

図 2. A. 静脈内 100 μ g (○) (14 C 標識し、HPLC-加速器質量分析[AMS]で測定) および経口 50 mg (■) (非放射標識で液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析[LC-MS/MS]で測定) を同時に投与した後の、投与量 1 mg で正規化した血漿中 ZK253 濃度の時間に対する片対数プロット (幾何平均、SE)。 B. 静脈内 100 μ g (経口治療量と一緒にではなく、単独投与) (○) 投与後の、投与量 1 mg で正規化した血漿中 ZK253 濃度の時間に対する片対数プロット。経口投与に関するデータはすべて検出限界 (300 fg/mL) 未満であった。静脈内投与は 30 分かけて注入した。 C. 静脈内 100 μ g (○) (14 C 標識し、HPLC-AMS で測定) および静脈内 5 mg (Δ) を投与した後の、投与量 1 mg で正規化した血漿中 ZK253

濃度の時間に対する片対数プロット（幾何平均、SE）。後者の投与はこの試験以前に臨床試験の一環として行われたもの。

- A. 縦軸：血漿中 ZK253 濃度 (ng/mL/投与量 1 mg)、横軸：時間 (h)、
- B. 縦軸：血漿中 ZK253 濃度 (ng/mL/投与量 1 mg)、横軸：時間 (h)
- C. 縦軸：血漿中 ZK253 濃度 (ng/mL/投与量 1 mg)、横軸：時間 (h)

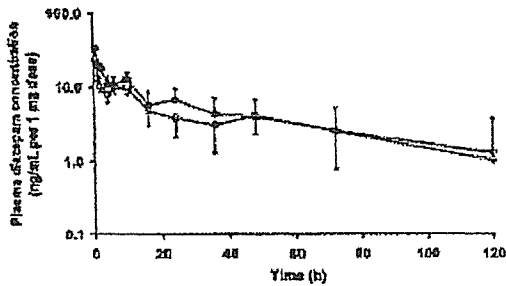


図 3. 静脈内 100 μ g (○) および静脈内 10 mg (●) を投与した後の、投与量 1 mg で正規化した血漿中ジアゼパム濃度の時間に対する片対数プロット（幾何平均、SE）。静脈内投与は 30 分かけて注入した。

縦軸：血漿中ジアゼパム濃度 (ng/mL/投与量 1 mg)、横軸：時間 (h)

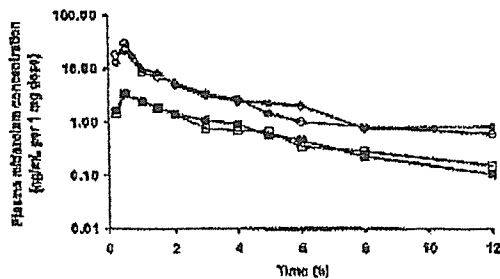


図 4. 静脈内 100 μ g (○) (14 C 標識し、HPLC-AMS で測定) および経口 7.5 mg (●) (非放射標識で LC-MS/MS で測定) を同時に投与した後、また静脈内 100 μ g (○) と経口 100 μ g (■) (いずれも HPLC-AMS で測定) を別々に投与した後の、投与量 1 mg で正規化し

た血漿中ミダゾラム濃度の時間に対する片対数プロット。データは幾何平均として表示し、見やすくするためにエラーバーは最除した。静脈内投与は30分かけて注入した。

縦軸：血漿中ミダゾラム濃度 (ng/mL/投与量 1 mg)、横軸：時間 (h)

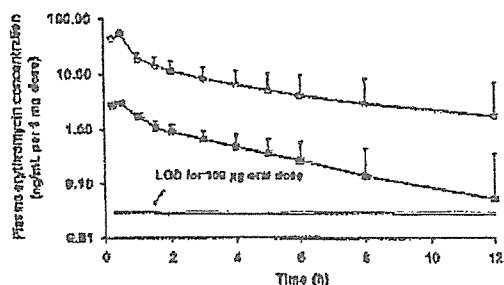


図5. 静脈内 100 µg (O) (¹⁴C 標識し、HPLC-AMS で測定) および経口 250 mg (■) (非放射標識で LC-MS/MS で測定) を同時投与した後の、投与量 1 mg で正規化した血漿中 ZK253 濃度の時間に対する片対数プロット (幾何平均、SE) を、経口 100 µg に関する検出限界 (LOD) とともに示した。静脈内投与は 30 分かけて注入した。

縦軸：血漿中ミダゾラム濃度 (ng/mL/投与量 1 mg)、横軸：時間 (h)

グラフ内：経口 100 µg 用量に関する LOD

放射性医薬品の臨床管理および 密封線源の利用に関する指針 についての注釈

放射性物質管理諮問委員会

Administration of Radioactive Substances

Advisory Committee

2006年3月

2006年3月、放射性物質管理諮問委員会のために英国健康保護局により作成
(2006年4月20日改訂)

序文

指針のための本注釈は放射性物質管理諮問委員会とその作業メンバーによって作られた。

(委員・メンバー名省略)

謝辞

本委員会は本文書作成期間にわたり ARSAC の Support Unit のスタッフである Elaine Gilder、Jan Howse、Angela Staples および ARSAC の事務局をつとめてくれた Patricia Brown、Steve Ebdon-Jackson、Carol Nix、Kathlyn Slack、Kim Stonell、Carolyn Strange からいただいた支援に対して感謝の意を表す。

お問い合わせは以下まで

ARSAC Support Unit

Radiation Protection Division

Center for Radiation, Chemical and Environmental Hazards

Health Protection Agency

Chilton Didcot Oxon OX11 0RQ

電話：01235 832421/834925 (管理部門)

01235 822887 (科学部門)

ファクス：01235 834925

ウェブサイト：www.arsac.org.uk

目次

	序文	iii
	緒言	1
	今後の改定および更新	1
セクション1	医薬品規則、薬事令、および改正規則（放射性物質に関して）	3
	緒言	3
	1978年医薬品（放射性物質管理）規則（1987年MARS規則）	4
	1978年薬事（放射性物質）令	6
	1995年医薬品（放射性物質）改正規則	7
セクション2	認可証	8
	申請すべき人と申請の必要のない人	8
	発行当局および有効性	10
	診断または治療を目的とした初期申請の要件	10
	医師または歯科医師の資格および経験	13
	支援スタッフの資格と経験	14
	支援サービス	15
	認可証の更新、延長、および変更	15
	前提条件や指定の変更	17
	緊急申請—特定の患者に関する要請	17
	説明	18
セクション3	診断	19
	データ	19
	投与放射エネルギー	19
	線量引き下げのための一般的技術	20
	女性と男性—受胎、妊娠、母乳	21

	小児および若年者	21
セクション4	治療	22
	概略	22
セクション5	研究	24
	研究用認可証に関する要件	24
	投与放射エネルギー	25
	その他の照射	25
	研究プロジェクトの患者の選択	25
	年齢	26
	人数	26
	複数の試験	27
	多施設試験	28
	女性	28
	職業上電離放射線のばく露を受ける労働者	28
	分類された放射線作業員	28
	スタッフ	29
	倫理的承認	29
セクション6	小児および若年者における検査	31
	小児および若年者一原則	31
	処置のスケジューリング	32
	小児のスキヤニング	32
	投与放射エネルギー	32
	環境／具体的なニーズ／注射プロセス	33
	撮影技術	33
	鎮静	35
	放射線防護	36

セクション7	受胎、妊娠、および授乳	37
	女性へのアドバイス	37
	男性へのアドバイス	38
	半減期の長い放射性核種の投与を受けた後の、 妊娠可能な女性に対するアドバイス	39
	授乳中の女性に対する診断的投与	40
セクション8	甲状腺ブロック	45
	ブロック剤の使用	45
	テクネチウム-99m	45
	放射性ヨウ素	45
	ブロック剤相当物	46
	ブロックのプロトコール	46

緒言

1. 本注釈に示された指針は強制的なものではなく、法的規制力を持たない。しかしながら、本指針は国内および国際的勧告を根拠とし、放射性物質管理諮問委員会（ARSAC）の助言を示すものである。これらの注釈は英国の核医学における医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の手引書とされる。
2. 放射性医薬品を用いた検査における患者の保護に関しては、国際放射線防護委員会（ICRP）からも別の指針が出されている^{1,2}。欧州委員会からも追加的指針が発行されている。ボランティアが参加する研究プロジェクトの場合、英国医学研究審議会³や世界保健機構（WHO）の専門委員会⁴から出されている指針にも注目が寄せられている。
3. 本注釈には、次に示す事項をはじめとして前回の改定から多くの変更点がある。
 - (a) 核医学医療において最も関連の深い制定法についての改訂概要
 - (b) 現行の研究用認可証の変更および延長に関する助言
 - (c) 診断および治療を目的とした認可証の更新に関する助言
 - (d) 小児、若年者、受胎、妊娠、授乳、および甲状腺ブロックに関する改訂されたセクション
 - (e) PET サービスの提供希望者に対するアドバイスをはじめとした、認可証保有者に対する訓練や経験の必要事項に関する改訂された指針
 - (f) 認可証保有者が発行した書面による指示に従って業務を行っている者に関する訓練や経験の必要事項に関するアドバイス
 - (g) ICRP のデータを活用した、改訂実効線量レベル

(h) リスクの伝達に関する新たな付属書

今後の改定および更新

4. ARSAC は適当とされる期間ごとに本注釈を見直すものとする。さらに、ARSAC のウェブサイト (www.arsac.org.uk) 上で公開するニュースレターに更新の詳細の一部を提供する。主要な専門家団体の共働者およびメンバーにニュースレターに関心を持ってもらうために、専門家団体にはニュースレターの通知を行う。

セクション1

医薬品規則、薬事令、および改正規則（放射性物質に関して）

緒言

- 1.1 本注釈は、ヒトに対する放射性医薬品の投与およびヒトに対する密封線源の使用にたずさわる医師または歯科医師による一般的な利用指針を提供するものである。これらの医師または歯科医師に特有の規則および指令についての詳細を本セクションで説明する。
- 1.2 電離放射線（放射性物質を含む）の医学的利用に関連する追加的な関連法的要件の概要は付録Vに記載する。電離放射線（医学的照射）規則 2000⁵、およびその制定法とそのセクションにて取り扱う規則間との関連性については特に注意を要する。
- 1.3 当該規則では放射性医薬品（radioactive medicinal products）と言及されているが、医師または歯科医師はこの用語は適していないと考えるであろう。したがって本注釈中では、しばしば「放射性医薬品（radiopharmaceuticals）」という用語を用いる。
- 1.4 放射性医薬品と密封放射性物質の使用に関する免許制度を確立するため、1968年薬事法⁶と1972年欧州共同体法⁷に基づいて三通りの制定法が定められた。これらは1978年医薬品（放射性物質管理）規則⁸、1978年医薬品（放射性物質）令⁹、および1995年医薬品（放射性物質管理）改正規則¹⁰である。本制定法は、健康と電離放射線の危険に対する防護に関する基本安全基準についてのEC指令76/579/ユーラトム¹¹の第5(a)項、そしてその後の改訂版である80/836/ユーラトム¹²、84/467/ユーラトム¹³、および96/29/ユーラトム¹⁴の要件に準拠して導入されたものである¹¹⁻¹⁴。
- 1.5 当該規則、指令、改正規則は次のものを対象とする。
 - (a) 代謝試験に用いる標識薬など、ヒトに投与する場合の非密封放射性物質。

- (b) 照射を主目的として体内で生じる放射性物質。治療の副産物として生じるものは含まない。現在のところ前者は *in vivo* での中性子照射化分析のみが該当する。
- (c) 不溶性化合物またはセラミック、金属箔もしくはワイヤなどの形状の放射性物質を含む固形放射性物質であって、体内もしくは体腔に導入される、または体表に当てられるもの。遠隔治療線源、原子力を動力源とした心臓ペースメーカー、X線発生装置は含まない。

1.6 保健相は、グレートブリテンにおいては英国医薬品庁（MHRA）、北アイルランドにおいては保健・社会福祉・公共安全省（DHSSPS(NI)）を通してこれらの規則を施行する責務を負う。いずれの国民保健サービス（NHS）当局や病院も、放射性物質の管理がそれら規則に準拠していないと信じるにたる理由がある場合は、かかる懸念を MHRA または DHSSPS(NI) に報告しなければならない。

1.7 制定法の詳細を次に記す。

1978 年医薬品（放射性物質管理）規則 （1987 年 MARS 規則）⁸

1.8 1987 年 MARS 規則は、放射性物質を臨床または研究で使用する間の患者またはボランティアを防護する、および間接的には関与するスタッフを防護する事前権限システムを提供するものである。当該規則は 1968 年薬事法のセクション 60 および 1972 年欧州共同体法のセクション 2(2) に基づいて制定された。これらは EC 指令 75/579/ユーラトムおよびその後の改訂版（パラグラフ 1.4 を参照）の一部を実施するものである。被験者に対する危険の程度にかかわらず、これらは、保健相が発行した認可証を保有する医師もしくは歯科医師、または医師もしくは歯科医師の指示にしたがって働く者以外がヒトに対して放射性医薬製品を投与することを禁じている。この義務に対する違反は 1968 年薬事法セクション 67(2) により刑事犯罪となる。

1978年 MARS 規則の概要

1.9 規則 1 は下記に列挙する極めて重要な定義を収載している。

- (a) 「放射性医薬品」は当該規則において次のように定義される。放射性物質を含むまたは生じる医薬品、およびヒトに投与した場合に放出された放射線を利用するための物質を含むまたは生じる医薬品。自然放射性核種のみを通常の濃度で含む医薬品で、たとえば天然のカリウムのようにその放射能が医療処置とは無関係なものに関しては認可証の必要はない。
- (b) 「医薬品」、「目的」、「放射性物質」は規則 1 に当該規則において次のように定義される。「放射性物質」の定義は EC 指令 80/836/ユーラトムからのそのまま引用されている。当該用語に関してより詳細な定義、たとえば特定のレベルの放射能や特定の放射性核種の濃度を基準とした定義はされていない。一旦投与された放射性物質の効果は、それらが体内で代謝や濃縮される方法によって異なり、場合によっては長期にわたることが認められているためである。このため、必要となる放射線防護措置を考慮する場合と同様に、化学的形態および投与状況ならびに投与を受ける人の性別および年齢層を考慮に入れる必要がある。具体的にどの放射性物質がどの投与状況の場合に当該規則の範囲に入るかについてのアドバイスは ARSAC の Support Unit から入手可能である。「目的」は当該規則中では特別な意味を持ち、診断、治療、または研究と定義される。
- (c) 当該規制や令で用いられるその他の表現は、1968 年薬事法におけるものと同一の意味を持つ。特に「医師」は薬事法のセクション 132(1)に定められた解釈、すなわち 1956 年医師法が意味するところの完全に登録された者をいう。
- (d) 「投与」は 1968 年薬事法セクション 130(9)に定められた意味を持つ。すなわち、「経口、注射、もしくはその他の方法かどうかにかかわらず体内に導入する、または外用する、または身体に直接接触するかしないかにかかわらず……投与すること。ある物質もしくはその一部を投与するとは、そのままの形態でまたはそれを賦形剤として用いられるよう何らかの別の物質に溶

解、分散、希釈、もしくは混合した後で投与するということである。」

- 1.10 規則2には当該規則の実質部分を収載しており、医師もしくは歯科医師、または医師もしくは歯科医師の指示に従って行動する者に限り放射性医薬品を投与してもよいこと、これらの者が保健相発行の認可証を保有している場合に限り投与してもよいことを明らかにしている。認可証には、その認可証の保有者が投与できる放射性医薬品の詳細な説明や種類、および投与を認める目的が具体的に記載されている。
- 1.11 規則3には医師または歯科医師が議長をつとめ、大多数の医師または歯科医師を会員とする放射性物質管理諮問委員会（ARSAC）について記載されている。いずれの会員も認可証の付与に関連する事項について保健相にアドバイスをすると、本委員会の主要な機能に関し広範にわたる最近の経験を有している。会員には臨床放射線医、臨床癌専門医、核医学専門医、物理学者、放射線薬剤師、放射線技師、科学技術者などが含まれる。当該委員会は健康保護局が準備した事務局の者とともに委員会の運営を監督する。
- 1.12 規則4には認可証に具体的に記載される情報、認可証を申請する際に提供されるべき情報および保健相が認可証を付与するための条件を定めている。
- 1.13 規則5は認可証の更新期間（最長5年）と更新条件に関わるものである。
- 1.14 規則6は保健相が認可証の停止、取り消し、変更をする場合の根拠や方法を具体的に記載している。
- 1.15 規則7では、保健相による認可証の付与や更新の拒否、または認可証の停止、取り消し、変更の提示があった場合のヒヤリングや説明の機会などの手続きを規定している。

~~1978年薬事~~（放射性物質）令⁹

- 1.16 本令では、次の項目を規則の条件の範囲内であたかも医薬品であるかのようにあ

げている。

- (a) 医薬品ではないが医療用目的のために用いられる一部の放射性装置および塗布装置
- (b) *in vivo* の中性子放射化分析で中性子を発生する装置
- (c) 投与される人には直接の恩恵はないが研究上の目的で使われる放射性物質あるいは放射性物品（遠隔治療装置を含まない）

1.17 上記の解釈は、1968年薬事法のセクション60の範囲を Schedule to the Order に具体的に記載された物品や物質まで拡大している。したがって MARS 規則でも、密封およびその他の固形線源を用いた近接照射療法（インプラント、腔内または体表アプリーター）および *in vivo* の中性子活性化分析をその対象とする。しかし当該規則は X線や遠隔治療機器からの電離放射線によるヒトへの照射を対象としない。

1995年医薬品（放射性物質）改正規則¹⁰

- 1.18 これらの規則は 1978年 MARS 規則を改正し、次に列挙する規定など様々な行政的変更を行っている。
- (a) 書面による指令や通知について
 - (b) すでに認可証を保有している者に対し、詳細な説明または種類がある放射性物質を取り扱うための追加認可証を付与することについて
 - (c) すでに認可証を保有している者に対し、特定の患者を取り扱うための追加認可証を付与することについて
 - (d) 1978年 MARS 規則に基づいて行われる保健関係の機能のなかで 1名で行うものまたは 2名以上で連帯して行うものについて

セクション2

認可証

申請すべき人と申請の必要のない人

- 2.1 日常的にヒトに対する放射性医薬品の投与を希望する医師や歯科医師は認可証の申請をすることができる。しかし、申請者は標準的に専門家の立場にあり、処置の正当化および適切な臨床的手順の整備に関与している者でなければならない。当該申請者はその臨床業務のかなりの部分で放射性医薬品を使用していることが求められる。
- 2.2 十分な訓練と経験があることを証明できる別の階級の医師または歯科医師に対しては特別な場合に限り異なる認可証が発行される。
- 2.3 担当患者への放射性医薬品の投与だけを要望する医師もしくは歯科医師、処置の臨床的評価もしくは報告のみを提出する医師もしくは歯科医師、確立された日常的な診断プロトコールに従う医師もしくは歯科医師、または業務のわずかな部分でのみ放射性医薬品を使用する医師もしくは歯科医師においては通常は認可証の申請をする必要はない。1978年 MARS 規則⁸ではこれらの者が認可証保有者の指示のもとで活動することを許可している。しかし、1995年改正規¹⁰ではかかる指示は書面で行われることが要件となっている。雇用者は、放射性医薬品を医師や歯科医師の指示のもとで投与する者が、その医師や歯科医師が適切な認可証を保有していることを確認できる確立された手順を持たなければならない。
- 2.4 これらの者は、上記の認可証保有者が一時的に不在または休暇中などの期間、放射性医薬品の投与を続けることができる。これはサービスを維持するために代理医師取り決めによって雇用される医師にも適用される。このような状況において、提供されるサービスや用いられるプロトコールを変更する必要があるとは考えられない。
- 2.5 しかし、長期不在あるいはそのポストがあいている場合など、サービスの提供方法や用いられるプロトコールを変更する必要があるが生じるであろうことが合理的に予

想される場合、雇用者は放射性医薬品が認可証保有者あるいはその指示を受けた者により投与できるようにするための代替的配置を行わなければならない。この代替的配置には雇用機関内ですでにポストについている別の認可証保有者に責任を委譲するなどの方法も挙げられる。また別の方法としては、代理医師を長期間選任したり、ほかの病院の定評のある認可証保有者に名誉契約（honorary contract）を提示したりすることもできる。こういった場合、外部の認可証保有者あるいは代理医師は、当該雇用者の施設に代わって自身の認可証を申請するものとする。このような者がいない場合、放射性医薬品は投与してはならない。

- 2.6 認可証保有者の指示のもとで日常的に働く医師もしくは歯科医師は、自分自身に認可証の取得の必要性がないかどうか、または別の医師もしくは歯科医師が保有する認可証のもとで働き続けることができるかどうかを見直すべきである。たとえば、このような個人が独立して働き始め、独自のプロトコルを整備したい場合、自分自身の資格で認可証を申請しなければならない。
- 2.7 1978年 MARS 規則のもとでは、個々の施設に対し認可証を保有できる医師や歯科医師の数に制限を設けていない。しかし、同じ処置を合意したプロトコルで行う場合には、その同じ処置に対して認可証を保有する医師や歯科医師の人数が多いことにはほとんど価値はない。このような場合、それぞれの処置に対して MARS 規則における責任がどの医師または歯科医師に存在するかという点において混乱が生じる可能性がある。たとえば認可証保有者うちの一人が長期間不在になるなどあらゆる事態において継続的にサービスを提供するためには、実際のところ同じ処置に対する認可証を保有する臨床医は二人で十分であろう。実施するそれぞれの処置に対し、どの医師または歯科医師に責任があるのかを部門内のプロトコルで明確にしておかなければならない。
- 2.8 申請者は、自身が利用できる設備、施設、科学的支援についての情報を含めなければならない。かかる情報は申請者または申請者が利用できる施設に関して責任を持つ研究主幹により入手できる。
- 2.9 保健省は、必要であれば訓練やかかる施設についてさらに問い合わせをすることがある。追加情報を求めて申請者に対して申請書の照会があった場合、十分な回

答が受理されるまではその先の検討は行われぬ。

発行当局および有効性

- 2.10 放射性医薬品の投与を許可する認可証は、ARSAC の助言により保健相が 1978 年 MARS 規則に則って付与する。
- 2.11 認可証に特定されている種類や詳細のある放射性医薬品はそれぞれ投与が許されているが、その目的とは、診断、治療、または研究として定義する。これらの目的それぞれに関連する問題については本文書のセクション 3、4 および 5 で考察する。
- 2.12 特定の放射性医薬品を特定の目的、すなわち、診断、治療、または研究を目的として投与を行うことのできる認可証を保有している医師または歯科医師が、別の目的のためにその放射性医薬品を投与したい場合には、別の認可証を申請しなければならない。
- 2.13 規則 6 に定められているとおり、保健相は認可証の停止、取り消し、あるいは変更を行うことができる。
- 2.14 診断または治療が目的の場合、認可証の有効期間は通常 5 年間である。研究が目的の場合、有効期間は通常 2 年間である。もし研究が 2 年間以上かかる場合、認可証保有者は ARSAC の Support Unit に認可証の延長依頼を書面で提出するものとする（パラグラフ 2.37）。
- 2.15 申請者には認可証原本が発行される。関係する雇用者には認可証の複写二部が渡されるが、うち一部は放射線防護アドバイザー（RPA）に提出するものとする。保健省は別にもう一部複写を保有する。

診断または治療を目的とした初期申請の要件

2.16 認可証の初期申請に必要とされる情報は規則 4 に概説されている。申請書には次に列挙する事項を記載しなければならない。

- (a) 申請者の氏名、住所、資格および関連する経験、申請者の現在のまたはこれから就くことになっている職業上の身分あるいは立場、ならびに申請書に特定されている放射性医薬品を投与しよう計画している施設
- (b) 申請者が投与しようとするあるいは投与した放射性医薬品の詳細な説明および種類ならびにその投与の目的
- (c) 計画されている放射性医薬品の投与の際に申請者が利用できる設備、施設およびスタッフに関する情報
- (d) 保健相が合理的に必要とするその他の情報

注意：規則 4(2)(b)(iv)では、ARSAC がアドバイスを出すために保健相が必要とする情報など、認可証の申請者にはこのような別の情報の提出を求められる場合がある。

2.17 認可証は放射性医薬品の投与に臨床的責任を負う医師または歯科医師に付与される。通常必要とされる情報については申請用紙（完全形式）に特定されている。申請者は申請用紙に署名をし、用紙の Part C には現場における科学的支援、放射線防護、放射性医薬品の提供に責任を持つ科学者が署名をするものとする。場合によっては申請者がこれらの機能の一部を遂行することもある。申請者は認可を受けたい放射性医薬品の詳細および放射性医薬品を投与しようとする目的を一覧にして提供しなければならない。投与しようとする放射線量およびその結果の線量に関する情報も含めるものとする。そのほかにも、申請者は、本注釈の付録 I Part A-D に記載されているシリアル番号を引用して特定の処置についての要請を出すこともできる。この場合、投与される放射線量は付録 I に記載があればその量であると仮定される。申請書の提出先は次のとおり。

Chilton Didcot Oxon OX11 0 RQ