

## 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

### 序文

我が国においても臨床研究法が制定され、臨床研究の手法が明確化されたこと、臨床研究中核病院を主体としたトランスレーショナル・リサーチの機運の高まりから、アカデミアを主体とした新しい治療法の開発が今後増加するものと考えられる。しかし、これまでヒトへ初めて投与を行う試験 (FIH 試験) のほとんどは企業主体の新薬治験として行われており、FIH 試験の企画・実行を行った経験のあるアカデミアは数少ないのが現状である。これまで、我が国では FIH 試験は安全に施行されてきたが、一方で英国における TGN1412 事件、フランスで生じたレンヌ事件は FIH 試験が内在する危険性を知らしめるものであった。FIH 試験の立案・実施にあたっては非臨床試験データの解釈、ヒトにおける安全性の確保、科学的な試験計画作成能力が求められ、この専門家として臨床薬理学者の参加は必須のものである。また、試験計画を審査する委員会においても必要な情報を適切に解釈したうえで審査する専門家の参加が望まれるが、その人材は充足しているとは言いがたい現状にある。これらの状況を鑑み、日本臨床薬理学会では FIH 試験に関するチェックリストを作成し、関係への便に供することとした。

本チェックリストは内外のガイダンス等をもとに、主に FIH 試験の審査時に留意すべき項目をまとめ、それぞれに解説を加えたものである。FIH 試験のみでなく、ヒトから得られた情報が少ない早期の臨床試験においても使用が可能であるし、審査時に限らず、計画立案の際のチェックリストとしても使用可能である。なお、詳細については、「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 (薬食審査発 0402 第 1 号、平成 24 年 4 月 2 日) 及びその Q&A (事務連絡、平成 24 年 4 月 2 日) や米国・欧州の最新ガイドラインを参照されたい。

なお、このチェックリストでは、医薬品との因果関係が否定できない有害事象については一般に使用されている副作用ではなく、有害反応という用語を用いた。薬理的には副作用という用語には (有害ではない) 副次的薬理作用も含むのが一般的であることおよび主作用の過剰発現も有害な作用であることから、副作用ではなく有害反応を用いることとした。また、本リストの解説中に副次的薬理作用に関する記述が少なからず存在しており、混乱を避ける意図もある。適宜、治験で使用される有害事象/副作用へ読み替えられたい。

日本臨床薬理学会 FIH 試験チェックリスト作成タスクフォース

委員長 熊谷 雄治 (北里大学病院臨床試験センター)

委員 麻生 雅子 (元 北里大学病院臨床試験センター)

小田切 圭一 (浜松医科大学医学部附属病院臨床研究管理センター)

斎藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部)

富安 里江 (医薬品医療機器総合機構信頼性保証部)

蓮沼 智子 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

廣瀬 誠 (元 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部)

(五十音順)

## 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

### 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。

**【解説】** ① 関連する作用機序を持つ化合物を過去にヒトへ曝露した際の安全性、② 動物モデル（トランスジェニックまたはノックアウト動物を含む）における、主あるいは副次的薬理作用による重篤な毒性リスクの有無、③ 有効成分の分子構造に関する新規性等の検討が必要である。特に留意すべき例として標的分子が複数の経路を介して作用を発揮する場合や、標的が全身に発現している場合、作用の生物学的カスケードがフィードバックシステムでコントロールされず増強する場合（例えば免疫系、凝固系など）、作用が不可逆的であるか、長時間持続する場合などがあげられる。

#### 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。

**【解説】** ① 標的分子の構造、組織分布、細胞特異性、疾患特異性、生体内での制御機構、発現量、反応カスケードの下流への影響等、これらの要因の健康人と患者間の差異、② 標的分子の遺伝子多型の有無についてチェックする。さらに、被験薬の構造、意図した薬理作用（on-target 作用）から予想される副次的な薬理作用（off-target 作用、有害反応も含む）が存在する可能性についても検討する。

#### 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。

**【解説】** 標的分子の相同性、組織分布、シグナル伝達経路および生物学的活性について、用いた動物モデルでヒトでの予測可能性について、適切に説明されているかチェックする。

## 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。

【解説】非臨床試験データが重要な情報である初期の臨床試験においては、初回用量の安全性を保証するために被験薬の定量あるいは力価の測定法が確立されていることが重要である。また、初期の用量は低用量であることから、被験薬の安定性や容器（場合によってはシリンジ等も）等への吸着性について検討されているかチェックする。被験薬の品質は治験薬 GMP（Good Manufacturing Practice）に準ずる必要がある。

### 2.2 不純物等の管理

- 不純物等の管理は十分か。

【解説】不純物の混入が否定できない場合は、健康被害を生じない基準を明確にすること。低分子化合物に関して、一定レベル以上含有される場合には、各種ガイドラインに準じ安全性に問題がないことを示すべきである。生物薬品を有効成分とする被験薬、ヒトや動物由来の細胞株を生産基材とする場合には、凝集体の形成、宿主由来タンパク質やウイルス等の混入に関し、各種ガイドラインに準ずることが必要である。

### 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。

【解説】ヒト初回投与試験に用いる被験薬は、非臨床試験で用いた被験薬との間で構造やその他の特性、不純物等のプロファイルが異なるものであってはならない。

### 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。

**【解説】** 臨床試験申請に用いる書類は常に最新の情報を反映したもので科学的に適切な記載がなされているべきである。これは死亡例を生じたレンヌでの臨床試験において治験薬概要書の記載に誤記等が多く、適切な解釈が行われなかった可能性があることをうけたチェック項目である。概要書にはすべての非臨床データを適切にまとめた表が記載されていることが望まれる。

以下に示すように、被験薬に対するヒトと動物の生物学的反応は質的または量的に異なる場合がある。① ヒトで意図する薬理作用が動物で発現されるとは限らないこと、② 薬物動態学(PK)と薬力学(PD)的結果の関係についての適切な評価が行われない可能性があること、③ ヒトでの毒性学的影響を適切に予測できない可能性があること、④ 生物薬品の場合、ヒト内因性物質との類似性により抗体が生成したときの被験者(研究対象者)へのリスクが異なるが、動物モデルでは必ずしも適切な評価ができないこと。これらを踏まえ、たうえで次の項目についてチェックを行うべきである。

#### 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。

**【解説】** 動物モデルの妥当性の確認には以下の点に留意すべきである。① 標的分子の発現、組織分布および一次構造、② ヒトおよび動物試料を用いた交差反応性、③ 代謝およびその他の薬物動態学(PK)的側面、④ on-target と off-target 作用の薬力学的特徴(結合親和性、受容体占拠率等の用量-反応曲線など)。特にヒト特異性が高い被験薬の場合には、ヒトで期待する作用が動物で再現性がない、PK/PD が異なる、毒性作用が発見できない、などの可能性があることに留意する。

#### 3.2 薬力学

薬力学試験データは適切に示されているか。

**【解説】** 薬力学試験は被験薬の生物学的影響とその標的、ならびに作用機序について重要な情報を提供する。ここで得られた情報により薬理学的特性が明らかとなる。これらの試験には標的親和性についての項目が含まれているべきであり、受容体/標的への結合および占有率、薬理作用の持続時間および用量-反応関係の検討といった機能的反応と関連づけることが望ましい。用量反応性の探索のためには十分な用量幅を用いた検討が必要である。

MABEL が適切に算出され示されているか。

**【解説】** 推定最小薬理作用量(MABEL: Minimum Anticipated Biological Effect Level)は

後述する初回投与量の設定根拠に用いられる量である。受容体／標的への結合および占有率、薬理作用の用量-反応関係、推定曝露量などから求められる。

### 3.3 薬物動態

- 薬物動態データが適切に示されているか。

**【解説】** 動物における薬物動態データの予測性は必ずしも高くはないが、薬物代謝や血漿タンパク結合に関する *in vitro* 試験成績、安全性試験で使用した動物種における全身曝露データはヒト初回投与前に必要である。また、毒性所見を含め安全性に影響があり得る薬理作用出現時の曝露量として、血中濃度曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 (Cmax) などはヒトでの安全性予測に重要な情報である。

### 3.4 安全性薬理

- 安全性薬理データは十分かつ問題のないものか。

**【解説】** 適切な動物種における主要な生理的機能（例えば、心血管系、中枢神経系および呼吸器系）に及ぼす機能的な影響はヒトへの一般的な反応を予測するために重要な所見であり、ヒト初回投与試験の前に検討すべき情報である。被験薬の特徴によりその他の臓器についても検討されることがある。

### 3.5 毒性

**【解説】** 毒性試験は適切な動物種を用いて実施し、原則としてトキシコキネティックス (TK) を含めて評価すべきである。種特異性が高い被験薬については相同タンパク、遺伝子改変動物、あるいはヒト細胞等を用いた *in vitro* 試験などの情報も有用である。

- 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。

**【解説】** ヒトへの初回投与のために必要な非臨床試験は ICH-M3 ガイドラインに定められている。毒性試験ではげっ歯類と非げっ歯類の二種における 14 日間反復投与毒性試験が、ヒト初回投与試験の実施に求められており、ここで発現した毒性所見によりヒトでの安全性を予測する。毒性所見で留意すべき事項は、その所見はヒトでどのように発現すると予測されるか、その所見が可逆的なものであるか、そしてどの程度の曝露 (Cmax/AUC) で発現したかである。毒性所見が発現していない最大の投与量を NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) と呼び、臨床試験における初回投与量設定に用いる。薬理作用の過剰な発現は毒性に含まれないことがあるが、TGN1412 事件のように被験者の安全に重大な問題を生じることがあり、これについても注意が必要である。

## 4. 臨床試験

### 4.1 一般的な考え方

【解説】被験者（研究対象者）の安全性確保のためにリスク要因を低減させる手段が講じられているかを全般にチェックする。その際の留意事項は以下のように我が国のガイドランスに示されている。① 被験薬の品質に関わるリスク、② 懸念される毒性、③ 適切な動物モデル（非臨床試験）から得られた知見、④ 適切な被験者集団（健康人・患者）、⑤ 予想される有害反応に対する被験者の忍容性、⑥ 被験者の遺伝学的素因により被験薬の反応に差異がでる可能性、⑦ 患者が他の医薬品や医療手段から利益を得られる可能性、⑧ 被験薬の予測される治療濃度域。

### 4.2 試験実施計画書

【解説】定められた手順で適切に試験を施行できるよう、わかりやすく誤解のないように書かれていることが求められる。ヒトへの投与にあたっては、入手可能な非臨床試験データ（PD、PK、TK、毒性学的プロファイル、曝露反応関係など）を十分に考慮する。さらに試験中に得られるPK、PD、有害事象等の情報から、用法・用量の変更が必要になることもある。この変更の手順については予め計画書に記載しておくことが求められる。

#### 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。

【解説】初回投与試験の多くは予備能が高い健康成人を対象に施行されるが、毒性の問題などから患者を対象とすることもあり得る。また開発の効率化のために早期から患者や小児・高齢者などの特別な集団を対象とする例も増加している。対象とする被験者の決定の際に考慮すべき因子として、① 予測される毒性やリスクが健康人に受容可能か、② 作用の標的が存在する集団、③ 患者におけるPK、PD、安全性の変動性、④ 目標とする患者集団と健康人の間で存在しうる相違、⑤ 喫煙、飲酒、薬物使用の影響、⑥ 有害反応や結果の解釈に影響を及ぼす併用療法の有無、⑦ 他の治療法による恩恵の程度、⑧ 予測される治療域、⑨ 年齢、性別、民族、遺伝多型なども含めた特別な集団に関すること、などがあげられる。

試験においてもっとも留意すべきことは被験者の安全性および人権の確保であるとともに臨床試験より得られる知見の重要性である。この観点から被験者選択の妥当性についてチェックする。特に社会的弱者を対象とする場合の同意の自発性、参加に関する金銭的誘導の有無などに留意が必要である。また、同一被験者が異なる被験薬の同時または連続曝露を避けるための明確な除外基準も必要であり、被験者登録データベース等の使用も有用である。

## 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。

【解説】 ヒト初回投与量は、最も感受性の高い動物種における NOAEL あるいは MABEL をもとにヒト等価用量 (HED: Human Equivalent Dose) を算出し、さらに安全係数を考慮し設定される。新たな作用機序に基づく場合や適切なモデル動物種がない場合等、予期できない有害反応が発現し得るリスクがある被験薬については MABEL を用いる。近年、PAD (Pharmacologically Active Dose)、ATD (Anticipated Therapeutic Dose Range) を用いることも検討されているが、ヒトと動物で薬理作用が異なることには留意が必要である。健康成人における初回投与量は PAD より低いものでないとならない。抗がん剤など、患者を対象とせざるを得ない場合には、PAD を下回る用量が適切でない場合もあり、健康人とは別の配慮が必要である。

安全係数は、活性物質の新規性、薬力学的特性 (用量-反応関係、作用の可逆性、持続時間等)、動物データの妥当性、安全性に関わる所見の特徴、MABEL、PAD の予測可能性などをもとに設定されるが、その根拠は明確でなければならない。

## 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。

【解説】 初回投与の投与経路および投与速度の選択は、非臨床データに基づいて正当性を示すべきである。一般に、静脈内投与の場合には、急速投与より、ゆっくりと点滴投与する方が安全性は高い。

## 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。

【解説】 通常、ヒト初回投与試験は、群間用量漸増法で実施され、単回投与漸増試験 (SAD)、反復投与漸増試験 (MAD) を別の試験計画で行うことが多いが、最近では SAD と MAD を統合し、1つのプロトコル (integrated protocol) で施行する例が増加傾向にある。統合デザインの場合には不確定要素が多く含まれるため、投与量、コホート数などの変更の可能性が高い。いずれのデザインについても、これらの変更の手順については予め明確に計画書に記載しておく必要がある (4.2 解説参照)。

- 例数の設定根拠は明確か。

【解説】 被験者の数 (コホートの大きさ) は PK ならびに PD パラメータの変動の程度および次の用量・試験へ進むために必要な情報や試験目的によって決まる。

各ステップにおける投与スケジュールは適切か。

**【解説】** 初回投与時には、全被験者に同日に投与を行うのではなく、まず一人の被験者に被験薬を単回投与し、安全性を確認したのちに、日を変えて残りの被験者への投与を行うべきである。複数の被験者で同様の有害反応が出現するリスクを避けるため、被験者間の投与間隔を十分にとる必要があり、その間隔の長さは科学的な説明が求められる。その後の用量群においてもリスクを低減するため、用量を上げるたびにまず1名で安全性を評価してから進めることがより適切である。SAD パートに限らず、MAD パートにおいても、特に薬理作用の飽和や薬物動態の非線形性が懸念される場合には、同様の投与方法が望ましい。

#### 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。

**【解説】** 次の用量群に移行する際のリスクを低減するために、予め特定されたリスク要因について前の用量群で得られた所見を詳細に評価しなければならない。増量判定基準は事前に非臨床試験データ、類似医薬品データをもとに明確化されているべきである。また、原則としてステップ移行判定には当該ステップの薬物動態データを参考とし、被験薬の曝露に基づく有害反応のリスクを低減することが望ましい。

#### 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。

**【解説】** 用量漸増は、薬物用量-反応曲線、曝露-反応曲線および用量-毒性曲線等の傾きの度合いなどから非臨床試験により同定されたリスク要因を慎重に考慮すべきである。一般に高用量になるに従い増量比は小さくすべきであり、一定の公比を用いることは好ましくない。

最高用量の設定は適切か。

**【解説】** FIH 試験における最高用量は非臨床試験データから得られた毒性的なマージンや推定臨床用量から決定される。推定臨床用量を大きく超えた最高用量や NOAEL の曝露レベルを超える用量は科学的に正当化されない限り用いるべきではない。最高用量のコホートまで安全性に関する懸念が出現しなかった場合でも、予め設定した最高用量を変更する場合には計画の変更と審査が必要である。

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。

**【解説】** ヒトにおける情報がない場合での用量漸増幅の設定は不確実性を含んでおり、前のコホートから得られた薬物動態 (PK)/薬力学 (PD) および安全性の情報をもとに、投与量、用量漸増手法を見直すこともありうる。このような場合のために、試験実施計画書に投与量変更の可能性とその手順を記載しておくべきである。特に統合デザインの場合には、不確定要素が多い状態で計画が作成されており、用量、投与方法の変更の可能性が高いため、この点に留意が必要である。

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。

**【解説】** 統合デザインにおいて、すべての SAD コホートが終了する前に MAD パートを開始することがある。この時間的なオーバーラップは好ましくないものの、SAD で十分に高用量の安全性が確認されている場合には、低用量の MAD を開始することは可能である。しかし、その場合にはそれまでに得られたデータを最大限に活用し、MAD における被験者の安全性確保に努めるべきであり、随時得られる情報を迅速に反映した対応が求められ、MAD 開始の条件に関する記載が計画書中に必要である (次項参照)。

SAD パートから MAD パートへの移行の手順は適切か。

**【解説】** MAD パート開始にあたっては利用可能なすべての非臨床データ、SAD パートで得られた PK、PD、安全性データを吟味する必要がある。特に薬物動態の非線形性、半減期、作用持続時間には注意が必要である。

#### 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。

**【解説】** 被験者への不要なリスクを避けるため、各中断・中止についてのルールを明確に定めておくべきである。中止基準には試験全体の中止、被験者個人の中止、コホート内の中止 (次被験者への投与中止、MAD コホートでの投与中止)、次コホートへの移行中止などがある。いずれの基準も具体的な記述が求められ、その手順、体制および責任の所在についても明確化すべきである。特に MAD パートでは、予定投与期間の間に被験者の安全性確保に影響を与える所見や新たな情報が得られる場合がある。1 例に重篤な有害事象が生じたにもかかわらず、漫然と他の被験者への投与を継続し、被害を拡大した事例 (レンヌ事件) も存在しており、懸念のある場合にはただちに中止できる体制をつくるべきである。

健康被験者での中止基準に含めるべき例として、関連性が否定できない重篤な有害事象が 1 例に生じた場合、重症な有害反応が同一コホートで 2 例以上生じた場合、などがある。このほか、被験薬の特徴により具体的な基準の設定が望ましい。また、一般に最大曝露 (C<sub>max</sub>、AUC) を定めた中止基準も含めるべきである。

## 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。

【解説】起こりうる有害反応を特定するために、被験薬の作用機序、非臨床安全性試験による知見および予想される反応のすべてについて考慮する。一般的に安全性評価に用いられている項目は、バイタルサイン、心電図、臨床検査、診察・問診であるが、これに加え、主薬理作用、副次的薬理作用および毒性データから発現が予測／危惧される反応について、ヒトでモニタリング可能な観察項目を追加する。これらの観察項目は早期発見を目的とするものであり、適切な頻度で行う必要がある。また、投与終了後についても科学的に検討された適切な期間、観察が必要である。予想される有害事象／有害反応については、試験実施計画書にそれらに対する処置を予め記すべきである。

安全性の観察期間は妥当であるか。

【解説】観察期間の長さおよび観察事項については、薬物動態（PK）、薬力学（PD）および安全性試験に基づいてその正当性を示さなければならない。長期間にわたる生理学的変化や回復性の悪い毒性が見込まれる場合、酵素阻害などの作用機序により効果が長時間持続する場合などは、特に注意して設定する必要がある。

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。

【解説】緊急の対処を要する事象が発生した場合の連絡体制、盲検解除についても記載すべきである。複数の施設で試験を行っている場合には、各責任医師、医療機関間の連絡体制が構築されている必要がある。

## 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。

【解説】臨床試験に従事する医療施設は、緊急事態（心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等）に対応可能な設備や医師等を備え、また被験者の移動や治療に関する責任と業務遂行についての手順を定め、救命救急施設（外部を含む）を利用できるようにしておくべきである。

担当医師およびスタッフの経験と知識は十分か。

【解説】必要な教育と訓練を受け、初期段階の臨床試験を実施するために十分な専門知識と経験を持つ担当医師と、適切なレベルの訓練を受け経験を持つ医療従事者によっ

て実施されるべきである。これらの医師や医療従事者は、試験デザインや被験薬、その標的、作用機序および予想される有害反応について理解していなければならず、臨床薬理学に造詣の深い者を含めるべきである。

\* \* \*

### 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「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. および 質疑応答集 (Q&A) について. 平成 24 年 4 月 2 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡.
- 2) European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 20 July 2017. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.
- 4) 熊谷雄治. TGN1412 事件に思うこと. *臨床評価*. 2006 ; 34 (Suppl 24) : 163-9.
- 5) 熊谷雄治, 門間毅. レンヌ事件の教訓. *臨床評価*. 2017 ; 45 (1) : 35-44.
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」. 平成 20 年 6 月 3 日 薬食審査発第 0603001 号.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「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の実施についてのガイダンス」について. 平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号.

### 注 釈

#### 1. 有害事象／副作用：

本チェックリストでは基本的に有害反応という用語を用いたが、新薬の治験においては、有害事象／副作用という用語が用いられる。有害事象は、「医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（例えば、臨床検査値の異常）、症状または疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない」

と定義され、このうち、因果関係が否定できないものを「副作用」としている。一方、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」には副作用の定義はなく、当該研究との直接の因果関係が否定できない有害事象が副作用に相当するものである。

#### 2. TGN1412 事件：

2006 年 3 月、ヒト化抗 CD28 モノクローナル抗体 TGN1412 の FIH 試験初回投与ステップにおいて、実薬を静脈内投与された 6 例全例にサイトカインストームによる多臓器不全が生じ、4 名が重症、2 名が重体となった。初回投与時に薬理作用が過剰発現したことによると考えられ、初回投与量の設定方法、一度の機会に投与を行う被験者数、被験者間の投与間隔などについて見直しが行われ、EMA ガイドラインが作成された。（参考文献 4）

#### 3. レンヌ事件：

脂肪酸アミド加水分解酵素（FAAH）阻害剤 BIA10-2474 の FIH 試験反復投与パートにおいて、副次的薬理作用によるものと考えられる中枢神経障害が出現し、1 例が死亡した。非臨床試験データの解釈、安全性評価項目の設定、試験中に新たに得られた情報の利用、緊急時の対応など、さまざまな問題点が指摘され、EMA ガイドライン改定のきっかけとなった。（参考文献 5）

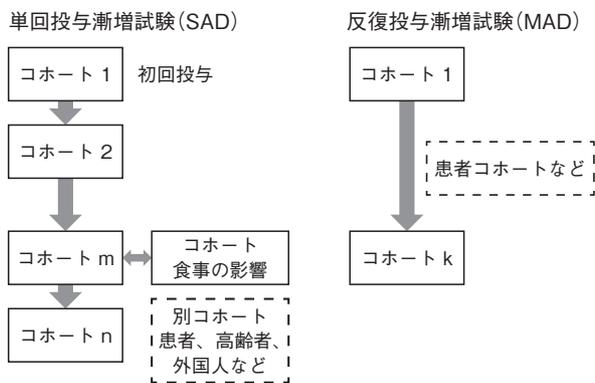
#### 4. NOAEL（No Observed Adverse Effect Level）：

複数の用量群を用いた反復投与毒性試験等の非臨床試験において、毒性学的なすべての有害な影響が見られなかった最高の曝露量である。多くの場合、組織学的な変化により規定されるが、重要な血液生化学検査の変化によることもある。投与量はもちろんであるが、トキシコキネティックスの考え方に基づいて、影響が見られた用量での動物の血中濃度、曝露量がヒトへの外挿に有用である。意図した薬理作用でない毒性を検出するという off-target 作用を主として評価するアプローチと言える。

5. MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level) :

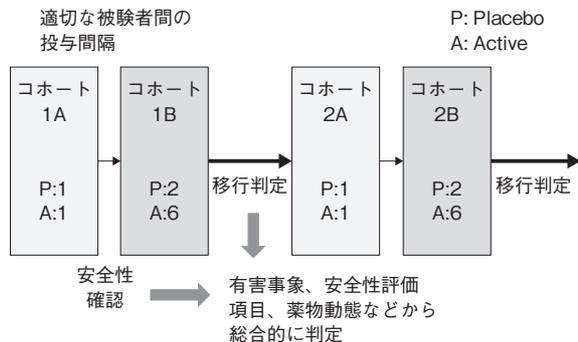
非臨床試験から推定される薬理学的作用が見られる最小用量である。① ヒトおよび適切な動物種由来の標的細胞を用いた受容体/標的への結合親和性および占有率についての試験、② ヒトおよび適切な動物種由来標的細胞を用いた用量-反応曲線、③ 適切な動物種を用いた薬理学的用量における推定曝露量などから決定される。薬理作用の過剰発現から生じた TGN1412 事件の反省から用いられるようになった指標で、on-target 作用を評価するアプローチと言える。

6. 典型的な FIH 試験のデザイン :



従来、MAD は SAD で得られたヒトでの情報に基づき、反復投与時の安全性、薬物動態および薬力学を予測したうえで、新たな試験計画を作成してきた。最近では SAD と MAD を統合した試験計画が増加している。この場合、特に MAD パートについて適切な投与量設定などの不確実性が高く、試験計画の変更が必要となる可能性がある。したがって、試験計画は adaptive design とすることが必要であり、予め考えられる用量、用法、安全性評価項目などについて変更を行う際の基準と手順を記載しなければならない。レンズでの BIA10-2474 の FIH 試験はこのデザインで施行された。SAD パートで主薬理作用の飽和、薬物動態の非線形性などが認められていたが、それらの情報が MAD パートに反映された形跡がないことが問題視された。

7. コHORT内移行とコHORT間移行



解説に述べたように、FIH 試験の初回投与コHORTにおいては、まず一人の被験者に被験薬を投与し、その安全性を確認したのちに、日を変えて残りの被験者への投与を行うべきである。図に各コHORTの被験者が実薬 7 例とプラセボ 3 例の場合を示した。コHORT 1A で実薬投与 1 例における安全性を (盲検下で) 確認した後、残りの例 (この場合 8 例) に投与を行う。コHORT 1B における投与間隔は、複数の被験者で有害反応が生じることを避けるために十分長くとることが求められ、その設定には科学的な妥当性が必要である。投与間隔によっては 1 日 2~3 名の投与となり、コHORT 1C、1D などの設定を行うこともある。これは、短い間隔で投与を行った結果、実薬投与全例に重篤な有害反応が出現した TGN1412 事件の反省から定められた手順である。我が国のガイダンスではコHORT 2 以降については実薬 1 例からの投与というこの手順を必須としていないが、全例の投与を同時に行う場合には、科学的に妥当な説明が必要である。また、反復投与コHORTについても、薬理作用の飽和、急峻な用量-反応曲線、薬物動態の非線形性などが考えられ、安全性の懸念がある場合には同様の配慮が求められる。

コHORT間の移行には具体的で明確な基準が必要である。また基準に定められていない所見であっても、それまでに得られたヒトにおける情報を最大限に利用し、次コHORTにおける被験者のリスクを最小化する努力が必要であり、SAD パートにおいても必要に応じて試験計画の変更をためらってはならない。

略語一覧

ATD	: anticipated therapeutic dose range : 予想される臨床用量範囲
AUC	: area under the concentration-time curve : 血中濃度曲線下面積
Cmax	: concentration max. : 最高血中濃度
FIH 試験	: first in human 試験 : 被験薬をヒトに初めて投与する試験
GMP	: good manufacturing practice : 医薬品の製造管理および品質管理に関する基準
HED	: human equivalent dose : ヒト等価用量
MABEL	: minimum anticipated biological effect level : 推定最小薬理作用量
MAD	: multiple ascending dose : 反復投与漸増試験
NOAEL	: no observed adverse effect level : 最大無毒性量
PAD	: pharmacologically active dose : 薬理学的作用量
PD	: pharmacodynamics : 薬力学
PK	: pharmacokinetics : 薬物動態学
SAD	: single ascending dose : 単回投与漸増試験
TK	: toxicokinetics : トキシコキネティクス