



展 TENBO 望

マイクロドーズ臨床試験の 現状と展望



栗原 千絵子

Kurihara Chieko

(放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター)

1 はじめに

「マイクロドーズ臨床試験 (MD 試験)」をめぐる議論は、「基準づくり」「(日本国内での)実施可能性」「線形性 (マイクロドーズ (MD) と治療用量の薬物動態の類似性)」についての議論から、「(MD から治療用量の薬物動態の)予測可能性」「経済効果」「成功確率」、さらに「応用可能性」へと移行しつつある。

基準、国内実施可能性の課題は、国際基準が整備され、日本で既承認薬を用いた MD 試験を実施する大型プロジェクトが遂行され、達成された。また、欧州と日本での大型プロジェクトにより一定程度の線形性と、線形でない場合にも MD から治療用量の薬物動態を「予測できる」ことが論証された。「経済効果」「成功確率」については、理論上の支持論が語られているが、実証されたとは言い難い。「応用可能性」については、MD 試験の手法を第 I 相試験に組み合わせる新たな試験デザインが活用されている。

本稿では、以上のような動向と今後の展望を述べる。

2 MD 試験の実施基準

MD 試験の概念は、2004 年欧州医薬品庁 (EMA) により提唱された¹⁾。米国では 2006 年に MD 試験を含む「Exploratory-IND」(探索的臨床試験)についての FDA (食品医薬品局) ガイダンス²⁾、日本では 2008 年に厚生労働省「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」³⁾が出された。2009 年には ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) の M3 ガイドライン (以下、M3)^{4,5)} で、臨床試験の各段階の要件となる非臨床試験を示す中で MD 試験の概念や実施条件も示され、「基準づくり」の課題は達成された。

MD 試験の定義、非臨床試験の要件、測定技術の特徴を表 1^{3,5)} に示す。日本の MD 試験ガイダンス³⁾ は、非臨床試験のみならず、製造、臨床試験に関する考え方も示しており、特に RI 標識する場合の要件について示した点が大い。

3 実施可能性・線形性・予測可能性

欧州を中心とする CREAM 試験 (Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing

表 1 MD 試験の定義、非臨床試験の要件、測定技術^{3,5)}

【マイクロドーズ臨床試験】

- アプローチ 1：総投与量 100 μg 以下 かつ NOAEL（無毒性量）の 1/100 以下 かつ 薬効量の 1/100 以下、単回または分割投与。
- アプローチ 2：各投与量 100 μg 以下 かつ NOAEL の 1/100 以下 かつ 薬効量の 1/100 以下、総投与量 500 μg 以下、最大 5 回分割投与。
- 非臨床試験の要件：薬理試験，一般毒性（アプローチ 1 は拡張型単回投与毒性試験，2 は反復投与毒性試験）。遺伝毒性は実施を推奨しないが，関連情報があれば提出。高放射活性物質（PET イメージング剤）は，薬物動態学的情報と放射線曝露量の推定。

【測定技術】

- AMS (Accelerator Mass Spectrometry, 加速器質量分析法)：¹⁴C などの放射性同位元素 (RI) で被験物質を標識。薬物動態プロファイルの予測，代謝物の構造解析が可能。
- LC/MS/MS (Liquid Chromatograph/Mass Spectrometry/Mass Spectrometry, 液体クロマトグラフ質量分析計)：RI 標識しない被験物質を用いる。薬物動態プロファイルを予測。
- PET (Positron Emission Tomography, 陽電子放射断層撮影法)：¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F などポジトロン放出核種を用い，組織内分布の確認，POC (proof of concept) 取得に有用。
- SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography)：¹²³I, ^{99m}Tc, ¹¹¹In などの RI を用い，組織内分布の確認，POC 取得に有用。

(CREAM) trial)⁶⁾，EUMAPP (European Microdosing AMS Partnership Programme)⁷⁾，日本での NEDO-MicroDose PJ (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)⁸⁾ の 3 つの大型プロジェクトが実施されると，大部分の化合物について「線形性がある」とはいえないが，線形である場合もそうでない場合も「予測可能である」ことを示す多くの実証的データが得られた (表 2)⁶⁻⁹⁾。

CREAM 試験，EUMAPP では，非臨床データからヒト薬物動態の予測に問題のある化合物を選び，MD からの線形性に焦点が当てられ，多くの場合に経口・静脈で ¹⁴C 標識体の MD 用量投与と，非標識体の治療用量投与を比較し，線形性がみられなかった部分については後ろ向きに考察している。一方，NEDO MicroDose-PJ では，薬物動態に影響する様々な因子の情報から，線形，非線形の双方が予測される化合物を選び，その影響の実証に焦点が当てられている。このため，非線形の場合も数理モデルを用いて精度高く予測し得ることを検討している。また，トランスポーターの機能についての基礎検討による仮説を臨床で検討し，薬物間相互作用や遺伝子多型，消化管吸収の影響に関わる予測技術が開発されている。

また，NEDO-MicroDose PJ によって，¹⁴C 標識合成の手順，標識化合物の臨床試験実施機関への搬入，ヒト投与からサンプル採取，測定に至るプロセス，及びこれらを受託できる機関が明確になった。1 人の被験者に複数の非標識化合物を同時投与する「カセットドーズ MD 試験」も実施され，CREAM 試験，EUMAPP には含まれない PET を用いた MD 試験も実施された意義は大きい。

4 経済効果・成功確率・応用可能性

MD 試験の経済効果，成功確率については，理論上の支持論が数多く語られてきたが，開発プロセスに MD 試験を入れる場合と入れない場合とで，承認に至るまでにかかるコストと，承認を得られる成功確率を実証的に比較することはほぼ不可能である⁹⁾。むしろ，非臨床の開発プロセスのある時点で，MD 試験により直面する問題を解決できる，という状況に遭遇したときに使える 1 つのツールであると考えた方が適切であろう。事例として，表 3 に学術的に公表された新規化合物 MD 試験の概要を示す¹⁰⁻¹⁵⁾。

応用可能性としては，経口薬の第 I 相試験に

表2 CREAM 試験, EUMAPP, NEDO MicroDose-PJ の概要比較⁶⁻⁹⁾

プロジェクト名・期間・主体・目的	方法	結果
<p>CREAM 試験⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2003年から2004年にかけて、英国 Xceleron を含む6つの民間企業からなるコンソーシアム「Consortium for Re-sourcing and Evaluating AMS (CREAM)」および、マンチェスター大学(英国)により実施。 ・目的:動物データからのヒト投与結果の予測に問題があると考えられた5つの薬剤のMD投与と治療用量投与を比較。 	<p>既承認薬4, 未承認化合物1につき下記の比較。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ZK253, midazolam, erythromycin: ¹⁴C 標識体のMD経口・静脈投与および、非標識体の治療用量の経口投与を比較。 ・warfarin: ¹⁴C 標識体のMD, 非標識体の治療用量を, 経口投与で比較。 ・diazepam: ¹⁴C 標識体のMD, 非標識体の治療用量を, 静脈投与で比較。 ・¹⁴C 標識体MDはHPLC・AMSで測定, 非標識体治療用量はLC-MSまたはHPLC-AMSで測定。 	<ul style="list-style-type: none"> ・diazepam, midazolam, ZK253は, MDと治療用量で, 半減期, クリアランス, 分布容積の一致性がみられた。 ・warfarinではクリアランスはMDから治療用量を予測できたが, 分布容積は予測できず, erythromycinの経口ではMDから治療用量の血中濃度を予測できなかったが, これらの理由は, 既に得られている情報から説明可能。
<p>EUMAPP⁷⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2006年1月から2008年6月, 欧州連合(EU)の第6枠組計画による助成金により, 英国 Xceleron 社, マンチェスター大学など, 欧州5か国の9機関が参加。 ・目的: <i>in vitro</i> および動物からの予測に問題があるとされた7化合物につき, MD用量と治療用量の薬物動態の線形性を評価, さらにMDと生理学的情報に基づくコンピュータ・モデルとで, 薬物動態学的予測の精度を比較。 	<p>既承認薬6, 未承認化合物1について下記の比較。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Fexofenadine, Sumatriptan, Propafenone, Clarithromycin, S-19812: MD経口・静脈投与, 静脈投与トレーサ量, 経口治療用量を比較。 ・Paracetamol: MD経口・静脈投与, 文献による治療用量と比較。 ・Phenobarbital: MD経口投与, 文献による治療用量と比較。¹⁴C 標識体はAMSで, 治療用量の非標識体はHPLCまたはLC-MSで測定。 	<ul style="list-style-type: none"> ・すべての化合物について, 半減期, クリアランス, 分布容積はMDから予測可能であった。 ・経口投与では静脈投与の場合のような線形性がみられなかったが, 候補化合物の選定には有用であり, 非線形の理由は既に知られている情報から説明可能。
<p>NEDO MicroDose-PJ⁸⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2008年10月から2011年3月*, 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託, 東京大学, 医薬品開発支援機構(受託機関), 摂南大学を中心に21機関(年度ごとに参加機関追加), 製薬企業13社の正式コンソーシアム, 臨床試験機関7機関および検体測定企業5社のコンソーシアムが参加。 ・目的: MDと治療用量の線形性に影響する因子を同定し, 量的手法による薬物動態の予測ツールを開発する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・既承認の20を超える医薬品を用いて, 20プロトコル以上の臨床試験を実施し, 非臨床実験および数学モデルと統合する。 ・¹⁴C 標識体を投与する2件を含み, 大部分は経口投与。PET試験, 患者対象試験, カセットドーズ試験などを含む。 ・¹⁴C 標識体のAMS測定, 各種標識体のPET測定, 非標識体のLC/MS/MS測定が含まれる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・本プロジェクトにおけるすべての臨床試験結果が公表されてはいるが, MD用量と治療用量の線形性に影響を与える因子についての仮説は実証されつつある。

*本プロジェクトは2011年4月より2012年3月まで, 組織再編し, 新規化合物のMD試験の実施を主たる目的として実施されているが, 本表は文献9)他に公表された範囲の情報に基づく。

文献6~8)参照の上, 文献9)より改編・加筆

において, 治療用量の経口投与を行いその t_{max} (最高血中濃度到達時間)の時点で同薬の ¹⁴C 標識体のMD用量を静脈投与し, 絶対生体利用率を推定する *iv*MicrotracerTMと称する試験デザインが活用されている。その例¹⁶⁻¹⁹⁾も表4に示す。

5 世界動向と今後の展望

世界全体での新規化合物のMD試験の実施状況を示す情報は限られているが, 米国研究製薬工業協会(PhRMA)が2007年に実施したアンケート調査²⁰⁾では, 加盟企業のうち16社が

表3 新規化合物のMD試験の実例

化合物	目的	試験デザイン	結果
ヒト免疫不全ウイルス等の生産の阻害、がん抑制効果等が非臨床で得られている新規化合物EM-1421 ¹⁰⁾ 。	本格的な非臨床試験を実施する前に、MD経口投与による吸収性をMD静脈投与と比較し評価する。	¹⁴ C 標識 EM-1421 のMDを、10例に、A：高脂肪の朝食後の経口投与、B：夜間絶食後の経口投与、C：夜間絶食後の静脈投与の3レジメンにつき、3期クロスオーバー。ウォッシュアウト7日間。	放射線量から測定したAUC（濃度曲線下面積）、尿中排泄量から、約100%の経口吸収性を推定。食事による t_{max} （最高血中濃度到達時間）の遅れ、 C_{max} （最高血中濃度）、AUCの減少が約25%、本化合物の経口吸収性は良好。
睡眠改善薬の抗ヒスタミン薬市販薬diphenhydramine、第I相まで進んだNBI-1、ヒト投与経験のないNBI-2、NBI-3、NBI-4の5つのH1受容体阻害剤 ¹¹⁾ 。	¹⁴ C 標識体のMDにより薬物動態プロファイルを比較し、臨床開発を進めるべき化合物を選択する。	¹⁴ C 標識体MD用量の5剤各群につき4例（計20例）をオープン・ランダム割付、各群につき夜間絶食後の経口投与および静脈投与を7日間のウォッシュアウトを置きクロスオーバー。	diphenhydramineは公表論文による治療用量と本試験でのMDとの線形性を確認。生体利用率はNBI-2、NBI-1、NBI-3、diphenhydramine、NBI-4の順、クリアランスはNBI-4、diphenhydramine、NBI-1、NBI-3、NBI-2の順で、生体利用率が高くクリアランスが低いNBI-2が最適と判断。
グラム陰性菌感染治療薬の候補化合物AFN-1492、AFN-1534、AFN-1672 ¹²⁾ 。	3化合物はマウスで有効性を示したがラット、イヌで生体利用率と半減期に不一致があった。MDにより最適化合物を選択。	¹⁴ C 標識した3剤MD各群につき4例を割り付け、各群につき夜間絶食後の経口投与および静脈投与を1週間のウォッシュアウトを置きクロスオーバー。	AFN-1534は生体利用率が81%、半減期が経口・静脈投与とも約30時間。AFN-1492、AFN-1672は、いずれも半減期が1~2時間ほどであった。
動物での生体利用率が0.4~16%であった化合物A ¹³⁾ 。	Aの単回静脈内投与と単回経口投与後の血中暴露と生体利用率および毒性代謝物の存否の確認。	¹⁴ C 標識したAを、9例にMD経口投与、ウォッシュアウト7日間の後、9例のうち7例に静脈内投与。	経口投与の絶対生体利用率は約10%、有効血中濃度に到達させるには24~54 mg/ヒトが必要と示唆され、コストも充分適合範囲、開発可能と判断。毒性代謝物はヒトでは生成しない可能性が高いと示唆された。
第II相臨床試験中のHIV-1治療用非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬RDEA806 ¹⁴⁾ 。	MD静脈投与から臨床用量の薬物動態を予測できることを確認。	RDEA806の ¹⁴ C標識体MD（80 μg）単回静脈投与単独と、RDEA806錠剤200 mg経口投与後 t_{max} にRDEA806の ¹⁴ C標識体MD（80 μg）静脈投与。	MD単独静脈投与および経口の t_{max} での投与と臨床用量の経口投与の線形性を確認。また、200 mg経口投与の生体利用率は21.2%、より高用量では40%を超えた。
非臨床試験で種差のみられた新規化合物PF-184298およびPF-4776548 ¹⁵⁾ 。	ヒトにおける薬物動態を予測。	PF-184298：各群にプラセボ対照を置き計8例、3群に3用量を経口投与、同様に9例2群で一部に相互作用のある薬物を投与の2試験。PF-4776548（MD試験）：各群5例2群に、 ¹⁴ C標識体100 μg（0.27 μCi）の経口または静脈投与。	PF-184298は探索的臨床試験の用量で相互作用のリスクも予測でき開発を進める判断がされた。PF-4776548はMD試験により開発中止。

文献10~15)より作成

回答し、MD試験については、9社の合計で2006年に3件、2007年に13件の実施経験、2008年に7件、2009年に9件の実施計画があることが示された。

GSK社 岩崎は（2010年）²¹⁾、同社で2009年までに5件のMD試験を行っており、4件では¹⁴Cを経口又は静脈投与しAMS測定、うち2件は臨床量投与を併用する「Enhanced Phase I」

表 4 新規化合物の *iv*Microtracer™ 試験の実例

化合物	目的	試験デザイン	結果
新規化合物（特徴等の記載なし） ¹⁶⁾ 。	絶対生体利用率および静脈投与の薬物動態を同定する。	8例に新規化合物 80 mg 経口単回投与、 t_{max} の時点で、同薬の ¹⁴ C 標識体 80 μ g (200 nCi) の静脈単回投与。	絶対生体利用率は 32~34% であった。
抗炎症活性とホスホジエステラーゼ阻害活性を持つ新規化合物 CC-11050 ¹⁷⁾ 。	CC-11050 カプセル経口投与の絶対生体利用率を推定する。	6例に 100 mg の CC-11050 カプセル経口単回投与、 t_{max} の時点で、同薬の ¹⁴ C 標識体を含む 25 μ g (35 nCi) の静脈単回投与。	絶対生体利用率は 25.49% という低い値であった。
開発中の C 型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害薬 A ¹⁸⁾ 。	絶対生体利用率を測定する。	6例に 200 mg の A 経口単回投与、 t_{max} の時点で、同薬の ¹⁴ C 標識体 100 μ g (100 nCi 未満) の静脈単回投与。	絶対生体利用率は 41% であった。
薬物動態にそれぞれ問題のある開発中の 3 化合物 X, Y, Z。Y, Z は X のバックアップ ¹⁹⁾ 。	3 化合物について薬物動態パラメータおよび絶対生体利用率を確認する。	6例に 250 mg の X 経口単回投与、 t_{max} の時点で、同薬の ¹⁴ C 標識体 20 μ g (270 nCi 未満) の静脈単回投与。Y, Z についても <i>iv</i> Microtracer を行う。	X の絶対生体利用率は 15% と低く、開発中止。Y は半減期が 1.55 時間と短く、開発中止。Z は絶対生体利用率 95%、半減期は 11.1 時間、Z の開発を進めることとした。

文献 16~19) より作成

試験であったこと、2010 年前半には、AMS を用いて 3 件の実施が計画され、前年後半からは 4 件の MD 試験に PET を組み合わせた試験が開始され、トレーサは 3 例に ¹¹C、1 例に ¹⁸F が用いられたこと、今後はこの組み合わせの試験が標準的な方法となる予定で約 20 試験が予定されている、と述べている。

英国 Quotient Clinical 社 Stevens の 2010 年 12 月の発表²²⁾ では、新規化合物の MD 試験の受託は 2004 年 5 月以来 12 化合物で、委託者はベンチャーから大手製薬企業にシフトしており、大型企業は MD 試験のみならず *iv*Microtracer™ 試験に着手している、と報告された。*iv*Microtracer™ 試験はこの時点で準備中の 5 試験を含み 15 試験を受託しているとのことであった。同氏への翌 2011 年 12 月のインタビュー²³⁾ では、合計 50 化合物以上の MD 試験・*iv*Microtracer™ 試験を実施しており、うち半数ほどが純粋な MD 試験であると述べている。

今後の展望としては、既承認薬を用いた MD 試験大型プロジェクトの結果が多数公表され、その手法は深化し予測可能性は高まる一方、新

規化合物の MD 試験は、確実に増加傾向を示しながらも公表情報は限られたまま、各企業のニーズに応じた実施が定着していくことが予想される。

参考文献

- 1) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products, CPMP/SWP/2599/02/(2003); CPMP/SWP/2599/02/Rev 1 (2004)
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Exploratory IND Studies (2006)
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」, 平成 20 年 6 月 3 日, 薬食審査発第 0603001 号
- 4) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2) (2009)
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、「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」

- について, 平成 22 年 2 月 19 日, 薬食審査発
0219 第 4 号
- 6) Lappin, G., *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**(3), 203–215 (2006)
 - 7) European Microdosing AMS Partnership Programme (EUMAPP), Outcomes from EUMAPP-A study comparing in vitro, in silico, microdose and pharmacological dose pharmacokinetics, <http://www.eumapp.com/>
 - 8) Sugiyama, Y., *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63**(7), 494–502 (2011)
 - 9) Kurihara, C., *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63**(7), 503–510 (2011)
 - 10) Stevens, L., *et al.*, A microdosing study to assess the oral absorption of ^{14}C -EM-1421 in healthy male subjects, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), Poster (2006)
 - 11) Madan, A., *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*, **67**(3), 288–298 (2009)
 - 12) Stevens, L., *et al.*, Intravenous and oral microdose pharmacokinetics of three novel inhibitors of fabI in healthy subjects, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), Poster (2009)
 - 13) 金淳二, 他, 製薬企業からの期待—創薬研究から臨床開発への架け橋を築く—, 第 30 回日本臨床薬理学会年会 (2009)
 - 14) Stevens, L., *et al.*, Microdose and microtracer intravenous pharmacokinetics of RDEA 806 in healthy subjects, ASCPT, Poster (2009)
 - 15) Harrison, A., *et al.*, *Xenobiotica*, 1–18 (2001) (Early Online)
 - 16) Stevens, L., *et al.*, Phase I and early clinical studies to determine absolute bioavailability and intravenous pharmacokinetics using microtracer intravenous doses of ^{14}C -radiolabelled drug, AAPS, Poster (2008)
 - 17) Wu, A., *et al.*, Absolute bioavailability of CC-11050, a low water soluble NCE, using an iv microdose of [^{14}C]-CC-11050 solution concomitantly with an oral unlabeled dose, ASCPT, Poster (2010)
 - 18) Gao, L., *et al.*, Application of accelerator mass spectrometry in microdose absolute bioavailability studies, Bioanalytical Conference, Poster (2010)
 - 19) Vanessa, Z., *et al.*, The use of the IV microtracer technique to drive formulation optimization The Online Journal of Scientific Posters (2011)
 - 20) Karara, A.H., *et al.*, *J Clin Pharmacol*, **50**(4), 380–391 (2010)
 - 21) 岩崎甫, 遺伝子医学 MOOK 別冊・創薬技術の革新: マイクロドーズから PET 分子イメージングへの新展開, メディカルドゥ, 224–229 (2010)
 - 22) Stevens, L., Microdose and microtracer techniques in candidate selection and compound characterization, Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (2010)
 - 23) Stevens, L., *et al.*, 臨床評価, **39**(3), (2012) (in press)