

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08110

研究課題名(和文) 医薬品開発における安全かつ臨床用量探索可能な F I H 試験での初回用量設定法の開発

研究課題名(英文) Development of method for setting the rational and safe initial dose in first in human (FIH) studies.

研究代表者

山田 安彦 (Yamada, Yasuhiko)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40158225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：治験薬を初めてヒトに投与する(first in human ; FIH)試験において、安全な初回投与量の設定は、臨床試験において最も重要なステップの一つである。初回投与量はヒトに害を及ぼさない低用量であり、かつ臨床効果を探索可能な用量であることが望まれる。多くの場合、その設定には非臨床試験で得られる最大無毒性量(NOAE)に基づく方法が用いられてきたが、推定最小薬理作用量(MABEL)に基づく方法も提唱されている。しかし、適切な初回投与量の設定に関する方法論は報告されていない。本研究では標的分子結合占有理論を応用し、医薬品開発におけるFIH試験での適切かつ安全な初回用量設定法の開発を試みた。

研究成果の概要(英文)：Determining the safe initial dose of investigational drugs in the first in human (FIH) studies is one of the most important steps in clinical trials. Ideally, the initial dose should be low not to cause any harm in humans, while it is expected to be not too low for efficacy. The no observed adverse effects level (NOAE) based approach was the most frequently used to set initial dose. Also, the minimal anticipated biological effect level (MABEL) based approach was used. However, there have been no reports on rational method for setting the initial dose. In this study, we tried to develop the method for setting the rational and safe initial dose by using target molecular binding occupancy theory.

研究分野：薬学

キーワード：FIH試験 first in human 初回投与量 医薬品開発

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発における臨床試験は、対象となる治験薬のヒトにおける有効性と安全性を評価する試験であり、第I相、第II相、第III相の段階を経て臨床常用量 (USUAL_D) が決定される。なかでも、新規薬物の第I相試験は、初めてヒトに投与する (First In Human ; FIH) 試験であることから、特に安全性を確保した投与量の設定が求められる。FIH試験における初回投与量 (FIH_D) の設定に関しては、これまで多くの場合、非臨床試験で得られる最大無毒性量 (NOAEL) の 1/60 量 (NOAEL_{1/60}) が用いられてきた。しかし、英国で実施された TGN1412 の FIH試験における重篤な副作用発現例を機に、推定最小薬理作用量 (MABEL) に基づく算出方法が新たに提唱されたが、現在までに FIH_D 設定に関する方法論は確立されていない。そのため、十分な安全性を確保し、かつ臨床用量探索可能な至適投与量の設定法の構築が不可欠であると考えられる。

2. 研究の目的

これまで我々は、医薬品の臨床使用時における効果や副作用を理論的に解析するために、薬物動態学および薬力学に基づく標的分子結合占有理論を確立し、有効性および安全性の評価を実践してきた。そこで、本理論を FIH_D 設定に応用し、医薬品開発における FIH試験での安全かつ臨床用量探索可能な初回用量設定法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 医薬品の USUAL_D 投与時の標的分子への結合占有率の評価

薬物作用が標的分子 (受容体、酵素、チャネル、トランスポーター等) を介して発揮される場合、薬物の標的分子への結合占有率が USUAL_D を評価する際の良い指標になると考えられる。そこで、近年開発された抗体医薬および分子標的薬を含め、種々の薬効群の医薬品を対象に、USUAL_D 投与時の標的分子への平均結合占有率 (Φ_{ss}) を、標的分子結合占有理論により求め、評価を行う。

(2) 医薬品の FIH_D に関する検討

わが国で承認された医薬品を対象に、FIH_D、NOAEL_{1/60} に基づく投与量 (NOAEL_D)、MABEL に基づく投与量 (MABEL_D)、および USUAL_D の関係を解析し、それらの関連を検討する。MABELに関しては、薬物の適応およびその作用機序を反映している非臨床試験の結果から、最小の薬理作用を発現する濃度として求めた。そして、ヒトに投与した時に血漿中薬物濃度が最大になる場合を仮定して MABEL_D を算出した。

(3) 医薬品の FIH_D 投与時の標的分子結合占有率に関する検討

FIH_D、NOAEL_D、MABEL_D、および USUAL_D を投与した時の標的分子への最大結合占有率として、 Φ_{max} (FIH_D)、 Φ_{max}

(USUAL_D)、 Φ_{max} (NOAEL_D) および Φ_{max} (MABEL_D) を求め、それらを比較し関係を解析する。そして、FIH_D 設定において標的分子結合占有率が有用な指標となり得るかの検討を行う。

(4) 医薬品の USUAL_D に及ぼす人種差の影響に関する検討

医薬品開発の効率化を目的に、ブリッジング試験や国際共同試験が行われている。そこで、医薬品の日本と米国における USUAL_D の設定状況を調査する。ついで、維持常用量における用量比 (米国値/日本値) と AUC 比 (日本値/米国値) を指標に、日米の用量設定における薬物動態学および薬力学的要因の影響を検討する。

(5) 医薬品の副作用と関連分子への結合占有率の関係の検討

薬物の治療に関係する標的以外の分子への作用により、副作用を発現する医薬品において、副作用と関連分子への結合占有率の関係を評価する。

(6) 医薬品開発における FIH試験での適切かつ安全な用量設定法の検討

上記の結果を統合し、医薬品開発における FIH試験での適切かつ安全な用量設定法の検討を行う。

4. 研究成果

(1) 医薬品の USUAL_D 投与時の標的分子への至適結合占有率の評価

アゴニストの医薬品は、低分子薬 (慢性疾患治療薬) のみであり、それらを解析した結果、 Φ_{ss} は約 5% の低値を示した。アンタゴニストの医薬品は、低分子および高分子の薬物で、各々慢性疾患および悪性腫瘍の治療薬があり、それらの Φ_{ss} は約 90% の高値を示した。臨床効果を発揮するためには、アゴニストでは低い標的分子結合占有率で十分であるのに対し、アンタゴニストでは高い結合占有率が必要であることが示唆された (Fig.1)。

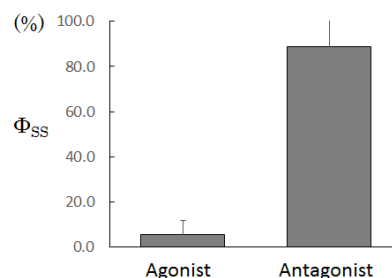


Fig.1 Comparison of Φ_{ss} in therapeutic doses (Usual doses) in agonists and antagonists

アンタゴニストの医薬品に関しては、さらに詳細に分類して検討を行った。低分子薬 (慢性疾患治療薬) を解析した結果、 Φ_{ss} は約 80% と比較的高値を示した。低分子薬 (悪性腫瘍治療薬) の Φ_{ss} は約 90% と高値を示した。高分子薬 (慢性疾患治療薬) の Φ_{ss} は約 99% と極めて高値を示した。高分子薬 (悪性

腫瘍治療薬)の Φ_{ss} はほぼ100%の値を示した。抗悪性腫瘍薬の Φ_{ss} は慢性疾患治療薬の値と比べて高く、高分子薬の Φ_{ss} は低分子薬の値に比べて高いことが示唆された(Fig.2)。

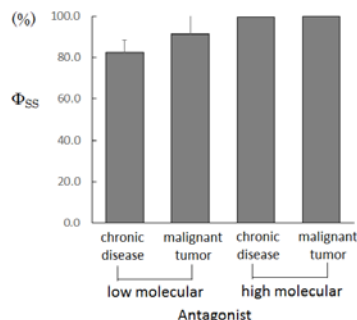


Fig.2 Comparison of Φ_{ss} in therapeutic doses (Usual doses) in various antagonists

また、薬効群内における常用量は薬物間で大きな差が見られるものの、 Φ_{ss} は薬物に関わらずほぼ同等の値を示した。薬物の常用量設定の指標の一つとして、標的分子結合占有率が有用であることが示された。

(2) 医薬品の FIH_D に関する検討

アゴニストおよびアンタゴニストの医薬品別における $USUAL_D$ 、 $NOAEL_D$ 、 $MABEL_D$ の各々に対する FIH_D の比を、Fig.3 に示した。

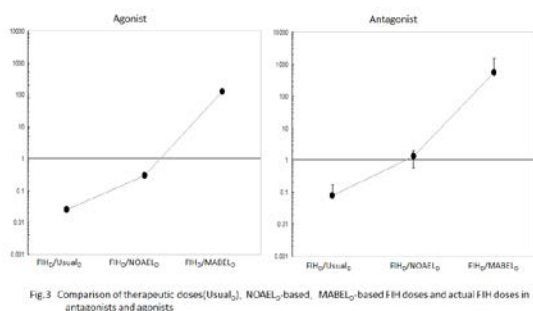


Fig.3 Comparison of therapeutic doses ($USUAL_D$), $NOAEL_D$ -based, $MABEL_D$ -based FIH doses and actual FIH doses in antagonists and agonists

$USUAL_D$ に対する FIH_D の比 ($FIH_D/USUAL_D$) は、アゴニスト全体の平均値で 0.03、アンタゴニスト全体の平均値で 0.08 となり、いずれの FIH_D も常用量の 1/10 以下の低い用量であった。また、アゴニストはアンタゴニストの約 1/3 の値であり、アゴニストはアンタゴニストに比べて、常用量に対してさらに 3 倍程度低い用量に FIH_D が設定されていた。 $NOAEL_D$ に対する FIH_D の比 ($FIH_D/NOAEL_D$) は、アゴニスト全体の平均値で 0.3、アンタゴニスト全体の平均値で 1.3 となり、いずれの FIH_D も $NOAEL_D$ に比較的近い用量であった。また、アゴニストはアンタゴニストの約 1/5 の値であり、アゴニストはアンタゴニストに比べて、 $NOAEL_D$ に対してさらに 5 倍程度低い用量に FIH_D が設定されていた。 $MABEL_D$ に対する FIH_D の比 ($FIH_D/MABEL_D$) は、アゴニスト全体の平均値で 130、アンタゴニスト全体の平均値で 560 となり、いずれの FIH_D も $MABEL_D$

と比較して非常に高い用量に設定されていた。

アンタゴニストをさらに分類して検討した結果、低分子薬 (慢性疾患治療薬、悪性腫瘍治療薬) の FIH_D は $USUAL_D$ の 1/5 から 1/10 以下に設定されていたが、高分子薬 (慢性疾患治療薬、悪性腫瘍治療薬) では 1/30 から 1/35 以下であり、高分子薬の方が低分子薬よりさらに 5 程度低い用量で FIH_D が設定されていた。また、抗悪性腫瘍薬の FIH_D は慢性疾患治療薬の FIH_D に比べて高い用量に設定されていた。さらに、慢性疾患治療薬の FIH_D は $NOAEL_D$ より低い値を示したのに対し、抗悪性腫瘍薬の FIH_D は $NOAEL_D$ より高い値を示していた (Fig.4)。

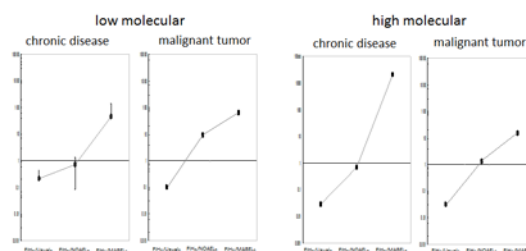


Fig.4 Comparison of therapeutic doses ($USUAL_D$), $NOAEL_D$ -based, $MABEL_D$ -based FIH doses and actual FIH doses in various drug classifications

(3) 医薬品の FIH_D 投与時の標的分子結合占有率に関する検討

アゴニストおよびアンタゴニストの医薬品別における $USUAL_D$ 、 $NOAEL_D$ 、 $MABEL_D$ の各々を投与後の Φ_{max} に対する FIH_D 投与後の Φ_{max} の比を、Fig.5 に示した。

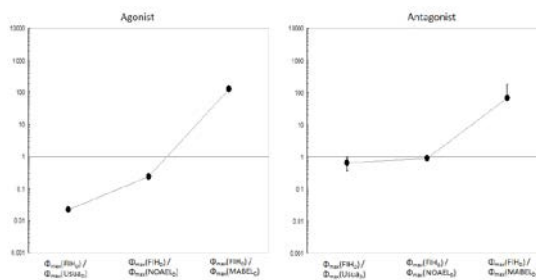


Fig.5 Comparison of Φ_{max} ($USUAL_D$), Φ_{max} ($NOAEL_D$), Φ_{max} ($MABEL_D$) and Φ_{max} (FIH_D) in antagonists and agonists

$USUAL_D$ 投与時の Φ_{max} に対する FIH_D 投与時の Φ_{max} の比である $\Phi_{max} (FIH_D) / \Phi_{max} (USUAL_D)$ は、アゴニスト全体の平均値で 0.02、アンタゴニスト全体の平均値で 0.7 であった。すなわち、アゴニストの FIH_D は、 $\Phi_{max} (FIH_D)$ が $\Phi_{max} (USUAL_D)$ の 1/50 以下となる用量であった。一方、アンタゴニストの FIH_D は、 $\Phi_{max} (FIH_D)$ が $\Phi_{max} (USUAL_D)$ の 2/3 程度となる用量であり、アゴニストに比べて常用量投与時の Φ_{max} に近い値が得られる用量で FIH_D が設定されていた。 $NOAEL_D$ 投与時の Φ_{max} に対する FIH_D 投与時の Φ_{max} の比である $\Phi_{max} (FIH_D) / \Phi_{max} (NOAEL_D)$ は、アゴニスト全体の平均値で 0.3、

アンタゴニスト全体の平均値で 0.9 となり、いずれの Φ_{\max} (FIH_D) も Φ_{\max} (NOAEL_D) に比較的近い値を示した。MABEL_D 投与時の Φ_{\max} に対する FIH_D 投与時の Φ_{\max} の比である Φ_{\max} (FIH_D) / Φ_{\max} (MABEL_D) は、アゴニスト全体の平均値で 130、アンタゴニスト全体の平均値で 70 となり、いずれの Φ_{\max} (FIH_D) も Φ_{\max} (MABEL_D) と比較して非常に高い値を示した。

アンタゴニストをさらに分類して検討した結果、低分子薬（慢性疾患治療薬）では FIH_D 投与時の Φ_{\max} は常用量投与時の Φ_{\max} の 1/2 であったが、低分子薬（悪性腫瘍治療薬）と高分子薬（慢性疾患治療薬および悪性腫瘍治療薬）では、ほぼ同等の値であった。抗悪性腫瘍薬に関しては、低分子薬および高分子薬の両者において、FIH_D 投与時の Φ_{\max} は NOAEL_D 投与時の Φ_{\max} の値を超えていた (Fig.6)。

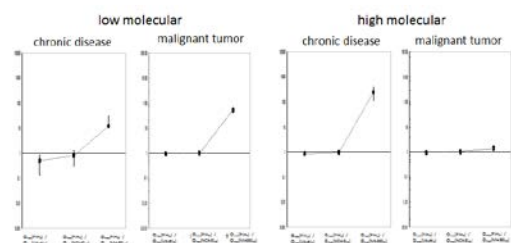


Fig.6 Comparison of Φ_{\max} (Usual), Φ_{\max} (NOAEL), Φ_{\max} (MABEL) and Φ_{\max} (FIH) in various drug classifications

(4) 医薬品の USUAL_D に及ぼす人種差の影響に関する検討

対象医薬品において、日米で用量が同一の医薬品は 68.8%、異なる医薬品は 31.3%であった。用量が異なる医薬品の内、米国の方が高く設定されている医薬品は 18.8%であり、日本の方が高く設定されているのは 12.5%であった。平均維持用量における用量比（米国値/日本値）を Fig.7 に示した。中央値は 2.5、平均値は 1.12 と、日本より米国の方が高く用量設定されている傾向が見られた。

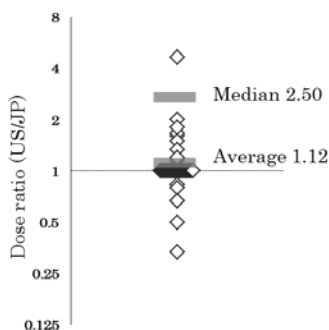


Fig.7 Distribution of mean usual dose ratio (US/JP) .

日米における用量比と AUC 比の関係および AUC 比 \pm 50%区間における医薬品の分布状況を Fig.8 に示した。

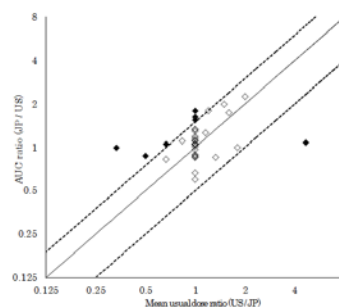


Fig.8 Relationship between AUC ratio (JP/US) and mean usual dose ratio (US/JP). broken lines \pm 50%

AUC 比の \pm 50%範囲内に分布した 82.1%の医薬品については、薬物動態学的相違に基づいて用量設定されていることが示唆された。一方、AUC 比の \pm 50%範囲外の 17.9%の医薬品については、用量比と AUC 比に対応が見られず、薬物動態学的以外の要因に基づいて用量設定されていることが示唆された。

(5) 医薬品の副作用と関連分子への結合占有率の関係の検討

主作用の標的以外の分子への作用により副作用を発現する医薬品に関して、副作用とその関連分子への結合占有率の関係の評価した。いずれの医薬品においても、両者間に正の関係が得られ、副作用の発現を、副作用関連分子における結合占有率で評価できることが示唆された。

(6) 医薬品開発における FIH 試験での適切かつ安全な用量設定法の開発

以上の結果を基に、FIH 試験での初回投与量を設定する方法論を考察した。

同種同効薬が市販されている場合には、まず同種同効薬の USUAL_D 投与時の Φ_{ss} を算出する。開発医薬品の NOAEL_D 投与時の最高血漿中非結合形薬物濃度を薬物動態理論により推定して Φ_{\max} (NOAEL_D) を算出する。その値が Φ_{ss} より低値であることを確認するとともに、 Φ_{\max} (MABEL_D) を算出して薬物作用発現の危険性を比較評価する。そして、NOAEL_D を基に FIH_D を設定する。治療に関係する標的分子以外の分子に親和性を有する場合には、設定した FIH_D 投与後のそれらの分子への Φ_{\max} を算出し、副作用発現の危険性を評価する。

同種同効薬が市販されていない場合には、開発医薬品の NOAEL_D 投与時の最高血漿中非結合形薬物濃度を薬物動態理論により推定して Φ_{\max} (NOAEL_D) を算出する。 Φ_{\max} (MABEL_D) を算出して薬物作用発現の危険性を比較評価する。そして、NOAEL_D を基に FIH_D を設定する。治療に関係する標的分子以外の分子に親和性を有する場合には、設定した FIH_D 投与後のそれらの分子への Φ_{\max} を算出し、副作用発現の危険性を評価する。

上記に加え、海外からの導入医薬品においては、人種差による薬物動態学的および薬力学的変動も必要であれば考慮する。また、アゴニストはアンタゴニストに比較して、より低い標的分子結合占有率で薬物作用を発揮し、用量と結合占有率の関係が線形の領域であるため、より慎重な用量設定が必要となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

- ①平井 霞、高柳 理早、木村 耕二、片桐 文彦、山田 安彦、医薬品の常用量設定に至るまでの開発段階における投与量変動に関する検討、日本医療薬学会第 2 回フレッシュャーズ・カンファランス (2018)
- ②加藤 義隆、高柳 理早、木村 耕二、山田 安彦、分子標的抗悪性腫瘍薬の医薬品開発におけるヒト初回投与量に関する検討、日本医療薬学会第 1 回フレッシュャーズ・カンファランス (2017)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 安彦 (YAMADA, Yasuhiko)
東京薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：40158225

(2)研究分担者

該当無

(3)連携研究者

該当無

(4)研究協力者

該当無