

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

佐藤 彰秀

【題目】

「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」

【緒論・目的】

近年の医療技術の進歩により、様々な疾病に悩まされる多くの患者に新たな治療法が提供され、なかでも多くの画期的な新薬の登場は公衆衛生の向上に大きく貢献してきた。一方、医薬品の研究開発には多大な費用と時間、そして臨床試験に参加する多くの被験者の協力が必要であり、これらの限られた資源を効率的に配分し、画期的な新薬を適切かつ迅速に世に出すことが公衆衛生ならびに医療環境の向上に重要である。開発医薬品の有効性、安全性を適切かつ効率的に評価するには、臨床試験における投与量設定に十分な考慮が必要であり、特にヒト初回投与（FIH: first-in-human）試験における開始用量の設定では、非臨床試験に限定された情報に基づく慎重な評価が求められる。

FIH 試験における開始用量の設定に関しては、これまで様々な方法が提唱され、被験者の安全性に十分に配慮しながら慎重に試験が計画され実施されてきた。一方、被験者の安全性に対する過剰な懸念から必要以上に保守的な用量が選択され、必ずしも効率性な医薬品開発ができていない可能性も示唆される。通常、FIH 試験の開始用量は非臨床毒性試験における無毒性量（NOAEL: no-observed adverse effect level）に対して一定の安全係数を適用して決定される。米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスでは、非臨床毒性試験の NOAEL から体表面積を指標とするヒト等価用量（HED: human-equivalent dose）を算出し、通常 10 倍の安全係数を適用する方法を推奨している。一方、特段の理由もなく安易に低用量での試験を実施することは、医薬品開発に関わる費用と時間を無駄に消費するだけでなく、身体的に何のメリットも期待できない被験者の数を不必要に増加させることにもなる。

本研究では、既承認医薬品の FIH 試験における開始用量設定をレトロスペクティブに検証し、過去に実施された FIH 試験の用量設定における安全係数ならびに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。

【方法】

1. 解析対象薬剤の選択ならびに解析パラメータの算出

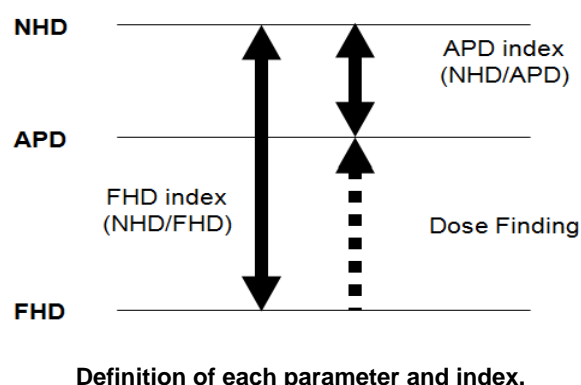
本研究は近年国内で承認された医薬品を対象として実施した。医薬品医療機器総合機構（PMDA）の Web サイトより承認品目一覧を入手し、2008 年 1 月から 2012 年 12 月に承認された新医薬品から新有効成分含有医薬品を選択した。体内診断薬、生物学的製剤およびワクチンは研究対象より除外した。

研究対象として選択された医薬品について PMDA および FDA の Web サイトで公開されている資料を入手し、それぞれの薬剤について、一般名、疾患領域、投与経路、非臨床毒性試験の動物種ならびに NOAEL、FIH 試験の被験者ならびに開始用量、国内承認年および国内承認用量を確認した。なお、当該薬剤が既存薬の誘導体（プロドラッグ、活性代謝物など）や光学分割品、過去に国内外での開発実績や

豊富な臨床実績がある薬剤、配合剤、全身暴露を目的としない局所適用薬、患者の状態に応じて用量を調整する全身麻酔薬や関連薬剤などは解析対象から除外した。また、FIH 試験の投与量が特定できなかった薬剤についても解析対象から除外した。

解析パラメータ

- NHD (NOAEL human-equivalent dose) : げっ歯類および非げっ歯類の反復投与毒性試験における NOAEL を確認し、FDA ガイダンスに準じて体表面積を指標とする HED を算出した。全ての動物種で HED 換算した NOAEL のうち最も低い値を NHD と定義した。
- FHD (first human dose) : 外国人と日本人のそれぞれで最初に実施された臨床試験を特定し、より早期に実施された試験を FIH 試験と定義した。当該試験における最小用量を FHD と定義した。
- APD (approved dose) : 日本における承認用量 (1 日用量) を APD と定義した。
- FHD index : NHD/FHD で算出した。FHD index は体表面積を基準とした安全係数と同義である。
- APD index : NHD/APD で算出した。



いずれの解析パラメータも、体重あたりの投与量 (mg/kg 等) はヒトの体重 (60 kg) で換算して個体あたりの用量を算出した。得られた解析パラメータについて、表計算ソフト (Microsoft Excel 2007) を用いて要約統計量を算出した。

2. FIH 試験の開始用量に関する解析

(1) 疾患領域での比較

抗悪性腫瘍薬を含む全薬剤を解析対象とした。世界保健機関 (WHO) の解剖治療化学分類法 (ATC 分類法) に準じて、疾患領域による FHD index の比較を行った。また、抗悪性腫瘍薬とその他の薬剤による FHD index の比較を行い、抗悪性腫瘍薬では FIH 試験の被験者について健康成人およびがん患者での比較も行った。

(2) 承認用量との比較

抗悪性腫瘍薬では FIH 試験の被験者ならびに用量設定の考え方がその他の薬剤と大きく異なるため、抗悪性腫瘍薬を除く、健康成人で実施された FIH 試験を解析対象とした。解析対象とした薬剤の FHD index および APD index を比較し、過去に実施された FIH 試験における開始用量の妥当性を検証した。

(3) 用量設定に影響を与える因子の検討

抗悪性腫瘍薬を除く、健康成人で実施された FIH 試験を解析対象とした。投与経路（経口・注射）、被験者（日本人・日本人以外）および非臨床毒性試験の動物種による FHD index の比較を行った。また、非臨床毒性試験における動物種差（ラット・イヌ・サル）あるいは国内承認年(2008年～2012年)と FHD index の関係についてもそれぞれ検討した。

【結果】

67 品目の薬剤が解析対象として選択された。内訳としては、抗悪性腫瘍薬が 13 品目、その他の薬剤が 54 品目であった。

(1) 疾患領域での比較

抗悪性腫瘍薬を含む 67 品目の薬剤における FHD index は 33.3 [4.84-159]であった（中央値 [四分位範囲]、以下同様）。疾患領域別の比較では、ATC 分類法におけるグループ L（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）の FHD index が 3.27 [0.56-5.11]であり、他の領域と比較して明らかに小さかった（Figure 1）。

抗悪性腫瘍薬およびその他の薬剤における FHD index はそれぞれ 3.20 [0.581-5.81]および 58.1 [7.74-215]であった。抗悪性腫瘍薬における被験者が健康成人およびがん患者の場合の FHD index はそれぞれ 13.6 [5.93-29.0]および 1.94 [0.581-3.33]であった（Figure 2）。

(2) 承認用量との比較

抗悪性腫瘍薬を除く 54 品目の薬剤における FHD index は 58.1 [7.74-215]であった。これらの薬剤における APD index は 3.48 [0.820-14.1]であり、FHD index との大きな乖離が認められた（Figure 3）。

(3) 用量設定に影響を与える因子の検討

抗悪性腫瘍薬を除く 54 品目の薬剤における FHD index に関して、投与経路（経口・注射）ならびに FIH 試験の被験者（日本人・日本人以外）の違いによる明らかな差は認められなかった。非臨床毒性試験の動物種

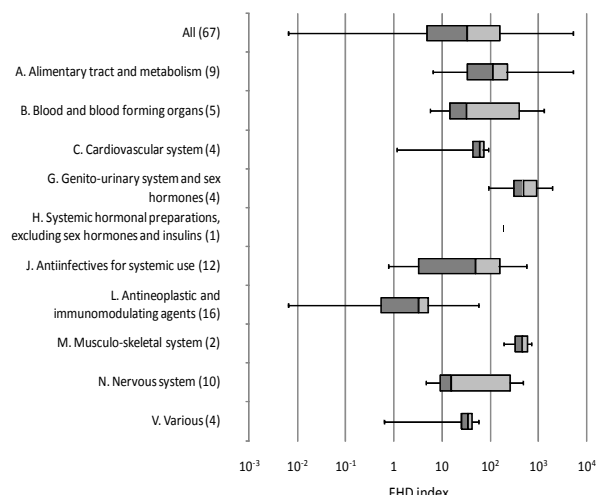


Figure 1 Comparison of FHD index in disease areas defined by ATC Classification System.

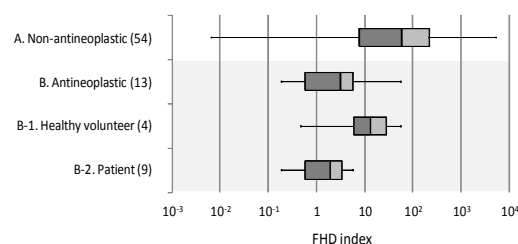
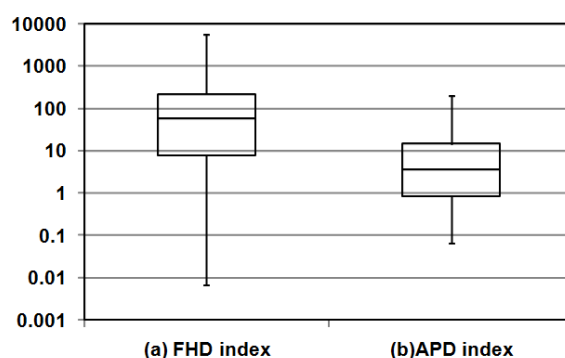


Figure 2 Comparison of FHD index between non-antineoplastic drugs (A) and antineoplastic drugs (B). Antineoplastic drugs are subdivided by subject in the FIH study to healthy volunteer (B-1) and cancer patient (B-2).



	(a) FHD index	(b) APD index
Maximum	5376	194
75 percentile	215	14.1
Median	58.1	3.48
25 percentile	7.74	0.820
Minimum	0.00667	0.0667

Figure 3 FHD index (a) and APD index (b) in non-antineoplastic drugs.

による比較では、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があったが、動物種差の大きさ（HED 換算した NOAEL 比）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があった。

【考察】

既承認医薬品の FIH 試験における開始用量設定を FDA ガイダンスの方法に準じてレトロスペクティブに検証した。疾患領域による比較では、ATC 分類法におけるグループ L（抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬）の FHD index は明らかに小さく、87.5%の品目で FDA ガイダンスが推奨する 10 を下回った。グループ L に分類される抗悪性腫瘍薬では病態が進行性で致死的ながん患者が臨床試験に参加することも多く、投与量設定の考え方もその他の疾患領域とは異なっている。本研究では抗悪性腫瘍薬とその他の薬剤で FHD index に大きな乖離があり、特にがん患者を被験者とする FIH 試験でその傾向は顕著であることが確認された。なお、抗悪性腫瘍薬における FIH 試験の実施に関しては ICH S9 等の適切なガイドラインが参照されるべきであり、以降の解析からは抗悪性腫瘍薬を除外した。

抗悪性腫瘍薬を除く薬剤の多くで FHD index は 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。これは過去の FIH 試験で非常に慎重な用量設定が行われていたことを示唆している。一方、APD index と FHD index の間には大きな乖離があり、より効率的な医薬品開発のために改善の余地があることが示唆された。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 HED に安全係数 10 を適用する方法は概ね妥当だと考えられた。なお、FIH 試験の開始用量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が、投与経路（経口・注射）あるいは被験者（日本人・日本人以外）の違いによる明らかな差は認められなかった。また、HED 換算した非臨床毒性試験の NOAEL がげっ歯類で低い場合に FHD index が小さくなる傾向があったが、その意義は明らかでなく、動物種差の大きさとの関連も認められなかった。

2011 年以降に日本で承認された薬剤で FHD index が小さくなっている傾向があった。FIH 試験の用量設定に関する FDA ガイダンスが発行されたのは 2005 年であり、当ガイダンスに準拠して実施される試験が増加している可能性もあるが、引き続き、検証が必要だと考えられる。

FIH 試験における開始量用量設定では、被験者の安全性を担保するため、個々の開発品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、被験者の安全性を毀損することなく、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。

以上