

薬生薬審発 1225 第 1 号
令和元年 12 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「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」の改訂等について

標記ガイドンスについては、「「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」について」（平成 24 年 4 月 2 日薬食審査発 0402 第 1 号）により、周知してきたところです。

今般、健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に関する調査結果報告書（令和元年 11 月 27 日薬機発第 1127020 号）等を踏まえ、医薬品開発におけるヒト初回投与試験の実施に当たって、被験者の安全性をさらに確保するため、下記の通り、ガイドンスの 3.4.2.h 及び 3.4.3 を改め、3.4.2.i を追加するとともに、所要の修正を行い、本日から適用することとしました。当該ガイドンスは、ヒト初回投与試験を対象とするものですが、今般改正した箇所については、医薬品の忍容性を評価するための開発初期の臨床試験を実施する際にも参考とし、さらなる治験の安全性確保に努めていただきますよう、貴管下関係業者等に対して周知方お願い申し上げます。

なお、新旧対照表及び改正後のガイドンスを参考として別添いたします。

記

3.4.2.h 有害事象／副作用の観察とモニタリング

試験デザインは、有害事象／副作用を十分に観察できるものとすべきである。また、起こりうる副作用を特定するために、被験薬の作用機序、非臨床薬理試験及び非臨床安全性試験による知見及び予想される反応の全てを利用すべきである。治験に関わる医療従事者は、これら予想される反応、あるいは当該反応以外の重篤な有害事象／副作用を見出すためのトレーニングを受ける必要がある。ヒトにおいて予想される有害



事象／副作用がある場合には、治験実施計画書にそれらに対する処置を予め記すべきである。また、それらに対応可能な治療薬、対応可能な医療従事者及び医療機関についても明確にしておく必要がある。抗悪性腫瘍薬の場合には、利用可能な支持療法、対症療法についても明確にしておく必要がある。

観察期間の長さ及び観察事項については、薬物動態 (PK)、薬力学 (PD) 及び安全性試験に基づいてその正当性を示さなければならない。長期間にわたる生理学的変化や回復性の悪い毒性が見込まれる場合は、特に注意して設定する必要がある。

また、被験薬のうち中枢神経症状をひき起こすもの、例えば、幻覚・妄想等により被験者が病識の無い状態に至る可能性のあるもの、類薬において幻覚・妄想の発現や自殺又は攻撃性・敵意に関する注意喚起が行われているものについては、被験者が心身に生じた症状を自ら説明することが困難なことや、自殺等の重大な転帰を生じさせるリスクがある。このような被験薬の治験を行う際には、治験依頼者は、有害事象／副作用の観察とモニタリングのために、被験薬や試験のリスクに応じて、精神科医や神経内科医の診察が施設内で可能な治験実施医療施設に治験を依頼する、治験責任医師・治験分担医師に精神科や神経内科の関係専門医を含める、適切な観察期間を設定することなどを検討すべきである。また必要に応じて、有害事象／副作用の評価観察のため、被験者の家族等、治験に参加する前の状況を知る者から情報を収集できるよう予め同意を取得することも一案である。

3.4.2.i 被験者への説明、情報提供

3.4.2.a に示したとおり、通常、初回投与試験では、一部の試験を除いては、被験者が治療上の恩恵を受けることは期待されておらず、被験者が患者であれ、健康人であれ、その安全性及び人権を確保すること並びに、臨床試験より得られる知見の重要性を周知することを考慮すべきである。

特に被験者の安全の確保のためには、治験実施時までには得られている非臨床試験及び臨床研究の結果並びに作用機序から発現が想定される有害事象及び類薬等の添付文書で注意喚起されているような有害事象等のうち、重大な転帰につながる可能性のあるものについては、治験を実施する医療施設に対して十分な説明を行うとともに、被験者に文書を用いて適切に情報提供を行う必要がある。なお、被験者が健康人である場合は、被験者からの有害事象の申告が、負担軽減費の減額や追加的な検査の実施等、被験者が期待しない結果につながることをおそれ、安全上重大な状況であっても、症状を十分に申告せず治験の継続を希望する可能性や、専門医療機関の受診又は観察期間の延長を拒否する可能性がある。そのため、特に健康被験者への情報提供に際しては、治験の科学的な意義並びに被験者の安全及び人権の確保が最優先されることを強調するとともに、被験者が心身の変調を含め生じた有害事象を漏らさず速やかに医療施設の従事者に伝え、それに応じて医療施設が当該有害事象に対して適切な対応をとることが、被験者の安全の確保のみならず、医薬品の科学的な理解の促進、及び医

薬品の適切な開発につながることを説明する必要がある。

この際の有害事象に対する適切な対応とは、精神科や神経内科の専門医の受診等に基づき必要な医療を提供することのみならず、必要があれば被験者の保護のために、有害事象が生じた被験者に対する治験を中止すること、緊急入院を行うこと、入院期間の延長、被験者の家族等へ被験者保護のために必要な連絡を取ること及び特に被験薬が中枢神経症状を来しうる場合は、中枢神経症状を伴う重大な転帰に至る可能性がある際に、精神保健指定医の診察を受けるよう協力を求めることを含む。

3.4.3 臨床試験の実施施設及び人員

ヒト初回投与試験は、適切な医療施設において、必要な教育と訓練を受け、初期段階の臨床試験（つまり第Ⅰ相、第Ⅱ相）を実施するために十分な専門知識と経験を持つ治験担当医師と適切なレベルの訓練を受けた経験を持つ医療従事者によって実施されるべきである。

この際、治験実施までに得られている非臨床試験及び臨床研究の結果、作用機序から想定される有害事象、類薬等の添付文書で注意喚起されているような事象等のうち、重大な転帰等につながる可能性のある事象については、治験依頼者と治験を実施する医療施設間で十分に共有した上で、それに対応する手段等が治験実施体制に含まれていることが必要である。具体的な手段はリスクに応じて様々な方法が考えられるが、治験実施計画に対応する検査を含めることや、3.4.2.hで示した有害事象／副作用の観察とモニタリング、そして想定される有害事象／副作用に対処可能な治験責任医師、治験分担医師等を治験実施体制に加えること、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、当該事象等について臨床経験のある、専門の医師の意見を速やかに参照する体制を整えること等が想定される。

治験に参加する医師や医療従事者は、試験デザインや被験薬、その標的、作用機序及び予想される有害作用について理解していなければならない。また、臨床薬理学に造詣の深い者と、臨床的な経験のある者との適切な協力関係が構築されていることが重要である。

実際に重大な転帰等につながる事象の発生に対応するために、臨床試験実施医療施設は、緊急事態（心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等）に対応可能な設備を備え、医師等を配置しておくべきである。また、専門外の事象が生じた場合の対応については、事前に他の医療機関の専門の医師／施設と連携し、即時の対応が可能な体制を構築しておく必要がある。そのために被験者の移動や治療に関する責任と業務遂行についての手順を備え、救命救急施設（外部を含む）を利用できるようにしておくべきである。

なお、ヒト初回投与試験は、一部の抗悪性腫瘍薬等を除き、単一の治験実施計画書として同一施設で実施するのが原則である。いくつかの施設が関与する場合には、適切な計画により全ての被験者の安全性を確保するための十分な情報伝達システムが

必要である。予期せぬ重大な被験薬の安全性情報は、このシステムにより迅速に参加施設に伝達すべきである。