

some companies and then distributed to the general hospitals like blood products.

11. FDA guidance

Very recently FDA launched a couple of guidance for industry for early phase clinical trials (Fig. 10). One is entitled INDs-Approaches to Complying with cGMP during Phase 1. This guidance is specific for early phase clinical trials. Another one is Guidance for Industry, Investigators and Reviewers - Exploratory IND studies. But the former document is still in draft form and it is currently open for public comment.

12. FDA guidance for special production situations

This new guidance (Fig. 11) for industry includes approaches similar to iGMP for Phase 1. There is one section for special production situations which covers multi-product facilities, biological and biotechnological products such as gene therapy or cellular therapy products. So in this guidance, they have included regulations that are more appropriate for cell therapy studies. For example, they say that “we understand that products with a short shelf-life may have to be released

Fig. 9 Stepwise approach: regulatory requirements increase with product development

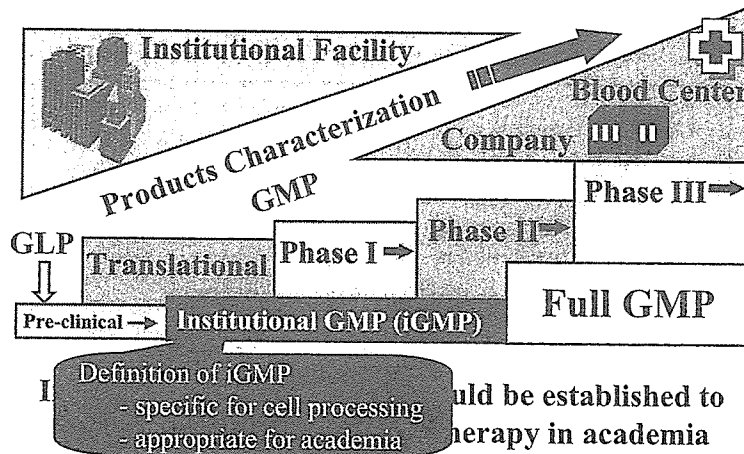
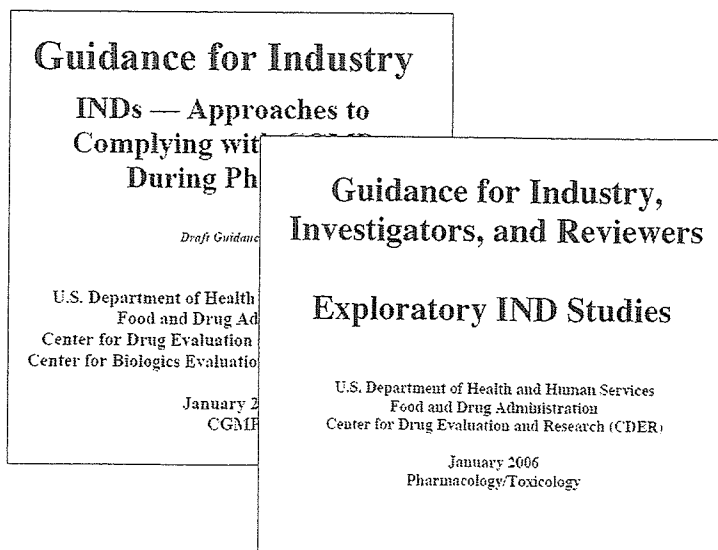


Fig. 10 Recent Documents from FDA



while results of the sterility test are pending based on results from other relevant tests.” So I think that this is similar to the concept of iGMP or stepwise approach using cGMP for translational studies.

13. Situation of drug development in Japan

In Japan, it is usually the pharmaceutical companies who decide the priority of projects and only initiate the preferential project worth while developing for the clinical settings, that means it promise to have a large market value (Fig. 12). However, the academia has a number of seed com-

pounds that can be developed into therapeutic products with interests by researchers or physician scientists. Even if we could successfully proceed the appropriate project as a translational research, we could not proceed to the next stage such as phase 2 or phase 3 on the basis of fruitful results of translational research unless we would apply this clinical trials beforehand to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) for review of the protocol. When we would not apply to the PMDA for review of the protocol beforehand, we have to return to the beginning of preclinical or phase 1 studies even though we obtained the good results in the translational re-

Fig. 11 VI. Special production situations

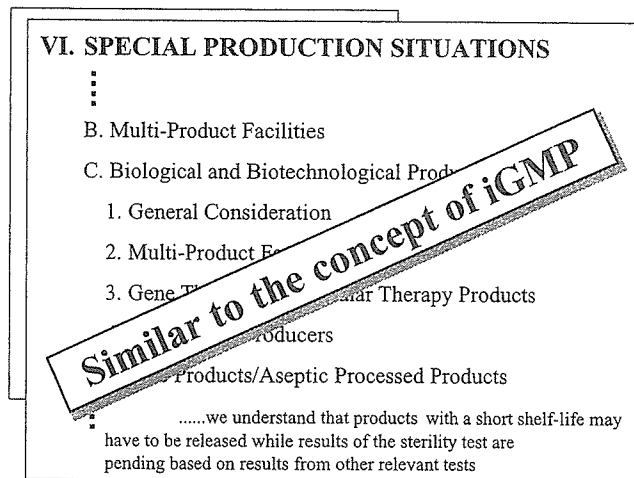
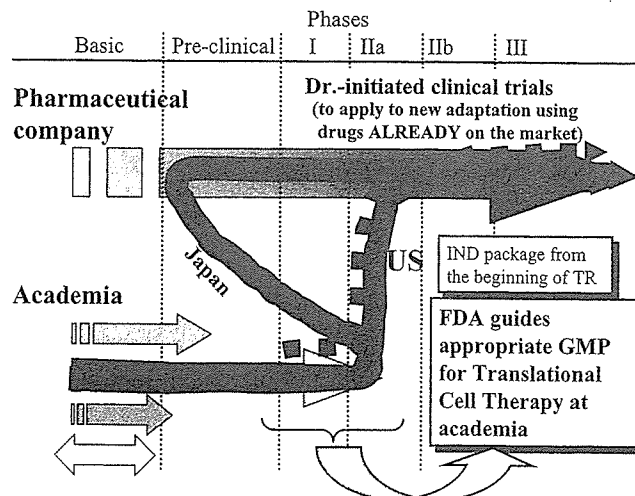


Fig. 12



search and we intended to develop this new therapeutic procedures to conventional treatment. The reason of this return may be lack of reliability, safety, and ethical aspects of the protocol even if we apply this to the IRB (institutional review board), because most of university IRB has no ability to review the protocol according to the guideline of ICH-GCP and cGMP

However, in the United States, this kind of project can go to Phase 2A clinical development because the FDA has GMP guidance for translational cell therapy research appropriate for academia. They require IND package at the beginning of the translational research, and they review the protocol beforehand to check its reliability, safety, and ethical aspects of the project according to the guideline of ICH-GCP and cGMP.

In Japan, if we do this kind of project without application for and reviewed by the PMDA, it will be considered to be a non-registered clinical trial. The PMDA and the Ministry of Health, Labour and Welfare do not accept such non-registered clinical trials and do not allow us to proceed for further development. There are one exception called "in house product". When we produce cellular products in the university hospital and administer them to the patients of the university hospital under our responsibility, there are no regulations governed by the PMDA or authority. In such situations, the quality of the "in house" cellular products should be solely assured by and depend on the investigators of the university. If we take this track, we cannot bring this therapeutic strategies

to the public clinical settings covered by health insurance in Japan.

Recently, we were able to conduct investigator-initiated clinical trials Under the present laws and regulations in Japan, I think we had better to intelligently and flexibly use this track for the development of novel cellular therapy. And in order to do so, we must prepare cellular products under cGMP guideline considering the characteristics of cell processing and early development stage of the project (Table 5).

So it is the aim of this symposium today to find a way for the academe to conduct early phase drug development of seed compounds originated by the academe, that is, we are allowed to control also the early phase development to produce clinical grade compound or well-controlled cell processing according to phase 1 cGMP guideline. So I think iGMP or phase 1 cGMP plus IND registered system are the appropriate regulations for translational cell therapy.

COMMENTS / Q & A

Larghero: I would just like to add a comment: in France, we have to observe two regulatory rules. The first is regulation that is applied for any clinical trial. The other one is a specific regulation for cell therapy products that ask a full description, for each trial, of the cell therapy product (which cell types are present in the product, what are the controls performed during its production, what are the results of pre clinical studies, what are all the medium, growth factors and raw materials used for the production, and so on) and of the cell therapy unit by itself (description of the unit, plan of the lab, controls performed to ensure the safety of the persons and of the product.....). Thus cell therapy activities are probably the most regulated field of medical research.

Table 5 iGMP+IND

<p>iGMP + IND</p> <p>appropriate regulations for Translational Cell Therapy</p> <p><i>Simple is best !</i></p>
--

産業界，試験責任医師， および審査官のためのガイダンス

探索的 IND 試験*

Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers

Exploratory IND Studies

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)

2006年1月
薬理作用試験／毒性試験

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

January 2006
Pharmacology/Toxicology

訳 西川 昭子¹⁾ 村山 敏典²⁾ 笠井 泰成³⁾
前川 平³⁾ 福島 雅典¹⁾

1) 財先端医療振興財団臨床研究情報センター 2) 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部

3) 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター

*本翻訳は、FDAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてFDAの許諾を必要としないものである。

産業界，試験責任医師， および審査官のためのガイダンス

探索的 IND 試験

*Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター

2006年1月
薬理作用試験／毒性試験

目 次

I. 序

II. 背景

A. 従来の第I相試験アプローチ

B. 探索的 IND アプローチ

III. IND 提出の内容

A. 臨床情報

1. 導入部の説明と一般的な試験計画

2. 試験の種類

B. 化学的性質, 製法, および品質管理に関する情報

1. 候補製品に関する一般情報

2. 候補製品の分析的特性

C. 安全性計画デザインの例

1. 薬物動態またはイメージングの臨床試験

2. 薬理的に関連のある用量を研究する臨床試験

3. 有効性に関連した作用機序 (MOA) の臨床試験

D. GLP 適合性

IV. 結 論

添付資料

拘束力のない勧告を含む

産業界と審査官¹のためのガイダンス

探索的 IND 試験

本ガイダンスは、探索的 IND 試験に関する現在の食品医薬品局（FDA）の現時点の考えを表している。これは、いかなる個人のいかなる権利をも生じさせるものでも与えるものでもなく、また FDA や一般市民を拘束するものでもない。適用される法令および規制の要求事項を満たすならば、本ガイダンスに代わる他のアプローチを用いても差し支えない。代替的アプローチについて議論を求める場合には、本ガイダンスの施行責任者である FDA 担当官に連絡を取って予定を組むことができる。適切な FDA 担当官が見つからない場合には、本ガイダンスのタイトル・ページに記載された電話番号で連絡可能となる。

I. 序

本ガイダンスは、研究用医薬品（investigational new drug：IND）申請（21CFR 312）の下で、密接に関連した医薬品または治療用生物製剤の試験を含めた、ヒトを対象とする探索的試験を計画する場合、化学的性質、製法、および品質管理（chemistry, manufacturing and controls：CMC）に関する情報と共に、前臨床研究および臨床研究とはどう考えられるべきかを、明確にすることを意図している。現存の規制は、IND 申請で提出される必要があるデータについて、提案された研究の目標、提案された特定のヒトを対象とする試験、および予測されるリスク次第で、かなり柔軟性をもつものとなっている。当局は、スポンサーがその柔軟性を最大限に活用しておらず、IND において、規制によって必要とされる以上の支持情報をしばしば提供している、と考えている。本ガイダンスは、ヒトを対象とする限定的な初期の探索的 IND 試験を計画する場合、製造上の管理、前臨床試験、および臨床的研究とはどう考えられうるのかを、明確にすることを意図している。

本ガイダンスにおいては、「探索的 IND 試験」という用語は、以下のような臨床試験を説明するために用いられている。

- 第 I 相試験の初期に行われる
- 人体への暴露量が非常に限定的なものであり
- いかなる治療的または診断的な意図も持たない（例えば、スクリーニング試験、マイクロドーズ試験）。

¹本ガイダンスは、医薬品評価研究センター（CDER）新薬課によって開発されたものである。

本ガイダンスは、1995 年の文書業務削減法の下、行政管理予算局（OMB）による審査を受けることがある（44U.S.C.3501-3520）情報収集規定を含んでいる。本ガイダンスにおける情報の収集は、OMB 管理 No.0910-0014 の下で承認されている。

このような探索的IND試験は、通常、臨床医薬品開発計画を先導する従来の用量漸増試験、安全性試験、および認容性試験の前に行われる。探索的IND試験における投与（試験）期間は制限される（例えば、7日間）と予測されている。本ガイダンスは、医薬品または生物製剤の開発をさらに進めることの実現可能性を評価するための、研究用医薬品および生物製剤の初期の第I相臨床試験に適用される。²

本ガイダンスを含めたFDAのガイダンス文書は、法的に強制できるような実施責任を規定するものではない。その代わりに、特定の規定、または法定の要求事項が制定されない場合、ガイダンスはあるトピックに関する当局の現在の考えについて説明するもので、単に勧告としてのみ見なされる必要がある。当局のガイダンス中の *should*（すべきである）という言葉の使用は、何かが提案されている、または勧告されていると言う意味であって、必須であるという意味ではない。

II. 背景

2004年3月のクリティカル・パス報告書³では、当局は、成功の見込みが少ない候補製品に費やされる時間および資源を削減するために⁴、期待できる候補とそうでないものを区別するには、新しいツールがより初期の過程で必要である、と説明している。本ガイダンスは、必要とされている被験者の保護の維持に努めながら、規制的な要求事項と一致している、いくつかの初期の第I相試験の探索的アプローチについて説明しているが、そのアプローチは、通例のものより少ない資源を消費することになり、スポンサーは、有望な候補の開発に関して、より効率的に前進することが可能となる。

A. 従来の第I相試験アプローチ

通常、医薬品の開発期間中は、さらなる開発に対して最も有望な候補の同定を目標に多くの分子が生成される。これらの分子は一般的に構造的に関連しているが、重要な点において異なる場合がある。有望な候補はしばしば、受容体への結合、酵素活性での効果、毒性作用、または他の *in vitro* 薬理パラメータを検査する *in vitro* 試験モデルの使用により選択されるが、これらの試験では、通常、極少量の医薬品を必要とするだけである。これらの初期試験の期間に却下されることがなかった候補は、有効性および安全性に関して、*in vivo* 動物試験用としてより大きな用量で準備されることになる。一般的に、単独の候補物質がIND申請用、および被験者（多くの場合、最初は健常被験者）への導入用として選択される。

ヒトを対象とする試験が開始可能となる前に、特に動物を対象とする、医薬品の試験期間中に収集される薬理および毒性データの結果に基づいて予測される、あらゆるリスクに関する情報を含めたINDが、当局

² すなわち、本ガイダンスはCDERによって規制される医薬品、および特定の詳しく特性評価を受けた治療用生物製剤（例えば、組換え型治療用タンパク質およびモノクローナル抗体）に限定される。ガイダンスはまた、ヒト細胞または組織製品、血液および血液タンパク質、ワクチン、またはデバイスとして規制されている製品には適用されない。

³ Innovation or Stagnation, Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products（革新か停滞か、新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機）（2004年3月）—（訳者注 <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf> 臨床評価 32：517-542, 2005）

⁴ 「第I相試験に入っている新しい薬効のある化合物はしばしば、前臨床スクリーニングや評価の10年間の上向きの頂点を表しているが、市場に到達しているのはわずか8パーセントであると見積もられている」、『クリティカル・パス報告書』（2004年3月）。

に提出される必要がある (21CFR 312.23(a)(8))。これらの基本的な安全性試験は、大抵ラットとイヌで行われる。これらの試験は、ヒトに対して安全な開始用量の選択を可能にし、どの器官が毒性の対象となりうるかの情報を提供し、臨床用量および中毒量間の安全性限界を測り、そして薬物動態学および薬力学的パラメータを予測するために設計されている。これらの初期試験は通常、資源消費型であり、製品合成、動物使用、実験室分析、および時間といった点でかなりの投資を必要とする。それらが後に、ヒトで評価されて容認できないプロファイルを持っていることが判明した場合、多くの資源はすべて無駄となる。結局、新規分子に対する IND の 10% 未満しか研究段階を越えて販売申請 (NDA)³ まで到達することはない。さらに、動物試験は必ずしもヒトにおける成績を予測するというわけではなく、潜在的に有効な候補であっても、資源制約のために開発されない場合もある。

現存の規制は、IND 申請で提出される必要があるデータについて、提案された研究の目標、提案された特定のヒトを対象とする試験、および予測されるリスク次第で、かなり柔軟性をもつものとなっている。当局は、スポンサーがその柔軟性を最大限に活用していないと考えており、結果として、限定された初期の第 I 相試験は、本ガイダンスで説明される通り、規制によって必要とされる以上の広範囲に及ぶ前臨床データによって論拠とされている場合が多い。

本ガイダンスは、一つの研究用医薬品 (IND) 申請 (21CFR 312) の下で、密接に関連した医薬品または治療用生物製剤の試験を含めた、ヒトを対象とする探索的 IND 試験を計画する場合に考えられるべき前臨床的研究および臨床的研究、および化学的性質、製法、および品質管理に関する情報について説明している。

B. 探索的 IND アプローチ

探索的 IND 試験は、通常、非常に限定された人体への暴露を含み、いかなる治療的または診断的な意図をも持たない。このような試験は、多くの有益な目標に役立つ可能性がある。例えば、探索的 IND 試験は、以下の点でスポンサーにとって有益となる。

- 実験系で定義される作用機序が、ヒトにおいても同様に観察可能かどうかを決定する (例えば、酵素の結合特性または阻害)
- 薬物動態学 (pharmacokinetics : PK) に関する重要情報を提供する
- PK または薬力学 (pharmacodynamic : PD) 的特性に基づいて、ヒトにおける特定の治療標的と相互に作用するように設計された候補群⁶ から、最も有望な主要製品を選択する
- 様々なイメージング技術を使用して、製品の生体内分布の特徴を探索する

試験の目標が何であれ探索的 IND 試験は、その過程の初期で継続的な開発に有望な候補の同定と、そうでない物を見極めるのに有用である。その結果、探索的 IND 試験は、有望な医薬品の同定に必要な被験者と資源および候補製品の量を減らすことができるだろう。本ガイダンスで議論される試験は、短期間の少量の投与量で、少数の被験者への投与に関するものである。

現存の規制は、従来のIND試験よりも、探索的IND試験に対する前臨床試験要求事項に関して、かなり柔軟なものとなっている。しかしながら、本ガイダンスで説明される種類の試験の実施を申請するスポンサーが、必ずしもその柔軟性を最大限に活用しているというわけではない。スポンサーは、INDにおいてしばしば、規制要件とされるよりも多くの情報を論拠として提出している。探索的IND試験は、製品の薬理学的用量を下回る用量の投与か、薬理学的作用は予測されるが毒性の発現はないと予測する用量の投与で行われるものなので、被験者に対する潜在的リスクは、例えば、最大耐用量を決定する従来の第I相試験におけるリスクよりも小さい。探索的IND試験は、用量規定毒性を求める従来の第I相試験よりも潜在的リスクが小さいので、このように制限された探索的IND試験は、従来のIND試験⁶に必要とされるよりも少ない、または異なる前臨床支援データで開始できる可能性がある。

当局は、この初期の第I相試験の探索的INDアプローチが、多くの異なる試験パラダイムに適用されると予測している。当局のガイダンスは、いくつかの潜在的な申請を探索するが、他の多くのものが提案される可能性もある。当局はそれが、クリティカル・パス・イニシアチブと一致しており、どのくらいの量と、どういう種類の試験が、ヒトでの初期試験の支援に必要であるかについて当局の考えを明確にすることによって、新製品の臨床試験への投入を促進し製品開発を早めるだろう、と考えている。

探索的IND試験は、いかなる適応疾患に対しても意図している製品の開発中に行われる可能性があるが、重篤な疾患を治療する製品の開発においては、メーカーがこのアプローチを考慮することは特に重要である。このアプローチは、より速く正確に有望な候補の同定に有用とされているので、探索的IND試験は、重篤な、または、生命を脅かす病気を治療する医薬品および生物製剤を開発する場合、医療全体を通して重要な役割を担う可能性がある。当局は以前に重篤な疾患を抱えていて、満足できる代替的な治療を受けていない患者が、治療的意図で試験に登録される場合には、柔軟に対応する旨を明確に表現している。⁷

Ⅲ. IND 提出の内容

ヒトを対象とする試験の開始においてはいかなる場合でも、申請者は当局に、ある種の情報と共にIND申請書を提出する必要がある(21 CFR 312.23 INDの内容とフォーマットを参照されたい)。IND提出の主要な目的は、被験者が必要とされる以上のリスクに直面しないことを保証することにある。提出の必要がある主要な情報は、以下のものを含んでいる。

⁵ 本ガイダンスの目的に対して、「候補」、または「候補製品」という用語は、INDの下での初期の探索的試験で試験されている、医薬品または生物製剤を説明するために使用されている。本ガイダンスは、いくつかの他の当局のガイダンスとは異なり、「製剤」と「製剤原薬」を区別していない。

(ほとんどのガイダンスは一般に実薬成分を含み、また必要に応じて不活性成分を含む完成した剤形(例えば、錠剤、カプセル、溶液)、または、活性成分を含んでいるわけではないが、プラセボとして使用されることを意図している完成した剤形について言及するために、「製剤」という用語を使用する。「製剤原薬」は通常、疾患の診断、治癒、緩和、治療、または予防において、薬理活性または他の直接的な作用を与えること、または、身体の構造または何らかの機能に影響を及ぼすことを意図している、いかなる成分のことをも指す。)

⁶ 一般に、これらの試験は、小児患者や妊娠または授乳中の女性においては遂行されないだろう。

⁷ Subpart H Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses. また、産業界に対するFDAガイダンス、Fast Track Drug Development Programs — Designation, Development, and Application Reviewも参照されたい。(訳者注 21CFR 314.500-314.560. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5645fml.pdf>)

- 臨床開発計画に関する情報
- 化学的性質、製法、および品質管理に関する情報
- 薬理学的および毒性的情報
- 存在する場合は、試験候補物質または関連化合物による以前のヒトを対象とした試験情報

以下のセクションでは、最初の3項についてより詳細に論ずる。本ガイダンスで扱われている探索的IND試験は、ヒトを対象とする試験では最初のものとなるので、以前のヒトを対象とする試験の情報は適切ではなく、それについては議論しない。全体を通じての共通のテーマは、試験に依存するが、探索的IND試験に関する情報要求事項は、従来のIND試験に関するものより柔軟なものとなっている。

A. 臨床情報

1. 導入部の説明と一般的な試験計画

従来のIND申請では、提案された臨床試験計画に関する論拠について説明が施され、臨床試験の潜在的アウトカムについての議論がなされる。ここで議論されている探索的IND試験は、ある限定された試験または一連の試験群に焦点を合わせており、さらなる開発のための計画は、これらの試験結果なくしては構築が不可能である。したがって、これは、この段階での総合的開発計画に関して既知のすべてを表している。探索的IND申請では、化合物の選択、および単独の試験または関連した複数の試験におけるそれらの研究の論拠について、明確に表現する必要がある。このセクションではまた、INDが概略試験の完了後に中止⁸を意図していることを明確にする必要がある。

2. 試験の種類

潜在的に有益な試験デザインは、単回投与試験および反復投与試験の両方を必要とする。単回投与試験では、薬理作用を持たない用量⁹または薬理作用を持つ用量で、限定された数の被験者（健常被験者または患者）に投与される。例えば、マイクロドーズ試験は通常、薬物動態学的情報の収集、またはイメージング試験の実施、またはその両方を目標とした小用量の単回投与を必要とする。

反復投与臨床試験は、薬理学的または薬力学的エンドポイントで設計される可能性がある。探索的IND試験では、投与の継続期間は制限される（例えば、7日）必要がある。探索的IND試験下で行われる用量漸増試験に対して、投与は忍容性の限界の決定ではなく、薬物動態学的エンドポイントの調査のために設計される必要がある。

⁸ 取り下げられた、または停止中のINDは、その後のいかなる従来のINDにおいても言及される可能性がある。

⁹ 化合物が以前にヒトを対象として試験が行われ、その結果が文献として公表されていれば、放射性標識された候補化合物は基礎研究試験において、IND申請なしで、ヒトでの薬理作用を全く持たないと知られている用量で投与される可能性がある。これらの基礎研究試験は、研究審査委員会（IRB）およびradioactive drug research committeeの監督の下で遂行される（21 CFR 361.1）。

B. 化学的性質，製法，および品質管理に関する情報

21CFR 312.23 (a) (7) (i) における規制は、IND申請進捗下での開発として必要である化学的性質、製法、および品質管理 (CMC) に関する情報の段階的な性質を重要視している。臨床試験計画の各相で、試験候補製品の適切な同定、強度、品質、純度、および効力を保証するためには十分な情報の提出が必要とされているが、こういった保証を与えるのに必要な情報の量は、試験の相、提案された試験期間、剤形、および既に利用可能な情報の量によっても変化するだろう。探索的IND申請の目的に対して、当局が必要な安全性評価を可能とするために、以下で示された CMC 情報は、概要報告書で提供される可能性がある。

スポンサーは自らが、候補製品の化学的性質または製法が、ヒトでのリスク（例えば、関連のある化合物の既知のリスクに関連している、前臨床試験における特定の研究結果）に対して何らかの可能性を示すと考えているかどうかを、探索的IND申請の冒頭で述べる必要がある (§ 312.23)。その場合には、これらの潜在的リスクは議論されるべきであり、そのようなリスクをどのようにモニターするかについて、説明がなされる必要がある。

当局は、current good manufacturing practice (CGMP) 規制に対応した、段階的アプローチについて説明しているガイダンスの開発の途上にある。本ガイダンスは完成すると、探索的IND試験において使用を意図している製品の製造、または準備に努めている人々にとって有益となるであろう。

1. 候補製品に関する一般情報

以下に記載されているようなものを除いて、探索的IND申請で提出される化学的性質および製法に関する情報の程度と種類は、試験製品の使用に関して現在のガイダンスで説明されているものと類似している。¹⁰ 各々の候補製品（すなわち、活性成分）に関する情報は、以下の項目を含む概要報告書にて提出される可能性がある。

- 使用されている資源（例えば、合成物、動物由来、植物エキス、またはバイオテクノロジー由来の）および薬効分類（例えば、放射性医薬品、免疫抑制剤、作動薬、遮断薬）と同様に、物理的、化学的あるいは生物学的な特徴を含めた候補製品の説明（例外に関しては、以下のセクションを参照されたい）。
- 剤形および剤形に関連した情報に関する説明
- ヒトを対象とする試験で使用を意図している投与の製剤または経路に関する説明。経口投与に関してスポンサーは、より一般的な錠剤、粉末、およびカプセルに加えて、懸濁液または溶液の使用を考慮に入れることができる。点眼、吸入による投与（水溶成分）、または経静脈投与を意図し

¹⁰ 産業界のガイダンスである、Content and Format of Investigational New Drug Applications for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products を参照されたい。
(訳者注 <http://www.fda.gov/cder/guidance/clin2.pdf>)

ている製品に関しては、無菌性および無発熱性であることを保証する必要がある。生物学的候補製品に関しては、それらの製造に関してウイルス、マイコプラズマ、および外来DNAなどのような汚染物質が含まれないことも保証する必要がある。すべての賦形剤は一般的安全成分¹¹、または、同じ投与経路および量に関して米国で承認または認可された製剤の一部¹²、または適切な動物試験を通して適切に認定されたものでなければならない。

- 製品に含まれることを意図している成分と、含まれない可能性はあるが製造過程では使用されている成分の両方を含めた、試験候補製品の製造で使用されている賦形剤の等級および品質（例えば、アメリカ薬局方〈USP〉、国民医薬品集〈NF〉、アメリカ化学会〈ACS〉）
- メーカーの名前および住所（スポンサーと異なる場合）
- (適宜、容器および密封方式の説明を伴った、) 製造および包装手順の方法の簡単な説明を含めた、前臨床試験で使用および提案されたヒトを対象とする試験に関して意図している候補製品ロットの準備方法。活性物質に関して、候補製品を調合するために採用された原料物質、試薬、溶媒、使用された触媒、および精製方法のリストを含むこと。無菌製剤に関しては、無菌性を保証するための滅菌処理法および品質管理について説明すること。生物製剤/バイオテクノロジー由来製品に関しては、原料物質（例えば、Master Cell Bank）も同定し、潜在的なウイルス性汚染物質の除去/不活性化のための方法と共に、発現系（例えば、発酵方法）および集菌方法を説明すること。われわれは、この情報については通常、最も効果的な提示として、使用されるすべての物質を含む詳細なフロー図の活用を推奨する。
- 製品の量的組成
- 試験結果を添付した同一性、強度、品質、純度、および効力を保証するために使用される適切な試験方法の簡単な説明、または、毒性試験で使用および提案されたヒトを対象とする試験に対して意図している候補製品ロットに関する分析証明書。哺乳類細胞または動物で生産されたバイオテクノロジー製品にとって、これは潜在的なウイルス性汚染物質の除去、あるいは不活性化を保証する試験を含むだろう。
- 毒性試験中の製品の安定性を実証する情報、および安定性がどのように臨床試験中に評価されるかに関する説明
- 点眼、吸入による投与（水溶性成分）、または経静脈投与形態に関する、無菌性および発熱性試験の結果

¹¹ 一般的安全成分 (generally recognized as safe: GRAS) と考えられている賦形剤は、<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> のインターネット上で維持されるリストに含まれている。GRAS概念について説明している21CFR 330.1も参照されたい。

¹² 新しい賦形剤は、適切にそれらの意図された使用に適している必要がある。FDAは、Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipientsに関するガイダンスを発行している。

(訳者注 <http://www.fda.gov/cder/guidance/5544fnl.pdf>)

2. 候補製品の分析的特性

CMC情報がIND申請に提供されうる状況下で、2つのシナリオが存在している。最初のシナリオでは、候補製品の**同じバッチ**が毒性試験および臨床試験の両方で使用される。この物質は、CMC情報（上記のⅢ.B.1を参照されたい）、および、本ガイダンスのいたる箇所でも説明されている毒性試験の結果に基づき、ヒトを対象にした使用に適格とされるであろう。われわれは不純物プロファイルを、将来の参照、あるいは比較のために可能な限り定義することを推奨するが、候補製品のすべての不純物が、製品開発のこの段階で特性評価を必要とするわけではない。問題が製品の毒性試験認定期間中に起こる場合、状況に応じて、適切なパラメータがさらに研究される可能性がある。スポンサーがさらなる臨床試験に対して従来のINDを申請する場合、（例えば、化学的および微生物学的）不純物は、当局のガイダンス¹³における勧告に従って特性評価をする必要がある。

2番目のシナリオでは、臨床試験で使用される候補薬物製剤バッチは、非臨床毒性試験で使用されているものとは同じでない可能性がある。このような場合では、スポンサーは分析試験によって、使用予定のバッチが非臨床毒性試験で使用されているバッチの**代表**であることを実証する必要がある。これを達成するためには、関連する分析的品質試験結果が、製品の異なるバッチの比較を可能にするのに十分である必要がある。これを完遂する試験は、以下のものを含んでいる。

- 同一性
- 構造（例えば、旋光性（キラル化合物に対して）、還元／非還元電気泳動（タンパク質に対して）
- 純度検定
- 不純物プロファイル（例えば、製品および製造工程に関連した不純物、遺残溶媒、重金属）
- （生物学的）効力の検定
- 物理的特性（適宜）
- 微生物学的特性（適宜）

C. 安全性計画デザインの例

薬理作用試験および毒性試験情報は、動物およびin vitroで行われる前臨床安全性試験に由来している。小分子のための前臨床試験はICH M3で説明されているが、生物製剤に関する前臨床試験はICH S6で説明されているガイダンスに従う。本ガイダンスで説明されている毒性試験のいくつかは、生物製剤に対して適切でない場合もある。探索的IND申請に対して勧告される毒性評価は、従来のIND申請よりも限定されたものである。¹⁴ 縮小型前臨床パッケージの基本は、探索的IND臨床試験の範囲を減じたものである。探

¹³ 脚注10、および、産業界のガイダンスである、INDs for Phase 2 and 3 Studies, Chemistry, Manufacturing, and Controls Informationを参照されたい。（訳者注 <http://www.fda.gov/cder/guidance/3619fnl.pdf>）

¹⁴ 産業界に対するInternational Conference on Harmonisation (ICH) ガイダンスである、M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticalsは、従来のINDに対して期待されることを説明している。（訳者注 <http://www.fda.gov/cder/guidance/1855fnl.pdf>、医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて。平成10年11月13日医薬審第1019号、平成12年12月27日医薬審第1831号にて一部改正。 <http://www.nih.go.jp/dig/ich/m3index.html>）

索的IND試験の中には、薬理作用を引き起こすと予測されているものもあるが、それらは最大耐用量を規定するように設計されているわけではない。その上、探索的IND試験における服用期間は限定されたものである。安全性を保証するために行われる前臨床試験のレベルは、臨床試験の見通し、および意図している目標に依存するであろう。

前臨床安全性計画が、試験デザインに適合する可能性があるかどうかに関して、多くの試験目的が存在している。例えば、予測された作用機序がヒトで観察可能であることの確認、医薬品の結合親和力または局在の測定、PKおよび代謝の評価、潜在的治療標的に対する効果と他の治療法の効果の比較、などである。以下の項目で、詳細に3つの例について議論する。

1. 薬物動態またはイメージングの臨床試験

マイクロドーズ試験は、特定の対象の薬物動態またはイメージングを評価するように設計されており、薬理作用を引き起こさないように設計されている。このため、被験者へのリスクはかなり限定されたものであり、このように限られたヒトを対象とする試験の開始を支援する適切な情報は、限られた非臨床安全性試験から得られる可能性がある。「マイクロドーズ」は、試験物質の薬理作用を生ずるとして（動物データに基づいて）計算された試験物質の用量の、1/100未満で、最大用量が100 μg （マイクログラム）以下と定義されている（イメージング剤に関しては、後者の評価基準が適用される）。¹⁵ 合成医薬品と比較する際には、分子量の違いに留意する必要があるが、タンパク製品の最大用量は30nanomole（ナノモル）以下である。

FDAは現在、単回投与のヒトを対象とする試験実施の論拠として、動物を対象とする拡張型単回投与毒性試験を用いることを承認している。マイクロドーズ試験に関しては、*in vitro* 代謝データ、および *in vitro* 薬力学的作用における比較データによって正当化される場合、単一の哺乳類種（両方の性）が使用される可能性がある。動物の暴露経路は、意図している臨床経路によるものである必要がある。これらの試験では、動物は通常は2日目に中間剖検を行い、投与後14日間は経過観察が行われる必要があり、評価されるエンドポイントは、体重、臨床徴候、臨床化学、血液学、および組織病理学検査（高用量で何の病理所見も見受けられない場合は、高用量群および対照群のみ）を含む必要がある。試験は最小限の毒性作用を生じる用量、またはその代わりに、安全性の限界を確立するための用量を規定するように設計される必要がある。安全性の限界を確立するためには、スポンサーは、提案されたヒトを対象とする投与の大きな倍数（例えば、100倍）の用量が、実験動物で有害事象を引き起こさない、ということを実証する必要がある。体表面積に基づく動物からヒトへの尺度は、臨床試験での使用用量の選択のために使用されることがある。薬物動態的/薬力学的モデリングに基づくスケールリングも、そのようなデータが利用可能である場合には適切であろう。

マイクロドーズ試験は、 μg （マイクログラム）量の試験物質を単回暴露させるだけの試験で、そのような暴露は通常的环境暴露に匹敵しているため、通常の遺伝学的毒性試験は必要とされない。同様の理由で、安全性薬理作用試験も推奨されない。

¹⁵ 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) の、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 を参照されたい。(訳者注 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/259902en.pdf>)

2. 薬理学的に関連のある用量を研究する臨床試験

2番目の例は、候補製品の試験薬理作用を研究するように設計された臨床試験に関係している。より広範囲に及ぶ前臨床安全性データが、このような試験の安全性を支持するのに必要となるであろう。しかしながら、試験の目標は最大耐用量の定義を含んでいるわけではないので、試験に必要な評価には、従来のIND申請の支持に通常必要な程広範囲なものとはならないであろう。この文書の添付のフローチャートを参照されたい。

最大で7日間まで継続する反復投与臨床試験は、毒性動態の評価を伴う敏感な動物種における、2週間の反復投与毒性試験によって支持される可能性がある。このような試験の目標は、臨床試験に関して、安全な開始用量および最大耐用量を選択するものとなるであろう。この目的に対しては、ラットが通常選ばれるが、他の動物種が選択される可能性もある。げっ歯類における試験に加えて、非げっ歯類、大抵はイヌでの追加的な試験は、げっ歯類が適度に感受性が強い動物種であることの確認に使用される可能性がある。特定の動物種があるクラスの化合物に最も適切であることが知られている場合、試験をその動物種に限定することが可能である。この確認には、多くの方法で取り込まれる可能性がある。したがって、例えば、げっ歯類を対象とする試験において性差がなければ、単一の性（男女どちらかの性別）の被験者が臨床試験で試験される場合に限り、その試験結果は、2番目の動物種での単一の性を試験する上でも、基礎的な情報を提供してくれるであろう。

検証的な試験で使用される動物の数は、統計学的に意味のある比較の実現のために通常使用されるより少なくなる可能性があるが、げっ歯類と比較された感受性における毒性学的に有意な差の除外に十分な数（例えば、治療群あたり4匹の非げっ歯類）は必要とされる。検証的な試験は、体表面積に基づいて計算された、ラットNOAEL¹⁶に近似した単一投与値の反復投与に関する専用試験となる可能性がある。代わりに、2番目の動物種における試験は、ラットNOAELに相当する反復投与にまで到達した探索的用量漸増試験の一部として組み込まれる可能性がある。ラットNOAELでの反復投与回数は、同じ日程で行われる場合、最少で、臨床的に意図している投与回数と等しくなる必要がある。投与経路は予測された臨床経路と同じである必要があり、毒性動態の測定結果は暴露の評価に使用される必要がある。また、げっ歯類を対象とする試験で評価されるものと同じエンドポイントが、2番目の動物種で評価される必要がある。検証的な試験からのデータが、げっ歯類がより感受性が強い動物種ではないことを示唆する場合、ヒトを対象とする試験での用量選択のために、2週間の反復投与毒性試験が2番目の動物種で遂行される必要がある。この試験は、体重、臨床徴候、臨床化学、血液学、および組織病理学の測定結果を含んでいる必要がある。

マイクロドーズ試験とは対照的に、より高用量での投与、または反復投与を評価するように設計された臨床試験に対して、試験が予定されている各々の候補製品は、安全性薬理作用に関して評価される必要がある。¹⁷ 中枢神経系および呼吸器系の評価は、げっ歯類の毒性試験の一部として遂行される可能性がある一方、心臓血管系に対する安全性薬理作用は、非げっ歯類（一般的にはイヌで評価される可能性が高いが）、

¹⁶ 無毒性量 (No-observed-adverse-effect level : NOAEL)。

¹⁷ 詳細に関しては、産業界のガイダンスである S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals を参照されたい。(訳者注 <http://www.fda.gov/cder/guidance/4461fnl.pdf>, 安全性薬理試験ガイドラインについて。平成13年6月21日医薬審発第902号。 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s7/iyakusin-902.pdf>)

検証的な試験または用量漸増試験の一部として遂行される可能性もある。

一般的に、このような試験が集団（例えば、末期患者）、または試験される予定の製品に対して適切でない場合を除き、この種の探索的INDの各製品は、潜在的な遺伝毒性に関して試験が行われる必要がある。遺伝毒性試験は、in vitro（細胞遺伝学的試験、マウスリンパ腫チミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験）かin vivoのどちらかにおける染色体損傷に関する試験と共に、代謝活性化の有無にかかわらず、5つの試験株をすべて使用した微生物突然変異試験を含んでいる必要がある。¹⁸ in vivo試験は、げっ歯類における反復投与毒性試験と連結して遂行される小核試験となる可能性があるが、この場合、高用量は最大耐用量または限界量である必要がある。

臨床試験での開始用量および最大量の選択に、前臨床計画の結果が使用される可能性がある。開始用量は、mg/m²（体表面積あたりの用量）を基本にした、感受性の強い動物種における2週間の毒性試験から計算されたNOAELの1/50をこえないことが期待される。最大臨床用量は、以下のうちの最低のものとなるであろう。

- mg/m²を基本にした2週間のげっ歯類のNOAELの1/4
- 2週間のげっ歯類を対象とする試験のNOAELでのAUCの1/2、またはラットNOAELでのイヌにおけるAUCの1/2までで、どちらか低い方
- 薬理的あるいは薬力学的反応を生じる用量、または、臨床試験で標的の調節が観察される用量
- 有害臨床反応の観察された用量

提案された最大臨床用量からの増量は、FDAと協議後の同意に基づく場合に限り、遂行されるべきである。

上記で説明された試験は、化学医薬品に対して最も適切であることが認識されている。生物製剤に対しては、他の動物モデル（例えば、ヒトではない霊長類）がより適切な場合もあれば、タンパク質に対しては（例えば、遺伝毒性試験などの）試験が不適切である場合もある。

3. 有効性に関連した作用機序（MOA）の臨床試験

3番目の例は、作用機序（mechanisms of action：MOA）の評価を意図している臨床試験に関係している。このアプローチを支援するために、FDAは、臨床開始用量および用量漸増計画を選択する代替的な、または変更された薬理作用試験および毒性試験を承認するであろう。例えば、臨床薬力学的エンドポイントに到達する投与方法に基づく2種類の動物種において、短期的で変更された毒性試験または安全性試験は、新

¹⁸ 詳細に関しては、産業界のガイダンスであるS2A：Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for PharmaceuticalsとS2B：Genotoxicity：A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticalsを参照されたい。（訳者注 S2Aは<http://www.fda.gov/cder/guidance/ichs2a.pdf>、医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンスについて、平成8年7月2日薬審第444号。 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s2a/s2a.html>、S2Bは<http://www.fda.gov/cder/guidance1856fnl.pdf>、「遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」について、平成10年7月9日薬審第554号。 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s2b/s2b.pdf>、医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて、平成11年11月1日薬審第1604号。 <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s2b/1604.pdf>）

しい候補医薬品に対して安全な臨床開始用量を選択する基本として役に立つ場合もある。これらの動物試験は、新規化学物質の薬理作用のメカニズムに基づいており、臨床的有効性に重要であると考えられるエンドポイントを組み込むであろう。例えば、受容体の飽和度または酵素の阻害度が有効性に関連していると考えられた場合、このパラメータは動物試験で特性を明確にされた上で決定され、その後は、続く臨床試験でエンドポイントとして使用されるであろう。動物試験で決定される用量および用法は、臨床試験での用量および用法を推定するのに用いられるであろう。臨床試験に対して意図している特定の候補を使用した科学的証拠に基づき、単一の動物種が最も関連している動物種として規定された場合には、その動物種が使用されることもある。

毒性の出現を明白にすることは、非臨床試験の主要な意図している目標ではないが、臨床安全性評価に重要なものとして選択された関連のある有益なエンドポイント（例えば、血液学および組織病理学）は、吟味される必要がある。例えば、高い選択性を持って腫瘍関連の抗原に結合する抗体は、この3番目のカテゴリーに従って試験される可能性がある。抗体ベースの製品の作用機序は一般に、それらの結合特性、および免疫グロブリンに関連した機能に対する効果に関係している。薬理作用試験および毒性試験は、暴露の安全な上限および潜在的有効な下限の根拠を通じて、臨床試験で使用される用量の選択に関する情報を提供する。これらの用量は、疾患の動物モデルに基づく医薬品の目標血漿中濃度に一致しているだろう。上側の安全値は、これらのレベルでは毒性が無いことを示す動物試験において規定される。

D. GLP 適合性

探索的 IND 申請の安全性を支援するすべての前臨床安全性試験は、医薬品安全性試験基準（good laboratory practices : GLP）と一致した方法で遂行されることが期待される（21CFR Part 58）。GLP 規定は、広範囲に及ぶ試験、被験物質、および試験系に適用される。スポンサーは安全性の関連試験の遂行前、例えば、プレ IND 会議の間に、FDA と GLP 規定からの適用免除に関する必要性に関して議論することが奨励されている。スポンサーは、GLP 規定とのいかなる不適合をも正当化する必要がある（21CFR 312.23 (a) (8) (iii)）。

IV. 結論

現存の規制は、IND 申請時で提出される必要があるデータについて、研究の目標、提案された特定のヒトを対象とする試験、および予測されるリスク次第で、かなり柔軟性をもつものとなっている。スポンサーはその柔軟性を最大限に活用しておらず、限定された初期の第 I 相試験は、本ガイダンスで説明される通り、この試験に限定して必要とされる以上の広範囲に及ぶ前臨床データベースによって支持されていることが多い。

本ガイダンスを通しての共通のテーマは、試験にも依存するが、探索的 IND 試験に対する前臨床試験計画は、従来の IND 試験ほど広範囲に及ぶ必要がないということである。これは、本ガイダンスで議論されている、候補製品の薬理量以下の投与に関するアプローチに対する被験者への潜在的リスクが、従来の第 I 相試験より少ないためである。

当局は、成功する見込みのない製品における、初期の医薬品開発で費やされる時間の削減のための活動を多く行っている。本ガイダンスは規制的な要求事項と一致しているが、必要な被験者保護を維持しながら、スポンサーが有望な候補製品の開発でより効率的に前進ができるよう、いくつかの探索的アプローチについて説明したものである。

* * *

添付資料

薬理的に活性のある量の薬物を投与する目的で計画された
探索的 IND のための前臨床毒性試験計画

