

第16回 日本臨床薬理学会・1995年11月2日 東京・明治記念館  
ワークショップ9：科学的第1相試験

### 3. 実施者の立場から

中 島 光 好\*

ここではヒトに初めて投与される新薬の第Ⅰ相試験に限って話を進める。

第Ⅰ相試験の成否は①非臨床試験 ②試験担当医師 ③被験者 ④試験施設 ⑤試験計画書の良し悪しによって決まる。

最近の傾向は倫理面が重視され科学面が従になっているが、これは倫理面を軽視してきた今までの反動である。倫理面は基本であるが科学的でなくては第Ⅰ相試験は成り立たない。倫理面と科学的面とがよりよく調和、融合することによってヒト試験は成立する。

第Ⅰ相試験についての一般的なことは既にいろいろなところで報告されているので、私が最近気になる点を2, 3とりあげて意見を述べたい。

1. 非臨床試験成績 非臨床試験に求められるのはまず第一に価値ある薬になり得る可能性が示唆されるデータを示すことである。①薬効が非常に強い ②副作用が少ない ③作用機序がユニークである ④難治性疾患に効果が期待できるなどの特色がなくてはならない。次いでプロトコル作成にあたって必要なデータが非臨床試験成績から得られなければならない。初回投与量、臨床期待用量、副作用をいち早く見つけるための臨床検査項目などを決めるためには、非臨床試験成績が唯一の頼りである。同時に薬物動態予測ができな

くては採血ポイント、蓄尿間隔などの計画もたて難い。動物実験成績からヒトでの安全性、薬物動態効果の予測は第Ⅰ相試験の成功には欠かせない。どの動物がヒトの結果予測に最適であるかなどの試みがなされている。しかし、時には動物からヒトへの予測がはずれることがある。稀だからと軽視出来ないのが第Ⅰ相試験である。善意の健常被験者を危険に曝すことは極力避けねばならない。その為にはこの稀なケースにも十分対処出来る体制、計画書が求められる。

2. パイロット試験 安全性を重視してむやみにステップを多くし、時間と金とヒトを浪費することはよい薬をより早く患者の手元にという開発の目標に相反する。本試験に先だってパイロット試験をすることをすすめたい。動物実験成績を基に、ヒトではどれぐらい投与したら血中濃度測定が可能か、半減期はどれ位か、何時間後まで採血を行うか予測をたてる。しかし必ずしも期待通りの結果は得られない。始めから1群6名の本試験を行えば、1日10回採血して測定結果が測定限界以下であったということになりかねない。それでも頭痛や肝機能異常が出たという場合もある。逆にヒトの吸収が良く、被験者の安全性に問題が起ころうである場合もある。そこで1群2～3名であれば緊急時の対応は可能であり、個体差の有無もある程度分かる。前の結果を検討しながら用量を漸増し、本試験を行うための安全性の予測と薬物動態解明の計画書が作成可能と思われたら予備試験は終了である。

\* 浜松医科大学薬理学

〒430-31 浜松市半田町 3600

3. 計画書変更と社内監査 第Ⅰ相試験は動物からヒトへの移行段階であり、予測が不確実であることが高い点で第Ⅱ・Ⅲ相とはやや異なり計画書の変更が起こることが日常茶飯事である。それをしなければ被験者の危険が増したり無駄な試験になる。ガイドラインには試験はプロトコル通りに行うことと述べられている。プロトコル通りに行うのがよい試験であることは間違いない。しかし第Ⅰ相試験の最初の段階ではプロトコル変更がステップ毎に起こり得る。一つのステップの結果が出たら次のステップに進む前にデータを検討し、そのステップを変更しなければならない。しかし現在のような手続きに時間を要するシステムでは問題があり、運営面での改善が必要である。一つのステップ毎に計画書をたて、手続きをするとすれば大変な時間と労力を必要とする。

現在会社内には倫理委員会と共に社内監査制度が設けられている。試験暴走を止め、正確性を規する意味で望ましい制度である。しかし一般的なガイドラインにあまりにも忠実でありすぎ、倫理的、経済的、時間的に明らかにマイナスになると思われることも行うように求められるケースがある。ガイドライン通りに行ったから審査にパスし、行わなかったからパスしないというものでもない。よい試験を行うことが最も重要であり、そのための案内書である。重要な監査を生かすためにはそのスタッフが業務行政、非臨床試験、臨床試験などの知識と経験の豊富な人でなくてはならない。

第Ⅰ相試験の目的は非臨床試験成績を参考にして第Ⅱ相試験に進み得るデータを作ることである。決してすべての第Ⅱ相試験の安全性を保証するものではない。1群6名で行って安全であったからといって決して安全性は保証されない。最初の患者に投与するにあたって安全性を予測する役割でしかない。以後は投与されたデータを積み重ねて考慮すべきである。

4. 被験者 社会的弱者である医学生、薬学生、看護婦、看護学生、製薬会社社員、貧困者などは被験者になることは望ましくないという考えがある。これは法的、社会的見地からの考え方である。ただでさえ臨床試験に対する理解がない日本の社

会事情で、試験の意義が最もわかる医療、製薬関係者が自ら被験者にならなくて、本当の同意を得て被験者を集められるのか疑問である。ヨーロッパの製薬会社のように第三者機関が募集して、弱者が弱者にならない工夫をすれば問題ないと思われる。社員が1人でも2人でも参加して足りない分を募集するのであればまだ理解は出来る。自分が被験者になってもよいと思える試験でなくては倫理的ではあり得ない。

科学的で信頼性のあるデータを得るためには被験者も試験の目的を十分理解し、協力して再現性、信頼性のあるデータを作るよう努力せねばならない。新薬の開発では得られた結果がすべてであり、他に参考にすべきものはなにもない。もし被験者の試験方法不遵守のため間違った結果が得られても、原因がはっきりしない限りそれを打ち消して開発を正しい軌道に戻すことは容易なことではない。よい薬を闇に葬ることにもなりかねない。また思わぬ異常変動が出現し、その追跡が必要となる場合、試験終了まで協力可能な被験者でなくてはならない。さもないと試験は脱落となり開発は停滞し、被験者の安全性も保証出来ない。

5. 忍容性と安全性 忍容性と安全性は同じではない。健康成人に何らかの変化が起こるまで増量し、どこまで安全に用いられるかを明らかにすることが第Ⅰ相試験の目的の一つであるという考えがある。第Ⅰ相試験は被験者の安全を守ることが基本である。危険が予想されるのに投与して、万一回復不可能な有害事象がでたらどうするのか。第Ⅱ相試験で患者に使用される期待用量の2~4倍まで異常のないことを確認すれば十分である。もし患者での用量が期待用量より多くを必要とする場合は、第Ⅰ相に戻って安全性を確認すればよい。むやみに有害事象が起きるまで行う忍容試験は止め、必要量での安全性試験を強調したい。さもなければ被験者の真の同意は得られない。

6. まとめ 望ましい第Ⅰ相試験は短期間に最少の被験者で第Ⅱ相試験をスタートするために必要なデータを作ることである。それには価値ある薬、よい被験者、よい試験担当者と施設、よい試験計画が揃っていなければならない。