

2025/11/18 倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修
再生医療等製品の倫理審査を考える

FIH試験の倫理審査

チェックリスト活用と再生医療等製品への応用



浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

浜松医科大学 臨床研究センター
小田切 圭一

本日のお話のゴール

- FIH試験の倫理審査における「勘所」を理解する。
- 「FIH試験チェックリスト」を審査の実務で使えるようになる。
- 医薬品とは異なる「再生医療等製品」の審査ポイントを習得する。

- FIHを取り巻く現状
- 過去の事例に学ぶ
- 再生医療等製品を使った試験の特性
- 審査のポイント
 - ✓ FIHの一般論
 - ✓ 再生医療等製品を使ったFIHの考え方

- **FIHを取り巻く現状**
- 過去の事例に学ぶ
- 再生医療等製品を使った試験の特性
- 審査のポイント
 - ✓ FIHの一般論
 - ✓ 再生医療等製品を使ったFIHの考え方

FIH試験を取り巻く状況 — なぜ今、審査委員会の役割が重要なのか？

1. 開発主体の変化：アカデミア発シーズの増加

- 臨床研究法（2018年施行）：アカデミア主導の臨床研究の質と信頼性を確保する法的枠組み
- 臨床研究中核病院の整備: 大学病院等がトランスレーショナル・リサーチの拠点に
- 創薬・開発の初期段階（FIH試験を含む）の実施主体が、企業から大学や研究機関へシフト

2. アカデミアにおける課題

- FIH試験の計画・実施経験が豊富な専門家（臨床薬理学者）が、企業に比べてアカデミアにはまだ少ない
- リソースの制約（企業のような大規模な専門部署や潤沢な資金がない）

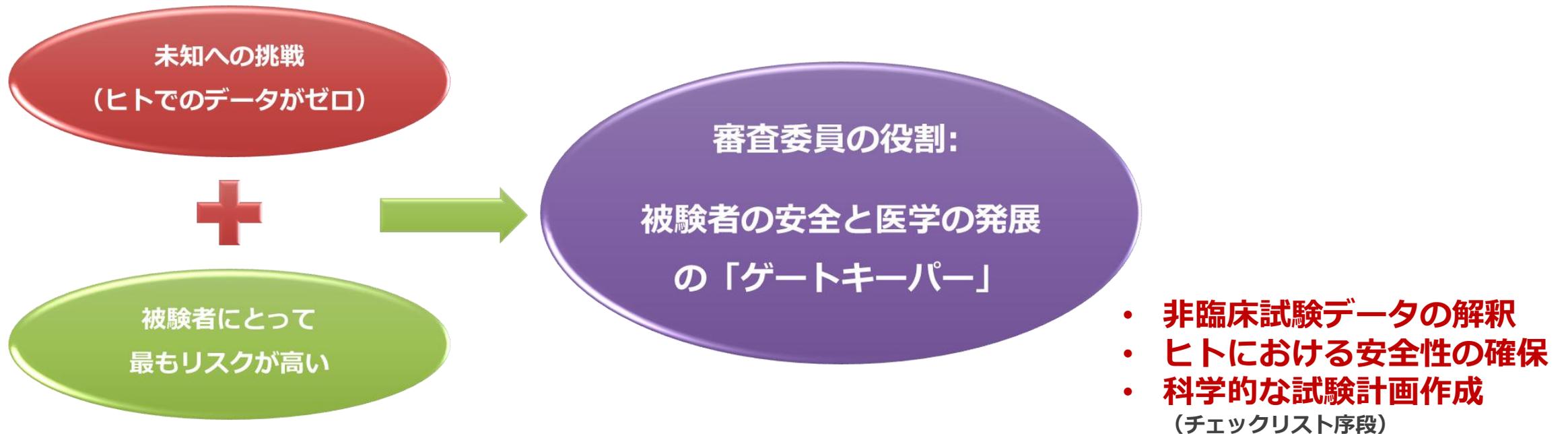
3. 審査委員会に求められる役割の変化

- 従前は経験豊富な専門家が練り上げた計画を、第三者の視点で「確認・承認」する役割が中心
- 今後は経験が浅い研究者が作成した計画に対し、**潜在的なリスクや計画の不備を「見つけ出し、指摘し、改善を促す」という、より積極的で教育的な役割**が求められる

FIH試験を取り巻く状況

拠点整備やAMEDの支援により、アカデミア主導のFIHが徐々に拡大

- 国立がん研究センター中央病院（2022年度実績）
 - ✓ Phase I：約100件。年間270例。
 - ✓ 実施中のFIH試験：39件（医師主導治験は1割程度だが、FIHは徐々に増加傾向）



委員会は被験者の安全を守り、かつ革新的な治療法の芽を育む鍵

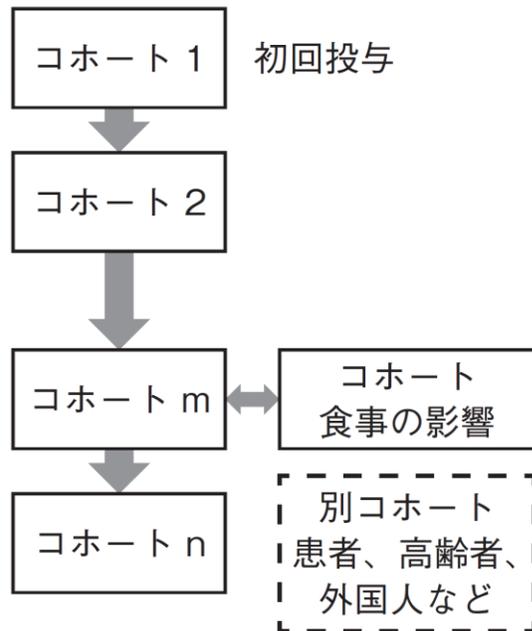
FIH試験とは？ - その目的とデザイン

目的: 安全性・忍容性の確認、薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) の把握

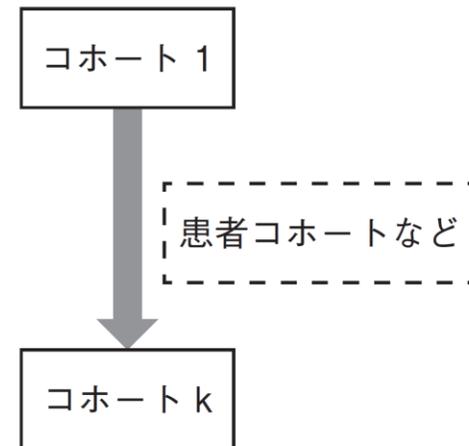
デザイン: SAD (単回投与漸増試験) と MAD (反復投与漸増試験)

6. 典型的な FIH 試験のデザイン:

単回投与漸増試験 (SAD)



反復投与漸増試験 (MAD)



- FIH試験は、**まずごく少量から単回投与**を行い、安全性を確認しながら段階的に用量を増やす
- SADで**安全性が確認された用量範囲で、次に反復投与**に進むのが一般的
- この一步一步進むプロセス自体が、被験者の安全性を確保するための重要な仕組み

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 2018; 49(5): 183-194 より引用

Agenda

- FIHを取り巻く現状
- 過去の事例に学ぶ
- 再生医療等製品を使った試験の特性
- 審査のポイント
 - ✓ FIHの一般論
 - ✓ 再生医療等製品を使ったFIHの考え方

忘れてはならない教訓①：TGN1412事件（英国, 2006年）

- 概要：抗CD28抗体。健康成人6名全員に重篤なサイトカインストーム
- 原因：動物（サル）では見られなかった、ヒト特異的な作用の過剰発現
- 教訓：
 - ✓ **動物試験の限界：種差により毒性を予測できない場合がある。**
 - ✓ **初回投与量設定の危険性：NOAEL基準（動物毒性試験）ではリスクが高すぎる場合がある。**
 - ✓ **MABLEでの基準が導入**

項目	NOAEL	MABEL
出典	動物毒性試験	薬理的データ（in vitro, in vivo, PK/PD）
意味	有害作用が出なかった最大量	最小の生物学的作用予測量
主な用途	化学合成薬など従来型	バイオ医薬、新規作用機序薬
安全性	安全係数をかけて低減	作用を考慮しより慎重
規制上の位置づけ	従来 of 標準的手法	EMA/PMDAガイドラインで推奨（特にリスク高薬剤）

忘れてはならない教訓②：レンヌ事件（フランス, 2016年）

- 概要: FAAH阻害薬。MADパートで1名死亡、複数名に永続的な神経障害。
- 原因:
 - ✓ Off-target作用の可能性、プロトコル逸脱、情報共有の遅延
 - ✓ **非臨床試験データの解釈、最大投与量の設定、安易な用量漸増**など
- 教訓:
 - ✓ **中止基準の重要性**: 曖昧な中止基準では、被害が拡大する。
 - ✓ 情報共有の仕組み: 試験中に得られた**有害事象情報を迅速に評価・共有する体制**が不可欠

Agenda

- FIHを取り巻く現状
- 過去の事例に学ぶ
- **再生医療等製品を使った試験の特性**
- 審査のポイント
 - ✓ FIHの一般論
 - ✓ 再生医療等製品を使ったFIHの考え方

再生医療等製品を使った試験の特性②

「薬」ではなく「生きた細胞・遺伝子」を使う

- ✓投与後に増殖・分化・長期生着するため、用量と曝露の関係が直線的でない
- ✓一度投与すると不可逆的・持続的効果が生じやすい

毒性試験の限界

- ✓動物モデルでのヒト由来細胞の挙動が再現できない
- ✓遺伝子治療ではベクターの種差が大きく、NOAELの設定が難しい

薬理作用の把握が複雑

- ✓薬理学的に「受容体占拠率」や「PK/PD」が定義しにくい
- ✓「作用部位での細胞の生着・機能発現」が本質的エンドポイントになる

再生医療等製品の試験の特性②

NOAELの適用性

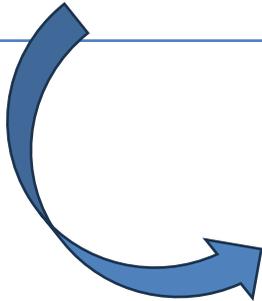
- ✓化学物質や抗体医薬品のように明確な毒性閾値（NOAEL）を非臨床で設定することは難しい
- ✓特に「過剰投与による毒性」よりも、「腫瘍形成」「遺伝子挿入変異」「免疫暴走」など、質的に予測困難なリスクが問題になる

MABELの適用性

- ✓「最小の生物学的作用量」という考え方は一部有効
- ✓CAR-Tでは最小のT細胞活性化やサイトカイン産生が観察される量をもとに初回投与量を推定
- ✓iPS由来細胞移植では、動物モデルで最小限の組織再生効果が出る細胞数を参照
- ✓ただし「最小の作用」がそのままヒトの治療効果・安全性につながるかは保証できない

NOAELアプローチは基本的に成立しにくい

MABEL的アプローチは参考になるが、完全に信頼できる基盤ではない



再生医療等製品のFIH用量設定

再生医療等製品では：

- ✓ NOAEL：動物モデルの限界から、あまり成立しない
- ✓ MABEL：概念は参考になるが、定量化が困難

PMDAやEMAのガイドラインは総合的なアプローチを推奨

1. 動物モデルでの有効性データ（可能な限り）
2. 細胞数やベクターコピー数のスケーリング（体重や臓器サイズ補正）
3. in vitroの機能評価（例えば免疫細胞活性化や遺伝子発現レベル）
4. 既存類似製品の臨床データ
5. 安全性マージンを十分に取った漸増デザイン

実際には「漸増投与」「患者数限定」「厳格なモニタリング」で安全性を担保しつつ、臨床データを積み上げる設計が国際的に標準

Agenda

- FIHを取り巻く現状
- 過去の事例に学ぶ
- 再生医療等製品を使った試験の特性
- 審査のポイント
 - ✓ FIHの一般論
 - ✓ 再生医療等製品を使ったFIHの考え方

審査のポイント①：本当にその薬は「分かっている」のか？

被験薬のもつリスク要因の評価

1.1 被験薬の作用機序 (p.184)

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

- 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
- 動物モデルにおける、主あるいは副次的薬理作用による重篤な毒性リスク
- 標的分子が複数の経路を介して作用を発揮する場合の、予期せぬ作用発現の可能性

1.2 標的分子の特性 (p.184)

標的分子の特性は明確に示され
ているか

- 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
- 標的分子の遺伝子多型の有無
- 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）が存在する可能性

審査のポイント①：本当にその薬は「分かっている」のか？

被験薬の品質

2.1 構造その他の特性の解明 (p.185)

- ① 定量法は確立されているか。
- ② 安定性、容器等への吸着性はどうか。

- 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
- 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等（シリンジ等）への吸着性について検討されているか

2.2 不純物等の管理 (p.185) 不純物等の管理は十分か。

- 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
- 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ィ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

審査のポイント②：非臨床試験は信頼できるか？

非臨床試験（動物実験など）の信頼性

1.3 非臨床試験における動物モデルの妥当性 (p.184)

なぜこの動物種なのか？（薬の標的がヒトと類似しているか？）

- 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

3.1 動物モデルの選択理由は明確で妥当なものか (p.186)

動物実験で本当にヒトでの作用や毒性を予測できるのか、その限界は何か？

✓動物モデルの妥当性の確認には以下の点に留意すべき

- 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）

審査のポイント③：初回投与量（First-in-Human dose）は安全か？

薬力学

3.2 MABELが適切に算出 され示されているか (p.186)

- 推定最小薬理作用量（MABEL：Minimum Anticipated Biological Effect Level）は初回投与量の設定根拠に用いられる量
- 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

4.2.b 初回投与量の設定根拠は適切か (p.189)

- 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
- 安全係数の設定根拠は明確でなければならない

審査のポイント④：試験デザインは「石橋を叩いて渡る」設計か？

試験の実施と中止

投与スケジュール (時間差投与)：

4.2.d 各ステップにおける投与スケジュールは適切か (p.190)

- 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
- 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

中止基準の明確化：

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 (p.191)

- 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、次コホートへの移行中止などがある

審査のポイント④：試験デザインは「石橋を叩いて渡る」設計か？

試験の実施と中止

用量漸増と移行基準:

4.2.e 次投与用量段階への移行
(p.190)

- 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

用量漸増と移行基準:

4.2.f 用量漸増の計画法 (p.190)

- 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。
- 一般に高用量になるに従い増量比は小さくするべきであり、一定の公比を用いることは好ましくない

Agenda

- FIHを取り巻く現状
- 過去の事例に学ぶ
- 再生医療等製品を使った試験の特性
- 審査のポイント
 - ✓ FIHの一般論
 - ✓ 再生医療等製品を使ったFIHの考え方

医薬品と再生医療等製品の根本的な違い

項目	医薬品（低分子・抗体）	再生医療等製品（細胞・組織）
本体	均一な化学物質	"生きた"細胞、不均一
作用機序	単一標的、明確	多面的、複雑、未知の部分も
体内動態	PKで予測可能	増殖、分化、遊走（生着、消失）
品質管理	均一性◎、安定	ロット間・ドナー間のばらつき
長期リスク	比較的予測可能	腫瘍化、免疫反応、異所性組織形成

審査のポイント①：本当にその薬は「分かっている」のか？

被験薬のもつリスク要因の評価と品質管理

1.1 被験薬の作用機序 (p.184)

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

- この細胞製品は何を期待して投与するのか
- 傷んだ組織の代わりになる『置換効果』なのか、『パラクライン効果』が主なのか
- 作用機序が、非臨床データでどこまで裏付けられているか
- 異所性組織形成や、過剰な免疫応答など、予期せぬ作用のリスクはどうか

2.2 不純物等の管理 (p.185) 不純物等の管理は十分か。

- 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
- 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ィ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

審査のポイント②：非臨床試験は信頼できるか？

非臨床試験（動物実験など）の信頼性

1.3 非臨床試験における動物モデルの妥当性 (p.184)

なぜこの動物種なのか？（薬の標的がヒトと類似しているか？）

- 分布試験: 投与された細胞はどこへ行くのか？ 目的の臓器に集まるか？ 予期せぬ場所（脳、生殖腺など）に集積しないか？
- 腫瘍化試験: 長期的に細胞を移植した免疫不全動物で、腫瘍が形成されないか？
- 試験デザイン（動物種、観察期間、評価項目）は妥当か？

3.1 動物モデルの選択理由は明確で妥当なものか (p.186)

動物実験で本当にヒトでの作用や毒性を予測できるのか、その限界は何か？

- 免疫応答の評価: 免疫不全動物では評価できない「ヒトでの免疫応答リスク」について、申請者はどう考えているか？
- In vitro試験（ヒトの免疫細胞との反応を見る試験など）で補完しているか？
- 申請者の姿勢: 動物実験の結果を過信していないか？ 非臨床試験の限界を明確に述べた上で、「だからこそ、臨床試験ではこのような点を慎重にモニタリングする」という論理的なリスク管理計画が立てられているか？

審査のポイント③：初回投与量（First-in-Human dose）は安全か？

薬力学

3.2 MABELが適切に算出され示されているか (p.186)

4.2.b 初回投与量の設定根拠は適切か (p.189)

【「有効性」からのアプローチ】

- 動物モデルで、何らかの治療効果が観察された最も少ない細胞数はいくつか？
- 期待する機能（例：サイトカイン産生）を発揮するのに必要な細胞密度などのデータはあるか？
- これらの非臨床データからヒトへの外挿（スケーリング）方法は科学的に妥当か？

【「安全性」からのアプローチ】

- 非臨床試験での動物に投与可能であった最大の細胞数（最大投与細胞数）はいくつか？ その際、急性毒性はなかったか？
- 投与細胞数が増えれば、未分化細胞の絶対数も増える。腫瘍化リスクを考慮した細胞数の上限は設定されているか？
- 非臨床での安全性マージンは十分に確保されているか？

審査のポイント④：試験デザインは「石橋を叩いて渡る」設計か？

【医薬品と再生医療等製品の共通項】

✓「安全第一」を具体化したデザインになっているか

- 同一用量群でも全員同時に投与せず、1人目に投与後、十分な観察期間を置いてから次に進む
「時間差投与」は必須
- 次の用量に進むための判断基準（Go/No-Go基準）
- 最も重要なのが「中止基準」。どのような有害事象が何例出たら、試験全体、あるいは個人への投与を中止するのか。このルールが具体的かつ明確に記載されているかを必ず確認する。

審査のポイント④：試験デザインは「石橋を叩いて渡る」設計か？

【さらに、再生医療等製品では】

- **観察期間の長さ**：細胞製品の場合、投与した細胞が生着したり、免疫系が反応したりするのに時間がかかり、**有害事象が数週間後、あるいは数ヶ月後に遅れて出てくる**。『遅発性リスク』を検出できるだけの十分な長さに設定されているか、厳しく確認する必要がある
- **中止基準の内容**：再生医療の最大のリスクは、一度体内に入れてしまった細胞は、基本的には取り出せない『不可逆性』。だからこそ、『何かおかしい』という兆候をいち早く捉えて、それ以上の投与を食い止めることが極めて重要
- 中止基準の中に、**CTやMRIなどの画像所見**や、**サイトカインのような特殊なバイオマーカー**など、細胞製品のリスクを早期に捉えるための項目が含まれているか
- **長期追跡の計画**：FIH試験が終わればそれで終わりではなく、投与した細胞が数年後にがん化する、といった遅発性のリスクを監視するために、**試験終了後も長期間にわたって患者さんの状態を追跡調査する計画**であるか



本日のまとめ

- **歴史に学ぶ:** TGN1412（種差・投与量）、レンヌ（中止基準・情報共有）の教訓を忘れない
- **チェックリストを使いこなす:** 科学的・倫理的妥当性を判断する「共通言語」であり「武器」である
- **再生医療の特性を理解する:** 「生き物」であることに起因する特有のリスク（品質、体内動態、長期安全性）を常に意識する

- **最も重要なことは、被験者の安全性の確保**
- Don't assume. Ask. (分かったふりをせず、問い質す)
 - ✓ 「なぜこの動物モデルなのですか？」
 - ✓ 「なぜこの初回投与量が安全だと言えるのですか？」
 - ✓ 「もし想定外の事態が起きたら、具体的にどう対応するのですか？」
- 科学的妥当性の審査が、最高の倫理的配慮
- みなさんの審査が、被験者の安全を守る最後の砦です

皆様の鋭い質問が、計画の不備を明らかにし、結果として被験者の安全を守ります。科学的に妥当でない計画を承認することは、倫理的にも許されません。