





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1033号	氏 名	佐 藤 彰 秀
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授	伊藤 智夫 吉山 友二 熊谷 雄治 成川 衛	   
<p>〔論文題目〕</p> <p>「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の開始用量に関する研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>医薬品の研究開発過程において被験薬を初めて人に投与する試験〔Fist-in-Human (FIH) 試験〕では、非臨床試験における被験薬の毒性作用及び薬理作用等に関する情報に基づいて、被験者の安全性に十分配慮した計画の作成が求められる。なかでも被験薬の投与量をどのように設定するかは難しい課題であり、これまで種々の手法・考え方が提唱されてきた。現在、非臨床毒性試験における無毒性量 (NOAEL: no-observed adverse effect level) に一定の安全係数を適用して決定する方法が一般的に用いられているが、実際に用いられる安全係数には大きな幅があり、これらに関する系統だった評価・研究はほとんど行われていない。このような状況の下、佐藤彰秀氏は、既承認医薬品の FIH 試験における開始用量の設定をレトロスペクティブに調査し、過去に実施された FIH 試験の用量設定における安全係数及びその決定に影響を与える可能性のある因子について検討を行った。</p> <p>佐藤氏の研究では、2008 年～2012 年に日本国内で承認された新薬 67 品目を対象とし、公表資料より、各薬剤の疾患領域、投与経路、非臨床毒性試験の動物種及び NOAEL、FIH 試験の被験者及び開始用量、国内承認年並びに国内承認用量を確認した。そしてこれらの情報から、FHD index〔NHD (非臨床反復投与毒性試験における NOAEL のヒト等価用量) と FHD (FIH 試験における最小用量) の比〕及び APD index〔NHD と APD (日本での承認用量) の比〕を算出し、これらと疾患領域間の比較、承認用量との比較、FIH 試験での用量設定に影響を与える因子に関して検討を行った。</p>			

対象とされた 67 薬剤における FHD index の中央値は 33.3 であった。疾患領域別にみると、抗悪性腫瘍薬・免疫調節薬グループでは 3.27 であり他の領域と比較して明らかに小さかった一方で、抗悪性腫瘍薬以外の薬剤ではほとんどが 10 を超えており、FDA ガイダンスの推奨よりも低用量から FIH 試験が実施されていたことが確認された。また、抗悪性腫瘍薬以外の 54 薬剤においては FHD index と APD index に大きな乖離があり、効率的な医薬品開発を行う上で改善の余地があることが示された。抗悪性腫瘍薬以外の薬剤における FHD index における、投与経路、FIH 試験の被験者の違い（日本人・日本人以外）による差は認められなかった。非臨床反復毒性試験の動物種差が FHD index に及ぼす影響を検討したところ、最も感受性の高い動物種がげっ歯類の場合に FHD index が 10 未満となる薬剤の比率が高い傾向にあったが、毒性試験における動物種差の大きさと FHD index の間に明らかな関連は認められなかった。また、2011 年以降に日本で承認された薬剤で FHD index が 10 未満となる薬剤の比率が高い傾向にあった。

また、本研究で得られた APD index の多くは 10 未満であり、特段の理由がない場合、非臨床毒性試験の NOAEL を体表面積換算したヒト等価用量に安全係数 10 を適用する方法は、概ね妥当と考えられた。FIH 試験における開始用量設定では、被験者の安全性を確保するため、個々の被験薬の特性や非臨床試験成績に基づく case-by-case の判断が必要となるが、今後、より適切な安全係数を適用することにより、被験者の安全性を損なうことなく、より効率的な医薬品開発が可能となることが期待される。

佐藤氏の研究成果は、医薬品の臨床開発プログラムの第一歩である FIH 試験の計画立案時の重要な課題である被験薬の初回投与量の設定について、被験者の安全性の確保と開発計画の効率性の両者を念頭に置きながら、これまでの実例を材料とした分析に基づきその留意点を提供するものであり、実際的かつ有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌（International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics）に投稿され、掲載が受理されている。以上の研究成果は、今後の安全かつ効率的な医薬品開発に貢献することが期待され、博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上