

アドメノート

レギュラトリーサイエンスにおける 薬物動態研究の役割(第6回) マイクロドーズ試験

福島県立医科大学・研究推進戦略室
稲野彰洋



はじめに

私は2008年より一般社団法人 医薬品開発支援機構にてマイクロドーズ臨床試験に携わりました。その経験から、本稿を担当することになりました。

マイクロドーズ試験の定義は、投与量の上限値である100 μg もしくは予想臨床量の1/100のいずれか低い量を曝露の限界とするヒト臨床試験となります。ヒト投与に必要な非臨床試験の要求事項が緩和されることが最大のメリットとなります。したがって、マイクロドーズ試験の実施タイミングで効率的なのは、化合物のスクリーニング段階といわれます。ただし、投与量制限から微量測定技術なしではマイクロドーズ試験の実施はほぼ不可能と言えます。PET, SPECT, AMS, LS, LC/MS/MSなどの分析方法の選択は、試験目的や化合物により異なります。その選択によって、準備期間やコストは大きく変動します。

かつて医薬品開発の中止理由の上位にヒトでの薬物動態特性が挙げられていました。ヒトにおける早期検証のために欧米地域がPhase 1(ヒトにおける臨床薬理試験, First In Man)よりも限定的な薬物曝露を前提に、非臨床試験の簡略化方針を出しました。2003年 EMEA「Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose.」(いわゆるヒト Phase 0 試験)、2006年 FDA「Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers. Exploratory IND Studies」がそれに当たります。日本薬物動態学会においても2004年の金沢年会フォーラムにおいて、早期ヒト試験の国内実現に向けての議論が進められました。国内では2008年厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が出されました。マイクロドーズ試験を支える基盤研究としては、2005年英国での CREAM 試験 (Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing) や2006年欧州の EUMAPP 計画 (European Microdosing AMS Partnership Program)があります。これらの計画では主に AMS を測定技術とし、臨床用量とマイクロドーズ

での PK パラメーター比較を行い、マイクロドーズ試験の妥当性検討が進められました。本邦でも2008年 NEDO(新エネルギー・産業技術総合開発機構)により橋渡しプロジェクト「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」(NEDO MicroDose-PJ)が展開されました。本邦でのプロジェクトはオミクス技術とマイクロドーズ試験を融合させた医薬品開発の最適化、インシリコ予測性を評価するツール開発の展望を開くものとなりました。

ICH-M3(R2)

医薬品開発の中止理由としての“ヒト薬物動態”は大きく改善をはじめ、有効性や有害事象がその主要な理由へとシフトしました。一方で医薬品の開発成功確率は停滞し続けました。FDA は2005年「critical path initiative」を発表、2006年に先に述べた exploratory IND をスタートさせました。Exploratory IND ではマイクロドーズという範疇にとどまらず、準薬効用量、薬効用量での探索的試験のアプローチ手法がガイダンス化されました。この領域の欧米による規制緩和と競争は、2008年の ICH-M3(R2)の STEP 4(国際合意)で収束し、2010年2月には国内通知「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」が出され、2012年8月には Q&A が出されています。ICH-M3(R2)では5つの臨床試験アプローチとそれぞれに必要な非臨床試験パッケージが解説されています。従来 Phase 1(ヒト臨床薬理試験として最大耐用量の探索目的)ではなく、アプローチ毎に薬物曝露量を制限しています。マイクロドーズ試験に該当するのは、アプローチ1と2の2つになりますが、準薬効用量のアプローチ3、残り2つのアプローチは薬効用量となります。それぞれの非臨床試験の要件など詳細はここでは割愛します。マイクロドーズの2つのアプローチは、繰り返し投与(5回まで)が可能かどうかという違いになります。

どのアプローチがどの程度使われているのか?といった統計は、今のところ公になっているものはないと思われます。医薬品の exploratory なステージの受託研究を得意とする海外 CRO の公開実績や公開される審査報告書の状況を見ますと、2つの手法に分かれるようです。1つ目はマイクロドーズ試験そのものをスクリーニング目的で実施すること。バイオマーカーとしての PET リガンドの性能確認は、マイクロドーズの範疇で実施されているパターンが多いように思います。もう一つは、従来 Phase 1 とマイクロドーズ概念を組み合わせる手法です。Phase 1 試験の臨床用量帯の単回投与試験の際に、アイソトープラベルした試験薬をマイクロドーズの概念で iv 投与します。本来の PK 試験に干渉することなく、mass balance 試験と