

〈特集：日本の治験の現状と課題〉

第 I 相試験を取り巻く環境の変化

三好 真司

Changes in the environment surrounding a phase 1 trial in Japan

Shinji Miyoshi

Summary A new Good Clinical Practice (GCP) ministerial ordinance was established in 1997 based on the GCP prepared by ICH (International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (abbreviated as ICH -GCP) for the clinical trials of pharmaceutical products, and has improved the ethical and scientific levels of clinical trials in Japan. However, the number of clinical trials has decreased continuously due to various problems including the long implementation time and quality of trials, or the high costs of the trials. Therefore, in 2003 the Minister of Health, Labour and Welfare (MHLW) instituted a "Three-year clinical trial activation plan" in cooperation with the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), and launches the environmental consideration of clinical trials. Those measures and policies aimed to develop an environment under which government, academia research groups, and industry can cooperate in the search for seeds. The biomarkers and diagnostic methods for the seeds, and the approaches for personalized medicine have been continued. In 2012, MEXT and MHLW launched a started new clinical trial activation plan. In addition, the MHLW supervised the strategies needed to identify and mitigate passible risks for the first-in-human clinical trials using investigational medical products to support the swift shift too phase 1 trial from a non-clinical study in Japan. In this way, the environment to perform a phase 1 trial and translational research has been changing so that new medicine can be swiftly provided to patients in Japan.

Key words: Phase 1 trial, Clinical trial activation plan, First-in-human, Translational research

I. はじめに

2012年3月に文部科学省と厚生労働省は、共同で策定した「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」¹⁾の中で、日本発の革新的医薬品・医療機

器を創出するために、治験実施に関する体制整備の重点をこれまでの開発後期から早期段階の試験やPOC (Proof of Concept) 試験等の臨床研究にシフトさせた。本稿では、International Conference on Harmonization of Technical

田辺三菱製薬株式会社 開発本部 臨床薬理センター
〒103-8405 東京都中央区日本橋小網町17-10

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Early stage
Clinical Pharmacology Center, Development Division,
17-10 Nihonbashi-Koamicho, Chuo-ku, Tokyo 103-8405,
Japan

Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議、以下ICH) から発行されたガイドライン「General considerations for clinical trials」⁹⁾ (ICH-E8) に記載されている第 I 相試験を対象に、その実施体制の整備を目的とした規制当局の取り組みと新たに通知されたガイダンスの内容とを中心に第 I 相試験を取り巻く環境の変化として取りまとめた。ICH-E8における第 I 相試験とは、被験薬を初めてヒトに投与することから始まり、「初期の安全性ならびに忍容性の推測」、「薬物動態」、「薬力学的な評価 (薬物動態/薬力学の評価)」および「初期の薬効評価 (薬効または見込まれる治療上の利益の予備的評価)」の目的を一つ、または、組み合わせて実施する臨床試験とされている⁹⁾。

II. 第 I 相試験 (早期・探索的臨床試験) への当局の取り組み

1997年に医薬品の国内治験に関してICH-GCP (Good Clinical Practice) に基づき新たにGCP省令⁹⁾が制定された頃から国内の治験数は減少の一途をたどり、また、2000年頃からは医薬品の輸入額がこれまで以上に増加し始め、ついに2010年度の日本の医薬品輸出入は約1.2兆円もの貿易赤字に陥った⁹⁾。このような状況を打開するために、厚生労働省は他省庁と共同で、2003年に「全国治験活性化3カ年計画」⁵⁾、2007年に「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」⁶⁾および「新たな治験活性化5カ年計画」⁷⁾、2008年と2011年にはGCPの運用改定^{8),9)}等、継続的に対策を講じてきた。そして、2012年3月からは文部科学省と厚生労働省が共同で「過去9年間の活性化計画を踏まえた更なる飛躍と自立」と「日本発の革新的な医薬品、医療機器等創出に向けた取り組み」を柱に「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」¹⁾を新たに策定し、さらなる治験環境の整備に取り組み始めている。また、2012年7月には「日本再生戦略」¹⁰⁾の「ライフ成長戦略」で創薬支援ネットワークの創設による日本発の医薬品開発促進や個別化医療に向けた施策が打ち出されている (表1)。ここでは、第 I 相試験の実施体制の整備、日本発のシーズの第 I 相試験への移行支援、個別化医療への取

り組みの状況を以下にまとめる。

1. 第 I 相試験の実施体制の整備

第 I 相試験 (早期・探索的臨床試験) の実施体制の整備については、2010年の「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」¹¹⁾で議論され始めた。この中で、世界で初めてヒトに新規有効成分を投与する臨床試験の実施体制 (人材、設備等) が国内では不十分であるため、日本発のシーズであっても、実施体制の整った海外で先行開発され実用化された後、遅れて日本に導入される状況にあることが課題として挙げられた。つまり、従来の開発後期の臨床試験に重点を当てた施策では、試験の迅速化によりドラッグ・ラグの短縮は期待できるが、海外での臨床開発が先行する実態の解消にはつながらない。国内の早期・探索的臨床試験の実施体制を整備することにより、日本の臨床開発が海外に対して先行あるいは並行 (日本を含む国際共同治験等) して実施されることを目指している。そこで、まず、早期・探索的臨床試験の実施体制を整備する拠点を選定することとし、2011年度に、がん分野として国立がんセンター東病院、脳・心血管分野として大阪大学医学部附属病院 (医療機器の拠点は国立循環器病研究センター)、精神・神経分野として東京大学医学部附属病院、免疫難病分野として慶応義塾大学病院が選定された。このうち、東京大学医学部附属病院 (東大病院) は、2012年5月に臨床研究支援センターPhase 1ユニット (P1ユニット) を竣工し、P1ユニットを中心に創薬研究者と東大病院の専門医師との知識を活用した臨床試験を進める体制を整えている。これら早期・探索的臨床試験の拠点病院における実施体制の整備については、「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」¹⁾で、引き続き重点施策のひとつとして挙げられており、2013年度の厚生労働省予算概算要求では、「医療イノベーション5カ年戦略の着実な推進 (特別重点)」の中で拠点整備費用が計上され、順次、整備される計画となっている。

2. 日本発のシーズの第 I 相試験への移行支援 (創薬支援体制の整備)

新薬の開発には多大な費用と長い時間がかか

り、高いリスクを伴うため、成功確度の高い優れたシーズが必要である。この優れたシーズはアカデミア等の基礎研究からも発見される可能性があるため、以前から基礎的研究の成果を産業界の新薬開発等につなげる橋渡しが必要とされてきた。そこで、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」⁹⁾では、この橋渡しを、さらに、円滑に進めることを課題とし、すでに2007年から2011年に「橋渡し研究支援推進プログラム」により整備してきた橋渡し研究支援拠点のシーズ育成能力を継続して強化するとともに、恒久的な拠点確立の促進に取り組むことになっている。具体的には、国立高度専門医療研究センターの機能を活用して、産官学および海外との連携による共同研究や研究機関と病院の連携による橋渡し研究を推進することが計画されている。さらに、アカデミア等の優れた基礎研究の成果を確実に医薬品の実用化につなげることを目的

に、創薬支援ネットワークの構築が検討されている。創薬支援ネットワークは、本部機能を担う医療基盤研究所と理化学研究所、産業技術総合研究所、大学等の創薬関係機関で構成され、2012年5月に「医療イノベーション5か年戦略」⁹⁾で定められたがん、難病・希少疾病、肝炎、感染症、糖尿病、脳心血管疾患、精神神経疾患、小児疾患等の重点領域に対する有望シーズの実用化を切れ目なく支援することを目指している。橋渡し研究支援拠点の確立と創薬支援ネットワークによる研究テーマへの継続的な支援により、第I相試験に移行できる日本発のシーズの創出を促進することが期待されている。また、その研究過程において有効性や安全性の指標となる新たなバイオマーカーや診断方法（診断薬）が開発されれば、さらに、臨床開発の成功確度向上も期待される。

表1 「日本再生戦略」における「ライフ成長戦略」の重点施策

<p>重点1 革新的医薬品・医療機器創出のためのオールジャパンの支援体制、臨床研究・治験環境等の整備</p>
<p>医薬基盤研究所を中心とする創薬支援ネットワークを構築することで、基礎研究から実用化までの橋渡し機能を強化し、医療機器については医学分野と工学分野の連携により開発力を強化する（2014年度までに構築完了）。複数の病院のネットワークの中核として高度かつ先進的な臨床研究を中心となって行う臨床研究中核病院を整備する（2013年度までに15ヶ所程度）。長期間にわたる研究開発を促進するための創薬関連の研究開発予算を効率的、一体的に確保および執行する（2014年度までに）。</p>
<p>重点2 医療機器・再生医療の特性を踏まえた規制・制度等の確立、先端医療の推進</p> <p>医療機器および再生医療のそれぞれの特性を踏まえた制度改革（薬事法改正等）を進め、実用化を促進する。iPS細胞研究等、再生医療の研究開発から実用化までを一貫して支援する。先端医療推進のための環境も整備する。</p>
<p>重点3 15万人規模のバイオバンクによる東北発の次世代医療等の実現</p> <p>被災地住民を主な対象とした健康調査を実施し、15万人規模の大規模バイオバンクを構築する。住民の健康管理に貢献するとともに、個別化医療等の実現のための基盤を整備する。</p>
<p>重点4 ロボット技術による介護現場への貢献や新産業創出／医療・介護等周辺サービスの拡大</p> <p>高齢者や介護従事者といった現場のニーズに応えるロボット技術の研究開発や実用化のための環境を整備する。公的保険外の医療・介護周辺サービスを拡大して国内の潜在需要を掘り起こし、さらに地域における医師確保を推進して地域医療を再生する。</p>

（文献¹⁰⁾「日本再生戦略」より一部改編して引用）

3. 個別化医療への取り組み

抗がん剤イリノテカンにおいては、UGT1A1（薬物代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素の分子種）の遺伝子多型と副作用発現率の関係が明らかにされており、2008年にはUGT1A1の遺伝子検査が保険適用となった。イリノテカンを投与する前に患者のUGT1A1の遺伝子多型を調べて適切な治療方法を選択し、安全性を確保するものである。このように医薬品を投与する前に患者の遺伝子等を調べ、患者一人一人にあった治療方法や医薬品を選択する個別化医療の実現には、第I相試験等の早期の段階から疾患と被験薬に関連する遺伝子等の関係を明らかにしていくことが必要となる。海外では、2011年に米国のFDA（U.S. Food and Drug Administration）と欧州のEMA（European Medicines Agency）からそれぞれ個別化医療に向けたガイダンス草案^{12,13}が公表され、その実現に向けた道筋が議論され始めている。この背景には、英国で50万人規模の「UK Biobank」や米国を中心とした10万人規模の「Personal Genome Project」等の遺伝子解析事業が、すでに実施され、外国人については遺伝子に関するデータが潤沢であり、個別化医療に向けた医薬品や診断薬等の研究開発が進めやすい環境にあることが挙げられる。一方、国内でも2011年度から「東北メディカル・メガバンク計画」が始動している。この計画は、被災地（東北地区）における医療復興および地域医療への貢献から始まっているが、「日本再生戦略」¹⁰の「ライフ成長戦略」の重点施策としても位置づけられており（表1）、「世界でも類をみない特徴をもつバイオバンク（地域的に人の移動範囲が狭く3世代同居家族が多いため、3世代の遺伝背景と疾患の関係を研究できるバイオバンク）の実現」、「遺伝子情報に基づく診断法の確立」および「医薬品の副作用の低減等、次世代医療の実現」を目標としている。文部科学省は、「東北メディカル・メガバンク計画」に関して2013年度から生体試料や健康情報・診療情報の収集を本格的に開始し、2016年には15万人規模のバイオバンクを構築する計画を示している。そして、2017年度から国内の様々な研究機関と連携して、得られた成果を個別化医療の実現をはじめ医薬品の研究開発等に活用できる体制を整える予定である。

Ⅲ. ヒト初回投与試験に対するガイダンス

2012年4月に厚生労働省は非臨床からヒト初回投与試験への移行を支援するために「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ダンス」¹⁴を通知し、国内において非臨床からヒト初回投与試験へ移行する際の課題に対する基本的な考え方を示した。以下に、このガイダンスで述べられているリスク要因の検討、被験薬の品質、非臨床試験の考え方および臨床試験の計画や実施内容（初回用量の設定と用量漸増法等）を示す。なお、本ガイダンスでは、第I相試験のうち世界で初めて国内で投与される新有効成分の試験を対象としている。

1. リスク要因の検討

新規の被験薬について、非臨床試験により安全性データを収集し、さらに作用機序、標的分子（作用部位）の特性、モデル動物の妥当性について情報を得た上で、臨床試験の開始前にヒトへの安全性を慎重に検討することが求められている。この際の検討項目を表2に示す。有効成分の新規性に留意し、薬理作用、標的分子の遺伝子多型、種差や薬物動態面からリスクを慎重に検討する必要がある。また、被験薬の目的とする薬理作用（主薬理作用）と副次的薬理作用（主薬理作用以外の作用）への理解も重要となる。

2. 被験薬の品質

ヒト初回投与試験に用いる被験薬の製造管理および品質管理は、治験薬GMP（Good Manufacture Practice）^{15,16}に基づいて行われる。また、製造販売承認申請までの被験薬の品質の一貫性を念頭に、その時点で適切な規格および試験方法をガイドライン^{17,18}を参考に設定しておくことが推奨されている。さらに、構造と物理化学的性質（被験薬の安定性、均一性、容器等への吸着性等）、不純物の管理に関するガイドライン^{17,19-24}、ヒト初回投与試験に用いる被験薬と非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保に関するガイドライン^{25,26}について触れられており、これらのガイドラインを参考に内容を検討することが求められている。

表2 リスク要因の検討事項

①	関連する作用機序を持つ化合物を過去にヒトへ曝露した際の安全性
②	動物モデル（トランスジェニックまたはノックアウト動物を含む）における、主薬理作用あるいは副次的薬理作用による重篤な毒性リスクの有無
③	有効成分の分子構造に関する新規性
④	標的分子の構造、組織分布（ヒト免疫系細胞における発現を含む）、細胞特異性、疾患特性、生体内での制御機構、発現量、反応カスケードの下流への影響等、これらの要因の健康人と患者間の差異
⑤	標的分子の遺伝的（遺伝子）多型の有無
⑥	ヒトおよび動物試料（ヒト型試験系も含む）を用いた交差反応性（例えばモノクローナル抗体等）
⑦	薬力学的側面（受容体/標的への結合親和性および占有率、ならびに薬理学的活性等）
⑧	代謝およびその他の薬物動態学的側面

(文献¹⁴⁾「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ダンス」より一部改編して引用)

表3 ヒト初回投与試験の計画時に検討すべき事項

①	被験薬の品質に関わるリスク
②	予想される有害事象/副作用（重篤な有害事象等）
③	適切な動物モデル（非臨床試験）から得られた知見
④	適切な被験者集団（健康人・患者）
⑤	予想される有害事象/副作用に対する被験者の忍容性
⑥	被験者の遺伝学的素因により被験薬の反応に差異が出る可能性
⑦	患者が他の医薬品や医療手段から利益を得られる可能性
⑧	被験薬の予測される治療濃度域

(文献¹⁴⁾「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ダンス」より一部改編して引用)

3. 非臨床試験

薬力学（薬理学的な特性）、薬物動態、安全性薬理および毒性試験が非臨床試験として主に検討される。

薬力学試験では、*in vitro*および*in vivo*試験にて被験薬の薬理学的な特性を明らかにするために、被験薬の受容体/標的への結合親和性ならびに占有率、薬理作用の持続時間、用量（濃度）-薬理作用の関係等を精査し、それらに関連付けた検討を行うことが求められている。

薬物動態試験では、動物およびヒトの薬物代謝や血漿タンパク結合に関する*in vitro*試験の成

績と安全性試験で使用した動物種における全身曝露データが各ガイドライン²⁶⁻³⁰⁾を参考にヒト初回投与前に取得される。さらに、適切な動物モデルにおいてヒトでの安全性に影響を与える薬理作用が予想された場合には、その薬理作用と曝露量（AUC、 C_{max} 等）との関係を検討することが推奨されている。

安全性薬理試験では、主要な生理的機能（心血管系、中枢神経系、呼吸器系等）におよぼす機能的な影響を各ガイドライン^{26, 29-32)}を参考に検討することが求められている。種特異性の高い（被験薬に対する反応が動物種によって大きく異なる）被験薬については、ヒト試料を含めた*in*

*in vitro*試験が必要となる場合がある。

毒性試験は適切な動物種を用い、多くの場合、トキシコキネティクスを含めて評価されるが、被験薬に対する生物学的反応はヒトと動物で異なる可能性があることに留意しなければならない。そのような懸念がある場合には、相同タンパク、遺伝子改変動物、ヒト細胞等を用いた*in vitro*試験や病態モデル動物での検討が必要であり、それにより安全性に関する有益な情報が得られる可能性がある。

4. 臨床試験

ヒト初回投与試験において、副作用発現のリスクを低減するために検討すべき項目と当該治験実施計画書に記載すべき項目を表3および表4にそれぞれ示す。被験薬の品質や非臨床試験から得られた知見に基づき、対象被験者集団において予測される有害事象/副作用との個体間変動等を十分に検討し、被験者の安全性確保の正当性を治験実施計画書に記載することが求められている。また、副作用のリスクに対して、非臨床試験における被験薬の薬理作用・安全性等の情報と結びつけることのできるバイオマーカー等をヒト初回投与試験の計画時に検討しておくことも重要となる。

この項では、リスク要因の低減に特に重要と考えられる「ヒト初回投与量の設定」、「試験デザイン」、「用量漸増の計画法」および「臨床試験の実施施設と人員」について述べることとし、「ヒト初回投与試験における被験者の選択」、「投与経路および投与速度」、「次投与量段階への移行」、「中止する場合の基準ルールおよび投与継続に関する決定」および「有害事象/副作用の観察とモニタリング」については当該ガイダンス¹⁴⁾を参照されたい。

a) ヒト初回投与量の設定

ヒト初回投与量の設定は、集積された非臨床の試験結果に基づき被験薬ごとに慎重に考察される。通常、ヒト初回投与量は、最も感度の高い動物種を用いた非臨床毒性試験における無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) をもとに、アロメトリック補正、あるいは薬物動態 (PK) 情報に基づいてヒト等価用量 (HED: Human Equivalent Dose) を算出し、さらに、被験薬の特性や臨床試験デザインを踏まえた安全係数を考慮して設定する。また、標的分子に作用する既存薬の情報がない場合や標的分子が複数のシグナル伝達経路を活性化または遮断する場合には、推定最小薬理作用 (MABEL:

表4 ヒト初回投与試験における治験実施計画書に記載すべき事項

①	対象被験者
②	実施施設
③	初回投与量およびその設定根拠
④	投与経路および速度
⑤	投与期間および観察期間
⑥	用量群ごとの被験者数
⑦	同一用量群内の被験者への投与順序および間隔
⑧	用量漸増の手法
⑨	次の用量群への移行基準
⑩	投与中止基準、休薬基準、再開基準
⑪	⑧～⑩の判断根拠となる安全性評価手法
⑫	被験者への投与、用量漸増および臨床試験の変更または中止手順およびそれらを決定する体制と責任の所在

(文献¹⁴⁾「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ダンス」より一部改編して引用)

Minimal Anticipated Biological Effect Level) を用いて初回投与量を設定することがある。MABELの設定では、ヒトと動物との間で被験薬に対する生物学的活性の差異の有無を「ヒトおよび適切な動物種由来の標的細胞を用いた受容体/標的への結合親和性および占有率についての試験」、「ヒトおよび適切な動物種由来の標的細胞を用いた用量-反応曲線」および「適切な動物種を用いた薬理学的用量における推定曝露量」から検討することが必要である。さらに、*in vitro* および *in vivo* 試験で得られた情報から薬物動態 (PK)/薬力学 (PD) の関係をモデル化してシミュレーションし、種差の検討に役立てることも重要となる。また、MABELから初回投与量を設定する場合にも、被験薬の新規性、生物学的活性、作用機序、被験薬の種特異性、用量 (濃度)-反応曲線等を考慮して適切な安全係数を設定すべきである。ヒトへの初回投与量を設定する上で、NOAELやMABEL等の設定根拠の違いにより異なる初回投与量が算出された場合には、科学的根拠に基づいて初回投与量を決定することが求められている。なお、このような考えは、FDAからは2005年にガイダンス³³⁾として、EMAからは2007年にガイドライン³⁴⁾として、それぞれ通知されており、各極の規制当局の共通認識である。

b) 試験デザイン

ヒト初回投与試験は、通常、低用量から高用量へ用量漸増法を用いて実施されるが、初回投与群では、まず一名の被験者に被験薬を単回投与する試験デザインが推奨されている。この場合、引き続き被験者への投与前に、一人目の被験者に現れた反応および有害事象を観察し、その結果を解釈するための十分な観察期間を必要とする。その観察期間は、類似医薬品からの情報や同定されたリスク要因を検討して設定する。また、各群の被験者数はPKならびにPDのパラメータや安全性データの変動の程度や試験目的によって決定される。

c) 用量漸増法の計画

用量漸増の幅は、通常、非臨床試験により集積された情報と「薬物用量 (または曝露量)-作用曲線」および「薬物用量 (または曝露量)-毒

性曲線」の傾きの最も急な曲線に基づいて検討される。傾きが急であるほど、少しの用量増加で反応が強くなるため、傾きが急な場合の用量漸増幅は緩やかな傾きのときより小さくすることを検討する。また、前の被験者群から得られたPK/PDおよび安全性の情報をもとに、次の被験者群の投与量や用量漸増法を見直すこともある。このような場合のために、治験実施計画書に規定している最高投与量の範囲内で投与量を変更する可能性とその手順を計画書に記載しておくことが推奨されている。

d) 臨床試験の実施設と人員

ヒト初回投与試験のリスク回避に対する実施施設と人員の要件として、「被験薬のリスクに応じた適切な医療設備」、「第I相試験を実施するための十分な専門知識と経験をもつ治験担当医師」および「適切な訓練を受け経験を持つ医療従事者」が挙げられている。さらに、当該試験の治験担当医師や医療従事者には、試験デザイン、被験薬の特性、標的分子、作用機序および有害作用に対する理解が必要となるため、臨床薬理学に造詣の深い者を含むことが推奨されている。また、ヒト初回投与試験は、一部の対象疾患 (悪性腫瘍等) に対する試験を除き、単一の治験実施計画書として同一施設で実施することが原則であるが、複数の施設で実施する場合には、ヒト初回投与試験でも開発後期の臨床試験と同様に安全性を確保するための情報 (予期せぬ重大な被験薬の安全性情報等) をすべての実施設に対して迅速に伝達するシステムが必要とされている。

Ⅴ. おわりに

第I相試験を取り巻く環境の変化として、新たな当局の取り組みやその取り組みの一環として通知されたガイダンスを簡潔に紹介した。当局の取り組みとしては、産官学が一丸となり、創薬支援ネットワークを介して橋渡し研究の成果や遺伝子情報を活用し、日本発のシーズを革新的な医薬品として世界に発信できるような治験環境の構築を目指している。その具体策として、第I相試験 (早期・探索的臨床試験) の拠点が整備されつつあり、世界で初めてヒトに新

規有効成分を投与する場合のガイダンスも通知された。今後、体制を整備した施設のデータが日本はもちろん海外当局のFDAやEMA等に受け入れられた実績や当局査察の対応実績を増やすことが重要と考える。そして、日本の臨床開発が海外に対して先行あるいは並行（日本を含む国際共同治験等）して実施されることで、国内の医療水準や研究レベルの向上が期待される。世界的にもレベルの高い日本の基礎研究を活用した日本オリジナルの創薬の仕組み作りが待ち望まれている。

参考文献

- 1) 臨床研究・治験活性化5か年計画2012（平成24年3月30日 文部科学省・厚生労働省）
- 2) ICH harmonised tripartite guideline, General considerations for clinical trials (The ICH steering committee, 1997)
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年 厚生省令第28号）
- 4) 医療イノベーション5か年戦略 中間報告（平成24年5月10日 内閣官房）
- 5) 全国治験活性化3か年計画（平成15年4月30日 文部科学省・厚生労働省）
- 6) 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（平成19年4月26日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省）
- 7) 新たな治験活性化5か年計画（平成19年3月30日 文部科学省・厚生労働省）
- 8) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について（平成20年10月1日 薬食審査発第1001001号）
- 9) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について（平成23年10月24日 薬食審査発1024第1号）
- 10) 日本再生戦略（平成24年7月31日 閣議決定）
- 11) 新たな治験活性化5か年計画の中間見直しに関する検討会報告について（平成22年2月22日 医政発0222第6号）
- 12) Draft guidance for industry and food and drug administration staff -In vitro companion diagnostic devices (FDA/CDRH/CBER/CDER, 2011)
- 13) Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection (Draft) (EMA/446337/2011, 2011)
- 14) 「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ダンス」について（平成24年4月2日 薬食審査発0402第1号）
- 15) 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について（平成20年7月9日 薬食発第0709002号）
- 16) 治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に関するQ&Aについて（平成21年7月2日 事務連絡）
- 17) 新医薬品の規格及び試験方法の設定について（平成13年5月1日 医薬審発第568号）
- 18) 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について（平成13年5月1日 医薬審発第571号）
- 19) 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について（平成18年12月4日 薬食審査発第1204001号）
- 20) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について（平成14年12月16日 医薬審発第1216001号）
- 21) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成15年6月24日 医薬審発第0624001号）
- 22) 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について（平成18年7月3日 薬食審査発第0703004号）
- 23) 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成12年2月22日 医薬審第329号）
- 24) 「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成12年7月14日 医薬審第873号）
- 25) 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について（平成17年4月26日 薬食審査発第0426001号）
- 26) 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成24年3月23日 薬食審査発0323第1号）
- 27) トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンスについて（平成8年7月2日 薬審第443号）
- 28) 反復投与組織分布試験ガイダンスについて（平成8年7月2日 薬審第442号）
- 29) 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について（平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号）
- 30) 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）について（平

- 成24年8月16日 事務連絡)
- 31) 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)
 - 32) ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価について (平成21年10月23日 薬食審査発1023第4号)
 - 33) Guidance for industry, Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers (FDA/CDER, 2005)
 - 34) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medical products (EMA/CHMP/SWP/28367/07, 2007)