

当法人におけるFirst in Human 及びFirst in Japanese試験の変遷

3-P-49



○内丸 比奈子¹、月川 洋²、千代田 健志³、井上 由美⁴、和田 由美子¹、山口 久美⁵、
生島 一平³、松木 俊二²、入江 伸⁶

- 1 医療法人相生会 博多クリニック、 2 医療法人相生会 福岡みらい病院、
3 医療法人相生会 墨田病院、 4 医療法人相生会 にしくまもと病院、
5 医療法人相生会 ピーエスクリニック、 6 医療法人相生会

背景および目的

近年、第1相試験を取り巻く状況は変化しており、特に、ヒトに初めて投与する「First in Human試験（FIH試験）」の試験デザインは多様化し、開発スピード/効率化の向上が求められている。

また、低分子化合物のみならず、抗体医薬品をはじめとする生物学的製剤や核酸医薬品など、開発品目も幅広い。

一方で、2006年のTGN-1412事件をはじめFIH試験実施に内在する危険性を教訓に、被験者の安全性を最優先した治験実施計画書の作成や治験実施体制の整備等がこれまで以上に必要となっている。

そこで、新GCP以降のFIH試験及びFirst in Japanese試験（FIJ試験）の歴史を振り返ることで、今後の日本における第1相試験の更なる進歩につながることを期待し、考察を行った。

[相生会HP]



[ハンドアウト]



方法

1997年以降、当法人にて実施し、詳細の確認できたFIH試験（88プロトコル）及びFIJ試験（209プロトコル）に対して、試験デザイン（アンブレラデザイン、フレキシブルデザイン、Sentinel群の有無など）等をまとめた。

また、規制当局から発出されたガイダンスや国内外でのFIH試験における重篤な事象※を踏まえ、考察を行った。

※1998年：新GCP全面施行

2006年：TGN-1412事件⇒欧州医薬品庁（EMA）による、ヒト初回投与量設定における推定最小薬理作用量（MABEL）の提唱

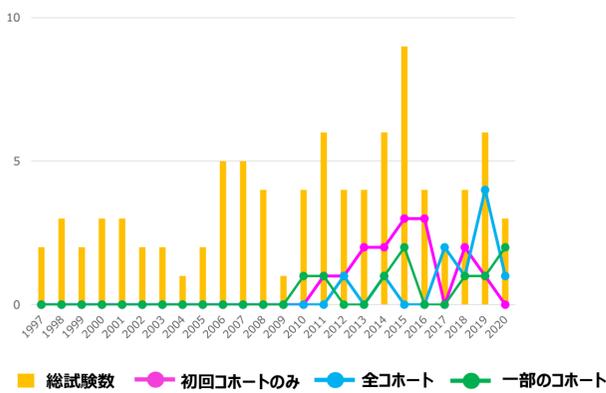
2012年：厚生労働省より「医薬品開発における初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」発出（薬食審査発0402第1号、平成24年4月2日）

2016年：レンヌ事件⇒EMAによる、ヒト初回投与量設定における薬力学的作用量（PAD）/予想治療用量域（ATD）の推奨

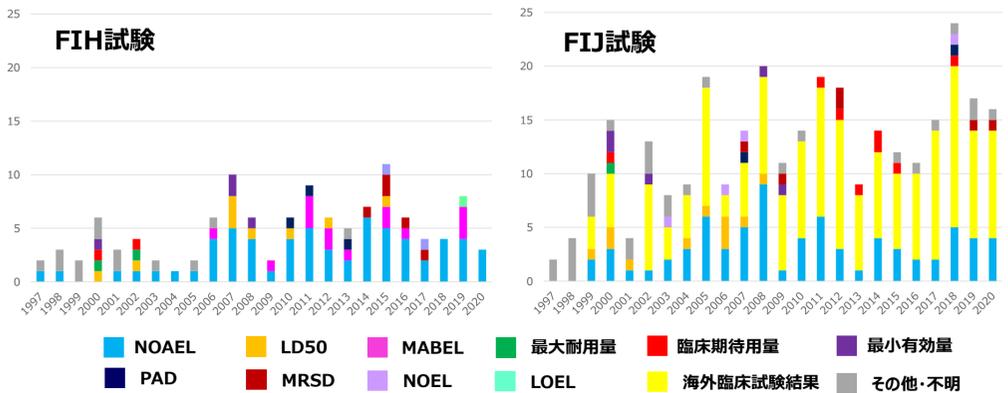
2019年：「医薬品開発における初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」改訂

結果

FIH試験におけるセンチネル群の有無

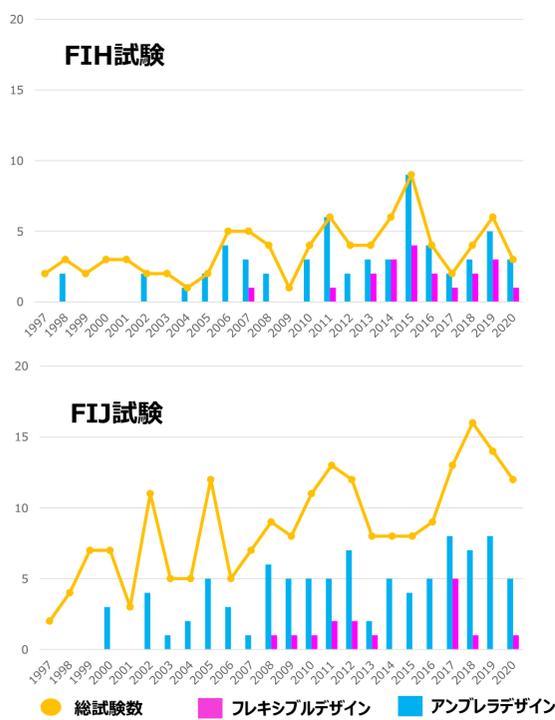


初回投与量設定根拠（延べ数）

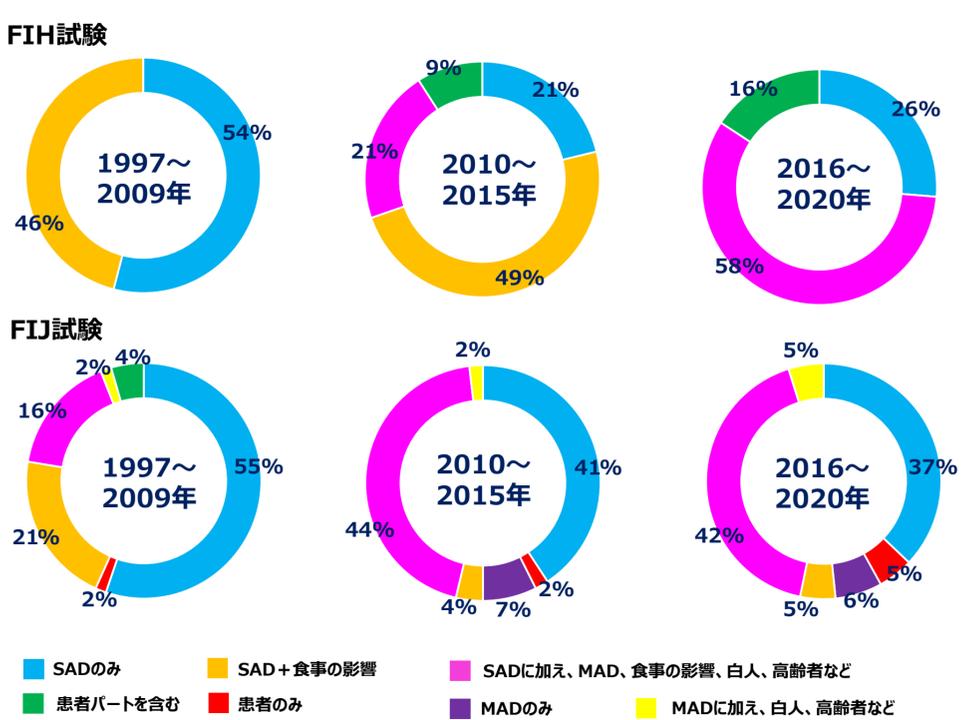


2006年のTGN-1412事件をきっかけに、FIH試験ではセンチネル群を設置する試験が増加し、2017年以降は全プロトコルでセンチネル群が設定されている。初回投与量設定根拠については、FIH/FIJ試験ともにNOAELの使用が多いが、FIH試験では、2006年以降MABELの使用も増加している。

アンブレラデザインおよびフレキシブルデザイン



同一プロトコルにおける試験デザイン



2007年以降、投与量、採血・検査回数、入院日数などをフレキシブルに変更可能な試験デザインが増加している。2010年以降、同一プロトコルにSAD/MAD/食事の影響/高齢者/白人/患者などの複数のパートを設定する試験が増え、1つのプロトコルがより複雑になっている。2010年以降、FIH試験において、少数の患者を組み入れ、開発早期にPOCを確認するものも増加している。FIJ試験においては、反復投与試験のみ、患者Phase1試験のみを実施するケースも増加している。

考察および結論

新GCP以降の試験数は大きな変化はないが、試験デザインは多様化、複雑化している。

特に、FIH試験における

- ・単回投与に加え反復投与を実施する試験や、日本人若年健康成人に加え高齢者、白人及び少数の患者を組み入れるなどのアンブレラデザインの増加、
- ・実施中の結果を踏まえ、柔軟に投与量、採血・検査回数、入院期間などを変更できるフレキシブルデザインの増加、
- ・原薬調製（院内調剤）の増加など

があげられ、得られる結果をタイムリーに評価し、柔軟に実施内容を変更することで、開発スピードの向上が可能となっている。

FIJ試験においても、海外FIH試験結果を踏まえ、日本では反復投与試験のみ又は患者Phase1試験のみを実施するなど、日本での開発スピードを向上するための対応も行われている。

安全性の面からも、TGN-1412事件以降、FIH試験におけるセンチネル群の設置やMABELによる初回投与量設定、更には、FIH/FIJ試験ともに予測される危険性を踏まえた専門医や緊急搬送先の確保など治験実施体制の点で、より一層、被験者の安全性に配慮したものに变化している。

日本における第1相試験の更なる進歩のために、被験者の安全性確保を最優先としながらも、国際的な競争力を追求していく必要がある。

日本における第1相試験のスピード及び質の更なる向上を達成するために、開発早期（FIH/FIJ試験）での患者の組み入れ、治験資料の電子化などを前向きに検討する必要があり、それには治験依頼者とのより一層の連携が不可欠であると考える。

医療法人相生会

博多クリニック 墨田病院 ピーエスクリニック 福岡みらい病院 にしくまもと病院

<https://souseikai-crd.com/>