

マイクロドーズ臨床試験の利用

第 96 回

マイクロドーズ臨床試験は、新薬開発の手段の一つとして期待されながら、わが国ではなかなか定着していない。医薬品開発のできるだけ早い段階で、可能性の高い候補化合物を絞り込むためのスクリーニングの手段の一つとして 1990 年代後半に英国で開発され、その後、欧米で実施が認められているものである。

■ 開発初期の候補物質スクリーニングに利用

手法としては、候補化学物質の極微量を放射性同位元素である炭素 14 やポジトロンを出す核種で標識し、健康人に単回投与し、体内動態を超高感度の測定機器で炭素 14 を分子レベルで追跡したり、体内分布を PET (ポジトロン断層撮影法) で追跡するものである。

それにより、開発初期の医薬品候補物質が目的とした体内動態を示すかどうかや、体内分布の状況を臨床試験第 I 相に入る前に調べて、候補物質の絞り込みをするための手段である。極微量の炭素 14 を検出するためには、AMS (加速器質量分析法) と呼ばれる、通常は考古学の年代測定等に用いる方法が用いられる。

従来の医薬品の開発においては、候補化学物質を動物に用いた薬効薬理試験や、薬物動態試験などである程度絞り込み、ガイドラインで決められた各種毒性試験を行い、また、治験用の試料は治験薬 GMP に則り製造し、治験届を出して、GCP に則り第 I 相臨床試験が行われる。

しかしながら、動物を用いた試験ではうまくいったのに実際にヒトへ投与した場合には、体内動態が動物で予想したものと異なったり、目的とした臓器に薬物が到達しなかったり、予想通りの体内分布が得られないため、開発を断念せざるを得ないケースも多い。その結果、開発のため

の時間と費用、そして、第 I 相試験に参加したボランティアの協力が無駄になることが多い。

そのような無駄をできるだけ減らすためには、開発の初期段階でそのような物質を開発ラインから排除することにより、開発の効率を上げるのみならず、第 I 相に参加するボランティアのリスクを減らそうとの目的で、欧米ではマイクロドーズ臨床試験が広く認められている。

■ 欧州や米国では臨床試験で利用が認められる

英国で始まったマイクロドーズ臨床試験は、その後、欧州では 2003 年 1 月に EU のポジションペーパーも出されて、超微量の化学物質を、簡素化された非臨床試験だけでヒトに投与することが認められていた。

また、欧州の動きを受けて、米国においても 1996 年からスクリーニング目的の臨床試験として既にこのようなヒトへの投与が認められていた。その後、FDA においては新薬開発の効率が近年大きく低下してきていることを受けて、それを打開するための方策として、2003 年にはクリティカル・パス・インシアティブ (Critical Path Initiative) を開始しているが、その一環として、探索的 IND (Exploratory IND) に関するガイダンスを公表した。その中で、従来のスクリーニング IND を前進させ、より条件の緩められた内容での探索的なヒトでの臨床試験を認めている。さらに、探索的 IND のための被検物質を製造するための施設に適応される GMP についても大幅に緩められている。

■ 有効な新薬開発の道具の一つとして広く利用拡大へ

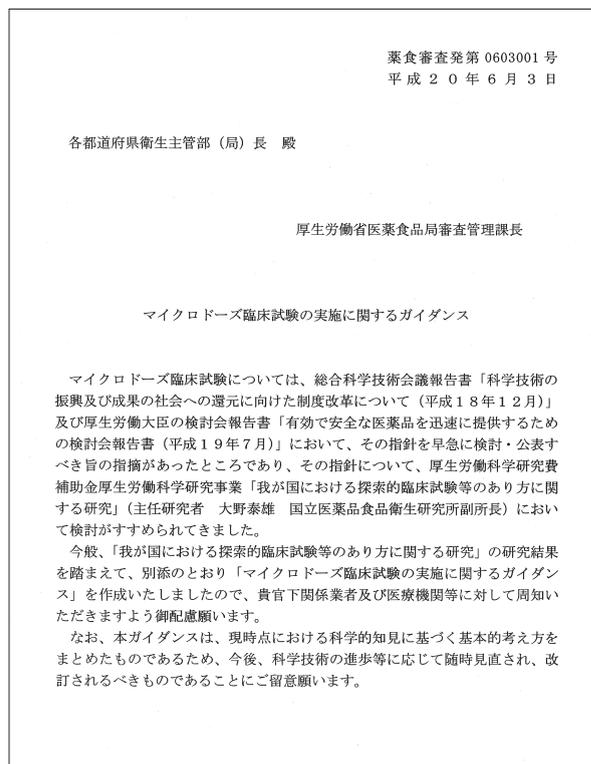
マイクロドーズ臨床試験をわが国に導入する際に問題となるのは、放射性物質を用いることによる被験者の安全性、前臨床試験として必要な試験の内容、そして、わが国独特の問題としては、医薬品医療機器等法の前で行うことが許されるのかどうか、許されないとしたら、臨床研究として可能なのかどうかである。

欧州と米国では超微量投与を認める前提となる非臨床試験の条件には若干の違いはあるが、いずれも、従来のICHで合意された臨床試験第I相の前提としての非臨床試験に比べると試験の種類や期間等多くの部分でその条件が緩められている。

マイクロドーズ臨床試験では、欧米ともに、投与回数は単回、投与量は予想臨床用量の100分の1未満で、かつ、最大でも100 μ g/man以下とされている。また、いかなる場合でも、投与される被検物質の総量は100 μ g/man/dayを超えてはいけないと定められている。

放射性同位元素を用いる件については、その量は超微量であり、体内被曝についても自然レベル以下で、放射線障害防止法の規制水準以下で、科学的には何の問題もないと言われている。

2008年には、厚生労働省はマイクロドーズ臨床試験のためのガイダンスを示して、国内でのマイクロドーズ臨床試験の促進のための環境づくりを行っている。また、政府の科学技術会議や日本薬物動態学会などの専門学会からも、繰り返し導入の促進に向けた提言がなされている。しかし、わが国の企業は欧米に委託して試験を行っているが、



候補化合物の情報が海外に流失するなど、新薬開発にとってはマイナス要因の一つとなっている。

マイクロドーズ臨床試験が万能ではないことは関係者が皆認めるところではあるが、新薬開発の道具の一つとして、欧米では使える道具が、わが国の企業や研究者も海外に依頼するのではなく国内でできるような環境づくりが必要である。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）