

## 処置のスケジューリング

- 6.3 小児における処置は、同じ処置を成人で行うのに比べ、常により多くの時間がかかる。小児は成人に比べて予測が難しく、反応もより多様である。小児における処置に関しては、少なくとも予定時間の50パーセント分の余分な時間をとっておくことが望ましい。
- 6.4 小児の処置に関わるすべてのスタッフは処置する場所の準備に精通していなければならない。処置の過程で遅れが生じることによって子どもが協調しなくなることがおもうようにしてありうる。そうなると処置にかかる時間が増え、場合によってはその処置がうまく行かないということにもつながりうる。

## 小児のスキヤニング

- 6.5 子供の臨床的管理にシンチグラフィーが必要であると考えられる場合、厳密に計画されなければならない<sup>26</sup>。子供の親／保護者には画像検査の予約を行う前にその処置について十分に説明をするものとする。予約を入れる際には、受ける検査に関する十分な情報を掲載した説明書を親／保護者に渡すものとする。検査当日には処置全体について子供および付き添いの大人に説明をするものとする。特に局所麻酔クリームは望む効果がでてくるまでに45分以上かかるので、クリームを塗布する際にこの説明をすることができる。

## 投与放射能量

- 6.6 投与放射能量は診断結果を得ることができる最低限の量とする。これは成人に対して適用される原則と同じであり、成人に対する通常の投与放射能量を、体重70 kg未満の小児に投与する放射能量の計算の基準として使用するものとする。
- Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine Members<sup>27</sup>から出されているアドバイスを表6.1に示す。小児または若年者の場合には、常に体重を測定するものとする。その後、表6.1に示すように成人への投与放射線量をスケール

ダウンするものとする。成人患者と一致するカウント濃度が得られるので、成人で予測されるものと同程度の画像の質と撮影時間が得られる。しかし実効線量はより高くなる。

表6.1 体重別成人への投与放射エネルギーから小児または若年者へのスケーリング

体重 (kg)	成人への投与放射エネルギーに対する割合	体重 (kg)	成人への投与放射エネルギーに対する割合	体重 (kg)	成人への投与放射エネルギーに対する割合
3	0.10	22	0.50	42	0.78
4	0.14	24	0.53	44	0.80
6	0.19	26	0.56	46	0.82
8	0.23	28	0.58	48	0.85
10	0.27	30	0.62	50	0.88
12	0.32	32	0.65	52-54	0.90
14	0.36	34	0.68	56-58	0.92
16	0.40	36	0.71	60-62	0.96
18	0.44	38	0.73	64-66	0.98
20	0.46	40	0.76	68	0.99

- 6.7 一般的な指針として、相当する成人への放射エネルギー値の10パーセントに満たない放射能は投与しないものとする。たいていの目的について、この単純なアプローチは妥当であろう。しかしながら多くの処置について、十分な画質を得るつもりであれば、投与する放射エネルギーは少なくとも表6.2に示す量とする。

## 環境／具体的なニーズ／注射プロセス

- 6.8 成人用にデザインされた核医学部門は子供に対して十分な環境を提供できないことがしばしばある。子供に対する良好な核医学的処置の実施のためには該当する環境や通常の処置にいくらかの簡単な改善が必要である。実践上の包括情報は欧州核医学学会のウェブサイト ([www.EANM.org](http://www.EANM.org)) の各種検査ごとにまとめられたサイト

からまたはその他の発表物のサイトから入手できる。

## 撮影技術

- 6.9 核医学部門における小児の撮影に関しては特定のプロトコールを持つものとする。このプロトコールにはコリメーターの選択、撮影パラメーター、および様々な検査に関する見解などを含むものとする。たとえば、骨シンチグラフィーでは、全身スキャンプロトコールを用いる場合を除き、四肢は胴体とは別に撮影することが必須である。この場合、膝および異常な病巣域に対する特定の局所的な見方が不可欠である。

表6.2 小児に対して推奨される最小投与放射能量

放射性医薬品	検査	最小放射能量 (MBq)
$^{67}\text{Ga}\text{-Ga}^{3+}$	腫瘍撮影	10
$^{67}\text{Ga}\text{-Ga}^{3+}$	感染/炎症撮影	10
$^{99\text{m}}\text{Tc DTPA}$	腎臓撮影	20
$^{99\text{m}}\text{Tc DMSA}$	腎臓撮影	15
$^{99\text{m}}\text{Tc MAG3}$	腎臓撮影	15
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -過テクネチウム酸塩	膀胱撮影	20
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ホスホン酸塩およびリン酸塩	骨撮影	40
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -コロイド	肝・脾臓撮影	15
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -コロイド	骨髄撮影	20
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -変性赤血球	脾臓撮影	20
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -正常赤血球	心血液プール撮影	80
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒトアルブミン	心血液プール撮影	80
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -過テクネチウム酸塩	心初回通過撮影	80
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒトアルブミン粗大凝集物あるいはミクロスフェア	肺血流撮影	10

99mTc-過テクネチウム酸塩	異所性胃粘膜 (Meckel's)	20
99mTc-コロイド	胃逆流撮影	10
99mTc-エキサメタジム	脳血流量撮影	100
99mTc-エキサメタジム標識白血球	感染/炎症撮影	40
99mTc-イミノジ酢酸	機能的胆管系撮影	20
99mTc-過テクネチウム酸塩	甲状腺撮影	10
123I o-ヨウ化ヒプル酸	腎臓撮影	10
123I-ヨード	甲状腺撮影	3
123I MIBG	神経外胚葉腫瘍撮影	70
123I MIBG	神経外胚葉腫瘍撮影	35

注：たいていの施設では小児の心筋検査は通常行われず、これらに関するアドバイスは上記の表には含まれない。一般的指針として、セスタミビまたはテトロフォスミンを使用する場合には最低放射能 50 MBqが推奨される。

## 鎮静

- 6.10 協調できる子供には標準的に鎮静や全身麻酔は必要ない<sup>28</sup>。体動が起きるべきでない長時間の検査には鎮静が必要な場合もある。特に、年齢の低い小児における股関節のピンホールビューやSPECT検査 (rCBF/骨/MIBG) の際にこれが該当する。
- 6.11 鎮静や全身麻酔は、場合によっては必要であると考えられるが、これは個別の評価に基づいて行うものとする。痛みのある子供には鎮痛剤が必要であるが、それが十分であれば鎮静を必要としない場合もある。
- 6.12 鎮静を行うのであれば効果的かつ安全でなければならない。2003年にRoyal College of Radiologistsではこのテーマに関する有用な指針を作成した<sup>29</sup>。子供を鎮静化する前に、鎮静剤の使用によって機能に対して生じる可能性のある影響を考慮しなければならない。これはrCBF検査に関しては特に重要である。

## 放射線防護

- 6.13 腎臓によって排泄される放射性医薬品を投与する際には、多量の水分摂取、積極的な膀胱内容の排出、オムツの頻繁な交換を促すなどの単純な防護対策によって、放射性核種の排泄プロセスが促進され、性腺および膀胱への線量を低下させることができる。放射性医薬品を適切に選択すれば放射線量を大幅に低下させることが可能な場合もある。たとえば、可能であれば、急性感染症における標識白血球スキャンニングでは $^{99m}\text{Tc}$ -エキサメタジムを $^{111}\text{In}$ に優先して用いるものとする。
- 6.14 必要に応じて甲状腺ブロック剤を投与するものとする。詳細はセクション8に収載されている。

## セクション7

### 受胎、妊娠、および授乳

#### 女性へのアドバイス

- 7.1 放射性物質を妊娠可能な女性に投与することが必要な場合、その女性が妊娠していることがわかっているかどうかに関わらず、放射線被ばくは求められる臨床情報を得られる最低限にするものとする。電離放射線を用いない代替的手法を特に考慮するものとする。このような考慮は半減期の長い放射性核種の使用を計画している際に特に重要である。
- 7.2 妊娠の可能性が排除できない場合、その患者に月経周期が遅れていないかどうかを質問するものとする。月経周期が遅れていないのであれば、低線量の処置を続行できる。胎児線量が数十ミリグレイとなるような高線量の処置、また特に治療目的の処置や子宮に高線量が到達するような処置に関しては、妊娠または妊娠していないことの確認が推奨される。
- 7.3 妊娠中には、絶対に必要な検査に限り行うものとする。妊婦への検査は母体と胎児の両方に放射線量が及ぶ。このため、妊娠可能な女性に対しては、放射性医薬品に関わる処置を受ける場合、妊娠しているかあるいは妊娠の可能性のあるかを質問するものとする。関係のある女性の年齢範囲（たとえば12～55歳）についての方針を確立し、その個別の患者に該当する例外的な状況が既知である場合以外はその方針に従うものとする。
- 7.4 患者がおそらくまたは確実に妊娠している場合、ARSAC認可証保有者は患者の主治医と協議をしたうえで、その処置を正当化する理由を考慮するものとする。妊婦に対して临床上の利益となる処置が、胎児への間接的な利益となる可能性にも留意するものとする。
- 7.5 処置を行うべきであると決定した場合、妊婦と胎児への照射線量を考慮に入れ、照射線量の最適化に特別な注意を払うものとする。ここで採用する原則は、胎児への吸収線量が1 mGyを超えてはならないということである。投与する放射線量

の低減によって診断結果が得られる可能性に影響があってはならない。

- 7.6 子宮への線量の見積もりについては、リスク評価に役立つよう、付録 I Part AおよびBの第8列に記載がある。放射性医薬品の胎盤透過による線量の部分はこれらの値には含まれない。これらの推定線量は、十分に形成が進んだ胎児の特定器官において放射線量濃度が生じるようになる以前の、妊娠早期のものである。検査を依頼するかまたは実施する上で、胎児への照射可能性を考慮する必要があるかどうかを決定する際の線量カットオフ値の選択は患者により異なるが、1 mGyを超えるような胎児への線量には特別な正当化の理由が必要になる。1 mGyまでの線量は、自然界でのバックグラウンド放射線の変動から生じるリスクと同等のリスクレベルに相当する。これまでに得られているエビデンス<sup>30</sup>では、1 mGyの線量による有害影響（小児ガンなど）のリスクは約2万分の1であることが示唆されている。
- 7.7 乳幼児に対する照射を最低限にするために、乳幼児の母親には具体的な指示を示さなければならない。

## 男性へのアドバイス

- 7.8 男性への受精前の照射がその子孫に何らかの異常を引き起こす可能性についてのエビデンスはない<sup>31,32</sup>。ARSACは、診断のために放射性医薬品の投与を日常的に受けている男性に対し、受精を避けるように何らかのアドバイスをする必要があるとは考えていない。
- 7.9 しかし半減期の長い放射性核種をイオンの状態で治療量投与した場合、これらの放射性核種が多量に精液や精子中に出ることから、懸念材料となる可能性がある。したがって、治療量の<sup>131</sup>I-ヨード、<sup>32</sup>P-リン酸または<sup>89</sup>Sr-塩化物の投与を受けた、性的に活発な男性に対しては、4ヶ月の間は父親になることを避けるようアドバイスをするのが賢明であろう。4ヶ月という期間が提言されているのは、この期間が精子細胞の寿命よりも長いからである<sup>33,34</sup>。

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

7.10 状況により、半減期の長い放射性医薬品の投与後の一定期間、妊娠しないように女性にアドバイスすることが必要な場合もある。

7.11 治療量の投与後、表7.1に示した期間は妊娠を避けるように女性患者にアドバイスするものとする。

表7.1

核種と形態	治療目的	最大放射能量 (MBq)	妊娠を避ける期間(月)
$^{32}\text{P}$ -リン酸	赤血球増加症および関連疾患	200	3
$^{89}\text{Sr}$ -塩化物	骨転移	150	24
$^{90}\text{Y}$ -コロイド	関節炎	400	0
$^{90}\text{Y}$ -コロイド	悪性腫瘍	4000	1
$^{131}\text{I}$ -ヨード	甲状腺機能亢進症/非中毒性甲状腺腫	800	6
$^{131}\text{I}$ -ヨード	甲状腺癌	6000	6
$^{131}\text{I}$ MIBG	褐色細胞腫	7500	3
$^{153}\text{Sm}$ -コロイド	骨転移	2600	1
$^{169}\text{Er}$ -コロイド	関節炎の関節	400	0

注：第3列に書かれている放射線量よりも少ない量が投与された場合であっても、第4列に書かれている推奨期間を短縮できるわけではない。

7.12 物理的半減期が7日未満の放射性医薬品を用いた診断処置の場合このようなアドバイスは必要としない。しかし、 $^{125}\text{I}$ や $^{131}\text{I}$ で標識されたタンパクなど実効半減期の長い放射性医薬品の投与を母体が受けた後の潜在的胎児線量には注意を払わな

ければならない。

7.13 胎児の甲状腺は妊娠4ヶ月から9ヶ月までの間放射性ヨードを集中して集めることが知られている。この期間の母体中の放射エネルギーは $^{125}\text{I}$ で0.1 MBq、 $^{131}\text{I}$ で0.03 MBqを超えないものとする。リストにあるシリアル番号53b3(4 MBq  $^{125}\text{I}$ フィブリノーゲン)および53b4iii(0.2 MBq  $^{125}\text{I}$ 人アルブミン)に関して考えてみると、これらはそれぞれ22日および15日以内に0.1 MBqに低下するため、これらの処置の後に妊娠を遅らせる警告は必要ではない。

7.14 付録 I Part Aに挙げた診断検査のうち、次の二点に限り妊娠を遅らせるアドバイスが必要である。

53c7  $^{131}\text{I}$  MIBG: 腫瘍撮影— 2ヶ月間妊娠を避けるべきである。

53c6ii  $^{131}\text{I}$ ヨード: 甲状腺転移撮影—放射線防護の目的上、30 MBqを超える量の $^{131}\text{I}$ はすべて「治療的」投与と考える。妊娠に関するアドバイスは甲状腺機能亢進症の治療に関するアドバイス同様とする(表7.1参照)。

### 授乳中の女性に対する診断的投与

7.15 母親が授乳中の場合、書面によって具体的な指示を出さなければならず、これらの指示は患者のカルテに記録するものとする。

7.16 母乳育児中である、乳母となっている、または母乳バンクに母乳を寄付している(これが安全かつ効果的と考えられている場合)場合、次の点に関して考慮するものとする。

(a) 授乳期間を終えるまで検査を無理なく延期できないかどうか。

(b) 母乳中への放射能の分泌を考慮したうえで、最もふさわしい放射性医薬品が選択されているかどうか。

過テクネチウム酸、ヨード、または $\text{In}^{3+}$ などのような放射性核種の不純物や遊

離イオンの存在により、乳幼児に対して追加的な放射線量が加わってしまうことから、放射性医薬品に関する適切な品質管理測定を行うことが特に重要である。

7.17 ヒトの母乳中への放射能の分泌に関する情報は限られており、ほとんどの放射性医薬品についてここで出しているアドバイスの基となった測定は十分な数とはいえない。医師または歯科医師が母乳サンプルの測定を行った場合、その結果をARSAC事務局に送付していただきたい。

7.18 乳幼児への照射線量を最小限にするために（そしてその線量が確実に1 mSv未満であるように）予防策を講じるものとする。次のような具体的アドバイスを行う。

- (a) 検査前に搾乳したものを冷蔵庫あるいは冷凍庫に保管することにより、現場の慣行に従って少なくとも1回分の母乳を「貯めて」おくことができる。適切なアドバイスと施設が利用できるようにしておく。
- (b) 検査前には通常どおり乳児に授乳するものとする。
- (c) 検査から3～4時間後に、母親は検査後最初の母乳をできるだけ全部搾り出すものとする。この母乳は使ってはならない。このとき乳児には前もって「貯めて」おいた母乳を与えることができる。
- (d) 授乳を再開するのは、表7.2に示した、あるいはサンプルの測定結果から算出される合計中断時間を過ぎてからとする。この中断期間中に母乳を定期的にできるだけ全部搾り出し廃棄するものとする。
- (e) このアドバイスに従えば、母乳から乳幼児への放射線量は自然のバックグラウンド線量1年分の半分以下で、英国内における自然のバックグラウンドの地理的なばらつきの範囲内であるはずだと説明されるものとする。

表7.2

放射性医薬品	母体へ投与される放射線量 (MBq)	母乳中断時間 (時間)
--------	--------------------	-------------

$^{32}\text{P}$ -リン酸	どの量でも	停止
$^{51}\text{Cr}$ EDTA	3	0
$^{67}\text{Ga}$ - $\text{Ga}^{3+}$	どの量でも	停止
$^{81\text{m}}\text{Kr}$ ガス	6000	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -過テクネチウム酸	80	24
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -過テクネチウム酸	800	48
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 粗大凝集物	80	12
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 粗大凝集物+ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ テクネガス	100+20	14
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ミクロスフェア	100	18
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 正常赤血球†	800	18
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA	800	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA	80	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -イミノジ酢酸	150	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ エキサメタジム	500	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAG3	200	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ セスタミビ	1000	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -コロイド	80	0
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ リン酸化合物	600	0
$^{111}\text{In}$ 白血球	10†	0
$^{123}\text{I}$ -ヨード	20	27
$^{123}\text{I}$ MIBG	400	21
$^{125}\text{I}$ ヒトアルブミン	どの量でも	停止
$^{131}\text{I}$ -ヨード	どの量でも	停止
$^{201}\text{Tl}$ - $\text{Tl}^+$	80	0

\* 放射性核種を投与してから上記の時間が経てばすぐに授乳を再開してもよい。推奨中断時間は、乳幼児への線量を1 mSv未満にすることに基づいている。この時間がゼロ、すなわち授乳の中断が厳密には必要とされない場合も多くある。

しかし合理的に実行可能な限り低く（ALARP）の原則では、通常1回分の母乳を廃棄することが妥当であると指摘している。一部の放射性医薬品に関しては必要な「中断時間」が余りに長く、母

親に完全に授乳をやめるべき (STOP) だとアドバイスすることもある。次回の妊娠後は母乳育児を行うことができる。これらの数字は初乳が分泌されている泌乳初期には当てはまらない。泌乳初期には、母乳サンプルの測定により授乳を再開しても安全であることが証明されるまで授乳を中断するものとする。

† 標識正常赤血球に関して、これらの数字は標識効率により大きく変化する。標識効率にはかなりのバラツキがあることがある。

‡ 授乳中の母親に投与する<sup>111</sup>In白血球の放射エネルギーは10 MBqを超えてはならないことが推奨されている (パラグラフ7.21参照)。

§ <sup>123</sup>Iは純粋 (<sup>124</sup>Iや<sup>125</sup>Iを含まない) でない限り、授乳中の女性に投与しないものとする。

7.19 その他の放射性医薬品の影響は、母乳サンプル中 (または連続サンプル) の放射能濃度の測定、また指数関数的なクリアランス<sup>35</sup>を仮定した方法または搾乳母乳モデル<sup>36</sup>を用いて乳幼児への線量を予測することによって見積もることができる。搾乳母乳モデルは、最初の搾乳後に放射能がまだ母乳に取り込まれつつある状況では適用できないことには注意することが大切である。

7.20 母乳中の放射能濃度が低下しつつあることがわかっているとき (文献を参照することによってまたはサンプルの継続的測定によって)、次のいずれかの式を用いて母乳サンプル中で測定された放射能濃度を、そのサンプルの搾乳後に排泄される放射能活性の推測値へと変換してもよい。この数字は授乳平均量が140 mlで授乳間隔が4時間であると仮定した際の最悪の場合の条件<sup>35,36</sup>から導き出されたものである。

$$^{99m}\text{Tc放射能濃度に関する式} \quad E = 150 \times C$$

$$^{111}\text{In白血球に関する式} \quad E = 7000 \times C$$

ここで、E MBqはサンプルよりも後に排泄されると見積もられる総放射線量であり、C MBq ml<sup>-1</sup>はサンプル中の放射能濃度である。

7.21 E MBqを摂取することによる乳幼児の実効線量 $H_{in}$ (mSv)は次のように見積もる

ことができる。

$$H_{inf} = I_{inf} \times E$$

ここで、 $I_{inf}$  ( $\text{mSv MBq}^{-1}$ ) は該当する放射性核種に関する乳幼児の摂取線量係数である。

- 7.22 母乳から乳幼児へ移行する年間線量は1 mSv未満でなければならない。
- 7.23 年齢特異的な摂取線量係数はICRP報告72<sup>37</sup>に記載されている。<sup>99m</sup>Tcに関して、この値は3ヶ月（体重約6 kg）および1歳（体重約10 kg）に関してそれぞれ0.21および0.13  $\text{mSv MBq}^{-1}$ である。これらはそれぞれ最大で5および7.7 MBqの摂取に相当する。
- 7.24 母親と密接に接触することによって乳児が外的に放射線量を受ける可能性について研究が行われており、Medical and Dental Guidance Notes<sup>17</sup>にアドバイスが記載されている。患者が10 MBqの<sup>111</sup>In標識白血球、30 MBqの<sup>131</sup>I、120 MBqの<sup>111</sup>In-オクトレオチド、150 mBqの<sup>201</sup>Tl-塩化物、200 MBqの<sup>67</sup>Ga-クエン酸塩、または800 MBqの<sup>99m</sup>Tc心筋血流剤よりも多量の投与を受けた場合には、予防策を講じることが望まれる。また陽電子放出核種の投与後にも予防策を講じる必要がある場合もある。

## セクション8

### 甲状腺ブロック

#### ブロック剤の使用

8.1 放射線量低減のために、甲状腺による放射性核種取り込みのブロックが用いられる<sup>38</sup>。核医学でしばしば用いられる放射性核種のうち、テクネチウムおよびヨウ素のみが甲状腺により濃縮される。

#### テクネチウム-99m

8.2 99mTcを含む放射性医薬品の投与後に、甲状腺への放射線量を低減するためのブロック剤を使用する必要はないと考えられている。

#### 放射性ヨウ素

8.3 <sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>Iをヨウ素、ヨウ素標識化合物（体内でヨウ素に代謝されるヨウ化アルブミンなど）、あるいは放射化学的不純物としてヨウ素を含むヨウ素標識化合物として投与する場合、実行線量のかなりの部分が甲状腺照射から生じる。標識化合物が安定で未変化体のまま排泄されるo-ヨウ化ヒプル酸ナトリウムなどのような化合物には当てはまらない。

8.4 放射性ヨウ素がMIBG、アルブミン、またはその他の標識化合物として投与される場合、ブロックにより甲状腺の吸収線量が低下する。これはブロックしない甲状腺の吸収線量が50 mGyよりも高くなる場合に行うものとする。標識化合物が完全に代謝され遊離放射性ヨウ素の25%が甲状腺に取り込まれると仮定すると、この線量を生じる放射性ヨウ素の身体負荷量の指針値は次のようになる。

<sup>123</sup>I      15 MBq

<sup>124</sup>I      0.2 MBq

$^{125}\text{I}$  0.2 MBq

$^{131}\text{I}$  0.1 MBq

- 8.5 ヨウ素へと代謝される、あるいは放射性ヨウ素不純物を含む放射性ヨウ化化合物を投与する前には、もし投与放射エネルギーがこれらの値よりも高くなる場合に甲状腺ブロックをすることを考慮するものとする。ブロックは、体内の放射性ヨウ素の推定放射エネルギーがこれらの値に下がるまで継続するものとする。

### ブロック剤相当物

- 8.6 経口あるいは静脈内投与用に、様々な処方 of ヨウ化物およびヨウ素酸塩が入手可能である。ブロック剤中のヨウ素含量は次の通りである。

60 mgのヨウ化カリウムには45 mgのヨウ素が含まれる。

85 mgのヨウ素酸カリウムには50 mgのヨウ素が含まれる。

1mlの水溶性ヨウ素経口用溶液BP（ルゴールヨウ素）には130 mgの要素が含まれる。

- 8.7 ヨウ素に敏感な人（あるいは疱疹状皮膚炎や低補体血性血管炎などの疾患のある人）においては、過塩素酸カリウム（成人用量200 mg）を処置の一時間前およびその後推定放射性ヨウ素濃度が上記のレベルに低下するまで8時間ごとに投与することにより甲状腺ブロックを行うことができる。過塩素酸ナトリウムの注射（静脈内投与用の200 mg を含む2 mlのバイアル）も利用できる。

### ブロックのプロトコール

- 8.8 約100 mgのヨウ素に相当する経口量により、甲状腺取り込みは通常の1パーセント未満にまで低減される。これは検査前日および体内の放射性ヨウ素の推定放射エネルギーが上記のレベルに低下するまで投与するものとする。すなわち $^{123}\text{I}$  MIBGおよ

び<sup>131</sup>I MIBGに関しては、保護はそれぞれ1日および5日間続けるものとする。

8.9 患者が甲状腺ブロック薬を服用し忘れた場合、その用量を処置の少なくとも1時間前に服用させるものとする。ヨウ化カリウムを<sup>131</sup>Iの照射2時間後に利用しても、80パーセントの「防護効果」が得られる。

8.10 甲状腺ブロック剤が小児に投与される場合、用量引き下げを考慮するものとする。これは原子力事故<sup>39</sup>の際の甲状腺ブロックの利用に関する保健省のアドバイスにおおむね一致させるものとする。すなわち、

3歳から12歳の小児 成人用量の50パーセント

1ヶ月から3歳の小児 成人用量の25パーセント

8.11 小児の場合に必要なとされる過塩素酸カリウムの用量は $10 \text{ mg kg}^{-1}$ である。最大総投与量は500 mg、最小総投与量は50 mgとする。過塩素酸カリウムは200 mgのカプセルになっているので、これらを開いて内容物を角砂糖（あるいは類似のもの）の上に乗せるか風味の付いた飲み物に溶かすものとする。二回目は同じ日の晩、午後6時から10時の間に与える。翌日スキャンの際に甲状腺が見えるようであれば、もう一回（第三回目）の過塩素酸カリウムの投与を行うものとする。

分担研究報告書

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)

分担研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

マイクロドーズ試験を含む探索的臨床試験の目的と定義、その意義と安全性確保のために必要な安全性試験の範囲、およびそれを実施するに際しての課題について検討した。

探索的臨床試験はその目的と投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて薬物動態を検討する「MD 試験（I型探索的臨床試験）」と、2) MD 試験よりは高いが、臨床用量以下の用量を用い、薬効用量に近い用量での薬物動態と薬効につながる作用を評価するための「II型探索的臨床試験」、及び3) 毒性は現れないが、薬効は現れると想定される用量を用い、薬物動態や薬物相互作用、及びヒトでの薬効を評価する「III型探索的臨床試験」に分けられる。

探索的臨床試験は医薬品開発のために行われるヒトを用いる試験であるという点で、第一相以後の臨床開発と変わるところは無い。治験として実施することにより、公的な審査を経て、GCP の枠組みの中で行われることにより、被験者の安全や権利が保障されるとともに、思いがけない事故が起きた場合においても適切な対応が可能となる。

マイクロドーズレベルの経口投与での毒性の有無については、一般的な単回投与毒性試験結果及び事前に行われる薬理試験等の結果を毒性学的な学識を基礎に総合的に判断することにより、多くの場合予想可能であると思われた。一方、非経口投与での毒性については、マイクロドーズレベル以下でも様々な毒性を現すものがトキシシン類に多くあり、これらについては静脈内投与後に血液や血液生化学、尿検査等を組み合わせることが必要と思われた。なお、欧米で要求されている拡大型の単回投与毒性試験を必要とする科学的根拠は見いだされてはいないが、今後、更なる検討が必要である。遺伝毒性試験については、科学的必要性があるとは思われなかった。RI 標識化合物を用いた臨床試験に関しては放射線障害防止法や医療法、薬事法が複雑に絡み合っており、探索的臨床試験を治験とし、また、治験の中で使用される RI 標識化合物についても放射性医薬品として法的に定義することが望ましい。RI 標識化合物をヒトに投与する際には被験者の安全を確保するため、第三者的立場で放射線暴露量とその安全性について評価する専門的な委員会での審議を受けることが望ましい。

研究協力者(1)全般

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (1)三共(株)薬物動態研究所  | 池田敏彦  |
| (2)京都大学大学院法学研究科  | 位田隆一  |
| (3)横浜市立大学医学研究科   | 井上登美夫 |
| (4)東京大学大学院薬学系研究科 | 小野俊介  |
| (5)医薬品医療機器総合機構   | 清原孝雄  |
| (6)聖マリアンナ医科大学    | 小林真一  |
| (7)エーザイ(株)       | 佐神文郎  |
| (8)東京大学大学院薬学系研究科 | 杉山雄一  |
| (9)国立医薬品食品衛生研究所  | 中澤憲一  |
| (10)国立医薬品食品衛生研究所 | 檜山行雄  |
| (11)神戸大学大学院法学研究科 | 丸山英二  |
| (12)武田薬品工業(株)    | 山本恵司  |
| (13)昭和大学薬学部      | 吉田武美  |

- |                 |       |
|-----------------|-------|
| (1)塩野義製薬(株)     | 伊藤真紀  |
| (2)医薬品医療機器総合機構  | 小野寺博志 |
| (3)大分大学医学部      | 大橋京一  |
| (4)医薬品医療機器総合機構  | 佐藤洋一  |
| (5)エーザイ(株)      | 佐神文郎  |
| (6)病理ピアレビューセンター | 高橋道人  |
| (7)国立医薬品食品衛生研究所 | 中澤憲一  |
| (8)国際医薬品臨床開発研究所 | 馬屋原宏  |
| (9)第一三共製薬       | 三浦慎一  |
| (10)医薬品医療機器総合機構 | 三好 出  |
| (11)武田薬品工業(株)   | 山本恵司  |
| (12)放射線医学総合研究所  | 吉田 緑  |

A. 研究目的

総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会中間報告(H18.7.26)において、臨床研究を効率的に進めるための手法として、マイクロドージング

研究協力者(2)安全性分野(ICH-M3 研究班協力者)

等の新しい技術の導入に向けて検討すべきである、との指摘がなされた。また、ライフサイエンス議連においても、「マイクロドージング、バイオマーカー等の新技術の導入」について、意見が出されている。

マイクロドーズ臨床試験は被験者に毒性も薬効も現れない用量を被験者の単回投与することで被験物質の薬物動態を検討する試験であり、欧米では医薬品規制当局、製薬業界等による検討の結果、既に行政当局による公式文書として通知されている（添付資料1、2）。また、米国では臨床用量までの試験を含む探索型臨床試験のための指針が出されている（添付資料2）。さらに、日米欧三極によるICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）の「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（ICH-M3）」見直しのための専門家作業グループが2006年秋に立ち上がり、2007年下半年にはSTEP2に、2008年10月頃に最終化されるというスケジュールで検討がなされている。我が国でも、本研究において早急に検討を開始し、改訂ICH-M3ガイドライン見直しのための専門家作業グループの検討に反映させ、調和を図ることが必要である。

そこで、本研究班ではマイクロドーズ臨床試験を含む、早期探索的臨床試験実施に向けて、その意義と問題点、実施に向けての手順について

- 1) 被験者の安全確保と実施手順
- 2) 被験物質の品質確保
- 3) 探索的臨床試験の法的・倫理的問題点について検討することを目的とした。

分担研究者は1) 被験者の安全確保と実施手順を分担した。

## B. 研究方法

研究協力者(1)とともに議論を行い、探索型臨床試験の定義、意義、問題点及び手順について検討した。なお、被験者の安全性を確保するために必要な非臨床試験の範囲については、研究協力者(2)の協力を得て検討した内容について、研究協力者(1)による研究班の会議で検討した。なお、上に上げた者以外にも臨床評価刊行会の栗原千絵子氏を始めとする多くの方の協力を得た。

### B-1) 化学物質の単回投与による重篤な毒性発現用量の検討

単回投与毒性試験の致死量(LD)の分布について、1) Sigma & Aldrich, Library of Chemical safety data, 2nd ed. (1988)、2) 急性中毒情報ファイル第3版(吉村ら1996)、3) 中毒百科 内藤裕著(2006)、4) 急性中毒処理の手引き第3版(鵜飼ら1999)に記載された天然物、医薬品および化学物質の単回投与毒性試験での経口投与でのLDについて調査し、LDがマイクロドーズ試験の最高用量である約0.002mg/kgの1,000倍である2mg/kg以下の物質についてリストアップし、

それらについて、毒性情報データベースであるRTECSを用いて確認するとともに、追加情報を調査し、考察した。これらの追加情報をもとに、他の報告や臨床用量との比較において、信頼性の低いデータは除外した。除外理由の詳細については、叢書に示した(大野ら2007)。

(倫理面への配慮)

今回の研究は文献調査によるものであり、ヒト組織や個人情報扱うものではない。

## C. 研究結果と考察

### C-1) 序(探索的臨床試験導入の背景)

ICHでの合意に基づいて作成された「臨床試験の一般指針(平成10年4月21日医薬審第380号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)」では、ヒトで初めて医薬品候補物質を投与する第I相(最も代表的な試験:臨床薬理試験)は、単回および反復投与により1)初期の安全性及び忍容性の推測、2)薬物動態、3)薬力学的な評価、及び4)初期の薬効評価を行うことを目的にしている。一方、「いかなる臨床試験も、その開始にあたっては、非臨床試験又は先行する臨床試験の結果から、予定されている臨床試験においてその治験薬が十分安全であることが示されていなければならない。」とされており、これを保証するため、ICHでは、「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(医薬審第1019号平成10年11月13日、医薬審第1831号平成12年12月27日改正)」を作成し、通常の医薬品の開発において普通に起こりうる状況に適用される基準を定めた。それによれば、初めてヒトに投与する前に行っておくべき非臨床試験として、以下の試験を示した。

- (1) 呼吸・循環器系及び中枢神経系など生命維持に肝要な機能への影響に関する安全性薬理試験
- (2) 毒性試験と密接に関連した暴露データに関するトキシコキネティクス
- (3) 2種の動物を用いた単回投与毒性試験
- (4) げっ歯類1種、非げっ歯類1種の計2種の動物を用いた2週間以上の反復投与毒性試験
- (5) *in vitro*の変異原性及び染色体異常試験
- (6) 妊娠可能な女性を対象とする際に必要な生殖発生毒性試験については、わが国では雌受胎能試験と胚/胎児発生毒性試験

第1相臨床試験は、薬物動態や薬理作用だけでなく、被験者の忍容性を含めて行うことが想定されていたことから、その開始にあたっては比較的厚い安全性試験データが要求された。

一方、医薬品開発においては臨床試験に大きな費用と時間がかかり、かつその段階で脱落する薬物が多い。医薬品開発の激化とともに開発期間の短縮と効率化が求められている。また、加速器質量分析法(Accelerator Mass Spectrometry: AMS)

や高感度 LC/MS/MS の開発による分析感度の上昇により、毒性的に問題とならないと思われる低用量での血中濃度測定が可能となった。更に、陽電子放射断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) の導入により、半減期の短い放射性同位元素 (RI) で標識した指標薬物を投与することにより、ヒト体内分布を非侵襲的に検討できるようになった。このような新たな技術を利用し、被験者の安全を確保しながら、従来の第一相臨床試験の前に、微量の薬物を被験者に投与し、ヒト薬物動態特性を明らかにし、その後の開発の効率化を計る探索的臨床試験が提案され、EU では EMEA が 2003 年 1 月にマイクロドーズ試験に関する position paper (資料 1) を採用した。米国も 2006 年 1 月に FDA が探索的 IND 試験に関する指針 (資料 2) を通知した。わが国においても、日本薬物動態学会や日本トキシコロジー学会が中心となりその導入にむけて、フォーラム (2004. 11、日本薬物動態学会フォーラム「早期ヒト試験に向けて薬物動態から考える」) やシンポジウム (2005. 7、日本トキシコロジー学会シンポジウム: 「マイクロドーズ試験の安全性」) において検討され、多くの研究者がその意義を認め、導入を求めていることが明らかになり (資料 3)、「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」 (2005. 12) が公表された (資料 4)。また、先に述べたように、総合科学技術会議においても、治験の迅速化・効率化につながるマイクロドーズ試験の導入にむけて指針を早急に検討すべきと指摘された (2006. 7. 26 資料 5)。

なお、多くの企業が、国内でもマイクロドーズ試験を含む早期探索的臨床試験を実施しやすい環境整備あるいはガイドラインの作成を望んでいることが製薬協でのアンケート調査で明らかになった (資料 7)。一方、現在のわが国の研究開発型製薬企業の多くは世界市場での開発を目指しており、医薬品開発プロセスはグローバル化していることから、開発しやすく、また、その後の開発につながるデータが得られる地域で臨床試験を実施したいとの意向が強い。その意味では、既に環境の整っている欧米でマイクロドーズを含む早期探索的臨床試験を実施する方が効率的であり、特に日本で行う必要性を感じていない企業も多いと思われる。外資系企業は、国内で実施する必要は無いし、国内大手企業も海外開発先行という現状がある。また、市場規模が大きく、大きな利益の見込める米国での開発を優先させる傾向がある。このような状況でわが国における医薬品開発を促進するためには、倫理的・科学的に妥当ならば、わが国における医薬品の開発環境を最適化する必要がある。

#### C-2) 探索的臨床試験の目的と定義

探索的臨床試験とは、ヒトに毒性が現れないと想定される用量以下に限定し、医薬品開発の初期段階で医薬品開発候補物質の絞り込みを行うた

めの臨床試験である。ヒトに初めて投与する前に必要な毒性試験の範囲を縮小し、また、試験に必要な被験物質量を削減することにより、従来より早期に臨床試験に入ることを意図している。

探索的臨床試験で得ることを期待されている主な情報には：

- (1) ヒトでの薬物動態情報
- (2) イメージング技術を用いたヒト体内分布に関する情報
- (3) In vivo あるいは in vitro の薬効スクリーニング系から期待される薬効がヒトでも得られるかに関する情報 (mechanism of action)
- (4) 薬効につながるバイオマーカーに関する情報がある。

探索的臨床試験は、比較的少数の被験者から得られる PK/PD 特性を判断材料に加えて、関連化合物の中から最も適切なりード化合物を選択することへの利用が目されている。探索的臨床試験による医薬品候補物質の絞り込みにより、臨床開発の第 1 相以後の医薬品開発の成功率が上がり、医薬品開発全体として、医薬品開発が加速されるとともに、治験に協力する志願者の数を削減できると期待される。このことにより、医薬品を待つ患者に少しでも早く有効な医薬品を提供できることが期待されている。

探索的臨床試験はその臨床投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて薬物動態を検討する「マイクロドーズ試験 (I 型探索的臨床試験)」と、2) マイクロドーズ試験よりは高いが、臨床用量以下の用量を用い、毒性・薬効のいずれも現れないと想定される準薬効用量探索的臨床試験 (II 型探索的臨床試験)、及び 3) 毒性は現れないが、薬効は現れると想定される用量での薬効用量探索的臨床試験 (III 型探索的臨床試験) に分けられる。

#### C-2-1) マイクロドーズ試験 (I 型探索的臨床試験) とは

EU の position paper (資料 1) によれば、マイクロドーズ試験とは、健康人に極低用量の開発候補物質を単回投与し、被験薬物の薬物動態特性の一部を明らかにすることを目的とする探索的臨床試験であり、投与用量は薬理作用や毒性発現の懸念がほとんどないと想定される一人あたり  $100 \mu\text{g}$  (約  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) 以下 (FDA: タンパク製剤は  $30 \text{nmole}/\text{human}$  以下) 且つ薬理作用発現量の  $1/100$  より低い用量で行う。通常、放射性同位元素 (RI) 標識化合物を投与し、Accelerator mass spectrometry (AMS) や Positron Emission Tomography (PET) などの技術を用いて分析されるが、非標識化合物を投与し、高感度 LC/MS/MS を用いて分析されることもある。また、PET などの分子イメージング技術と組み合わせ、マイクロドーズレベルの PET 用標識化合物 (トレーサー)

と準薬効用量の被検薬物を用いて受容体占有率など薬効につながるパラメータを測定するような場合も、新規トレーサーについてはマイクロドーズ試験が実施される。

マイクロドーズ試験を実施するために必要な非臨床試験として、EU および FDA が提案した内容を表 1（資料 6：第 1 回会議事務局提出資料、臨床評価 33. 2006）に示した。

C-2-2) 準薬効用量探索的臨床試験（Ⅱ型探索的臨床試験）とは (FDA の薬効発現機構 (MOA) に相当する臨床試験)

マイクロドーズ試験の上限用量よりは高いが、薬効や毒性が現れることは期待されない用量（例えば、推定薬効発現量の 1/2 を上限とする）をヒトに単回投与することにより、薬効用量に近い投与量での薬物動態と薬効につながる作用を評価するための試験と定義される。この場合は、RI 標識化合物を用いない通常分析法で薬物動態を調べることができる。また、被験物質の薬理作用標的への結合性や酵素阻害活性など、感度の良いパラメータが薬効につながる指標として利用される。

C-2-3) 薬効用量探索的臨床試験（Ⅲ型探索的臨床試験）とは

非臨床薬効試験データから推定された臨床薬効用量を上限として健常人あるいは軽症患者に投与し、薬物動態や薬物相互作用の検討、また、非臨床スクリーニング試験で推定された薬理作用がヒトでも現れるか否かを確認することを目的とした試験と定義される。他の探索的臨床試験と同様、従来の第 1 相試験で行われる忍容性の検討は含まれない。この場合は、非標識化合物を用いた通常分析法が利用できる。2 型探索的臨床試験は単回投与試験と反復投与試験に分類され、それに必要と思われる最小限の非臨床試験の範囲に関する FDA の考えを表 1 に示した。

C-3) 探索的臨床試験の意義

探索的臨床試験の実施により

- 1) 早期に最適化合物を選択することによる、新薬開発の効率化とコスト削減
- 2) 薬効標的の妥当性の早期確認による合理的な医薬品開発の推進
- 3) 薬効発現における種差および個人差による問題への早期対応
- 4) 失敗に終わる臨床試験への協力者の削減
- 5) 第 1 相以後における医薬品開発の成功確率の向上
- 6) 動物使用数の削減
- 7) 患者への新薬供給の迅速化

が見込まれ、これを日本に導入することによりわが国における医薬品開発の効率化を計るとともに、国際的に fair な医薬品開発環境が整えられる。

また、製薬企業は探索的臨床試験に期待するものとして、以下の事項をあげている。（添付資料 7）

- 1) ヒト薬物動態パラメータを複数化合物で比較する。
- 2) ヒト代謝物の早期評価
- 3) 被験物質の標的受容体との結合性
- 4) 新規薬物が薬効用量において、良好な薬物動態プロファイルを示すこと
- 5) 薬物相互作用の確認
- 6) 結合性と作用の関連づけ、ならびに PK/PD モデリングとシミュレーション
- 7) 利用している非臨床病態モデルのヒト疾患への外挿性のバリデーション
- 8) ヒトにおける、生物学的なパスウェイの確認/薬効メカニズム活性
- 9) ヒトでの疾患バイオマーカー及び薬力学的反応を軽症患者で調べる。
- 10) 健常人を用いた臨床モデル（恐らく負荷モデル）のバリデーション
- 11) 潜在的な治療標的の新規性の確認（他の既に確立済みの治療標的に比べて）
- 12) 医薬品開発戦略の妥当性確認
- 13) 健常人と患者における、薬力学的反応感受性の差の同定

これらについての情報は、多額の費用と時間を要する本格的な開発に進行する際の意味決定に極めて有効である。

これらについて、以下に説明する。

○ 薬物動態情報の開発早期における獲得

マイクロドーズ試験では、被験物質を放射性同位元素 ( $^{14}\text{C}$ ) で標識し、ヒトに投与し、血漿あるいは尿中の未変化体や代謝物を調べることにより、消化管吸収 (BA) や血中動態 ( $C_{\max}$ ,  $t_{1/2}$ )、排泄経路と排泄速度 (CL)、主要代謝物、及びプロドラッグの活性化などの薬物動態プロフィールやマスバランスを検討することが可能である。

最近では高感度の LC/MS/MS を利用することにより RI で標識しない被験物質でもこれらの検討が可能になって来ている。また、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$  等で標識した被験物質あるいは指標薬物をヒトに投与し、PET で測定することにより、臓器・組織内での分布状況を画像により経時的に検討することが可能である。これらの技術により、薬物動態が原因となる薬効や毒性発現における種差および個人差による問題への早期対応が可能であり、ヒトにおける体内動態の早期評価に資すると考えられる。

準薬効用量を用いるⅡ型及び薬効用量を用いるⅢ型探索的臨床試験の用量では、RI 標識化合物や AMS のような高感度分析法を使用しなくとも、候補物質が想定臨床用量で良好な薬物動態を示すか否かが判る。また、活性代謝物の同定やヒト特異的代謝物の早期確認、ラセミ化の確認も可能である。その他、薬物代謝酵素の誘導や阻害な