

第7回レギュラトリーサイエンス学術集会
早期探索的臨床試験が拓く医薬品開発の改革：現状と未来
2010年12月10（金） 日本薬学会長井記念会館

早期探索臨床試験の総括受託機関を目指して

辻 彰

一般社団法人 医薬品開発支援機構 代表理事
金沢大学名誉教授



1968年	金沢大学大学院薬学研究科修士課程修了
1968-1973年	金沢大学薬学部助手（製剤学）
1973-1976年	同講師
1976年	薬学博士（東京大学）
1976-1980年	金沢大学薬学部助教授
1980-2004年	同教授
2000-2003年	金沢大学薬学部長
2004-2008年	金沢大学大学院自然科学研究科教授（部局化）
2005-2006年	金沢大学大学院自然科学研究科長
2008年より	金沢大学名誉教授
2010年より	一般社団法人 医薬品開発支援機構 代表理事

1976年来の小腸、肝臓、腎臓、血液脳関門における薬物生体膜輸送に関する生物薬剤学的研究を通し、受動拡散機構による膜透過よりも取込み／排出トランスポーターが薬物の体内動態を調節する重要な分子であるという概念を提唱した。この概念は、組織・臓器への薬物の移行回避や特異的送達および創薬、医薬品適正使を目的とした今日のトランスポーター研究の最盛期を迎える原動力となった。これらの研究により AAPS Meritorious Manuscript Award、日本薬物動態学会賞、日本薬剤学会賞、ISSX Asia-Pacific Achievement Award、PSWC2010 Research Achievement Award を受賞。2004年に全世界・全学問分野における論文被引用件数世界上位 0.5%内にランクインした。門下生の中から国内外薬学系大学教授を12名輩出し後進の育成に努め、薬物動態学会会長（2004-2005年）の他、国際薬物動態学会理事など各学会評議員・理事を務めた。Journal of Pharmacy and Pharmacology 日本編集長、Biopharmaceutics and Drug Disposition 極東編集長および Journal of Pharmaceutical Sciences 副編集長。薬学生実務実習教育用 NPO 保険薬局、北陸臨床試験支援センターを擁する特定非営利活動法人（NPO）「健康環境教育の会（HEART）」を2002年に設立、理事長に就任。また、一般社団法人「医薬品開発支援機構」の理事を務め、2010年4月より代表理事に就任した。

我が国固有の社会的・制度的事情が障害となって、「治験の空洞化」と「医薬品開発の空洞化」現象が起きている。その要因の一つに1998年からの新GCPの完全実施が挙げられるが、動物実験で動態特性が良く、安全性や有効性が認められた候補薬物が臨床試験段階で臨床的有用性が認められないことが大きな要因となっている。最新の薬物動態学的見地から検証しても、特に経口剤において、動物実験からはヒトの体内動態・薬効はヒトに適用しない限り予測できないことが開発上の支障となっている。したがって、疾病治療上有用な候補薬を適切に選択し、効率的にまた成功確率を高めるためには、ヒトでの動態や作用を医薬品開発の早期の探索段階で明らかにしておくことが重要である。しかし、早期探索臨床試験を実施するための法規上の整備が十分でない我が国にあって、多くの製薬企業は欧米にその試験を委託せざるを得ない状況にあった。

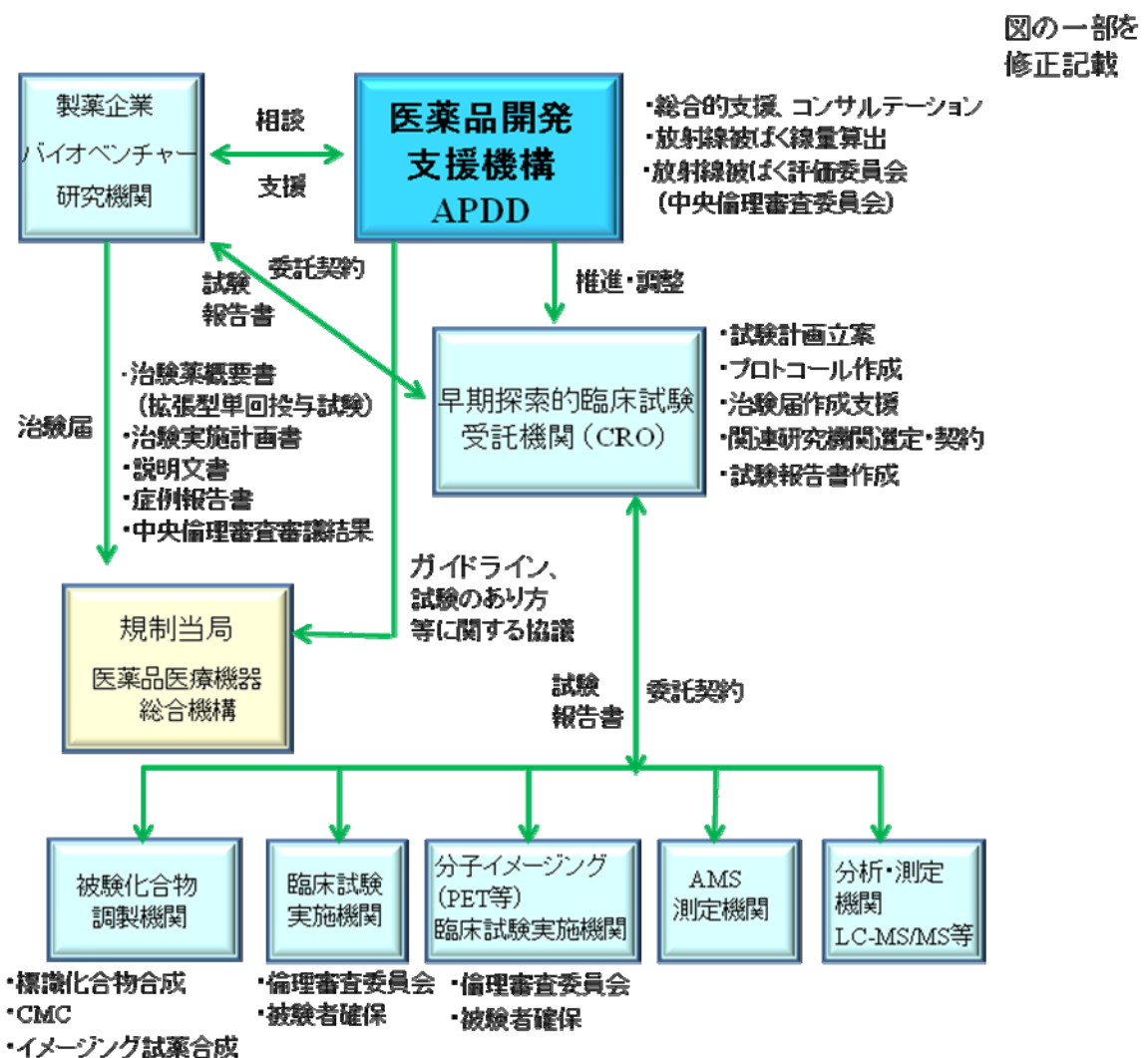
このような現状を打開する具体策として、2004年開催の日本薬物動態学会年会(金沢)において演者が会長講演で掲げた「医薬品開発支援機構」構想がきっかけとなり、有限責任中間法人(その後法改正により2009年から一般社団法人に変更)「医薬品開発支援機構(APDD)」が、日本薬物動態学会と薬物動態談話会からの出資により、2005年12月に設立され、高仲 正氏が初代表理事に就任した。APDDは主として日本薬物動態学会会員および日本臨床薬理学会の社員で構成され、下部組織として「中央倫理委員会」と「放射線内部被ばく評価委員会」が設置されている。APDDは設立後、早期探索臨床試験の啓発に向けたシンポジウムを開催し、厚生労働省の業務委託を受けて「マイクロドーズ(MD)臨床試験実施のガイダンス」の草案を作成した。2008年6月に本ガイダンスが厚生労働省より通知され、さらに本年2010年2月にICH-M3(R2)の早期探索的臨床試験ガイダンスが通知されたことにより、我が国におけるMD臨床試験の実施基盤が確立された。

APDDは、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)橋渡しプロジェクトの一環として、2008年に「MD臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発(以下、NEDO MicroDose-PJ)」(プロジェクトリーダー:杉山雄一・東京大教授)の委託を受け、翌年には¹⁴C放射標識体を用いたMD臨床試験が我が国において初めて実施された。しかも、APDDが擁する専門委員会での被ばく線量の適正評価を受けて試験実施機関の倫理委員会がこの実施を承認し、¹⁴C放射線被ばくを伴うMD臨床試験が遂行された意義は極めて大きい。我が国における創薬プロセスを大きく変える黎明期を迎えた。

2010年4月より代表理事に就任した演者は、APDD新体制の構築を目指して理事・社員と議論を重ねてきた。上記NEDO MicroDose-PJの製薬企業コンソーシアムで実施したアンケート結果では、本PJ開始時のアンケート調査と比べて飛躍的なMD試験への関心が示された。その企業側の具体的な期待としては、(1)早期の候補化合物スクリーニングとしてのMD試験の段階で、AMSとLC/MS/MSを使って動態のみならず代謝物の構造解析の情報を得ることが強く望まれること、(2)早期探索試験実施の前提となるCMC情報の明確化と前臨床試験・標識合成の体制整備、開発スピードの遅延とならないようなプロジェクト・マネジメント、これらを含むAPDDの受託機関としての存在であった。一方、第I相試験以降の臨床試験実施に資金力のない創薬ベンチャーや大学TLOは、MD試験を

早期の段階で実施し、自分たちの独創性のある創薬シーズのヒトにおける動態プロファイルを明らかにすることによって、アライアンスを組む国内外の製薬企業への導入に大きな駆動力になろう。我が国における創薬力を促進するためにも、トランスレーショナル・リサーチ (TR) が具現化できる支援システムの構築が APDD に期待されている。

下図は、APDD に対する期待を踏まえて検討した、大学などアカデミアの研究機関、創薬ベンチャー、製薬企業 (以下、依頼者) において開発中の新薬の早期探索臨床試験を積極的に支援する APDD の新体制の構図である。



APDD は、種々のコンサルティングチームを組織し、傘下にある「早期探索臨床試験機関 CRO、以下 CRO」と協力して、厳格な機密保持契約のもと依頼者の開発意向に基づいた MD 試験実施のフルサポート試験に向けた組織として再編する。すなわち、企画・計画のコンサルティング、プロトコルの作成、前臨床試験の評価・アドバイス、倫理審査委員

会での審議依頼、被験薬投与における放射標識体選択の是非相談、放射被ばく評価に必要な動物における組織分布試験と試験薬 GMP 相談、標識体合成機関、臨床試験実施機関、AMS、LC/MS/MS による分析・測定機関の選定、レポート作成など、MD 試験完了までのロードマップ、所用費用の算定、治験申請相談などに柔軟に対応する一括受託システムを構築することを目指す。依頼者の希望があれば、PET などの分子イメージング手法を組み合わせた MD 試験の実施を支援する。

APDD はこの支援以外にも、シンポジウムや研修会の開催による MD 試験の実際、医薬品開発の仕組み・方法に関する実践的・啓発的活動、臨床試験の支援事業、審議を委託された臨床試験の倫理審査、医薬品開発上重要なガイドラインの原案の提言、などの事業を行うこととする。

上記 APDD の体制を一刻も早く確立し、我が国における優れた医薬品の開発促進と必要とする患者への迅速な提供に関与できるよう努力したい。