



3) ガイダンス(案)主文:

通常、FIH試験前に被験者のリスクを予測するための安全性データが収集される。

しかし、非臨床試験ではヒトにおける重篤な有害作用を十分に予測できないことがある。

よって、FIH試験の実施計画は慎重に検討すべきである



3-1) リスク要因

重篤な有害作用発現の可能性を予測

→リスク要因の特定が必要

治験依頼者(初回治験計画届出)

- ① 被験薬の作用機序
- ② 標的(作用部位)の特性
- ③ 動物モデルの妥当性



①被験薬の作用機序(1)

- 主作用、副次的薬理作用:
標的分子・受容体結合親和性・占有率、
作用持続時間、用量反応関係
- 生命維持に重要な生理機能に作用:
心血管系、中枢神経系、呼吸器系
- 標的分子の種特異性高い:
ヒト由来細胞・組織
- 推定最小薬理作用量
MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level):
非臨床試験系の妥当性



①被験薬の作用機序(2)

(特に注意が必要な場合)

- ① 標的分子が 複数のシグナル伝達経路に関わる場合
- ② 十分に制御できない懸念のある 生物学的カスケード反応や サイトカイン放出(CD3, CD28に対するスーパーアゴニストによるサイトカイン放出)
- ③ 類似薬の過去のヒト暴露の安全性データ
- ④ 動物モデルにて 重篤な毒性リスクが示された
- ⑤ 被験薬の分子構造の 新規性(高い受容体相互作用を持つ新たな構造様式)



②標的分子の特性(可能ならば考慮)

- ◆標的分子の構造、組織分布、細胞特異性、疾患特異性、制御機構、発現量、反応カスケードの下流への影響等
→健康被験者と患者間の差異
- ◆標的分子の遺伝学的多様性
→薬理作用に影響を及ぼす



③非臨床試験における動物モデルの妥当性(必要に応じて)

標的分子の相同性、組織分布、シグナル伝達経路及び生物学的活性

- 動物モデルとヒトとの間で比較予想すべきである(動物種差間での差異)



3-2) 被験薬の品質確保(1)

(治験薬GMPに基づいて行う)

① 構造/物理的・化学的性質及び物理量/力価の評価:
物質質量に対する信頼性のある定量法を定めておく

② 不純物の管理:

組換えタンパク質を有効成分とする被験薬:
目的物質由来不純物(凝集体、分解物)

製造工程由来不純物:

宿主由来タンパク質、感染性物質(ウイルス、マイコプラズマ等々)



3-2) 被験薬の品質確保(2)

③ 品質の一貫性の確保

非臨床試験とFIH試験で用いる被験薬:
(同一ロットもしくはロット間で)均質性を保証

遺伝子組換えタンパク質等を有効成分とする被験薬:
同等性の考え方(ICHQ5E、S6ガイドライン参照)



3-3) 非臨床試験の側面(1)

①動物モデルの妥当性の確認

動物モデルの選択→その理由を明確にする

- ・標的分子の発現、組織分布及び一次構造
- ・PD的側面: 標的分子結合親和性、受容体占有率、薬理的活性、付加的な機能ドメインの動物における活性データ
- ・代謝及びその他のPK的側面
- ・ヒト及び動物試料を用いた交差反応性



3-3) 非臨床試験の側面(2)

②薬力学(主作用、副次的作用)

③薬物動態学: TKデータの利用、薬物代謝・血漿タンパク結合・全身暴露データ(ICH, M3(R2))

④安全性薬理試験:

- ・主要生理機能への影響(心血管、中枢神経、呼吸器系等)
- ・免疫系を標的とする被験薬 →ヒト試料での試験

⑤毒性試験:トキシコキネティクス(適切な動物種で)

- ・ヒトタンパク・ヒト型タンパク→動物に免疫原性
→(反復投与)中和抗体発現→ヒトでの予測が困難なことあり
- ・病態モデル動物→臨床での用法用量・安全性に関して有益情報示すことあり



3-3) 非臨床試験の側面(3)

⑥ヒト初回投与量の算出

◆最も感度の高い動物種での 無毒性量(NOAE)
(No Observed Adverse Effect Level)

をもとに安全係数等を考慮して設定

◆特定のリスク要因にある被験薬は

推定最小薬理作用量(MABEL)を用いて設定

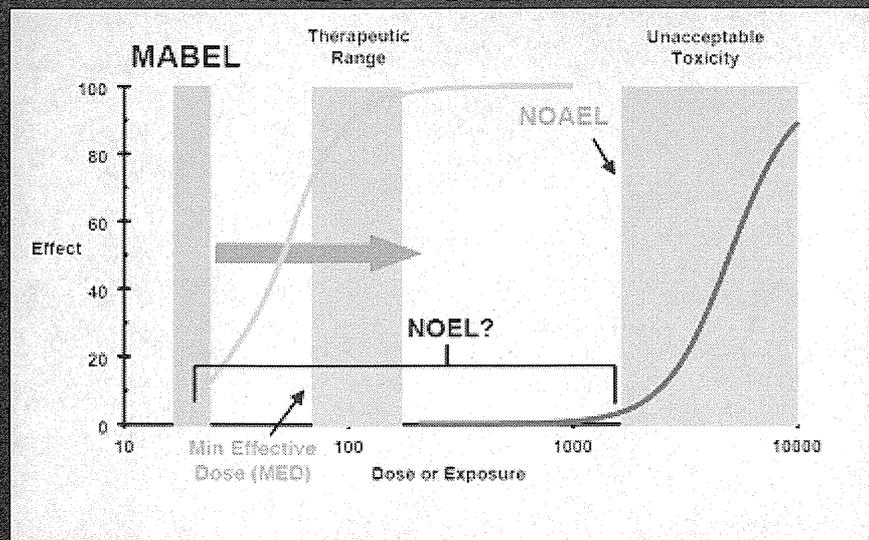
◆ NOAEL, MABEL

→ 正当な理由がない限り最小値を用いる

(但し、細胞毒性のある抗癌薬などは他の手法も検討される)



安全なヒト初回投与量はMABEL(薬理学)と
NOAEL(毒性学)から推測すべきである



Jennifer Sims, PhD (AstraZeneca)

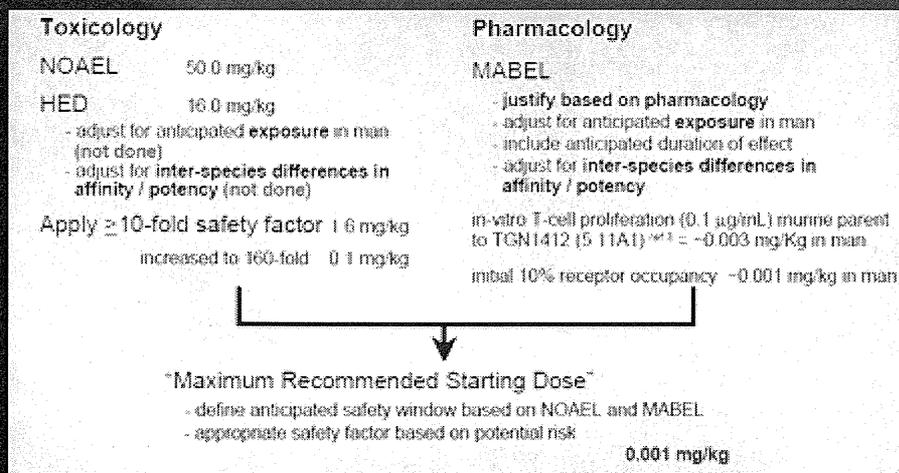


TGN1412臨床試験事故

- 平成18年3月、英国での第 I 相試験
- 薬物TGN1412(ヒト化モノクローナル抗体)
- 薬効機序: 抗CD28アゴニスト、T細胞活性化
- 適応症: 慢性関節リウマチ、B細胞性慢性リンパ性白血病、多発性硬化症
- IV投与1時間後→被験者6名全員サイトカインストーム発症
- 3.5ヶ月後最後の被験者が退院



TGN1412の初回投与量を MABEL、NOAELで推測すると？



Jennifer Sims, PhD (AstraZeneca)



3-4) 臨床試験(1)

① 一般的な考え方

被験者の安全性→被験薬のリスク要因の特定→計画的に低減

- ・対象被験者
- ・実施施設
- ・初回投与量とその決定根拠
- ・投与経路及び速度
- ・用量群ごとの被験者数
- ・同一用量各群内の被験者への投与順序及び間隔
- ・用量漸増の手法
- ・次の用量群への移行基準
- ・被験者への投与・用量増加・臨床試験の変更または中止
手順及びこれらの責任者
- ・投与中止基準



3-4) 臨床試験(2)

② 治験実施計画書

1) FIH試験の被験者の選択: 治療上の恩恵はない

→安全性、人権の確保、迅速な救急対応、補償→治験の価値

- ・被験薬に固有のリスク
- ・短期及び長期投与の場合に懸念される毒性
- ・適切な動物モデルの有無
- ・標的が健康被験者に存在するか、患者のみか
- ・患者間における個体間変動の大きさ
- ・予想される有害事象/副作用に対する被験者の認容性
- ・患者群、健康被験者群の間に薬理遺伝学的差異の可能性
- ・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
- ・被験薬の予想される治療濃度域 等々



3-4) 臨床試験(3)

② 治験実施計画書(続き)

2) 投与経路と静脈内投与速度

- ・静脈内投与: 急速投与より点滴投与が安全→有害作用発現の監視が容易、対応が可能

3) 試験デザイン

- ・(抗体医薬品等) 各用量群の初めの一人に単回投与(1名の安全性を確認してコホート全体に)→用量漸増: 各群の初めは一人から、(その後も少人数ずつで実施することもあり)

4) 増量基準

- ・判定基準: 治験実施計画書に記載(リスク評価)
- ・予期せぬ有害事象→用量増加、増量幅の修正必要



3-4) 臨床試験(4)

② 治験実施計画書(続き)

5) 用量増加の計画法

- ・用量増加: 非臨床試験で示された用量-毒性曲線、用量-作用曲線のうちより傾きが急な方を採用すべきである

6) 中止基準、投与継続ルールの設定

- ・手順、責任者を定める

7) 有害事象/副作用のモニタリング、連絡

- ・臨床スタッフ: 重篤な有害事象/副作用を見出すトレーニング
- ・予想されるものには処置を計画書に記載
- ・解毒薬(保管場所)、補助的な処置、緊急施設、医療スタッフの利用可能性を明確にする



3-4)臨床試験(5)

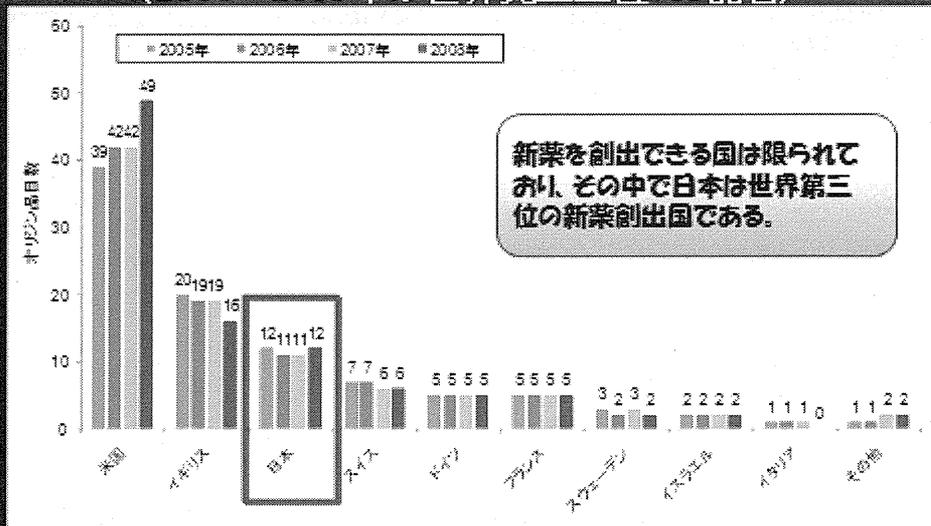
③臨床試験の実施場所及び人員

- ・初期臨床試験(P I・II 試験)について専門知識と経験を有する治験担当医師と適切なレベルの訓練を受けた医療従事者がいる。
- ・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、痙攣、ショック等)に対応可能な施設、スタッフがいる。
- ・被験者の移動、治療に関する責任、業務遂行についての手順を定めた集中治療施設を利用できる。



新薬創出国として世界に貢献する日本

主要国別オリジン新薬数 (2005~2008年の世界売上上位100品目)



出典：医薬企業政策研究所、「新薬創出型製薬企業の国際競争力と成長戦略」(リーチベーパーシリーズNo.48 (2010年3月))



我が国が果たすべき役割

我が国は医療先進国であり
国内で創薬→臨床試験の実施
→市販後評価ができる



我が国の人々も世界の人々と等しく
新薬の恩恵をいち早く受けられるためには
安全性評価試験への参加も必要である



早期・探索的臨床試験の実施



研究協力者: ガイダンス作成検討班班員

熊谷雄治	山添 康	渡邊裕司
大野泰雄	川崎ナナ	関野祐子
中澤憲一	平林容子	三枝由紀恵
柊 寿珠	伊藤眞紀	作広拓哉
船木朋雄		

ご協力有り難うございました

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	該当なし				

