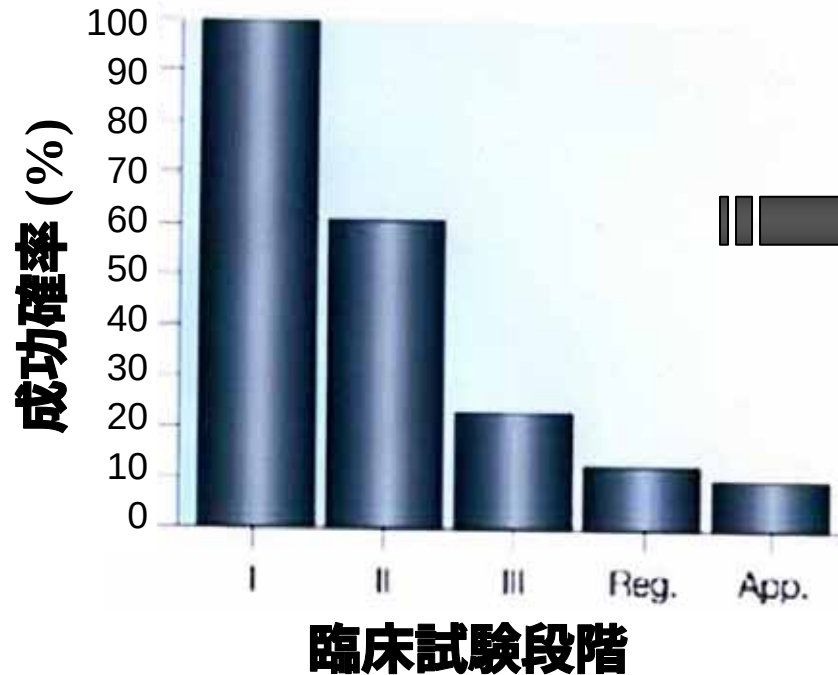


# 医薬品開発の現状

## 極めて低い臨床試験の成功確率



臨床試験に入る段階で、  
最終的に医薬品となる  
確率の高い候補化合物  
を選択する必要がある。

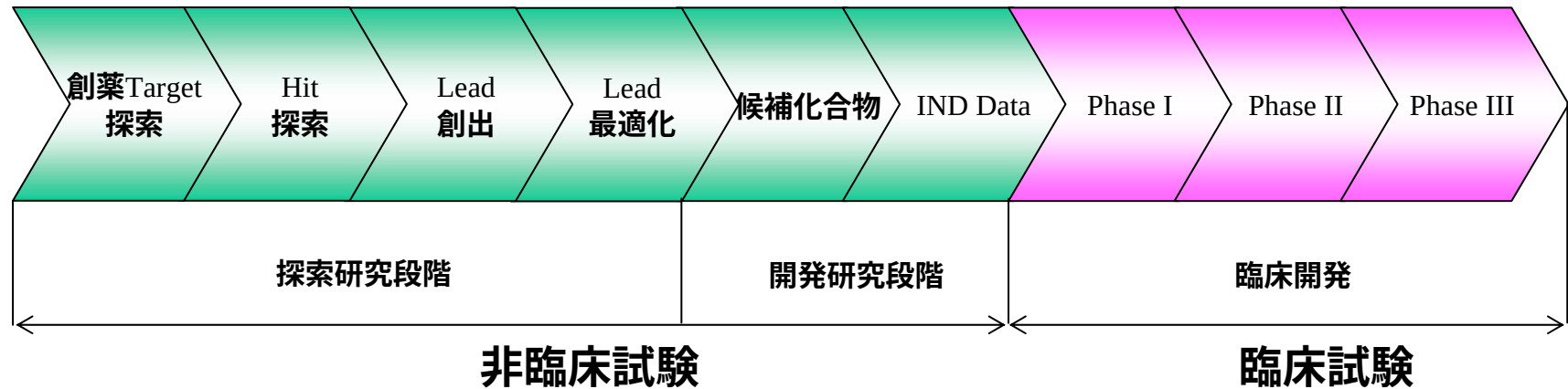
Kola I and Landis J.  
Nat Rev Drug Discov. 2004 3(8):711-5.

- ・ Phase I 試験に入った化合物のうち、実際に医薬品として認可されるものはごくわずか（8%程度）。
- ・ 新薬承認までにかかる費用は1つの医薬品当たり 800～1000億円にもものぼる。

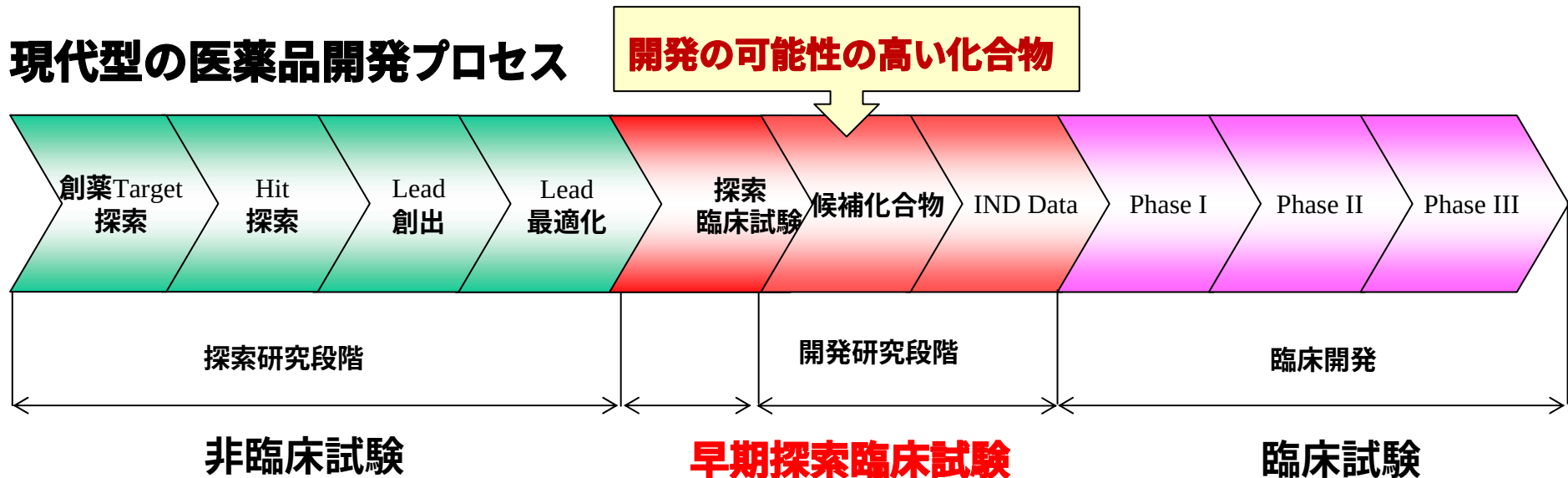
欧米のメガ企業に比べ日本の製薬企業にとって特に厳しい状況

# 早期探索臨床試験の導入による医薬品開発プロセスの迅速化と成功確率増大

## 従来型の医薬品開発プロセス



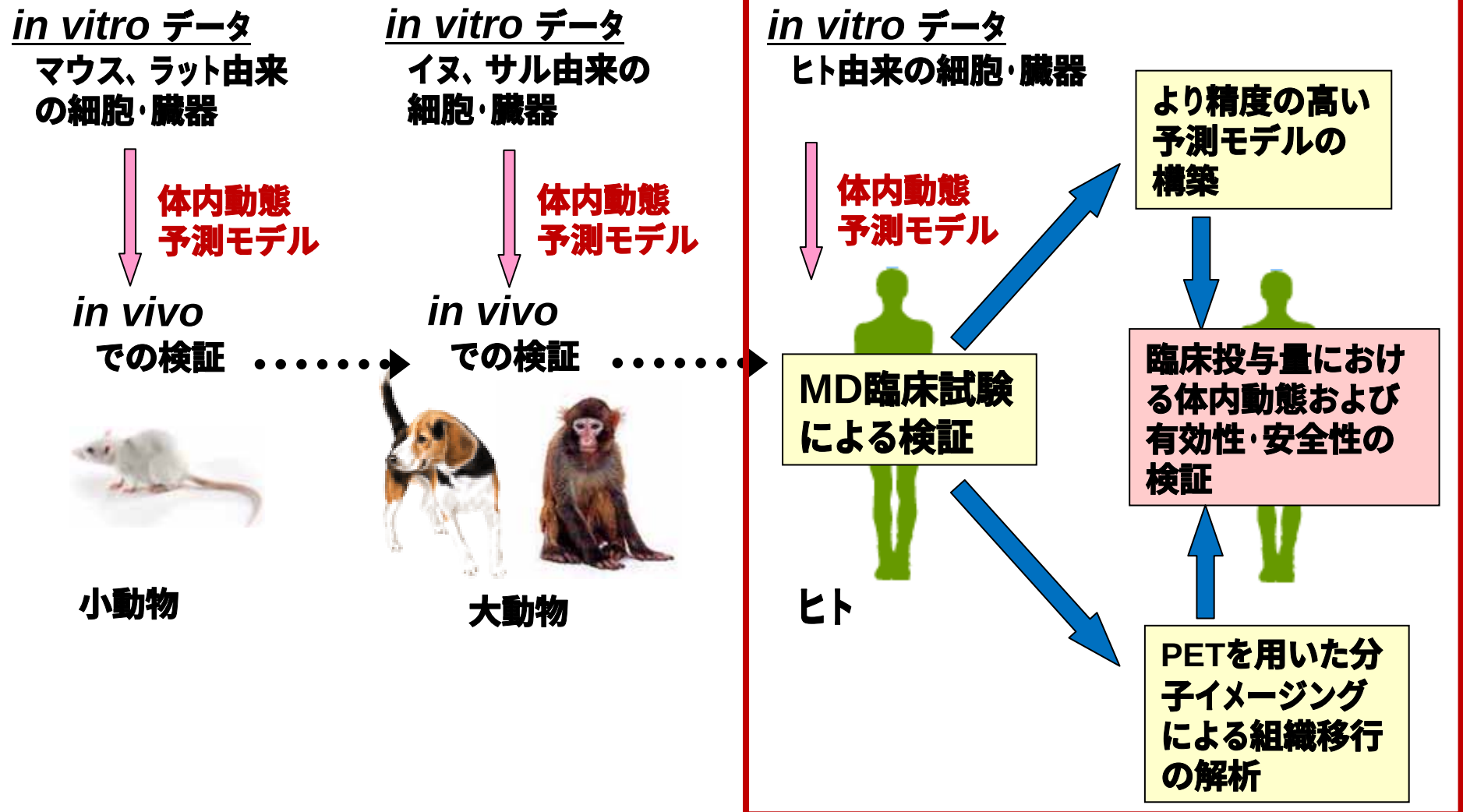
## 現代型の医薬品開発プロセス



# 今回のNEDOプロジェクトでの臨床研究 (いずれもMDと臨床投与量の比較を行う)

- $^{14}\text{C}$ 標識体を用いた臨床試験 AMS  
(血中、尿中、親化合物、代謝物の同定)
- $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ 標識体を用いた臨床試験 PET  
血中および組織中濃度推移の測定  
(遺伝子多型、薬物間相互作用)  
肝臓、腎臓、脳、小腸、腫瘍
- 非標識体を用いた臨床試験 LC/MS/MS  
(遺伝子多型、薬物間相互作用)  
肝臓、腎臓、小腸

# 薬物のヒト体内動態および有効性・安全性を予測するための新しい方法論（本研究で構築する手法）

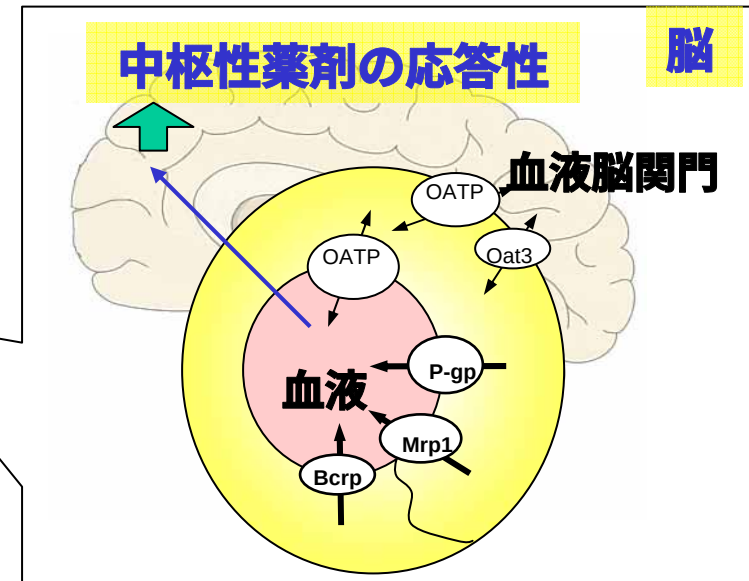
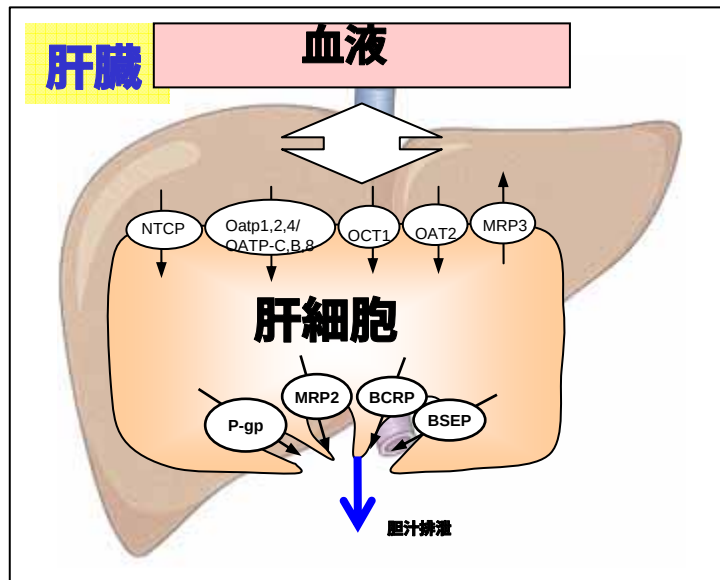


# MD臨床試験に基づく有効性・安全性評価のための戦略

## in vitroデータ

(ヒト由来細胞・組織、遺伝子発現系)

## 体内動態予測モデル



MD臨床試験  
(PET試験)  
による組織  
移行性の検証

高感度分子イメージング技術の開発  
ヒトPET試験に用いる標識薬剤の製造  
血中代謝物の解析  
全身放射能分布の経時撮像と動態解析

臨床投与量で  
の、組織中濃  
度の予測

MD臨床試験からの臨床  
投与量での、薬効予測

## in vitroデータ

薬効・有害作用関連蛋白との  
相互作用 ( $K_d$ 、 $K_i$ 等)

薬理ターゲットが組織内 (例 **肝臓**) あるいは血液組織  
関門を有する組織内 (例 **脳**) に存在する場合には、血  
液中濃度を指標とした薬効予測の精度は低い。

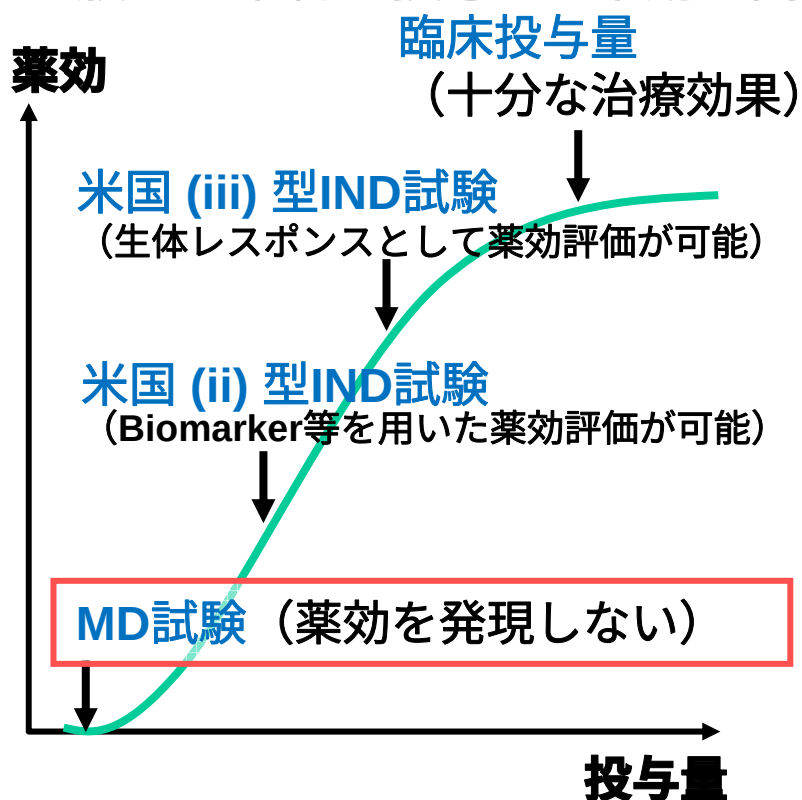
・標的組織移行性の解析に基づく  
有効性の高い薬物の選択  
・抗癌剤プロドラッグの組織移行  
性の評価に基づく安全性の検証  
・中枢 (脳) 移行性の解析に基づ  
いた副作用の少ない薬物の選択

# 日本における早期臨床試験の問題点

## 現行のガイドラインではマイクロドーズでの試験に限られる

- ・ 超微量投与量と臨床投与量の間の薬物動態の乖離
- ・ 有効性（薬理効果）や安全性に関する情報を得ることは困難
- ・ MD試験が必要とされる候補化合物の抽出方法およびMD試験結果の有効な活用法に関する標準的プロトコールは確立されていない。

### 一般的な薬物の投与量と薬効の関係



### 本プロジェクトの提案

薬物の体内動態に関する定量的予測技術を駆使することによって、MD試験での結果から臨床投与量での体内動態を精度良く予測し、さらには有効性・安全性に関しても定量的な評価が可能な技術を構築する。