

FIH試験とは？

2025/12/6 上級者臨床研究コーディネーター養成研修

FIH試験とは

First-in-Human (FIH) 試験は、動物実験で安全性が確認された新薬を初めて人間に投与する第I相臨床試験のことです。

<目的>

- 安全性と忍容性の評価
- 最大耐量 (MTD) の決定
- 薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) の初期評価

<対象>

通常は健康成人であるが、抗がん剤などは患者を対象とする

FIH試験を安全に行うためには

- FIH試験の安全性を確保するためのガイダンスが厚生労働省か

医薬品開発における非臨床から初期臨床試験への移行を支援するための基本的な考え方を示すものである

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

本ガイダンスは、医薬品開発における非臨床からの移行を支援するための基本的な考え方を示すものである。被験薬を予測し、さらに、被験薬の品質、非臨床試験及び実施について言及する。ヒトへの初回投与量の設定の実施にともなう被験者リスクを低減す

ヒトへの初回投与量の設定、それに続く用量漸増法及び臨床試験の実施にともなう被験者リスクを低減するための考え方を示すもの

令和元年、「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ドンス」が改訂。

<主なポイント>

- 非臨床試験からのリスク予測
- 初回投与量の設定根拠の明示
- 有害事象発生時の対応体制の整備
- 緊急対応手順の明文化
- 医療従事者の教育・訓練の義務化
- 被験者への説明、情報提供

なぜ、このような
ガイドンスが発出
されたのでしょうか？

過去の事例から学ぶリスク管理

事例①

【TGN1412事件】

発生日：2006年3月

場所：イギリス

治験薬：TGN1412（CD28スーパーアゴニスト型ヒト化モノクローナル抗体）

対象者：健康な成人男性8名（6名：実薬、2名：プラセボ）

目的：免疫系疾患（関節リウマチ、白血病等）治療薬の第Ⅰ相試験

投与量：0.1、0.5、2.0、5.0mg/kgの4用量を逐次ステップアップ

< 発生した有害事象 >

実薬0.1mg/kgを投与された6人全員投与数時間以内にサイトカインストームを発症

- ・ 高熱、頭痛、嘔吐
- ・ 急性呼吸不全、腎不全、肝不全などの臓器不全

< 原因と問題点 >

・ 非臨床試験との乖離

動物実験では重篤な副作用は確認されなかった

ヒトでは免疫系の反応が予想以上に強く発現した

・ 投与方法の問題

6名に同時並行で投与されたため、異常発生時に中止できなかった

・ 初回投与量の設定方法

NOAEL（無毒性量）に基づく従来の方法では不十分

< 教訓と対応 >

- ・ 欧州医薬品庁（EMA）や日本の厚生労働省がFIH試験のガイドラインを発表。
- ・ 段階的投与の導入
- ・ MABEL*（推定最小薬理作用量）に基づく初回投与量設定の普及
- ・ 緊急対応体制の整備と医療従事者の訓練が必須

* MABEL：Minimum Anticipated Biological Effect Level の略。

過去の事例から学ぶリスク管理

事例②

【レンヌ事件（仏）】

発生日：2016年1月

場所：フランス

治験薬：BIA 10-2474（FAAH(脂肪酸アミド加水分解酵素)阻害剤)

対象者：健常成人を対象とした第Ⅰ相試験

目的：疼痛緩和、精神疾患、接触行動の調整、神経疾患

投与方法：単回及び反復漸増経口投与試験、PK/PD試験、食餌影響試験

< 発生した有害事象 >

- ・ 反復投与パートの最終投与群で、6名中1名が投与後5日目に中枢性障害が発生
→その後脳卒中様症状を呈し、脳死を経て死亡
- ・ 残り5名も脳卒中様症状を呈し、後遺障害が懸念される神経学的障害が発生
MRIなどの検査で、**脳の壊死や出血など重篤な神経学的異常**が確認された

< 原因と問題点 >

- ・ **非臨床試験データの解釈の誤り**
非臨床試験時に高用量で脳に病変が見られていたが実施計画書に記載なし
- ・ **最大投与量の設定が不適切**
ヒト初回・最大投与量がラットのNOAELから計算されたことへの疑念
- ・ **安易な用量漸増**
PK/PDデータが適切に参照されなかった可能性

< 教訓と対応 >

- ・ 欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインが改訂。
- ・ 初回投与量の設定方法や安全性評価体制がより厳格化
- ・ FIH試験の企画・審査時に安全性を確認するためのチェックリストの整備
- ・ 倫理的配慮の強化

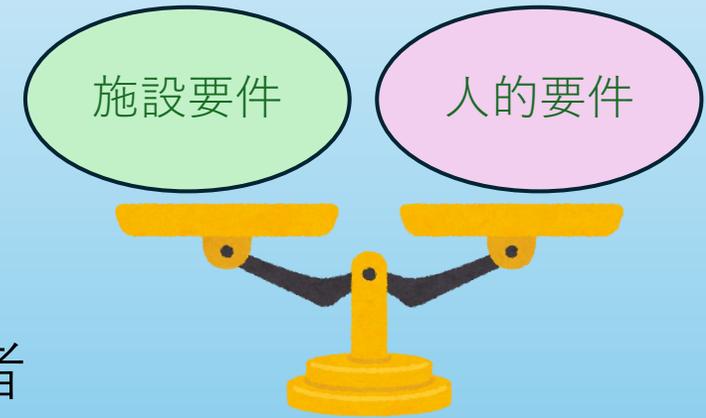
FIH試験に必要な体制と準備

<施設体制>

- 緊急事態に救命救急が対応可能な設備の設置
- 緊急対応可能な医療機関との連携
- 十分な専門知識と経験を持つ医師の常駐
- 適切なレベルの訓練を受け、経験を持つ医療従事者

<準備>

- 有害事象対応のシュミレーション
- 対応策の事前準備
- 投与記録や観察記録の正確な記載



ヒト初回投与試験(FIH試験)を含む 早期臨床試験のチェックリスト

- FIH試験の審査時に留意すべき項目をまとめ、それぞれに解説を加えたリスト。
- 一部はCRCとしても確認すべき留意事項として参考になる。

ヒト初回投与試験(FIH試験)を含む 早期臨床試験のチェックリスト

序文

我が国においても臨床研究法が制定され、臨床研究の手法が明確化されたこと、臨床研究中核病院を主体としたトランスレーショナル・リサーチの機運の高まりから、アカデミアを主体とした新しい治療法の開発が今後増加するものと考えられる。しかし、これまでヒトへ初めて投与を行う試験(FIH試験)のほとんどは企業主体の新薬治験として行われており、FIH試験の企画・実行を行った経験のあるアカデミアは数少ないのが現状である。これまで、我が国ではFIH試験は安全に施行されてきたが、一方で英国におけるTGN1412事件、フランスで生じたレンヌ事件はFIH試験が内在する危険性を知らしめるものであった。FIH試験の立案・実施にあたっては非臨床試験データの解釈、ヒトにおける安全性の確保、科学的な試験計画作成能力が求められ、この専門家として臨床薬理学者の参加は必須のものである。また、試験計画を審査する委員会においても必要な情報を適切に解釈したうえで審査する専門家の参加が望まれるが、その人材は充足しているとはいえない現状にある。これらの状況を鑑み、日本臨床薬理学会ではFIH試験に関するチェックリストを作成し、関係への便に供することとした。

FIH試験に求められるCRCのスキル

- プロトコル読解力とリスク感知力
- 実務遂行力と品質管理スキル
- 安全管理と有害事象対応力
- 被験者対応力と倫理性配慮の能力
- チーム連携と調整力
- 問題解決力と改善提案力
- 規制、制度理解

様々なスキル
を備えること
が重要！

CRCは…

- 安全性確保の**キーパーソン**
- 試験に関わる**全ての人たちの架け橋**

**未来の医療の発展を
支えていきましょう！**