





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1020号	氏 名	加 山 誠
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 北里大学教授 吉山友二</div> <div>(副査) 北里大学名誉教授 水本清久</div> <div>(副査) 北里大学准教授 成川 衛</div> <div>(副査) 東北大学病院特任准教授 高橋史朗</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>初期臨床開発段階における Safety Index に与える影響因子に関する研究</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>市販医薬品の実臨床下においては、安全性については限られた例数による臨床試験のデータおよび市販後調査のデータに依存することが大きい。医薬品の安全性は毒性試験により担保されており、毒性試験における無毒性量及び全身的曝露の評価はヒトにおける安全性評価において有用な情報である。臨床現場においては、無毒性量／臨床用量の比を投与量レベルの安全係数、無毒性量の血中濃度時間曲下面積(AUC)／臨床用量の AUC の比を曝露レベルの安全係数とし、医薬品の安全性プロファイルの指標として用いるなどの検討がなされてきた。</p> <p>新薬開発においても、初期臨床開発段階で得られる情報がその後の臨床開発を進める上での貴重な判断材料であることは疑いの余地はない。</p> <p>臨床開発の第1相の試験結果ならびに毒性試験をはじめとする非臨床試験結果に基づいて、被験薬がその後の臨床開発を進めるのに適切なプロファイルを有しているかどうかの評価される。医薬品開発を進める上で、安全性と有効性のバランスの指標として安全性プロファイルである Safety Index が使用される。Safety Index は、薬効を発現すると予想される薬物暴露量に対する毒性を発現しない最大暴露量の比として定義され、Safety Index が小さいと、薬物暴露の変動に対し有害事象が起こりやすいことを意味する。これまでに、開発を進める上で、どの程度の大きさの Safety Index が必要かという点に焦点をあてた体系的で具体的な研究報告やガイダンスはない。</p> <p>本研究では、近年日本で承認された新薬（新有効成分）に関して、第1相段階での Safety Index を算出し、疾患領域、適応症等の薬剤属性による特徴付けを行い、Safety Index に基づく医薬品開発継続の意思決定に際して考慮すべき因子について多角的に評価検討された。</p>			

日本で承認された新薬（新有効成分）のうち今回の検討基準に合致する 60 剤を研究対象とした。

PMDA から公開されている承認審査情報を基に、国内外の第 1 相試験（単回および反復投与）で忍容性の認められている最大の AUC、国内での承認用量（最大用量）での AUC および反復投与毒性試験（齧歯・非齧歯類）の NOAEL（最大無毒性量）での AUC の情報を収集した。

Safety Index として、Phase 1 Index（Phase 1 の最大 AUC/承認用量での AUC）および NOAEL Index（NOAEL での AUC/承認用量での AUC）を計算し、薬剤の属性で分類・評価した。

Phase 1 Index の中央値は 3.2 であり、第 1 相において、最大有効暴露量を約 3 倍超えた AUC で安全性、忍容性が評価されたことを示している。この事実は ICH E14 ガイドラインにおける supra-therapeutic dose での評価の必要性和併せ勘案し、矛盾はないと考えられる。

NOAEL Index の中央値は 3.5 であり、1 未満の医薬品は 20 剤あった。本研究では毒性の質を考慮せず、最も敏感な動物種から NOAEL Index を計算したため、NOAEL Index は保守的な数値である可能性がある。NOAEL Index を適切に解釈するためには、毒性所見の重度、重篤性、回復性や、ヒトへの外挿性を考慮する必要があることは貴重な指摘である。

両 Index は、一部の薬効分類の薬剤において比較的小さな値を示した。両 Index がともに 3 未満の医薬品を見てみると、感染症、神経系作用薬、希少疾患用医薬品が大部分を占めており、未だ満たされた治療法がない対象疾患の医療のニーズが浮き彫りになった。

一方、高度な標準治療が提供され、また、市場競合が厳しいと考えられる 2 型糖尿病薬（DPP4 阻害剤）の Phase 1 Index および NOAEL Index の中央値はそれぞれ 7.6 および 8.8 と比較的大きな値を示したことは興味深い。

また、バイオ医薬品の NOAEL Index が、非バイオ医薬品に比べて大きかったことは、一般にバイオ医薬品の非臨床毒性試験結果のヒトへの定量的な外挿性が、非バイオ医薬品に比べて低いことを示唆している。医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスにおいても、抗体等のバイオ医薬品のヒト初回投与試験実施の際には、生物学的活性等に関する動物種差を考慮する必要性について言及していることも頷ける。

第 1 相試験の結果を踏まえた開発継続の意思決定には、一義的に何倍という Safety Index の基準を適用するのは適切ではなく、被験薬の目標適応症、臨床上の位置づけを明確にし、Safety Index に与える影響因子を考慮して、十分な Safety Index があるかどうかを多角的に評価することが重要である。

本研究成果は、Safety Index を解釈する際の定性的な判断指標を与え、第 1 相以降の開発継続の意思決定プロセスをサポートする大変有用なものである。

よって、本研究の論文を提出した加山 誠氏に、博士（医薬開発学）の学位を授与することは妥当であると判定した。