薬 剤 学, **81** (3), 236–241 (2021)

≪若手研究者紹介≫

機序に基づいた数理モデル解析～薬物動態学，そして薬力学～

中 村 利 通* Toshimichi Nakamura
帝人ファーマ株式会社 薬物動態研究部 創薬動態研究グループ

1. は じ め に

筆者は現在，帝人ファーマ株式会社の薬物動態研究部に所属し，動態研究者として創薬研究に携わっている．2010 年に入社して以降 11 年間で医薬品開発の動態研究，臨床開発，そして創薬での動態研究を経験してきた．企業の研究者として自らの専門性はどこを目指すか悩んだ時期もあったが，NY 州立大学 Buffalo 校の留学を経て，現在は PKPD 研究を主軸に活動している．今回は，このような執筆機会を頂いたので，これまでの研究人生を振り返りながら筆者が何を考えて行動してきたのか，その経験から何を感じて現在に至ったのかを紹介させて頂きたい．

2. 薬物動態学との出会い

筆者の，この世界への第一歩は，東京理科大学薬学部で玉井郁巳先生（現，金沢大学薬学部教授）の生物薬剤学研究室に“運命の悪戯”で配属されたことに始まる．そもそも研究者を目指そうとしたきっかけは，学部時代に当時理科大学教授の増保安彦先生のゲノム創薬講義を聴講した際，精密機械のように緻密に設計された分子生物学の素晴らしさや，病気で苦しむ人のための創薬研究に感銘を受けたことであった．大学生活をちゃっかり謳歌していた筆者が，学部 3 年目にして初めて真面目に取り組んだ講義でもあった．研究室配属では，増保先生のゲノム創薬研究室を熱望したが，“ある意味”で素晴らしい学業成績であったが故，人気があり競合が激しかった増保研究室の配属は叶わなかった．情熱よりも成績という現実により傷心の筆者であったが，二次募集枠がある研究室（≒人気がいまいちだった研究室）から配属先を選択しなければならない．増保先生との面談で“君が本気で研究者を目指したいなら玉井先生のところを選びなさい”と半ば強引に勧められ，どんな研究室かも把握せぬまま“偶然”に空席があった生物薬剤学研究室を選択し，そこを希望した 3 名による“じゃんけん勝負”を経て配属に至った．玉井研究室に配属したことは筆者の人生で最大のターニングポイントであり，今考えると最良の選択であったと感じている．当時，玉井先生が教授になられて 3 年目で体育会系の情熱的な研究指導，諸先輩方や仲間との熱い研究議論，研究環境などすべてが充実した日々を過ごすことができた．運命とは面白いもので，筆者と薬物動態学との出会いは挫折から始まった何気ない偶然であった．

当時は，分子生物学手法を用いたトランスポーター研究が盛んであったため，生理的機序解析や遺伝子発現制御など分子生物学に固執し，大学研究生活 6 年間で PK 解析など薬物動態研究らしいことは 1 度たりとも行わなかった．研究者たるもの個性的であれとの信念から自由気ままに興味探求し，企業就職に最も向かない人間と言われ続けてきたが，苦しむ患者のために創薬研究をしたいという初志だけは

*2005 年 3 月東京理科大学薬学部薬学科卒業，2010 年 3 月金沢大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了，同年帝人ファーマ株式会社薬物動態研究部入社，2017 年 9 月～2018 年 12 月 NY 州立大学 Buffalo 校 Visiting Researcher，2019 年 1 月より現職，趣味：バスケットボール，お酒，プログラミング，最新家電，出身：長野県千曲市，信条：個性的であれ．連絡先：〒191–8512 東京都日野市旭が丘 4–3–2 E-mail: tosh.nakamura@teijin.co.jp

変わらず，製薬企業に進路を選択した．思い返すと，トランスポーター創薬や分子生物学知識を活かしたDDS創薬や薬理研究を想い描いていて，企業での薬物動態研究を何ら想定していなかった．帝人ファーマ株式会社は，筆者が研究者を目指すきっかけであった増保先生の出身企業として以前より認識していた．偶然，帝人ファーマの“薬理・動態研究部”の方が玉井先生に研究相談で訪問された際に話せる機会があり，“かなり自由に創薬研究をやれる会社だよ”と説明を受けて“薬理研究が”面白そうと感じたため，採用試験を受けて2010年に入社し“薬物動態研究部”に配属した（入社以前に開発薬理部と薬物動態部は別組織に改編）．薬物動態に関する知識も技術も皆無のまま“トランスポーター研究”という接点のみで，企業での薬物動態研究キャリアがスタートした．

3. 製薬企業での業務経験

入社後は，開発テーマの薬物動態業務を担う部署に配属され，分析バリデーション，DDIリスク評価及び信頼性基準での動態試験など，企業研究者としての“業務”を受動的に学んだ．一方，動態研究者としての“個性”，すなわち秀でた専門性をどこに目指すか焦りを感じていた．部署には，臨床薬理研究に非常に優れた先輩社員がいて，その高度な専門性や研究能力，企業研究者としての考え方には感銘を受けた．彼に師事することで臨床薬理での専門性を高めることは想定できたが，誰かに追随するのでは研究者の個性や存在感を創り出せないと考え，敢えて彼とは別の非臨床動態に取り組んだ．振り返ると，自ら牽引できる研究領域を開拓せんとするアカデミア的思考から，先達から学べる企業研究の恩恵を素直に受け入れることができなかったと感じている．一方で，博士研究のように自らが課題を設定して，時間をかけて調査して，１つ１つ悩んで考えてという経験は間違いなく要領が悪かったと断言するが，結果的には現在の研究知識や研究能力の醸成に繋がったと感じており，筆者には最善の選択であったと考えている．ただし，現在のワーク・ライフ・バランスを重視した社会時勢からはあまりにも勧められない．自戒の念をこめて，“一般論として”企業研究者は若いときから要領良く業務をこなすために周囲を利用して自己成長することは大切である．

入社３年目には開発研究から創薬研究の動態部署に異動し，これまでの開発研究とは異なり，日々新しく創製される化合物を評価して課題抽出，改善提案と目まぐるしい日常であったが，チームで理想の候補化合物を創りあげる，思い描いていた創薬研究がそこにあった．創薬研究に関しては後程詳述させて頂きたい．半年間の創薬研究の後，企業勤務者であれば致し方がないことではあるが，唐突にも臨床開発として本社勤務となった．描いていた研究キャリアがあったとしても，想い通りにはならないという現実であった．ただ，たった２年間の開発研究と半年間の創薬研究では，筆者が創薬研究を志して企業を選んだ想いと大きく乖離していたため，その想いを伝えて周囲の理解も得られたこともあり，第III相適応拡大試験のプロトコル作成と治験開始を経て，１年後には再び創薬研究に戻ることになった．

4. 創薬研究での薬物動態研究

創薬研究では，創薬提案からTPP（Target Product Profile）を設定し，TPP達成を期待できる開発候補品を探索して決定する．探索研究にかけた時間と候補化合物選択が，医薬品開発の成否を決めるために責任は大きくやりがいのある仕事である．特に，非臨床から臨床へのTranslational視点での意思決定に薬物動態の関与は大きく，そこに動態研究の魅力があると感じている．

初期段階では，非臨床POC（Proof of Concept）を検証可能なヒット化合物を如何に効率的に創出するかが求められる．近年は中分子創薬や抗体医薬品もトレンドであるが，筆者の主戦場である低分子創薬ではメドケム（創薬化学）研究者が，標的分子に高活性作用を示し，標的分子選択性や毒性回避を狙った素晴らしい化合物を次々と創製する．しかし，ヒット探索では標的分子に高活性を狙うと脂溶性は高まる傾向にあり，高脂溶性に応じて難溶解かつ代謝不安定となり不適となる．逆に脂溶性が下がれば溶解性と代謝安定性は改善するが，細胞膜透過性が下がり主活性もなかなか高まらない．経口薬ではこれらのバランスを整えつつ，高主活性で標的選択性がある針の孔を通すようなケミカルスペースを探索せねばならない．ここでの動態評価は重要であるが，最近では創薬標的活性と違ってADMEプロファイルは経験や*In silico*計算を適用し易く，データ蓄積

すればMachine Learning技術を用いたLocal modelでの推定や，ADMET Predictor® など市販Global modelも利用可能である．消化管吸収評価では，ACAT model（GastroPlus®）などを用いることで，個々の溶解性や細胞膜透過性だけでなく，小腸生理学を考慮した消化管吸収や製剤影響など統合的に誰でも解析（だけは）できるようになった．また，PSA（Parameter Sensitivity Analysis）を活用して，化合物特性に応じて焦点を絞った創薬提案も可能である．このように初期動態研究の役割は個々のADME評価から，Translational視点でTPP達成可能な薬物動態像の統合的な提案に変化していると考えている．

なお，製剤及び消化管吸収を理解するために，菅野先生（現，立命館大学薬学部教授）の成書（モスグリーン本）[1]は解りやすく丁寧に書かれているため大変参考になった．若手研究者の方には一読してみることをお勧めしたい．

5. PKPDセミナーでの解析経験

杉山雄一先生（現，城西国際大学薬学部）が主宰して企業研究者が集まった月1回のPKPDセミナーは，第一線の方々と議論して会社業務とは違った見識に触れられる自己研鑽の場であり，筆者の研究人生で大いに刺激となった．また，PBPK（Physiologically based pharmacokinetics）modelは，生理学的な機序に基づいた数理モデルであり，臨床試験で観察された結果をTop-down解析で機序推定や，仮定に基づいたBottom-upによる臨床予測などに活用でき，理屈好きの筆者にはとても適した研究手法であった．

PKPD解析の重要性は，筆者がセミナーで実施した研究でも強く感じた．乳がん治療薬であるタモキシフェンは，CYP3A4及びCYP2D6により活性代謝物エンドキシフェンとなり薬効作用を示す．CYP2D6遺伝子多型の影響を考慮したPBPK modelにより，活性代謝物の臨床曝露の分布性を遺伝子多型患者ごとに適切に再現した．臨床エンドポイントを6カ月無増悪生存期間とした臨床試験結果を，シミュレーションによる仮想臨床試験で予測することを目的としたが，活性代謝物曝露と臨床効果を結びつける関係性構築にかなり苦労した．患者ごとに背景情報が異なる臨床試験では，ある濃度以上曝露すれば全例で有効性が得られる訳ではない難しさがあった．最終的にこの研究では，血漿中曝露に応じた期待値，薬効感受性に応じた期待値，そして不確定要素の固定値を乗ずることで，仮想臨床試験では個々に“計算された期待値”を与え，確率から達成可否を判定した（図1）．例え，臨床濃度のバラつきを踏まえてPBPK modelで再現しても，臨床試験のエンドポイントは有効性であり，臨床試験を予測するためにもPKPD関係性の設定が不可欠であった．詳細内容は論文を参照されたい[2]．

6. PKPD研究を学ぶため米国留学

筆者は様々な経験を経て，薬理作用を機序に基づいて数理モデル化するMechanism-based PKPD modelingに興味を持ち始めた．国内では学会やアカデミア研究において，あまり盛んではなく学ぶ機会が限られたため，PKPD研究で有名なSUNY Buffalo校のWilliam Jusko先生のところで訪問研究員として1年間滞在する機会を得た．Jusko研究室は，“Jusko model”とも呼ばれる間接反応モデルをはじめとして常にPKPD研究を牽引してきた（図2）[3]．最近ではDonald Mager先生を中心としたQSP（Quantitative systems pharmacology）研究拠点，Joseph Balthasar先生を中心とした抗体などタンパク医薬品の研究拠点としてSUNY Buffalo校は更なる盛り上がりを見せている．博士コースでは薬物動態から，PD研究，抗体動態，高分子医薬品，母集団解析と充実した教育カリキュラムがあり，実践的で優れた研究者を数多く輩出している．筆者は，留学期間にこれら教育カリキュラムを受講することで体系的にPD modeling及びPKPD研究を習得することができた．帰国してからは，ここでのPKPD研究の学びを創薬テーマに活かそうと日々奮闘している．

PD研究ではなくPBPK研究ではあるが，Jusko先生が研究されていた肥満の薬物動態影響に関して，筆者が取り組んだ新たな解析手法を紹介させて頂きたい．前述した論文[2]も含めて，一般にPBPK modelでは複数患者を平均化した血漿中濃度推移と標準的生理学情報から，非線形最小二乗法によってパラメータを推定する．しかし，肥満など体型の違いが血漿中濃度推移に影響を与えるならば血漿中濃度の平均化も，標準的生理学情報も解析には適さな

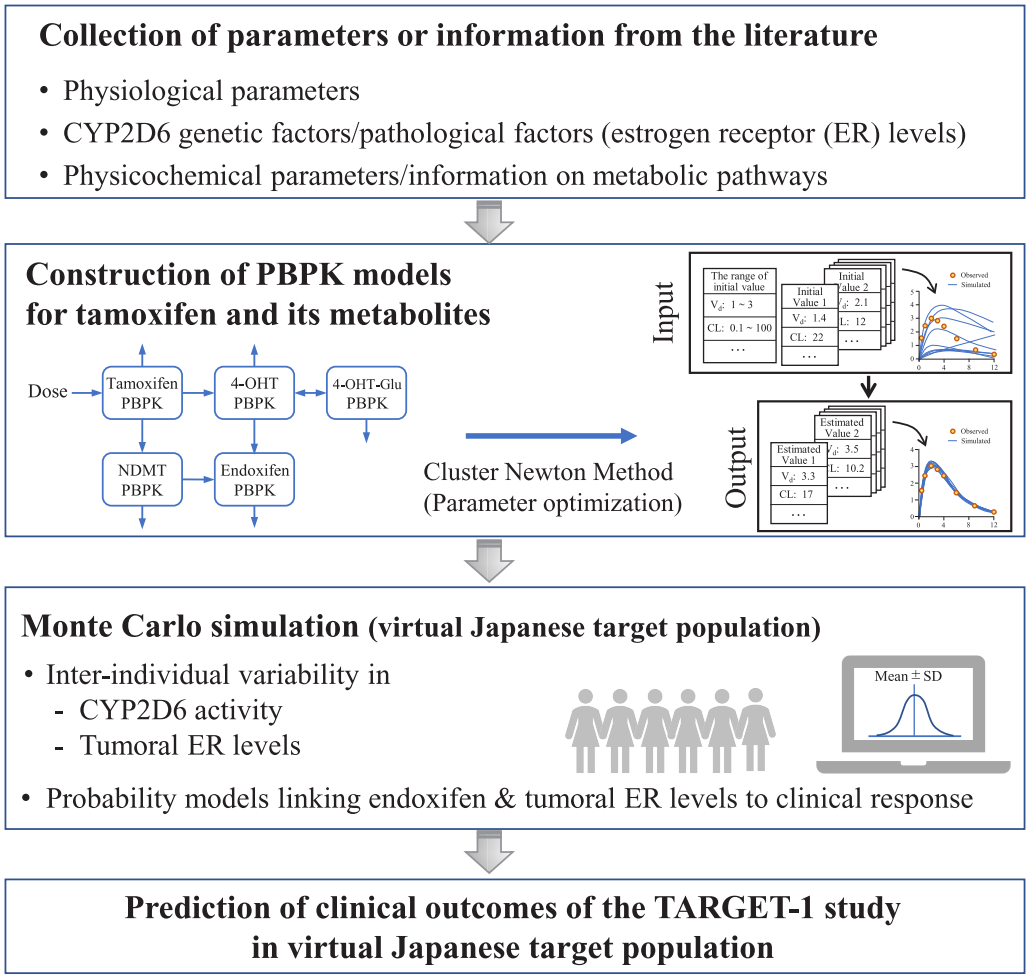

図 1　仮想臨床試験アプローチのワークフロー[2)]

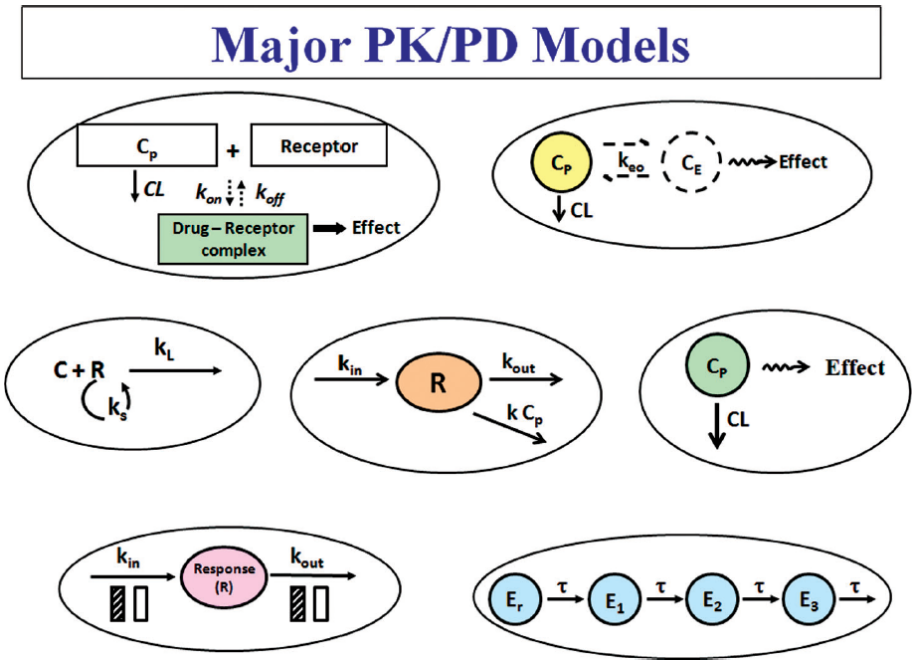

図 2　PKPD model 解析に用いられる主要な構成要素[3)]

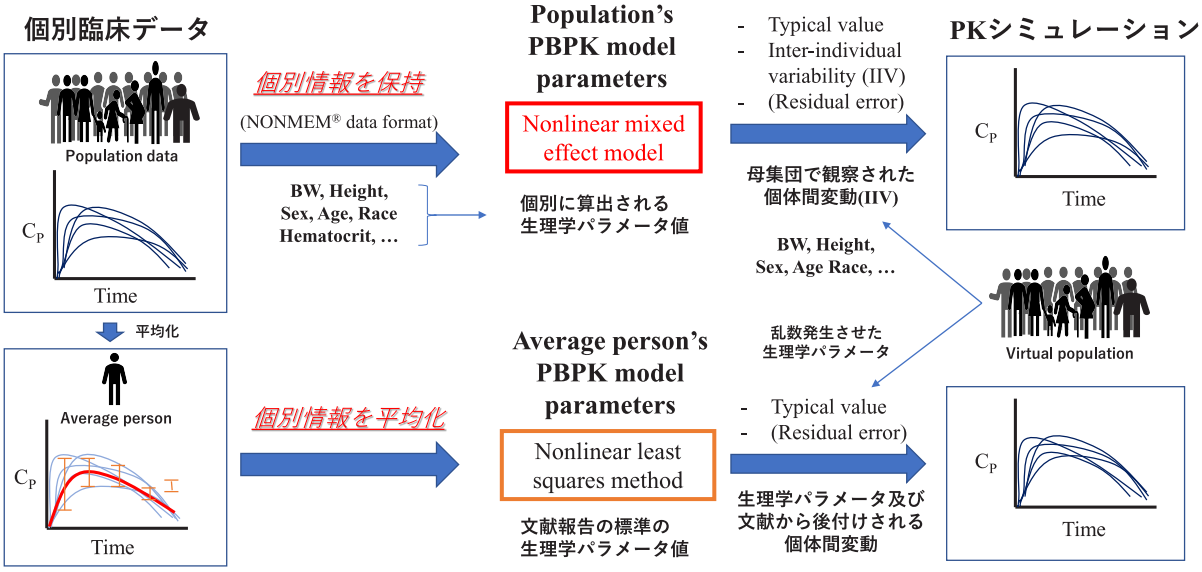

図 3　Extended PBPK model と Conventional PBPK model の比較

い．そこで，臨床試験の基本情報である身長，体重，年齢，性別及び人種情報から個別の生理学情報を算出し，患者個々の血漿中濃度推移と生理学情報から非線形混合効果モデルにて同時推定する解析手法を考案した（図 3）．個々の患者情報を保持することで個体間変動や共変量解析など拡張した解析ができることから“Extended PBPK model”と名付けた[4]．通常の母集団 PK 解析で肥満患者を含む濃度推移を記述するには共変量として BMI を必要としたが，Extended PBPK model 解析では体型の違いが組み込まれているため共変量は不要であった．個々の患者体型や個体間変動を考慮した Extended PBPK model 解析手法がより詳細な臨床 PKPD 解析や試験デザインに役立つことを期待している．

7. 薬物動態研究者に求められること

In vivo 評価は複雑だが，何らかの機序に基づくはずであるが予期できなかった難解な結果を説明するために解析することは面白い．創薬段階の *In vivo* 評価は予期しないことが容易に生じる．その要因を考えること，それを合成展開に Feed back して仮説検証できることは創薬の動態研究の醍醐味とも言える．*In vivo* の観察事象を，数学的解法や数理モデル構築により仮説検証するなど，これまで分子生物学的な研究手法にはなかった数学的研究の面白さにどっぷりと嵌ってしまい，薬物動態研究者として“筆者らしい”研究スタイルが確立してきた．

当初はクリアランスコンセプト，multi compartment model などを利用して，血漿濃度推移解析や曝露改善提案などを行った．また，ヒト PK 予測はある程度確立されており，幾つかの手法を組み合わせれば大きくは外さない．だが，創薬現場で求められているのは単に候補化合物の PK 解析や予測ではなく，臨床試験で候補化合物が薬効作用（TPP）を達成できるのかの Translational 視点での説明（論拠）であると感じた．この経験から，筆者は PK 推移から薬効作用につながる関係性（PKPD）に関して意識し始めた．その後，PBPK を用いた臨床薬物曝露のシミュレーションから臨床薬効まで PKPD 関係性から仮想臨床試験を実施した経験[2]，SUNY Buffalo 校で PD modeling 及び PKPD 研究を習得したことから，薬物動態研究を基盤とした PKPD 研究の応用へと技術発展できてきたと感じている．

医薬品開発の生産性向上が求められる業界事情のなか，AstraZeneca 社から適切に押さえるべき要点（5R Frameworks）が提言された[5]．そこには，適切な PK 予測だけでなく，動物からヒトへの PKPD の違いの把握，PD バイオマーカーの確立など，薬物動態研究者が生産性向上のために担うべき役割は尽きない．薬物動態研究で培った数理モデリング技術を手段として活用して，臨床薬効を Translational な視点で定量的論拠を持って意思決定をすることが求められていると感じている．

8. おわりに

薬物動態研究との出会いは偶然であったが，数学的解法やModeling & Simulationによる仮説検証手法は，理屈や機序を追求することを好む筆者にはよく合致した．また，薬理学や分子生物学的要素を組み込んだPKPD研究では，筆者のこれまでの研究経験を活かすことができた．本コラムを書きながら研究人生を振り返ってみて，その時々で“面白そう”と没頭した研究経験が，別の研究に活かされることを繰り返し，気が付けば自身の研究能力や専門性に繋がっていったと感じている．研究課題は難しいほど挑戦し甲斐があり，そこに自分ならではの個性を出せることが面白い，その初心を忘れず今後も研究活動に励みたいと考えている．

最後になりますが，筆者が研究人生で多大なるご指導を賜りました金沢大学薬学部・玉井郁巳教授，白坂善之准教授，日本薬科大学・前田智司教授，北海道医療大学・小林大祐准教授，高崎健康福祉大学・中西猛夫教授，城西国際大学薬学部・杉山雄一特別栄誉教授，SUNY Buffalo William J Jusko特別栄誉教授に深謝致します．また，大学及び会社生活で共に議論し過ごした同僚及び上司に感謝致します．そして，この度コラム執筆の機会を与えていただいた「薬剤学」編集委員の先生方に深く感謝致します．

引用文献

1) K. Sugano, Biopharmaceutics Modeling and Simulations: Theory, Practice, Methods, and Applications, Wiley, Hoboken, New Jersey, 2012.
2) T. Nakamura, K. Toshimoto, W. Lee, C. K. Imamura, Y. Tanigawara, Y. Sugiyama, Application of PBPK modeling and virtual clinical study approaches to predict the outcomes of CYP2D6 genotype-guided dosing of tamoxifen, *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol*., **7**, 474–482 (2018).
3) W. J. Jusko, Moving from basic toward systems pharmacodynamic models, *J. Pharm. Sci*., **102**, 2930–2940 (2013).
4) T. Nakamura, E. A. G. Molins, M. Natavio, F. Z. Stanczyk, W. J. Jusko, Extended top-down approach of physiologically-based pharmacokinetics (PBPK) modeling: An application for effects of obesity on clinical pharmacokinetics, ACoP10, W-064, 2019.
5) D. Cook, D. Brown, R. Alexander, R. March, P. Morgan, G. Satterthwaite, M. N. Pangalos, Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework, *Nat. Rev. Drug Discov*., **13**, 419–431 (2014).