

第4回 日本臨床薬理学会 1983年12月1～2日 京都

新薬開発における Phase 1 Study への移行
と Preclinical Study : 教室における Phase
I Study の経験から中 島 光 好* 植 松 俊 彦* 橋 本 久 邦*
滝 口 祥 令* 曾 我 部 啓 三*

目的 第1相試験は、ヒトでの安全性と薬物動態、薬理作用をみるのが目的である。しかし何よりもボランティアの安全確保が第一であり、安全に実施できる自信がなくては第1相試験は行われ得ない。第1相試験を行うにあたっては、①目的の薬物が第1相試験を行う価値のあるものであるか。②ヒトに投与しても安全であるかを検討し推測せねばならない。さらに③初期投与量、④増量比率、⑤最高投与量、⑥投与期間、⑦血中濃度採血ポイント、⑧蓄尿間隔、⑨臨床検査項目などを決定せねばならない。この決定根拠を与えるデータが前臨床試験である。

ここでは今まで教室で行った第1相試験のうち、日本で作られ、初めてヒトに投与された10薬剤（うち1剤は外国人に最初に投与された）につき、第1相試験に入る時点までにどれだけの前臨床試験が行われていたかをまとめ、第1相試験の結果をふまえて考察を加えた。さらに初回投与量が如何に決定されたかも調べた。これら第1相試験は昭和51年2月より昭和58年8月までの期間に行われた。

結果 10薬剤の内訳は、心血管系薬4（血管拡張薬、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬、 α 遮断薬、Ca拮抗薬）、抗生物質4、その他2である。

第1相試験までに行われていた前臨床試験は、毒性試験、一般薬理試験、薬効薬理試験、薬物動態試験に大別される。

1. 毒性試験：急性毒性試験はけっ歯類2～3種、非けっ歯類1種（イヌ）で、亜急性毒性試験はけっ歯類1～2種、非けっ歯類1種（イヌ）にて行われていた。後者では、けっ歯類にて3用量以上、投与期間はけっ歯類、非けっ歯類とも、1～6カ月であった。

慢性毒性試験を終了していたものは3薬剤（うち1つは外国での投与が先行したもの）であった。

代謝物の急性毒性試験が行われていたのが2剤であった。

2. 繁殖、催奇形性、周産期試験：すべての試験が行われていたのが3例で、繁殖試験のみは6剤であった。

3. 変異原性試験：in vivo, in vitro 共に行われていたのは5剤であり、昭和53年以前になされた2剤は未施行であった。

4. 特殊毒性試験：抗生物質では局所刺激試験、聴覚毒性、腎毒性試験、抗原性試験が行われていたのが多かった。

5. 一般薬理試験：中枢神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系、自律神経系、血液、尿に対する作用などが広く行われていた。

6. 薬物動態：ラジオアイソトープを用いた実験は全ての薬剤で行われていた。

* 浜松医科大学薬理学教室
〒431-31 浜松市半田町 3600

考察 薬物の種類による差が一部に認められた。心血管系薬と抗生物質の様に作用が異なる薬剤や、静注薬と経口薬とでは当然異なっている。類似薬に毒性が認められている場合には特殊な毒性試験が行われている。一方、製薬会社間でも明らかに差があった。アメリカのFDAを始めイギリス、ドイツなどではガイドラインが作られており、日本の製薬会社は、外国のガイドラインを参考に前臨床試験を行っている。第1相試験を行う我々にとっては、これはあくまで目安であり、これだけあれば絶対安全だという保証はありえない。従って、我々は先に述べた9項目などを考慮して必要に応じて追加実験を要求してきた。慢性毒性試験、hemolysis、一般薬理試験の一部、類似薬との比較試験、一過性血圧低下のメカニズム解明試験、尿中Ca排泄メカニズム追求試験などであり、第1相試験開始が約1年遅れたケースもある。

この様にして第1相試験を行ってきたが、これが絶対良かったという自信はない。その反省、批判の資料として我々が第1相試験中に経験した事柄やその経過などをあげる。

心血管系薬2種で起立性低血圧が発生した。予想されていた為あらかじめ用意したepinephrine使用ですぐ回復した。しかし動物実験ではなされておらず第1相試験後、ウサギのtilting法で確認されている。動物実験で出来る限り作用とそのメカニズムを知り、異常が起きた場合の処置がすぐ行える様、対策を講じておく事が必要であり、また起きない様な配慮をすべきである。

臨床検査での異常値で最も多いのは肝機能障害である。連投試験で10薬剤のうち2剤においてGOT, GPTなどの異常が認められた。我々の所では臨床検査値は2~3hr後に結果が判る様に対処しているので100Uを超えることはほとんど無いが、正常になるまでfollow upを行った。これらの薬剤は第2相、第3相試験と進行中であるが、類似の市販薬と比し肝機能障害発生率は同程度で

あり開発は進行中である。また別の1剤はイヌでの慢性毒性試験で肝組織の病理的変化が認められたことなどの理由で単回投与のみで連投は中止した。

その他の1剤は異常無く第2相試験に進んだがヒトでの効果がはっきりせず、開発は中止された。

ある薬剤ではラットとイヌでの半減期が2.6, 4.4hrであるが、新しい化合物であるためサルでの実験を行ったところ60hrであり急採採血ポイントを延ばしてヒトでの試験を続けた結果150hrであった。この様に種差により薬物動態が異なる場合もあり、必要と感じられれば色々な動物での試験も必要となる。

初回投与量の決定は、毒性試験、一般薬理試験、薬効薬理試験、薬物動態試験や類似薬の臨床用量などが参考にされる。その際の基準として、1.最も感受性の高い動物のLD50値の1/600以下。2.最も感受性の高い動物のED50値の1/60以下。3.最も感受性の高い動物の最大耐量の1/60以下。4.臨床期待用量の1/10~1/20以下。5.類似薬の最少有効量以下。6.最も感受性の高い動物の最少有効量以下。7.外国で既に使用されている薬物では、外国での使用量の1/3~1/2。などが挙げられている。これらのうち最も重視したのは、1.の最も感受性の高い動物のLD50値の1/600以下、3.の最も感受性の高い動物の最大耐量の1/60であり安全性を主に考えたからである。

まとめ 可能な限りの動物実験がなされてからヒトでの投与がなされるのが望ましい。しかしそれは不可能でありminimum requirementであるガイドラインが求められる。しかし種差の問題、ヒトで現れる作用が動物でみられないという動物実験の限界もあり絶対安全であるという保証は無い。第1相試験を行う試験者はボランティアの安全を守る立場にあることをわきまえて行動すべきであり、各々の薬について前臨床試験データを十分吟味検討し、自分が納得するまで必要な前臨床試験を追加することが必要である。