

第 I 相臨床試験実施施設の質の向上のための 翻訳資料について

大橋 京一¹⁾ 栗原千絵子²⁾ 齊尾 武郎³⁾

1) 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

2) (株)臨床評価刊行会

3) フジ虎ノ門健康増進センター

Explanatory review on the documents for improvement of phase 1 clinical trials, published in the United Kingdom and in the European Union, translated into Japanese in this issue

Kyoichi Ohashi¹⁾ Chieko Kurihara²⁾ Takeo Saio³⁾

1) Clinical Pharmacology Center, Oita University Hospital

2) Rinsho Hyoka Kankokai Inc.

3) Fuji Toranomom Health Promotion Center

Abstract

This is the Explanatory review on the documents for improvement of phase 1 clinical trials, published in the United Kingdom and in the European Union, translated into Japanese by the members of J-CLIPNET (Japan Clinical Pharmacology Network for Global Trials) and their supportive staff. J-CLIPNET is the academic network established aimed to facilitate early phase global clinical trials, composed of 6 universities in Japan. This network is developed as part of the activity of the task force lead by Kyoichi Ohashi, "University hospital network development for promotion of global early phase clinical trials", funded for fiscal year 2007 by the Ministry of Health, Labor, and Welfare.

The translated documents are as follows: (1) United Kingdom's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Phase 1 accreditation scheme and its 2 related documents; (2) The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) Guidelines for Phase 1 clinical trials; (3) European Medicines Agency (EMA) Procedure for conducting GCP inspections by the EMA- Phase 1 Units.

From these documents we found, for quality assurance of phase 1 clinical trial units in Japan, the following points should be especially learned: emergency procedures and equipment; definitions of "high-risk" agents; screening of volunteers; administering of radioactive substances; qualification of clinical pharmacology specialists; communication with subjects' general practitioners; and system quality assurance for phase 1 units.

We believe this article contributes to the improvement in the quality of Japanese phase clinical trial units.

Key words

Phase 1 clinical trial, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), TGN1412, accreditation scheme, clinical pharmacology

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2008 ; 35 : 487 - 97.

はじめに

2006年3月13日、英国ロンドン北部 Middlesex にある Northwick Park Hospital 内の Parexel 社臨床試験ユニットで行われた、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する事件が起こった。その後、世界中の専門誌と一般メディアで議論が喚起され、様々な対策が提案されたが、2007年末の英国医薬品医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) による第Ⅰ相試験実施施設認証スキームの発表により、各方面で検討されてきた対策の全てが出揃った形になる。

筆者らは、平成19年度厚生労働科学研究費補助金「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」(主任研究者: 大橋京一、以下「研究班」)の研究事業の一部として発足した、J-CLIPNET (グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク: Japan Clinical Pharmacology Network for Global trials) 代表メンバー、及び、研究班事業に協力した者であるが、TGN1412事件を受けてこうした事件を二度と起こさないために提案された対策としての文書を翻訳し、本号に掲載した(499頁より)。本稿では、これらの文書につき概略を解説する。

研究班およびJ-CLIPNETの活動は、臨床薬理学の学術的基盤を有する国内6大学(大分大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学、北里大学東病院、昭和大学、愛媛大学)をネットワーク化し、アジア・欧州の学術研究機関とも連携を図ることによって、グローバル早期臨床開発の基盤を整備することを意図したものである。海外で先行して開発された医薬品の国内第Ⅰ相試験は、民間のクリニックや病院で実施されてきたが、今後、新規の作用機序を持つ医薬品の開発を国内で先行させるにあたっては、臨床薬理学の学術的基盤を有し、救急対応、データ管理、被験者保護、研究の

公正性など、様々な側面において設備・人員の充実した環境が必要となる。このため、研究班およびJ-CLIPNETでは、各方面の体制整備を行ってきたところであるが、さらに、新規の作用機序を有する化合物のヒト初回投与(first-in-human: FIH)試験の実施施設が、その任務に適合する体制を備えているかどうかを検証するシステムが必要である。このため、事件を受けて公表された認証スキームに学ぶことは有用である。

1. 背景

TGN1412事件の後、各方面から提案された対策としての文書を、Table 1に示す。

以下に、より詳細な経緯を記す。

2006年3月13日に事件が発生した後、MHRAは3月14日に試験中止を命じ、他国の規制当局にも警告を發し、GCP, GMP, GLP 査察を行った。その結果を4月5日に中間報告¹⁾として公表し、試験薬概要書、試験実施計画書、臨床試験実施許可証などとともにweb公開した。中間報告では、直接的な問題は見出せなかったが、客観的かつ専門的な評価のため外部の専門家委員会 (Expert Scientific Group: ESG) に調査を委ねることとし、暫定的対応として新規の作用機序を持つ医薬品については特に慎重に対応することとしたと発表した。

5月25日にはMHRAにより中間報告書の内容を踏襲した最終報告書²⁾が公表され、7月25日にはMHRAの最終報告書を踏襲したESGの中間報告書³⁾が発表された。ESGの中間報告書は、試験薬概要書や試験実施計画書の内容をまとめなおした上、補遺として、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^{4, 5)}が添付されている。この共同報告書に、MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) と称する、新規の生物学的製剤の初回投与量をより低く設定するコンセプトが提案されると同時に、今後こうし

た製剤についてのfirst-in-human (FIH) 試験を実施するにあたっての留意事項が提案されている。これらが、Table 1 ①の12月7日発行ESG最終報告書⁶⁾に引き継がれ、具体的な提言はTable 1 ②の2007年7月19日発行EMEAガイドライン⁷⁾へと結実した。

EMEAガイドラインでは、MABELの考え方を公式に明示するとともに、投与量をより低く設定するだけでなく、臨床試験における用量漸増法、投与速度、投与方法、次の用量群へと移行する際の意思決定、施設設備、緊急対応などの、臨

床的側面についても詳細な考え方を明示している。EMEAではこの他に、GCP査察に関する一連の文書の一つとして、第Ⅰ相試験実施施設の査察手順⁸⁾を示している。

TGN1412の被験者の臨床症状の経緯については、2006年8月15日にNEJMに発表された、集中治療にあたったSuntharalingam医師らによる原著論文⁹⁾とESGの7月発行の中間報告書が一次情報源である。後者には、そこに示されたTGN1412投与後の経過はNEJMに寄稿予定である旨の記載があり、これは前者のことを指すと思

Table 1 Report and regulatory or scientific community-based documents developed after the TGN 1412

TGN1412 事件の調査報告及び対策として公式に発表された文書

発行者・タイトル	発行時期	翻訳掲載*	内 容
英国保健省 (DoH) 委託の専門家委員会 (ESG)			
①保健省 専門家委員会 「第Ⅰ相臨床試験 最終報告書」 ⁶⁾	2006 12.7	-	TGN1412事件について英国医薬品医療製品規制庁 (MHRA) の調査とは別途独立して、保健省が外部専門家委員会 (ESG) に委託し、ESG がまとめた最終報告書。
欧州医薬品庁 (EMA)			
②欧州医薬品庁 欧州ヒト用医薬品委員会 (CHMP) 「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」 ⁷⁾	2007 7.19	35 - 1	ESG 最終報告書における勧告を受けて、EMA において、新規の作用機序を有する化合物のヒト初回投与 (FIH) 試験におけるリスク低減戦略について、非臨床・臨床の観点から総合的にまとめたガイドライン
③欧州医薬品庁 GCP 査察グループ 「欧州医薬品庁が求める GCP 査察実施の手順」 ⁸⁾	2007 9.2	35 - 3 (本号)	EMA で複数発行している査察手順のうち、第Ⅰ相試験実施施設に焦点をあてたもの。
英国医薬品医療製品規制庁 (MHRA)			
④英国医薬品医療製品規制庁 「第Ⅰ相臨床試験認証スキーム」 ¹¹⁾	2007 11.16	35 - 3 (本号)	MHRA が ESG 最終報告書の勧告を受けて、第Ⅰ相試験実施施設に必要とされる要件を認証スキームとして作成したもの。
⑤英国医薬品医療製品規制庁 「第Ⅰ相臨床試験実施施設認証スキーム申請書式」 ¹²⁾	2007 11.16	35 - 3 (本号)	上記認証スキームの申請書式。
⑥英国医薬品医療製品規制庁 GCP 査察部門 「第Ⅰ相臨床試験認証スキームに関するパブリック・コンサルテーションに対する応答」 ¹³⁾	2007 10月	35 - 3 (本号)	上記認証スキームについてのパブリック・コンサルテーション (意見募集) の結果をスキーム公表前にまとめて公開したもの。Q&A 形式の解説を含む。
英国製薬工業協会 (ABPI)			
⑦英国製薬工業協会 「第Ⅰ相臨床試験ガイドライン」 ¹⁴⁾		35 - 3 (本号)	TGN1412 事件を受けて、ABPI が既存の自主ガイドラインを改訂し公表したもの。

* これら文書の翻訳は、「臨床評価」35巻1号及び35巻3号(本号)に掲載しているので、この号数を記した。

われる。ただしこの両者の間には投与方法の記載などいくつかの不整合な点がある¹⁰⁾。

MHRAでは、2007年4月第Ⅰ相試験を行う臨床試験ユニットの認証スキーム案を発表し、パブリック・コンサルテーション(意見募集)を経て、同年11月に最終化された。この認証スキーム最終版(Table 1④)¹¹⁾、申請書式(Table 1⑤)¹²⁾、パブリック・コンサルテーションの結果をまとめたQ&A(Table 1⑥)¹³⁾の翻訳を、本誌に掲載している。

また、英国製薬工業協会(ABPI)は、第Ⅰ相試験についてのガイドラインを改訂し(1970年代刊行されその後数回の改訂を経ている)、2007年8月に最新版を刊行した。これも、翻訳を本誌に掲載している(Table 1⑦)¹⁴⁾。

2. MHRA 認証スキームに学ぶべき点： 救急対応

MHRA 認証スキーム¹¹⁾は、特に救急対応に重点を置いている。第Ⅰ相試験実施施設の一般的な要件(標準的認証の要件)、及びその中でも特にMHRA内の委員会の審査を必要とするリスク因子のある新規化合物のFIH試験を実施する施設の要件(追加的認証の要件)の二段階構成である。

これら要件の多くは、日本の経験豊かな第Ⅰ相試験実施施設であれば満たしていると考えられる。しかし、日本の全ての第Ⅰ相試験実施施設が、一般的な要件のすべてを満たしているとは限らない。また、今後日本国内で、ハイリスクな化合物も含めてFIH試験を積極的に実施していくとなると、施設としての基準適合性を検証できるシステムが必要になってくる。

今回翻訳した資料が、各施設においてそのような検証を自ら行い、体制整備を進める契機になることを願うが、特に、MHRA 認証スキームの中から、日本において一般的に整備されているとは限らないと思われる事柄のみを抜き出し、Table 2にまとめた。

なお、今回あわせて翻訳掲載したパブリック・コンサルテーションの結果をまとめたQ&Aでは、救急対応に関する要件は基準が高すぎるとの意見があったことが示されている。第Ⅰ相試験での重篤な有害事象発生率は極めて低いことは既に複数の報告があり(ABPIガイドラインの引用では0.02%、Table 4参照)¹⁵⁾、稀な事象に対して万全の体制を整えることの対費用効果的な問題提起であろう。実際にMHRAが認証を与える際に要件に対してどの程度の完全性が求められるのかは注視したい。認証スキームの論理としては、ハイリスクな

Table 2 Points in MHRA accreditation scheme to be especially considered for improvement of Japanese phase 1 clinical trial unit

MHRA 認証スキームのうち日本において特に留意すべき点

当局・倫理委員会
<ul style="list-style-type: none"> ● 特にリスク要因を伴うFIH試験につき、MHRAのヒト用医薬品委員会の臨床試験専門家諮問部会(Clinical Trial Expert Advisory Group of the Commission on Human Medicines: CTEAG)に意見を求める。この種のリスク因子^{*1}についてはMHRAのweb-siteで情報提供する他、EMAガイドライン⁷⁾に情報がある。 ● 証明書は2年間有効。更新に先立ち再調査する。施設側は2年間の内に下記の例のような認証の根拠となる基礎事項に影響する重要な変更があればMHRA GCP 査察部門へ届け出る。 <ul style="list-style-type: none"> - 施設の移転、拡張、設備の追加 - 主要人員の変更(医学責任者、試験責任医師、上級看護師、運営・緊急設備に責任を負う施設管理者、救急用薬剤担当者等) - 救急対応についての病院との契約内容の変更 ● 調査報告書・認証証明書は倫理委員会及びNRES(National Research Ethics Service: 全国研究倫理審査局)^{*2}にも送付される。認証は倫理委員会の承認の法的要件ではないが、判断に影響を及ぼすと考えられる。倫理委員会は認証のない施設に対し独自に調査を行う場合もある。

Table 2 Points in MHRA accreditation scheme to be especially considered for improvement of Japanese phase 1 clinical trial unit (continue)

MHRA 認証スキームのうち日本において特に留意すべき点

第 I 相試験実施施設
<p>標準的認証 (第 I 相試験実施施設全般)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTEAG の審査を要するリスク因子*1を伴う FIH 試験以外の (FIH 試験を含む) あらゆる第 I 相試験の実実施施設として認証される。(傍点筆者) • 契約病院の救急チームに試験の内容 (FIH であること, 生物製剤であればその旨, 投与時刻・回数等) についての情報を伝達し, それを証明できるようにする。 • 救急時の施設における救命処置及び病院への搬送についての確実な (かつ検証済みの) 手順。定期的に全職員の緊急対応試験を施設内で実施, 記録。 • 試験責任医師は, 試験と関連する臨床経験を持ち, 製薬医学学位, 臨床薬理学学位 (MSc 又はこれと同等の資格) 等, 大学院終了相当の資格を有することが望まれる。 • 救急対応の十分な訓練を積んだ適切な数の職員。 • 安全性情報の伝達手順・責任についてのスポンサーとの契約。 • 被験者の重複参加等過剰な参加を防ぐ手順。 • 標準業務手順書 (SOP) に以下を含む。 <ul style="list-style-type: none"> - 被験者に対する救急時の措置, 及び病院へ転送する際に関連する全ての医学的情報を提供すること。 - 時間外の医療提供, スポンサーとの連絡。 - 救急対応, 緊急蘇生手順の訓練・再教育訓練: 容態を安定させる措置; 失神, 低血圧症, アナフィラキシー, 心停止などへの対応手順; 臨床スタッフの訓練 (年次更新) = 基本的な気道確保及び換気, 静脈ルート確保及び輸液, アドレナリン投与, CPR 及び自動体外式除細動器 (AED) の使用。 - 緊急時のキーオープン - 用量漸増法 • 救急カートは最新の蘇生協議会ガイドラインに従って装備, 以下を備える: 酸素及びその供給装置; 静脈ルート確保と輸注に必要な器具及び輸液; ラリンジアルマスク又はその他の声門上気道確保器具; 補助換気用の自己膨張式バッグ又はその同等品; 吸引装置; 除細動器 - これは手動で使える AED 除細動器が望ましい; 挿管及び緊急輸状甲状腺骨間腹切開術用の器具を, 適切な経験を積んだ人員又は緊急対応チームが使用できるように, 救急カートに装備。 • 救急カートは毎週確認, 点検の記録。 • ECG, パルスオキシメーター, バイタルサイン (血圧, 心拍数, 体温) など継続的に監視する装置が利用可能。 • 写真識別による被験者の確認。
<p>追加的認証 (ハイリスクな化合物の FIH 試験を行う施設の上乗せ要件)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTEAG の審査を要するリスク因子*1を伴う FIH 試験を含むあらゆるリスク水準の化合物を用いる臨床試験の実実施施設として認証される。「標準的認証」に対する上乗せ要件。 • 施設に勤務する試験責任医師等は, 二次救命処置 (ALS) 基準に適合する訓練を受け, 救急対応の経験を積んでおり, 理論的知識に加え, 最近従事した経験を持つこと。 • 上記を確保するため, 試験責任医師等が実際の救急対応に継続的にあたるよう, 病院の救急蘇生チームのローテーションに定期的に参加する等の定期的・継続的な配属を受ける。 • 上記は, 施設の常勤でなく, 救急医療経験を持つ適切な訓練を受けた医師に契約ベースでハイリスク FIH 試験の薬剤投与時に施設に来てもらうことをもって換えることも出来る。この医師は, ALS, 試験プロトコル, 施設の手順及び GCP の訓練も受けていること。 • 上記は, 施設が重要な治療設備を持つ病院内に設置されることをもって換えることも出来る。この場合, 緊急時に数分で施設に到着可能な病院の緊急対応チームを, 24 時間体制で利用できること。 • 不測の事態への対応計画が, 試験薬の薬理学に基づく解毒・救急処置等も含み定められていること。 • 被験者の病歴を, 被験者のかかりつけ医, 患者対象の場合は病院のコンサルタント医から受け取り, 適格・除外基準を満たすことを保証する。

* 1 : このリスク因子については Table 3 を参照。

* 2 : 旧 Central Office of Research Ethics Committee : COREC が組織改編し National Health Service (NHS) の下部組織となって, 倫理指針の作成や研究申請を受け付けて適切な倫理委員会に振り分ける業務などを行っている。

化合物の試験を実施する期間においてのみ、万全の体制を整えられるようにしておくこと、それが常時整備された体制でなくとも、十分に機能しうることを証明できれば、基準に適合するとみなす、というものである。

いずれにせよ、認証スキームがあることによって、個々の倫理委員会と個々の施設の間で質疑応答が繰り返されることによる労力が節約できることは確かである。その意味で、「任意」の認証スキームとしてこのような方法を導入した当局の判断は、TGN1412事件によって過剰反応にもなりかねない現場に対して効率よく試験が遂行されるための手段として活用しうることを想定したものであるとも考えられる。

3. ハイリスク化合物の定義・解説

ハイリスク化合物とは何か、ということであるが、TGN1412事件直後のMHRA中間報告¹⁾以来その定義は様々に記述された。その経過をTable 3にまとめた。このうち、(4)が現在MHRAのヒト用医薬品委員会の臨床試験専門家諮問部会(Clinical Trial Expert Advisory Group of the Commission on Human Medicines: CTEAG)の審査を必要とするとしてMHRAのweb-siteで定義されたものであり¹⁶⁾、認証スキームの申請書式¹²⁾に転載されている。これがすなわち「追加的認証」を取得した施設でFIH試験を実施しうる化合物の定義ということになる。認証スキームでは、この定義の他にEMEAガイドライン⁷⁾を参照するよう促されている。同ガイドラインでは、最終段階でリスク水準の高いものとそうでないものに分類するのは困難であるとの理由から、ハイリスクという言葉を使わず、あらゆる化合物に通じるリスクの特定・低減の戦略ガイドラインとされ¹⁷⁾、リスクの要因を、「作用機序」「標的の特性」「動物種およびモデルの妥当性」の観点から抽出している。これに対しMHRAでは、EMEAでは採用をやめた「ハイリスク」という定義・分類が行政的対応として残った。

(2)の認証スキームドラフト¹⁸⁾と(3)のESG報告書⁶⁾は作成順序が逆だが、Table 3はシンプルなものから順に並べた。ABPIガイドラインには合計4箇所にこの種の定義・解説が登場するが、MHRA認証スキームのドラフト段階で発行されたため、最終的にMHRAでの定義として採用された(4)が記載されず、ドラフト段階の(2)が記載された形である。

4. ABPIガイドラインに学ぶべき点： 被験者スクリーニング、放射線被ばく、学位資格

次にABPIガイドライン¹⁴⁾であるが、これはEMEAガイドライン⁷⁾、MHRA認証スキーム¹¹⁾の示す項目全般を詳しく解説し、さらにこれら文書に無い論点も含み、第Ⅰ相試験実施と関連するあらゆる側面を網羅している。ABPIは、ESG報告書からEMEAガイドラインに至るプロセスに関与し実質的な知識を提供しているため、当然内容に整合性があり、詳細に深めた記述となっている。また、一般社会(ここでは医薬の非専門家であって問題意識の高いメディアや倫理・法律専門家、患者会・市民活動等を指す)に対する説明責任としても、専門的・最先端の事柄を平易な言葉で解説しており、第Ⅰ相試験に対する一般社会の理解を得るためにも最良の文書である。

ガイドラインの大部分は、MHRA認証スキームと同様、従来の第Ⅰ相試験で当然とされてきた事柄であり、日本の施設でも十分適合する事柄である。その中で特に留意すべきと思われる点のみを、Table 4にまとめた。被験者スクリーニング時の必要事項が過去の事故への反省に基づき明示されている点、放射性物質を使う試験の留意事項、第Ⅰ相試験と関連した資格が、特に参考になると思われた。既にMHRA認証スキームにおける留意点としてTable 2に記したものと重複する内容は省いている。

Table 3 Definitions and explanations of “high-risk” investigational products in MHRA’s and others’ documents

MHRA その他の文書におけるハイリスク試験薬の定義と解説

新規のメカニズムを持つ化合物についての定義・解説
<p>(1) [MHRA 中間報告書¹⁷⁾; ABPI Guideline¹⁴⁾ 2: Regulations より]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新規の作用機序を持つ生物学的製剤 • 極めて種特異的な活性を持つ新規化合物 • 免疫系を直接に標的とする新規薬剤
<p>(2) [MHRA 認証スキーム draft 2¹⁸⁾; ABPI Guideline¹⁴⁾ 12: MHRA より]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新規の標的又は新規の作用機序を介して、免疫系に直接又は間接的に作用する。 • 十分に特性の評価されていない機序を介して、免疫系に二次的影響を及ぼす潜在的可能性がある。 • 種特有の機序を介して作用する可能性がある、または動物試験では予測できない活性を持つ。
<p>(3) [ESG 最終報告書¹⁹⁾; ABPI Guideline¹⁴⁾ 4: Risk assessment より]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生命の維持に関わる重篤な障害を引き起こす可能性のある薬剤 • アゴニスト作用または刺激作用のある薬剤 • 作用因子または作用機序について従前の経験がない新規な薬剤 • 前臨床リスク評価を困難または不可能にしてしまう種特異性 • 天然リガンドと比較して効能が強い薬剤 • 二価抗体など、多機能性の薬剤 • 細胞特異的な標的 • 通常の制御機構を迂回する標的 • 免疫系の標的 • <i>in vivo</i> における大きな生物学的増幅の可能性のある系統内の標的
<p>(4) [MHRA seb-site¹⁹⁾; MHRA 認証スキーム申請書式¹²⁾ より]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 多数の情報伝達系に連絡する標的（多面的発現効果を伴う標的）が作用機序に関連するもの。たとえば、様々な生理学的効果に結びつくもの、または偏在的に発現する標的など • 生理学的フィードバック機構では十分に制御されない可能性のある増強効果があると思われるカスケード系を介して（直接的に、あるいは間接的に）作用するもの • 新奇又は現在まだ十分に性質の分かっていない標的又は作用機序の免疫系を介して（直接的に、あるいは間接的に）作用するもの • 活性物質の構造が新奇なもの。たとえば、親化合物に比べ受容体相互作用が強くなるよう構造を設計したものなど、これまでにない構造をもつ化合物 • 健康人と当該疾患を持つ患者との間で、標的受容体の発現水準や生物学的機能が異なる可能性のあるもの • 下流への影響を含め、構造、組織分布、細胞特異性、疾患特異性、調節、ヒト標的の発現水準及び生物学的機能に関する知識が不十分なもの • 種特異的機序を介して作用する可能性が高いもしくは予想されるもの、あるいは動物データではヒトでの作用を予測できそうにないもの
<p>(5) [ABPI Guideline¹⁴⁾ 6: Safety record of phase 1 trials より要約]</p> <p>生物学的製剤、特にモノクローナル抗体が他と異なる理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • タンパク質、特にモノクローナル抗体の効果は、標的より下流で増強される場合がある。抗体は、補体系、Fc 受容体及び抗原標的など多数の標的と反応する可能性がある。 • タンパク質はアナフィラキシー反応や注入反応を引き起こす可能性がある。 • 十分にヒト化されたタンパク質の単回投与でも免疫反応を引き起こす可能性がある。 • 長期間の無曝露後、モノクローナル抗体により遅延型過敏反応誘発の報告がある。 • 2つのモノクローナル抗体が臨床使用でPMLを引き起こした。PMLは、ほとんどのヒトが持つウイルス（JCポリオーマ）の再活性化による、脳・脊髄の稀だが致死的な感染症である。PMLはほぼ常に、重度の免疫機能障害患者で発生してきた。 • TGN1412は免疫反応を阻害するのではなく活性化する点で、既に臨床使用されるものとは異なるモノクローナル抗体であったが、実薬投与の被験者6名全員に、「サイトカイン・ストーム」と臓器不全を引き起こした。開始用量設定ではFDAガイダンス¹⁹⁾方式が用いられたが、MABEL方式⁷⁾ではこれよりずっと低くなる。 • 健康な被験者への生物学的製剤投与のリスクが最小限を超える場合、標的疾患を持つ患者で試験を行うべき。生物学的製剤の反復投与・ハイリスクな製剤の投与は、おそらく患者に限るべき。患者にベネフィットが見込まれない場合、リスクを極めて低く抑えなければならない。標的となる組織の量は、患者では健康な被験者よりかなり大きいことがある。バイオマーカーの測定は、リスクのモニタリング手段となりうる。

Table 4 Points in ABPI phase 1 guideline to be especially considered for improvement of Japanese phase 1 clinical trial unit

ABPI ガイドラインのうち日本において特に留意すべき点

被験者スクリーニング時の必要事項
<p>過去の第 I 相試験についての報告から, 重篤な有害事象の発生率は 0.02% であることを述べた上, 健康な被験者の死亡例につき以下を挙げている (6 : Safety record of phase 1 trials) .</p> <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング時に抗精神病薬のデポ剤の注射を受けたばかりであったことを申告しなかった男性の心不全による死亡 (1984, アイルランド) • 内視鏡検査による不快感を防止するため局所麻酔薬として広く利用されているリドカインを大量投与された女性が検査後すぐに退院し自宅で死亡 (1996, 米国) • 軽度の喘息を持つ女性が試験の際ヘキサメソニウム吸入後に肺損傷で死亡 (2001, 米国) . ヘキサメソニウムの肺毒性はこれより何年も前に報告されていた .
<p>上記事例に対応し以下を推奨 (6 : Safety record of phase 1 trials) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 被験者の GP と連絡を取り病歴を確認 . • 必要に応じ被験者を入院させる . • 臨床試験開始前に, 関連のあらゆる科学・医学文献を再検討 .
<p>過剰参加の防止手段として以下を推奨 (11 : Trial subjects) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 被験者への助言 . • 情報冊子及び同意書に警告を盛り込む . • ユニットが臨床試験及び参加した被験者に関する記録簿を維持する . • かかりつけ医と連絡を取る . • 被験者のスクリーニングの際に注意を怠らない . 前腕の注射跡や血球数が少ないといった, 被験者が試験に最近参加した可能性を示す証拠を探す . • インターネットベースの中央登録簿 TOPS の活用 . 公認のチャリティが運営, 英国の大部分の第 I 相ユニットが利用している .
<p>スクリーニングにおける検査の基準として以下を推奨 (11 : Trial subjects) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 病歴及び診断 . • 試験開始前の所定の期間内に服用した医薬品 . • 12 誘導 ECG . • 血液及び尿による通常の安全性検査 . • アルコール, カンナビノイド, コカイン, モルヒネ, ベンゾジアゼピン, バルビツール及びアンフェタミンなど, 薬物乱用に関わる検査 . • HIV, B 型肝炎及び C 型肝炎に関する検査 . • 受胎能力があり妊娠するリスクのある女性における妊娠検査 . • 24 時間携帯型 ECG, 心エコー図, 肺機能検査, 腎機能検査及び遺伝子検査など, 試験特有の検査 . • 免疫系に影響を及ぼす IMP の場合, 結核や泌尿生殖器感染などの活動性感染又は最近の感染を除外するための検査 . 並びに IMP が活性であると考えられる期間に, 予防接種の対象とされる国又は感染性疾患のリスクが高いと見られる国へ旅行しない旨の意思 . • かかりつけ医からの情報 . • ウイルス検査は, 被験者の安全およびスタッフの安全のために実施 . 被験者が検査を受ける意思決定をする前に, 試験実施医師等は, 陽性の結果が出た場合に生じる状況につき被験者に説明する . • 健康な被験者は, 血液や尿の安全性検査で許容範囲を少々外れる結果が出たり, ECG に多少異常が出ることもある . 例えば, 正常値を超える血清トランスアミナーゼ値, 尿中赤血球, ECG の結節調律などはよく見られる所見である . モニターや監査担当者はこれらを試験プロトコルからの逸脱と見なす向きもある . しかし, 通常これらは臨床的関連性がなく, 被験者を試験から除外することを正当化するものではない . 医師はこれらの臨床的関連性を判断すべき . またプロトコルにおいて臨床的判断の余地を持たせるべき . 被験者が不適切と見なされる場合は, その理由を告げられるべき . • 試験責任医師等は, 被験者候補が直近数か月内に試験に参加したことがあるかどうか, 本人に尋ねる . 前腕の注射跡や低血球数など, 被験者が試験に最近参加したことを示す証拠を探す .

Table 4 Points in ABPI phase 1 guideline to be especially considered for improvement of Japanese phase 1 clinical trial unit (continue)

ABPI ガイドラインのうち日本において特に留意すべき点

放射性物質の投与を伴う試験 (17 : Radioactive substances)
<ul style="list-style-type: none"> • 放射性物質の投与は、放射性物質投与諮問委員会 (Administration of Radioactive Substances Advisory Committee : ARSAC) の承認が必要 . ARSAC ガイドラインでは、年間 10 ミリシーベルトを超えないことが望ましいとしている . 1 ミリシーベルト未満は審査の対象外 . • 被験者の選定において以下を留意すべき . <ul style="list-style-type: none"> - 50 歳を超える者を被験者とする . ただしより若い被験者につき正当性を論証できる場合を除く . - 被験者数をなるべく少なくする . - 受胎能力のある女性を除外 . - 被験者の必要以上の放射線被ばくを避ける . - 職業上放射線被ばくを受ける被験者を除外 . - 放射線作業者に該当する者を除外 . - 直前 12 か月以内に 10 ミリシーベルトを超える放射能を浴びたことのある被験者を除外 .
第 I 相試験と関連する資格 (Appendix 1 : Qualifications relevant to phase 1 trials)
<ul style="list-style-type: none"> • 製薬医学部の学位 : 製薬医学医師の主要な資格は、王立内科医会 (Royal Colleges of Physicians) 製薬医学部から授与される Dip Pharm Med である . これは以下の方法で取得できる . <ul style="list-style-type: none"> • 受験 . ウェールズ大学が受験向けの課程を開講している . • サリー大学が開講している製薬医学又は臨床薬理学の MSc 課程の一環として . • 臨床薬理学学位 : 最近まで、神聖薬剤師協会が臨床薬理学学位 (DCPSA) を授与していたが、これは第 I 相試験ユニットに勤務する医師を対象とした . TREO は受験対策として 3 日間の課程を開講 . DCPSA は廃止となったが、TREO の課程は継続 . • ヒト薬理学学位 : 製薬医学部では現在、第 I 相試験の試験責任医師向けに、実務ベースの教育プログラムを企画中 . 適格な候補者は、認定教官の監督下で 2 年間の教育を受け、修了時に評価 . 合格すれば、ヒト薬理学学位 (DHP) が授与される . • その他 <ul style="list-style-type: none"> • サリー大学が開講するモジュラー MSc : 製薬産業に従事する医師、看護師及び生命科学学士向けの特別課程 . パーツ・アンド・ザ・ロンドンのロンドン大学、クイーン・メリー医科歯科学部でも初期薬物開発の MSc 課程を開講 . • アバディーン大学及びグラスゴー大学 : 臨床薬理学の MSc 課程を開講しているが、製薬業界関係者の訓練の需要に合わせたものではない . • パーゼルの欧州製薬医学センター、リヨンのクロード・ベルナル大学 : 製薬医学学位を授与 . • ブリュッセル自由大学 : 製薬医学学位を授与、医学・薬学研究の MSc 及び PhD プログラムもある . • グラモーガン大学及びジョン・ムーア・リバプール大学 : 臨床薬理学関連科目の MSc 課程を開講 . • 高等医学訓練 <ul style="list-style-type: none"> • 臨床薬理学は、製薬医学部による製薬医学認証に結び付く、高等医学教育用のモジュラー教育課程の中核的要素 . • 学術・病院臨床薬理学ユニットで雇用される医師は、臨床薬理学の認証に向けた教育を受けることができる . 臨床薬理学教育向けの ABPI 及び NHS の共同プログラムもある .

5. EMEA 査察手順に学ぶべき点

もう一件、今回訳出した文書は、欧州医薬品庁 (EMEA) GCP 査察グループによる「欧州医薬品庁が求める GCP 査察実施の手順」⁸⁾である。これは第Ⅰ相試験実施施設に焦点を宛てた査察手順についての文書である。本文書は、査察における着眼点を示すのみであり、MHRA 認証スキームのように、詳細に、いかにあるべきかを示してはいない。また、内容も、ほとんど日本の施設が基準に適合していると推測しうる。ただ一点、日本であまり一般的でないと思われるのは、他の文書にも共通の要件であるが、被験者のかかりつけ医と連絡をとれるようにし、病歴等の情報の提供を受けられるようにするという点である。これは、日本のようなフリーアクセス制で「かかりつけ医」が明確に定まっておらず、また医療情報の自由な移動や患者からの開示請求に応じる体制も近年ようやく整備されつつある状況では、ヨーロッパとの比較において困難な場合も多い。また、被験者が通常ほとんど医療を受けない健康人であれば、得るべき情報が無いこともある。しかし、今後の早期臨床開発では、軽症患者を対象とした試験も視野に入れる必要があり、試験へのリクルート以前の情報を入手するルートを確認しておくことは重要な論点となってくる。

また、ヨーロッパにおいては査察を「システム」としての信頼性保証とみなすが、日本においては、GCP 調査を承認申請データの書面上の信頼性保証とみなす傾向がある²⁰⁾。このようなヨーロッパの傾向からみて、第Ⅰ相試験の実施施設を「システム」とみなし、そこから得られたデータは信頼性があるとする考え方には、学ぶべきところが大きい。今後、こうした信頼性保証のあり方を日本において再検討していくためにも、EMEA の査察手順を示す文書は有用であろう。

おわりに

以上、今回訳出した文書について概説した。いずれもそれぞれの特徴があり、日本において早期臨床開発を推進していくための体制整備に不可欠な論点を多分に含んでいる。各施設で、これらの文書を参考にし、それぞれの実施する試験の特性に応じて体制が整備されていくことを願うものである。

付 記

本翻訳プロジェクト及び解説論文の執筆は、平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク構築の基盤整備研究」(主任研究者：大橋京一)の研究事業の一部として行った。

参考文献・注

- 1) MHRA .Investigation into adverse incidents during clinical trials of TGN1412:Interim report .2006 Apr 5 .
- 2) MHRA . Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412 . 2006 May 25 .
- 3) Duff GW , chairman . Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials .Interim Report .2006 Jul 25 .
- 4) The Association of the British Pharmaceutical Industry , BioIndustry Association . Early Stage Clinical Trial Taskforce : Joint ABP/BIA Report . In : Duff GW , chairman . Expert Scientific Group on phase 1 clinical trials : Interim Report . 2006 Jul 25 .
- 5) ファーマコビジランス分科会 . MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level)について .臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl XXIV : 189-97 .
- 6) Duff GW , chairman . Expert Group on Phase One Clinical Trials . Final Report . 2006 Dec 7 .
- 7) 安全性評価研究会ファーマコビジランス分科会 , 訳 . 齊尾武郎 , 栗原千絵子 , 小林 潔 , 監訳 . 欧州医薬品庁 (EMEA) , 欧州ヒト用医薬品委員会 (CHMP) .

- 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 . 臨床評価 . 2007 ; 35(1): 131-43 . [原本 : European Medicines Agency (EMA), 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 . Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/294648/2007 .]
- 8)大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 監訳 . 栗原千絵子, 齊尾武郎, 高石 勝, 伊藤勝彦, 訳 . 欧州医薬品庁GCP査察グループ . 欧州医薬品庁が求めるGCP査察実施の手順 . 臨床評価 . 2008 ; 35(3): 529-33 . [原本 : European Medicines Agency (EMA), GCP Inspectors Working Group . INS-GCP-3 Annex V to procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA- Phase I units . London, 20 September 2007 (EMA/INS/GCP/197215/2005, Procedure no. : INS/GCP/3/V) .]
- 9)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 .
- 10)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 XXIV : 13-22 .
- 11)大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 監訳 . 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳 . 医薬品医療製品規制庁 . 第 I 相臨床試験認証スキーム . 臨床評価 . 2008 ; 35(3): 501-7 . [原本 : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) . Phase I accreditation scheme . Final version 1, 16th November 2007 .]
- 12)大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 監訳 . 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳 . 医薬品医療製品規制庁 . 第 I 相臨床試験実施施設認証スキーム申請書式 . 臨床評価 . 2008 ; 35(3): 509-22 . [原本 : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Accreditation scheme application for phase I clinical trials units . Final version 1, 16th November 2007 .]
- 13)大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 監訳 . 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳 . 医薬品医療製品規制庁 . GCP 査察部門 . 第 I 相臨床試験認証スキームに関するパブリック・コンサルテーションに対する応答 . 臨床評価 . 2008 ; 35(3): 523-8 . [原本 : MHRA GCP inspectorate . Responses to public consultation of the phase I accreditation scheme, October 2007 .]
- 14)大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 監訳 . 栗原千絵子, 齊尾武郎, 訳 . 英国製薬工業協会 . 第 I 相臨床試験ガイドライン . 臨床評価 . 2008 ; 35(3): 535-92 . [原本 : The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) . Guidelines for phase 1 clinical trials, 2007 edition .]
- 15)日本では0.023%というデータがある . 菊池康基, 飯島 肇, 門間 毅, 熊谷雄治 . 臨床薬理試験で発生した重篤な有害事象 臨試協加盟施設で1993年より2004年までに実施された5,127試験の調査結果 . 臨床評価 . 2006 ; 34 Suppl XXIV : 115-21 .
- 16)Clinical trials for medicines : Current issues . Applications for first time in man (FTIM) trials with novel compounds . last modified : 2008 Apr 17 . Available from : <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/Currentissues/index.htm>
- 17)松本一彦, 海野 隆, 栗原千絵子, 齊尾武郎, 小林潔 . 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 . 臨床評価 . 2007 ; 35(1): 145-54 .
- 18)MHRA GCP Consultation document . Proposal for an accreditation scheme for Phase I Clinical Trial Units . Draft 2, 2007 Apr 11 .
- 19)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 . 2005 Jul .
- 20)渡邊裕司, 景山 茂, 栗原千絵子 . GCP 調査の実情と今後の課題 「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて : 日米欧制度比較を中心に . 臨床評価 . 2008 ; 35(3): 667-81 .