

解 説

欧州医薬品庁「ヒト初回投与試験におけるリスクの 特定および低減の戦略に関するガイドライン」 について—— TGN1412 事件のインパクト

松本 一彦^{1)*} 海野 隆^{2)*} 栗原千絵子^{3)*} 齊尾 武郎^{4)*} 小林 潔^{5)*}

1) 鳥居薬品株式会社

2) 安全性評価研究会

3) (独)放射線医学総合研究所

4) フジ虎ノ門健康増進センター

5) アムジェン株式会社 前臨床開発部

On the EMEA Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products — The impact of the TGN1412 issue

Kazuhiko Matsumoto ¹⁾ Takashi Unno ²⁾ Chieko Kurihara ³⁾ Takeo Saio ⁴⁾ Kiyoshi Kobayashi ⁵⁾

1) Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

2) Safety Evaluation Forum

3) National Institute of Radiological Sciences

4) Fuji Toranomom Health Promotion Center

5) Preclinical Department, Amgen Limited

Abstract

This article is an attempt to analyze our Japanese translation, published in this same issue of *Rinsho Hyoka* (Clinical Evaluation), of the “Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products”, finalized in July 2007 by the European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). This guideline was developed following the tragic incident in London on March 13, 2006, when six healthy volunteers for a clinical trial of the monoclonal antibody TGN1412 suffered very serious adverse effects, resulting in hospitalization.

The authors, part of the group of Japanese translators, have continued discussion of the guideline and have published a number of articles on the TGN1412 issue. Here we present an exploratory analysis of the guideline, focusing on the concept of MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level), the method to set the starting dose of new type of investigational medicinal products. MABEL, described in the guideline, was originally proposed in the report co-authored by the Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) and the BioIndustry Association (BIA), released in July 2006, reflecting on the TGN1412 issue.

We hope our translation and this article will contribute to a better understanding and use of the guideline and promote the conduct of first-in-human clinical trials with new investigational medicinal products in Japan.

Key words

European Medicines Agency (EMA), MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level), TGN1412, first-in-human, cytokine release syndrome

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 35 : 145 - 54.

* 著者らは、安全性評価研究会 ファーマコビジランス分科会のメンバーである。

1. はじめに

2006年3月13日、英国ロンドンのNorthwick Park Hospital内Parexel社臨床試験ユニットでのCD28 スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体「TGN1412」の第Ⅰ相試験で、実薬投与を受けた被験者6名全員に重篤な有害事象が発生した事件は、世界を震撼させた。事件発生当初から現在に至るまで、英国規制当局および世界中の専門誌と一般メディアで、こうした事故を二度と繰り返さないための対策が検討されてきた。今回翻訳した欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）による「ヒト初回投与試験におけるリスクの特定および低減の戦略に関するガイドライン」¹⁾は、そうした議論が結実したものの一つである。

筆者らは、事件直後から様々な機会に意見交換を重ね（Table 1）、2006年5月「治験のあり方研究会」では第一線の研究者や規制当局の第一人者を招いてシンポジウムを企画した。その記録集を本誌34巻Suppl 24（2006年11月刊行）にまとめたが、この特集の中で安全性評価研究会ファーマコビジランス分科会（PV分科会）が、英国製薬工業協会（The Association of the British Pharmaceutical Industry：ABPI）とバイオインダストリー協会（BioIndustry Association：BIA）の共同報告書²⁾（以下、「ABPI/BIA報告書」）に示された初回投与量算出についての新概念であるMABEL（Minimal Anticipated Biological Effect Level）を紹介している³⁾。このMABELをEMAのガイドラインに取り入れたことが今回最も着目される点である。

また当初より、初回投与量を低く設定することがその後の用量漸増計画の正当性を保証するものではないことが懸念されており、本ガイドラインにおいて用量漸増計画や投与速度、臨床試験実施環境等について踏み込んで詳述された点が興味深い。同じ時期に、英国医薬品医療製品規制庁（MHRA：Medicines and Healthcare products

Regulatory Agency）からは第Ⅰ相試験を行う臨床試験ユニットの認証基準案⁴⁾、英国製薬工業協会（The Association of the British Pharmaceutical Industry：ABPI）からは第Ⅰ相試験についてのガイドライン⁵⁾（1970年代より刊行されているものの2007年版）が刊行されている。

本稿では、EMAガイドラインの成立背景、これにおけるMABEL、臨床的側面について、概略を紹介する。

2. EMAガイドラインの成立背景

MHRAはTGN1412事件についての調査を外部専門家（Expert Scientific Group：ESG）に委嘱し、2006年12月7日に最終報告書⁹⁾が公表されたが、そこにおける22の勧告のうちの勧告1で、規制当局はハイリスクな医薬品のヒト初回投与についてガイダンスをつくるべきであり、それはEUレベルで国際基準の基盤とすべきであるとしている。今回のEMAガイドラインの作成はこれを受けたものである。この22の勧告は、同年7月25日のESG中間報告書の段階で既に提示されており、その内容の多くは、同報告書に補遺として付けられたABPI/BIA報告書²⁾の中に「新規な生物学的製剤のヒト初回投与試験のための検討事項」として示された勧告に依拠している。両協会は、これらの勧告が今後MHRAやEMAの公式検討課題とされるならば協力を惜しまないことを報告書に記しており、その協力体制の成果が今回のガイドラインである。MABELについてもABPI/BIA報告書で生物学的製剤のヒト初回投与量の算出法として提示され、これを補遺としたESG中間報告書⁸⁾の中でも詳細に述べられている。

EMAでは、TGN1412事件を受けてEU加盟国当局及び欧州委員会（European Commission）とともにガイドラインを作成することとし、作成メンバーは、各加盟国の臨床・非臨床の専門家とEMAのヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP）の作業グループで構成された。2007年3月22日に最

Table 1 The main events of the TGN1412 issue and our discussion process

英国・欧州での動き	筆者らの検討経緯
2006 年	
3月13日 事件発生 ・15日後事件当事者である TeGenero 社, Parexel 社でプレスリリース発表。BBC, Times 等の英国マスメディアで報道。	3月17日 安全性評価研究会 PV 分科会席上で事件について参加者からの知らせ。
4月5日 MHRA 記者会見 ・MHRA による中間報告 ⁶⁾ , プレスリリースとともに, プロトコル・概要書等公開。外部専門家(Expert Scientific Group: ESG)への調査委託を発表。	5月20日 安全性評価研究会「春のセミナー」で, 固有名詞を明示せずに議論。
5月25日 MHRA 最終報告書 ⁷⁾ 。	5月27日「治験のあり方研究会」シンポジウム「TGN1412 事件とは何か?」
7月4日 TeGenero 社破産発表	
7月25日 ESG 中間報告書 ・ESG 中間報告書 ⁸⁾ (7月20日付)を公表, 9月14日までコメントを受付。 ・補遺として, BIA と ABPI の共同報告書 ²⁾ 。	
	9月1日 安全性評価研究会「奈川フォーラム」セッション「TGN1412 事件: 臨床・倫理・社会的試験から」
12月7日 ESG 最終報告書 ・ESG 最終報告書 ⁹⁾ (11月30日付)を公表 22の勧告を最終的に採択。	11月 臨床評価第34巻 Suppl 24「TGN1412 事件とは何か?」5月シンポジウムの記録集刊行
2007 年	
3月6日 EMEA ガイドライン草案了承(3月22日公表) ¹⁰⁾	
4月11日 MHRA 第Ⅰ相試験実施ユニット認証基準案 ⁴⁾ (第2案。前年12月に最初の草案。)	
7月19日 EMEA ガイドライン最終化 ¹⁾ (9月1日より発効)	9月 安全性評価研究会 PV 分科会による EMEA ガイドライン翻訳刊行(臨床評価第35巻1号)
8月 ABPI 第Ⅰ相試験実施ガイドライン ⁵⁾ 発行	

初のドラフト¹⁰⁾が公表され, 2か月間意見募集したところ, 製薬企業, CRO, 臨床試験実施施設, 倫理委員会, 医療従事者, 動物愛護団体, 患者団体など, 57 団体から意見が寄せられ, これを補完するワークショップが6月12日に150人が参加して開催された^{11), 12)}。

この意見聴取により, 3月のドラフト段階では表題が「潜在的にハイリスクな」医薬品のヒト初回投与試験とされていたが, 最終版ではこのハイリスクという表現がなくなり, ヒト初回投与試験における「リスク特定および低減の戦略」という表題に入れ替わった点が最も注目される変化である。外部からの意見でもワークショップでも「ハイリスク」と「ハイリスクでない」医薬品をいか

に分類するか, という点に議論が集中した。ワークショップでの Paul-Ehrlich-Institute の Christian Schneider 氏の発表では, 機械的に分類すると, ハイリスクでないものまでハイリスクとして対応することになる可能性があるため, この二分類をやめて, リスク低減の手法をとるべきだと主張した¹³⁾。EMA の J-M Vidal 氏による総頁数200頁にも及んだパブリックコメント結果のまとめの発表でも, ハイリスクの定義が曖昧であるために多くの医薬品がハイリスクとして認識されてしまう危険が寄せられたということであった¹⁴⁾。議論の結果, 最初のドラフトにおける, 非臨床の知見に基づき潜在的なリスクを特定しリスクマネジメントの戦略を導入しながら第Ⅰ相を行うという趣旨は

変化していないが、リスクとはいかなる医薬品においても連続的なものであるという考え方に基づき、「ハイルスク」に限定しない表題となった。

3. MABEL について

上記のワークショップでは、英国製薬工業協会とバイオインダストリー協会の早期臨床試験タスクフォースの成果として、アストラゼネカ社の Jennifer Sims 氏が MABEL の計算方法について発表している¹⁵⁾。この発表の内容は、ESG による中間報告書・最終報告書に示された MABEL の計算法に手を加え、両報告書に示されたものよりも低いヒト初回投与量を算出しており、興味深い内容である。こうした詳細は EMEA ガイドラインには記述されていないので、ここで改めてまとめておく。

これより以前の 2005 年に FDA が MRSD (Maximum Recommended Starting Dose) という概念によりヒト初回投与量を設定する方法について詳しい計算手法まで示したガイダンス¹⁶⁾を発表しているが、MABEL は、FDA ガイダンスでは対象外とされた生物学的製剤等の NOAEL から算出したヒト初回投与量がヒトの安全性を十分担保できないような場合に焦点をあてている。

FDA ガイダンスが示す手順は、以下の通りである。

- Step 1 : NOAEL (No Observable Adverse Effect Level : 無毒性量) の設定
- Step 2 : HED (Human Equivalent Dose : ヒト等価量) へ NOAEL から換算
一般的には体表面積で換算
- Step 3 : 最適な種の選択
 - 追加要因 : 代謝, 受容体, 結合エピトープ
 - 既定値 : 最も感受性の高い動物 (最低 HED)
- Step 4 : 安全性係数 (10 倍以上) の適用
→ MRSD (Maximum Recommended Starting Dose) の決定
- Step 5 : PAD (Pharmacological Active Dose : 薬理学的作用量) の検討
ただし、PAD から算出した HED が、NOAEL か

ら算出した HED に基づく MRSD より低い値になる場合は、ヒト初回投与用量をさらに低く設定する場合がある。また、生物学的製剤等では、毒性は薬理学的作用の延長上にあることから、NOAEL よりも PAD を用いることで、確実に MRSD は低い値となる。ここまでが、FDA ガイダンスの考え方である。

これに対して MABEL は、NOAEL からヒト初回投与量を設定することが適切ではない場合に、生物学的作用が生じる最低用量 / 曝露量 (多くは薬理学的データから求められる) を算出根拠にすることを重視する。先の Sims 氏は、MABEL について以下のように掘り下げている。

- NOAEL は肝臓における活性代謝物生成など標的以外の臓器などへの影響から決定され、NOAEL から導かれた MRSD が、生物学的製剤においては不適切な場合がある。
- 薬理学的アプローチにより薬理生物学的作用量を導き出す手法として、以下のような論点が挙げられる。
 - アミノ酸配列の相同性、受容体やエピトープを標的とする
 - *in vitro* での結合親和性、受容体占有率、on/off rate についてヒトと比較する
 - *in vitro* での生物活性 / 力価をヒトと比較する
 - 薬理学的活性 (*in vivo*)

ABPI/BIA 共同報告書では、「生物学的製剤においては、しばしば薬理作用の延長上で毒性を発現することから、薬理学的作用量は毒性の潜在性をみるのにより感受性の高い指標となりうる」ため、ヒトの用量・反応曲線の底部となる用量あるいは曝露量を評価することが重要であり、より幅広い用量算出のアプローチを実施してみるべきであるとしている。例えばその一つとしてヒトおよび動物細胞での生物学的作用の用量反応曲線あるいは適切な種で得られた用量・反応データから薬理作用があると考えられる最低用量を “starting point” として、ここから安全域をとってさらに用量を下げてヒト初回投与量を算出することが適切な場合があると述べている。

非臨床安全性試験成績をもとにヒトへの投与用量を算出する際に、薬物動態プロファイル、薬理作用に対する感受性など、種々の要因についてヒトと実験動物の種差を考慮するという考え方は、MABEL アプローチに始まったことではない。従来の NOAEL に基づいた用量の決定過程においても、毒性研究者、臨床試験担当者など、ヒト初回投与試験に関わる専門家によって従来から検討されてきた課題である。一方で、TGN1412に限らず抗体医薬などの生物学的製剤の多くはヒト型分子として開発され、ヒトと動物の間で薬理作用の種差が顕著である場合が多く、また、薬理効果の延長として毒性が発現するケースは少なくないと予想される。こうしたことから、より安全な初回投与用量算出の手段として、ヒトでの生物学的作用が生じる最少用量 = MABEL という新たなコンセプトが提唱され、さらにこれを適切に求めるための薬理学的アプローチが具体的に例示されたこと

が、今回の ABPI/BIA 報告書、ESG 報告書、および EMEA ガイドラインの特徴といえる。

具体的なヒト初回投与量の算出方法については、一般的な計算手法として示されていないが、ESG の中間報告書・最終報告書では、TGN1412 について、従来の NOAEL からの計算方法による初回用量設定(0.1mg/kg: Fig. 1 左および次頁 Box 1 を参照)と、MABEL による設定(0.005mg/kg: 次頁 Box 2 参照)では、20 倍の開きがあることを、実際の計算によって示している。ところがさらに、上述の Sims 氏の発表では、CD28 スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体である TGN1412 によるヒト T 細胞への刺激を考慮し(0.003mg/kg: Fig. 1 右および下を参照)、なおかつ受容体占有率を 10% におさえるものとし(0.001mg/kg: Fig. 1 右参照)、TGN1412 の実際の投与量と比べて 100 倍の開きのある投与量を、生物学的作用が生じる最少用量として示している。

Fig. 1 Determination of Maximum Recommended Starting Dose based on NOAEL and MABEL

毒性学的アプローチによる MRSD

NOAEL から安全と考えられる最高用量を設定

Step 1: NOAEL	50.0mg/kg
Step 2, 3: HED	16.0mg/kg
— ヒトにおける曝露量の予測	実施せず
— 種差による調整	実施せず
・ 10 倍以上の安全域をとる	1.6mg/kg
160 倍の安全域へと修正	0.1mg/kg
Step 4: MRSD	
Step 5: 上記で設定された MRSD により、ヒト初回投与の安全性が担保できないような場合は、この他のアプローチ(例として生物学的製剤等で PAD を算出根拠とする)を考慮する。	

薬理学的アプローチによる MRSD

MABEL (薬理学的データから生物学的作用があると考えられる最少用量) から設定

MABEL	
— 薬理学的データに基づく	
— ヒトにおける曝露量の予測	
— 薬理学的効果の幅の予測	
— 種差による調整	
・ <i>in vitro</i> げっ歯類細胞での T 細胞増殖 (0.1μg/mL) / TGN1412 (5.11A1) =	~ 0.003mg/kg in man*
・ 受容体占有率 10% =	~ 0.001mg/kg in man
case by case で薬剤のリスクに応じて、さらに安全係数による調節を考慮する場合もある。	

NOAEL からの算出と MABEL からの算出を勘案し、低いほうで初回投与量を設定する 0.001mg/kg

* 薬理 (*in vitro* 濃度反応) データ有効量 0.003mg/kg in man の算出:
 TGN1412 スーパーアゴニスト抗 CD-28 mAb によるヒト T 細胞への刺激
 最小有効濃度: 0.1 μg/mL
 初期濃度 (投与直後)
 血漿量 (男性) = 2.5L (70kg 換算) (0.1 × 2500 = 250 μg)
 投与量 (男性) = 0.25mg (0.025/70 = 0.003)
 ~ 0.003mg/kg

注: Sims 氏発表スライドより、著者にて改編。実際の投与方法については case by case で検討する必要がある。
 Sims 氏も MABEL の 10% から投与を開始すること等を記載。なお、計算されている数値は TGN1412 の場合である。

なお、こうした比較をする場合、低分子の新規化合物に比較して、生物学的製剤では“感受性の種差”が大きく、MABELを算出する際の問題点として、どの非臨床試験結果をベースにするかにより値が大きく変動することが挙げられる。薬理試験でも、様々な *in vitro* 試験、*in vivo* 試験があり、薬効量を示す数値は変動する。特に、受容体占有率は antagonist と agonist で大きな隔たりがあり、今回の TGN1412 においてもヒト T 細胞の CD28 受容体占有率が高くなっていた可能性が推定されている。従って、今回、MABEL を基準に

してヒト初回投与量を算出することがガイドラインで正式に推奨されたわけであるが、今後、この手法が活用されるためには、その算出方法の体系化が必須となろう。

4. 臨床的側面

臨床的な側面についても、ガイドラインでは全体の 3 分の 1 ほどの分量が割かれている。そのほとんどが用量漸増計画に関する記述であり、実施環境に関する項目が最後に僅かに追加されている。

Box 1: ESG 中間報告書・最終報告書に示された TGN1412 の実際の投与量設定

- ・作用がヒトと霊長類 T 細胞上の CD28 発現に限定されることから、カニクイザル・アカゲザルで実施された安全性及び毒性試験がヒト投与における予測に適した試験系と考えられた。
- ・予期しない毒性だけでなく TGN1412 の薬理学的作用機序に関連した有害事象の潜在性を評価するため、霊長類で単回および反復投与が実施された。
- ・その結果、TGN1412 は 50mg/kg で少なくとも 4 週間連続投与に対し忍容性が認められた。
- ・カニクイザルの毒性試験（連続投与）から求められた NOAEL をベースに FDA ガイドラインに基づき設定した。NOAEL は 50mg/kg であった。
- ・FDA ガイドライン¹⁶⁾ のカニクイザルのための補正係数 3.1 を適用すると HED は 16mg/kg となった。初期設定の安全係数 10 を適用し、最大推奨用量 MRSD は 1.6mg/kg となった。これに対し安全係数を 10 から 160 に修正してヒト初回用量を 0.1mg/kg と提案した。
- ・上記のように保守的な安全係数 160 を適用していることにより被験者の安全性を担保しており、TGN1412 の基本的な PD/PK プロファイルを調べることができ、将来患者で臨床試験を実施する場合にも妥当と考えられた。

Box 2: ESG 中間報告書・最終報告書に示された TGN1412 の MABEL による投与量設定の一例

- ・TGN1412 の薬理学的活性およびそのサロゲートはアカゲザル、カニクイザル (2.5 and 25mg/kg) において認められている。
- ・NOEL (無影響量) (< 0.3mg/kg) は非臨床試験 (健康 / アジュバント関節炎ラット) においてラット CD28 特異性同種抗体 JJ316 を用いて導かれた。
- ・明らかな薬理学的反応は 1 ~ 5mg/kg で認められた。
- ・ここから、MABEL は 0.3 ~ 1mg/kg の間と考えられる。
- ・すなわち、MABEL を 0.5mg/kg と仮定して、EMA による Position Paper¹⁷⁾ に記載された安全域からヒト初回投与量を算出すると、0.005mg/kg (5 µg/kg) となる。

用量漸増計画については、当初 MABEL が提案されたばかりの頃、筆者らの間では、初回投与量をいくら下げてもいずれは用量を上げていかなければならないのだから、これが本当にリスク回避になるのか、といった疑問があった。この点については、ガイドラインでは、相当慎重に、初回投与の結果をみてから次の被験者に投与すること、初回投与で得られた知見によって次の投与量や投与方法を再検討する場合もあること、などを述べている。ところが、ここで欠落している一つの重要な問題は、「誰が真正正銘の first-in-human の被験者になるか」という倫理的な問題である¹⁸⁾。スクリーニングを経て治験薬の投与を受けることになった被験者の順番は、個々の被験者の特性によって決めるべきなのか、ランダムに振り分けるべきなのか。これは薬剤・被験者集団の特性や試験のデザインによっても異なるであろうが、少なくとも、治験実施スタッフが恣意的に順番を決めたり選んだりすることがあってはならない。計画時に定義された順番で投与するか、または、適格基準を満たした被験者の中でランダムに振り分けるか、のいずれかとすることが、倫理的観点からは望ましい。この点は、ガイドラインに対して補足しておきたい。

実施環境については、スタッフのトレーニングと知識・経験、救急対応能力、ICU との距離、対応手順の確立などについて、簡単に触れられている程度である。こうした最重要事項についてのガイドラインの記述はいかにも簡略なものであるが、上述のワークショップでは、フランス保健製品安全局の臨床試験査察部門の Pierre Henri Bertoye 氏が EMEA における第Ⅰ相試験に特化した査察のガイダンス案を紹介しており¹⁹⁾、また、上述のように MHRA では第Ⅰ相試験実施施設の認証システムを提案しているため、別の文書を根拠として今後の体制整備がなされていくと予想される。

5. TGN1412 事件の教訓 — 残された課題

筆者らは事件発生時からの問題意識として、動物実験は長時間かけて点滴で静脈注射しているのに対し^{20, 21)}、臨床試験では 3-6 分の短時間で静注し²²⁻²⁴⁾、あるいは bolus 投与した可能性さえ疑われ、さらに有害事象発生後の初期対応が適切に行われなかった可能性があること²⁴⁾、が本事件を大惨事へと発展させたのではないかと、という懸念を抱いている。言い換えれば、英国の報告書では TGN1412 という物質の新規性に対する分析に相当な量が割かれているわりには、動物による再現実験さえ行われていない点に対する疑念が払拭できないのである。この物質は、永遠に葬り去るべき物質ではなく、適正に開発され、適正に使用されれば、人類に福音をもたらす可能性もあったのではないだろうか。

例えば、Cytokine Release Syndrome (CRS) が発現することが報告されている Rituximab (CD20 に対するマウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体)^{25, 26)}の毒性試験では、Web 上で公開されている審査資料に、臨床投与量の約 10 倍の用量を点滴静脈内投与した単回投与毒性試験で観察されなかった嘔吐が、わずか 2 倍を bolus 投与した反復投与毒性試験で現れたことが記載され、投与速度に依存して症状が発現する可能性が示唆される²⁷⁾。このことから Rituximab の添付文書では「用法・用量に関連する使用上の注意」に詳細な点滴静脈内投与法が記載されている。

TGN1412 の治験薬概要書では 5mg/kg を点滴静脈内投与したカニクイザルで弱いサイトカインの上昇がみられたに過ぎなかったことから、第Ⅰ相試験において 0.1 ~ 5.0mg/kg の用量範囲において CRS の発現の可能性はないと推定しているが、それでも初期の臨床試験での初回投与時の被験者に関して CRS 発現を嚴重にモニターすると記載している²⁸⁾。

このことから TeGenero 社は TGN1412 により CRS が発現する可能性を懸念していたことが推定

されるが、この懸念が第Ⅰ相試験のプロトコルには反映されず、bolus 投与に近い13-6分の短時間で全量が投与され、しかも最初の被験者の症状発現とその消退を見届けることなく2人目以降の被験者に投与されたのである。つまり TeGenero 社の非臨床試験担当者と第Ⅰ相試験実施担当者の十分なコミュニケーションがあれば、被験者は長時間をかけて TGN1412 を点滴静注され、嘔気や嘔吐、頭痛など軽度の症状が発現した時点で投与を打ち切ることでもできたはずである。

本ガイドラインの示す初回投与量の設定方法、用量漸増の考え方は、予測しえない重篤な有害事象が懸念される全く新しいタイプの薬剤の開発においては、重要な示唆を与えるものである。しかし、欧米では、「ハイレスクの医薬品」と限定しないことによって、広く適用されることを避け、case by case の対応をしようとしたわけであるが、日本においては、逆に、「ハイレスク」と限定しない表題であることによって、本ガイドラインの示すアプローチをどのような場合に適用すべきか判断がつかず、「絵に書いた餅」で終わるか、または、「あつもの糞になます懲りて膽を吹く」的状況に陥り、その結果ハイレスクな医薬品の開発は日本以外の地域で行うという選択がとられることが懸念される。

6. むすびに—リスクマネジメント体制の構築に向けて

欧米諸国は本事件を経て、驚くべきスピードで多数の論説や報告書を纏め上げ、さらに EU25 4 国に共通するガイドラインまで作成し、今後これが ICH 基準にも影響を与えたとしたら、そうした合意形成の力学そのものが瞠目すべきものである。今後、日本においても新しいタイプの開発医薬品の first-in-human 試験の実施体制を構築していくことが必要となる。本ガイドラインでは、「生物学的製剤の NOAEL から算出した初回投与量がヒトの安全性を十分担保できないような場合」に焦点をあてたことにより、非臨床データが臨床でのリスクマネジメントに有効に活用されるために

は、試験物質の特性に応じて適切な非臨床データを用いることが重要であることを明確に論じている。今後、確実な first-in-human 試験の実施体制へ向けて検討が必要となる非臨床と臨床をつなぐ知識やコミュニケーション、リスクマネジメントのあり方について、本翻訳資料が新たな視点を投げかけ、リスクマネジメントの観点から幅広い議論が展開されることへの一助となれば幸いである。

謝 辞

本稿執筆にあたり、安全性評価研究会ファーマコビジランス分科会メンバーである茨田享子氏(協和発酵工業株式会社)、また EMEA ガイドライン翻訳については、中塚真依子氏(トムソンコーポレーション株式会社)、Ellen Boyar 氏(Thomson Scientific Inc.)に協力をいただいたので、厚く謝意を表する。

参考文献・注

- 1) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products: London, 19 July 2007. (EMA/CHMP/SWP/28367/07). [本誌 131 頁より翻訳収載.]
- 2) The Association of the British Pharmaceutical Industry, BioIndustry Association. Early Stage Clinical Trial Taskforce: Joint ABP/BIA Report. In: Chairman: Duff GW. Expert Scientific Group on phase 1 clinical trials: Interim Report. Jul. 25, 2006.
- 3) ファーマコビジランス分科会. 資料: MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) について. 臨床評価. 2006; 34 Suppl 24: 189-97.
- 4) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA GCP Consultation document: Proposal for an accreditation scheme for Phase I Clinical Trials Units. Draft 2, 11 April 2007.
- 5) The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase 1 clinical trials: 2007 edition. August 2007.

- 6) MHRA .Investigation into adverse incidents during clinical trials of TGN1412 : Interim report. Apr. 5 , 2006 .
- 7) MHRA . Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412. May 25, 2006 .
- 8) Chairman : Duff GW , Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials . Interim Report . Jul. 25, 2006 .
- 9) Chairman : Duff GW , Expert Group on Phase One Clinical Trials . Final Report . Dec. 7, 2006 .
- 10) European Medicines Agency , Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) . Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products : Draft . London , 22 March 2007. (EMEA/CHMP/SWP/28367 Corr).
- 11) European Medicines Agency . EMEA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products .12 June 2007 London . 8 June 2007 , Doc . Ref : EMEA/177203/2007 . Available from : http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/17720307en.pdf
- 12) European Medicines Agency Press office . Press release : European Medicines Agency workshop on first-in-man clinical trials draft guideline . London, 18 June 2007 Doc. ref. EMEA/262385/2007 .
- 13) Schneider C . How to define high risk medicinal products . In : EMEA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products . 12 June 2007 London . Available from : http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/03-C_Schneider_PEI.pdf
- 14) Vidal JM . Workshop on the guideline for First-in-Man Clinical trials for potential high-risk medicinal products : Overview of comments highlights. In : EMEA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products . 12 June 2007 London . Available from : http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/12-JM_Vidal_EMEA.pdf
- 15) Sims J , Member of ABPI/BIA Early Stage Clinical Trials Taskforce . Calculation of the Minimum Anticipated Biological Effect Level (MABEL) and 1st dose in human .In: EMEA Workshop on the Guideline for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products . 12 June 2007 London . Available from : http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/05-J_Sims_AstraZeneca.pdf
- 16) 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 . Available from : <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/5541fnl.htm>
- 17) CPMP Position Paper on Non-Clinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose . CPMP/SWP/2599/02 January 2003 .
- 18) 栗原千絵子 . TGN1412事件の教訓－薬事規制による被験者保護の限界－ . 臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl 24 : 23-38 .
- 19) Bertoye PH . GCP inspections and Phase I (F.I.M) clinical trials . Available from : http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/08-P_Bertoye_Afssaps.pdf
- 20) 小林 潔 . 抗体医薬品の安全性評価－ TGN1412 の非臨床試験に関する考察－ . 臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl 24 ; 81-7 .
- 21) 松本一彦 . TGN1412事件に関するトキシコロジストとしての意見 . 臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl 24 : 105-14 .
- 22) Clinical trial protocol A phase-1, single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, single escalating-dose study to assess the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of TGN-1412 administered intravenously to healthy volunteers. Available from : <http://www.circare.org/foia5/tgn1412protocol.pdf>
- 23) Suntharalingham G., et. al, Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006 ; 355 : 1-11 .
- 24) 齊尾武郎 . TGN1412 臨床試験－いまだ真実は藪の中－ . 臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl 24 : 13-22 .
- 25) Lim, LC, Koh LP, et al., Fatal cytokine release syn-

- drome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia, *J. Clin. Oncol.* 1999 ; 17 : 1962-3 .
- 26)Winkler, U., Jensen M. et al., Cytokine-Release Syndrome in Patients With B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia and High Lymphocyte Counts After Treatment With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab, IDEC-C2B8) *Blood*. 1999 ; 94 : 2217-24 .
- 27)海野 隆 .TGN1412と毒性試験ガイドライン .臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl 24 : 89-98 .
- 28)TeGenero AG, Investigator's Brochure. Available from : <http://www.circare.org/foia5/tgn1412investigatorbrochure.pdf>

* * *