

プロジェクトリーダー
東京大学大学院薬学系研究科
教授 杉山 雄一



1. マイクロドーズ臨床試験の有用性の実証に向けて—NEDO プロジェクトの始動

2008年10月、NEDO（新エネルギー・産業技術総合開発機構）^{*1}の基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発プロジェクトの一つとして、「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として」（プロジェクトリーダー：杉山雄一）が開始された。このプロジェクトは、医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PETを用いた分子イメージング技術を融合させることによって、新たな創薬技術であるマイクロドーズ臨床試験の有効性、応用性を飛躍的に向上させ、ひいては成功確率の高い医薬品開発を可能にするという、創薬を支援するための画期的な技術の開発を行うことを目的としている（図1）。

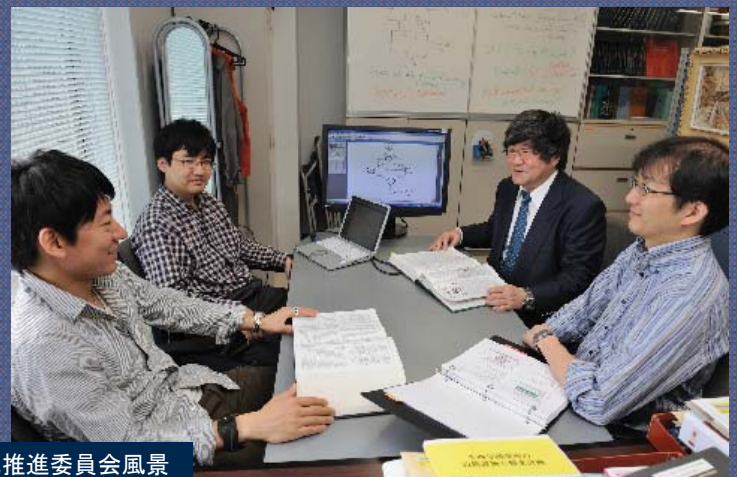
「マイクロドーズ臨床試験」^{*2}（以下「MD試験」）ガイダンスは、欧州医薬品庁（2003）¹、米国FDA（2006）²、日本（2008）³から公表され、2009年ICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）でMD試験を含む臨床試験各段階の要件となる非臨床試験につき合意達成⁴、今後の医薬品開発の戦略を大きく変革する有望な技術として期待されている。

*1 NEDO — 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO 技術開発機構）

我が国最大規模の中核的な研究開発実施機関として、「産業競争力の強化」「エネルギーおよび地球環境問題の解決」をミッションとし、将来の産業において核となる技術シーズを発掘、産学官の総力を結集し、高度なマネジメント能力を発揮しつつ実施することで、新たな技術の市場化・実用化を推進している。経済産業省管轄の独立行政法人。

*2 マイクロドーズ臨床試験

臨床開発の第I相試験よりも前の段階で行い、100 μ g/human 以下、かつ薬効発現量の1/100を超えない用量を人体に投与し、薬物動態学的情報を得ることにより臨床開発にのせる候補物質を選択することを目的とする臨床試験。通常の第I相試験よりは実施の要件となる非臨床毒性試験が簡略化されるため、化合物選定のスクリーニングの一手法として提唱されている。欧米およびICHのガイダンス(M3)は非臨床毒性試験の要件を示したものであるが、日本の通知は、MD試験の投与量設定方法、製造物の品質保証、臨床試験の倫理的論点なども網羅したものとなっている。

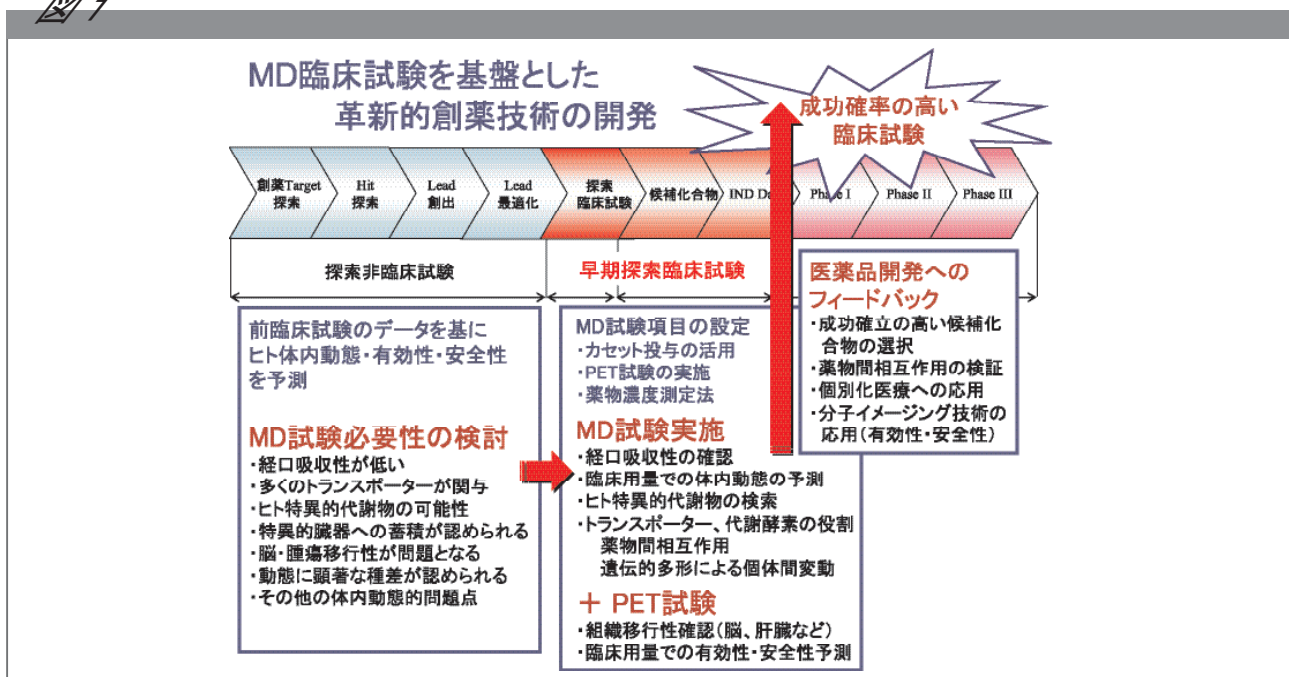


東京大学でのプロジェクト研究推進委員会風景

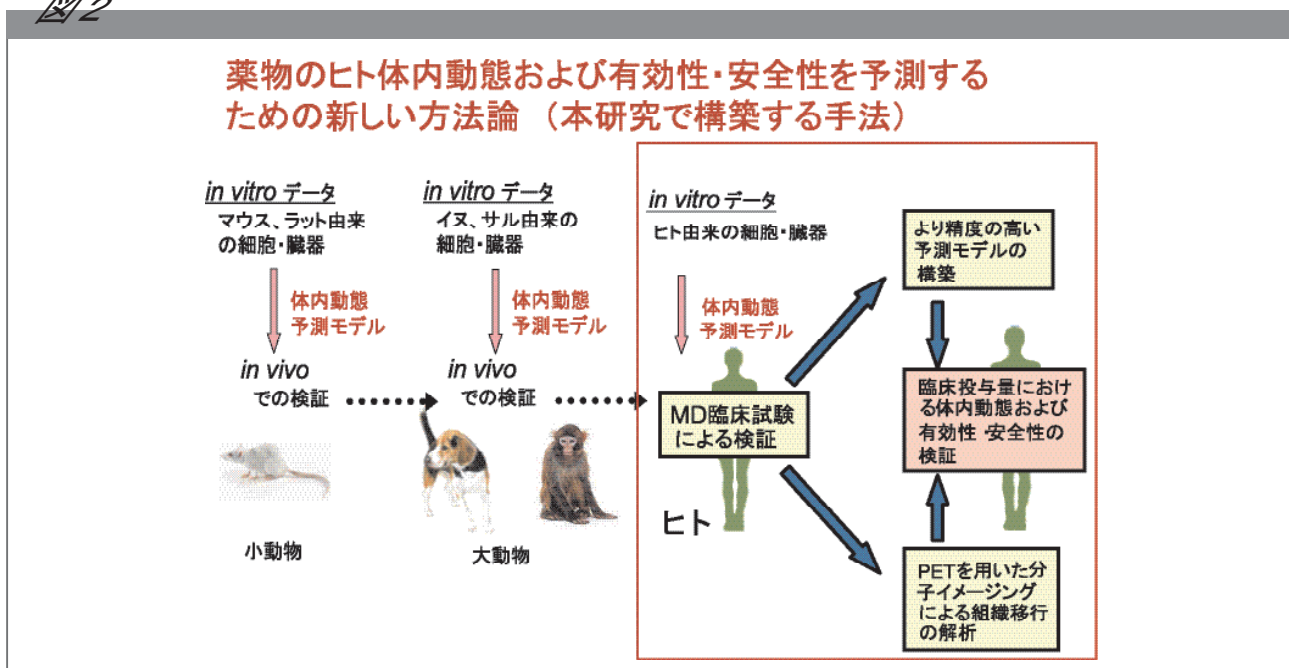
MD試験は、体内動態を評価することを目的とし、医薬品臨床開発の第I相試験の前段階で、人体に薬物の薬理作用や副作用など生体への影響が無いと理論上考えられる極微量の薬物を投与する試験である。開発候補化合物の中から適当な体内動態特性を有する化合物を選別することによって、市場での販売承認に至る成功確率を高める手法として、21世紀になって提唱され、世界中でその有用性が注目されている。しかしながら、ごく微小な投与量によって得られた情報から臨床用量における薬物の体内動態をどこまで予測できるのか、不確実な側面があることから、マイクロドーズから臨床用量における体内動態の予測可能性について、NEDOが推進する本プロジェクトのほか、

欧州連合（EU）が主導するプロジェクトでも検証が進められている。欧州では、既に7つの既承認薬を用いてマイクロドーズから臨床用量での薬物動態の予測可能性が検証されたが、本プロジェクトはさらに大規模で、2年半の間に30を超える既承認薬剤を用いて20件を超える臨床研究を行う計画である。しかも、*in vitro*（試験管内）の実験や動物実験のデータと組み合わせ、数理モデルを構築し、マイクロドーズ試験からの薬物動態の予測可能性を飛躍的に向上させるだけでなく、第I相からIII相に至るまでのプロセスを合理化させる「パッケージツール」を開発することも視野に入れている（図2）。既にプロジェクトに関する情報を国内外に向けて発信しており⁵、世界の研究者からも注目されている。

1

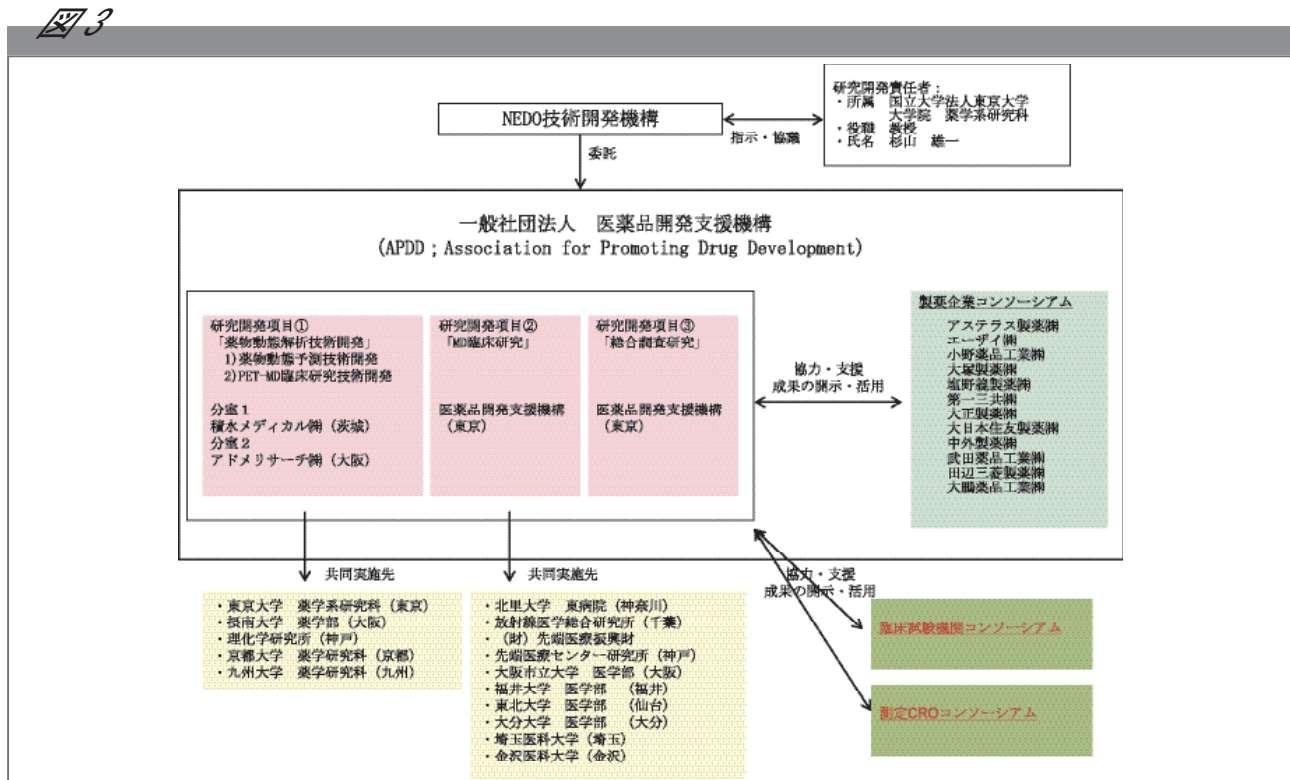


2



本プロジェクトは、NEDO から医薬品開発支援機構 (APDD) が委託を受け、国内の 15 の著名な医学研究機関と共同研究契約を結び、国内製薬企業 12 社によるコンソーシアム、医薬品臨床検査受託会社 5 社、臨床試験機関 6 機関による非公式のコンソーシアムの支援・協力を得て実施しており、基礎研究から臨床現場への橋渡しが既に実現化しつつある (図 3)。

本プロジェクトの成果は、日本の医薬品開発を早期探索段階から変革し、日本先行で開発を進めることによってドラグラグを解消するばかりでなく、国際競争力を高めるものとして、産・官・学の各方面から期待されている。さらには、本プロジェクトで開発される方法論は、国内ばかりでなく世界の製薬産業の発展に大きく貢献するものと確信する。



2. NEDO-MD プロジェクトの特徴と戦略

米国 FDA (食品医薬品局) が 2004 年に発表した「クリティカル・パス報告書」は、近年の医薬品の開発費用の著しい増大と、1 年間に市場販売承認を獲得する医薬品数の減少を深刻な問題として世界に発信し、承認に至る成功確率を高める様々な方法論を提唱した。MD 試験はこのような世界的潮流の中で注目される手法であるが、極微量の投

与量でも薬物の血中濃度を定量できる高性能の測定機器・技術が開発されてきたことも背景となっている。MD 試験では表 1 に示すような測定技術を用いる。欧州のプロジェクトでは AMS を用いるもののみであるが、NEDO によるプロジェクトは、PET 分子イメージング、高性能の LC/MS/MS による測定も重視していることが大きな特徴である。

表 1 MD 試験における測定技術

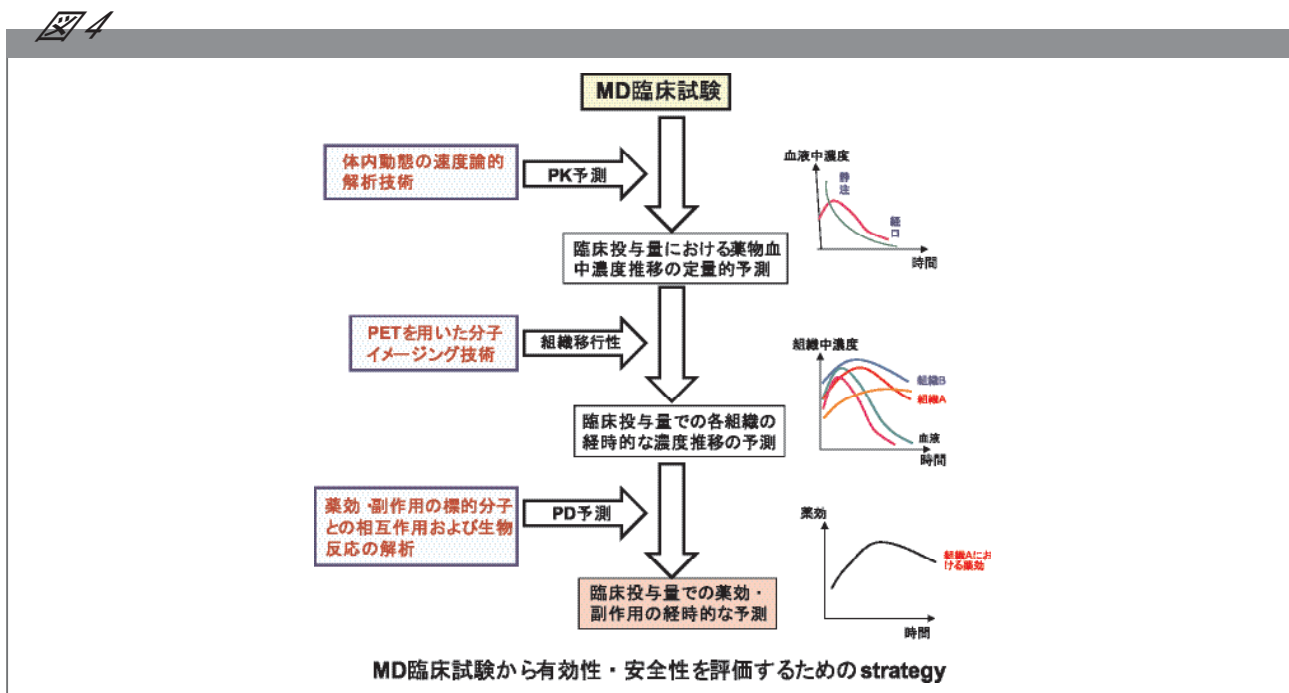
測定方法	放射性同位元素 (RI) の利用	特徴
AMS (Accelerator Mass Spectroscopy : 加速器質量分析法)	半減期の長い ¹⁴ C で候補化合物を標識する 〔注 : RI は化合物の半減期に依存して代謝されるので体内には蓄積しない〕	化合物の薬物動態プロファイルの予測のみならず化合物の代謝物の構造解析が可能である
LC/MS/MS (Liquid Chromatograph/Mass Spectrometry/Mass Spectrometry : 高感度液体クロマトグラフ質量分析計)	RI を用いない	化合物の薬物動態プロファイルを予測できる
PET (Positron Emission Tomography : 陽電子放射断層撮影法)	¹¹ C などの半減期の短い RI を用いる	化合物の組織内分布を確認でき POC (proof of concept) 取得に有用である

本プロジェクトは、杉山らが開発してきた医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PETを用いた分子イメージング技術を融合させ、MD試験から得られる情報に基づいて臨床用量における被験化合物の薬効および副作用の発現を推定するための方法論として、次のようなストラテジーを提案している（図4）。

- ① 杉山らが構築した薬物の体内動態に関する速度論的な解析技術（Pharmacokinetics, PK解析）を駆使し、MD臨床試験での結果に基づいて臨床投与量での被験化合物の消化管吸収や血中からの消失などの体内動態を精度良く予測する手法を開発する。
- ② MD臨床研究では、PET等の分子イメージング技術の利用により被験化合物の組織移行を測定することが可能である。しかし、そこで得られる情報は、あく

までもマイクロドーズレベルでの組織分布であるため、その結果から有効性や安全性を直接検証することは出来ない。そこで、①で構築した体内動態の定量的予測法を用いて、マイクロドーズでのPET試験の結果から、臨床投与量での各組織への移行量、移行速度を定量的に予測する。

- ③ ②で予測した臨床用量での標的組織への移行量と、各化合物の持つ薬効ポテンシャル（標的組織内濃度と薬効の関係）に関する情報を統合的に解析し（Pharmacodynamics, PD解析）、被験化合物の臨床投与量での薬効発現レベルおよびその時間推移を予測することによって、臨床用量での有効性を推定する。安全性に関しても、標的組織以外への分布に関する情報から、同様な方法論を用いて副作用発現の可能性を予測する。



3. NEDO-MD プロジェクトの研究手法

MD試験を実施する具体的な目的は、以下のとおりである（図1）。

- ・被験物質の消化管吸収や血中動態、排泄特性を明らかにする。
- ・ヒトにおける代謝プロファイル等を明らかにする。
- ・PETなどを利用した分子イメージング技術を用いて被験物質の体内における組織移行に関する情報を得る。

NEDO-MDプロジェクトでは、これら3つの目的がMD臨床試験で達成できることを、既に承認された医薬品を用いて遡及的に実証するために、以下の研究を行う。

- (1) MD臨床試験による体内動態の個体間変動の早期検証（図5）
 - (A) 体内動態の制御に複数の薬物動態制御関連分子（代

謝酵素・トランスポーター）が関与する薬物における個々の分子の相対的な重要性の評価

スタチン類のように、OATPs (organic anion transporting polypeptide) による肝取り込み過程およびCYPs (cytochrome P450) による代謝過程の両方が血中濃度に影響を与える可能性のある化合物を用いて、MDカセット投与（複数の化合物を被験者に同時に投与する）試験により、複数の化合物の体内動態特性を複数の遺伝子多型と関連させて解析できる。この試験は、図中に示すような長所を持つ。

(B) 個々の酵素・トランスポーターのプローブ薬（選択的基質）のカセット投与試験による、代謝・輸送機能の個体間変動の評価

プローブ薬のカセット投与試験により、同時に複数の分子機能を一挙に定量的に評価できる。また、CYP3A4により代謝される薬物のように、遺伝子多型によるのではない体内動態の個人間変動の程度についても、プローブ薬を投与することにより予測することが可能となる。

(2) 最も良好な経口吸収性を持った候補化合物の効率的な選択法の開発 (図6)

例えば、前臨床試験、*in vitro* 試験に基づいて選別された3種の候補化合物について、臨床用量において最も良好な経口吸収を示す薬剤を効率良く選択するために、MD試験を実施する。一方で、これら薬物の消化管透過性を

図5

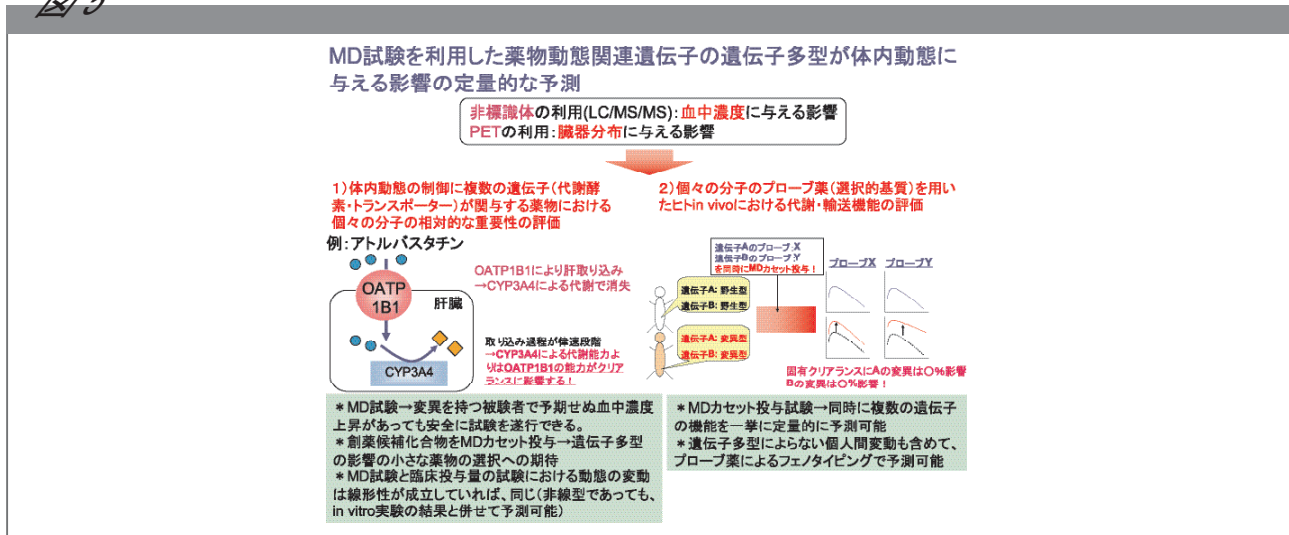
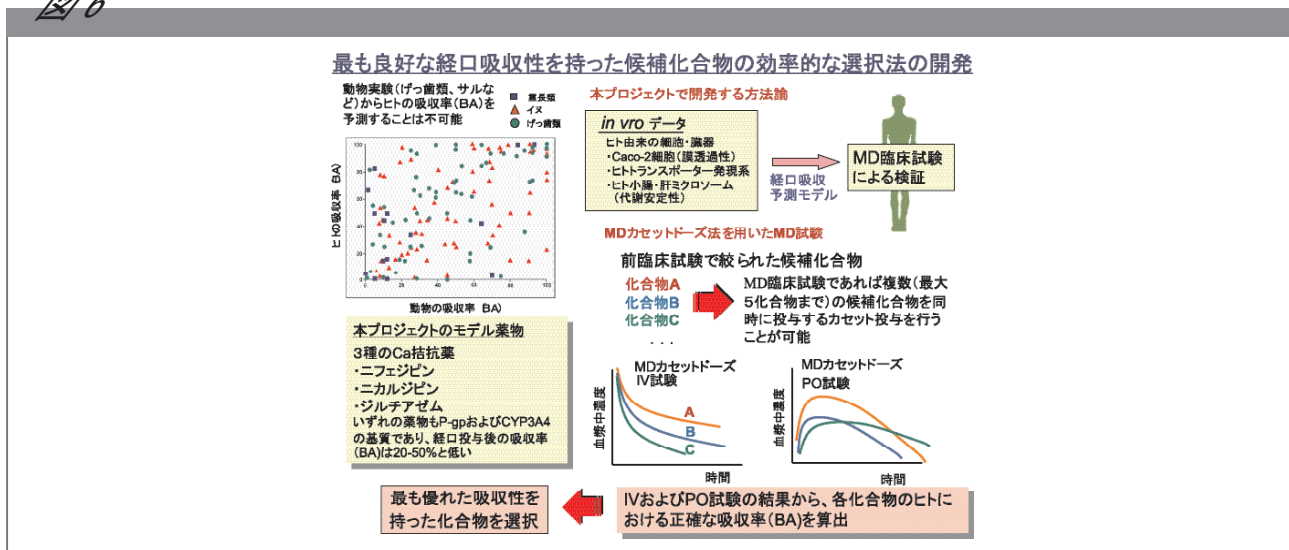


図6



単層培養したCaco-2細胞を用いた*in vitro*試験の結果に基づき予測した結果を、MD投与条件下における臨床での薬物の吸収評価試験の結果と比較することで、臨床投与条件下における薬物の吸収特性を予測する。

この方法論は実際の医薬品開発プロセスにおいて、複数の候補化合物の中から開発をさらに進める化合物を絞り込むために極めて有用な方法論と考えられる。また、MD臨床試験では経口および静脈内投与のいずれにもカセット投与として実施することが可能であるため、医薬品のヒトにおける正確な生物学的利用率(バイオアベイラビリティ)を算出することが可能である。

(3) ヒト代謝物の探索

最近、米国FDAによって、ヒトにおいて特異的に生成する代謝物が検出された場合、その代謝物に関して個別の安全性試験を行うべきとするガイダンスが定められた⁷。本研究では、この代謝物の検索の方法論の実証も行う。複数の代謝経路を有する化合物を文献情報に基づいて選択し、文献記載の代謝酵素活性を表す速度論的パラメーター(K_mなど)から、MD投与量条件下で生成する代謝物が速度論的に矛盾なく説明されるかどうかを確認する。さらに、AMSと高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などを併用して、血漿や排泄物中の代謝物の化学構造の決定を行うことが

できるか検証する。これが可能になると、第I相試験に入る前にヒトでの代謝物を知ることができ、動物を用いた代謝物による毒性試験と臨床開発を平行して進めることが可能になり、医薬品開発期間の大きな短縮が期待される。*In vitro* 実験の結果、動物とヒトでは異なる代謝物が生成することがあらかじめわかっている場合には、MD臨床試験で確認することも視野に入れる。

(4) MD-PET 試験による医薬品体内動態の評価 (図7)

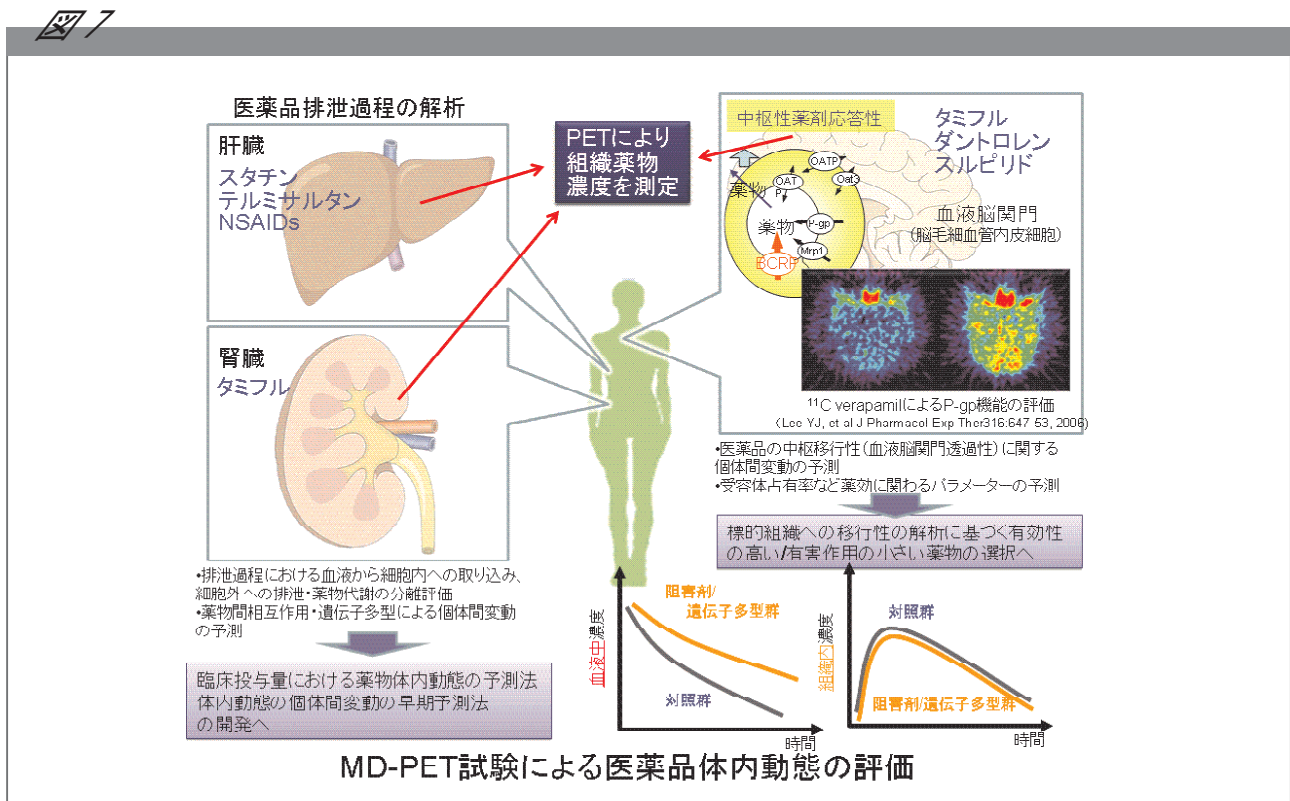
MD臨床試験においては、被験化合物の組織移行を検証する目的でPETを用いた分子イメージング技術の利用が可能である。PETを用いることによって、脳などの標的組織への移行を確認し、薬効発現のProof of Concept (POC)を検証できるものと期待される。しかしながら、MD試験でのPETを用いたイメージングデータはあくまでも超低用量における情報であり、臨床用量を用いた場合の組織内濃度や受容体占有率等を正確に求めることは出来ない。標的組織への移行性から薬効を担保するためには、臨床用量での組織内薬物濃度、受容体占有率等を定量的に予測し、薬効発現に必要な組織内濃度との比較を行う必要がある。標的組織以外への移行に起因する副作用発現に関しても、その定量的評価には同様な手法を用いる必要がある。

本研究開発では、PETを用いたMD臨床試験の結果から

臨床投与量での組織中濃度の時間推移を推定し、さらに*in vitro* 実験で測定した標的蛋白(酵素・受容体等)との相互作用に関わるパラメータを組み込むことで、どの程度薬物が酵素・受容体を占有するのかを定量的に予測する方法論を開発する。この占有率・占有時間は、薬効強度・持続時間に関連したパラメータであることから、最適な薬理効果を有する候補化合物の選択が可能になる。同時に、標的以外の組織への移行性の小さな薬物を選択することで、薬効/有害作用比の大きな安全性の高い化合物を選択することが出来るものと期待される。

(5) MD用経口製剤技術の開発

医薬品の中には、胃・腸での安定性が悪いあるいは化学的に不安定性なものもあり、製剤的な工夫によりこうした問題を克服している。一方、現在のMD試験では、通常、MD用量の薬物を溶液として投与していることから、上記のような化合物は臨床開発可能であるにもかかわらず、MD試験の結果、開発には不適切であると判断してしまう危険性がある。このような化合物についても適正な医薬品の情報を得ることができるMD試験を実施するために、本プロジェクトでは、MD試験に応用可能な簡易型製剤を開発し、それを用いた吸収改善効果を検証することによって、MD試験の有用性をさらに高めることを目指している。



4. 実用化へのステップ—臨床研究マネジメント体制と倫理・規制上の課題解決

本プロジェクトの特徴の一つは、科学的課題の検証プロセスの先進性のみならず、実用化に向けて、臨床研究マネジメント体制を構築し、MD試験実施上の実務的課題、ならびにMD試験およびその先にある開発プロセスの促進に必要な倫理・規制上の課題を解決していくところにある。臨床研究マネジメントチームを組織し、「臨床研究に関する倫理指針」ばかりではなく、薬事法上の「治験」と同等の、被験者の安全性を確保できる体制の下で臨床研究を行っている。また、プロトコルや薬剤調製手順の標準化、カセットドーズ法などの新しい手法の確立、放射性同位元素で標識した薬物を用いる臨床試験におけるインフォームド・コンセントのあり方などについて、社会の賛同を得る研究開発手法としての実用化を図っている。また、受託機関である医薬品開発支援機構がその設立趣旨としている放射線被ばくを伴う治験・臨床研究の評価委員会も本プロジェクトを通して確立し、企業などの創薬研究者が利用可能な体制を整えている。

医薬品開発支援機構はMD試験ガイダンスの草案作成に貢献し⁸、杉山他本プロジェクトの共同研究者らはMD試験に関する啓蒙書⁹を世界に先駆けて刊行している。これ

らの実績を活かして、レギュラトリー・サイエンス（規制科学）、薬効評価学における重要な研究課題について、複数の研究会を組織し、政策提言を行うことも、本プロジェクトを通じて取り組んでいる。MD試験の重要技術であるPET分子イメージングの研究を促進し、創薬に活用するための規制の変革、バイオ医薬品の研究開発におけるMD試験の活用¹⁰など、関係学会、産・官・学の関係者との連携を図りながら、既に成果をあげている。

製剤の領域においては、薬物を物性（溶解性や膜透過性）に応じて分類し、医薬品開発における試験方法に関する規制に反映するシステムが提唱されている。その拡大版として、薬物動態に関して、それに関わる一連の代謝酵素、トランスポーターの機能およびその個体差の*in vitro*実験からの予測、さらにそれらから予想される動態特性に応じて設計されたMD臨床試験の結果に基づいて、第I相から第III相までの臨床試験を合理化する日本発のガイダンスを提唱することも、本プロジェクトの成果が実を結び、さらなる拡大が実現すれば、夢ではない。

本プロジェクトの研究成果が世界の創薬科学の発展と製薬産業における革新的な創薬手法をリードし、医薬品開発の新たな時代への出発の牽引力となることを確信し、その実現に向けて邁進している。

(杉山雄一、栗原千絵子)

参考文献

- 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. 23 January 2003. CPMP/SWP/2599/02.
- 2 U. S. Department of Health and Human Services Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006.
- 3 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(薬食審査発第0603001号). 平成20(2008)年6月3日.
- 4 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて. 医薬審第1019号. 平成10年11月13日の改定. (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). Current Step 4 version, dated 11 June 2009.)
- 5 Sugiyama Y. Effective use of microdosing and Positron Emission Tomography (PET) studies on new drug discovery and development. Drug Metab Pharmacokinet. 2009; 24(2) : 127-29.
- 6 U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004.
- 7 Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Safety Testing of Drug metabolites. February 2008.
- 8 杉山雄一, 馬屋原宏, 池田敏彦, 矢野恒夫, 須原哲也, 栗原千絵子, 海野隆, 加藤基浩, 大塚峯三, 伊藤勝彦, 残華淳彦, 檜山行雄, 戸塚善三郎, 西村伸太郎, 渡辺恭良, 熊谷雄治, 藤原博明. 早期探索的臨床試験(マイクロドーズ試験を除く)実施に関する指針(草案). 臨床評価. 2008; 35(3) : 633-50.
- 9 杉山雄一, 栗原千絵子編著. マイクロドーズ臨床試験 理論と実践. じほう. 2007.
- 10 杉山雄一責任編集. バイオ医薬品のマイクロドーズ臨床試験. 臨床評価. 2009; 36(3).

プロジェクト全体を杉山とともにリードする山下伸二
(摂南大学薬学部教授、写真左)、
統括的マネジメントと倫理・規制科学を担当する栗原千絵子
(医薬品開発支援機構理事、写真右)



Title: Research Project for Establishment of Evolutional Drug Development with the Use of Microdose Clinical Trial (FY2008-FY2010)

FY2008 Annual Report

Microdose clinical trial has been expected to enhance the success probability of clinical development of new drug candidates, whereas consistency between pharmacokinetic (PK) data in microdosing and that in therapeutic dosing has not been well demonstrated. Furthermore, information from microdosing has been regarded insufficient to predict pharmacological efficacy and toxicity of the test compounds.

The objective of this project is to find some factors to affect consistency between microdosing and therapeutic dosing and to develop methods of quantitative prediction on absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME), focusing on the following three subjects:

- 1) Development of novel methodology to estimate human PK of test drugs at therapeutic dose from the data of microdose study.
- 2) Integration with molecular imaging technology (Positron Emission Topography, PET) to extend the usability of microdose study that can evaluate the pharmacological efficacy and toxicity of new drug candidates
- 3) Construction of project management framework of microdose clinical trials and examination of ethical and regulatory issues needed to be discussed to promote such trials in Japan.

For project 1), PK parameters of test drugs such as enzymatic conversion (metabolism) and transporter-mediated permeation (transport) were obtained from the in vitro study with human hepatic or intestinal cells, their microsomes, and transporter-expressed cultured cells. These parameters are incorporated in the quantitative PBPK (physiology based PK) models to estimate the disposition of drugs in the body both at microdose and therapeutic-dose. To validate the predictability of the models, more than 15 clinical studies are scheduled at 2009 and 2010. In this year, appropriate model drugs were selected and the protocols of clinical studies at microdose and therapeutic-dose were established.

For project 2), animal PET studies were carried out to observe oral absorption and disposition of drugs. ¹⁸F labeled fluoro deoxyglucose (FDG) and ¹¹C labeled telmirtan were used as test probes. After oral administration to rat, processes of intestinal absorption, accumulation to liver and kidney, and excretion into urine were clearly visualized. Time-course of tissue distribution of these probes was calculated from the PET data. These results showed the high possibility of PET technology to predict the efficacy and toxicity of drugs in microdose study. Also, synthesis of other PET probes such as ¹¹C sulpiride and ¹¹C dantrolene has been established this year.

In project 3), clinical trials management team has been established to control multiple trials in safe, credible ways; questionnaire survey by the Study Group for Radiation Protection of Human Subjects has been conducted; kick-off symposium of this project has been offered and critical issues to promote the project have been discussed; Framework of consortiums of pharmaceutical companies, clinical testing companies, and clinical trial institutions have been developed.

一般社団法人 医薬品開発支援機構 NEDO 研究プロジェクト部門 News Letter 第 1 号

平成 21 年 9 月 17 日 (木曜日)

編集発行人 栗原千絵子

編集スタッフ 榎本功子 浅倉由美子

発行所 一般社団法人 医薬品開発支援機構

〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院薬学系研究科

池田敏彦特任教授室内

TEL: (03)5841-0276 FAX: (03)5841-0574 <http://www.apdd-jp.org/>
