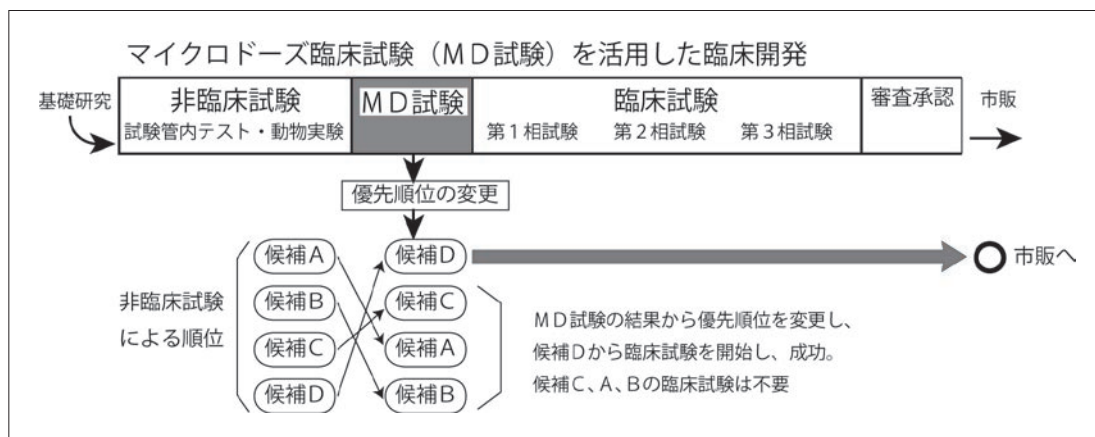


医薬品開発技術の新展開 —マイクロドーズ臨床試験の技術と課題—

日本は、新規の医薬品を自国で開発できる数少ない国として、世界の医薬品開発の一角を占めてきたが、近年、新規に承認・販売される医薬品の数が増え、研究開発費は高騰するなど、医薬品業界は大きな問題を抱えている。医薬品の開発は、膨大な数の候補化合物の中から試験管・動物実験レベルの非臨床試験を経て、さらに臨床試験を行ってヒトでの有効性や副作用等を確認し1つの化合物を選び出す。しかし、臨床試験が開始されたものが医薬品として承認される確率は非常に低く、それが開発期間の長期化や開発費の高騰などの悪影響を与えている。

そうした中、21世紀に入りマイクロドーズ臨床試験が提唱された。これは非臨床試験の段階で複数の候補化合物を1つに絞り切ることができない時に、極めて微量の候補化合物をヒトに投与し、体内での代謝や組織への移行性などを検証し、臨床試験において成功する確率の高い候補化合物を選択しようとする方法である。微量投与のため副作用の心配はなく、成功確率が飛躍的に向上し、結果として開発コストを下げ、開発期間を短くすることができる。欧米では、一部の製薬企業がいち早くこれを受け入れ、積極的に医薬品開発への応用を開始しているが、日本における実施例は非常に少ない。

日本においてもマイクロドーズ臨床試験が活用され、医薬品開発を活性化させるには、民間の受託研究機関を活用したマイクロドーズ臨床試験の実施体制の確立と基盤技術の開発が急務である。マイクロドーズ臨床試験がひとつの突破口となり、日本が世界の医薬品開発をリードする国となることで、多くの医薬品が効率的に開発され、病気で苦しむ国民と世界の人々の福音になることが望まれる。



科学技術動向研究センターにて作成

医薬品開発技術の新展開

—マイクロドーズ臨床試験の技術と課題—

原田 良信
客員研究官

1 はじめに

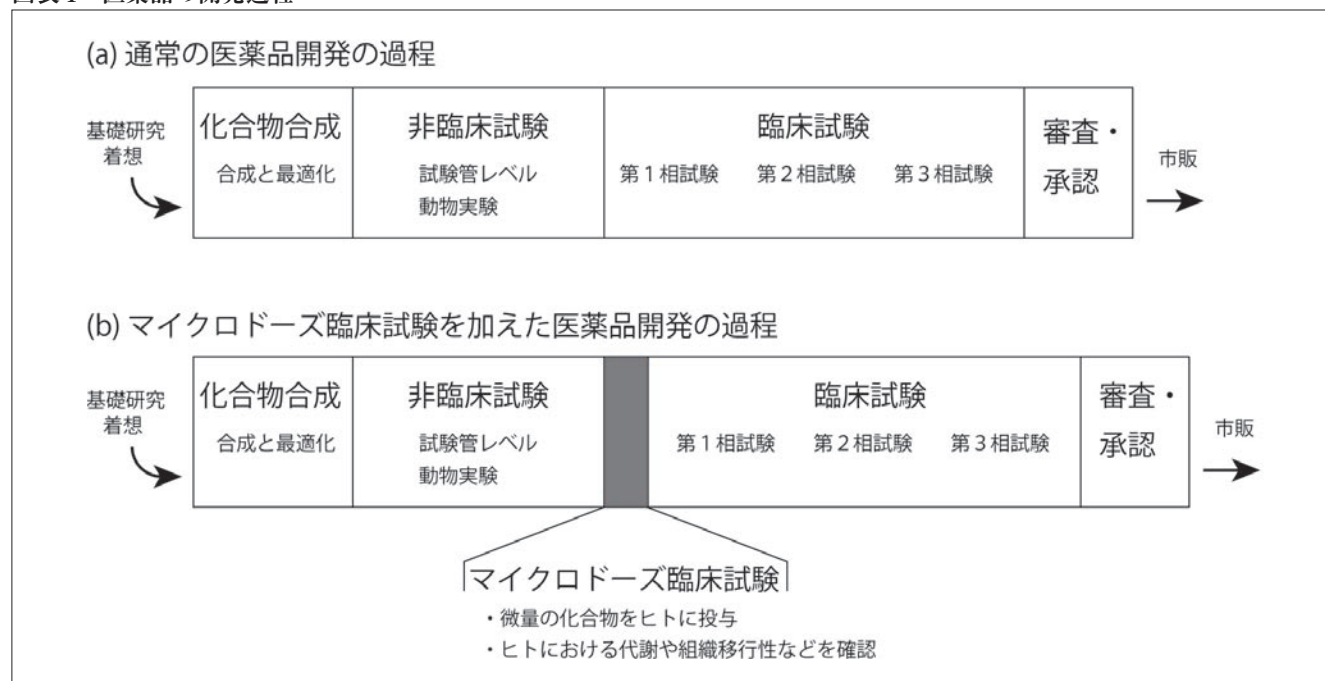
ドラッグストアで購入できる風邪薬から1アンプル数十万円する抗がん剤まで、我々は様々な医薬品を使用することで、病気の治癒や症状の緩和など、大きな恩恵に与っている。使用者の立場からすれば、医薬品は効果があって重大な副作用がないのが当たり前であるが、研究開発側からすればそのような化合物を開発することは極めて難しく、現代の科学技術をもつ

ても容易なことではない。

図表1(a)は、通常の医薬品の開発過程を大まかに図示したものである。医薬品の開発は、基礎研究などから得た知見を出発点として化合物の合成と最適化を行い、次に非臨床試験として試験管内のテストや動物実験を繰り返すことにより、候補化合物を数個程度まで絞り込む。これらの候補化合物の中から最も性能が良いと“予測”さ

れるものが臨床試験、すなわちヒトにおける安全性と有効性の検証過程に入るが、期待に反してヒトでは副作用を起こしたり効果が無かったりする場合が少なくない。「製薬企業にはマウスを治す薬ならいくらでもある」と揶揄する言葉があるように、非臨床試験までの研究結果からヒトに対して安全で有効な化合物を絞り込むことは非常に難しく、より確実性の高い方法

図表1 医薬品の開発過程



科学技術動向研究センターにて作成

が長く求められていた。

有力な方法として 21 世紀になって提唱されたのが『マイクロドーズ臨床試験』である(図表 1 (b))。マイクロドーズ臨床試験とは、非臨床試験の段階で複数の候補化合物が残って 1 つに絞り切ることができない時に、極めて微量の候補化

合物をヒトに投与し、体内での代謝や組織への移行性などをヒトで検証し、臨床試験での成功確率の高い候補化合物を選択しようとする方法である。投与する化合物の量が微量のため、被験者に有害な反応を起こさせる可能性は極めて低く、安全にかつ短期間にヒト体

内における候補化合物の性能を評価できる方法である。

本レポートでは、近年の医薬品開発の状況を踏まえつつ、日本と世界のマイクロドーズ臨床試験の技術動向と、マイクロドーズ臨床試験の実施に向けた今後の課題について述べる。

2 医薬品開発の問題点とマイクロドーズ臨床試験を行う意味

一般に、新規の医薬品を開発するには約 15 年の歳月と数百～1 千億円もの費用が必要と言われる。数十万個の候補化合物の中から、たった 1 つの化合物を選び出すという、気の遠くなるような過程を経て、一般に販売・使用される医薬品が作り出されている。医薬品は製薬企業が主体となって開発されていくが、現在では全ての過程を製薬企業が行うことは少なく、候補化合物の評価や臨床試験は受託試験実施機関(Contract Research Organization、以下 CRO と略す)などに委託されることが多い。CRO は、非臨床試験として、試験管内でのテストや動物実験などにより候補化合物の安全性や有効性を確認する。

動物実験は現在のところ医薬品開発に不可欠な手法である。分子

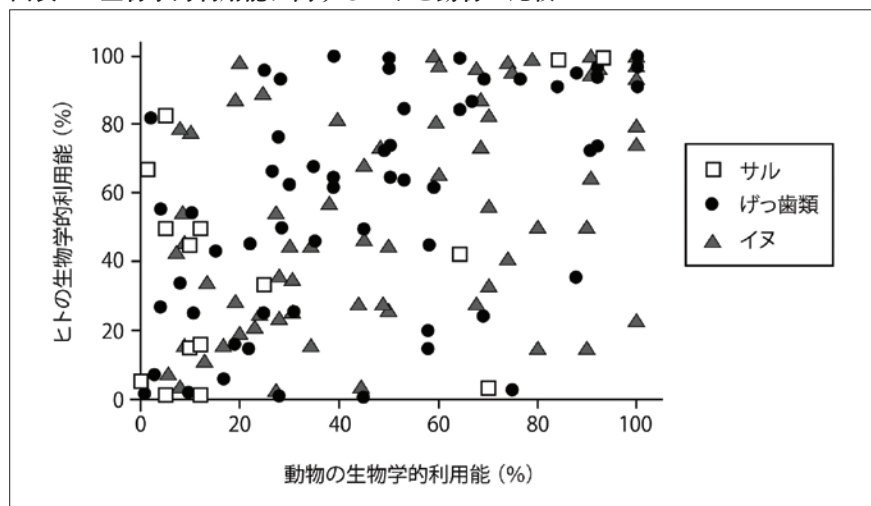
や細胞レベルの実験ではわからない“個体”としての重要なデータを提供し、古くから現在に至るまで極めて多くの実験が行われている。しかしながら、ヒトと動物において反応の種差が大きく現れる場合があり、万能な手法とは言えない。図表 2 は、生物学的利用能、すなわち医薬品が口から投与された後、消化管において吸収され、体内を循環する血流に到達する程度をヒトと動物で比較したものである。この実験では、様々な薬物を使い、ひとつひとつの薬物についてヒトとサル・ヒトとげっ歯類・ヒトとイヌを比較しプロットしている。ヒトと動物の生物学的利用能がある程度比例するのであれば、各点は右肩上がりの直線上付近に並ぶはずであるが、実際はほぼランダムに散在している。つまり生物学

的利用能については、ヒトと各動物間においてほとんど相関性は見られず、動物実験からヒトのそれを予測することが相当に難しいことを示している¹⁾。

医薬品開発は、非臨床試験の段階で候補化合物を数個程度までに絞り込み、臨床試験に移行する。前に述べたように、非臨床試験までの段階で、ヒトに対して安全で有効な化合物を絞り込むことは非常に難しく、臨床試験が開始されたものが最終的に医薬品として承認される確率は非常に低いのが現状である。臨床試験で不適格となる理由は、例えば、飲んでも吸収されず血中に移行しない、肝臓で代謝されてその代謝物が毒性を持つ、効果を発揮すべき臓器・組織にたどり着かない、副作用を起こす臓器・組織に大量に移行する、体内でほとんど代謝されずむしろ毒性を発揮するなど、様々である。これらはいわゆる薬物動態、すなわち薬の吸収(absorption)・分布(distribution)・代謝(metabolism)・排泄(excretion)に関する問題で、化合物が医薬品として不適格になる理由の大きな部分を占めている。また、他の医薬品との間で不要な相互作用が起こる、個人間あるいは病状による薬物動態の違いが大きいことなども不適格要因になる。

図表 3 は臨床試験の最初の段階、すなわち第 I 相臨床試験に入った候補化合物のうち、どの程度の化

図表 2 生物学的利用能に関するヒトと動物の比較



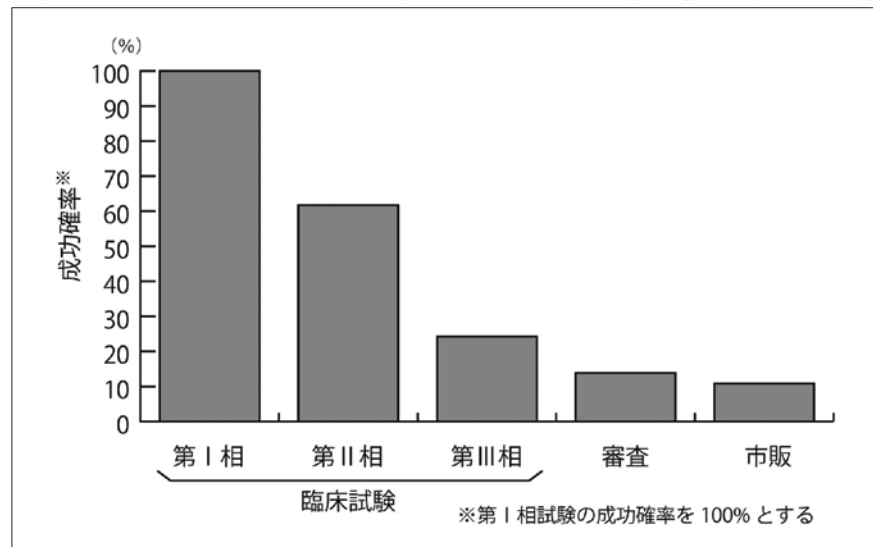
参考文献¹⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

化合物が市販に至るかを示したものであるが、実際に市販される化合物は11%程度である。臨床試験で開発が中止となれば、別な候補化合物を使った臨床試験を再度行う

など、様々な対策を講ずる必要があり、極めて効率が悪く、開発期間を長期化させ、開発コストを大きく上昇させてしまう²⁾。薬物動態に関する事象で候補

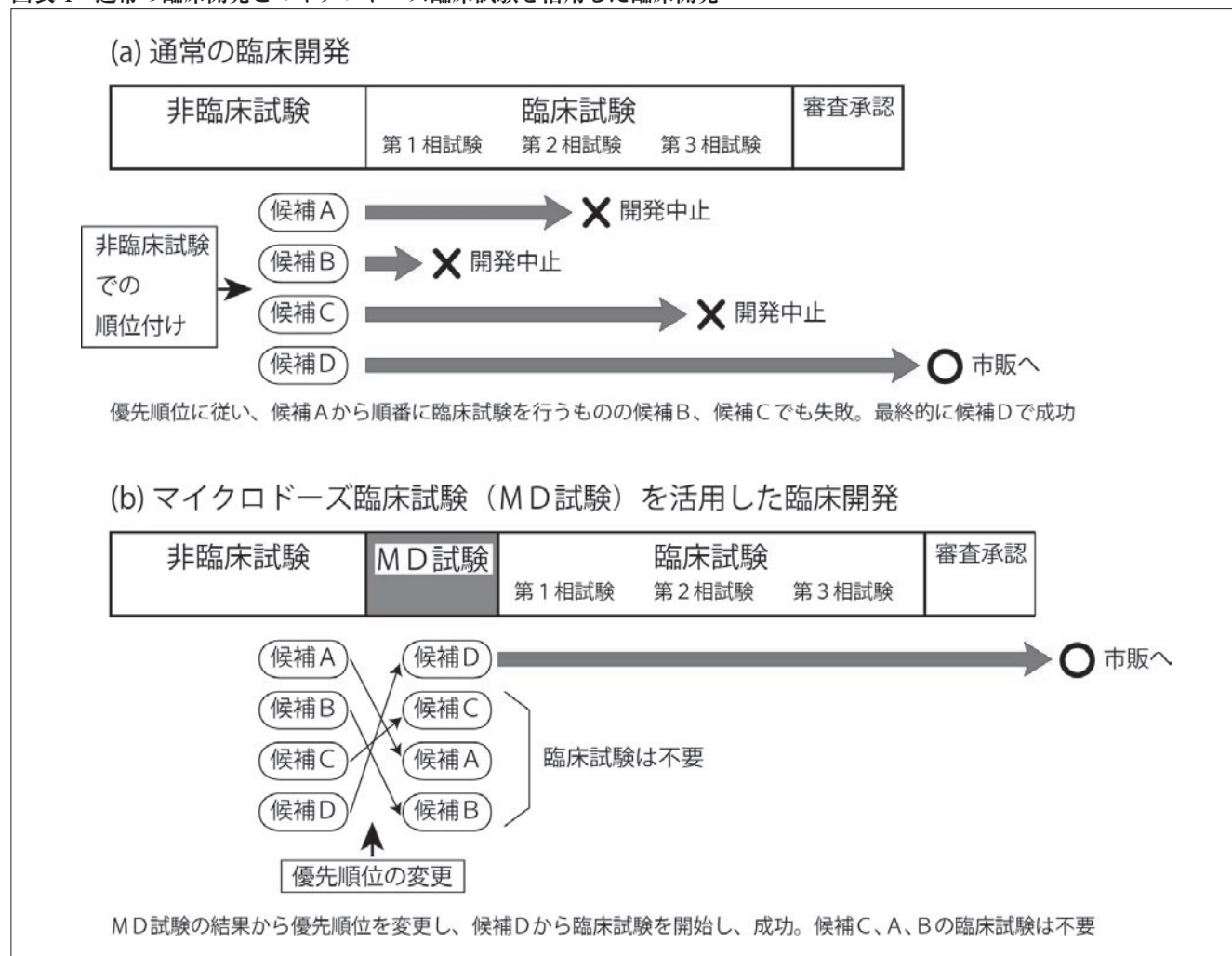
化合物が不適格となるのであれば、ヒトにおける薬物動態特性の良い候補を選べば、臨床試験での成功確率も向上するはずである。そこで考えられたのが非臨床試験の段階で行うマイクロドーズ臨床試験である。マイクロドーズ臨床試験を行うことにより、候補化合物の代謝速度が早すぎたり遅すぎたりしていないか、効果を発揮してほしい臓器・組織に届いているかどうかなどをヒトで明らかにすることができる。そのデータを得た上で候補化合物を選択し、確証を持って臨床試験に移行すれば、成功確率が飛躍的に向上する。成功確率が向上することは、言い換えれば“失敗して無駄となる臨床試験に注ぎ込む費用と時間を減らす”ことであり、結果として開発コストを下げ、また開発期間を短くすること

図表3 米国製薬企業上位10社における医薬品開発の成功確率（1991年～2000年）



参考文献²⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表4 通常の臨床開発とマイクロドーズ臨床試験を活用した臨床開発



科学技術動向研究センターにて作成

ができる。もちろんマイクロドーズ臨床試験には一定の期間と費用が必要であり、その分を開発に上乗せすることになるが、通常の臨床試験に比べれば費用・期間ともに軽微であり、成功確率が11%と言われる臨床試験の現状を考えれば、

医薬品を市場に出すまでのトータルとしての費用と時間は大幅に削減できる(図表4)。このように、マイクロドーズ臨床試験は医薬品開発の効率を飛躍的に高める方法として注目を集めている。さらにマイクロドーズ臨床試験は、他社

が先行して発売している医薬品と比較することによって同じ作用機序の中で最も売上高の高い医薬品(Best in Classの医薬品)候補を探索したり、自社の候補化合物を再評価するうえでも有効であると言われている。

3 日本の医薬品産業のおかれた状況

日本は、自国で新規の医薬品を開発できる数少ない国として、世界の医薬品開発の一角を占めてきた。一方、超高齢化社会を迎えつつある日本では、がんが死亡原因の第1位であり、認知症などの精神神経疾患が急激に増加しており、これらの疾患に対する治療薬の開発が急務である。また、アンメットメディカルニーズ(Unmet Medical Needs)、すなわち未だ有効な治療法が無い医療ニーズにも引き続き応えていかなければならない。

新しい医薬品を次々に開発していくことが必要であるが、近年日本発の新医薬品の数はむしろ減少傾向にある。図表5は、日本における新有効成分を含む医薬品の製造承認数の推移を示したものである。1990年代後半から減少傾向にあり、特に2001年以降は10個未

満の状態が続いている³⁾。米国においても同様な減少傾向が見られるが、日本よりその度合いは低い⁴⁾。また、革新的な医薬品、すなわち同じ作用機序の中で最初に発明された医薬品(New Classの医薬品)や最も売上高の高い医薬品(Best in Classの医薬品)では、米国はその割合を高めており、逆に日本はこれも減少しつつある⁵⁾。

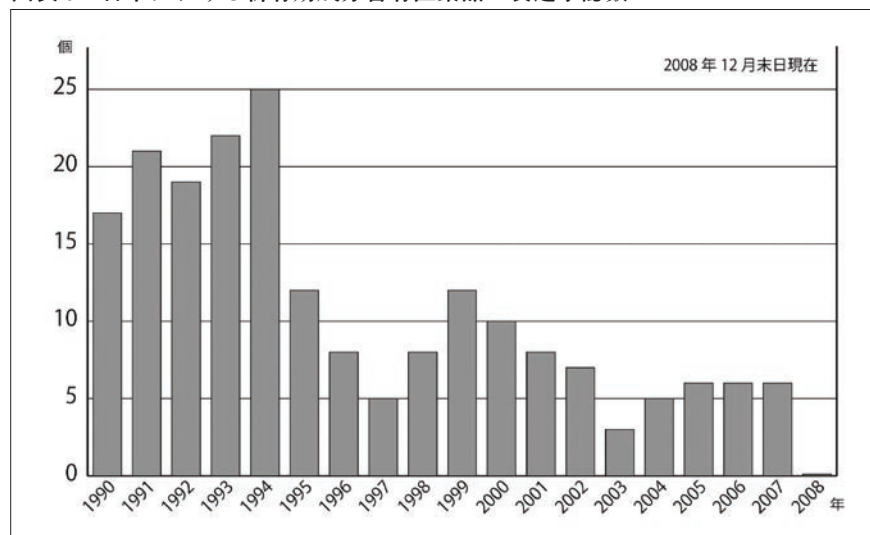
新規に承認される医薬品の数が減少することは、結果として研究開発費の高騰にも大きく影響する。日本の大手製薬企業10社の研究開発費の平均は1999年には433億円であったが、2008年には1,333億円となり、実に3倍以上も上昇した(図表6)。これにより、2008年は売上高に対する研究開発費の割合は20%を超え、逆に純利益率は5%台までに急落している³⁾。研究

開発費の高騰の大きな要因のひとつは、すでに述べた臨床試験における成功確率の低さにある。開発途中で中止となった場合、それまでに投資した費用のほとんどが無駄となり、また開発期間の後期になればなるほど損失が大きくなるなど、結果として企業全体の研究開発費の高騰として現れてくる。

日本の製薬企業にとって米国は最も大きな市場のひとつであるが、2007年9月の米国FDA改革法の成立により、新薬の安全性に対する審査が厳格化された。これにより、今後臨床試験における被験者数の増加や期間の延長を招くと予想されており、いっそうの開発費高騰が予想されている⁴⁾。

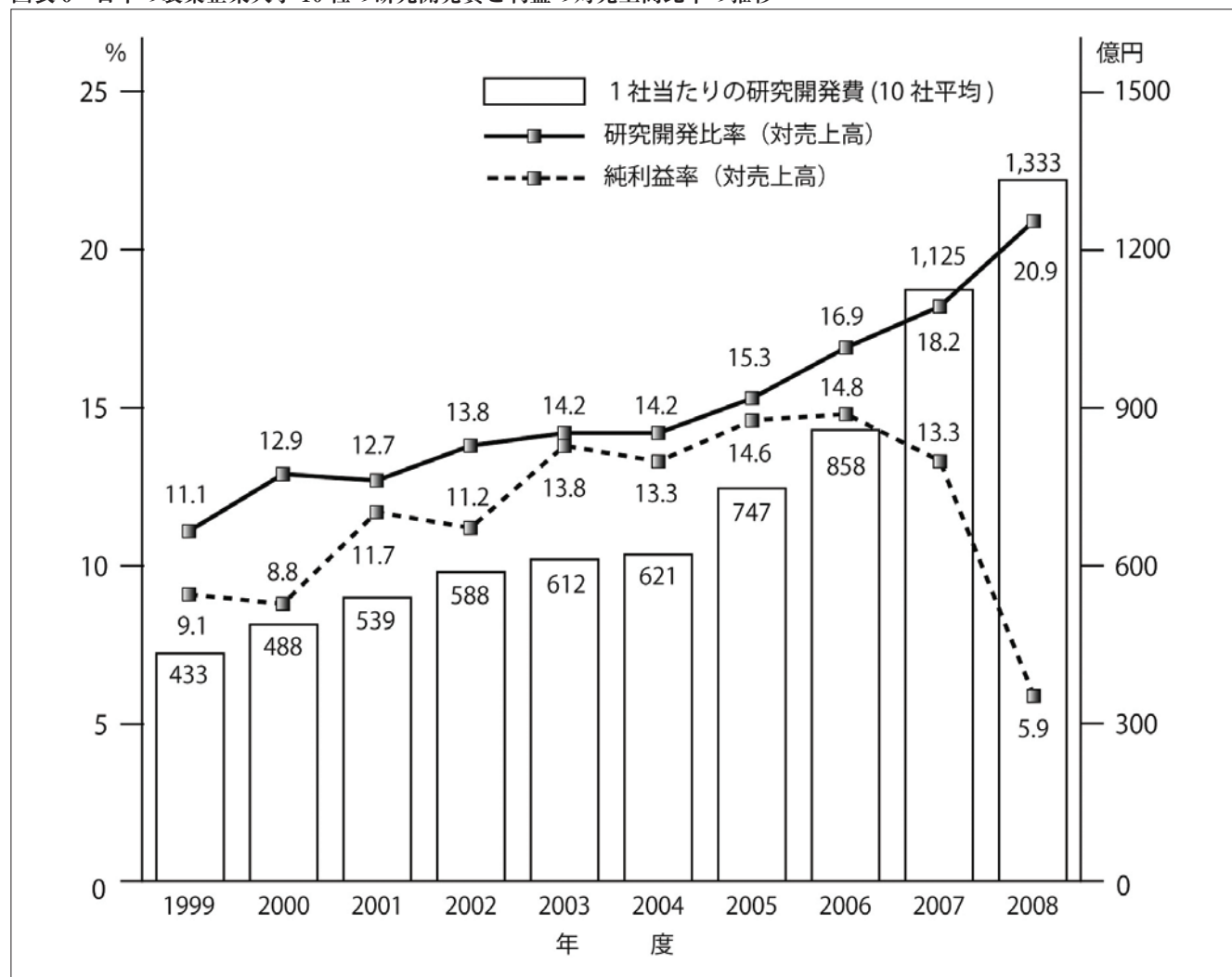
日本は、自国で医薬品開発ができる数少ない国のひとつであることはすでに述べたが、貿易収支上では医薬品産業は輸入超過となっている。2000年と2008年を比較すると、輸出は微増だが輸入は2倍近くまで増え、2008年には輸出額に対する輸入額が3倍を超え、2008年の収支は実に7600億円の赤字である⁶⁾。今後、日本は超高齢化社会を迎えようとしており、ますます国民医療費の高騰が予測される。日本において多くの医薬品を開発していくことは、国民に大きな福音を与えるだけでなく、純国産の医薬品の割合を増やしていくことが、貿易収支の面からも望ましいことがわかる。しかしながら、新しい医薬品を創出して

図表5 日本における新有効成分含有医薬品の製造承認数



参考文献³⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表6 日本の製薬企業大手10社の研究開発費と利益の対売上高比率の推移

参考文献³⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

くという意味で、日本企業は非常に不利な状況にある。日本の製薬企業は世界的に見ればいずれも規模が小さく、医薬品売上高で国内業界第1位の武田薬品工業でも世

界の中では17位に留まる⁷⁾。欧米のメガファーマであれば豊富な資金力を背景に、臨床試験を次々に行うことも可能かもしれない。しかしながら、規模の小さい日本の

製薬企業は、マイクロドーズ臨床試験を実施するなど、より効率的な医薬品開発を行って対抗すべきであろう。

4 マイクロドーズ臨床試験の提唱と国際的なガイドラインの制定

医薬品開発における成功確率の低迷と研究開発費の高騰は、日本の製薬企業に特有のものではなく、世界的な問題である。そこで考えられた問題解決のひとつの方法が、マイクロドーズ臨床試験である。

マイクロドーズ臨床試験の概念が最初に示されたのは、2003年の欧州医薬品庁(EMA)の方針説明書(position paper)である。また、

2004年には米国食品医薬品局(FDA)がCritical Path報告書を公表し、通常の臨床試験に入る前に探索的な臨床試験を行うことの重要性を示した。さらに発展させた考え方がその後も示され、これらの動向を受けて、遅れてはいたが、日本でも2008年6月に「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が厚生労働省から示さ

れた。医薬品開発に関する規制(ガイドライン)は国際的に統一されることで、より効率的な医薬品開発が行える。このため、2009年6月、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)のガイドラインである「臨床試験の実施に必要とされる非臨床安全性試験」の改訂版が、EU・米国・日本の三極で合意され、2010年2月に日本国内に通知され

た⁸⁾。これにより、国際的に統一
的なガイドラインの下にマイクロ
ドーズ臨床試験を行うという、規
制上の拠り所が確立された。

実際にマイクロドーズ臨床試験
を行うにあたっては、上記の「マ

イクロドーズ臨床試験の実施に関
するガイダンス」において、投与
する化合物の量・化合物の毒性試
験・化合物の品質・測定方法・内
部被ばくの評価など技術的な指針
のほか、治験実施計画書の作成・

治験審査委員会の開催・行政機関
への届け出なども定められており、
倫理面も含めて、これらのすべて
に適合することが求められる。

5 マイクロドーズ臨床試験の実施と測定技術

マイクロドーズ臨床試験は、薬
効量の1/100以下、かつ、100 μ g
以下の候補化合物をヒトに対して
1回または複数回(最大5回まで)
投与する試験である。投与量が極
めて微量のため、ヒトで試験を行っ
ても副作用の心配が無い。また事
前に行う実験動物による毒性試験
も通常の臨床試験の前に行われる
試験に比べ、簡単に短時間に済ま
せることができる。実際には、製
薬企業から依頼を受けたCROが実
施し、数名の健康成人男性を対象
に微量の候補化合物が投与され、
測定が行われる。計測方法として
は、主に3つの測定技術が用いら
れており、通常はそれらのうち、
どれか1つが採用される(図表7)。

5-1

加速器質量分析計 (AMS)

加速器質量分析計(Accelerator

Mass Spectrometry)は、年代測定
などに用いられる機器であり、そ
の特徴は感度の高さにある。マイ
クロドーズ臨床試験では、候補化
合物を¹⁴Cで標識する。ヒトに微
量の被標識化合物を投与後、血液・
尿・糞便等を試料として採取し、
AMSを用いて分析する。¹⁴Cで標
識した化合物をヒトに投与するた
め、微量の放射線が放出されるが、
自然界から受ける年間被ばく線量
限界よりも遙かに低い。これによ
る健康影響はないと考えられ、ま
た量的に法律的に放射線同位元素
としての取り扱いを受けない。ヒ
トの体内において、投与された化
合物が体内でどのように吸収され、
代謝・排泄されるかを、総体とし
て把握する試験に有効である。す
なわち、投与された候補化合物の
血液・尿・糞便における時系列的
な濃度を測定することで、ヒトの
体における候補化合物およびその
代謝物の薬物動態を全体的に把握
できる。医薬品は体内で代謝され、

それによって活性化されて薬とし
て作用することが多いため、測定
結果において活性代謝物の濃度が
低い場合は、候補化合物としては
低い評価となる。また、¹⁴Cで標
識された化合物を使うことにより、
未知の代謝物の発見と同定も可能
で、後にその代謝物単独の毒性試
験を行うことができる。ヒトと動
物では代謝酵素が異なる場合があ
り、ヒト特有で毒性のある代謝物
が生成される可能性がある。それ
が強い毒性を持つことが事前に判
明すれば、候補化合物から除外さ
れ、無駄な臨床試験を実施しない
で済む。

欧米ではすでに高い感度を備え
たAMS分析法が活用され、すで
に多くのマイクロドーズ臨床試験
に応用されている。日本にもAMS
を備え、高度な分析技術を持つ民
間の分析企業が存在する。

図表7 マイクロドーズ臨床試験に用いられる計測技術

測定方法	被験物質の標識	特徴
加速器質量分析計 (AMS)	¹⁴ Cなどの半減期の長い 放射性同位元素で標識	<ul style="list-style-type: none"> ・感度が非常に高い ・化合物の代謝物の構造解析 が可能 ・規模の大きい施設・設備が必要
液体クロマトグラフ 質量分析計 (LC/MS/MS)	標識は不要	<ul style="list-style-type: none"> ・化合物の薬物動態の プロファイル予測が可能 ・カセットドーズ試験に適する
陽電子放射断層 撮像装置 (PET)	¹¹ C、 ¹³ N、 ¹⁵ O、 ¹⁸ Fなどの 短半減期のポジトロン放出 核種で標識	<ul style="list-style-type: none"> ・化合物の体内分布や濃度が 測定可能 ・規模の大きい施設・設備が必要

科学技術動向研究センターにて作成

5-2

液体クロマトグラフ質量分析計
(LC/MS/MS)

液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS)は高速液体クロマトグラフ(HPLC)と質量分析計(MS)を結合させた装置で、高感度に物質を定量でき、pg/mlオーダーの薬物血中濃度が検出可能である。マイクロドーズ臨床試験としては、放射性同位元素を用いないことから、標識のための合成を行う必要が無い。また、大きな施設を必要としないことから、小規模な機関・企業でも試験が可能である。

LC/MS/MS法の特徴として、カセットドーズ試験に有効であることが挙げられる。カセットドーズ試験とは、ひとりの被験者に対して、同時に複数の化合物を試験する方法で、全く同一の条件下でそれぞれを比較することができ、単体投与では得られない重要な情報が得られる。すなわち、同一の効果を期待する複数個の候補化合物の中からもっとも薬物動態の優れた化合物を選択することができ、また被験者の数を減らすことができるため、コストの面でメリットが大きい。

5-3

陽電子断層撮像装置 (PET)

陽電子断層撮像装置(PET)は、医療機関等においてがんの診断装置として普及しているものである。短半減期のポジトロン放出核種(^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{15}O など)で標識した放射薬剤を生体に投与し、放射薬剤から放出されるガンマ線をPETスキャナーで検出し、その分布と経時の変化を計測する方法である。マイクロドーズ臨床試験では、被験化合物をポジトロン放出核種で標識合成し、放射薬剤として用いることにより、被験化合物の体内の分布や濃度が経時的に画像データとして検出される。それはPETによるマイクロドーズ臨床試験の優れた特徴である。前出の2法では、被験化合物を投与して回収するまで時間や濃度などは測定できるが、その化合物がどのような経路をたどってきたかはわからない。PETを用いれば、効果を発揮して欲しい臓器に移行するかどうかという極めて重要な情報が、着実に判明する。例えば、脳で効果を発揮することが期待される候補化合物が、実際に臨床試験を行うとヒトの脳内にはほとんど移行しないという事例は少なくない。

ヒトの脳には血液脳関門という機構があり、血液中の不要な成分を脳内に侵入させない仕組みがあるためである。PETを用いて試験を行えば、候補化合物が脳内に移行しているかどうか、画像として一目瞭然に判別でき、その候補化合物の性能を見極める上で重要な情報を与える。さらにPETでは、治療効果や副作用に大きく関与する受容体の占有率(化合物が特定の受容体にどの程度結合しているか)なども計測可能である。

このように、PET法は大きなメリットを持つが、一方でデメリットもある。PET法は放射性同位元素を用いることから、標識された候補化合物の厳密な管理が必要であるとともに、被験者の被ばくについても安全の確認が必要である。またサイクロトロン・自動合成装置・PETスキャナーを含む大がかりな施設・設備が必要で、新規に建設するには数十億円規模の投資が必要である。また、技術的な課題も残っており、特に候補化合物を極めて短時間に効率よくポジトロン放出核種で標識することは、現時点でも簡単ではない。また候補化合物ひとつひとつに標識するための合成方法を開発する必要があるため、ほとんど全ての化合物に対して対応できるユニバーサルな合成技術の開発が待たれている。

6 マイクロドーズ臨床試験の研究動向

マイクロドーズ臨床試験は、医薬品開発の歴史においては比較的新しい方法論であり、それが有効な方法であるという確証が、提唱された当初は得られていなかった。特にマイクロドーズ臨床試験は、その名のとおりに非常に微量の薬物を用いて測定する方法であり、薬効量投与時との相関性(線形性)が保たれる保証がなく、それを確認

する必要があった。また測定技術としても未熟な部分が多く、試験全体のマネジメントを含め、方法論を確立することが求められていた。そこで英国を中心に、すでに通常の臨床試験などの情報から、安全性や薬効量などが確認されている既存の薬物を用いてマイクロドーズ臨床試験を行い、その有効性や問題点を評価する検証型のプ

ロジェクトが開始された。

そのプロジェクトのひとつが、英国のCROであるエクセレロン社が主導し、イーライリリー社やロッシュ社など製薬企業4社が共同で行ったCREAM (the Consortium for Resourcing and Evaluation AMS Microdosing) 試験であり、その結果は2006年に発表された⁹⁾。この試験では、5つの既存薬剤が使用

され、そのうち3つは線形性が確認されたが、残り2つは十分な線形性は確認されなかった。ただ、この2つについても線形性が保たれなかった原因については、その他の情報から予測可能なものとされている¹⁰⁾。

もうひとつのプロジェクトは、EU 公的助成プログラムによる大型の研究事業 EUMAPP (The European Union Microdosing AMS Partnership Programme) で、2006 年 1 月に開始された。この研究では、前述と同じエクセロン社がコーディネートを担当し、EU 内にある 9 つの民間企業とアカデミアが参加し、動物実験などで問題になった代表的な 7 つの化合物を用いて検討を行った。その結果、静脈内に微量の薬物を投与する実験においては、線形性がよく確認された。一方、経口投与でのデータについては、静脈内投与ほどの線形性は確認されなかったものの、一致しない理由の多くが当該化合

物の化学的性質から推測可能であると結論された¹¹⁾。

以上 2 つの研究プロジェクトは、マイクロドーズ臨床試験の有用性や問題点を明らかにしたという点において画期的であった。また、これらの研究を推進することにより、エクセロン社をはじめとする欧州の CRO 企業にマイクロドーズ臨床試験を行うノウハウが蓄積され、人材の育成も図られた。

日本においても検証型のマイクロドーズ臨床試験プロジェクトが行われている。2008 年 10 月に開始された(独) NEDO のプロジェクト「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」である。本プロジェクトは、英国や欧州で行われた上記プロジェクトに比べても野心的であり、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含む種々の測定法によるマイ

クロドーズ臨床試験を融合させることによって、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、創薬を支援するための画期的な技術の開発を目的としている¹²⁾。上記の英国や欧州のプロジェクトでは AMS のみを用いているが、本プロジェクトでは PET や高性能の LC/MS/MS による測定も重視している。また本プロジェクトでは、医薬品の細胞内への取り込みや排出に大きく関わる薬物トランスポーターや代謝酵素、それらに関与する遺伝子多型の影響など、試験管内の実験や動物実験のデータと組み合わせ、数理モデルを構築することにより、マイクロドーズ臨床試験のデータからより広い範囲の予測を導きだす試みが行われている。本プロジェクトの最終的な結果は 2011 年に出される予定であり、欧州のプロジェクトを凌ぐ成果があるものと大きな期待が寄せられている¹³⁾。

7 マイクロドーズ臨床試験の活用と CRO の状況

企業活動、とりわけ製薬企業の医薬品開発情報は、ほとんど外部に出ることがなく、マイクロドーズ臨床試験実施の全容をつかむことは極めて困難である。米国研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA) による調査によれば、加盟 9 社の米国製薬企業において、2006 年から 2007 年の総計として 16 件、2008 年から 2009 年の計画総数が同じく 16 件と報告されている。しかしながら、実際にはより多くのマイクロドーズ臨床試験が行われていると指摘されている¹⁴⁾。英国では当初はベンチャー企業が開発した候補化合物のマイクロドーズ臨床試験が多く行われてきたが、PET や LC/MS/

MS などの測定技術の向上により、グラクソスミスクライン・セルヴィエ・メルク・アベンティス・アムジェンなどの大手製薬企業も実施するようになってきた。特に 2009 年から 2010 年にかけては状況が大きく変化し、マイクロドーズ臨床試験の受託数がほぼ倍増しているという報告もある¹⁴⁾。

PET はマイクロドーズ臨床試験の強力な手法のひとつであるが、グラクソスミスクライン社はイメージング技術が医薬品の開発方針に重要な情報を与えるものと認識し、2008 年に英国の Imperial College London のハマスミス病院に Clinical Imaging Center という研究所を設立している。この研究所にはそれぞれ 2 台の PET と

MRI が装備され、2010 年末までに開発する医薬品の約 40% にイメージング技術を活用すると発表している¹⁵⁾。このように欧米の大手製薬企業は、マイクロドーズ臨床試験を医薬品開発の手法のひとつとして積極的に取り入れていくと思われる。その背景には、前述した検証型のマイクロドーズ臨床試験が実施されたことによって CRO が育成され、企業が利用しやすい状態になっていることがある。

一方、日本の製薬企業のマイクロドーズ臨床試験の実施実績は、欧米に比べ低調で、報告例は少ない。中堅の小野薬品工業(株)が英国の CRO に委託してマイクロドーズ臨床試験を実施し、生物学的利用能などの結果から、その後の開発

を継続する判断を行ったと報告している。大手のアステラス製薬は長年の PET 研究の蓄積を活かし、国内の製薬企業としては初の PET や MRI を駆使した自社施設と研究所(バイオイメージング研究所)を設立し、今後マイクロドーズ臨床試験を始めるものと考えられる。

日本にも医薬品の開発ステージごとに様々な CRO が存在し、2000 億円以上の市場を形成しており、その能力や品質は欧米と比較しても非常に高いと言われている。従来は動物実験によって候補化合物

の安全性や体内動態などを評価してきたが、近年ではヒト細胞などを用いた試験を行う CRO なども増え、ヒトと動物をつなぐ試験法を積極的に取り入れていこうとする傾向が見られる。このうち一部の CRO は、上述の NEDO プロジェクトにも参加しており、既知の医薬品を使った検証型プロジェクトではあるものの、マイクロドーズ臨床試験を実施するためのノウハウ取得や人材育成が進みつつある。今後、日本でもマイクロドーズ臨床試験の活用が本格化すれば、微

量の化合物や代謝物を取り扱う技術力が磨かれ、欧米の CRO にも引けを取らない CRO へと発展することは十分に可能である。PET を用いるマイクロドーズ臨床試験については、設備などの面から AMS や LC/MS/MS と比べてハードルが高く、現在実際に実施可能な機関はごく一部の独立行政法人・大学・企業に限られる。よって PET による試験については、これら機関と CRO の連携を進めることが不可欠であろう。

8 日本におけるマイクロドーズ臨床試験の実施に向けた問題点と解決への提案

本レポートでは、マイクロドーズ臨床試験とその技術、医薬品開発の現状、国内外の研究動向や企業等の動向について述べてきた。欧州における検証型のマイクロドーズ臨床試験の結果などから、この方法は医薬品開発において有効な技術であり、今後盛んに行われていくと考えられる。欧米では、ベンチャー企業のみならず大手製薬企業においてもこの技術取り入れ、実際に医薬品開発への応用を開始している。

一方、日本においては、欧州のプロジェクトに若干遅れたものの、(独) NEDO によるプロジェクトが開始された。本プロジェクトには製薬企業のほか、CRO も参加しており、実際にマイクロドーズ臨床試験を実施することによって測定や分析技術等が習得され、人材の育成も進みつつある。しかしながら、現時点では国内の製薬企業が国内の CRO を活用してマイクロドーズ臨床試験を行う動きにはなっておらず、また試験を行うとしても海外の CRO を使う可能性が高い。全ての候補化合物にマイクロドーズ臨床試験を実施する必要はないものの、今後もこの状態が

続けば欧米との間で開発効率に大きな差が生じ、日本の製薬業界が衰退することが懸念される。

これを解決するためには、まず(独) NEDO プロジェクトの成果をベースに、実際にマイクロドーズ臨床試験が行われる体制を国内に構築するための施策を進めるべきである。検証型のプロジェクトが先行実施され、すでに実績のある CRO が欧米に存在している現状を考えた時、今後日本においてマイクロドーズ臨床試験が行われるには、欧米の CRO よりも高度な技術を持つ CRO とそれを担う人材を育成していく必要がある。幸い(独) NEDO のプロジェクトには国内 CRO が参加し、野心的な目標の下、より高度な予測技術が確立しつつある。日本の製薬企業が、欧米の CRO ではなく、国内 CRO を活用していくには、今後国内 CRO が実績を積んでいく必要がある。それには、国(経済産業省等)が製薬企業などによるマイクロドーズ臨床試験について資金面から支援を行うことで、国内におけるマイクロドーズ臨床試験活用の呼び水とし、製薬企業の委託と CRO の受託が次々に繰り返される好循環を生み

出すことが必要である。実際に参加する企業は、公募で決定し、大手・中堅の製薬企業だけではなく、バイオベンチャー、大学、独立行政法人などにも参加資格を与えるのも良い方法と考えられる。これにより、製薬企業や CRO が現実のものとしてマイクロドーズ臨床試験を体験し、CRO における技術的進化や人材育成、マネジメント能力の高度化が進むほか、製薬企業内においては、マイクロドーズ臨床試験を組み込んだ新しい医薬品開発体制が構築されるであろう。

上記の国内体制の構築に加え、文部科学省を中心に基盤的な技術開発を行うことも重要である。マイクロドーズ臨床試験は提唱されて 10 年にも満たない技術である。狭義の測定技術だけではなく、試料のサンプリングや処理方法など、あらゆる場面での高度化が必要である。特に PET による試験は、マイクロドーズ臨床試験における組織移行性などの判別をはじめ、その先に行う治療の効果判定までも行う分子イメージング技術として極めて有望である。PET によるマイクロドーズ臨床試験では、化合物の標識合成が重要であり、PET

による試験を進めるには効率の高い合成方法を確立し、多くの需要に応えられる仕組みを国内に構築する必要がある。PET によるマイクロドーズ臨床試験は設備の面からも他の方法に比べハードルが高いため、当面は分子イメージング研究を推進する(独)放射線医学総合研究所や(独)理化学研究所などが技術と設備を提供し、CRO と連携して PET によるマイクロドーズ臨床試験が行えるようになることが望ましい。

近年は抗体医薬やペプチド、核酸医薬などのいわゆる「バイオ医薬品」が多く登場し、医薬品の中でも存在感を大きくしている。これらバイオ医薬品に対するマイクロドーズ臨床試験は技術的にも確立

しておらず、その研究開発も必要である。

すでに述べたように、医薬品の開発には様々な学問分野の知識を総動員する必要がある、従来日本が得意とする分野のひとつであった。しかしながら、近年の日本の医薬品は、海外での開発を経て、日本に導入されることがしばしば見受けられ、医薬品開発の空洞化が懸念されている。マイクロドーズ臨床試験が海外で行われれば、医薬品開発の情報がさらに海外流出し、空洞化に拍車を招きかねない。逆に欧米に比べてもより高い技術を誇るマイクロドーズ臨床試験が請け負う体制が国内に構築されれば、日本の製薬企業はもちろん、海外の企業も日本での実施を

望むであろう。マイクロドーズ臨床試験がひとつの突破口となり、日本が世界の医薬品開発をリードする国となることで、多くの医薬品が効率的に開発され、病気で苦しむ国民と世界の人々の福音になることが望まれる。

謝辞

本稿をまとめるにあたり、山田一磨呂氏(田辺三菱製薬株式会社)、金淳二氏(小野薬品工業株式会社)、中井康博氏(大正製薬株式会社)、栗原千絵子先生(独立行政法人放射線医学総合研究所)、杉山雄一先生(東京大学大学院薬学系研究科)にマイクロドーズ臨床試験に関する貴重な情報を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Grass and Sinko, DDT Vol.6, No.12 (Supple.), 2001
- 2) Kola I, Landis J: Nat Rev Drug Discov 3, 711-715, 2004
- 3) 日本製薬工業協会広報委員会、DATA BOOK 2010, 35-56, 2010
- 4) 日比勝巳、医薬品業界における 2010 年問題と展望、マンスリーエコノミックレポート 7 月号、2009
<http://www.fukoku-life.co.jp/economic-information/index4.html>
- 5) 小野塚修二、政策研ニュース(医薬産業政策研究所) No.29, 16-19, 2010
- 6) 日本製薬工業協会広報委員会、DATA BOOK 2010, 1-26, 2010
- 7) 日本製薬工業協会広報委員会、DATA BOOK 2010, 58-70, 2010
- 8) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、薬食審査発 0219 第 4 号、平成 22 年 2 月 19 日
- 9) Lappin G et al. Clin Pharmacol Ther 80, 203-217, 2006
- 10) Bertino JS et al., J Clin Pharmacol 47, 418-422, 2007
- 11) 馬屋原宏、EUMAPP の諸成果—マイクロドーズおよび薬理学的投与量における薬物動態の比較研究、遺伝子医学 MOOK 別冊『マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開』、84-95, 2010
- 12) 杉山雄一ら、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、遺伝子医学 MOOK 別冊『マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開』、28-38, 2010
- 13) 前田和哉、薬物相互作用による薬物動態の変動予測法の開発、遺伝子医学 MOOK 別冊『マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開』、63-73, 2010
- 14) 栗原千絵子、マイクロドーズ・PET 分子イメージングに関する政策・規制の世界的動向、遺伝子医学 MOOK 別冊『マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開』、188-195, 2010
- 15) 岩崎甫、MD・PET 先進国イギリスからの報告—グラクソ・スミスクライン社における取り組み—、遺伝子医学 MOOK 別冊『マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開』、224-229, 2010

執筆者プロフィール



原田 良信

科学技術動向研究センター 客員研究官

独立行政法人 放射線医学総合研究所 企画部広報課 課長

<http://www.nirs.go.jp/index.html>

専門はゲノムサイエンス、実験動物学。放射線医学総合研究所入所後、色素性乾皮症遺伝子の単離とKOマウス解析に従事。その後、行政と研究の橋渡し役として様々な大型プロジェクトの企画立案に携わる。現在は、広報課長兼知財室長。農学博士。