「ファースト イン ヒューマン」用量の設定

はじめに

非臨床試験からヒト臨床試験への推移は医薬品の開発における重要なステップです。このステップに入る前に、過去のデータを検討するとともに、患者に投与する初回用量はとりわけ慎重に決定しなければなりません。

多くの革新的な医薬品では安全な初回用量の推定は十分に行われています。しかし、そのような推定では一部の候補化合物の重篤な有害反応を十分に予測できない場合もあります。ファースト イン ヒューマン治験を始める前には、必ず、危険因子と緩和措置を評価して検討しなければなりません。これらの危険因子は医薬品ごとに考慮する必要があります。

危険因子

危険因子は医薬品の作用機序と関係する可能性があります。したがって、以下を評価する必要があります。

関連する物質のヒトに対する過去の曝露
医薬品の構造
潜在的毒性の動物モデルによる証拠

危険に関するその他の考慮事項は以下のとおりです。

標的の性質
強度効果
用量反応関係性

一部の危険因子には特別な注意が必要となります。たとえば

代謝経路
関連する動物種とヒトとの遺伝子の相違

ファースト イン ヒューマンの用量を確立する上での考慮事項

臨床試験の初回用量は、薬力学、候補化合物の特性、提案された治験のデザインなどのさまざまな要素によって異なります。ファーストイン ヒューマンの用量を確立するために検討すべきその他の重要な要素は、以下のとおりです。

以下のような、関連するすべての非臨床データ薬理学的用量反応試験

薬理学的/毒性プロファイル
薬物動態試験
無毒性量 (NOAEL)
生体に対する曝露がどの副作用もその頻度や重症度が有意に増加しないレベルであること。これは考慮すべき最
も重要な情報です。

用量設定に対するアプローチ

第 I 相治験におけるファースト イン ヒューマン用量の推定には、以下の 2 つの標準的なアプローチがあります。

1. 毒性試験において証明された NOAEL に基づき、個人の成長も考慮に入れて、関連のある安全率を適用することでヒト
の初回用量を決定できます。
2. バイオテクノロジー由来の多くの医薬品の場合で、危険因子が特定されている場合は、ファースト イン ヒューマン用量は
推定最小薬理作用量 (MABEL) 基準の使用と関連のある安全率の適用によって確立されます。MABEL の推定には、入手可能なあらゆる関連非臨床データが考慮に入れられます。

安全率はリスクの基準を考慮して設定されます。たとえば、有効成分の新しさ、その生物学的効果、その作用機序、種特異性の程度、用量反応などです。

ヒト用医薬品委員会 (CHMP) は 2007 年にガイドラインを発行しました。それには、高リスク治験医薬品を使用したファー

スト イン ヒューマン治験のリスクを特定および緩和するための戦略がまとめられています。1

早期探索的治験における用量設定

ヒトに対するデータを早期に入手することで、ヒトに対する生理学/薬理学に関する知見、候補化合物の特性に関する知識、疾患に対する適切な治療標的を改善することができます。「早期探索的治験」(第 0 相) の概念はそのために開発されたものです。早期探索的試験は従来の治験とは異なるアプローチから構成されています。このような試験は第 I 相の前または初期段階で実施されます。人体への曝露を最小限とし、療法とする意図はなく、臨床忍容性の調査を目的とはしていません。

そのため、早期探索的治験は、異なった非臨床的裏付けによって開始されることがあります。そのような場合は、臨床試験の初回 (および最大) 用量の推定中に考慮される要素が異なる場合があります。

[glossary_exclude]追加資料

European Medicines Agency (2023). Scientific advice and protocol assistance. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/r

esearch-and-development/scientific-advice-and-protocol-assistance#ema-inpage-item-63019
- International Conference on Harmonisation (2009).*Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals.M3(R2)Step 4* Geneva:ICH.Retrieved 28 July, 2015, from https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2__Guideline.pdf
- National Institutes of Health (2015).*Principles and guidelines for reporting preclinical research*.Bethesda, MD:NIH.Retrieved 28 July, 2015, from http://www.nih.gov/about/reporting-preclinical-research.htm
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf[/glossary_exclude]

[glossary_exclude]□□□□

- Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf[/glossary_exclude]

□□□□

A2-2.02.6-V1.2