

comparative data on in vitro pharmacodynamic effects. The route of exposure in animals should be by the intended clinical route. In these studies, animals should be observed for 14 days post-dosing with an interim necropsy, typically on day 2, and endpoints evaluated should include body weights, clinical signs, clinical chemistries, hematology, and histopathology (high dose and control only if no pathology is seen at the high dose). The study should be designed to establish a dose inducing a minimal toxic effect, or alternatively, establishing a margin of safety. To establish a margin of safety, the sponsor should demonstrate that a large multiple (e.g., 100X) of the proposed human dose does not induce adverse effects in the experimental animals. Scaling from animals to humans based on body surface area can be used to select the dose for use in the clinical trial. Scaling based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling would also be appropriate if such data are available.

Because microdose studies involve only single exposures to microgram quantities of test materials and because such exposures are comparable to routine environmental exposures, routine genetic toxicology testing is not needed. For similar reasons, safety pharmacology studies are also not recommended.

2. *Clinical trials to study pharmacologically relevant doses*

A second example involves clinical trials designed to study pharmacologic effects of candidate products. More extensive preclinical safety data would be needed to support the safety of such studies. However, since the goal would not include defining a maximally tolerated dose, the evaluation can still be less extensive than typically needed to support a traditional IND application. See the flow chart in the Attachment to this document.

Repeat dose clinical trials lasting up to 7 days can be supported by a 2-week repeat dose toxicology study in a sensitive species accompanied by toxicokinetic evaluations. The goal of such a study would be to select safe starting and maximum doses for the clinical trial. The rat is the usual species chosen for this purpose, but other species might be selected. In addition to studies in a rodent species, additional studies in nonrodents, most often dogs, can be used to confirm that the rodent is an appropriately sensitive species. If it is known that a particular species is most appropriate for a class of compounds, studies can be limited to that species. This confirmation can be approached in a number of ways. A lack of gender difference in

the rodent study can serve as a basis for testing only a single sex in the second species if only a single sex will be studied in the clinical trial.

The numbers of animals used in the confirmatory study can be fewer than normally used to attain statistically meaningful comparisons, but of sufficient number to rule out any toxicologically significant difference in sensitivity compared with rodent (e.g. four non-rodents per treatment group). The confirmatory study could be a dedicated study involving repeat administrations of a single dose level approximating the rat NOAEL^[16] calculated on the basis of body surface area. Alternatively, the test in the second species could be incorporated as part of an exploratory, dose escalating study culminating in repeated doses equivalent to the rat NOAEL. The number of repeat administrations at the rat NOAEL should, at a minimum, be equal to the number of administrations, given with the same schedule, intended clinically. The route of administration should be the same as the expected clinical route, and toxicokinetic measurements should be used to assess exposure. The same endpoints assessed in the rodent study should be evaluated in the second species. If the data from the confirmatory study suggest that the rodent is not the more sensitive species, a 2-week repeated dose toxicity study should be performed in the second species to select doses for human trials. This study should include measurements of body weight, clinical signs, clinical chemistries, hematology, and histopathology.

In contrast to microdose studies, for clinical trials designed to evaluate higher or repeated doses, each candidate product to be tested should be evaluated for safety pharmacology.^[17] Evaluation of the central nervous and respiratory systems can be performed as part the rodent toxicology studies while safety pharmacology for the cardiovascular system can be assessed in the nonrodent species, generally the dog, and can be conducted as part of the confirmatory or dose-escalation study.

In general, each product in this type of exploratory IND should be tested for potential genotoxicity unless such testing is not appropriate for the population (e.g. terminally ill patients) or product to be studied. The genetic toxicology tests should include a bacterial mutation assay using all five tester strains with and without metabolic activation^[18] as well as a test for chromosomal damage either in vitro (cytogenetics assay or mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay) or in vivo. The in vivo test can be a micronucleus assay performed in conjunction with the repeated dose toxicity study in the rodent species. The high dose in this case should be a maximally tolerated or limit dose.

The results from the preclinical program can be used to select starting and maximum doses for the clinical trials. The starting dose is anticipated to be no greater than 1/50 of the NOAEL from the 2-week toxicology study in the sensitive species on a mg/m² basis. The maximum clinical dose would be the lowest of the following:

- ¼ of the 2-week rodent NOAEL on a mg/m² basis
- Up to ½ of the AUC at the NOAEL in the 2-week rodent study, or the AUC in the dog at the rat NOAEL, whichever is lower
- The dose that produces a pharmacologic and/or pharmacodynamic response or at which target modulation is observed in the clinical trial
- Observation of an adverse clinical response

Escalation from the proposed maximal clinical dose should only be performed after consultation with and concurrence of the FDA.

It is recognized that the studies described above are most appropriate for chemical drugs. Other animal models (e.g. nonhuman primates) may be more appropriate for biologics, and some tests may be inappropriate (e.g. genetic toxicology testing) for proteins.

3. *Clinical studies of MOAs related to efficacy*

A third example involves clinical studies intended to evaluate mechanisms of action (MOAs). To support this approach, the FDA will accept alternative, or modified, pharmacologic and toxicological studies to select clinical starting doses and dose escalation schemes. For example, short-term, modified toxicity or safety studies in two animal species based on a dosing strategy to achieve a clinical pharmacodynamic endpoint can in some instances serve as the basis for selecting the safe clinical starting dose for a new candidate drug. These animal studies would incorporate endpoints that are mechanistically based on the pharmacology of the new chemical entity and thought to be important to clinical effectiveness. For example, if the degree of saturation of a receptor or the inhibition of an enzyme were considered possibly related to effectiveness, this parameter would be characterized and determined in the animal study and then used as an endpoint in a subsequent clinical

investigation. The dose and dosing regimen determined in the animal study would be extrapolated for use in the clinical investigation. In some cases, a single species could be used if it were established as the most relevant species based on scientific evidence using the specific candidate intended for the clinical investigation. Although the production of frank toxicity is not the primary intended goal of the nonclinical study, relevant informative endpoints (e.g., hematology and histopathology) selected as important for clinical safety evaluation should be investigated. For example, an antibody that binds with a high degree of selectivity to a tumor-associated antigen could be studied in accordance with this third category. The mechanism of action of antibody-based products is generally associated with their binding properties and the effect on functions associated with immunoglobulins. Pharmacology and toxicology studies provide information about the selection of doses used in clinical studies through evidence of both a safe upper and potentially efficacious lower limit of exposure. These doses might be consistent with target plasma levels of the drug based on animal models of disease. The upper safe levels could be established in animal studies that show a lack of toxicity at these levels.

D. GLP Compliance

It is expected that all preclinical safety studies supporting the safety of an exploratory IND application will be performed in a manner consistent with good laboratory practices (GLP) (21 CFR Part 58). The GLP provisions apply to a broad variety of studies, test articles, and test systems. Sponsors are encouraged to discuss any need for an exemption from GLP provisions with the FDA prior to conducting safety related studies, for example, during a pre-IND meeting. Sponsors must justify any nonconformance with GLP provisions (21 CFR 312.23(a)(8)(iii)).

IV. CONCLUSION

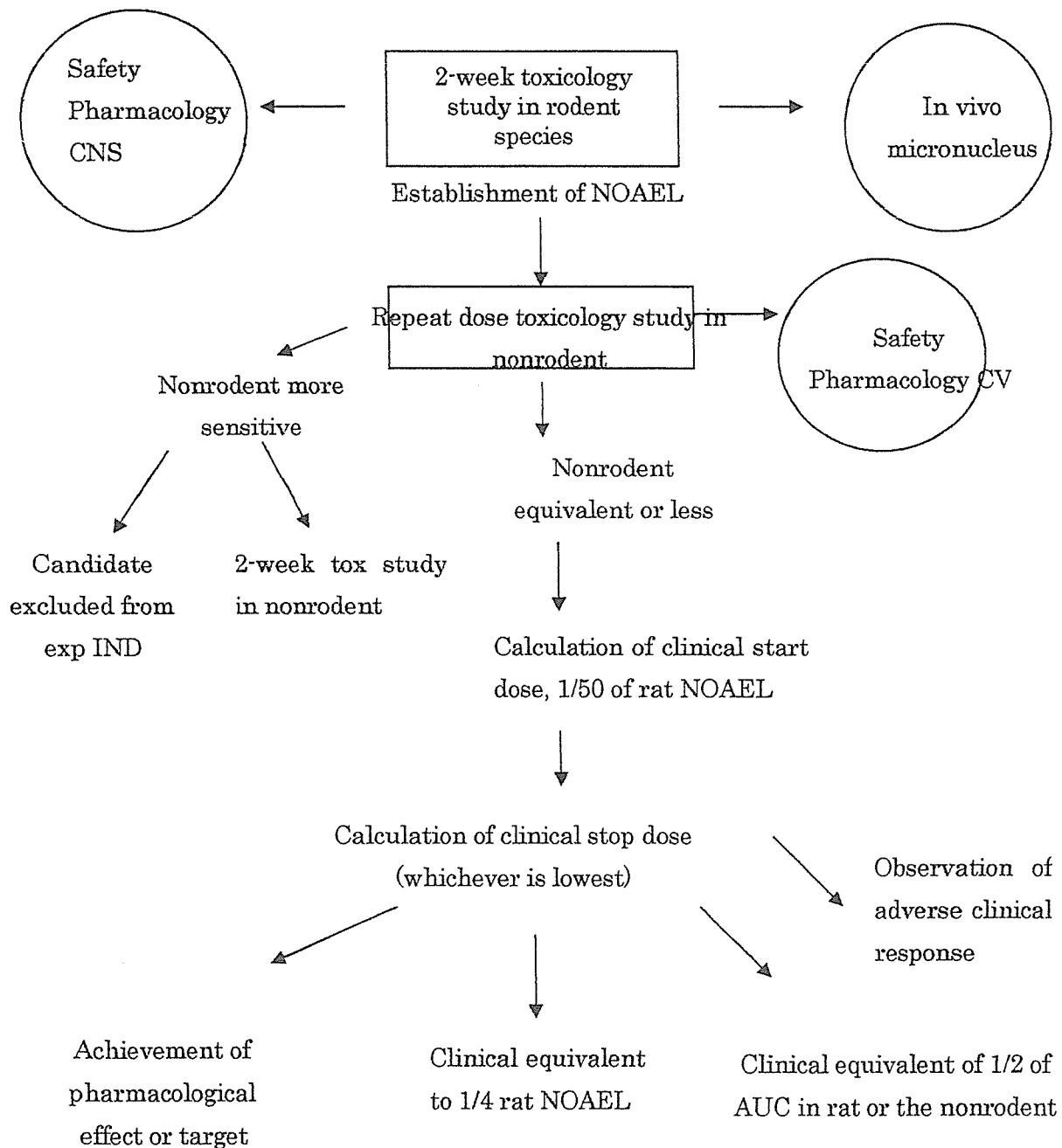
Existing regulations allow a great deal of flexibility in the amount of data that needs to be submitted with any IND application, depending on the goals of an investigation, the specific human testing being proposed, and the expected risks. Sponsors have not taken full advantage of that flexibility, and limited, early phase 1 studies, such as those described in this guidance, are often supported by a more extensive preclinical database than is needed for those studies alone.

The common theme throughout this guidance is that, depending on the study, the preclinical testing programs for exploratory IND studies can be less extensive than for traditional IND studies. This is because for the approaches discussed in this guidance, which involve administering sub-pharmacologic doses of a candidate product or products, the potential risks to human subjects are less than for a traditional phase 1 study.

The Agency is undertaking a number of efforts to reduce the time spent in early drug development on products that are unlikely to succeed. This guidance describes some exploratory approaches that are consistent with regulatory requirements, but that will enable sponsors to move ahead more efficiently with the development of promising candidate products while maintaining needed human subject protections.

ATTACHMENT

A Preclinical Toxicology Testing Strategy for Exploratory INDs Designed To Administer Pharmacologically Active Doses



^[1] This guidance was developed by the Office of New Drugs in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

This guidance contains information collection provisions that are subject to review by the Office of Management and Budget under the Paperwork Reduction Act of 1995 (44 U.S.C. 3501–3520). The collection of information in this guidance has been approved under OMB Control No. 0910–0014.

^[2] Specifically, this guidance is limited to drug and certain well-characterized therapeutic biological products (e.g., recombinant therapeutic proteins and monoclonal antibodies) regulated by CDER. The guidance does not apply to human cell or tissue products, blood and blood proteins, vaccines, or to products regulated as devices.

^[3] *Innovation or Stagnation, Challenge and Opportunity on the critical Path to New Medical Products* (March 2004).

^[4] “A new medical compound entering phase 1 testing, often representing the culmination of upwards of a decade of preclinical screening and evaluation, is estimated to have only an 8 percent chance of reaching the market,” *Critical Path Report*, March 2004.

^[5] For the purposes of this guidance, the term *candidate*, or *candidate product*, is used to describe a drug or biologic that is being tested in early exploratory studies under an IND. This guidance **does not** distinguish between a *drug product* and a *drug substance* as some other Agency guidances do.

(Most guidances use the term *drug product* to refer to a finished dosage form (e.g., tablet, capsule, solution) that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients, or a finished dosage form that does not contain an active ingredient but is intended to be used as a placebo. *Drug substance* usually refers to any component that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, or to affect the structure or any function of the body.)

^[6] Generally, these types of studies would not be carried out in pediatric patients or in pregnant or lactating women.

^[7] Subpart H Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses. See also FDA guidance for industry *Fast Track Drug Development Programs – Designation, Development, and Application Review*.

^[8] The withdrawn, or inactive, IND can be referenced in any subsequent traditional IND.

^[9] A radiolabeled candidate compound can be administered at doses that are known to have no pharmacologic effect in humans without an IND application in basic research studies when the compound has previously been studied in humans and the results published in the literature. These basic research investigations are conducted under the oversight of an institutional review board (IRB) and a radioactive drug research committee (21 CFR 361.1).

^[10] See guidance for industry *Content and Format of Investigational New Drug Applications for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products*.

^[11] Excipients considered to be generally recognized as safe (GRAS) are included in a list that is maintained on the Internet at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. See also 21 CFR 330.1, which explains the GRAS concept.

^[12] Novel excipients should be appropriately qualified for their intended use. FDA has issued guidance on *Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients*.

^[13] See footnote 10 and guidance for industry, *INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information*.

^[14] International Conference on Harmonisation (ICH) guidance for industry *M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals* describes what is expected for a traditional IND.

^[15] 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.

^[16] No-observed-adverse-effect level (NOAEL).

^[17] For details see the guidance for industry *S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals*.

^[18] 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ィージビリティ（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学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

ョ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、同一の投与量のもの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）