活動報告

1) 総務委員会(細川委員長)

細川委員長からは、新評議員推薦締め切りの8月17日(金)に向けて各理事に積極的な推薦が要請された。また、新評議員候補に関する情報配信として、本年度から

は推薦状の内容、会員歴、発表歴や DMPK への投稿回数(学会への貢献度)を投票用紙とともに配布する提案が承認された。新評議員候補の情報公開については Web 上でアナウンスする事も承認された。細川総務委員長より「評議員の意義」について次回理事会で議論することが報告された。

2) NL 編集委員会(湯浅委員長)

湯浅編集委員長より、ニュースメールの HTML 試案が提示された。試作サンプル程度のものであれば、事務局サイドで更新も可能であり HP にリンクを貼るようにもできて、その容量も従来メールの倍程度でサーバーに負担がかからないことが説明された。

なおニュースメールの HTML 化は次回理事会にて最終決定する。

3) WEB 委員会(寺田委員長)

会員専用の HP 構築について、鈴木会長より業者を含め Web 委員会、NL 編集委員会、DMPK 編集委員会と会合を持って技術的、料金的な見通しやコンテンツのアイデアを議論する必要があるため、次回理事会にはコンテンツ案を準備する方針が説明された。

寺田 Web 委員長からは、現状での作成費用として概算であるが、会員専用のサーバーのインターフェースをオープンする費用40万円、会員専用 HP の立ち上げ費用40~50万円、合計100万円程度が見込まれる事が説明された。コンテンツについては Web 化した DMPK、DIS (director's initiative session) での議論経過等を会員専用 HP にも掲載することを優先する予定であることが説明された。

検討事項

会員専用の HP のコンテンツやデザイン等を優先して決定するため、次回理事会までに、そのたたき台を作成して最終的な見積りを準備することになった。

4) 財務委員会(須藤事務局長)

須藤事務局長より、2月14日の財務委員会内容が報告された。今後の財務上の問題点として①会員数減少、②赤字財務体質、③出版費用削減が説明された。特に出版費用削減については、DMPK 誌の Web 化が重要案件として緊急に対応するべき項目であることが指摘された。

5) フォーラム委員会(川合委員長)

川合理事より、1か月に1度メールで委員会を開催して以下の2つを検討している現状が報告された。①今年度年会のフォーラム2012の企画と準備、②今後のフォーラムの考え方(各シンポジウムや DIS (director's initiative session) 活動との兼合い)。特にフォーラム2012では3時間のフォーラム企画素案がまとまっていることが報告された。

6) その他

鈴木会長より、学会賞5名、フェロー5名の選考委員が指名され、承認された。

7) 事務局報告

①昨年度補助金の終了報告および平成24年度交付結果について

昨年度の科研費補助金340万円の実績報告書を提出済みである事、今年度の科研費補助金320万円が内示され申請書を提出済である事が報告された。

②会員動向および会費納入状況について

平成24年1～5月の会員数および推移が報告された。会費未納会員については6月再請求を行う予定である事が報告された。

③他学会と協賛・共催について

5月末時点で後援名義依頼が3件、協賛名義依頼が1件承認されている事が報告された。

④平成24年度学会賞等応募状況について

学会賞1名、奨励賞4名の応募があった事が報告された。

⑤平成24年度フェロー(JSSX Fellow)の推薦状況について

4名の推薦があった事が報告された。

⑥平成24年度新評議員候補者の推薦状況について

現在1名の推薦があった事が報告された。

⑦名誉会員推薦状況について

現在、推薦なしと報告された。

⑧評議員会2年連続欠席者の評議員継続について
年末時点で2名の該当者があったが、事務局および前会長がその背景状況を確認した結果、評議員を継続する希望が確認され、本年も評議員として継続することが承認された。

Ⅲ. その他

1. 規定集の取り扱いについて

各理事会には規定集のファイルを郵送し理事の先生方に保管してもらう事とし、変更箇所については事務局からの通知に従って差替えをお願いすることが事務局より通知された。

2. DMPKのリンク切れ対応について

DMPKのリンク切れ箇所については、HP上でその状況報告を会員向けに掲載する。

3. HPのWebサイト構築後の対応について

HPのWebサイト構築後にfacebook等への接続の提案がありWeb委員会でも議論を行うことになった。

4. 次回理事会について

次回理事会は、8月3日(金)開催。鈴木会長より、次回理事会は2週間前までに事務局で資料を準備して理事に回覧し事前に意見交換を行いたいこと、また報告事項中心の理事会はWeb理事会にて行いたいとの意向が伝えられた。

日本薬物動態学会からの案内

日本薬物動態学会第27回年会予告

日 程：平成24年11月20日(火)～22日(木) 年会
平成24年11月23日(金・祝)

薬物動態学会市民公開講座

場 所：タワーホール船堀(年会)
千葉大学薬学部120周年記念講堂
(薬物動態学会市民公開講座)

年会長：千葉 寛(千葉大学大学院薬学研究院)

テーマ：Progress in the study of drug metabolism and
disposition which promotes drug discovery and
therapy

創薬と薬物治療を推進する薬物動態研究の進歩

年会プログラム：

(1) 会長講演

11月21日(水) 午後

(2) 特別講演

1. 11月20日(火) 午後

Richard B. Kim

Schulich School of Medicine & Dentistry, The
University of Western Ontario

2. 11月21日(水) 午後

Masahiko Negishi

Pharmacogenetics Group
NIEHS/NIH

(3) シンポジウム

S1 11月20日(火) 午前

「医薬品開発における誘導への取り組み」

オーガナイザー：千葉雅人，久米俊行，廣田孝司，
森脇俊哉

演者：小林カオル(千葉大学大学院薬学研究院)
樋坂章博(東京大学医学部附属病院)
太田之弘(中外製薬株式会社)
長谷川真絹(協和発酵キリン株式会社)
松岡和明(大鵬薬品工業株式会社)

S2 11月20日(火) 午後

「トランスポーターの生理機能：統合的理解に向けて」

オーガナイザー：泉 高司，伊藤晃成，楠原洋之，
堀江利治，設楽悦久

座長：加藤将夫(金沢大学医薬保健研究域薬学系)
桂 敏也(京都大学医学部附属病院薬剤部)

演者：玉井郁巳(金沢大学医薬保健研究域薬学系)
金井好克(大阪大学大学院医学系研究科)

高田龍平(東京大学医学部附属病院薬剤部)

井上勝央(名古屋市立大学大学院薬学研究科)

林 久允(東京大学大学院薬学系研究科)

S3 11月21日(水) 午前

「薬物動態研究者による Translational Medicine」

オーガナイザー：大森 栄，伊藤晃成，有吉範高

演者：寺田智祐(滋賀医科大学医学部附属病院)

本間 雅(東京大学医学部附属病院)

猪川和朗(広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

頭金正博(名古屋市立大学大学院薬学研究科)

多々見真司(日本ペーリンガーインゲルハイム)

S4 11月21日(水) 午前

「代謝に起因したトキシコロジーの最前線」

オーガナイザー：細川正清，斎藤嘉朗，山崎浩史

演者：中島美紀(金沢大学医薬保健研究域薬学系)

山崎浩史(昭和薬科大学薬学部)

斎藤嘉朗(国立医薬品食品衛生研究所)

榊潤泰宏(千葉科学大学薬学部)

S5 11月22日(木) 午前

「公募シンポジウム：薬物動態研究の進歩-2012」

シンポジウム演者は，一般講演の口頭発表に応募し，
かつシンポジウムでの発表に応募する方の中から選考
します．なお，公募シンポジウムでは，5～7名で各
20分程度の講演を予定しています．

(4) ラウンドテーブル

R1 11月22日(木) 午後

「医薬候補化合物選択から臨床開発研究への課題と問
題点」

オーガナイザー：堀江 透，谷川原祐介，山下富義

演者：

大田雅照(中外製薬株式会社)

多田幸雄(東京大学創薬オープンイノベーションセ
ンター)

田原健志(大鵬薬品工業株式会社)

熊谷雄治(北里大学医学部)

桜田一洋(ソニーコンピュータサイエンス研究所)

R2 11月22日(木) 午後

「International Transporter Consortium Workshop 2:
White Paper Preparation and Discussion for Future
Activities of ITC」

オーガナイザー：石川智久

演者：

岩田大祐(医薬品医療機器総合機構)

石川智久(理化学研究所)

Yong Huang (OPTIVIA President & CEO)
Shiew-Mei Huang (FDA CDER Deputy Director)

(5) フォーラム2012

11月22日(木) 午後

「核酸医薬開発の現状と展望」

オーガナイザー：内田恵理子，原島秀吉，川合良成

演者：内田恵理子(国立医薬品食品衛生研究所)

中澤隆弘(アンジェス MG 株式会社)

清水久夫(武田薬品工業株式会社)

原島秀吉(北海道大学大学院薬学研究院)

荒戸照世(医薬品医療機器総合機構)

(6) 一般口演(発表・英語，質疑・英語か日本語)

(7) ポスター(英語で作成)

(8) ランチョンセミナー

事前参加登録締切：平成24年10月10日(水)

その他：

年会ホームページ(<http://www.jssx.org/nenkai27/>)を

ご覧下さい。

一般口演は英語による発表とします。

学部学生(学生会員に限る)の参加費は無料とします(要旨集代は別途要)。

連絡先：日本薬物動態学会第27年会

事務局：

千葉大学大学院薬学研究院遺伝子薬物学講座

〒260-8675 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL/FAX：043-226-2895

E-mail：jssx27@gmail.com

運営事務局：

株式会社 JTB コミュニケーションズ

コンベンション事業局

〒530-0001 大阪市北区梅田 3-3-10

梅田ダイビル 4F

Tel：06-6348-1391 Fax：06-6456-4105

E-mail：jssx27@jtbcom.co.jp

***** 他 の 学 会 案 内 他 *****

15th Annual Land O'Lakes Conference on Drug Metabolism/Applied Pharmacokinetics Small Molecules vs. Biologics Challenges in Drug Discovery & Development

- September 10-14, 2012
- Devil's Head Resort and Conference Center Merrimac, WI

詳細：<https://lists.wisc.edu/t/20930743/32026708/1720114/2005/>

日本学術会議・日本薬学会主催シンポジウム —医薬品の安全を科学する薬学—

日時：平成24年9月26日(水) 10:00~17:00

場所：慶応義塾大学 芝共立キャンパス 1号館 B1
マルチメディア講堂

詳細：<http://www.jssx.org/jpn/kanren/2012/201209gaku-yaku.pdf>

第6回次世代を担う医療薬科学シンポジウム

日時：2012年11月23日(金祝)~24日(土)

場所：京都大学大学院薬学研究科 記念講堂

詳細：<http://square.umin.ac.jp/ycps/index.html>

19th International Mass Spectrometry Conference —第19回国際質量分析会議—

会期：2012年9月15日(土)~21日(金)

会場：国立京都国際会館

(京都市左京区岩倉大鷲町422番地)

主催：日本質量分析学会，日本学術会議

問合先：第19回国際質量分析会議 事務局

〒541-0047 大阪市中央区淡路町 3-6-13

TEL：06-6229-2555, FAX：06-6229-2556

Mail：imsc2012@congre.co.jp

詳細：<http://www.imsc2012.jp/>

チトクロム P450発見50周年記念シンポジウム

会期：2012年12月2-3日

会場：九州大学コラボレーション I

詳細：<https://sites.google.com/site/50thp450jp/>

******* 事務局便り *******

2012年11月20日(火)～22日(木)にタワーホール船堀で開催されます第27回年会の参加登録は10月10日(水)11:00までとなっております。締切直前は混雑が予想されますので、登録はお早めをお願いします。

■ **2012年度会費について**

昨年10月中旬に2012年度(平成24年度)の年会費請求書を送付させていただきましたが、未納の会員の方には6月中旬に再送させていただいております。尚、6月以降退会を希望される会員の方も2012年度の会費はお支払いいただいてからの退会処理となっております。2012年度の会費が未納の場合には、DMPK27巻1号より送本停止となっております。同部署や研究室に「雑誌が届かない」といった方がいらっしゃいましたら、一言お声をかけてくださいますよう、お願い申し上げます。

■ **年会費の自動払込について**

年会費の郵便局や銀行などの金融機関からの自動払込が可能です。まだ年会費自動払込にご登録されていない会員は、是非、便利な自動払込制度をご利用下さい。

2013年度以降年会費の自動払込をご希望される場合は、事務局(jssx@conet-cap.jp)までご連絡ください。申込用紙を送付いたします。

■ **賛助会員および購読会員の皆様へ**

昨年12月中旬に2012年度の年会費のご請求書を送付させていただきました。ご納入を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、2012年度(平成24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、DMPK21巻6号のニュースレター31ページ「会費滞納者の除籍に関する細則の設置について」をご参照ください。

なお、ニュースレターのバックナンバーは学会ホームページで閲覧可能です。

(DMPK21巻6号のURL: <http://www.jssx.org/jpn/newsletter/bn-pdf/21-6.pdf>)

■ **休会制度、海外在住制度について**

海外在住をされる方につきましては、年会費のお支払い方法を口座振替またはクレジットカード支払にいただく必要がございます。クレジットカードでのお支払

をご希望の方は事務局にご一報くだされば申込用紙をお送り致します。

(詳細はDMPK22巻1号のニュースレター48ページ、または学会ホームページをご参照ください。 <http://www.jssx.org/jpn/jimu-kyukai.html>)

■ **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いについて**

2012年4月から社会人になられる学生会員の方で、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、所属先の変更届け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ます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>)から変更の手続きをしていただくか、事務局までメール(jssx@conet-cap.jp)またはFAX(03-5719-7516)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、学会からご案内等を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はニュースメールを受け取られた方のみ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容易にできます。

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