

medication regimen.

There were 91 patients, with a slight pre-dominance of males (55M, 36F); mean age of 68.8 years with a broad age range, mean disease duration of 6.7 years, again with a very broad disease duration range from 1 to 22 years, and a mean Hoehn and Yahr score of 2.5, with a broad range between early, newly diagnosed disease and the most severely affected patients (Table 5).

5.2 Medication use

Fig. 1 is a snapshot of the percent of our 91 patients that are being treated with particular anti-Parkinsonian drugs. You'll notice from Fig. 1 that by far and away the most commonly used medication in these patients is levodopa, with 95 percent of patients being on levodopa. We certainly use levodopa at all disease stages, from mild to severe. Second and third are pramipexole and entacapone which are each used in approximately 40 percent of our patients. Other drugs are used much less commonly. About 10 percent of patients are on cabergoline, and this is an ever diminishing number because of safety concerns (particularly concerns about fibrotic reactions) surrounding the ergot dopamine agonists. About 8 percent of patients are on apomorphine. This would be higher than the average in Australia and it reflects the fact that

that our clinic has a special interest in the use of apomorphine for patients with PD. And we have approximately 5 percent of patients, respectively, on selegiline, amantadine and anti-cholinergics.

Table 4 RAH Parkinson's Clinic: Casenote review

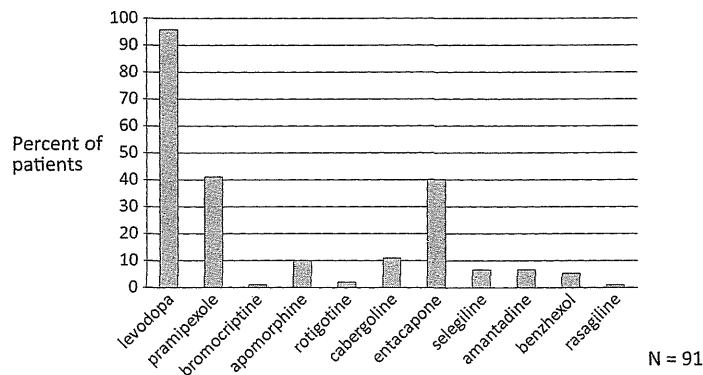
<ul style="list-style-type: none"> • 119 consecutive patients • 28 excluded <ul style="list-style-type: none"> – 18 PD treated with DBS – 10 diagnosis other than PD (1 CBD, 3 MSA, 4 PSP, 1 FTD-parkinsonism) • 91 patients with medically-treated PD <ul style="list-style-type: none"> – Gender – Age – Disease duration – Severity – Medication regimen

CBD = corticobasal degeneration
 MSA = multiple system atrophy
 PSP = progressive supranuclear palsy
 FTD-parkinsonism = frontotemporal dementia-parkinsonism

Table 5 RAH Parkinson's Clinic

<ul style="list-style-type: none"> • 91 patients (55M, 36F) • Mean age 68.8 yrs (range 46-86) • Mean disease duration 6.7 years (range 1-22) • Mean Hoehn and Yahr 2.5 (range 1-4, SD 0.9)
--

Fig. 1 Medication use



5.3 Treatment with levodopa, pramipexole, entacapone

Looking at the doses that are used in our Parkinson's patients, here I've graphed the severity according to Hoehn and Yahr score against levodopa daily dose. And I think it probably reflects what Professor Nomoto has said about non-Japanese patients being on high doses of levodopa. In our most mildly affected patients, we have mean doses of about 400 mg a day and there's a fairly clear correlation with increasing disease severity and increasing dose. In our most severely affected patients, we have a very broad dose range; probably a mean daily dose of approximately 1 gram a day and there are some patients who are on very high doses of levodopa of approximately 2 grams a day. The use of very high levodopa doses (> 1.5g/day) is something we very much discourage now. In the past there was a tendency to use much larger doses of levodopa. Many of our patients on larger doses would have had long disease durations and would have developed a degree of psychological dependence on high levodopa intake.

5.4 Most common PD medication regimens

Pramipexole and entacapone were each used in

about 40 percent of our patients (Table 6). Firstly, pramipexole. There isn't the same correlation between disease severity and dose for pramipexole as we saw for levodopa, except perhaps to say that our most severely affected patients don't tolerate the dopamine agonists very well, largely because they often have cognitive impairment and issues with postural instability and orthostatic hypotension. So we can't use very high doses in these patients. But in the mild to moderate disease spectrum, broad dose ranges for pramipexole are seen from about 125 microgram a day (this dose would probably be in patients where it's being used to treat restless legs syndrome) up to 4.5 mg daily. Secondly, entacapone. In Australia, entacapone is restricted by the government to patients with fluctuating disease, and cannot be used (or at least is not subsidized by the government) for early disease without motor fluctuations.

Table 6 summarized the medical management of PD in our clinic, taking into account patient age and severity of disease, including the presence/absence of motor fluctuations and dyskinesias. In young patients, we prefer to use either dopamine agonist monotherapy or combined levodopa-dopamine agonist therapy, with a view to the agonist

Table 6 Most common medication regimens

Mild disease No motor fluctuations H and Y 1-2	Moderate disease Fluctuations/dyskinesias H and Y 2.5-3	Severe disease Fluctuations/dyskinesias H and Y 4-5
DA monotherapy (young patients)	levodopa/entacapone +/- DA	levodopa/entacapone +/- DA
levodopa monotherapy (older patients)	levodopa plus apomorphine (bolus or infusion)	levodopa plus apomorphine (bolus or infusion)
Combined levodopa/DA	Occasional use of selegiline	Occasional use of amantadine for dyskinesias
Occasional use of anticholinergics in young, tremor-dominant patients	Occasional use of amantadine for dyskinesias	Occasional use of duodopa
DA, amantadine and anticholinergics avoided in the very elderly/cognitively impaired		

DA = dopamine agonist
H and Y = Hoehn and Yahr score

having a levodopa sparing effect. In older patients with mild disease, we would more commonly use levodopa monotherapy. We only occasionally use anti-cholinergics in younger patients, and avoid them altogether in older patients. Virtually all patients with moderate disease will be on levodopa, to which we would usually add entacapone and, where possible, a dopamine agonist. We use intermittent apomorphine in selected patients with moderate disease who have disabling off periods. We occasionally use selegiline and amantadine, the latter for dyskinesias, but only in the minority as you saw from Fig. 1 (only in about 5 percent). The most severely affected patients, who often encounter difficulties with cognitive impairment, falls, and gait disturbance, are managed primarily with levodopa and entacapone. Dopamine agonists may be used in some severely affected patients (especially younger and cognitively intact patients). Where possible and practical, we use apomorphine infusions in some of these patients, and occasionally we use amantadine for dyskinesias. We avoid the use of dopamine agonists, amantadine and anticholinergics in very elderly and cognitively impaired patients.

5.5 Adverse effects of dopamine agonists in PD patients

A brief word about the adverse effects of dopamine agonists in our population (Table 7). Many of the adverse effects we see are probably seen globally (eg. orthostatic hypotension, sedation, constipation). However, I want to spend what remains of this talk talking about an adverse effect which is very topical at the moment: impulsive and compulsive disorders. Impulsive and compulsive disorders particularly occur in younger PD patients on high dose dopaminergic therapy (especially dopamine agonists). I think there may be important racial and cultural differences affecting the susceptibility of PD patients to impulsive and compulsive disorders,

and the way in which these disorders manifest.

6. Impulsive and compulsive disorders in PD

The impulsive and compulsive disorders in Parkinson's disease can be broadly categorized into three main types – the impulse control disorders which include pathological gambling, compulsive shopping, binge eating, and hypersexuality; punding which involves the repetitive performance of tasks, seemingly without purpose, and the dopamine dysregulation syndrome, which is the habitual self-dosing and overdosing by Parkinson's patients with dopaminergic medication beyond what is prescribed by their physician (Table 8).

Table 7 Adverse effects of dopamine agonists in our PD patients

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Older patients (> 70 years) <ul style="list-style-type: none"> – Confusion, hallucinations – Orthostatic hypotension – Sedation • Younger patients (< 70 years) <ul style="list-style-type: none"> – Leg oedema – Sedation – Constipation – Impulse control disorders |
|---|

Table 8 Impulsive and compulsive disorders in PD

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Common in English-speaking societies <ul style="list-style-type: none"> – Punding in 8% – Impulse control disorders in 14% (17% in those on DA) • Is the manifestation of ICDs influenced by culture and cultural taboos? • Is susceptibility to ICD influenced by genetics? <ul style="list-style-type: none"> – Dopamine receptor D3 gene polymorphisms influence stimulant-induced behavioural response to novelty |
|--|

Pritchard, et al. *Brain Res Bull.* 2006 ; 70 : 296-303.

The video provided by my colleague, Dr Graham Norton, is of a 70 year old woman with a 10 year history of Parkinson's disease, who is on 1 gram of levodopa and 2 mg of cabergoline per day. She compulsively collects and hoards spoons. There are 1,000 spoons in her collection and she spends a lot of time, including overnight, organizing and re-arranging her collection. This is an example of punding, the repetitive performance of a task without apparent purpose. Her other hobby is wood-work, which she does compulsively as well. Despite her dyskinesias, as you can see she uses the saw with surprising dexterity This is an example of punding of the collecting and hoarding type.

Impulsive and compulsive disorders are not at all uncommon in PD patients in the English-speaking literature. Punding is estimated to occur in 8 percent of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders in 14 percent (up to 17 percent in those treated with a dopamine agonist). I think it's very interesting to speculate whether the manifestations of impulsive and compulsive disorders are influenced by culture and cultural taboos. For example, cultural taboos may potentially influence the expression of certain impulse control disorders, such as over-spending and hypersexuality. And, returning to my previous theme, is it possible that pharmacogenetic factors may influence a patient's susceptibility to impulse control disorders? We heard earlier that polymorphisms in the

DRD-3 gene influence a patient's motor response to pramipexole and the susceptibility to tardive dyskinesia from neuroleptic medication. It has also been shown that polymorphisms at the same locus influence our response to novel stimuli in response to stimulant medications. So it's quite likely, I think, that polymorphisms at this locus may also govern the susceptibility to impulse control dysfunction in response to dopaminergic medication.

7. Summary (Table 9)

In summary, there is still very little data on the differences between races in the response to anti-Parkinsonian medication. I believe that differences between races in medication response are likely to be both culturally and genetically determined. These are issues that are very ripe for further study. I'd like to thank my mentor and colleague, Professor Philip Thompson, for his assistance in presenting this talk today, and I thank you very much for your attention.

<Q&A>

Nomoto : Concerning the dose of anti-Parkinsonian drugs, the doses we apply is about half of your patients. However, we often experience psychosis or hallucination, when we increase the dose of a drug. When you adjust the dose of L-dopa or other drugs, which doses the patient or the family prefer, the high dose or the low dose? I think some patients prefer the low dose to avoid such side effects of the medication.

Kimber : Certainly wherever there are cognitive side effects such as hallucinations from levodopa, we would tend to reduce the dose as well. I think that for many of our patients that are treated with very high doses of levodopa, it is often the psychological effect of the levodopa that is

Table 9 Summary

- There is little data on differences between races in response to PD medication
- Racial differences in medication response are likely to be both culturally and genetically determined
- These issues are ripe for further study

driving their enthusiasm for the high dose, the dysphoria that occurs with declining plasma levels of levodopa, and the almost euphoric effect that some patients get from the next dose of medication. We find it very difficult in patients like that to convince them to reduce the dose. Another effect that may influence the patient's desire in this situation is the tolerance of dyskinesias. We find that

patients are often quite happy to tolerate dyskinesias and much prefer the "on-state" even if at the expense of dyskinesias than the "off-state". Where there is concern about dyskinesia, it is often more from the spouse or the family than the patient themselves. I wonder whether the acceptance or otherwise of dyskinesias in different cultures may influence the dose of levodopa that is given.

* * *

新医薬品の用量に関する議論を健全に行うためには

Paths to sound discussions on dose setting of new drugs



小野 俊介

Shunsuke Ono

東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

Pharmaceutical Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

The University of Tokyo

1. はじめに： 用法用量の決め方を考えるモデル

用法用量が今回のテーマですが，単に用量といっても患者や国，企業など，受け取る主体によって問題意識が違います。私がここで取り上げるのは，製薬企業の方々が臨床試験を行って国に提出する，その用法用量の決め方を巡る議論だというご理解をいただければと思います。

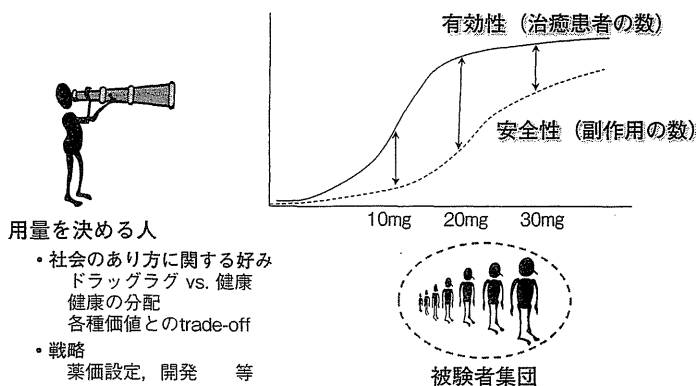
ある医師による投書が朝日新聞に載りました*。「外国人には日本の薬の用量では足りない。増やそうとしても保険で切られる。どうなっているのか」と怒っておられるのです。この先生の怒りは

もっともで，主張には共感します。ただその論理には問題があります。外国人の用量は合理的に決まっているが，日本では合理的に決まっていない，という非対称的な主張が前提になっている点です。

ではどのように日本の用法用量承認が決まるのかということを考えなければいけません。考える上では，実際のプロセスはこうだという説明をするだけでなく，承認の用法用量の決め方を考える，社会科学的なモデルが必要です。

ここにモデルの例があります (Fig. 1)。臨床試験で出てくる，被験者集団から得られたデータです。用量を上げていくと有効性が高まるが，安全性，副作用も高まっていく。そのどこの点で用

Fig. 1 「申請・承認用量 = 集団における用量」がいかに設定されるかのモデル



* 黒須 譲. 外国人への投薬 健康保険の制限量を見直せ. 朝日新聞. 2010 Jan 21.

量を、10mg、20mg、30mgと決める。平たく言うと健康の損失と利得を集団で考えるということ。承認の用法用量は、Fig. 1の「用量を決める人」が決められています。これはdecision makingのプロセスです。究極は、この「用量を決める人」がどういうフレームワークでこのデータを見るか、ということです。ここが問題です。

先程面白いディスカッションがありました。用法用量はどう決まるのか、適当に決めておられるのですか、「適当」のところがよく分からない、というやりとりです。用法用量を決める人たち、これは具体的には製薬企業の開発の方々、そのデータを受けて大丈夫かと判断する当局、医薬品医療機器総合機構の方々ということになります。しかし「適当に」であってはならないと思っています。用法用量の決め方、決め方を、我々の研究室では研究テーマの1つとしています。

2. 「社会のあり方に関する好み」の果たす役割

さて、用量設定の意思決定に際しては、Fig. 1に示したように、「用量を決める人」の社会のあり方に関する好みが大きく影響するはず。例えばドラッグラグが大きな問題と考える人は、患者さんの手に早く薬を届けたいので、用法用量をそうそうケチつけてもいられないぞ、どこかで割

り切らねばならないと思うでしょう。国際共同治験というフレームに乗らなければいけないのなら乗るでしょう。ただしその場合には用法用量の設定が、どうしても個々のポピュレーション向けの最適化は甘くなるでしょう。用量設定へのリソースは乏しくなるかもしれない。そこで色々なtrade-offを考える……などということに関して出てくる好みです。

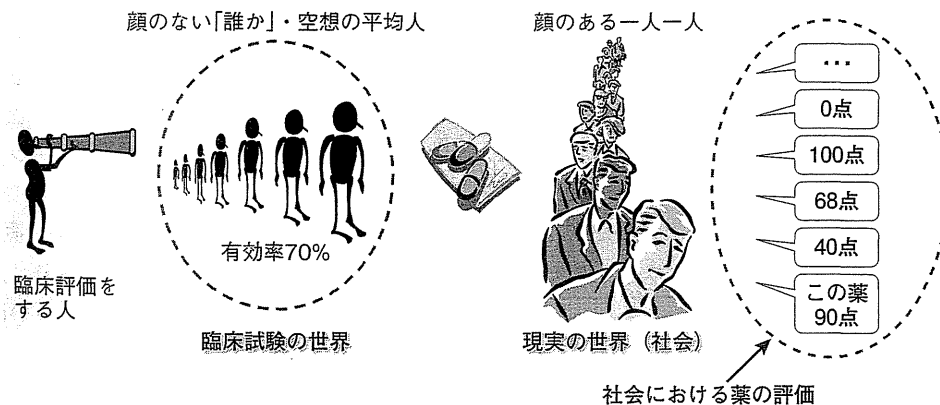
好みの中には健康の分配に関する好みがあります。さらに各種価値とのtrade-off、例えば有効率が80%、そこから10%上げて90%に高める、10%高めることが社会にとってどういう意味があるのか、なども好みによって決まります。

製薬企業の開発の戦略も用量の決め方に影響を与えます。例えば薬価を設定する上で、低い用量が基本用量になるようにしておいたほうが儲けは増える、といった要素も開発戦略に織り込んで企業は当然作戦を立てます。

3. 意思決定を論じる学問世界

「用量を決める人」が、自分の好みで、全てを決める。そういう意思決定のあり方は、意思決定論の世界では独裁と言います。しかし、やはり我々は民主主義に憧れます (Fig. 2)。例えば、国民、患者、一人ひとりが、どの用量の選択を良いかを判断し、表明する立場にあると考えてみま

Fig. 2 話が噛み合わない理由



しょう。ある人はある用量を何点と言い、別の人は何点と言う。対象は国民全体かもしれないし、患者集団かもしれない。これを突き詰めていくのが本来社会においてあるべき用法用量の決め方だという考えです。これは突き詰めていくと社会選択論という学問の世界になります。医学の世界から外に出て、医療経済学とか社会選択論、厚生経済学などの学問世界ですが、そういう観点に基づいて議論しないとどこにも辿り着かない思い付きの議論になってしまいます。

社会における決め方の具体例をイメージで考えてみましょう (Table 1)。薬が3つあります。薬1、薬2、薬3です。治療対象の患者Aさん、Bさん、Cさんがいます。3人だけの小さな社会です。薬1は全員に同じように10ずつ効き、副作用は-5ずつ出る。薬2はAさんにだけすごく効いて、副作用もAさんにだけ出る。それ以外の人には効果も副作用もない。薬3はAさんには効いてすごく良くなるが、Bさん、Cさんには副作用だけが-7.5ずつ出ます。

実は今の薬効評価だと、これらを平均してしまいます。平均すると全部同じ値になるというのはすぐにわかりますね。薬1、薬2、薬3の投与から生まれた世界が、平均をとると、まったく同じになってしまう。しかし誰の目から見ても、これらは違う世界、違う社会状態ですよ。

会場の皆さんの「好み」を知りたいので手を挙げてください。抗がん剤でも降圧薬でも抗コレステロール薬でも構いませんので、ある薬を自由に

頭の中で想定してください。「私は薬1が好きだ」という方、手を挙げていただけますか。多いですね。「薬2が好きだ」という方は、薬1より少し少なめですが、かなりいます。「薬3が私は良い」と思う方は、薬2と同じくらいですね。色々な講演会場でアンケートを取っていますが、聴衆の種類によって手の挙がり方が違います。例えば統計家に聞くと、薬2、薬3の好みが高くなる。薬事系の方々に聞くと、薬1が良いとおっしゃる。この会場の皆さんでも手の挙がり方が確実にばらけていたように、どの用法用量を選ぶかという問いをしても、その人の好みや考え方でかなりばらつきます。これからどういう形で今の仕組みを進化させていくか。行政の仕組み、臨床開発、臨床研究のあり方から変えていくには、それを支える学問を知り、学び、活用する必要がある。決してまゆつばと思わず、医学や薬学の外にある豊潤な社会科学の世界と薬効評価の世界をつなげていく方法を考えるのが建設的だと思います。

4. データに見る日米間の用量比較

我々の研究室では用法用量の決め方を包括的に分析する研究をしています (Fig. 3)。日米を比較すると、最近承認された薬は4割くらい用法用量が違う。3割くらいアメリカのほうが高く、1割くらいは日本のほうが高いという結果になっています。この違いはそれなりの量です。薬が100個あったら10個くらいは日本のほうが用法用量が高く設定されているということになります。

Fig. 4は細かく分布をみたグラフです。日本とアメリカの用法用量の比を公平に比べるのはなかなか難しいのですが、できるだけ公平な比較になるよう比較のルールを決めて、パターンで分析しています。ここには代表的なものを示しています。用量比1.00、つまり日米で同用量が一番多いのですが、日本が低いものもかなりあり、比が0.25と1/4くらい。日本が高く、4倍くらい違うものもある。このようにばらつきが大きいことが、新薬の用量分布の実態です。領域別にみても同様

Table 1 どれが最も良い薬? 挙手を

薬1	Aさん	Bさん	Cさん
有効性	10	10	10
安全性	-5	-5	-5

薬2	Aさん	Bさん	Cさん
有効性	30	0	0
安全性	-15	0	0

薬3	Aさん	Bさん	Cさん
有効性	30	0	0
安全性	0	-7.5	-7.5

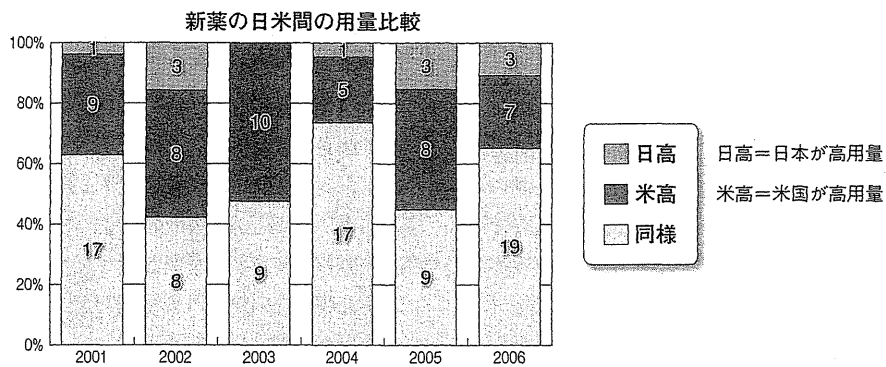
で、循環器や中枢の薬など、イメージと大きく違わないような結果が得られています。

そういう結果がなぜ生じているか。普通これを考察するには、PK (pharmacokinetics) が極めて大事だと考えることでしょう。仮に血中濃度だけで用法用量が決まるとすれば、AUC (area under the blood concentration time curve : 体内の血中濃

度曲線下面積) の日米の比と、実際に最終的に用法用量として設定された用量の日米の比は、この1対1の直線上に集中してきれいに乗ってくるはずですが、そういう仮説を立てて研究したのですが、実際はそうならない。バラバラと相当にちらばっています (Fig. 5)。

領域ごとに分布が違うのではないかと、開発の進

Fig. 3 「わざわざ日本で試験をやる必要はない」は正しいか

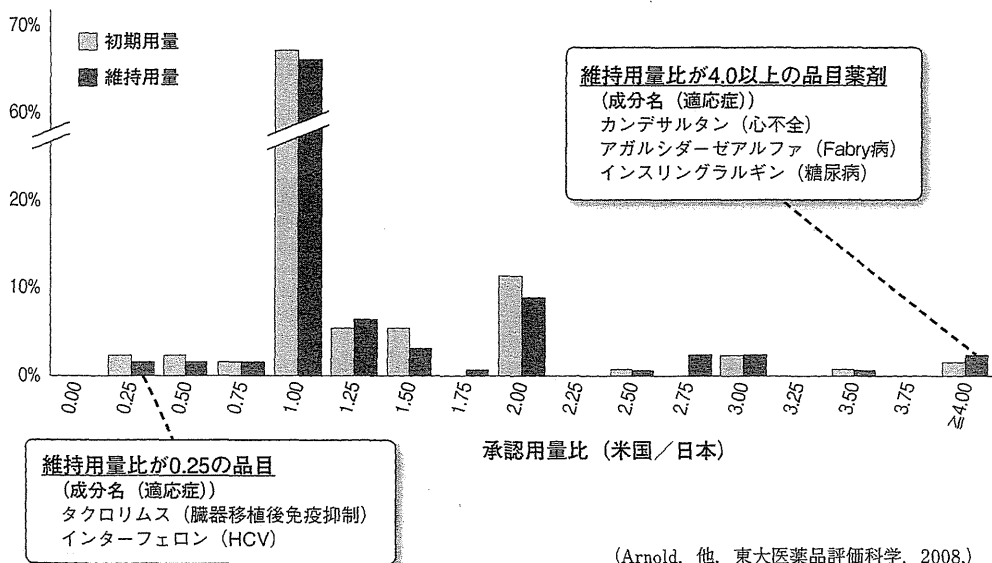


ポイント1: 製薬企業は臨床試験の結果を踏まえて、新薬を各国仕様にカスタマイズしている。せざるをえない。

ポイント2: カスタマイズしなかったら? 副作用で黄疸が出たり。誰も気づかぬまま、何十年も、少しずつ、死にそうな人や死ぬ人が出る。

(Arnold, 他. 東大医薬品評価科学. 2008.)

Fig. 4 新薬 (2001年 - 2006年) の米国の承認用量と日本の承認用量の比の分布



(Arnold, 他. 東大医薬品評価科学. 2008.)

め方が影響しているのかなどと、層別に色々分けて分析してみたのですが、期待したようなわかりやすい結果は得られていません。つまり、用法用量はAUCだけでは決まらないということです。ある意味当然ともいえる結果です。

多くの人は、こういう気持ち悪い結論を聞くと不愉快になるでしょう。すっきりした仮説を否定するだけの研究にどのような意味があるのか、と思う方も多いでしょう。しかし我々の結論は、「国際共同開発の際に、開発初期の段階で日本人のPKをきちんと測ればそれですべてが済むというほど、臨床開発は簡単なものではない」ということは示唆していると思います。用法用量の設定にはPhase 2の色々な試験や、pharmacodynamicsをみる試験、最終的には患者の好み、評価する側の好みを織り込んで、じっくりデータをみる必要があります。難しい領域ですが今後研究を深めるべき領域です。

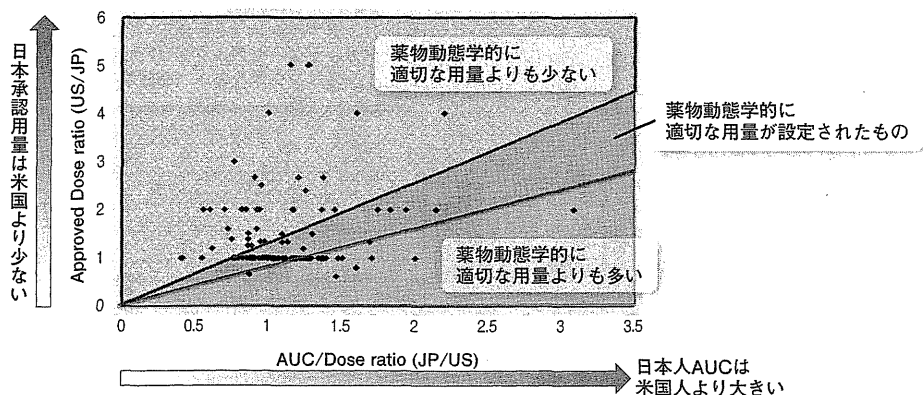
所詮用量設定はバラバラといい加減なのだから、とりあえず欧米と同じにしておけばよいではないか、という主張もあります。しかしこうした主張は単なる主張で終わってしまい、どこにも辿り着けません。用法用量の設定の議論は難しいことを認識し、色々な要素を織り込んで、様々な学問的側面から考えながらしていかなければいけな

い (Fig. 6)。だからこそ日本の臨床研究者の先生方にはますますご活躍いただかなければならない、ということをお我々の結果は示唆していると考えています。

海外との用法用量の違いに関しては色々な意見が出てきます。海外とのドラッグラグをなくすためには、用法用量は同じでいいから早く導入しなければならないという意見はどことなく説得力があります。しかし定量的な意見ではありません。こうした意見がどのくらい妥当なのかを実際計算して確かめてみました (Table 2)。マルコフモデルを使って計算すれば誰でも簡単にできます。

用法用量設定のための臨床試験を行わないで日本にいきなり持ってくるとうましよう。その時には、一定の確率で副作用などの問題が出ることが予想されます。用法用量が高すぎると肝障害や横紋筋融解症の発現確率が高まる。ここではスタチン薬を例にとっていますが、用量が低すぎると薬の効果が出ずに心血管イベントが増える、等々となります。それらを試算してみると、1 QALY、つまり1年間健康に寿命を延ばすのに数千円で済むなんていう数値が出てくる。断然やったほうが良いという数字です。むろんこれは問題提起のために、かなり過激な、きつい前提条件を置いていますから、こういう数値が出てても何ら不思議では

Fig. 5 最近承認された新薬のAUCと承認用量を日米比較した結果



対象：2001年から2008年に日本で承認された新有効性成分含有医薬品および新効能医薬品

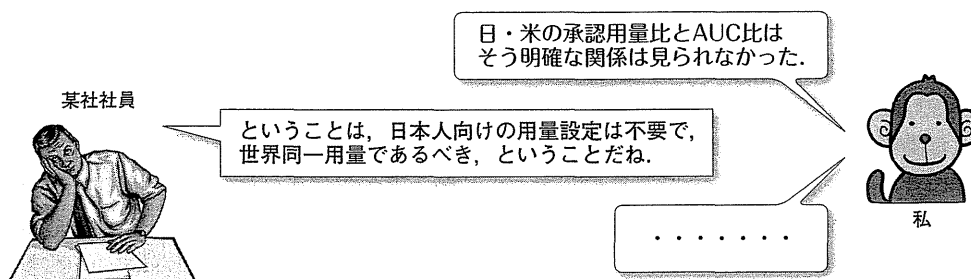
(福永, 他. 東大医薬品評価科学. 2009.)

ありません。でも数字が2桁、あるいは3桁ずれても、日本で用量設定試験を行うのは良い投資であるという結果です。

私はこのような学生レベルの荒いモデルの結果に基づいて、日本での用量試験が必要と声高に主張する気はむしろありません。ただ、こういう試算を、臨床開発を実施し国際共同治験を進めていくようにする企業や、我々研究者を含む臨床研究の

世界の住人が、責任をもって社会に示していかなければならないと思います。「小野さんの計算はおかしい。実際は早く薬を持ってきてドラッグラグをなくしたほうが世の中のためになる」と言うなら、そういう試算を出して社会にきちんと提示し、社会の納得を得るといふ努力が必要なのです。それを我々は怠っています。

Fig. 6 承認用量とPK (AUC) の関係を見ての会話 (実話)



私は

- 用量設定は難しいなあ。PK だけで用量は決まらないようだ。やはり患者の側のPD、評価者の好み等が影響？
- 浮ついたグローバル化に踊らされずに、より一層お客さん重視に立ち返って、日本人の用量設定のあり方を真剣に考えなきゃいかん。

と考えます。皆さんはいかが？

Table 2 日本人の用量設定が必要か？に対する直接の回答

- スタチン系
- 用量設定試験を実施すると：2年間の遅れを仮定
- 臨床試験を実施しないと：高い用量か、低い用量かで間違える可能性。
 - 高い用量に間違えると：副作用増える（横紋筋融解症が最適用量の20倍）*（*文献に基づく）、肝障害等が2倍
 - 低い用量に間違えると：有効率下がる（50%と仮定）
- 30年間（50歳で服用始めて死ぬまで）のQALYs（何年健康で寿命が延びるか）
- 試算の結果：

	QALYs
プラセボ群	12.02
最適用量群	12.71
高用量誤り群	12.01
低用量誤り群	12.43

仮に直接的な試験費用が数十億円程度ならば、数千円/QALYという驚異的な効率の投資となる。犯罪的にすばらしい投資。

<質疑応答>

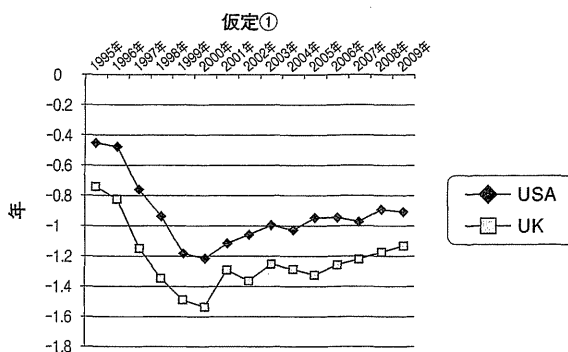
5. ドラッグラグの厳しい状況

ドラッグラグを解消するために国際共同治験に早く乗るべきだ、というのが国や産業界の既定路線になっています。実際開発段階でのドラッグラグは悪化し続けています。ここ数十年、色々な政策をとった上でも日本の開発が欧米から遅れた状況はなかなか改善していません。米国に比べて、また英国に比べてどれだけ遅れているか、新薬開発プロジェクトを全部並べて、一定の仮定をおいて日本の遅れを計算してみると、Fig. 7のようになるわけです。平均すると1年くらい遅れています。このグラフを見て、「ドラッグラグは改善しているのではないか」と思う人がいるかもしれませんが、それは勘違いです。ドラッグラグの悪化のスピードが改善しているだけであって、悪化していること自体には変わりがないのです。これは大変な状況です。この現状が続けば、用法用量の設定は少し甘くしても欧米から早く導入せよということが当然になるかもしれないし、日本人の例数はますます減るかもしれません。そのtrade-offをどう考えるかということは重要な問題です。じっくり、しかし早急に考えていきたいものです。

Q AUCと実際の臨床例ではかなりばらつきがあると思いますが、例えば末梢血によるAUCデータのばらつきはあくまでsubstitutionalなものであって、杉山雄一先生が行っているように、ターゲットサイトのPKデータを入れ込むことによってかなり精度を高め、scientificなもののできるのではないかと。また、国ごとにEPIの評価の仕方が違うこともある。これから先はもう少し絞れるのではないかと思います、いかがでしょうか。

小野 おっしゃる通り、個別化、精緻化の方向に医療は向かっていると思います。一方で、regulation、薬事法の規制などは相変わらず国民集団レベルで動く。その時に用法用量の設定の仕方をどう変えていくのかという問題は重要です。個別化されるにしても、10mg/dayとか一応の標準を決める必要性は残るかもしれません。将来、すべて個人をターゲットとした用量設定に変えていくとすれば、どう上手に変えていくかです。今はまさに過渡期かもしれない。50年後、100年後には、私が本日説明したことはナンセンスになっているかもしれません。今日私が説明したのは、日本人という集団、社会の中でどう標準的なのところをとっていかという現時点での苦しみです。

Fig. 7 日本の新薬開発の遅れの本当の姿はこんな感じ



ある時点で、開発段階にある「すべての新薬候補」が、「どのくらい」遅れているかを仮定に基づき試算。

(山中, 他. (未発表。))

早期探索的臨床試験

Exploratory clinical trials



馬屋原 宏^{*1}
Hiroshi Mayahara

株式会社国際医薬品臨床開発研究所
International Clinical Research Organisation for Medicine (InCROM)

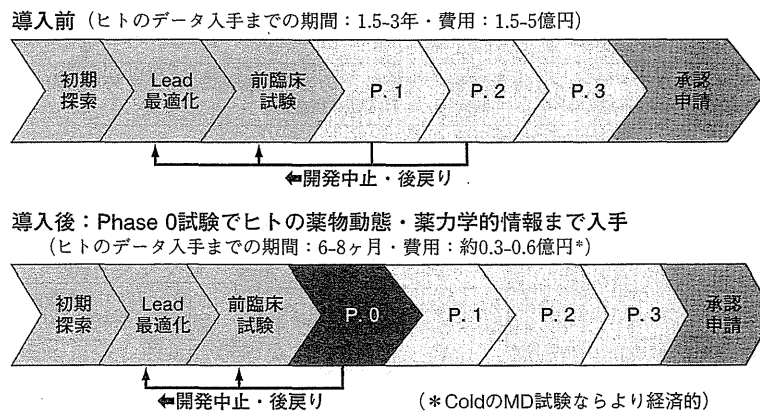
1. 早期探索的臨床試験の定義と導入の意義

早期探索的臨床試験とは、本格的臨床試験段階に進む前に候補化合物のスクリーニングのための情報を得る目的で行う早期の臨床試験を言います。別名はScreening Phase I 試験、あるいはPhase 0 試験とも言い、2008年に日本でも承認されたマイクロドーズ臨床試験（以下MD試験）は、早期探索的臨床試験のうちの探索的薬物動態試験

というべきものです。早期探索的臨床試験には、もう1種、探索的薬力学試験というべきものがあり、これはまだ国内では通知されていません^{*2}。これらの試験の実施の前提は、簡素化された非臨床試験およびCMC (chemistry, manufacturing and control) 要件で開始できることです。この条件が満たされなければ通常のPhase I 試験と変わらず、早期探索的臨床試験を実施する意味がありません。

これを導入する意義ですが (Fig. 1), 通常の新薬開発の過程では、Phase I 試験で薬物動態学的

Fig. 1 早期探索的臨床試験導入の意義



^{*1} 現所属: 株式会社JCLバイオアッセイ (JCL Bioassay Corporation)

^{*2} 本講演の2010年2月6日時点では未通知であったが、直後の2月19日、厚生労働省から「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 (ICH-M3 (R2) ガイダンス)」が通知され、その中で5種類の早期探索的臨床試験が認可された。

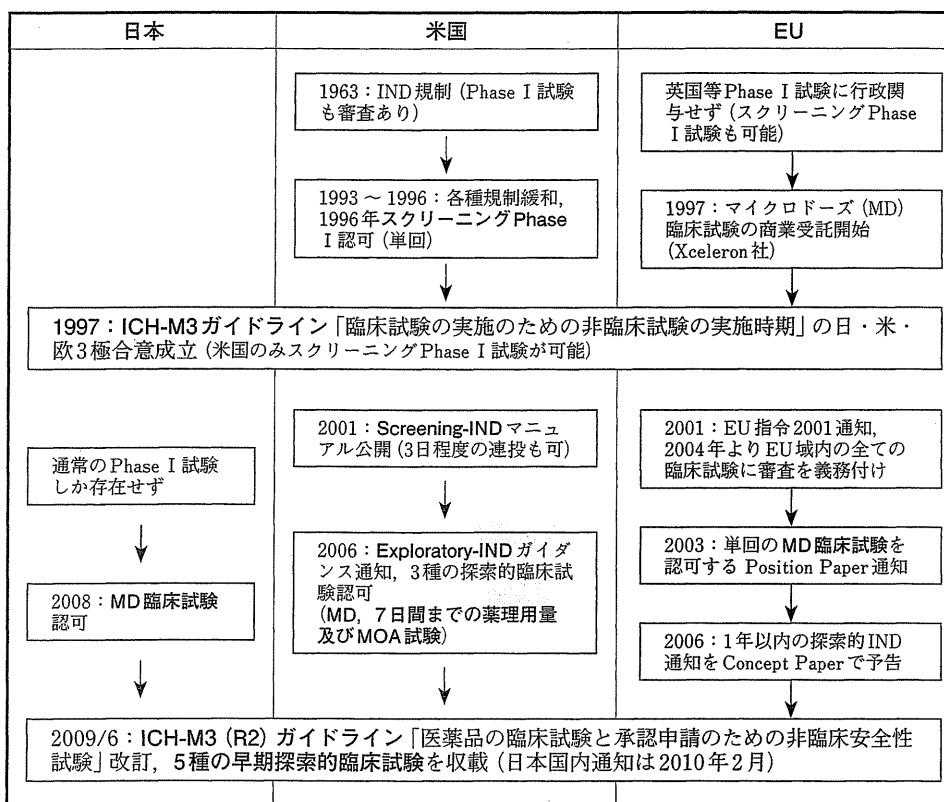
情報（ヒトの *in vivo* の情報）が入手でき、Phase II で初期の薬力学情報が入手できます。すなわち、Phase II 試験まで終了して初めてヒトの薬物動態学および薬力学情報が得られるわけですが、これらの成績が良くないと開発中止となり、それまでに実施された毒性試験および臨床試験に掛けた費用と時間が無駄になります。この早期探索的臨床試験を導入すると、Phase 0 という初期段階で薬物動態および薬力学情報を入手できますので、可能性の高いものだけを本格的な臨床試験に進ませることが期待されます。通常の臨床開発と早期探索的臨床試験を導入した場合の違いは、導入によって開発成功率が高くなることに加え、ヒトのデータを入手するまでの期間が短縮され、費用が軽減される点です。早期探索的臨床試験の血中薬物濃度測定を cold で実施しますと、なお一層費用が軽減できます。

2. 早期探索的臨床試験の歴史的経緯

歴史的経緯ですが (Fig. 2), 早期探索的臨床試験の考え方自身は決して新しいものではなく、特に英国では古くから盛んに行われていました。英国等では Phase I 試験に行政が関与せず、倫理委員会 (Ethical Committee) の承認で実施可能な状況が 2003 年まで続いていたからです。

一方、米国では 1963 年という非常に早い段階から IND (investigational new drug) 規制があり、すべての臨床試験が審査されました。したがって早期探索的臨床試験は欧州よりも実施しにくかったのです。この状態が反省され、1993 年から 1996 年頃に幾つかの規制緩和が行われ、その一環として Screening Phase I 試験が承認されます。1997 年に ICH-M3 ガイドラインの三極合意が成

Fig. 2 早期探索的臨床試験の歴史的経緯



立した際 Screening Phase I 試験を導入することが議論はされましたが、日欧は受け入れる状況がなく、Screening Phase I 試験は米国だけが承認する状態が続きました。

2001年にはScreening-INDマニュアルが米FDAから通知され、3日程度の連投まで可能になりました。EUでは同年にEU指令が出て、英国にとっては非常に具合の悪いことだったと思いますが、2004年からすべての臨床試験に当局の審査が必要になりました。2009年3月12日のBBCインターネットニュースは、2004年のEU指令適用開始以来、英国で実施される臨床試験の割合が1/3に激減したことを報じています*3。

2003年にMD試験がEUで認可されました。MD試験は、英国では1997年頃から規制外で実施されていたので、新たに規制がかかったともいえます。2006年には米国で、3種類の探索的臨床試験についてのExploratory-INDガイダンスが通知され、MD、7日間までの連投、しかも薬効用量までの試験、さらにMOA (mechanisms of action) 試験も認められました。

日本ではこのような情勢を受けて2008年にMD試験のガイダンスが通知されています。さらに2009年6月にICH-M3 (R2) ガイダンスの合意が成立し、5種類の早期探索的臨床試験が収載されています。これまでに認可された早期探索的臨床試験は6種類あり、そのうち3種類まではFDAによるもので、これらにEUの2003年のMDの認可、日本の2008年のMDガイダンスが加わり、これらの集大成として2009年6月の、5種類の早期探索的臨床試験の合意が成立したことがわかります*2。

このICH-M3 (R2) ガイダンスは、臨床試験を実施するための非臨床試験のガイダンスですから、基本的には非臨床試験の項目名が並んでいます。しかし今回の改訂で注目すべきことは、例えば「6. ヒト初回臨床投与量の算定」、 「7. 早期探

索的臨床試験」のように、内容的には完全に臨床試験に関する項目が追加されたことです。特にIRB (治験審査委員会) に関係しておられる先生方は、早期探索的臨床試験の審査をする場合、その基準となる規制はICH-M3 (R2) ガイダンスしかないことに注意していただきたいと存じます。

このガイダンスの「7.1 マイクロドーズ臨床試験」に2種類、「7.2 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験」に1種類、「7.3 反復投与臨床試験」に2種類、合計5種類の早期探索的臨床試験のアプローチが書いてあります。今回ICH-M3 (R2) ガイダンスに新たに追加された項目としては、他に免疫毒性、光毒性、薬物乱用、配合薬などもあります。

3. 早期探索的臨床試験の内容： アプローチ1, 2

早期探索的臨床試験のアプローチ1はMD試験で、内容は2008年の日本のガイダンスとほぼ同じです (Table 1)。1つの動物種、通常はげっ歯類の、拡張型単回投与毒性試験が必要です。臨床投与回数は単回、またはそれを1日以内に分割して投与することができます。投与量の上限は100 μ g/man、かつ、薬理学的活性用量の1/100以

Table 1 早期探索的臨床試験アプローチ1：
マイクロドーズ臨床試験

- 試験の実施には1種 (通常げっ歯類) の拡張型単回投与毒性試験が必要。遺伝毒性試験は不要
- 臨床投与回数：単回または同量を分割投与
- 初回及び最高用量：同一。総量100 μ g/man以下、且つ薬理学的活性用量の1/100以下
- 血中薬物濃度測定：超高感度測定法を用いる
Hot法：¹⁴C標識薬物とAMS (加速器質量分析法)
Cold法：非標識でLC/MS/MS測定法
- 組織局在：ポジトロン核種標識、PET使用

*3 BBC [Internet]. London : The British Broadcasting Corporation. Wilkinson E. EU red tape 'blocks drug trials' ; 2009 Mar 12. Available from : <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7939606.stm>

下という微量です。

血中薬物濃度測定は、投与量が低いので高感度の測定方法が必要です。hot法とcold法があり、hot法は¹⁴Cで標識をしてAMS(加速器質量分析法)で分析します。cold法は通常のLC/MS/MSで測定します。組織内局在はポジトロン核種で標識した薬物を投与してPETで測定・撮影します。

MD試験の安全性について補足しますと、MDは非常に微量であるという特徴があります。投与量上限の100μg/manというのは風邪薬の1日分の約1/15,000、これは毎日1回経口で40年飲み続けても、まだ合計量が風邪薬1日分にもならないくらい微量です。毒性に関しては拡張型単回投与毒性試験を行います。これで毒性が発現した場合、無毒性量(NOEL)を求めてその1/100以下とします。また、¹⁴Cで標識されている場合その放射能を気にする方がおられますが、これは規制緩和があり、製造はもちろん制限区域内で行いますが、出荷後は微量であるため、10MBq未満、10kBq/g未満は規制がかかりません。EUMAPP(EU Microdose AMS Partnership Programme)の実例ですが、100μg=7.4kBq(200nCi)を投与します。この量は1,350名分の投与量までは、輸送、投薬、採血、測定のすべてが規制外ですので、どの実施医療機関でもこの試験は実施できることになります。

アプローチ2というのは、このMDを5回まで

反復できます(Table 2)。これをクロスオーバー等で投与量を変えて何度も投与するという場合ですが、臨床投与回数は最大5回、総投与量が500μg以下で1日最大投与量は100μg、半減期の6倍以上の休薬期間を置いて反復するという縛りがあります。あとの縛りは単回のMDと同様です。

4. 早期探索的臨床試験の内容： アプローチ3, 4, 5

アプローチ3は準薬効量まで上げてよいが、単回投与です(Table 3)。実施には安全性薬理試験、拡張型単回投与毒性試験2種、遺伝毒性試験(Ames試験)が必要です。単回投与の臨床試験ですが、ワンステップごとにその前の投与例を参照して投与量を上げていくことができます。臨床最大投与量についての記載はありますが、初回投与量は具体的には書いてありません。最大投与量には、動物のNOELの曝露量の1/2までという縛りがあります。

アプローチ4ですが(Table 4)、実施には安全性薬理試験、2種の2週間反復投与毒性試験、および遺伝毒性試験が2種類必要です。臨床投与期間は14日間まで、投与量は治療用量まで、最大耐量(MTD)を評価することは目的としていません。アプローチ4の最大の特徴は、動物で毒性がまったく出ていなくても臨床試験は可能と書いて

Table 2 アプローチ2：マイクロドーズ臨床試験の5回までの反復

- 実施には1種・7日間反復投与毒性試験が必要
- 臨床投与回数は最大5回、総投与量 500μg以下
- 1日最大投与量と初回投与量は同じで、100μg
- 半減期の6倍以上の休薬期間が必要、且つ
 - 各用量100μg以下
 - 薬理学的な作用量の1/100以下
 - 毒性発現の場合、NOELの1/100以下

Table 3 アプローチ3：準薬効量単回投与の早期探索的臨床試験

- 実施には安全性薬理試験、拡張型単回投与毒性試験(2種)、遺伝毒性試験(Ames)が必要
- 単回投与の臨床試験であるが、被験者を変えて用量増加が可能
- 臨床初回投与量：具体的記載なし
- 臨床最大投与量：ヒトで副作用がなく、動物で認められた毒性がもしヒトで出現しても、モニタリング可能、可逆的、軽微であると予想される場合、より感受性の高い種でのNOELの曝露量の1/2まで

あることです。これは従来のPhase I 試験の概念からすればまったく意外と思われる方もおられると思います。

ただし、動物試験で確認された毒性と血中薬物濃度 (AUC) に応じて臨床初回投与量と最大投与量に縛りがあります。動物種2種ともに毒性が認められなかった場合、1種に毒性が認められた場合、2種に毒性が認められた場合でそれぞれ条件が違います。前二者の場合には、NOAELにおけるAUCの1/50以下から始めて、最大投与量は、2種ともに毒性なしのケースは、両動物種の最大曝露量 (AUC) の低い方の1/10以下、もちろん投与量の種間補正をします。1種に毒性がみられたケースでは、毒性を示した動物種のNOAELのAUCと毒性を示さなかった動物種の最高用量のAUCの1/2の、どちらか低い方という条件になっています。ただし、2種ともに毒性が出た場合には、早期探索的臨床試験から離脱させて通常の基準で毒性評価をします。

アプローチ5は、米国で既にExploratory-INDのもとで実施されている条件と同じなので、私はこの試験を勝手に「米国型」と名づけています (Table 5)。その最大の特徴は、非げっ歯類試験の目的が「毒性が出ないことの確認」にあるという点です。普通の毒性試験は毒性を出すために実施しますが、ここではげっ歯類の無毒性量では非

げっ歯類試験で毒性が出ないことを確認します。このような条件にしてある理由は、必要な薬物量が少なく済むことです。また2種で無毒性量がわかれば上限用量が決まるので、すぐに臨床試験ができるという、非常に米国的な考え方です。

アプローチ5の初回投与量と最大投与量は、通常の場合はNOAELのAUCの種間補正をして1/50以下から始めて、非げっ歯類のNOAELのAUC、またはげっ歯類のNOAELでのAUCの1/2のいずれか低い値以下とします。例外的なケースでは、条件は幾つかありますが、上記の縛りを超えて投与量を増加させてもよいという自由度があります。

5. MD 試験の実施状況

次にMD試験の実施状況について報告します (Table 6)。英国、米国、日本でもAMSで測定する受託研究機関があります。MD試験は開発のごく初期に行われる試験なので、知的財産の保護のためにデータはほとんど公開されていません。2009年の臨床薬理学会で小野薬品工業のデータが一部公開されましたが、これは非常に稀な例です。公開されている公的な共同研究がいくつかありますが、ほとんど既発売品によるデータです。よく知られるCREAM Studyは数年前に5種類の

Table 4 アプローチ4：2週間まで、薬効量までの反復投与の早期探索的臨床試験

- 実施には安全性薬理試験、2種の2週間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験 (Ames・染色体) が必要
- 臨床投与期間は14日まで、投与量は治療用量まで。最大耐量 (MTD) を評価することを目的としない
- アプローチ4の最大の特徴は、動物で毒性が全く検出されなくても臨床試験が可能であること
- ただし、動物試験で確認された血中薬物濃度 (AUC) に応じて、臨床初回投与量と最大投与量に“しぼり”がある

Table 5 アプローチ5：2週間まで、臨床用量までの早期探索的臨床試験 (米国型)

- 実施には安全性薬理試験、遺伝毒性試験、げっ歯類2週間反復投与毒性試験、非げっ歯類毒性感受性試験が必要
- アプローチ5の最大の特徴は非げっ歯類試験の目的が「毒性が出ないことの確認」にあること
- 非げっ歯類試験の用量：げっ歯類NOAELの1/2用量、投与期間は最短3日間、臨床投与期間以上、最長14日 (→必要な薬物量が少なく済む)

既発売品で終わっています。EUMAPPという共同研究は6種類の既発売品で最近終わりました。現在進行中のものがAPDD (Association for Promoting Drug Development, 一般社団法人医薬品開発支援機構) によるもので、約20種の既発売品を使うものです。杉山雄一先生が代表です*4。

Table 6 マイクロドーズ臨床試験の実施状況

<ul style="list-style-type: none"> ● 英国のXceleron社, 米国のAccium社・Vitalea社, 日本の加速器分析研究所などが受託(AMS) ● 大企業はMD試験を活用しているが, 知的財産権保護のため, データは殆ど公開されていない ● 公開用のMD共同研究: <ul style="list-style-type: none"> ★CREAM Study (5種の既発売品) ★EUMAPP共同研究 (6種の既発売品) ★APDDのMD臨床試験共同研究 (約20種の既発売品) が進行中, 代表: 杉山雄一(東大教授) ● 線形性への懸念: MDと臨床用量の比較可能な25種の薬物のうち, 21種 (84%) で線形性あり
--

Table 7 EUMAPP MD共同試験の結論

<ul style="list-style-type: none"> ● 全ての薬物において, 静脈内マイクロドーズ投与後のデータは半減期 ($t_{1/2}$), クリアランス (CL) 及び分布容積 (V) を非常に良く予測 ● 経口投与データの予測性は, 静脈内投与の場合ほど良くなかったが, 得られたデータは全て, 候補化合物を次の開発段階に上げるか開発中止するかの判断を可能にするものであった ● 予測性がそれほど良くない場合でも, データはマイクロドージングの有用性に関する我々の理解に大いに貢献した
--

MDというと, 臨床用量との間で線形性への懸念を口にする人が多いのですが, MDと臨床用量の比較可能な25種類の薬物のうち21種類, つまり84%で線形性があったという報告*5があります。

6. EUMAPP共同研究の結論とまとめ

EUMAPPはヨーロッパ共同体のEU Microdose AMS Partnership Programmeの略です。すべてAMSを使って7種類の薬物について測定しています。そのうち1種は開発中止品で, これは何か問題があったらしく結果は未発表, 残りの6種類について研究が終わっています。それぞれの薬物には選択理由があり, 例えば, Paracetamol (アセトアミノフェン) は, 最初から線形性がないことを予想して選んでいます。

試験のデザインですが, 投与期間は3つで, クロスオーバーで3回投与しています。投与期間1では経口のMD, 2では静注のMD, 3では静注のMDと経口の臨床用量の同時投与です。1と3を比較すると, 経口のMDと臨床用量との線形性がわかります。また, 2と3を比較すると, 静注の線形性がわかるというデザインになっています。報告書には21もの表があり, 1つの薬物についてパラメーターの表が最大4つあります。

時間の関係で詳述しませんが, EUMAPPの結論のみ示します (Table 7)。あらかじめわかっていた1例を除くすべての薬物において, 静脈内MD投与後のデータは, 半減期, クリアランスおよび分布容積を非常によく予測した。経口投与の予測性は, 静脈内投与の場合ほど良くなかったが, 得られたデータは非常に有用なものであったとされています*6。

*4 APDD共同研究の最新情報は, NEDO研究プロジェクト部門発行の「NEWS Letter」(最新号は2010年11月12日発行の第4号)に掲載。なお, これは「一般社団法人医薬品開発支援機構」のホームページからもダウンロードできる。

*5 Outsourcing-Pharma.com [Internet]. Montpellier : Decision News Media SAS ; c2000-2010. Barnes K. New data adds weight to case for microdosing ; 2008 Jun 24. Available from : <http://www.outsourcing-pharma.com/Preclinical-Research/New-data-adds-weight-to-case-for-microdosing>

*6 EUMAPP共同研究分野の最終報告書の筆者による翻訳が, 「創薬技術の革新 マイクロドーズからPET分子イメージングへの新展開」(杉山雄一, 山下伸二, 栗原千絵子, 編. メディカルドゥ ; 2010 Oct.)に掲載されている。

以上をまとめますと (Table 8), 正規のPhase I 試験の前に臨床用量まで投与し, 薬物動態, 薬力学, および初期の安全性情報まで入手して開発可能性の判断を行う, 「早期探索的臨床試験」に関する日米欧三極の合意が成立しています。ICH-M3 (R2) ガイダンス改訂版 (2010年2月に通知) に5種の早期探索的臨床試験が掲載されて活用が期待されています。

MD 試験の有用性を確認するための公開情報

Table 8 まとめ

- 正規のPhase I 試験の前に, 臨床用量まで投与し, 薬物動態, 薬力学, 及び初期の安全性情報まで入手して開発可能性の判断を行う, 「早期探索的臨床試験」に関する日米欧3極合意が成立
- ICH-M3 ガイドライン改訂版に5種の早期探索的臨床試験が記載され, 活用が期待されている
- MD 臨床試験の有用性を確認するための公開研究の CREAM Study, EUMAPP 共同研究 (AMSのみ) が終了, 続いて国内でも APDD による史上最大規模の MD 共同研究が進行中

CREAM Study, EUMAPP Study に続いて, 国内でも APDD による史上最大規模の MD 共同研究が進んでおり, hot あるいは PET の試験も含まれています。おそらく今年2010年から2011年にかけて次々発表されるものと思われます。

<質疑応答>

Q 例の放射性物質の規制は日本のものですか, ヨーロッパの規制ですか。

馬屋原 日本の規制です。日本でも既に放射性物質の規制のかからない MD 試験が行われています。

Q この早期探索的臨床試験を, いわゆる民族差, 内因性ファクターの相違を見るのに利用できるのではと思いますが, いかがお考えでしょうか。

馬屋原 今回, 話をするように私に依頼されたのは, その点が将来の課題になることを見越してのことだと思っています。特に厚生労働省は, なるべく早期の段階から国際共同治験を開始するよという考え方を発表しています。どこの民族で行うのが良いか, 具合が悪いかという当たりをつけるのに MD 試験は有用と思われます。

* * *

グローバル開発における早期探索的臨床試験の 位置づけとわが国が直面する問題

Early clinical trials in global development:
Current status and problems that Japan faces



上村 尚人

Naoto Uemura

大分大学医学部創薬育薬医学

Department of Pharmaceutical Medicine, Faculty of Medicine, Oita University

1. 「治験の空洞化」現象の発生

現在盛んにグローバル同時開発が進んでいます。2007年の第1回国際共同治験推進会議^{*1}の頃は、まだ日本の開発とグローバルな開発は全然違うものとして扱われていました。その後、様々な議論を経た後、厚生労働省から「国際共同治験に関する基本的考え方について」^{*2}が出て、第I相試験等において安全性やPK (pharmacokinetics), PD (pharmacodynamics) の類似性が確認できるのなら後期試験を開始してもよいということになりました。Phase II, Phase III試験を日本も含めて世界共同で開発することが可能になってきています。

ドラッグラグは解消の方向に向かっていますが、新たな治験の空洞化現象も起きています。日本を後期グローバル試験に参加してもらうためには、今の流れでいくと海外でPhase Iを実施し、proof of concept (POC) 等まで行って、そこから同時開発で日本を含むPhase II, Phase IIIが始ま

ることになります。このモデルだと早期の臨床試験やPOCは海外で行われることになるのです。日本人の第I相試験は、海外の追試というか、似たような試験を繰り返して薬物動態の類似点をみればよいということになってしまっているわけです。それも必ずしも日本でやらなくてもよい、海外の施設で日本人の試験をすることも可能になっています。

今後は視点を変えて、日本でPhase I, POCを行って、日本でオリジナルなものが海外に行くモデルの推進も考えるべき時期にきていると思います。このモデルは実際存在していますが、まだまだそう多くはありません。

2. 早期探索的臨床試験—今後の課題

今後の課題ですが (Fig. 1), 1つはオリジナリティの高い研究を支援する体制をつくることです。国内もですが、海外からも研究を呼び込むくらい勢いが必要でしょう。早期開発の1つの目的は、“go”あるいは“no go”を決めることです。通

*1 主催：大分大学医学部附属病院臨床薬理センター。実行委員長：大橋京一。国際共同治験推進会議 in Beppu—推進に向けて現場は何をすべきか—；2007 Jan 13；大分。臨床評価。2007；35(2)：181-282。

*2 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。国際共同治験に関する基本的考え方について。平成19年9月28日 薬食審査発第0928010号。