



# 探索的ヒト動態試験 マイクロドーズ試験の重要性

現在、日米欧を中心に画期的・独創的な新薬開発競争が繰り広げられている。しかし、ここ数年間の新薬承認数は世界的にも減少傾向にあり、このため1品目あたりの開発費用は1000億円ともいわれ製薬企業の経営を圧迫している。この大きな理由の1つに、臨床開発段階での開発中止がある。このため、開発の出来るだけ早期にヒトの単回投与試験を実施することが出来れば、最適な開発候補化合物の選定や開発の継続/中止の意思決定が可能であるとの考えから、欧米では一定の条件の下でのヒト単回投与試験の実施が許可されている。EUはこの問題を深く検討し、ヒトでの薬物動態特性を開発初期に明らかにするために、投与量が薬理用量の1/100以下あるいは100 μg以下の場合には拡大型単回投与毒性試験の結果に基づいてヒトでの単回投与試験を計画しても良い、という「マイクロドーズ(MD)試験」の考えを示し、2003年にEU域内での実施を承認した<sup>1)</sup>。米国においても早期臨床試験の実施方法について、引き続き検討され、2005年には候補薬物の薬物動態学的特性を明らかにするための探索型IND (Exploratory Investigational New Drug)に関するガイダンス案を作成した<sup>2)</sup>。現在、早期臨床試験を国内で行えないわが国の製薬企業では、欧米に試験を委託せざるを得ない状況となっている。これらの提案では、通常の臨床試験に比べて必要とされる毒性試験項目が軽減されており、無駄な治験を避けて医薬品開発を効率化する新しい創薬戦略として期待されている。当該の化合物について、十分に測定感度のある分析定量法(LC/MS/MSなど)が確立されるならば、RI標識体を用いることなくMD試験による判断が可能となろう。さらに短寿命RI標識体を用いるヒト試験の実施は、PETなどと合体して、druggableな化合物選択の成功確率を高めることは間違いない<sup>3)</sup>。以下に、探索的ヒト動態試験について、より詳細に記載したい。

膨大な数の候補化合物から、種々の前臨床評価・臨床開発の厳しいハードルを乗り越えて、ひとつの有効性が高く副作用の少ない医薬品を市場に出すためには、およそ15年の開発期間と、巨額の開発費が必要といわれている。しかし、最近の報告によると、臨床評価に入った候補化合物のうち、実際に医薬品として承認され市場に出てゆくのは、20%以下だと言われている。また上市された後に、予期しない副作用が発見されたり、思ったほどの効果が得られず、市場から撤退せざるを得なくなる医薬品もある。この傾向は、近年のEBM(evidence based medicine)がより厳しく求められる中でますます強くなって来ている<sup>4)</sup>。

医薬品開発において、薬物動態試験は避けて通ることができない。適切な薬物量が標的細胞に到達しないことには薬効は得られず、一方で、副作用に関係する組織には、薬の分布を最小限に抑えたい。ヒトと動物との種差も医薬品開発を困難にしている大きな要因である。例えば、マウス・サルなどでの研究により、統合失調症に効果がある可能性のある候補化合物が見つかったとしても、ヒトとの間での代謝動態や、脳移行性の種差の大きさのため、ヒトでは効果が出ないこともあり得る。

医薬品開発において、スクリーニング法により候補化合物が絞られてくると、ヒトでの薬物動態特性(吸収性、バイオアベイラビリティ、標的組織、副作用関連組織への分布特性)を調べることが必要になる。MD試験を実施することができれば、極低投与量を健常ボランティアに投与し、薬物動態特性(血中濃度推移、尿中排泄)を調べることができる。従って、動物との種差を心配する必要がないという長所を有する。PETと組み合わせることにより組織分布を調べることもできる。この方法論が医薬品開発に適用されるならば、薬効に優れ副作用を軽減する化合物を前臨床試験の結果残ってきた複数の候補化合物の中から臨床での最初の試験で選択できるという長所を有する。さらには、ヒト組織を用いたin vitro試験(代謝、輸送、結合)の結果をもとに投与量とともに、血中および組織中の暴露量、さらには受容体の占有率がどのように変化していくかについても予測が可能となり、効果的に臨床投与量を設定することができるようになる。臨床的に有効かつ副作用の少ない化合物を臨床試験にあげるための選択法としてMD試験は極めて重要な方法であると考えられる。

一方で、許容される投与量が薬理用量の1/100以下あるいは100 μg以下という極めて微量であるため、生体内での代謝酵素やトランスポーター等の飽和が原因で生じる非線形性等の問題により、臨床投与量での体内動態との整合性が取れない可能性が指摘されている。MD試験が意味あるものであるためには、MDと臨床投与量の範囲で、体内動態の線形性が保たなければならないが、その保証は無いという意見である。このような論点を踏まえた上で、日本薬物動態学会では、薬物動態試験推進委員会(委員長;大野泰雄 博士(国立医薬品食品衛生研究所))が設立され、MD試験の可能性について議論され、答申書がまとめられた<sup>5)</sup>。筆者もその委員会のメンバーである。その中

東京大学大学院薬学系研究科  
分子薬物動態学教授  
杉山 雄一  
すげやま ゆういち

では、「ファーマコキネティクス理論によると、薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへのKm値に比べて十分に低いところでは、線形性が保たれることは当然であり、それを否定する根拠はない」と述べられている。実際、今日治療に用いられている医薬品の多くにおいて、臨床投与量では、薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ない。また、「第一相試験の前に候補薬を絞りこむことが効率的医薬品開発に必要であり、そのためにこそ薬物動態面でヒトと非臨床試験との間の乖離を補う試験であるMD試験が必要である」ことが述べられている。最後に、「開発のための意思決定データを得るためにMD試験には意味があり、わが国においてもMD試験を含む早期臨床試験の必要性とそのために必要な非臨床試験の内容について、早急に幅広い検討を行い、被験者の安全性確保と国際的調和を計り、指針を作成することを強く希望する」ことが、本答申に述べられている。

しかしながら、上記の臨床投与量での体内動態との整合性が取れないという問題点の指摘に対しては、今後の臨床研究によりevidenceに基づいて回答していくことが必要である。さまざまな物性（溶解度、膜透過性など）、動態特性（代謝経路、酵素、トランスポーターによる基質認識性、蛋白結合性など）を有する既存医薬品を被験薬物として用い、LC/MS/MSなどの高感度分析法を用いて、ヒトでのMD試験にて臨床投与量試験と整合性を持つ体内動態を示す化合物の基準を構築することが必要である。これら臨床試験の結果、整合性を示さない化合物については、*in vitro* 動態特性データ（動物、ヒト）あるいは*in vivo* 動物試験データとヒトMD試験結果とを総合的に動態モデルを用いて解析することによって、乖離の原因を明らかにし、最終的にはMD試験の結果から臨床投与量での体内動態を精度よく推定する方法を構築することが必要となる。

RI標識化合物を用いないで、MD試験を行い解釈することが可能かという疑問もある。勿論、RI標識体を用いた解析のできることが望ましいが、この試験そのものが、さらに臨床試験を進めていくべきかどうかの意思決定に用いられる試験であることから、血中濃度はピーク濃度の数十分の一程度まで測定できれば十分であると考えている。その意味で、今後、より高感度の定量法が開発されると、いわゆるカセット投与（複数の候補化合物を混合して投与する）によるMD試験も可能になるものと想定している。分析の専門家に御願いたいのは、「市場に出ている医薬品について、現状の分析機器でそれらの最大血中濃度(Cmax)の何%のレベルまで定量可能であるかについて、できるだけ多くの情報を集めていただきたい」ということである。このような情報を基にLC/MS/MSを用いるMD試験が促進されることになることは間違いない。さらに、将来は、PET試験と合体して、標的指向性の高い化合物を選択する基準となることが望ましい。PETを中心とする“分子イメージング”に関する国家プロジェクトがすでに幾つか始まっており、この中でもMD試験の重要性が述べられている<sup>6)</sup>。

探索的動態試験、あるいは、MD試験の実施を我が国において実施する必要性については、近年の諸学会（日本薬物動態学会、薬学会、臨床薬理学会）のシンポジウム、ワークショップにおいても数多く取り上げられている。2006年の3月に開催される日本薬学会（仙台）においても本テーマをとりあげ、筆者がオーガナイザーの1人となりワークショップを開催する。また、筆者が主宰する医薬品評価科学講座（東京大学大学院薬学系研究科）の第2回 Intensive Course(IC)（2006年1月25日開催）“早期臨床試験による医薬品開発促進：Microdosing(MD)試験，PET試験”においても、本テーマについて、産官学が集まって議論する。詳細は、ホームページを見られたい<sup>7)</sup>



筆者略歴

- 1971年 東京大学薬学部卒業
  - 1973年 東京大学薬学系研究科修士課程修了
  - 1974年 同博士課程在学中、製剤学の助手になる
  - 1979年 米国UCLA医学部（肝臓生理学）に留学（～1981年）
  - 1989年 東京大学薬学部製剤学 助教授（～1991年）
  - 1991年 東京大学薬学部教授（～1997年）
  - 1998年 東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学教授（改組）（～2002年）
  - 2002年 21世紀COEプログラム 生命科学分野 拠点「戦略的基礎創薬科学」の拠点リーダー（～2006年）
  - 2003年 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学 教授（～現在）
  - 2005年 東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 教授（兼任）
- 主な要職、受賞歴
- 1990年 タケル・アヤ ヒグチ賞（第1回）
  - 1990年 日本薬物動態学会奨励賞（第1回）
  - 1991年 日本薬学会奨励賞
  - 1994年 FIP（世界薬学連合）Pharmaceutical Scientist of the Year Award 1994（第1回）
  - 1995年 日本薬学会学会賞
  - 1996年 バークデービス最優秀講義賞、国際賞
  - 2000年 The Troy Daniels Lecturership（米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校より授与）
  - 2000年 国際学会関連：世界薬学連合（FIP）薬科学部門 委員長（～2004年）
  - 2001年 日本薬物動態学会 学会賞
  - 2002年 日本薬学会会長（～2003年）
  - 2003年（米国薬学会）Distinguished Pharmaceutical Scientist Award
  - 2003年 国際薬物動態学会（ISSX）および日本薬物動態学会のpresident elect
  - 2004年 日本薬学会賞
  - 2004年 第2回のPharmaceutical Sciences World Congress（PSWC）委員長
  - 2005年 John G. Wagner Pfizer Lectureship Award in Pharmaceutical Sciences（国際賞）

1) The European Agency for the evaluation of Medicinal products evaluation of medicines for human use (EMA), Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose, CPMP/SWP/2599/02, 23 January 2003.

2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies (DRAFT GUIDANCE), April 2005

3) Y.Sugiyama: Druggability: selecting optimized drug candidates Drug Discovery Today, Dec issue, 2005

4) R.Frank and R.Hargreaves; Clinical biomarkers in drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov. 2: 566-580 (2003)

5) 早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書: 日本薬物動態学会薬物動態試験推進委員会(代表委員: 大野泰雄)

6) 社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発 分子イメージング研究プログラム— 文部科学省ホームページ: [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/17/04/05042101.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/04/05042101.htm)

7) 医薬品評価科学講座（東京大学大学院薬学系研究科）のホームページ: <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/regsci/2ndic.htm>