

第18回 日本臨床薬理学会 1997年12月11~12日 東京  
シンポジウム2：新薬のヒトへの最初の投与

### 3. 臨床第1相試験実施者の立場より

梅村和夫\* 中島光好\*

新薬を開発するときの最も重要なものの1つはヒトで安全に有効性が発揮できる薬物かどうかである。その場合、非臨床試験のデータから予測するが、非臨床試験の結果とヒトでの安全性、薬物動態や薬効などとの間には大きな溝が存在し、実際予測することは大変困難であるのが現状である。その溝を最初に感じる段階が、新薬を初めてヒトへ投与する臨床第I相試験へ入る段階である。動物での安全性試験や薬物動態試験さらには薬効薬理試験からヒトで安全にこの薬物を使用できるかを予測し、初回投与量、臨床推定用量や最大投与量を予測し、試験の計画を作成しなければならない。

現在、非臨床試験における安全性試験のタイミングについてはICHにて検討が進められ3極で合意の得られるプロトコール作りが進められている。

最高投与量は日本では臨床推定用量をカバーできる用量と考えられて

いる。この場合、臨床推定用量が重要となる。

降圧薬などは、非臨床試験での高血圧モデルで既存の薬物との効力比と薬物動態から臨床推定用量を予測する。抗菌剤は血中濃度が最も重要であるので、アニマルスケールアップなどの手法からヒトでの薬物動態を予測し、さらに臨床第I相試験において薬物動態を観察しながら臨床推定用量を予測する。また、中枢薬は非臨床試験における有用な動物モデルが少なく、臨床推定用量を予測することは大変困難である。

新規薬物は一般的に動物での薬物動態を検討し、そこからヒトでの薬物動態を予測する。我々が今までに経験したエステル型セフェム剤ではラット、イヌの経口投与試験で食事の影響を検討すると、食後投与で吸収が悪くなり血中濃度が低下する。しかし、ヒトにおける食事の影響は食後投与では逆に吸収がよくなり血中濃度が上昇する。ニューキノロン剤のアニマルスケールアップの検討ではヒトにおける薬物動態パラメーターにおける相関を検討すると、ウ

\* 浜松医科大学薬理学

〒431-3192 浜松市半田町 3600

サギやイヌでの薬物動態パラメーターとよい相関が見られた。同種の多くの薬剤がすでにヒトへ投与されているときは動物での薬物動態の特徴からヒトへの予想ができる。

あるACE阻害薬の臨床第I相試験での経験であるが、非臨床試験での薬効は自然発症高血圧ラットでエナラプリルの約2倍、薬物動態ではイヌにおいてはほぼ同程度であった。これから、ヒトにおける用量はエナラプリルの1/2と予測したが、ヒトにおける吸収が予想以上によく初回投与量で薬理作用を発現してしまった。

我々は、初めてヒトへ投与する場合はパイロットスタディを重要視する。つまり、少人数で低用量から薬物動態を中心にできるだけ被験者に負担をかけないような試験を計画する。その結果、本試験での薬物動態のための採血ポイントなどを決定する。さらに、吸収などの薬物動態が好ましくないときは剤型の変更などを考慮し、それでも不十分の場合は試験を中止する。実際、パイロットスタディにて剤型の変更を繰り返し、最終的に開発薬剤を見つけた経験がある。

また、近年薬物相互作用が問題となり、薬物の代謝酵素の検討が行われる。ジルチアゼムとトリアゾラムはCYP3A4で代謝され、併用することでトリアゾラムの血中濃度が上昇し薬理作用も増強される。理論的に予想がつく結果である。しかし、あるフラボノイドは*in vitro*ではCYP1A2を誘導する可能性があったが、

ヒトにおけるカフェインテストではCYP1A2を阻害した。

これらから、薬物動態および代謝におけるモデルの開発がヒトでの予測の向上、さらに安全な試験へとつながる。しかし、予測の難しさは痛感している。

そのため、最近ではヒトスクリーニングのための試験ということが言われている。それは、複数の候補化合物の中からヒトに関して最も好ましいプロフィールを持つ化合物を臨床試験により選択するものである。その特徴として、低用量の単回投与で、単一のプロトコールでおこなうものである。現在、日本では許可されていない。米国ではこの試験を受け入れている。この場合、安全性試験を一部省略してもよいこととなっている。この試験の必要性や被験者、治験責任医師及び依頼者側からみたメリット、デメリットを十分考慮し、取り入れるかどうか検討しなければならない。依頼者は開発期間の短縮やコストの削減といったメリットがあるが、安全性試験を一部削除したことに対する責任がある。被験者においては安全性の低下というデメリットしかない。治験責任医師としては、不要な治験をしなくてもよいメリットがあるが、試験の安全性の低下による危険性が増大する。このようなことを考えると、現在のヒトへの移行基準で使用されている安全性試験を一部省略するための科学的な根拠と倫理面の対応が必要と思われる。