

## 編集後記—Virtual Clinical Trial実現に向けて

医薬品の開発過程において、多様な *in vitro* スクリーニングから得られたパラメータを統合的に組み入れた生理学的薬物速度論モデル (PBPK model) などの数理モデルを構築し、薬物動態や薬効の経時変化を定量的にシミュレーションすることにより、臨床試験に入る前に、ヒトにおける体内動態を予測することが重要である。PBPK modelでは、“薬の投与量、投与頻度、投与経路”、“投与される患者の病態、生理的状态 (年齢、性、肝腎機能)” という入力情報から、“血中濃度、組織中濃度推移” という出力を予測することが可能になる。このような背景下、近年、米国FDAが中心となり、PBPK modelによる薬物動態予測を、臨床試験の必要性の判断、投与量の設定に活かそうという動きがある<sup>1)</sup>。その根幹には、多種の薬物、多様な患者側の背景のすべての組み合わせにおいて臨床試験を行うことは不可能であり、それを規制側が要求することにより医薬品開発を遅延させるべきでないという考えがある。セリバスタチンが横紋筋融解の副作用のために市場から撤退せざるを得なくなったという例を挙げよう。その後の研究により、副作用の原因として他の薬物との薬物間相互作用や、肝取り込みトランスポーター、代謝酵素の遺伝子多型により本薬物の血中濃度および筋肉中濃度が上昇することが示唆された。このような重篤な副作用は、数千人の規模の臨床試験では検出することができない。市場に出て何万人、何十万人の患者を対象に使われることにより発見されることが多い。これは、副作用に導くような悪い条件 (薬物間相互作用や遺伝子多型) の重複する患者さんの割合が極めて低いからである。このような臨床イベントがきっかけになって薬物間相互作用の予測、遺伝子多型に基づく個人間変動の予測を *in vitro* 試験に基づいて行う方法論および、その発現頻度も含めて数理モデルにより予測する方法論が飛躍的に発展した。現在では新薬の薬物間相互作用臨床試験を一部の他薬物のみで実施し、他は *in vitro* 試験管内での実験データを基に数理モデルによる解析による予測結果を新薬の添付文書に記載することも推進されている。信頼できる数理モデルに基づく予測も臨床エビデンスとして使うことができるという、10年ほど前には考えられなかったことが実現している。

このような virtual clinical trial の例を蓄積することにより、臨床第Ⅱ相試験に相当する薬効用量の推定とパラツキの推定、第Ⅲ相試験における薬効・副作用の推定および special population (人種、年齢、肝腎機能疾患時) における動態・薬効・副作用の予測法を確立したいと考えている。これは、化合物の選択のみならず、臨床試験のデザインを立案する上で極めて重要な情報を与える研究となると考えられる。

(杉山雄一)

### 文 献

- 1) 杉山雄一. リバーストランスレーショナルリサーチによる創薬研究の重要性. ファルマシア. 2016 ; 52(2) : 113-5.