

●Series

「製薬医学： Pharmaceutical Medicine」 って、何だ？

第8回

非臨床データと第1相試験

平間 敏靖

日本製薬医学会 (JAPhMed)
(グラクソ・スミスクライン株式会社 開発本部
臨床薬理部)

監修 日本製薬医学会

日本製薬医学会 (JAPhMed) とは
製薬企業の勤務医を中心に約40年前に発足。その
後、大学・医療機関・行政の勤務医も含め、
2010年からは非医師会員の入会も開始、現在は約
250人で構成する一般財団法人。創業から市販後ま
でを包括した製薬医学の推進活動を展開中。
(<http://www.japhmed.jp/>)

1 はじめに

医薬品が医療現場で有効に使用されるためには、ある一定の使用法において、そのリスクとベネフィットがバランスしている必要がある。たとえば、慢性疾患で多数の患者に投与される薬剤と、短期的な救命のために用いられる薬剤では、期待される薬効の程度にも、許容される副作用の程度にも違いがある。このため、医薬品の開発の過程では、実際に使用される状況で期待される薬効と安全性を説明した上で、ベネフィットがリスクを上回ると認知されることが必要である。このために臨床試験が行われるが、実はこの作業は、医薬品の候補が実際にヒトに投与される前に始まっている。試験管内の試験、動物での試験など（総じて「非臨床試験」と呼ぶ）を通じて、好ましい「特性」を持つ化合物のみがヒトに投与されるからである。ここでいう「特性」とは、実際にヒトに投与できるような剤形にできるかどうかであったり、動物で見られる限りにおける薬物の体内挙動と効果であったり、動物で投与量を増やしていったときにどの臓器にどのような障害が現れるかであったりする。

医薬品の候補化合物をヒトに最初に投与する際には、ごく低用量から副作用に注意しながら順次薬物の用量を増やして投与し、副作用の発現、体内での薬物の挙動などを詳しく調べる。薬物の効果についての

国際共同治験や医師主導治験など、新たなエビデンス構築のオプションが次々と登場するなかで、医薬品が医療に占める位置づけを明確に認識した上で適切な臨床試験を設計し、日常診療における適正な使用を管理していくことは、今後ますます重要となってきます。この連載では、海外で発達してきた製薬医学（Pharmaceutical Medicine）の観点から、医薬品開発や安全対策について考えます。

データも可能であれば集めるが、健康な成人を被験者とすることが多く、投与の回数も限られているため、得られないこともある。このようにヒトで薬理学的な検討を行う試験は臨床薬理試験と呼ばれるが、なかでもヒトへの投与の最初の段階は第1相試験と呼ばれ、そこで得られた情報は、第2相以降の臨床試験をデザインする際に適切な用法・用量を決める基礎データとなる。第1相試験は、ヒトでの投与経験が未だ限られている条件で行われるため、通常は単一ないし限られた施設で、厳重な監視のもとに行われる。特にヒトへの最初の投与は外資系製薬企業の場合、目の届く海外の施設で行うことが多いが、その場合、日本人での安全性と薬物の体内挙動が外国人と大きく異ならないかを検討し、日本人でのその後の適切な用法・用量を決める判断材料にするために、通常、日本人を対象に第1相試験が別途行われる。

ヒトへの最初の投与であれ、日本人への最初の投与であれ、いずれにしても第1相試験は、薬物がヒトに安全に投与できるか（どのような副作用がどのくらいの用量で発現するか）、薬物がどのような体内挙動を取るか（薬物の吸収、薬物の代謝、薬物と代謝物の血中濃度と組織移行、尿などへの排泄）、期待される薬物の効果が見られるか、という問いに答えるために行われる。そのためにどのような試験をデザインすれば良いのかという問いへのヒントは、非臨床試験のデータにある。したがって、第1相試験を計画する際には非臨床での知見を十分に吟味する必要があるし、非臨床部門と臨床薬理部門が十分に連携することが必要である。

2

日本製薬医学会 (JAPhMed) と 非臨床専門家との連携

このような価値観のもと、JAPhMedの医学安全性部会では、第1相試験に関連した業務を行っている医師や、製薬企業の安全性部門の医師を中心として、非臨床の専門家たちと連携しながら、臨床開発における薬物の安全性を考える試みを行っている。ここでは、2011年にいくつか行われたそのような試みの一つについて紹介する。

2011年7月11日から13日まで横浜で開催された第38回日本トキシコロジー学会中に、安全性評価研究会ファーマコビジランス分科会とJAPhMedの共催企画として、「『ファーマコビジランス』非臨床・臨床ジョイントディスカッションによるヒトでのリスク最小化へのチャレンジ」というシンポジウムが開催された。この非臨床と臨床双方の参加によるシンポジウムは今年で5回目で、今年は「非臨床/トキシコロジストは、安全性医師と連携してサイエンス最前線の副作用リスクをどう読むか？」という副題がつけられた。産官学の多くの参加者が訪れ、関心の高さがうかがわれた。

冒頭、蓮沼智子氏（北里大学臨床薬理研究所 バイオイアトリックセンター）が、多数の薬剤誘発性肝障害事例の解析により、リスク因子として血中ビルビン酸濃度の低下が同定されたという昨年同シンポジウム中での発表を踏まえ、血中ビルビン酸濃度を薬剤誘発性肝障害のリスク因子として臨床試験で用いるための基礎情報として、血中ビルビン酸が不安定であることから、採血時の駆血時間や採血後の血液の氷上保存時間が測定値に及ぼす影響を検証し、条件を最適化することに成功した結果を発表した。今後、治験依頼者に

協力を求めながら、実際の臨床試験でピルビン酸濃度の低下をリスク因子として用いることができるか検証する計画であるとの見通しを述べた。

引き続き、直前に来日できないことになったChris Pollard氏 (AstraZeneca) より、ビデオを通じて、「Cardiovascular safety risk assessment: Pre-clinical to clinical translation?」との題で講演があった。氏は、心血管系の有害事象は薬剤開発が失敗する大きな原因の一つであることを示した上で、市販後の副作用報告で最も頻度の高い「不整脈」を取り上げた。心電図のQT間隔延長が見られると、その一部の例でTorsades de Pointes (トルサード・デ・ポワン) と呼ばれる致命的な不整脈が起こる可能性があるため、近年、薬剤がQT間隔を延長するか否かを開発の過程で明らかにすることが求められている。氏は、QT間隔延長のメカニズムを平易に解説した上で、医薬品の開発の各ステージで、コンピュータによる解析、試験管内でのhERG阻害試験、イヌへの投与によるQT間隔延長の評価、臨床試験による評価を組み合わせ、QT間隔延長のリスクを評価していく必要があるとした。開発中止となったリウマチ治療薬の事例と文献考察を基に、高い薬物濃度でhERG阻害が見られなくてもヒトでの治療に必要な濃度ではQT間隔延長が見られない例や、hERG阻害濃度と治療に必要な濃度が近い場合にはQT間隔延長がよく見られる例などを示し、hERG阻害試験の有用性を示した。また、このような事例解析には複数の会社がデータを持ち寄る必要があるため、Association of British Pharmaceutical Companiesでは7社が動物モデルのフレームワークを作り事例の集積を行っていること、Torsades de Pointeを予測するためのウサギモデルの試み、心筋収縮能の低下も心血管系リスクとして重大なものであること、心筋収縮能への影響を評価するためのin vitro試験の試み、イヌへの28日間投与での精密なQT間隔延長の評価の試みなどを紹介した。ちなみに、hERG阻害試験とは、心筋の再分極の過程で細胞内から外への方向の電流を作るIKrと呼ばれるカリウムチャンネルの一種をコードする遺伝子、human ether-a-go-go related geneを動物細胞に発現させ、このチャンネルが作る電流への影響を試験管内で評価する方法で、薬物がhERG電流を抑制する場合、心電図上でのQT間

隔の延長が起こる可能性が理論上高くなると考えられている。

続いてLutz Mueller氏 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) は、「Enhancing understanding between non-clinical and clinical safety in drug development: Monitoring versus thorough assessment of the mechanism of action of non-clinical findings」というタイトルで講演を行った。氏は、ドイツでの経験から、非臨床データのヒトへの外挿性を解釈する上で規制当局との議論が必要となり、非臨床データが大きな役割を果たした例を紹介した。抗糖尿病薬のリラグルチドでは、げっ歯類で甲状腺C細胞腫瘍が見られたが、企業側がこれを、ヒト甲状腺ではC細胞が極めて少ないこと、ヒトC細胞では受容体がないと考えられることを示し、この腫瘍発生のリスクがげっ歯類特有のものであると説明したのに対して、EUの規制当局はこれを認めたが、FDAは認めず、承認条件がついた。もう一例として、HIV治療薬であるネルフィナビルに、不純物として催奇形性物質であるメタンスルホン酸エチルが混入していた事例で、EU当局は当初、投与を受けた患者の登録調査を要求したが、企業側は、メタンスルホン酸エチルについて一般毒性試験、遺伝毒性試験を行い、遺伝毒性にはある一定の曝露の閾値があることを示した上で、メタンスルホン酸エチルの曝露量に応じてヘモグロビンとの結合物が血中に生じることを利用して、曝露を予測するモデルを構築し、これをヒトに応用して、投与を受けた患者での曝露が閾値を十分に下回ることを説明した。結果的に当局の理解を得て患者の登録調査を回避できた。

三枝由紀恵氏 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構) は、「バイオマーカーの有用性とその評価について：規制当局の立場から」という題で講演した。氏は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) では、昨今のゲノム薬理学 (pharmacogenomics)、プロテオミクス (proteomics)、メタボロミクス (metabolomics) 等を利用した医薬品の開発の増加に関連して、これらの分野のデータ・情報を共有し、関連規制を検討し、一般的な考え方を検討・統一してそれを周知し、個別品目の評価とは関係しないデータの評価・解釈等を行うことを目的に、組織横断的なPMDA Omics Projectが発足して活動していることを紹介した。その活動の

一つとしてバイオマーカー相談が発足したが、その事例として、急性腎障害バイオマーカーについて2010年から2011年にかけて行われた、Predictive Safety Testing Consortium, Critical Path Instituteとの相談の経緯を紹介した。この相談は、7つの尿中バイオマーカー（Kim-1, クラスタリン, アルブミン, TFF-3, シスタチンC, β 2-マイクログロブリン, 総蛋白）について、複数の団体が共同で動物でのデータを集積して示し、今後、非臨床試験における薬剤誘発性の急性腎障害マーカーとして使用することの可否を問うものであった。相談の結果、従来認められているバイオマーカーである血中尿素窒素, クレアチニンと併用して用いることが同意された。同時に、各マーカーの経時的な変動や可逆性, 雌雄差などについてデータを集積していくことなど、今後についての課題も明らかにされた。この内容はPMDAのweb siteで公開されているとのことである。

最後に行われたパネルディスカッションでは、James H. Kim氏（The Health and Environmental Sciences Institute）が発言し、昨年発表した非臨床の毒性と臨床副作用の相関の調査についての続報を行ったほか、活発な議論が行われた。総じて、非臨床担当者の視点, 医師の視点が共存する興味深いシンポジウ

ムであった。

3 おわりに

臨床試験に従事している人の中には、非臨床データは治験薬概要書でさっと見るだけだという人もいるかと思う。しかし、非臨床データと向き合い、ヒトでの投与に際して、どの程度の投与量でどのような副作用や効果が発生し得るか、あるいは発生しないかを検討した上で、その副作用を検出し、かつ被験者のリスクを最小にするように臨床試験をデザインし遂行することは、医薬品の候補化合物の評価を最適化する上で欠かせないと考えられる。非臨床試験で観察された病理からヒトでの影響を類推するという作業は、本来、医師が得意とすべきことであるから、開発に関わる医師にとっては重要な仕事である。その際、実際に非臨床データを作っている専門家と議論することで、新しい考え方に接することができると感じている。逆に、非臨床の専門家も、医師の視点と接することで、データがどのように解釈され価値を生み出しているのか意識することができるのではないかと思う。JAPhMedでは、非臨床専門家との連携を今後も続けていく予定である。