

# Safety Issues in CT of Biologics

Less predictability of animal studies

Possible binding to other receptors beside the target receptor.

Excessive action

⇒ unpredicted ADR

Long half life

Non linear PK/PD

Appearance of antibody

⇒ Long monitoring period

# Pharmacokinetics of biologics to be considered in trial design

- Small volume of distribution
  - Distribution to tissues may be a part of elimination.
- Long half life
  - Long and biphasic elimination.
  - Possible time dependent elimination.
- Non linearity
  - Capacity limited elimination.

Subjects are to be monitored for long duration in clinical trials, and careful dose selection is needed.

# PK/PD of biologics

- Simple mechanism of action is advantage and sometimes disadvantage.
  - PD may be measured in healthy volunteers (HV).
  - Some drugs should not be administered to HV.
  - Some drugs will show different responses in patients and HV.
  - Hysteresis may exist.
  - Knowledge of PK/PD may contribute to efficient development.

# Biomarkers for biologics

- Direct action of the drug
- Action of affected intrinsic substances
- Intermediate output of action
- Final output (= clinical effect)

Biomarkers for biologics are more specific compared with low molecules.

Difference in responses between patients and HV may be large, if it exists.

第18回 臨床薬理学講習会記録 (2011年度)

## 「臨床研究の信頼性確保」

2011年12月4日(日)・浜松

主 催

日本臨床薬理学会専門医制度委員会  
日本臨床薬理学会認定薬剤師制度委員会

発行所 日本臨床薬理学会 TEL. 03-3815-1761

---

【禁・無断転載、複製】

## 第 18 回 臨床薬理学講習会 (2011 年度)

主催：日本臨床薬理学会専門医制度委員会・認定薬剤師制度委員会

日時：2011 年 12 月 4 日 (日) 8:55~16:05

会場：アクトシティ浜松 コンgressセンター 3F 31 会議室 (浜松市)

世話人：乾 賢一, 猪爪 信夫

### 主 題：臨床研究の信頼性確保

座長：乾 賢一 (京都薬科大学)

鶴岡 秀一 (筑波大学大学院)

#### 1. 臨床研究倫理指針について

吉田 雅幸 (東京医科歯科大学生命倫理研究センター)

#### 2. 臨床研究 (臨床試験) の Planning (企画・立案) —プロトコル立案—

清水 章 (京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部)

#### 3. ゲノム薬理学ガイドライン

植田真一郎 (琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学)

座長：矢野 育子 (京都大学医学部附属病院)

安藤 仁 (自治医科大学)

#### 4. ピオグリタゾンと膀胱がん

佐藤 俊哉 (京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学)

#### 5. PK/PD/PGx 臨床研究による最新の知見と展望

家入 一郎 (九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野)

#### 6. スペシャルポピュレーションの信頼性確保

熊谷 雄治 (北里大学東病院治験管理センター/北里大学臨床試験事業本部)

## 6. スペシャルポピュレーションの信頼性確保

熊谷雄治<sup>\*1,\*2</sup>

薬物治療の実践の上で患者の病態も含めた背景はさまざまであり、その背景に応じた用法用量を選択する必要がある。この実践のために必要な情報を得るのが本稿でいうスペシャルポピュレーションの臨床研究である。薬剤を用いた臨床研究は開発の段階で行われる治験によって開始され、上市までに種々の情報が得られる。一般的な集団を対象とする臨床試験は被験薬の全体的な特徴、有効性、安全性を検討するのが主目的ではあるが、個々の被験者における反応性も重要であり、スペシャルポピュレーションにおける薬物使用の検討もある程度治験の段階で行われている。

臨床試験は Fig. 1 のように概観することができる。伝統的に臨床第 I 相、II 相、III 相試験と呼ばれていた分類は現在の実情に沿っておらず、相の概念にとらわれず全体を見たほうが実用である。最終的にクスリを仕上げるための検証的試験を人が一人前になるための最終段階であるとすれば、早期段階の試験はクスリの人格形成をする段階になぞらえることができる。スペシャルポピュレーションの臨床研究はこの人格形成に寄与する試験群である。

スペシャルポピュレーションは2つに大別することができる。まず、特殊なリスクベネフィットを考慮する必要がある集団であり、小児、妊婦、社会的弱者が含まれる。このうち臨床研究による検討の必要性がとくに高いのは小児である。もうひとつの集団は一般的な集団と比較して薬物動態、反応性に变化がある可能性が高く、投与量の変更がありうる集団である。その意味で小児もこの集団に含めることが可能であり、スペシャルポピュレーションの臨床研究はこれらの集団で行われることが多い。

### 1. スペシャルポピュレーションにおける薬物動態・薬力学の変化

#### 1) 高齢者

加齢とともに人体の構成成分、生理機能は変化する。高齢者では体水分量の減少、筋肉量の減少、体脂肪の増加が認められ、薬剤の分布容積に影響する。水溶性薬物の血中濃度は上昇する方向へ、脂溶性薬物のそれは低下する方向へ変化する。高齢者においてしばしば認められる胃の低酸症も溶解性が pH 依存性の薬物に

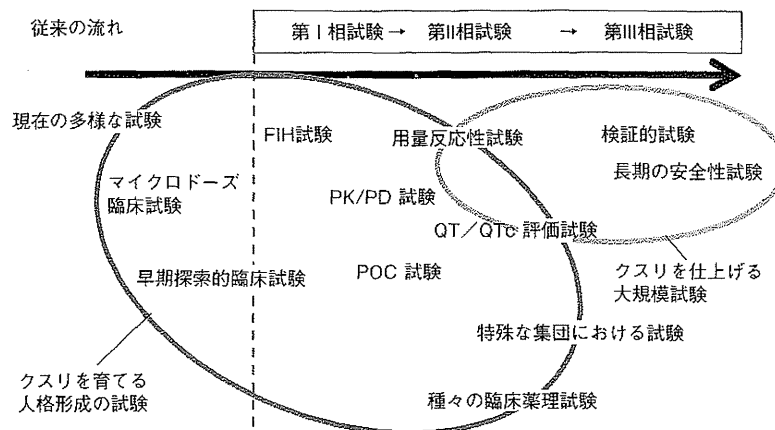


Fig. 1 臨床試験の種類

Key words : special population, clinical pharmacology, population pharmacokinetics, pharmacokinetics, clinical study

\*1 北里大学東病院治験管理センター \*2 北里大学臨床試験事業本部 〒252-0380 相模原市南区麻溝台 2-1-1

関し、重要な考慮点である。また腎機能の低下は加齢に伴う生理学的変化の代表的なものであり、腎排泄型の薬物では高齢者において薬物動態が大きく変化する。さらに高齢者は筋肉量の減少が存在しているため、腎機能の指標として用いられる血清クレアチニンの変化が少なく、腎機能低下があっても基準値範囲内であることがしばしばであり、とくに注意が必要である。肝代謝についても、加齢により代謝能の低下がある酵素の存在が知られている。一般に包含反応は加齢による変動は少ないが、チトクローム P450 の 2C19 や 3A4 などの分子種では加齢により代謝能が低下することが知られている<sup>1)</sup>。ここまで述べたような高齢者における薬物動態の変化は薬物の吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) のすべての段階で生じるものであるため、薬物の特徴のみであらかじめ予測することは容易ではない。生体はいわばカオスであり、種々の要因が絡み合っているため、高齢者を対象とした検討で初めて薬物動態の変化の特徴が明らかになる場合も多い。

## 2) 性差

薬物動態に関し、性差が本質的な問題となるものはそれほど多くないが、体格差の影響があるのは当然のことである。女性は男性に比し体重が軽く、筋肉量が少ないことは投与量の決定のうえで考慮すべきである。また、ある種の薬物で女性に有害反応が多いことが知られている。β遮断薬による筋肉疲労感、アンジオテンシン変換酵素阻害薬による空咳は女性に多い。また、薬剤性 QT 延長は女性に多く、さらにこの反応は性周期と関連がありうると考えられている。これまで性差に重点を置いた臨床試験はあまり行われていないが、薬物によっては検討の必要性があるかもしれない。また女性は妊婦でありうるといことは臨床医が常に留意していることである。妊婦における薬物治療は胎児への影響をまず考慮して行われるが、妊娠自体による生理機能の変化は体水分量の増加、心拍出量の増加、糸球体濾過の増大などで特徴づけることができる。妊婦における臨床試験はほとんど行われていない。

## 3) 疾患による変化

薬物動態は種々の病態により変動するが、代表的なものは肝障害、腎障害である。興味深いことに肝代謝型薬物の薬物動態変化は軽度から中等度の障害時には明らかではなく、高度障害に至って明らかとなる<sup>2)</sup>。これは肝代謝には予備能が高く、ある程度の障害では代謝低下は軽微であるが、高度障害に至ると代謝能に

Table 1 特別な集団における臨床試験

- ・薬物動態の評価が重要な意味をもつ
  - 標準的薬物動態試験から母集団解析まで
- ・薬効評価も行うが、検証を目的としない
  - 薬理的バイオマーカーから臨床評価項目まで
  - 薬物動態/薬力学関係の検討
- ・少数例での施行であり、極めて高い質が要求される
  - 適切な患者の選択が必須
  - 精度の高い試験の施行

臨床薬理試験として行われることが多い

破綻をきたしているものと思われる。したがって、臨床的には AST, ALT の上昇がみられるような慢性肝炎では動態の変化はほとんどなく、非代償性の肝硬変に至って動態変化が明らかとなる。肝硬変時には AST, ALT は上昇していないことが普通であるため、動態変化の予測には肝機能の予測に使われる AST, ALT は有用でない。

一方、腎障害と糸球体濾過を受ける薬物の腎クリアランスは直線的な関係を示す。したがって、糸球体濾過の指標として用いられるクレアチニン・クリアランスは投与量の決定に有用であり、Giusti-Hayton の補正式などが汎用されている。トランスポーターで能動輸送される薬物の排泄は必ずしもクレアチニン・クリアランスとパラレルに変動しないが、総体的な腎排泄能の指標としてクレアチニン・クリアランスを参考にすることはできる。

## 2. 特別な集団における臨床試験

これまで述べたように、特別な集団では薬物動態・薬力学が変動する可能性が高く、臨床試験において確認する必要がある。薬効の変動そのものを検出するためには、一般的な検証的試験よりも大規模なものになる可能性があるため、この種の臨床試験は比較的少数の被験者を対象とし、おもに薬物動態の変化を検出しようとする付加的なものとして行われる (Table 1) のが一般的である。少数例において薬物動態を検討し、また場合によっては薬理作用やバイオマーカーを用いた作用の予測を行うため、試験自体に高い精度が要求される。このためには適切な試験計画と緻密な実行と解析が必須である。このことにより、試験薬物の特徴が明らかとなる。これは試験薬の人格形成とも言うべき臨床薬理試験のひとつとして行われる。



Table 2 臨床薬理試験の実際

<ul style="list-style-type: none"> <li>・標準的薬物動態試験           <ul style="list-style-type: none"> <li>—薬物投与後の血中濃度, 尿排泄を経時的に測定</li> <li>—測定ポイントは多い, アロウワンスは狭い</li> <li>—反復投与が必要なこともしばしば</li> <li>—治療的なメリットが少なく, 負担も大きいので健康人対象が多い</li> </ul> </li> <li>・薬物動態/薬力学的試験           <ul style="list-style-type: none"> <li>—動態に加えて, 作用の評価を行う</li> <li>—評価項目はスキルを要求されるものが多い</li> <li>—健康人では作用の評価が困難な場合が多い</li> </ul> </li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

臨床薬理試験は標準的薬物動態試験と薬物動態/薬力学的試験に大別される (Table 2). 標準的薬物動態試験はおもに薬物動態の検討を目的とし, 薬物投与後の血中濃度, 尿排泄を経時的に測定するもので, 当然のことながら測定ポイントは多く, 測定タイミングの許容範囲は狭い. 単回投与を基本とするが, 半減期が長いなどの理由から反復投与が必要なこともしばしばある. 治療的なメリットが少なく, 負担も大きいので健康人を対象とすることが多い. たとえば薬物動態への加齢の影響の検討では, 健康成人男子と健康高齢者との比較を行うなど, 必ずしも薬物の適応に応じた病態を有する患者での検討が必要とされない場合が多い. 薬物動態/薬力学的試験は薬物動態とそれに対応する作用の評価を行うものであるが, その作用は臨床効果のみでなく薬理作用などのバイオマーカーを用いて健康人で検討することもある. これらのバイオマーカーは臨床効果に比べ作用の上流でみられるものであり, 測定にはスキルを要求されるものが多い. より臨床に近い状態で検討を行いたい場合には患者対象の臨床薬理試験が行われている. 臨床評価項目および将来用いる可能性があるサロゲート・バイオマーカーを用い, 早い段階で効果判定を行う, あるいは海外データの外挿性を保証するなどの目的で行われる. 健康人対象の試験が不適切な場合, たとえば, 病態時, 抗がん剤, 免疫系, 生物製剤, 毒性所見に懸念がある場合などには患者対象試験を行う. 代表的な試験は肝障害, 腎障害患者の薬物動態試験である (Table 3). いずれも障害の程度による複数群と非障害群が必要となる. 腎障害の場合にはクレアチニン・クリアランス, 実際には血清クレアチニン値等から算出される eGFR<sup>3)</sup>により, 肝障害時には肝硬変の Child-Pugh 分類等により, 複数の群を設定する. 各群は 10 例未満と比較的少数例を対象とするが, 薬物動態試験であるので採血

Table 3 病態時の薬物動態試験

<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝障害, 腎障害患者の薬物動態試験           <ul style="list-style-type: none"> <li>—障害の程度による複数の対象群が必要</li> <li>—比較的少数例を対象とするが, 採血ポイントが多い</li> <li>—日本での施行経験が少なく, エキスパートも少ない</li> <li>—試験計画には独自のノウハウが必要</li> <li>—症例集積が困難</li> <li>—試験実施には熟練したスタッフと施設が必要</li> <li>—これらを満たす施設は極端に少ない</li> </ul> </li> <li>・特殊な集団における PPK 試験           <ul style="list-style-type: none"> <li>—Bayes 理論に基づき少ない採血ポイントで動態予測を行う</li> <li>—高齢者, 小児等について, しばしば用いられている</li> </ul> </li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ポイントは多い. これらの試験は, 試験計画には独自のノウハウが必要であるが, 日本での施行経験が少なく, エキスパートも少ない, 症例集積が困難, 試験実施には熟練したスタッフと施設が必要などの特徴があり, 国内で実施されてこなかったのが実情である. しかし, 最近では施設の努力やネットワークの活用などにより, かなりの数の試験が国内で行われるようになってきている.

#### 1) 特別な集団における母集団薬物動態試験

標準的臨床薬理試験は採血頻度が高く, 患者対象の場合やとくに小児では施行が困難である. このような場合には, 母集団解析という手法がとられる (Fig. 2)<sup>4)</sup>. 個人の薬物動態を母集団パラメータを用いて少ない測定データから予測したり, 年齢, 性別, 腎機能の影響を検討することができるため, 臨床試験でも盛んに行われるようになってきている.

#### 2) バイオマーカーの使用

ここまでも触れてきたが, 比較的少数例を対象とした試験では薬効に関連したバイオマーカーの活用が有用である. 最近ではゲノミックス, プロテオミックス, グライコミックス, イメージング技術の発展によりさらにバイオマーカーの有用性が増している. バイオマーカーは特別な集団における適切な薬物使用以外にも, 早期試験におけるリスクの早期検出, 早期試験における有効性の探索, 民族内, 民族間の用量-効果反応性評価に応用されており, さらに将来的には真の効果と関連するバイオマーカーの開発が望まれている.

### 3. 特別な集団における試験の問題点と倫理的配慮

特別な集団における臨床試験は, 治療を目的とするものではなく, 薬物動態や薬力学的検討を主な目的としている. このため, 試験に参加する被験者個人のメ

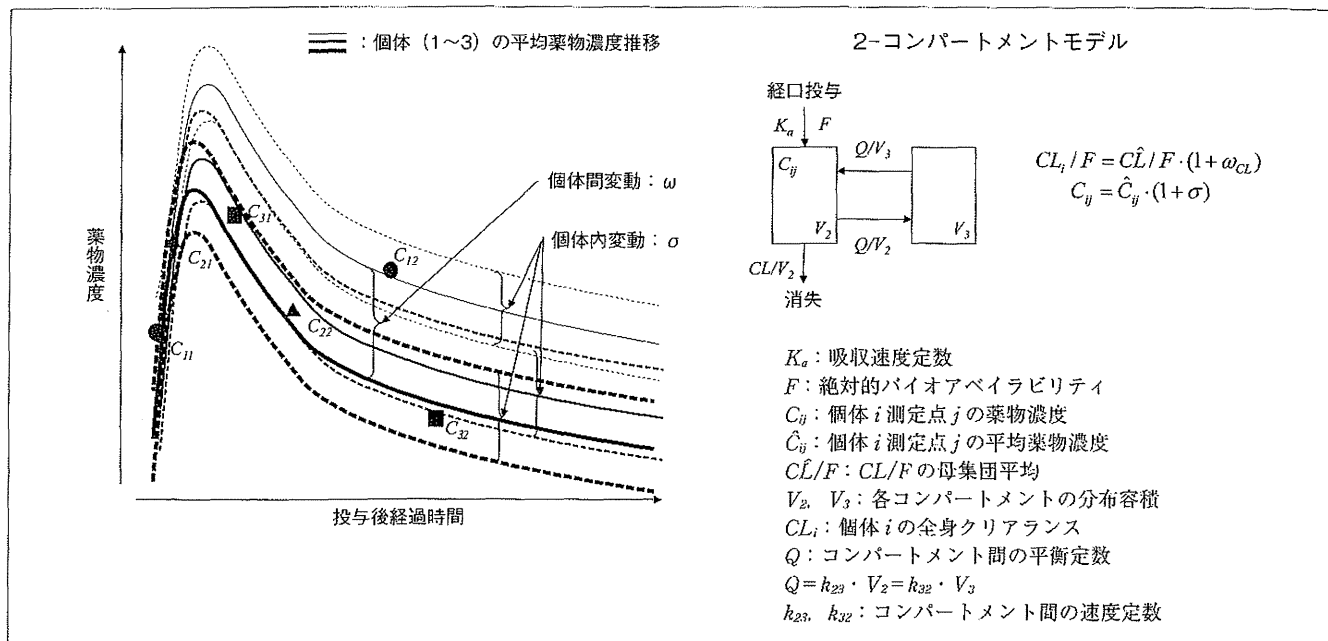


Fig. 2 母集団薬物動態解析法

Table 4 特別な集団を対象とする試験における倫理的配慮

・ 同意の自発性
一 社会的弱者
一 小児のアセント
・ 参加するベネフィット
一 治療的メリットが存在しない患者
一 高齢者薬物動態試験
・ 侵襲性
一 小児における採血
・ 安全性の配慮
一 臓器障害患者, 小児, 妊婦

リットが少ないうえに負担が大きいという問題点があり、十分な倫理的配慮が必要である (Table 4)。多くの場合、腎障害患者、肝障害患者を対象とする薬物動態試験では限られた場合を除き治療上のメリットはないと言ってよいし、高齢者を含む健康人対象試験でも同様である。このような場合には、試験参加によるリスクの最小化が重要であり、参加する意義のある、科学的結論を得ることのできる試験系であること、すなわち科学性が高いことが倫理的に許容される最低条件である。わが国ではこれらの試験計画を立案できる専門家の数は少なく施行できる施設も限られているのが現状であるが、少なくとも安全性確保のための体制整備が可能な施設において、臨床薬理試験の専門家のみならず、診療領域を熟知した医師の積極的な参加、熟

練した臨床試験プロフェッショナルの支援のもとに試験を行うべきである。また、単に同意をとればよいという姿勢ではなく、同意の自発性にはとくに留意すべきであるし、小児におけるアセントもまた重要である。

#### 4. 臨床試験を志す人へのメッセージ

本来、本稿は特別な集団における臨床試験がテーマであるが、講習会当日に臨床試験を志す人へのメッセージとして講演した内容もここに再掲したい。周知のように治験については体制が整備されてきたが、研究者が行う臨床研究に関してはまだ不十分な状況である。国内臨床研究の推進と治療エビデンスの取得およびわが国の新薬開発能力の維持のためには治験の活性化が有効である。研究者の治験参加は薬効評価の基本的な手法を学ぶことになり、研究施設での治験体制の整備は、臨床研究のテクニカルな活性化・推進につながる。今後はアカデミアの有する基礎研究能力、臨床専門家、臨床研究のインフラを総合的に活用し、規制、企業等との協力体制を確立するべきである。国際共同試験の数は増加しているものの、まだまだグローバル開発に乗り遅れた感の強いわが国は、自国語で質のよい教育が可能だという恵まれた環境にあったことがかえって英語が得意でない医療人を生み出してきた。国際共同試験では英語による処理が必須であるが、施設関係者を中心に英語を避ける傾向が強いために、治験依頼者は試験計画書、概要書の日本語訳を行わざるを

えない状況である。早期に試験を行う必要性の高い場面ではこの日本語訳が依頼者の時間的・経済的負担になっているし、依頼者側が英文 CRF (case report form) 記入案やクエリーへの回答案を提供する例もある。英語能力はすでに特技ではなく minimum requirement になっているという状況を施設側が認識する必要がある。英語によるコミュニケーションが「得意でない」と「通じない」は同義ではないし、努力次第で得意にもなりうる。筆者がアジアにおける臨床試験関連の国際学会へ出席する際に、日本人参加者が極端に少なく、筆者が唯一の日本人であるということもある。なぜ日本人はやってこないのだ？と理由を問われて回答に窮することも多い。アジア諸国をはじめ、国際協調の必要性はよく認識されてきてはいるが、

海外諸国は我々が思うほど日本のことを認識してはいないという現実が目の前にある。待っていてもチャンスは来ない。是非、挑戦を望みたい。

#### 文 献

- 1) 熊谷雄治. 高齢者における薬物動態と薬力学. 老年精神医学雑誌. 2000; 11(1): 100-5.
- 2) Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61(3): 331-9.
- 3) 社団法人日本腎臓学会 (編). *CKD 診療ガイド 2009*. [http://www.jsn.or.jp/jsn\\_new/iryuu/kaiin/free/primers/pdf/CKDguide2009.pdf](http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryuu/kaiin/free/primers/pdf/CKDguide2009.pdf)
- 4) 熊谷雄治, 井出洋一, 小祝紀美子. フェキソフェナジン塩酸塩の使用実態下における小児及び成人での母集団薬物動態及び安全性の検討. *TDM 研究.* 2010; 27(1): 25-32.

最新医学・第67巻・第5号（2012年5月号 別刷）

臨床研究のススメ（13）

## 国際共同治験，我が国の課題

熊谷雄治

最新医学社

## 臨床研究のススメ

13

## 国際共同治験，我が国の課題

熊谷 雄治

北里大学医学部附属臨床研究センター 教授  
北里大学東病院治験管理センター長  
北里大学臨床試験事業本部長

## はじめに

海外で使用されている薬物が我が国で使用できないドラッグ・ラグは、より良い治療を求め医師、患者にとって深刻な問題であるが、この成因には複合的な要因が存在している。その1つに国際化の遅れが挙げられる。新薬の臨床開発は伝統的に各国で別々に行われてきたため、他国で有効性と安全性が証明された薬であっても、すべての要求される試験を行わないと自国で薬として承認されないという状況が長く続いた。しかし、海外データが使用可能であれば、資源と時間を節約することができ、結果として患者のもとへ新しい治療法を提供できるという考えから、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) の活動が、日本・米国・EU それぞれの医薬品規制当局と産業界代表より開始された。我が国でも、1998年に ICH-E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」<sup>1)</sup> が通知され、海外で行われた臨床試験データを新薬の承認申請時に利用可能になったことが、皮肉にも日本で治験が行われず海外に流出するという「治験の空洞化」に拍車をかけることになった。我が国の治験は最近こそデータの質は向上したものの、大規模臨床試験における症例のリクルート速度が遅く、また

コストが高いとされている。海外における臨床試験データが使用可能であるならば、製薬企業にとってはコストと時間がかかる日本ですべての臨床試験を行う理由がないのは当然であり、国内企業でも多くの試験を海外で施行する時代が到来した。しかし、治験の空洞化は我が国の新薬開発能力、臨床研究能力の低下を引き起こすのは間違いなく、また、日本人における治療エビデンスが希薄な状態で治療を行わなければならないという問題も発生する。このような状況を打開するため、我が国の治験の活性化、グローバル化への努力が行われている。2007年の厚生労働省による「国際共同治験に関する基本的考え方」<sup>2)</sup> の通知、新たな治験活性化5ヵ年計画などがこれに当たる。本稿では国際共同開発における臨床試験の概念と、我が国が果たすべき役割について述べる。

## ブリッジング試験から国際共同試験へ

患者の新薬へのアクセスを迅速化し資源を節約するために、臨床試験データを各国・地域で共有し、新薬開発を効率化しようという ICH の活動に基づいて、ブリッジングと呼ばれる概念が紹介された。まず、異なる環境において得られた海外データを我が国に当てはめる際には、民族差を考慮しなければならない。民族差には外的要因と内的要因がある。内的要因は個人特有のものであり、人種、性別、年齢、遺伝多型に加え、臓器障害、疾病なども含まれる。外的

要因には、気候、環境汚染などの物理的・化学的なもの、食習慣、社会経済的因子、保険制度や医師・患者関係を含めた医療習慣、さらに医薬品の規制状況が含まれている。この民族差を考慮し、既存の情報を新しい地域に当てはめるために行われるのがブリッジング試験である。ICH-E5 ガイドラインでは「外国臨床データを新地域に外挿するために新地域で実施される補完的な試験。新地域における有効性、安全性及び用法・用量に関する臨床データ又は薬力学的データを得るために実施される。」と定義されており、その種類は多岐にわたる。これまで、多くの薬剤についてブリッジング戦略がとられてきた。しかし、その多くはすでに海外で得られたデータを対象に後ろ向きに行われるものであったため、適用には限界があったし、科学的に類似性を示すというより、当局が類似性を受け入れるかどうかという規制上の問題であるようにも思われた。さらに、後追いのブリッジング戦略を用いる限り、我が国のドラッグ・ラグは幾分縮められることはあっても解消されることはない。そこで、より効率的な手法として注目を集めているのが世界同時開発である。あらかじめ国際共同開発を前提とした開発戦略を立て、同一の試験計画を用いて複数の国・地域で同時に試験を行うのが国際共同試験である。

### 国際共同試験への2つのアプローチ

国際共同試験は、海外と同じ試験に参加することによって日本における必要例数の減少を図るとともに、申請までの期間を短縮し、ドラッグ・ラグを解消することが最終的な目的である。国際共同試験の有用性がまず期待されるのは、大規模な検証的試験である。例えば高血圧、脂質異常症治療薬における虚血性心疾患による死亡や骨粗鬆症治療薬における骨折などのように、発生頻度が小さい真の評価項目の検出のために必要とされる症例数が膨大で単一の地域では施行困難な臨床試験も、国際共同試験により施行可能となる。また抗がん剤やオーファンドラッグの開発においても、国際共同試験は考慮され

るべき選択肢である。我が国でも国際共同試験はかなり行われる状況になってきている。医薬品総合機構の発表資料によれば、国際共同試験に関する治験相談、治験届が急速に増加している。現在行われている国際共同試験は、領域としてはがん、循環器関連が多く、開発段階としては検証試験が多いと考えられている。これはある意味で、これまで国内で行われていたいわゆる第Ⅰ相試験から、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の順に定まった工程で進めていく手法の一工程を国際共同試験で置き換える考え方であり、一足飛びに国際検証試験への参加を目指す傾向の表れのように思われる。実際、国際共同検証試験の中には、我が国での承認用量を超える用量の対照薬の使用や、薬物動態・薬力学の民族差に関して十分な検討が行われたかについて疑問があるものも多い。国際共同試験は海外で決められた用法・用量と厳格に同一でなければならないという考え方は、民族差の存在を無視したものであり、あらかじめ十分な検討を行った後に主張できるものである。適切な試験計画には、早い段階からの国際共同開発を前提としたデータの収集が不可欠であり、薬物動態、薬物濃度-反応関係、用量反応性の民族差をできる限り早期の国際共同試験で検討することにより、多民族における適切な新薬開発が可能になるものと思われる。そして、症例数の多寡で評価される検証的試験とは別に、早期段階の試験は日本では伝統的に自国内で行ってきた歴史があり、得意分野とも言えるものである。科学性と品質で勝負する早期段階国際共同試験の推進とその後続く国際的検証試験への積極的参加が、我が国の目指すべき方向性である。

### 国際共同試験の留意点

国際共同試験を行う際にまず問題となるのは、前述した民族差である。内的要因、外的要因とも試験計画策定時に重要な問題であり、試験計画自体が日本で受け入れ可能なものである必要がある。すなわち、有効性・安全性に関する民族差の有無、デザイン、有効性の評価項目や解

析方法の我が国への受け入れ可能性、参加地域全体での安全性評価の手法の統一などが挙げられる。試験実施に当たっては我が国の規制に従うことは当然であるが、データが提出される地域の規制を遵守する必要があることも忘れてはならない。すなわち、日本国内で行われた試験であっても、データが提出される地域の規制当局、例えば米国食品医薬品局（FDA）の査察を受ける可能性があることは銘記する必要がある。

### 評価の標準化と言語

有効性・安全性の評価について地域ごとに異なる可能性が高く、標準化は必須である。特に主要評価項目については、標準化のために試験計画ごとに評価者の研修が必要な場合が多い。これは類似した研修を重複して受けなければならないこともある医師にとって負担ではあるが、必要なことである。また、安全性評価も地域ごとに異なる傾向があることはよく知られており、ある程度のコンセンサスをもとに有害事象の抽出、用語の統一が必要である。観察された事象の散文的な表現は臨床的には極めて重要であるが、国際共同試験の場合にはノイズとなりやすい。少なくとも症例報告書においては、国際的に使用されている用語集である MedDRA に基づいた表現を用いるべきであり、医師、CRC は英語の使用に消極的であってはならない。また、症例報告に対して企業から送られてくる問い合わせ（query）は原則的に英語である。これに対する回答も当然英語で行わなければならない。しばしば、これらの query の和訳、回答の英文案作成が企業の CRA によって行われ、それがかなりの負担になっているという話を聞くが、query に対する回答は本来、医療機関側の業務である。少なくとも国際共同試験に参加しようとする医療機関は、英語による業務を回避してはならない。

### 国際共同試験における遺伝子の検討

臨床試験において民族差の内的要因として重要視されているのが遺伝多型である。臨床試験

参加者について、当該臨床試験の解釈のために、治験薬の薬物動態、薬物反応性に関与する可能性のある遺伝子について解析を行うことが一般的になっている。また遺伝子研究の発展は目覚ましく、現在知られていない遺伝子が近い将来に関与している可能性が高いことから、一定の期間、検体を保管し、必要に応じて遺伝子を検索することも行われている。このため、試験計画において検討する遺伝子をあらかじめ特定できないことが増加しているが、このような計画の受け入れには地域差が存在している。我が国では遺伝子検査について全くのフリーハンドを与えることに対し抵抗感が存在しているため、遺伝子バンキングは行わないとする医療機関が多く、国際共同試験参加の支障になることがあるのが現状である。十分な個人情報保護が保証されるという条件のもとであれば、有用な情報となるのは自明であり、行う価値のあるものである。

### おわりに

我が国は自国内のみで新薬開発を完結させることのできる数少ない国の1つである。それは幸福なことではあったが、逆に隔離された地域で開発を行い続けることにより、他地域と異なる開発戦略と手法が形成され、それはいわば隔離された小集団における小進化を促進することになったと言える。このままではグローバル化から取り残され、ガラパゴス化した日本国内のみで後追いの開発を細々と行う状況になる可能性が高い。試験の施行を決定するのは、グローバル化した製薬企業である。もし、我が国がグローバル開発に積極的に関与したいのであれば、我が国が新薬開発とその後の営業戦略にとって魅力的な場所となることが必要である。これは、決してグローバル企業の意向に従って粛々と症例数という目方勝負の試験をこなすことを意味しない。我が国の治験が他国に比して優れている部分を生かすこと、日本の得意分野で海外をリードすることである。それは緻密な品質と科学性を要求される早期段階の試験、例えば用量

反応試験や薬物動態-薬力学試験である。このような比較的早期の国際共同試験の中心的存在となるのが日本の方向性であろう。これを實現するためには、世界をリードする医師の養成が急務である。優秀な臨床家が治験の科学性のみでなく、オペレーションの重要性も認識したうえで、経験を積んでいくことが重要である。また、臨床家、基礎研究者、統計学者、ファーマコメトリシャン、レギュラトリーサイエンスの専門家など、多くの関係者が自由に議論できる場を創出し、海外へ目を向けるべきである。筆者はしばしば海外の臨床試験関連の学会などにおいて、日本人参加者が自分1人であることを経験する。他国、特にアジアの参加者から、「日本は自分のところだけで薬が作れるのに、なぜこんなところに来ているのか?」と、よく

聞かれる。我々が日本国内でアジアや世界との連携を声高に唱えていても、それは海外には届いていないのが現実である。海外を知ることに加え、我が国から世界への情報発信が必要である。

#### 文 献

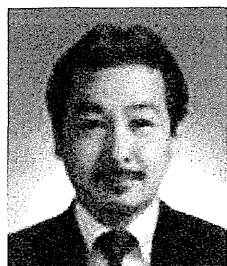
- 1) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (平成10年8月11日付医薬発第739号 厚生省医薬安全局長通知).  
[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5\\_98\\_8\\_11.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf)
- 2) 国際共同治験に関する基本的考え方について (平成19年9月28日付 薬食審査発第0928010号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知).  
<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>



# First-in-Human試験の実際

—立案から施行まで

Practice of First-in-Human Study



熊谷雄治

Yuji KUMAGAI

北里大学医学部附属臨床研究センター

© FIH (First-in-Human) 試験は、新薬開発において被験薬をはじめてヒトに投与する試験である。健常人を対象とすることが多く、また患者対象の場合にも治療的な恩恵はないと考えられ、被験者の安全性確保が第一の関心事となる。FIHを開始する時点で使用可能なデータは非臨床試験から得られたものに限定されており、非臨床データをヒトへ外挿するには薬物動態、薬力学、毒性学などの知識に基づいた慎重な検討が必要である。これらの検討の際には、動物モデルにおける薬理作用の発現とその特徴、複数の動物種における組織学的所見などをもとに、ヒトへの初回投与量・最大投与量などを十分な安全性マージンをもって決定していく。また安全性評価のためのバイオマーカーの検討が盛んに行われている。平成24年(2012)には厚生労働省から「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」が発出され、わが国におけるFIHの推進が図られているところである。



First-in-Human試験, 非臨床試験, ヒト初回投与量, バイオマーカー

海外で使用可能な薬剤がわが国で使用できるまでに相当の時間を要するというドラッグラグの要因のひとつとして臨床試験の環境があげられ、この解消のためにさまざまな努力が行われてきた。海外データを効率的に使用する、いわゆるブリッジ戦略もそのひとつであるが、海外データの受け入れは、それまでわが国で行われてきた試験の多くが海外で施行されるようになり、国内臨床試験が減少するという皮肉な現象につながった。新薬開発はすでに1カ国のみで行うものではなく、国際的な見地から戦略を考慮することから、国内試験の減少はある意味必然ともいえる。しかし、わが国の新薬開発能力・臨床研究能力の維持を考えた場合、現在の状況は好ましいものではない。わが国がグローバル開発時代のなかで存在意義を示し、リーダーシップをとっていくためには、わが国での施行が有利である試験を確立しなければならない。単純に考えて、多数の症例を短期間に集めて行う大規模臨床試験は人

口・コストの面からわが国の利点とはならず、きめ細やかで高い品質が要求される早期臨床試験が日本の特徴を生かせる試験であろう。

近年、このような考え方が一般的なものとなってきており、平成23年度(2011)には厚生労働省が「日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験の拠点として」5つの早期・探索的臨床試験拠点を選定した。これらの拠点においてはヒトにはじめて新規薬物を投与するFIH (First-in-Human) 試験を施行するための施設の整備が開始されている。また、平成24年度(2012)には「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス(薬食審査発0402第1号)」<sup>1)</sup>が発出され、わが国におけるFIH推進の気運は高まってきている。隣国の韓国では、FIHの施行に関して審査機関の短縮、英語による資料提出の許容などの優遇措置を開始している。また、長くFIHを行っていなかった中国

表 1 ヒトにおける有害反応予測が困難な例

- ・ 同定された標的分子に作用する既存薬の情報がない場合
- ・ 標的分子が複数のシグナル伝達経路を活性化/遮断する場合
- ・ 免疫系のように標的が生体内で広範に発現している場合
- ・ 生体の対応能を超えた薬理作用が発現する可能性がある場合

においてもグローバル企業の試験施行をめざし、FIH 受け入れが開始される模様である。わが国でも国内のシーズのみでなく、海外企業の FIH が日本で行われるような状況をめざし、努力する必要がある。このことにより根本的にドラッグラグが解消されることが考えられる。

本稿では、ヒトにおけるはじめての試験であることによる安全性確認段階と、その後の開発戦略に資する情報を得るための機会という2つの側面から、FIH について述べる。

## FIH試験の安全性

ヒトにはじめて被験薬を投与する FIH の多くは、健康成人を対象とする。もともと医学的に問題のない被験者に重篤な有害反応や永続的な障害を引き起こしてはならず、まず被験者の安全性確保に努めるべきである。「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドンス」(以下、FIH ガイドンス)には、医薬品開発における非臨床から初期臨床試験への移行に関する基本的な考え方が示されている。被験薬をヒトにはじめて投与する際のリスク要因の予測、被験薬の品質、FIH の計画・実施、ヒトへの初回投与量の設定、それに続く用量漸増法などが述べられている。本稿ではこのガイドンスに記載された事項について概説を加える。

FIH の計画作成にあたり、ヒトへのリスクを予測するための安全性データは非臨床試験により収集され、これに基づきリスク要因の特定とヒトにおける有害作用の予測を行う。しかし、非臨床試験は動物などを対象にしている以上、ヒトにおける作用の予測にはおのずから限界があることは認識すべきである。動物実験で認められた薬理作用がヒトでは検出されないことや、予想しなかった有害反応が出現することなどがしばしばある。動物とヒトの間には、解剖学的・生理学的相違があ

り、薬物反応性の種特異性や薬物動態の種差が存在しうる。最近ヒトに特異的な作用を有する被験薬が多く、反応性の予測は難しくなってきた。ヒト特異的な抗 CD28 スーパーアゴニスト抗体の TGN1412 は予想が不十分であった例である<sup>2)</sup>。適切な非臨床試験データの検討が行われず、FIH で実薬投与を受けた全員でサイトカインストームとよばれる重篤な有害反応が生じた事件は記憶に新しい。FIH の安全性確保のためには毒性のみでなく、薬理作用の過剰発現についても慎重な注意が必要である。

薬理作用に基づいて FIH におけるリスクが増大する場合として、作用機序、標的分子(作用部位)の特性、モデル動物の妥当性について十分な情報が欠如している場合などがあげられる。薬理作用を理解するためには、想定される作用機序に関する知見を検討することが重要であり、FIH ガイドンスでは *in vitro* および *in vivo* 試験系で観察された薬理作用(持続時間、用量-反応関係)、標的分子の特性、被験薬の受容体・標的への結合親和性と占有率の重要性が述べられている。また、これらの情報は、以降の開発において薬理作用の種差、遺伝子多型の影響、薬物相互作用などの予測に有用である。非臨床試験結果から予測できない有害作用が発現しうるリスクが無視できない場合(表 1)には、初回投与量の算出は従来の毒性量に基づいたものとは別に推定最小薬理作用量(minimal anticipated biological effect level: MABEL)を用いることがある。初回投与量については後述する。

## 動物からヒトへ

FIH 試験開始にあたって使用可能な情報は、非臨床試験から得られたものに限定されている。初回投与量と用量範囲の推定や有害反応をモニターするためには、妥当な動物モデルにおいて薬理作用

表 2 FIHに際し参考とする非臨床試験

安全性薬理試験	心血管系, 中枢神経系, 呼吸器系への影響
薬理的試験	作用機序とその程度の確認 受容体・標的への結合・占有率, 薬理作用の持続時間 および用量・反応関係
薬物動態試験	生体における薬物動態, 全身曝露の検討, <i>in vitro</i> の代謝酵素発現系, ヒト肝細胞, 蛋白結合
反復投与毒性試験	反復投与時の毒性, 組織学的変化, 回復性, 概略の致死量, 最大無毒性量の決定
その他の毒性試験 (ヒト試験開始前に すべての試験を終 了する必要はない)	遺伝毒性試験 癌原性試験 光毒性試験, 局所反応性試験, 免疫毒性試験, 薬物乱 用に関する試験, 心室再分極遅延に関する試験など

と毒性の標的臓器, 用量依存性, 全身曝露との関係などが明らかにされている必要がある。FIH ガイダンスでは, とくに種特異性の高い被験薬では作用機序および標的(作用部位)の特性を踏まえ, 被験薬に対するヒトと動物の生物学的反応ができるだけ近いと考えられる適切な動物モデルが必要であるとされ, 妥当な動物種が存在しない場合は, 相同蛋白質またはヒト型標的分子を発現している遺伝子改変動物の利用が推奨されている。

ヒトと動物はもとより種が異なるものであり, 血統, 飼育条件などがコントロールされた動物データから, 種々の背景・病態を有するヒトの反応を予測するには限界がある。また, 症状の言語化という問題もある。実際にヒトにおいて頻繁にみられる有害反応, たとえば頭痛, 口渇などは被験者が言葉にすることにより発見されるが, 動物は言語化の手段をもっていないため, 痙攣や脱水などの極端な状況になってはじめて検出されるといった問題があり, ありふれた症状の動物データからの予測は難しい。しかし, ヒトへの危険性を最小化するためには, 非臨床データを最大限に用いた予測が重要である。一般に標的周辺の薬物濃度とそれに対する反応性は種を超えて類似するという前提のもとに, 薬理作用に基づく薬効と有害反応を予測し, 投与量・薬物濃度の安全性マージンを広くとることにより, 重篤な有害反応の出現可能性を低める努力が行われている。

FIH 試験開始にあたって必要とされる試験の種類については, ICH-M3 ガイドライン<sup>3)</sup>に示されている。その種類と特徴を表 2 に示す。

安全性薬理試験では, 薬効と関連する薬理作用以外に存在しうる副次的な薬理作用のスクリーニングが行われる。ここでみられる所見は通常の臨床的使用で出現する可能性が高いものであり, たとえば心血管系では, 血圧・心拍数の変化, 心電図 QT 間隔などについての情報が得られる。薬力学的試験は被験薬の薬理学的特徴を明らかにするもので, できるだけ幅広い用量を用いて用量-反応関係を明らかにすることが望ましい。

ヒトでの安全性に影響を与える薬理作用の存在が疑われた場合には, その薬理作用と曝露量(AUC/Cmax)との関係がヒトでの安全性確保に役立つ。おもな毒性は反復投与毒性試験で検討され, 齧歯類と非齧歯類の 2 種以上の動物を用い, 予想臨床用量よりはるかに高い用量まで検討する。これは臨床用量で発現の可能性が高い毒性のみでなく, 被験薬が有している潜在的な毒性についても検討するためである。この試験で毒性が出現しなかった最大の用量を最大無毒性量(no observed adverse effect level: NOAEL)とよび, 動物の死亡がみられた最低用量である概略の致死量と並んで, ヒトへの投与量算出に用いられている。

### ● ヒトへの初回投与量

ヒトへの初回投与量設定には, 体重当りの投与量で概略の致死量の 1/600 以下, もっとも感受性の高い動物における最大無毒性量の 1/60 以下, 推定臨床用量の 1/10 以下, 最小有効量の 1/5 以下などが経験的に用いられてきたが, FDA の現行ガイドライン<sup>4)</sup>では体表面積で換算することを推奨

表 3 被験者のリスク軽減のために検討されるべき要因

1. 被験薬の品質にかかわるリスク
2. 懸念される毒性
3. 適切な動物モデル(非臨床試験)から得られた知見
4. 適切な被験者集団(健康人・患者)
5. 予想される有害事象/副作用に対する被験者の忍容性
6. 被験者の遺伝学的素因により被験薬の反応に差異が出る可能性
7. 患者が他の医薬品や医療手段から利益を得られる可能性
8. 被験薬の予測される治療濃度域

している。動物種ごとに決められた体表面積による換算係数を用いてNOAELのヒト相当用量(human equivalent dose: HED)を求め、さらにこれに適切と考えられる安全係数を用いて最小推奨初回投与量(minimum recommended starting dose: MRSD)を求める。安全係数は一律のものではなく、薬物の種類・特徴によって決定されるべきものであるが、1/10がひとつの目安である。

また、前述したMABELも導入されてきた。MABELを用いた初回投与量設定には*in vitro*および*in vivo*試験から得られた薬物動態-薬力学(PK/PD)関係が重要である。これには、ヒトおよび適切な動物種由来の標的細胞を用いた受容体・標的への結合親和性および占有率、用量-反応曲線、適切な動物種を用いた薬理学的用量における推定曝露量などが参考となる。NOAEL, MABELなどに違いがある場合は、科学的根拠に基づいて初回投与量を決定するが、低い用量を選択するという保守的アプローチがとられることが多い。

### ● FIH試験計画の立案

FIH試験の目的は、初期の安全性および忍容性の推測、薬物動態の評価であり、可能であれば薬力学的な評価、初期の薬効評価なども行うことがある。多くの場合、被験者は健康成人または軽症の患者であるが、その安全性は、有害作用発現のリスク要因を特定し、それを計画的に低減することによって高めることができる。その目的のために検討すべき項目はFIHガイダンスで示されている(表3)。

一般的にFIHではまず単回投与試験から開始する。この際には1用量当り6~10例程度への投与を行い、その安全性を確認しながらつぎの用量群(コホートまたはステップとよばれる)へ移行し

ていく用量漸増試験(single ascending dose試験: SAD試験)が行われる。FIHの被験者は多くの場合、健康志願者であるが、被験薬の特徴・毒性などから健康人を対象とすることが好ましくないと考えられる場合には患者を対象とすることもある。また早期の有効性を探索する目的で一部のコホートに患者を組み入れる場合もある。いずれの場合も被験者には治療上の恩恵を受ける可能性はないと考えるべきであり、安全性の確保を最優先とする。

計画段階では利用できるヒト臨床データは存在していないため、安全性の観察項目は多めに設定される。また薬物動態の特徴が不明であるため、血中濃度測定のための採血、動態に依存した作用、安全性の確認を時系列に従って細かく行う。さらに最近は薬効および安全性バイオマーカーの検討が含まれることも多く、煩雑な計画が増加傾向にある。また、試験施行中にも用量設定、安全性評価項目について変更や追加の必要性が生じる可能性は高く、あらかじめ種々の状況を想定した柔軟な体制を構築すべきである。

現在、SAD試験の初回コホートではまず実薬投与を1例、プラセボ投与1例を行い、安全性を確認した後に日を改めて移行の投与を行うことが基本となっている(図1)。それ以降の投与においても、ある被験者からつぎの被験者へ投与するまでの時間は科学的に正当化された適切な間隔で行うことが求められており、質的にも時間的にも十分な観察を行い、つぎの被験者への投与を行っている。投与間隔の決定には重篤な有害反応の出現可能性の高い時間帯、たとえば最大血中濃度をすぎた時間やアナフィラキシーなどの出現しやすい時間を考慮する。このため、1日に数例の投与しか行えないことも多い。FIHガイダンスではかな