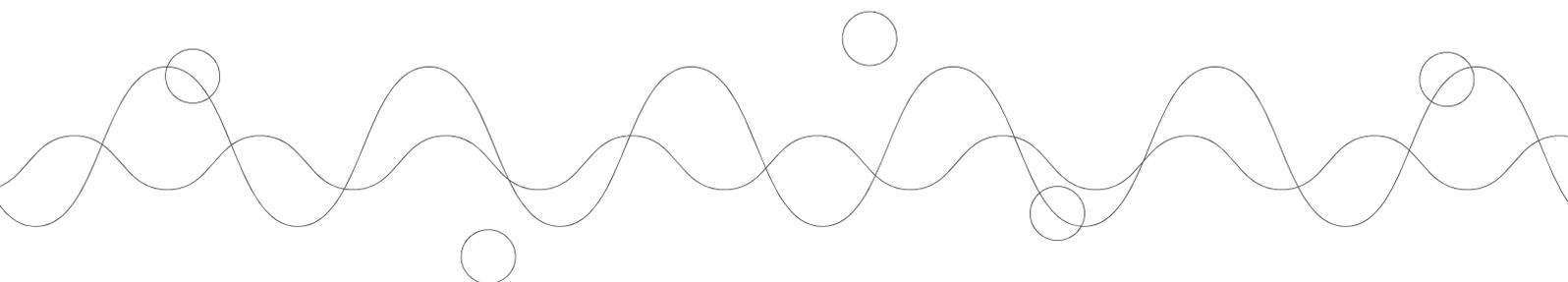


マイクロドージング・分子イメージング ミニワークショップ報告書

平成19年3月



Executive Summary

JST 研究開発戦略センター、井村グループ（「臨床医学」グループ）では、日本におけるトランスレーショナルリサーチの各段階に存在する様々な隘路を解決し、より迅速かつ効率的に、治療レベルの向上と標準化を実現する目的のために、「統合的迅速臨床研究（Integrative Celerity Research, ICR）」という新しい研究開発手法を提唱している。ICR とは、臨床研究を始めるに当たって目標を明確に設定し、全体を見通して、必要な各ステップを可能な限り統合的（integrative）に、かつ迅速（celerity）に実施する臨床研究全体を言う。従来のトランスレーショナルリサーチ（TR）が基礎研究から臨床研究の早い段階までを指すことが多いのに対して、ICR は臨床研究の全段階を指しており、実用化を重視していることを特徴とする。ICR は従来の基礎研究から前臨床研究、臨床研究（フェーズ1から3）を経て実用化される時系列的システムを抜本的に改革して、我が国のライフサイエンスにおける研究成果を効率よく実用化するための、新しい臨床研究の概念である。臨床研究における研究開発の対象としては大きく分けて、創薬、医療機器開発、医療技術開発（再生医療などを含む）の3つの流れがある。従って、それぞれについてその特色と固有の問題を踏まえた推進策を講じる必要がある。この中でもとくに創薬の流れに関して、本ミニワークショップが開催され、その問題の検討がおこなわれ、その結果が本報告書としてまとめられた。

本ミニワークショップでは、まず井村首席より基調講演がおこなわれ、ICR の基本的考え方について発表がなされた。また、創薬の推進に重要と考えられる問題点として、マイクロドージングの審査・認可システムへの導入、創薬推進に資する研究課題として、マイクロドージングを利用した PET やさまざまなモダリティを用いた分子イメージング、サロゲートマーカー、革新的なバイオマーカーの開発やヒト化マウスの薬効・副作用の予測・評価への利用などについての発表があった。そのうち、ICR の推進を目的として、どのような制度上の整備が必要であるか、特に「創薬」を迅速化し効率化するためには、どのような基盤研究技術を開発し確立したらよいかを議論した。

創薬に資する、ICR 推進のための研究開発課題の議論では、マイクロドージングおよびそれを利用した研究が、審査・認可の迅速化・効率化における重要性だけでなく、薬物動態と薬効・副作用を予測・評価する技術としても重要であることが指摘された。マイクロドージングを利用する PET をはじめとするイメージング技術や、それ以外の機能的 MRI や SPECT などの分子イメージング技術、また高感度の生化学的あるいはプロテオミクスなどを利用した革新的サロゲートマーカーは、各種病態と副作用

の定量的な指標となることから、それらの開発は、医薬品・医療技術・医療機器の開発と実用化促進にきわめて重要であるということが論議された。

討議者からは、事前のヒアリングを行うとともに研究領域に関する提案シートを事前ならびにミニワークショップ後に提出していただいた。その結果をコーディネーターおよびグループ担当者が議論し分析の上、問題点・提案・重要研究領域の抽出を行った。その際の観点としては、以下のようなことを重視した。

- ① 国民の持つ疾患・健康ニーズを考慮し、それらに特化されたバイオマーカー（たとえば、生活習慣病や糖尿病などの病態として重要な血管病変や動脈硬化の早期診断や、脳卒中・冠動脈疾患の急性期および慢性期変化、また認知症・うつ病などの精神・神経疾患に関連する高次脳機能や疾患マーカーなど）の研究開発推進を優先的に考えるべきこと。
- ② また、産業化や実際の診療におけるエビデンスベースメディシン（EBM）のための科学的なエビデンスを作ることに役立つような最終目標を、最初から明確に設定した研究開発計画の戦略的な策定とそれに対する重点的な研究費の投入が強調されるべきこと。本報告書では、このような観点から ICR の推進に必要な、とくに創薬の流れにおける研究開発課題について、まとめて本文に詳述した。

抽出された重要研究領域としては、迅速効率的な臨床研究のための技術ツール開発（図1, 本文 p6, p34 参照）として、以下のものが挙げられる。

- ① マイクロドージングに関しては、その線形性の確認のための研究と、マイクロドージングとシステムズ・バイオロジー的アプローチを統合し薬物動態や薬効・有害事象を評価あるいは予測する技術開発などがある。
- ② 分子イメージングについては、創薬の全過程で、薬効・副作用や病態のマーカーとしての分子イメージングを活用する新しい技術、疾患メカニズムに関連した多種類のイメージング・プローブを、高品質、高比活性、高純度にかつ系統的に合成するための方法の開発、複数の生体内分子の同時イメージングの開発が、重要課題として抽出される。また、激しく動く臓器においても小さい病変を確実に捕捉することなどを目的とする技術として、画像再構成・定量的画像解析プログラムの開発、いくつかのイメージングモダリティの同時測定などが挙げられる。多施設比較に必要な標準化も必要な課題である。
- ③ マイクロドージング・分子イメージング以外の研究領域としては、バイオマーカーあるいはサロゲートマーカーの開発。プロテオミクス・ゲノミクスの創薬への利用、たとえばファーマコゲノミクスによる薬効・有害事象の予測技術。ヒト化マウスの確立による免疫系薬物や生物製剤、抗体薬などの薬効・副作用の予測・評価技術。有望なシーズ化合物や生体物質、などを数多く発見するための革新的疾患特異

的ハイスループットスクリーニングシステムの開発。ゼブラフィッシュや疾患特異的モデル生物の系統的な作成と積極的な創薬過程への利用。血中リンパ球などをサロゲート・ティッシュューとして用いる臨床試験方法の開発など。

また、ICRにおける、臨床研究の推進のための制度的な重要課題としては、マイクロドージングの審査・承認・認可制度への導入やガイドラインの作成、日本版探索的IND制度の導入などが議論され、それらの必要性が示された。基盤整備としては、イメージング・センターやイメージングCROの強化あるいは創設、また、それらを含む臨床研究に必要なさまざまな機能と施設を一箇所に集中化したメディカルコンプレックスを日本においても政策的に作るべきという議論がなされた。そこでは、様々な分野の研究者・産業界などの多様な人間の融合的交流の「場」(Interaction field)における円滑な協働作業としての「臨床研究」をおこなう中核拠点となって、イノベーションの創出を促進する。人材育成としては、幅広い研究者(医学、工学、薬学、応用数学、統計学など)に対して、柔軟かつ多様な教育プログラムなどを作る事が提案された。また、欧米やアジア諸国が積極的に臨床研究の基盤整備や推進を国策として行っている状況に対して、日本は治験の空洞化などに端的に現れるように世界から取り残されている現状にあることが指摘された。それを打開するためには、抜本的な臨床研究体制の改革とともに、国としての基本的な積極的態度を示すための臨床研究基本法あるいは推進法を策定し、そのもとで具体的な施策を推進することが必要であると考えられる(図2, 本文p18, p34参照)。

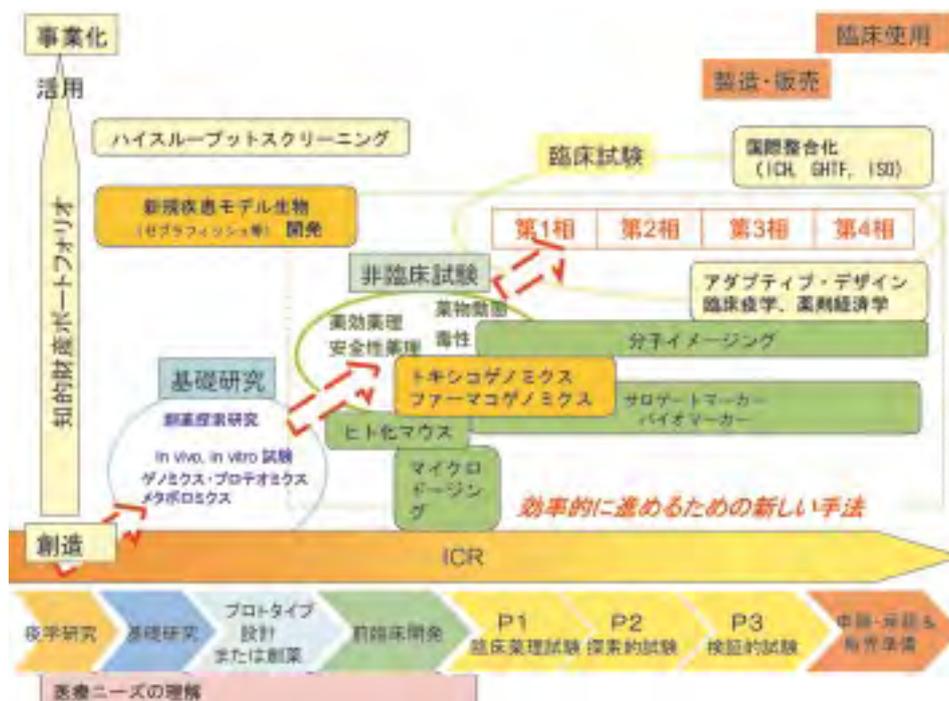


図1 迅速効率的な臨床研究のための技術ツール開発



図2 ICR 推進のための基盤整備

マイクロドージングとは？

マイクロドージングとは、超微量（マイクロドーズ）の薬剤候補物質を人体に投与して、高感度微量分析を用いて薬物動態などを解析する方法である。分析法としては、PET, AMS, LC/MS/MS, などの超微量測定技術を利用するが、その科学的・合理的なやり方などのガイドライン作定には、まだ研究が必要である。その応用として注目されているのが、マイクロドージング臨床試験であり、フェーズ1に入る前の段階で、人体における薬物動態を知り、薬物動態面からの開発候補物質のスクリーニングを行うとともに、そのデータを新規薬剤の承認・認可に使用することである。マイクロドーズ臨床試験は、医薬品の候補物質を安全に早く人に適用することにより、非臨床試験期間を短縮することができるという利点がある。最近、欧米諸国ではマイクロドージング臨床試験を新薬の承認・認可に活用している流れがあるが、それに比して、日本では未だ実際の承認認可制度には組み入れられていないという国際的な遅れをとっている。マイクロドージング法は優れた方法であるが、実際にはまだ研究すべき重要な点が残っており、またそれとほかの技術を組み合わせ、人における薬剤動態などをシミュレーションや予測する技術開発などには、多くの基礎的研究が必要である。

分子イメージングとは？

分子イメージングとは、生体内での分子プロセスの可視化に関する基礎的・臨床的研究、および開発された可視化手法を利用する応用研究を示し、新しいイメージング技術によって生命体を明らかにしていこうとするものである。これらには、臨床画像診断学や基礎生命科学におけるイメージング研究はもとより、複数の可視化法の融合研究および異なった技術分野の統合による新情報の取得といった研究も含まれる。（日本分子イメージング学会ホームページより改変）正常ないし疾患状態における生体や細胞の中での様々な遺伝子、タンパク、脂質、カルシウムなどの生体分子の量的・時間空間的挙動やそれらの結合状態、活性化状態などの事象を、非侵襲的に画像化し、定量的に可視化することと言える。原理としては、いわゆる電磁波（ガンマ線・X線・光・近赤外線・電波）のほか、気泡を含む粒子に抗体などを結合させた造影剤などを使う超音波などのイメージング技術が使われている。撮像解析機器のモダリティとしては、現状では、PET, MRI, CT, SPECT, Photonics, Echo やそれらの複合機などがある。特定の分子とその状態を高感度に検出するための特異的分子プローブの合成・開発も重要な課題である。

目 次

Executive Summary	i
1. 本ミニワークショップの目的と趣旨.....	1
2. ミニワークショップの概要と成果.....	2
3. 抽出した重要研究領域と制度的問題点について.....	4
3.1 抽出した重要研究領域と制度的問題点の一覧	4
3.2 重要研究領域の抽出	5
3.2.1 マイクロドージングに関する重要な研究領域	7
3.2.2 創薬に資する新しい分子イメージング法の開発	10
3.2.3 ICR の創薬開発促進のためのその他の研究課題	14
3.3 ICR 推進のための基盤整備	17
3.3.1 マイクロドージング・分子イメージングに関する審査・承認制度の整備	18
3.3.2 ICR 推進のための環境整備	19
4. 討議のまとめ.....	22
4.1 マイクロドージングに関する討議	22
4.2 分子イメージング技術に関する討議	27
4.3 ICR 推進のための課題	32
5. まとめと今後の展望.....	34
6. 補足資料.....	37
6.1 ミニワークショップ実施内容	37
6.1.1 ミニワークショップ趣旨	37
6.1.2 ミニワークショップ開催の内容	37
6.2 発表の概要（基調講演・セッション①②各討議者）	40
6.3 参考資料（グループ活動の概要, その他）	77

1. 本ミニワークショップの目的と趣旨

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター (JST/CRDS, 以下 CRDS と略す。) は、今後我が国が重点的に行う科学研究領域の中から重点的・戦略的に推進する研究開発課題を立案すると共に、科学技術振興機構 (以下 JST と略す) の行う科学技術政策に基づく競争的資金に関する研究事業推進 (ERATO, CREST, さきがけ) などの援助を行っている。

CRDS 井村グループ (「臨床医学」グループ) は、井村裕夫首席フェローを中心に、臨床医学研究分野の政策・研究開発動向に関する調査と分析を行っており、体系的に抽出した成果を各省庁に提案し研究推進事業として活用する事をその活動の目的としている。これまでに、医療の質を指標とした研究開発から産業化までの効果的な推進方法が大切であることを洗い出し、それを ICR (Integrative Celerity Research) と名付け、その推進を提言している。

臨床研究の各段階で様々な隘路を解決し、より迅速かつ効率的に研究開発を統合的に進め、国民の治療レベルの向上と新たな健康・医療イノベーションを創出する事が重要である。そのためには、制度的にどのような様な点を改善あるいは抜本的に改革していく必要があるか、また同時にどのような基盤研究と技術を確立したらよいかを、とくに「創薬」において、現状把握の上で議論し、ICR 促進のための方策を提言するための情報を収集し議論を行う事が本ミニワークショップの目的である。

創薬においては、とくに薬物動態と薬効・有害事象を予測・評価する技術として、マイクロドージングおよび分子イメージング技術を、また各種病態と副作用の指標となる革新的サロゲートマーカーを開発することが、重要である。

そこで、創薬の効率化をいかにすすめるべきかという観点から、マイクロドージング、分子イメージング技術、また評価手法としてのより良いバイオマーカー開発について、今後の重点研究領域とその推進方法についての議論を行う。さらに、研究投資する意義、科学技術上および社会への波及効果、時間軸についての考察についても議論を行い、最終的な戦略プロポーザル提言につながる意見・論点の整理を行う。

2. ミニワークショップの概要と成果

開催趣旨に基づき、プログラムの予定通り開催された。討議者 22 名，傍聴者 21 名。趣旨説明が事務局よりなされ，このミニワークショップ全体を通しては，「創薬過程における安全性・有効性の確認と評価のために，今後どのような技術を開発しなければいけないのか，またそのためにどのような研究領域を推進すべきか」について議論いただくことをお願いし，二つの論点として，以下を提示した。

- ① マイクロドージングを実施するために何が不足しているか？
研究基盤，研究領域，法と制度 など
- ② 分子イメージング技術の今後の課題
前臨床の段階，薬効・薬理，安全性の評価 など

次に，井村首席フェローから基調講演が行われ，① ICR の基本的考え方のまとめ，② ICR 推進のための方策として，それ自体創薬開発ツールとして重要であり，かつ日本における制度的諸問題の中でも対応が急がれるマイクロドージングについて，③ PET をはじめとする分子イメージング技術の ICR 推進のための創薬開発における位置づけについて，④ ヒト化マウスによる抗体薬や生体薬物の副作用・薬効の予測技術としての可能性の 4 つについて述べられた。

第一セッションの「創薬におけるマイクロドージング」では，最初に，東大薬学部杉山雄一教授から「創薬におけるマイクロドージング」と題するレビューをいただき，そのうち 3 人の方々からショート・プレゼンテーションのうち，質疑応答と討議を行った。マイクロドージングや eIND による，ヒトにおける薬効・有害事象評価の重要性，研究の現状，制度・規制上の問題と解決策が討議された。

第二セッションの「創薬における分子イメージング」では，最初に理化学研究所分子イメージング研究プログラム プログラムディレクター 兼 大阪市立大学教授 渡辺恭良先生から「創薬における分子イメージング」についてレビューをいただき，そのうち 4 人の方々からショート・プレゼンテーションのうち，質疑応答と討議を行った。マイクロドージングを利用する PET や，機能的 MRI や SPECT などのモダリティによる分子イメージングの創薬における重要性と将来性，研究の現状，そのもたらす社会・経済的価値などについて議論された。

第三セッションでは「創薬の観点から ICR 推進方策について」と題する全体討議が行われた。最後は，生駒センター長の主導により，この分野でのさまざまな問題点だけでなく，今後どうすれば ICR における創薬開発が発展していくのかの政策提言についての討議がおこなわれた。また，討議者の方々から二，三の提案を含む提案シートを提出いただくことになった。それらの成果を元にグループ担当者，コーディネーターの討議の上，分析抽出を行い，本報告書を作成した。

以下に、ミニワークショップの実施内容、抽出された制度上の問題点と提案および、ICR 推進に資する創薬迅速・効率化のための重要研究開発領域に関するまとめ、それを抽出するもとになった討議内容の要約とまとめ、提案シートのまとめを記述する。

今後、コーディネーター・討議者や、その他の少数の有識者を交えた集中討議を2, 3回開催し、「創薬の迅速化・効率化による ICR 推進」についてのプロポーザルをまとめる予定である。

3. 抽出した重要研究領域と制度的問題点について

ミニワークショップでのプレゼンテーションと討議(4.と6.に詳細を記載する), また参加者から提出された提案シートより得られた提案例, ワークショップ前後のヒアリングなどの多くの情報をもとに, コーディネーター, グループ担当者, を中心とした討議の上, 分析抽出を行った。その際, とくに世界の中で日本のライフサイエンス研究と臨床研究がおかれている立場, また日本国民と産業界の現状を考慮したうえで, 国としてファンディングしていく重点, あるいは制度的改善と改革を行うべき重点を戦略的に考えるという立場を基本にした。

3.1 抽出した重要研究領域と制度的問題点の一覧

抽出した重要研究領域, 制度的問題点を分類した一覧を下記の表にまとめる。

それを, 二つのカテゴリー, すなわち 3.2「重要研究領域の抽出」, 3.3「制度的問題点と対策のまとめ」にわけて, それぞれ説明する。

3.2 重要研究領域の抽出

3.2.1 マイクロドージングに関する重要な研究領域

- ① マイクロドージング臨床試験の線形性の確認による有用性の実証
- ② マイクロドーズ試験に分子イメージングやシステムズバイオロジー的アプローチなどを統合することによる薬物動態予測法の確立
- ③ マイクロドージングと PET を組み合わせた薬物の臓器内動態解析
- ④ 化合物を選択するためのシミュレーション法などの開発

3.2.2 創薬に資する新しい分子イメージング法の開発

- ① 疾患あるいは病態関連タンパク, 生理活性ペプチドの標識と体内動態の可視化技術の開発
- ② がん・動脈硬化など生活習慣病の早期診断と治療法の開発に貢献するイメージングと診断法の分野横断的研究
- ③ 精神・神経疾患, 診断と治療に資するイメージングマーカーの探索と開発
- ④ 複数分子同時イメージング方法の開発
- ⑤ 複数のイメージングモダリティやプロテオミクスを利用する評価ツールの開発
- ⑥ 放射性薬剤の迅速・多工程反応を支援する新規反応法・制御系の開発
- ⑦ 標的型分子プローブと撮像法の総合開発
- ⑧ 画像再構成・画像解析プログラムの定量化・画像解析法の標準化

3.2.3 ICR の創薬促進のためのその他の研究課題

- ① 疾患特異的な薬効および副作用を定量的に評価するためのサロゲートマーカーの開発
- ② 血中リンパ球などの Surrogate Tissue Research による臨床試験の推進
- ③ 齧歯類以外（ゼブラフィッシュなど）を用いた創薬モデルの構築と薬物スクリーニングの最適化
- ④ 疾患に対する医薬品の有効性・安全性評価を行うための霊長類動物、ブタ、ヒト化マウスなどを用いたよりヒト臨床に近い疾患モデル動物技術の確立

3.3 ICR 推進のための基盤整備

3.3.1 マイクロドージング・分子イメージングに関する審査・承認制度の問題への方策

- ① マイクロドージング臨床試験のガイドラインの作成（含む放射性同位元素）
- ② PET マイクロドーズ法による PK/PD 測定の普及へ必要な規制緩和
- ③ 日本版 探索的 IND（初回治験届けの要件緩和を含む）の創設

3.3.2 ICR 推進のための環境整備

- ① ICR を指向した人材育成
- ② 臨床研究実施施設の整備（メディカルコンプレックスの設置）
- ③ 法的な環境整備 {臨床研究基本法（仮称）の制定など}

3.2 重要研究領域の抽出

創薬開発に資する、ICR 推進のための研究開発課題の議論では、マイクロドージングおよびそれを利用した研究が、審査・承認制度上の重要性だけでなく、薬物動態と薬効・副作用を予測する技術としても重要であることが指摘された。臨床研究を効率化して迅速に行うためには、ゴールを見通したうえで各ステップを統合的に進めることは言うまでもないが、研究開発という観点からは、安全性と有効性の科学的な評価を可能にする新たな評価ツールを開発することが重要である。

マイクロドージングを利用する PET や、PET とそれ以外のモダリティである MRI や SPECT、CT、photonics（光技術）などによる分子イメージング技術、また高感度の生化学的あるいはプロテオミクスなどを利用した革新的バイオマーカーあるいはサロゲートマーカーは、各種病態と副作用の定量的な指標となることから、これらの開発は医薬品のみならず、医療技術・医療機器の開発と実用化促進にきわめて重要であるということが論議された。またレギュラトリーサイエンスも科学的・合理

また、これらの新技術開発およびそれらの審査・承認制度への早期採用によるリソースの効率化が、コストと時間の節約を通して相乗的に ICR 迅速化と効率化に寄与すると考えられる。

ICR を推進していくことは、臨床研究に直接携わる研究者や産業界だけの問題ではなく、その結果が国民にとって第一の関心事である健康と長寿をもたらす最新かつ最良の医療の享受であることから、国策の重要課題として取り組まなければならない。

ICR を推進するための基本政策と具体的な施策と併せて、これらの研究開発課題に投資する事で得られる革新的な創薬ツール技術の開発によりはじめて、最善の医療の提供と我が国の医療産業の国際競争力を強化するという、ICR の究極の目的を達成することができる。

3.2.1 マイクロドージングに関する重要な研究領域

マイクロドージングとは、超微量（マイクロドーズ）の薬剤候補物質を人体に投与して、高感度微量分析を用いて薬物動態などを解析する方法である。その方法には、非放射性物質、放射性物質を投与し、それぞれ、LC/MS/MS、AMS などの超微量分析法により、血液中濃度、尿中への排泄量を定量測定したり代謝物を分析したりするやり方と、放射性物質を投与して PET などの非侵襲測定機器を用いて、体内における時間空間的な薬物分布を測定するやり方がある。その応用として注目されているのが、非臨床試験から初めて人に投与するフェーズ 1 に入る前の段階で、人体における薬物動態を知り、薬物動態面からの開発候補物質のスクリーニングとともに、新規薬剤の承認・認可制度に使用することである。マイクロドーズ臨床試験は、医薬品の候補物質を安全に早く人に適用する（First in Man）ことにより、非臨床試験期間を短縮することができるという利点がある。

欧米を中心としてマイクロドージングをヒトを使う治験・臨床研究で制度として導入する動きが進められている。すでに米国では、FDA がマイクロドージング法を探索的 IND 制度（eIND, expository Investigative New Drug Application）の中のひとつとして、その導入が進められている。その際のマイクロドーズの定義は“薬効を示す投与量の 100 分の 1 以下であって、かつトータル投与量が 100 マイクログラムを超えない。”とされており、ヨーロッパでも、ほぼ同程度の定義がある。EU でも 2004 年のポジションペーパーによる各国での導入が提唱されていることと比較しても、日本では未だ実際の承認認可体制には組み入れられていないという現状は、国際的にはなはだ遅れをとっていると言わざるを得ない。

しかし、このようにマイクロドージング法は優れた方法であるが、実際には、まだ研究すべき重要な点が残っている。例えば、どのような薬物にどのような機器分析方法や実施方法を選ぶべきなのかは、まだまだ研究の余地が多い。また、日本における導入に関しては、どのような方法のマイクロドージング試験をどのように使うべきか

と共に、マイクロドージング試験の線形性を多数の薬物を用いて実証するために、遺伝的なバックグラウンドのそろったわれわれ日本人においての更なる研究が必要である。薬物はしばしば、遺伝的な要因で有効性や安全性に関して異なった反応性を持つことがよく知られているからである。このことはガイダンスやプロトコールの作成についても必須な研究課題である。一方で、分析機器の活用、放射性標識物質の管理、実施体制の整備も含めて、医薬品開発プロセスの中でいかに活用するかを研究する必要もある。

具体的な研究課題例を以下に例示する。

① マイクロドージング臨床試験の線形性の確認による有用性の実証

マイクロドーズ臨床試験の有用性が評価される一方、投与量が予定臨床用量の1/100未満という極めて微量であるため、臨床投与量での体内動態との整合性が取れない可能性もある。臨床投与量で非線形のプロファイルを示すものであっても、マイクロドーズ臨床試験の試験成績をもとに *in vitro* の試験成績並びに動物試験成績を用い、数理モデルにもとづき総合的に解析することにより、予定臨床用量での薬物動態が予測できる可能性も高い。前臨床での物性成績、動物試験成績およびマイクロドージング試験の成績をあわせて統合的に解析し、ヒトにおける臨床用量での薬物動態を精度良く推定する速度論的手法を確立する必要がある。

薬物動態特性の異なる30-40種類程度を選んで、マイクロドーズと臨床投与量の間には薬物動態的な線形性があるのかどうかを実証する臨床研究が必要である。これはすなわち、いわゆるCREAM studyと呼ばれるものの日本人での拡張版の研究である。薬物動態的な線形性がないときには、それを *in vitro* の代謝、輸送、結合データおよび動物データと統合することによりどの程度の予測が可能か研究する。薬物動態のデータ〔線形条件のデータ〕があれば、予測の信頼度が高まる。すなわち、*in vitro* のデータより予測した線形条件での薬物動態の予測値が、マイクロドーズのデータと一致していれば、そののち、安心して投与量により変化する体内動態を同じ数理モデルにもとづいて予測することができる。

化合物選択において考慮すべき動態特性値として以下のものがあげられる。消化管吸収性の大小（膜透過性、代謝酵素による初回通過代謝の大小、排出、取り込みトランスポーターへの乗りやすさ、溶解性の大小）、肝クリアランスの大小および代謝型か胆汁排泄型か、腎クリアランスの大小、血漿タンパク結合性の大小などである。これらの実証的研究が完成すれば、世界に先駆けて、マイクロドーズ臨床試験の有用性を示す基盤となり、この領域において世界をリードできるものと予想される。また、これら動態特性が最適の化合物を市場に出すことは、開発の成功確率の上昇のみでなく、同種の薬の中で市場での占有率が最大の医薬品（Best in Class）の開発につながることは間違いない。マイクロドーズ臨床試験、探索的臨床試験を自由に行える基盤を作ることは、副次的にアカデミアでの「治験外臨床試験」を「治験」へと引き込む

ことにもつながり、アカデミアにおける臨床試験実施体制が整備され、探索臨床試験の産学連携の促進にも期待できる。

ヒト投与で安全と納得できる非臨床試験についての GLP 安全性試験の水準を検討する必要がある。なお、動物試験にて安全性が保証された同じロットの原薬であることが強く求められる。また、開発候補物質および標識化合物の治験薬 GMP の水準について、条件が緩和できるよう検討する必要がある。

② マイクロドーズ試験に分子イメージングや数理モデルにもとづくアプローチなどを統合することによる薬物動態予測法の確立

創薬や薬物の適正使用の観点から、マイクロドーズ臨床試験、分子イメージング、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、バイオインフォマティクスなどの技術による薬効の定量的な予測法の開発が急務であり、開発の様々な段階で導入することによって迅速化を図るべきである。

薬効は、薬物動態学的な要因と、標的に薬物が結合して下流のシグナル伝達・転写因子が機能する薬力学的な要因とが最適化されることで、初めて理想的な薬効パターンを示すと考えられる。これら *in vitro* 実験から得られた素過程の情報をもとに、全身での薬物動態・薬効を予測できるような (“Focused Systems Biology”) 数理モデルを構築する。薬物動態学と薬力学について定量的な予測が精度よく可能となれば、膨大な数のデータをもとに、最適の候補化合物を選んできた過程が迅速化され、また臨床医療において、薬効の個人差の原因追求などにつながると考えられる。

③ マイクロドージングと PET を組み合わせた薬物の臓器内動態解析

マイクロドージングは、微量薬物投与後の血中濃度の時間経過を測定することができ、薬物動態をヒトでスクリーニングする方法として期待されているが、微量の薬物をポジトロン核種で標識してヒトに投与し PET 測定することによって、薬物の臓器への移行と時間経過を測定することができる。とくに脳など臓器移行性に種差が大きい部位ではスクリーニングとして有用と期待される。

血液から各臓器への移行と排泄を PET で測定し、薬物動態モデルを活用することによって経口薬の吸収も含めた臓器内動態を推定する方法を開発する。これによって、PET マイクロドージングが経口薬にも利用でき、PET による臓器内動態測定の応用が広がる。

PET 分子イメージングの手法によって第 I 相臨床試験の後半頃に、臨床投与量が推定出来ると、投与量は予め絞り込み、数多くの被験者による長期間を要する試験を簡略化できるので効率的であり、前期第 II 相臨床試験のスピードアップを計ることができる。

薬効薬理の測定・臨床投与量の推定が可能となる。臨床試験の初期段階で、開発候補化合物を投与したあとで、適当な PET 用標識化合物 (トレーサー) を投与して受容体占有率など薬効薬理を測定し、開発候補化合物の Proof of Concept (POC) の確証

を得ることができる。さらに、特殊な計算法を用いて受容体占有率から薬効が発現する臨床投与量を計算で求めることができる。

化合物の標的組織への分布および受容体占有率を PET で予測し、超微量投与の試験だけで臨床用量での有効性・安全性が担保できる方法論を確立するための研究も必要である。 ^{11}C や ^{18}F などでのポジトロン標識が可能な化合物に関しては、超微量投与化合物の標的組織への移行を PET で測定する。次いで、上述の速度論的な手法を用いて、超微量投与の結果から臨床用量での標的組織内薬物濃度、さらには受容体占有率を定量的に推定する。次に推定した受容体占有率をもとにファーマコダイナミクスの手法を用いて薬効発現の度合いを予測し、実際の臨床薬理データと比較して当該手法の信頼度を検証する。

④ 化合物を選択するためのシミュレーションなどの開発

in vitro 実験から得られた薬物動態・薬効関連分子の機能を直接モデルに反映させて、実際に投与したのちの効果について容易にシミュレーションするための研究を推進する。新規創薬ターゲットの選択あるいは治療計画のデザインや、多くの候補化合物の中から医薬品として適した (Drug-likeness な) 化合物を選択してくるためにも、強力なツールとなると考えられる。莫大な時間と資金を要する臨床試験に至る前に、新薬としての実現可能性を定量的に評価し、科学的根拠にもとづく臨床試験プロトコルの策定ができ、効率よい新薬開発の推進に大きな貢献が出来るものと考えられ、創薬業界に与えるインパクトは非常に大きいものと考えられる。

3.2.2 創薬に資する新しい分子イメージング法の開発

人を対象とした早期臨床試験フェーズにおけるマイクロドージング以外にも、生体分子イメージング法は動物実験や広いフェーズの臨床研究において大きな役割を果たしている。また、分子イメージング法が非侵襲的に生体情報を時間的・空間的に可視化され、かつ定量的データとして得られることにより、個体での薬物動態や生理的・病理的機能を把握できるという特徴がある。それらを生かすことにより、今後、分子イメージングが創薬過程に果たす役割は非常に大きいと考えられる。また、分子イメージング技術は、比較的若い領域であり、アメリカでも 3, 4 年前、日本では昨年になってやっと当該研究者の学会が設立された段階であり、今後基本的な技術の開発とともに、今までの基盤技術を生かした新しい応用技術の開発利用が期待できると考えられる。

病態の分子医学的把握とその情報を有効に用いた薬効評価、また、従来の血中動態だけでなく標的細胞・分子への薬物動態を、生体分子イメージングの手法を用いて捉えることができる。とくに、動物を対象として創薬基礎研究を行っている研究者の視野からしばしば離れがちな“ヒトに対しての創薬”を行っていくために、欠くことのできない方法である。

また、疾患診断の中で、決定的な疾患関連分子が、臓器、細胞内で発現している場合、通常のサンプリング（血液・脳脊髄液・唾液・尿など）では、感度の範囲内ではうまく採取できない、あるいはその変動をとらえる事ができないことがあり得る。分子イメージングでは、in vivo での細胞情報を「希釈されることなく直接捉える」ことができる。そのため疾患の超早期診断や発症以前の段階でのリスクの発見も、応用としては可能になり、予防医療の発展にも貢献することができよう。

そのほか、今までの分子イメージング技術を改良していく研究として、例えば疾患診断、治療の評価、複数の分子を同時に検出するための技術などや、疾患の病態に対応するナノテクノロジー技術も含めたプローブ標識技術の研究の余地は、まだまだ大きいと考えられる。

そのほかに議論の対象となったこととして以下が挙げられ、今後の検討が必要である。ヒトにおける薬物到達システム(DDS)の開発への利用、標的分子とそれ以外への集積の割合を知ることを副作用情報の分析に利用すること、治療効果の標的分子に対する定量的把握、ゲノム情報を薬効・安全性の予測・評価に利用する技術などである。

具体的な研究課題例を以下に例示する。

① 疾患あるいは病態関連タンパク、生理活性ペプチドの標識と体内動態の可視化技術の開発

種々の生理活性ペプチドを標識し、それぞれの受容体分布と機能の特定、とくにホメオスタシス維持における情報伝達プロセスの解明を目指す。多くの疾患関連タンパクの発現様式（発現部位、発現時間、発現量、蛋白間相互作用）をイメージング解析することで、多様な生理機能と種々病態との関係を解明する。この手技として、ペプチド・タンパクを¹²³I 水溶液および¹⁸F フッ素ガスを使って効率的に標識する。この研究では、ペプチド・タンパクの標識と平行して、体内分布を高解像度でイメージングし、さらにその動態機能を新しい画像解析理論をもとに解析する。このための基盤技術は、今後発展の余地が大きい。

放射性同位元素の標識技術だけでなく、創薬技術、有機化学、制御機構の開発、マイクロリアクタの開発なども必要な研究開発課題である。

② がん・動脈硬化など生活習慣病の早期診断と治療法の開発に貢献するイメージングと診断法の分野横断的研究

動脈硬化の進行を高感度かつ客観的に診断する方法の開発にかかる基礎的、探索的研究。最先端の臨床 PET・CT・MRI 撮像技術および画像解析法を駆使して、病態進行にもとづく全身各臓器の血管性状、受容体機能、酵素活性、および組織血流制御機能などの形態・生理的・生化学的情報の変化を高感度で捉える診断技術を新規に開発する。これは第一線の臨床研究チームとイメージング技術の研究開発チームが近傍で共同して実施をする必要がある。

進行した動脈硬化血管組織の試料を採取し、また糖尿病治療介入などにもとづく画

像情報の変化を詳細に解析することで、疾患感受性遺伝子・ハプロタイプなどを特定する。さらに他方でイメージングの最適な分子標的を明らかにし、分子プローブを開発する。動脈硬化発生初期あるいは硬化巣の不安化の前兆をイメージング評価するための、最適な分子プローブと撮像・画像解析技術を開発する。遺伝子多型の研究を実施でき、最先端の臨床画像診断機器を有し、かつ高度かつ独自の画像撮像・解析にかかる新規技術を開発でき、臨床に近い動脈硬化モデル動物を有しているような、高度先端的な第一線の循環器臨床機関が中心となって実施することが必要である。

循環器疾患において、分子プローブの開発と新規撮像・画像解析技術の工学的研究、および第一線の臨床研究チームが結集した拠点体制はまだ構築されておらず、当該疾患の本質的病態解明と治療薬開発の迅速化のためにはそれが必要であると考えられる。

一方がんにおいては、FDGなどのグルコース代謝回転やアミノ酸代謝を見るプローブなどで見出せない小さいがんやこれらのプローブが集積しにくい種類の悪性腫瘍などが問題になる。例えば、アスベストによる胸膜種で特異的に発現する抗原に対するモノクローナル抗体が我が国で開発されており、これをナノテクノロジーなども応用して分子イメージングプローブを開発したり、オーミックスを利用したバイオマーカーや発がんや転移・浸潤・血管形成などの基礎科学的知見から考えられる発がんパスウェイ特異的ターゲット分子へ結合するプローブを開発していくことは、今後の大きな発展が見込まれると考えられる。また、低酸素状態や血流状態など、また薬剤を投与することによる代謝状態の変化などをモニターしていくことも、腫瘍の薬剤感受性などとの関連が見込まれることから一つの研究の方向性であろう。

③ 精神・神経疾患、診断と治療に資するイメージングマーカーの探索と開発

精神・神経疾患や認知・情動に関連する基礎研究の成果から、分子あるいは機能マーカーを探索し、分子神経機構の生化学的評価法や非侵襲機能解析法を開発する。さらに精神・神経疾患を診断・評価する技術を開発する。これは実地診療においてのみならず、創薬や医療技術・再生医療の開発にも利用されるもので、その推進は非常に重要性を持っている。主要な先進国の中でも最も早く少子高齢化社会が進む我が国において、認知症や脳卒中をはじめ、自閉症・うつ病・統合失調症、また心筋梗塞・メタボリックシンドロームなどは、今後患者数の増加などにより、ますますその重要性が高まってくる。それ故それらの疾患に特化した研究開発を実施して、国民の健康の保持と病気の子防・早期治療に資するとともに、新しい医薬や医療の産業の推進にも貢献していく必要がある。

その意味で、マイクロドージングを利用したPETやfunctional MRIなどによる分子イメージングで生体内分子プロセスを非侵襲的に可視化する技術は、脳・神経などでの薬物動態解析の強力なツールとなると同時に、認知症・うつ病・統合失調症・自閉症をはじめとする精神神経疾患など多くの疾病に対して定量的なサロゲートマーカーとなりうるバイオマーカーを提供し、診療に資すると同時に、創薬過程を迅速化・

効率化することが期待できるため、非常にプライオリティの高いものであるといえる。

④ 複数分子同時イメージング方法の開発

生体内の複数分子を同時にイメージングできる技術を開発する。たとえば、再生医療でES細胞を分化させて移植した場合、次項を同時に確認できれば、再生医療の「歩留まり」が上がる。

- 1) ES由来細胞数イメージングにより移植細胞が生着・増殖しているか
- 2) がんマーカーイメージングによりがん化していないか
- 3) 神経伝達物質放出などのイメージングにより機能を発揮しているか
- 4) 拒絶ヘルパーT細胞のイメージングにより免疫細胞に拒絶されていないか
- 5) 血液脳関門などの正常関門の破綻がないかなどを、総合確認する。

現在の生体での分子イメージング技術は、単一分子を追跡するものが多く、複数分子の同時イメージング技術に成功すれば、疾患診断、創薬を含めた治療法の開発に関して、非常に重要な技術となる。

⑤ 複数のイメージングモダリティやプロテオミクスを利用する評価ツールの開発

すでに同時に生体を複数の非侵襲的イメージング技術で観察する機器として、PET-CTなどが、開発されている。今後は、PET, SPECT, MRI, CT, フォトニクス、エコーなどさまざまなモダリティの機器をその特徴と長所を生かしながら、組み合わせ、複数の生体现象を、時間空間的にダイナミックに追跡することの重要性が、追求されるであろう。エコーなどの長い開発の歴史のある機器も新しいプローブや造影剤の開発、内視鏡技術などとの組み合わせにより、革新的なモダリティとなる可能性は高い。また、これら単独あるいは複数のイメージング技術を、血液・尿などに限らず、カテーテルや内視鏡的サンプリングとプロテオミクスなどの高感度分析技術を組み合わせることも、新しい「融合技術」を生み出し、言ってみれば「あわせ技」による、新しい展開を期待する研究開発として有望である。

⑥ 放射性薬剤の迅速・多工程反応を支援する新規反応法・制御系の開発

分子イメージングに必要な放射性分子プローブの合成において、C-C ボンド、二重結合の標識、芳香環を標識する本質的な新しい手技を構築することで、任意の化合物をトレースする普遍的な標識を可能にする。反応経路の新規開拓に加えて、迅速かつ効率的な反応を制御する工学的システムを開発する。

迅速かつ効率的な標識・合成装置がなくては、任意の化合物を放射化することができない。従来法で標識できる化合物は極めて限られている。また、ホットセルの中での反応操作には、制御系の構築が不可欠である。これらさまざまな問題の解決をはかる研究が課題とされるべきである。

⑦ 標的型分子プローブと撮像法の総合開発

悪性腫瘍・腫瘍周辺リンパ節などに特異的に集積可能な標的型分子プローブを開発する。現在例えばリポソーム表面を抗体・糖質などで修飾し、内部にガドリニウム錯

体あるいは鉄微粒子などの造影物質を封入したものは既に多種開発されているが、いずれも製品化には至っていない。これらの開発を系統化すると共に、新規の構造（分光学的選択性など）を創出する。これには治療機能を持たせた機能的・標的型 MR 造影剤の開発も含む。

さらに従来これらの造影剤開発は、撮像技術と独立に行なわれてきた傾向があるが、目標疾患・部位を定めて撮像技術を同時に検討することにより、開発から実用への短期到達を目指す。

撮像法とマッチングさせて最適化された分子プローブの開発を目指す点で重要である。

⑧ 画像再構成・画像解析プログラムの定量化・画像解析法の標準化

分子イメージング技術は、機種によって分解能や感度が異なるため、同じように撮像したとしても、画像の画質に機種依存性が生じる。さらに放射性薬剤の投与量や撮像時間、被験者の体格によって、得られる放射線の計数（カウント）すなわち信号雑音比がかわり、これも画質に影響する。分子イメージングを創薬過程における臨床試験に用いるためには、機種や被験者にかかわらず分解能や信号雑音比が一定になるように収集方法を調節する必要があるが、その具体的方法や条件設定の基準については、十分な検討が行われていない。施設を超えた再現性が担保されないと、多施設臨床評価研究が成立しない。分子イメージング技術に関して、さまざまな機種で撮像したデータを比較検討し、機種に依存しない精度管理の方法を確立する。創薬に有用な受容体結合能や占拠率の測定に関して、分子イメージングデータの分解能や雑音が数学モデルと計算方法にどのように影響するかを臨床データを用いてシミュレーションで検討し、画像データの定量解析法の標準化を行う研究も重要である。

3.2.3 ICR の創薬開発促進のためのその他の研究課題

ミニワークショップでとくに討議されたマイクロドージング・分子イメージングに関する研究課題の他に提案シートや総合討議で議論されたものの中で、ICR 創薬開発促進に寄与するものを抽出した。それらは三つのカテゴリーに分類して考えられる。

第一のものとしては、薬効および副作用を定量的に予測し評価するためのバイオマーカー、あるいはサロゲートマーカーの開発である。具体的には、生活習慣病や糖尿病などの病態として重要な血管病変や動脈硬化の早期診断や、脳卒中・冠動脈疾患の急性期および慢性期変化、また認知症・うつ病などの精神・神経疾患に関連する高次脳機能や疾患マーカー開発などの課題がある。

第二のものとしては、多くのシーズを迅速・効率的に創出し選択するツール技術が必要である。多数の有望なシーズ化合物の発見を目的とした、新たに判明しつつある疾患メカニズムに対応する疾患モデル生物やハイスループット・スクリーニングシステムの開発などが挙げられる。

第三のものとしては創薬・医療技術開発の迅速化に資するその他のツール技術として、将来のテーラーメイド医療の確立を目的とした、個人ベースでの有効性や安全性の科学的評価を可能とするためのトキシコゲノミクスやSNPsの薬剤応答性に関するファーマコゲノミクス研究、医療経済学・薬剤経済学などによる経済性・費用対効果とニーズからみた創薬開発支援ツール開発、さまざまな情報を統合するファーマコインフォーマティクス研究、分子標的薬や抗体薬などの薬効・副作用を予測・評価するためのヒト化マウスの開発。統計的手法と人間行動学的アプローチによる、遺伝素因が多様で生活環境も異なる人を対象とする臨床疫学的研究などがあげられる。

その中でもとくに、有効性、安全性を知るためのツールの開発が、ICRを実現する上に不可欠である。また開発のある段階で医療経済・薬剤経済学的な検討を行って費用対効果を明らかにすることも、企業化を検討するうえ不可欠であり、それを創薬開発に関する“Go-or-no Go”決定のための医療経済学あるいは薬剤経済学的ツールの開発として研究対象とすることも重要と考える。

とくに、第一と第二のカテゴリの研究課題に関して、下に例示する。

① 疾患特異的な薬効および副作用を定量的に評価するためのサロゲートマーカーの開発

トランスクリプトショナルプロファイリング、プロテオミクス、メタボローム解析などの手法や新しい分子イメージング技術を用いた有効性・安全性をより早く高い精度で定量的に評価するためのツールとなる的確なバイオマーカーあるいはサロゲートマーカーの開発。

客観的・定量的なサロゲートエンドポイントとしてPETを用いた分子イメージング技術を、統合失調症など精神神経系疾患のほか、アルツハイマー型認知症など神経変性疾患の病態・進行度など、がん及びがん放射線・化学療法時に併発する吐き気や嘔吐などの副作用、循環器系疾患、慢性関節リウマチ症・変形性関節症などの病態の評価として確立し、それらを各治療剤の臨床開発に活用する。

優れたバイオマーカーとしてのPET分子プローブなどが実用化されれば、従来の臨床評価項目に代わる新しい客観的・定量的な指標を提供する可能性がある。しかし、バリデーションを経て臨床評価項目として確立するには様々な検証が必要であり、それには長い時間と多大なコストがかかることから、産官学共同の実証研究としてこれを推進することが必要である。新しいバイオマーカーやサロゲートエンドポイントの活用は治験を革新する可能性があり、産官学共同の実証研究は、我が国におけるICR・トランスレーショナルリサーチの重要な研究課題の一つと考えられる。

② 血中リンパ球などのSurrogate Tissue Researchによる臨床試験の推進

具体的には、薬剤投与前後のリンパ球のマイクロアレイ発現解析、血管新生阻害薬の臨床試験における循環血液中血管内皮細胞の評価などを行う。薬剤標的分子に応じてSurrogate Tissueあるいは測定系を選択し、薬剤投与に伴い変動する因子を同定

する。臨床データとの関連から Proof Of Concept あるいは、薬剤のバイオマーカーの特定を行い、Surrogate Tissue の有用性を確立する。

現状では疾患部位から組織を十分量採取し、評価できることが少ない。血液を中心としたアクセスしやすい質のよいサンプルを用いることで、薬力学的効果の評価を可能にすることができると考えられる。

③ 齧歯類以外（ゼブラフィッシュなど）を用いた創薬モデルの構築と薬物スクリーニングの最適化

現在、抗癌剤の in vivo における評価は担癌マウスやラットを用いた系が一般的であるが、評価に要する時間、労力は決して少ないとは言えない。マウスやラットに替わるモデルとして例えば担癌ゼブラフィッシュを用いて創薬研究（抗腫瘍効果、血管新生阻害、臓器毒性）を検証するシステムを構築する。遺伝子改変ゼブラフィッシュは、短時間に作成することができ、癌治療における宿主側の因子を検討できる。迅速に新薬候補化合物スクリーニングを可能とする。この系を用いることにより、マウスモデルに比べより迅速に新薬候補化合物スクリーニングを可能とする。レトロウイルスによる遺伝子導入とトランスジェニックゼブラフィッシュや、ゼブラフィッシュではほぼ完全に遺伝子産物の転写や翻訳を抑制することができる技術である Morpholino を用いた遺伝子欠損ゼブラフィッシュも系統的に容易かつ短時間に作成することができ、薬剤の効果予測あるいは毒性に関わるバイオマーカーの検証などが迅速に実施できる。すでに最近 p53 欠損ゼブラフィッシュや B-raf ミュータントフィッシュにおける腫瘍形成の報告があり、それらの系統の利用も可能になっている。

マイクロドージングや分子イメージング技術を用いてヒトに適応する前段階として、蛍光標識を用いて薬物動態あるいは分子イメージングが容易にできる。このゼブラフィッシュを用いた系の構築は薬物動態あるいは分子イメージングが容易にできるので、創薬研究における前臨床研究に要する時間を画期的に短縮しうる。癌のみならず、血管病変モデル（脳血管、循環器系疾患）としての利用も可能である。以上すべて創薬研究のスピードを加速できる。

また、ゼブラフィッシュ以外の創薬モデルとして、メダカや疾患遺伝子変異を持った線虫・ショウジョウバエ・酵母などの積極的利用も必要である。

④ 疾患に対する医薬品の有効性・安全性評価を行うための霊長類、ブタ、ヒト化マウスなどを用いたよりヒト臨床に近い疾患モデル動物技術の確立

最先端の画像診断機器を用いて、ヒトに近い動物種を使って、限りなくヒトの疾患を擬似するモデル動物を構築し、画像診断技術を標準化する。梗塞モデルにおいては、高い生存率（成功率）で疾患領域と重症度を自在に制御する技術を確立する。侵襲性を軽減することで急性期から慢性期までの行動評価、治療効果の観察を可能にする。生活習慣病にもとづく動脈硬化、代謝疾患についても臨床を再現する病態作成プロトコルを標準化し、これを最先端の画像診断法で確認する。また、画像評価法を標準化

し、以後の治療薬の薬効評価指標を構築する。前臨床評価を実施するためには、まず再現性ある病態モデルを構築する必要がある。

サルやブタなどが期待される動物種である一方、これらの動物種を用いた疾患モデルはまだ整備されていない。再現性ある病態モデルを作るための方策を確立する。カニクイザルを使った脳疾患モデル動物、ブタを使った心筋疾患モデル動物の作成法を確立する。急性期～慢性期脳梗塞モデル・サル、急性期～慢性期脳梗塞（慢性心不全）モデル・ブタ、動脈硬化モデル・ブタ・サル・マーモセットなどの利用が考えられる。

また現在のヒト化マウスに、更に MHC などを導入する事により、抗体薬・生体活性物質などの薬効・副作用の予測も可能になる事が考えられる。現状のいわゆる第二世代のヒト化マウスでも、とくに薬剤抵抗性の白血病細胞移入モデルなどによる、薬効の予測あるいは薬剤抵抗性メカニズムの探求などは、今後の展開が期待できる領域である。

これらの動物資源を使った社会的に重要な革新的な疾患モデル動物を確立することは、今後の創薬の迅速化に貢献することは間違いない。また、画像評価法を組み合わせることは、動物数の最小化、侵襲性の軽減に不可欠であると予想される。

3.3 ICR 推進のための基盤整備

ICR における、臨床研究の推進のための制度的な重要課題としては、マイクロドージングの審査・承認・認可制度への導入やガイドラインの作成、日本版探索的 IND (eIND) 制度の導入などが議論され、それらの必要性が示された。基盤設備の整備としては、イメージング・センターやイメージング CRO の強化あるいは創設、それらを含む臨床研究に必要なさまざまな機能と施設を一箇所に集中化したメディカルコンプレックスを日本においても政策的に作るべきという議論がなされた。

人材育成として、幅広い研究者（医学，工学，薬学，応用数学，統計学など）に対して、柔軟かつ多様な教育プログラムなどを作る事が提案された。

また、欧米やアジア諸国が積極的に臨床研究の基盤整備や推進を国策として行っている状況に対して、日本は治験の空洞化などに端的に現れるように世界から取り残されている現状にあることが指摘された。それを打開するためには、抜本的な臨床研究体制の改革とともに、国としての基本的な積極的態度を示すための臨床研究基本法のようなものを策定し、その上で具体的施策を実行していく必要性が提案された。

基盤整備としては以下の3つのカテゴリーに分類される。

1. 基盤設備 ：イメージング CRO，イメージングセンター，メディカルコンプレックス
2. 法と規制の整備：マイクロドージング審査承認制度への早期導入
 日本版探索的 IND の創設，臨床研究基本法の制定
3. 人材の育成と効果的な配置：

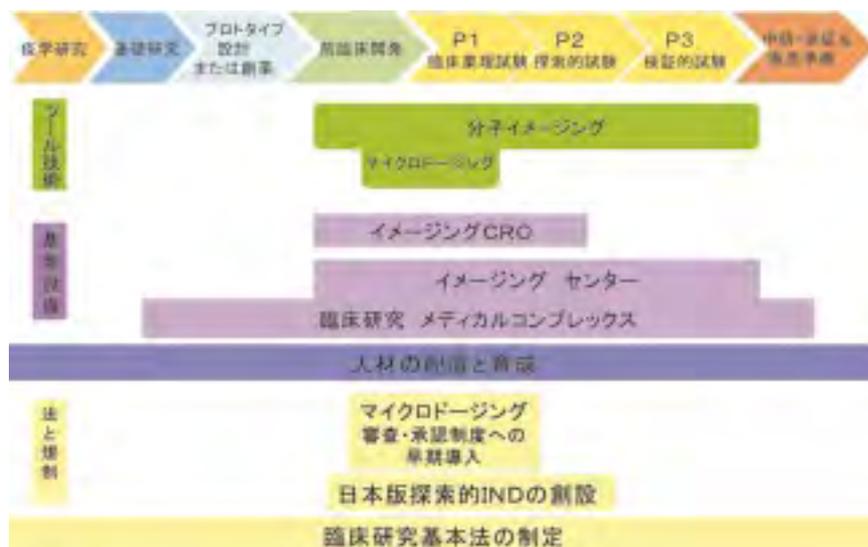


図4 ICR 推進のための基盤整備

3.3.1 マイクロドージング・分子イメージングに関する審査・承認制度の整備

マイクロドージング法については、3.2.1の項などで触れたが、超微量（マイクロドーズ）の薬剤候補物質を人体に投与して（注：薬効を示す投与量の100分の1以下であって、かつトータル投与量が100マイクログラムを超えない。ヨーロッパ、アメリカではほぼ同程度の定義がある。）、高感度微量分析を用いて薬物動態などを解析する方法である。フェーズ1に入る前の段階で、人体における薬物動態を知り、薬物動態面からの開発候補物質のスクリーニングとともに、新規薬剤の承認・認可制度に日本においても早期の導入が各界から望まれている。

すでに米国では、FDAがマイクロドージング制度の導入が進められており、EUでも2004年のポジションペーパーによる各国での導入が提唱されている、このように外国諸国での制度への導入の動きが盛んなのに対して、日本では未だ実際の承認認可体制には組み入れられていないという国際的な遅れをとっている。日本においても早急にマイクロドージング試験を、新薬の承認・認可システムに導入すべきである。日本における導入に関しては、どのような方法のマイクロドージング試験をどのように使うべきか、ガイドラインやプロトコルの作成が急務となっている。

この解決により、創薬の早期臨床研究の迅速化だけでなく、すべての段階の臨床研究が活性化する弾みになることが期待される。

① マイクロドージング臨床試験のガイドラインの作成（含む放射性同位元素）

日本における新薬の審査・承認・認可制度への導入に当たって、ガイドラインの作成が必要となる。この作成に当たっては、今回のミニワークショップの討議者、参加者を含む産官学の共同作業が重要であること、しかも可及的速やかに整備すべきであること、が議論された。

これに関しては、東京大学杉山教授による東京大学2006年11月COEシンポジウムによる発表と会場での議論、また2007年1月神戸における理化学研究所と放射線医学総合研究所共催「分子イメージング研究シンポジウム2007—創薬プロセスの革新」における発表と議論、2007年2月昭和大学における「APDDキックオフシンポジウム」での発表と議論が参考となるが、詳細はそれぞれの報告書、webpageを参照されたい。(付録参照)

② PETマイクロドーズ法によるPK測定の普及へ必要な規制緩和

研究の現状をみると、如何に、どのような研究体制で、最適な分子プローブのレパートリーを作るか、どのように創薬の早い時期で分子イメージングの導入を図るか、マイクロドージング概念による規制緩和を我が国でどれだけ迅速に行うことができるかが、とくに解決すべき問題である。これについても、上記の取り組みと同様の産官学の連携が求められる。

③ 日本版 探索的INDの創設

すでにアメリカのeIND (exploratory Investigative New Drug Application 探索的新薬開発制度)制度や、EUでのEMAをはじめとして、ヒトに最初に投与する際のGMP基準の緩和や、検査に必要な限度での少量の薬剤量においても検査が開始できること、初回治験届けの要件緩和などを含む制度の導入を勧める世界的な流れがある。我が国においても、世界の流れに遅れることなく世界のスタンダードに合わせながら、日本の現状と将来によく合わせて考慮された「日本版探索的IND制度」の検討と導入を早急に図るべきである。

3.3.2 ICR推進のための環境整備

多様な人材育成、臨床研究実施施設の整備、法的な環境の整備など、国の政策として多面的な臨床研究の環境整備が喫緊の課題として推進されるべきである。

① ICRを指向した人材育成

欧米における多くのブレイクスルーには、医師のみならず、多くの基礎研究者やPhDが貢献している。医療および臨床研究に多くの基礎研究者が参画できる体制の構築、および支援技術者が長期雇用されるような事業体の育成が急務である。それゆえICRを指向した人材育成としては、臨床研究実施機関におけるOn the Job Training (OJT)をはじめとして、新しく臨床研究用教育プログラムとして、幅広い分野の研究者(医学、工学、薬学、数学、など)を対象にして、臨床研究や治験に関与する基礎的および専門的な教育の機会を作り、増強していかなくてはならない。たとえば、イメージングのためのME (medical engineering)に関する教育など専門的知識もその一つであるが、MD以外の研究者に対しても、基本的な病気の病態や生理的現象の原理的あるいは実際的な知識を与えることも一方で重要であろう。

多様な短期・中期の集中教育プログラムにより、参加者が一定の知識を得た事をき

ちんと確認のうえ、資格認定などの制度を作ることも必要である。将来的に、臨床研究のファンディングや施設の認可基準などに、有資格者の一定水準を満たすことを要綱とするなども検討すべきであろう。

若手研究者が長期展望にたった臨床研究を実践できる環境を構築する。単に既存のアイデアやトップダウンの多施設大規模臨床研究への参加だけではなく、個々の研究者自身がほかの研究者と共同して新しいテーマを発掘しそれを実際に提案できる環境を構築する。それによってイノベーションの創出を図っていくべきである。これには、高度先駆医療センターの中に存在するパラメディカル研究者が分子イメージング研究などに深くかかわることで、今までは分散化されてきた研究の方向性を集約することも必要である。トランスレーショナルリサーチの実践、およびシーズ技術の製品化・産業化にもとづき新規研究者の雇用と育成を実現することが必要である。

産業化においても、開発・製品化の技術的企画からマーケット開拓まで統合的に実行できる人材は絶対的に不足している。マーケットを分析しつつシーズをもとに製品化の企画、製造ラインの構築を実践する人材を育成する。そのための体制、およびそれらの人材を医療機関における臨床医学研究の実施に深くかかわりつつ長期雇用できる事業体を設置することも必要である。

② 臨床研究実施施設の整備（メディカルコンプレックスの設置）

とくに、このミニワークショップの議論になったマイクロドージングと分子イメージングに関する事で言えば、医薬品開発の分野では分子イメージング技術に限らず超音波解析や血流分布解析などのイメージング技術は、全ての開発段階で、必要不可欠のものとなっている。欧米の大企業は、資本力にもものを言わせて、自前でイメージングセンターを設立したり、外部の既存のアカデミアのイメージングセンターやイメージング CRO（Commercial Research Organization）への委託で、治験や開発をおこなっているのが現状である。それに対して、日本は少なく見積もっても 5 年以上の遅れがあり、大学・研究所のイメージングセンターの数も少なく、また全てのモダリティを活用できる場所はより限られている。イメージング CRO に関しても、まだほとんどないと言ってもよい状況である。今後、アカデミアにおけるイメージングセンターの設立及び強化、既存或いは新設アカデミアイメージングセンターに適正な課金制度も含めた外部利用を可能にする事による、いわば「イメージング ARO（Academic Research Organization）」の創設なども、今後検討されるべきである。

また、イメージングセンターにとどまらず、とくに早期臨床研究のヒトへの介入試験や First in Man を実施する病院と、臨床研究を総合的に支援する機能を持った施設、革新的な医療技術などを研究開発していく施設などを、物理的に近接したところに集中して設置する事により、相互の緊密な連携を図ることが、多くのイノベーションを創出するために必要とされる「場」(interaction field) を作る事につながるという議論がなされた。

欧米のいくつかの臨床拠点ですでに存在するメディカルコンプレックスでは、分子イメージングに対応できた臨床研究実施拠点が、中核となっている。そこでは、臨床科とイメージングセンターとが密接に連携することが絶対に必要とされており、蓄積された豊富な経験により、それぞれが臨床研究に通じているし、薬剤の治験の経験もある。そういう臨床科と密接に連携するイメージングセンターの側は標準化したデータがとれるように制度管理などをきちんと行っている。臨床科の研究者や病院関係者と一緒に仕事をしながら、逆に臨床研究実施施設の方にイメージング技術に関する情報・知識を吹き込むという相互作用を行っている。また、コンプレックスの中で働く人間は全て、医療と臨床研究の現場の中で教育を受け、経験を積んで行き、自らも情報発信できるところまで、現実の臨床の問題を理解しないとイケない。それが、新しい薬剤・医療機器・医療技術などを研究開発して、臨床研究の場に持ち込んでいく施設と人間との間でも同様の交流が日常的になされている。

日本でもそれにならい、臨床研究に特化したメディカルコンプレックス或いは、臨床研究複合体を創出していく必要があると考えられる。そこでは、医工連携に加え、医・薬・工・情報・数学・基礎生物など様々な分野の融合が行われるべきである。それについては、すでに発表した「臨床研究に関する戦略提言 我が国の臨床研究システムの抜本的改革を目指して」ならびに、本年3月末発行予定の「戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究(ICR)の推進—健康・医療イノベーション—」に詳述したので、参照されたい。

③ 法的な環境整備（臨床研究基本法（仮称）の制定など）

このミニワークショップにおける議論と、中間とりまとめや今までのワークショップなどを総合的に考慮し、12月末の段階で「臨床研究における戦略提言 我が国の臨床研究システムの抜本的改革を目指して」を発表した。その中では、「臨床研究基本法（仮称）の制定」および「臨床研究開発複合体の創設とネットワーク化された臨床研究実施機関の整備」という2つの基本政策を提言した。そのうち「臨床研究迅速化戦略ワークショップ」を開催し、いろいろな議論を踏まえて、2つの基本政策とそれらのもとでの具体的な提言をまとめたプロポーザル「戦略イニシアティブ統合的迅速臨床研究(ICR)の推進—医療分野におけるイノベーション創出」を3月末発刊予定である。

4. 討議のまとめ

(全セッションの討議内容を発表内容と質疑応答もふくめて総合的に分析し、議論を問題点別に分類・整理した上で、“Q and A”の形にまとめて記述した。)

4.1 マイクロドージングに関する討議

○マイクロドージングとはなにか？

マイクロドージングの元々の意味は、マイクロドーズ（極微量の薬物）を投与して、その薬物の体内動態などを高感度定量法を使って解析する方法を指す。その方法としては、非放射性物質を投与し、LC/MS/MS、などの超微量分析法により、血液・尿などのサンプル内薬剤濃度を定量測定するやり方と、微量な放射性物質を投与してPET, AMSなどの測定機器を用いて、体内における薬物動態および時間空間的な薬物分布を測定するやり方がある。

○なぜマイクロドージングが、現在注目され、必要とされているのか？

マイクロドージングの応用のひとつとして世界的に注目されているのが、医薬品開発初期の段階で、マイクロドージングを人に対して行い、主に薬物動態的解析を行うマイクロドージング臨床試験である。マイクロドージング臨床試験により人体における薬剤候補の薬物動態を知ることができる。複数の開発候補物質がある場合、マイクロドージング臨床試験を効果的に応用すれば、薬物動態面からのスクリーニングをきわめて効率化する事が考えられる。すでに欧米の製薬会社の中には複数の候補から絞り込みを行い、それ以後の成功確率を飛躍的に上昇させることにより、開発費用や期間を大幅に節減する効果を狙っているものが現れてきている。また、マイクロドージング臨床試験や、いわゆる探索的IND試験が、すでにFDAや欧州で開始されており、日本でのキャッチアップが、緊急のものとして注目を集めている。

○マイクロドージング臨床試験とは何か？

マイクロドージング臨床試験の現状での定義は、「被験物質を、薬理作用を示す投与量計算値の1/100未満かつ100マイクログラム/human以下の用量で単回投与する臨床試験」(マイクロドージング臨床試験理論と実践(杉山雄一・栗原智恵子編著), p4)である。

その主な目的は、とくに医薬品開発初期において薬物動態面からの開発候補薬物のスクリーニングを行い、創薬の効率化を図る事である。ここで薬物動態上で、人体での臨床使用の際に「理想的な薬剤」と予測されるものを効果的に選択するステップが入る事は、のちの開発段階で「脱落」するものを早期に除外する事などから、トータルに考えて、コスト・時間の削減になり、迅速・効率化に寄与する面が多いと考えら

れる。その意味で、マイクロドーズ臨床試験は、医薬品の候補物質を安全に早く人に適用する（First in Man）ことにより、創薬の迅速化・効率化の「切り札の一つ」と考えられている。また、それは国内・国外における厳しい競争に勝つために必要なツールの一つとなるべきであり、日本において国際的に調和のとれた形で行えるようにする事は、国として喫緊の課題である。

○日本と諸外国におけるマイクロドージング臨床試験の現状は？

以下にマイクロドージング臨床試験に関する日本と諸外国の現状をまとめる。

(1) マイクロドーズ試験に関する日本の状況

日本においては、医薬品の承認申請を目的としたマイクロドーズ試験の実施に関するガイドラインなどはまだ作成されていない。しかし、ミニワークショップ会議時点の前後でも、各方面から、その日本における治験・臨床試験制度への早期導入を望む声が高まっていた。この件についての報告書作成段階までの現状をまとめる。この件に関しては、日本の状況はきわめて急速に動いている事から、関係各省庁・各機関や学会、APDD（医薬品開発支援機構）などの公開ホームページなどを参照されたい。（巻末参考 URL）

とくに、厚生労働省が文部科学省とともに策定し、推進してきた全国治験活性化3カ年計画のもとの、「治験のあり方に関する検討会」などにおいて、検討が進められている。

1. 日本薬物動態学会（平成 17 年 12 月）

マイクロドーズ試験の有用性を学会として認め、その国内実施のための指針作成が必要である旨の意見書を取りまとめ、公表した。

2. 総合科学技術会議（平成 18 年 12 月）

総合科学技術会議最終報告書の中で、以下のとおり言及されている。

「我が国ではマイクロドージングなどの治験の迅速化・効率化につながる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験について、その導入に向けて欧米のような指針を早急に検討すべきである。

【平成 18 年度より検討し・平成 19 年夏結論をだす。】

3. 理化学研究所，放射線医学総合研究所合同主催「分子イメージング研究 2007—創薬開発プロセスの革新—」（平成 19 年 1 月 18，19 日）

日本におけるマイクロドージングの制度導入による創薬開発促進についての発表と議論。

4. APDD（有限責任中間法人医薬品開発支援機構）キックオフシンポジウム（平成 19 年 2 月 16，17 日）マイクロドージング試験・探索的臨床試験の導入の問題点やガイドライン作成についての議論。

5. 厚生労働省（平成 19 年初頭）平成 19 年度厚生労働科学研究費・レギュラトリ

ーサイエンスにて、マイクロドージング臨床試験などを、国際的調和との整合性がとれた形で導入する目的の研究にファンディング。

(2) 欧州の状況

おもに AMS をもちいた非放射性の超微量薬剤候補を人に投与して薬物動態を検討する事が、1997 年から英国で実施されている。英国においては AMS を、マイクロドージング臨床試験に使用する事が研究され、それを行うベンチャー企業も立ち上がっている。マイクロドージングの線形性に関する議論のエビデンスとしての CREAM study (別項参照) が、数個の薬物動態などが既知の薬剤を使って、AMS の利用に関してコンソーシアムの形で行われた。そののち、欧州医薬品庁 (EMA) が 2003 年 1 月に「医薬品の単回マイクロドーズ臨床試験実施のための非臨床安全性試験に関するポジションペーパー」を発表している。

(3) 米国の状況

2006 年 1 月に米国 FDA は「Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (探索的 IND 試験に関するガイダンス)」を発表した。その中でマイクロドーズ試験についてのガイダンスを公表している。(探索的 IND については、別項参照。)

すでに複数のとくにベンチャー企業を中心とした製薬会社の開発にすでに利用されている。ベンチャー会社の研究開発者が、新しいテクノロジーの利用に関して積極的であるという理由と、メガファーマと呼ばれる大製薬会社と比較して、開発資金などが限られているベンチャー企業が、戦略的にコストパフォーマンスの高い、マイクロドージング臨床試験を積極的に取り入れていると言う理由が、解釈として挙げられている。

(4) ICH の状況

2006 年秋、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン (ICH-M3)」見直しのための専門家グループを立ち上げ、マイクロドージングに関する議論を開始している。

2007 年下半期に Step 2 (原案作成)、2008 年秋に Step 5 (最終合意) 到達を目標としている。

(ICH とは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) の略称。日本・米国・EU それぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成され、他にオブザーバーとして 3 組織 が参加。目的は、各地域の規制当局 (日本では厚生労働省) による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品

をより早く患者のもとへ届けることとされる。医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性にかかわるデータ収集などについてガイドライン（科学的・倫理的に適切と考えられる指針）を作成し、公表している。）

○マイクロドージング臨床試験を日本に導入するに当たって必要な点はなにか？

薬用量においては薬物動態特性が既知で、タイプの分類を考慮してそれぞれ数個、全部で30種類程度の既存の薬剤を選択し、マイクロドージングを使った薬物動態試験を実証的に比較検討をして研究することが、緊急に必要であると考えられる。それを行うことによって臨床投与量とマイクロドーズの間でうまく予測できるものがどれだけ、予測できないものがどれだけかということが科学的根拠を持って言う事ができる。予測できないものに関しては、なぜそうなるのかと言う事は科学的にチャレンジングな新たな検討対象になるであろう。また、投与量や、方法、サンプリングを行う時間的・空間的な条件など、この研究により、エビデンスベースの実際のマイクロドージング臨床試験の実施に当たるガイドラインの策定や改良に資するものは大きいであろう。また、線形性を確認するために、臨床投与量で既に非線形になっているものも、つまり投与量に比例しない化合物もある程度の数を入れる必要がある。in vitro のヒト組織を使った試験と一緒に組み入れていって、予測と評価技術としての意味を確立する必要がある。そのときに、数理モデルにもとづく予測をもとにしたアプローチを組み入れる事が重要になる。どういう種類の化合物だったらアイソトープを使った試験で活性代謝物の変化もみていく必要があるかを検証する必要がある。これらが、ガイドラインや実際のプロトコールの作成、新しい予測・評価ツール技術としての確立に必要である。

○マイクロドージング法に関して、外国で行われているものに付加して検討すべきものはあるか？

一つは、動物ではもう行われているカセットドージングと呼ばれる方法がある。被臨床試験の段階で動物実験を行うときに、薬剤候補物質として3つか4つの化合物が出てきたときに、同時に3つくらいの化合物を1匹の動物に投与して、同時にはかることができ、現実的にコストの削減につながっている。それにより投与した薬剤の中での薬物動態学的な優劣がわかる。例えば、もちろん全てについて毒性試験をきちんとやっておいた上で、1個の化合物の投与量をマイクロドーズの定義で示した量以下に抑え、かつすべての薬物量の総計を100ug以下に抑えておいて、複数の化合物を混ぜてヒトに投与する事で、一回のマイクロドージング試験で一挙にそれらを比較することが可能になる事が期待される。これは、今後日本では、国際的調和は考えた上で、検討すべきものの一つであろう。効率化も含めた科学的エビデンスを出す事ができれば、欧米やアジアに対して、日本からの科学的データをもとに、主張していく事も必要になろう。

○今検討中の ICH-M3 でのマイクロドージングに関するガイドラインの扱いは？

ICH-M3 の現在の検討では、公式的にはマイクロドージングの導入に関しては、はっきりした言及がない。日本としては、ICH-M3 とは限らず、国際的調和との整合性や諸外国の状況を総合的に判断して、自国の中でのマイクロドージングの導入について考えるべきである。

2006 年 12 月、総合科学技術会議（基本政策推進専門調査会）から総理への意見書として出された報告書（科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について）によると、マイクロドーズの指針（ガイドライン）は今年夏までに結論をだすべきとされている。実際、平成 18 年度の厚労科学研究として、「我が国における探索的臨床試験などのあり方に関する研究」が立ち上がり（委員長；大野泰雄）、マイクロドーズ臨床試験を含む探索的臨床試験の指針作成を目指した議論が本年の 1 月に開始された。

マイクロドーズ臨床試験、および探索臨床試験を含む第 I 相試験の実施要件となる非臨床試験につき三極間で調和させる動きが強まり、2006 年 10 月末から 11 月初めにかけての ICH シカゴ会議で ICH-M3 ガイドライン改訂の専門家作業グループ（EWG）として立ち上がった。この EWG では、生殖毒性試験や反復投与毒性試験に関する日・米・欧間の従来からの不一致点とともに、マイクロドーズ臨床試験や探索的 IND 試験の扱いが協議され、2007 年下半年には Step2 に、2008 年 10 月か 11 月には最終化される見込みである。

○ TGN1412 などの抗体薬や高分子薬剤でもマイクロドージングは有用か？

一般的なマイクロドージング法とくに放射性同位元素を使うものは、低分子化合物が主な対象である。TGN1412 などの、抗サイトカイン受容体抗体のような高分子薬剤においても、低分子と類似の基準でマイクロドーズ法が実施できるかどうかについては、さらなる検討が必要である。投与量に関する基準をより厳しくする必要があるかもしれない。高分子においても、マイクロドージングを用いれば、体内動態、分子標的への移行性など、種々の有用な情報が得られることは間違いない。

○高分子化合物の薬剤動態や、薬効・副作用の評価と検証をするには、マイクロドージングではなく、ヒト化マウスのような系を使うのがいいのだろうか？

その可能性はあるが、必ずしも実証されていない。いろいろなサイトカイン・ホルモン類（例えばエリスロポエチン、G-CSF、インスリン、グルカゴン、HGF、EGF など）の高分子物質のファーマコキネティクスを長年やってきた経験から言うと、そういう類のものはほとんど薬物受容体とファーマコキネティクスを決めている受容体分子が、同じである事が多い。それ故、マイクロドージングの結果から、臨床投与量での血中濃度推移がどうなるかという予測は簡単ではない。マイクロドーズでは、薬効

投与量より非常に低い量しか与えないので、受容体結合の飽和が生じていない一方、臨床投与量ではある程度の飽和が生じている。すなわち低分子でのマイクロドージング試験から推測をするよりは、はるかに難しい研究対象であると考えられる。

○その他のマイクロドージング法の利点や利用法は？

たとえば、複数のリード化合物や、少しだけ化学構造の違った薬剤候補物質を、マイクロドージング法によりヒトに投与して薬物動態的に最適のもの（例えば、神経で効くべき薬が、ヒトの脳血管関門を超えて、十分に脳に到達するかなどが、必ずしも、サルを含めた実験動物では、予測しきれない現実がある）を選択する事ができる。マイクロドージング法で、有望な薬物動態が得られれば（例えば、薬剤標的臓器への移行や滞留時間が長いなど）ある程度の自信を持ってフェーズ1へ進める事ができる。ここで重要な事のもう1つは、トランスポーターなどに規定される薬物動態も含めて、薬物反応にはかなりの人種差と個人差があるという事実があり、日本人で臨床試験をきちんとやるべきではないかということが強調される。

4.2 分子イメージング技術に関する討議

○分子イメージング技術は、ICRとしての創薬開発の迅速化、あるいは効率化に関して、このイメージング技術が必須なのか、そのくらい必要なのか、或いは将来的に絶対これがなくては困るものなのか？という問題について

まず全体としては？

ヒトの体内で臓器内、あるいは細胞内の分子の時間的或いは空間的な動きを見ることは分子イメージングのテクニックでしか得られない情報である。画像として可視化されるということがよく強調されるが、そのうえ、きちんとした定量性データが得られる定量化技術である事を強調したい。そのことが、医学の研究領域と医療の現場での実地利用の領域、また創薬開発の領域において、生体分子の代謝や生体機能に関連するイメージングバイオマーカーとして、多くの利用がすでになされており、今後は全ての領域で、更にその重要性が発揮されると考えられる。実際の薬剤開発の中で最も重要なICRの後半部分は、医薬品開発の最もコストがかかる場所である。その部分での臨床研究の推進に必要なバイオマーカーの開発とバリデーションは、一企業で可能なものではなく、産官学共同の実証研究を推進することが必要である。

○とくに医学・医療の領域としては？

医学・医療では、いろいろな疾患を抱えた患者様の実際の病態を理解することが出発点になる。そのためには今のイメージング技術をより改良して精度の高いもの、感度の高いものにして、今まで見えなかったものを、早く確実に眼に見える客観的・定

量的なデータとして得る事が、ますます必要になっている。一つには、治療のターゲットを決める事に役立つ。新薬だけでなく、既存の薬の有効な利用法の開発や、あるいは日常の健康管理による予防などのガイダンスに対しても、客観的・定量的な情報を提供する手段としてのイメージング技術がいまでも必要であり、ますます必要性が増すと予測される。

○医薬品開発の領域としては？

現状においても、医薬品開発の分野では分子イメージング技術は、医薬品開発には、もうなくてはならないものになっている。いまや分子イメージングやその他のイメージング技術がなければもう治験を進める事はできない。薬品会社では、自社内に分子イメージング・グループがなくても、臨床開発チームが、外部のイメージング CRO に依頼して臨床試験を進めているというのが実態である。やり方としては、欧米の大薬品会社では、自前で巨額の投資をしてイメージングセンターをつくっていたり、あるいは欧米の既存のセンターと提携したりしている。日本の製薬会社ですら、日本では余り進まないため、欧米のイメージングセンターへ行って動物実験や臨床試験をしているという治験よりも前の段階からの「空洞化」が起こっているのが現状である。しかし、今のところ殆どの場合、イメージング技術の創薬開発への寄与が、開発の比較的后期のフェーズ2での開発中止の決定的な理由になっている事が問題である。すでにその段階では莫大な資金と人員、それに数年以上の時間を費やしてしまっているのが、無駄になってしまうからである。それに対しては、前臨床での動物実験も含めた開発段階で、イメージング技術を積極的に使って、もっと前の段階でマイクロドージング法や探索的 IND 法などで人における薬物動態をチェックしたり、人における薬物動態が有望なもの（例えば、向精神薬や抗ヒスタミン剤なら人の脳に移行がよいものを選んでおくなど）を絞っておけば避けられたものも多いと考えられる。

○今後の医薬品開発としてイメージング技術に期待するところは何か？

きちんとしたバイオマーカーを探索し開発し確立して使用できるようにする事で、循環器疾患や精神・神経疾患などの慢性疾患で、病態評価や薬効評価がきちりできるようになって、診療への応用、早期発見と予防への利用、とともに医薬品の開発が進むと言うことであり、それに向かって、産官学の投資が必要であろう。

○イメージング技術は、医薬品開発のプロセスのどの部分に、また、どのプロセスに現時点で使われているのか？ また、今後どこになくてはならないものになっていくのか？

現時点では、マイクロドージングなどはもちろんフェーズ1の直前、もしくはいわゆるフェーズ0ともいわれる“First in human”の段階で活躍している。それとは別

に、医薬品開発の現場では、イメージング試験は、フェーズ2、正確にはフェーズ2A（人における薬剤の効果を実際に判定するフェーズ2のうちその初期にまだ少人数の症例を使って、行う段階の事。）での薬剤候補品が実際に人の疾患に効いているのかどうか？を確かめるところでも重要である。別の言葉で言えば、「Proof of Conceptの最後の段階」での決定的な証拠をそれで得るところに活躍している。たとえば、薬がターゲットで効いているかどうかということ PET で見ると言うような形の応用である。それは、欧米でも盛んに行われているし、今後もその使い方はどんどん伸びていくだろう。また、新しいリガンドが出てくればその応用も今後広がっていくと予想される。慢性疾患などの臨床研究のフェーズ3やフェーズ2の段階で実際に薬が効いている、もしくは効きそうもないから早くやめようという段階（いわゆる“Go-or-no Go”の判断）に、使えるようになるのは、きちんとしたイメージングによるバイオマーカー（イメージングバイオマーカーともいえる）が確立してくると思われるこれからあと数年後になると予測される。また、そのためには標準化、あるいは画質の管理というような研究も必要であり、その知見が蓄積されてくれば、フェーズ3の初めの部分などでの薬効・安全性を見るという使い方もあると考えられる。また、マイクロドーズ法が今規制緩和の問題があるのが解決され、もっと盛んに使われるようになれば、それと組み合わせる形で、分子イメージング技術とプラスアルファの強力なツールになると思われる。

○どういう分子イメージングが疾患に対して一番良い情報を与えそうで、それが現行の診療の中にどういうふうにインパクトを与えて診療体系を変えそうなのか？

どのような疾患・健康ニーズに対応する、どのようなゴールも指向するものかを、開発の最初の段階から明確にする必要がある。また、ある段階で医療経済学的或いは薬剤経済学的検討をする事で、なんらかの費用対効果の分析をしていく事が、ICRにおいて、創薬だけでなく新しい医療技術の開発を、迅速的、効率的に進めていくキーになると考えられる。それ故、それらは、更なる検討が必要であるが、現在の時点で、その問いに答えることを試みる。

現在日本の死亡原因からみた3大疾病は、脳卒中、心筋梗塞、がんであり、それらとそれらを引き起こす病態が、問題となる。また、日本の国民医療費及び介護費の多大な部分が、老人医療と老人介護に費やされており、今後の更なる高齢化社会の中で、老人に特有或いは多い疾患の診療と予防は、重要なものである。それを考えて、イメージング技術の果たす役割を考えてみるべきである。

○具体的な健康・疾病候補領域として心血管系病変についてはどのような事が考えられるか？

心筋梗塞と、脳出血及び脳梗塞に分類される脳卒中の原因病態は、動脈硬化を筆頭

とする血管病変である。その意味で、まず、微小血管、大中小血管および循環器疾患の病変の程度とリスク評価が、現状と将来の主な対象とである。それに関しては、現在でもある程度観察できる血管の走行・場所・形態や太さなどの指標の他、将来的には血管の生理的或いは薬理的反応性、血流の変化量、様々な負荷に対する変化などの指標を、鋭敏かつ定量的、再現性よく解析できるイメージングのハードとソフトの両面の技術が必要である。それによって循環器疾患や、様々な血管病変の診断・治療のみならず予防に貢献するような評価・予測法、診断法、それに対する治療薬の体系を構築することが目的となるべきであろう。例えば、現在メタボリックシンドロームが、生活習慣病としての、血管病変、動脈硬化などの前提のリスクとして注目され、全国的に肥満の予防に国民の意識が高まっているが、いまのところその指標となっているものは、身長・体重・腹囲の他、体脂肪率・体内伝導率などにとどまっている。また、肥満や糖尿病などに起因する血管病変も、眼底検査や腎機能検査などの検査しか普及していない。今後、とくに、脳・心臓冠動脈・腎臓・大血管など、疾患のターゲット臓器における様々なレベルの血管の病変や機能的なマーカーを、イメージング技術やその他のバイオマーカーにより、定量的に再現性を持って評価する事がきわめて大事である。たとえば、現在日本でも脳ドックなどが普及し、破裂しない段階の脳動脈瘤が数多く発見されるようになってきた。しかし、現在のところ、その脳動脈瘤の大きさとその質の評価は、よいマーカーが確立していない事もあり困難であり、どのような処置が望ましいのかをエビデンスベースで予測する事はできない状況にある。また、動脈硬化のプラークと呼ばれる病変が、今後血栓として、脳、肺や心臓などに梗塞を将来的に引き起こすかどうかなどを決定する事も重要なターゲット設定であろう。

○がんについてはどのような事が考えられるか？

すでにイメージング技術はがんに関する診療体系を以前とは根本的に変えているといえる。イメージング技術として、CT、超音波などの古典的イメージング技術に加え、MRI、SPECT、PETは、がんの早期診断や転移の有無、腫瘍サイズなどを、定量的かつ経時的に、非侵襲的に観察でき、一部のものは実際のがんの診療に日常的に使われている事は、よく知られている。今後、その感度と精度を上げる事による改良の他、たとえば、FDGを使ったPET検査をすれば、代謝回転の多いがん組織にプローブが貯留する原理により、がんの早期発見ができる、また、がんの転移がわかる、再発がわかるという臨床研究の膨大な積み上げがあり、それが今のエビデンスベースメディシン (EBM) に取り入れられている。その実績にたってはじめて、抗ガン剤の開発の際効果のサロゲートマーカーとして、規制当局もそれを治験の際のデータに使用する事を認めている現実がある。今後の展望としては、放射線感受性や抗がん剤の効果の一つの腫瘍の中や一人の病人の中でも細胞によって違うということが、わかってきた事を考えると、イメージング技術を例えば酸素濃度や、代謝の状態を検出するプロ

ープを開発し利用して、一つのマスの中に違ったレスポンスを示す腫瘍の組織があるかないかというようなこと、あるとしたらどれぐらいの量があって、どこにあるのかということを見分けるという意味と、治療効果の予測に使えるようにする事が大きなターゲットになる。子宮では、肉腫と良性の筋腫を見分けるためのレセプターイメージングも可能である。イレッサなどのとくに分子標的型の抗がん剤の副作用・有害事象や薬効の予測や評価にも、重要であると考えられる。その結果はトキシコゲノミクス研究などにも利用されていくと考えられる。

○脳神経系についてはどのような事が考えられるか？

脳に関しては以前よりすでに、脳卒中、脳動脈瘤、脳腫瘍など診断のほか、認知症の鑑別診断などに実地の臨床としてイメージング技術が盛んに行なわれている。現在進行している研究としては、たとえば、アルツハイマー病の診断に糖代謝のイメージングの利用や、ベータタンパク貯留を早期に検出するプローブの開発などが進んでおり、一部のものは、多施設臨床検査の段階に入っているものもあり期待される。アルツハイマー型の認知症の、現在使われている臨床評価項目としては、記憶、見当識、全般改善度などを心理テストにより5段階評価するというような、患者の症状や行動パターンを医者や臨床心理士などがおこなうために、再現性と定量性に乏しい指標に限られている。うつ病や統合失調症などの精神疾患についても同様である。このような疾患では、とくに脳の高次機能の理解と機能的脳イメージングの技術をあわせることによって、新しいイメージングバイオマーカーの研究開発を行なうニーズとそれに見合う技術的蓄積のシーズがあるといえる。

○その他の疾患についてはどのような事が考えられるか？

さまざまな疾患で、従来のものでは不十分な臨床評価項目にかわる新しい客観的、定量的な指標を研究開発するニーズと技術的可能性があると考えられる具体的に疾患名では、たとえば、高齢化社会で問題になる老人病の中でも三大疾患以外では、骨関節疾患(慢性関節リウマチ、変形性関節症、大腿骨頭壊死など)、と認知症がある。また、自閉症、情動異常や記憶低下、慢性疲労など。また疾患に至る前の健康状態の指標としての、肥満度、骨強度、動脈硬化の臓器別の進展度、なども対象となるであろう。

また、新興・再興感染症としての結核・マラリア・AIDS・SARSなどの治療薬の薬効・副作用の予測・評価は、我が国のみならず、アジアや世界の健康・医療の問題につながるきわめてインパクトの大きいことであることを強調したい。

○既存の診断法に比べて、分子イメージングというのは診療としては、コストパフォーマンスというの上がるのか。既存の診断法と比べてどう優れているか？

たとえば、日本でかなりの数導入されている PET はなかなか患者数をこなせないということで、コストも高くなる傾向にあることは否めない。それゆえ、ほかの診断法で発見や診療の評価が十分できないものに限られてくる、いわゆる「扱いの難しい病気」に適応が限られるであろう。たとえば「がん」でも、ほかの方法では早期発見がしにくいものを、新しいプローブを開発して探せるようにすること。増殖因子受容体などのような分子標的薬の標的分子に対するプローブの開発により、薬剤の薬効を期待できる細胞が腫瘍や転移巣の中にどのくらいの割合で存在するか。低酸素濃度分圧や核酸合成、タンパク代謝などの新しい分子プローブが開発。これらの研究課題に集中的に投資すべきであろう。それが成功すれば、治療の効果予測や判定、予後のフォローアップなどに使用されることが見込まれる。いずれにせよ、投入したコストに見合った、病気や個人の QOL、ひいては社会経済学的価値を考慮することは大切である。

4.3 ICR 推進のための課題

○ICR 推進のために、マイクロドージング、分子イメージング技術のほかにどのような研究開発課題の検討が必要か？

とくに重要なものとして、プロテオミクス・メタボロミクス・ゲノミクスなどを創薬へ積極的に利用すること、新しいバイオマーカーの開発による有効性・安全性の予測・評価技術の開発などがあげられる。今後さらに検討が必要である。

○ICR を推進するために必要な臨床研究のどんな機能が必要か？

恐らく日本中の大学、少なくとも大学や PET センターで、GLP, GMP に準拠できるシステムを持ったところは、殆んどないと思われる。これを創設することを支援する。あるいは、物質によってはアメリカの eIND 制度のようにきちんと毒性試験は行ったうえで、多量の薬物を必要としなくてもフェーズ 1 あるいは 2a あたりまで実施することを可能にすることも検討すべきである。品質管理、データ管理をするためには、別の専門家が必要である。臨床研究をする若い世代からそれ以上も含めた臨床医が少ない。臨床試験を実施するための医師だけではなく、その周りの人材、インフラがないということが大きな問題でありそれらの整備が必要である。

○ICR の推進にはどのような資金が必要か？

ターゲットを見つけたのち、そこから抗体薬や低分子薬剤のような非臨床試験の安全性とか薬理とか薬物動態とか見るところは資金が問題になる。フェーズ 1 から 2a

までで、一つの薬剤候補で総額 10 億円ぐらいかかる。最近の生物製剤だと GMP 基準の製剤がコスト高であり、もっとかかるというところで、そこまでの資金面が大きな問題になっている。必要な資金としては臨床研究を行なう多様なスタッフに対する人件費や必要なインフラや機器の費用とメンテナンス、また IT ネットワークやデータベースにかかるコストなどがありこれらを、公的資金および民間資金の導入も含めて、資金の増額とファンドからそのようなものは継続的に使えるような仕組みを作ることが絶対に必要である。メリハリのついた戦略的な投資を可能にする資金。透明性・公正性は担保した上で、きつすぎる「縛り」のない、フレキシブルな運用のできる資金。国・地方自治体など公的資金の他に、企業や NPO 法人、国際団体などさまざまな民間資金も活用できるような、国民の利益になる臨床研究に対してインセンティブの働くような仕組みに乗った資金。このようなものを、新しく考えていく必要が指摘された。

○ ICR を推進するためには、どのような人材が必要か？ またそれらは、どのように育成されるべきか？

外部評価に耐えうるようなデータを集める方法論をつくるアドバイザー、あるいはシステムが学内にない。きちんと臨床研究をやることのできる臨床研究家がすくない。サポートスタッフとして、とくに臨床統計家が日本には極めて少ない。リサーチナーズ、CRC、薬事の専門家、などの充実増員も必要である。

○日本の制度として、ICR 推進にはどのようなことの整備が必要か？

ヒトを使った研究を包括されたストーリーで、治験だけではなくて全部をひっくくってのトータルなコンセプトを法律でつくらなければいけない。そのためには、臨床研究基本法あるいは臨床研究推進法のようなものを作る必要がある。GMP とか GCP とか GLP とかいろいろな薬事法関連の事項を現場の方は全然知らなくて「野放し」に近くなっている。したがって、臨床研究の中で、治験以外のところでもきちんとそこがカバーできるような法体系を整備することが必要である。

○ ICR を推進するための臨床研究実施機関についてはどのようなものが必要か？

メディカルコンプレックスのような、臨床研究を実施できる拠点を整備し、マイクロドーズや分子イメージングなどの新しい技術が使えることが必要である。臨床研究支援施設と臨床研究に関する技術開発施設、製剤化施設、前臨床を行なう施設などを近接して置くことが重要である。

5. まとめと今後の展望

以上に、「マイクロドージング・分子イメージング」ミニワークショップ発表・討議、ヒアリング、提案シート、及びそののちの議論などをふまえた、分析と重要課題の切り出しに関して、そのエビデンスとなる結果、討議・討論のまとめと重要課題について、本報告書において記述した。簡単にそこから得られた分析のまとめと、今後の展望について説明を加える。

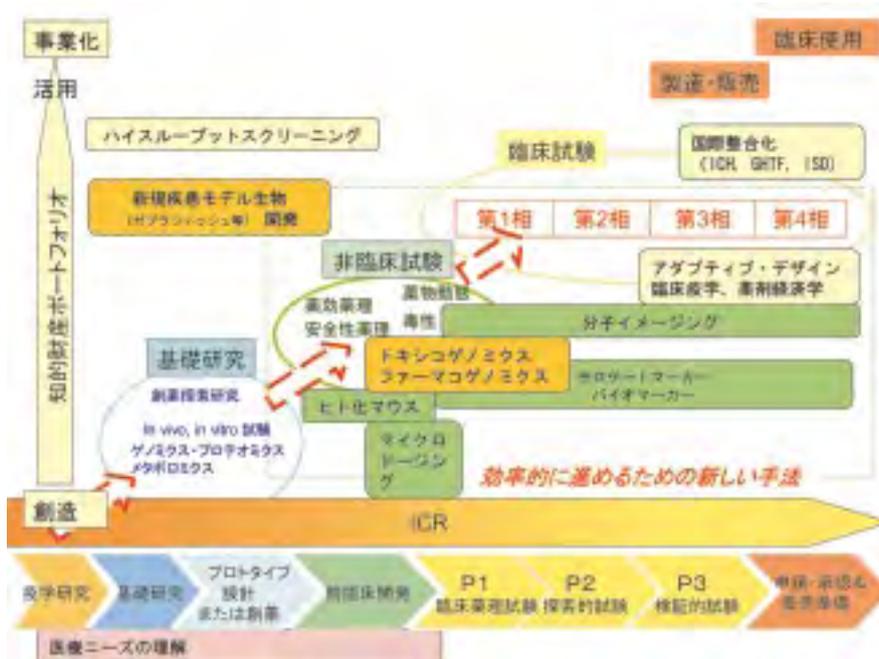


図5 迅速効率的な臨床研究のための技術ツール開発

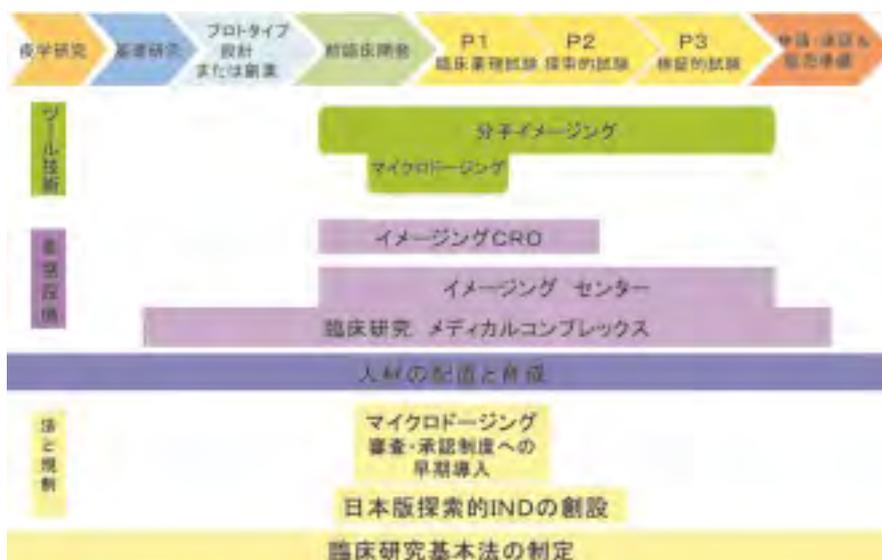


図6 ICR 推進のための基盤整備

本報告書で抽出した研究課題を ICR の時系列に従って図示したものを図 5 に示す。分析の内容に関しては、とくに 3.2 を参照されたい。

本報告書で抽出された ICR 推進のための研究課題および基盤整備の主なもののなかで、とくに本ミニワークショップで議論されたものを臨床研究の開発段階から、時系列に従って図 6 に図示する。ツール技術、基盤整備、法と整備、の 3 つの観点から俯瞰したものである。分析の詳細に関しては、3.3 に、主に記述した。

本報告書で抽出した重要研究課題および基盤整備の課題の主なものについて、各省庁・アカデミア・産業界の役割分担について図 7 にまとめた。

課題	省庁	アカデミア (大学、研究所)	産業界
国として推進すべき 重要研究開発課題 (MD臨床試験・ 創薬におけるイメージング・ バイオマーカー開発・ 予測評価ツール開発・ その他の創薬ツール技術)	総合科学技術会議 文部科学省 経済産業省 厚生労働省 JST、NEDOなど	研究開発	研究開発・創薬
様々な創薬開発		臨床研究	創薬開発
MD審査・承認認可 eIND	PMDA、厚生労働省 PMDA、厚生労働省		
臨床研究基本法	政府・国会		
基盤整備 (コンプレックスなど)	総合科学技術会議 厚生労働省 文部科学省など	臨床研究実施	イメージングCRO 産学連携

図 7 各省庁・アカデミア・産業界の役割分担

我が国の臨床研究の推進のためには、ICR という今までのトランスレーショナルリサーチの考え方を根本的に変える新しい考え方を導入し、かつ政府が国策として、様々なステークホルダーのそれぞれの役割分担を統合的に指し示し、各省庁、大学・研究所を中心とするアカデミア、薬品会社・医療機器メーカー・ベンチャー企業などの産業界の連携を、とっていかなければならない。なお、図 7 の中に入らないが、納税者としての当然の権利として最新かつ最良の医療とより健康な生活の享受を受けることだけでなく、積極的に治験や臨床研究などに参加をしていき、臨床研究の医学・医療及び健康・医療産業の活性化に理解と支持をしていただかなければならない、国民・納税者の役割を忘れてはならないであろう。そのためには、多面的に国民の臨床研究への理解増進を図る事も、それぞれのステークホルダーに課せられた義務だといえよう。

ICR の実現には、基盤整備だけでなく、臨床研究の迅速化・効率化に資する新たな技術開発とそれらの技術の開発過程への速やかな導入も必要である。このための研究

開発課題としては、本報告書で詳述したマイクロドージング・分子イメージングを利用した創薬技術、革新的なバイオマーカーによる有効性・安全性の予測・評価技術の開発などが挙げられる。今後、研究開発戦略センター(CRDS)では、これまでに開催した戦略ワークショップの結果などを踏まえつつ、創薬、医療機器開発、医療技術開発(再生医療など)の3つの流れに沿って、国として重点的に推進すべき研究開発課題などを抽出し提言していく予定である。

とくに創薬に関しては、このミニワークショップ報告書の成果の上に立って、今後、有識者を交えた集中討議を2,3回開催し、今回完全に分析できなかった領域も併せて、「ICR推進のための創薬開発の迅速化・効率化に資する創薬開発ツール技術」についてのプロポーザルをまとめる予定である。

6. 補足資料

6.1 ミニワークショップ実施内容

6.1.1 ミニワークショップ趣旨

標記ワークショップでは、ICR 推進の各段階に存在する様々な隘路を解決し、より迅速かつ効率的に、治療レベルの向上と標準化を実現する目的のために、「創薬開発」の視点からどのような基盤研究と技術を確立したらよいかを議論した。

創薬開発においては、とくに薬物動態と副作用を予測する技術として、マイクロドージングおよびイメージング技術を、また各種病態と副作用の指標となるバイオマーカーを開発することが、医薬品・医療技術・医療機器の開発と実用化促進にも重要である。

そこで、創薬の効率化をいかにすすめるべきかという観点から、マイクロドージング、分子イメージング技術、また評価手法としてのバイオマーカー開発について、今後の重点研究領域とその推進方法について議論を行った。さらに、研究投資する意義、科学技術上および社会への波及効果、時間軸についての考察についても議論を行い、戦略プロポーザル提言につながる意見・論点の整理を行った。

6.2 ミニワークショップ開催の内容

1. 日時：2006年12月7日(木) 10:30~18:00
2. 場所：JST 研究開発戦略センター 2階大会議室 (東京都千代田区二番町3番地)
3. 議長：井村裕夫 首席フェロー
4. コーディネーター：藤原康弘(国立がんセンター)、村上雅義(先端医療振興財団)
5. 形式：クローズド・ディスカッション
6. プログラム：(敬称略)
 - 10:30~10:40 進行説明(本間フェロー)、趣旨説明(山川シニアフェロー)
 - 10:40~11:00 基調講演(井村裕夫首席フェロー)
「Integrative Celerity Research (ICR) の推進」
 - 11:00~12:45 セッション①「マイクロドージング」
コーディネーター：(藤原康弘)
 - 11:00~11:30 (杉山雄一)「レビュー：創薬におけるマイクロドージング」
 - 11:30~11:40 (池田敏彦)「日本人を対象とするRI試験の重要性」
 - 11:40~11:50 (森和彦)「TGN1412のインパクト」
 - 11:50~12:10 (齋尾(栗原)千絵子)「マイクロドーズ臨床試験」
 - 12:10~12:45 セッション①に関する討議
 - 12:45~13:45 昼食、休憩
 - 13:45~15:30 セッション②「分子イメージング」

コーディネーター：（村上雅義）

13：45—14：15 （渡辺恭良）

「レビュー：病態科学と創薬への PET 分子イメージング」

13：45—14：15 （飯田秀博）

「イメージングに関わる基盤技術の開発者の立場から，創薬プロセスの迅速化・効率化に関わる技術の将来性と課題」

14：15—14：25 （山口行治）

「欧米製薬企業におけるイメージング技術の臨床開発への応用」

14：25—14：35 （千田道雄）「PET を医薬品開発に活用する方法と課題」

14：35—14：45 （藤林靖久）「分子イメージング：学会の立場から」

14：45—15：30 セッション②に関する討議

15：30～15：40 休憩

15：40～17：00 総合討論「創薬の観点から ICR 推進方策について」

コーディネーター：（藤原康弘，村上雅義）

17：00～18：00 意見交換会，解散

7. 主催

科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）井村グループ（臨床医学グループ）

担当：山川彰夫シニアフェロー（a2yamaka@jst.go.jp），

本間美和子フェロー（m3honma@jst.go.jp）

8. 討議者・参加者リスト

【討議者】（順不同，敬称略）

井村 裕夫	CRDS	首席フェロー
生駒 俊明	CRDS	センター長
村上 雅義	先端医療振興財団	常務理事
藤原 康弘	国立がんセンター	医長
竹内 正弘	北里大学	教授
川上 浩司	京都大学	教授
佐瀬 一洋	順天堂大学	教授
杉山 雄一	東京大学	教授
池田 敏彦	三共製薬株式会社	薬物動態研所長
森 和彦	医薬品医療機器総合機構	審議役
齊尾（栗原）千絵子	科学技術文明研究所	コンサルタント
矢野 恒夫	JST キーテクノロジー	PO 補佐

渡辺 恭良	理研・(兼) 大阪市立大学	教授
飯田 秀博	国立循環器病センター	部長
千田 道雄	先端医療振興財団	研究所副所長
藤林 靖久	福井大学	教授
黒田 輝	東海大学・(兼) 先端医療振興財団	助教授・上席研究員
山口 行治	ファイザー株式会社	グローバルクリニカルテクノロジー部長
末松 誠	慶応義塾大学	教授
西尾 和人	近畿大学	教授
山本精一郎	国立がんセンター	室長
佐伯 浩治	政策研究大学院大学	教授

【傍聴など参加者】(順不同, 敬称略)

山本 光昭	内閣府 参事官 (ライフサイエンス担当)
新木 一弘	厚生労働省 医政局 研究開発振興課長
牧野 友彦	厚生労働省 医政局 研究開発振興課
青柳ゆみ子	厚生労働省 医薬食品局 審査管理課
田中 克平	医薬品医療機器総合機構 生物系審査部長
小野寺博志	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
中山 哲治	日本総研 研究事業本部
柴田 絵美	文部科学省 研究振興局
有本 建男	JST 社会技術研究開発センター センター長
庄司真理子	JST 研究領域総合運営室
原田千夏子	JST 研究推進部研究第二課
永野 博	JST 理事 (兼) CRDS 上席フェロー (永野グループ)
浅見 康弘	CRDS 上席フェロー (浅見グループ)
佐久田昌治	CRDS シニアフェロー (永野グループ)
石正 茂	CRDS フェロー (生駒グループ)
雄山 泰直	CRDS フェロー (田中グループ)
川口 哲	CRDS フェロー (江口グループ)
山川 彰夫	CRDS シニアフェロー (井村グループ)
本間美和子	CRDS フェロー (井村グループ)
小口しのぶ	CRDS アソシエートフェロー (井村グループ)
米本 直裕	CRDS アソシエートフェロー (井村グループ)

6.2 発表の概要

基調講演 「Integrative Celerity Research (ICR) の推進」

井村裕夫 JST/CRDS 首席フェロー

井村首席フェローから、本ミニワークショップの主要課題である「ICR とは」について説明があった。ICR (Integrative Celerity Research) とは、医薬品、医療機器などの開発に要する長い時間と高額のコストを大幅に削減するために、旧来の時系列システムを効率化して新しい研究開発の方法を構築することを目指すシステムである。最終目標を明確にし、全体を統合して (Integrate) 効率化を図り迅速に (Celerity) 推進する事を図る。



図8 研究開発の流れ—従来型からICRへ

研究開発の各フェーズを可能な限り短縮するためには、臨床疫学と基礎研究のデータから必要な研究分野を明確にする(研究ドメインの設定)、医療への適用や産業化というゴールを決めた上で研究開発計画を立てる、少数例で薬の有効性・安全性を評価できるツールを開発する、早期から費用対効果などの医療経済的な評価も行う、また、有効性・安全性を確保するためのチェックアンドレビューシステムの確立、などが必要となる。ICRの場合は全体を見通して、しかも短縮できるところはできるだけ短縮していこうというアイデアである。

前臨床試験から臨床試験への効率的な移行のためのツールとして、近年マイクロドージング、分子イメージング、ファーマコゲノミクス、プロテオミクスを利用したマーカー開発、ヒト化マウスなどの有効性が認識されている。基礎研究の成果からできるだけ早く非臨床試験を行う際に、非臨床試験と第1相試験を結ぶものとして、本ミニワークショップのテーマであるマイクロドージング・分子イメージングが位置付けられる。また、第2相に入ったときからどうやって有効性、安全性を早く評価していくのかということが大きな問題になる。当然のことながらレギュラトリーサイエンスは全体をカバーするので、規制の方もサイエンスの1つの課題として研究していくこ

とが重要である。有効性の効率的な評価方法として、形態学的、とくに画像を使った評価がある。その他、ゲノミクス、プロテオミクス、あるいはSNPsを使った安全性、有効性の検討、真のエンドポイントの研究も非常に重要となる。

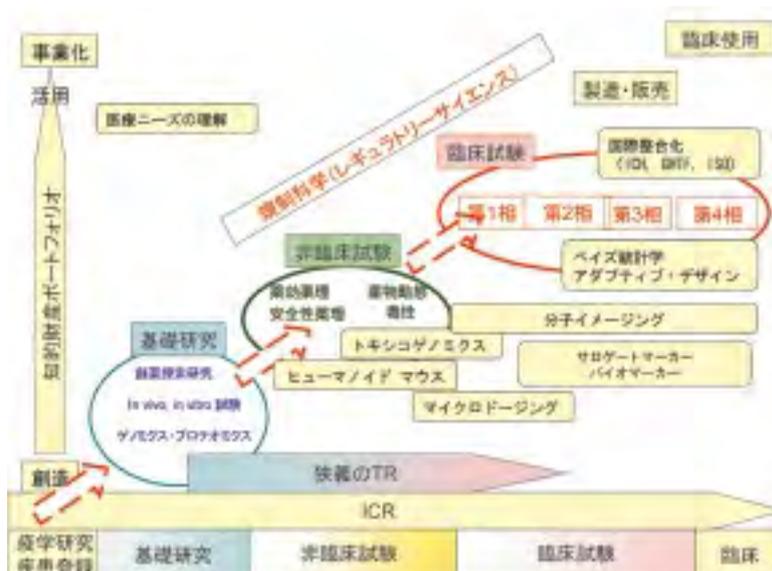


図9 ICRにおける臨床研究の深堀

ICRのための基盤整備として、臨床研究の実施拠点を大学等につくり全国的に臨床研究を支援するようなセンター、支援拠点が必要と考えられる。その拠点で臨床研究の効率化、合理化の研究を行い、ゴー、ノーゴーなどの判断基準をつくっていく。人材育成もするためには当然研究資金、さらにいろいろな制度改革も必要であり、総合科学技術会議が司令塔としての役割を担っていくための整備等を、法律で推進していくことが必要である。

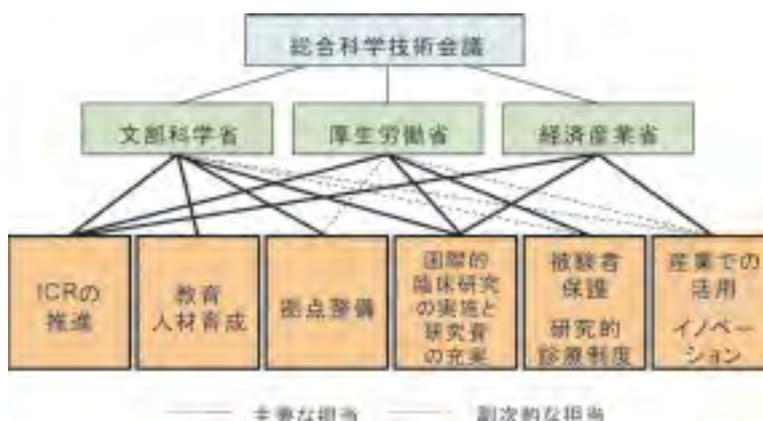


図10 臨床研究推進のための協力体制

「CRDS のミッションと本ミニワークショップの論点について」

生駒俊明 JST/CRDS センター長

当センターは、科学技術面におけるどの分野を重点的に国が予算を出したらいいかということについて、政策を立案して政府に提言している。同時に、その分野をどうやって進めたらいいかという研究推進のやり方に関しても提言していくという役割を持っている。日本の臨床研究を何とか抜本的に変えなくてはならないという問題意識があった。そこで、センターとして、日本の臨床医学研究のみならず、ライフサイエンス研究の長年にわたるリーダーであり、総合科学技術会議の元議員でもあり、この道の第一人者である井村先生に、急遽お願いして、ご多忙中をおしてこのグループをつくっていただいた。ICR に関する政策提言としては、現在のところ、基本的なものとしては二つ、一つは、法律的、政治的には臨床研究振興法か基本法の制定、二つ目には臨床研究の実施機関の整備が最も重要であると考えている。中核となるような臨床研究実施機関としてのセンターは日本にも幾つかあるが、欧米に比べると量的にもまた質的にも非常に遅れている状況である。それから臨床研究の支援機関の充実が必要であることが強調されるべきである。もう一つは臨床研究に向けた公的資金の増額、あるいはそれを専門とするようなファンドの設立、などを提言の中の重要施策として考えている。

今回のワークショップの目的は、ICR 推進のためにとくにマイクロドージングと分子イメージング、という分野で、「国が今何についてファンドしなくてはいいか」、この問題を議論していただきたい。今問題がいっぱいあるよという議論ではなく、その問題を克服するためには何を政府はやらなくてはいいか。誰がそれをやらなくてはいいか。なぜそれをやらなくてはいいか。何をやるか、なぜやるか、誰がやるか、この3つについて議論していただきたい。

セッション①「マイクロドージング」発表まとめ

「レビュー：創薬におけるマイクロドージング」杉山雄一（東京大学薬学部 教授）

マイクロドーズ試験あるいは、探索的 IND とは何かということについて先ず説明したい。研究開発費が年々非常に増加しているにもかかわらず新医薬品の承認数は全く頭打ちの現状の中、なぜこういうものが必要か。フェーズ1のクリニカルトリアルに入った薬物の中で、最終的に承認まで行くのは10パーセント以下である。フェーズ1に持っていくときに、いかに化合物として良いものを選んでいくかというところが極めて重要になる。なぜ失敗するのかいろいろな原因はあるが、動物、非臨床段階からヒトへ移行した際に Proof of Concept が証明できない、薬物動態特性が不適切である、などが大きな要因となっている(図11)。解決方法として、米国FDAではクリティカルパスイニシアティブの考えのもとに、早期ヒト臨床試験、マイクロドーズを含む探索的臨床試験(eIND)が提案されている。

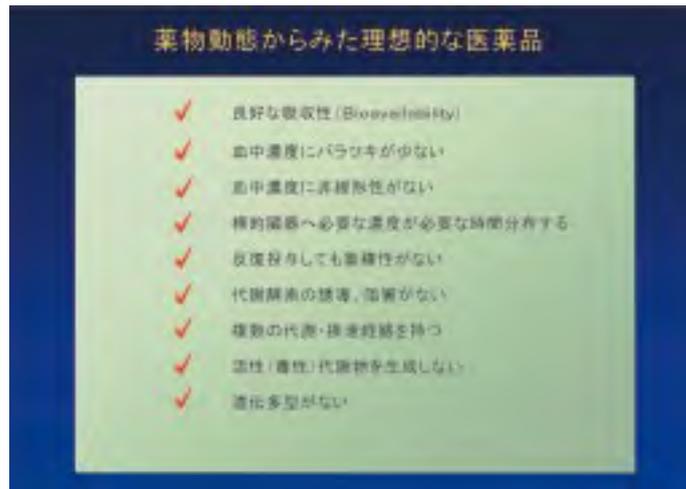


図13 諏訪俊男：日本薬学会第126年会シンポジウム（スライドより引用）

薬物動態からみた理想的な医薬品の特性を図 13 にまとめた。適切な血中半減期を持つこともファーマコキネティクスの望ましい特性である。図 14 は 2001 年に出版されたデータで、横軸は動物におけるバイオアベイラビリティを示すもので、何パーセント有効に循環血に到達したかを示す。縦軸はヒトにおけるバイオアベイラビリティで、Primate, Rodent, Dog, いずれの実験動物を用いたとしてもバイオアベイラビリティという非常にシンプルな、しかし非常に重要な値ですら、動物実験からではヒトでの予測は全く不可能である。

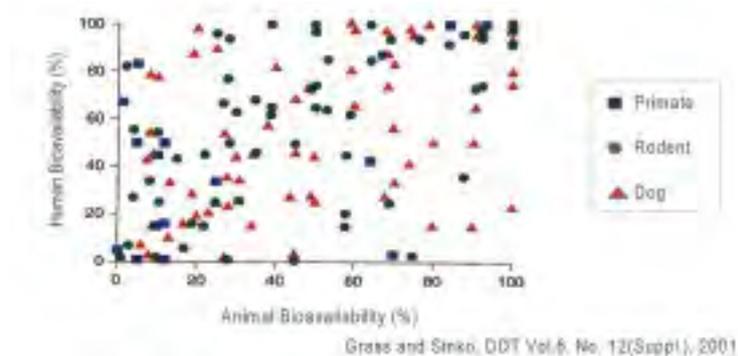


図14 PREDICTING BIOAVAILABILITY FROM PRECLINICAL MODELS IS DIFFICULT

代謝酵素、トランスポーターは、肝臓、腎臓、小腸、に存在し、これら薬物動態を支配するタンパク質にはいろいろなアイソフォームがあり、なおかつ種差が大きい、遺伝子多型、個人間変動がある、相互作用が大きいといった特色がある。薬物動態研究者は体内動態、バイオアベイラビリティが原因で開発中止とならないように研究を進めてきた。実際、この十何年の私たちを初めとする多くの研究者が、ヒトにおける薬物動態を予測しようという努力してきたことにより、予測確率が大きく上昇して

いる(図 11)。ファーマコキネティクスとか体内動態が原因で開発中止になるという時には、血中濃度を基準にして判断をしているが、当然薬が効くためには、ターゲット臓器に移行する必要があるが、副作用が出るにはそれに関与するターゲット臓器に移行しているわけである。このように、本来は組織への移行性の問題、つまり、トランスポートの特性が原因で開発中止になったものの一部は、薬効、副作用が原因であると分類されている可能性が高い(図 11)。結局、体内動態、臓器構成も含めた体内動態をきちんと評価することが極めて重要になる。

「薬物動態から見た理想的な医薬品」(図 13)を選択することに関しては、マイクロドーズ臨床試験を行うことができるようになると、動態特性が理由でドロップアウトする率が低下し、かなりの程度フェーズ1に入る前に解消できる。マイクロドーズのコンセプトでは、多くのキャンディデート化合物が、フェーズ1臨床試験にいくまでに比較的簡単な前臨床の毒性試験だけで、極微量用量をヒトに投与する臨床試験である。そして血中濃度推移を測定する。また、PETを使えば臓器への分布性の特性をきちんと評価することもできる。そして非常に効率よく drug-like property を持つ化合物を選ぶことができる。微量な投与量ゆえに、極めてセンシティブな高感度の定量法を使わないと定量できない。ラジオアイソトープ標識体を投与したのちで Accelerator Mass Spectrometry (AMS, 加速器質量分析法)を用いる分析、あるいは非標識体を用いての LC/MS/MS などによる分析などの方法論があり、あるいは組織側をはかるのであればラジオアイソトープ標識のプローブを使う PET が用いられる。

AMS の特色は最も高感度な薬物濃度測定法であることである。放射エネルギーはバナナ 100 本分、ジェット機の飛行数分間分、体内に自然に存在する ^{14}C の総量の 4 分の 1 量以下という位の低さであることで、そのことから考えても極めて安全性の高い投与量である。例えば今、非標識の最も高感度な LC/MS/MS が、ピコグラムくらいの感度であるのに対して、AMS はアトグラムとかzeptogram というレベルの定量が可能になる。提案することの1つとして、非標識体をマイクロドーズ投与したのちで、LC/MS/MS 分析法を使って、何割の化合物で血中濃度がピーク濃度の数十分の1のレベルまで測定できるかという実証的研究がある。こういう研究は、欧米でも全く行われていない。

歴史を振り返ると、日米欧におけるフェーズ1試験の規制に関して、97年にICH-M3ガイドラインが3国合意で成立している。現在、米国ではスクリーニングINDと呼んでいたものを廃止して、いわゆる eIND, 探索的INDのガイドラインを出し、その中でマイクロドーズ臨床試験についても触れている。ヨーロッパでも最初にマイクロドーズ試験を言っていたが、さらに探索的INDも発足させるよということを予告している状況で、世界が同じ方向に向かおうとしている。

従来の医薬品開発というのは、探索研究の中から1化合物を非常に大事に選んで、非臨床試験をきちんとやって臨床試験に入っていくという考えであった。それに対してマイクロドーズを含む eIND の戦略というのは、複数(数個—10個程度)の候補化

化合物が残ってきた段階で、きちんと化合物の薬物動態特性、組織移行特性、時には薬効標的との相互作用をヒトで評価し、適切な化合物を選択することにより、次の本格的な前臨床試験、毒性試験（2次評価）、および本格的な臨床試験に入っていくという考え方である。

開発資金などのリソースの限られている小さな会社にとって、本当に良い化合物を上げてフェーズ1に持っていくというのは極めて重要なことである。そういう意味では、キャンディデートセレクションのところで、リスクを回避するためのマイクロドージングの方法論は非常に大事なことである。一方、ビッグファーマは、資本力をフルに使って、次から次へとフェーズ1試験を多くのキャンディデート（薬剤候補物質）を用いて実施しているという現状がある。我が国は、いわゆるビッグファーマに相当するだけの製薬企業は無いので、きちんと適切な化合物を選ぶことは極めて重要である。First in classの薬物であっても、マーケットにいったときに、体内動態、ターゲット組織への到達性も含めベストのものでないと、最終的な市場競争に勝てない。薬物動態的に“最適なもの”ではなくて“ベストなもの”を選ぶという意味でマイクロドーズ試験というのは極めて重要である。

次に、体内動態予測する難しさと、それから何を予測する必要があるのかについて述べたい。多くの取り込みトランスポーター、排出トランスポーター、多くの代謝酵素の機能を、私の研究室では *in vitro* での細胞系、あるいは発現系を使って解析して、最後に数理モデルを使って血中濃度、あるいはターゲット組織における濃度推移を予測するための方法論、解析法の確立をめざした研究を進めてきた。今後、国がバックアップするプロジェクトの1つとして、薬の動態、あるいは効き目、副作用、それらをシステムティックに予測するため、システムズバイオロジカルなアプローチを使って、総合的に創薬を支援するツールの開発は非常に重要である。例えばトランスポーターというのは取り込みがSLCと呼ばれるトランスポーターと排出側のABCと呼ばれるトランスポーターがあるが、これらは非常に合目的に、「肝腎要め」と昔から言われているように重要な解毒臓器である肝臓と腎臓、それに脳、消化管という、生体として絶対に防御しなければならない臓器で機能している。このようなトランスポーター特性を考えると、血中濃度だけを指標にした医薬品開発では十分ではないことを痛切に感じている。薬物動態に個人間変動の大きい化合物を医薬品として開発することは望ましくない。たとえば、腎機能、肝機能の変動により薬物動態が大きく変化するようなものはよくないので、肝臓、腎臓の両臓器でクリアランスを受けるもの、さらには多種類の酵素、トランスポーターによりクリアランスを受ける化合物を開発することが好ましい。そのことによって、肝、腎機能の変化、遺伝子多型、薬物間相互作用による薬物動態の変動を受けにくい化合物を開発することができるようになるだろう。このような特性の化合物を *in vitro* 試験をもとに選択することもある程度は可能であるが、予測はパーフェクトではない。ある程度の絞込みはできるが、最終的に

自信を持った選択には困難が伴う。もしマイクロドージング臨床試験ができるのであれば、この予測の正しさを確認することができ、そののちの臨床試験の開発中止の確率を大きく減らすことができるであろう。

次に、いわゆる CREAM trial (Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing trial), すなわちファーマコキネティクスの直線性の問題について議論をしたい。ヨーロッパで、臨床投与量とマイクロドーズの間に体内動態の線形性があるかどうかについて5つの既存薬で調べられた(図15)。この試験は、CREAM trial と呼ばれている。この研究によると、直線性はありというものがほとんどであった。ただこれも国がぜひバックアップするべき仕事で、5つ程度の試験では全然だめで、恐らく体内動態特性の違う化合物を、いわゆるメカニズムにもとづいて異なる化合物を30種類以上、その95%以上で線形性が成り立つことを実証することが重要である。実際、ファーマコキネティクスの理論にもとづき、多くの市場に出た化合物特性をもとに予測したところ、大部分の既存の医薬品においては線形性が成立することが予測される。しかし、予測では説得性が低いため、これを証明する実証的研究が必要である。こうした研究は我が国のみならず、この領域で世界を牽引する研究になることは間違いない。

マイクロドーズと臨床投与量のファーマコキネティクスの比較をする研究は、私のような理論にもとづいた予測をする研究者にとっても極めて重要である。すなわち、線形性が成立しない化合物においては、何が理由でそうなるのかについて、詳細な in vitro 試験を行うことにより、機構解明を行うことにより、予測の成功確率を上げることにつながるからである。

Cream スタディー Drug	選択根拠	マイクロドーズ試験の結果
Warfarin	ヒトにおいて遅い代謝であるが、個体差が大きい。CYP2C9 の基質。	予測不可：遅い代謝と長い半減期を確認した。
ZK253	バイオアベイラビリティの動物モデルからの予測が困難。ヒトにおいて低バイオアベイラビリティ。	予測可能：マイクロドーズで極めて低いバイオアベイラビリティを認めた。
Midazolam	CYP3A4 の基質、高い初回通過代謝。	予測可能：Key PK パラメータの良好な相関が認められた。
Diazepam	低クリアランス、CYP2C19 により消失。	予測可能：Key PK パラメータの良好な相関が認められた。
Erythromycin	CYP3A4 と P-glycoprotein の基質。	経口投与での場合が、論点であるが、試験結果なし。IV data は予測可能。

Lappin G, Kuhnz W, Jochemsen R, Kneer J, Garner C, et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006 ; 80(3) : 203-15.

図15 マイクロドーズ試験からの予測性：Cream (Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing) スタディーのまとめ

ここ数年マイクロドーズ臨床試験に関しては、比較的「追い風」が吹き出した。しかし、まだまだサイエンスとしてマイクロドーズの研究をきちんとやらなければだめである。直線性が成り立つケースと成り立たないケースでいかなるときがあるかということ、サイエンティフィックにきちんと詰めていく。ケースバイケースという言葉ではだめで、ちゃんとしたフローチャート (decision make tree) を作成することが必要で、in vitro データを組み入れた数理モデルをつくり、総合的な創薬へのバックアップをすることが必要である。このサイエンスが次の分子イメージングのところとも一体化していくことが必要である。さらに、ガイドラインづくりにも関係した法律の問題、あるいは品質保証の問題など解決しなければならない問題が多い。

「日本人を対象とする RI 試験の重要性」池田敏彦 (三共製薬 薬物動態研究所長)

薬物についてヒトでの薬効、あるいは毒性を知るのに、前臨床の動物の薬効と毒性のデータでそのままこれがわかるかということ、それは難しい。薬物動態データ、血中濃度を測定した上で、薬効、あるいは毒性について、濃度とその持続時間の関数を出してやって、生物反応との関係を見る。動物のデータからヒトの薬物動態を予測する。この動物の関係式を使って予測した薬物動態を使って、ヒトの薬効と毒性を予測する。

動物の PK/PD モデルはヒトでも同じように成り立つという仮定、それからこの予測値が正しいという 2 つの仮定がある。ところが実際にバイオアベイラビリティを測ってみると、ラットが 68、イヌが 97、ところがサルが 13.1。じゃあヒトは一体幾つなんだということではわからない。この場合は恐らく代謝酵素やトランスポーターの種差というふうに考えることができるが、要するに薬物動態には大きな種差があるので、動物のデータからヒトをきちんと予測することが非常に難しいので、ヒトで薬物動態を直接確認した方が正確で早いということが言えるわけです。

次に、今までのものはヒトでやった方がよろしい、同じヒトでも日本人でやるべきである。たとえば殺鼠剤に使われるクマリンはラットで強い肝毒性があるが、ヒトの場合 CYP2A6 による解毒経路がある。5 人の白人のヒトの肝臓ミクロソームを使って活性を見ると、全員ばらつきはありますけれども活性がある。ただしラットとマウス、イヌは全く活性がなく、ウサギとサルはその中間点の活性がある。

これは、白人 30 名、日本人 30 名の肝臓を使って、今の CYP2A6 の活性をはかってみると全員白人の場合は活性が出ているが、日本人の場合は 8 名、約 3 分の 1 の方にほとんど活性がないことがわかる。そうしますと日本人の場合はラット型の代謝をするわけでありまして、そうするとクマリンで肝毒性が出る可能性が出てくるわけです。もう 1 つ、2A6 の活性がないという論文を簡単に言うと、白人と黒人と韓国人と日本人のニコチンの代謝活性を見たものと日本人だけ外れて活性が低いというデータが出ております。ですから動物よりもヒトでやった方がいい。それから同じヒトでも日本人でもちゃんと確認をしないとまずい点があるということをお願いしたい。メリロート



図16

というハーブを日本人がとっていて、そのせいで肝機能障害を起こした報告が2例出ております。このメリロートというのは葉っぱの中に相当クマリンが含まれておりまして、EUで定める1日の耐用量少なくともその2倍以上のクマリンが入っているせいだということで、場合によるとこの方たちは先ほどの2A6の活性が非常に低い人であった可能性があります。したがって、日本人にとって安全で有効な医薬品を開発するには、やはり日本人にマイクロドーズをした方がよろしいという結論であります。

これはおなじみの開発の流れの図です。マイクロドージングはこの2つの場合がありますけれども、リードの最適化を得て最終的にこれがいいよというものを選ぶところに1つ加えるということ、もう1つはフェーズ1のところでも使います。

マイクロドージングが、ヒトでの代謝物のプロファイルを確認するために使える。プロファイリングができると開発の早い段階でヒトのプロファイルをうまくカバーできる動物種が得られ、後戻りをしなければいけないような毒性試験をしなくて済むのではないかと考えられます。これを日本人で確認して、日本人における安全性を確認すべきではないかと思えます。

ただ問題は、日本でRIを気軽に投与してはいけなんでしょうけれども、気軽に投与できるような基盤がない。本当に安全なのかという議論があるかと思えます。日本薬物動態学会では10年以上前からヒトに¹⁴Cを投与して試験することは全然問題がないのではないかという議論をしております。しかしそれでも10年間、ヒトに¹⁴C体を投与することは全く行われておりません。その後押しをする何かの機構をつくるべきだということで、これも有限責任中間法人でありますけれども、Association for Promoting Drug Development (APDD) という基本的にはノンプロフィットの組織で2つの委員会をつくっております。1つは放射線内部被曝評価委員会。動物の体内分布のデータを使って、ヒトでの内部被曝の線量を計算する委員会ですね。これにお墨



図17

つきを与えて、これが安全であるということを確認します。そのプロトコルをもって、そういった臨床試験をやったときに、倫理的な問題を中央倫理審査委員会で審査いたします。この2つの委員会の報告書をもって各製薬会社が各施設でヒトにRIを投与することを可能ならしめるような、そういう支援機構をつくり、臨床試験に向かって仕事を進めているところであります。

「TGN1412のインパクト」森和 彦（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審議役）

マイクロドーズの試験というのは結局極めて少ない量の投与をすることなので、安全にヒトに投与できるという大前提の話。しかもそういうこと、安全性が高いんだという前提で、動物試験をかなり簡略化、簡素化しようという考えがあって、これがスクリーニングみたいにかくさんやるという話につながっていると思います。このことが初めてわかったのは、今から10年くらい前なのですが、ICHのM3のガイドラインをつくっていて、ディスカッションをやっていたときです。日本ではきちんとやっておくために動物実験をきっちりやるべきだという主張をしたら、ヨーロッパやアメリカの連中が何か顔色変えて大騒ぎする、なかなかよくわからなかったのですが、フェーズ0、フェーズ0と言っていました。彼らはその当時からヒューマンスクリーニングをこっそりやっていたが1個1個についてきっちり動物実験を事前にやれと言うと物すごい負荷になる。だから2週間とか4週間とかという投与期間の話をちょっとしただけでも一気にどーんと物すごい負荷になるという話だということがそののちわかりました。ただそうは言っても、科学的に見れば一定期間の投与をやらないと、毒性はきちんと見られないことは明らかな話です。そこは科学的にちゃんと詰められる部分と現実的に開発の上流の部分で皆さんどうやっているかということとどう折り合っていくか。このあたりのバランスは難しいところがあるがそれを考えていくのが現実の

世界なので、ちゃんと考えたい。

今回 TGN の事件の方が、結局何でこれだけ騒ぎになったかという、安全だと思って少ない量でやったのにいきなり全員 ICU 送りになってしまった。これは少なくとも前提となる動物実験やさまざまな基礎の研究は最大限いろいろやっていたというふうに普通は思っているが、安全の前提というのは、どこから見ても大きな穴があいていたのではないかという話があるから一生懸命になっている。こういう話が海外ではすごく報道されてばたばたしていますが、いわゆる基本的に初期の開発段階の情報が少ないために未知の危険性がたくさんあるという状況をどうやって安全にしていくのかということのために、未知の部分、情報が少ない部分、そこをどうバランスさせるかということをやっているのが我々の立場だと思います。

TGN の話はこういうふうに世界じゅうの 1 相試験に対してすごく影を差してしまったというところがあった。専門家が議論をして、先月末 30 日に最終報告、ヨーロッパのものが出ました。マーベル法というのをを使って、初期投与量を考える方がもっといいのではないかとかいう話は、産業界の検討の中でもきっちりうたわれていて、それをわざわざ見ると書いてある。いわゆるアカデミアの方だけでやっているのではなくて、むしろ具体的な製品開発の現場の中においてこそ知識経験が集約しているということなので、ここで出てきたそういう考え方を欧州の立派な専門家の方々も採用せざるを得なかったのだろう。レポートの中で対象をはっきり限定すると書いてあります。First in man, humanの方が多分いいのではないかと思います。そのクリニカルトライアルに対して限定する。だから何でもかんでもフェーズ 1 トライアルについて問題にするのではないですよということをはっきりうたっているところが非常に重要だと思います。それから試験の限定、ものの限定もやっています。Biological molecules with novel mechanisms of action. New agents with a high degree of species-specificity. New agents with immune system targets. 一応 TGN のケースを想定して、どういうものに限定するのかを具体的に書きました。こういうふう書いてあるところに、さらにこののち、アゴニスティックなものはどうだとか、もうちょっと詳しいことが 10 項目以上並べて書いてあり非常に参考になります。

我々が出来る事は？

- ・ First-in-human のケースは最大限の注意、先行する海外試験成績あれば最新版を確認
- ・ 同時又は短時間間隔で複数被験者への投与は避ける（被害の最小化）
- ・ 動物試験での無影響量と初回投与量との開きを大きく（安全係数の向上：MABEL 法）
- ・ 過去の副作用による開発中止事例を分析
- ・ 臨床試験の公開登録制度の拡大普及 など

規制側の我々の方も、初回治験ドロワーイングというのを毎日毎日見ている。去年の例で言いますと、本当の新規成分の初回届け。この中の First in human, 本当に世界初めてというのはまたほんのごくわずかなのですが、そういうものが来るともう脂汗流しながらやっているという格好です。そういう状態になってしまうときに、何か対象を限定できる。あるいはこういう範囲のものについてだけ注意すればいいというめり張りのついた話が出てこないと困っちゃうんですね。そういう話があって、今回ファイナルレポートが11月30日に出たことは大変我々にとってもありがたいと思いますが、その議論に我々がきちんと積極的にどのくらい参加できたかについてはちょっと忸怩たるところはあります。我々の陣容では、ごく少数の人間しかかわることができなかったものですから、きっちりウォッチをして、できるだけ我々のアクションにすぐ取り入れるというところで何とかしていきたいと思っており、それが現状です。

事前に安全をチェックするという話。それもそうですが、そうやってもどうやっても避けられない部分必ず残るので、もし万が一起きたときにどう対処するかという部分。これについても一緒に対応しておいた方がいいだろうと。それは例えば、一遍に何人もの人に投与するようなことはしない。被害を最小化するために1人やって様子を見て次を見ていくというごく当たり前のこと。それから緊急時の対応がすぐできるようなファシリティや、あるいはインベスティゲーターがちゃんとやるということ。そういったことを全部備えておくことが必要だと思います。こういった話というのは、今議論いただいておりますマイクロドージングの話、あるいはイメージングをするための話。そういったことで行われる人を対象として試験をやる場合、必ず考えておいていただきたい。安全を守るための備えがきちんとしていれば、ヒトを対象としていろいろ探索的な研究をやるのが社会の支持を受けられることになり、それをチェックする我々の方も安心してゴーサインを出せるという話になるのだと思います。このあたりをよく体系的に整理して、できるだけ早くクリアにしていくことがとても大事なことではないかなと思っております。

「マイクロドーズ臨床試験」 齋尾(栗原)千絵子 (科学技術文明研究所)

まず、マイクロドーズ臨床試験が、TGN1412事件のようなものを回避する方法として語られることがありますが、マイクロドーズ試験が「あつものに懲りてなますを吹く」ようなものになっては困る、ということが一番大きな点だと思います。つまり、用量を低くすれば安全性を確保して薬物の特性をみることができると、というような発想ではなく、もっと開発全体の中で戦略を描くことを前提として捉えなければならぬ。もっといえば、制度全体を見直さなければ、こうした手法を本当の意味で活用することはできません。

私としては、日本の医薬開発にとっては、臨床研究に関する法律、被験者保護法ということが最大の課題であると思っております。マイクロドーズ臨床試験というのは日

本の薬事規制の「闇」が全部透けて見えてしまうような、非常に悩ましい課題です。「治験」というものは、新薬承認申請用の資料収集を目的とする臨床試験、と薬事法に定義されており、これが実は最大の問題です。世界各国の法体系は、モノを使うものに限定して法設計をするかどうか、によって、「臨床試験法」的なものになるか、「被験者保護法」になるか、法律の包括する範囲の違いがありますが、世界中が、ヒトを対象とする試験・研究においては、被験者の人権と安全保護を確保する、というコンセプトから法設計がされているのに対し、日本の「治験」だけが「資料をつくるための試験」という定義になっています。このために、マイクロドーズ臨床試験に限らず、日本で実施が困難な研究デザインの典型例がいくつかあるので、それをここに挙げました。

	適用範囲	規則と目的	このために日本で実施困難な研究デザインの典型例
日本	「治験」 製造販売承認申請のための資料収集を目的とする臨床試験	薬事法+GXP 製造販売業者を取り締まるための法律	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト組織 ・社内/学内ボランティア ・microdosing/screening Ph1 ・早期試験の outsourcing ・ハイリスク PK 試験
欧米	「research/investigation/clinical trial」 「IND/IMP」 仮説を検証し、一般化可能な知識を生成することを目的とする行為 ヒトに効果と安全性の不確実な（未承認の）モノを投与する行為；または研究的方法を伴う行為	被験者保護法 臨床試験法 研究であることによる追加的スクから、被験者の人権と安全を護ることを国が保障するための法律	<ul style="list-style-type: none"> ・陽性対照 (E14) ・チャレンジテスト ・トランスレーショナルリサーチ（施設分散型 early phase） ・プラセボ対照市販後臨床試験 ・未承認薬の臨床使用 ・メタ分析 ・in silico 試験 ● risk-based approach の時代に対応できない ● clinical science における検証ができない

図18 日本と欧米の落差

これを改善しない限り「治験の空洞化」は止まらない！

マイクロドーズ臨床試験というのは、スクリーニング目的であって、承認申請資料としないことが前提という考え方で論じられていますが、もし仮に、その結果によって症例数を減らすことができるのであれば、何を根拠にして症例数を減らしたのかということをしちゃんと説明できなければいけないので、規制当局はマイクロドーズ臨床試験の結果を求めるでしょう（注：そののちの議論の中で、のちの試験の論拠にするかしないかに関わらず、結果の提出は求められる方向となっている）。その場合、新薬承認申請用の資料収集、という場合の「資料」の中に含まれるということになりますね。本来マイクロドーズ臨床試験の趣旨としては、申請資料をつくるためではなく、治験に持っていくための化合物をセレクトする目的であるにもかかわらず、承認申請資料収集の目的という題目のもとに治験として実施しなければならないというジレン

マがあるということです。

次に、なぜ、薬事法上の「治験」でなくてはならないのか、「臨床研究」として指針にもとづいて実施するのではだめなのか、という点です。まず、人に対して薬物を投与するとか、針を刺すといったような「侵襲」を伴う行為は、本来は刑法傷害罪を構成する可能性があり、これが許容されるのは、医師が行うということを前提として、次の3つの条件を備えた場合であるというのが医事法学上の定説です。すなわち、1. 医学的適応性（治療目的であること）、2. 医術的正当性（医学上認められた方法であること）、それから3. 本人または代行者の同意のあること。医学上認められた方法というのは、治療上の方法ということなのですが、「治験」の場合には、臨床試験の方法として認められたやり方であるということで、ようやく規制当局の審査、30日調査を経て、第1相試験ができるようになっていくわけですが、第1の条件はあてはまりません。今の日本の治験の設計はこれを全部クリアし得るような被験者保護の法制度にはなっていないので、非常に危うい制度の中で行っているということになります。

次に、薬事法第55条の問題です。これは、ある製造所から別の医療施設にモノを渡して、そこで人に投与する、という場合、製造所でつくったモノは承認されているモノでなければならない。承認されていないのだったら、それは治験としてやらなければならないということです。この薬事法55条と、きょうはテーマにしませんけれども療養担当規則、混合診療の問題ですね。これが前時代の遺物としての最大の研究阻害要因になっている。これをクリアするためには、日本において未承認の化合物をヒトに投与するときにはどういう制度設計の中でやるのかということをしちんとしなければいけない。

ですので、マイクロドーズ臨床試験で、未承認薬と未承認の標識物質を使う場合は、これは「院内製剤」だと言えるような製造過程であるならばグレーゾーンと言えるのですけれども、それを企業がある製造所から別の医療施設に渡してやる場合は、薬事法55条が障壁になっていてそれができないということになってしまっています。この辺の問題をどうするかということを決済しない限り、マイクロドーズを初めとして日本のアカデミアにおける Translational Research を推進することは不可能です。

なぜ未承認の場合、治験でなければならないかということのもう1つの論点として、信頼性保障と被験者保護のシステムが、治験と臨床研究とではまったく異なる、ということがあります。それをまとめたのがこの表です。臨床研究の倫理指針には、このシステムのほとんどがありません。欧米では、これを全部法的に管理していくことによって、得られたデータによって、保険で償還しうる範囲を見直す、といったことを検討するための意思決定に使われている、すなわち法的管理体制に置くことによって、信頼性あるデータが得られることから、臨床研究のデータが規制上の意思決定にも使える、ということになるのです。この臨床研究の部分を法律にのせるという制度の改変が間違いなく必要です。

	治験 (GCP 省令)	臨床研究 (倫理指針)
許認可	当局への届出	なし
	施設長の上申	施設長の許可
手順書と記録	標準業務手順書 (SOP) の作成	なし
	記録の作成と保管	なし
非臨床・製造物	非臨床試験の信頼性保証 (GLP)	なし
	製造物の信頼性保証 (GMP)	なし
研究審査	治験審査委員会の事前審査と承認	倫理委員会の事前審査と承認
	継続審査・中止終了報告	なし
第三者監視	当局による適合性調査	なし
	モニタリング・監査	なし
有害事象報告	当局へ期限内の報告義務	研究者間での期限なしの報告義務
同意	インフォームド・コンセント または代諾者の同意代行	インフォームド・コンセント または代諾者の同意代行
プライバシー保護	被験者の秘密保持規定あり 個人情報保護法適用	なし
無償原則	答申 GCP+7000 円ルール	(条文多数, 遵守義務不明)
補償原則	保険加入義務(運用 GCP 注記に, 無過失責任, 被験者に立証責任を負わせない)	補償の有無を被験者に説明
公開性・報告書	総括報告書	なし

図19 なぜ未承認の場合は「治験」でなければならないか・3

その上位概念としてある倫理的な理念としては、そもそも人体に侵襲を加える、異物を投与するという行為は、原則やってはならない。本来許可制でなければいけないのですが、日本の治験は届け出制になっています。いかにリスクが小さくとも、そのリスクが小さいということを保証してあげることによって気軽にできるようにするという枠組みをつくってあげることが必要です。

では、少なくとも未承認の化合物についてのマイクロドーズ臨床試験は「治験」としてやりましょう、ということにした場合に、どんな制度設計や運用改善が必要になるのでしょうか。まず第一には、非臨床試験の要件を示す ICH-M3 のガイドラインの再整備ということです。通常型単回投与毒性試験だけでよいのか、拡張型単回投与毒性試験（病理検査などを含むもの）である必要があるか、といったあたりが現在争点になっています。あと、非臨床試験の GLP をどこまで厳格に求めるか。一番難関なのは治験薬 GMP です。これの改正または柔軟な解釈を示す行政指導的な通知が発行される必要があります。それから臨床試験の一般指針というものがありますので、この中にいろいろな試験デザインについての考え方が書いてあるのですけれども、これはフェーズ1、フェーズ2、フェーズ3といくような従来型の試験の過程を前提としたガイドダンスになっています。この中にマイクロドーズ臨床試験というものを書いてあげ

ればより親切かもしれませんが、これは守らなければならないという規則ではないので、これはとくに改正などを行わなくても、マイクロドーズ臨床試験を実施することはできます。実のところ、ICH-M3 も全て厳格に守らなければならないというものではありませんし、治験薬 GMP も法律ではなく課長通知ですから、今の状態でも別にマイクロドーズ臨床試験は実施不可能というわけではありません。

この臨床試験の一般指針にかわるものが恐らく FDA のクリティカルパスレポートなのではないかと考えます。臨床試験というのはさまざまないろいろな形態があって、それこそインテグレートして結果を出すものだというところに世界中がなっているのですが、日本の現在の規制設計はそれに追いついていない。

治験薬 GMP ですが、なぜか製薬会社の方と話す、どうも治験薬 GMP という認識がない、承認申請用、製造販売用の GMP という頭で考えているようなのです。つまり日本は、early phase の段階から、製造販売承認申請というよりは、市販後の製造を想定して品質管理を行っている。そのくらい、first in human の探索臨床試験の制度設計からは遠いものになってしまっているようなのです。ラボでつくったものの信頼性保証というような概念が、どうもない。全くないというわけではないのですが、議論の中で、それが何を意味するのかという共通認識に辿りつくまでに、とても時間がかかるのです。そこをこれから開拓していかない限り、日本で First in human をふやすことはできないと思います。規制としてはやはり治験薬 GMP は柔軟に解釈し得るとい、目的に沿った試験の段階に沿ったものであればいいという一言をどこか通知であれ、事務連絡であれ、出していただければそれで解決すると思います。私は規制上の問題としてこの解決法が最良の解決であり、探索臨床試験の推進にはそれが欠かせない、と考えています。さらに、現在の「治験」の制度の抱えている、「製造販売承認」を目的としているがゆえに、early phase の試験にとっては規制が過剰となっている部分を、治験の early phase を前提として全体的に見直して緩和していくことによって、現在、臨床研究の倫理指針というものの中でやっているアカデミアの Translational Research を、全部「治験」として、法規制の中でやっていくことが出来るようにしなければならない、というのが私の主張です。

- ① 非臨床試験の要件を示す ICH-M3 ガイドラインの再整備★既に着手
- ② GLP の柔軟な解釈・運用
- ③ 治験薬 GMP 省令の改正または柔軟な解釈を示す通知などの発行★
- ④ 臨床試験の一般指針
- ⑤ GCP 省令および運用通知の改正または柔軟な解釈を示す通知などの発行★(とくに補償)
- ⑥ 治験相談・30 日調査★(とくに治験相談)

補足的に、マイクロドーズ臨床試験を実施する場合の体制として検討すべき論点を

少し挙げておきます。これは大きな制度改正を要するものではありません。例えば、臨床試験の実施体制として、インベスティゲーターであるとか、施設の基準であるとか、審査体制に特別な基準を設けるべきなのかどうか、といったようなこともこれから整理していく必要があるでしょう。被験者の適格基準についても検討する必要があります（スクリーニング目的であるので、健常男子だけが被験者とされるのではないほうがよいかもしれない、妊娠可能女性の扱い、などの点）。また、同意説明文書の要点、被験者に対する負担軽減費や補償のあり方などもの検討すべきかと思えます。

通常のフェーズ1と同じ体制でやるべきだという意見も多いようですが、その点は皆さんはどのようにお考えでしょうか。私は、投与量が極めてリスクが少ないものであるならば、フェーズ1よりも「気楽に」できるような体制をつくるべきだと思います。気軽に、といっても、あくまで法的管理体制にある「治験」という枠組みの中で、ということなので、その中で、より緩和された条件の中で実施できるようにする。そのような制度整備を、きちんとするべきだと思っております。

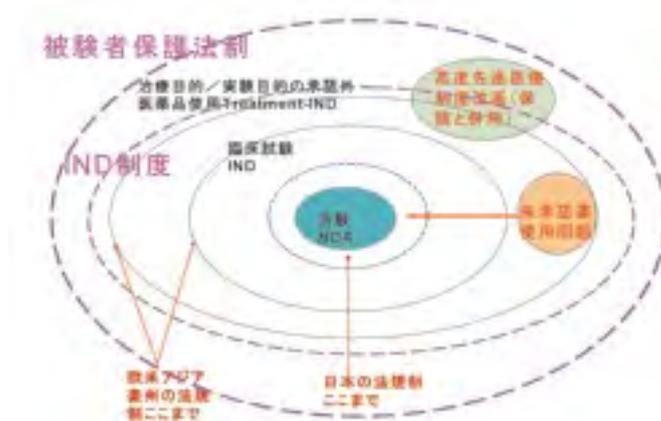


図20

一点、補償の件で少し付け加えておきます。日本の今の治験の補償は、保険加入などの措置を講じることを求めているのであって、結果として被害を受けた人に必ず補償するようにと義務付けているわけではありません。このために多額の保険料を支払っているにも関わらず保険会社から最終的に被験者に支払われる金額は非常に少ないと思うのです。そうした保険加入によるリスクヘッジよりは、結果として被験者が補償されるような形をとるべきではないか。こうした点を含めて、マイクロドーズ臨床試験のコストをいかに低減できるか、ということも実は非常に大きな問題です。

このように考えてくると、やはり本当に「治験」でいいのか、治験とは承認申請資料収集用の試験ですが、それはマイクロドーズ臨床試験の趣旨と適合しないのではないかと、という疑問にまた立ち返ってきます。諸外国は、承認申請のときの資料作成に関する上乗せ規制は後からついてくるのですが、最初にINDとしてヒトに投与するときの規制は、被験者の安全性を確保するレベルを求められるのであって、承認申請に

何が障壁か？

障 壁	根拠法	対 策【働きかけ先】
30 日調査	薬事法	被験者保護法の立法【国会】★目標（栗原） ⇒リスク最小限の研究における調査免除 例：ex-IND の申請免除（US）
GXP	省令	GCP 省令改正【あり方検討会・GCP 班】 ⇒ MD における GXP 緩和を GCP に規定 （ただし、特別扱いの根拠・意義が不十分）
M3	通知	ICH 通知（+毒性試験法ガイドライン）【ICH-WG】 ⇒「拡張型」なしの単回投与毒性試験*馬屋原担当 ◎注記のほうが得策かも？（bridging 意識の違い）
治験相談	義務付なし	1. 機構内規整備【機構職員】 2. 業界ガイドライン作成【MD 研究会】★推奨（栗原） 3. 専門治験審査委員会・APDD の活用

図21

まとめ

科学	規制改正・運用改善
・非臨床試験	●M3
・「マイクロドーズ」の定義に該当する用量	●GLP
・放射性標識物質の安全性評価	●治験薬 GMP （臨床試験の一般指針）
・被験物質と標識物質の品質	●補償と保険加入
・マイクロドーズと治療用量の線形性	（治験相談と 30 日調査）
・得られる情報の評価と解釈	
被験者保護法の立法 社会的受容・理解・積極参加	

図22

必要なレベルを求められるのではありません。日本は治験だけが異常に障壁が高くて、それ以外の臨床研究は野放し状態になっている。やはりきちんとした制度設計が必要、世界中すべて臨床試験法もしくは被験者保護法という制度設計になっていて、ヨーロッパはもう EU25カ国が臨床試験法でアカデミアの研究も包括する形になっています。それからヨーロッパ評議会による「人権と生物医学条約」が議定書になったので約 50 カ国ほどが人を対象とする生物医学研究の法制度を持つことになっていて、こういう制度を持っていない国との共同研究を禁止している。

MD 研究でいう、治療目的に伴うことのない、何らかの仮説を検証したいという研究目的で行われる研究に対して、被験者のリスクと人権を守るというコンセプトから

法律で設計してあげなければいけない。そしてこの設計ができないことによって、すべて治験という概念の中でやろうとすることによって、私が一番恐れているのは、early phase の試験がどんどんアジアやアフリカに逃げていくということです。アジアとの国際共同治験というときに、本当にやりたいと思っているのは、もしかしたら早い段階のブリッジングなのではないか。アジアの人にやってもらって3相くらいでそこに乗っかるというのは一番効率的ではあります。そういう問題に対して、私たちはリスクの公平な分配という倫理的な理念のもとにいかにして国内でそのリスクを引き受けていくか。そういう議論も必要です。そのためには被験者保護法というコンセプトから議論していかなければその理念が社会に受け入れられることはありません。ですから私の1つの提言としては、やはり被験者保護法の立法ということです。それが、マイクロドーズ臨床試験に限らず、各研究者の自由な発想のもとに行う研究を統合して、その研究成果を臨床現場に届けることができるようにするための、制度設計として、最重要、不可欠な課題であると考えます。

セッション②「分子イメージング」発表まとめ

「レビュー：病態科学と創薬への PET 分子イメージング」

渡辺恭良（理研・（兼）大阪市立大学 教授）

創薬におけるイメージングの意義ですが、基本的には創薬の歩留まりを上げるためにエビデンスを積み重ねて実証系を持ち込めばいいものができるということになるターゲット（主作用を持つような分子）に到達できるかどうか確かめられるというポイントが分子イメージングの非常に強いところです。さらには副作用の部位、ノンターゲットのところへの到達も定量的に見られるので、この両方の集積を全身で見っていくことが分子イメージングの非常に重要な役割になる。一番最後に強調したいことは、やはり小動物試験から臨床試験の間に霊長類、できれば無麻酔の状態の霊長類試験を入れたい。片方では *in silico* の研究、バイオインフォマティクスも進んできているが、果たして実証系があるのか。 *in silico* で得られたものをげっ歯類で実際に証明してそれが実際だと言うと、ヒトへの創薬の段階で非常に大きなギャップを生むこともある。 *in silico* 研究は、実際にヒトでの実証試験とつながるよう、霊長類での分子イメージングが非常に重要であり、その戦略ロードマップが必要。

もう1つ重要なことは、薬の大きなポイントは世界市場、マーケットがあるので、非常に付加価値の高いものでなくてはならない。創薬指向のライフサイエンスというのは、実際にはヒト学であって、基礎医学・薬学研究者がライフサイエンスでかなりやってきたマウス学やラット学とかなり違うんだということを強調したい。

理化学研究所、創薬候補物質探索拠点、分子イメージング研究プログラム、いろいろなスクリーニングから得られてきた化合物をとにかく早くヒト試験、First in man へ行って、ドロップアウトするものを早くドロップアウトさせる、あるいは有望なも

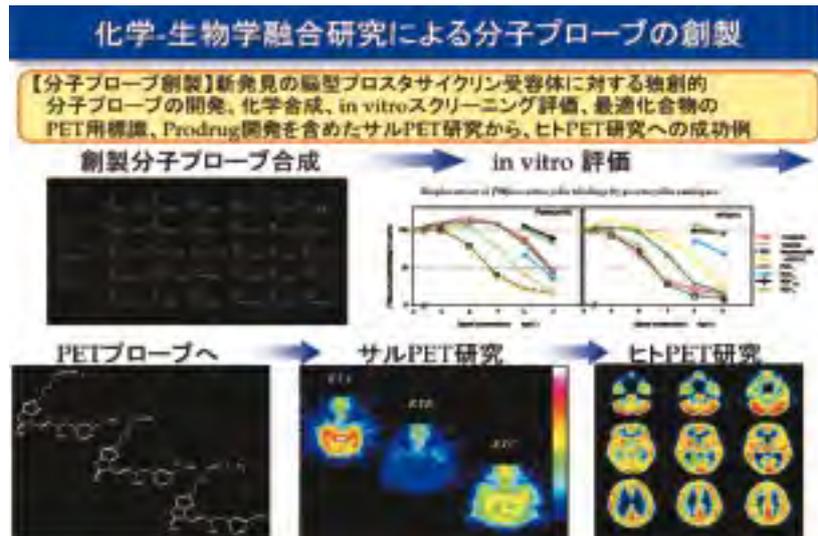


図23

のを早くヒトで試験をするようにしていく。リード化合物を本当の in vivo で、生体で選んでくるスクリーニング系としても分子イメージングの果たす役割は非常に大きい。

分子イメージングのいろいろな手法(モダリティ)、PET, SPECT, それから MRI, MRS, そして光を使ったオプティカルイメージングの中で、PET というのが一番多分今のところ超高感度に見ることのできるテクニックで、標的分子の多様性、ほとんどの分子に標識が可能。それから分解能 0.9 ミリカメラが動いており、定量性、とくに体の深いところでの定量性は非常に保証されている。



図24

この生体分子イメージングを創薬過程にどのように活用するのか。直載なダイレクトエビデンスを与えるものが多く、ヒトにおいていろいろなドラッグデリバリーシステムの検証や、薬剤に標識してファーマコキネティクス(薬物動態)やファーマコダイナミクス(薬力学)、そういったものを見ることが出来る。どこまでがどういう動物

種で外挿できるか、保証を与えることにもなる。とくに重要なのは、実際の対象についてスタディーができるということで、薬剤効果の直接的な証明、あるいはメカニズムの証明、それぞれの個体に対する用量決定が可能です。

この分子イメージング研究プログラムには、どういう研究者が集まらなければいけないか、まず化学、構造活性相関のいろいろなコンピューターサイエンスの知恵、たくさんものをつくる必要があります。また、細胞系であったり、分子系であったり、組織 in vitro での評価。とくにこの場合は中枢の方に作用して末梢臓器には作用しないような選択性、この辺はイメージングが強いところで非常にいいものの候補を絞り、それを標識して、いろいろな動物研究を行い、そして安全性が確保された時点で早くヒトに移って臨床のことをやる。この間にももちろん薬効がある。当然、標識化合物の品質管理というものが入ってくる。

もう1つ、例えば¹⁴Cのケミストリー、あるいは¹⁸Fでもよいが、いろいろな場所に標識を入れることができる。例えばプロスタサイクリン受容体のPETでは、このように受容体の分布に従ったイメージを与える。これを時間的に投与したときから追うと、代謝の速度、あるいは取り込みの速度などが追える。最初に私どもが開発したのは、実はサルからスタートしてきれいなイメージがとれています。ところがラット、げっ歯類の場合は加水分解速度が非常に速いので見えない。もし中枢薬としてげっ歯類で開発していたとしたら、もう既にこれはドロップアウトしているが、サルでやってヒトへいったために、非常にうまく到達しているということがわかります。

これをヒトに進めるに当たり、これは実は先ほどのサブフェムトモルバイオ認識プロジェクトという国際共同研究で1995年スウェーデンのウプサラ大学でやっていました。そのころちょうどスウェーデンの方で薬務局といろいろかけ合まして、マイクロドージングコンセプトにもとづいてとにかく早期にヒューマンにいこう、First in man という形でいきましょうということであるルールをつくった。これが今ヨーロッパのマイクロドージングのルールの基盤になっていて、PETトレーサーの当時は1000倍量までの簡易型安全性試験でいいのではないかと。これは日本でこの話をし

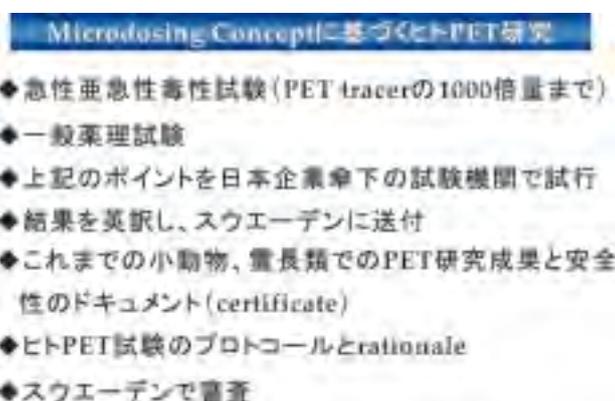
- 
- Microdosing Conceptに基づくヒトPET研究
- ◆急性亜急性毒性試験 (PET tracerの1000倍量まで)
 - ◆一般薬理試験
 - ◆上記のポイントを日本企業傘下の試験機関で試行
 - ◆結果を英訳し、スウェーデンに送付
 - ◆これまでの小動物、霊長類でのPET研究成果と安全性のドキュメント (certificate)
 - ◆ヒトPET試験のプロトコールとrationale
 - ◆スウェーデンで審査

図25

たら、実際には 3000 倍量までの毒性試験に加えて一般の薬理試験も行って、スウェーデンにそれを送付して、いろいろな PET 研究の安全性のドキュメントも加え、スウェーデンではヒトへいくことが決まった。スウェーデンで大体 16 人くらいのヒトで PET 研究を行い、この秋に私ども大阪市立大学でまず日本で最初の PET スタディーを今患者さんに行っている。

私どもが見つけたプロスタサイクリン受容体のリガンド、これがヒトでの新しい PET 研究として進んでいる。健常人の試験をやるといっても、イメージングをすることだけでは到底倫理委員会を通らない。痛覚過敏ということがあるので痛覚を見てみると、痛いと感じているのがいわゆる前帯状回というところに痛み中枢があり、そこが痛みのいき値などを判定している。そこでこの受容体が冷たい水に手をつけたときの痛みに対して動くということがわかった。

薬剤候補物質そのものを標識して到達、あるいはいろいろな変化を見るほかにも、薬剤として与えたものの実際の効果を見るために、イメージングを使うこともできる。イメージングもできた薬剤で実際に末梢投与すると、カニクイザルの脳梗塞モデルでこれを防げるということ、かなり防御できることがわかってきて、ことしの Stroke 誌に表紙カバーとして載りました。

こういったこと以外に、薬剤投与過程において薬剤そのものの動きも見ることができですが、薬剤の効果を見ることがさまざま行われています。これは小児自閉症に対してテトラヒドロバイオプテリンというもので治療をしたクロスオーバー試験で、半年間この実薬を与える前後で PET を行います。臨床スケールをずっととって全部ダブルブラインドで、データ解析が全部終わってからキーオープンするやり方をしました。同時に我々が発見したのは、生合成が進むというだけではなくて、ここの最後の遊離のコントロールもしている、デュアルコントロールファクターであることがわかった。最初に 6 人のお子さんでこういった PET で脳の中のドーパミン系を見ながらやっていきました。ドーパミンが余り出ていなかったのが出てくるようになった。セロトニン系がどう変わってくるかという治療効果をダイレクトに脳の局所で見ることができた。それからもう 1 つわかることは、投与前のデータがたくさんあるので自閉症って一体どうなっているんだと、自閉症の症状の重篤度とドーパミン生合成や受容体の量を correlation としてみると、この扁桃核のドーパミン神経終末の発達不全があるのだろうということがわかってきます。これはサルモデルなどでは推測された知見もあることですが、小児自閉症のお子さんで初めてそういうことが証明されたということになる。

実際の治療効果ですが、これは前帯状回、先ほどの痛覚中枢や集中、疲労にも実は関係しているのですが、そういったところでドーパミンの代謝回転が実薬群で保たれている。ですから発達に伴ってだんだんここは落ちてくる場所なのですが、それがドーパミン生合成を上げることによって効いているのではないかと思われる。もっと

言えば、社会性に関係する脳の分野はどこなんだと。そのときに一体どういうふうにとドーパミンが動くのだろうかということで見えていくと、前頭前野というところが社会性のスコアがよくなると脳局所血流量が上がってくることがわかる。症状が変わってくる、あるいは薬効で変わってくる。それが一体どこの問題なのか。そしてどういうファンクションを持っているのか。そういったことがイメージング技術で解析できる。分子イメージングというのは、薬剤分子そのものを追うことも重要ですが、それぞれの薬効を実際に実証できるという点でも大きな意味がある。

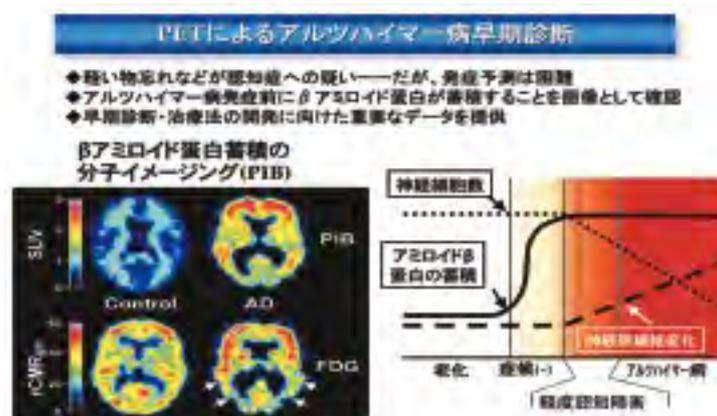


図26

今、早期発見、あるいは超早期発見ということが言われて、例えば我々はベータアミロイドの蓄積をアルツハイマー病のときに見たり、この神経原繊維変化には、リン酸化タウたんぱくがたまる、組織化学という領域の中から、非常にいいケミカルがたくさんある。そういった意味で早期の治療を開始するために、あるいは薬効評価をするためのサロゲートマーカーとしてこのベータアミロイドを見るための開発競争が10年来、世界で行われてきた。スウェーデンのウプサラ大学と米国ピッツバーグ大学の共同研究により、Pittsburgh compound B というものがうまくいきました。世界的にももっと違う化合物でアミロイドを見ていくことが行われているが(まだこのような診断薬の開発競争は続いているが)、私どもの大学でもこの Pittsburgh compound B を使って、とくに軽度認知障害と言われるちょっと前あたりにたまり出すので、今、幾つかのベータアミロイドをたまらせない薬剤、あるいは溶かしていく薬剤の検討を行っている。

がんの超早期発見ということが分子イメージングでは非常に重要です。今まではフルオロデオキシグルコース (FDG) を用いて、小さい、無症候のがんを発見、経過観察をしたり治療をする。さらに PET では、診断確度を上げるために、それぞれの腫瘍に特異的に発現している遺伝子を見ていこうというわけです。それには先ほどの ^{11}C , 短い半減期のものから、もうちょっと長い半減期のものが必要だということで、例えば ^{18}F , ^{68}Ga のガリウム、あるいは ^{76}Br , ^{124}I , が必要になってくるので、例えばアン

チセンスオリゴヌクレオチドに標識するということがもう既にできている。

遺伝子を制御するという方向から、いわゆるアンチジーン、アンチセンスをイメージングにも生かそうということで、10年前くらいは余りうまくいかなかったアンチセンスオリゴヌクレオチドに対するイメージングが現在かなり有望になってきた。それから高分子、たんぱく、ペプチド、主に抗体を標識する技術が今できてきた。ソマトスタチンというペプチドを標識して、ランゲルハウス島のインシュリン産生細胞を見るというような、糖尿病の早期発見的なプロジェクトを開始している。

結局はどういう分子を見たいのか。あるいはどういう標識分子をつくっていくのかということが分子イメージング側からいうと重要。片方でケミカルバイオロジーを医学、創薬へ結びつけようという研究で、標的分子は山ほど見たいものがあるので、そういうものをどんどん見ていく。例えば化学と生物が融合しました学術創生研究では大体600くらいの標識する候補化合物が得られた。これを次から次へと毎日20個、30個ずつやっていけば、それでも1カ月に何百個とできる。

日本の一番強いところ、実は今放医研でやられている高比放射能、超高感度にもものを見れるということが非常に重要で、今まで我々の目に見えていないものもどんどん見えてくる世界である。分子設計という新しいケミストリーの導入ということもやっている。機器開発も重要で、マイクロPETという分解能を上げたカメラで、非常に細かいところまで大分見えるようになってきた。

もう1つ大きく目指しているのは、複数分子を同時に見ようという方法。PETの力だけではこれはできないが、PETでいろいろなプローブづくりをやってそこに金属核種をつけることによって、同時に撮像しながら後からエネルギーのレベルで分けていくことが可能。そういう意味でいろいろな連携方策を考えており、PETだけではなく、そういったものをすべて融合したより大きな分子イメージングコンプレックスをつくっていきたいと思っています。こういった計画は20年計画で、とくにいろいろな領域の方たちとの融合研究が必要だと思っている。

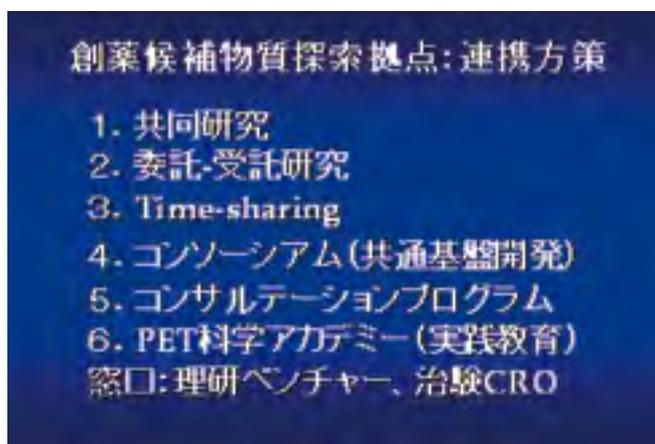


図27

基盤技術の開発者の立場として創薬プロセスの迅速化、効率化にかかわる技術の将来性と課題ということでお話いたします。サイクロトロン、PET 装置、臨床・前臨床の研究の場におきまして、化合物の標識合成システム、および画像を処理したり解析したりするシステムが必要です。これらはサイクロトロンやPET 装置と比べますと、非常に広い分野を網羅します。PET 装置以外の周辺機器及びプログラムの整備が必要となる。しかし産業として成り立っていないので、このPET 分子イメージングシステムを機能させるために多くの研究者を必要としてきました。多岐にわたる細かい分野をつなげるような活動が必要であり、課題としては「拠点」の育成が必要であると考えます。



図28

そういった問題意識から私どものセンターでは病院と研究所とが並列して2つのPET 施設を運用しています。基礎研究を行っている研究所側では活動の半分が工学的な方法論の開発、動物・疾患モデルの構築構築と撮像手技の確立を行っています。工学的な立場から再生医療、新薬治療薬の効果を評価し、また臨床診断を支援しています。多くの分野にまたがる研究者が活躍しています。

サルを使った脳梗塞病態モデル、ブタを使った急性期～慢性期心筋梗塞モデルなども作成する手技が確立されましたが、じつはこの手技にも血管造影装置やPETなどの画像診断装置が活用されてきました。現在は再生医療の分野で、臨床直前の評価に利用していただいている次第です。

分子イメージングでは、血流から代謝、それから遺伝子発現、ペプチドたんぱくなどの受容体の分布などがわかるわけで、機能が過渡的にどう変化するのが観察できる。今まで分子イメージングは、アイソトープで標識して薬剤を投与して1つの画像しか見られなかったが、近年我々は次々変化するさまを見られるようにしたことで、生体の変化の観察が可能になった。今までよりも時間解像度を1けた向上させた撮像、解析技術が開発できたことの意義は大である。ただし、課題として次々と迅速に効率的にプローブを標識する技術はさらに改良するべきである。

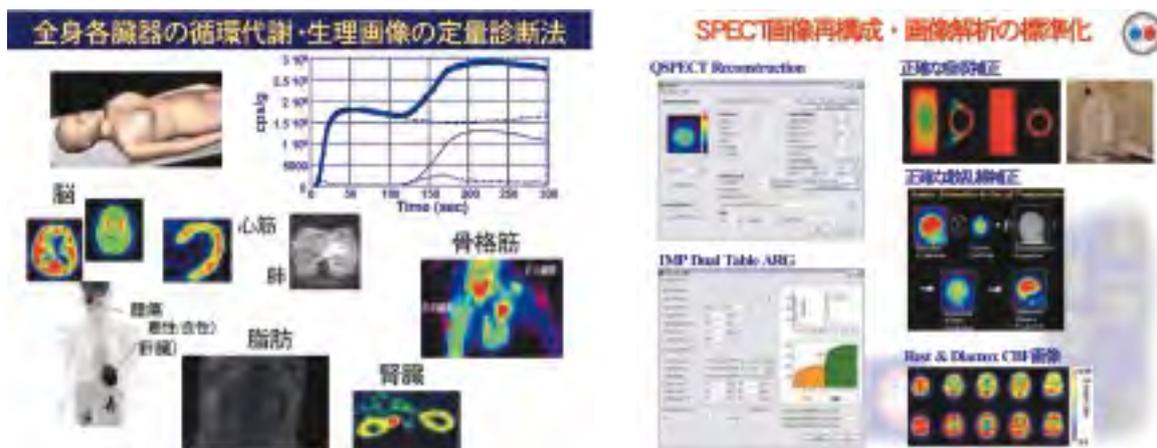


図29

組織血流量は1時点でのみ観察していても余り意味がないが、薬理的な負荷、あるいは生理的な負荷によってどう変化するかを観察することで血管壁の障害を観察することができる。多くのPETの研究で、変化量を見ることで、動脈硬化の診断とか、治療薬の評価に貢献することが調べられている。

いろいろなプローブで全身の生化学的、生理的な機能がはかれるが、画像から機能に置きかえるためには、ファーマコダイナミクスを数理モデルで解析する手法の分野の整備が必要。方法論の開発に加えて標準化が必要。

PETに並行して核医学、アイソトープを使う検査ではSPECT、これも既に日本で2600台稼働している。我々は画像を再構成し、機能画像の解析する方法の標準化を進めてきた。組織血流量の変化量から脳血管、主幹動脈閉塞症の重傷度診断などに貢献している。このような検査、臨床に近い検査は、限られた施設でしか使えないPETよりも汎用的なSPECTの方が向いている。

工学的な技術が整備されるべきである。例えば今まで画像を撮像しようと思うと、被写体全体を見込むような撮像が必要であったが、実はごくごく局所を見るだけでも高解像度画像が再構成できることが最近見出されてきた。また、体の動きを保障（補正）するような技術も可能になった。こういった工学的な技術の積み重ねが医療技術の向上につながり、産業界への貢献も大きいだらうと思われる。このような開発研究が実施できる拠点は、医療機関の中に設置されるべきである。

分子イメージングでは化合物の標識が重要になってくる。PETでは ^{11}C 、 ^{18}F などが典型的な核種である。我々は、ポリADPリボース阻害薬という次の世代の脳梗塞の治療薬として期待されているある物質に注目し、 ^{11}C 標識に成功した。この化合物は確かに脳に入るということを確認した。またフッ素においてはとくに芳香環への標識に向けて、比放射能の高いフッ素の合成にチャレンジしている。今まで使われなかった放電という現象を利用してアイソトープとしてのフッ素分子の置換を行うということが可能になった。共有結合とか、環構造の骨格を ^{11}C 標識するためにいろいろな化学反応

が考えられているが、実用化されていない状態。そういったことを世界に先駆けていち早く実用化するために、化学だけではなく工学分野の研究者を交えた機器、とくに制御とメカトロニクスの開発が必要である。創薬の出発点であるペプチドやたんぱくを標識し、受容体の分布を評価することも可能である。

一番言いたかったことは、非常に多岐にわたる分野であるということ。医療、医学に貢献する基礎研究者が絶対的に必要であって、そのための人材育成が必要だと考えている。研究の場は限りなく学際的である。また、産業化、実用化を考えたときに、先導的な人材が必要になる。特殊な人材育成することが必要。工学者が医学に一番疎いようにも見える。医療の実施の中で、医学研究の現場の中で工学者が活躍できるような環境の整備が大事である。

「欧米製薬企業におけるイメージング技術の臨床開発への応用」

山口行治（ファイザー製薬グローバルテクノロジー・ディレクター）

5年ほど前から、バイオマーカーという合い言葉で「新しい臨床評価方法」を導入する社内の試みに参画してきました。その結果、最大の成果として受け入れられたのが、「イメージング技術がフェーズ2での意思決定に役立っている」ということでした。また、ヒトと動物で同じイメージング技術を使うメリットは予想以上に大きく、前臨床で技術と化合物の両方をきっちり評価していくことが重要であると痛感しました。さらに現状の問題点を乗り越えるために、市販後臨床試験において、探索段階の先端技術従来からの評価指標に追加して経験を積み重ねるといった最近の取り組みについて紹介いたします。

フェーズ2での失敗事例が多く、創薬開発のボトルネックとなっています。これを何とかしたいということでバイオマーカーの議論が始まりました。試行錯誤するうちに、前臨床を含めて、なるべく早い段階からバイオマーカーを計画的に使っていくことが重要であることに気がつきました。薬剤の開発は順を追って進展するけれども、バイオマーカーの開発にも時間がかかるので、バイオマーカーの開発が薬剤の開発を

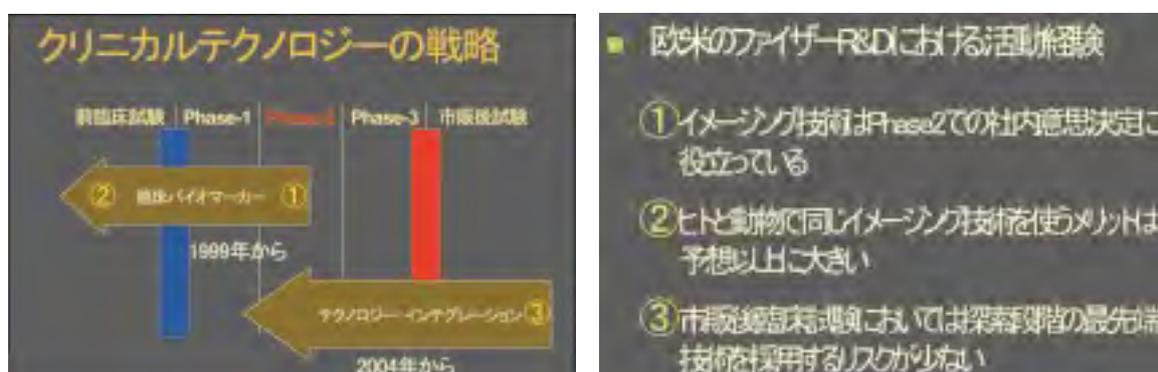


図30

追いかけていくといつまでたっても実際に役に立たないということになってしまいます。例えばフェーズ2にきた薬剤で、最新のバイオマーカーを使って評価すると、残念ながらその場合大半はこの薬剤は効かない、開発をやめた方がいいという話になってしまうのです。そういう新規の評価法を前臨床に持っていき、続いて出てくる化合物をスクリーニングすれば、今度は臨床でも効くことが期待されるでしょう。バックアップ化合物に近い考え方ですが、そうやって薬剤の開発と技術の開発がうまくタイミングが合うように計画しなければならない。このところが実際やってみて結構難しいと思っています。

そして3番目の課題ですが、フェーズ3で試験が失敗、もしくは発売直後に問題が起こると経済的にだけ考えてもとても深刻な問題となってしまいます。したがって、この段階ではリスクの大きい革新的な臨床評価技術は採用されにくい。また仮にデータをとったとしても、審査当局がそのバイオマーカーをサロゲート指標として認知してくれないかぎり、実際の役には立たないこととなります。こういった大きなハードルを越えていくためには、多少回り道になりますが、市販後の薬剤の特性がはっきりとわかっているところで新しい臨床評価技術を試して、そこで得た経験なり実績をもとに開発段階のフェーズ2で再度、審査当局と交渉するのが現実的であろうと考えています。Phase2段階の、いわば創薬の死の谷をどうやって越えるかということで、真っ正面から越えていく薬剤チームの方々と、私たちみたいに評価技術を開発するという意味で逆方向からアプローチしているグループとが一緒に手を取り合ってチャレンジしてきました。しかし、製薬企業的に言いますと、やはり収益につながるころ、すなわち新薬として承認になるか、ならないかという決定的に大きな、これは谷どころではない海のような、大きなギャップがあるわけです。これを何とか越えないとやはり新しい技術がなかなか普及しないということで私たちなりの工夫をしている次第です。

治療領域によりますが、グループの活動を始めた当時、フェーズ2からフェーズ3に生き残るプロジェクトは20分の1程度でした。ほとんどがフェーズ2からフェーズ3

① P-2からP-3に生き残るのは1/20?

- 開発中止の決断はなるべく早いほうがよい
 - ヒトでの体内分布をPETで調べる(マイクロドージング)
 - POM(Proof of Mechanism)に関連する臨床バイオマーカーで薬理作用を確認する
 - 慢性疾患のPOC(Proof of Concept)を投薬早期に評価する
- 最先端のイメージング技術はPhase2での社内意思決定(開発中止)に役立っている

② 薬理試験にイメージング技術を活用すると臨床効果の解釈が容易で、予測性も向上する

- 非侵襲的かつ定量的に病態病所の生体機能の評価する
 - 種差を考慮して経時的な観察が出来る(毒性薬理試験)
 - 全身画像を評価することで予想外の異常を発見することがある(トランスジェニックマウスの網羅的MRI)
 - 構造と機能の関係を3次元モデルでシミュレーションできる(心機能、関節の運動性)

図31

にいけないのだったら、開発中止の決断はなるべく早い方がいい。なるべく早く効かないもの、問題のあるものは中断しようというときに、最先端のイメージング技術を使った臨床試験は、成績が一目瞭然で社内の意思決定に大きな影響を与えます。マイクロドージングなどで評価して、ヒトでは脳に移行しない、またはターゲットのレセプターとは異なる分布を示す薬剤を、中枢神経系の薬として開発してもだめなことは自明です。もしくは心血管系の薬剤で、画像診断によって、まったく病巣部が改善していないものを長期間投薬して追跡調査する意味はないでしょうから、早期に開発中止の決断をしやすくなるわけです。

次のスライドは、薬理試験にイメージング技術を活用すると臨床効果の解釈が容易で予測性も向上することを説明したものです。例えば関節の機能を3次元のイメージング技術を使ってシミュレーションすることによって、関節リウマチの痛みはなかなか評価できないけれども、関節の動きは今の技術で十分評価できます。現在は臨床試験で関節の構造や動きと痛みの関係を調べていますが、動物を使った薬理試験でも同じ技術が使えたら、創薬研究が大いに加速されるでしょう。

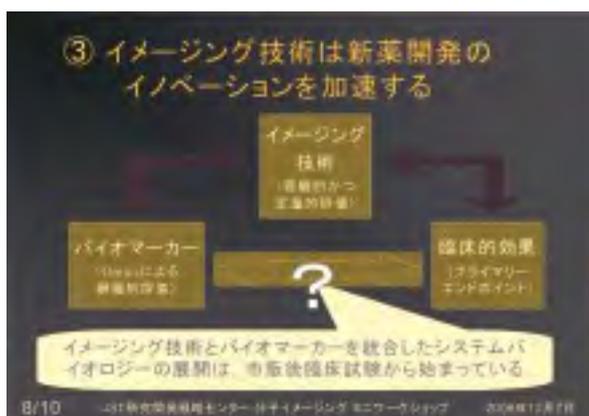


図32

3番目の課題で、イメージング技術が実際に承認申請にどのくらい役に立つのかということを考えてみます。成功例もないわけではないのですが、現段階ではイメージングバイオマーカーがプライマリーエンドポイントになることはほとんどありません。ただ私たちの立場ですと、臨床効果、例えば延命効果があるかないかということと、Omicによるバイオマーカーの網羅的探索を結びつけるのがなかなか難しいというときに、イメージングをその試験の中に入れておいて、イメージングによって薬効を定量的、客観的に評価することで、Omic関連のバイオマーカーを選んでいく助けになるでしょう。最終的にはバイオマーカーなどの副次的な情報も合わせて個体差を評価することで、臨床効果をより正確に評価できるようになると考えています。このように、イメージング技術を導入することで、臨床試験の技術革新を加速する効果が期待され、FDAのクリティカルパスでもイメージング技術がハイライトされるようにな

ったと思われます。しかし製薬会社の場合は、一步一步やっていくのは時間とお金がかかってなかなか難しいので、全体を何とかつなげたいというかなり野心的な取り組みが、市販後臨床試験ですでに始まっております。例えばシステムバイオロジーを使って、従来の臨床評価指標とイメージングと可能性のあるバイオマーカーの全部を一遍にコンピューターモデルで評価してみよう、といった試みです。

現状では、バイオマーカーを開発するための基盤技術、技術そのものを開発しようということへの社内投資は、私の個人的な試算ですが、臨床開発全体の0.5パーセントに満たない大変限られたものです。バイオマーカーは大分認知されるようになり、バイオマーカー関連のベンチャー企業も増えてきましたが、バイオマーカーを臨床開発に応用するベンチャー企業は全体の20パーセント以下です。ということは80パーセント以上のベンチャー企業はインビトロの創薬研究や前臨床の段階でバイオマーカー関連の新しい技術を使っています。これらのベンチャー企業が提供する、バイオマーカーを開発する基盤技術の70パーセント以上はOmics関連で、プロテオミクス、ゲノミクスなどです。バイオマーカー関連でたくさんのベンチャー企業がありますが、イメージング技術などを使って、臨床試験でも使えるような薬効評価技術を製薬企業に提供できるベンチャー企業はごくわずかです。さらに決定的なのは、バイオマーカーが現在最も活用されているのががん領域で、慢性疾患領域ではないことです。7年ほど前に私たちのグループが立ち上がったときに、最も期待されていたのがアルツハイマー病の治療薬など、中枢神経系でした。フェーズ2がうまくいってもフェーズ3で失敗する。ほとんどの場合はフェーズ2すら越えられないという問題を何とかしたいということだったのですが、そういう製薬企業のニーズに現在のバイオマーカー関連技術はフィットしていません。こういった創薬開発の構造的な問題をFDAの方々も理解されているようで、FDAのクリティカルパスを中心とする産官学のコンソーシアムが組織され、バイオマーカー開発の費用対効果の向上が期待されています。製薬企業1社では費用対効果に無理があり、複数の製薬企業が協力して革新的なバイオマーカーを開発しようとしています。しかし、承認申請のところまでの長いプロセスを考えると、もしくはバイオマーカー関連の基盤技術そのものを開発するというかなり費用的にも負担の大きなプロジェクトの場合、産官学で十分話し合っただけで仕事を進めていくというのが最も有望なのではないかと期待している次第です。

最後に私の個人的な希望をちょっと述べさせていただきます。PETが創薬及び臨床開発に大変役に立つし、そういうインフラが整っていることが決定的に重要だということは先生方、よく御存じだと思います。私自身が経験したことで、日本はこれだけMRIの利用が進んでいるので、MRIで臨床評価、薬効評価できないかということも試みているのですが、PETほどには進まない、いろいろな問題点がございます。MRIは製薬企業の立場からみて期待感が大きいので、この辺何とかかならないかなということがございます。

もう1つがイメージングCROの実力が向上して、製薬企業と放射線科の先生方の

役割分担が明確になるということが大変重要だと思っております。製薬企業の試験担当者が、実際に臨床試験でデータをとっていただく放射線科の先生方と話すというのは、立場も違えば経験も違うということで大変ギャップがございます。そういうときにイメージング試験を専門とする CRO サービス、そういう会社が中に入ってもらうことで、費用の計算も非常に明確になりますし、役割分担もはっきりするということが仕事がお互いに大変やりやすくなります。残念ながらそういう専門的なサービスが日本ではまだやっと始まった段階で、この辺は諸外国に比べて5年以上おくられていると思われまます。日本の臨床試験を活性化するために、そういうイメージング CRO なり、臨床試験で技術サービスを提供するベンチャー企業に今後頑張っていただきたいということが私の希望です。

参考文献：山口行治，「医薬品開発におけるバイオマーカーの活用，FDA と欧米製薬企業の取り組みを中心として」，ファルマシア 43 巻 1 号（2007 年 1 月），p 9-13

「PET を医薬品開発に活用する方法と課題」

千田道雄（先端医療振興財団 研究所副所長）

PET の専門家の立場から、PET を医薬品開発にどのように活用できるか、またどうい課題があるかについて述べる。

まず、薬の臨床試験には莫大な金と時間がかかり、失敗する例も多い。その理由はいろいろ考えられるが、1つは種差の問題、もう1つは評価基準、つまり薬が本当に効いたかどうかはわからない、あるいはうまく証明できないという問題などがある。そこで、PET を使って PK や PD を測定する。あるいは PET によって得られる画像情報を、バイオマーカーとして使って薬の薬効を評価しようというのが PET の活用と発想です。

ヒトの PET 測定を医薬品開発に活用する方法として、3つのパターンがある。第一に薬物動態をみる、第二にターゲットにおける薬理作用を測る、そして第三にバイオマーカーとして薬効を評価する。

第一の応用は、薬物動態を測定するためにマイクロドーズ法と組み合わせるといのがいい方法である。開発化合物自身を PET 用放射性同位元素で標識して投与すると薬物動態がわかる。いわば hot ADME (hot=アイソトープラベル化合物を使った ADME=Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion) を PET でやるという形になります。下図右は3種類の脳の薬の候補化合物を PET 標識して、被験者に投与して撮像したものです。第1の化合物は脳にしっかり入って脳が描出されておりますので、これは効く可能性が有る。2番目の化合物は脳に全然入っておりません。つまり血管の中にしか入っていない。こういうものが脳の薬として効くわけがない。3番目の化合物は、脳自身には入っていないのですが、脳以外の組織に入っている。ということは、脳血管関門が壊れて損傷を受けた脳には入って効く可能性が有る。

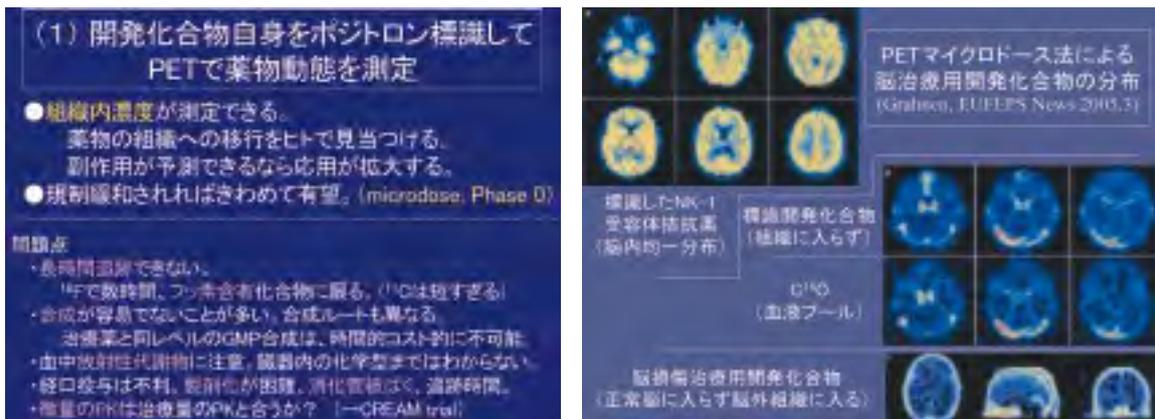


図33

このように開発化合物自身を標識してPETを使って薬物動態を見ますと、組織内濃度が測定できる。これはPETならではの、脳への移行性から脳に効きそうかどうかを予測することができる。また臓器への移行からもし副作用を予測できるならさらに応用が拡大できることになる。したがって、新規化合物をヒトに投与するための規制が緩和されれば極めて有用である。ただ半減期が短いなどいろいろ問題点もあるので、経口投与薬は不利。また、微量の薬物動態が薬用量の薬物動態と合うかどうかというマイクロドース法の根本問題があるが、これを調べるための欧州でのCREAM Trialの日本版をもし実施する場合は、ぜひPETも組み合わせて同時に組織内濃度を測定し、効果や副作用を予測できるかを検討できれば、非常に価値があるのではないかと思う。

第二の使い方は、開発化合物の作用点での薬理作用をPETで測定する。たとえば、開発化合物が受容体をどれだけブロックしているかという、受容体占拠率を測る。

下図はわれわれのところでの実施例です。抗ヒスタミン剤を飲むと眠くなるのは脳のヒスタミン受容体をブロックするからで、それを ^{11}C -ドキセピンというヒスタミンレセプタのPET用リガンドを使って評価しました。被験者に、ベースライン、古い眠くなる抗ヒスタミン剤服用後、新しい眠くならない抗ヒスタミン剤服用後、の3回、 ^{11}C -ドキセピンでPET測定したところ、古い抗ヒスタミン剤服用後はヒスタミン受容体がブロックされているため ^{11}C -ドキセピンが脳にあまり集まらず、新しい抗ヒスタミン剤服用後は脳のヒスタミン受容体がかがら空きなので ^{11}C -ドキセピンがベースラインと同じように脳に集まった。眠くなる、ならないは非常に主観的ではあつても大きいですが、こういう方法で客観的・定量的に測定値をだすことができる。薬のターゲットでの作用、この場合は副作用が測れる。

次頁図右はFDAがPETでの受容体占拠率測定を初めて治験のデータとして認めたということで非常に話題になったデータです。NK1受容体のアンタゴニストの効果と占拠率、および制吐作用という薬効の関係を見たもので、被験者にいろいろな量の開発化合物を飲んでもらい、受容体占拠率を ^{18}F -SPARQというリガンドでPET測定

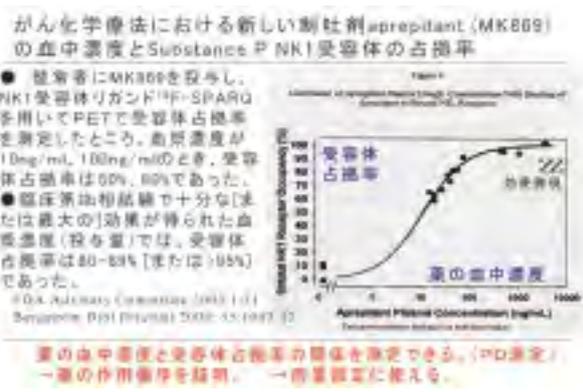
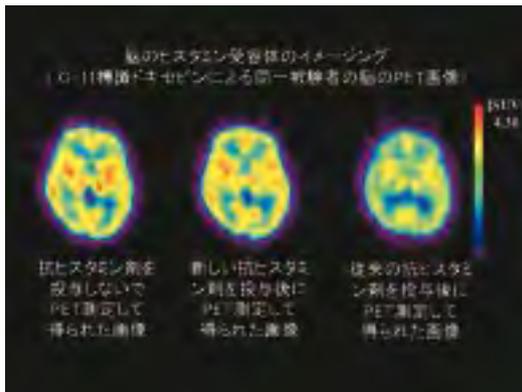


図34

したところ、図のようなきれいな dose-response 関係が得られた。しかも薬効が得られたときの受容体占拠率は 80 から 90 パーセントくらいであることがわかった。つまり血中濃度と受容体占拠率の関係、さらにはそれと薬効との関係、PD がわかる。用量設定に使える。あるいは薬の作用機序、つまりこの薬はこの受容体を占拠するから効くのだということが証明できる。このように開発化合物の作用点での薬理作用を PET ではかるということは、今 PET で最も医薬品開発に使われている分野であり、薬の作用機序を証明し、また用量設定にも役に立つ。とくに中枢医薬に役に立つ。

ただし、薬の作用機序は複雑で、単に 1 つの受容体の占拠率をはかっただけで薬理作用が全部わかるというものではないことも多い。しかもターゲットを描出できる PET 用リガンドが確立されないといけない。先ほどの抗ヒスタミン剤の鎮静作用の例は、¹¹C-ドキセピンで測定したレセプタ占拠率によって中枢副作用がわかるという臨床研究データが別にたくさんあるから言えること。NK1 レセプタの例では、彼らは SPARQ というリガンドを同時進行で開発した。したがって、この分野をもっと推進していくためには、このリガンドを開発するとともに、本当に見たいものが見えているんだということの臨床データも同時に積み上げていかなければならない。

第三の使い方は、病気がよくなったかの指標として PET をバイオマーカーとして用い、薬効を評価するもの。PET で血流や代謝など、病態を反映するより一般的なものをはかればよい。たとえば FDG によるがんのイメージングがすでに診療として健康保険適用で行われている。下図右は、リンパ腫の患者で治療前と化学療法 1 コース後に FDG で腫瘍の糖代謝を見たもので、このように劇的に効いているというのが判定でき、現在は診療の手段として使われている。つまり主治医がこれを見て、これは効いているから続けようとか、もし効いていなかったら薬を替えようとか、そういう判断に使っている。これを逆に新しい抗がん剤の効果を見るのに使えるのではないか。

ただ問題はそれで病気がよくなったと言っていいかどうか、糖代謝は低下したけれどそれでがんが治ったと言っていいかどうか、サロゲートエンドポイントになるかどうかについては、有効性に関する臨床研究の積み上げが必要となる。もう 1 つの問題

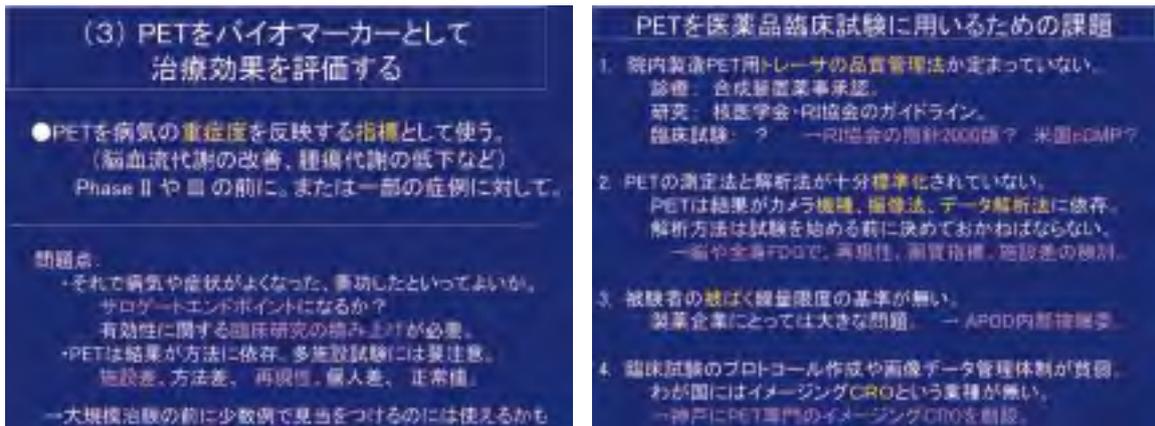


図35

は PET の結果は方法に依存するので、使うカメラの撮り方が違うと残念ながら結果が変わってくる可能性がある、再現性に関しても検討しなければいけない。

最後に、PET を医薬品開発に活用するには、上図のようなさまざまな課題がある。まとめてみると、まず PET で使用する院内製造の放射性薬剤は、診療用としては合成装置が薬事承認されるという形で現在動いており、研究用としては学会などのガイドラインにより品質管理がされている。しかし、臨床試験の場合のガイドライン、品質管理の方法がまだ十分定まっていない。米国では cGMP というものが出ているが、まだ臨床試験用というものではない。次に、PET は測定法と解析法がまだ十分標準化されていないために、カメラが違っているとどうなるか、方法が違っているとどうなるかということをも十分追求して、やり方を決めて標準化しなければならないという問題がある。さらに、被ばく線量限度に関する基準がない。現在医薬品開発支援機構が内部被ばく委員会をつくってこれから検討している。また、臨床試験には CRO が必要であるが、我が国にはイメージングに強い CRO がほとんど無いので、神戸で私どもが応援してイメージング専門の PET に強い CRO をつくり一緒に活動している。

これらの課題にとりくむ我々の活動を 2~3 紹介する。先ほど述べたリンパ腫への FDG 集積で抗がん剤の薬効を評価するには、再現性がなにより重要であるが、同じ患者を 2 回連れてきて同じ検査をしたところ、集積の程度はかなり再現性がよいということがわかった。実はこういう地道な臨床研究データはまだあまりないので、これから積み上げていかないといけない。また、われわれが QC を担当している多施設研究では、データ収集と評価を各施設任せにせず、データを集めて質をチェックし、中央読影会を開いて読影委員たちがバイアスなし臨床情報なしで読影して評価している。このような検討を通じて、現状は施設によってデータの質がまちまちであることがわかって来たので、どうすれば質をそろえていけるかということもこれから検討していかなければならない。最後に製薬会社さんにぜひ PET を活用していただきたいということで、私ども、シンポジウムを開催したり、ニュースレターなどを発行して、製薬

会社さんへの啓蒙をはかっているという状況です。

「分子イメージング：学会の立場から」 藤林靖久 （福井大学 教授）

私は、福井大学と放射線医学総合研究所（放医研）の兼任に加えて、本年5月に日本における分子イメージングに関する初めての学会として、産官学が連携して設立された「日本分子イメージング学会」の初代会長、およびアジア分子イメージング学会連合・事務局長という複数の立場から発言させていただく。本来は画像診断医学あるいは光技術を使った診断技術といった形でPET研究を専門としているが、本日は、学会の会長としての立場から、今「分子イメージング学会」は何を考えているか、あるいは世界で分子イメージングと言えれば何を指すかということをお話する。

学会の定義について、アメリカには分子イメージング関連の学会が2つあり、Society for Molecular Imaging (SMI)、これはMRのチームが最初につくったもの、Academy of Molecular Imaging (AMI)、これはPETの研究グループが一番最初に立ち上げたものがあります。現在では、構成員は両方ともほぼ同じようにPET、MR、光が大体3分の1ずつくらいの比率になっているが、どちらも学会の定義は似ており、SMIでは「noninvasive in vivo investigation of cellular molecular events, 細胞レベルあるいは分子レベルにおける in vivo での出来事を非侵襲的に調べるもの」。AMIでは、「生体内における分子細胞的なイベントを画像化するもの」というふうに定義を置いている。どこにも「人間」という言葉もなければ「PET」という言葉もないことに注意いただきたい。基礎生化学では単細胞は立派な living organism である。そういう意味で、Molecular Imaging の定義の対象は「単細胞から始まってヒトまで、顕微鏡から臨床画像機器まで、なにを使っても生きている物を見ていれば分子イメージングだ」というところから始まっている。

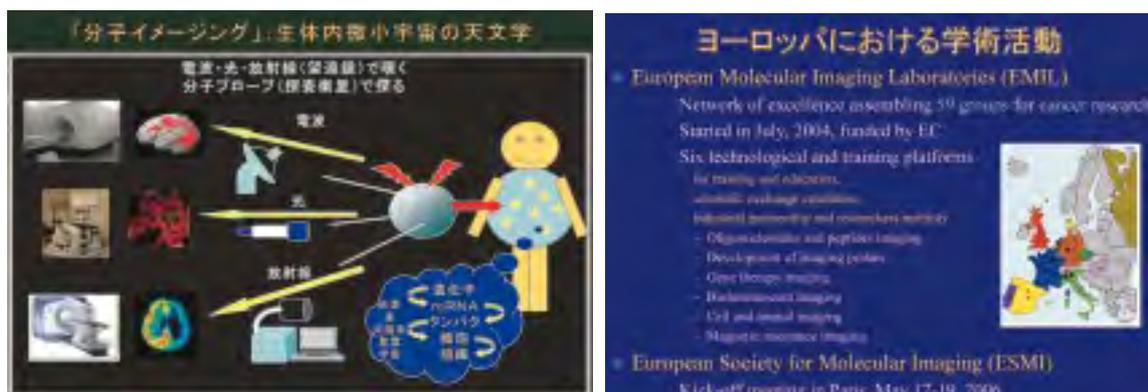


図36

このような状況で、今回日本で学会を立ち上げる上で、私自身のコンセプトは、「分子イメージング」とは、いってみれば「生体内微小宇宙の天文学である」と考えた。

宇宙というのは元素から始まって、星、太陽系、星雲、宇宙というヒエラルキーを持っている構造体であり、生体も同じく遺伝子から始まって組織、あるいは生体までという形で、単細胞でも、あるいはヒトのような多細胞生物でも同じような階層性を持っている。人体に対して星を探るのと同じように電波を使ってシグナルをとればMRになるし、光をとれば蛍光や光イメージング、放射線を使うならばCTとなる。また、内部にセンサーを持つ人工衛星を打ち込むならばそれは核医学になる。テレセンシングによってさまざまな情報を得るという意味で「人体に対する天文学」という位置づけを分子イメージングに与えれば、こういう研究をやりたいと思っている人をひっくるめられるだろうと考えた。

研究のフローからモダリティーを比較してみると、例えば分子構造を見るにはやはりNMR(あるいはMR)が一番強い、光やPETと比較してやはりNMRのほうが強い。分子と分子のインタラクション(リガンド・レセプター、膜分子の会合、細胞内シグナル分子の結合、転写因子や翻訳因子などの細胞内機能分子間の結合など)を見る場合は多分FRETの原理を利用することが現実的になっているので、その結果として蛍光の変化を見る「光」つまりPhotonicsが強みを持っている。でもトレーサーの動きで見てくるとPETやSPECTが優位である。ARGもここに出てくると思う。動物全体で見ると、個々のモダリティーがそれぞれ特徴と弱点をもちながらも利用可能である。ヒトまでいくとやはり非侵襲性などの実際面から、MRやPETが大きなコントリビューションができるだろう。このように、「大きいシステムへとヒエラルキーが上がっていく研究の方向性を持っている人は分子イメージングをやっている」と言っているのではないか。単分子をやっている人が相互作用を考える。相互作用をやっている人が細胞内の動態を考える。こういったつながりを持っている人は、広い意味では分子イメージングの研究をしている人だ、と定義づけてもいいのではないかと思われる。当然ここから派生するものとして疾患動物があり、病態という形でここにかかわってくる。さらに病態モデルとヒトをつなぐという形でMRやPETがさまざまな仕事ができるわけです。

機器開発で言うと、それぞれのPETや光やMRの開発、あるいはそれらをフュージョンした装置の開発という研究もあり、いろいろなモダリティー全体を含めて学会として取り扱わないと実はおさまりがつかないというのが現状である。米国で最初にSMI, AMIができたのは大体2003年くらいですが、来年にはMolecular Imaging Joint Conferenceという形で2つが合同ミーティングを持つというところまで融合が達成されており、またそうせざるを得なくなったというのが正しいと思う。ヨーロッパでは、アメリカのように1国で大きなグラント出せないので、Molecular Imaging Laboratoriesというかたちで、Network of excellenceというコンセプトのもとに59個の光, MR, PETをやっているリサーチのグループが集まったLaboratoriesという固まりをつくった。しかも研究を「がん」に絞っている。1個の国は1個の施設を維持

する経費を受け持ち、ECはヒトや情報の流れに関わる部分に携わるというのがヨーロッパの戦略です。2006年の5月にEuropean Society for Molecular Imagingが設立されました。

アジアはどうか。韓国が2002年、日本分子イメージング学会が2007年5月、少しおくれて、今年の10月には台湾がやはり分子イメージング学会を設立した。これらを基盤として、9月、アジアでも結集が必要という考えから分子イメージング学会の連合が立ち上がった。

日本の分子イメージング学会の運営委員は、医用画像工学会、磁気共鳴医学会、放射線学会、核医学会、バイオイメージング学会、放医研、あるいは理研などのメンバー、といったあらゆる分野を網羅する学会会長レベルの方が集まっている。学会としては1つの方向性を持った研究をする方を集めていろいろディスカッションをしていく。その中で例えばこのミーティングのテーマである「イメージング技術を医薬品に使うにはどういったことをやらなければいけないのか」といった提案をいただいて、いろいろな方向をつくっていかねばと考えている。

お断り：「6.2 発表の概要」については、発表者のご意向を尊重するため、あえて言葉遣いの統一は行っていません。また、全体のバランスなどを考慮して、内容の短縮、語尾や用語などについて、事務局により若干の手直しをさせていただいた部分がございます、
また発表者の御意見は、あくまでも個人としてのものであり、所属組織機関の公式の意見とは必ずしも一致しないことを確認させていただきます。

6.3 参考資料

6.3.1 グループ活動の概要

独立行政法人科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター(CRDS)においては、平成17年12月、井村裕夫元総合科学技術会議議員が首席フェローに就任した。有識者による「臨床研究に関する委員会」及び臨床医学グループ(井村グループ)を設置し、臨床研究分野における施策の提言を目標に活動を開始した。

その活動の中間報告として、平成18年7月に、「中間とりまとめ報告書」を作成し、公表した。この「中間とりまとめ報告書」の中では、迅速な臨床研究を可能とする「統合的迅速臨床研究(Integrative Celerity Research, ICR)」の概念を提唱した。

一方、政府においては、安倍政権の下、「イノベーション25戦略会議」が発足し、イノベーションを加速するための動きが活発化した。臨床研究に関しては、自民党ライフサイエンス推進議員連盟が平成18年12月に「医薬品・医療機器の研究開発及び承認の迅速化に関する決議」を行った。関連府省においても臨床研究の推進に関する

一定の措置が講じられるなど、臨床研究推進のための動きが加速している。

CRDS では、臨床研究システムの抜本的な改革には関連府省の対応だけでは不十分で、国を挙げてこの問題に取り組む必要があると考え、政府が喫緊に取るべき政策の中から重要事項を選択し、平成 18 年 12 月、緊急的に「臨床研究に関する戦略提言」としてとりまとめ、公表した。

ICR の概念を普及させ、迅速化への問題点を明らかにするために、平成 19 年 2 月 27 日に、「臨床研究迅速化戦略ワークショップ」を開催した。

これらの一連の活動の成果を踏まえて、平成 19 年 3 月「戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究 (ICR) の推進—健康・医療イノベーション—」を発表した。

6.3.2 報告書, 参考資料

- (1) CRDS-FY2006-XR-01「臨床研究に関する委員会」中間とりまとめ報告 平成 18 年 7 月 JST/CRDS 井村グループ
- (2) CRDS-FY2006-SP-08「臨床研究に関する戦略提言 我が国の臨床研究システムの抜本的改革を目指して」 平成 18 年 12 月 20 日 JST/CRDS 井村グループ
- (3) CRDS-FY2006-SP-18「戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究 (ICR) の推進—健康・医療イノベーション—」 平成 18 年 3 月 JST/CRDS 井村グループ
- (4) CRDS-FY2006-WR-16「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「健康」分野 報告書」 平成 19 年 3 月 JST/CRDS 江口グループ
- (5) 「臨床研究イノベーション」 著者 井村裕夫 平成 18 年 12 月 中山書店 ISBN4-521-67691-X
- (6) 「マイクロドーズ臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ルールの活用に向けて」 杉山雄一 栗原千恵子 編著 平成 19 年 2 月 じほう ISBN978-4-8407-3705-0

6.3.3 関連機関ホームページおよび参考ページの URL (順不同)

総合科学技術会議	http://www8.cao.go.jp/cstp/
厚生労働省	http://www.mhlw.go.jp/
厚生労働省「治験」ホームページ	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html
PMDA (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)	http://www.pmda.go.jp/
経済産業省	http://www.meti.go.jp/
NEDO (独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構)	http://www.nedo.go.jp/
文部科学省	http://www.mext.go.jp/

JST (独立行政法人 科学技術振興機構)

<http://jst.go.jp/>

JST/CRDS (独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター)

<http://crds.jst.go.jp/>

日本分子イメージング学会

<http://www.molecularimaging.jp/>

医薬品開発支援機構 (APDD)

<http://www.apdd-jp.org/>

FDA

<http://www.fda.gov/>

FDA critical path initiatives

<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/>

NIH

<http://nih.gov/>

NIH Roadmap

<http://nihroadmap.nih.gov/>

マイクロドージング・分子イメージング ミニワークショップ報告書

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
制作担当 井村グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3
電 話：03-5214-7562 FAX：03-5214-7385
URL：http://crds.jst.go.jp/

平成19年3月
©2007 CRDS/JST

許可無く複製・複写することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

