

次に画像診断です。以前は関節リウマチの画像診断は単純レントゲンだけでした。最近ではMRIや超音波が実際の臨床に役立つとして行われます。単純レントゲンで分かる関節リウマチの所見は、骨びらん（骨が溶けていってしまっている）、関節裂隙が狭小化（関節と関節、骨と骨がくっつくようなイメージ）、骨粗しょう症、最終的には関節強直（関節が関節でなくなってしまって1つの骨のようになってしまう）といったものです。

MRIでは単純レントゲンでは分からない様々な情報が得られます。関節リウマチの病態そのものである滑膜炎、滑膜炎に至る骨の中の炎症をみる骨髄浮腫がわかります。骨髄浮腫は骨髄の中の炎症を表します。関節リウマチに特異的な変化ではありません。外傷や物理的ストレスで骨の中が水っぽくなった時骨髄浮腫として表れます。骨髄浮腫を指摘できる検査はMRIだけです。骨びらんも当然分かりますが、骨びらんをみるためにMRIを撮ることはあまりありません。

最近、有用性が非常に言われているのが超音波です。欧米はMRI、CT (coputed tomography) の台数が日本ほどはないので、欧米からこの重要性が言われ始めて、今日本でもかなり広がってきています。超音波で分かる関節リウマチの所見は、関節腔の肥厚、関節内の血流シグナル、骨びらんです。

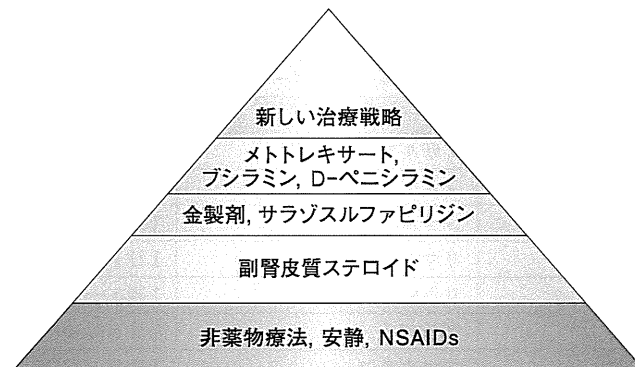
6. 治療

次に治療です。関節リウマチの治療のゴールは、症状を緩和する。身体機能がそれ以上落ちないようにする。そのためには関節の破壊・変形を予防する。究極的にはQOL (quality of life) の維持です。

10年以上前はこういう考え方だったという図です (Fig. 3)。そもそも関節リウマチは予後がそれほど悪い病気ではない。いったん悪くなくても自然によくなってくれる。NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) は副作用が少ない。こういう仮説があって、関節リウマチの患者さんにまずはNSAIDsを入れて、それでも症状のコントロールがつかない人はステロイド、それでダメならDMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs : 疾患修飾性抗リウマチ薬) という方式でしたが、最近はこれと全く逆です。

関節リウマチの診断がついたら、まず最も強い治療から入ります。DMARDsを早期から開始して、NSAIDsやステロイドは極力使わない。使うとしても短期間にとどめる。DMARDsは症状をコントロールするのに少し時間がかかるので、効果が出てくるまでの間NSAIDs、ステロイドでカ

Fig. 3 RA治療：ピラミッド方式



Blackburn WD. Management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Prospects and possibilities. *Am J Med.* 1996 ; 100 (supple 2A) : 24S-30S. 改変

バーすることがあります。3ヵ月以上たっても効果不十分ならDMARDsを増やすか、生物学的製剤を考慮する。症状が抑えられるまで早い段階から治療をどんどん強くしていくのが、最近主流の関節リウマチ治療の考え方です。

NSAIDsは効くのが非常に早く、鎮痛作用があります。症状はよくなりますが骨の破壊は止められません。それに潰瘍、腎障害、造血障害など、

いろいろな副作用があります。

ステロイドは極めて早く効き、強い抗炎症効果があります。骨の破壊を防止できるというデータもありますし、あまりできないというデータもあり、ここはクエスチョンマークが付きまします。副作用はいろいろあります (Table 5)。添付文書にはさらに無数に載っています。

いよいよリウマチそのものに使うDMARDsです。DMARDsは、ステロイドやNSAIDsと違って効果発現が非常に遅いです。全く効かない人、non-responderが存在します。いったん効いていても突然効かなくなるエスケープ現象が起こることがあります。いろいろな副作用があるので定期的なモニタリングが必要です。免疫調整作用があると言われてはいますが、免疫調整作用がないDMARDsもおそらく存在すると思います。主なDMARDsはたくさんありますが (Table 6)、最近一番よく使うのがメトトレキサート (MTX) です。

メトトレキサートはリウマチ治療における標準薬、アンカードラッグと言われます。効果は葉酸代謝における酵素を阻害することです。効果が出てくるのに3~6週間で、個人差はありますが、一般的に効果が出てくるのは非常に遅いです。日

Table 5 ステロイドの副作用は？

Cushingoid feature (中心性肥満, buffalo hump, moon face) 耐糖能障害 成長抑制 骨壊死 白内障 皮膚障害 (皮膚線状, 創傷治癒遅延) 消化性潰瘍 易感染性 月経異常 ホルモン抑制 (TSH, FSH/LH, testosterone) 精神障害 筋力低下 骨粗鬆症
--

WEST S. *Rheumatology Secrets second edition.* Hanley & Belfus ; 2002. p.573.

Table 6 主なDMARDs一覧

一般名	商品名	用量・用法
抗リウマチ作用：弱い		
オーラノフィン	リドーラ	1日6mg, 分2
ロベンザリット	カルフェニール	1日240mg, 分3
ミゾリピン	ブレディニン	1日150mg, 分3 (適宜増減)
アクタリット	オークル/モーバー	1日300mg, 分3
抗リウマチ作用：中~強い		
サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN	1日1g, 分2
金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	1回10~50mg (筋注)
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	1日100~300mg, 分1~3
ブシラミン	リマチル	1日100~300mg, 分1~3
メトトレキサート	リウマトレックス	1週4~8mg, 分2~3
レフルノミド	アラバ	1日100mg→20mg
タクロリムス	プログラフ	1日3mg, 分1

水島 裕, 編. 今日の治療薬2007. 東京: 南江堂; 2007. および各社添付文書.

本における承認用量の上限はつい最近まで8mg/週でしたが、今は16mgまで使えるようになりました。副作用は肝障害、血液障害、腎障害、消化管障害など非常にたくさんあります。特に間質性肺炎は気をつけないと気づかない間に進行して、重篤化する場合があります。催奇性があるので男性も女性も妊娠を希望する3ヵ月前からメトトレキサートを中止します。肝障害があるので1ヵ月ごとか、長くても3ヵ月に1度は血液検査が必要になります。

生物製剤ですが、関節リウマチの炎症にはB細胞、T細胞、マクロファージ、いろいろな細胞が関与しています。その中で確実にこれをターゲットにできるだろうというサイトカインがいくつか分かっています。その代表がTNF α 、IL-1、IL-6です。当院で現在使用している生物製剤について説明します。

最初に発売されたのが商品名レミケード[®]、一般名がインフリキシマブというもので、キメラ抗体です。2ヵ月に1回点滴します。レミケード[®]以降に出てきた生物製剤と一番違うところはMTXとの併用が必須ということです。これは点滴です。次に出たのはエンブレル[®]です。これは自己注射です。使用量としては25mg～50mgぐらいを1週間で使います。次が同じTNFをターゲットとしたヒト型抗体のヒュミラ[®]です。これは2週間に1回の自己注射です。アクテムラ[®]はIL-6をターゲットにした点滴製剤です。

このように生物製剤がたくさん出てきて、効果も非常にありますが、問題点もたくさんあります。レミケード[®]が発売されて10年ぐらいですが、長期の安全性が現時点では不明です。特に悪性腫瘍の発症率が高くなるのではないかと言われています。その中でも血液の悪性腫瘍です。小児のリンパ腫はTNFを阻害することで確実に上がるというデータが既に出ています。大人に関しても言われていますが、有意差をもってリンパ腫が増えるとはまでは言えないそうです。もう1つの問題点は非常に高価であることです。すべての薬が、月に直すと3割負担の患者さんで3万円～4万円かか

ります。

従来型のDMARDsを使ってだめなら切り換えるのが現在の主流ですが、今後はおそらくDMARDsを最初から非常に高用量使う、病気の勢いが非常に強い方には最初から生物製剤を使うといった治療法も検討されると思われます。

7. 治療効果の評価

治療効果の評価としていろいろな項目があります。治験のエンドポイントとしても使うACRコアセット、DAS (disease activity score) 28, mHAQ (modified health assessment questionnaire), Sharpスコアについて説明します。

ACRコアセットはACRが提唱しているものです。①圧痛関節数、②腫脹関節数、③患者さんによる疼痛の評価はVAS (visual analogue scale) を用います。④患者さんによる疾患活動性の評価、⑤医者による疾患活動性の評価、⑥患者さんによる身体機能評価はmHAQを用いることが多いです。それから⑦赤沈あるいはCRP (C-reactive protein) を用いて効果を判定します。

ACRコアセットで評価すべき関節は非常に多いです。圧痛関節が68か所、腫脹関節が66か所です。この2つの違いですが、股関節の腫脹は体の外からは分かりません。ですから腫脹関節に関しては66になっています。

ACR20、50、70の3つで評価することが多いです。ACR20は大まかに言うと20%改善です。具体的には圧痛関節、20か所の関節が痛かった人が16か所になり、腫脹関節も16か所になり、この2つがクリアされ、かつ③～⑦の5項目のうち3項目が20%以上改善した。この状況を「ACR20をクリアした」、「ACR20到達」と表現します。

次にDAS28です。ACRコアセットは68関節を評価しなければいけませんが実際の臨床ではそこまで評価するのは非常に難しく、関節の数を絞った評価方法がDAS28です。膝から下の関節、顎の関節、胸鎖関節は全く無視して、手と肘、肩、

膝だけに絞って評価を行います。これは臨床でも一番使われています。

評価に使う項目は圧痛・腫脹関節の数、赤沈あるいはCRP、患者さんによる全般評価です。医者による全般評価は必要ありません。DAS28の値は0～10で表現されています。計算式がありますが、特殊な計算機でないと計算ができません。現在のDAS28はその時点での疾患活動性をみます。5.1以上あれば疾患活動性が高い。3.2以下であれば活動性が低い。何らかの治療を入れてDASがどの程度改善したか、反応が良好だったのか反応がなかったのかを評価することができます。

次にmHAQです。ACRコアセット、DAS28は関節の機能はほとんどみていませんが、mHAQは患者さんの実際の日常生活の中でどの程度関節が使えるようになっているかを評価するスコアです。もともとたくさんの質問項目がありましたが、日常臨床で使いやすいように8項目に絞りました。具体的には外来で診察待ちの時などに書いてもらっています。「靴ひもを結び、ボタンを掛けたり自分でできますか」など8項目です。患者さんは2、3分で書いてくれます。全く困難がない場合が0点です。全く自分ではできない時は3点。mHAQに関しては点数が高いと機能が落ちていると判断します。

Sharpスコアは画像の評価です。画像の評価もいろいろ方法がありますが、治験で一番使われるのがSharpスコアです。関節裂隙がどのくらい狭くなっているかと骨びらんでみていきます。正常が0点、非常に病状が進んでいるのが4点です。Sharpスコアに関しても点数が高くなれば病状が悪いくということになります。

実際に治験でどのように使われるか1つ紹介します。TEMPO (trial of etanercept and methotrexate with radiographic patients outcomes) 試験という生物製剤のエタネルセプト、MTX、エタネルセプト+MTXの3群で効果をみた試験があります。1群がエタネルセプト単独、2群がエタネルセプト+MTX、3群がMTX単独群です。その効果を

みると、ACR20を達成した人はどちらか一方よりも併用したほうが高かった。ACR20よりも50、70とすべての群で落ちてはいきませんが、すべての群において併用のほうが改善率が高かったことを表しています。0ヵ月～12ヵ月、1年間を経時的にみると、ACR50を達成した患者さんはどの時期をとっても2剤併用のほうがよかったという結果が出ています。

DAS28は1年後に2.6以下を保っていた患者さんがどのくらいいるかみています。やはりこれも併用群がよかったという結果になっています。DASは1.6以下になると寛解と考えますが、寛解を達成している患者数を52週、100週、164週の%でみて、2群がよかったという結果でした。

HAQのスコアの改善率ですが、どの程度かは分かりませんが、2剤併用のほうがHAQは改善しています。つまり機能的にもよくなっているということが分かります。

Sharpスコアがベースラインからどのくらい変化したか。Sharpスコアは関節の画像的なものなので、一般的にはそれよりもスコアが下がることは今までの治療薬ではありませんでした。ただ、併用するとSharpスコアが下がっている。つまり画像的にもよくなるのではないかとということが分かります。

<質疑応答>

司会 (上村) First-in-humanのセミナーでなぜ疾患のことを勉強するのか疑問に思う方もおられるかもしれませんが、薬を新しく創る時には、その薬を臨床の中にどう位置づけていくか、例えば関節リウマチという疾患の治療におけるメディカルニーズが何なのかなどを、よく理解した上で化合物を差別化していくという考え方が必要かと思えます。

私は関節リウマチは専門ではありませんが、ニーズがあるところで言うと、1つにはDMARDsという治療概念があると思えます。現在メトトレ

キサートのような薬がスタンダードになりつつあるということだと思いますが、効くまでの時間が長い、それから間質性肺炎をはじめとした副作用や、さらに催奇性という問題があります。それに加えて生物学的な製剤として、この数年、特にTNF α 関連のものがいくつか出てきたと思います。ACRでみても非常に長い時間をかけてみないと効果が分からない。かつ臨床の評価が疾患の症状ベースとでも言えますか、患者さんの関節の評価が難しい。糖尿病であればバイオマーカーとしての血糖値を数日のうちに評価することもできますが、関節リウマチの場合にはなかなかできないといった問題があります。早く効くということはこれからのニーズになりますか。

岸 そうですね。最初の3ヵ月、半年でいかに滑膜炎を抑えるか。それで5年後、10年後の関節の機能はかなり変わってくるというデータが出ています。いかに早期に完全に炎症を抑えてしまうかが、DMARDsにしても生物製剤にしても課題になります。

副作用については、長期でみると生物製剤は悪性腫瘍が増えるのではないかという懸念があります。短期では感染症は他のDMARDsに比べるとリスクが高いです。特に結核は日本ではかなり問題になっています。

司会 (上村) ワークショップでは架空の化合物を題材にしますが、概念としてはTNF α を強力に抑えていく経口薬が開発に乗ってきたという話を想定しました。これからグループでディスカッションしますが、議論のポイントとしては、いかにしてその薬が早い段階で効くか効かないかを見極めるか。それが早期の開発の中で非常に重

要になってくると思います。

Q 滑膜で起こっている炎症をとらえられるマーカーはありますか。

岸 滑膜細胞が出すMMP(matrix metalloproteinase)3があります。それは日常臨床で測ることができます。血中です。

Q ご発表の中で、初期は結構症状の進行度が急峻になって、ある時期から非常に緩やかになっていたグラフがありましたが、原因は突き止められているのでしょうか。

岸 はっきりとは分かっていません。材料がなくなるからではないかとの見解もあります。炎症が起こって最終的には滑膜は繊維化して硬くなってしまふ。するとその場所に炎症を起こすものがなくなってしまうので骨の破壊が進まなくなる。だから炎症が非常に強い時期に骨の変化が進むのだらうということですが、はっきりしたことは分かっていません。

Q Sharpスコアでマイナスになるということはどういう状況ですか。

岸 理論的には今まではあり得ないと言われていましたが、実際に日常臨床で生物製剤を画像的に評価すると、関節裂隙の狭小化は元に戻らないのですが骨びらんは元に戻ることがあります。新たに骨が形成されるところが、Sharpスコアがマイナスに振れているところだと思います。今のところこういうデータが出ているのは生物製剤だけです。MTXは一見効いているようにみえてDAS28もACR90もクリアしているけれども、実は骨の変化だけは進んでいるという症例が存在することがあるようです。

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? —」

ワークショップ・総合討論

Workshop and plenary discussion

<課題：AKB 受容体拮抗薬 AKB-048>

上村 尚人*¹ これからグループごとに議論してもらいます。「AKB-048」という薬を開発中という架空のストーリーを課題とします。

開発の背景です (Table 1)。AKBという会社が研究を進めるうちにAKBタンパクというタンパクを発見しました。このタンパク自体は血漿中、また滑液 (関節液) 中に存在し機能が不明でしたが、レセプターが存在していて白血球を含む炎症細胞に発現していることが明らかになりました。この受容体が活性化するとTNF- α というサイトカインが大量に放出されることが分かってきました。

このAKB受容体のノックアウトマウスを作成しました (Fig. 1)。このタンパクをシグナルとして受けることができない動物です。正常な動物のように発育しますが、単核球、マクロファージという炎症を発現する細胞にLPSという炎症を強

力に誘発する物質を負荷してもTNF- α が放出されることが分かってきました。受容体の機能が低下していると炎症があまりみられないという証拠です。それからこのノックアウトマウスでは、コラーゲン誘発による関節炎がみられない。

つまりAKB受容体をブロックすると強力な抗炎症作用があるかもしれないことが分かってきたということです。AKB社では、複数のAKB受容体拮抗薬をつくり、*in vitro*の実験を重ねて最終的にAKB-048という化合物に絞り込みました。

さらに、AKB-048についての薬理的、薬物動態学的な研究が進みました (Fig. 2)。白血球を使った*in vitro*の実験系では、5nMぐらいの濃度があると半分ぐらいTNF- α の放出を抑制できる。もう少し高い50nMぐらいの濃度を維持するともっと効く。90%ぐらいは効くことが分かってきました。どのぐらいのところでも臨床用量、曝露量を設定するか、そのキーになる情報だと思ってください。

Table 1 背景

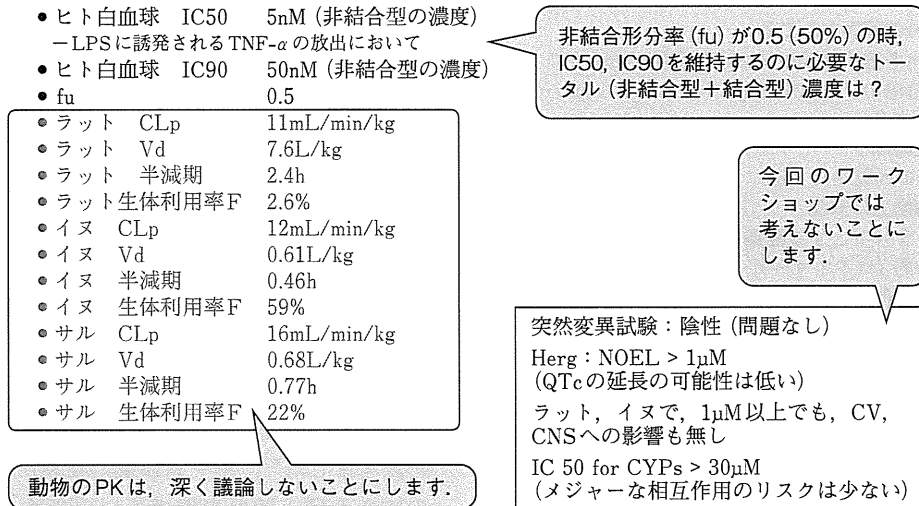
- AKBタンパクは、AKB社により発見されたタンパクであり、これまでその存在の生理学的意味は不明であった。
- AKBタンパクは、血漿中、また、滑液 (関節液) 中に存在しており、最近、AKBタンパク受容体 (AKBR) が同定され、AKB-Rは、白血球を含む炎症細胞に広く発現していることが明らかになった。
- AKB受容体の活性化により
 - TNF- α が大量に放出されることで、炎症細胞のアポトーシスがおこっていることが明らかとなった。

Fig. 1 AKB受容体 ノックアウトマウス

- 体重、成長ともにwild typeと同等。
 - 単核球、マクロファージに、LPSを負荷してもTNF- α の放出がみられない。
 - コラーゲン誘発による関節炎が見られない。
- AKB受容体をブロックしても、生体は生命を維持できること
● AKB受容体をブロックしたら、抗炎症作用があるかもしれないことを示唆しています。

*¹ 大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座 (Department of Pharmaceutical Medicine and Communication, Oita University Faculty of Medicine)

Fig. 2 AKB-048 薬理的, 薬物動態学的探索



一般的に薬は体の中に入って血液の中に取り込まれますが、薬が効くためには、それは毒性という意味でも薬効という意味でも、タンパクに結合しないフリーな形で浮遊していることが必要です。多くの薬はタンパク質に結合します。この薬の fu 0.5 というのは半分の薬は体の中でタンパクにくっついている、半分の薬は結合しない形で存在しているという意味です。

なぜこれが重要かという、動物の種類によってその値が変わります。だから動物でこういう濃度でしたと言っても、ヒトでの濃度は1対1にはならない。もちろん動物と人間では薬物動態のパラメータが違うというのがありますが、タンパク結合の割合が変わってくると効き方が変わってくるということを考慮してください。

1つ気をつけるべきことは、*in vitro*の実験では、タンパクが入っていない状態で研究しているものが多いということです。薬効が出るには5nM必要ですと言う場合、それが非結合型 (フリー) で5nMの濃度が必要だということでしたら、ヒトで

測定される結合型と非結合型の合計の濃度でいうと、もっと高い濃度でないといけなかもしれないということです。

辻彰先生の話の中に、動物から人間の血中濃度、組織の濃度の予測は簡単にはできないということがありました*2。情報量が多いので今回は深く議論しませんが、いくつか特徴的なところだけいきます。

生体利用率とは、薬が体の中に実際どのくらい取り込まれるかの指標ですが、ラット2.6%、イヌ59%、サル22%。非常にばらつきます。

小野寺博志先生からは、ヒトにいく前に必要な毒性試験の話がありました*3。ヒトに化合物が入っていく段階で一番重要なのはこの辺の値とを考えてください。

課題1です (Fig. 3)。First-in-human 試験の前に分かっていることは、試験管の中で活性がある、抗炎症作用がある、TNF- α を強力に抑えるだろう、ノックアウトの系かコラーゲンで誘発されるような関節炎のモデル動物を使うとどうも効

*2 辻 彰. 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—. 臨床評価. 2012; 39(3): 511-8.

*3 小野寺博志. ヒト初回投与における非臨床毒性試験. 臨床評価. 2012; 39(3): 519-26.

Fig. 3 課題1～4

課題1 FIHの仮説をたてる

- AKB-048を臨床試験に持ち込む価値があるか？
 - －AKB-048のPK, PK/PDプロファイルは十分魅力的か？
 - －臨床適応は？
- Phase Iの仮説をたてる
 - －薬物動態上の仮説
 - ターゲットとする曝露量は？
 - －薬力学的（バイオマーカー）仮説
 - －安全性の仮説

課題2 目的・仮説にもとづいてFIHをデザインする

- 対象？ Nは？（健常人？ 患者？）

PKは線形とします。

- 用量（曝露量）を選ぶ
 - －例えば、ヒトで100nMのトラフ濃度を維持するためには、20mgのAKB-048の投与が必要で、その時、5 μ M-hのAUCが得られるという予測があったとして、
 - ターゲットとしたい臨床曝露量（AUC）は？
 - 最大投与量での曝露量（AUC）は？
- エンドポイントは？

初回投与量は、あとで考えます。

ターゲットとしたい臨床曝露量は、考え方（ストラテジー）によって異なる値となるかもしれません。

課題3 POC試験の概要を考える

- 仮説は？
 - －対象患者
 - －エンドポイントは？

課題4 必要な非臨床毒性試験を設定する

- 早期臨床試験の期間をふまえて非臨床毒性試験のデザインを考える
 - －動物種を選ぶ
 - －期間を選ぶ
 - －（ICH M3R2を参考に見ること）
 - －臨床用量で到達すべきAUCをX μ M-h（例、5 μ M-h）と仮定して、非臨床毒性試験で到達すべき曝露量を選ぶ
 - 例、XのA倍、B倍、C倍など

臨床曝露量をベースにして、非臨床試験の曝露量を設定してください。

いている、ということです。もちろんヒトにはまだ使っていません。

この薬を臨床試験に持ち込む価値があるかどうか。特に薬物動態（PK：pharmacokinetics）のプロファイルは十分魅力的か、を考える必要があります。薬効に関連して、5nM、50nMという数字が出ていました。そこをこれからヒトで試していくことになりますが、それで90%抑制できるか50%ぐらい抑制できるか。そのぐらいの活性がヒトで得られれば開発に持っていく意味があるか、などを考えてください。

それからindication（適応）を何にするか。ヒントとして岸潤先生からリウマチのことをお話いただきました*4。チームが別の疾患がよいというのであれば、他のものでもいいです。うちのグループは他のところに投資しますということでも構いません。

その上で、Phase Iの仮説を立ててください。何を仮説にするかは非常に難しいと思います。キーになるのは曝露量としてIC50、IC90がどのぐらいにあるかは分かっていますのでfirst-in-humanの曝露量をどの辺まで上げておくか、でしょうか。もちろん安全性の仮説もあっていいですが、限られたプロファイルからでは安全性については議論しにくいと思いますので、今回ここはさらっとでいいと思います。

薬理的な仮説が立てられるかは非常に重要です。バイオマーカーを使えばPhase Iの段階から活性を見極めることができるかもしれません。

時間がなければターゲットとする曝露量にフォーカスしてもよいです。例えばマイクロドーズでもいいわけですし、もっと高い用量でfirst-in-humanを行いたいというのであればそれでもいいと思います。

ではグループで議論してください。

（この後、各課題（Fig. 3）ごとに上村より説明、グループディスカッションを約60分間繰り返した後、各グループの発表へ。）

*4 岸 潤. 関節リウマチ. 臨床評価. 2012 ; 39(3) : 527-35.

<各グループの発表>

グループ1 課題1の仮説ですが、AKB-048のプロファイルは十分魅力的かについてはあまり深く議論しませんでした。動物の分布容積 (Vd) で、大動物 (サル, イヌ) または小動物 (ラット) の Vd を見ますと十分魅力的、ただ各動物とも半減期が短いので、投与方法、用法・用量について別途検討しなければなりません。臨床適応はリウマチを考えています。ターゲットとする曝露量は今回 IC50 を選択しましたので、トラフで 10nM (非結合型で 5nM) を考えています。バイオマーカー仮説は、今回白血球上の受容体占有率をフルオサイトメトリーで測定するとか、*ex vivo* で白血球を刺激して TNF- α を測定すると思えました。

課題2, 目的・仮説に基づく試験のデザインです。対象は健康人とします。Nは10, 実薬8, プラセボ2が妥当な線と考えました。臨床曝露量はトラフで 10nM なので、0.5 μ M-h と想定しました。最高投与量での曝露量は0.5の100倍の50 μ M-h としました。エンドポイントは薬物動態アナリシスで、先ほどのバイオマーカーを考慮しました。

課題3で POC (proof of concept) 試験の概要を考えました。対象患者はリウマチ、真のエンドポイントは短期間で評価可能なバイオマーカーとして ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein) といった生化学検査値および安全性です。副次は、単回投与なのでみられるかどうかわかりませんが ADL (activities of daily living) を考えました。前薬の影響なども考えないといけないので、プラセボを置く必要があらうかと思えます。

課題4の非臨床毒性試験の設定は、動物種はラット、げっ歯類はサルは費用が高いのでイヌにします。期間は2週間。臨床用量で到達すべき AUC (area under the blood concentration time curve: 薬物血中濃度-時間曲線下面積) は、X μ M-h の大体50倍と考えました。

グループ2 AKB-048を臨床試験に持ち込む価

値があるかどうかについては、ロックアウトマウスで関節炎がみられないということから確実な効果が期待できる。それから、既存のリウマチ薬とは異なる全く新しいメカニズムなのでこの薬剤の魅力的な点はあるだろう。それから、実際の抗炎症作用としても十分なものがあることから臨床試験に持ち込む価値があると判断しました。

実際には病態モデルのデータがないので PD (pharmacodynamics) がわからない。本当に薬になるのか、この化合物が薬剤としてどれだけのパワーがあるかがわからない。実際の PK も種差がものすごく大きい。特にラットでの bioavailability が極めて低いので、このような状態では非臨床のクライテリアから先に進めないという判断もあり得るといふ議論がありました。Phase I の動態学上の仮説としては、データとしてはヒトの白血球の IC50, IC90 しかないので、このあたりを参考にする必要はあるだろう。それから、バイオマーカーについても、TNF- α の放出抑制は期待できるので、それを確実なマーカーとしてみる。バイオマーカーについては別の課題のところでも触れます。

課題2の試験デザインは、対象は健康成人、例数は10例で、実薬8, プラセボ2。もう少し増やすなら実薬10, プラセボ3という案が出ました。曝露量は、ターゲットの AUC は IC90 を選択し、5 μ M-h。最大投与量はその10倍の50 μ M-h を選択しました。

課題3の POC 試験は、対象患者は早期のリウマチ患者、メトトレキサート単独群と AKB-048 併用群との比較です。エンドポイントは実際に上昇しているであろう TNF- α がどこまで下がったかをみることで、これは実際に TNF- α が下がるまでの経過時間や効果に必要な発現時間がわかりませんので、単回投与とすべきか何日間も投与すべきかということが議論できませんでした。最も短い単回投与で確認できるであろうという仮説で話を進めました。

課題4, 動物種は、げっ歯類としてラット、非げっ歯類としてイヌ。投与期間は、先ほど POC

で単回と選択したので、最大の2週間としました。時間切れで臨床用量の到達AUCについては具体的な議論ができていないのですが、個人的な感想としては最大でも5 μ Mの10倍は必要であろう、50 μ M-hと考えました。

グループ3 課題1, プロファイルは魅力的か。*In vivo*での結果が出ていないので十分な評価はできないですが、ヒトでのIC50が5nM, ヒトで投与する上でのmg数としてそんなに大きなものにならないようなので、1つ行っていく価値はあるということが出ました。半減期がすごく短いので、どのくらい投与する必要があるかが話題にはなりました。臨床適応は関節リウマチで考えています。薬物動態上の仮説から予測する曝露量は5 μ M-hを想定し、IC90の曝露を考えた上で評価しました。薬力学的仮説とバイオマーカーをみていくのは*ex vivo*で白血球の刺激試験によって、健康人でもそちらの方が確認できると考えます。安全性はさまざまな安全性試験で特に毒性はみられていないので問題ないということです。

課題2の試験デザインは、対象は健康成人, N数は実薬6, プラセボ2で、最小限とします。用量は、ターゲットとしたい臨床曝露量は5 μ M-hで、最大の投与量は安全性マージンとしてその20倍ぐらいとすることで100 μ M-hです。エンドポイントは、PK, 安全性と、PDの白血球による刺激試験をみていきます。

課題3は時間がなく飛ばして、課題4は、動物種はラットとイヌ。臨床試験なのである程度曝露をかけて行った方がいいということで、ラットは通常行っているということで、イヌが59%というところがあるので、そちらを選択するという形で。投与期間は2週間です。臨床で到達すべきAUCは、最大投与量は100 μ M-hを選択したので、その10倍ぐらいということで1,000 μ M-hぐらいまで確認できる場所を選んだらいいのではないかとという形になりました。

グループ4 課題1, 仮説は、当薬剤は投与が簡便な経口投与であること、かつ、PKプロファイル、IC90, IC50のプロファイルなどをみて血

漿中濃度の維持が困難でないと推測され、臨床開発に持ち込む価値がありそうだという結論に達しました。適応症はリウマチです。

Phase Iの仮説ですが、IC50相当の血中濃度をトラフで得られる投与量ということで、1日1回投与でそのトラフでの投与量が得られるように仮説を立てました。投与量は、ターゲットAUCがトラフでIC50ということで10nM。計算したところ、大体1mgの初回投与量から始める形で、2mgぐらいが相当投与量と考えています。目標とする上限投与量は、トラフの血中濃度でIC90の2倍量で200nM。臨床では20mg投与です。バイオマーカーは、健康人なので割り切って設定しない。安全性仮説は、上限の投与量でもこの薬剤は安全であるということです。

課題2, 試験のデザインですが、対象は健康成人です。標本数は実薬6, プラセボ2を、ドーズステップごとに設定する。エンドポイントは血漿中濃度、そして安全性です。

課題3, POC試験の概要ですが、対象とする患者は軽度から中等度の無治療のリウマチ患者。エンドポイントはバイオマーカーで、TNF- α とIL-6, 関節液中のAKBタンパク量。これは白血球を取り出してウェスタンをかけて、レセプターのリン酸化をみていくアッセイをする。そして投与期間はカバーできる4週間を設定しました。

課題4, 必要な非臨床試験で、動物種ですが、まず2種類必要ということで、ここまでのデータで動物種間に差があまりなく扱いやすいラットとイヌ。投与期間は、POCの試験期間をカバーする必要があるということで、4週間を設定しました。投与量は、非臨床で達成すべき用量ですが、60倍までということで、6倍、20倍、60倍の公比3でステップを切っているということです。

グループ5 課題1ですが、広く炎症性疾患に有用性が期待されるということと、濃度依存的に薬効、効果発現が期待できるというプロファイルで、魅力的なものであると判断しました。臨床適応は慢性関節リウマチ。後は炎症性腸疾患やCOPD(慢性閉塞性肺疾患)、敗血症なども考え

られるとの意見が出ました。ターゲットとする曝露量は100nMです。当初これはトラフではなく平均100nMで行くのはどうかという議論になり、それに行きかけたのですが、課題2に行くトラフで行わないと少し換算が難しいということで、結局はトラフにしました。ただ、半減期が短そうなので、トラフでこの濃度で行えばかなり高曝露になってしまうと懸念されました。

課題2は健常人で実施します。Nは実薬8+5人でどうかとなりました。ターゲットの臨床曝露量は2.5 μ M-hを考えました。今回は安全性を重視するというので、最大投与量での曝露量は5 μ M-hと抑えたらどうかとなりました。エンドポイントはPKプロファイルと安全性の評価です。

課題3, POC試験の概要。対象は慢性関節リウマチ患者50名。2週間投与を行って、エンドポイントは可能であれば滑液中のTNF- α でみる。もう少し実用性が高いと考えられるのはリンパ球のサブセットやMMP(matrix metalloproteinase)-3。後はCRP等の炎症所見。

課題4, 動物種としては、1つはマウス。これは、代謝プロファイルが一般的にヒトに近い。後は、マウスの疾患モデルが既にあることがわかっている。もう1つはイヌで、bioavailabilityが高いということで高曝露が予想されるのでイヌで行う。期間は2週間で、臨床用量で到達すべきAUCは2.5 μ M-h、最後の非臨床毒性試験で到達すべき曝露量は100倍と設定しました。

<総合討論>

司会(上村) ご発表ありがとうございます。グループ1はターゲットをIC50にしていますね。ほとんどIC50か90かで選択されていますが、IC50か90かという議論はありましたか。

参加者 IC90までトラフで求める必要はないのではないかということでIC50に決まりました。

司会(上村) 90を選ばれたところはどこですか。逆に言えば、50でないという何かがあったのではないかと思います。

参加者 材料が少なすぎるので高い方を選んだという。

参加者 特に理由はないですが、きちんと効かせた方がいいかなという雰囲気でした。

司会(上村) プロファイルが全部把握できているわけではないのと、非常に省略した形で情報を出しているのが難しかったと思いますが、高い方が確かにバイオロジーをきちんとみていくためには必要ですね。ただし、あまり高いところを攻めてしまうとうまく行かない可能性もある。特に投与間隔を例えば12時間にするか24時間にするか、投与間隔によっては非常に高いAUCになってしまう可能性もあります。

PKのターゲットでは、IC50でも90でもいいですが、もう少し詰めたところでPKの仮説ですね。例えばIC50、トラフの濃度ですが、統計的な仮説を立てる上で、平均値で考えるか、区間で考えるか、という問題があるかと思います。

平均値でIC50なりIC90なりに到達しているとすれば、仮に平均を中心にして濃度の高い方と低い方にポピュレーションが分布していたら、被験者の半分しかIC50なりIC90なりに達成していないわけです。これは個人的な考えですが、信頼区間で下側が、少なくとも1つの用量でPKターゲットを超えているのが1つの目安になるのではないかと。仮説を考える時に平均なのか信頼区間なのか、その辺の議論はなかったですか。

参加者 議論はしていませんが、私は平均でいいのではないかと思います。ヒトでどう反応が出るか全然わからないところで、あくまで平均でそれをPOC試験のおそらく真ん中の用量に持ってきて、その上も行うわけですから、Phase Iの6例ぐらいのところでは信頼区間でという議論をするよりも、私は簡単に平均でいいのではないかと思います。

司会(上村) そちらのグループは、ターゲットはIC50ですか。

参加者 IC50か90か議論はして、楽観的な仮説として、IC50を24時間で達成する。しかしそれでは効かない可能性もあるので、IC90の2倍

の濃度まではPOC試験で使えるようにPhase Iで曝露を確保したいという議論でした。

司会 (上村) 逆に言えば、高い用量設定で高いところまで到達できると想定されているのですね。似たような考え方だと思いますが、ある曝露量のところで何かバイオマーカーなりを使って開発していくのであれば、そこでの濃度は非常に重要です。効かない、つまり、バイオマーカーのレスポンスが全くなかったという結果が出た時にあきらめられるかが1つ重要になってくる。あきらめる、つまり開発中止を決断するためには、ある程度臨床での曝露量が上がっているということが前提になるのではないかと。少しおとなしいところ、つまり低い曝露量のところで試してみて、駄目ならそれでもいいという考え方もあるかと思いますが。

もう1点、ほとんどのグループは2週間、長いところで4週間という動物実験を組まれましたが、ラットとイヌとサルでbioavailabilityがだいぶ違いますよね。マイクロドーズを行って、その辺のヒトでの薬物動態を早期にみて駄目なら早くあきらめようとか、そういう話が議論に上がったグループはありますか。

参加者 そういう議論をする時間がなかったと思います(笑)。

司会 (上村) わかりました。エンドポイントはTNF- α を使うといろいろなところで出てきましたけれども、TNF- α を使った時にどの程度までレスポンスがあれば臨床での効果につながるか、その辺が難しい問題だと思います。バイオマーカーから臨床にどうやってトランスレーションが起こるか、同じような議論がこの10年ぐらいずっとされていますが、なかなか突破口がない。これから別のマーカーが、ひょっとしたら出てくるのかもしれませんが。

本日の議論のポイントとして、clinical exposureを設定し、通常のPhase Iでそれよりも高い曝露量が得られる用量まで持っていくという考え

方が示されました。そこが確保できていないと、POC試験、次の試験で、安全に高い用量での研究ができません。

ただ、最近の探索的な臨床研究という考え方の中ではそんなに高いところまで行かなくて、コンパウンドの薬物動態なり薬力学的なところをもっと低い曝露量のところでみようという考え方も出てきましたので、必ずしも高いところに行けばいいということでもないという考え方もあると思います。探索的な部分というと、例えば無毒性量の半分ぐらいのところまでしか上げないというPhase Iも海外では最近盛んに行われていますね。

熊谷 準薬効量の早期探索型の臨床試験は、多分日本ではまだ全然行われていません。そのような試験なら臨床試験も少なく済むし薬は薬なのですが、今まで追っかけの臨床開発しか行っていなかったもので、そういう体制にはまだないというのが本当のところだろうと思います。だから最高用量、いわゆる第I相試験の最高用量ですが、欧米のようにMTD (maximum tolerated dose) まで求めるという風習が日本にはなかったのです。

ところが最近日本でfirst-in-humanを行う時に、無毒性量とトキシコキネティックデータから設定した最高用量に到達しないということが結構起きています。つまり、期せずして日本でもMTDをみている。

もう1つは、2009年のE14ガイドライン^{*5}でsupratherapeutic doseをみなければいけないということになって、これはワーストケースシナリオに基づく最大の血中濃度の曝露をカバーできる投与を行わなければいけないことになりますので、今まで日本で行われていたような、臨床用量の大体3倍行っておいたら回復もカバーできるからこれでいいかというやり方はもうあり得ない。ですから10倍ぐらいというのが多いのではないかと思います。

司会 (上村) そうですね。海外だと一般的には10倍以上、行けるところまで上げるというの

*5 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について。平成21年10月23日 薬食審査発1023第1号。

が多分海外のマキシマムの考え方で、MTD、要するに何らかの有害事象が出るところを、ヒトで出し切るところまでに上げていくやり方もいまだに主流です。課題の中に、臨床用量から設定してどのぐらい高いところまで上げますかという質問があったのはそういう意図だったのです。10倍ぐらいあると、後の開発プロセスでいろいろな試験をする中で安全係数が保たれる。例えば supratherapeutic dose と言われるドーズでの試験や QTc 試験などを求められた時に、第1回目の Phase I でそこまで曝露量が上がってれば比較的安心して入れますが、もしもそこで3倍しか上げていないというと、10倍以上というのはできない。

仮に開発の phase が上がって、QTc 試験を行う段階になって、臨床用量の5倍、10倍の投与ができないとしたら、そこから先の開発が厳しくなるでしょう。

稲野 我々の議論では、患者さんを対象とする、しないはリウマチの適応で考えれば滑膜の炎症を抑えることになるので、関節への移行をどの段階でみようかといった話はありました。

司会 (上村) グループ2で、病態モデルの PK/PD が無いのが不安材料ということでしたが、確かにないですね(笑)。実を言うとグループディスカッション用に想定した課題がもう少しあって、その1つ追加する動物の実験があれば何か? というのがあったのですが、それは時間の都合で入れていなかったのです。動物の PK データは非常にばらついていて、難しくなるのであまり深く議論はしないつもりだったのですが、half life が短いとか、一方で Vd のデータは非常にいいなど、議論を深めていただけてありがたいと思いました。

ラットで非常に曝露量が上がらない。生体利用率が2.6%で、イヌが59%。すると1つの issue として非臨床の動物としてラットでいいのかという話が出てくることは当然あると思います。実際にグループ5はマウスを選択した。その理由は、生体利用率が不安だからということによろしいです

か。

参加者 実はマウスとラットをそこで比較したわけではなかったのですが、イヌを選んだ理由は bioavailability です。マウスは、リウマチのモデルマウスがあることを教えてくれたメンバーがいたので。

司会 (上村) グループ5はリウマチ以外にも COPD や炎症性腸疾患を、ひょっとしたらということを狙われたと思いますが、リウマチに落ち着いたのはなぜですか。

参加者 多分リウマチに誘導されているというのはわかったのですが(笑)、COPD で材料を用意するのは難しそうな雰囲気でした。

司会 (上村) COPD にしてもリウマチにしても、他の疾患も含めてですが、バイオマーカーのところで、もっと早い時期に薬効が見極められるものが新しく出てくれば非常にいいのですが、それはなかなか難しい。

樋口 大変おもしろく興味深い発表でした。忘れたことがいっぱい出てきて、これは上村先生の偶然の仕掛けだと思いました(笑)。私は動態屋なので、Fig. 2の動物のクリアランスからアロメトリックスケールでヒトのクリアランスを見積もって(クリアランスは意外とうまく回帰される)、課題2、課題4での曝露量・初回投与量算出を議論するグループがあるのかなと期待していましたが、時間不足も手伝って、課題2に設けられた用量・トラフ濃度・AUC値関係に基づいた換算に終始したことが物足りませんでした。

中野 これぐらいの臨床用量にしたいと思った時に、それより低い用量を開始用量として設定しますね。最高用量に関しては、後で TQT (thorough QT/QTc) 試験を行うので、予定臨床用量の5倍や10倍ぐらいの用量をカバーすべきですが、これまではあまりこのことを考えていなかったような気がします。もちろん中心はあくまでも薬効が出そうな用量ですが、今日は PK で用量を設定しましたが、予定臨床用量を囲むようにし、用量範囲は広くとることが大事だということクリアにしたいと思いました。

小林 熊谷雄治先生や他の先生方にもお手伝いいただいてfirst-in-humanのガイダンスを作っていますが*⁶、難しいのは、製薬会社の方がよく規定を明確に決めてほしいと言うのです。しかし、細かく作ってしまうと、全くフレキシビリティがなくなってしまうのです。あくまでもガイドラインではなくてガイダンスですから、ケースバイケースで参考にしていただく程度でということだと思います。

松本 臨床試験を行う側に立っていると、持ってきてもらったプロトコル通りに行えばいいと考えがちですが、臨床に来るまでの過程を共有するという大変貴重な経験をさせていただきました。

中島 いろいろな部門の人と話すことが非常に大事だと改めて感じる機会でした。動物種の議論では皆さんサルのデータを避けているように感じました。POC試験のバイオマーカーの検討については臨床工学が必要になってくると思います。臨床の先生方の情報も非常に大事です。例えば抗リウマチ薬のメソトレキセートを投与して、実際に臨床症状が改善してくるのは大体2カ月、3カ月後ですが、バイオマーカーの数値としてはもっと早い時期に動いてくるものもあります。臨床からの情報も十分に利用して、いかに適切に薬効を評価していく必要があるか、その重要さを今回改めて感じました。

家入 私も体内動態を行っている人間として、動物実験の結果は大事だと思うのです。ラットとイヌとサルのデータが出ましたが、このあたりの議論をもう少しできたらよかったという印象を持ちました。

小野寺 動物種を選ぶところは、ガイダンスやガイドラインに書いてありますが、具体的には書けないところもたくさんあります。適切な動物種を選ぶという、何をもちって適切なのかという判断はものによって非常に違います。今回も少ないデータしかない中で、多くの方がラットとイヌを選びました。しかし本当にそれがいいのかどうか。

今日の話の中で、次の段階のことも考えながらfirst-in-humanの用量を決めていますが、まずはfirst-in-humanの試験で行ったヒトのデータをどこまで読み込んで動物データと比較するかですね。ヒトでの最初のデータが動物のどれに当てはまるかきちんと振り返ってみることが重要です。ヒトで臨床試験が開始されると動物試験のデータはほとんど見なくなってしまい、ヒトでのデータだけを重視する傾向があります。そうではなくて、得た動物でのデータを基にしてfirst-in-humanの設定やいろいろなデータを集めるわけです。そのデータが得られている動物のデータと比較し同じ点や異なる現象を考えて、次相の臨床試験に進んでいくために動物試験で必要な情報を見極めなければならない。投与期間が長くなったり用量を増加する場合、動物試験の結果をみながら臨床試験を進めていきます。その時に、動物試験のデータをどのように読むか考えないと、せっかく行った動物試験のデータ、非臨床試験のデータがヒトに生かされないことが往々にしてあります。多くの方が、ヒトで試験が始まってしまったならば、動物のデータよりもヒトのデータの方が優先すると考えます。もちろん多くはそうなのですが、治験を進めていくうちに、ヒトでわからないものがあります。

1つ気になったのは、first-in-human試験を実施する際、この薬効、このメカニズムでの試験を行う時に何を注意してみななければいけないかという議論をどこまでされたか。普通の一般的な毒性を注意するのか、薬理作用に起因した反応が出てくるかなど、闇雲に動物でのデータをとるのではなく、もちろんそれも大切ですが、この薬効だとTNF- α を抑制することになり、免疫系に関する臓器や機能にいろいろな作用が起きる可能性があるので、臨床試験では普通の検査にプラスして種々の血球サブセットの変化を調べるようなことを、試験の初期に実施してみるという考え方も必要なのかなと思いました。

*⁶ 厚生労働省医薬食品局審査管理課、「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)」に関する御意見・情報の募集について。平成23年5月11日。

いろいろな部署、分野の方、動態、企画、非臨床、臨床の実際に投与する人などいろいろな立場の人が何を考えているのかを共有することが大切だと思いました。

佐藤 普段PMDA (医薬品医療機器総合機構) や厚生労働省の人間は、この産みの苦しみの後、最後完成形だけを見てそれでいい悪いと言う、いいところ取りの格好いいところしか行わないのです。こうしたワークショップをPMDAでも、審査担当者や相談を担当する人間が研修として行っていければ1つのスキルアップになるのではと思いました。

小野寺先生と同じように、first-in-human、世界で初めて投与する中で、安全性の議論、上村先生が安全性の仮説は置いておいてというところがありました。やはり行政側はそこが非常に気になります。今回のこの限られた情報の中では限界があったとは思いますが、投与経路もさりと行ってしまったのですが、この段階で投与経路はあまり気にしないでいいものなのか、後学のためにお聞かせいただければと思います。

司会 (上村) おっしゃる通りで、本来first-in-human 試験の主たる目的は典型的なPhase I の目的、安全性です。だからPKやPDのレスポンスが非常に大事でも、主仮説という意味では安全性の仮説を第一番に出すべきだと思います。今回は安全性を評価するにあたって非臨床での毒性試験のデータをこれから作っていくという段階からの話にしてしまったため、first-in-humanでの安全性の評価法についての議論が限られてしまい、申し訳なかったです。

もともと医学部では毒性のことなど全く勉強する機会もないのです。毒性は出ない方がいい。クリーンな試験ならそれに越したことはないという感覚がずっとあったのです。そうではなくて、コンパウンドやクラスごとの毒性を毒性試験の中で出し切って行うというのが大切なのではないかと思います。臨床の側も、毒性データがきちんとあって、こういう毒性が出ると予測がついた方が対応しやすい。

毒性試験の中で非常に問題になるそのクラス特有のものがあるなら、それはきちんと見えるような形をfirst-in-humanの段階から、当然、特異的なマーカー等があれば入れ込んでいくことが必要です。まず、その毒性がモニター可能な毒性かどうか。例えば肝障害が出てトランスアミナーゼが上がっていたようなものは、確かに測れば見ることができますが、ある特定の臓器で細胞レベルのネクロシスが起きているものがあっても、それを見ることができなかつたら、first-in-humanをどんなに頑張ってもそこをモニターすることは不可能になります。そういう意味では、モニターできる毒性か、モニターできない毒性が出ているのか、この2つには天と地ほどの差があって、そういったところも議論できればよかったですと思いますが、今回は時間が十分にありませんでした。

参加者 投与経路についても、内服だけではなくいろいろなものを含めて議論できたらよかったですね。適応が変わる可能性もあります。抗炎症作用があるということだけで、また逆に、外用剤の場合は意外とあまり頓着がない。それらの現状を少し知りたいというのがあったのです。将来的にはそうした話題も入れていただければと思います。

司会 (上村) 今回、リウマチでなくてもいいですよと何回か言ったのはそういうわけで、急性皮膚炎などでもいいと誘導しすぎてしまいました。以前外用の場合、first-ON-man 試験と冗談で言っていましたが(笑)、やはり皮膚は皮膚の領域で議論すべき課題も多くあると思います。

熊谷 私は動物の薬物動態のデータはあまり当てにしていないのです。「入るんだ、よかった」ぐらいしかみていない。動物種によって全然違うことが多いので、どの型に当たるかわからないし、当たっても大体ログ・ログスケールで当たっているので、桁が当たっているだけというのが感覚的に多いのです。

では何を一番重要視しているかということ、トキシコキネティクスのデータで、AUC、曝露レベ

ルで考えると、動物の毒性所見はほとんどヒトに外挿可能であるという考え方を持っています。それをきちんとケアしていれば、ヒトにおける毒性の回避はほとんどできると感じています。それができなかった例がTGNだったのですが、これも薬理作用から綿密に考えれば回避可能である。そういうところまで世界のfirst-in-humanは辿り着いたと思っています。

上村先生がおっしゃったモニター可能かというのも非常に重要です。もう1つ付け加えると、その変化は組織学的変化が出る前に検出されなければいけない。Irreversibleなものになる前に検出されなければいけない。これが非常に難しいところで、今そのためのバイオマーカーを我々も含めて皆で使えるものはないかといろいろ探しています。肝障害だったら、AST、ALTは早期発見のためには全然使い物にならない。クレアチニンも急性腎障害のマーカーとしては失格なので他のものを探そうという状況にあります。

もう1つは初期投与量、最大投与量を今日皆さん決めて「ああ、できたな」という気になっていると思いますが、例えば公比2で今の用量を上げていくと20ステップ必要だとかえらいことになる。実際我々も本当にびくびくしながらfirst-in-humanを行っています。特に最初の投与の時には、アクティブ1、プラセボ1で丸一日使っています。場合によっては48時間後に同じ投与量で、例えば2例ずつや3例ずつ。安全なものはそこで5例や6例行うこともあります。非常に時間をかけて行っています。その労力を考えると、20ステップもやられたら、会社も潰れるかもしれないし我々も潰れるかもしれない。次に行う時はぜひfeasibilityも考えて(笑)。

司会(上村) せいぜい10ステップぐらいだっ

たら？

熊谷 何とかなると(笑)。

司会(上村) 大体AUCを使って毒性マージンを考えるということが多いと思いますが、これも結局動物の投与が大抵1日1回。それで別に、例えばCmaxとAUCを意図的に変えて毒性を見ているわけではないですよ。そうすると、本当にある毒性がAUCに引っ張られた毒性なのかCmaxなのか、あるいは、濃度依存的なthresholdがあって、その曝露量が維持されている時間が問題なのか。その辺が実はよくわからないものがあります。それでも大体CmaxとAUCは相関しますから、AUCで見ればCmaxも大体カバーされているのかもしれませんが。本来はCmaxも少し見ていった方がいいのですが、今日は時間がなくなってできませんでした。

大橋 今日の上村先生に企画を立てていただきました。行政の立場から佐藤岳幸先生、シーズ探索の立場から辻先生、毒性の方で小野寺先生に加わっていただき、ファシリテータとしてこの分野で活躍されている先生方に集まっていただきました。アカデミア、企業、規制当局などいろいろな立場の方々が参加して自由な意見を述べるのができたと感じています。このような会をまた企画したいと思っています。

日本で行われるfirst-in-humanは、まだまだ数が少ないと思います。小林真一先生が中心になってfirst-in-human試験のガイダンスの案が出て、次第に日本でも環境が整ってきました。

ワークショップというのは、皆がアクティブに参加して汗をかくということだそうです。今日は長い時間本当にお疲れ様でした。主催者側から感謝の意を述べさせていただきます。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究）
分担研究報告書

データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備

分担研究者：内田 英二 昭和大学病院臨床試験支援センター長
昭和大学教授 研究推進室長
研究協力者：川村 芳江 昭和大学病院臨床試験支援センター

研究要旨：本年度（平成23年度）はPromasysを用いた前年度の作業を拡大すると共に、実際の使用経験に基づきチュートリアルを改善すること、また、多施設共同研究でのデータ収集および処理に関してPromasysとPromasys WebCRF（WebCRF）の活用を検討することを目的とした。昭和大学病院臨床試験支援センターを試験事務局兼データセンターとして、韓国ソウル大学との国際共同臨床薬理試験を含む5つの研究を実施している。Promasysのデータ入力に特化したチュートリアルをビデオ形式で提供することにより、データ入力担当者への操作説明を効率化した。WebCRFの導入により多施設共同試験のデータエントリーが容易になったことが示された。今後は、新しく実装されたエディットチェック機能や電子署名機能を用いることで更なる品質確保が期待される。

A. 研究目的

本ネットワークのデータマネジメントシステムであるPromasysは下記の特徴を持つ：①米国FDAの電子記録の規制である CFR21 Part 11に適合している。②「Study Life Cycle」の概念に基づいて、臨床試験がどの段階（作成段階、実行段階、解析段階、等）にあるかによって実行処理が規定される。③データベース構築にプログラミングの予備知識が不要である。④ワークシートや症例報告書（CRF）の出力が容易である。⑤アクセス権限の細かい設定ができる。⑥クエリ処理が容易である。⑦データの品質保証が確保できる。⑧多種多様のレポートが出力できる。

本年度（平成23年度）はPromasysを用いた前年度の作業を拡大すると共に、実際の使用経験に基づきチュートリアルを改善すること、また、多施設共同研究でのデータ収集および処理に関してPromasysとPromasys WebCRF

（WebCRF）の活用を検討することを目的とし

た。

B. 研究方法

1. オンラインチュートリアルの作成
多施設共同研究の実施に伴いPromasysの利用者が急増し、従来の紙媒体のチュートリアルを用いた説明では対応が困難になった。この状況に対応するため、実際の操作をムービーで説明する形式のチュートリアルを作成し、動画配信サイト及びデータセンターホームページを通して配信した。
2. 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメントを実施した。
3. Promasysのバージョンアップを行った。
4. 複数の多施設共同研究の実施・準備を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験データマネジメントシステムであるPromasysへは被験者の個人データを入力する

ことができる。Promasysのサーバーを持つ医療機関が独自に臨床試験を実施する場合にはPromasysに個人情報を入れることは可能である。しかしながら、本データマネジメントシステムをネットワークで使用する場合は、識別コードを入力することで個人情報の匿名化を図る。被験者のイニシャル、住所等、被験者個人を識別できる情報は取り扱わない。ネットワーク医療機関では識別コードと被験者情報との対応表を作成し、各医療機関の責任の下で個人情報を管理する。被験者のデータは匿名化された形でデータベースに入力され解析されることを、試験参加の説明同意文書に記載し被験者の同意を得る。

C. 研究結果

1. オンラインチュートリアル作成

PromasysのEDCコンポーネントであるWebC RFにおける被験者登録・データ入力に特化したオンラインチュートリアルを作成した。国内多施設共同研究2件における使用に日本語版を作成し、国際共同研究1件における使用を想定した英語版の作成も行った。現在、これらのマニュアルをインターネットで閲覧可能とするための作業を継続している。

2. 臨床試験の進捗管理およびローカルデータマネジメント

前年に引き続き昭和大学病院で実施中の医学研究及び治験のローカルデータマネジメント業務を以下の通り行った。

- 医学研究における被験者の適格性の確認および確実な症例登録
- Promasys および依頼者提供のEDCシステムへのタイムリーなデータ入力の補助
- 医学研究におけるデータ入力及びデータクリーニング

- 医学研究におけるデータ解析用のデータセットの出力

昭和大学病院臨床試験支援センター（CTSC, Clinical Trial Support Center）においてデータマネジメントを実施中の臨床研究は、下記の通りである：

- ・ SOS-J（多施設共同）
- ・ SEACOAST（多施設共同）
- ・ Acebutolol（国際共同）
- ・ P-BNSPAL-S01（単施設）
- ・ TOLBIO-CHF（単施設）

各研究の database definition を添付する。

3. サーバーのグレードアップ及びPromasysのバージョンアップ

昨年度末に、多施設共同観察研究においてCTSCが事務局兼データセンターを担当するため、CTSCのPromasys同時ログインユーザー数を5から20にアップグレードした。現行のサーバーではスペック不足の懸念があったため、より強力なマシンへのアップグレードを行った。Promasysの運用に適し、かつ比較的安価なサーバー・無停電装置(UPS)の購入について、レンタルの可能性も視野に入れ、ベンダーとの調整を行った。参考までに機種及び仕様を下記に示す。

- 機種：Hewlett-Packard ProLiant ML320
- プロセッサ：Xeon E5506; 2.13GHz 4C
- 物理メモリ：8GB
- ストレージ：450GB SAS x2 (RAID1 構成)
- 基本ソフト：Windows Server 2003 R2
- アンチウイルス：エフセキュア
- その他：無停電電源装置 (UPS T750 G2)

OSは今回Windows Server 2003 R2としたが、Promasys自体は、Windows Server 2008以降でも動作する。移行前のサーバーOSがWindows Server 2003 R2であったこと、またWindows Server 2008を使用することによるパフォーマンス増加についての報告がないことから、引

き続きWindows Server 2003 R2を使用することとした。

レンタルについても検討が成されたが、データベースサーバーとして十分な性能を確保する場合、レンタル費が高価格になることがわかった。そのため、情報管理センターのインフラを引き続き利用し、サーバーは買い取りで行うことで総合的なコストダウンを図ることとした。

CTSCのPromasysをバージョン6.2へアップデートした。アップデートにより、下記の機能が追加された（バージョン6.1比）：

- 1) エディットチェック機能が実装された。バージョン6.1以前より、スクリーニングや検査値についてある程度の入力規則やチェックを設けることが可能であったが、バージョン6.2からは全ての項目に対して様々なエディットチェックの定義が可能になった。これを用いることで、例えば女性において妊娠検査のデータが入力されていない場合にアラートを表示することや、複数のうつ病評価尺度間で矛盾する結果が出た場合に確認を要求する等のことが可能になった。エディットチェック抵触時に表示するアラート内容は、自由にカスタマイズが可能である。また、一つの項目に複数のエディットチェックを組み込むことも可能である。
- 2) クエリの一括生成が可能になった。上述のエディットチェック機能と連携し、エディットチェックに抵触した項目に対して、クエリの一括生成が可能になった。これにより、データセンターにおけるクエリマネジメントを大幅に簡素化できる。また、この際に新規発行されたクエリを自動的にPDF媒体でユーザーへ配信することも可能になった。
- 3) 電子署名（ReviewとApprovalの二段階）がWebCRFからも利用可能になった。電子署名さ

れた項目は凍結され、管理者権限でのみ更新が可能な状態になる。電子署名を用いることで、多施設共同研究等において各施設で複数のデータ項目（或いは被験者の全データ）を一括で仮固定することが可能になった。データの仮固定を各施設で行えば、データセンターのマネジメント業務量の軽減が可能である。

4) 上記以外に、様々な不具合が修正されており、使いやすさの向上が図られている。

4. 多施設共同研究の実施及び実施準備

昭和大学病院臨床試験支援センターを試験事務局兼データセンターとして次の研究が行われた：

- 1) 多施設共同観察研究「Syncope Observation Study in Japan (SOS-J)」の実施を開始した。本研究は、目標症例数1000例、最大60施設の参加を予定している観察研究である。平成24年3月1日現在、151例分のデータ入力が行われている。
- 2) 多施設共同観察研究「Safety and Efficacy of Anticoagulant's Therapy (SEACOAST)」の実施を開始した。本研究は、目標症例数1000例、最大20施設の参加を予定している観察研究である。平成24年3月1日現在、279例分のデータ入力が行われている。
- 3) 国際共同研究「An open-label, single-dose, two-treatment, randomized, cross-over study to investigate the effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acebutolol in healthy Korean and Japanese volunteers」の実施を開始した。本研究は、大分大学医学部附属病院とソウル国立大学病院が共同で行い、各施設で現地被験者8名が参加する。被験者のエントリー、データ収集ともに終了しており、データ入力は今年度中に完了し、来年度中に結果の発表が行われる見