

東京大学医学部附属病院 2025年度
臨床研究・治験従事者研修

First in Human(FIH)試験・早期 臨床試験実施の際に必要なこと

2025年10月18日

医療法人社団慶幸会
東新宿クリニック
丸山達也

略歴

慶應義塾大学医学部卒業

慶應義塾大学医学部大学院 医学博士

IGBMC(Institute of Genetics, Molecular and Cellular Biology) 博士
後研究員

慶應大学病院クリニカルリサーチセンター（現 臨床研究推進センター） 特任講師

AMED 調査役

東京大学病院 臨床研究推進センター 副センター長/准教授

医療法人社団 慶幸会 東新宿クリニック 院長

本日の内容

1. 臨床試験の推進の必要性
 - 一 健康・医療を取り巻く状況
2. 早期相(FIH試験)の必要性・重要性
3. 早期相(FIH試験)の特徴
 - 一 過去の事例から
4. 早期相(FIH試験)実施に必要なこと

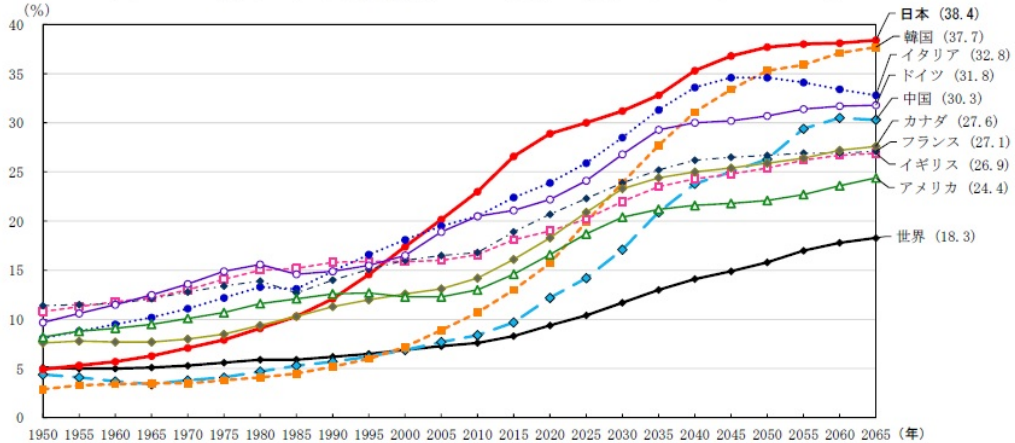
本日の内容

1. 臨床試験の推進の必要性
 - 一 健康・医療を取り巻く状況
2. 早期相(FIH試験)の必要性・重要性
3. 早期相(FIH試験)の特徴
 - 一 過去の事例から
4. 早期相(FIH試験)実施に必要なこと

健康・医療の日本の現状

➤日本の少子高齢化と健康寿命

図 21 主要国における高齢者人口の割合の推移 (1950年~2065年)

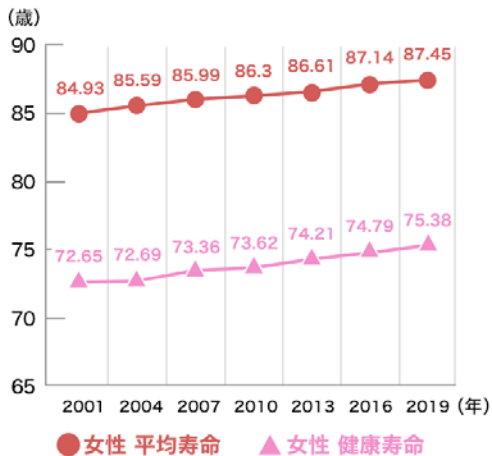
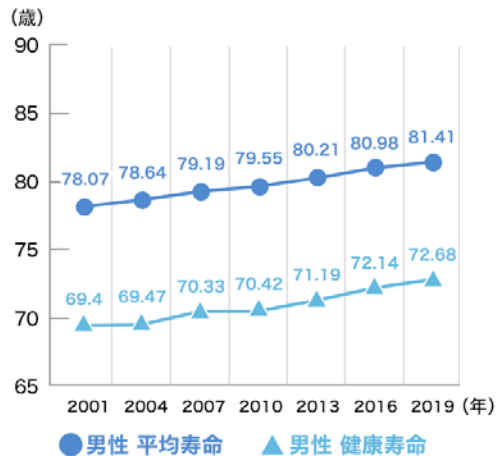


資料：日本の値は、2015年までは「国勢調査」、2020年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」
他国は、World Population Prospects: The 2017 Revision (United Nations)
注) 日本は、各年10月1日現在、他国は、各年7月1日現在 総務省統計局資料

Life expectancy and Healthy life expectancy in Japan

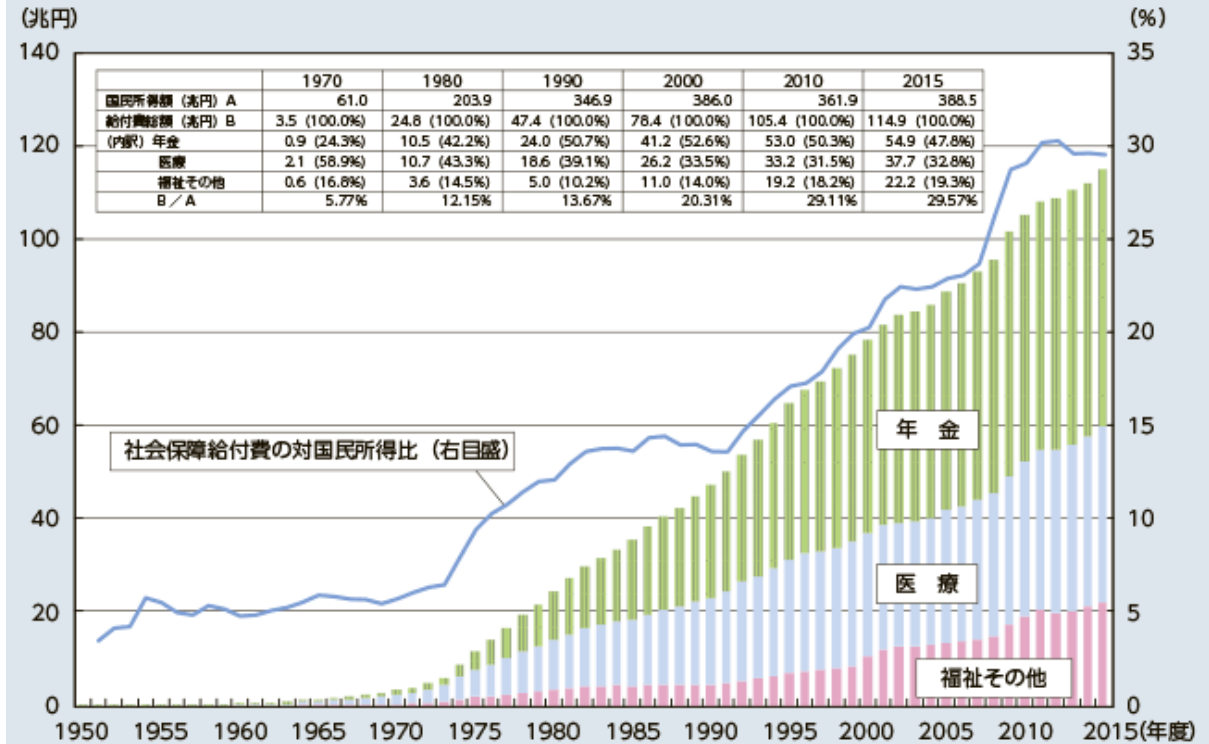
平均寿命と健康寿命の推移 (男性)

平均寿命と健康寿命の推移 (女性)



厚生労働省「第16回厚生科学審議会 健康日本21 (第二次) 推進専門委員会 資料」

➤医療費を含む社会保障費の増加

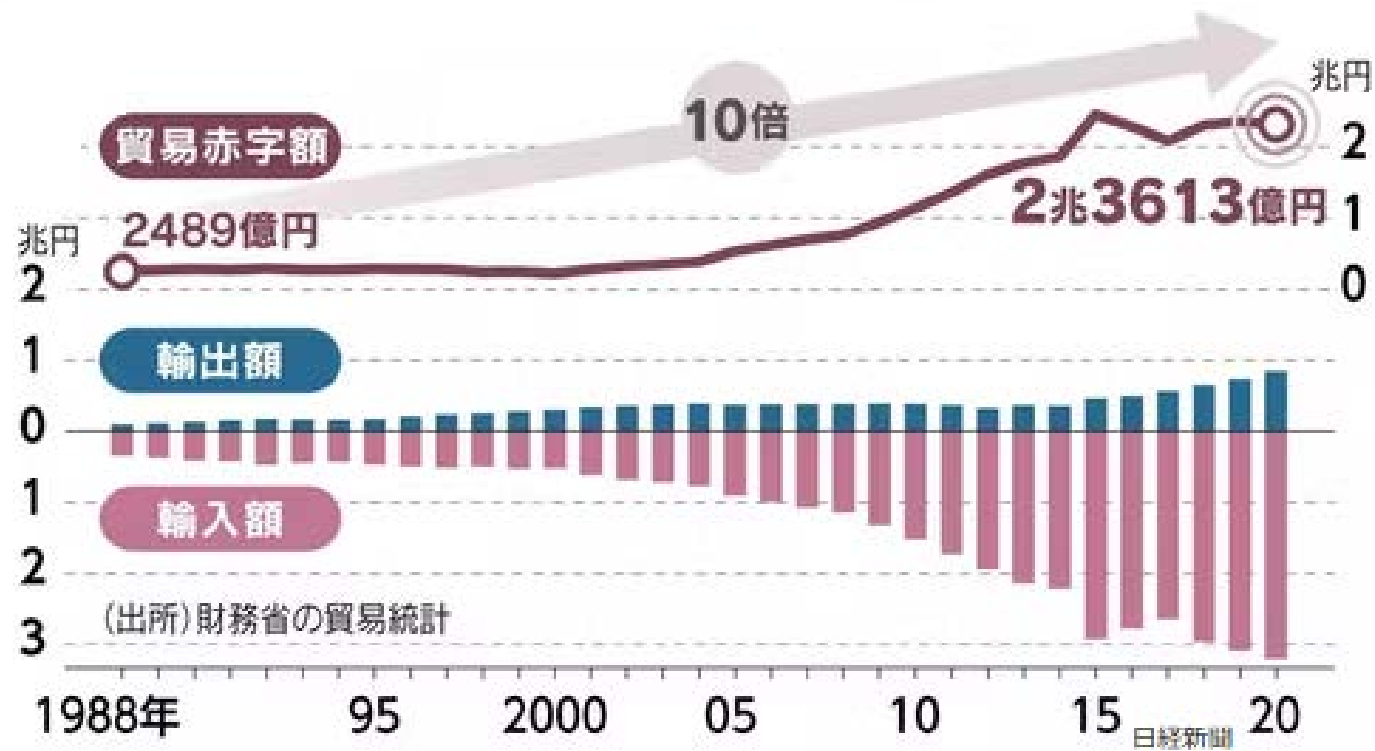


資料：国立社会保障・人口問題研究所「平成27年度社会保障費用統計」
(注) 1963年度までは「医療」と「年金・福祉その他」の2分類、1964年度以降は「医療」「年金」「福祉その他」の3分類である。

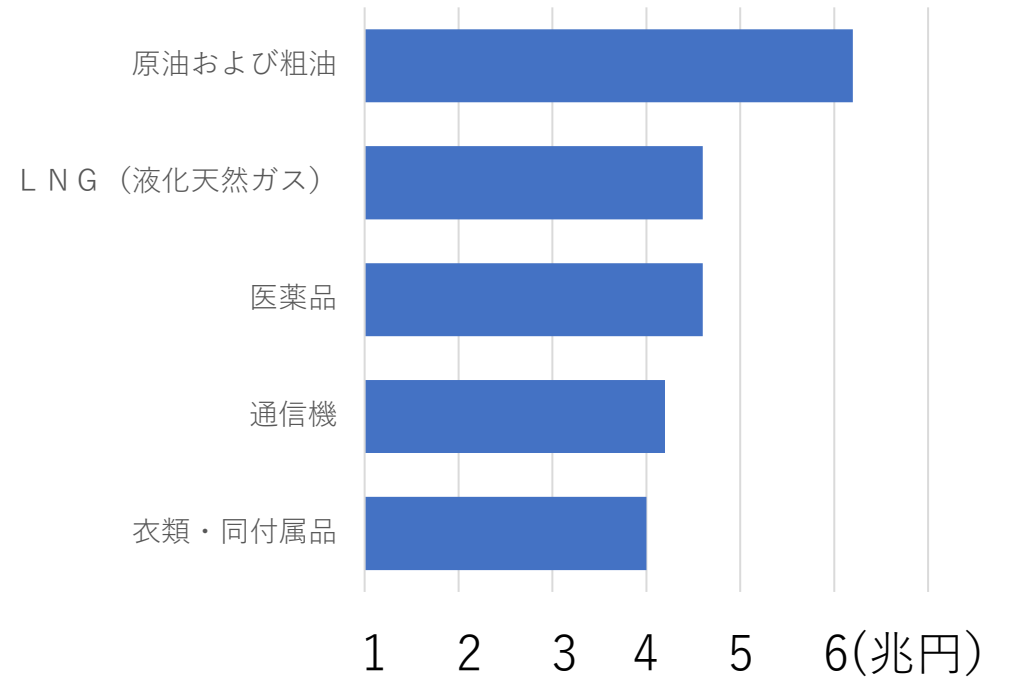


健康長寿を目指すことが社会的にも、個人的にも重要

医薬品の輸入額

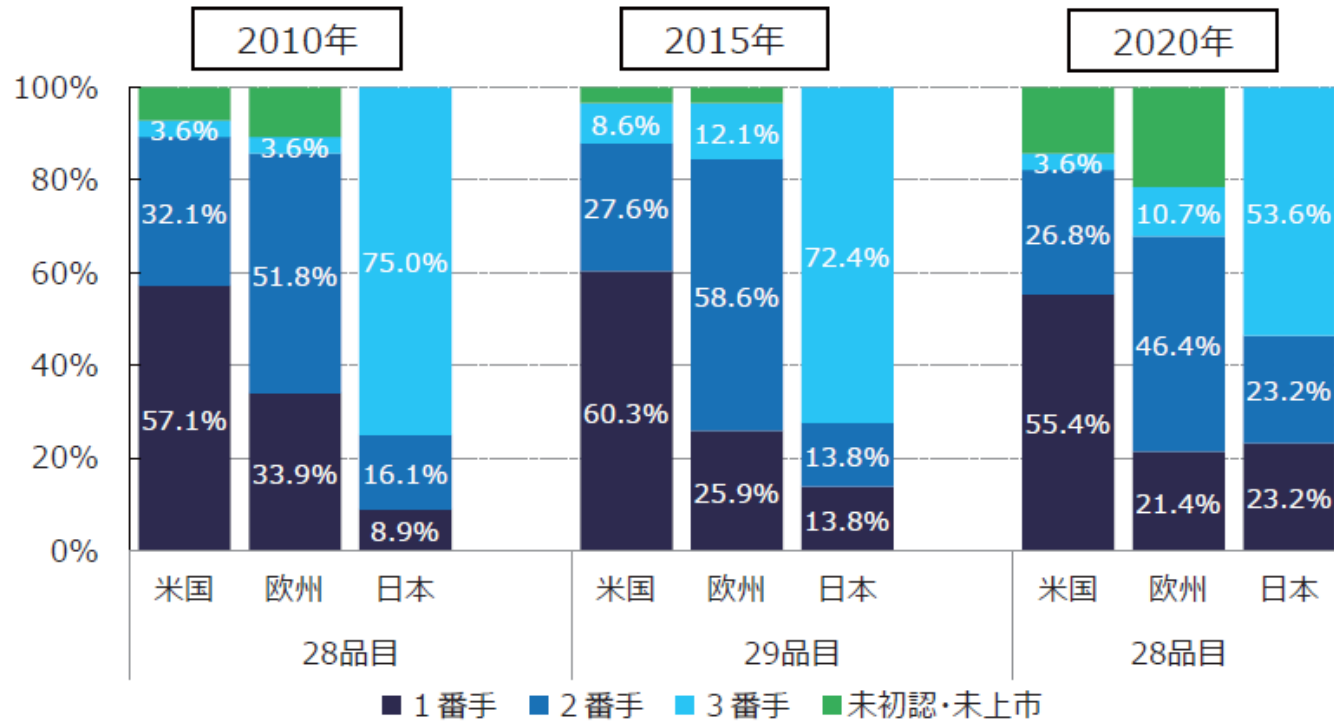


2020年輸入額ランキング



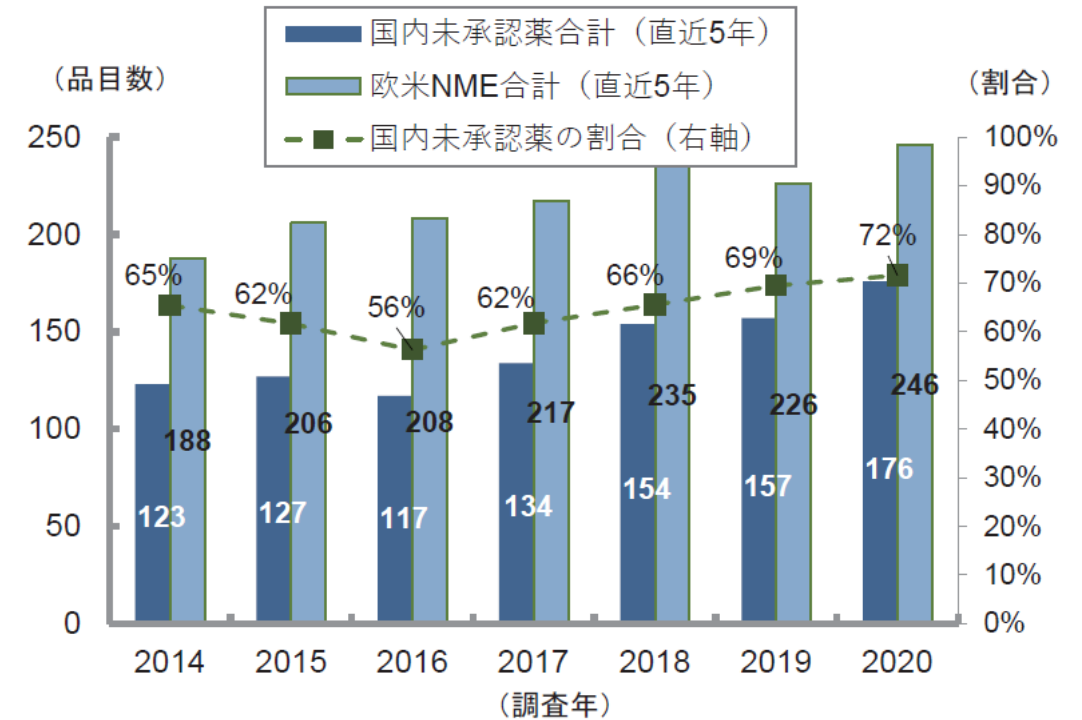
医薬品の上市順位と未承認薬

➤ 日米欧での上市順位



政策研ニュース No.63 2021年7月

➤ 国内未承認薬数とその割合の年次推移（直近5年合計値）

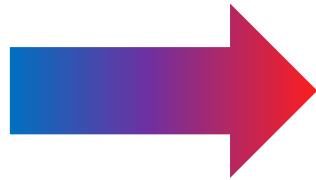


政策研ニュース No.63 2021年7月

医療研究開発を取り巻く環境の変化(パラダイム・シフト)

● モダリティの変化

低分子
化合物



生物製剤

● Precision medicine

画一的な
治療



個別治療

● 対象疾患の変化

生活習
慣病



がん
神経疾患
免疫疾患
希少疾患

● Society 5.0(医療ビッグデータ)

疾患駆
動型



データ駆動型

医薬品開発におけるモダリティ及び対象疾患の変化

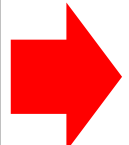
低分子医薬品 バイオ医薬品

1995年

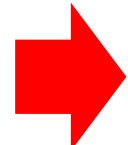
2005年

2015年

順位	売上げ(M\$)	一般名
1	3,559	ラニチジン
2	2,862	インスリン (ヒト)
3	2,763	オメプラゾール
4	2,395	イナブリン
5	2,336	ニフェジピン
6	2,066	フルメセチン
7	1,955	シンパスタチン
8	1,919	プロラスタチン
9	1,743	エトナセプト
10	1,567	ファモチジン
11	1,511	カプトリン
12	1,423	アセトアミノフェン
13	1,351	アスコルビン
14	1,318	アモキシシリン/クラファン酸
15	1,305	シクロフェナク
16	1,265	アムロジピン
17	1,260	ロキサチン
18	1,190	シロニドキシリン
19	1,085	セフトリアキソン
20	1,037	セトラリン



順位	売上げ(M\$)	一般名
1	12,996	アトラスチン
2	7,589	エトナセプト
3	6,082	ケトトケレル
4	5,463	フルチカゾン/サルメテロール
5	4,706	アムロジピン
6	4,633	イソメプラゾール
7	4,382	シンパスタチン
8	4,202	オランザピン
9	3,676	ハルシタチン
10	3,611	エタネセプト
11	3,510	インスリン (ヒト)
12	3,459	ヘンラファキソン
13	3,337	リタキマブ
14	3,273	タムバネエチン アムロ
15	3,256	セトラリン
16	3,191	アレントロネート
17	3,037	ロキサチン
18	3,007	インフリキシマブ
19	2,976	モンテラカスト
20	2,970	プロラスタチン



順位	売上げ(M\$)	一般名
1	14,012	アダリムマブ
2	13,864	レタスベチン/ソフォスブビル
3	8,697	エタネセプト
4	7,321	リタキマブ
5	7,089	インスリン グラセキソン
6	6,945	ハルシタチン
7	6,974	トラスマブ
8	6,245	肺炎球菌ワクチン
9	5,801	レナリドミド
10	5,779	インフリキシマブ
11	5,625	フルチカゾン/サルメテロール
12	5,276	ソフォスブビル
13	5,017	ロキサチン
14	4,839	アレキヤバリン
15	4,715	ヘクシフルグラーチン
16	4,658	イマチニブ
17	4,023	ケラチン
18	3,942	チトニド
19	3,863	シタグリブチン
20	3,459	エタナセプト/テロリキマブ

2018年5月No72
 Research Paper Series
 医薬産業政策研究所

modality of drug is diverging

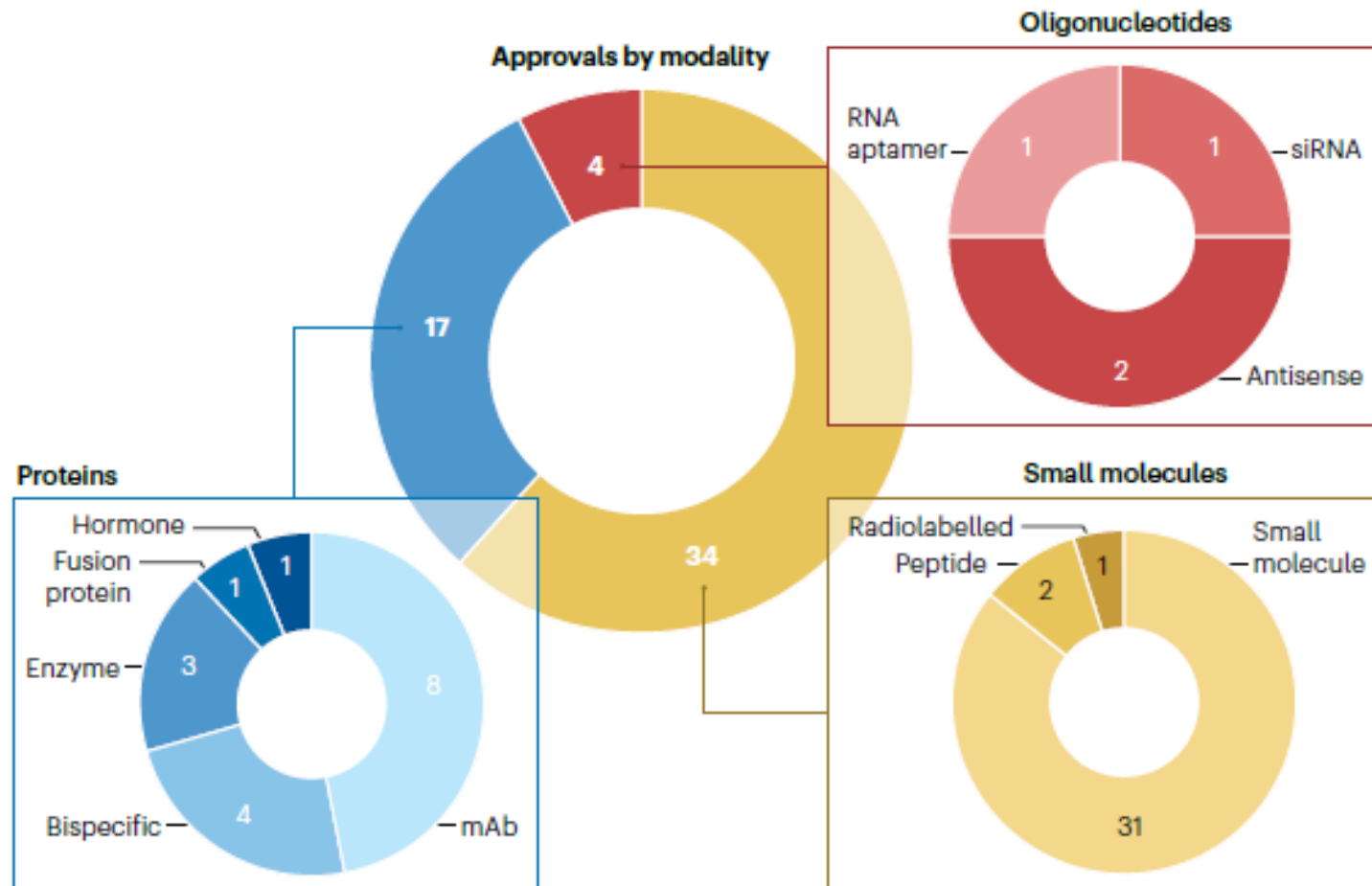
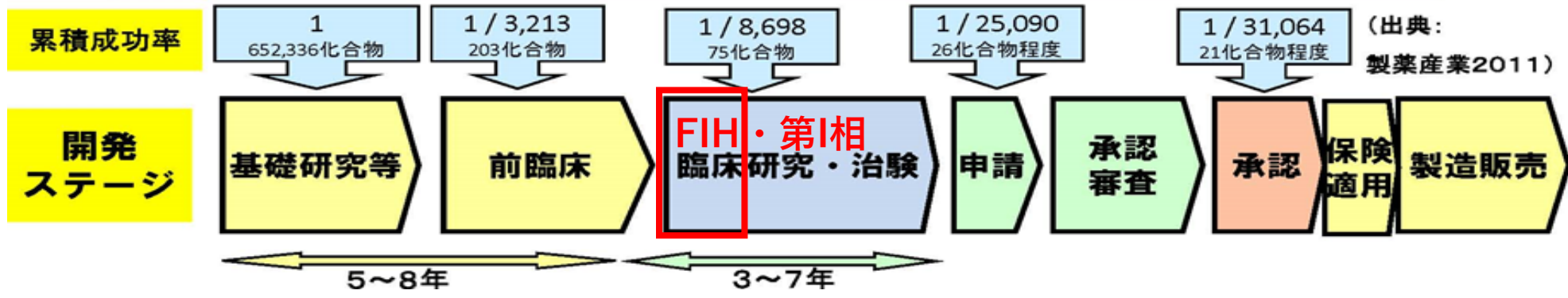


Fig. 3 | CDER approvals by modality. Small molecules, including peptides of up to 40 amino acids in length, and oligonucleotides are approved as new molecular entities (NMEs). Protein-based candidates are approved through biologics license applications (BLAs). mAb, monoclonal antibody; siRNA, small interfering RNA. Source: *Nature Reviews Drug Discovery*. Volume 23 | February 2024 | 88–95 | 88

本日の内容

1. 臨床試験の推進の必要性
 - 健康・医療を取り巻く状況
2. 早期相(FIH試験)の必要性・重要性
3. 早期相(FIH試験)の特徴
 - 過去の事例から
4. 早期相(FIH試験)実施に必要なこと

医薬品研究開発の流れと隘路



橋渡し拠点

魔の川

死の谷

臨床研究中核病院

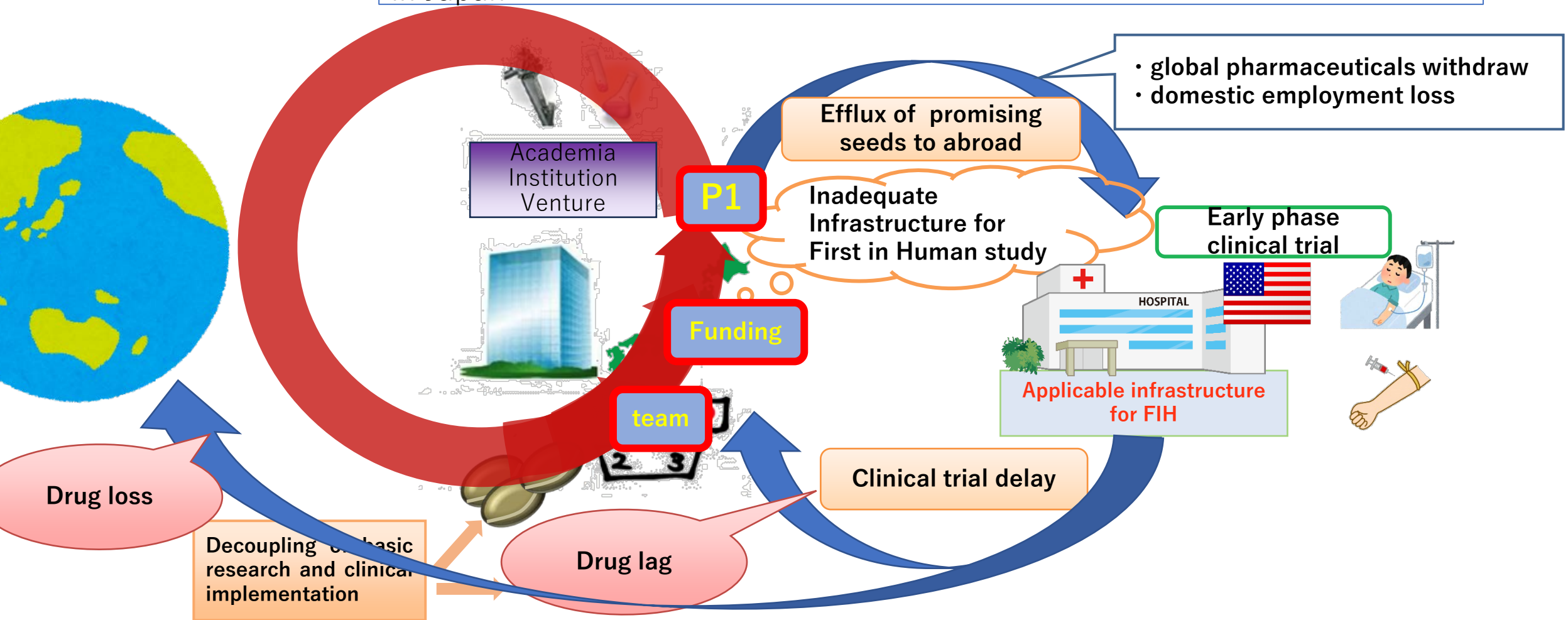


Drug lag(and loss) in Japan and FIH



Issues of Pharmaceuticals and Medical Devices R&D in JAPAN

Japanese R&D of seeds are firstly implemented abroad, results in benefit loss in Japan.



国際共同治験の進み方

新興バイオ医薬品企業が創製した医薬品の開発の流れ（例）

第二回 2023年8月7日



<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001131631.pdf>

日本における第1相試験に対する考え方の変遷

日本人第1相試験の要否に関するこれまでの取り扱い

■ 平成19年通知

- 「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成19年9月28日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において、「国際共同治験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な志願者又は患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる」として、原則として日本人の第1相試験が必要との考え方が示されている。
- あわせて、「ただし、海外で実施された第I相試験の結果から日本人に対する安全性を判断することが可能な場合や類薬での状況等から日本人と外国人における推奨用量が同様と判断できる場合等においては、必ずしも国際共同治験開始前に第I相試験を実施する必要はない」として、**日本人第1相試験は求められない場合がある**ことも示されている。

■ 平成24年事務連絡

- 「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、「多くの場合、海外在住日本人を対象として海外の治験施設で実施された結果から日本人の薬物動態を評価することは可能」として、**日本人第1相試験は海外で実施することも可能**であることが示されている。

■ 平成26年事務連絡

- 平成19年通知以降に集積された知見を踏まえ、「国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について」（平成26年10月27日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、「国際共同治験を開始する時点で、ヒトでの忍容性について十分に確認できていない、又は日本人での安全性に係るリスクが高い可能性があると考えられる場合には、国際共同治験に日本が参加する前に、日本人での第I相試験を実施することが必要と考えられる。一方で、被験薬のヒトでの忍容性は確認されており、民族的要因が被験薬の安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる場合等には、国際共同治験に日本が参加する前に日本人での第I相試験を実施しないことが許容される場合もあると考えられる。」とされ、日本人第1相試験の要否については、製剤の特徴、薬物動態特性、薬力学的特性、安全性に関するデータについて総合的に検討した上で判断すべきとされている。
- また、日本人での第1相試験が必要になる場合、要しない場合の例示がなされている。

医薬薬審発 1225 第 2 号
令和 5 年 12 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

海外で臨床開発が先行した医薬品の国際共同治験開始前の
日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について

1. はじめに

…国際共同治験に参加する日本人の安全性を確保するとともに、当該医薬品の導入が日本で遅れることによる患者の不利益を最小化する観点から、…日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的な考え方を整理するものである。

なお、一般的には、複数の地域でデータを得ることにより医薬品開発において重要な内因性・外因性民族的要因を早期に特定する観点に加え、我が国の創薬力の向上の観点からも、第Ⅰ相試験を含めた早期の段階から臨床開発に日本が参加することが望ましいことには変わりはない。

2. 基本的考え方

一般に、国際共同治験開始前の第Ⅰ相試験については、人種・民族や国・地域ごとに実施することが必須となるものではない。日本が国際共同治験に参加する前に、利用可能なデータから、国際共同治験で検討される用法・用量が日本人治験参加者に適用されたときの安全性・忍容性が説明でき、かつ、安全性が臨床的に許容・管理可能かを検討した上で、必要と考えられる場合を除き、原則として、日本人での第Ⅰ相試験を追加実施する必要はない。

一方、国際共同治験を実施する医療機関に対してより詳細な情報提供を行う観点及び薬物動態等の有効性・安全性に影響を及ぼす内因性民族的要因の地域間差を考慮して次相以降の国際共同治験を適切に計画立案する観点からは、例えば第Ⅰ相試験を国際共同治験として実施する場合には、日本がその第Ⅰ相試験から参加するなど、可能な限り日本人における薬物動態等に関する情報を収集することが望ましい。

このため、品目ごとに、リスクの大きさ、民族的要因の影響の受けやすさ、及び医療上の必要性、並びに国際共同治験に日本が参加しない場合の不利益等のバランスを踏まえた検討に基づき日本人第Ⅰ相試験の必要性を判断する必要がある。

3. 個別品目における判断の考え方

(1) 希少疾患、難治性かつ重篤な疾患又は小児（成人開発の有無を問わない。）…日本人第Ⅰ相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。

(2) 上記（1）以外の医薬品においても…人種などの民族的要因の影響を受けやすいとは考えられないことなどから、少なくとも日本人治験参加者の安全性が臨床的に許容・管理可能であると判断できる場合には、日本人第Ⅰ相試験を実施せずとも国際共同治験に参加できる。

一方…日本人第Ⅰ相試験の実施可能性があると治験依頼者が判断した場合には、日本人第Ⅰ相試験の実施を検討すべきである。…ヒトでの安全域が広い場合は、この限りではない。

(3) 上記（1）又は（2）のいずれの医薬品であっても、例えば抗がん剤など…重篤な有害事象が高頻度に発現することが想定され…かつ、年齢層や適応によらず日本人での投与経験がない場合など安全性情報が限られている医薬品については、日本人第Ⅰ相試験の要否についてより慎重に判断する必要がある。

4. その他

日本人第Ⅰ相試験の実施の有無にかかわらず、国際共同治験において日本人の薬物動態・薬力学データを収集するなどして、承認申請までの間に、薬物動態・薬力学の国内外差の検討を行うことが重要である。

日本人第Ⅰ相試験を実施しない場合であって、かつ治験依頼者が必要と判断した場合には、国際共同治験において、日本人に対する追加の安全確保策を設定する。

日本人第Ⅰ相試験の必要性及び国際共同治験における安全確保策の適切性は、最終的には個別品目ごとに検討される必要があり、治験参加者の安全性を確保する観点からPMDAが必要と判断した場合には、治験相談等において、PMDAが日本人第Ⅰ相試験の必要性及び国際共同治験における日本人に対する追加の安全確保策の実施又は変更等に係る指示又は助言を行う場合がある。

「創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議」中間とりまとめを踏まえた
政策目標と工程表

(https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/souyakuryoku/shiryoku/1-1_j.pdf)

令和6年7月

内閣官房健康・医療戦略室

創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議 中間とりまとめ概要

ドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロス問題、我が国の医薬品産業の国際競争力の低下、産学官を含めた総合的・全体的な戦略・実行体制の欠如

医薬品産業・医療産業全体を我が国の科学技術力を活かせる重要な成長産業と捉え、政策を力強く推進していくべき

戦略目標

治療法を求める全ての患者の期待に **応えて最新の医薬品を速やかに届ける**

我が国が世界有数の**創薬の地**となる

投資とイノベーションの循環が持続する 社会システムを構築する

- 現在生じているドラッグ・ラグ/ドラッグ・ロスの解消
- 現時点で治療法のない疾患に対する研究開発を官民で推進
- 豊かな基礎研究の蓄積と応用研究の進展
- 国内外の投資と人材の積極的な呼び込み
- アカデミアの人材育成や研究開発環境の整備、医薬品産業構造の改革
- スター・サイエンティストの育成、投資環境の整備、イノベーションとセルフケアの推進

1. 我が国の創薬力の強化

創薬は基礎から実用化に至るまでの幅広い研究開発能力とともに、社会制度 や規制等の総合力が求められる。創薬エコシステムを構成する人材、関連産業、臨床機能などすべての充実と発展に向け、国際的な視点を踏まえながら、我が 国にふさわしい総合的かつ現実的な対策を講じていくことが必要である。

- 多様なプレーヤーと連携し、出口志向の研究開発をリードできる人材
 - 海外の実用化ノウハウを有する人材や資金の積極的な呼び込み・活用
 - 外資系企業・VCも含む官民協議会の設置（政府・企業が政策や日本での活動にコミット）
 - 国内外のアカデミア・スタートアップと製薬企業・VCとのマッチングイベントの開催

○国際水準の臨床試験実施体制

- **ファースト・イン・ヒューマン（FIH）試験実施体制の整備**
- 臨床研究中核病院の創薬への貢献促進
- 国際共同治験・臨床試験の推進
- 治験業務に従事する人材の育成支援・キャリアトラックの整備
- 海外企業の国内治験実施の支援
- Single IRBの原則化・DCTの推進・情報公開と国民の理解促進

○新規モダリティ医薬品の国内製造体制

- CDMOに対する支援強化とバイオ製造人材の育成・海外からの呼び込み
- 国際レベルのCDMOとFIH試験実施拠点の融合や海外拠点との連携

○アカデミアやスタートアップの絶え間ないシーズ創出・育成

- アカデミア・スタートアップの研究開発支援の充実、知財・ビジネス戦略の確立
- 持続可能な創薬力の維持・向上のための基礎研究振興
- AIやロボティクス×創薬や分野融合、再生・細胞医療・遺伝子治療等
- 医療DX、大学病院等の研究開発力の向上に向けた環境整備

2. 国民に最新の医薬品を迅速に届ける

治療薬の開発を待ち望む患者・家族の期待に応えるためには、新薬が開発されにくい分野や原因を把握しつつ、薬事規制の見直しや運用の改善、国際的な企業への働きかけも含め、積極的な施策を講じていくことが求められる。

- 薬事規制の見直し
 - 国際共同治験を踏まえた薬事規制の見直しと海外への発信
- 小児・難病希少疾病医薬品の開発促進
 - 採算性の乏しい難病・希少疾病医薬品の開発の促進
- PMDAの相談・審査体制
 - 新規モダリティの実用化推進の観点からの相談・支援
 - 各種英語対応や国際共同審査枠組みへの参加等の国際化推進
 - 国際的に開かれた薬事規制であることの発信

3. 投資とイノベーションの循環が持続する社会システムの構築

患者に最新の医薬品を届けるためには、患者のニーズの多様化や新しい技術の導入などに対応し、広義の医療市場全体を活性化するとともに、医薬品市場が経済・財政と調和を保ち、システム全体が持続可能なものとなることが重要である。中長期的な視点から議論が継続して行われる必要がある。

- 革新的医薬品の価値に応じた評価
- 長期収載品依存からの脱却
- バイオシミラーの使用促進
- スイッチOTC化の推進等によるセルフケア・セルフメディケーションの推進
- 新しい技術について公的保険に加えた民間保険の活用
- ヘルスケア分野のスタートアップへの支援強化

中長期的に全体戦略を堅持しつつ、常に最新の情報を基に継続的に推進状況をフォローアップしていくことが重要

1-2. 国際水準の臨床試験実施体制①

<施策の目的>

- ✓ ドラッグラグ・ロスの根本原因である国内の創薬力の強化のためには、創薬シーズから第1相臨床試験に入る段階であるヒト初回投与試験の重点支援が重要である。
- ✓ 新たに、国際的に競争力のあるFIH試験実施体制の国内整備を進めることで、海外発シーズも含む革新的新薬候補の国内での研究開発を促進する。
- ✓ また、国際共同治験を呼び込み、実施する人材を育成する。

成果指標・KPI

<現状>
整備した施設における国内FIH試験実施件数
0件 (R5)



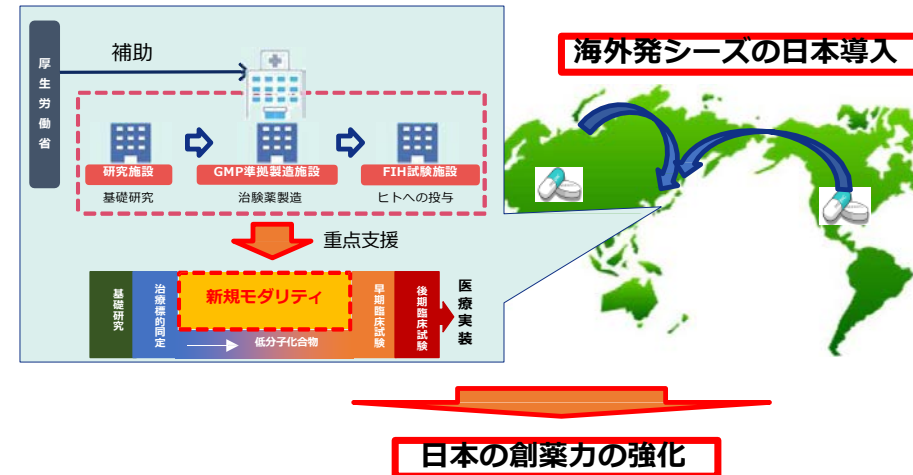
<目標>
整備した施設における国内FIH試験実施件数
10件 (R10)

<施策の内容>

ファースト・イン・ヒューマン (FIH) 試験実施体制の整備

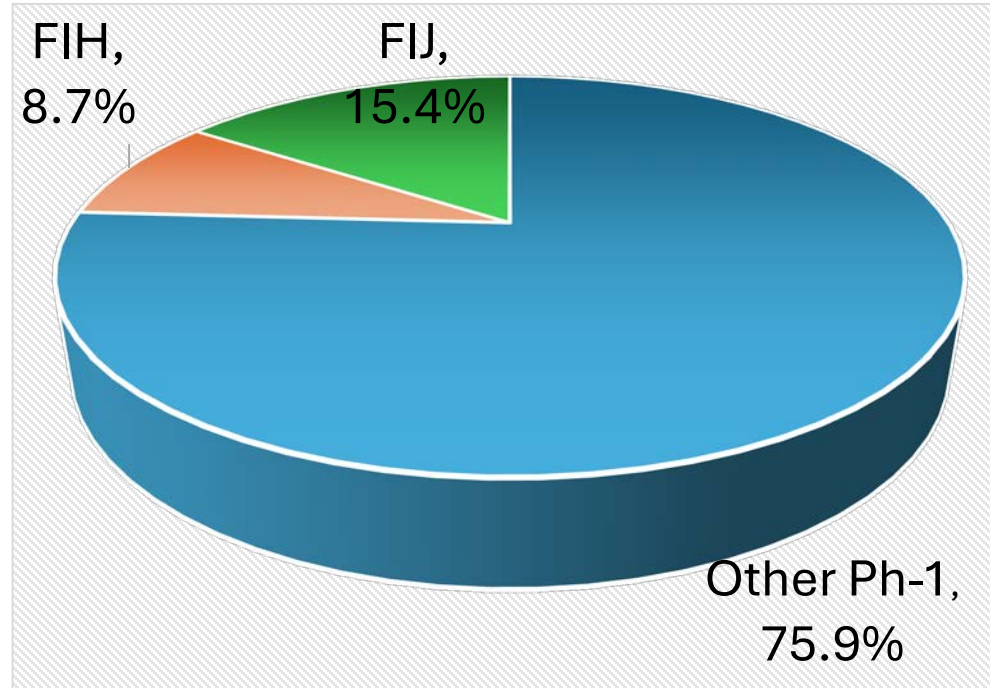
- ✓ 国際共同FIH試験を呼び込み、実施する人材（医師、看護師等の他、事務スタッフを含む。）を育成する。
- ✓ 新規モダリティの医薬品等の国内での開発力強化のため、国際的に競争力のある新規モダリティに対応した①FIH試験体制、②GMP準拠治験薬製造機能、③研究施設を併設した創薬拠点の整備を行い、国内のFIH試験の中核的な役割を担う事業を実施する。

参考資料

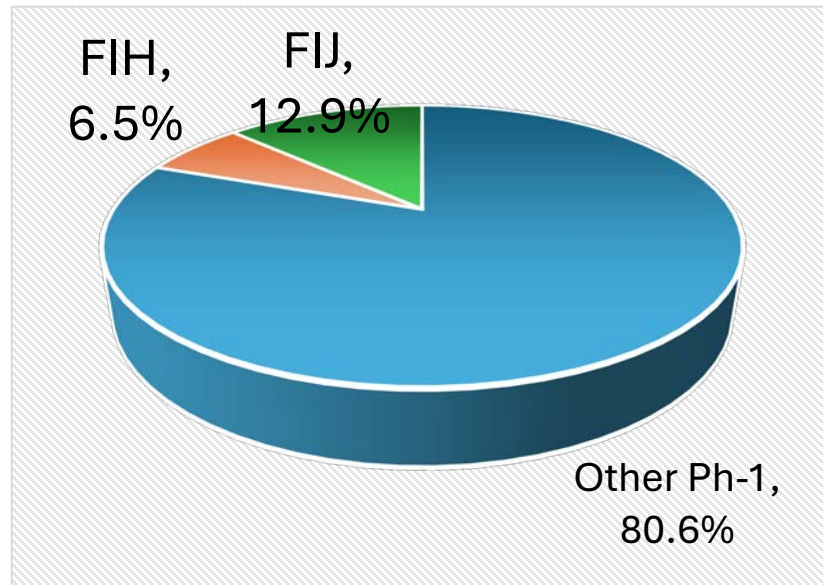


臨床試験受託事業協会（臨試協）加盟機関における Phase I試験の実績

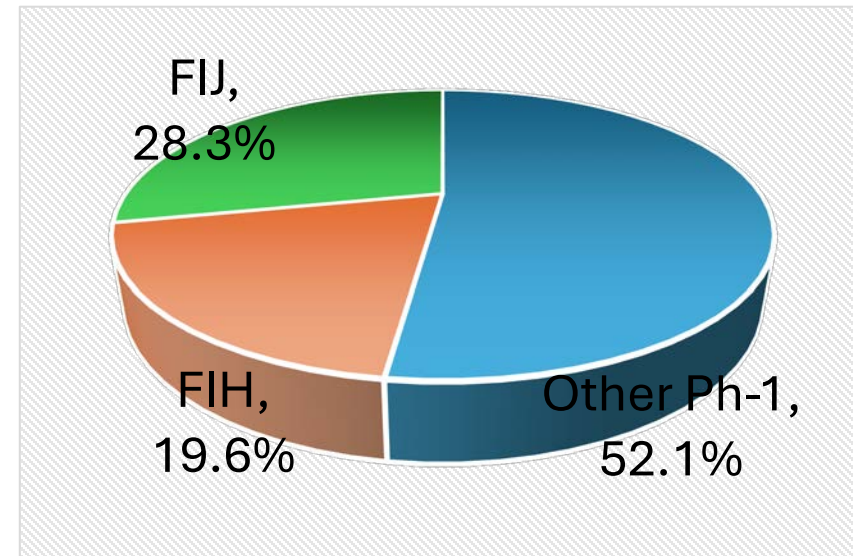
Total Phase I = 2433



~2019 (n=2030)



2020-2024 (n=403)



慶幸会 ピーククリニックでの第I相の実績

Phase	Studies
1	159
2	35
3	38
4	3
BE	60
Others	5

Type	Studies (contains duplicates)
PK	146
PD	68
BE	72
BA	9
DDI	16
Food effect	26
Mass balance	6
Others	54

小括

- 日本の創薬は日本の活性化、健康長寿実現に重要
- ドラッグロスを減らしていくことは本邦にとって喫緊の課題
- 患者に不利益にならないようにドラッグロスをなくし本邦から世界初の新薬を出していくには、FIH試験を含む早期相の試験を迅速に進める必要
- 安全性とスピードの両立が求められる

本日の内容

1. 臨床試験の推進の必要性
 - 健康・医療を取り巻く状況
2. 早期相(FIH試験)の必要性・重要性
3. 早期相(FIH試験)の特徴
 - 過去の事例から
4. 早期相(FIH試験)実施に必要なこと

First in Human (ヒト初回投与試験) の特徴

- ヒトと動物はどう違うのか。
生物学、社会学、倫理学など多角的にとらえる必要性
- 生命倫理の再確認
 - ◆ ニュルンベルク綱領 (1947)
 - ◆ ヘルシンキ宣言(1964)
 - ◆ ベルモントレポート(1979)
 - ◆ リスボン宣言(1981)
- どんなに動物で確認をしても、ヒトに初めて投与すると予測できないことが起こる。
例) TGN1412事例、レンヌ事例
- 医薬品の性格が 21 世紀になり、それまでの低分子化合物から生物製剤 (抗体、核酸、細胞) に変化した。
- 被験者は健常人 (のことが多い)

FIHの事例

2006

- TGN1412
抗CD28抗体

2016

- BIA 10-2474
FAAH（脂肪酸アミド加水分解酵素）阻害薬

2019

- E2082
抗てんかん剤

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P.,
Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A.,
Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa063842>

TGN1412

- TGN1412はTeGenero社(独)が開発したCD28に対するスーパーアゴニストである生物製剤（抗体）で、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導、またはregulatory T細胞を活性化して抗炎症作用がある。
- 非臨床試験（マウス、ラット、ウサギ、サル）では問題は見られなかった。
- CRO Parexel社(米)が第I相二重盲検無作為化プラセボ対象試験をNorthwick Park Hospitalで実施した。

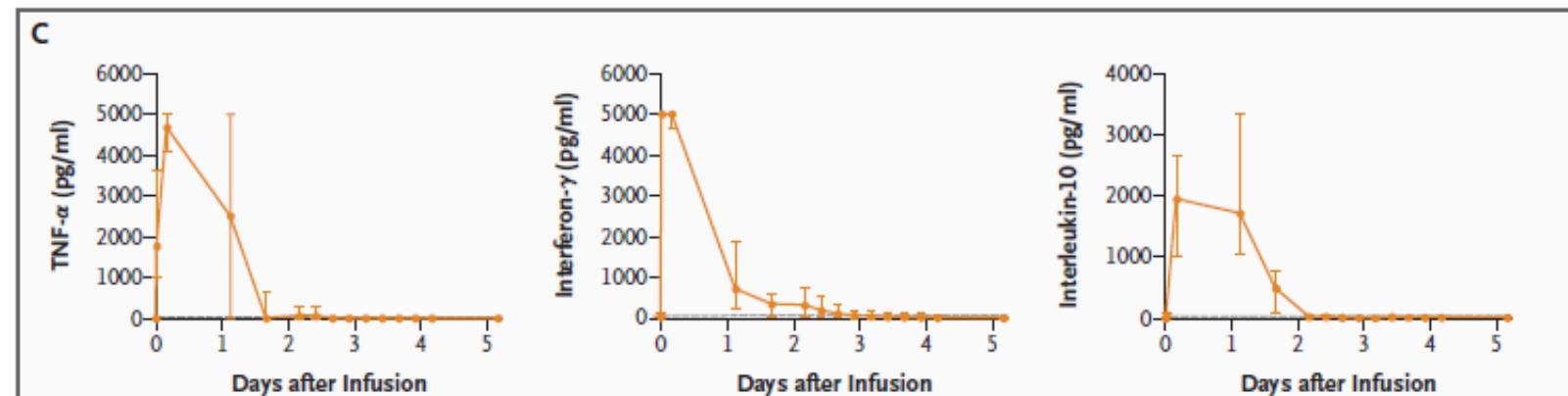
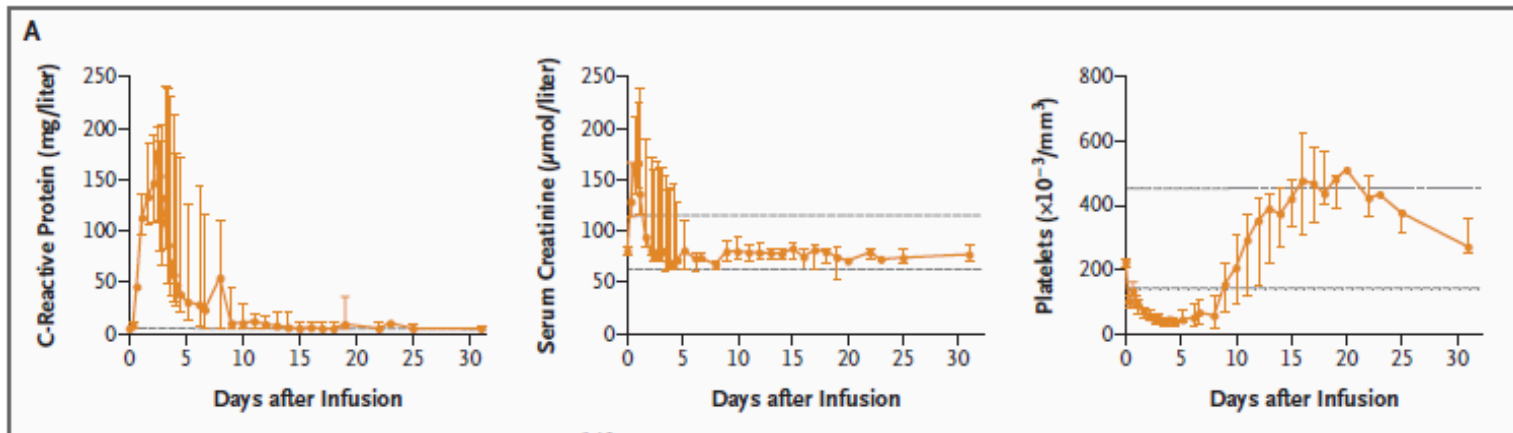
TGN1412

- 安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価
- 静脈内単回投与用量漸増試験
- 用量 (0.1、0.5、2.0、5.0mg/kg) 、点滴静注 (2mg/mL/分)
- 18-40歳の健康成人男性、各用量8例 (プラセボ2例)
- 2006年3月13日朝8時から投与開始
- 投与した6人全員が投与直後(50-90分)に発熱、頭痛、悪寒、寒戦、筋肉痛、嘔吐、下痢、眩暈、めまい、視力障害、味覚障害、嗅覚障害、聴覚障害、耳鳴りを呈し、重篤な後遺症を残した



TGN1412ーサイトカインストーム

Characteristic	Patient No.					
	1	2	3	4	5	6
Age (yr)	24	34	31	19	28	20
Weight (kg)	68.9	84.3	81.8	72.1	88.5	82.4
TGN1412 dose (mg)	6.8	8.4	8.2	7.2	8.8	8.2
Transfer to critical care (hr after dose)	15.5	16.0	16.0	16.0	16.0	12.0



TGN1412の事例と教訓

▶なぜ予見できなかったのか

- 動物実験で用いたのは抗ヒト抗体であった。
- 免疫系は種特異性が高く、抗体の抗原との親和性も異なっていた。
- 投与方法が非臨床試験と臨床試験で異なっていた（点滴と静脈点滴）。
- 治験薬概要書ではカニクイザル28日反復投与において5mg/kgの雄で切迫殺が1例あるも、対象群にも *Campylobacter jejuni*. の感染あり、関連なしとされた。
- 受容体占有率を推定すると初回投与量の0.1mg/kgで90.6%であった。

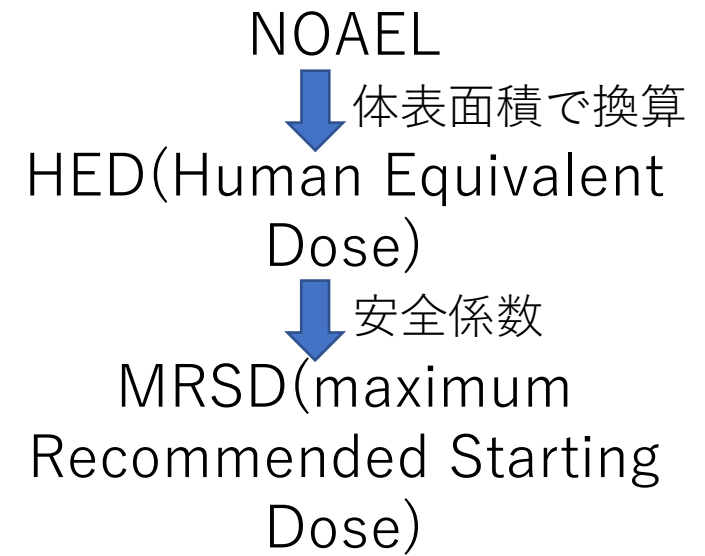
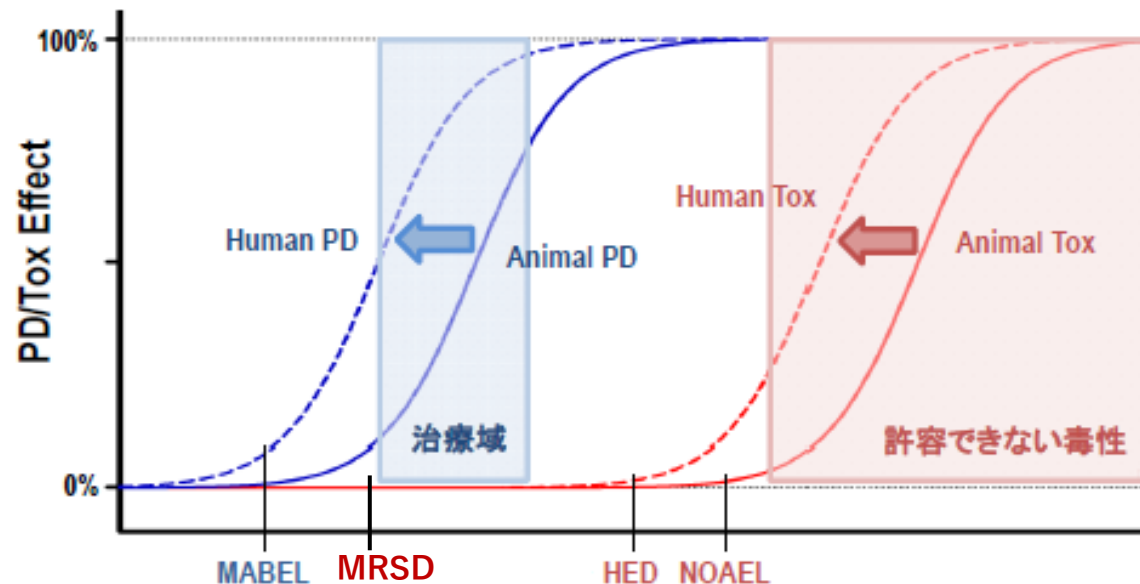
TGN1412の事例と教訓ーヒト初回投与量の設定方法

無毒性量 (NOAEL ; No Observed Adverse Effect Level) に基づくアプローチ

非臨床毒性試験から動物における無毒性量を決定し、安全係数で除して初回投与量を設定

推定最小薬理作用量 (MABEL ; Minimum Anticipated Biological Effect Level) に基づくアプローチ

薬剤の作用機序を反映した非臨床薬理試験 (*in vivo*, *in vitro*) から最小の薬理作用を発現する用量を推定し、必要に応じて安全係数を考慮して初回投与量を設定



薬理的データから生物学的作用があると考えられる最少用量

- ・ T細胞増殖濃度
- ・ 受容体占有率10%



TGN1412の事例と教訓-ガイドライン

➤ 新たなガイドラインの策定

- EMA: Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products
- ICH-GCP: 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス[M3(R2)]改訂
- 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」について（平成24年4月2日薬食審査発0402第1号）、令和元年12月25日改訂
- ヒト初回投与試験(FIH試験)を含む早期臨床試験のチェックリスト

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 3, 2016

VOL. 375 NO. 18

Acute Neurologic Disorder from an Inhibitor of Fatty Acid
Amide Hydrolase

Anne Kerbrat, M.D., Jean-Christophe Ferré, M.D., Ph.D., Pierre Fillatre, M.D., Thomas Ronzière, M.D.,
Stéphane Vannier, M.D., Béatrice Carsin-Nicol, M.D., Sylvain Lavoué, M.D., Marc Vérin, M.D., Ph.D.,
Jean-Yves Gauthier, M.D., Ph.D., Yves Le Tulzo, M.D., Ph.D., and Gilles Edan, M.D., Ph.D.

BIA-10-2474事例概要

- ポルトガルの製薬会社Bial-Portela & Ca.SAが開発した脂肪酸アミド加水分解酵素（FAAH）阻害薬でフランスのCRO、Biotrial社により実施された。
- 内因性カンナビノイドシステムと相互作用し、慢性疼痛などに対しての効果が期待されていた。
- 2015年7月から18～55歳の健康成人男女128例を対象に単回投与パートが開始された。
- 反復投与パートは、各コホートで実薬6例、プラセボ2例の計8例に対し、それまでに得られた臨床データを踏まえて決定した用量で1日1回10日間投与するプロトコルであり、実際の用量としては2.5mg、5mg、10mg及び20mgが選択された。
- コホートM4（20mg/日）までに最大耐用量に達しなかったことから、2016年1月にコホートM5（50mg/日）がプロトコルの規定に基づき新たに追加され、その投薬が開始された。
- 投与開始5日目に1名が脳死、その後死亡、残り5名も入院。

BIA-10-2474事例の評価

- Off-target効果による脳内の脂質のネットワークを変化させた可能性が考えられた。Science. 2017 June 09; 356(6342): 1084–1087. doi:10.1126/science.aaf7497.
- SAD、MADの組み合わせのプロトコールで、SADでの有害事象を十分判断せずMADに進んでしまった可能性。 Pharm Stat. 2017 March ; 16(2): 100–106. doi:10.1002/pst.1801.
- アダプティブなデザインにもかかわらずプロトコールの変更なく進められた。 第18回臨床薬理研究会ワークショップ
- 非線形性や蓄積も認められなかった。 Clin Pharmacol Ther. 2022 Feb;111(2):391-403. doi: 10.1002/cpt.2290.

BIA-10-2474事例と教訓

- 非臨床試験のデータを十分に吟味する。
- 複数のコホートがある試験では、コホート移行（試験薬の増量）の際にそれまでに起きたあらゆる事象を吟味する。
- 脳は人の臓器の中で最も解明が進んでいない臓器である。

E2082事例概要

- E2082は、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型グルタミン酸受容体（以下、「AMPA 受容体」）に非競合的拮抗作用を有する物質
- 同様の作用機序を有する医薬品としてペランパネル水和物（以下、「ペランパネル」）があり、抗てんかん薬として用いられている。
- 単回投与（part A）と反復投与(part B)を含む。
- 反復投与の投与が終了し退院後に外来を受診し、その後電柱から落ちて死亡。
- 離脱症状の可能性

- 非臨床試験では認められなくてもヒトでは新たな副作用が出現する可能性
- 類似薬では副作用としての精神症状について注意喚起がされていた。
- 有害事象を認めた時に十分にその予後を検討する必要性。
- 離脱症状の可能性

E2082 調査結果報告書

別添2

薬機発第 1127020 号
令和元年 11 月 27 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘

調査結果報告書

令和元年 7 月 31 日付け薬生薬審発 0731 第 2 号により依頼のありました下記治験について、調査を行い、結果を取りまとめましたので、以下のとおり報告いたします。

記

治験成分記号：E2082

実施計画書識別記号：E2082-J081-001

治験依頼者名：エーザイ株式会社

治験実施医療機関名：医療法人相生会 墨田病院

調査担当部：新薬審査第三部、信頼性保証部

本日の内容

1. 臨床試験の推進の必要性
 - 一 健康・医療を取り巻く状況
2. 早期相(FIH試験)の必要性・重要性
3. 早期相(FIH試験)の特徴
 - 一 過去の事例から
4. 早期相(FIH試験)実施に必要なこと

ヒト初回投与試験(FIH 試験)を含む 早期臨床試験のチェックリスト

臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 2018; 49(5): 183-194

チェックリスト

1. 被験薬のもつリスク要因の評価
 - 1.1 被験薬の作用機序
 - 1.2 標的分子の特性
 - 1.3 非臨床試験における動物モデルの妥当性
2. 被験薬の品質
 - 2.1 構造その他の特性の解明
 - 2.2 不純物等の管理
 - 2.3 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保
3. 非臨床試験
 - 3.1 動物モデルの妥当性
 - 3.2 薬力学
 - 3.3 薬物動態
 - 3.4 安全性薬理
 - 3.5 毒性
4. 臨床試験
 - 4.1 一般的な考え方
 - 4.2 試験実施計画書
 - 4.2. a ヒト初回投与試験における被験者の選択
 - 4.2. b ヒト初回投与量の設定
 - 4.2. c 投与経路と静脈内投与速度
 - 4.2. d 試験デザイン
 - 4.2. e 次投与用量段階への移行
 - 4.2. f 用量漸増の計画法
 - 4.2. g 中止する場合の基準および投与継続に関する決定
 - 4.2. h 有害事象／有害反応の観察とモニタリング
 - 4.3 臨床試験の実施施設および人員

1. 被験薬のもつリスク要因の評価

1.1 被験薬の作用機序

主薬理作用・副次的薬理作用の種類とその作用機序は明確か。

1.2 標的分子の特性

標的分子の特性は明確に示されているか。

1.3 非臨床試験における動物モデルの妥当性

非臨床試験で用いた動物モデルは妥当であるか。

2. 被験薬の品質

2.1 構造その他の特性の解明

- 被験薬の構造と物理学的性質は明らかか。
- 定量法は確立されているか（タンパク質の場合は、力価試験による比活性も）。
- 安定性、容器等への吸着性はどうか。

2.2 不純物等の管理

- 不純物等の管理は十分か。

2.3 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保

- 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性が確保されているか。

3. 非臨床試験

被験薬の概要書の非臨床データは最新かつ科学的なものか。

3.1 動物モデルの妥当性

動物モデルの選択理由は明確で妥当なものか。

3.2 薬力学

薬力学試験データは適切に示されているか。

3.3 薬物動態

MABEL が適切に算出され示されているか。

3.4 安全性薬理

薬物動態データが適切に示されているか。

3.5 毒性

毒性試験に用いられた動物種は。

ヒトでの発現が危惧される所見があるか。その回復性は。

NOAEL を規定した所見は何か。

NOAEL の決定は妥当か。

薬理作用の過剰発現はないか。

4. 臨床試験

4.1 一般的な考え方

4.2 試験実施計画書

4.2. a ヒト初回投与試験における被験者の選択

- 被験者の選択理由は明確か。
- 患者や特別な集団を対象とする場合の安全性対策は十分か。
- 被験者に対する倫理的配慮は適切か。

4.2. b ヒト初回投与量の設定

- 初回投与量の設定根拠は適切か。
- NOAEL または MABEL の選択根拠。
- 安全係数の設定根拠。

4.2. c 投与経路と静脈内投与速度

- 投与経路の選択理由。
- 静脈内投与の場合の投与速度の設定根拠。

4. 臨床試験

4.2. d 試験デザイン

- 群間用量漸増単回投与か、反復投与等を含める統合デザインか。
- 例数の設定根拠は明確か。
- 各ステップにおける投与スケジュールは適切か。

4.2. e 次投与用量段階への移行

- 移行判定基準が明確に定められているか。
- 薬物動態データが移行判定基準に含まれているか。

4.2. f 用量漸増の計画法

- 用量漸増の方法は適切に定められているか。
- 最高用量の設定は適切か。
- 用量等を変更する場合の手続きが具体的に定められているか。
- 統合デザインの場合、SAD パートと MAD パートに時間的なオーバーラップがないか。
- SAD パートから MAD パートへの移行の手順は適切か。

4. 臨床試験

4.2. g 中止する場合の基準および投与継続に関する決定

中止基準が明確に定められているか。

4.2. h 有害事象／有害反応の観察とモニタリング

予期される有害反応を検出する手立てが講じられているか。

安全性の観察期間は妥当であるか。

重篤な有害事象や未知で重症な有害反応が疑われる反応が生じた場合に迅速な対応が可能な連絡体制か。

4.3 臨床試験の実施施設および人員

試験を行うことが適切な医療機関であるか。

担当医師およびスタッフの経験と知識は十分か。

患者さん対象のI相試験もある

➤ 「抗悪性腫瘍の臨床評価方法に関するガイドライン」
(H17年11月1日、R3年3月31日改訂)

● 背景

「近年では、免疫チェックポイント阻害薬等、免疫系に作用する薬物が新規抗悪性腫瘍薬の開発の大きな部分を占めるようになったが、これらの効果や有害事象は従来の殺細胞性薬、分子標的薬とは異なった特徴を示し、臨床試験の考え方を整理する必要がある。」

● IV. 探索的試験 1.第I相試験 (3)対象患者

「毒性が強い抗悪性腫瘍薬の第I相試験では、健康な人ではなく、がん患者を対象とすべきである。また、一般的に認められた標準的治療によって延命や症状緩和が得られる可能性のあるがん患者を対象とすべきではない。非臨床試験や薬理作用等からヒトで問題となる毒性が生じないと予測される薬物の第I相試験は健康な人でも実施可能な場合がある。」

結語

- 世界的に疾病構造や医療研究開発の方向性は大きく変化している。
- 新しいモダリティの臨床研究に対応した支援・推進が必要かつ重要になっている。
- 国際化（グローバル化）が進む中での本邦としての成果が求められている。
- FIHを含む早期の臨床試験を世界に先駆けて実施するスピードと被験者の安全性の両立。

ご清聴ありがとうございました。

質問などありましたらご遠慮なく
tmaruyama.tky@gmail.com
tmaruyama@keikokai-gr.or.jp
までご連絡ください。