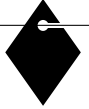


Forum

Letters & Opinions
Pros & Cons



マイクロドーズ・探索臨床試験研究会リレー・エッセイ：Part 2

フェーズ I 試験スキップ論

伊藤 勝彦 (財)先端医療振興財団)

Honestly speaking, do you really need the Phase-I study in drug development?

Katsuhiko Itoh (Foundation for Biomedical Research and Innovation)

大学院時代の先輩で面白い人がいる。彼はイヌが怖い。イヌは噛みつくから怖い。小イヌでもダメ、小さかろうが大きかろうがイヌはヒトに噛みつく可能性があるかららしい。当時 *in vivo* で腎臓の機能を調べる研究をしていた我々は、イヌの健康状態を良好に保つために散歩をさせていた。先輩はヘッピー腰でヒモを握り、イヌと随分距離をおいている。決してエレベータには乗らない。イヌと二人きり(?)になるのが怖いからだそうだ。

腎機能の測定には、腎血流量、糸球体濾過値、尿量、尿中電解質排泄などがパラメータとして使われるが、これらの値は腎臓の大きさに左右される。個々のばらつきを少なくするために数値を腎臓の重さで補正する。例えば、腎血流量が 200 ml/min で腎の重さが 40g なら 5 ml/g/min と表示する。そのため、実験が終われば必ず腎臓の重さを測るのだが、時に忘れることがある。翌日になって低温室にある死骸がはいったビニール袋をあけ、死臭ただよふなか腎臓を取り出さなければならない。これは何ともはや嫌な作業だ。

先輩はこの作業、まったく苦にならない。「気味悪くない?」と聞くと、「死んでいるイヌは噛みつかないから平気」という。確かにその通りで、生

きているイヌは噛みつくかもしれないので怖いですが、死んでいるイヌは絶対に噛みつかない。確かに理屈は通っている。ただ、異議をとねえるほどの気にはならないが、何かしら納得しがたいところがある。

我々の周りには、理屈は通ってはいるし、是が非でも反論したいというほどのこともないが、何かしら「それでいいのか?」と考え込むことは多い。例えば、医薬品の開発初期に、健康人を対象とした安全性・忍容性試験、すなわちフェーズ I 試験が行われるが、これは問答無用で必要なものなのか。

一度もヒトに投与されたことがない新規の化学物質や生物学的製剤を体力がない患者さんにいきなり投与することは危険だ。だから、健康なヒトで確かめて安全性が確認された投与量の範囲で患者さんを対象にした試験を行わなければならない。健康なヒトにとって何らメリットはないが、くすりの開発の意義を理解してもらい、ボランティア精神を発揮して試験に参加してもらおう。重篤な副作用や有害事象に関しては、それが起こらないように非臨床段階で十分に検討されているが、軽度なものは起こって当然なので勘弁しても

注：本号 FORUM 欄は本誌 33 巻 3 号に 3 本掲載されたりレー・エッセイの続きである。なお、本文末尾にある経緯により、研究会名は改称された。

らう。何しろ、何らかの副作用や有害事象がどの程度生じるかを知ること自体がフェーズⅠ試験の目的なのだから仕方がない。これ、理屈は通っているが、何かしら納得できないものを感じる。誤解を恐れずいえば、医薬品開発には「ヒトを使った毒性試験」が必要だと言っているのだ。これだけ科学技術が進歩した現代に、そんな野蛮なことが平然と行なわれていてよいのか。臨界実験では効果がもう一つわからないから実際に核爆発させないと駄目だと言っているようなものだ。これはある意味、医薬品の研究開発に係わる研究者の敗北宣言ではないのか。

動物を使った薬理試験や毒性試験でさえ、昨今の動物愛護に関する市民感情の高まりから代替法の活用が強く求められている。動物に苦痛を与える実験は倫理委員会で承認されない。例えば、ガラミン不動化した動物の中樞神経を刺激し、末梢で起こる反応を観察するようなことは、いくら重要な情報が得られる手法だとはいえ現在では許されない。笑い話のようだが、ドイツの薬理学教室で学んでいたとき、ネズミを振り回してからでないと麻酔薬を注射してはいけないと言われた。普通なら、左手でネズミを背中側からワシづかみにしてひっくり返し、右手でネズミのおなかに注射するわけだが、ここではまず、ネズミをワシづかみにした左手をグルグル振り回すのだ。注射針が刺さる痛さを感じさせないようにネズミを意識朦朧の状態にするためだそう。その程度でネズミが目まわして意識朦朧になるとは思えないが、左腕をグルグル振りまわすのを忘れて注射した私はテクニカルアシスタントの女性にカンカンになって怒られた。アメリカのメリーランド大学にサルの試験を頼んだら臨床試験なみに非臨床毒性試験成績の提出を求められた。すべては、動物が自らの意志で試験への参加に同意して署名することができないことに起因するらしい。

その点、ヒトは自らの意志で「ヒトを使った毒性試験」へ参加するので何ら問題はないし、「ヒトを使った毒性試験」と言われようが何だろうが必要なものは必要で、だからこそ世界中で

フェーズⅠ試験が実施されているのだ、何か文句あるのか!、という理屈は正しい。何とか反論したいが、それには「ヒトを使った毒性試験」が医薬品の開発には必要ないという根拠を示さなければならない。すなわち、フェーズⅠ試験を行わずに、いきなり患者さんを対象に試験を始める手法と、通常行なわれている手法を較べて有効性と安全性が同等以上に評価できるという根拠を示さなければならない。過去に行なった全ての臨床試験を対象に、フェーズⅠ試験を行なわなかった場合を想定して同等性を示すことなど到底できない。

そこで、二つの切り口から考え納得したい。一つは「ヒトを使った毒性試験」が必要不可欠であること認めた上で、いかにして危険を回避することを考えることであり、もう一つは、適切な代替法を提示してフェーズⅠ試験自体の形を変えることである。

前者から考えれば、昨年のTGN1412事件の影響を受けて、万が一の事故に備えて対応できる救急体制が完備された医療機関での試験実施が強く求められている。従来のように、海外ですでに臨床成績が得られている候補化合物をわが国で単に焼き直しするだけでなく、日本発の製品を創出しようとする中でfirst in human in Japanは必須であり、これを推し進めるにはわが国のフェーズⅠ試験実施環境を整備することを急がなければならない。試験計画や治験薬概要書の詳細な吟味が出来るIRB審査体制の強化や、救急体制の完備などが求められる。私が所属する神戸の先端医療センターでは目下フェーズⅠ試験の実施環境を整えるべく検討しているところである。ただ、全国の医療機関に一律にこういった重厚な実施環境を求めることは難しく、それでは片時も神経が休まるときがない。

その意味で、私は後者を積極的に考えたい。フェーズⅠ試験の方法論を改善し時代に即したものにすることで、「生みの苦しみ」という言葉があるが、新しいものの誕生には必ず誰かの犠牲が伴う。新しい命を誕生させる母の苦しきは勿論だが、歴史的建造物の工事には多くの人の命が失わ

れた。近くは黒部ダムの工事で数多くの方の尊い命が失われたと聞く。新しいものを数多く生み出す科学技術は、一方で、人に強いる犠牲を軽減する役割を担う。言い換えれば、人に犠牲を強いて平然としたまま新しいものを生み出すなら、科学技術はその役割を放棄していることになる。人の命を救い豊かな生活を提供することを目的に医薬品を開発するなら、なおさら人に対する犠牲を強いることを避ける努力をすべきだろう。米国で提唱されたクリティカルパスイニシアティブでも、科学技術の進歩が製品開発ツールに反映されていないことが問題提起されている。

わが国では莫大な研究費を投じて生体シミュレーションの研究がなされ、ファーマコゲノミクスやトキシコゲノミクスの名の下に生身のヒトを使わずして臨床効果や副作用、有害事象を推定する研究がなされている。これをフェーズⅠ試験の手法に取り入れることをもっと真剣に考えるべきではないのか。要は、医薬品開発においても実際に爆発させず、臨界実験で情報を収集しようぜと言っているのだ。

ヒトに対する安全性を確実に保証できる条件で最小限の情報を入手した上で、非臨床成績を加味して統合的に解析し、臨床で起こりうる副作用、有害事象がシミュレーションできないものだろうか。そんなことは不可能だという人は白旗を上げて研究者を今すぐに辞めなさい。私は、超微量投

与が故に安全性はほぼ確実に保証できるマイクロドーズ臨床試験を基本のプラットフォームとし、分子イメージング手法を加味することでこれが実現できると信じる。未公開情報ではあるが、米国のファイザー社ではすでに数十種類の毒性マーカーを見出し、これをPETで評価する方法論を成功させていると聞いている。

東京大学薬学部・杉山雄一教授を主宰とする「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」では、わが国でマイクロドーズ試験および探索臨床試験が実施出来る環境を整備することを目的に活動してきた。筆者もこれの立ち上げメンバーの一人であり、研究会による共著論文は「臨床評価」誌33巻3号に掲載されたが、さらにステップアップし、2007年2月には「マイクロドーズ臨床試験：理論と実践 新たな創薬開発ツールの活用に向けて」（じほう）と題する書籍を刊行する。研究会についての情報は、杉山教授の分子薬物動態学教室のホームページ（URL <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/sugiyama/index.html>）に、随時掲載していく。当該試験がわが国で実施できる日も近い。本研究会の次なる議論の対象として、マイクロドーズ・探索臨床試験をプラットフォームに生体シミュレーション手法を駆使し、将来的には通常のフェーズⅠ試験の代替法とする理論構築を提案してみたい。



ネズミをグルグル振り回していた頃の私



色々なしがらみに振り回されている今の私

（受理日：2007年1月22日）