

福岡県医治発第9号

平成20年6月25日

各医師会長 殿



福岡県医師会

会長 横倉 義武

(公印省略)

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より標記通知が発出されるとともに、
本会に対してもその周知方依頼がなされました。

本件は、「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」の研究結果を
踏まえて、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドライン」が作成されたた
め、関係機関へその旨の周知を求めるものです。

つきましては、貴会におかれましても本件につきましてご了知いただきますととも
に、会員等へ周知いただきますようご高配のほどお願い申し上げます。

ご参考までに、「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もお送りいたします。

小郡三井医師会より

学術担当理事 永田正和
会長 丸山 泉

(地 I 52)

平成 2 0 年 6 月 1 6 日

都道府県医師会

担当理事 殿

日本医師会常任理事

飯 沼

雅 朗



マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より都道府県衛生主管部（局）長に対し標記通知が発出されるとともに、本会に対しても周知方依頼がなされました。

本件は、「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」の研究結果を踏まえて、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドライン」が作成されたため、都道府県管下関係業者及び医療機関等に対しその旨の周知を求めるものです。

つきましては、貴会におかれましても本件に関しましてご了解いただきますとともに、貴会管下会員への周知方につきましてご高配賜りますようお願い申し上げます。

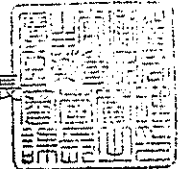




薬食審査発第 0603002 号
平成 20 年 6 月 3 日

社団法人日本医師会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

標記について、平成 20 年 6 月 3 日付け薬食審査発第 0603001 号をもって、
別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）長あて通知しましたので、貴
会会員に対し周知いただきますようよろしくお願いいたします。

(別添)

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

1. 基本的考え方

治験については薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第2条第16項にその定義が定められており、「法第14条第3項の規定により承認申請に際して提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施のこと」とされている。

医薬品開発の過程でマイクロドーズ臨床試験が実施された場合、将来的な医薬品の承認申請時に当該試験結果を提出する必要があることから、法に基づく治験として「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）」その他の関係法令を遵守する必要がある。

本ガイダンスは、これら関係法令を遵守することを前提に、マイクロドーズ臨床試験実施に際しての留意事項その他の基本的考え方についてとりまとめたものである。

なお、本文書に挙げた各事項は、現時点における科学的知見に基づいて検討されたものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて改訂されることに留意する必要がある。

(1) 定義及び適用範囲

マイクロドーズ臨床試験とは、ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量（以下「薬効発現量」という。）の1/100を超えない用量又は100 μ gのいずれか少ない用量の被験物質を、健康な被験者に単回投与することにより行われる臨床試験をいう（注1-1）。

本ガイダンスは、主として低分子化合物を適用範囲としている。なお、生物由来製品又は体内で如何なる受容体が関与するか十分な知見が得られていないものなど従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。

注1-1: 抗がん剤など、まれに薬効発現量よりも最大無毒性量（NOAEL）の方が少ない場合がある。最大無毒性量（NOAEL）については、拡張型単回投与毒性試験（「2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験等の範囲」参照）により明らかにすることとしているが、薬効発現量よりも最大無毒性量（NOAEL）

の方が少ない場合には、最大無毒性量 (NOAEL) の1/100を超えない用量又は100 μ g のいずれか少ない用量をマイクロドーズ臨床試験の最高用量として採用すべきである。

なお、日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) においては、平成18年度より「The ICH Guideline on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン)」の改訂作業の中でマイクロドーズ臨床試験に関する検討を行っている。その検討に当たっては、被験物質を反復投与してPositron Emission Tomography (PET) により測定するなどの手法についても俎上にのぼっており、今後、ICHにおいてガイドラインが合意された場合、それに合わせて本ガイダンスの改訂を検討する予定である。

(2) 目的

マイクロドーズ臨床試験実施の目的は、被験物質のヒトにおける薬物動態に関する情報を医薬品の臨床開発の初期段階に得ることである。具体的には、被験物質の吸収や血中動態、排泄特性、ヒトにおける代謝物プロファイル等を明らかにすること、分子イメージング技術を用いて被験物質の体内における局在に関する情報を得ること等である。

(3) 測定方法

マイクロドーズ臨床試験における主な被験物質測定法としては、以下の方法がある。

- ① ^{14}C 等の放射性同位元素で標識した被験物質(以下「放射性標識体」という。)を被験者に投与し、例えば Accelerator Mass Spectrometry (AMS: 加速器質量分析法)を用いて血液中(又は尿中若しくは糞中)の濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態学的情報(AUC、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、分布容積、初回通過効果、生物学的利用率、尿糞中排泄率等)を得る。
- ② 放射性同位元素で標識しない被験物質を被験者に投与し、高感度の液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS: Liquid Chromatograph / Mass Spectrometry / Mass Spectrometry)等により未変化体や代謝物の薬物動態学的情報を得る。
- ③ 被験物質を ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等のポジトロン放出核種で標識し、Positron Emission Tomography (PET: 陽電子放射断層撮影法)を用いて、

被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。又は被験物質を ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 等で標識し、Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を用いて同様に測定する(注1-2)。

注1-2：以下、「PET」はSPECTを含むものとして記載する。

2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験等の範囲

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たっては、原則として、事前に少なくとも以下の非臨床試験を実施すべきである(注2-1)。

(1) 拡張型単回投与毒性試験

一種類のほ乳類の雌雄を用いた拡張型単回投与試験について、対照群を設けた上で実施する。当該試験の実施により、当該被験物質の実験動物に対する最大無毒性量(NOEL)及び最小毒性発現量を確立するか、又はマイクロドーズ臨床試験における当該被験物質の投与量に関する適切な安全域(margin of safety；通常、体表面積換算で100倍以上)を確立する必要がある。この場合の毒性としては、期待する薬理作用との関連性如何に関わらず毒性を評価すべきであり、毒性が発現した場合には最大無毒性量(NOEL)及び最小毒性発現量設定の根拠とすべきである。

投与経路としては、当該被験物質のマイクロドーズ臨床試験における予定投与経路とする。なお、当該被験物質のマイクロドーズ臨床試験における予定用量に対し、体表面積換算でその1000倍量を用いても毒性が認められない場合、当該1000倍量を拡張型単回投与毒性試験の上限用量としても差し支えない。

観察期間は2週間とし、毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性について、用量及び時間との関連で観察し記録する。また、適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査を行う。なお、病理組織学的検査については、高用量群に組織学的変化がなければ、対照群及び高用量群のみ行うことで差し支えない。

(2) その他の非臨床試験

- ① 局所刺激性については、マイクロドーズ臨床試験の実施前に評価しておく必要があるが、拡張型単回投与毒性試験における投与局所等の観察により局所刺激性の評価が可能であれば、改めて試験を実施する必要は

ない。

- ② 遺伝毒性試験については、必ずしもマイクロドーズ臨床試験の前に評価を終了しておく必要はない(注2-2)。
- ③ 薬理作用に関し、マイクロドーズ臨床試験の実施前に、安全性薬理試験を終了させておくことは必ずしも必要ではないが、適切な in vivo/in vitro 試験により、治療標的に関連した薬理作用など、被験物質の主たる薬理作用について明らかにしておく必要がある。また、薬効発現量を明らかにしておくことが必要である。(「3. 最高投与量設定の方法」参照)。
- ④ 放射性標識体を用いる場合は、放射線被ばくのレベルとその安全性に関する評価を事前に終了しておく必要がある。

(3) 留意事項

拡張型単回投与毒性試験や(2)①の局所刺激性試験を実施する場合など、安全性に係る非臨床試験の実施に当たっては、「医薬品の安全性に関する非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21号。G L P : Good Laboratory Practice)」を遵守する必要がある。また、実施された非臨床試験の結果は、当該被験物質に係るマイクロドーズ臨床試験その他の治験実施の科学的根拠として位置づけられるものでなければならない。

注2-1: 注1-1で記載のとおり、現在、ICHでは「医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン」の改訂作業を行っており、その結果に基づき、事前に必要とされる非臨床試験の範囲は変更される可能性がある。

注2-2: Munro ら(1996)¹⁾の解析に基づき、FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) は食品用香料の摂取が $1.5 \mu\text{g/day}$ (約 30ng/kg)以下であれば、一生摂取しても安全性の懸念はないとした(WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)²⁾。マイクロドーズ臨床試験における投与量の上限は $100 \mu\text{g}$ (約 $2 \mu\text{g/kg}$)であるが、これは、 $1.5 \mu\text{g/day}$ を一生摂取した場合の暴露量(50年として、約 $550 \mu\text{g/kg}$)と比較しても100分の1以下である。この考え方を基礎にMullerら(2006)³⁾は遺伝毒性を有する医薬品中の不純物限度量について考察し、1ヶ月以下の暴露の場合の実質安全量を約 $120 \mu\text{g/day}$ とした。これに基づき、ICHのQ3Aの指針では一日摂取量が 0.2mg 以下の不純物については報告(承認申請書の添付資料への記載)、構造決定及び安全性確認の必要性はないとしている⁴⁾。このようなことを踏まえ、本ガイダンスは $100 \mu\text{g}$ 以下の投与を対象としていることから、遺伝毒性の事前評価は不要とした。

3. 最高投与量設定の方法

マイクロドーズ臨床試験における一回当たりの最高投与量としては、薬効発現量の 1/100 を超えない用量（薬効発現量よりも最大無毒性量 (NOAEL) の方が少ない場合には最大無毒性量 (NOAEL) の 1/100 を超えない用量）又は 100 μg のいずれか少ない用量としているが、薬効発現量の推測方法として代表的なものとしては、以下の 2 つの方法がある。

(1) 経験的な方法

動物における薬効発現量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの薬効発現量を推定する方法（注 3-1）。

(2) 薬物動態学的情報を用いる方法

薬効発現の作用機序等により異なるが、最大血中濃度 (C_{max}) 又は血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を基準に推定する方法（注 3-2）。

注 3-1：体表面積換算については、米国食品医薬品庁 (FDA: Food and Drug Administration) の初回投与量設定法のガイダンス⁵⁾において採用されている。また、FDA の探索的 IND 研究に関するガイダンス⁶⁾においても用いられている。欧州医薬品庁 (EMA: the European Medicines Agency) のマイクロドーズ臨床試験に関するポジションペーパー⁷⁾によると、限界用量 (limit dose) の設定のための拡張型単回毒性試験結果をヒトへ外挿する方法 (allometric scaling) としては、体表面積を考慮することとされている。これらのことから、現在、体表面積換算による方法は薬効発現量を推定する方法として一般に採用されているものと考えられる。しかしながら、この予測方法はあくまでも経験則であり、精度の高い予測法とは言い難い。動物を用いた *in vivo* データ及びヒト組織や細胞を用いた *in vitro* データ等を総合的に評価して有効血中濃度が予測可能であれば、より精度の高い方法として、次の注 3-2 の方法が推奨される。

注 3-2：ここでは、 C_{max} を基準に推測する方法について解説する。まず、適切な動物での薬効発現量における最大血中濃度 (C_{max}) を求める。血漿タンパク結合について、動物とヒトとの種差を補正し、ヒトでの薬効発現量における C_{max} (ヒト推定 C_{max}) を推定する。(この方法は、動物もヒトも血漿タンパクと結合していない遊離型で薬効を発現すると仮定している。なお、遊離型、結合型それぞれの作用発現への寄与が不明の場合には、タンパク結合を補正した場合としない場合の両者を計算し、より低い方を採用する。)。更に、動物における分布容積及び動物及びヒトにおける血漿タンパク結合情報をもとにヒトにおける分布容積 (V_d) を推定する。最後に、ヒト推定 C_{max} と V_d の積から、ヒトでの薬効発現量を計算する。

なお、 C_{max} でなく、AUC を薬効の指標として用いる場合も、動物で薬効が得

られた際の遊離型 AUC と同じ遊離型 AUC でヒトも薬効を示すものとして、投与量を推定し、遊離型、結合型それぞれの作用発現への寄与が不明の場合には、タンパク結合を補正した場合としない場合の両者を計算し、より低い方を採用する。

4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方

(1) AMSを用いる場合

放射性標識体による被験者の内部被ばくに関し、AMSを用いる場合に使用する ^{14}C については、一般に、自然界に存在する放射能による被ばくを超えない範囲で試験を実施しうることが知られており、国際放射線防護委員会 (ICRP: International Commission on Radiological Protection) による勧告⁹⁾で示された「一般公衆の年間被ばく線量限度」以下で実施可能である。このような場合においても、被験者の内部被ばくについて適切に評価すべきである。(注 4-1、注 4-2)

注 4-1: ^{14}C 及びポジトロン核種の体内被ばく線量を予測・評価する方法としては、一般に、米国核医学会 (The Society of Nuclear Medicine) の内部被ばく委員会 (MIRD: Medical Internal Radiation Dose Committee) により提唱されたミルド法 (MIRD Dose Estimate)⁹⁾により行うが、これまでの研究から、高感度の質量分析装置である AMS を用いる場合には、ヒトに投与する R I 量も 500nCi (18.5kBq) 以下で十分目的を達するといえる。なお、採用した方法及び内部被ばく線量の評価については、治験薬概要書に明記されるべきである。

ICRP の体内動態モデルとしては、ヒトへの ^{14}C 放射性標識体による内部被ばくについてのモデルが年齢群別に提唱されている。このモデルでは、体内における ^{14}C は全組織に急速にかつ均一に分布し、成人では半減期 40 日で消失するとされている。ICRP は、1Bq の ^{14}C 標識有機化合物を経口摂取したときの実効線量 (Sv) 及び線量係数 (Sv/Bq) について、成人に対して $5.8\text{E}-10$ (Sv/Bq) としている¹⁰⁾。一般に、医薬品は体内の臓器・組織に不均一に分布し、医薬品の半減期として 4 日以内に体内から消失するが、仮に全ての ^{14}C 放射性標識体がこのモデルに従うとして、成人に 500nCi 投与した場合の実効線量は、 $10.7\mu\text{Sv}$ と計算される。このことから、 ^{14}C で標識した放射性標識体を 500nCi 以下投与した場合の被ばく線量は、ICRP による一般公衆の年間被ばく線量限度 (1mSv) 以下であり、かつ自然界から受ける年間被ばく線量よりもはるかに低く、当該放射性標識体の投与による健康影響はないものと考えられる。なお、ICRP では、未成年者等について、成人とは異なる生物学的半減期及び線量係数を定めている

ので、小児等の成人以外の集団でマイクロドーズ臨床試験を実施することが必要不可欠な場合には、特に慎重に被ばく線量の評価を行うべきである。

注 4-2: AMSを用いる場合に使用する ^{14}C については、我が国の「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号、以下「障防法」という。）」第2条第2項に基づく放射性同位元素の下限数量以下の用量で実施可能である。すなわち、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令（昭和35年9月30日政令第259号）」第1条及び「放射線を放出する同位元素の数量等を定める件（平成12年科学技術庁告示第5号）」によると、 ^{14}C （一酸化物及び二酸化物を除く）については下限数量10MBqかつ濃度10Bq/mgを超えるものを障防法に規定する放射性同位元素として同法による規制の対象としているが、AMSを用いるマイクロドーズ臨床試験については当該下限数量以下の用量で実施可能である。

（2）PETを用いる場合

PETを用いる場合に使用する ^{11}C その他のポジトロン放出核種については、個別のマイクロドーズ臨床試験の実施計画ごとに、被ばく線量の安全性を評価すべきである（注 4-1）。

（3）その他

上記（1）、（2）のいずれの場合についても、内部被ばく線量の推定及びその評価にあたっては、以下二つの側面から検討すべきである。

- ① ヒト内部被ばく量推定を目的に、実験動物を用いた体内分布等の測定（動物種・例数・投与量等を勘案）（注 4-3）
- ② 上記①の実験動物による内部被ばくデータに基づき、ヒト内部被ばく線量の推定（用いる核種に対応する内部被ばく線量推定計算）（注 4-4）

注 4-3: 放射性標識体をヒトに投与した際の内部被ばく量推定に関し、特に ^{14}C 放射性標識体については、有色ラットに当該被験物質を予定投与経路にて投与して、経時的に各臓器・組織中の放射能濃度を測定することが適切である。この動物体内分布試験に関する標準的試験方法に関する既存のガイドラインは見あたらないが、一般的なものとしては、以下のような方法がある。

- ① まず、定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定するために、適当な時間間隔（以下「1時点」という。）を定め、 ^{14}C 放射性標識体を投与した時点をも0時点とする。1時点1匹の動物を安楽死させ、凍結し、全身の薄切片を作成してX線フィルム又はイメージングプレートにより放射能の分布画像データを取得する。これを10時点程度実施し（投与後3日又は7日などの長

時間を含める)、特に長期間残留する傾向のある臓器・組織を確認する。

- ② 上記①の方法により放射能濃度を定量的に測定すべき臓器・組織を選定した後、1時点3～5匹の動物を用いて、上記①と同様のプロトコールに従い¹⁴C放射性標識体を投与、安楽死させ、解剖し、各臓器・組織中の放射能濃度を測定する。解剖して臓器・組織を摘出する代わりに、全身切片を用いた分布画像データを定量化して放射能濃度を測定する方法を採用してもよい。また、PETを用いる放射性標識体の場合にはPETによる測定そのものを実施することにより、動物における体内分布データを容易に得ることが可能である。

注4-4：実験動物の体内分布データを用いて動物での内部被ばく線量を求め、放射性標識体を投与した時のヒトにおける内部被ばく線量を推定し、これに安全性を考慮した係数を乗ずることによりヒトでの内部被ばく線量の上限值を推定することが可能であるが、いかなる計算方法を採用すべきかについては、核種の種類により異なるものである。実験動物とヒトとでは薬物動態に種差が存在することから、薬物動態学的な手法により種差を補完するよう、計算方法を改良することも考えられるが、現時点では、ヒト内部被ばく量推定のためにいかなる国際的に認められた方法を選択するかについては、個別に専門家の意見を求めるべきである。

5. 被験物質の品質管理に対する考え方

(1) 基本的考え方

マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち、標識していない被験物質については、「2. マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同一ロットで実施することが望ましい。また、「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について（平成9年3月31日付け薬発第480号。以下「治験薬GMP」という。）」の遵守が求められる（注5-1, 5-2）。更に、ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、¹⁴C放射性標識体や標識していない被験物質とはその製造方法や使用する設備等が異なる。このような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理については、以下の考え方を基本とすべきである。

- ① 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、特に未知の不純物の有無や不純物プロファイルを検討するなど、

当該製造工程の差異が品質にいかなる影響を及ぼすかについて検討する必要がある（注 5-3）。また、放射性標識体が適切な放射化学的純度を有していること、不純物に有意な放射活性がないことの確認等を行う必要がある。

その場合、前者の不純物に係る検討については、関連する ICH のガイドライン（ICHQ3A）⁴⁾の考え方を参考にするとともに、前者及び後者の放射性純度等について、必要に応じ、非放射性原料を用いて放射性標識体の合成と同じ方法で一連の製造の実施（いわゆる「コールド・ラン」）を検討すべきである。

- ② 放射性標識体による非臨床試験の実施が困難な場合、標識していない被験物質による非臨床試験の結果は、厳密には放射性標識体そのものに関する結果とは言い難い。このような場合、上記「4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方」に基づく内部被ばくに関する評価及び上記①の品質管理を行うことにより、当該放射性標識体と標識していない被験物質は同等のものとして取り扱い、標識していない被験物質に係る非臨床試験に関する知見をもって放射性標識体に外挿するとの考え方に基づきマイクロドーズ臨床試験を実施する必要がある。このことについては、欧米においても同様の考え方に基づきマイクロドーズ臨床試験が実施されている。
- ③ マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質については、繰り返し何回も製造せずに 1 回の製造で必要量を賄う場合がある。このような場合の品質管理としては、繰り返しの大量生産を前提としたバリデーションによるのではなく、ベリフィケーションの実施が妥当と考えられる場合もあり、工程ごとにその妥当性を検証した上で実施すべきである。その詳細については現在検討中の治験薬 GMP の関係規定を参考とすべきである。

注 5-1：治験薬 GMP については、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書（平成 19 年 7 月 27 日）」において「治験の特性を考慮した品質確保が可能となるよう、見直しを図ることが必要である」との指摘を受け、必要な見直しを行っているところであり（平成 20 年 5 月末現在）、見直し後の治験薬 GMP を遵守すべきである。

注 5-2：治験薬の GMP に係る欧米の状況として、FDA は、2004 年、今後の GMP について” risk-based approach（リスクの高低に応じ厳格な対応を求める考え方）”を基本的考え方とする報告書¹⁾をとりまとめた。ICH における品質に関するガイドライン検討に際しても FDA はこの考え方に基づき議論に臨んで

いる。なお、FDAは、2006年、治験の第Ⅰ相試験に用いる治験薬のGMPに関し、従来よりも柔軟な対応のあり方について、具体的にガイダンス案¹²⁾により示したが、未だ最終決定されていない。また、EMAの2005年のガイドライン¹³⁾によると、治験薬の品質管理としては、GMPの全ての規定が適用されるものではなく、開発段階に応じた柔軟な管理が求められるべき旨言及している。

注5-3：ポジトロン放出核種放射性標識体については、その製造に当たり自動合成装置を使用するなど、一般に標識していない被験物質と同一の製造工程とはならない。特に自動合成装置を使用する場合、装置全体が閉鎖系になっていることが多いことなど、治験薬GMPで求められているバリデーションの実施等は事実上困難である。なお、治験薬GMPにおいて規定されているバリデーションとは、治験薬製造に係る構造設備及び手順、工程その他治験薬の製造管理及び品質管理に関する方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化するものである。このことにより、目的とする品質に適合する治験薬を恒常的に製造できることとなる。

(2) 測定方法に応じた留意事項

マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理に当たっては、その測定方法の違いに応じて、以下の点に留意する。

① AMSで測定する場合

この場合、 ^{14}C 放射性標識体としての投与量は、通常、 10^{-18}g 以下と非常に微量であることから、被験者に投与する被験物質としては、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈して製造する。このため、これらの品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要があるが、当該希釈工程の品質管理については、ベリフィケーションによることが適切と考えられる。また被験物質を静脈内投与する場合、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈するプロセスを含め、投与するまでの一連の過程内で無菌性を担保する品質管理が必要である。

② LC/MS/MSで測定する場合

この場合、放射性標識体ではなく、標識していない被験物質を微量、被験者に投与することから、その品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要がある。

③ PETで測定する場合

この場合に用いる放射性同位元素としては、 ^{11}C 、 ^{18}F その他のポジトロン放出核種であり、その半減期は極めて短い。したがって、当該放射性標識体の品質管理については、可能な限り治験薬GMPを遵守した

上で、以下の事項を実施することが必要である。

ア 目的とする放射性標識体の標識前の化合物（前駆体）の純度を確認する。

イ 目的とする放射性標識体及び放射性を有しない同種の元素を被験物質に標識した化合物（例えば、目的とする被験物質が ^{18}F 放射性標識体である場合、 ^{18}F の代わりに放射性を有しない ^{19}F を標識したもの）をそれぞれ合成し、LCやLC/MS等を用いて、両者の保持時間が一致することを確認するなど、両者の同一性を確認する。

また、PETで測定する場合、半減期が極めて短い核種を用いることから、最終製剤で確認できる検査項目は限られており、その実施に当たっては以下の点に留意すべきである。

ア 製造工程において、エンドトキシンその他の不純物が混入しないよう、必要な品質管理を行う。

イ 無菌試験などの生物学的検査について、治験薬GMPでは、通常、ロットごとに被験者への投与前の試験実施を求めているが、PETで測定する場合、その半減期が短いことなどから、マイクロドーズ臨床試験の実施前に無菌試験を完了することが困難と考えられる。この場合、マイクロドーズ臨床試験実施前にバリデーションやベリフィケーションなどの適切な方法により当該無菌工程に問題がないことを確認し、全てのロットについて無菌試験を実施することとした上で、無菌試験の完了前にマイクロドーズ臨床試験を実施する。

ウ 従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、治験薬GMPを遵守するほか、変更後の製造工程により得られた被験物質について、追加変更した製造工程の影響を勘案し、必要な非臨床試験をあらためて実施する。

エ 合成装置を用いて製造する場合、当該装置を閉鎖系にするなど、適切な品質管理を実施すべきである（注5-4）。

注5-4：FDG製剤（ ^{18}F で標識したフルオロデオキシグルコース製剤）の品質管理に関しては、日本核医学会及び日本アイソトープ協会がそれぞれ基準^{14,15)}を定めている。また、これら基準以外にも、研究用に繁用されている基準¹⁶⁾がある。これらは、FDGなど使用経験の多い製剤に関する自主基準として位置づけられるものであり、マイクロドーズ臨床試験の対象となる被験物質に対しては個別状況に基づきあらためて必要な品質管理の手法を検討すべきである。

(3) 治験薬の交付

ここでは、被験物質の委託製造と関連して、その交付に関する主な留意点について述べる。

- ① 治験依頼者は、GCP省令第17条第1項の規定に基づき、当該治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質確保、運搬及び受領を確実に行うことを前提に、外部事業者又は実施医療機関等の第三者に被験物質の交付を委託することが可能である。
- ② なお、委託に当たり、治験依頼者は第三者との間で文書により契約を締結するなど必要な措置を講じておくべきである。契約に当たっては、例えば、当該委託に係る業務の範囲、業務の手順、当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験依頼者が確認できる旨等について規定するべきである。

6. その他の留意事項

マイクロドーズ臨床試験については、法に基づく治験としてGCP省令その他の関係法令を遵守する必要がある。以下に関連する留意事項について述べる。

(1) 実施体制及び審査体制

マイクロドーズ臨床試験を立案・計画する治験依頼者は、本ガイダンスに基づき、個々のマイクロドーズ臨床試験に特有の留意点に十分配慮しつつ、治験実施計画書を作成する必要がある。

治験依頼者は、適切な実施医療機関及び治験責任医師の選択を含め、マイクロドーズ臨床試験を円滑かつ安全に実施するための試験実施体制を構築しなければならない。

また、治験審査委員会は、倫理的、科学的及び医学・薬学的観点から十分な審議を行うとともに、試験実施又は継続の可否等についての的確に判断する必要がある。そのためには、治験審査委員会においては、内部被ばくに関すること、用量設定に関すること、測定機器に関することその他のマイクロドーズ臨床試験に特有の事項についても十分な検討がなされる必要があり、必要に応じ以下の方策を採るべきである。

- ① 治験審査委員会に専門家の出席を求め、意見を聴取する（GCP省令第28条）。
- ② 外部の治験審査委員会を活用し、マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な調査審議を一元的に当該治験審査委員会で行う又は治験審査委員会より外部治験審査委員会に特定の専門的事項の一部又は全ての調査審議を依頼する（GCP省令第30条）。

(2) 被験者の選定及び適格基準

被験者の選定及び適格基準の設定については、通常の治験と同様に明確な規定を設けるべきである。また、他の治験との重複参加を避ける、適切な休薬期間を置く等の基準を設ける必要がある。

妊娠可能な女性、小児などに対してマイクロドーズ臨床試験を実施することはより慎重を期するべきであり、実施する場合には、少なくともこれらの集団に対して試験を実施することの妥当性について、その理由とともに治験実施計画書に明示するなどの措置を講じることが考えられる（注 6-1）。

注 6-1：被験者に対する被験物質そのものの影響及び内部被ばくの影響の双方について十分に検討する必要がある。また、本文に記載する妊娠可能な女性その他の特定集団に対するマイクロドーズ臨床試験の実施が必要となるケースとしては、当該集団に関し、薬物動態を知ることが必要である場合、卵巣、精巣への薬物分布をみることが必要である場合などが想定されるが、当該集団に対しては、例えば、集団の特性に応じ、安全係数を大きくとる、前提とする非臨床試験の項目を追加する、臨床試験実施前・後の検査項目を吟味し必要に応じ追加する、妊娠検査・避妊等の管理体制を厳格にする等の措置を必要に応じ講じるべきである。また、当該集団に対する内部被ばくの影響については、必要に応じ ICRP の勧告などについても参考にすべきである。このような検討結果等については、治験審査委員会で十分に審議すべきである。

(3) 被験者への説明と同意

被験者への説明と同意については GCP 省令及び関連通知等に必要事項が定められているが、マイクロドーズ臨床試験においては、特に以下の点についてわかりやすい言葉で説明するよう、留意すべきである。

- ① 試験の目的を明確に説明すること（例えば、被験物質を投与して薬物動態等のデータを取得することにより第Ⅰ相試験実施の判断に資することを目的とする場合、その説明としては、「薬物動態のデータ収集」ととどまらず、「第Ⅰ相試験実施の判断に資すること」についても明確に説明すること）。
- ② マイクロドーズ臨床試験の特徴として、被験物質の投与量は極めて微量であり、そのため、事前に得られている動物実験等の非臨床試験データは第Ⅰ相試験の場合に比べ限定的である旨説明すること。
- ③ 放射性標識体を投与する場合、放射性物質による内部被ばくについて説明すること。（例えば、ア．日常生活レベルを超えない、イ．健康診断

や日常的に受ける検査と同等又はそれ以下、ウ. これを僅かに超える程度など、具体的に説明すること。)

- ④ 試験の実施により健康被害が生じた場合の補償及び具体的な補償方法について説明すること。

(4) 行政機関への届出等

マイクロドーズ臨床試験の実施等に当たっては、法に基づき、行政に対する届出が必要である。また、治験薬に係る副作用等の報告も必要である。その詳細は法、GCP省令等の関係する規定を参照されたい。

① 治験計画の届出

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり、治験依頼者は治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）に提出する必要がある（法第80条の2第2項及び第80条の3第4項、薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。）第269条及び第277条）。

また、治験計画を変更する場合には治験計画変更届書を提出する必要がある（規則第270条及び第277条）。

② 治験の中止・終了の届出

マイクロドーズ臨床試験の中止又は終了に当たっては、治験中止届書・治験終了届書を提出する必要がある（規則第270条及び第277条）。

③ 副作用等の報告

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり、治験依頼者等が被験物質に関する副作用等について知ったときは、定められた期間内に総合機構へ報告書を提出する必要がある（規則第273条及び第279条）。

7. 引用文献

- 1) Munro et al, Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. Food and Chemical Toxicol. 34, 829-867, 1996.
- 2) JECFA, WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)
- 3) Muller et al, A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Reg. Toxicol. Pharmacol. 44, 198-211, 2006.

- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知：「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訂について」（医薬審発第 1216001 号 平成 14 年 12 月 16 日）及び「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訂について」の一部改訂について（薬食審発第 1204001 号 平成 18 年 12 月 4 日）
- 5) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 21 July 2005.
- 6) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, investigators and reviewers, Exploratory IND studies. 12 January 2006.
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) . Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003. ; Revised edition: CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 23 June 2004
- 8) ICRP Publication 60 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection
- 9) Keith F. Eckerman and Akira Endo, MIRDO: Radionuclide Data and Decay Schemes Society of Nuclear Medicine, New York 2008
- 10) ICRP Publication 72 Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 5 Compilation of Ingestion and Inhalation Dose Coefficients. Ann ICRP 1996;26(1): 1-91
- 11) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pharmaceutical CGMPs for 21st century-A risk-based approach: Final report. September 2004.
- 12) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: INDs-Approaches to complying with CGMP during phase 1. (Draft Guidance) Jan 2006
- 13) European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. EU guidelines to good manufacturing practice, Medicinal products

for human and veterinary use Part II, Basic requirements for active substances used as starting materials. October 2005.

- 14) 日本核医学会. 院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン. 核医学 2001 ; 38 : 131-37.
- 15) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認めた放射性薬剤の基準 (2001 年改定版). *RADIOISOTOPES* 2001 ; 50 (5) : 190-204.
- 16) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針. *RADIOISOTOPES* 1999 ; 48 (12) : i-xxvi.

《参考》

マイクロドーズ臨床試験における放射性同位元素の取り扱い

マイクロドーズ臨床試験では放射性同位元素を使用することが多い。放射性標識体やこれらを含む被験物質の調製等治験薬の製造及び同臨床試験の実施に際しては、法のほか、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号、以下「障防法」という。）」及び「医療法（昭和23年法律第205号）」が主に関連することから、参考として、これら法律による規制を概説する。なお、本稿はごく概括的な内容であり、またこのほかにも労働安全衛生法等により所要の規制がなされており、これらにも留意する必要がある。したがって、マイクロドーズ臨床試験を実際に行うにあたっては、必要に応じて関係する規制当局に相談するなどして、関連する法令等を十分に理解のうえ準備・実施することが必要である。

1. 障防法、医療法の規制の概要

- ・ 障防法においては、一定の数量と濃度を超える放射性同位元素の取り扱いが規制されている。同法によれば、放射性同位元素の使用（放射性同位元素の製造、詰替え等）をしようとする者は、文部科学大臣の許可（使用許可）を受け、放射線取扱主任者の監督の下に、放射性同位元素の使用の他、保管、廃棄、他の許可使用者等からの譲り受け、譲り渡し、記録の作成、保存等を行うことなどが義務付けられている。また、業として放射性同位元素を販売する場合には、文部科学大臣への届出が必要である。
- ・ 放射性同位元素を含む治験薬を製造する者は、その取扱う放射性同位元素が障防法に基づく下限数量及び一定の濃度を超える場合、同法に基づく許可を取得する必要がある。また、製造した治験薬を病院又は診療所（以下「病院等」という）や治験依頼者に引き渡す場合には、販売業の届出が必要である。
- ・ 法上の治験に該当するマイクロドーズ臨床試験は、医療法で規定する病院等において実施されるが、病院等でのこれら放射性同位元素の取り扱いは、障防法ではなく医療法により規制される（医療法による規制については、障防法の場合と同様、一定の数量と濃度を超える放射性同位元素の取り扱いが規制の対象とされる。具体的には、都道府県知事への届出、使用場所の制限、使用、貯蔵、廃棄等の施設に関する構造設備基準などが規定されている。なお、二種類以上の異なった放射性同位元素を取り扱う場合、個々の数量及び濃度が一定の数量及び濃度を超えるかどうか勘案する必要

があるほか、それぞれの放射性同位元素の数量の下限数量に対する割合の和が1を超える場合、障防法又は医療法に基づく許可又は届出を必要とする。))。

以下、マイクロドーズ臨床試験で多く使用が想定される核種に応じ、具体的な取り扱い等について説明する。

2. AMS用核種（主として ^{14}C ）

- ・ この場合に主に使用される ^{14}C は長半減期核種であり（半減期：5730年）、長期間の保管によっても実質上放射能は減衰しない。前述のように、障防法や医療法において放射性同位元素として規制の対象となるかどうかについては、放射性同位元素の数量及び濃度によって決まるが、例えばマイクロドーズ臨床試験に使用される非密封の ^{14}C としては、通常、一酸化物又は二酸化物以外のものとして、その総量が10MBq以上かつ10Bq/mg以上の場合に障防法上の放射性同位元素として規制される。したがって、総量が障防法で規定する下限数量10MBq又は濃度10Bq/mgのいずれかが下回る場合、別途、障防法に基づく使用の許可を受けている者を除き、規制の対象外となる。
- ・ 本文でも記載のとおり、AMSで測定する場合の ^{14}C については、ほぼ例外なく障防法又は医療法の規制対象を下回る数量又は濃度で十分実施可能である。したがって、治験薬の製造を行う施設は別として、本臨床試験を実施する病院等及びAMS測定施設については、その数量及び濃度のいずれかが規定以下であることを確認する必要がある。
- ・ 実際には、マイクロドーズ臨床試験に際し、障防法に基づく許可取得者の施設において ^{14}C 標識化合物を合成しこれを含む治験薬の製造が行われ、治験依頼者を經由して治験実施施設である病院等に交付され、被験者に投与された後、血液等の検体がAMS測定施設に移送されることが一般に想定される。この場合の取り扱いとしては、次のように行うことが可能である。

(1) ^{14}C を含む治験薬の製造、運搬等

^{14}C を含む治験薬の製造については、一般に、治験依頼者や治験実施施設（病院等）とは別の、障防法に基づく許可取得者に委託されることが多いと考えられ、当該許可施設においては、障防法に基づく ^{14}C の管理が行われる。当該施設で製造された ^{14}C を含む治験薬の治験依頼者への引き渡しについては、当該治験薬に含まれる放射性同位元素が障防法に規定する数量又

は濃度を超えない場合であっても、放射性同位元素の流通状況についてより確実に把握する観点から、当該許可取得者に対し、障防法に基づく販売業の届出を行うよう指導がなされている（注1）。

（2）治験依頼者から病院等への交付

放射性同位元素を含む治験薬を治験依頼者が病院等へ交付することについては、当該治験依頼者が既に障防法に基づく許可を有する場合、その取扱う治験薬が障防法に規定する数量又は濃度を超えない場合であっても、当該許可取得者は障防法に基づく販売業の届出を行うよう指導がなされている。一方、当該治験依頼者が障防法に基づく許可を有しない場合、その取扱う治験薬が障防法に規定する数量又は濃度を超えない限り、病院等への交付に際して、障防法に基づく販売業の届出を行う必要はない。

（3）病院等での扱い

治験依頼者から¹⁴Cを含む治験薬の交付を受けた病院等においては、当該病院等内で取扱う全ての¹⁴Cの数量及び濃度が常に医療法に規定する値を超えないよう管理する必要がある。一時的であっても数量及び濃度が規定値を超えると、当該病院等は医療法の規制対象となる。なお、規定する数量及び濃度を超えない限り、使用後の廃棄物については通常の医療廃棄物と同様に廃棄することが可能である（注2）。

（4）病院等からAMS測定施設への移送

病院等からAMS測定施設への検体移送については、規定する数量及び濃度を超えない限り、その移送について障防法又は医療法の規制対象とはならない。なお、AMS測定施設においては、当該施設内で取扱う全ての¹⁴Cの数量及び濃度が常に障防法に規定する値を超えないよう管理する必要がある。

注1：「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律の一部を改正する法律及び関係法令の施行について（平成17年6月文部科学省学術政策局原子力安全課放射線規制室事務連絡）」の別添1「放射線障害防止法及び関係政省令等の改正の内容」p22に以下のQAが掲載されている。

Q 許可使用者から許可使用者以外の者に下限数量以下の非密封線源を譲渡できるのか。

A 1. 放射性同位元素の流通について、より確実に把握する観点から、販売業の届出を行った上での譲渡をお願いすることとしています。

2. 特に、譲渡を継続して行う場合、（無償譲渡であっても）販売業の届出が必要です。譲渡を継続して行う行為は、通常、使用の目的の範囲外であり、「使用」としてはなじみにくいものです。このような行為は、販売業の届出のうえ、行うことが適切と考えます。

注2：放射性同位元素の数量及び濃度が障防法に規定する値を超えなければ、障防法に従って廃棄する必要はない。なお、廃棄しようとするものが感染性廃棄物など「廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）」に定める産業廃棄物に該当する場合、当該規制に従う必要があることは、通常の医療廃棄物と同様である。

3. PET用核種

この場合に使用される放射性同位元素については、以下の観点から管理を行う必要がある。

- (1) PETに用いるポジトロン放出核種は、半減期が極めて短い核種（ ^{11}C ：20分、 ^{18}F ：110分、 ^{13}N ：10分、 ^{15}O ：2分）であることから、多くの場合、①サイクロトロンを用いたポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射性標識体の合成、③これを含む治験薬の製造、④治験薬の被験者への投与、の一連の行為が病院等内において行われることが想定される。

このうち、①サイクロトロンを用いたポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射性標識体の合成及び③これを含む治験薬の製造については、治験依頼者から当該病院等に委託して行われるものである。これらの工程における放射性同位元素の管理については、病院等の中で行われたとしても医療法ではなく障防法に基づき行われるものであり、当該病院等は障防法に基づく許可を取得しなければならない。

また、当該治験薬はその製造後、④治験薬の被験者への投与のために、陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入されるが、当該室内の搬入以降の取り扱いについては医療法により規制される（注3、注4）。

なお、PET用の治験薬を廃棄する場合には、その半減期が極めて短いことから、一定期間、病院等内で保管して放射能の減衰を行い、医療廃棄物として取扱うことが可能である。

- (2) ①サイクロトロンによるポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射線標識体の合成及び③これを含む治験薬の製造について、これらが病院等内ではなく別の施設で行い、④治験薬の被験者への投与が病院等内で

われる場合（例えば、両施設が放射性同位元素の半減期の観点から時間的に近接する場合）、前者は障防法に基づく許可を取得した施設である必要がある。多くの場合、治験依頼者からの委託に基づき、当該施設は①②③の製造等を行うが、当該施設は、障防法に基づく販売業の届出を行った上で、当該治験薬を病院等へ交付することが可能である。また、この場合の病院等については、医療法により放射性同位元素の管理が行われる必要があり、当該病院等は当該治験薬を入手した後、（１）と同様、医療法に基づき対応する必要がある。

注３：「医療機関において調剤される PET 検査薬等の取り扱いについて（平成 17 年 28 日 文部科学省科学技術政策局長・学術政策局原子力安全課長、厚生労働省医政局指導課長通知」参照のこと。

注４：病院等内で①②③の工程を行う施設は、障防法の使用許可取得を必要とするが、製造した治験薬を同病院等内の陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入する場合には、障防法の販売業に係る届出は不要である。

（了）

事務連絡
平成 20 年 6 月 3 日

社団法人日本医師会 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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

標記について、平成 20 年 6 月 3 日付け事務連絡をもって、別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）あて連絡しましたので、貴会会員に対し周知いただきますようよろしくお願いいたします。



事 務 連 絡
平成 20 年 6 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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

「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」（平成20年6月3日
付け薬食審査発第 0603001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の発出
に伴い、標記意見募集の結果に対する当省としての考え方を別添のとおりとり
まとめたので、貴管下製造販売業者等への周知方よろしくお願いいたします。

(別添)

平成 20 年 6 月 3 日
厚生労働省医薬食品局
審 査 管 理 課

「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

「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス（案）」については、平成 19 年 12 月 28 日から平成 20 年 2 月 8 日までの間、ご意見の募集を行ったところ、総数 311 件のご意見をいただきました。

今般、お寄せいただいた御意見のうち、本パブリックコメントの対象となる主なものを整理集約し、それらに対する当省の考え方について別紙のとおり取りまとめましたのでお知らせいたします。

今後とも厚生労働行政の推進に御協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

(別紙)

1. 基本的考え方について

(1) 健常者という用語は、「健康な被験者」とした方が、より適切と考える。

○ ご指摘を踏まえ、修正いたします。

(2) 今般のガイダンスは主として低分子化合物を適用範囲としているが、その中でも、本試験実施が望ましい医薬品の種類はあるか。

○ 今般とりまとめたガイダンスは、マイクロドーズ臨床試験実施に当たっての現時点における基本的考え方をとりまとめたものであり、その旨、通知中に明記いたします。

また、御指摘の内容については、今後の科学的知見の集積を踏まえ明らかになるものと考えます。

(3) 生物由来製品の中でも作用機序等がよく分かっているものなど、安全係数を考慮すれば本ガイダンスを適用してもよいのではないか。

○ 生物由来製品の安全係数をどの程度考慮すべきか等については個別品目毎の事情により異なると考えられ、現時点においてガイダンスとして示すことは困難と考えます。

(4) 定義において「通常、 $100\mu\text{g}$ 以下かつ薬効発現量の $1/100$ を超えない量」とされているが、拡張型単回投与毒性試験で得られる無毒性量との関係をどのように考慮すべきか。

○ 抗がん剤など、まれに薬効発現量よりも最大無毒性量 (NOAEL) の方が低用量である場合があり、このような場合、より低用量である最大無毒性量 (NOAEL) の $1/100$ 量又は $100\mu\text{g}$ のいずれか少ない方をマイクロドーズ臨床試験の最高用量として選択すべきです。

○ ご指摘を踏まえ、定義を以下のとおりわかりやすく修正するとともに、上記の主旨を注1-1に追記します。

「マイクロドーズ臨床試験とは、ヒトにおいて薬理作用を発現すると推

定される投与量（以下「薬効発現量」という。）の $1/100$ を超えない用量又は $100\mu\text{g}$ のいずれか少ない用量の被験物質を健康な被験者に単回投与することにより行われる臨床試験をいう」

「注1-1：抗がん剤など、まれに薬効発現量よりも最大無毒性量（NOAEL）の方が少ない場合がある。NOAELについては、拡張型単回投与毒性試験（「2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験等の範囲」参照）により明らかにすることとしているが、薬効発現量よりも最大無毒性量（NOAEL）の方が少ない場合には、最大無毒性量（NOAEL）の $1/100$ を超えない用量又は $100\mu\text{g}$ のいずれか少ない用量をマイクロドーズ臨床試験の最高用量として採用すべきである。」

（5）「マイクロドーズ臨床試験については、将来的な医薬品の承認申請時に当該試験結果を提出する必要がある」とあるが、全ての医薬品について承認申請時にマイクロドーズ臨床試験結果を提出する必要があるとも読めるので、適切な表現とすべき。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「医薬品開発の過程でマイクロドーズ臨床試験が実施された場合、将来的な医薬品の承認申請時に当該試験結果を提出する必要があることから、・・・」

（6）「従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した低分子化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。」とあるが、この場合、低分子化合物に限定する必要はないのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。」

（7）今般のガイダンスは、複数の候補物質を混合して投与することが対象かどうか不明であり、その旨記載できないか。

- 今般とりまとめたガイダンスは、マイクロドーズ臨床試験実施に当たっての現時点における基本的考え方をとりまとめたものであり、御指摘の内容については、今後の科学的知見の集積を踏まえ検討すべきものと考えます。

(8) 目的に「局在及び受容体占有率に関する情報を得ること」とあるが、受容体占有率を求めることは困難であり、この目的としては「局在性に関する情報」と表現すれば十分ではないか。

- ご指摘を踏まえ修正します。

(9) マイクロドーズ臨床試験により、民族的因子の影響を検討することは可能か。

- 今般とりまとめたガイダンスは、マイクロドーズ臨床試験実施に当たっての現時点における基本的考え方をとりまとめたものであり、御指摘の内容については、今後の科学的知見の集積を踏まえ検討すべきものと考えます。

(10) マイクロドーズ臨床試験は候補物質のヒトにおける忍容性を明らかにするものではないことを確認したい。

- マイクロドーズ臨床試験における用量から明らかとなっており、ヒトにおける忍容性を明らかにすることを目的にするものではありません。

(11) マイクロドーズ臨床試験の実施の意義として、候補物質のスクリーニングや医薬品開発の成功確度向上といったことも記載してはどうか。

- マイクロドーズ臨床試験における実施の目的としては、本文記載のとおり医薬品の臨床開発の初期段階における被験物質の薬物動態に関する情報取得にあり、その情報に基づく製薬企業の活用如何について、ガイダンス中に記載する必要はないものと考えます。

(12) マイクロドーズ臨床試験の実施の目的としては、候補物質の血中動態だけでなく、尿／糞中の排泄動態に関する情報取得も重要な目的であり、適切な記載ぶりとすべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「マイクロドーズ臨床試験実施の目的は、被験物質のヒトにおける薬物動態に関する情報を医薬品の臨床開発の初期段階に得ることである。具体的には、被験物質の吸収や血中動態、排泄特性、ヒトにおける代謝物プロファイル等を明らかにすること、分子イメージング技術を用いて被験物質の体内における局在に関する情報を得ること等である。」

(13) マイクロドーズ臨床試験に際して使用する測定機器としては、AMSやLC/MS/MSに限らないと思われるので、適切な記載ぶりとすべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(14) マイクロドーズ臨床試験は、血漿だけでなく全血又は血清から測定する可能性もあり、適切な記載ぶりとすべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(15) マイクロドーズ臨床試験の主な測定法として、AMS、LC/MS/MS、PETがあげられているが、測定法の優先順位はあるか。

○ マイクロドーズ臨床試験実施の目的に応じ、適切な測定法を選択すべきであり、優先順位は特にないと考えます。

(16) マイクロドーズ臨床試験では初回通過効果、生物学的利用率の測定は困難ではないか。

○ 経口投与による成績と、静脈投与による成績を比較することで、初回通過効果、生物学的利用率を求めることができます。

2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験等の範囲

(1)「拡大型単回投与毒性試験」とあるが、通常の「単回投与毒性試験」に検査項目を追加したものであり、「拡張型単回投与毒性試験」としたほうがより適切と考える。

○ ご指摘を踏まえ、修正いたします。

(2) 医薬品としての予定投与量の数百倍を投与しても毒性が発現しない被験物質もあり、単に100倍量と規定するのではなく、投与可能な量を上限とすべきではないか。

○ マイクロドーズ臨床試験に関する最近のICHにおける議論においては、「拡張型単回投与毒性試験」における上限量を医薬品としての予定用量の1000倍(体表面積換算)とされており、その旨反映します。

なお、個別被験物質の性状等に応じ、1000倍以上の投与量を上限とすることは差し支えないと考えます。

(3)「拡張型単回投与毒性試験」において、実験動物に対する投与前一定期間の絶食は必ずしも必要ないと思えるがどうか。

○ 絶食期間を設けるべきかどうかについては、被験物質の特性などを考慮して判断すべきであり、ガイドラインとして一律に規定することは困難と考えられることから、ご指摘を踏まえ、記載を削除します。

(4)「拡張型単回投与毒性試験」において推奨される動物数は記載できないか。

○ 用いるべき動物数については、個別のケース毎に適切に検討するべきものと考えます。

(5)「適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査(通常、高用量群のみ)を行う。」とあるが、病理組織学的検査については、できるだけ多くの臓器・組織について検査を行うべきと考えるがどうか。

- できるだけ多くの臓器・組織について病理組織学的検査を行うことを妨げるものではありませんが、被験物質の特性や生化学的検査に基づいて、適切な臓器・組織を選択し、実施することによいと考えます。

(6) 「適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査(通常、高用量群のみ)を行う。」とあるが、高用量群のみを行うのは病理組織学的検査であることをわかりやすく表現すべき。

- ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「また、適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査を行う。

なお、病理組織学的検査については、高用量群に組織学的変化がなければ、対照群及び高用量群のみ行うことで差し支えない。」

(7) マイクロドーズ臨床試験は薬効発現量の 1/100 以下という極めて低用量かつ単回投与であることから、主要臓器に器質的な変化が生じることはまれであり、拡張型単回投与毒性試験における病理組織学的検査は不要ではないか。

- 当該検査は、マイクロドーズ臨床試験としてヒトに用いる前に、動物試験データとして最低限確認しておく必要があると考えます。

(8) マイクロドーズ臨床試験実施前の段階においては、当該被験物質の医薬品としての予定投与経路が確定していないケースもあり、マイクロドーズ臨床試験で予定している投与経路で「拡張型単回投与毒性試験」を実施することで差し支えないと考えるがどうか。

- ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「投与経路としては、当該被験物質のマイクロドーズ臨床試験における予定投与経路とする。」

(9) 「拡張型単回投与毒性試験」の観察期間は「2週間とし」とあるが、「2週間を目安とし」の方がより適切ではないか。

- 遅延毒性を確認するためには最低限 2 週間の観察期間が必要です。

なお、化合物によっては毒性の発現時期やその継続期間が異なることから、被験物質の特徴に応じ、観察期間を更に長期間設定することは適当と考えます。

(10)「観察期間は 2 週間」とされているが、この期間は薬剤の半減期にかかわらず 2 週間としてよいのか。

- 多くの医薬品は 2 週間程度で半減期を超えるものと考えますが、半減期が 2 週間を超えるような被験物質については、被験物質の特徴に応じ、観察期間を更に長期間設定することが適当と考えます。

(11)「拡張型単回投与毒性試験」に関する記載の中で安全域 (margin of safety) の記載があるが、どの程度の安全域が必要か。

- 通常、体表面積換算で 100 倍以上であれば十分と考えられ、その旨追記します。

(12) マイクロドーズ臨床試験の実施前までに安全性薬理試験を終了しておく必要はないと思うがどうか。

また、マイクロドーズ臨床試験の実施前に明らかにしておくべき薬理作用とはどのようなものか。

- マイクロドーズ臨床試験における投与量が極微量であること、拡張型単回投与毒性試験においてバイタルファンクションは観察可能であることなどから、ご指摘のとおり、必ずしもマイクロドーズ臨床試験の実施前までに「安全性薬理試験」を終了しておく必要はないと考えます。

また、マイクロドーズ臨床試験の実施前に、被験物質の主たる薬理作用について明らかにしておくべきと考えられ、以下のとおりその趣旨を明確化します。

「薬理作用に関し、マイクロドーズ臨床試験の実施前に、安全性薬理試験を終了させておくことは必ずしも必要ではないが、適切な in vivo/in vitro 試験により、治療標的に関連した薬理作用など、被験物質の主たる薬理作用について明らかにしておく必要がある。

また、薬効発現量を明らかにしておくことが必要である。（「3. 最高投

与量設定の方法」参照)。」

(13) 注 2-2 の記載「単なる安全域の確立よりも、最小毒性発現量の確立及びそれらの毒性の性質に関する情報を事前に入手する方が有用であると考えられる。」については、重要な言及なので、本文中に記載してはどうか。

○ ご指摘の趣旨を踏まえ修正し、注 2-2 は削除します。

3. 最高投与量設定の方法

(1) 注 3-1 において、「有効血漿中濃度がヒト組織や細胞を用いた in vitro 又は動物を用いた in vivo データを基に予測可能であれば、より精度の高い方法として、次の注 3-2 の方法が推奨される。」とあるが、薬効発現量の推定には、ヒト由来物を用いた in vitro 試験と動物での in vivo 試験結果を総合的に評価することから適切な記載とすべき。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正いたします。

「動物を用いた in vivo データ及びヒト組織や細胞を用いた in vitro データ等を総合的に評価して有効血中濃度が予測可能であれば、より精度の高い方法として、次の注 3-2 の方法が推奨される。」

(2) 注 3-2 において、「血漿タンパク結合の動物とヒトとの種差を補正し、」とあるが、タンパク結合を補正した場合と補正しない場合の両者について計算し、低い方を採用する考え方もあるのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下の記載を追記します。

「なお、遊離型、結合型それぞれの作用発現への寄与が不明の場合には、タンパク結合を補正した場合としない場合の両者を計算し、より低い方を採用する。」

4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方

(1) AMSを用いる場合において、国際放射線防護委員会（ICRP）勧告以下で実施可能とされているが、この場合においても内部被ばくに関する評価が必要と考えて良いか。

○ ご指摘のとおりであり、その旨明確に記載します。

(2) 国際放射線防護委員会（ICRP）勧告に関する引用文献として、Publication 68 が引用されているが、一般公衆の年間線量限度を勧告するpublication 60の方がより適切ではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(3) AMSを用いる場合の上限線量を規定する必要はないか。

○ 本文記載のとおり、マイクロドーズ臨床試験における使用線量としては、一般的にICRPによる勧告に示された「一般公衆の年間被ばく線量限度」以下で実施可能であること、また個々の臨床試験ごとに被験者の内部被ばくについて評価を実施することとされていることから、上限をガイドラインで規定する必要は乏しいと考えます。

(4) AMSを用いる場合において、障防法の規定に基づく下限数量以下で実施可能である旨の記載があるが、同法に基づく下限数量は内部被ばくの有無を勘案して設定したものではなく、ICRPによる勧告で示された線量との比較で十分ではないか。

○ ご指摘のとおり、マイクロドーズ臨床試験のガイドラインとしてはICRPによる勧告で示された線量との比較において、それ以下で実施されることを示すことで十分と考えますが、障防法は「放射性同位元素の使用その他の取扱いを規制することにより、これらによる放射線障害を防止し、公共の安全を確保することを目的」とする法律であり、同法で規定する下限数量以下であることも参考情報として有用と考え、注4-2に記載することにします。

(5) 注 4-3 及び 4-4 については、AMSを用いる場合とPETを用いる場合の両者に関連することから、その旨明確にした方がよいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正いたします。

(6) 注 4-3 に関し、AMSを用いる場合においては、有色動物を用いた体内分布試験が原則必要と考えて良いか。

○ ご指摘のとおりです。

(7) 注 4-1 におけるICRPの体内動態モデルに関する記載について、ICRPの実効線量及び線量係数については成人についてのものであるから、その旨明確にした方がよいのではないか。

また、関連する引用文献10)については、ICRPのpublication 72 を直接引用した方がよいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(8) 注 4-1 における「ヒトに 500nCi 投与した場合の線量係数は、 $10.7 \mu\text{Sv}/18.5\text{kBq}$ と計算される。」とあるが、「成人に 500nCi 投与した場合の実効線量は、 $10.7 \mu\text{Sv}$ と計算される。」が正しいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(9) 注 4-1 において、 ^{14}C を 500nCi 経口投与した場合の実効線量に 100 倍の安全係数をかけて一般公衆の被ばく線量限度と比較しているが、放射線領域において安全係数 100 倍は一般的ではなく、個別ケース毎に係数を考慮すべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(10) 注 4-3 において、 ^{14}C に関する動物体内分布試験について詳細な方法が示されているが、必ずしもこの方法にこだわらなくても良いか。

○ ご指摘の動物体内分布試験については、医薬品の開発過程においては、

マイクロドーズ臨床試験実施前に実施すること以外に頻繁に行われているとは思われないことから、一般的な試験法として紹介しました。

この試験法にこだわらず、これと同等以上の試験を実施することは差し支えないと考えます。

(11) 注 4-4 における「国際的に認められた方法」とは、具体的にどのようなものが該当するか。

○ 注 4-1 に記載している「ミルド法」が該当すると考えられます。

5. 被験物質の品質管理に対する考え方

(1) 「マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち、標識していない被験物質については、その前に実施する非臨床試験で用いたものと同じロットで実施することが望ましい。」旨の記載があるが、放射性標識体の場合には必ずしも非臨床試験で用いたものと同じのロットを求めていることから、標識していない被験物質についても、同一ロットでなくても良いのではないかと。

○ 標識していない被験物質について非臨床試験で用いたロットと異なるものをマイクロドーズ臨床試験に用いる場合には、両ロット間の同等性を適切な方法により示す必要があります。

(2) 「一般に放射性標識体による非臨床試験の実施は困難であり、」とあるが、実施困難であるかどうかは個別事情にもより、可能であれば実施を妨げるものではないと考えるので、該当部分は適切な表現に変更する必要があるのではないかと。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「放射性標識体による非臨床試験の実施が困難な場合、標識していない被験物質による非臨床試験の結果は、厳密には放射性標識体そのものに関する結果とは言い難い。」

(3) 「マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質については、放射性標識体であっても、繰り返し何回も製造するケースはまれであり、むしろ1回の製造で必要量を賄うケースが一般的と考える。」とあるが、半減期の短い放射性標識体の場合、むしろ繰り返し製造することの方が一般的であることから、適切な表現に変更する必要があるのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質については、繰り返し何回も製造せずに1回の製造で必要量を賄う場合がある。」

(4) マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の不純物については、極めて微量な成分を管理しなければならないことから、例えば、一定量以上の不純物について管理することとしてもよい。

○ 試験の目的に応じて、適宜、一定量以上の不純物を管理することとして支障ないと考えます。

(5) 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合の考え方を示しているが、製法変更に伴う品質への影響を検証する主旨をもう少しわかりやすくできないか。

また、放射性物質としての化学的純度を検証すべきであり、ICHのガイドラインを参考にするなど、その旨明示できないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します

「放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、特に未知の不純物の有無や不純物プロファイルを検討するなど、当該製造工程の差異が品質に及ぼす影響を及ぼすかについて検討する必要がある（注5-3）。

また、放射性標識体が適切な放射化学的純度を有していること、不純物に有意な放射活性がないことの確認等を行う必要がある。

その場合、前者の不純物に係る検討については、関連するICHのガイドライン（ICH Q3A）の考え方を参考にするとともに、前者及び後者の放射性純度等について、必要に応じ、非放射性原料を用いて放射性標識体の合成と同じ方法で一連の製造の実施（いわゆる「コールド・ラン」）を

検討すべきである。」

(6) PETで測定する場合、「無菌試験などの生物学的検査については、必ずしもロット毎の試験実施を要求するものではない。」とあるが、半減期が短いというPETに用いる放射性標識体の特性上、全てのロットについてマイクロドーズ臨床試験前に無菌試験を実施することは困難であっても、ロット毎の無菌試験は実施すべきであり、その旨誤解のないよう記載すべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します

「無菌試験などの生物学的検査について、治験薬GMPでは、通常、ロットごとに被験者への投与前の試験実施を求めているが、PETで測定する場合、その半減期が短いことなどから、マイクロドーズ臨床試験の実施前に無菌試験を完了することが困難と考えられる。この場合、マイクロドーズ臨床試験実施前にバリデーションやベリフィケーションなどの適切な方法により当該無菌工程に問題がないことを確認し、全てのロットについて無菌試験を実施することとした上で、無菌試験の完了前にマイクロドーズ臨床試験を実施する。」

(7) 「従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、変更後の製造工程により得られた被験物質による非臨床試験を改めて実施する必要がある」旨の記載があるが、例として適切か。

またその場合、全ての非臨床試験を実施する必要はないのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、治験薬GMPを遵守するほか、変更後の製造工程により得られた被験物質について、追加変更した製造工程の影響を勘案し、必要な非臨床試験をあらためて実施する。」

(8) 被験物質を静脈内注射する場合の無菌性担保に関する記載があるが、放射性標識体を希釈するプロセスのみならず、投与するまでの一連の過程内で無菌性は保証すべきであり、適切な表現とした方がよいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、修正します。

(9) AMSで使用する ^{14}C 標識化合物について、これを標識していない被験物質で希釈して用いることから、治験薬GMPに基づいて実施する不純物プロファイル等の品質確認は、希釈後のものを対象に実施してよいか。

○ 個別の事情によると思われますが、そのような手法をとることの妥当性を検討した上で採用することはありません。

なお、その場合、妥当性の検討について、文書により記録を保存しておくべきと考えます。

(10) 「5 (3) 治験薬の交付」については、GCP省令の改正を踏まえた記載とすべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「(3) 治験薬の交付

ここでは、被験物質の委託製造と関連して、その交付に関する主な留意点について述べる。

- ① 治験依頼者は、GCP省令第17条第1項の規定に基づき、当該治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質確保、運搬及び受領を確実にを行うことを前提に、外部事業者又は実施医療機関等の第三者に被験物質の交付を委託することが可能である。
- ② なお、委託に当たり、治験依頼者は第三者との間で文書により必要な契約を行うべきである。契約に当たっては、例えば、当該委託に係る業務の範囲、業務の手順、当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験依頼者が確認できる旨等について規定するべきである。」

6. その他の留意事項

(1) 「治験審査委員会においては、内部被ばくに関すること、用量設定に関すること、測定機器に関することその他のマイクロドーズ臨床試験に特有の事項についても十分な検討がなされる必要がある」旨の記載があるが、AMSに用いる ^{14}C 放射性標識体の場合、被験者の内部被ばくとしては、一般公衆の受ける年間被ばく線量以下で実施可能であり、治験審査委員会での検討は不要ではないか。

- ^{14}C 放射性標識体を使用する場合であっても、被験者の内部被ばく線量が一般公衆の受ける年間被ばく線量以下であることを確認するなど、治験審査委員会においても適切な検討がなされる必要があります。

(2) 妊娠可能な女性、妊婦、小児、特定の患者などの集団でマイクロドーズ臨床試験を実施する場合の留意事項についての記載があるが、妊婦や患者に対するマイクロドーズ臨床試験の実施は、あまり想定されないのではないか。

- ご指摘を踏まえ、修正いたします。

(3) 被験者の選定及び適格基準の中で、マイクロドーズ臨床試験におけるリスク・ベネフィットの比較考量についての言及があるが、健康被験者に対する投与について、リスク・ベネフィットの考え方は馴染まないのではないか。

- ご指摘を踏まえ、修正いたします。

(4) 被験者への説明と同意の中で、内部被ばくについての説明の例として「日常生活レベルを超えない」としているが、「自然放射線レベルを超えない」といった表現が適切と考える。

- 「自然放射線レベル」という用語を用いるのであれば、それが如何なるものか、被験者に適切に理解いただく工夫が必要と考えます。

(5) 被験者への説明と同意の中で、健康被害が生じた場合の補償に関する言及があるが、これはマイクロドーズ臨床試験に特有の事項ではなく、治験一般に求められていることではないか。

- ご指摘のとおりであり、より適切な表現にします。

(了)