

された(ICH 2008)。そのなかでMD試験も含む早期探索的臨床試験について整理された。この骨子については、今回通知された我が国のガイダンスと異なっており、Step 4の合意ができた時点で、それに合わせてガイダンスの内容も変更されるべきものである。即ち、表に示したように、ICH案ではMD試験を必ずしも単回投与に制限せず、5回までの反復投与を許容し、5回の総投与量が100  $\mu$ g以下のものと、500  $\mu$ g以下のものに分け、それぞれについて必要な非臨床試験の範囲を定めている。これは、MD試験がPETに応用される可能性が高いことに鑑み、その試薬が反復投与されることが多いことを予測したためである。

わが国にはRI標識化合物を用いたマスバランス試験が行えないことや、臨床試験コストが高いこと、また、日本人の組織の入手が困難であること等、医薬品開発を阻害している要因が多い。今回のガイダンスは日本における医薬品開発環境を一步前進させたものであるが、近い将来におけるICHでの合意も踏まえ、今後更に改善し、企業が国際的にfairな競争ができるような環境を整える必要がある。

なお、本稿は平成18および19年度厚生労働科学研究費の支援で行った研究班での検討結果(大野 2007b, 2008)を基に作成したものであり、研究の遂行に協力してくださった諸先生に感謝したい。

●—引用文献

- EMA, Committee for Proprietary Medicinal Products (2003) Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose (CPMP/SWP/2599/02, 2003.1.23)
- FDA (2006) Exploratory IND Studies U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 2006
- ICH (2008) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Draft ICH consensus guideline. Released for consultation on June 5, 2008, Step 2 of the ICH process.
- ICRP (1990) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60.
- JECFA, WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives
- Lappin G, Kuhn W, Jochemsen R, Kneer J, Chaudhary A, Oosterhuis B, Jan Drijfhout W, Rowland M, and Garner RC. (2006) Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose: experience with 5 drugs. Clin Pharmacol Ther 80, 203-14.
- Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, Antonis DD, Beels C, DeGeorge J, De Knaep AG, Ellison D, Fagerland JA, Frank R, Fritschel B, Galloway S, Harpur E, Humfrey CD, Jacks AS, Jagota N, Mackinnon J, Mohan G, Ness DK, O'Donovan MR, Smith MD, Vudathala G, Yotti L. (2006) A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 44:198-211.
- Brahams (1994) Deaths in US fialuridine trial. Lancet 343(8911), 1494-5.
- 山口照英 石井明子 (2007) 次世代バイオ医薬品の開発にあたっての非臨床臨床試験について - TGN1412事故が医薬品開発に与えたインパクト -、谷本学校 毒性質問箱 第10号、安全性評価研究会編集委員会、サイエントリスト社。
- 大野泰雄、苗木 修、荒戸照世、広瀬明彦、鎌田榮一 (2007) マイクロドーズ臨床試験の毒性学的根拠について、マイクロドーズ臨床試験理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて 杉山雄一監修、じほう
- 大野泰雄 (2007a) マイクロドーズ臨床試験の毒性学的根拠について、マイクロドーズ臨床試験—理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて、杉山、栗原編集、じほう社
- 大野泰雄 (2007b) 平成18年度厚生科学研究補助金研究報告書、我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究 (H18-特別-指定-048)
- 大野泰雄 (2008) 平成19年度厚生労働科学研究補助金報告書、我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究 (H19-医薬-一般-004)
- 厚生省薬務局長通知 (1997) 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準 (治験薬 GMP) について (平成9年3月31日、薬発第4801号)
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 (2008) 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(薬食審査発第0603001号)
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡 (2008) 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス(案)」に対する意見募集の結果について、(2008.6.3)
- 杉山雄一、加藤基浩 (2007) マイクロドーズと治療投与量におけるファーマコキネティクスの補外性について、マイクロドーズ臨床試験—理論と実践 杉山 栗原編 じほう社
- 総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会 (2006) 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について (案) (2006.7.26)。
- 日本薬物動態学会 (2006) 「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」(2006.3.1)

大野 泰雄 おおの・やすお  
国立医薬品食品衛生研究所  
副所長  
東京生まれ  
東京大学薬学系大学院 博士課程修了  
高学博士  
専門はトキシコロジー、薬物動態