F-07 臨床医からの意見

東 純一

阪大・薬・臨床薬効解析学

OPINION FROM CLINICIAN

Junichi AZUMA

Clinical Evaluation of Medicines and Therapeutics

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

1. はじめに

医薬品のヒトでの薬物動態は、動物試験の結果からは判断できない。近年、ヒト個体間および人種間の薬物代謝酵素活性の差は遺伝子レベルで議論されるようになってきた。しかし、これとは比すべくもない「絶対的な種差」がヒトと動物との間に存在する。動物のデータはヒトにおける臨床上の薬効や安全性に関する大まかな予測を提供する以上のものではない。従って、動物を対象とした試験結果をそのままヒトに外挿できない。

新医薬品開発の資料収集のために行われる臨床試験「治験」は、正しく人体実験である。治験では常に未知の危険性を孕んでいるため、被験者や患者の人権および安全性を守りつつ、これを科学的かつ迅速に進めることが要求される。この方法論の一環として、ヒトに初めて医薬品候補物質を投与する臨床試験に先立って「動物における薬物動態学的プロファイルの詳細がどこまで必要か？」が議論されてきた。この命題に対し、総論としての明確な結論を出すことは困難である。そこで、ヒト Screening / Investigational Study なる概念が導入されてきた。一方、ヒト臓器由来試料や異種細胞でのヒト代謝酵素発現系などの利用により新たな展

開が期待されている。

このような状況下において、これまでに演者の関与した第 I 相臨床薬理試験の中から、ヒトに初めて投与する試験に先立って実施された薬物動態試験等の非臨床試験、また日本人での最初の試験における外国臨床のデータについて話題を提供し、臨床医の立場から考えてみたい。

2. 初回投与量設定根拠について

1990年9月から1997年12月迄に大阪臨床薬理研究所のIRBで審議された新成分含有治験薬について、ヒトに初めて投与する治験薬（ヒト初; 42件）および海外で先行開発され日本人には初めて投与する治験薬（日本人初; 35件）について調査した。

ヒト初の治験薬では、無毒性量を根拠の一つに入れたものが42件中38件（91%）、LD₅₀は34件（81%）、最小有効量を参考値としたのは29件（69%）であった。日本人初の治験薬では、32件中25件（78%）が海外での臨床使用量を参考にし、当然ながらヒト初の治験薬に比べ毒性試験データを採用したのは僅かであった。

次に、ヒト初の治験薬につき、初回投与量の最終的な設定根拠として採択された項目を示す。反復投与毒性試験における無毒性量を初回投与量の最終的根拠と

したものが約60%、次いで最少有効量を挙げたものが約20%で、両基準のいずれかで決定されたものが3/4以上に達した。単回投与毒性試験のLD₅₀を最終根拠としたものは僅かに2件であった。

3. 臨床試験開始前に実施された薬物動態試験

ヒト初の治験薬すなわち日本で開発が進められたものでは、尿中・糞中・胆汁中排泄、組織内濃度や蛋白結合のみならず、代謝物の同定も95%以上で実施されていた。一方、日本人初すなわち海外先行の治験薬では、60%以上で臨床試験開始前の代謝物の同定が未実施であった。動物での代謝データからヒトの薬物動態の予測は困難であるとの「絶対的な種差」が合理的に判断された結果であろう。最近では新医薬品開発初期段階からヒト薬物代謝酵素の予測・同定が行われる傾向にある。

4. ヒトでの薬物動態が原因で開発が中止された治験薬

ヒト初の治験薬では、初回投与量から薬物濃度測定が可能だったのが42件中36件、残りの6件中5件は低用量での測定が不能で、1件では最高量投与でも測定できなかった。この6件のうち3件では当初から低用量での測定は不能と判断されていた。

第I相臨床試験での薬物動態が原因で開発が中止となった治験例を調べた。これらはヒト薬物動態が動物データからの予測とは大きく異なったため、ヒト初では4件(約10%)あった。これらは全て初回量投与(3件)またはその2倍量投与(1件)時から薬物血中濃度の検出が可能であったが、増量により予想した吸収がみられず開発が中止された。一方、初回量投与

時には血中濃度の測定が不能であったが、増量により可能となったものが3件あり、いずれも開発中止には至っていない。

日本人初の治験薬では、我が国での第I相試験の結果から開発が中止されたものが32件中1件あった。これは、海外では空腹時投与しか実施されず、日本人での食後投与試験で初めて食後に吸収がみられないことが確認されたものである。

5. 有害事象発現による開発中止例

重篤な有害事象の発現により第I相臨床試験を中止したのは僅かに1件であった。これは、単回投与試験の増量中(初回投与量の200倍)に発現したアナフィラキシー様症状によるもので、被験者の感受性によるものと判断した。

6. ヒト臨床試験において関与する薬物代謝酵素が推測された治験薬

新規抗うつ薬Venlafaxineの主代謝酵素はCYP2D6で、CYP3A4も関与するとの情報があった。しかし、日本人を対象に実施した臨床第I相試験において、薬物動態と薬物代謝酵素遺伝子判定の結果から、CYP2C19が関与していることが判明した。

7. おわりに

我々が実施したヒト初または日本人初の臨床第I相試験において、仮に初回投与量を10倍以上に設定していたとしても、結果的には問題がなかったようである。

新医薬品開発初期に、ヒト組織試料やヒト酵素発現系を利用してヒト薬物代謝酵素・薬物動態を予測することにより、非臨床試験を科学的に簡略化でき、さらに初回投与量および臨床用量の設定、適正投与の推進に有益な情報が得られる。