

第1部 講義

医薬品開発における早期探索的臨床試験の意義 — シーズ探索の現場から —

Impact of exploratory investigational new drug studies in drug development

辻 彰^{*1} 金沢大学
Akira Tsuji Kanazawa University

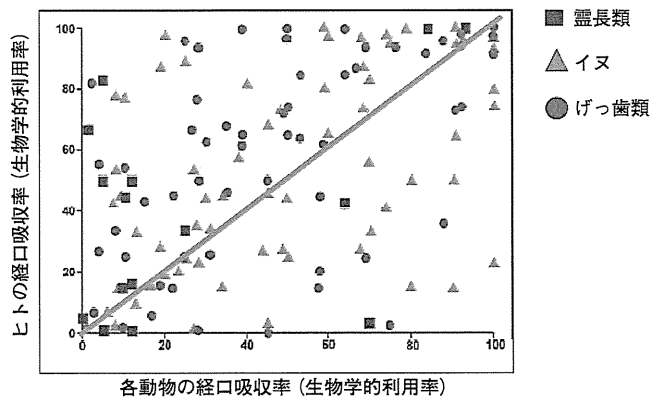
1. 我が国の現状

金沢大学薬学部を3年前に定年を迎え、現在は企業およびアカデミアに対してmicrodose臨床試験を含む早期探索臨床試験の支援をする一般社団法人医薬品開発支援機構 (APDD: Association for Promoting Drug Development) の代表理事を務めています。

医薬品開発の成功確率は極めて悪いと言われてます。薬効, bioavailability, 毒性等がドロップアウトの大きな原因になっています。その原因のうち40%を占めていたbioavailabilityは、最近では10%程度となっているようですが、動物とヒトとの乖離があって必ずしもうまくいっていません。各動物の経口投与吸収率とヒトの吸収率の

関係は、Fig. 1に示しますように45度の直線上にあれば問題ないのですが、バラバラです。サルで吸収されないものがヒトでは極めて高い吸収が見られるものもあります。逆に、サルで70%も吸収されるものがヒトではほとんど吸収されないというものもあります。経口剤を開発する場合に小腸における薬物代謝とefflux transporterの関わりのために、良い候補薬の選択に難儀しているようです。経口剤に限って言えば動物試験からヒトへの予測は不可能です。またbioavailabilityが克服されたとしても体循環系に入ってあらゆる臓器に非特異的に分布するために意図した標的組織移行性が達成できない、脳内受容体がターゲットなのに脳に移行しないなど、ドロップアウトの原因の50%を占める薬効と毒性の要因は、体内動態と深く関わることでわかってきました。

Fig. 1 各動物とヒトの経口吸収率の比較



Grass GM, Sinko PJ. Physiologically-based pharmacokinetic simulation modelling. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002; 54 (3): 433-51.

*1 一般社団法人医薬品開発支援機構 (Association for Promoting Drug Development)

2. Transporterの重要性

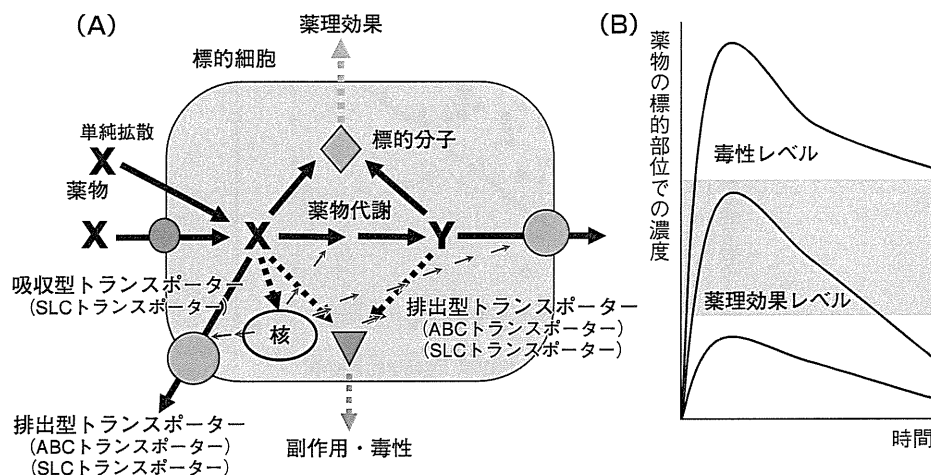
体内動態を制御する吸収, 分布, 排泄において transporter が関わっていることが明らかになってきました. Transporter 遺伝子が単離されたのは1994年頃からです. Transporterの分子の実体が示されてからわずか15年程度の歴史しかないので, 薬物の体内動態に transporter の関与があるとは思っていない製薬企業が多いようですが, タンパク結合と代謝に加えて transporter による生体膜輸送の3つの要因が体内動態を決めています.

私は1976年から transporter の重要性を唱えてきました. 1994年までは, 人工的に作られた薬物を輸送する transporter が細胞膜に予め備わっているとは思われないということで長い間論争を続けてきました. 1994年前後から, 多くの transporter 遺伝子が cloning され現在では脳への移行性, 消化管吸収, 初回通過効果の回避の問題, 胆汁中・尿中排泄の振り分け, 脳内デリバリー, 組織細胞間局在性, 細胞内移行性などは, すべて取り込みの transporter と分泌・排泄の transporter のバランスによって決まることが明らかになっていきます.

代謝酵素に動物種差があることは周知のことですが, transporter 機能によって影響を受ける薬物動態にも動物種差があります. この種差があることを前提とするならば, 本格的な臨床試験を実施する前にまずヒトでの動態を早期に調べたほうがよいということになります.

各細胞には薬物は単純拡散によって移行しますが, 肝細胞などは transporter を介して積極的に取り込みます. それを CYP (Cytochrome P450) に代表される代謝酵素に受け渡すことによって解毒し, 代謝物を P 糖タンパク質のような ABC (ATP-Binding Cassette)-transporter と有機アニオンやカチオンを輸送する SLC (Solute Carrier)-transporter などの分泌・排泄 transporter を介して細胞外に排出します. 代謝と transporter が連携することによって毒物から細胞を守ろうという生体防御のシステムが機能します (Fig. 2). 標的とする細胞内受容体や酵素を用いて *in vitro* の試験管レベルで標的医薬品のスクリーニングした医薬品を開発候補として選択しても, 期待した効果が出ないのは投与後の *in vivo* 標的組織細胞内でこのような生体防御システムが巧妙に働き, 薬効を発揮する十分な濃度に達しないためと考えられます.

Fig. 2 薬物の標的細胞内動態, 薬理効果と副作用に対する薬物トランスポーターと代謝酵素の役割 (A) と標的部位での薬物濃度の経時変化 (B)



3. Azasetronの研究

Azasetronを既に市販されている注射剤から新規に経口剤として開発をするにあたって検討された小腸と脳での動態を紹介します。Azasetronをラットに静注後のAUC (area under the blood concentration time curve : 薬物血中濃度-時間曲線下面積) を投与量で割った値はほぼ同じで、線形性が成立していました。しかし、経口投与後のAUCを投与量で規格化すると投与量の増加に応じて値が大きくなり、非線形性を示しました。この現象は、efflux transporterが飽和したか、代謝系が飽和されたか、あるいは両方が飽和した結果生じたと考えられます。こういうデータが動物試験から得られると通常は医薬品としての開発をやめようということになります。

この非線形性の原因を探りました。ラットの小腸切片を用いた¹⁴C-azasetronのserosal側からmucosal側への移行は、mucosal側からserosal側への移行に比べて優位に大きいことが観測されました。外液に非標識体のazasetronを添加し、その濃度を上げていくと、mucosal側からserosal側への移行、すなわち吸収が増加し、serosal側からmucosal側への移行、すなわち分泌が減少しました。これはmucosal側に存在する排出輸送系が機能しているからと推察されます。P糖タンパク質の基質であり、その阻害剤であるcyclosporinを外液に添加すると、吸収が増大し分泌が減少したことから、azasetronのラット小腸吸収においてP糖タンパク質が関与していることがわかりました。P糖タンパク質の遺伝子Mdr1a (Multidrug resistant 1a) を欠損させたノックアウトマウスがオランダで開発され、その研究成果が1994年に*Cell*に発表されて以来^{*2}、脳における異物処理システムがP糖タンパク質によって極めて巧妙に行われていることが話題になりました。その後、正

常マウスとノックアウトマウスの脳移行の比較によって、多くの薬物の脳移行がP糖タンパク質によって制御されていることが報告されました。Azasetronにおいても脳移行を調べてみますと、正常マウスに対しノックアウトマウスでは8倍増大することを確認しました。これらの結果より、azasetronは脳においても小腸においてもP糖タンパク質によって汲み出されていることが明らかとなりました。

一方、azasetronの臨床試験の結果、bioavailabilityが87%、尿中排泄率は58%という良好な体内動態結果に加えて線形性が確認されました。動物で得られた結果がヒトにそのまま当てはまらなかったのです。ヒトでは小腸におけるP糖タンパク質がほとんど機能しなかったと言えます。

P糖タンパク質の基質であるdoxorubicin, paclitaxel, vincristine, etoposide, cyclosporin, tacrolimusのbioavailabilityは極端に低いのですが、P糖タンパク質の基質であっても、carbamazepine, ciprofloxacin, digoxin, phenytoin, quinidineはazasetronと同様に60%から90%という高いbioavailabilityが得られています。おそらく小腸ではOATP (organic anion transporting polypeptide) のような取り込みのtransporterが機能するため、と推測されます。最近の製薬企業ではP糖タンパク質の基質になるかどうかのスクリーニングがルーチンで行われていると思いますが、P糖タンパク質の基質を排除するのか、開発に上げるのかは悩むところです。P糖タンパク質の基質をステージに上げると後でややこしいことが起こるのではないかということで排除しているという製薬企業からの報告を聞いています。

つまり薬効は極めてよいけれどもP糖タンパク質の基質であるので開発候補にしないと決断することが、脳移行を意図する中枢性薬剤の開発を除けば、適切な開発戦略かという疑問です。小腸においては取り込みのtransporterが関与するた

*2 Schinkel AH, et al. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*. 1994 ; 77(4) : 491-502.

めにP糖タンパク質の排出輸送に勝って吸収される可能性があります。動物とヒトでは、この取り込みと排出輸送機能の相対的寄与に大きな種差があるので、ヒトで早期に試験して判断することが重要なのです。

4. 北陸製薬における創薬の実践

北陸製薬は金沢大学から車で1時間ぐらいのところの福井県勝山市にあり、金沢大学の卒業生が多い製薬会社です。開発会議では、合成、薬理、分析、製剤、開発部門の人たちが一同に会し、開発初期段階からの戦略立案とその後のプロセスでの合意形成が可能でした。北陸製薬はなくなったので、ここでお話をしても迷惑はかからないだろうと思って次の話をさせていただきます。

北陸製薬は抗菌薬開発の経験がなかったのですが、私が β -lactam系抗菌薬の消化管吸収、分布、排泄の体内動態機構の研究をしていたこと、日本化学療法学会において多くの抗菌薬に関する開発経緯を見聞していたこともあって、抗菌薬分野に進出したいという北陸製薬の意向を汲んで参加しました。 β -lactam系抗菌薬の合成は難しいので、quinolone系抗菌薬で開発することとし、1986年の最初の開発戦略から議論に加わりました。北陸製薬では新規候補薬の合成、抗菌活性測定と体内動態スクリーニングを、大学での私の研究室においては動態のメカニズムに関する基礎研究を開始しました。

候補薬の構造は新規で、優れた抗菌活性があることは当然ですが、最高の抗菌活性は求めない方針で進めました。抗菌活性のすばらしいものを選択して、その後に体内動態に入るのが通常の戦略ですが、現在開発中のものに比して同等前後の抗菌活性のある候補薬の中から、経口投与後速やかに吸収されbioavailabilityが優れているものを*in vivo*試験で選択するという戦略で臨みました。合成陣には代謝的に安定な構造のものを合成することをお願いし、開発スピードと成功確率を上げるために、これらを*in vivo*抗菌活性と経口吸収性を

同時にスクリーニングする作戦をとりました。Quinolone系抗菌薬は溶解度が低いためにbioavailabilityが低いことが問題になっていましたので、溶解速度を上げるために、塩酸塩または類似の塩の合成を指示しました。過去のquinolone系抗菌薬の排泄経路はほとんど尿中ですので、血中濃度を測定せずに、経口投与後の尿中排泄率が30%以上で活性代謝物を避けるためにbioassayとHPLC (high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー) が一致するものだけをピックアップしました。その中から90%以上の排泄率を示す塩酸塩であるNY-198を開発候補薬としました。毒性試験もクリアしたので、直ちにPhase Iに進み、未変化体として80%、糞中回収率が9%で、ほとんど完全に吸収されることを確認しました。その後の臨床試験で、当時ニューキノロンとしては世界的に優れているofloxacinと比べて*in vivo*抗菌活性が同等以上であることがわかりましたので、日本化学療法学会の新薬シンポジウムに上げまして、結果的に基礎研究を開始してから4年後の1990年には一般名lomefloxacin, 商品名Bareon[®]を上市し、これをきっかけに北陸製薬は一部上場を果たしました。

Lomefloxacinが脳内に移行し、GABA receptorに親和性があるためにNSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) との併用によって痙攣を誘発する副作用の他、光過敏症の副作用が市販後の問題となりました。そこでlomefloxacinに代わるものとして、脳に入らず、光過敏症がなく、胆汁中に排泄され、特異的に肺移行することによって呼吸器感染症治療に優れた新薬をデザインしてolamfloxacin (HSR-903)を開発しました。HSR-903はtransporterを介してナトリウム依存性で肺細胞内に入ります。上市を期待していたのですが、残念ながら北陸製薬は閉鎖されました。これに類似した動態を示すニューキノロンとしてgrepafloxacinが現在使用されています。

この一連の抗菌薬の創薬では、第I相試験で勝ち目がなければ開発は直ちに中止する方針を北陸製薬のトップとの間に合意されていたので、

dose 臨床試験の普及に力を注いできましたが、東京大学 杉山雄一教授を代表としたNEDO (New Energy and Industrial Technology Development Organization) 「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発プロジェクト」をAPDDが受託して実施され、2009年に日本で初めて¹⁴C標識体のヒト投与が実施されました。

7. Microdose 臨床試験を定着させるには

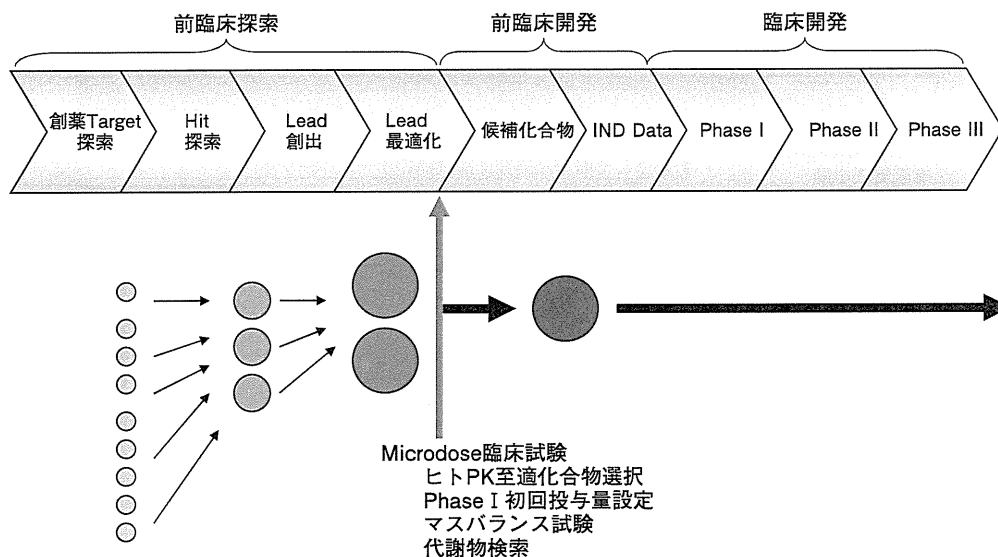
Microdose 臨床試験がどんな場合に必要なのかについて列挙してみます。複数の開発化合物について薬物動態の観点から適切な化合物を選択したい (Fig. 4)。動物における動態特性から開発を断念した過去の高活性化化合物を取り上げ、動態情報から再開発し、ライセンスアウトしたい。早期にヒト特有代謝物の生成量、化学構造を明らかにしたい。第I相試験に入る前にヒトにおける薬物動態を調べ、競合品と比較したい。第I相試験に入る前に懸念される医薬品との相互作用情報を得た

い。薬効や予想される副作用の標的組織への移行性からPOC (proof of concept) を確認したい、これはPETを使うことで可能となります。また、国際共同治験へ参加するため海外のPhase I データと比較をしたい。候補化合物の価値を高め、大手製薬会社との連携の交渉材料としたい、などの活用があります。あるいはPhase I の段階で、micro dose の考え方を取り入れ、ラベル体を非標識レベルで混入させて、試料の一部をAMSで測定すれば、同時にマスバランス試験ができます。代謝物の検索も可能になります。

2008年のFDAガイダンス^{*4}では、ヒトでの親化合物のAUCの10%以上を占める代謝物で、動物で生成されないもの、もしくはヒトでの曝露に相当する曝露が動物実験で得られない場合、代謝物を用いた非臨床試験 (安全性試験) が要求されることになりました (Fig. 5)。このため開発を目指す国 (人種) での早期の段階において¹⁴C標識体を使ったmicrodose 臨床試験で代謝物を検索することが重要となってきました。

杉山プロジェクトでは、既に承認されている

Fig. 4 医薬品開発の流れとmicrodose 臨床試験のタイミング・メリット (前臨床段階)



*4 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, safety testing of drug metabolites. February 2008.

acetaminophen および tolbutamide の ^{14}C 標識体を用いた microdose 臨床試験において、MIST (metabolite in safety test) ガイダンスの対象となる 10%

Fig. 5 MIST (metabolite in safety test) guidance

MIST (metabolite in safety test) Guidance
US FDA, 2008.2

Guidance for Industry
Safety Testing of Drug Metabolites

ヒトでの親化合物の AUC の 10% 以上を占める代謝物で、動物で生成されないもの、もしくは、ヒトでの曝露に相当する曝露が動物実験で得られない場合、代謝物を用いた非臨床試験（安全性試験）を要求する。

↓

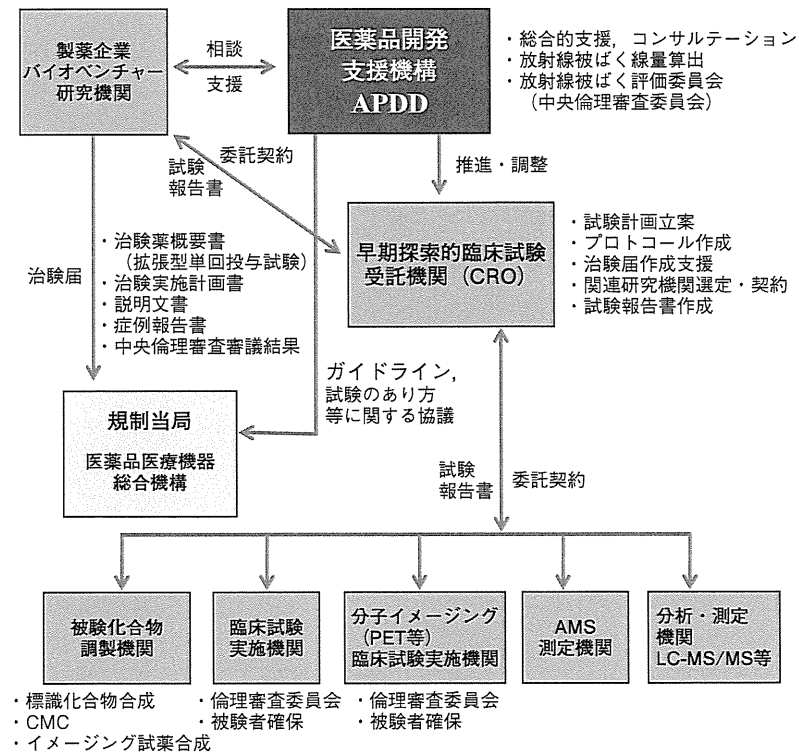
早期の段階で、開発を目指す国（人種）での ^{14}C 標識体を用いた microdose 臨床試験の実施が重要

以上の代謝物はグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体でした。ヒトで代謝物がどれだけの割合で出る、動物と違うものがあるかどうかを確認できるわけです。Microdose 臨床試験の有用性がご理解いただけると思います。

そこで APDD は microdose 臨床試験を含めた早期探索的臨床試験の一括受託 CRO を傘下にするシステムを模索しています (Fig. 6)。Microdose 臨床試験を行ったけれども、1年も2年もかかったのでは意味がありません。標識体の合成から実施に至るまですべて一括で受託でき、例えば7か月ぐらいで microdose 臨床試験のデータを上げてくれる CRO 機関を傘下に置くことが可能となれば、私たち APDD の役割は一応目的を遂げられるのではないかと思います。

世界一の新薬の創製に向けて、microdose 臨床試験を利用していただきたく、12月16日には慶應大学薬学部を会場に ^{14}C 標識体を用いた micro-

Fig. 6 早期探索的臨床試験実施の標準的フロー



dose 臨床試験の進め方、改正治験薬 GMP の考え方、臨床試験ではどのような苦勞をしたか、ラベル体をどう合成し精製したのか等々に関する實際をシンポジウムで皆さんに紹介したいと思えます。ここにおられる皆さまのご参加をお待ちしています。

私の話を終わります。ご清聴ありがとうございました。

<質疑応答>

Q Phase I 試験のある cohort の一部を利用して micro dose をして、マスバランスをそのまま評価できるでしょうか。

辻 PMDA (医薬品医療機器総合機構) に行つて相談しましたところ、できるのではないかということでした。私たち APDD に相談していただければ、PMDA と連携をとりながら行つていけるのではないかと考えています。

Phase I での試験ですので治験薬の GMP は問題ありませんが、混入させる標識体の GMP の解釈が問題となります。改正治験薬 GMP の指針^{*5}に

従えば、非臨床試験で使われた標識体を micro-dose 臨床試験で行われる場合と同様に HPLC で精製したものを混入させることで問題ないと考えています。

稲野 補足ですが、イギリスの CRO が Micro Hot Tracer という商品名で Phase I の single ascending dose の高いドーズのところで isotope label したものを iv. で入れて、マスバランスと代謝体をピックアップしようという試験が商品化されています。

司会 (上村) ヨーロッパもアメリカも行つています。単に microdose で入れることもあります。予測される用量に近いところで標識されていないものを経口投与し、同時に標識された薬を iv. で入れることで bioavailability の評価にもつながるし、臨床用量付近での metabolite のプロファイルを詳しく見ることができます。マテリアルも iv. の場合はほとんどオンサイトでの formulation になります。試験を行つている施設で最終の製剤を作ってもらふことです。GMP に関しても、ずっと柔軟な対応がなされていると思います。

* * *

^{*5} 厚生労働省医薬食品局長。治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP) について。平成20年7月9日薬食発第0709002号。

第1部 講義

ヒト初回投与における非臨床毒性試験

Non-clinical toxicity study for human initial administration

小野寺博志 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構審査センター 毒性領域

Hiroshi Onodera Toxicology Group, Center for Product Evaluation Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

1. 初回治験届とは

First-in-humanとは、世界で初めてヒトに投与されることを指し、日本で初めて投与されることではありません (Table 1)。しかし、日本で初めてヒトに投与される場合は、海外で長年使っている実績があっても、初回治験計画届書の提出が薬事法で決められています (法第80条の2第3項)。新有効成分、新投与経路、新医療用配合剤で日本人に初めて投与する場合に必要なわけで、届け出から30日を経過しないと治験契約は締結できず、実質治験が開始できない事になります。この間に我々は初期投与量の設定が正しいか、試験計画が適切か否か、臨床試験での検査項目などを調査し、必要な検査の種類や回数、回復性を確認する期間などを確認します。この時点ではヒトでのデータがないので非臨床毒性試験でのデータをも

とに安全性を担保することになります。できるだけ初期の臨床試験段階で多くのヒトからのデータを取得しておくことは、将来、不測の事態や、何か懸念が生じた場合に有用な資料となります。

化成品の低分子化合物の場合、第I相臨床試験は通常健康人で実施します。しかし、抗がん剤や補充療法薬など最初から患者に投与することがあります。この場合、患者に投与するわけなので薬効が認められる量から投与がスタートします。細胞組織や再生医療、ワクチンなどは治験を開始する前に確認申請が必要でしたが、この制度は2011年8月で廃止になり代わって薬事戦略相談で対応することになりました。日本での治験を促進する方策だと思います。

PMDA (医薬品医療機器総合機構) のホームページで見ることができますが、毎年の治験届数は平成17 (2005) 年に100件を越えました。しかし、この中で本当に初めてヒトに投与される医薬品候補は10件前後とそんなに多いものではありません。本当にヒトで初めての投与か、ヒトへの投与経験はあるが日本人に初めて投与するのか、国内で投与経験があるが投与経路変更のための初回なのか、これらの区別を治験届書に記載する項目がないので、「開発の経緯」で記述してもらえると、安全性を確認する時の緊張感が和らぎます。

承認までには申請区分により異なりますが、動物を用いた非臨床試験の種類が定められています。場合によっては通常の毒性試験の他に特殊な毒性試験も求められます。非臨床試験として薬理試験や薬効薬理試験、安全性薬理試験、動態試験

Table 1 ヒト初回投与試験 (first-in-human : FIH) とは？

- 新規に開発された医薬品候補を初めてヒトに投与する臨床試験
- ヒトでの安全性情報が希
 - ・ 海外を含めて先行する臨床試験がない
- 非臨床試験成績からヒトでのリスクを予測
 - ・ 適切な非臨床試験データは安全性データを提供している
 - ・ しかし、一部の医薬品候補については予測出来ない重篤な副作用が起こる場合がある (種特異性が高い：抗体医薬など：TGN1412)

がありますが、毒性を評価するためにはすべての試験を総合的に検討することが必要です。

2. 動物試験とガイドライン

動物試験を実施する時の考え方は2つあります。1つは探索的な試験で、動物に候補品を投与し網羅的に動物で発現する症状を解析する事を目的とした試験です。もう1つはヒトや動物に投与で見られた所見、薬理学的作用による影響、などのメカニズムなどについて目的を持って動物で検証する試験です。

探索的な試験についてはガイドラインなどのフォーマットに沿った試験系で行います。これらのガイドラインはICHの三極が合意して作成され、どこの地域で実施した試験でもデータを受け入れることができます。

安全性に関するICHガイドラインは多数あります (Table 2)*1。がん原性試験、遺伝毒性試験、

トキシコキネティクス/薬物動態、単回/反復投与毒性試験などがあります。近年、S1Aのがん原性の必要性、S2の遺伝毒性試験、S6のバイオテクノロジー応用医薬品、M3の臨床試験のための非臨床試験の実施時期については見直しの議論が行われ、光毒性評価についてはS10として新たに検討が始まりました。最新の情報はPMDAあるいはICHのホームページで確認してください。

毒性試験の目的は、投与により何が起こるか分からないことへの予測、副作用の重篤度、回復性、標的臓器の把握を行い、多くの場合は高曝露や代謝、排泄時の濃縮で肝臓、腎臓が主なターゲットになります。高濃度に曝露され蓄積される臓器・器官、特に神経系の組織は一度障害を受けると回復が難しいので、その場合障害の程度が低くても重篤性が高いと判断します。一方、肝臓、腎臓などの臓器では障害の程度によっては修復性が高く、回復性が望まれる臓器もあります。

用量依存的であり、薬効発現量と毒性発現量が

Table 2 安全性に関するICHガイドライン

| | | | |
|----------------------|---------|------|---------------------------------------------------|
| ●がん原性試験 | S1A | 1997 | 必要性に関するガイダンス |
| | S1B | 1998 | 検出するための試験に関するガイダンス |
| | S1C | 1996 | 用量選択のガイダンス |
| | S1C(R) | 1998 | 「用量選択のガイダンス」補遺 |
| | S1C(R2) | 2008 | 医薬品のがん原性試験に関するガイダンス改訂 |
| ●遺伝毒性試験 | S2A | 1996 | 特定項目に関するガイダンス |
| | S2B | 1998 | 標準的組み合わせに関するガイダンス |
| | S2(R1) | 2011 | 医薬品の遺伝毒性試験に関する(解釈)ガイダンス (Step4) |
| ●トキシコキネティクス/ 薬物動態 | S3A | 1996 | TK (毒性試験における全身的曝露の評価)に関するガイダンス 反復投与組織分布試験ガイダンス |
| | S3B | | |
| ●単回/反復投与 毒性試験 | S4 | 1993 | ガイドラインの改正 (単回・反復) |
| | S4A | 1999 | ガイドラインの改正 (反復・投与期間) |
| ●生殖発生毒性試験 | S5A,B | 1997 | 改定:生殖発生毒性試験 ガイドラインの改正 |
| | S5(R2) | 2000 | |
| ●バイオテクノロジー 応用医薬品 | S6 | 2000 | 非臨床における安全性評価 追補 (Step4) |
| | S6(R1) | 2011 | |
| ●安全性薬理 | S7A | 2001 | 安全性薬理試験ガイドライン ヒト用医薬品の心室再分極遅延の潜在的可能性に関する非臨床評価 |
| | S7B | 2009 | |
| ●免疫毒性 | S8 | 2006 | 免疫毒性試験に関するガイドライン |
| ●抗悪性腫瘍薬 | S9 | 2010 | 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン |
| ●試験実施時期 | M3 | 1998 | 臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン 改定 |
| | M3(R2) | 2010 | |

*1 S : safety 安全性, Q : quality 品質, E : efficacy 有効性, M : multidisciplinary 複合領域.
2012.1 現在 http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

大きいほど安全に使うことができますが、抗がん剤のように毒性発現量が薬効用量以下の場合、どの量でどの臓器の安全性を担保するか難しいです。初回投与量を推定する場合、安全性に重点を置き妥当な投与量を決めますが、安全性を重視するあまり、何も反応が起きない量を開始用量とすることが本当によいかどうかなども吟味します。

3. GLP体制の必要性

安全性に関する動物試験を実施する場合、GLPに準拠した試験が求められます。GMP, GCPはご存じでもGLPは臨床の先生方には馴染みが少ないかもしれません。1982年に通知され、1997年から省令になりました。GLPとは安全性試験に関する動物試験が適切に実施されたという信頼性の保証です。薬理試験、薬効試験など安全性以外の動物試験は、GLP準拠の対象になっていません。安全性に関する試験はヒトにも重要な資料となるため特に信頼性が重要です。

当局の査察を受けて適合と判定された施設で実施しなければGLPに準拠した試験としては認められません。申請時にはGLP準拠試験を評価資料、その他の試験を参考資料という扱いになります。査察を受けるには大変な労力とお金がかかるので、今のところ大学や研究所などでGLP機関の認定を受けている施設はありません。ほとんどがCRO(受託機関)か、製薬メーカーの研究所が対象となっています。

初回投与に対するガイダンスが米国^{*2}、欧州^{*3}から出ています。FDAは毒性試験の結果からヒトでの用量を決めようというコンセプトです。無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) は adverse effect (有害作用) が見られない

量です。問題は何をもちって有害事象とするかによって算定数値が変わってくることです。

動物試験から得られるNOAELは絶対値ではないことだけは覚えてください。試験プロトコール、飼育条件、計算の仕方によっても数値が変わります。動物試験の群構成に用いる用量の決め方によっても異なります。例えば10, 50, 100の群構成にするのかで、10, 100, 200にするのかによって同じ毒性試験を行っても無毒性量の数値は変わってきます。このようにあくまでも参考値として考えることが重要です。

FDAガイダンスの場合は無毒性量から出した数値をヒトの等価量に換算します。マウス、ラットなどからヒトに外挿する時に、今までの経験から動物種ごとの係数が決められています。FDAのホームページから検索すると2005年のfirst-in-humanガイダンス^{*2}が出てきます。

ラットならkg換算からm²換算に変換する時には係数6を使います、動物によって係数が異なります。投与量を換算する時に係数により掛ける場合と割る場合があります。10mgに0.16を掛けて1.6と出ますが、10mgを6.2で割っても大体同じ数値です。また無毒性量をヒトの体重で割っても大体同じぐらいの数値が出てきます。そんなに大きな外れはありません。

4. EMEAガイドラインとICHガイドラインの特徴

EMEA (European Medicines Agency) の考え方はCD28スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体であるTGN1412の投与を受けた被験者に重篤な有害事象が発生した事件を教訓に、MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect

^{*2} U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. July 2005 Pharmacology and toxicology. Available from : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf>

^{*3} European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. London, 19 July 2007. Doc.Ref. EMA/CHMP/SWP/28367/07.

Level) という考え方を中心にガイダンスを作っています (Table 3). MABELの算出は利用可能なすべての *in vitro*, *in vivo* の情報を総合的に集めて、その中から検討しなさい、作用機序や新規性から安全係数をケース・バイ・ケースで設定しなさいといった概念的なもので、具体的な計算方法や分析方法を示すものではありません。

TGN1412のケースではNOAELの考え方で計算して、0.1mgを投与しました。ところがMABELでのアプローチだと2桁ぐらい低い数字が出てきます。感受性が一番高かった受容体占有率で計算しますと0.001で、実際に投与した量の100倍ぐらい低濃度から何かの影響が出ていたことがわかりました。

これも事件後、多くの探索から出てきたもので0.1mgがそんなに無謀なほど大量だったかどうかを調査してみると、サルで初回投与の前に28日間の反復投与を行っていました。この時のデータでは用量が0, 5, 50mg/kgの3段階です。投与量は5mg/kg, 50mg/kgを28日間投与し、5mg/kgの1匹が死にましたが、50mg/kg投与では何の影響もありませんでした。

所見としては投与部位に炎症性反応があり、紅斑、腫脹があったぐらいで、内臓や他の一般毒性所見はほとんど何もありませんでした。5mg/kgの1匹の死亡は何らかのaccidentalなものである

と結論してあります。CytokineなどIL-5とIL-6の上昇が投与群では5mg以上で認められました。動物実験ではげっ歯類のネズミよりもイヌ、イヌよりもサルが人間により近く、より正確、より有用なデータが得られると考えがちです。しかし、実験動物でのサルは野生を捕獲順化させたものが多く、個体間の均一性がほとんどありませんから群間での比較がほとんどできません。投与前後での個体比較しかできないのです。年齢や素性(既往歴)もばらばらだし、個体でのデータ記録も完全ではありません。

TGNの毒性データでも、投与部位に炎症があればIL-5, IL-6が発現するのは当然です。むしろ炎症があるのに変化がなく適応反応が弱かった場合、免疫系に何らかの影響しているものと考えるのが妥当です。これだけのデータから無毒性量を50mgにしたことは大きな間違いではなかったと思います。検証しますとNOAELの1/500で投与しています。ヒトのrecommended doseは1/16とされているので必ずしも高い用量での投与というわけではなかったのです。

2006年の日本の新薬臨床評価ガイドライン^{*4}の中で、いろいろな疾患での初回投与に関する記載があります。LD₅₀の1/600, 無毒性量の1/60, といったことが書いてあります。抗悪性腫瘍薬の臨床ガイドラインではマウスでのMELD₁₀, マウスの10%致死量の1/10とあります。

以前はLD₅₀を急性毒性の強さの指標として求めていましたが、今はLD₅₀があまり有用なデータではなく、代わりに概略の致死量を求めます。これはどのぐらいの投与量から動物が死に始めるかがわかれば目安がつくということで、あえてLD₅₀は求めていません。

ICHガイドラインのSはsafety (安全性), Mはmultidisciplinary, いろいろな領域にまたがるものです^{*1}。M3 (R2) ガイドライン^{*5} (Table 4) にはmicrodose試験のことが詳しく載っています。ヒト

Table 3 EMEAガイドラインの特徴

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) (ヒトにおいて何らかの生物学的作用が予測される推定最小用量) の利用を推奨 ● 詳細な解説や算出方法の記載はない ● MABELの算出には利用可能なすべての <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 情報を参考 ● 作用機序や新規性から安全係数を決定 ● 具体的な内容はなし |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*4 日本公定書協会, 編. 新薬臨床評価ガイドライン2006. 東京: 薬事日報社; 2006.

*5 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号.

初回投与量に関して、臨床試験までに求められているすべての非臨床試験データを参考にすべきとか、無毒性量は基準になりますが、最終的にはすべての情報をいろいろな角度から考察し、FDA、EMAのガイダンスを参考にアプローチしてく

ださいと書かれています。

ICH-S9は抗がん剤開発のためのガイドラインです (Table 5)*⁶。初回投与時から抗がん作用が期待される量を投与するとあり、通常健康成人に投与する一般的な方法とは異なります。さらにTGNの教訓から、免疫系に対し antagonistではなく agonist作用があるものは特に注意が必要とされています。

Table 4 ICH-M3 (R2) ガイドライン (抜粋・要約)

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6. ヒト初回臨床投与量の算出</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ヒトへの初回投与量の算出は推奨されるヒト初回投与量の決定にあたっては、薬理学的な用量反応性や、薬理学的/毒性学的プロファイル及び薬物動態を含む、関連する全ての非臨床試験データを考慮すべきである。 ● 一般的に、最適な動物種で実施された非臨床安全性試験で求められた無毒性量が、最も重要な情報となる。また、臨床試験の開始用量は、薬力学、分子としての特性、及び臨床試験のデザインといったさまざまな要因を考慮して設定される。利用可能なアプローチの各々については、各種のガイダンスが参考となる。 <p>7. 早期探索的臨床試験</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

5. 初回治験計画届の調査

初回投与量の設定に関してはLD₅₀換算の1/600やNOAELの1/60が、FDAではヒトの等価量から体表面積換算して安全係数を掛ける場合や、推定臨床用量や類似の同種同効薬の治療量から決めますが、代謝における人種差や併用薬の可能性を考慮することも必要です (Table 6)。

画期的な新薬、特にハイ・リスクなものでfirst-in-humanする場合は、種の特異性を検討する目的で、複数の動物で実施するという項目が結構あります (Table 7)。通常は、げっ歯類1種類と非げっ歯類1種類の両種で試験するというのは、種差について第1番目のscreeningを行うこととなります。両種が同じような反応を示す場合、おそらくヒトでも同様の反応が起こる可能性が高いことが想像できます。ラットとイヌで大

Table 5 ICH-S9ガイドライン (抜粋・要約)

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3.1 ヒトに初めて投与する際の初回投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 初回投与量選択の目的は、薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすることである。初回投与量は、入手可能なすべての非臨床試験成績 (薬物動態、薬力学、毒性など) によって科学的に裏付けられるべきであり、様々な手法により選択される (注釈2)。全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。 ● 免疫系に対しアゴニスト作用を有するバイオ医薬品では、推定最小薬理作用量 (MABEL) を用いた初回投与量の選択を考慮すべきである。 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Table 6 初回治験計画届調査

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>初回投与量の設定 (従来)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 薬理試験における薬効発現用量 ● LD₅₀ (体重換算) の1/600 ● NOAEL (体重換算) の1/60 ● FDA提案の最大推奨初回投与量 (MRSD) (NOAELのHED (表面積換算) /安全係数) ● 推定臨床用量の1/20 ~ 1/10 ● 類似同種同効薬の場合は、治療量の1/10 ~ 1/5 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*⁶ 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて。平成22年6月4日薬食審査発0604第1号。

Table 7 初回治験計画届調査での留意点

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>リスクを有することが高い薬物の例</p> <ul style="list-style-type: none"> • 先行する事例のない画期的な作用機序を有する薬物 • 高い種特異性によって非臨床でのリスク評価が困難な薬物 • 特に免疫系を標的とする薬物 • 生体に重篤な生理学的攪乱を引き起こす薬物 • アゴニストあるいは亢進作用を有する薬物 • 天然のリガンドよりも高いポテンシーを有する薬物 • 多機能性の薬物 (例: 二価抗体, Fc結合ドメイン) • 正常な制御機構をバイパスする薬物 • <i>in vivo</i>での生物学的増幅系に作用する可能性のある薬物 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

きな反応の違いがあったとすればヒトはどちらの種に近いものなのか検討します。必ずしもイヌに近いとは限らず、またサルが一番ヒトに近い反応を示すとも限りません。種差があった場合には、その原因をより深く探究し、ヒトでの外挿性を考えていくことが重要です。

薬理作用や新規性、バイオ医薬品など高い反応性が考えられる場合にはMABELでのアプローチも考えます。それ以外の場合には今までどおりのNOAELアプローチで初回投与量を決める場合が多く、いろいろな手法で初回投与量を算出してみても、その差がどれほど大きいのか、あるいはどの算出方法を用いても近いデータが出てくるか比べることも必要です。MABEL算出根拠は薬理学的に何かが*in vitro*で変化したからといって、その現象でヒトに投与する初回投与量として本当に妥当であるか考えることも必要です。意味のない投与は避けなければいけません。

6. 無毒性量の考え方

無毒性量の考え方ですが、薬理作用が出てきたところを毒性量と考えるか否かは昔から多くの議

論があります。例えば血糖降下剤などを正常動物に投与すれば薬理作用があらわれ必ず血糖が下がります。その症状を毒性と捉えるか。臨床現場では血糖値の高い方に投与して正常値に戻す目的の薬理作用です。正常動物で薬理用量と毒性用量の乖離が大きかった場合、高血糖病態モデル動物などに投与し正常動物と比べ、認められた所見を毒性と判断するか否かを検討すればよいと思います。

薬効による変化を毒性所見と取らないと言い切りますと、過剰な血糖降下剤を投与し低血糖が原因で死んでも毒性ではないと言い切ることができるでしょうか。やはりその量は毒性所見が発現する値なのです。いろいろな条件を鑑みてアプローチし、解釈していくことが必要です。

投与に起因する生体変化をどこから毒性と判断するのも難しい問題です。投与される化合物は目的とする薬理作用が1つとは限りません。様々な作用を持っていてどの作用を毒性とし、どの作用を薬理とするか、開発時の目的効能と実際申請する時の効能が異なることがあります。Propeciaも開発時点では心臓に対する薬理作用を効能として開発していたのが、臨床試験の副作用として多毛が多発し、種々の検討の結果、効能を変更しました。まさに効能と副作用は同じ薬物でも使い次第で変わる例です。動物試験で求められた無毒性量の使い方はfirst-in-humanの時点と臨床開発が進んだ時点、市販後の各段階で同じ値でも評価をする基準が異なってきます。

認められた所見を毒性と判断するためには、臓器、所見、重篤度、回復性などを総合的に加味しながら判定します。例えば薬物を投与した時に肝細胞が肥大し肝重量が上がった場合、肝重量に変動があったことを毒性所見と取るか否か。異物が体内に入ってきた場合、正常な生体反応として種々の酵素が誘導され、解毒排出を亢進しようとしているのだから、その所見は毒性と取らなくてもよいと考えられます。

ただし肝細胞で酵素誘導が過剰になり、壊死がおきたり、臨床検査値に異常を認め回復性がなくなった場合には毒性所見としてもよいと思いま

す。医薬品は生体に何らかの変化を求める目的で投与するわけで、最初に免疫系、解毒系に生体反応が起こる可能性が大きいです。変化した臓器や所見のどこから毒性と取るかをきちんと実験者の方々が薬剤のプロファイルを把握しながら判断すべきです。

回復性でよく問題になるのは、臨床検査値に変動があって関連臓器が病理組織学的に所見が認められない場合、機能に異常があれば毒性と判断される場合もあります。臨床検査値の変動メカニズム、重篤度等を吟味した上でその変動が毒性かどうかを判断することが必要です。病理組織学的検査も臨床では同一個体を経時的に経過を観察、頻回検査することが可能です。しかし、動物試験の場合、同一個体では1時点ですら検査できません。ヒトのように経過を追いかけることができないので、その都度のデータ、組織像しか診断できません。そこに至るまでの過程を考え、今後の予想をすることが大変重要です。

動物の10mg投与とヒトの10mg投与が同じではなく、曝露量のAUC (area under the blood concentration time curve : 薬物血中濃度-時間曲線

下面積) とCmaxが動物とヒトで違うか否か、動物でいくら投与しても毒性が出ない、実は1,000mg投与してもほとんど吸収されていませんでした。この場合、動物で1,000mgまで投与したからヒトでも安全とは言えません。ただ消化管を通過しているだけの話であって、それは吸収・曝露されていないわけです。投与量だけではなく、曝露量を考慮し、動物種による薬理学的なbio-availabilityの検討も必要です。

次は無毒性量を定める時に注意する例です (Table 8)。餌を食べなかった場合は体重が低下します。食べて低下したのか食べないで低下したのかは意味がまったく違います。薬物の味やにおいとか、ヒトで確かめてみるわけにいかないのかわからないのですが、動物は敏感なので容易に忌避します。食べなくなってくるとどんどん体重は低下します。動物実験を経験された方はわかるでしょうが、実験開始直後は動物はガマンし、摂食を拒否し体重が減ります。ガマンできなくなるのか嗜好に慣れてくるのか、食べ始めると体重は増えてきますが減少した体重差は対照群には追いつきません。さらに刺激性や苦みがあると流涎がた

Table 8 無毒性量を求める時に注意する所見

- 薬物の物性や物理的刺激による変化
 - 味やにおいによる流涎・泣鳴・忌避
 - 刺激による消化管の変化
 - 大量経口投与による嘔吐や軟便/下痢
 - 薬物排泄による尿性状の変化
 - 拘束ストレスや生理的ストレスによる胸腺・副腎の変化
- 毒性的意義に乏しいパラメータの変化
 - AST, ALT, BUN等の低下, 加齢性変化が遅延する所見
- 生体の異物に対する適応反応
 - 薬物大量投与による摂水量や尿量の増加,
 - 肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝臓重量の増加やSERの増生
- 関連するパラメータに相関がない単発的な変動
 - 摂餌量と体重, 摂水量と尿量, RBCとHtやHb
- 器質的 (病理組織学的) 変化の伴わない変動
 - 肝でのAST, ALT, γ -GTP, ALP, 器官・組織の重量増加又は減少
- 自然発症の所見, 偶発的所見, 生理的変動内の変化
- 恒常性を維持する生体反応 (用量反応性のない変化は注意が必要)

くさん観察されます。下痢、軟便は早く異物を体外に出そうという生体機能もあるので、経口投与の場合どの症状から毒性と取るか難しいです。イヌに経口投与すると頻繁に嘔吐します。その場合、投与から嘔吐までの時間や性状を観察し嘔吐の意味を考えなければいけません。

7. 必要な毒性試験とは

単回投与毒性試験の結果は第Ⅲ相治験開始前までに入手すればよいことになっています。十分に管理されている臨床試験では大量投与による急性毒性の心配がないため、初期の臨床試験ではこのデータはいりません。ただし臨床試験でも在宅で行うような場合、あるいは向精神薬など、過剰投与や誤飲あるいは併用投与の可能性がある場合は、なるべく早く急性毒性の情報を得て評価しておくことも大切です。単回投与とは動物とヒトではまったく意味が違います。ヒトは1回投与の意味で使います。朝昼晩の投与なら3回投与です。動物の場合は24時間以内なら分割して投与しても単回投与と言います。一日投与を単回投与と呼んでいます。注意が必要です。

反復投与毒性試験は、げっ歯類と非げっ歯類の動物を使います。ヒトで1回投与する場合でも動物試験の投与期間は2週間必要です。その試験後初めてヒトに1回投与できます。2週間～6ヶ月の臨床試験を行う時には臨床試験と同じ期間の動物試験結果が必要です。6ヶ月を越える場合には最短期間がげっ歯類で6ヶ月、非げっ歯類で9ヶ月が求められます。詳細はM3 (R2) *⁵を参照ください。

遺伝毒性試験は、単回投与の臨床試験にはAmes試験だけで結構です。反復投与を目的とする初回投与ではAmes + Chromosome AberrationとMLA (Mouse Lymphoma Assay) 試験が必要です。遺伝毒性の懸念があったとしても、1回投与では障害が起こる可能性は考えられないのですが、健康人に投与する初回では倫理的な面からも最低のデー

タを求めているわけです。

安全性薬理試験のコアバッテリーについてはヒトに投与するまでに評価しておくことが必要ですが、単独の試験を実施することについては言及していません。既存の毒性試験を含めた種々のデータから評価できていればよいです。

Toxicokinetics 試験による曝露量については、ヒトに投与する前に動物である程度把握する必要があります。ヒトの細胞を使った*in vitro*薬理試験などや薬効試験で基礎的なデータは重要です。臨床試験でどんな検査をすればよいか、どの臓器をどれくらい観察すればよいか、プロトコールを作成する時の重要な項目になってきます。

動物試験について概要を話しましたが、動物試験結果のヒトへの外挿可能性についてはいろいろな議論があります。個々の事例によって必要な試験を考えていくことが重要と思います。

<質疑応答>

司会 (上村) 無毒性量のところで何をもって adverse と言うかは、企業と当局で意見が食い違うことがあります。MABELの考え方も、何をもって minimum と言うのが問題で、解釈次第で無毒性量が一気に10倍、100倍違ってしまいます。計画段階から毒性の専門家と臨床薬理の専門家が綿密に計画を立てて協力していくことが必須だと思います。

小野寺 初めてヒトに投与する場合は安全性を重視しなければいけないのはもちろんです。かと言って極端に低い濃度を設定して有用なデータが得られる可能性があるのか?と疑われるような初回治験届でのプロトコールもあります。薬理作用から考えられるリスクの重篤性と回復性を考慮することも重要です。初回投与の治験に参加するのは健康人のボランティアなので、その方たちに報いるためにも、安全性を重視した上で目的に適合する用量設定をしていただきたいと思います。

第2部 ワークショップ
「新たなシーズをヒトに投与するために — First-in-human 試験をどのように考えるか? —」
ミニレクチャー

関節リウマチ

Rheumatoid arthritis (RA)

岸 潤 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学

Jun Kishi Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

1. 概念・疫学

関節リウマチ (RA : rheumatoid arthritis) の一般的な臨床と治療効果の評価, すなわち治験のエンドポイントになることも多い評価方法について説明します。

まず, 関節リウマチの概念と疫学です。関節痛を主訴に外来を受診された患者さんに「私はリウマチですか, それとも膠原病ですか」と聞かれることが多いのですが, 関節リウマチは膠原病に含まれる疾患です。日本での関節リウマチの推定患者数は70万~100万人と言われ, 全身性エリテマトーデス, 強皮症と比べて圧倒的に数が多い疾患です。

少し膠原病の話をして。膠原病の「膠原」とは人体を形成する結合組織の代表である膠原繊維からとっています。膠原繊維が障害される病気の総称として1942年にアメリカの病理学者が提唱した比較的新しい疾患概念です。膠原病には3つの顔があると言われています。1つはリウマチ性疾患で, この中の代表が関節リウマチです。それ以外には結合組織疾患, 自己免疫疾患がありません。

それぞれ簡単に説明します。人体は外界から侵入する病原体を「異物」, 「非自己」として認識する一方, 自分の体の成分は「自己」と認識して, それに対する免疫反応は起きないことになっています。その免疫反応が破綻したものが自己免疫疾患です。結合組織疾患は膠原病が起こってくる場所を表しています。膠原病は血管と結合組織に起

こる疾患です。大雑把に言うと血管炎が膠原病全体の病態になりますが, 血管や結合組織は体のどの臓器にも存在するので, 膠原病は全身の臓器に障害を来すということになります。

関節リウマチを代表とするリウマチ性疾患ですが, リウマチ性疾患とは体を動かす器官, すなわち運動器, 代表が筋肉や関節ですが, その痛みとこわばりを症状とする病気の総称です。関節リウマチに限らず膠原病の患者さんの多くは関節炎を伴っています。

関節リウマチの「リウマチ」とは「ロイマ」という言葉が語源となっています。「ロイマ」とは「流れ」のことで, 関節の痛みがあちこちに水の流れのように移動するというこで「リウマチ」と名付けられました。

大雑把な関節リウマチの概念は (Table 1), 原因不明の多発性, 対称性関節炎で, 中年女性に好発します。病気が起こってくる場所は軟骨で, 骨の破壊を特徴とします。時に内臓病変を伴ってきます。

Table 1 関節リウマチの概念

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因不明の多発性, 対称性関節炎 2. 中年女性に好発する 3. 軟骨・骨の破壊を特徴とする 4. 時に内臓病変を伴う |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

2. 病因・病態

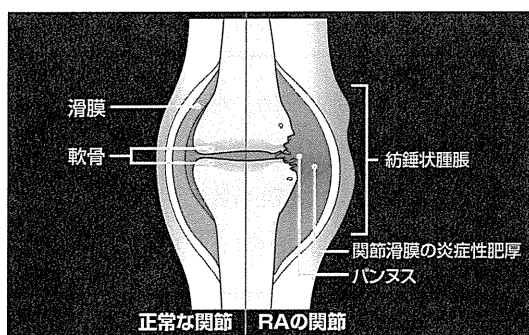
次に病因・病態です。関節リウマチの原因ははっきりとは分かっていません。自己免疫疾患と考えられていますが、関節リウマチを引き起こすような自己抗体ははっきりとは同定されていません。

発症しやすい遺伝的な素因はあります。遺伝的な素因がどのくらいあるかは報告によってまちまちですが、一卵性双生児の一方が関節リウマチを発症した場合にもう一方も関節リウマチを発症する率は大体3割とされていますので、3割程度は遺伝的な素因があるのかと推測されます。その他にストレス、外傷などがきっかけとなって発症すると言われています。

実際に関節の中でどういうことが起こっているのか (Fig. 1)。左側が正常な関節です。関節というのは骨があって、骨の間に軟骨があります。この辺りをグルッと取り囲むように滑膜という組織があります。この滑膜と骨、軟骨に囲まれた部分が関節腔と呼ばれるもので、中には正常でも少量の関節液が溜っています。

関節リウマチは関節の病気、骨の病気とイメージしがちですが、実際は滑膜の病気です。滑膜に炎症が起こり、その炎症が軟骨、骨に波及して軟骨を溶かし最終的に関節を破壊します。関節リウマチの病態の大本にあるのは滑膜の炎症つまり滑膜炎です。

Fig. 1 RAの病態：関節



分子レベルでどういう病態が起こっているかははっきりと分かっていませんが、いくつか関節リウマチの原因となるモデルが提唱されています。T細胞がTNF α (tumor necrosing factor) やIL-6などのサイトカインを活性化して、逆にIL-4, TGF β を障害することで滑膜細胞が活性化されて滑膜炎が起こるというT細胞モデル。もう1つはマクロファージモデルがあります。マクロファージが出すIL-1やTNF α が直接滑膜細胞、軟骨細胞を刺激して、酵素の産生を刺激することで滑膜炎を起こす。この2つのモデルが代表的な考え方とされています。

3. 診断基準

Table 2は1987年から使われている関節リウマチの診断基準です。少なくとも1時間以上持続する「朝のこわばり」が6週間以上続く。3個以上の関節腫脹が6週間以上続く。診断をつけるために6週間待たないといけないところに問題のある診断基準です。この診断基準は、発症して10年ほど経っている患者さんを関節リウマチかそうでないかに振り分けるのには非常に優れたものです。このため分類基準と言われています。ただ、発症

Table 2 分類基準 (1987年)

- (1) 少なくとも1時間以上持続する「朝のこわばり」が6週間以上続く
- (2) 3個以上の関節の腫脹が6週間以上続く
- (3) 手・中手指節関節・近位指節関節の腫脹が6週間以上続く
- (4) 対称性関節腫脹が6週間以上続く
- (5) 皮下結節 (リウマチ結節)
- (6) 血清リウマトイド因子が陽性
- (7) 手・指のX線の変化

以上の7項目中、4項目を満たすものを関節リウマチとする

罹病期間10年前後の症例では感度・特異度ともに高い。
発症6ヶ月では50%、1年でも80%と早期診断に適さない。

早期では半年で50%，1年でも80%しかこの診断基準を満たさないのが早期診断には適さないとされていました。

関節リウマチの病気の進行についてですが、以前は10年、20年関節リウマチを患っている方の関節が壊れていくと考えられていたのですが、よく調べてみると関節破壊はかなりの部分で発症してすぐに起こってしまうことがわかってきました。発症して2年、3年たつと逆に関節が壊れていく速度は緩やかになります。非常に早い時期に治療してあげないといけない。今までの診断基準では早い時期の患者さんは診断がつかずに放置してしまうということで問題になっていました。

昨年(2010年)にACR/EULAR (American College of Rheumatology：アメリカリウマチ学会／The European League Against Rheumatism：ヨーロッパリウマチ学会)が新しい分類基準を作りました(Fig. 2)。その特徴は、先ほど関節リウマチの大雑把な概念 (Table 1) としてたくさんの関節が対称的に障害されると言いましたが、1個でも関節が腫れていたからそこから関節リウマチの鑑別を始めるというものです。関節の腫れは診察だけではなく超音波やMRI (magnetic resonance imaging)、画像診断でもいいとされました。当然それで腫れていなかったら関節リウマチではありません。

1つ以上の関節が診察、画像的に証明された場合には、より可能性の高い関節炎が考えられるか

どうか。例えばアルコールをたくさん飲む中年男性に起こる痛風やSLE (systemic lupus erythematosus) に合併した関節炎など、関節リウマチよりも可能性の高い関節炎が考えられるかどうか。考えられれば関節リウマチとは診断できない。単純レントゲンで関節リウマチに特徴的な骨びらんがあれば、この時点で関節リウマチと診断し、なければスコアリングを行います。

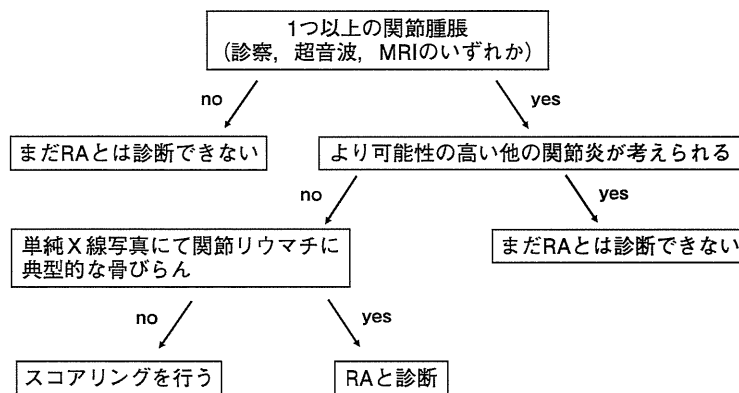
スコアリングはTable 3です。関節が腫れたり、押さえると痛みがある患者さんの数やリウマチ因子(リウマトイド因子, RF：rheumatoid factor)。

Table 3 2010 ACR/EULAR 新分類基準

| | |
|-------------------------|---|
| 腫脹又は圧痛関節痛 (0～5点) | |
| 1個の中～大関節 | 0 |
| 2～10個の中～大関節 | 1 |
| 1～3個の小関節 | 2 |
| 4～10個の小関節 | 3 |
| 11関節以上 (少なくとも1つは小関節) | 5 |
| 血清学的検査 (0～3点) | |
| RFも抗CCP抗体も陰性 | 0 |
| RFか抗CCP抗体のいずれかが低値の陽性 | 2 |
| RFか抗CCP抗体のいずれかが高値の陽性 | 3 |
| 滑膜炎の期間 (0～1点) | |
| 6週間未満 | 0 |
| 6週間以上 | 1 |
| 急性期反応 (0～1点) | |
| CRPもESRも正常値 | 0 |
| CRPかESRが異常値 | 1 |

スコアが6以上であればdefinite RAと診断する

Fig. 2 2010 ACR/EULAR 新分類基準



抗CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体という自己抗体。罹病期間も入っていますが全体の中で1点なのであまり重要視されません。急性期の炎症反応の有無もあまり重要視されません。とにかく関節の数がたくさんあれば関節リウマチである可能性が高くなるというのが、この2010年に提唱されたACR/EULARの新分類基準です。日本でも今後はこの分類基準で診断されていくのだろうと思います。

4. 診察所見

関節リウマチの患者さんの障害される関節は全身の関節です。顎、肩、胸骨と鎖骨の間の関節などほぼ全身の関節が障害されますが、胸椎、腰椎、背骨、腰の骨にはあまり関節リウマチによる破壊は起こりません。唯一例外が首の骨です。頸椎には炎症が起こってきます。

関節リウマチの患者さんは関節に炎症が起こると関節周囲の靭帯や腱にも炎症が及びますので、その腱が部分的に切れたり完全になくなってしまったりすることがあります。関節があるべき位置からずれることがあります。それを脱臼、亜脱臼と呼びます。

5. 検査所見

次に検査所見です。血清学的な検査は通常の炎症反応などもみえますが、有名なのがリウマトイド因子です。最近よく調べるのが抗CCP抗体です。関節リウマチに比較的特異度の高い自己抗体が保険でも調べられるようになっています。

リウマトイド因子というのは、変性した免疫グロブリンIgG (Immunoglobulin G) のFc部分に対する自己抗体です。このリウマトイド因子自体が抗体ですので、IgG, A, M, すべてのタイプがありますが、通常の検査ではIgM型の自己抗体を検出しています。IgGのRFというものもあります。感度は低いですが、特異度がIgM型に比べて高いので、IgM型のリウマチ因子が陽性でまだ関節リ

ウマチと診断がつかない時にはこのIgG型のRFを測ります。

関節リウマチでの陽性率は85%程度と言われます。100%の人にこのリウマチ因子が出るわけではありません。特に発症早期はリウマチ因子が陰性の方が多く、70%ぐらいの人しか陽性になりません。残り30%は2年ぐらいの間にその半分程度の人が陽性になります。このため2年以上経った関節リウマチの患者さんでみると85%程度陽性になると言われています。

リウマチ因子は関節リウマチ以外の疾患でも陽性になります。年齢とともに陽性率は上がっていきます。一般的にはコントロールが良好になるとリウマチ因子は低下してきます。ただ低下しない人もいます。一般的にリウマチ因子は治療の効果判定には使えません。診断に使う血液検査になります。

抗CCP抗体は関節リウマチの自己免疫反応の主要ターゲットであるシトルリン化タンパクに対する自己抗体です (Table 4)。人工的に環状化した分子を抗原とする自己抗体なので抗CCPと言います。特異度がリウマチ因子と比べると非常に高く90%以上です。感度に関してはかなりばらつきがありますが、最近の抗CCP抗体は感度がかなり上がってきているということです。抗CCP抗体が高値の人は予後不良だという報告があります。

Table 4 抗シトルリン化タンパク抗体 (anti-citrullinated protein antibodies: ACPA)

- RAの自己免疫反応の主要ターゲットであるシトルリン化タンパクに対する自己抗体
- 人工的に環状化した分子 (cyclic citrullinated peptide: CCP) を抗原として測定する自己抗体が抗CCP抗体
- 特異度は90%以上
- 感度は30～90%と報告によりばらつき
- 抗CCP抗体高値は予後不良因子との報告がある