

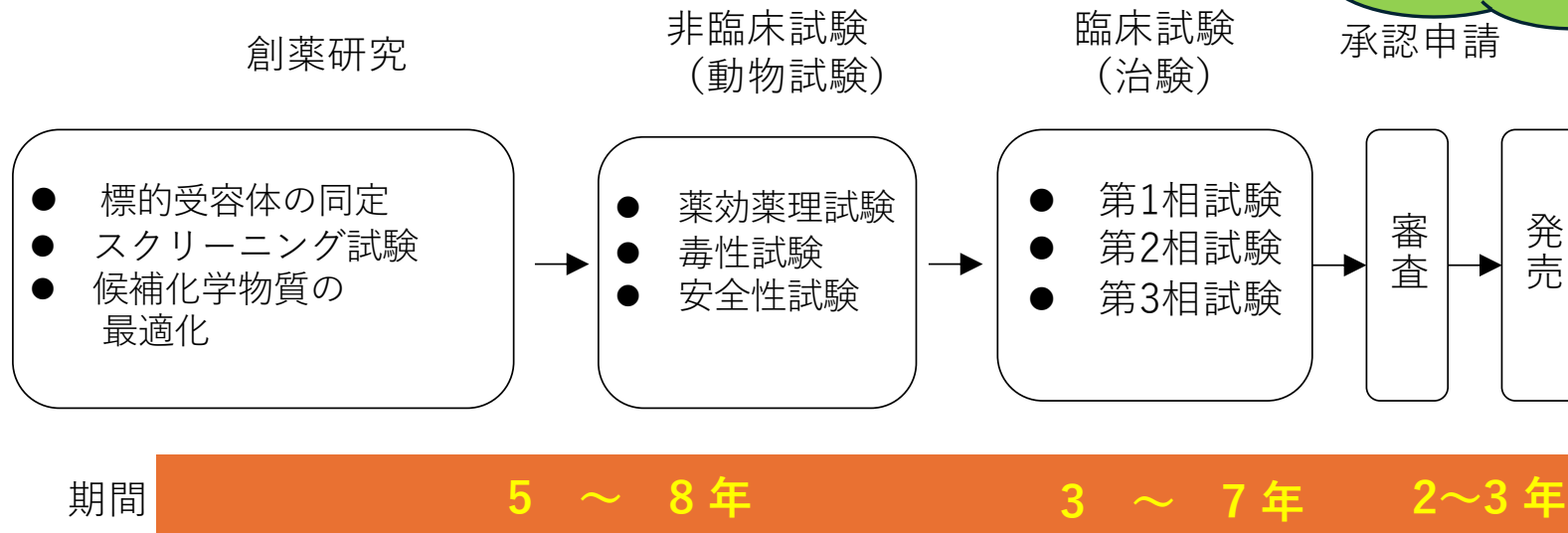
# FIH試験における事務局の役割とリスクマネジメント

北里大学北里研究所病院

蓮沼 智子

# 新薬の研究開発の流れ

22,407分の1の成功!?



# 非臨床から臨床へ

# 第I相試験に入るまでに必要な非臨床試験

非臨床試験項目	試験内容
薬効薬理試験（主作用）	医薬品候補物質の有効性を裏付ける試験 既存の同種同効薬との比較効力試験
薬物動態試験 （動物間比較、動物からヒトへの外挿）	吸収：体内の薬物吸収の程度と速度 分布：組織分布、蛋白結合、血球中移行、胎盤通過 代謝：代謝物の同定、生成量、代謝経路、腸肝循環、酵素誘導・阻害 排泄：排泄経路、排泄の程度と速度 薬物動態学的薬物相互作用
安全性薬理試験 （副作用） （毒性試験とともにGLPで規制される）	中枢神経系、心臓血管系、呼吸器系で一般症状、行動に及ぼす影響、生命維持機能などに対する主作用以外の作用を評価
毒性試験 （血中濃度と毒性との関連性） （安全性薬理試験とともにGLPで規制される）	別紙

# 毒性試験

「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）」で規制

- **単回投与毒性試験**：1回だけ投与したときに発現する有害作用の投与量と毒性の変化との関係
- **反復投与毒性試験**：複数回投与したときの有害作用の発現の投与量と毒性との関係。投与期間は臨床試験の投与期間より長く設定。2種類の動物（1種は齧歯類）で実施。
- **遺伝毒性試験**：遺伝子突然変異試験（エームス試験）、染色体異常試験、小核試験など。細胞のDNAに作用して、その構造、機能に影響を与えるか
- **ガン原性試験**：臨床の投与期間が半年以上になる場合に実施。2種の齧歯類を用いる。悪性腫瘍発生率をみる
- **生殖・発生毒性試験**：齧歯類での生殖細胞（雌雄）の形成、受精、着床、胚や胎児の発育、妊娠の維持、分娩、授乳、保育に対する毒性
- その他、**局所刺激性試験、抗原性試験、依存性試験**など

# 非臨床試験からヒトへの初回投与量を決める判断基準

- 反復投与毒性試験に用いた動物の中で、最も感受性が高い動物の 50%致死量（LD50：投与した動物の半分が死亡する投与量）の **1/600** 以下。
- 最大無毒性量（毒性学的な全ての有害な影響が認められなかった最高の暴露量）の **1/60** 以下 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level)
- 抗がん剤の治験では、ヒトと同じ投与方法で実施されたマウスを用いた毒性試験の10%致死量の1/10、あるいは低毒性量（被検物質がいかなる有害作用を引き起こさない最大投与量）の1/3のいずれか低い量の **1/600** 以下。
- 推定臨床用量の **1/10** 以下
- 最小有効量の **1/5** 以下

# TGN1412事件

# TGN1412事件

- TGN1412はドイツの大学で開発された免疫調節剤
- CD28受容体に結合するだけでなく、強力なアゴニストとして作用
- 当初、B細胞慢性リンパ性白血病や関節リウマチに対する治療薬として開発が始まった
- 2006年3月、ロンドンの早期臨床試験施設で8名（6名実薬、2名プラセボ）の健康成人被験者に対し、最初の投与が始まった





2006.3.16付

## TGN1412事件：試験の経過

- TGN1412の静脈内1回投与の安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検ランダム化試験
- 実薬群6例、プラセボ群2例で、0.1, 0.5, 2.0, 5.0 mg/Kg の4用量を逐次ステップアップして行う予定であった
- 対象は19歳～34歳の健康成人男性
- 薬剤投与は8人に対し順番に10分間隔(3～6分間)で行われた
- 投与後60分程度で5名に頭痛、80分後には6名に腹痛が出現、さらに2時間以内に嘔吐、下痢、急性の炎症反応、低血圧がみられた。その後、熱発、呼吸不全、肺病変等が出現
- 実薬群6例全例が集中治療室に搬送された

# TGN1412事件：試験前の情報

- 開発したTeGenero社は非臨床試験の結果から「動物モデルにおいて**CD28-SuperMAB**によって仲介される顕著な**T細胞**の活性化と遊走には、**TCR**複合体を標的とする他の薬剤によって誘発される炎症誘発性メディエーターの重篤なサイトカイン放出症候群ではなく、**IL-10**のような抗炎症性サイトカインの発現が伴います」と書かれていた。
- 臨床試験を開始するにあたっての必要な非臨床試験などのデータには不備がなく、使用した治験薬にも異物混入などの不備はなかった

# TGN1412事件：原因（仮説）

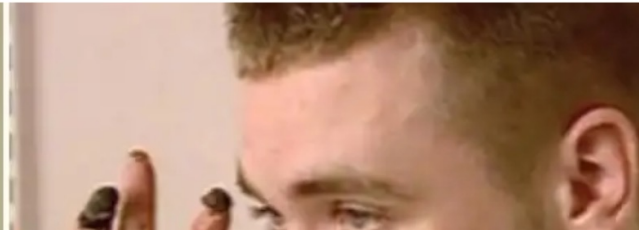
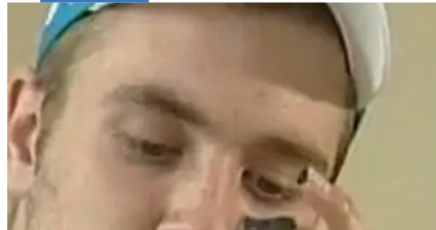
- TGN1412は抗ヒトCD28ヒト化モノクローナル抗体
- 抗原受容体を同時に刺激しなくてもT細胞を刺激できるスーパーアゴニスト抗体
- 本来は制御性T細胞（**Treg**）活性化による免疫調節を狙っていたが、ヒトではエフェクターT細胞を強力に活性化
- 結果として急激なサイトカイン放出症候群（**CRS, cytokine storm**）が生じた

# TGN1412事件：その後

- 実薬を投与された6名全員が重篤なサイトカイン放出症候群と診断
- 重篤なアレルギー反応で見られる補体カスケードの作用と同様の血管性浮腫に至った
- 入院中、ステロイド投与、血漿交換が施行された
- 5名は1ヶ月以内に退院、残る1名も3ヶ月以上の入院となったが無事退院した
- TGN1412は開発中止、TeGenero社はその後破綻した
- 本物質の開発権はロシアのスタートアップ企業TheraMAB社が買い取り、開発コードはTAB08 (Theralizumab)に変更され、現在関節炎治療薬や抗がん剤として開発中

# TGN1412⇒TAB08に名称変更

- TGN1412と同一抗体（同一アミノ酸配列）を、
  - 超低用量
  - 極めて慎重な投与設計  
で再評価
- ドイツで実施されたFIH試験では：
  - MABELに基づく投与量
  - 単回・センチネル投与
  - 極端に低い初回量（ng/kgオーダー）
- 🖐️ 重篤なCRSは起こらず、免疫学的作用を確認
- 📌 「化合物が本質的に危険だった」のではなく、  
“投与量と試験設計が致命的に不適切だった”ことが示された。



**A CATASTROPHIC clinical test that left six volunteers fighting for life in intensive care became notorious as the "Elephant Man" drug trial because of the horrific side-effects they endured.**



News > UK News

## **'LIKE A HORROR FILM' What was the 'Elephant Man' drug testing trial, what is TGN1412 and what happened to the men involved?**

**Felix Allen**

Published: 21:18, 21 Feb 2017

Updated: 21:21, 21 Feb 2017

Volunteers left writhing in agony and projectile vomiting before their immune systems crashed and they suffered multiple organ failure

# TGN1412事件：検証

## 投与方法について

10分間隔で3～6分の投与時間→もう少し観察時間があれば全員投与する前に中止できたのでは？

## 投与量について

動物実験で安全性を確かめているが、今回のターゲットはヒトCD28であり、動物での安全域よりヒトでは低い可能性がある→のちに初回投与量でさえヒトCD28受容体の86～91%結合することがわかった（ほぼ最大の効果を発揮する量）

## 動物実験の妥当性

その後の研究によりIn vitroで用いられたカニクイザルでは、CD4+effector memory T細胞にCD28が発現していないことが分かった。

→TGN1412はカニクイザルのeffector T細胞は刺激を受けないので安全性評価が妥当でない

上記より、ヒトへ初めて投与する臨床試験のガイダンスが改訂された

# 改訂されたガイドンス



# 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

H24.4.2 厚生労働省医薬食品局審査管理課長より発出

## 3.4.2.b ヒト初回投与量の設定

ヒト初回投与量を慎重に設定することは、被験者の安全性を確保するために重要である。入手可能な全ての情報を考慮して、初回投与量を設定すべきであるが、どのような情報をどのように利用するかは、ケース・バイ・ケースで判断すべきである。

一般にヒト初回投与量は、最も感度の高い動物種を用いた非臨床毒性試験における無毒性量（NOAEL: No Observed Adverse Effect Level）をもとに、アロメトリック補正、あるいは、薬物動態(PK)情報に基づいてヒト等価用量（HED: Human Equivalent Dose）を算出し、さらに被験薬の特性や臨床試験デザインを踏まえた安全係数を考慮し設定される。また、例えば癌患者における従来の細胞毒性を有する被験薬のような場合は、その他の手法も考慮される（参考文献臨床試験の⑧参照）。

## 続き 1

特定のリスク要因（3.1）に影響される被験薬については、さらに付加的手法を用いて用量を設定すべきであり、薬力学（PD）に関する情報が有用な場合がある。つまり、**MABEL**を用いて初回投与量を設定する場合には、ヒトと動物との間で被験薬に対する生物学的活性に差異がないか検討し、以下に示す情報を含め *in vitro* 及び *in vivo* 試験から得られた薬物動態（PK）/薬力学（PD）に関する全ての情報（例えば薬物動態（PK）/薬力学（PD）モデルも含む）を利用すべきである。

**MABEL:推定最小薬理作用量（Minimal Anticipated Biological Effect Level）**

## 続き 2

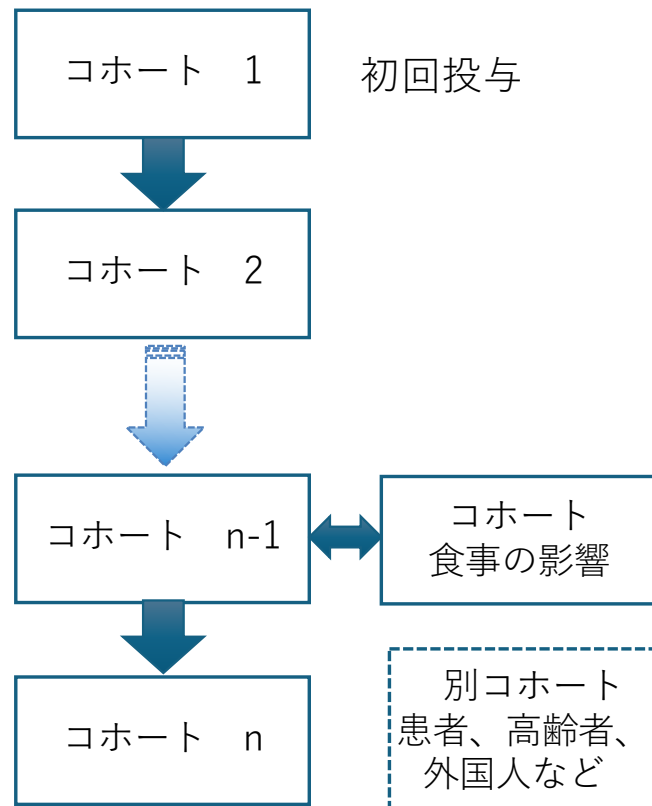
- ① ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた受容体／標的への結合親和性及び占有率についての試験
- ② ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた用量－反応曲線
- ③ 適切な動物種を用いた薬理学的用量における推定曝露量

ヒトにおける有害作用の発現を回避するために、安全係数を適用して、MABELから初回投与量を設定する場合には、被験薬の新規性、生物学的活性、作用機序、被験薬の種特異性、用量作用曲線の型等を踏まえ、適切な安全係数を設定すべきである。

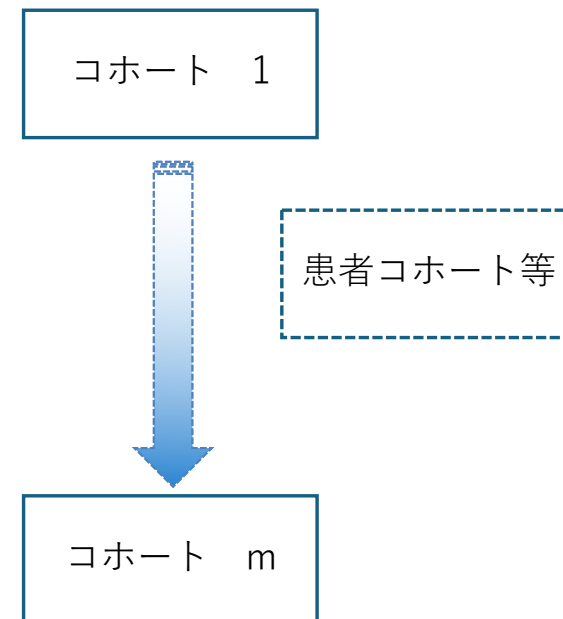
ヒトへの初回投与量を設定する上で、NOAEL、MABEL等の設定根拠の違いにより異なる値が得られた場合は、科学的根拠に基づいて初回投与量を決定する。

# いわゆる第I相試験の施行例

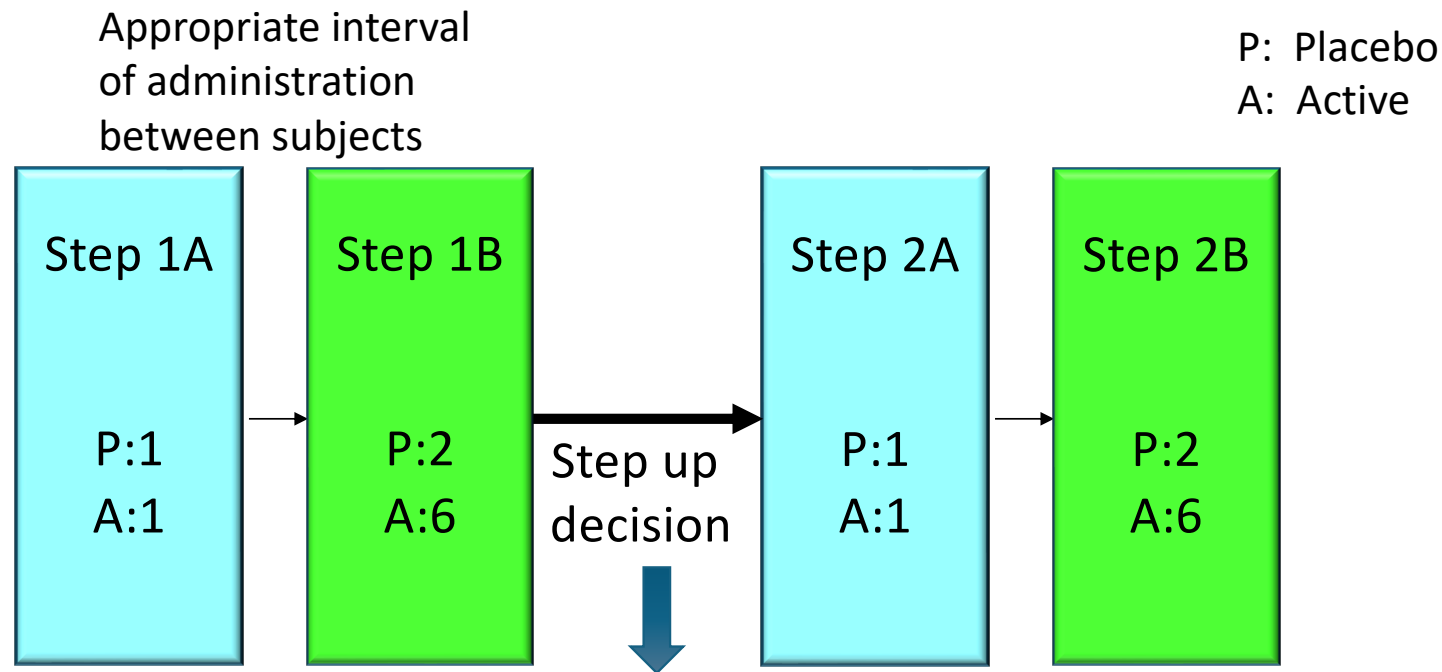
## 単回投与漸増試験 (SAD)



## 反復投与漸増試験 (MAD)



# First in Human試験の標準デザイン (Sentinel dosing)



# BIA 10-2427事件

# BIA 10-2474事件：概要

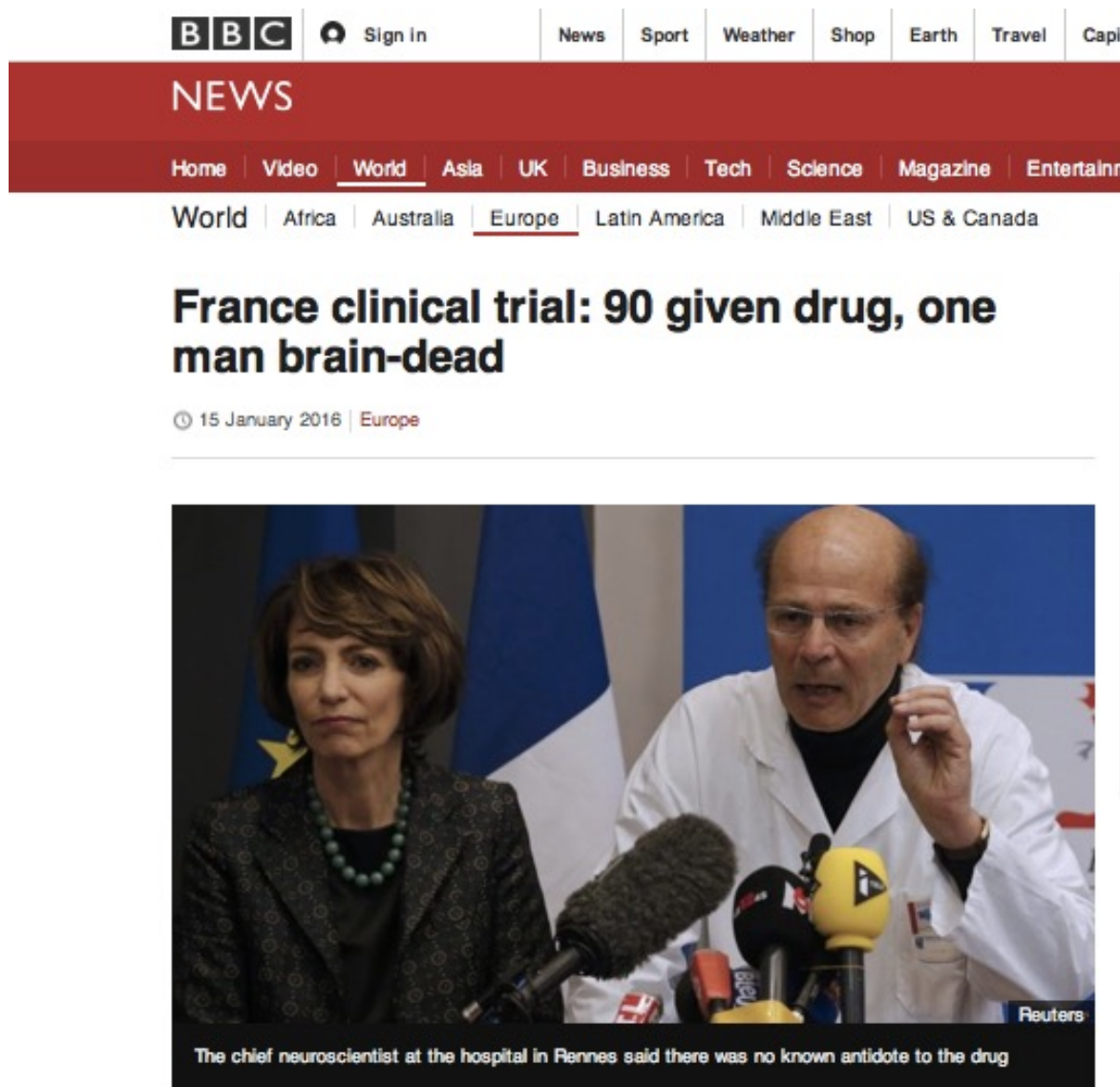
- BIA 10-2474:FAAH\*阻害剤
- ポルトガルのBial-Portela&Ca.SAにより開発された
- ヒトカンナビノイドシステムに作用し、さまざまな病態（パーキンソン病における不安、慢性疼痛、多発性硬化症、がん、高血圧、肥満）に対する治療薬と考えられた
- ヒトへの投与はフランスレンヌ大学病院にて、2015年7月より開始された

\*FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase(脂肪酸アミド加水分解酵素)



# BIA 10-2474事件

2016年1月15日  
フランス厚生大臣と、レンヌ大  
学病院精神科学部門教授による  
共同記者会見がなされた。





# BIA 10-2474事件：

## 2016 1/15 記者会見の要約

鎮痛及び抗不安治療に関する薬剤の臨床試験(FIH)において、重大な事象が認められた。ポルトガルのバイアル社から請け負ったバイオトライアル社のレンヌにある実施医療機関において、臨床第1相試験に参加したブルターニュ、マイエンヌ出身の28～49歳の健康成人男性90名のうち6名犠牲者が出た。

1月7日から投薬を受け、10日に1名が救急搬送された。私達は、Strokeであると思った。被験者は1名が脳死状態にある。現時点で確定診断は出来ないが、4名は異なる神経障害を呈しており、昏睡状態にはない。残りの1名は症状が現れていないが注意深く観察している。炎症は、コルチコステロイドで制御してる。

## BIA 10-2474事件：有害事象の発現経過

- 2016年1月6日 最高用量50mg/日投与開始。
- 2016年1月10日夜 一例が脳卒中様症状でレンヌ大学病院へ転送。
- 2016年1月11日 試験中止（投薬後）。13日にかけて4名が同様の症状で転送。
- 2016年1月14日 ANSM\*とLECへ報告
- 2016年1月17日 最初の1例が死亡。
- 2016年2月5日 IGAS preliminary report

\*フランス国立医薬品・保健製品安全庁

# BIA 10-2474事件：発現した有害事象

- 最初の 1 例
  - 脳卒中症状
  - 昏睡、死亡
- その後発現の 4 例
  - 最初の例と同様の神経学的所見
  - MRIで深部に出血巣と壊死
  - 後遺障害は確実

# BIA 10-2474事件：試験の概要と経緯

## 臨床試験開始前

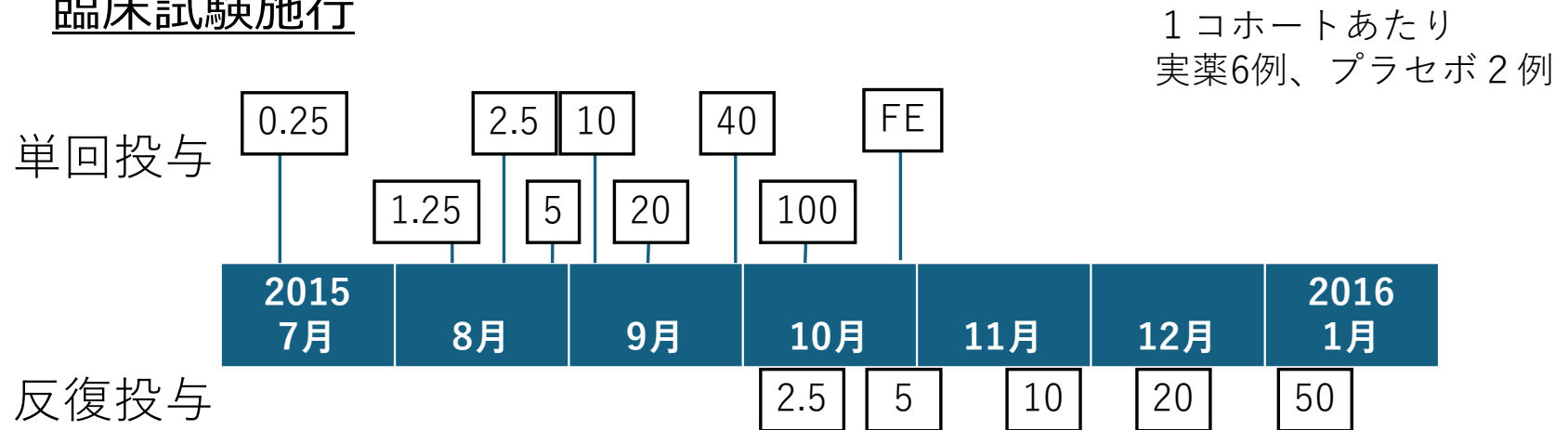
2015年4月30日：ANSMへ試験実施申請提出。

6月26日：承認（計画書の部分改訂がなされた結果）

7月3日：CPP(倫理委員会)承認

7月9日：ANSMにCPP承認を報告。同日施行開始。

## 臨床試験施行




単回、反復、食事の影響、薬力学パートを1プロトコルにまとめたものであった。

# BIA 10-2474事件：FAAH阻害剤

- FAAH: Fatty Acid Amide Hydrolase (脂肪酸アミド加水分解酵素)
- 内因性カンナビノイドという脳などで作られる神経伝達物質を分解する
- 内因性カンナビノイドは、うつ、疼痛、不眠に対し効果を発揮すると考えられている
- 多くの会社がFAAH阻害剤を開発してきているが、現在のところ効果が認められずまだ市場には出ていない。
- 大麻成分の一つCBDは外因性カンナビノイドであり、上記の症状に対して用いられることが多い


# ChatGPTによるまとめ

- **最大の原因①：FAAH選択性の過信（オフターゲット毒性）**
- BIA10-2474は：
  - **FAAH阻害活性自体は強くない**
  - **しかし 他のセリンヒドロラーゼを広く不可逆的に阻害**
- 特に：
  - **脳内脂質代謝酵素への影響**
  - **脂質シグナル破綻 → 神経毒性**
-  **同系統の他FAAH阻害薬では同様の事故が起きていない**  
→ **クラス効果ではなく化合物固有の問題**

ChatGPT5で検索

- **3. 原因②：非臨床評価の限界**
- 動物毒性試験では：
  - 明確な神経毒性シグナルが検出されなかった
- 問題点：
  - 標的以外の酵素阻害プロファイル評価が不十分
  - ヒト脳での代謝・蓄積挙動の検討不足
  - in vitro ヒト酵素パネル試験が限定的
- 🙌 「FAAH阻害＝安全」という思い込み

ChatGPT5で検索

- **4. 原因③：反復投与試験での用量上昇設計**
- 問題となった用量は：
  - 単回投与（SAD）では大きな問題なし
  - 反復投与（MAD）5日目以降で急激に発症
- 推定メカニズム：
  - 脳内蓄積
  - 不可逆阻害による酵素活性の累積低下
-  単回では見えない毒性が、反復で顕在化

ChatGPT5で検索



- **5. 原因④：試験運営上の判断ミス**
- 同一コホート内で：
  - 複数被験者に連続投与
  - 重篤症状発現後も、完全停止まで時間差
- 安全管理上の課題：
  - 中枢神経症状の**初期兆候を過小評価**
  - 投与中断判断の遅れ

ChatGPT5で検索

## • 7. 規制・開発への影響

- この事件を受けて強調されたポイント：
- オフターゲット評価（ヒト酵素パネル）の重要性
- 脳移行性薬剤の反復投与リスク評価
- MAD開始時の用量・間隔・センチネル設計
- 神経症状の早期停止基準の明確化
- EMA・各国当局では  
👉 「SADで安全=MADで安全ではない」  
が明確に位置づけられました。

# FIH/早期臨床試験の安全性

# 動物実験から人での安全性の予測

(HESI\* projectによる)

- 71% は動物実験から予測可能 → 30% は不可能
- 非げっ歯類でのデータから63% は予測可能、しかしげっ歯類\*\*では44%
- 人と動物での一致が高い：消化管、血液系、心血管系
- 人と動物での一致率が低い：皮膚、肝、神経系

\*HESI: Health and Environmental Science Institute

\*\*ネズミ、リス、ビーバーなど



協会入会ご検討の皆様へ

ボランティアご希望の皆様へ

## Information

- 2025.10.30 「加盟機関一覧」「被験者照合システム利用登録機関・実施医療機関」を更新しました。
- 2024.12.16 12月14日(土)に「第45回 日本臨床薬理学会学術総会」にてランチョンセミナーを開催いたしました。
- 2023.10.27 「国際共同治験開始前に日本人対象の第1相試験を追加実施する必要性についてのステート」を作成。

早期臨床試験施設 + CRO, SMO, PROなどで構成

2025年12月現在

加盟施設：8施設 + 1社

被験者照合システム会員：8施設 + 6社

# Phase I study の安全性

臨床試験受託事業協会の調査 (Kumagai et al, 2006)



試験に参加した健康人 97,987例中  
重篤な有害事象は49件、関連性が否定できないものの23件。

ショック、アレルギー、低血圧、痙攣、急性肝炎など  
多くは非経口投与時のものであった。  
後遺症が残ったものはなし。

2015年までに約20万例のデータが蓄積されているが、  
傾向に変化はない

# 臨床試験受託事業協会（臨試協、JACIC）加盟施設に所属する治験責任医師／分担医師へのアンケート結果

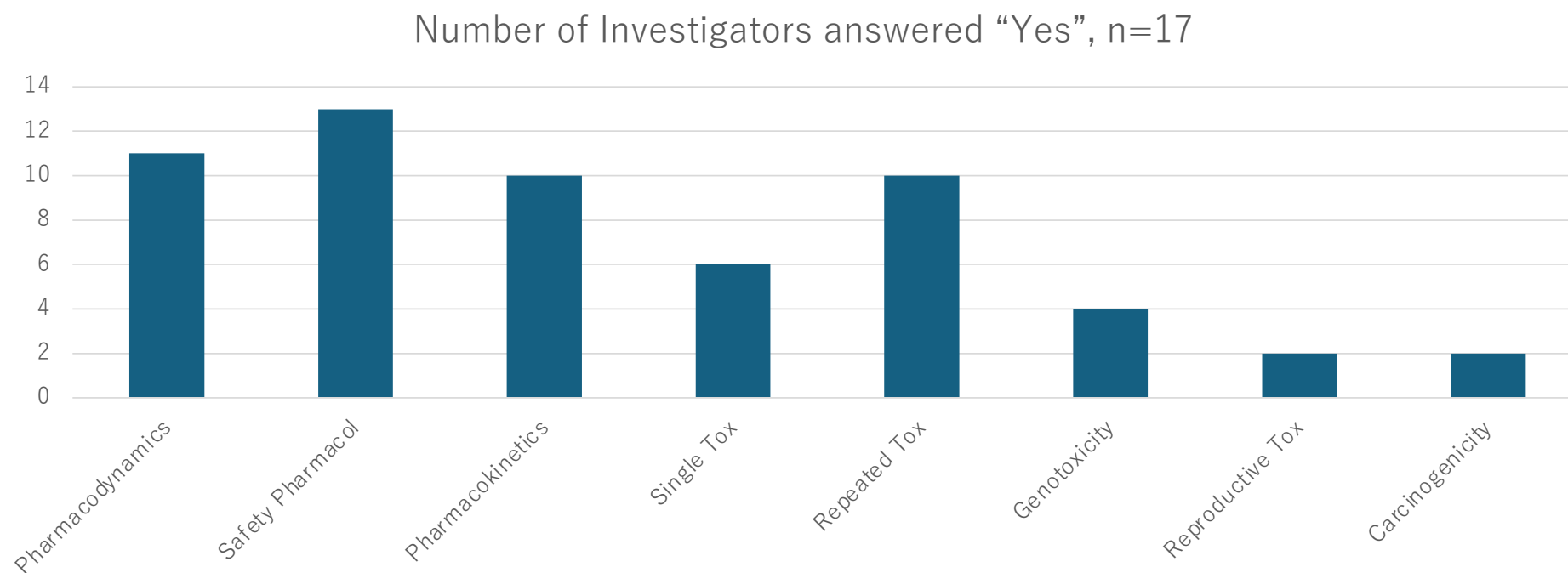
# A Survey on Attitude to Nonclinical Data in Investigators

---

- Questionnaires were sent to investigators in charge of early clinical trials belonging to JACiC member sites.
- The questionnaire included backgrounds of respondents, importance of each toxicology study, free opinion to IB, predictability of nonclinical data and experience of non-predicted adverse reaction.
- Seventeen investigators answered to the questionnaire.



# What do you consider as important data among nonclinical trials?



# Experience of unpredicted ADR

## - Free Comments-

- Dysfunction of hematopoietic system; 3 cases
  - Leukocytosis
  - Neutropenia and bone marrow suppression
- Drug induced liver injury; 3 cases
  - Including late-onset one
- Renal injury
- Severe cutaneous adverse reaction
- Interstitial pneumonia
- Delusion (Schizophrenic reaction)
- Nausea and vomit
- Anaphylaxis

# Conclusion

- 責任／分担医師は非臨床から予想できない有害事象にしばしば遭遇する。
- ヒト試験における有害事象予測のための新しい手法が望まれる。
- 責任／分担医師は毒性についての知識を渴望しており、今後非臨床研究者との情報交換が期待される。

# 国内第I相試験での死亡事案

No.19-58

2019 年 7 月 30 日  
エーザイ株式会社

## E2082 の臨床第 I 相試験(治験)における死亡例の発生について

当社が日本国内で実施していた健康成人を対象とした臨床第 I 相試験(治験)において、2019 年 6 月に、1 名の被験者様が治験薬の投与を完了後にお亡くなりになりました。被験者様のご冥福をお祈り申し上げると共に、ご遺族様には謹んでお悔やみ申し上げます。

今回の治験で用いた治験薬は、神経系に作用する薬剤として当社が開発を進めておりました E2082 です。

治験薬と被験者様の死亡の因果関係は不明であり、また、これまでに本治験において他の被験者様に重篤な副作用は報告されておりません。なお、E2082 の治験での投与は既にすべて中止しております。

当社は、速やかに厚生労働省に本事案を報告の上、同省の調査に積極的に協力しております。

当社は、被験者様がお亡くなりになったことを極めて重く受け止め、引き続き安全性に十分配慮し、高い倫理観を持って、医薬品の研究開発を行ってまいります。

## エーザイ（株）の治験における被験者の死亡事案に係る 調査結果の概要

### 1. 治験の概要

#### （1）治験薬

抗てんかん薬として、エーザイ（株）によって創製された薬物であり、同様の作用機序の医薬品としてペランパネル水和物（販売名：フィコンパ）がある。治験成分記号 E2082。

#### （2）治験の概要

健康成人男性を対象としたヒト初回投与試験。薬剤の安全性、忍容性、薬物動態を評価するために実施。第Ⅰ相試験の一種。

## 2. 経緯と本治験の状況

### (1) 被験者が死亡するまでの経緯

- ・死亡した被験者（以下、「被験者 A」という。）は、最高用量（15mg/日）・10日間反復投与の本剤群に参加し、予定の投薬を受けた。
- ・治験薬投与中には軽度～中程度の眠気及び浮動性めまいが認められ、投与終了後3日間の入院観察期間には軽度の悪心、眠気及び浮動性めまいが認められたが、それ以外は特段の異常を訴えずに退院。
- ・その後、被験者 A は退院日当日に自主的に再来院。入院観察期間中に幻視、幻聴、不眠があったことを訴えた。医療機関側は、被験者の受け答えがはっきりしており、容態が安定していたこと等から経過観察を決断したが、翌日朝、警察から被験者 A が電柱から飛び降りて死亡したことが伝えられた。

### (2) 本治験状況及び他の被験者の状況

死亡事例の発生後、本剤投与は中止している。医療機関側は、本治験の他の被験者の安全確認を行ったが、一部異常を訴えた被験者はいるものの、重篤な有害事象は認められなかった。



## 4. 調査結果

治験実施医療機関及び治験依頼者に対する立入調査等を実施。(独)医薬品医療機器総合機構での専門家からの意見聴取を踏まえ、以下の内容を取りまとめた。

- ・ 治験薬と被験者 A で生じた有害事象との因果関係は否定できない。
- ・ 治験実施医療機関は、被験者から治験参加の同意を得る際に、治験の概要や予測される副作用について情報提供していた他、緊急搬送先及びその手順を定める等、緊急時に適切な医療を提供するための措置を講じていた。また治験依頼者は、実施医療機関等の選定にあたり、医療機関に多くの治験の実績があること、治験で必要な検査等の実施が可能なこと、緊急時の対応が定められていること、治験責任医師となる者に中枢神経系の第 I 相試験を含めた治験の実績があること等を考慮していた。これらを踏まえると、治験実施医療機関及び治験依頼者に GCP 省令の規定からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかった。しかしながら、その理念に従い、より配慮を要する事項があった。



- 治験実施医療機関は、被験者 A の再来院時に速やかに精神科等の医師に診察を受けさせるのが適切であった。また、治験実施医療機関は、治験薬投与後の入院観察期間においても被験者をより詳しく観察し、記録を行うべきであった。
- 治験実施医療機関は、被験者に対する同意説明時に、自殺に関連するリスクを含む、治験薬の心身に与える影響について、より詳細な注意を書面で伝えると共に、心身の変調を感じたら速やかに申告するよう説明すべきであった。
- 治験実施医療機関は、治験担当医師にとって専門外の有害事象を確認した際には、講じるべき措置をより慎重に判断すべきであった。
- 治験依頼者は、治験薬のリスクを踏まえ、精神科医等による診察が可能な実施体制が整った医療機関を選定するか、治験責任医師・分担医師に精神科医等を含めることが適切だった。また、有害事象が生じた際の家族等の関与も事前に検討するべきであった。

## 5. 今後の対応

今回の事案を踏まえ、医薬品の忍容性等を評価するための開発初期の治験を実施する際の対応として以下のものが必要と考える。

### (1) 治験依頼者における対応

- 被験薬のリスクに応じた対応が可能な治験実施医療機関及び治験責任医師等を選定する。
- 発現が想定され重大な転帰につながる有害事象について、治験実施医療機関に十分な説明を行い、被験者に文書で情報提供する。
- 当該有害事象に対応可能な医師等が治験に参加していること又は、事前に連携体制を構築した他の医療機関で即時の対応が可能となっていること確認する。
- 中枢神経症状を来す薬剤の治験を行う際には、有害事象の診断が可能な治験実施医療機関での実施や、家族等の保護者の関与の検討を行う。

## (2) 治験実施医療機関における対応

- 発現が想定され重大な転帰につながる有害事象について、被験者に文書で情報提供するとともに、心身の変調が生じたら速やかに申告するよう被験者に伝達する。
- 被験者に重篤な事象が発現した場合には、入院期間の延長等の被験者保護に必要な措置への協力を依頼する可能性があること、症状によっては精神保健指定医に診察への協力を依頼することや、家族等に連絡を取る可能性があることを説明し、同意を得る。
- 被験薬の性質により治験終了後も有害事象が発現する可能性があることを理解し、被験薬投与終了後も被験者の有害事象の発現の有無を確認し、記録を取る。
- 重大な転帰につながる可能性のある事象が発現した際には、臨床経験のある専門の医師の意見を参照する等、適切な連携体制を整備する。

# この事案の後、

- 向精神薬の治験には精神科医師の参加がほぼ必須となった
  - 向精神薬の治験を実施した経験のある施設がより選定されるようになった
  - 施設側への精神科的有害事象発現の際の対応がより厳しく求められるようになった
  - 被験者選定の時、コロンビア自殺スケールなど、精神科的なアンケート調査が必須になった
- などなど。

# 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

特別寄稿

## 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

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)

# 背景

- 2006年にイギリスで生じたTGN1412事件を受け、早期臨床試験、特にFirst in Man (以下FIH)試験における投与量、投与スケジュールの見直しの必要性が再認された
- 平成24年4月には厚生労働省医薬食品局審査管理課長から「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」が発出され、FIH試験を行う治験依頼者、実施機関等が被験者リスク低減のための指針となった
- 一方、臨床研究中核病院が設置され、AMEDによる研究費の中長期的な助成や重点領域の設置などにより、アカデミア発の新しい治療開発がしやすくなってきている
- また臨床研究法が制定され、アカデミアにおける臨床研究が整備されてきている
- このような状況から、アカデミアにおける医師主導のFIH試験やヒトへの投与経験が少ない早期臨床試験が行いやすくなり、今後件数が増えることが見込まれる



- 一方、FIH試験の立案、実施におい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必要であり、この専門家として臨床薬理学者の参加が必須である。
- さらに、これらのFIH臨床試験の審査においても必要なデータを適切に解釈した上で審査する臨床薬理学の専門家が参加すべきであるが、国内においてはその需要を賄えるほどではない
- このような状況を鑑み、本学会は国内に於けるFIH試験及び早期臨床試験の審査時のみならず、立案や実施においても広く利用できるようなチェックリストの必要性を認識した
- 以上より、治験以外のFIH試験を含む早期臨床試験計画におけるチェックリスト作成のためのタスクフォースが結成された



# 方法

- 国内外のガイドライン、ガイダンスをもとに主にFIH試験の審査時に留意すべき項目をまとめ、解説を加えた
- 参考文献：
  - 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. 及び質疑応答集 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.
  - 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.
  - 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.
  - 他。

# ChatGPTに聞いてみた

First in Human試験で事務方が注意すべきポイントは？

## 答え（表題のみ）

- 1. 規制・手続き面（最重要）
- 2. プロトコール・計画の妥当性  
（事務的視点でのチェック）
- 3. 治験薬・物流管理
- 4. 被験者保護・説明文書
- 5. 緊急時対応・医療体制
- 6. CRO・委託業務管理
- 7. 記録・監査対応
- 8. 事務方としての心構え（実務上重要）

ChatGPT5で検索

# 1. 規制・手続き面（最重要）

- ① 承認・届出の適正性
  - 治験届（CTN）の内容確認
    - 非臨床データ（毒性、PK、安全域）の整合性
    - 初回投与量設定根拠（MABEL、NOAEL等）の記載有無
  - IRB／倫理審査委員会
    - FIHであることが明確に記載されているか
    - 委員からの条件・付帯意見への対応記録
- ② GCP・関連通知の遵守
  - 最新のICH M3(R2)、E6(R2/R3)、PMDA通知の反映
  - 海外FIHデータがある場合の位置づけ整理

ChatGPT5で検索

# ICH M3(R2)

## 非臨床安全性試験ガイドライン（現行版）

- **ICH M3(R2)** は、臨床試験（ヒト投与開始前）の **非臨床安全性試験の種類・範囲・タイミング** を規定するガイドラインです。
- **目的**
  - FIHおよび初期臨床試験開始に必要な非臨床安全性試験の設定
  - 動物種・毒性試験の持続期間・主要項目の明示
  - 非臨床データに基づく安全域（**Safety Margin**）や投与量設定の考え方
  - 3R（Reduction, Refinement, Replacement）の原則に配慮した設計促進
- **ポイント（FIHに関連する部分）**
  - 投与開始前に実施すべき毒性試験の種類と期間
  - 一般毒性、薬物動態、代謝物評価など
  - **Starting Dose（開始用量）の根拠データ整備**
  - 非臨床安全性データ（NOAEL、MABEL等）の評価
  - **GLP準拠の重要性**（非臨床データの品質）[PMDA](#)
- ※ M3(R2) は **非臨床安全性側面** を扱い、実際の臨床運用（被験者保護やモニタリング、手続き）は E6 系（GCP）の方で合致させる必要があります。

ChatGPT5で検索

# ICH E6 (R2) / E6 (R3)

## 臨床試験の GCP (Good Clinical Practice)

- **ICH E6 (R2) (旧版・従来の GCP)**

- 2016 年に採択された GCPの補遺版で、これまでの国際基準として広く使われてきた。
- 被験者保護、試験実施責任者・治験依頼者の役割、モニタリング、データ管理等の実務的基準を定義。[pharmacystandards.org](https://www.pharmacystandards.org)

### ICH E6 (R3) (新しい改訂版)

- **2025 年に E6(R3) が採択・適用フェーズに入っています。**
- *Principles* と *Annex 1* は 2025 年 1 月に最終化され、各国で採用が進行中です。EUでは 2025 年 7 月から施行済み。  
[European Medicines Agency \(EMA\)+1](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/clinical-trials/ich-e6-r3)

### E6(R3) の特徴

- 原則ベース (Principles) で GCP を再構成
- リスクベース・品質設計 (Quality by Design/QbD) を強調
- 被験者保護の強化 + データ・ガバナンス要件明確化
- スポンサーと実施者の役割と責務の明確化
- データ処理・電子記録・技術利用の柔軟性強化[pharmacystandards.org+1](https://www.pharmacystandards.org)

### Annex 2 の進捗

- ~~分散型臨床試験~~ (Decentralized)、リアルワールドデータ (RWD) 等への対応を加える Annex 2 (案) は 2025 年までに最終化予定です。

ChatGPT5で検索

## 2. プロトコール・計画の妥当性 (事務的視点でのチェック)

- ③ 投与・中止ルール of 明確化
  - Sentinel dosing の有無
  - 用量漸増ルール、休薬期間
  - \*\*中止基準 (個別／コホート／試験全体) \*\*が具体的か
- ④ 安全性評価体制
  - SAE発生時の連絡フロー
    - 24時間対応体制 (誰が、どこまで判断するか)
    - DSMB／Safety Review Committee の設置有無と運用ルール

ChatGPT5で検索

# Sentinel dosing

- **センチネルドージングが推奨される試験**
  - **FIH試験（特にSAD）**
  - バイオ医薬品・抗体医薬
  - 免疫調節薬、サイトカイン関連薬
  - 遺伝子・細胞治療（概念的に同様の段階投与）
- **プロトコールに必ず明記すべき事項（事務・薬事視点）**
  - **センチネル設計**
    - 何名をセンチネルとするか
    - 実薬／プラセボの割付
    - 観察期間の長さ

ChatGPT5で検索



# Sentinel dosing 2

- **判断基準**
  - 誰が安全性を評価し、次へ進むか
    - Investigator
    - Safety Review Committee (SRC)
    - Sponsor
  - 進行・中止・保留の基準
- **記録**
  - 判断日時
  - 根拠データ
  - 議事録・承認記録

ChatGPT5で検索

# Sentinel dosing 3

- **事務方が特に注意すべきポイント**

- センチネル後の\*\*「GO判断」が記録化\*\*されているか
- 休日・夜間でも判断できる体制か
- プロトコール逸脱時の扱いが明確か
- PMDA調査で
  - \*\*「なぜそのタイミングで次に進んだか」\*\*を説明できるか

ChatGPT5で検索

## 3. 治験薬・物流管理

- ⑤ 治験薬の品質・管理体制
  - GMP製造記録、リリース判定書の確認
  - 温度管理・逸脱時対応手順
  - ラベリング（FIHであること、盲検性）
- ⑥ 予備薬・回収体制
  - 投与中止時の迅速な回収・隔離手順
  - 廃棄・返却記録の整合性

ChatGPT5で検索

## 4. 被験者保護・説明文書

- ⑦ 同意説明文書（ICF）の厳格確認

- 「ヒト初回投与」であることの明示
- 有効性が未知である点の明確化
- 想定外リスクの可能性についての記載
- 補償・医療費負担の具体性
- ※ 事務方は「わかりやすさ」「過度な期待を与えていないか」を第三者的に確認する役割が重要です。

ChatGPT5で検索

## 5. 緊急時対応・医療体制

- ⑧ **実施医療機関の体制確認**
  - ICU・救急対応の可否
  - 夜間・休日の対応フロー
  - 他科連携（救急科、集中治療科）
- ⑨ **保険・補償**
  - **治験保険の補償範囲**
    - 予見できない重篤有害事象の扱い
  - 医療機関との契約内容整合性

ChatGPT5で検索

## 6. CRO・委託業務管理

- ⑩ 役割分担の明確化
  - 安全性情報収集・報告の責任所在
  - 緊急連絡時の一次受け窓口
  - 医師判断と事務判断の線引き

ChatGPT5で検索

## 7. 記録・監査対応

- ⑪ **文書化・トレーサビリティ**

- 初回投与判断の記録（誰が、何を根拠に）
- 安全性レビューの議事録
- 逸脱・判断変更の理由記載

- ⑫ **PMDA調査・監査対応**

- 「なぜその判断をしたか」を説明できる資料整理
- FIH特有リスクへの認識を示す記録

ChatGPT5で検索

## 8. 事務方としての心構え（実務上重要）


- 「前例がない」ことを前提に疑問を持つ
  - 医学的判断を尊重しつつ、  
👉 「手順・記録・説明が足りているか」を問い続ける
  - スケジュール優先にならないようブレーキ役を担う

ChatGPT5で検索



# まとめ

- FIH試験におけるいくつかの事件の検証の結果、FIH試験のデザイン、プロトコル、要求される非臨床試験などが改善してきている
- 一方で新薬開発には一定のリスクを伴う（想定外の反応、オフターゲット作用、など）
- FIH/早期臨床試験では、実施までのヒトでのデータが皆無もしくは非常に限られていることから、その実施はかなり慎重に行わなければならない
- 新しいバイオマーカーなど、より早期臨床試験を安全に実施できるようなツールが期待される
- 今後も新しい機序の薬剤が開発されることが予想されるが、その特性に対する十分な注意を持って臨床試験を計画しなければならない



ご清聴ありがとうございました

FIH試験（岡山大学病院）20251226

銀河IC2163  
とNGC2207  
が重なり  
合った写真

74