

<sup>1151</sup> See European Medicines Agency (EMA), Evaluation of Medicines for Human Use, “Position Paper on Non-Clinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose,” CPMP/SWP/2599/02Rev 1, 23 June 2004.

<sup>1161</sup> No-observed-adverse-effect level (NOAEL).

<sup>1171</sup> For details see the guidance for industry *S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals*.

<sup>1181</sup> For details see guidance for industry *S2A: Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals* and *S2B: Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals*.

製薬業界、研究者および審査担当者への指針

探索的 IND 試験

(PDF version of this document)

合衆国保険社会福祉省

食品医薬品局

医薬品評価研究センター (CDER)

2006 年 1 月

薬理／毒性

製薬業界、研究者および審査担当者への指針

探索的 IND 試験

トレーニング・コミュニケーション・オフィス

薬物情報課 (*Division of Drug Information*) HFD-240

医薬品評価研究センター (CDER)

食品医薬品局

*5600 Fishers Lane*

*Rockville, MD 20857*

(電話) 301-827-4573

*<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

合衆国保険社会福祉省

食品医薬品局

医薬品評価研究センター (CDER)

2006 年 1 月

薬理／毒性

## 目 次

### I. はじめに

### II. 背景

#### A. 従来型の第 1 相の取り組み

#### B. 探索的 IND 試験による取り組み

### III. IND 申請における提出物の内容

#### A. 臨床に関する情報

##### 1. 序論および総合的臨床計画

##### 2. 試験の種類

#### B. 化学、製造および管理に関する情報

##### 1. 候補薬物に関する全般的情報

##### 2. 分析による候補薬物の特性の把握

#### C. 安全性プログラムの設計例

##### 1. 薬物動態またはイメージングに関する臨床研究

##### 2. 薬理作用が認められる用量を検証するための臨床試験

##### 3. 薬効に関連した作用メカニズムを評価するための臨床研究

#### D. GLP の遵守

### IV. 結論

### 添付文書

## 製薬業界および審査担当者への指針[1]

### 探索的 IND 試験

本指針は、本主題に関する米国食品医薬品局（FDA）の現行の考え方を示したものです。本指針は、これによって特定の権利を創出あるいは付与しようとするものではなく、FDA および一般国民を拘束する効力はありません。準拠すべき法令の要件が満たされる限り、本指針と異なった代替的な取り組みを行うことも可能です。代替的な方法を採用しようとする場合は、本指針の実施を担当する FDA の職員に連絡することにより、日程を決めて担当者と協議することができます。連絡先担当者が不明な場合は、本指針の表紙に記載した電話番号にお問い合わせください。

#### I. はじめに

本指針は、たとえば関連医薬品や治療用生物学的製剤の試験など、新薬臨床試験開始届（IND）申請（21 CFR 312）に基づいてヒトを対象とした探索的試験を計画する場合に、あらかじめ考慮が必要と考えられる前臨床段階および臨床段階における取り組み方法ならびに化学、製造および管理に関する情報を明確にする目的で作成されたものである。現行の規則では、IND の申請に義務付けられたデータの量に関し、研究の目的、計画したヒト対象試験の具体的内容、および想定されるリスクの判断によってかなり柔軟な対応が認められている。FDA では、IND 申請にあたって規則で要求されている情報の範囲を超えた情報がスポンサーから提出される例が少なくないことから、各スポンサーはまだ十分にこの柔軟性のメリットを活かしてないと認識している。本指針は、ヒトを対象とする限定的な初期段階の探索的 IND 試験に関し、試験の計画にあたって考慮が可能な製造上の管理ならびに前臨床試験および臨床試験の各取り組みについて解説を試みるものである。

本指針においては、探索的 IND 試験という用語は以下に該当する臨床試験を指している。

- 第 1 相の初期に実施される臨床試験であって、
  - ヒトへのばく露が極めて限られ、
  - 治療または診断を目的としないもの（例：スクリーニング試験、マイクロドーズ試験）
- これらの探索的 IND 試験は、用量漸増試験、安全性試験および忍容性試験など一般的に臨床薬開発計画に基づいて実施している従来の試験より前に実施する。探索的 IND 試験

での投与期間は当然に限定される（たとえば、7日間）。本指針は、新薬および生物学的製剤の試験において開発継続のためのフーズビリティ（実現可能性）評価を目的とした初期第1相臨床試験を適用対象とする。

FDAによる各指針文書は、本指針を含め、いずれも法的な拘束力を持たない。指針の目的は各主題に関してFDAとしての現行の考え方を示すものであり、法規に基づく遵守事項が具体的に引用されていない限り、一種の提言と考えることが望ましい。本指針において"should"という言葉が使用された場合、この表現はある事項を提言あるいは推奨するといった意味であり、当該事項を義務付けるものではない。

## II. 背景

FDAは、2004年3月に発表したクリティカル・パス報告書[3]において、成功の見込みが薄い被験薬[4]に投入される時間とリソースを軽減するために、成功の見込みがある候補薬物と見込みのない候補薬物をプロセスの初期段階で弁別することができる新しいツールが必要であるとの説明を行った。本指針では、スポンサーが有望な候補薬物の開発をより効果的に進めることができるよう、規制上の要件をクリアしながらヒト被験者を十分に保護し、しかもこれまでの慣習に比べて少ないリソースで実施することができる初期第1相探索的試験の取り組みについて記述を行った。

### A 従来型の第1相の取り組み

通例、医薬品の開発では、開発を継続する価値のある最も有望な候補薬物を特定するために大量の物質が生成される。これらの物質は総じて構造的に類似しているが、重要な点でそれぞれ性質を異にする。有望な候補薬物は、多くの場合、受容体の結合状況、酵素の活動に及ぼす影響、毒性効果、あるいは *in vitro* におけるその他薬理的パラメーター等を調べるための *in vitro* 試験モデルを利用して選別される。通常、これらの試験は少量の薬物を用いて実施することができる。これらの初期試験に合格した候補薬物は、*in vivo* の動物試験によって薬効および安全性の確認を行うために大量に調製される。通例、最終的に選別された単一の候補薬物によって IND 申請が行われ、その許可を得てヒト被験者に投与される。最初に投与を受ける被験者は健常ボランティアであることが多い。

ヒト試験を開始するためには、動物試験を通じて収集された当該薬物における薬理学上および毒性学上のデータの結果に基づく想定リスクに関する情報等、必要な情報を記載した IND を FDA に提出しなければならない (21 CFR 312.23(a)(8))。これらの安全性試験は、ラットやイヌを使用して行われる場合が最も多い。各試験は、ヒトに投与するにあたっての安全性の確保、毒性の目標となる器官に関する知見の把握、臨床用量と毒性用量との間の安全性マージンの推定、ならびに薬物動態および薬力学に関するパラメーターの予測を行うことを趣旨として設計される。これらの初期試験は、一般的に製剤の合成、動物の使用、試験室での分析、時間等に多大な投資が必要となり、リソースを大量消費するのが特徴である。多くのリソースが投入され、従ってヒト試験段階の評価で不合格と判明した候補薬物に対して行った大量の投資はすべて徒労に終わる。新規化合物 (NME) を対象とした IND のうち臨床試験段階を通過して販売承認申請 (NDA) の提出に至るものは 10 パーセントに満たないのが現状である [3]。また、動物試験では必ずしもヒトにおける動作を予測できないので、有望な新薬となる可能性のある候補薬物が、リソース上の制約によって開発を進めることができないといった事情もある。

現行の規則では、IND 申請に義務付けられたデータの量に関し、研究の目的、計画したヒト試験の具体的内容、および想定されるリスクの判断によってかなり柔軟な対応が認められている。しかし、各スポンサーはまだ十分にこの柔軟性のメリットを活かしてないと FDA では認識している。結果として、本指針に述べるような限定的な初期の第 1 相試験においても、規則で要求されている情報の範囲を大幅に上回る前臨床試験データが提出されるという現象が頻繁に起きている。

本指針は、関連医薬品や治療用生物学的製剤の試験など、新薬臨床試験開始届 (IND) 申請 (21 CFR 312) に基づいてヒトを対象とした探索的 IND 試験を計画する場合に、あらかじめ考慮が必要と考えられる前臨床段階および臨床段階における取り組み方法ならびに化学、製造および管理に関する情報を明確にする目的で作成されたものである。

## B. 探索的 IND 試験による取り組み

探索的 IND 試験は、通常、ヒトへのばく露を極めて限定し、治療または診断を目的としないで行う試験である。このような試験を行うことによって、いくつかの有用な目的を達

成することができる。たとえば、スポンサーは、以下のことを行う場合に探索的 IND 試験を役立てることができる。

- 実験系で明らかにされた作用メカニズムがヒトにおいても観察可能かどうかについての判断を行うこと（例、酵素の結合性や阻害性）。
- 薬物動態（PK）に関する重要情報を提供すること。
- PK または薬力学的（PD）性質に基づき、ヒトにおいて特定の治療効果をターゲットとした複数の候補薬物[5]の中から最も有望な主薬物を選別すること。
- さまざまな画像技術を駆使し、薬物の生体内分布の特徴を把握すること。

探索的 IND 試験は、試験の目的の如何にかかわらず、プロセスの初期段階において開発を継続すべき有望な候補薬物を特定し、見込みのない候補の切り捨てを行う上で有用である。従って、この試験を行えば、有望薬物の特定に必要な候補薬物の量を節約できるなど、被検者やリソースの所要量の軽減に貢献することが可能となる。上記趣旨により、本指針は、期間を限定し、限られた人数の被検者に限られた範囲の投与を行う試験を対象とする。

現行の規則では、探索的 IND 試験の場合、前臨床試験に関する要件について従来型の IND 試験に比べより柔軟な対応が認められている。しかし、本指針の対象となる試験を提出する各スポンサーはこれまでのところ必ずしも十分にこの柔軟性のメリットを活かしていない。IND の申請にあたって規則で要求されている情報の範囲を超えた情報がスポンサーから提出される例が少なくない。探索的 IND 試験では、特定の製剤について準薬理的（sub-pharmacologic）用量の投与を行うか、または毒性のない薬理的効果が期待される用量の投与を行うため、たとえば最大耐容量を求めようとする従来型の第 1 相試験に比べて被験者に対する潜在リスクは低い。また、IND 試験は用量制限毒性を求める従来型の第 1 相試験に比べて潜在リスクが低いことから、限定的な探索的 IND 試験の場合は従来型第 1 相試験に比べて前臨床サポートの負担が少なく済むか、さもなければ従来型第 1 相試験の場合とは異なった前臨床サポートで試験を開始することが可能である。[6]

FDA は、今後この初期第 1 相探索的 IND の手法を採用した試験が数多く行われることを期待している。本指針ではいくつかの潜在的な応用例について解説を行ったが、本書に

記載したものの以外にも応用できるものは多い。FDA としては、クリティカル・パスに関する施策を進めながら、ヒトによる初期試験を支援する上でどのような試験をどのような頻度で実施する必要があるかという点に関して FDA の考えを明らかにすることにより、新薬の臨床試験段階への投入を促進し、薬品開発の迅速化に繋げることができるものと考えている。

探索的 IND 試験は、目的とする効能の如何にかかわらずどのような新薬にも利用できるが、製造業者が重篤な疾患の治療薬を開発する場合にはこの手法が極めて有効である。探索的 IND 試験は、有望な候補薬物の特定が迅速かつ正確に行うことが可能であることから、重篤な疾患あるいは生命の危険を伴う疾病の治療に用いる新薬および生物学的製剤を開発する際の必要装備の一部として重要なツールになりうるものである。FDA は、これまでも、重篤な状態にあつて十分な代替治療法が見つかっていない患者を、治療目的による試験の対象とすることについて適切な範囲で柔軟な対応を行うことを約束してきた。

[7]

### III. IND 申請における提出物の内容

ヒトを対象にして試験を行う場合は、先ず最初に、一定の内容の情報を添付した IND 申請書を FDA に提出しなければならない(21 CFR 312.23「IND 申請内容と書式」を参照)。IND 申請の目的は、被験者に害を与えるような不当なリスクを排除することにある。提出が必要となる情報は、主に以下のとおりである。

- 臨床開発計画に関する情報
- 化学、製造および管理に関する情報
- 薬理および毒性に関する情報
- 試験候補薬物または関連化合物に関して実施した過去のヒト試験実績（該当する場合のみ）

以下の各セクションにおいて、上記のうちの最初の 3 点について詳述する。本指針では、はじめてヒトに対して実施する探索的 IND 試験のみを対象としており、すでに過去においてヒト対象試験を実施しているものについては解説していない。趣旨として一貫していることは、試験にもよるが、探索的 IND 試験を申請する場合の情報提出要件は、従来型



の IND 試験の場合に比べて柔軟性が高いということである。

## A. 臨床に関する情報

### 1. 序論および総合的臨床計画

従来型の IND 申請では、計画した臨床試験プログラムの理論的根拠を記載した上で、実施する臨床試験の想定結果を記載することが求められる。本指針が対象とする探索的 IND 試験は、範囲を限定した、単独の試験または複数の試験からなる特定の試験グループに焦点を絞って行うもので、これらの試験の結果を踏まえなければ開発計画を先に進めることはできない。したがって探索的 IND 試験の申請においては、化合物（複数種も可）の選択および単回の試験とするか複数の関連試験を実施するかを選択が同時点における開発計画全体についての既知情報になるので、この 2 点に関しての理論的根拠を明確にすることが必要となる。また、当該試験を完了した後、IND を中止 [8]する旨を併せて明確にしておくことが望ましい。

### 2. 試験の種類

有用と考えられる試験のデザインには、単回投与試験の場合と反復投与試験の場合の両方がある。単回投与試験では、一定の限られた人数の被験者（健常ボランティアまたは患者）に対して準薬理的 [9] または薬理的用量の投与を 1 回のみ行う。たとえば、マイクロドーズ試験の場合、薬物動態情報の収集または画像検査の実施またはその両方を行う目的によって少用量の投与を 1 回だけ行う。

反復投与試験は、薬理的または薬力学的なエンドポイントを定めてデザインすることができる。探索的 IND 試験の場合の投与期間は限定される（たとえば、7 日間）。探索的 IND の下で容量を段階的に増やして行う試験では、忍容性の限界を判断するのではなく、薬力学的なエンドポイントの評価を目的として試験をデザインすることが必要となる。

## B. 化学、製造および管理に関する情報

21 CFR 312.23(a)(7)(i) に定められた規則には、IND の申請に必要な化学、製造および管理（CMC）に関する情報は開発の進展段階に応じて異なる点が強調されている。臨床検査

プログラムではどの段階の研究であっても十分な情報を提出することによって研究対象である候補薬物の性状に関する適切な検証と強度、品質、純度および力価の確保を確実に行わなければならないが、この確実性を確保する上で必要な情報の量は、研究の進展段階、予定実施期間、剤型およびすでに入手可能となっている情報の量によって異なる。探索的 IND を申請する場合、以下に掲げた CMC 情報は、FDA において必要な安全評価を行うに足る概略報告書の形式で提出することができる。

スポンサーは、探索的 IND の申請書の冒頭において、候補薬物の化学性または製造におけるヒトへの危険有害性リスク（たとえば、関連化合物における既知のリスクの関与が認められた前臨床試験での特異的な所見など）の有無についての考え方を記載しなければならない（§ 312.23）。もしそのような潜在的リスクの存在が認められる場合は、リスク監視のための方策案を記載しなければならない。

FDA では、現在、現行の医薬品の製造管理と品質管理に関する基準（GMP）規則を遵守するための段階的アプローチについて、指針を策定中である。この指針が完成すれば、探索的 IND 試験に使用する薬物の製造または準備を計画する人々にとって有用な指針となるはずである。

#### 1. 候補薬物に関する全般的情報

以下において例外として注記されたものを除き、探索的 IND 申請において提出すべき化学および製造に関する情報の範囲と種類は、被験薬の使用に関する現行指針に記載されたものとほぼ同様である。[10] 各候補薬物（すなわち、活性成分）に関する情報は、以下の内容を記載した概略報告書の形式で提出することができる。

- 物理的特性、化学的特性および微生物学的特性、薬物の由来（例、合成品、動物由来、植物抽出物、バイオ技術由来など）ならびに薬効分類（例、放射性医薬品、免疫抑制、アゴニスト、アンタゴニストなど）等、候補薬物についての記述（例外については、以下の各セクションを参照）。
- 剤型についての記述および剤型に関する情報。
- ヒト対象試験で使用する薬物の処方または投与経路についての記述。経口投与の場合、スポンサーは、通常一般的に使用される錠剤、粉末、カプセルに加えて、サスペンジ

ヨンまたは溶液による投与を考慮することができる。点眼、吸入（塩基水溶液）または非経口投与の場合は、滅菌済みで非発熱性であることが確保されなければならない。生物学的候補薬物の場合は、ウイルス、マイコプラズマ、外来 DNA などによる製造関連の汚染を排除しなければならない。添加剤は、一般に安全と認められた[11]製品か、もしくは同一の投与経路、同一の投与量のもを対象に合衆国で承認もしくは認可された処方の一部である製品、[12] または適切な動物試験を通じて十分な適格性を認められた製品でなければならない。

- 候補薬物の製造に使用する添加剤のグレードと品質（例、USP、NF、ACS など）（使用したことが製剤の外見に反映されるコンポーネントと、外見には現れないが製造の過程で使用されるコンポーネントの双方を含む）。
- 製造業者の名称と所在地（製造業者とスポンサーが異なる場合）。
- ヒト対象試験を前提とした前臨床試験に使用する候補薬物の製造ロットの製造方法（製造方法および梱包手順に関する簡潔な記述ならびに容器および施栓系に関する記述を記載する）。原薬に関しては、使用する出発原料のリスト、試薬、溶媒、使用触媒および候補薬物を調製するための精製工程を記載する。無菌製剤の場合は、殺菌工程および無菌性を確保するための管理方法を記載する。生物学的製剤／バイオ技術由来製剤の場合は、原料物質（例、マスター・セル・バンクなど）を特定の上、発現系（例、発酵方法など）、採取方法およびウイルス汚染の可能性の排除と不活性化の方法を記述する。これらの情報の提示にあたっては、すべての使用材料を記載した詳しいフロー・ダイアグラムを作成するのが一般的でありかつ最も効果的ゆえ、このフロー・ダイアグラムを使用する方法を推奨する。
- 製剤の定量的組成
- ヒト対象試験を前提とした毒性試験に使用する候補薬物製造ロットの試験結果または成分分析証明書に伴う性状、強度、品質、純度および力価を確保するための適切な試験方法に関する簡単な記述。哺乳類の細胞や動物から製造されるバイオ技術製剤の場合は、さらにウイルス汚染の可能性の排除と不活性化を確実にを行うための試験方法に関する記載が含まれる。
- 毒性試験中における製剤の安定性を証明する情報と臨床試験における安定性の評価方法に関する説明の記述。
- 点眼、吸入（塩基水溶液）または非経口投与剤の場合は、無菌性試験および非発熱性

試験の結果。

## 2. 分析による候補薬物の特性の把握

IND 申請において CMC 情報を提出する場合、2通りのシナリオが考えられる。1つ目のシナリオは、毒性試験に使用した候補薬物のバッチと同一のバッチを臨床試験で使用する方法である。この場合、同薬物のヒト用としての適格であるかどうかは、CMC 情報（上記 III.B.1 参照）および本指針の随所に記述した毒性試験の結果に基づいて決められる。FDA としては、提出後における参照と比較の便宜のため、可能な限り不純物プロファイルを作成することを推奨するが、この段階の製剤開発では必ずしも候補薬物におけるすべての不純物について特性を明確にする必要はない。もしも候補薬物の毒性に関する適格化を進める段階で問題が生じたときは、必要な都度、必要なパラメーターを試験することができる。不純物（例、化学物質、微生物など）の特性把握は、もしスポンサーが臨床試験を継続するために従来型の IND 申請を行うのであれば、FAD の指針[13]に記載した推奨方法にしたがって実施するのが望ましい。

2つ目のシナリオは、臨床試験には毒性試験に使用した候補薬物のバッチとは別のバッチを使用する方法である。この場合、スポンサーは、分析テストを行うことによって、臨床試験に使用する予定のバッチが非臨床毒性試験で使用したバッチと同じものであることを証明しなければならない。証明にあたって提出する品質分析試験の結果は、同薬物の別々のバッチを比較検討するに足る十分な内容のものでなければならない。この要件を満たすために必要なテストは以下のとおりである。

- 性状確認（同定）
- 構造（例、旋光性（キラル化合物の場合）、還元／非還元条件下の電気泳動（たんぱく質の場合）など）
- 純度分析
- 不純物プロファイル（例、製剤由来の不純物、プロセス由来の不純物、残留溶媒、重金属など）
- 力価分析（バイオアッセイ）
- 物理的特性（必要に応じ）
- 微生物学的特性（必要に応じ）

### C. 安全性プログラムの設計例

薬理および毒性に関する情報は、動物および *in vitro* による前臨床安全性試験から得られる。低分子製剤の前臨床試験は ICH M3、生物製剤の前臨床試験は ICH S6 の指針にそれぞれ従う。本指針に記載した毒性試験には生物製剤に適さないものもある。探索的 IND の申請における毒性評価は、従来型の IND の申請の場合に比べて試験方法が限定される。[14] 前臨床試験パッケージの範囲が縮小される分、探索的 IND 試験の範囲も縮小される。探索的 IND 試験の中には薬理効果を伴うものもあるが、それらは最大耐容量を確立するためのものではない。また、探索的 IND 試験では、薬物ばく露期間が限定される。前臨床試験で実施される安全性試験のレベルは、臨床試験の範囲と目標によって異なる。

試験の設計に合わせて前臨床安全性プログラムを実施する目的は様々である。たとえば、ヒトにおける作用メカニズムの検証、結合親和力もしくは薬物局在化の測定、PK および薬物代謝の評価、新しい治療ターゲットの効果と他の治療法との比較、などが挙げられる。以下の各パラグラフで、3 例について解説する。

#### 1. 薬物動態またはイメージングに関する臨床研究

マイクロドーズ試験は、特定のターゲットの薬物動態またはイメージングを評価するものであり、薬理効果の誘発を目的とするものではない。したがって、被験者に対するリスクはきわめて限定され、このような限定的ヒト対象試験を開始する上で必要な適切な情報を、限定的な前臨床安全性試験を通じて得ることができる。マイクロドーズは、(動物データにより) 被験物質に薬効が生じると認められる用量の 100 分の 1 未満で、最大 100 マイクログラム以下の用量と定義される (造影剤に関しては後者の基準を適用する)。[15] たんぱく質製剤の場合は、合成薬剤とは分子量が異なるため、最大用量は 30 ナノモル以下となる。

現在 FDA では、単回投与のヒト対象試験を推進するにあたって動物での拡張型単回投与毒性試験の採用を容認している。マイクロドーズ試験の場合、*in vitro* による代謝データおよび *in vitro* 薬力学効果に関する比較データの裏付があれば、1 種類の哺乳動物 (オスメス両方) を用いて試験を行うことができる。動物でのばく露経路は、計画している臨床

経路と同一であることが望ましい。これらの試験では、動物への投与後、途中通常 2 日に検死解剖を行った上で 14 日間にわたって観察を行うことが望ましく、エンドポイントには体重、臨床的症候、臨床化学性、血液の状態および病理組織（高用量によっても病理が見られない場合に限り、高用量と対照）が含まれるのが望ましい。当試験は、毒性効果が発現する最少用量または代案として安全性マージンを確立できるような設計が必要である。安全性マージンを確立するためには、スポンサーは、計画したヒト投与用量を相当に大きな倍数（たとえば、100 倍）で増量しても被験動物に副作用が生じないことを証明する必要がある。臨床試験で試用する用量は、動物と人間の体表面積の割合から換算して決定することができる。薬物動態／薬物力学モデルのデータが利用できる場合は、同モデルを使用して換算することも可能である。

マイクロドーズ試験では、マイクログラム単位の被験物質を一回のみばく露するだけであり、かつこれらのばく露は定常的な環境ばく露と同等のものであることから、定常的遺伝毒性試験は必要とされない。同様の理由により、安全性に関する薬理試験も推奨の対象にならない。

## 2. 薬理作用が認められる用量を検証するための臨床試験

第 2 の例は、候補薬物の薬理効果を検証するための臨床試験である。これらの試験では、安全性の確保にあたり、より広範な前臨床試験の安全性データが必要とされる。しかしながら、当試験の目的には最大耐容量の特定は含まれないため、評価範囲は広範ではあるものの、従来型の IND 申請に比べれば程度は緩やかである。本書添付文書のフローチャートを参照願いたい。

最長 7 日間までの反復投与臨床試験は、毒物動態評価を伴う特定の感受性の高い種を用いた 2 週間の反復投与毒性試験を受けて実施することができる。この試験の目的は、臨床試験での投与量に関し、安全が認められる初回投与量と最大投与量を特定することにある。この目的において対象となる種には通常ラットが使用されるが、他の種を使用することも可能である。げっ歯類の動物での試験に加え、げっ歯類が感受性の高い種として適切な対象であることを確認する目的において、イヌなどの非げっ歯類の動物を用いた試験を行うこともできる。特定のクラスの化合物の対象として最も相応しい対象種がすでに知られて

いる場合は、対象を当該種に限定して試験を行うことができる。確認方法としては、複数の方法がある。げっ歯類での試験で性差が認められない場合、臨床試験において単一の性のみが対象となる場合は、第2の種の試験では単一の性のみで試験を行うことができる。

確認試験で使用される動物の数は、統計的に有意な比較を得るために通常必要とされる数よりも少なくてもよいが、げっ歯類と比較した場合に感受性の面で毒性的に著しい差異がないことを確認できるだけの数は確保しなければならない（たとえば、各治療グループごとに非げっ歯類4体など）。この確認試験は、1回分の用量が体表面積で換算したラットのNOAEL[16]値に近いレベルのものを反復して投与する試験であってもよい。または代案として、ラットのNOAEL値と同等の反復用量を最終的な用量とする探索的用量漸増試験の一部として第2の種の試験を組み入れることもできる。ラットのNOAEL値での反復投与回数は、少なくとも、同一のスケジュールに基づく限り、臨床試験における計画投与回数以上とすることが望ましい。また、投与経路は予定した臨床経路と同一とし、毒性動態測定によってばく露評価を行うのが望ましい。エンドポイントについては、げっ歯類で測定されたものと同じのエンドポイントを再度第2の種の試験で評価することになる。確認試験のデータにより、げっ歯類の動物の感受性の程度が低いと判断されるときは、ヒト対象試験で使用する用量を決定するため、第2の種の動物において2週間の反復投与毒性試験を実施する。この試験には、体重、臨床的症状、臨床化学性、血液の状態および病理組織等の測定が含まれる。

マイクロドーズ試験とは対照的に、高用量または反復用量を評価するための臨床試験では、被験薬としての各候補薬物は安全性薬理の評価を行う必要がある。[17] 中枢神経系および呼吸器系の評価はげっ歯類による毒性試験の一部として実施することができ、また心臓血管系の安全性薬理はイヌを中心とする非げっ歯類動物によって評価することができる上、確認試験または用量漸増試験の一部として試験を行うことができる。

一般に、この種の探索的INDに属する各製剤においては、試験対象の母集団（例、末期患者など）または被験薬にとって不都合がない限り、潜在的な遺伝毒性の試験を行うことが望ましい。遺伝毒性試験には、5種の試験菌すべてを使用して代謝活性化[18]の存在下と非存在下で行う細菌変異定量およびin vitro（細胞遺伝学的アッセイまたはマウス・

リンパ腫細胞のチミジン・キナーゼ遺伝子変異アッセイ) または in vivo のいずれかによる染色体損傷試験が含まれる。in vivo 試験は、げっ歯類動物による反復投与毒性試験と同時に小核試験を行ってもよい。この場合、高用量としては、最大耐容量または限界用量を用いる。

前臨床プログラムの結果は、臨床試験における初回投与量と最大投与量を特定する目的に使用することができる。初回投与量は、高感受性種の動物に対して mg/m<sup>2</sup> ベースで 2 週間行った毒性試験の結果による NOAEL 値の 1/50 以下の値になることを想定する。臨床投与量は、以下の値のうち最も小さいものを最大投与量とする。

- mg/m<sup>2</sup> ベースによる 2 週間のげっ歯類試験から得られた NOAEL 値の 1/4。
- 2 週間のげっ歯類試験での NOAEL 値における AUC の 1/2、またはラットの NOAEL 値におけるイヌの AUC の 1/2 の、何れか低い方。
- 薬理反応もしくは薬力学反応が発現する投与量、または臨床試験においてターゲットに変調が認められる投与量。
- 望ましくない臨床反応が観察される投与量。

計画した最大臨床投与量の値を引き上げる場合は、事前に FDA に相談の上、FDA の同意を得ることを要件とする。

以上に述べた試験が、薬物にとって最も適切な試験であると認められる。そのほか、他の動物モデル（たとえば、ヒト以外の霊長類）を使用した方がより適切と認められる生物製剤の例がある一方、試験の中にはたんに質製剤に対して実施するには不適切な試験（たとえば、遺伝毒性試験）もある。

### 3. 薬効に関連した作用メカニズムを評価するための臨床研究

第 3 の例は、作用メカニズム (MOA) を評価するための臨床試験である。この手法を促進させるため、FDA は、臨床試験における初回投与量と用量漸増スキームを特定する方法として、代替的あるいは変形的 (modified) な薬効・薬理試験および毒性試験の採用を容認している。たとえば、場合により、薬力学的な臨床評価指標の達成を目的とした投与計画に基づいて 2 種の動物で短期間の変形的な毒性試験ないし安全性試験を行い、その結果に基づいて新しい候補薬物の安全な初回臨床投与量を特定することができる。これらの動



物試験では、新しい化学物質の薬理に基づくメカニズムを示し臨床的有効性を確保する上で重要と思われるエンドポイントが評価される。たとえば、受容体の飽和度や酵素阻害作用が有効性に影響を与えている可能性があるとは判断される場合は、動物試験によってこのパラメーターの特性を把握し、続いて行われる臨床試験のエンドポイントとして使用することができる。動物試験によって決定された投与量及び投与レジメンは、補外推定を加えた上で臨床試験に使用する。場合によっては、臨床試験を前提とした特定の候補薬物を使用し、科学的根拠に基づいて最適種と判断された種であれば、単一の種で試験を行うことも可能である。臨床的に明らかな毒性を生じること自体は非臨床試験が意図する主目的ではないが、臨床安全性を評価する上で重要と判断される有意の参考エンドポイント（例、血液の状態および病理組織）は調査することが望ましい。たとえば、高度の選択性を持って腫瘍関連抗原と結合する抗体についての試験などが、この第 3 のカテゴリーによって実施可能である。抗体ベース製剤の作用メカニズムは、一般的に、抗体の結合性と免疫グロブリンによる機能への影響に関係する。薬理試験および毒性試験は、ばく露における安全性の上限値と潜在的有効範囲内の下限値を共に明らかにすることによって、臨床試験での投与量の選択に関する情報を提供する。これらの投与量は、疾病の動物モデルを基にした薬物の目標血漿中濃度と結びついている。動物試験によってこれらの濃度で毒性が生じないことを示すことにより、安全性の上限レベルを確立することができる。

#### D. GLP の遵守

探索的 IND 申請における安全性を立証するための前臨床安全性試験は、すべて医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）（21 CFR Part 58）に基づいて実施することが当然とされる。GLP の規定は、多様にわたる各種試験、被験物質および試験システムを対象に幅広く適用される。スポンサーは、GLP の規定の適用除外を受ける必要がある場合、安全性関連試験の実施に先立って、たとえば治験計画提出前の事前相談などの際に FDA と協議することが望ましい。スポンサーは、GLP の規定から逸脱するすべての事項について、正当な根拠を示さなければならない（21 CFR 312.23(a)(8)(iii)）。

#### IV. 結論

現行の規則では、IND の申請に義務付けられたデータの量に関し、研究の目的、計画したヒト対象試験の具体的内容、および想定されるリスクの判断によってかなり柔軟な対応が

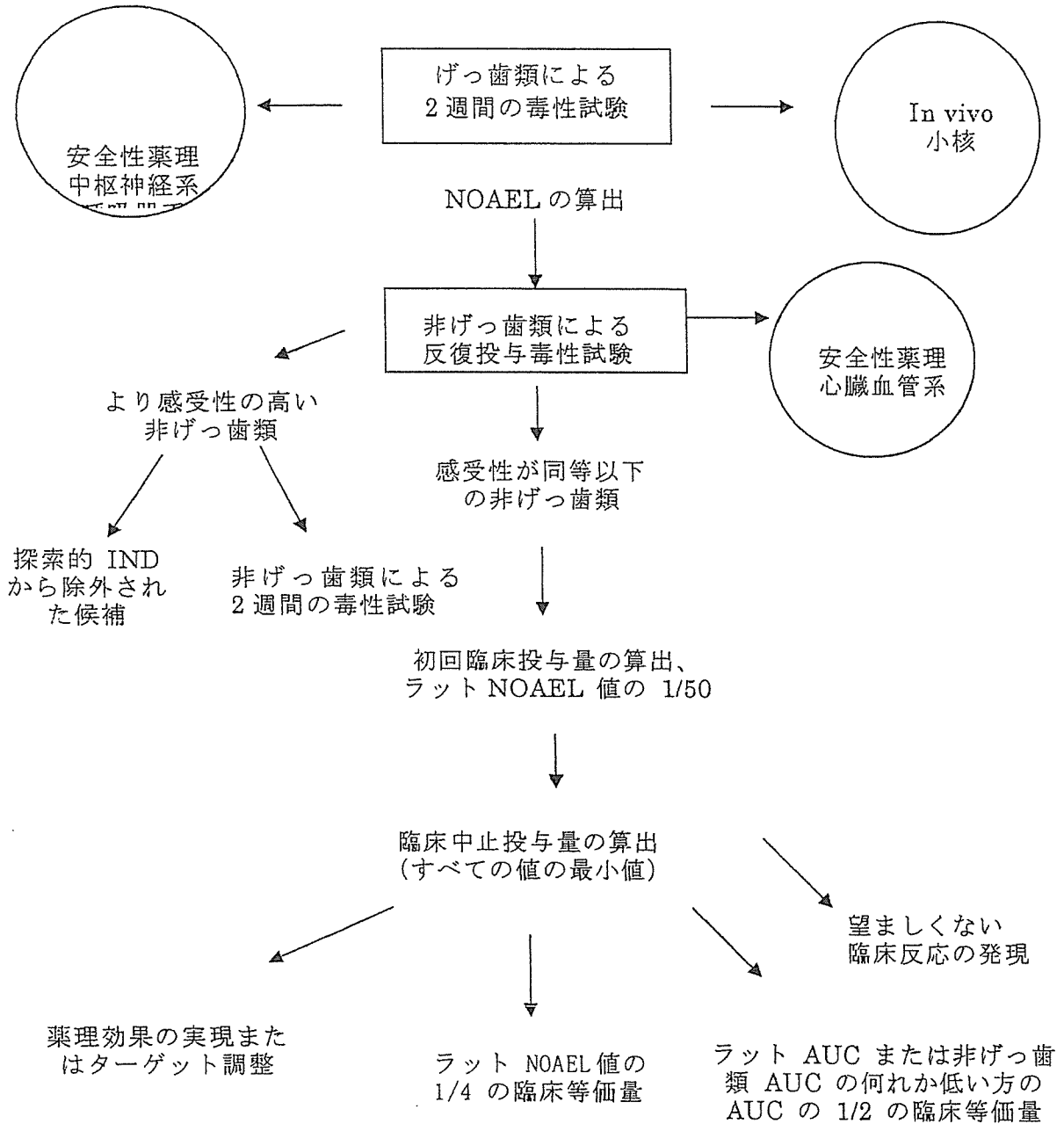
認められている。しかし、各スポンサーは十分にこの柔軟性のメリットを活かしていないのが現状で、本指針に述べるような限定的な初期第1相試験においても、当該試験において必要とされる情報の範囲を大幅に上回る前臨床試験データが提出されるという現象が頻繁に起きている。

本指針の趣旨として一貫していることは、試験にもよるが、探索的 IND 試験を実施するための前臨床プログラムに関する要件は、従来型の IND 試験の場合に比べて緩やかに設定されているということである。これは、本指針が対象とするような候補薬物を準薬理的用量で投与する手法では、従来型の第1相試験に比べて被験者に対する潜在的リスクが低いためである。

現在 FDA では、初期段階の医薬品開発において成功の見込みが薄い被験薬に費消される時間を低減するため、様々な努力を行っている。本指針は、規制上の要件をクリアしながらも、スポンサーがヒト被験者の保護を十分に確保しつつ有望な候補薬物をより効果的に推進することができる探索的手法について述べたものである。

添付文書

薬理活性用量の投与を行う探索的 IND における前臨床毒性試験ストラテジー



---

[1] 本指針は、医薬品評価研究センター（CDER）の新薬オフィス（Office of New Drugs）が作成した。

本指針には、1995年文書業務削減法（44 U.S.C. 3501-3520）に基づいて行政管理予算局による見直しを必要とする情報収集規定が含まれる。本指針における情報の収集は、OMB管理番号 0910-0014 によって承認されている。

[2] 具体的には、本指針の対象は、CDERの規制対象である薬物および特性が十分明らかな一定の治療用生物学的製剤（例、治療用遺伝子組み換えタンパク、モノクローナル抗体など）に限定される。本指針は、ヒト細胞もしくはヒト組織に由来する製剤、血液および血漿タンパク、ワクチンまたは機器としての規制を受ける製品には適用されない。

[3] 「革新か停滞か—新しい医薬品のためのクリティカルパス上に存在する課題と機会」（2004年3月）

[4] 「第1相試験の実施に至る新しい医療化合物は、10年以上にわたる前臨床段階のスクリーニングや評価の成果の結晶であるものが少なくないが、それでもこの中で実際に市場での販売にこぎつけたものは8パーセントに過ぎないと見られる」—「クリティカル・パス報告書」（2004年3月）

[5] 本指針で使用する「候補」または「候補薬物」という用語は、INDに基づいて実施する初期探索的試験での被験薬としての医薬品または生物製剤を意味する。本指針では、他のFDA指針に見られるような製剤と原薬の区別は行わない。

（「製剤」という用語は、ほとんどの指針で、必ずとはいえないまでも一般に有効成分を不活性成分と共に含有する最終投与剤型（たとえば、錠剤、カプセル、溶液など）、またはプラセボとして用いることを目的とした有効成分を含まない最終投与剤型を意味する言葉として使用される。「原薬」は、通常、薬理活性を与え、もしくは診断、治療、鎮静、処置もしくは病気の予防に直接的効果を与えることを意図した成分、または身体の構造もしくは