

# 学位論文内容要旨

氏 名 加山 誠



## 【題目】

「Consideration of Factors Affecting the Safety Index in Early Clinical Drug Development」

(邦題：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)

## 【背景・目的】

一般に、臨床開発の第1相は、ヒトにおいて初めて医薬品候補物質の安全性、忍容性、Pharmacokinetics、Pharmacodynamics が評価される段階である。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ィールを有しているかどうか評価される。

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 Safety Index (safety margin) が使用される。Safety Index は、一般に「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。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、具体的な研究報告やガイダンスはない。

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の検討を行った。

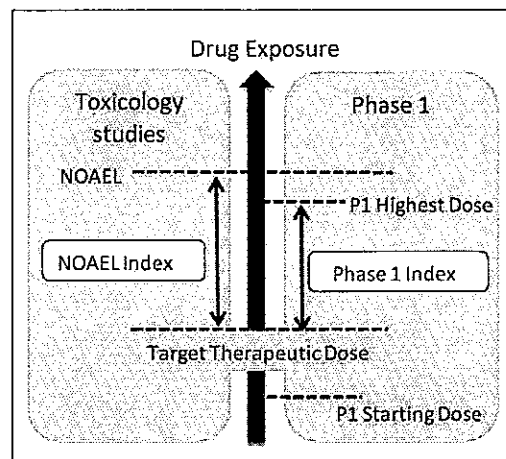
## 【方法】

2008-2012 年に日本で承認された新薬（新有効成分）174 剤のうち、抗がん剤、ホルモンなどの内因性物質で類似製品が既に臨床経験を有する医薬品、既承認薬の光学分割体/プロドラッグ/活性代謝物、全身暴露を目的としない医薬品等を除く新薬を研究対象とした。

PMDA から公開されている承認審査情報をベースに、以下の情報を収集した。

- ・ 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（忍容性に関する情報がない場合は、試験した最大 AUC）
- ・ 国内での承認用量（最大用量）での AUC
- ・ 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（毒性試験は原則として 13 週反復投与毒性試験データを使用）

上記情報を基に、Safety Index として、以下に示す Phase 1 Index および NOAEL Index を計算し、



要約統計量の算出および両 Index 間の関係を検討した。

Phase 1 Index = Phase 1 の最大 AUC<sup>1)</sup>/承認用量での AUC

NOAEL Index = NOAEL での AUC<sup>2)</sup>/承認用量での AUC

<sup>1)</sup> 単回投与試験、反復投与試験の中での最大 AUC

<sup>2)</sup> 最も敏感な動物種の AUC

得られた両 Index を、薬効分類 (Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] code)、適応症、投与ルート、バイオ医薬品/非バイオ医薬品、希少疾患用医薬品指定の有無で層別し、比較した。解析には StatsDirect statistical software (ver. 2.7.9, StatsDirect Ltd.)を使用した。

### 【結果】

2008-2012 年に日本で承認された新薬 174 剤のうち、基準に合致する 60 剤を研究対象とした。

Figure 1 は NOAEL Index に対する Phase 1 Index のプロットを示す。Phase 1 Index および NOAEL Index の中央値はそれぞれ 3.2 および 3.5 であり、両 Index とともにバラツキは大きかった。NOAEL Index に対して Phase 1 Index の線形回帰分析を行った結果、統計的に有意な相関は認められなかった (Spearman's rank correlation coefficient = 0.238, p value = 0.0888)。

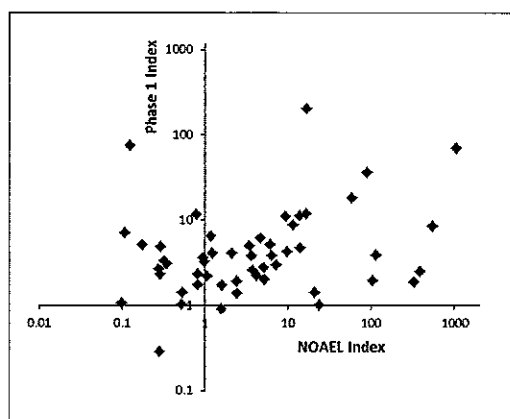


Figure 1. Plot of Phase 1 Index versus NOAEL Index of the 52 drugs.

ATC code による比較の結果、バラツキが大きいものの、両 Index とともに感染症薬と神経系作用薬で小さい傾向が認められた (Figure 2)。バイオ医薬品の NOAEL Index は、非バイオ医薬品に比べ大きく、一方、Phase 1 Index では顕著な差は認められなかった。バイオ医薬品の半数 (6/12) を占めるモノクローナル抗体の Phase 1 Index および NOAEL Index の中央値は、それぞれ 2.5 および 194.4 であった。両 Index がともに 3 未満の医薬品としては、感染症、神経系作用薬、希少疾患用医薬品がその大部分を占めた。

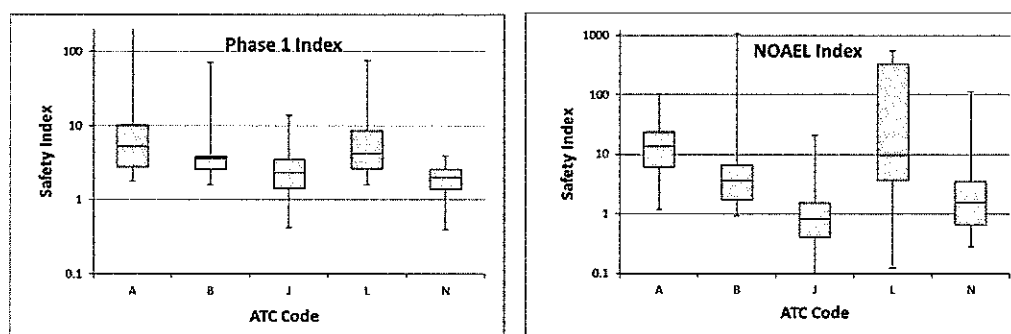


Figure 2. Phase 1 Index and NOAEL Index classified by ATC codes. The ATC codes and the n number of the Phase 1 Index and NOAEL Index were as follows: A, alimentary tract and metabolism (n=11 and n=9); B, blood and blood-forming organs (n=7 and n=7); J, anti-infectives for systemic use (n=12 and n=11); L, antineoplastic and immunomodulating agents (n=9 and n=9); and N, nervous system (n=8 and n=6).

### 【考察】

新薬 60 剤における NOAEL Index に対して Phase 1 Index の線形回帰分析を行った結果、統計的

に有意な相関は認められなかった。検討したほとんどの医薬品について、第1相において MTD (maximum tolerated dose) が決められていないことが、相関性の欠如と関係がある可能性がある。

Phase 1 Index の四分位範囲 (中央値) は 1.9–5.4 (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 での評価の必要性に照らし合わせ、矛盾はないと考えられる。

NOAEL Index の四分位範囲 (中央値) は 0.8–13.8 (3.5) であり、1未満の医薬品は20剤あった。これは開発を進める上で、一般的に NOAEL が1未満であることを許容するというものではないが、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と考えられた。

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、標的分子の相同性、組織分布、シグナル伝達経路及び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。

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、ATC 分類による層別解析の結果と一致した。個々の薬剤の適応症を勘案すると、これら薬剤の特徴は、概して高いアンメット・メディカル・ニーズであると考えられた。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 であり、比較的大きな値を示した。

本研究では、近年の承認薬の Phase 1 Index および NOAEL Index を計算し、薬剤の属性で分類・評価した。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、その背景因子の一つとして対象疾患のアンメット・メディカル・ニーズが考えられた。Safety Index に与える影響因子としては、その他に、バイオ/非バイオ医薬品の分類、非臨床毒性所見の重度、重篤性、回復性や、ヒトへの外挿可能性などが考えられた。また、今回触れていないが、安全性、有効性のバラツキも、「必要とされる safety Index」に影響を与え得る因子であると考えられる。

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、上述の 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と考えられた。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、更に、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ものである。