

資料

ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第四シリーズ)

Ⅸ. ヒトにおける放射性薬物動態(hot ADME) 試験—日本における現状と将来—

中島栄一

Reprinted from
RADIOISOTOPES, Vol.54, No.8
August 2005



Japan Radioisotope Association

<http://www.jrias.or.jp/>

資 料



ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器 (第四シリーズ)

IX. ヒトにおける放射性薬物動態 (hot ADME) 試験
—日本における現状と将来—[†]

中島栄一

アボットジャパン株式会社 市販後安全管理部
270-2214 千葉県松戸市松飛台 278 松戸第2工場Key Words : whole body autoradiography, radioluminography, imaging plate, densitometry,
radioisotope human ADME (adsorption, distribution, metabolism, excretion)
study, accelerator mass spectrometry

1. はじめに

一つの新薬を世に送り出すまでには通常十数年という長い期間がかかる。動物とヒトの間に見られる薬物体内動態の種差を埋めるために、幅広い動物実験でヒトに期待される薬効を見出し、予期されないような副作用でも見落とすことなく排除する試験の集積が不可欠であるためである。試験管レベル (in vitro) の試験で見出された候補化合物が、イヌやサルに直接投与した in vivo 試験では毒性が強かったり、吸収率が低いか代謝が早いかで有効な血中濃度が得られず不採用になるケースが多い。またサルで優れた薬効があり副作用の低いものが選出されても、代謝物のパターンがヒトと違っていた場合には類似した代謝パターンを示す動物種で安全性試験等一連の試験をやり直さなければならない。一方で、動物では効果が得られずにド

ロップしてしまった薬剤も、ヒトだけで効果が見られそうなきは拾うことができるかもしれない。

このような種差、人種差や個人差に起因する薬効や副作用の差異を予知し有効かつ安全な新薬を効果的に開発するには、早い機会にヒトで試験をすることがどうしても必要となる。そのために有効な手段の一つが、ヒトの組織を用いた in vitro の代謝試験であり、もう一つはボラソティアに RI 標識薬物を投与して吸収・排泄や代謝動態 (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion : ADME) を調べる、ヒト放射性薬物動態 (hot ADME) 試験である (図1)。

2. ヒト組織の研究利用への歩み

関連する事例として、ヒト組織の研究利用実現への歩みを参考にしたい。

ヒトの組織を医薬品の開発研究に応用する問題は、その有用性が極めて高いことから、欧米の受託機関で活発に実施されてきたが、日本ではようやく 2000 年にヒト組織利用研究が認可された。

ヒト組織の研究利用とは、例えば、最近の傾向としてエリスロポエチンなどヒトの生体成分で強い薬理活性を有する医薬品が盛んに開発さ

[†] Instruments for Radiation Measurement in Life Sciences⁽⁴⁾. IX. ADME Studies of Labeled Pharmaceuticals in Human—Overview and Current Development in Japan—.

Eiichi NAKAJIMA : Abbott Japan Co. Ltd., Safety Management Department, 278, Matsuhidai, Matsudo-shi, Chiba pref. 270-2214, Japan.

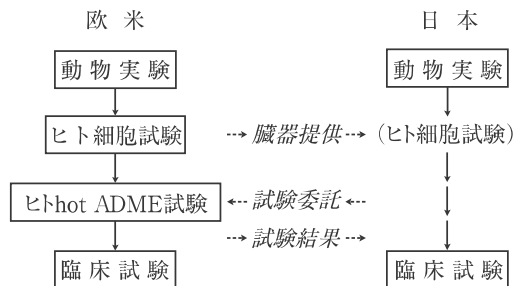


図1 創薬研究における動物からヒトへの流れ

れているが、これらのヒトに対する抗原性や発がん性を予測する変異原性試験の応答性は、ラットとヒトではかなりの差が見られることから、医薬品の開発段階において、早期に予め少量のヒト組織、例えば肝臓成分を使用して、試験管内テストを行うことにより、動物では現れにくい類のヒトにおける毒性を発見できる可能性が大きい。また、手術患者の組織で代謝酵素に関する個人情報进行调查しそれを患者に提供できれば、その後の治療における薬物の投与量や薬物相互作用の特徴によって、患者一人一人に最適な薬物療法のスケジュールを選択でき、安全性と薬効を最大限に高めることが可能になる。

米国においては、移植を目的として摘出された肝臓が何らかの医学的理由で本来の目的に用いられない場合、その肝臓を基礎研究に用いることが法律で許されており、それを社会で有効に機能させるネットワークが確立されている。この事情はヨーロッパにおいても多少の差はあるものの同様である。

一方、日本では、人体組織の捉え方における社会的、感情的、倫理的背景がヨーロッパと大きく異なる。脳死患者の移植臓器がたとえ医学的理由で移植不適合でも、臓器移植法は研究目的に使用することは許さず、焼却処理を義務付けている。

この問題に対して、日本学術会議第7部トキシコロジー研究連絡委員会、HAB (Human and Animal Bridge) 協議会、日本製薬工業協会 (製薬協)、ヒューマンサイエンス振興財団などが、

欧米並みにヒト組織の有効活用を実現することを目指して活動してきた結果、移植不適合臓器に換わるヒト組織として、平成9年12月に厚生大臣の諮問による「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」に関する専門委員会が発足するに至った。その結果、平成10年12月の厚生省科学審議会総会で手術切除された組織の一部 (検査などに使用した残余部分) を有効活用することを認める最終報告書が承認され、ついに12月16日に大臣答申が実現して、異例のスピードで日本におけるヒト組織の医薬品開発、研究利用が初めて可能になったのである。

しかしながら、使用できる試料は手術切除された組織の一部に限定されているために量的に限界があつて、希望者の要求を満たすには至っていない。また組織が研究機関にわたるまでの流れの不透明さによる提供者自身へのコンプライアンス (信頼性保障) の難しさがあつて、なお欧米からの輸入に頼っているのが現状である。このような状況のもとで、日本薬物動態学会 (渡辺淳会長・当時)、日本トキシコロジー学会 (唐木英明理事長・当時) はじめ関係機関が中心となって、移植不適合臓器の研究利用実現に向けて、行政への要請等の努力が続けられている。

3. 日本におけるヒト hot ADME 試験

一方、実際にヒトに投薬した場合にどのくらい吸収されるのか、尿、糞中にどれくらい排泄されるのか、或いは重要な代謝物の見落としはないか、といった問題を評価するには、上記の *in vitro* 試験や非放射性薬物による *in vivo* 試験では不十分であつて、ヒト hot ADME 試験を行う必要がある。

欧米では動物でのラジオリミノグラフィ (RLG) による定量的な全身オートラジオグラフィ (WBA) など で内部被ばくを算出し、International Commission on Radiological Protection (ICRP) 勧告に照らして被験者の被ばく線量が規定値以下であればヒトによる hot

○ スイス	放射線防護法防護令第28条 生理学研究及び薬学研究のためのヒトに対する非密封RI線源及び密封 RI 線源の適用は、プロジェクト毎に、連邦保健庁の同意を必要とする。
○ ドイツ	放射線防護令第41条 医薬研究における RI または電離放射線の人体への使用

図2 海外の法律

ADME 試験が認可され、新薬開発に必須の試験として十数年前から実施されている (図2)。

しかし、日本では研究目的で RI 化合物をヒトに投与することは許可されておらず、全て海外の受託機関に依存せざるをえない状況にある。そこで製薬協では1980年代に RI 部門を設けてヒト hot ADME の日本での実現に向けて検討を始め、薬物動態学会のフォーラムで1991年と翌年の2回に亘りこの問題を取り上げ、欧米の実施状況を紹介している。続いて1993年には RLG の検証試験を製薬機関二十数社の共同で実施し、体内残留 RI による内部被ばくの評価法を提供している。これらの成果を踏まえて厚生省、科学技術庁への陳情を行っているが実現には至らなかった。その後もヒト hot ADME 試験は全て欧米に委託又は共同開発することとなり、新薬開発の対欧米競争力を低下させる一因として解決が望まれていた。

最近になってようやく日本に追い風が吹きは

じめた。平成13年6月1日医薬審第796号「医薬品の臨床薬物動態試験について」に、ヒトの hot ADME 試験を想定したと解釈される表現がガイダンスとして謳われたのである (図3)。

これによって、ヒトでの薬効や安全性を評価するうえで排泄経路の掌握を含めたマスバランス試験が必要であることが認識され、RI 標識化合物を用いた試験は、マスバランスを迅速かつ効果的に調べるための唯一の方法であることが評価されてきた。そこでヒト hot ADME 試験の意義が再び注目されることとなり、例えば製薬放射線コンファレンス (PRC) では、製薬機関に所属する放射線取扱主任者の視点でヒト hot ADME 試験を検討する分科会を2000年に発足させた。活動の方向性を文部科学省との定例的な面談で確認し、薬物動態学会、日本アイソトープ協会放射線取扱主任者部会ははじめ関連機関と連携をとりながら、海外の法体系とのギャップを埋める作業を進めているところである。

4. WBA

RI 標識薬物によるヒト試験を実施するにあたって、予め動物で分布試験を行い体内被ばくが限度レベル以下であることを確かめる必要がある。体内被ばくは欧米ではヒト hot balance 試験を行う前にヒトに類似した代謝動態を示す動物を選んで、RLG による定量的な WBA で組織中濃度の半減期を求めて、ヒトでの被ばく線量を予測している (図4)。

Ullbeg が WBA 法を初めて報告して以来、

3. 被験薬および被験薬剤

開発の初期段階から、最終製剤を用いて薬物動態が検討されることは少ないが、申請前段階までには最終製剤を用いて薬物動態試験を実施し、薬物動態パラメータを求める。

なお、被験薬を安定同位元素や放射性同位元素で標識して使用する場合は、標識により被験物質の薬物動態的な性質が変わらないよう留意する。

6.2.1.1 単回投与試験

単回投与試験においては、志願した健常者あるいは患者に単回投与したときの被験薬および代謝物の血中濃度推移を検討する。さらに、尿および必要に応じて糞便中における被験薬量並びに代謝物組成とその量を測定し、物質収支を検討する。…

(「医薬品の臨床薬物動態試験、平成13年6月」より)

図3 臨床薬物動態試験ガイダンスから

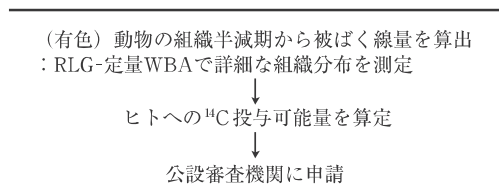


図4 英国におけるヒト Hot Balance 試験を実施するまで

本年で50年の節目を迎えた。1954年に発表¹⁾された³⁵S-ペニシリン塗布ヤギ乳房のオートラジオグラムは、薬効発現部位での標識RIの分布を2次元画像で鮮明に示したもので、その後の薬物分布研究の普及にWBAがどれほど貴重なデータを提供してきたか、計り知れないものがあつた。当時は、液体シンチレーションカウンタ(LSC)はまだ開発されておらず、³Hや¹⁴Cなどのsoft β 核種は薬物動態研究の対象とならなかつたころのことである。そのような状況の中で、オートラジオグラフィの位置解像力と感度を活用して、試料を急速凍結し、切片作成から凍結乾燥までの全過程を凍結下で行うことでRI分布位置の二次的な移動を防いだこと、氷結全身切片をテープ上に粘着保持しうる支持体としてスコッチNo.810を見出したことなど、種々の難関を克服しWBA法を実現させたモチベーションはどこにあつたのであろうか。その後Ullbergらが手がけたストレプトマイシン、クロルキン、ニコチン、塩素系農薬、水銀化合物、⁹⁰Srなど、人体でadverse effectが危惧されたものの分布を鮮明なオートラジオグラムで示し、悪影響との因果関係を説得力ある画像で証明した成果は注目される。例えばメチル水銀が無機水銀に比べて中枢移行性が高く、副作用の危険性を指摘した成果が、スウェーデンでの水俣病発生を阻止した一因であることは知られるところである。

その後日本に導入されたのは10年以上が過ぎたころと思われる。筆者の知るところでは、日大獣医学部の細谷英夫教授がスウェーデン王

立獣医学校のUllbergの研究室に遊学し、帰国後-16度の冷凍室を持つ本格的なWBA用施設を立ち上げている。その当時は、日本でもサリドマイドをはじめとする薬物の副作用が社会問題となり、製薬機関などでWBAへの関心が高まることとなつた。筆者も細谷研究室の研究者として、1965年に当時の所属機関であつた三共から派遣されてWBAシステムの立ち上げに臨席することができた。そして長尾壮七名誉教授(当時講師)の指導の下で³⁵S-O-acetoglycolyl-S-furoylthiamine及び³⁵S-thiamineの Maus体内分布のWBAによる検索を手がけ、その成果をビタミン誌に投稿(長尾, 細谷共著, 1966年)²⁾したのが幸運にもおそらく国内初のWBAによる薬物の動態研究報告となつたことは望外の喜びである。一葉のオートラジオグラムの情報は、全身分布の特徴を一目で識別できるインパクトを持つことから、¹⁴C- γ -BHCがゴキブリの胸部神経節に移行することを示した像は、1969年の本誌³⁾の表紙とともに、日米合同農薬研究発表会で栗原委員長(ライフサイエンス部会アイソトープトレーサー研究用機器専門委員会)によって報告され、proceeding(“Biochemical Toxicology of Insecticides”(Academic Press Inc., 1970))⁴⁾の表紙にも登場している。細谷研究室には1954年以降のUllbergらの報告を掲載したjournalが全てといえるほど集められており、そのおかげでさまざまな薬物を手がける際の切り口に豊富なヒントを得ることができたことに感謝している。

こうしてWBAは進藤(三共)はじめ多くの研究者の努力によって薬物動態研究における有用性が証明され、日本における新薬の許可申請資料に必須な項目としてガイドラインにもりこまれることとなつた。

一方、ヒトhot ADME試験で体内被ばくをより正しく評価するには、全身の分布を漏れなく測定することが望まれる。WBAは従来の臓器摘出法では困難な詳細分布、体液中分布が測定可能なことから、X線フィルムに蓄積された

放射能情報を定量的に取り出す試みが盛んに行われた。

筆者は NIH・大脳代謝研究室の Sokoloff のもとでドラムスキャン型デンシトメータ (DM) による脳局所グルコース代謝率 (LCGU) 測定法を習得し、1985 年にシステムのコピーを導入して、WBA の定量への応用性を検討した。LCGU 法は Sokoloff によって 1977 年の *J. Neurochem.* に発表され、代表的な総説 (*Am. Neurol. Assoc.*, 1979) が宮岡 (順天堂大, 脳外) によって翻訳・紹介されている。X 線フィルムの読み取りは位置精度の高いドラムスキャン型を採用して、フィルム全面を 100 μm の光径で高速走査したデータをコンピュータで処理するもので、 ^{14}C -deoxyglucose の脳内濃度が X 線フィルムの定量可能範囲に収まることから、脳の微細組織構造に対応した脳機能活性を詳細に測定するには極めて有効な手法であった。一方、WBA の広範囲な濃度分布はしばしば X 線フィルムの定量可能範囲を超えるために、露出時間を必要に応じて複数設定するなどの工夫が必要であった。

そのわずか数年後に、輝尽性蛍光結晶を放射線検出体とするイメージングプレート (IP) が、X 線フィルムに比べて数千倍の感度を持つディテクターとして富士写真フィルム株式会社によって開発され、バイオイメージングアナライザーシステム (BAS, モデル BA-100) として発売された⁵⁾。そこで、 ^{14}C 標識薬物投与ラットの全身切片を IP と X 線フィルムそれぞれに露出し、BAS (BA-100) 及び上記のドラムスキャン型デンシトメータシステムで組織中濃度を求め、従来の臓器摘出—LSC 計数法で求めた組織中濃度と比較したところ、比較可能な組織では一部を除いて三者の定量値がよく一致すること、BAS-IP の測定可能な直線領域が DM に比べて 3~4 桁広く、BAS がオートラジオグラフィの定量システムとして極めて優れていることが明らかとなった。その結果は、BAS による初めての WBA 定量事例として、1987 年の“第 3

回薬物代謝研究の進歩講演会—定量的全身オートラジオグラフィ—”(座長：放射線医学総合研究所・松岡, 第一化学薬品株主催), 翌年の ISSX (神戸) 及び薬物動態学会誌⁶⁾ で発表した。それによって IP による BAS の高感度と広い直線領域が確認された一方、記憶容量や解像度の不足など装置面の問題点や、一部の臓器で三種定量法による濃度値に差が見られたことなどの課題が提起され、その後の本手法に関する研究会発足の一契機となった。

50 年前に Ullberg によって定性的な組織中濃度測定法として確立された手法が、現在、定量法として蘇り、WBA として写し取られた情報の確かさを改めて認識させられたことに感銘を覚える一人である。

5. Radioluminography

輝尽性蛍光現象による定量的オートラジオグラフィ技術は世界で初めてのことであり、医学・薬学研究をはじめ遺伝子、蛋白質構造解析、RI 管理など、異なる領域の有志が集って研究会を発足し、技術の啓蒙と応用性の情報交換を目指すこととなった。そして本技術の名称が故塩谷繁雄東大名誉教授ら準備委員会の発案でラジオルミノグラフィ (Radioluminography, RLG) と名づけられ、1990 年に RLG 研究会第 1 回記念講演会開催でスタートした。以来、2005 年で 25 回を迎えて、会の役目もようやく果たせたかと思うこのごろである。RLG の原理と応用性に関しては、“ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器 (第 3 シリーズ)” で詳細に紹介されているのでご参照ください。

このように WBA-RLG 法が新しい放射線測定法として評価された背景には、国内、海外で実施された複数の製薬機関による validation 共同試験の存在がある。例えば薬物動態学会フォーラム'93 で実施された製薬機関 20 社による「RLG による RI 標識薬物の動態に関する多施設 validation 共同研究」(代表世話人 三共・田中実) では、5 人の学識者による評価委員会が

おかれ、注意深く実施されるとき、従来の手法と等価な成績を与えるのみならず、従来法では不可能な組織の微細構造に対応した組織中濃度が得られるなど、幾つかの点で優れた有用性が立証されたものと評価された⁷⁾。この成果は大野（国立衛生試験所）、重松（生体科学）らにより海外に紹介され、欧米の研究者から注目されることとなった。この validation 試験で課題として残された各施設の装置間の感度差とキャリブレーションカーブの再現性については、引き続き国内⁸⁾、海外⁹⁾で実施された同様の validation 試験等で検証されている。

5・1 RLG 研究会ワーキンググループによる 第 1 回及び第 2 回多施設共同試験⁹⁾

参加機関：旭化成工業，エーザイ，大塚製薬，大塚製薬工場，鐘紡，協和発酵工業，興和，三共，三和化学，塩野義製薬，住友化学工業，生体科学研究所，大正製薬，武田薬品工業，第一化学薬品，大日本製薬，田辺製薬，中外製薬，帝人，帝人バイオラボラトリーズ，日本化薬，日本新薬，日本バイエルアグロケム，ネモトサイエンス，藤沢薬品工業，三菱化学，ミドリ十字，協力：富士写真フイルム

5・1・1 感度の面均一性：14 社

20×40 cm の IP に同サイズの¹⁴C 標準線源を密着し、全面を 1.2 cm 角で 512 の ROI (Region of Interest) を設けて読み取り値 (Photo Stimulated Luminescence, PSL) を測定した結果、偏差は 14 施設中 6 施設が 3% 未満に収まり、読み取り機の調整が良好であることが示された。一方残りの施設では大き目の偏差が見られ、これらは読み取り機を再調整することにより消失したことから、定期的に点検を行い、異常があったら自分で調整するか、メーカーによる再調整をうけることが測定の信頼性を保証する上で重要となる。一方、馬場らは β 線エネルギーのより高い¹⁴⁷Pm 平面線源による、IP の感度検定法を提唱している¹⁰⁾。

5・1・2 切片厚の再現性：12 社

ブロック内に埋めた 6 か所の標準試料で全身切片厚の再現性について検討した。まず同一切片内での変動率 (CV) は、50 μ m 厚で 12 施設 324 枚の切片についての CV は 2.36% であり、5% を超える切片は全体の 5% 未満であった。また同一部位での異なる切片間の変動は平均 2.93%，同一ブロックでの変動は 3.29% であった。更に、全施設内での厚さの変動は平均 3.77%，最大施設 6.62%，最小施設 2.20%，であった。

5・1・3 外部標準試料による直線性の検討と 組織中濃度への変換：15 社

Amersham 製 10 濃度段階の¹⁴C-標準線源 (STD) 2 セットを数社で回送して PSL の直線性、再現性について検討した。単純な直線回帰をした場合いずれも r^2 で 0.9945 以上であり、従来の種々の報告と同様に直線性は極めて良好であった。再現性は施設内で高かったが、施設間での PSL の応答性はばらつきが見られた。これはレーザの劣化、温度差、電源の安定性など施設間の読み取り機の状態を反映したものと思われる。しかし回帰式のパラメータの再現性は高く、回帰適応性も良好であり、定量値の施設による差異はないものと考えられる。IP 内での日内及び日間再現性は、PSL の逆数で重み付けし直線回帰した場合 CV で 10% 未満であり、施設間での差はほとんど見られなかった。標準 IP と使用中 IP の比較では古い IP の応答性が 10% 程度高く、使用回数ではなくロット間の差が示唆された。次に凍結ブロックから採取した各種臓器の LSC による濃度値と、RLG 法で均一性のある組織の PSL 値とのキャリブレーション値はほとんど一致し、施設間変動もほぼ同程度となった。

5・1・4 測定値の精度，検出限界

81×81=6561 ピクセルの測定値の標準偏差 (SD) は PSL のほぼ平方根に比例し、施設の違いにあまり依存しなかった。また検出限界については STD 領域内で PSL とその CV の相関

性を求めた場合には、CV 値は PSL と ROI のサイズから推定できることがわかった。これは RLG 法の最小検出感度設定に用いられる。この実験で検出限界を ROI サイズと PSL 値から求める方法を提唱している。

5・1・5 体内被ばく線量の推定

^{14}C による内部被ばくを算出する方法としては、幾つかの方法が行われている。それらの内で適当な手法を選択する。

(1) RLG 法あるいは解剖法で組織中濃度、生物学的半減期の実測値から実効線量を算出する方法¹¹⁾

$$\begin{aligned} \text{吸収線量 } D \text{ (Gy} = \text{J/kg} = \text{Sv } ^{14}\text{C)} \\ &= \int_0^{\infty} 0.512 \cdot C \cdot E \cdot e^{-0.693t/T} dt \\ &\equiv 0.738 \cdot C \cdot E \cdot T \end{aligned}$$

C (組織中濃度) : $\mu\text{Ci/kg}$,

E (放射線エネルギー) : MeV,

T (実効半減期又は生物学的半減期) : day

^{14}C の場合は放射線荷重係数 $W=1$ なので、

D はそのまま組織の等価線量 H (Sv) となる。

C 及び T を求め、上式に基づいて組織毎の H を算出する。

(2) 半減期 40 日で消失する単一コンパートメントモデル

$$\text{実効線量 (mSv)} = \text{摂取量 (Bq)} \times \text{実効線量係数 (mSv/Bq)}$$

一相性の消失を想定することが妥当か否かは検討課題である。

5・1・6 生体試料の放射能測定

RLG の定量性は上記の諸試験に加えて様々な工夫が加えられ¹²⁾、特に貴重な試料が少量に限られる場合には LSC 法に比べて高い測定精度が得られる。例えば血漿の定量限界では、LSC で 17 dpm (0.1 mL を 5 分測定)、RLG で 4.5 dpm (10 μL をティッシュペーパーにスポットし 48 hr 露出、真度 $\pm 20\%$ 以内¹³⁾、2 dpm (同、72 hr 露出¹⁴⁾ 等の報告がある。

6. 加速器質量分析法の導入による RI 投与量の軽減化

上記のように欧米では一定の条件を満たせば ^{14}C で 50 ~ 100 $\mu\text{Ci/man}$ の投与が認められるが、日本では同様に ICRP 勧告を導入し内部被ばくの安全性を保障していながら、ヒト hot ADME 試験実現には結びつかないのが現状である。本シリーズで紹介されてきた加速器質量分析 (Accelerator Mass Spectrometry, AMS) 法は、被験者の RI 摂取量が従来法の 100 分の 1 以下であり、体内被ばくについての議論を無視できるような極低レベルで、ヒトでの薬物体内動態を定量的に評価するという“夢”を、現実のものにする可能性を示してくれた。現段階では、AMS は日本で 5 台ほど稼働しているがいずれも年代測定用であり、ヒト生体試料専用が高価な装置を維持していくことは困難であろうが、これまで紹介されたように極めて有用な手法であり、今後の進展が強く望まれる。

7. 今後の課題

日本でヒト hot ADME 試験実施への要請が高まるにつれて、薬物動態学会フォーラム委員会では 2002 年の活動として 10 年ぶりにこの問題を取り上げ、秋の例会で官・民の専門家によるワーキンググループ活動が立ち上げられた。本フォーラムでは、ヒト hot ADME 試験について文部科学省の理解を深めるために放射線規制室からの演者を迎えて、パネル討論で活発な意見交換を行っている。ここでは AMS など最新技術の活用によってヒトへの ^{14}C の投与量を RI の定義量以下で行うことによって日本での社会的合意を得ようとの配慮から、あえて ^{14}C の文字はフォーラムのタイトルから削除された。2003 年のフォーラムでも同じテーマで討議が深められており、本シリーズで池田が紹介しているように行政へのパイプを一本化することで円滑な実現を目指している。

一方、ポジトロン断層撮影法 (Positron Emis-

sion Tomography, PET) は、ポジトロン核種の半減期が非常に短いので比放射能が極めて高い標識化合物を得ることができ、ヒトへの RI 投与量を低減することができる。例えば同一放射能あたりの物質量を $^{11}\text{C}/^{14}\text{C}$ 比で表すと 1/17 000 000 となって、生体に影響のない薬剤量で体内挙動を追跡できる利点がある。また生体構成元素の PET リガンドが選べるので医薬品の標識に適している。これまでは半減期があまりにも短く、in vivo の実験はほとんど不可能であったが、近年の ^{11}C 標識薬物を短時間で合成する技術の進歩によって、薬物自体の体内動態を ^{11}C 標識体で追跡することが可能になった。例えば放射線医学総合研究所の須原らは ^{11}C -FLB457, -raclopride, -cyanoimipramine などのヒトでの動態解析を行っている。このテーマは“ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器”の次のシリーズで特集される予定である。

日本におけるヒト組織の利用については、手術切除された組織の一部が使用できる試料として認可されているが、更にヒト個々での薬物代謝酵素パターンを in vitro で簡便に検出するような診断技術が開発されれば、個人の薬物感受性にあわせた投薬によって、重篤な副作用を回避し、最適な薬効量を設定することの可能性が期待されている。現在世界中の研究者が遺伝子診断法の開発にしのぎを削っており、問題点である低コスト化、特異性が解決され、新しい診断法として提供されることは、そう遠い先のことではないであろう。それによって、ヒト hot ADME 試験にも大きな変化がもたらされるかもしれない。

日欧米の三極で新薬の承認基準が一本化され、日本の製薬機関各社は海外からの厳しい攻勢にさらされている。特に上記のヒトにおける RI 標識薬物の動態試験は日本のガイダンスで謳われている以上、100% 海外の試験受託機関への依頼でまかなわねばならず、したがってどうしても欧米における並行・共同開発が重要となり、

日本独自の新薬申請はほとんど不可能な状況となっている。代謝動態に人種間の差がみとめられている以上、人種差に起因するような日本人特有の毒性代謝物が存在するかの早期に判定し、国民を危険にさらすリスクを低減できる日本での hot ADME 試験システムの確立は必要である。更に日本の法律で許されない類の試験を海外に依存する現状に対して、このままでは海外からクレームが寄せられるのは遠い先ではないであろう。

日本の製薬機関関係者は実現に向けてもっと努力し、勉強し、積極的に取り組むと共に、行政への法律改定の具体的な要請を行っていくことが必要であろう。一方、行政にあつては、欧米先進国並みに ICRP 勧告の範囲内でヒト hot ADME 試験を行える法的基盤を整備していただくとともに、天然に存在する RI レベルの人体試験の実施について、明確なご判断をいただけるようお願いしたい。

21 世紀において、これらの障害を粘り強く克服して、日本の医療技術、薬品開発を大きく発展させるためには、世界の知性が日本に対して指摘するように、国際社会との“共存”をベースにした貢献へ向かう姿勢がいよいよ注目される時であろう。

謝 辞

本報告作成にあたり、終始ご指導と励ましをお贈り下さった薬物動態研究諸先生方、RLG 研究会、製薬放射線コンファレンス、日本アイソトープ協会、三共研究所の方々に深く感謝申し上げます。

参考資料

- 1) Ullberg, S., Studies on the distribution and fate of S35-labelled benzylpenicillin in the body, *Acta Radiol., Suppl.*, **118**, 1-110 (1954)
- 2) 中島栄一, 長尾壮七, 細谷英夫, O-acetoglycoloyl-S-furoylthiamine-35S および Thiamine-35S 組織内分布の全身オートラジオグラフィ的検索, ピ

- タミン, **33**, 553-556 (1966)
- 3) 中島栄一, 進藤英世, 栗原紀夫, 藤田稔夫, 全身オートラジオグラフィによる殺虫剤の昆虫内分布の研究, *RADIOISOTOPES*, **18**, 365-370 (1969)
 - 4) Kurihara, N., Nakajima, E. and Shindo, H., Whole-body autoradiography from cockroaches after topical application of γ -, β -BHC- ^{14}C and nicotine- ^3H , *Biochemical Toxicology of Insecticides*, p.41, Academic Press Inc., New York (1970)
 - 5) 宮原諄二, 加藤久豊, 輝尽性蛍光材料を用いたコンピューテッド・ラジオグラフィ, *応用物理*, **53**, 884-890 (1984)
 - 6) 中島栄一, 安川勝衛, 篠崎速雄, 松原行雄, 藤下繁人, 岡野伸一, 全身オートラジオグラフィの定量化および FO-1561 のラット組織分布への応用, *薬物動態*, **3**, 747-760 (1988)
 - 7) 渡部 烈 (p.351), 田中 実 (p.393), ラジオルミノグラフィによる放射性同位元素標識薬物の動態に関する多施設共同研究, *薬物動態*, **9** (1994)
 - 8) (1) 第一回 RLG 研究会バリデーション検討分科会最終報告書 (1998 年 4 月 10 日) *Radioluminography* 研究会発行
(2) 第二回 RLG 研究会バリデーション検討分科会最終報告書 (2002 年 10 月 11 日) *Radioluminography* 研究会発行
 - 9) Coe, R. A. J. et al., The validation of radioluminography for use in quantitative distribution studies, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **31**, S1-S62 (2000)
 - 10) 馬場茂雄, バリデーション検討分科会中間報告 2, ^{147}Pm による検討, 第 12 回 RLG 研究会要旨集 p.14 (1997)
 - 11) 長塚伸一郎, ヒトにおけるホット ADME 試験—欧州における現状 “RLG と AMS の関わり”, 第 21 回 RLG 研究会要旨集 pp.1-13 (2001)
 - 12) 馬場茂雄, RLG の定量精度の向上に関する研究, 第 14 回 RLG 研究会要旨集 pp.4-7 (1998)
 - 13) 長塚伸一郎, ラジオルミノグラフィ法の感度—液体シンチレーションカウンターとの比較—, 第 17 回 RLG 研究会要旨集 pp.2-12 (1999)
 - 14) 堀田明成, RLG 法を用いた血漿中微量放射能定量法, 第 21 回 RLG 研究会要旨集 pp.17-21 (2001)
-