《報　告》

被験者放射線防護についての考え方：第 1 報
日米英制度比較と国内アンケート調査から

被験者放射線防護研究会
栗原千絵子*1,*2　酒井　一夫*3　赤羽　恵一*4　福島　芳子*5
須原　哲也*1　伊藤　　浩*1　高野　晴成*1　三枝公美子*1
池田　敏彦*2　高橋　和弘*6　武田　　洋*3　米原　英典*3
菅野　　巖*1

要旨　**〔背景〕**研究被験者の放射線防護について，欧米諸国では管理体制が整備されているが，日本では基準が明確でない．**〔目的〕**被験者放射線防護について欧米日の現状を踏まえ国内での適切な枠組みに関する考え方を提示することを目的とする．**〔方法〕**国際的合意文書および米国・英国の制度の調査，日本の制度調査および臨床研究実施施設に対するアンケート調査．**〔結果〕**被験者放射線防護については欧米諸国では法令により管理体制が整備され，特に健康ボランティアの被ばくについては線量拘束値が明示されている国もある．一方日本では，国レベルの基準は明確でなく，臨床研究実施施設ごとの基準も明確にされていない．**〔結論〕**日本において研究被験者の放射線防護の枠組みにつきさらに調査・検討し，線量拘束値，被験者選定，研究審査体制，インフォームド・コンセント，リスク評価などの観点から明確にしていくことが必要であると考える．

(核医学 **47**: 9–28, 2010)

1.　はじめに

生物医学研究における健康ボランティアの被ばくは，被験者本人に便益 (benefit) はないものの，研究の成果が社会的便益をもたらす可能性があるという観点から，公衆被ばくの線量限度を超えた被ばくもありうる医療被ばくとして分類されている．「国際放射線防護委員会」(ICRP：International Commission on Radiological Protection) の主勧告の中で最初に取り上げられたのは 1990 年勧告 (Publication 60) (パラグラフ 139) である[1]．その後 1993 年の報告書 (Publication 62) では，診療における患者の被ばくとは別個に，生物医学研究の被験者の放射線防護についての考え方が示されている[2]．これを受けて，被験者に直接の便益のない，健康なボランティアを対象とする研究において許容される被ばく線量については，欧米諸国では法令が整備されてきたが，わが国では国レベルの検討は十分ではない．

本研究は，研究の対象となる被験者の放射線防

*1（独）放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
*2（社）医薬品開発支援機構
*3（独）放射線医学総合研究所
放射線防護研究センター
*4　同　重粒子医科学センター
*5　同　企画部
*6（独）理化学研究所
分子イメージング科学研究センター
受付：21 年 8 月 19 日
最終稿受付：21 年 12 月 28 日
別刷請求先：千葉市稲毛区穴川 4–9–1　(〒 263–8555)
（独）放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
運営企画ユニット
栗　原　千絵子

護について，内部被ばくによる線量評価，リスク評価の手法についての知識の概説を行うとともに，国外の規制の状況を踏まえ，アンケート調査によって国内の実情を把握した上で，適切な体制で研究を進めるのに必要な枠組みづくりに向けての論点を提示することを目的とする．

2. 考察の対象範囲

本論では，研究目的で放射性同位元素 (radioisotope：RI) を人体に投与する行為を対象とし，線量評価の方法論についても RI 投与による内部被ばくを取り上げる．特に，被験者本人の直接の便益を目的としていない研究を中心とする．このため，健康な被験者を対象とし，当該被験者の健康診断等の目的によらず，研究遂行上の目的からの被験者の被ばくを伴う研究が最も典型的な考察対象となる．診断・治療を直接の目的とする行為については対象としないが，被ばくを伴う診断・治療行為が研究目的を有する場合には，研究であることによって追加的に発生する被ばくのリスクが検討対象となる．

すなわち，本人の直接の便益を目的とするのではなく，他の目的によって発生する被ばくのリスクの許容しうる範囲，当該リスクと被験者本人または科学・社会が得る便益を比較考量する際の考え方，リスク管理体制のあり方について検討することが本研究の対象範囲である．

3. 被験者放射線防護の論点

3-1 被ばく線量の評価

核医学における内部被ばくの線量評価方法には，従来 MIRD 法が用いられてきた (MIRD は米国核医学会の Medical Internal Radiation Dose Committee の略)．これは，体内に投与された放射性物質の体内動態をモデルで計算し，線源となる臓器から放出される放射線により体内各臓器が吸収するエネルギーを数学ファントムのシミュレーション計算で求め，各臓器吸収線量から実効線量を評価する計算方法である[3]．

体内動態計算には，コンパートメントモデルが使われる．動物実験やヒトから得られるデータを基に，体内動態に関わる人体各部を複数のコンパートメントで表し，コンパートメント間を放射性薬剤がある速度で移動すると考えるモデルで，数学的に連立微分方程式として表現される．放射性薬剤の種類による動態の違いや入手可能なデータの制限により，コンパートメント数や計算パラメータは大きく異なる．

線源臓器から放射される放射線のエネルギーのうち，線源臓器自身あるいは他の標的臓器に吸収される割合の数値を積分放射能とエネルギーに乗じて臓器の質量で除すると，臓器吸収線量が求まる．この吸収割合は放射線の種類とエネルギー，臓器の形状，標的臓器と線源臓器との位置関係に大きく依存する．これらの数値は MIRD ファントムと呼ばれる数学ファントムのモンテカルロシミュレーション計算によって求められたものである．MIRD ファントムは，臓器および全身の形状を，軟組織・肺・骨のいずれかの等価物質が割り当てられた簡単な幾何形状の組み合わせとして模擬したもので，複数の数式で表されている．その大きさは平均的な米国の成人の体格を基にしているが，年齢ごとにサイズを変えたファントムも作られている．臓器吸収線量を計算するためには，基になる放射性核種の放出エネルギーや放出率などのデータが必要であり，ICRP Publication 38[4] および MIRD のデータが用いられてきた．近年，日本原子力研究開発機構が Publication 38 の改訂版に相当する新しい崩壊データを整備した (DECDC2: nuclear DECay data files for Dosimetry Calculation 2)．これらのデータは今後 ICRP や MIRD に採用される予定である (ICRP は最近 Publication 107 “Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations” を出した[5])．

MIRD 法を基に，主要な放射性薬剤に対して被ばく線量を評価するための数値が ICRP の Publication 53 “Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals”[6] に与えられている．その中では，最初に MIRD 法に基づいた計算式と基本的なコンパートメントモデルが示されている．そして主要

な放射性薬剤の核種および化学形ごとに体内動態モデルが記述され，主な線源臓器の単位投与放射能あたりの積分放射能の値，成人・15 歳・10 歳・5 歳・1 歳の年齢ごとの投与放射能 1 MBq あたり臓器吸収線量 (mGy) および実効線量 (mSv) の係数がそれぞれ表として掲載されている．通常，放射性薬剤を投与された患者の内部被ばくは，投与放射能に ICRP Publication 53 の換算係数を乗じた実効線量として，簡便に評価されることが多い．ICRP Publication 80[7] には，Publication 53 の追補データが掲載されている．また，2009 年に出版された Publication 106[8] も，Publication 53 の追補として，PET で用いられる ^{11}C・^{18}F や，^{123}I・^{131}I・^{201}Tl のデータも掲載されている．

MIRD 法は，概念自体は理解しやすい計算方法であるが，あくまでも計算用のモデルであり，その特徴と限界を把握した上で計算結果を扱わなければならない．まず，体内動態用のコンパートメントモデルは簡略化されたものである．実際の体内動態は個人差が大きく，同一の個人の線量評価でも状況によって変化する．モデル自体も，新たに得られる知見により，精密化・複雑化されてきている (ICRP Publication 66[9] の呼吸気道モデル，Publication 100[10] の消化管モデルなど)．MIRD ファントムも，実際の人体形状と大きく異なること，個々の患者の体型には一致しないことが，以前から指摘されている．人体形状については，全身の CT あるいは MRI 画像を基に人体内部を正確に模擬したボクセルファントムが開発され，被ばく線量評価に応用され始めた．これにより，人体形状を模擬する度合由来の不確かさ軽減が期待でき，ICRP は標準ボクセルファントムの確立作業を進め，Publication 110 として公表した[11]．しかしながら，ボクセルファントムを用いても，個々の患者に対する体型・体格の違いの問題が解決されるわけではない．ICRP 2007 年新勧告 (Publication 103)[12] で強調されているように，実効線量は標準人についての画一された線量評価であり個々人のリスク評価に用いられる量ではないことから，精密化された体内動態モデルとボクセルファントムを用いた内部被ばく計算による実効線量評価も，実際の投与される個人に対する線量評価においては大きな不確かさを包含したものである．

具体的な被ばく線量計算には，計算コードが用いられる．代表的なものとして，MIRDOSE[13] が挙げられる．これには複数の年齢層，および妊娠ステージごとの女性ファントムが含まれている．また，放射性薬剤の線量ライブラリは有しておらず，ユーザが体内動態データを計算する必要がある．MIRDOSE の改訂版として，OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling)[14] がある．これも MIRDOSE 同様に，ユーザが体内動態モデルデータをコードに入れるが，EXM で動物あるいはヒトの研究データを対数曲線に適合させ，動態解析を行うことができる．OLINDA/EXM は Vanderbilt 大学から有料で入手可能である (一般ユーザは $750).

3-2　リスクの評価

放射線の生物影響のリスクを評価するためには，被ばく線量の値と，線量と影響の定量的関係のデータが必要である．計算過程におけるモデルおよびパラメータに含まれる不確かさを踏まえた上で，評価された結果を解釈しなければならない．

被ばく線量評価については，前述の MIRD 法により体内の各臓器の等価線量および実効線量が計算できる．放射性薬剤を投与された患者 (被験者) の被ばくは放射線診断等の局所被ばくと異なり，放射性核種が血液等を介し体内を巡ることから全身被ばくとみなすことも可能である．それ故，局所放射線診断に比べて被ばくを実効線量として表示する妥当性は比較的高い．しかしながら，放射性薬剤が集積する臓器が限定される場合は不均等被ばくに近くなり，実効線量の適用および解釈に注意する必要がある．

線量―影響関係は，すべてのヒトで同じというわけではない．例えば，成人と子供・乳幼児では放射線感受性が異なることが知られており，年齢が低いほど感受性が高いと考えられている．また，同世代でも個人差があり，線量と影響の関係

はヒトの集団全体に対する推定関係と考えられる．低年齢層に対する感受性については，これまで具体的なリスク修正係数が与えられていない．DDREF (線量・線量率効果係数) や放射線治療における分割照射など，被ばくの線量率や繰り返される被ばくの間隔によって影響に違いが生じることが確認されている一方で，現行の放射線防護体系内には被ばくの間隔を変数とした定量的なリスク評価方法は構築されていない．

先述の通り，ICRP は 2007 年新勧告の中で，実効線量は個人のリスク評価に用いるべきではなく防護計画および最適化のプロスペクティブな評価に用いられるとしている．また，患者の照射計画とリスク―便益評価に対し等価線量あるいは照射された組織の吸収線量が直接関連する量であるとも述べている．したがって，実効線量のみで放射性薬剤を投与された人に対する放射線リスクの厳密な定量化を図るのではなく，特に疫学調査でも有意なリスクの増加が認められない 100 mSv 以下の低い被ばく線量の場合はあくまでも相対的なリスクレベルを推定するものとして捉えることが望ましい．

異なるモダリティ間の比較に実効線量は有用であるため，被ばくの差を示すために数値の比較がなされることが多い．被ばく線量のレベルを示すために一般的な放射線診断の被ばく線量の値が引用されることも少なくないが，既報が示す代表的 (平均的) な線量の値が取り上げられ，あたかも正確な推定値のごとく扱われる事例も見受けられる．核医学における内部被ばく線量評価は，先述の通り用いるモデルおよびパラメータが持つ不確かさはとても大きい．また，同じ核医学でも，診療対象としている疾病に応じて用いる放射性核種や投与量は異なり，同一診療でも平均値はサンプリング対象に応じて変化する．そのため，他の被ばくと比較する際には，比較対象の数値の意味するところについても理解していることが求められる．

3-3 リスク―便益評価

放射線被ばくに関するリスクと便益の比較考量の考え方は，ICRP Publication 62 において示される．これについて概説する前に，一般的な研究倫理におけるリスク―便益 (benefit) 評価の基本理論を述べる．研究における被験者保護のためのリスク―便益評価の理論は，1974 年の米国国家研究法成立を受けて人を対象とする研究の倫理的問題点を検討した国家委員会が 1979 年に公表した「ベルモント・レポート」[15] において明確にされている．ここでは，「研究」と「診療」が概念的に区別され，「人格の尊重」「善行」「正義」という生命倫理の三原則が明確化され，このうち「善行」の原則から「リスク―便益評価」の方法論が導かれる．「人格の尊重」からは自律的な意思決定やインフォームド・コンセント，「正義の原則」からはリスクと便益の公平な分配の考え方が導かれる．

人を対象とする研究は，診療 (診断・治療・予防行為) を伴う研究と，これを伴わない，主として健康ボランティアを対象とする研究に大別される．診療を伴う研究では，診療行為におけるリスク―便益比と，研究行為が追加されることによるリスク―便益比を，区別して検討する．リスク―便益評価の基本は，研究という目的が加わることによって，追加的なリスクがどの程度加わるか，そのリスクを正当化できるだけの便益があるか，を比較考量することである．この際「便益」は，第一義的には被験者本人の便益であるが，副次的に，研究の結果として得られる科学的知識という，社会が受ける便益を意味する．

健康ボランティアが対象となる場合，被験者本人の直接の便益はないことが前提である．このため，リスクをできる限り小さくすること，および，社会が受ける便益の対リスク比が相当に大きいことが求められる．特に，小児や同意能力を欠く人，妊婦などの特別な保護を必要とする被験者を対象とする場合は，その者たちを対象としなければ有効な知識が得られないことが前提条件であり，リスクが最小限であることが求められる．これが，研究倫理一般におけるリスク―便益評価の基本的理論である．

ICRP Publication 62 では，放射線防護の観点か

Table 1　リスクの分類と対応する便益の水準[2)]
Risk levels and corresponding social benefit levels recommended
by the International Commission on Radiological Protection (ICRP)

リスクの水準	リスクの分類	対応する被ばく線量の範囲 (成人) (単位：mSv)	社会的便益の水準
trivial	I (～10^{-6} 以下)	＜0.1	minor
minor to intermediate	II IIa (～10^{-5})	0.1–1	intermediate to moderate
	IIb (～10^{-4})	1–10	
moderate	III (～10^{-3} 以上)	＞10a	substantial

a：治療的研究ではない場合には，確定的影響のしきい線量よりも低く維持する

文献 2) より

ら，被ばく線量に対応したリスク，これに相応する便益の比較考量の考え方を示している．Table 1 は，ICRP で提案したリスク水準の類別である．表に示すのは，正常な成人についてのものであり，年齢，性，疾患の種類などにより変化する．この線量拘束値は 1 エピソード (事例) あたりの数値であり，その後変更されていない．

リスクとは，当該線量の被ばくによってもたらされうる，① 致死的な種々のがんの発生率，② 致死的ではない種々のがんの重み付けをされた発生率，③ 子孫に起こりうる重篤な遺伝性疾患の発生率，これら ① ② ③ の合計で表される不利益 (ICRP ではデトリメントと呼んでいる) のことである．

子どもが対象である場合の不利益は成人の 2～3 倍，50 歳以上の高齢者が対象者である場合の不利益は若い成人の場合の 1/5 から 1/10 であるとみなす．重篤な，または末期の疾患に罹患している患者の場合の不利益はさらに低くなる．

なお妊娠女性について ICRP は Publication 103 の中で，妊娠中／授乳中の作業者の被ばくに関し，胚／胎児に対して公衆の構成員と概して同様の防護レベルを提供すべきとしている．また，生物医学研究における対象としての妊娠女性の被ばくは，多くの国では禁止されていないがとても稀であり，必要不可欠な場合でなければ対象とすべきでない，また対象とする場合には胎芽／胎児の防護のための厳しい管理を行うべきとも述べている．

リスク分類の I は，**100 万分の 1 未満**のリスクであり，対応する被ばく線量は 0.1 mSv (100 μSv) 未満である．これは一般公衆が数週間で受ける自然放射線よりも低い被ばく線量であり，居住地域により様々に異なる一般公衆の年間被ばく線量よりもかなり低く，普通の人々が無視できると考えられるレベルである．このため，いかなる研究であっても (社会的便益がどんなに小さなものであっても)，その研究が何らかの新しい知識をもたらすと期待されるのであれば，被ばく線量評価の点からは正当とみなされる．

リスク分類の II は，**100 万分の 1 から 1 万分の 1** のリスクであり，対応する被ばく線量は，0.1 mSv から 10 mSv である．放射性同位元素を扱う作業者であればいかなる業務でも年間に受けるはずの合計の被ばく線量であり，一般公衆が様々な被ばく線源から受ける年間の合計被ばく線量でもある (ラドンのような極端に被ばく線量の高い線源については除く)．この類型は，一般人が何らかの懸念を示すが状況次第で様々な便益があることにより受け入れる可能性があるレベルとされ，判断が困難である．このため，以下の IIa, IIb に分けることが判断の助けになる．

IIa (100 万分の 1 から 10 万分の 1 のリスク，0.1–1 mSv) は，「minor」なリスクであり，公衆が管理された線源によって受ける被ばく線量であり，「intermediate」な便益が必要である．健康上の便益に結びつく知識の獲得が期待できることで正当とみなしうる．

IIb (10 万分の 1 から 1 万分の 1 のリスク，1–10 mSv) は，「intermediate」なリスクであり，作業

者が年間に受ける典型的な被ばく線量であり，「moderate」な便益が必要である．

リスク分類の III は，**1 万分の 1 を超える**リスクであり，1000 分の 1 までが限度とされつつも，これを超えることもありうることが示唆されている．対応する被ばく線量は 10 mSv を超える．これは作業者の年間被ばく線量よりも大きく，被ばく線量の高い地域に住む人々が受ける年間被ばく線量のうち高い領域でもある．一般人が継続的にまたは繰り返し受けることを許容しうるかどうかの境界線上にある線量である．このような場合には，相当な便益がある研究でなければならない．被験者本人の便益を期待する治療的研究ではリスクのレベルが相当高くても正当とみなされる場合もあるが，非治療的研究においては，臓器の機能低下などの確定的な影響を及ぼしうる線量しきい値よりは低いものにしなければならない (Table 1 脚注).

リスク分類 I から III のいずれの場合にも，同じ被験者が繰り返し研究に参加することがないことを，研究申請者，倫理委員会がそれぞれの立場で確認すべきである．

また，主任研究者が研究全般に責任を持つのに加えて，必要な被ばく線量の計算・測定ができる資格を有する医学物理学者，放射性の研究用薬剤を取り扱う資格を有する薬剤師が研究チームに含まれていること，倫理委員会には，申請される研究に応じた核医学・放射線防護等の専門家が加わっていることが，必要である．

以上で被験者放射線防護の基本的な考え方を概説したが，以下に米国と英国の制度と線量拘束値の考え方の調査結果，日本の現状調査の結果をまとめる．

4. 米国の制度

4-1 制度枠組み

米国では，被験者の被ばくを伴う臨床研究の場合，各研究施設における通常の研究倫理審査に加えて，次の 3 つ審査のうちのいずれかが行われる．

- FDA (Food and Drug Administration：米国食品医薬品局) による審査
- RDRC (Radioactive Drug Research Committee：放射性薬剤研究委員会) による審査
- RSC (Radiation Safety Committee：放射線安全委員会) による審査

FDA による審査は，新規の治療薬・診断薬としての開発を目的とする臨床試験に適用される行政規則 21 Code of Federal Regulations (CFR) 312[16] に基づくものであり，IND (investigational new drug：研究用新薬) を用いる臨床試験の申請に対する審査である．被ばくの安全性のみならず，新規薬剤としての品質，毒性，臨床試験計画等全般的な評価を行って実施を許可する．2004 年には放射性診断薬の開発を促進するため，必要な非臨床安全性試験 (Part 1)[17]，臨床適応 (Part 2)[18]，臨床試験デザイン (Part 3)[19] についてのガイダンスが発出され，同年提案された製造に関するガイダンス案[20] は 2009 年末に最終化された．このうち Part 1 の一部に，被ばく線量評価では MIRD 法を使うべきと推奨されているが，線量拘束値については触れていない．

一方これよりはるか以前に，放射性薬剤 (radioactive drug) を，診断薬としての開発の意図を持たずに，標識された薬剤の動態を知ること，ヒトの生理学的・病理学的・生化学情報を得るための，人を対象とする「基礎研究」に対しては，IND 申請が免除される行政規則 21 Code of Federal Regulations (CFR) 361.1[21] が 1975 年に施行されている．この規則の示す安全かつ有効とされる範囲 (generally recognized as safe and effective：GRASE) の研究については，FDA が直接審査するのではなく，FDA がその構成員を認可した RDRC の承認を得ることに替えることができる．この規則の制限範囲を超える研究は，FDA に IND 申請し許可され IRB でも承認されれば実施できる．

RSC は，FDA による薬事規制とは別の，放射性物質取扱いの行政規則[22] の体系の中で，放射性物質の医学利用において各施設の自治組織として設置を求められている，種々の利用形態について

Table 2 米国 RDRC (放射性薬剤研究委員会) の審査対象となる研究の被ばく線量限度
Conditions of the radiation dose limitation under which use of radioactive drugs for research are considered safe and effective by the United States Code of Federal Regulations, Title 21, Part 361, Section 361.1

Organ or system	Single dose	Annual and total dose
Whole body	30 mSv (3 rem)	50 mSv (5 rem)
Active blood-forming organs	30 mSv (3 rem)	50 mSv (5 rem)
Lens of the eye	30 mSv (3 rem)	50 mSv (5 rem)
Gonads	30 mSv (3 rem)	50 mSv (5 rem)
Other organs	50 mSv (5 rem)	150 mSv (15 rem)

注：原本の単位は rem で記載．Table 3 の ICRP 勧告との比較を明確にするため mSv の記載を加えた．

の審査の任務を負う委員会である．

以下，FDA の代行的な機能を果たしている RDRC による審査につき概説する．

4-2 RDRC (放射性薬剤研究委員会) 体制

RDRC の構成員は以下を含み 5 人以上とされる．

(i) 核医学を専門とする医師
(ii) 放射性薬剤の製造の訓練を受け経験を有する適格な者
(iii) 放射線防護と線量測定についての専門知識を有する者

これ以外の委員は，申請される研究類型に応じて，核医学と関連する様々な学術領域における適格な者，とされる．必要な学術領域に応じてコンサルタントが付くことも推奨される．委員会の設置は，委員をその中から選定しうる専門家が勤務する医療機関による設置，より高水準を達成するための複数医療機関の共同による設置，または州当局による設置であるべきとされる．FDA の指導によりこれ以外の形態もありうる．

RDRC は少なくとも年 4 回開催されなければならず，書式に従った研究計画概要情報を含む年次報告を FDA に提出する．FDA は，この年次報告，委員会議事録，場合により個々の研究計画，および現地査察により委員会活動を監視する．研究者は有害事象を RDRC に報告し RDRC はこれを FDA に報告する．薬物代謝等の研究では，投与される薬剤は薬理学的作用がないとされる用量であることが前提である．

4-3 線量拘束値

RDRC の規則では，被験者の被ばく線量は Table 2 に示す範囲内でなければ一般的に安全とみなすことはできないとしている．ここに示される線量は最適化のための指標としての「線量拘束値」(dose constraint) ではなく，RDRC の枠組みの中で実施する場合の限度 (limit) である．ただし RDRC 審査用のチェックリストでは，これらを超える場合もありうることが想定されている．また，同規則の制限範囲を超えても FDA に申請して認められれば実施可能な場合もある．いずれにせよ被ばく線量は研究から得られる便益を損ねることのない最小限とすべきとされている．

被ばく線量の推定は，MIRD 法に基づくとされる．RDRC が年次報告として FDA に提出する個別計画概要では，全身，指定される各臓器，その他の臓器の，1 回投与・年間の被ばく総線量を記載する．また，以前に他の研究計画に参加した被験者については，その研究での被ばく線量を記載する．

4-4 被験者選定

被験者選定の考え方に関しては，以下のような考え方が示されている．

・被験者は原則として 18 歳以上であり，法的能力のある者とされる．18 歳未満の者を被験者とすることはそれがこれまでに得られていない新たな知識を得るために必要不可欠であり重大なリスクを与えない特別な場合に限るとされ，この場合に表中の被ばく線量の 10% を超えては

Table 3 米国 Radioactive Drug Research Committee 体制の動向
The trend of Radioactive Drug Research Committee (RDRC) in United States, in view of numbers of submitted protocols; research subjects in these protocols including children; effective RDRCs, from 1976 to 2007

	研究申請数	被験者数	小児を含む研究数	小児被験者数	有効な RDRC 数*1
1976	18	531	3 (16.7%)	39 (7.3%)	60 弱
1981	224	2,088	12 (5.4%)	58 (2.8%)	60 超
1986	207	2,310	8 (3.9%)	80 (3.5%)	
1991	245	2,833	9 (3.7%)	80 (2.8%)	80 超
1996	243	1,958	6 (2.5%)	32 (1.6%)	
2001	153	1,108	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
2002	280	2,872	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
2003	284*2	2,792*2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	84
2004	487	―	1	4	81
2005	602	―	―	―	78
2006	631	―	―	―	73
2007	308*2	3,097*2	―	―	75

文献 23–26) より著者にて作成.
*1：2002 年以前はこれら報告に実数がなく集計されたグラフからの概略.
―はこれら報告にデータがない.
*2：当該年内の総数が集計されていない可能性あり.
2003 年の研究申請数は 397 とのデータもある.

ならないとされる．また，未成年を被験者とする場合には小児科医のレビューが必要とされる．
・妊娠可能女性の被験者は妊娠していないことを文書で示す，または妊娠検査の結果を示す．
・18 歳未満の被験者を含む場合，被験者数が 30 人以上の場合には，特定の報告書式により FDA に報告する．この報告内容は，定義された企業秘密等であるとして研究者から機密保持の要請がない限り公表される．

4-5 RDRC 体制の動向と見直し

こうした制度により FDA では国内の放射性薬剤の臨床研究の実施状況を把握することができる．FDA 報告によれば[23〜26]，1975 年に規則が施行された時から 2004 年までの間に 201 の RDRC を承認したが，その後実質的な活動を行わない RDRC を無効としてきたので，2007 年の時点で活動している委員会は 75 である (Table 3)．2003 年のデータでは，審査数上位 8 委員会で審査された研究の被験者数の割合は各々 5.5〜9.5%，総計 61% で，活発に活動している委員会は限られていることがわかる．同年には，RDRC の審査対象となった研究のうち FDA に IND 申請を行った研究が 8 件あったようである．同年のデータから，研究領域は神経受容体 (45%)，がん (12%)，糖尿病 (12%)，心疾患 (9%) などが多くを占めることがわかる．また，2001 年から 2004 年までの RDRC からの報告の集計では放射性薬剤の投与による有害事象は報告されていない[23]．

2004 年 10 月には，RDRC の規則施行から 30 年を経た時点での制度の再検討の機会として FDA と民間代表者との議論の場が設けられた．討議された主たる論点は次の通りである．
・薬理作用がないと推定される放射性薬剤をいかに定義しなおすか．
・成人についての安全とみなされる線量は見直す必要がないか．
・小児対象試験の被ばく線量は成人の 10% とされているが，小児対象研究を推進するためには規制緩和または政策的支援が必要である．

・女性対象試験は妊娠していないことを示す本人の文書または妊娠検査の結果が必要とされているが，それだけでよいのか．
・RDRC の枠組みでは被ばく線量の評価が中心であり，製造工程における品質保証については審査対象とされるものの具体的な審査内容の規定がない．品質保証上の問題事例もあったことから，見直すべきではないか．
・探索的臨床試験 (exploratory-IND)[27] (当時は案が提案された段階) や，その一部であるマイクロドーズ臨床試験，first-in-human 試験 (新規化合物を世界で初めてヒトに投与する試験) は，RDRC の枠組みで行うべきか，FDA が管理する exploratory-IND の枠組みで行うべきか．

上記の議論を経て，RDRC の枠組み自体は特に変更されていないが，FDA 当局の政策誘導としては RDRC の枠組みの意義を認めつつも，開発の意図を持った研究は exploratory-IND の枠組みで IND 申請のうえ実施するよう促している．2004 年 3 月の Critical Path 報告書[28] と題する医薬品開発戦略を刷新する政策文書の中でも分子イメージングの位置づけを重要視している．

その一方で上述の議論を受けて RDRC についてのガイダンスも作成中であり[29]，法令枠組みを変更することなく既存規則をわかりやすく解説しているが，その中で，放射性標識化合物を人体に投与する様々な臨床研究を促進する FDA の意図も窺われる．今後米国においては IND 申請する臨床試験，RDRC の枠組みを用いる臨床試験の双方を活用した医薬品開発戦略が推進されるものと推察される．

5.　英国の制度

5-1　制度枠組み

米国とは対照的に英国では，国に 1 つの審査機関が，放射性物質を人体へ投与する行為に対して証書を発行することを承認する諮問委員会として，個別の研究計画について審査を行っている．英国では，1978 年の放射性薬剤の投与を規制する法令[30] によって，放射性薬剤を人体に投与する医師・歯科医師は保健省の証書 (certificate) が必要とされ，同法に基づき保健大臣に意見具申する諮問委員会として放射性物質投与諮問委員会 (Administration of Radioactive Substances Advisory Committee：ARSAC) が設置された．これは，1976 年の欧州理事会指令[31] 第 5 条で，診断，治療，または研究を目的として放射性物質を人に投与する場合にこれを承認するシステムが必要であると加盟国に要請していることによる．

英国では近年まで健康人を対象とする臨床試験は法的規制の対象外とされてきたが，2001 年の EU 臨床試験指令[32] が 2004 年に英国で国内法化され[33]，健康人を対象とする研究についても当局の許可と倫理委員会での承認が必要となった．当局への許可申請と倫理委員会への申請はどちらが先でもよいが，倫理委員会への申請と ARSAC への申請は同時に行われるべきとされ，ARSAC への申請の内容は，英国の倫理委員会全体を統括する組織である National Research Ethics Service (NRES) で提供している 1 頁の概要書式に記入して倫理委員会に提出することとされている．

5-2　ARSAC (放射性物質投与諮問委員会) 体制

ARSAC 委員会は年に 2 回の開催であるが，メンバーは一年を通して証書発行のための意見具申を行っている．申請者向けのガイダンス[34] と申請書式は ARSAC のホームページで公開されている．委員長 1 名と委員 20 名により構成され，全員が医療機関に勤務し，放射線科学領域の医師が大部分，放射線薬学の専門家が 1 人，医師以外の放射線科学の専門家が数名含まれる．委員は自分の病院からの申請を審査対象とできない．証書の発行は ARSAC の意見に基づき保健大臣が決定するが，手続き実務は ARSAC 支援ユニットおよび事務局が行う．ニュースレター[35, 36] によれば，支援ユニットでは 2006 年には 1,225 件，2007 年には 1,198 件の申請を受け付けており，両年ともその 99% については 60 日以内，平均 27 日間で処理している．

ARSAC のガイダンスでは，規制体系の成立過

程，証書の必要性の概要について説明した後，診断，治療，研究のそれぞれにおける留意点，小児，妊婦・授乳婦についての留意点，甲状腺ブロッキング (thyroid blocking) につき説明し，付録部分で，診断方法における留意点，被ばく線量計算方法として MIRD 法の説明，症例数計算方法の基本，研修の方法，法令の説明，証書申請手続き，リスクコミュニケーションの考え方，などが概説されている．

5-3 線量拘束値

ARSAC ガイダンスでは，1997 年の欧州理事会指令 97/43/Euratom[37] で，本人に直接の便益のない研究被験者については各国で線量拘束値を設けるべきこと，診断・治療上の便益を期待しうる研究については研究ごとに標的とする線量レベルを定めるべきとし，その上で，WHO[38] や ICRP[39] でも実効線量が 50 mSv を超える研究が申請される可能性を認めているが，ARSAC がこれを承認するのは例外的であるとしている．また，健康人の線量拘束値については，核医学的な手段に限らず年間の被ばく総線量を 10 mSv 以下とすべき，としている．

被ばく線量と関連したリスクコミュニケーションの考え方の部分では，患者・被験者や倫理委員会委員に対する説明のポイントとして，ICRP publication 62 のリスク―便益評価の考え方が Table 1 の表とともに引用されている．その他，年齢の増加によるリスク減少を表すグラフ，年間 100 万分の 1 の死亡率の増加が日常生活におけるいかなる行為におけるリスクと同等か，様々な核医学検査における実効線量がそれぞれ年間 100 万人中の何十人の死亡率の増加のリスクに相当するか，などについて表により示している．

5-4 被験者選定

ARSAC ガイダンスでは，被験者選定について，被験者の人数を最小化するという考え方を含み，以下の留意事項が述べられている．

- **年齢**：18 歳未満の人は当該年齢集団が研究対象でない限り対象としない．小児・若年層については特別な正当化が必要．健康な被験者は 50 歳以上であることが望ましい[40]．50 歳未満の被験者を対象とする場合には申請時に年齢に特有の正当化が必要．
- **例数**：統計的検出力について検討の上，必要な結果を得るのに最小限の症例数とする．
- **重複参加**：被験者の年間の被ばく総線量が 10 mSv を超えてしまうような複数研究への重複参加がないようにする．通常の診療記録と同様に被験者の記録を保存することは証書を持つ研究者の責務である．健康成人が研究参加以前に年内に 10 mSv を超えるような診断・治療上の処置を受けていないことも確認する．
- **多施設共同研究**：1 施設の被験者数のみならず，全施設の総数について正当化する．
- **女性・妊婦**：女性については常に妊娠可能性を考慮する．妊婦・授乳婦については当該集団の問題が研究対象であって，放射線被ばくを伴わずに実施できないのでない限り，対象としない．胎児への被ばく線量が 1 mGy を超える場合は特別な正当化を要する．
- **職業上被ばくする人**：本人が研究参加による追加的リスクを認識することを確実にする．
- **特定の放射線作業者**：法令で定められた特定の放射線作業者は研究対象としない．
- **研究スタッフ**：研究部門のスタッフを対象とすることは威圧となるので原則として被験者としない．

6. 日本における被験者放射線防護の考え方 ―アンケート調査から

6-1 制度枠組み

わが国では研究被験者の放射線防護に特化した制度枠組みは存在しないが，被験者の被ばく線量の制限について専門家団体ではある程度検討されてきた[41〜43]．このうち (社) 日本アイソトープ協会による「院内サイクロトロン放射性薬剤の臨床利用に関する指針」(1985 年) では「臨床治験の第 I 相における用法・用量の制限」における「放射線

量の制限」として米国 21CFR361.1 の示す制限 (Table 2) と同じ数値が記載されている．国レベルでは，2008 年厚生労働省審査管理課通知としての「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」[44] が，研究目的の RI 投与について行政当局の考え方を初めて示した．本指針は，従来の第 I 相試験よりも前の段階で，臨床開発を進めるべき医薬品の候補化合物を RI で標識して「マイクロドーズ」と定義される微小用量を投与し，薬物動態学的な情報を得ることを目的とする臨床試験のうち，薬事法上の「治験」(医薬品の製造販売承認申請を目的とする臨床試験) にのみ適用される．

このように，国としての被験者放射線防護の制度枠組みが十分に検討され明確化されたとは言い難い状況の中，今後のあり方を検討するため，研究実施施設の現状を調査した．

6-2　調査方法

本研究では，以下のような調査方法によりアンケートを行った．

① アンケートは，筆者らによる「被験者放射線防護研究会」での討議によって，本論の考察対象の中心となる臨床研究を多数実施している研究機関として同定された 29 の研究機関に対し，機関内での研究被験者の被ばく線量についての基準の有無，運用などについてのアンケート調査 (2008 年 12 月 3 日調査票郵送，2009 年 4 月までに回収).

② ① の調査対象機関のうち本研究をその一部と位置づけた NEDO 研究事業 (文末付記参照) の参画研究機関 8 機関に対し，通常の倫理審査委員会とは別に設けられた放射性薬剤等についての専門審査委員会の有無，その位置づけなどについての追加的アンケート調査および聴き取り調査.

① では 29 機関中 24 機関から (回収率：82.7%)，② では 9 機関のすべてから (回収率 100%)，回答が得られた．① の結果を Fig. 1，② の結果を Fig. 2 に示す．これらアンケート調査結果と，関連する事項を研究会で調査・討議した結果を以下に記す.

6-3　調査結果

(1)　線量拘束値の考え方

線量拘束値についての回答を要約すると以下のようになる.

・回収された 24 件中，被ばく線量について文書化された基準を持つ施設は 2 件，文書化されない合意事項や目安があるとした施設は 8 件，基準はないとした施設は 9 件であった.

・基準について得られた回答は，低いほうから，最大 10 mSv/5 年間で 1 年に 5 mSv を超えない；年間 5 mSv 以下；1 回 3,700 MBq 程度以下 (^{15}O の時)，年間総線量も同程度；年間 10 mSv を超えない；1 回 20 mSv 以下，であった．1 回の計測，年間の総線量についての基準については記載があったが，臓器別の基準については記載がなかった.

・基準の設定根拠として，ICRP publication 62 を挙げた施設はなく，ICRP publication 60 を挙げた施設が 1 件，FDA の規則を挙げた施設が 1 件あった.

(2)　被験者選定

被験者の選定基準についての回答を要約すると以下のようになる.

・回収された 24 件中，年齢制限を設けているところが 10 件で，内容記載のあった 8 件中 7 件が 20 歳以上を可とし，1 件が 18 歳以下を制限していた．これらのうち 2 件は健常者についての制限であるとしていた.

・妊娠可能女性・妊婦を除外している施設はそれぞれ 3 件 (うち 2 件は両方除外，1 件は片方について除外．除外することが多い，という施設も数えた) あり，線量限度を下げている施設が 1 件であった.

・職業上被ばくする人の制限や 1 人の被験者の回数制限も考慮している様子がみられるのはそれぞれ 2〜3 件であった.

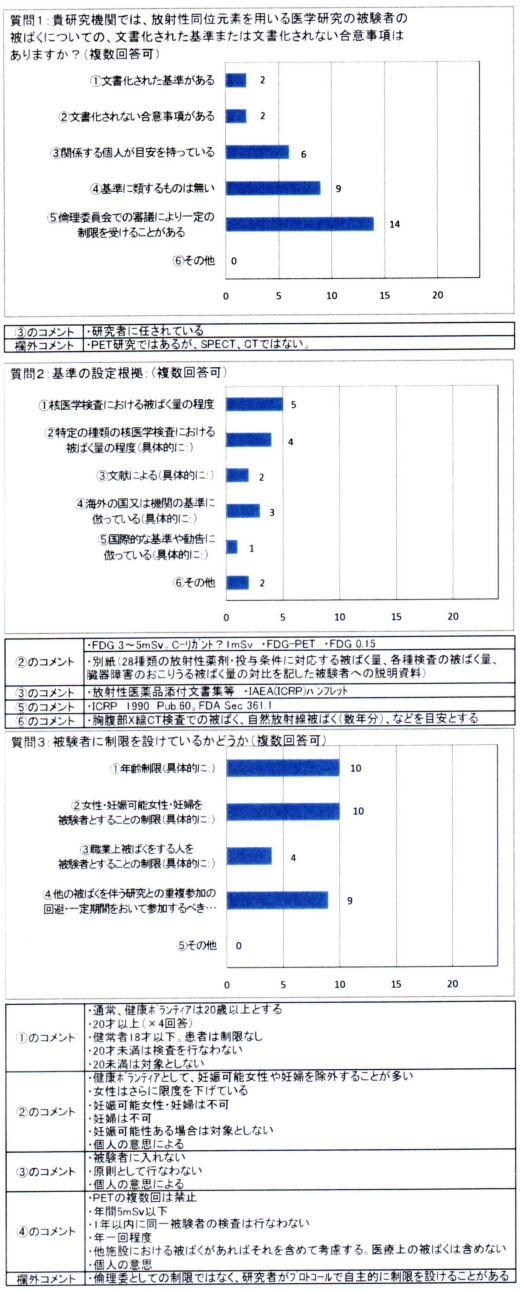

Fig. 1 線量拘束値等に関する国内研究施設アンケート調査結果.
Results of questionnaire survey on dose constraints at 29 domestic research institutes where the type of research involves radioisotope-labeled compounds which are administered to human research subjects.

Fig. 2　放射性薬剤臨床研究についての専門委員会に関する国内研究施設アンケート調査結果

Fig. 2　放射性薬剤臨床研究についての専門委員会に関する国内研究施設アンケート調査結果.
Results of questionnaire survey on construction of committees to evaluate safety of radioisotope-labeled compounds used for clinical research at 9 domestic research institutes.

(3) 重複参加の回避と年間被ばく総線量の管理

職業上被ばくする人の制限や 1 人の被験者の年間被ばく総線量の管理のための被験者の登録システムの利用可能性について，本研究会で討議・調査を行った．治験の第 I 相試験の受託施設の協会である臨床試験受託事業協会 (臨試協) が，被験者の重複参加や適切な期間を置かない参加を防ぐための照合システムを運用しているので，その詳細を確認した．この照合システムは，被験者の氏名・生年月日で照合し，同システムに加入している他の施設での過去の参加時期について知りたい施設が申し込みをすると文書で報告を受けられるというものである．この場合に，前回参加時に投与された薬剤等の情報は各施設で個別に把握しているため，臨試協のシステムを通じて入手することはできない．また，システムに加入していない施設での参加は確認できない．

例えばフランスでは，非治療的な臨床試験に参加する被験者の個別情報を国がデータベース管理する法的体制があるが，このような制度的基盤がない以上は，個々の被験者についての情報を一元管理する制度を民間で整備することは難しい．このため，個々の施設が，自施設内の研究での重複参加や適切な休薬期間を置かない参加を防ぐシステムを被験者情報データベース等で整備し，投与した RI の種類，被ばく線量，被標識薬剤の半減期に応じた RI 残留の可能性，必要な休薬期間などの情報を記録することが現状では可能な管理体制であることが確認された．

(4) 研究審査体制

上述した米国の RDRC や RSC，英国の ARSAC と類似の法令に基づく審査体制は日本にはないが，本研究会での討議を通して，臨床研究の計画全般を審査する通常の倫理審査委員会とは別に，放射性薬剤について審査する委員会が各研究機関における自主的な取り組みとして設置されている場合があることが改めて認識されたため，この点について追加調査を行った．調査対象は上述の 9 機関に限定し，全機関から回答を得た．

結果は Fig. 2 のようである．回答を要約すると以下のようになる．

- 9 機関中 7 件において，通常の研究計画全般を審査する倫理審査委員会とは別に，放射性薬剤についての審査委員会が設置されていた．設置している機関のうち 1 件は 2 種類の委員会があるとのことであった．
- 設置していないと答えた 2 件のうち 1 件は臨床研究を機関内で実施しないが，今後は設置する可能性があるとのことであった．設置している機関のうち 1 件は機関内で臨床研究を実施せず，他機関で実施する臨床研究の審査を行うとのことであった．
- いずれの委員会でもその構成員は放射線医学・薬学の専門家が主であり，外部委員を入れているところは 5 件，一般の立場または人文系専門家を入れているところは 2 件であった．1 件については，倫理審査を行う委員会と合同審査も行うため一般・人文の観点が入った審査を行っているとのことであった．
- 審査対象の範囲は，放射性薬剤を人体に投与する研究を審査対象としており，そのうち 1 件は新規の薬剤に限定しており，一方，人体への投与に限らず被ばくを伴うものを審査するとした回答が 3 件であった．また，機関内で臨床研究を行わない 1 機関を除くすべての委員会で，被験者の被ばく線量の正当性の評価のみならず，標識される化合物，製造工程の安全性も審査され，また，被ばく線量については臓器ごとの等価線量も審査対象となっていた．
- 設置形態は機関の長の設置，通常の倫理審査委員会の下部組織など様々であった．
- 基準が文書化されている施設は 4 件であった．

7. 考　　察

今回報告に至るまでの調査では，規制・制度についての調査対象国は米国・英国に限られ，国内のアンケート調査の対象施設の数・種類，研究会の構成員の専門領域の多様性も限定的であるので，本論に示す結果の一般化可能性には限界がある．それでも，国際的な状況としては研究の被験

Table 4 米国・英国・日本の被験者放射線防護の仕組みの比較
Comparison of regulatory frameworks on radiological protection of human research subjects among United States, United Kingdom, and Japan

	米国	英国	日本
制度枠組み*1	(1) 定義された範囲の被ばく線量，安全性が担保される医薬品臨床試験は RDRC 審査と通常の IRB 審査 (FDA の許可不要) (2) 上記以外の医薬品臨床試験は通常の IRB 審査承認と FDA の実施許可が必要	(1) 放射性物質を人体へ投与する行為は ARSAC の意見に基づく保健省の許可が必要 (2) 医薬品臨床試験はすべて臨床試験規則に基づく通常の倫理審査承認と保健省の臨床試験実施許可が必要	(1)「マイクロドーズ臨床試験」(MD 試験) の定義に該当する治験の場合のみガイダンス (通知) により通常の IRB で被ばく線量の安全性審査 (2) 承認申請目的の治験は厚労省届出と IRB 審査，臨床研究は倫理委員会審査と機関の長の許可
専門審査体制*2	[RDRC] (1) FDA の認可を受けた全国に 70 数か所の委員会，年間 4 回以上の開催 (2) 放射線領域の専門家により構成	[ARSAC] (1) 保健省の諮問機関として国の 1 つの委員会，年間 2 回開催のほか，随時活動 (2) 放射線領域の専門家により構成	(1) MD 試験ガイダンスで専門的見地が通常 IRB に加わるべきこと
線量拘束値*3	(1) RDRC の枠組み：全身，造血臓器，水晶体，生殖腺は 1 回 30 mSv, 年間 50 mSv, その他の臓器は 1 回 50 mSv, 年間 150 mSv (2) FDA の許可を得る場合は個別判断	(1) 健康人 の 場合 は 年間 10 mSv 以下 (2) 全般では ICRP pub 62 を参照：社会的ベネフィットに応じて 0.1 mSv 未満，0.1〜10 mSv, 10 mSv を超える，の各段階の正当性を評価	(1) 特になし
被験者選定*4	(1) RDRC の枠組み：18 歳未満は必要不可欠な場合のみ・被ばく線量は上記制限の 10% まで，妊娠可能女性は避妊・妊娠検査 (2) FDA の許可を得る場合は個別判断	(1) 18 歳未満は必要不可欠な場合のみ，健康人は 50 歳以上が望ましい (2) 妊娠可能女性は特に注意 (3) 年 間 被 ばく総 線 量 が 10 mSv を超えないよう重複参加に留意，1 年以内に 10 mSv を超える診断・治療上の処置を受けていないことも確認 (4) 職業上被ばくする人には留意	(1) MD 試験ガイダンスで小児，妊娠可能女性，妊婦等につき注意喚起

*1：(1) は被験者放射線防護に特化した制度，(2) は臨床試験全般の制度における当局の許可・諮問審査の制度概要
*2：被験者放射線防護に特化した専門審査制度
*3：米国は RDRC の枠組みで FDA の許可なしで実施できる範囲と FDA の許可が必要な範囲の線引きとしての線量を示すものであって，「線量拘束値」ではない．英国はガイダンスで勧告として示されるものであり法的な制限ではない．
*4：英国は上記同様ガイダンスにおける勧告であって法的制限ではない．

者，特に本人に直接の便益のない研究の被験者の被ばく線量を制限するための基準や研究審査体制が法令に基づき確立している一方で，日本では研究被験者に特化した放射線防護の考え方が国レベルで検討された経緯はなく，文書化された基準を持つ施設も僅かであるという対比は明確になった (Table 4)．米国・英国は被験者放射線防護に特化した制度枠組み・審査体制が確立し，線量拘束値

の考え方，被験者選定の考え方も明確にされている．一方日本では，「マイクロドーズ臨床試験」と定義される薬事法上の治験の場合においてのみ被験者放射線防護の考え方が示されるのみで，被験者放射線防護に特化した制度枠組みは存在しない．

特に，本人に直接の便益のない研究被験者の線量拘束値についての欧米の考え方や国際基準の情報はその解釈とともに研究者共同体で共有されることが望ましい．成人男性の線量拘束値をそのままあてはめることのできない，小児や妊婦などの集団についての線量評価，リスク評価，リスク―便益比較考量の考え方や，年間の被ばく総量を制限するための仕組みや管理体制などについても，今後検討を深める必要がある．日本国内での被ばくを伴う臨床研究で小児や妊婦が対象とされることは非常に稀であり，小児は正常コントロールとされることはありうるが，多くの場合は他の目的で診断を受ける必然性のある者を対象としていると推察されたが，これらについても実情を正確に把握する必要がある．正確な知識を共有することで，これらの集団を対象とする研究の正当性を論証しうる範囲が広がる可能性もある．

また，通常の倫理委員会に対して追加的に設置されている専門委員会については，数少ない研究実施機関を対象にした追加調査であったが，被験者の放射線防護を目的とする国の基準がない日本では重要な役割を果たしている可能性が示唆された．人を対象とする研究の倫理審査委員会についての国際的に標準的な考え方は，個別の疾患領域や専門領域に特化した下部組織の専門委員会を設けるとの方針を示しておらず，むしろ小児や同意能力を欠く人などの「弱者」と呼ばれる集団を対象とすることの倫理的正当性について，専門的な判断を求め，しかもこれら集団を対象とする研究を推進することでこれらの人々の受ける医療の適正性を図ろうとする動向がある．一方，放射線防護に関しては，欧米諸国において，通常の倫理審査委員会とは別個に，放射線科学等の専門家により構成される専門委員会での審査を行う体制をとる傾向があり，その枠組みの中で，小児や妊娠可能女性を対象とする場合の議論も深められている．また，日本と海外の専門委員会の相違は，日本の委員会は被ばく線量の評価だけでなく，製造物の毒性や製造工程についての審査にも重点が置かれており，これらの観点が「治験」に限られない臨床研究一般において当局の管轄下に置かれている欧米諸国と日本の制度の相違を反映しているとも言える．このため，日本における被験者放射線防護を目的とする研究審査体制のあり方は，今後重要な検討課題となると考える．

インフォームド・コンセント取得時の被験者に対する説明のあり方については，重要な課題であるが，今回中間報告までの調査では十分な調査・検討は行えなかった．しかしながら，一律に説明の類型を定めるよりは，個別に検討し，被験者との継続的なコミュニケーションを持つことが重要であるとの見解は研究会において一致していたので，このような観点に立って，今後も調査・検討を深めたい．

また，外部被ばくについては本報告では考察の対象としなかったが，研究会での討議は外部被ばくによる放射線防護も内部被ばくと同水準で検討し管理される必要性があるとの認識が明確になった．小児，妊娠可能女性，妊婦などについての追加的な放射線防護についても今後の重要課題として認識された．

8. 結論―今後の論点

以上の調査結果および考察から明らかとなった論点を以下のようにまとめた．日本における今後の体制整備へ向けての一助としたい．

(1) 線量拘束値の考え方

・研究被験者についての線量拘束値を法令・行政指導的規則として設定することは，線量拘束値の意味や運用方法の理解が研究者共同体・社会一般において十分でない現段階では推奨されない．施設基準として，施設で実施する研究の類型に応じて一定程度設けることは推奨され，そのためには国際的な線量拘束値の考え方に対す

る認識の共有化，研究実施施設間の交流・情報交換が必要である．将来的には，国レベルでの検討も望まれる．

・研究被験者についての線量拘束値を明確な施設基準としている施設は稀であるが，今回得られた調査結果からは，国際的な線量拘束値の考え方に照らしても低い被ばく線量で研究が行われていると推察される．一方，今回調査対象とされなかった施設での研究で，国際基準を超えるような被ばく線量で研究が行われている可能性もあり，今後は対象範囲を拡大した追加的な調査が必要である．

・国際的に知られる基準としては，ICRP Publication 62，FDA の CFR361.1 が参考になるが，より広範な調査が必要である．

・診断目的を持たない健康な被験者については特に，線量拘束値の考え方を明確にすることが望まれる．これについて特に欧州では法令で定めるべきとしている．この場合に，超えてはならない基準としてではなく，超える場合には相当な科学的必要性と妥当性，リスクの最小化が求められる基準とされていることに留意すべきである．

(2)　被験者の選定

・小児，妊婦，授乳婦，妊娠可能女性などは，その者を被験者とするのでなければ研究の目的を達成できない場合にのみ，リスクを最小限にするための措置を講じることを前提に被験者とすることが許容されるのが一般的な考え方であるが，それぞれの集団により許容しうる線量が異なること，安全措置として必要な事項を，明確にすべきである．

・被験者の重複参加，適切な期間を置かない参加を避け，職業上被ばくする人，他の医学的措置により被ばくした人の参加を制限することで，年間の被ばく総線量を管理できるような対策を各施設で講じる必要がある．

(3)　審査体制

・米国では当局の認可する審査委員会，英国では国に 1 つの委員会が，被ばくリスクを評価し研究実施に承認を与えている．この審査は通常の研究倫理審査委員会の審査とは別個に，専門委員会として行われる．日本でも複数の研究実施施設で類似の専門委員会が設置されており，通常の研究倫理審査委員会とは別個に審査を行っている．この委員会は，標識合成薬剤に限定され，被ばく線量のみならず製造物としての安全性の審査も行っているが，薬剤以外の外部被ばくの審査は行わず，それについては通常の倫理審査委員会の審査に委ねられる傾向にある．この種の委員会の機能について，学会などを中心に，研究実施施設の連携，情報交換の場が設けられることが望ましい．

(4)　インフォームド・コンセント

・被験者への説明においては，被ばく線量を数値として伝えることはインフォームド・コンセントの原則に照らして必要であるが，数値の持つ意味，リスクについての伝達の仕方を十分に検討する必要がある．一般的な核医学検査を例に比較する際には，それぞれの核医学検査のリスクのレベルについても十分に誤解なく伝わるようにすることが望ましい．さらに，単に数値を伝えたりリスクをわかりやすく伝えたりするだけでなく，相談窓口を設ける，連絡先を伝えるなどして，フォローアップできるようにすることが望ましい．

(5)　リスク評価

・日常的な核医学検査における被ばくリスク増加を示唆する疫学研究結果は存在するが，研究に特化した被験者の放射線被ばくのリスクを示唆する疫学研究報告は見いだされていない．一方，放射性薬剤の製造工程や検査の医学的手技と関わる安全性の問題は各方面で議論されている．研究における被ばくリスクが僅少であるならそれを論証できるデータの集積が必要である．

付　記

本研究の一部は，独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) による研究事業「マイク

ロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」(研究開発責任者：東京大学・杉山雄一，契約管理番号：08007549-0) の一部として行った．

謝 辞

本研究実施にあたり貴重な助言・協力をいただいた下記の方々に深く感謝する．

独立行政法人放射線医学総合研究所・米倉義晴氏，横浜市立大学大学院医学研究科放射線医学・井上登美夫氏，東北大学大学院医学研究科・谷内一彦氏，理化学研究所 分子イメージング科学研究センター・渡辺恭良氏，矢野恒夫氏，先端医療振興財団先端医療センター研究所・千田道雄氏，京都大学大学院薬学研究科・佐治英郎氏，福井大学高エネルギー医学研究センター・藤林康久氏，(社) 医薬品開発支援機構・稲野彰洋氏，東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室・杉山雄一氏．

文 献

1) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 1991.
2) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 62: Radiological Protection in Biomedical Research. Adopted by the Commission in November 1992. *Annals of the ICRP*, Pergamon Press, 1993.
3) Snyder WS, et al. Estimates of Absorbed Fractions for Monoenergetic Photon Sources Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom, MIRD Pamphlet No. 5, *J Nucl Med*, Supplement Number 3, Vol. 10, 1969.
4) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 38: Radionuclide Transformations, Energy and Intensity of Emissions, *Annals of the ICRP*, Pergamon Press, 1983.
5) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 107: Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 2008.
6) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, *Annals of the ICRP*, Pergamon Press, 1987.
7) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 80: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Addendum to ICRP 53, Also includes Addendum 1 to ICRP Publication 72, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 1998.
8) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 106: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, A third amendment to ICRP 53, Also includes: Radiation Exposure of Hands in Radiopharmacies, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 2008.
9) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 66: Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, Pergamon Press, 1994.
10) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 100: Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 2006.
11) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 2009.
12) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, ELSEVIER, 2007.
13) Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 1996; 37 (3): 538–546.
14) Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005; 46 (6): 1023–1027.
15) 津谷喜一郎，光石忠敬，栗原千絵子 (訳)．ベルモント・レポート．臨床評価 2001; 28: 559–568.〔原本：*The Belmont Report*. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979.〕
16) Code of Federal Regulations Title 21: Food and Drugs, Chapter I Food and Drug Administration Department of Health and Human Services, Subchapter D: Drugs for human use, Part 312: Investigational new drug application.
17) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 1: Conducting Safety Assessments. June 2004.
18) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 2: Clinical Indications. June 2004.
19) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of

Clinical Studies. June 2004.
20) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance: PET Drug Products—Current Good Manufacturing Practice (CGMP). December 2009.
21) Code of Federal Regulations Title 21: Food and Drugs, Volume 5, Part 361: Prescription drugs for human use generally recognized as safe and effective and not misbranded: Drugs used in research: Sec. 361.1: Radioactive drugs for certain research uses.
22) Code of Federal Regulations Title 10: Energy, Volume 5, Chapter I: Nuclear Regulatory Commission, Part 35: Medical use of byproduct material.
23) Huleiman OH, Fejka R, Houn F, Walsh M. The Radioactive Research Committee: Backgroung and retrospective study of reported research data (1975–2004). *J Nucl Med* 2006; 47 (7): 1220–1226.
24) Suleiman OH. The Radioactive Drug Research Committee (RDRC): A 2006 Update. In: Society of Nuclear Medicine, June 3–7, 2006.
25) Fejka R. PROGRAM UPDATE—Radioactive Drug Research Committee. In: Society of Nuclear Medicine, June 2–6, 2007.
26) Suleiman OH, et al. The Radioactive Drug Research Committee in 2008. In: Society of Nuclear Medicine, June 14, 2008.
27) 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.
28) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Innovation Stagunation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004.
29) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Researchers: The Radioactive Drug Research Committee: Human research without Investigational New Drug, Draft Guidance. June 2009.
30) Regulation 2 of the Medicines (Administration of Radioactive Substances) Regulations 1978 (MARS Regulations 1978).
31) Council Directive 76/579/Euratom. *Off J Eur Commun*, No. L187, 12 July 1976.
32) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal* 2001; L121 (May 1): 42–44.
33) Statutory Instruments The Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulations 2004.
34) Notes for Guidance on the Clinical Administration and Use of Sealed Radioactive Sources. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee March 2006.
35) Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC). Annual Report for 2006.
36) Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC). Annual Report for 2007.
37) Council Directive 97/43/Euratom. *Off J Eur Commun*, No. L180, 9 July 1997.
38) World Health Organization. Use of Ionising Radiation and Radionuclides on Human Beings for Medical Research, Training, and Non-medical Purposes. Report of a WHO Expert Committee. *Technical Report Series 61*. Geneva: WHO, 1977.
39) International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26, 1977.
40) Institute of Physics and Engineering in Medicine. Medical and Dental Guidance Notes: a good practice guide on all aspects of ionising radiation protection in the clinical environment. York: IPEM, 2002.
41) 社団法人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．院内サイクロトロン放射性医薬品の臨床利用に関する指針．*RADIOISOTOPES* Vol. 34, No. 11.
42) 社団法人日本放射線技術学会放射線防護分科会会誌 第 3 号 1996.9.26 第 24 回秋季学術大会　放射線防護分科会　研究会特集　パネルディスカッション「ボランティアの被曝と防護を考える」
43) 日本核医学会倫理委員会理事会報告 2005 年 10 月 (委員長：井上登美夫).
44) 厚生労働省医薬食品局審査管理．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 (2008) 年 6 月 3 日 薬食審査発第 0603001.

Summary

Radiological Protection of Human Subjects: the First Report A Comparative Study of the UK, USA and Japan Regulations and Domestic Questionnaire Survey

Study Group for Radiological Protection of Human Subjects
Chieko Kurihara*1,*2, Kazuo Sakai*3, Keiichi Akahane*4, Yoshiko Fukushima*5, Tetsuya Suhara*1, Hiroshi Itoh*1, Harumasa Takano*1, Kumiko Saegusa*1, Toshihiko Ikeda*2, Kazuhiro Takahashi*6, Hiroshi Takeda*3, Hidenori Yonehara*3 and Iwao Kanno*1

*1*Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences*
*2*Association for Promoting Drug Development*
*3*Research Center for Radiation Protection, National Institute of Radiological Sciences*
*4*Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences*
*5*Department of Planning and Management, National Institute of Radiological Sciences*
*6*RIKEN Center for Molecular Imaging Sciences*

Background: As for radiological protection of human subjects, a regulatory system has been developed in Europe and the United States (US) but not in Japan.

Objective: To clarify points to consider for creating a domestic regulatory system of radiological protection of human subjects based on the European and US situation.

Method: Comparative survey of international, US, United Kingdom and Japanese regulatory documents, and a questionnaire survey of the local standards of Japanese research institutes for the radiological protection of human subjects.

Findings: As for the radiological protection of human subjects, legal frameworks have been established in Europe and US, but in Japan, standards are not clarified even in research institutes.

Conclusion: In Japan, more surveys and discussion are necessary to clarify the system for radiological protection of human subjects from the view points of dose constraints, subject selection, review system, informed consent, risk assessment, etc.

Key words: Radiological protection of human subjects; Dose constraint; International Commission on Radiological Protection (ICRP); Internal radiation; Radiation risk assessment.