

第16回 日本臨床薬理学会 1995年11月1～2日 東京・明治記念館

推定臨床用量についての一考察 —非臨床試験における薬効からの予測—

梅村和夫*¹ 近藤一直*¹ 水野淳宏*¹
池田康彦*¹ 嶋津良比呂*¹ 小菅和仁*²
西本雅彦*² 木村雅彦*² 大橋京一*²
中島光好*¹

はじめに

臨床第I相試験では、一般的に非臨床試験における安全性試験から、初回投与量を最大無毒性量の1/60以下と決める。臨床第I相試験では安全性と薬物動態を観察しながら、投与量を増加していくが、推定臨床用量をカバーできる用量まで増量し、薬物の安全性と薬物動態を観察する。推定臨床用量を確実に予測することが続く臨床第II相試験を進めるにあたり重要となってくる。つまり臨床第II相試験における用量は臨床第I相試験の最大投与量を越えることはできない。さらに、臨床第I相試験における最大投与量はこの推定臨床用量により決まるからである。そこで、非臨床試験の薬効と薬物動態からどのように臨床第I相試験における推定臨床用量を予測しているか、我々の施設で行ってきた臨床第I相試験の中から降圧剤、合成抗菌剤、中枢作用薬の推定臨床用量の予測について検討を加えたので報告する。

方法

我々の施設で行った臨床第I相試験において推定臨床用量をどのように予測しているかを検討した。薬物は降圧剤（Ca拮抗剤やACE阻害剤）、合成抗菌剤（ニューキノロン剤やβ-ラクタム剤）ならびに中枢

作用薬（脳梗塞急性期および痴呆に対する薬物）について検討した。

結果

降圧剤（Ca拮抗剤やACE阻害剤）では、非臨床試験で自然発症高血圧ラットおよび腎性高血圧イヌにおける降圧作用とそれぞれの動物における薬物動態を検討し推定臨床用量を予測していた。降圧薬は既存の薬物がすでに臨床で使用されており、臨床での有効性が確認されている。これから、既存の薬物と比較検討することで推定臨床用量が予測できる。さらに、臨床第I相試験において、降圧効果や頭痛や顔面紅潮などの症状が観察されるので、これらにより修正を加えていた。しかし、我々の経験では臨床第I相試験において推定臨床用量を誤って予測した例がある。これは、テモカプリルの試験の時であるが、非臨床試験にて降圧効果がエナラプリルの約2倍であり、イヌにおいて薬物動態が2薬剤はほぼ同等であった。また、エナラプリルの臨床用量は5-20 mgであったので、テモカプリルの推定臨床用量は2.5-10 mgと予測し、初回投与量を0.5mgとした。しかし、テモカプリルはエナラプリルと比べヒトではイヌに比べ吸収がかなりよく、結局臨床用量は1-4 mgであった。この問題点は初回投与量から薬理作用が出現したことである。安全性の点から初回投与量では薬理作用が出現しない用量を設定しなければいけない。このように、臨床

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学臨床薬理学

第I相試験では薬物動態をよく観察しながら進めるべきと思われる。

次に、合成抗菌剤のβ-ラクタム剤やニューキノロン剤は、抗菌力と薬物動態が有効性に重要な因子となる。非臨床試験ではIn vitro試験で抗菌力は確認できる。また、イヌやウサギでの薬物動態がヒトのそれとよい相関が認められ、薬物動態が予測できる。このようにして、臨床第I相試験の推定臨床用量を予測していた。さらに、β-ラクタム剤やニューキノロン剤ではMIC越え時間が有効性に重要と言われており、そのことを考慮し臨床第I相試験で薬物動態を観察し、推定臨床用量を修正していた。

最後に、中枢作用薬（脳梗塞急性期および痴呆に対する薬剤）では、動物モデルにおける薬効と薬物動態から推定していた。脳梗塞急性期に対する薬剤では中大脳動脈閉塞モデルにおける有効血中濃度を一つの指標としている。痴呆に対する薬剤では迷路（スコポラミン誘発、老齢ラット）と受動的回避（二酸化炭素誘発、電撃痙攣ショック）モデルにおける有効血中濃度を一つの指標としている。しかし、現在脳梗塞急性期に有効な薬物がなく、今後動物の中大脳動脈閉塞モデルで有効であった薬物がヒトにおいて有効であるか、そのときの

有効血中濃度はどれほどかといった検討が進むにつれて動物の中大脳動脈閉塞モデルの位置づけが明なになるだろう。また、痴呆に対する薬物ではこれらのモデルにおいて現在臨床で使用されている脳代謝賦活剤も有効であるが、ヒトではあまり有効性が報告されておらず、動物モデルの妥当性が問題と思われる。新しい病態モデルの開発が必要と思われる。

結論

1. 臨床推定用量は同様な薬効を持った既存の薬物がある場合は非臨床試験でそれと比較し予測しているが、薬物動態の種差も考慮に入れることが重要である。
2. 臨床推定用量を予測する時に合成抗菌薬のように薬物動態が重要な因子である場合は、臨床第I相試験で十分に薬物動態を検討しながら進めていくことが重要である。
3. 非臨床試験で適当な動物モデルが確立されていなく、臨床第I相試験で予測する反応が観察されない場合は臨床推定用量を予測することはかなり困難である。ヒトの病態に近い動物モデルの開発と慎重な臨床試験の進め方が重要と思われる。