

E2082 ヒト初回投与試験における 被験者死亡を考える^{*1}

齊尾 武郎^{*2}

フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

On the death of a study subject in the first in human trial of E2082

Takeo Saio

Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomon Orthopedic Hospital

Abstract

Background : In June 2019, one of the study subjects of a first in human (FIH) trial of an investigational new drug E2082 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03402178) committed suicide probably because of his excruciating psychiatric symptoms. The trial was a repeat-dose study in Japan that aimed to develop an innovative anti-epileptic drug. The symptoms, including apparently auditory and visual hallucination, manifested in the late withdrawal period of the candidate drug. After intensive inspection, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan issued its investigative report in November 2019.

Purpose : To clarify the underlying issues concerning this tragedy from the viewpoint of psychopathology and clinical pharmacology as well as regulatory aspects.

Methods : A thorough review of the investigative report issued by the MHLW.

Results and Discussion : The differential diagnoses of the case are substance-related: 1) acute confusional state, 2) delirium, 3) withdrawal symptoms, 4) neocortical temporal lobe epilepsy, and 5) postictal psychosis. Although the symptom onset is difficult to determine whether in the dosing or withdrawal period, the psychiatric symptoms grew worse in the withdrawal period, which consequently led to death.

Conclusion : As the candidate drug had the potential of psychoactivity, researchers should have developed strategies for the psychiatric symptoms emerging afterward, including re-administration of the candidate drug. The report concluded there was no serious deviation from the Good Clinical Practice (GCP) Ordinance, whereas the descriptions in the report suggested deviations from GCP.

Key words

adverse events, withdrawal period, psychosis, clinical trial, research regulations

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2020 ; 48 Suppl XXXVII : W1-W18. [Epub ahead of the issue publication]

^{*1} 本稿は先行web公開の上、掲載号全体の刊行時に当該号の頁数で掲載。

^{*2} K&S産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

1. はじめに

2019年6月、日本国内で実施された治験の健康成人を対象とした臨床第I相試験で、1名の被験者が治験薬の投与完了後、5日目に自死した(以下、「本事実」)¹⁾。これは当該新薬候補物質を人類に初めて投与するヒト初回投与試験(first in human trial: FIH試験)として行われたものである。過去にFIH試験では、英国ロンドンで2006年に抗ヒトCD28モノクローナル抗体TGN1412で実薬を投与された6名全員にcytokine stormが生じるという重篤な有害事象が起き(TGN1412事件^{2~5)})、2016年にはフランスブルターニュ地方の中心都市レンヌで脂肪酸アミド加水分解酵素阻害剤BIA10-2474を投与された被験者のうち1名が死亡した(レンヌ事件^{6~8)})。今般わが国で起きたFIH試験後の死亡は、日本発の革新的な医薬品の創出という国策⁹⁾に暗い影を投げかける大きな問題である。

2019年11月29日、厚生労働省は同省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会に対し、本事実の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)による調査結果を報告すると同時に、報道関係者に対し、その資料((別添1)概要版¹⁰⁾、(別添2)調査結果報告書¹¹⁾、(参考)報道発表資料(7月)¹²⁾を同省のウェブサイトで公開した¹³⁾。そこで本稿では、主として本事実の調査報告書(以下、「本調査報告書」)に基づき、本事実の検討を行う。

2. 本事実の概要

本調査報告書は、治験成分記号E2082という新薬候補物質に対するヒト初回投与試験(FIH試験)である国内第I相試験(実施計画書識別番号E2082-J081-001, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03402178¹⁴⁾以下、「本試験」)に関連して、1名の被験者が治験薬の投与完了後に死亡した事案に関し、令和元年7月31日付薬生薬審発0731第

2号による厚生労働省からの依頼により、機構新薬審査第三部と同信頼性保証部が調査を行った結果を、独立行政法人医薬品医療機器総合機構・藤原康弘理事長名で厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長に対し、令和元年11月27日付薬機発第1127020号として報告したものである。本項では、この中から、本事実の臨床的項目を中心にまとめる。

さて、E2082(以下、「本薬」)は、日本の製薬会社によって創出された新薬候補物質であり、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid(以下、「AMPA」)型グルタミン酸受容体(以下、「AMPA受容体」)に対する非競合的拮抗作用を有する物質である。すでに同様の作用機序を有する医薬品としてペランパネル水和物(perampanel hydrate)が、本薬の治験依頼者と同じ製薬会社から、平成28年5月より、わが国で抗てんかん薬として販売されている¹⁵⁾。

a. 基本的試験デザイン

2017年10月17日、本薬の初回治験計画が機構に提出されたが、試験を10本のコホート(1コホートにつき、プラセボ群2名、本薬群6名の計8名)であるPart A(単回投与試験: 0.2 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 15 mg, 25 mg, 40 mg)が各1コホートずつで8コホート、10 mgは2コホートで、計10コホート)および3本のコホートであるPart B(反復投与試験: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg)が各1コホートで計3コホート。このPart Bの10 mgの第3コホートは8名の日本人と6名の白人に対し、プラセボをそれぞれ2名、本薬を日本人6名、白人4名に割り付けるものであった)の2つに大別して実施するものであった。単回投与試験であるPart Aと反復投与試験であるPart Bのすべてのコホートで、治験薬の投与は先行する被験者2名(本薬1名、プラセボ1名)から開始し、各コホートの残りの被験者(Part AとPart Bの日本人は6名(本剤5例、プラセボ1例)、Part Bの白人は4例(本剤3例、プラセボ1例))への投与は先行する被験者の安全性・忍容性を確認した後に実施する計画であった。なお、Part Aの結果から血漿中濃度

が7日間で定常状態に達することが想定されたため、2018年6月14日に治験計画変更届が提出され、Part Bの治験薬の投与期間は14日間から10日間へ変更された。また、2019年4月11日にも治験計画変更届が提出され、Part Bにコホート4（日本人5名と白人3名で、プラセボを2名、本薬15 mgを6名に割り付ける）が追加された。

Part A（単回投与試験）は、スクリーニング後、被験者はベースライン評価のため治験薬投与2日前であるDay -2に入院し、治験薬投与日の4日後であるDay 5に退院するものとされた。被験者は検査のため、退院後、Day 8、Day 11、Day 15に来院することとなっていた（ただし、コホートによって、研究目的が異なるため、これら3つの退院後の来院日程は、コホートによって異なり、すべてに来院するわけではない）。

Part B（反復投与試験）は、スクリーニング後、被験者はベースライン評価のためDay -2に入院し、当初は治験薬最終投与4日後であるDay 18に退院することとされた（これは治験薬の投与期間が14日間から10日間に変更されたため、Day 14に変更された）。被験者は検査のため、退院後、Day 21（後にDay 17に変更）、Day 24（同Day 20）、Day 28（同Day 24）に来院する計画であった。

b. 評価項目

以下で示すのは、反復投与試験であるPart Bで治験薬の投与期間が当初の計画である14日間から後に10日間に変更されたことを反映して変更された後の評価項目である。

中枢神経系の副作用の指標としてBond & Lader Visual Analogue Scale（以下、「VAS」）の評価（不安、不快感、鎮静の3つの尺度別にスコア化した）を、Day 1（Part A及びPart B）、Day 5（Part Bのみ）、Day 10（Part Bのみ）の投与前、投与後2、4、8、12、24時間に実施した。鎮静作用の指標である断続的眼球運動（Saccadic Eye Movements、以下、「SEM」）の測定は、VASの評価時点に合わせて実施した。精神運動機能の指標である気分状態のプロファイル（Profile of Mood States。緊張、怒り、抑うつ、活気、疲労、混乱という6つ

の尺度を持つ指標。以下、「POMS」）の評価はPart BのDay 1、Day 5、Day 10、Day 17の投与前に実施した。自殺念慮の評価として、Part Bではコロンビア自殺評価スケール（Columbia Suicide Severity Rating Scale、以下、「C-SSRS」）を、スクリーニング、ベースライン（Day -1）、Day 2、Day 5、Day 11、フォローアップ/中止時に実施した。

また、安全性評価として、すべての有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図検査、連続的血压モニタリング、身体所見の評価も実施した。

c. 選択基準・除外基準

選択基準と除外基準の概略はTable 1の通りである（除外基準については、精神症状の発生と関連性のある可能性のある項目のみ抜粋）。これに特段の問題はないと考えられる。なお、具体的な投与中止基準は設定せず、安全性上・治験実施上の理由があれば、治験責任医師・治験分担医師が随時、被験者の試験への参加を中止できることとなっていた。

d. 被験者の死亡

本事案では、Part B（反復投与試験）のコホート4、すなわち、2019年4月11日の治験計画変更届の際に追加されたコホートで本薬15 mgを反復投与された20歳代日本人男性（本被験者）が、本薬の投与終了後に飛び降り自死した。本調査報告書より、本被験者の臨床経過をTable 2にまとめた。

本被験者の入院中の中枢神経系の副作用評価指標は、VASの不安スコアがベースラインの時点で、同一コホートの他の被験者と比べて高く、投与日数が経過するに伴って不安が増加する傾向ではあったが、他コホートや同一コホートの被験者の変化の範囲内だった。SEMでは、ベースラインからの変化量は同一コホートの被験者と比較して大きく、強い鎮静効果がみられた。POMSでは、ベースラインの時点では、同一コホートの他の被験者と比べて混乱、疲労、緊張のスコアが高い傾向であり、Day 10には怒りのスコアも高値を示

Table 1 Inclusion criteria and exclusion criteria

<p>選択基準</p> <p>以下のすべての基準を満たす被験者を対象とする。</p> <p>(1) 非喫煙の男性で、文書同意取得時の年齢が20歳以上55歳未満の者 (Part Aのコホート1～9及びPart Bの全てのコホート) 又は55歳以上85歳以下の者 (Part Aのコホート10のみ)。</p> <p>(2) スクリーニング時のBMIが18 kg/m²以上、30 kg/m²未満の者。</p> <p>除外基準</p> <p>以下の基準のいずれかに該当する被験者は対象から除外する。</p> <p>(1)～(2) 略。</p> <p>(3) 治験薬投与前4週間以内に精神系、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、薬物の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者。</p> <p>(4) 略。</p> <p>(5) スクリーニング時における既往歴・合併症、身体所見、バイタルサイン、心電図所見又は臨床検査値から、治療を要する臨床的に異常な症状又は臓器機能障害を有すると疑われる者。</p> <p>(6)～(15) 略。</p> <p>(16) スクリーニング時又はベースライン時に薬物又はアルコールの依存あるいは乱用の既往がある者。あるいはスクリーニング時又はベースライン時の薬物検査が陽性である者。</p> <p>(17) ベースライン時に、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の自殺念慮に関する質問4又は5に「はい」と回答した者。あるいはスクリーニング前6ヵ月以内、ベースライン時に自殺行動の既往がある者。(Part B [MAD] (反復投与試験) のみ)</p> <p>(18)～(20) 略。</p>

本調査報告書の表9より筆者にて作成。

Table 2 Clinical course of the research participant who committed suicide later

Day	イベント	有害事象 (重症度)	所見等
-16	同意取得とスクリーニング		著変なし。
-2	入院		ベースライン評価は許容範囲内。
1	本薬15 mg/日投与開始		
2～10	Day 10まで本薬を反復投与	眠気 (中等度 (Day 2), 軽度 (Day 3以降)) 浮動性めまい (中等度 (Day 3), 軽度 (Day 2, Day 6, Day 7))	本薬投与後に発現し、発現の同日夜までに回復。
11		悪心 (軽度) 眠気 (軽度) 浮動性めまい (軽度)	
12		幻聴・幻視 (いずれも中等度) (Day 14 pmの来院時の申告による)	
13		不眠 (中等度) (Day 14 pmの来院時の申告による)	
14 am	退院	幻聴・幻視・不眠 (いずれも中等度) (Day 14 pmの来院時の申告による)	退院前診察時、有害事象の訴えも他覚的所見もなし。
pm	被験者が有害事象発現のため、自主的に来院。治験責任医師が診察したが、被験者は入院・転院せず帰宅	幻聴・幻視・不眠 (いずれも中等度)	Day 12より幻聴・幻視、Day 13よりこれに加えてさらに不眠があり、いずれも継続していた旨の申告あり。
15	電柱から本被験者が飛び降り死亡	異常行動 (高度)	
16am	警察より本被験者が自死した旨の連絡		

本調査報告書の表11および本文の記載より、筆者にて作成。網掛けは入院期間を示す。なお、この試験日程では、本薬投与開始日をDay 1とし、それを遡る投薬準備段階の日をマイナスで表記しているため、Day 0が存在しないことに注意。

したが、同年代健康男性の分布の範囲内だった。C-SSRSは、評価時点のいずれでも自殺念慮や自殺行動を示唆するものではなかった。

退院後の経過だが、本被験者は、Day 14午前中に治験実施計画の規定どおり退院したが、同日午後規定外で自主的に来院し（以下、「規定外診察」）、入院中のDay 12（投薬終了後2日目）から幻視・幻聴がありDay 13（投薬終了後2日目）からは不眠であると訴えた。入院期間中にこれらの症状を申告しなかった理由は、「病院では様々な音が不快で、早く家に帰りたいかったため、入院期間中には症状を訴えなかった」と、本被験者は外来で規定外診察を行った治験責任医師に述べている。治験責任医師は、本被験者に心療内科の受診を勧めたが、本人が心療内科の受診を希望しなかった。治験責任医師は入院や治験の検査によるストレスが症状の要因になっている可能性があると考えた。また、同医師は本被験者が幻視・幻聴について理路整然と説明する等、その言動に異常はなく、眼振等の症状もなかったため、入院を要するほどの有害事象ではないと判断し、本被験者に対し、症状が続く場合は心療内科を受診するよう指導し、翌Day 15に医療機関の医療従事者から本被験者に連絡することを伝え、本被験者を帰宅させた。しかし、Day 15午前8時に本被験者は電柱から飛び降り、脳挫傷にて死亡した。退院後に他の薬物を使用した形跡はなく、剖検時に採取された血液・尿のいずれからも覚せい剤や睡眠薬等、異常行動を誘発する可能性のある薬物は検出されなかった。

本被験者が自死したDay 15には、治験依頼者は、臨床試験と並行して実施したラット26週間反復投与毒性試験で網膜萎縮が認められたという情報を入手し、実施中であったPart B（反復投与試験）コホート4の中断を決定し、Day 16午前中、Day 17以降のコホート4への投与を中止するよう治験実施医療機関に伝達した。Day 16午前中に警察より本被験者が自死した旨の連絡が治験実施医療機関にあり、治験実施医療機関は同日午前中に治験依頼者に本被験者の死亡を報告し、同日午後、

治験依頼者は米国で実施中のE2082-A001-201試験¹⁶⁾（以下、「海外201試験」）も中断することとした。なお、海外201試験では、治験薬が投与された5名の被験者全員に有害事象が認められた（傾眠3名など）。1名は2回目の治験薬投与終了後に、重篤（発話困難、集中力低下、眼球回旋）および非重篤（激しい怒り、暴力的衝動）の有害事象により試験への参加が中止された。海外201試験での中止例1名はパニック発作やうつ病などを合併していた。また、以前に別の開発品の治験で、重篤な有害事象（背景脳波の悪化、頻回な全般性鋭波、顔のミオクローヌス）を発現し試験を中止したことがあった。

その後、死亡した本被験者を除くPart Bコホート4の被験者の診察・検査を行ったが、著変はなかった。同コホートの8名のうち、本被験者を含む本薬群の日本人2名に有害事象があった。本被験者以外の1名の有害事象は眠気および浮動性めまいで、いずれも投与翌日までに消失した。

本被験者と同コホートのその他の日本人被験者3名の薬物動態パラメータや投与10日目以降の血漿中薬物濃度推移を比較したが、いずれも大きな差はなかった。ただし、半減期 ($t_{1/2}(h)$) は同コホートのその他の日本人被験者で中央値35.0時間〔最小値20.0, 最大値37.8〕であったのに対し本被験者では57.0時間と、本被験者で大きかった。

以上が、本調査報告書からの臨床的項目を中心とした概要である。

3. 本被験者に何が起きたのか： 精神病理学的考察

本被験者の死亡後、Day 14の夜からDay 15の朝までの間に書かれたものと思われる本被験者の手記が、本被験者の自宅から発見された。手記には精神症状を思わせるいくつかの記載があった（Table 3）。手記の筆跡は乱れ、誤字も多かった。

a. 精神症候学的検討

この手記から、精神症状として何が考えられるであろうか。これは本来、司法精神医学に関連す

Table 3 Private note written by the deceased participant

- 治験薬の投与を受けるまではうつになったこともなく、精神症状はなかった。
- 聞いたことのある音が脳内で複数重なり合う幻聴がある。
- 他の形が漫画の一場面や絵画、キャラクターのロゴ等様々に見える。
- 夜が来ても眠れない。体が眠っても意識が起きている感覚がある。
- 次々と考えが浮かび上がり、思考が瞬時に入れ替わるなど頭が極めて冴える感覚がある。
- 一方自分は支離滅裂であり、壊れている感覚がある。
- 自分が障害者になってしまったと感じる。
- 自分がなくなる恐怖がある。殺してほしい。
- この状態なら自殺する。

本調査報告書より転載。

る問題であり、異常心理学・精神病理学的に慎重な検討を要するところではあるが、本調査報告書に記載された内容から、漸時、精神病理学的に考察してみる¹⁷⁾。なお、米国精神医学会のGoldwater rule¹⁸⁾に鑑み、本事例に関する精神医学的考察を公表することに関する倫理的検討を行ったが、公表することには再発予防に寄与するなど、公衆衛生上の利益が大きいと考えた。

さて、まず精神症候学的に検討する¹⁹⁾。「聞いたことのある音が脳内で複数重なり合う幻聴がある」という記述は「幻聴」なのであろうか。幻聴(聴覚性幻覚)は、感覚器が外的刺激を受けてはいないのに知覚を体験したと確信する「対象なき知覚」(幻覚)のうち、聴覚にかかるもので、実際には音がしていないのに、患者本人には音が聴こえているかのように感じられる現象である。「聞いたことのある音」がどのような音であるのかは不明だが、幻聴であるとすれば、患者の著しい苦痛から考えて、仮性幻聴ではなく、真正幻聴であろう。患者が「聞いたことのある音」と表現しており、「聞いたことのある声」と表現していないところからは幻声ではなく、要素幻聴(幻音)と考えられるかもしれない。いっぽう、これを機能的幻聴(音が刺激となって幻聴が生じる現象)や聴覚過敏(音が普段よりも強く感じられる)と考えることもできよう。あるいは、後に述べる変像や知覚変容が聴覚領域で起きたと考えることもできる。

次に「他の形が漫画の一場面や絵画、キャラクターのロゴ等様々に見える」という訴えはどうか。これは実際に見た物が既知の別の物に見えるという訴えであり、幻視ではない。幻視は実際には物を見ていないのに、患者本人には物が見えているかのように感じられる現象である。本被験者の「他の形が漫画の一場面や絵画、キャラクターのロゴ等様々に見える」という訴えは、錯視(visual illusion)[対象を誤って知覚する現象である錯覚のうち視覚にかかるもの]、視覚領域の知覚変容(sensory distortion)[知覚対象が変形・強調して感じられる主観的体験]、視覚領域の変像(pareidolia)²⁰⁾[活発な想像力による表象と現実感覚が重なり合う現象]のいずれかを指すものと考えられよう²¹⁾。本被験者に起きた症状として、この中では変像がもっとも考えやすい(変像は視覚でも聴覚でも起きる)。

「体が眠っても意識が起きている感覚がある」という記載はどうか。次の「次々と考えが浮かび上がり、思考が瞬時に入れ替わるなど頭が極めて冴える感覚がある」(観念奔逸)やその次の「一方自分は支離滅裂であり、壊れている感覚がある」と併せて考えると、過覚醒状態や躁状態を思わせる。

最後の「自分がなくなる恐怖がある。殺してほしい」という記載だが、自我の危機(特に自己の存在の障害や自他境界の障害²²⁾)を表現しているものと思われる。

b. 精神医学的鑑別診断

以上より、本被験者に起きたと思われる精神症状は、遺された手記からは、1) 要素性幻聴もしくは機能的幻聴、聴覚過敏、2) 視覚領域の変像、3) 過覚醒や躁状態、4) 自我障害が疑われる。一方、治験責任医師の認識した患者の精神神経系有害事象は、眠気、浮動性めまい、幻聴、幻視、不眠、悪心であった。以上をまとめると、まず、①急性錯乱状態 (acute confusional state) であったと考えられる。

また、②せん妄と考えることもできる。ただし、せん妄では「3) 過覚醒や躁状態」を上手く説明できない。しかし、躁病とせん妄が同時に起きる、せん妄性躁病 (delirious mania) という病像も知られており²³⁾、本事例がこれであった可能性もある。せん妄の際に生じる意識状態の変動は、軽度のものであれば他覚的には認識しがたいので、本被験者に意識障害があったかどうかは規定外診察時の所見からは判断しがたい。

本薬の投与中止2日後のDay 12より、「幻聴・幻視」が出現し、次第に増悪していることから、本薬の直接の向精神作用による症状ではなく、③離脱徴候であったとも考えられる。

c. 操作的診断基準による診断

③離脱徴候と考えるならば、ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 疾病及び関連保健問題の国際統計分類) 第10版 (ICD-10) では、F19.3, すなわち、「精神作用物質からの離脱状態」である。ICD第11版 (ICD-11) では、6C4E.41 “other specified psychoactive substance withdrawal, with perceptual disturbances”である。DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 精神疾患の診断・統計マニュアル) 第5版 (DSM-5) では、A基準の「大量かつ長期間にわたっていた物質の使用を中止」の「長期間」に本薬を投与した10日間が該当するとすれば、「他の物質の離脱」となる。

あるいは、①急性錯乱状態が本薬の投与時に発症しその後増悪したと考えれば、ICD-10では「精神作用物質による精神病性障害で主として幻覚性

のもの」(F19.52) とコーディングしても良い。ICD-11では、6C4E.6 “psychotic disorder induced by other specified psychoactive substance”である。DSM-5では、「物質・医薬品誘発性精神病性障害、離脱中の発症」である。重症度については、DSM-5の第Ⅲ部「Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity」では、幻覚のドメインが3点、認知の障害が4点、躁が4点であり、概ね重症であったと考えられる。

また、本被験者に起きた現象を②せん妄と考えるのであれば、ICD-10ではF19.40とコーディングできる。すなわち、「精神作用物質からの離脱によるせん妄で痙攣を伴わないもの」である。ICD-11では、6C4E.5 “delirium induced by other specified psychoactive substance including medications”である。DSM-5では、「物質離脱せん妄、過活動型」となる。

ICD-11では、精神活性物質による精神障害は、“develop during or soon after intoxication with or withdrawal from a specified psychoactive substance”と説明されており、ICD-10が精神活性物質の離脱期の精神障害を別コードにしていることとは違い、離脱期に起きた精神障害を含んでいる。これは精神活性物質の離脱期における精神障害では、投与中に発症した障害が離脱期に顕在化したのか、それとも離脱症状なのかを特定することは困難であるため、ICD-11では、このような臨床単位の設定が行われていると思われる。ただし、ICD-11にも、精神活性物質の投与に関連性が高いと考えられる精神障害に対し、離脱状態に焦点のあるコードもある。

ここで離脱に関して「徴候」(symptom) という言葉を用い、「兆候」(sign) を用いなかったのは、本被験者の精神医学的異常体験が主として他覚的なものというより、自覚的なものだからである。また、日本薬学会では、「離脱症候」(withdrawal syndrome) という言葉を用いているが、「主に中枢神経系薬物を反復的に摂取し依存が形成されたときに、その薬物摂取を断つことにより現れる症状」であると説明されており²⁴⁾、本事案に本薬に

対する物質依存があったかは不明であることや、医学では“syndrome”という言葉は「症候群」と訳されており、必ずしも病因は明らかではないが一連の身体・精神症状を生じる病理現象を指すものなので、ここでは「離脱症候」という言葉は用いなかった。

なお、DSM-5ではコーディングをICD-9-CMもしくはICD-10-CMに準じており、本稿ではDSM-5に付随するコーディングは記載しなかった。

d. てんかんの可能性

以上で、本事例に関する精神病理学的考察を行ったが、重要なことは、本事例が被験薬の投与終了後に急激に精神症状が増悪し、1)被験薬からの離脱期に急性錯乱状態となった、もしくは2)被験薬の投与を中止したことにより離脱せん妄となった、のいずれかが起きたと考えられることである。すなわち、被験薬の投与を中止した後しばらくしてから、被験薬の投与に関連して激しい精神症状が生じることがある、ということである。

さらに本被験者に要素性幻聴、めまい感、視覚領域の変像などが見られることから、本薬により④外側側頭葉てんかん (lateral/neocortical temporal lobe epilepsy)²⁵⁾が単純部分発作として起きた可能性もあるが、これでは離脱期に精神症状が増悪したことを上手く説明できない。だが、離脱期の精神症状は、⑤てんかんの発作後精神病状態^{26, 27)}とも考えられるので、本薬でてんかんが誘発されて起きた精神症状である可能性は残る。

本薬が精神活性を持つ可能性だが、類薬であるペランパネル水和物の添付文書で、精神神経系の副作用（浮動性めまい、傾眠等）、易刺激性、攻撃性・敵意、自殺企図等の副作用について注意喚起されており、本薬の非臨床試験でラット及びサルを用いた7日間の反復投与と毒性試験（用量設定試験）の高用量群で、中枢神経症状（よろめき歩行、活動性低下等）が認められていることを考え合わせると、本薬は精神刺激作用・精神抑制作用のいずれをも喚起すると考えられる。

Table 4に本稿における鑑別診断をまとめた。

Table 4 Differential diagnoses of the case

- | |
|----------------|
| ①急性錯乱状態 |
| ②せん妄 |
| ③離脱徴候 |
| ④外側側頭葉てんかん |
| ⑤てんかんの発作後精神病状態 |

注：いずれも本薬に関連して誘発されたものと考えられる。

4. 臨床薬理学的考察

a. 最高用量反復投与での投与中止

機構が本調査報告書で指摘するように、中枢神経系に作用する薬剤では投与中だけでなく、投与終了後の血中濃度が低下する時期にも事象が発現する可能性がある。本被験者は本薬の反復投与試験の中でも最高用量である15 mgの反復投与を受けている。本被験者の薬物動態パラメータや血漿中薬物濃度推移から、poor metabolizerであることが示唆されるが、本薬の投与中止後の血中濃度も緩やかに減少することが見込まれ、血中濃度だけでは離脱徴候と思われる症状が起きたことは説明できない。しかしながら、向精神薬では一般に、血中濃度と向精神作用は必ずしも比例しない²⁸⁾。また、離脱徴候は高濃度からの急激な血中濃度低下や短半減期の精神活性物質で起きやすいことを考えると、本事例では本薬が長半減期の物質であっても、高濃度状態で本薬の投与を中止していることが離脱徴候の発現に寄与している可能性はある。なお、血中濃度も緩やかに減少する場合、離脱徴候も長期間にわたる²⁹⁾。

本事例では本薬の最高用量を10回にわたり反復投与されているが、10回ほどの少数回の投与で、果たして精神神経系の離脱徴候が起きるのか、という疑問は残る。向精神薬の短期間反復投与後の突然の服薬中断 (abrupt discontinuation) の際の離脱徴候についての文献は少ないが、9日間ほどのtemazepamの投薬後の突然の投薬中止でも離脱徴候は起きる³⁰⁾。また、日常臨床でも、初

診時に向精神薬が常用量内の最大量投与が行われた場合に、患者が種々の副作用に忍容できず、1週間以内の数日間の服用の後、患者が突然に服薬を中断し、その後、離脱徴候と思われる服薬中とは別の激しい精神神経症状に患者が数日から数週間にわたって苦しむことをしばしば経験する。こうした日常臨床における経験からも、短期間であっても精神活性物質が反復投与された後に、急激に当該精神活性物質を中断した場合には、激しい離脱徴候が起きることがあると考えられる。しかしながら、こうした日常臨床でしばしば経験する現象に関する報告・研究は、検索した限りでは乏しい。それは初診時に向精神薬を常用量内の最大量投与を行うという医師の処方行動自身が異常であり、諸外国ではそうした処方が行われていないいっぽうで、我が国ではそうした処方が稀でなく、これに問題を感じる医師が少ないことを示唆しているのかもしれない。

b. 抗てんかん薬開発早期における脳波測定の必要性

本薬が抗てんかん薬として開発中であったことを考えると、スクリーニング時もしくはベースライン時に脳波が測定されていないことに疑問を感じる。これは患者が幻聴や錯覚を思わせる症状を持ち、一時的には浮動性めまいも訴えていたところから、本薬がてんかんの閾値を下げて、側頭葉てんかんを誘発した可能性も考えられることから、脳波が測定されなかったことは残念である。ただし、側頭葉てんかんでは、精神症状が離脱期に増悪していることや、過覚醒もしくは躁状態となっていることは説明しにくい。しかしながら、離脱期の精神症状は、てんかんの発作後精神病状態であったと考えることもできよう。

本薬が抗てんかん薬として開発されているにも関わらず、なぜ筆者が本薬によっててんかんが誘発された可能性を考えるのかといえば、逆説的にも、抗てんかん薬が発作を誘発する現象が知られているからである^{31, 32)}。

さらに、脳波とともに、脳MRIなどの画像診断をスクリーニング時もしくはベースライン時に

実施しておくことが、脳の器質的疾患の除外のために望ましいと考える。

c. 治験担当医師の専門性は問題なのか？

本事例の治験責任医師は認定内科医で中枢神経領域の薬剤の多くの治験実績を持つが、精神科・脳神経内科等の中枢神経領域の専門医ではない。治験分担医師も精神科・脳神経内科等の専門医ではない。治験責任医師や治験分担医師が精神科・脳神経内科等の専門医であれば、本事例で適切な処置を行っていたか否かは不明である。たとえば、本被験者が退院後に規定外診察に来院した際に、その精神症状に離脱徴候の可能性があることを看破することは、プロトコルに離脱徴候の可能性について記載されていないければ、たとえ外来で規定外診察を行った医師が精神科・脳神経内科等の専門医であろうとも、著しく困難であったと思われる。

一方、本試験の医学専門家には、国内・海外の中枢神経領域、臨床薬理の専門家が入っていた。治験実施計画書の作成・改訂の委員会には、中枢神経領域の専門家が含まれており、薬事法規やGCP^{33, 34)}、ICH基準や国内通知等に具体的な規定がなくとも、本薬の精神活性の可能性を想定し、プロトコルで精神症状に注意を促すことは、ある程度可能であったと思われる。

d. 試験薬再投与の可能性を開くべき

しかしながら、外来で規定外診察を行った医師が精神科・脳神経内科等の専門医であった場合、本被験者を入院させた上で、精神症状に対し何らかの薬物療法（抗精神病薬もしくは抗不安薬等の投与）を行った可能性はある。だが、本被験者に起きた現象が本薬の離脱徴候であった場合、本薬の再投与なしでは、激しい離脱徴候から抜け出すことは困難だったのではなからうか。一般に、試験時の投薬期間後の被験薬の再投与はプロトコル上規定されておらず、ここに世界医師会「ヘルシンキ宣言」³⁵⁾におけるpost trial accessの問題が浮上する。類薬であるペランパネル水和物と本薬は別の化学物質であり、交叉耐性の可能性を斟酌したうえでもなお、本薬で離脱徴候が起きたので

あれば、類薬の投与では改善するとは限らないのである。精神活性の可能性のある被験薬では離脱徴候への対応策として、被験薬の再投与を可能とすべきである。

e. 離脱期における精神症状への対応

さて、本被験者を規定外診察した際に、重篤な精神症状が出現していることを対応した医師が看取できたとする。その場合に、再入院の後、いかなる処置が可能であったらうか。本被験者が入院を拒否した場合に、非自発的入院が可能な体制であったらうか。さらに、治験中の薬剤の投与に関連して起きた精神症状に対し、どのような向精神薬療法が可能であったらうか（重篤な精神症状により入院に至った患者に対し、向精神薬療法を行わずに経過観察するならば、それはどのように正当化できるであろうか）。

本薬と本被験者の精神症状の治療のために用いる向精神薬の薬物相互作用の可能性を考えると、本事例で向精神薬療法を行うことは容易なことではない。医原病カスケード（Cascade iatrogenesis）³⁶⁾に陥り、病状が複雑化・重篤化してしまう可能性があるからである。事前にプロトコル内で、本薬の離脱期に生じた精神症状に対する向精神薬療法について、本薬の薬理学的プロフィールに鑑み、いかなる対応を行うのかを定めておかなければならない所以である。事前にプロトコルで対応策を決めておかないと、精神症状発現時に、日常診療と同様の向精神薬療法で良いのか、それとも新薬候補物質の薬理学的プロフィールを考慮して対応しなければならないのかを、被験者に対応する現場の医師が判断しなければならず、判断に迷いが生じ、処置が遅れる、あるいは不適切となる可能性がある。また、前項で述べたように、本被験者の精神症状を離脱徴候であると考えるのであれば、本薬の再投与なしで本被験者の精神症状が改善したかどうかは疑問である。

f. 自殺リスク評価尺度

本試験では、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS）が自殺リスクの判断に用いられている。C-SSRS

はしばしば臨床試験で自殺リスク評価のゴールドスタンダードとして用いられているが、その信頼性には疑義が呈されている³⁷⁾。本被験者は「幻聴・幻視」の出現前のDay 11にはC-SSRSが検査されているが著変なかった。「幻聴・幻視」の出現後のDay 14午後の規定外診察の際に、C-SSRSで評価されていたら、どのようになっていたであろうか。本被験者の遺した手記を参考にDay 14夜からDay 15朝までのC-SSRSを推定すると、C-SSRSの“Suicidal ideation”の“1. Wish to be Dead”と“2. Non-Specific Active Suicidal Thoughts”がYesだが、その他の3～4の項目については判断できる情報がない。“Intention of ideation”についても、判断できる情報がない。しかし、本被験者は、C-SSRSによる評価を退院までの間に少なくとも5回受けており、Day 14午後の規定外診察の際に、C-SSRSで評価しようとするれば、本被験者から協力が得られたのではないだろうか。その場合、規定外診察時に自殺リスクが高いことが判明した可能性はある。むしろ、同意取得時に本試験で精神症状の出現する可能性や自殺リスクがあることを被験者に十分に説明し、同意を得なければならないことは言うまでもない。さすがに、被験者も精神症状が出現した時に、それが深刻な状況であることを認識し、速やかに医師や看護師に対し精神症状の出現を申告できたのではないだろうか。

5. GCP適合性に関する考察

本調査報告書では、GCP適合性については、「3.2 治験実施医療機関及び治験依頼者の対応について」という項目に、「被験者の管理」「被験者に対する情報提供」「治験実施医療機関の治験実施体制」「治験依頼者の治験管理体制」の4点から見解がまとめられている。そして、4つの点を包括する見解として「『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』（以下、「GCP」）の規定からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかった。」とし、「健康成人を対象とした試験における被験

者の死亡という転帰の重大性を考慮すると、GCPの理念に従い、より配慮を要すると考えられる以下の事項が認められた。」として、この4つの点に関する検討結果が述べられている。しかしながら、検討結果の記載を読むと、「GCPの規定からの重大な逸脱に該当しない」と解することは困難な内容となっている。そう考える理由を、以下に述べる。Table 5に、参照しているGCP省令条文の全文を示す。

a. 被験者の管理

「被験者の管理」の項目では、事実関係について「本被験者は、規定外来院時に酷く怯えた様子であり幻聴及び幻視等の症状を訴えていたにもかかわらず、症状が未回復のまま精神科の医師による診察を受けずに帰宅し、その翌日に異常行動による死亡が確認された。」「治験責任医師は規定

外来院時に本被験者に心療内科の受診を勧めてはいるが、被験者本人が受診を希望しなかったことから、翌日の経過確認連絡のみとの措置をとっていた。しかしながら、その後の経緯を考慮すると、治験責任医師は、本被験者に対し、速やかに精神科等の医師による診察を受けさせることが適切であったと考える。」と記述されている。また、専門委員の意見として「被験者本人が自主的に来院した規定外来院時に、治験実施医療機関に入院するよう促し、厳格な監視下におくことが最も現実的な対応であったのではないか」「入院期間中Day 13以降の診療録及びDay 12以降の看護記録に全く記載がないことは問題であり、被験者からの申告に加えて、被験者の状態を医療関係者が詳細に観察すべきであった」とある。

これに対応し「GCPにおいては、治験実施医療

Table 5 Related provisions of the Good Clinical Practice Ordinance cited in the report

<p>「a. 被験者の管理」における参照： (被験者に対する責務) 第45条 (中略) 3 実施医療機関の長及び治験責任医師等は、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に、必要な措置を講じておかなければならない。 (後略)</p>
<p>「b. 被験者に対する情報提供」における参照： (文書による説明と同意の取得) 第50条 治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。</p>
<p>「c. 治験実施医療機関の治験実施体制」における参照： (実施医療機関の要件) 第35条 実施医療機関は、次に掲げる要件を満たしていなければならない。 1) 十分な臨床観察及び試験検査を行う設備及び人員を有していること。 2) 緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること。 3) 治験責任医師等、薬剤師、看護師その他治験を適正かつ円滑に行うために必要な職員が十分に確保されていること。</p>
<p>「d. 治験依頼者の治験管理体制」における参照： (医療機関等の選定) 第6条 治験の依頼をしようとする者は、第35条に掲げる要件を満たしている実施医療機関及び第42条に掲げる要件を満たしている治験責任医師を選定しなければならない。</p>

文献33より抜粋。

機関及び治験責任医師等の責務として、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう措置を講ずることが規定されている。」と記載している (Table 5の第45条第3項)。このようにGCP省令に規定される有害事象に対する適切な医療の提供が履行されていないにも関わらず、GCP省令の規定からの重大な逸脱はなく、GCPの理念に従い、より配慮を要する事項であると機構が結論していることには論理矛盾がある。

これを少しく敷衍すれば、規定は理念を述べたものであって実質的に措置を講ずることを規定したものではないと、本調査報告書で述べているに等しい。あるいは、日本の薬事法制が医師の行為を規制できないことによる矛盾ともいえる。第45条第3項は事前の措置のことを規定しており実際に適切な医療を提供しなかった場合には規定に反していることにはならない、という趣旨ならば、GCPガイダンス³⁴⁾「被験者の治験参加期間中及びその後を通じ、治験に関連した臨床上問題となるすべての有害事象に対して、十分な医療が被験者に提供されることを保証すること。」と矛盾するし、そもそも精神科医による必要な診察を受ける体制がとられていなかったのだから事前の措置は問題なかったとも言えない。さらに、GCP省令の規定に反していないというのが正しい解釈であるならば本事案の再発防止のためにはGCP省令の改正が必要になる。規定外来院時に心療内科医を受診することは被験者が頑なに拒否したとあるが、この時点で「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」(以下「FIH試験ガイダンス」)³⁸⁾にある緊急対応を実際に試みたのか否かについては、本調査報告書に記載が見当たらない。

b. 被験者に対する情報提供

「被験者に対する情報提供」の項目では、事実関係として「治験実施医療機関は、類薬であるペランパネルにおいて自殺企図の副作用が報告されていることに関して、同意説明文書に記載されていなかったが、本試験の同意説明時に、検査項目であるC-SSRSの説明に合わせて、中枢神経系

の薬剤において一般的に自殺念慮のリスクがあることを、口頭にて説明していた」ことや、また、ペランパネルの添付文書の重要な基本的注意の項に、「攻撃性・敵意、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取りあうように指導すること」と注意喚起されていることが記述されている。この点について、「当該内容は被験者の生命及び社会生活に影響を与える重大な事象であることを踏まえると、機構は、被験者に対する同意説明時には、当該内容についても文書を用いる等、十分な説明を行い、心身の変調が生じたら速やかに申告するよう被験者に求めることが適切であったと考える。」と述べ、また、専門委員の意見として、「本被験者はDay 12から幻視・幻聴が発現していたにもかかわらず、入院中に訴えていなかったことから、同意取得時の事前の説明において、リスクが高いことを十分に説明できていたのか疑問であり、機構の見解のとおり、自殺に関連するリスクに対する説明も文書を用いて行うことが適切であった」とある。

これに対応し「GCPには、被験者を治験に参加させるときは、予め治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明をすることが規定されている。」と記載している (Table 5の第50条第1項)。この点についても、類薬であるペランパネルで報告されている自殺企図の副作用について同意説明文書に記載の上、本被験者に対し十分に理解できるように説明していなかったのだから、GCP省令の規定による文書による適切な説明が行われていないことを示しており、機構がGCP省令の規定からの重大な逸脱ではないと判断し、GCPの理念に従い、より配慮を要する事項である、と結論していることには無理がある。

c. 治験実施医療機関の治験実施体制

「治験実施医療機関の治験実施体制」の項目では、事実関係として「本薬は類薬における知見及び非臨床試験成績より、中枢神経症状の発現に特に注意を要する品目であるが、本試験の治験責任

医師・治験分担医師の中に精神科・神経内科等の中枢神経領域を専門とする医師がおらず、治験実施医療機関にも精神科・神経内科等の中枢神経領域を専門とする医師はいなかった。治験実施医療機関では、被験者の症状に応じて専門的な対応が可能な医療機関を選択し、治験責任医師又は治験分担医師同行の上で対応を依頼する運用とされていた。」と記述され、規定外来院時の対応については上記「a. 被験者の管理」と同じことが記述されている。

これに対し「GCPには、治験実施医療機関の要件として、緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができることが規定されている。」(Table 5の第35条第1項第2号)「機構は、治験担当医師にとって専門外の有害事象が認められた場合は、結果としてその講じるべき措置をより慎重に判断することが適切であったと考える。」と述べている。この点においても、緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができるような体制が取られていなかったのだから、機構がGCP省令の規定からの重大な逸脱ではないと判断し、GCPの理念に従い、より配慮を要する事項であるとしていることには無理がある。

d. 治験依頼者の治験管理体制

「治験依頼者の治験管理体制」の項目では、事実関係として、「本薬は中枢神経症状の発現に特に注意を要する品目であったが、治験依頼者は精神科を専門とする医師のいない治験実施医療機関に治験を依頼していた。また、治験実施医療機関では対応できないような有害事象が発現した際の対応について、治験実施医療機関と十分な協議をしていなかった。」と記述されている。

これに対し「GCPにおいては、当該治験を適切に実施する上で求められる要件を満たした治験実施医療機関及び治験責任医師を選定することが規定されている。」(Table 5の第6条)「機構は、治験依頼者は本薬のリスクを踏まえた要件を満たす治験実施医療機関又は治験責任医師・治験分担医師を選定する、あるいは治験実施医療機関が対応困難な有害事象が発現した場合の専門の医師との連

携体制についてより具体的な検討を促すことが適切であったと考える。」としている。この点についても、同様に機構がGCP省令の規定からの重大な逸脱はなく、GCPの理念に従い、より配慮を要する事項であるとしていることには無理がある。

以上a, b, c, dで述べた内容は、本調査報告書がGCP省令に反すると解される事実を述べつつ、省令の規定に対する重大な逸脱ではないが理念に従いより配慮を要する、という無理な論理展開をしていることを示唆しており、一般社会に対するより合理的な説明が求められる。

また、本項目で示された以下の専門委員の意見は、FIH試験ガイダンスの運用実態、精神保健福祉法に定める非自発的入院の制度の運用実態などを踏まえて、今後さらにその適否の検討を要すると筆者は考える。

- 第I相試験専門の治験施設において精神科医を治験責任医師等に選定すべきとなると今後の治験への影響は大きい。
- 類薬で自殺企図等が注意喚起される治験薬を用いる場合には、精神科医や神経内科医の診察が可能な機関に依頼をするか、治験責任医師等に精神科医や神経内科医を含めることが適切である。
- 精神保健指定医を治験責任医師等を含めるとともに、家族等の保護者の関与も事前に検討できたのではないか。

6. 本調査の示す今後の対応

今後の対策については、本調査報告書の「3.3 今後の対応について」にまとめられており、その概要が別添1に要約されているので、この概要版からさらに要約した(Table 6)。

この記載内容の大部分は通常の治験でも当然とされてきた事項の域を出るものではなく、少なくとも(1)の1, 2, 3, (2)の1, 3, 4はこれを適切に行わなければGCP逸脱又は違反とみなすべきであり、TGN1412事件の後に欧州でガイダンスが

Table 6 Summary of preventive measures proposed by the regulatory authority

(1) 治験依頼者における対応

1. 被験薬のリスクに応じた対応が可能な治験実施医療機関・治験責任医師等を選定。
2. 重大な転帰につながる有害事象について医療機関に十分に説明，被験者に文書で情報提供。
3. 当該有害事象に対応可能な医師が参加，又は連携体制により即時対応を可能とする。
4. 中枢神経系薬剤の場合には有害事象診断が可能な機関での実施・家族等の関与を検討。

(2) 治験実施医療機関における対応

1. 発現が想定され重大な転帰につながる有害事象は被験者に文書で情報提供，心身の変調を速やかに申告するよう伝達。
2. 重篤な事象発現時には入院期間延長等の措置の可能性，症状によっては精神保健指定医への依頼，家族等に連絡を取る可能性を説明，同意を得る。
3. 被験薬の性質により終了後も有害事象が発現する可能性があることを理解し，被験薬投与終了後も有害事象発現の有無を確認，記録を取る。
4. 重大な転帰につながる可能性のある事象が発現した際には臨床経験のある専門の医師の意見を参照する等の連絡体制を整備。

文献10より筆者にて要約。番号は筆者による。

作成され³⁹⁾，日本でもFIH試験ガイドランスが作成された際のような，化合物自体や，治験の実施体制，実施方法に対する分析に基づく新たな対策の提案とはなっていない。新しい点といえば，中枢神経系薬剤の場合における，家族の関与や，精神保健指定医との連携体制の検討程度であり，いずれも実際に機能させるためには様々な詳細な検討が必要な課題である。

7. まとめ

以上，本事案の経緯を臨床的観点から概括し，その後，精神病理学的検討を経て，臨床薬理学的に問題点を抽出し，さらにGCP省令への適合性について考察した。本事案は，日本国内で実施されたヒト初回投与試験（FIH試験）で被験薬の反復投与を受けた後，被験薬からの離脱期に被験者が重篤な精神症状により自死したという深刻なケースである。FIH試験は被験薬の人体での振る舞いが未知の段階での試験であるため，いかに基礎研究を積み重ねようと，FIH試験で何が起きるかは完全には予測できない。また，人体に使用するための医薬品の開発を目的とする以上は，FIH試験を避けて通ることはできない。過去にFIH試

験では，2006年に英国でTGN1412事件が，2016年にはフランスでレンヌ事件が起き，世界中の医薬業界を震撼させた。そして，それら諸外国の規制当局は綿密な調査を行い，また，医薬学者らも学術誌でこれらの事件について真摯なる検討を重ねた。いずれも1か月以内にプロトコル等資料が公表され，約1～4か月以内に行政・第三者専門委員会による報告書が公表されている^{8, 40)}。

今般わが国で起きたFIH試験後の被験者の死亡は，これら諸外国のFIH試験関連の重大事件に比肩する大事件である。当然のことながら，世界の医薬業界からの関心も高い。しかしながら，情報公開は，英仏で発生した事件に比して遅く，限定的であり，報道や専門家による論評も極めて乏しい。

本事案は，精神活性物質の臨床試験では，被験薬の投与が終わってからもなお，被験薬由来の精神神経症状が出現する可能性があること（場合によっては，精神神経系の後遺障害のリスクもあるであろう）を，我々に改めて認識させた。再発予防策は真剣に考えれば考えるほど難しい。まず，FIH試験という，人類に初めて当該新薬候補物質を投与する試験で有害事象が起きた場合に，当該物質の使用経験が乏しく，病態の把握が困難であ

る。さらに本事例のように精神神経症状が生じた場合に、精神神経症状には客観的な指標が乏しく、患者や医師の主観に負うところが大きいので、症状評価が困難である。そして、有害事象が顕在化した時期が、被験薬を投与した後、経過観察期を経て退院した後のことであり、通常であれば、有害事象を予期しえない時期であった。このように本事例がFIH試験であることや、有害事象が退院後に顕在化した精神神経症状であることに由来する対応困難なケースであったことを考慮に入れてもなお、今後の臨床試験の安全性の確保の

ためには、行うべき対策があるだろう。精神科医など、向精神薬を日常的に処方する医師であれば、抗てんかん薬という精神神経系の疾患をターゲットに開発する薬には、精神活性があることを想像することはたやすい。そして、精神活性物質が離脱期にも精神神経症状を起こすことがあることは、服薬遵守性の悪い患者への向精神薬の使用経験から熟知しているものである。こうした診療現場で毎日のように遭遇する問題が、今後の治療に活かされることを祈念してやまない。Table 7に、本稿の考察から再発予防策を抽出した。

Table 7 Improvement strategy to prevent similar cases

- 類薬の知見や基礎研究の結果、標的疾患の性質（特に中枢神経系疾患）、薬理学的機序等より、新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時は、当該新薬候補物質の投与期間中ではもとより、投与後の離脱期に精神症状が発生・顕在化することがある。これに即応できるよう、遅滞なく精神医学的な判断と処置（非自発的入院を含む）を行える体制を整備してから、治療を開始する。そのためには緊急時における精神医学的評価・対応に長じた医師および精神医療における十分な経験を有する看護師等の医療従事者の参画が適時必要だが、併せて臨床試験に関する適切な知識（臨床試験の十分な経験があるとなお良い）のある人物であることが望ましい。
- 新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時は、治験責任医師および治験分担医師は、研修等により精神医学的な基礎知識を修得した者が治験業務に従事すべきである。
- 新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時は、脳MRI検査および脳波をスクリーニング時もしくはベースライン時に行うべきである。また、精神症状出現時に、可及的速やかにこれら検査を再度実施する。
- 新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時は、同一被験者に対し、当該物質の漸増・漸減を基本とし、それが不可能である場合は、科学的・倫理的に正当化可能な理由を明らかにする。
- 新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時は、精神症状が出現した場合に、どのような精神症状に対していかなる向精神薬をどのタイミングでどの用量で投与するか、あらかじめプロトコルに定めておく必要がある（できれば、フローチャート化しておく）。その際、当該新薬候補物質と治療に用いる向精神薬との相互作用の可能性を、当該新薬候補物質の薬理学的プロフィールから推測した上で、薬学的治療戦略を決定し、プロトコルに記載する。
- 当該新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時、その離脱期に精神症状が発生・顕在化した場合、それが当該新薬候補物質からの離脱徴候であることがある。この場合、被験者の精神症状に対処する医師の判断で、必要に応じて当該新薬候補物質を再投与することを許容することとし、その際の判断の基準や用量・投与のタイミング等をプロトコルに記載しておく。
- 当該新薬候補物質に精神活性がある可能性のある時は、有害事象としての自殺念慮や自殺行為の生じる可能性について検討し、被験者に対しその可能性を十分に説明し、文書で同意を得る。なお、一般に精神活性物質では、幻覚妄想状態や抑うつ状態、不安状態等を生じることがあり、それが自殺念慮や自殺行為に結びつく可能性があると考えらるべきである。また、現時点では、信頼性の高い自殺リスク評価の方法は確立していないことに留意すべきである。
- 以上は、ヒト初回投与試験（FIH試験）では、当該新薬候補物質の人体での振る舞いが十分に予測できないので、特に重要である。したがって、精神活性がある可能性のある新薬候補物質のFIH試験についての検討事項を明らかにした上で、国が施設要件や従事者要件、実施要件を定め、認証制度を創設する。

本事案を受けて、英国でTGN1412事件の後に第I相試験認証制度が設けられたことに倣い⁴¹⁾、日本におけるFIH試験ガイドランスの運用実態を踏まえ、かつ、精神活性がある可能性のある新薬候補物質のFIH試験についての検討事項を明らかにした上で、早期臨床試験の施設要件、従事者要件、実施要件を定め、国による認証制度を創設する方向へとさらなる検討が行われることが望まれる。

利益相反

本稿に関し、筆者には日本精神神経学会利益相反(COI)指針に鑑み、申告すべき利益相反はない。

付記

本稿は国家機関より公表された調査報告書を主たる情報源とし、学術論文・規制文書等の公表情報のみを用いたレビューである。

謝辞

「5. GCP適合性に関する考察」については、栗原千絵子氏に助言を得た。

文献

- 1) エーザイ株式会社PR部. E2082の臨床第I相試験(治験)における死亡例の発生について. News Release. No.19-58. 2019年7月30日 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.eisai.co.jp/news/2019/pdf/news201958pdf.pdf>
- 2) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltzis N. Cytokine storm in Phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN 1412. *NEJM*. 2006 Sept 7; 355(10): 1018-28.
- 3) Chairman: Duff GW, Expert Group on Phase One Clinical Trials. Final Report. Dec. 7, 2006.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Kerbrat A, Ferré JC, Fillatre P, Ronzière T,

- Vannier S, Carsin-Nicol B, Lavoué S, Vérin M, Gauvrit JY, Le Tulzo Y, Edan G. Acute Neurologic Disorder from an Inhibitor of Fatty Acid Amide Hydrolase. *NEJM*. 2016; 375(18): 1717-25.
- 7) Version anglaise: Report by the Temporary Specialist Scientific Committee (TSSC), “FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase)”, on the causes of the accident during a Phase 1 clinical trial in Rennes in January 2016. 2016 Apr 25.
- 8) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 棚島次郎. 「レンヌ事件」について: フランスにおける第I相試験死亡事故の教訓. 臨床評価. 2017; 45(1): 45-65.
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 佐藤岳幸. First in Human試験: 行政の取組み. 2011年9月23日 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000164286.pdf>
- 10) Anonymous. エーザイ(株)の治験における被験者の死亡事案に係る調査結果の概要 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000571932.pdf>
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 藤原康弘. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長宛 調査報告書. 薬機発第1127020号 令和元年11月27日 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000571933.pdf>
- 12) 厚生労働省. 治験における健常被験者死亡の報告について. 令和元年7月30日付 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000571855.pdf>
- 13) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課. 健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に係る調査結果の公表について [cited 2019 Dec 2]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08131.html
- 14) National Institutes for Health, U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of E2082 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03402178 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03402178>
- 15) フィコンバ錠 2mg, 4mg 添付文書 [cited 2019 Dec 2]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/170033_1139014F1022_1_04
- 16) A Study to Evaluate the Pharmacodynamic Activity

- of E2082 in Adult Participants With Photosensitive Epilepsy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03686033 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03686033>
- 17) Schultze-Lutter F, Schmidt SJ, Theodoridou A. Psychopathology—a precision tool in need of re-sharpening. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 446. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00446.
 - 18) American Psychiatric Association. The principles of medical ethics with annotations especially applicable to psychiatry, 2013 edition [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/ethics>
 - 19) Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Batail JM, Lancon C, Masson M, Dumas G, Cermolacce M. Making psychiatric semiology great again: A semiologic, not nosologic challenge. *Encephale*. 2018; 44(4): 343-53.
 - 20) Kaufmann C, Agalawatta N, Outhred T, Malhi GS. Phenomenal insight: Pareidolia-I see? *Aust N Z J Psychiatry*. 2019; 53(1): 89-90.
 - 21) 濱田秀伯. 精神症候学. 東京：弘文堂；1994.
 - 22) 濱田秀伯. 精神医学エッセンス. 東京：弘文堂；2005.
 - 23) Jacobowski NL, Heckers S, Bobo WV. Delirious mania: detection, diagnosis, and clinical management in the acute setting. *J Psychiatr Pract*. 2013; 19(1): 15-28.
 - 24) 日本薬学会. 薬学用語解説 離脱症候 [cited 2019 Dec 2]. Available from: <https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%e9%9b%a2%e8%84%b1%e7%97%87%e5%80%99>
 - 25) Kennedy JD, Schuele SU. Neocortical temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012; 29(5): 366-70.
 - 26) Rizvi S, Farooq F, Shagufta S, Khan AM, Masood Y, Saeed H. Postictal mania versus postictal psychosis. *Cureus*. 2018; 10(9): e3338.
 - 27) Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr*. 2016; 21(3): 247-57.
 - 28) 仙波純一. 精神科薬物療法のプリンシプル. 東京：中山書店；2012.
 - 29) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th eds. American Psychiatric Publishing: Arlington; 2013.
 - 30) Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Kales JD. Quazepam and temazepam: effects of short- and intermediate-term use and withdrawal. *Clin Pharmacol Ther*. 1986; 39(3): 345-52.
 - 31) Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998; 39(1): 5-17.
 - 32) Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48(5): 394-8.
 - 33) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年厚生省令第28号.
 - 34) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて. 平成24年12月28日 薬食審査発1228第7号. (最新改正前).
 - 35) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
 - 36) Potts S, Feinglass J, Lefever F, Kadah H, Branson C, Webster J. A quality-of-care analysis of cascade iatrogenesis in frail elderly hospital patients. *QRB Qual Rev Bull*. 1993; 19(6): 199-205.
 - 37) Giddens JM, Sheehan KH, Sheehan DV. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS): Has the “Gold Standard” Become a Liability? *Innov Clin Neurosci*. 2014; 11(9-10): 66-80.
 - 38) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「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」について. 平成24年4月2日 薬食審査発0402第1号.
 - 39) 安全性評価研究会 フェ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 (EMA), 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. EMEA/CHMP/SWP/294648/2007.]

- 40) 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.

- 41) J-CLIPNETの活動—グローバル早期臨床開発の基盤整備. 臨床評価. 2008 ; 35 (3).

(投稿日 : 2019年12月 4日)

(受理日 : 2019年12月15日)

(公表日 : 2019年12月23日)

* * *