



図 1 典型的なSADの施行例

$n=9$, プラセボ(P)3例, 実薬(A)6例の場合.

* : あらかじめ決定された中止基準をもとに移行判定を行う.

らずしもすべてのコホートについて同様の手続きで投与を行うことを求めているが、すべてのコホートで数例ずつの投与を行うことが望ましい場合もあるため、ケースバイケースの判断が必要である。

ひとつのコホートが終了すると、つぎの用量を投与するコホートへの移行が可能であるかの検討を行う。被験薬の特徴に応じてあらかじめ定められた移行基準および中止基準に基づいて移行判定を行う。この際には薬物動態のデータも検討することが被験者の安全性確保に有用である。一般にヒトと動物では薬物動態が異なることが多いが、動物で毒性がみられた薬物濃度がヒトの安全性予測に有用であるからである。ヒト最大用量は非臨床試験におけるNOAELを参考に設定するが、この際にもNOAELにおける血中濃度が参考となる。わが国では予想臨床用量を目安に増量することが多く、かならずしも最大耐容量までの検討は行われていないが、欧米では最大耐容量まで検討することが多い。

FIHにおけるバイオマーカーの利用

FIHガイダンスでは、被験者のリスクに関して不確実性の高いヒト初回投与試験の計画においては、非臨床試験における被験薬の薬理作用・毒性作用などの情報と結びつけることのできるバイオマーカーの使用を推奨している。バイオマーカーには種々のものが含まれる。たとえば、被験薬の薬理作用に基づいて変動する物質(血糖などの生体内物質)や生理的反応、臓器障害によるもの、さらにリスクと関連した代替バイオマーカーなどである。初期の段階から有効性を探索するために

は、薬理作用のバイオマーカーの使用が有用であろう。臓器障害のバイオマーカーの代表的なものとして急性腎障害におけるKim-1、クラスタリン、NGAL、特異性は落ちるが、肝障害のAST、ALT、心機能の指標としての心エコーによる拡張能などがあげられる。また、直接の障害を示すものではないが、将来の臨床的使用に際しリスクとなりうる有害反応、たとえば心室頻拍の代替マーカーとしての心電図QT間隔も検討されている。現在、このようなバイオマーカーの使用が盛んに行われており、開発の早い段階からより後期における開発戦略に応用されはじめている。

FIHの施行環境

FIH試験で遭遇する重篤な反応で比較的頻度が高いものとして、薬疹やアナフィラキシー反応があり、これらについて十分な対策を講じておく。また、非臨床データから予想される有害反応に対しては、出現した場合の治療マニュアルをあらかじめ作成し、いつでも対処できる体制を構築しておくことが有用である。集中治療室などの施設利用についても具体的な手順を作成し、定期的なトレーニングを行っておくことが望ましい。FIHガイダンスでは「ヒト初回投与試験は、適切な医療施設において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治験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。……(中略)……臨床試験に従事する医療施設は、緊急事態に対応可能な設備や医師などを備え、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た救命救急施設(外

部を含む)を利用できるようにしておくべきである」としている。FIHの計画立案を行える専門家の数は少ないものの、この要求を満たす医療機関は国内に相当数存在しており、わが国の環境はけっして海外に劣るものではなく、試験の質は世界最高レベルにある。今後、海外で行われてきたFIHの多くが日本で施行される日がくることを望みたい。

文献/URL

- 1) 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。2012年4月2日。

- 2) 熊谷雄治：TGN1412事件。臨床薬理，**37**(6)：367-368，2006。
- 3) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認試験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。薬食審査発0219第4号。2010年2月19日。(http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf)
- 4) Guidance for Industry：Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers(http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM078932.pdf)

* * *

