

ヒト放射線内部被曝線量評価の実際 および APDDの提案

一般社団法人医薬品開発支援機構 (APDD)
横浜薬科大学、昭和薬科大学
池田敏彦、村山典恵、山崎浩史

ヒト放射線内部被ばく線量評価の実際

^{14}C -標識薬物の臨床試験実施に用いた内部被ばく線量
評価ソフトウェア **OLINDA/EXM**: **O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose
Assessment/ **E**Xponential **M**odeling [http://www.doseinfo-
radar.com/RADARSoft.html](http://www.doseinfo-radar.com/RADARSoft.html)

APDDの提案

薬物動態の種差を考慮した、ヒト内部被ばく線量評価の
補正(精密化)

- 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値を推定することが可能である。

● 防護委員会 防護関連情報 被ばく線量評価ソフト

Modality	Program Name	Fee/Free	Web Site
CT	ImpactDose		http://ct-imaging.de/en/ct-software-e/impactdose-e.html
	CT-Expo		http://www.sascrad.com/information/downloads/
	ImPACT		http://www.impactscan.org/ctdosimetry.htm
SPECT/PET	WAZA-ARiv2	Free	http://waza-ari.nirs.go.jp/waza_ari_v2_1/
	<u>OLINDA/EXM</u>		http://www.doseinfo-radar.com/OLINDA.html
	Nuclear Medicine Radiation Dose Tool	Free	http://www.snmml.org/ClinicalPractice/doseTool.a
Radiograph/Fluoroscopy	PCXMC		http://www.stuk.fi/palvelut/pcxmc-a-monte-carlo-program-for-calculating-patient-doses-in-medical-ray-examinations
General-purpose (MonteCarlo)	MCNP		https://mcnp.lanl.gov/
	GEANT4	Free	http://geant4.web.cern.ch/geant4/
	PHITS	Free	http://phits.jaea.go.jp/indexj.html
	EGS5	Free	http://rcwww.kek.jp/research/egs/egs5.html

内部被曝線量評価ソフトウェア OLINDA

The personal computer code OLINDA/EXM, which is an acronym standing for **Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling**, was designed as an update to **MIRDose**. Just like for MIRDose, users will enter results of kinetic models into the code, which uses them with models of the human body which have been established in the literature to calculate estimates of the radiation dose to all of the organs and the body. The dose factors used in OLINDA are those found on the RADAR page on model dose factors; the technical basis for the factors appeared in the Health Physics Journal (85(3):294-310, 2003). In the EXM portion of the code, however, users can actually perform kinetic analyses, fitting sums of exponentials to data gathered in animal or human studies. The physical models that the code uses are stylized approximations of the human body of idealized average individuals (adult male, adult female, children of various ages, and women at three stages of pregnancy).

<http://www.doseinfo-radar.com/RADARSoft.html>

内部被曝線量評価ソフトウェア OLINDA

With the increasing interest in recent years in the use of radiopharmaceuticals in therapy, however, there is an interest in using the code to estimate doses to organs of patients receiving therapy, either retrospectively or perhaps prospectively. Such applications led the US Food and Drug Administration to initially raise concerns about the status of the MIRDose software (J Nucl Med, Newline, Vol. 41, No. 6, June 2000, 13N) possibly being a 'medical device', and this has led to the seeking of a premarket notification (510K) for OLINDA/EXM. **The clearance was sought and was received from the FDA on June 15, 2004 (K033960).** Click here to see some sample screens from the software. The code has been released by Vanderbilt University. Click here to go to the OLINDA/EXM order page.

<http://www.doseinfo-radar.com/RADARSof.html>

ヒト内部被ばく線量計算 概略

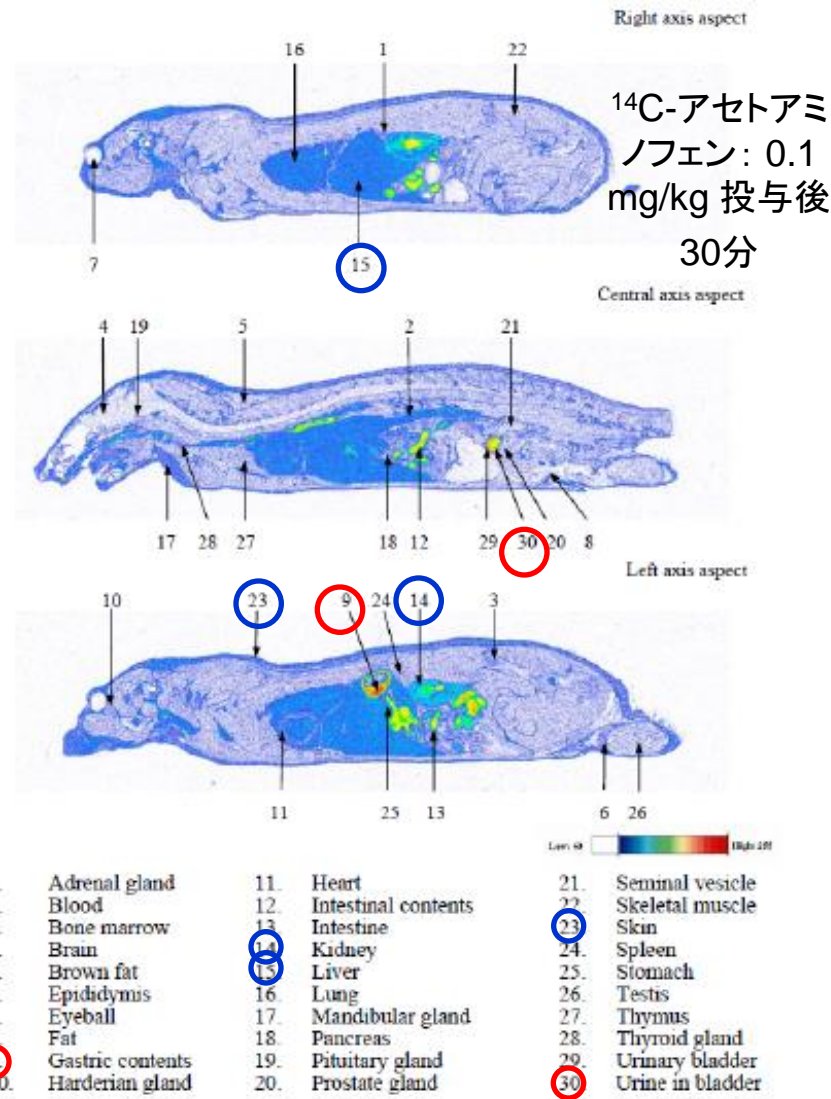
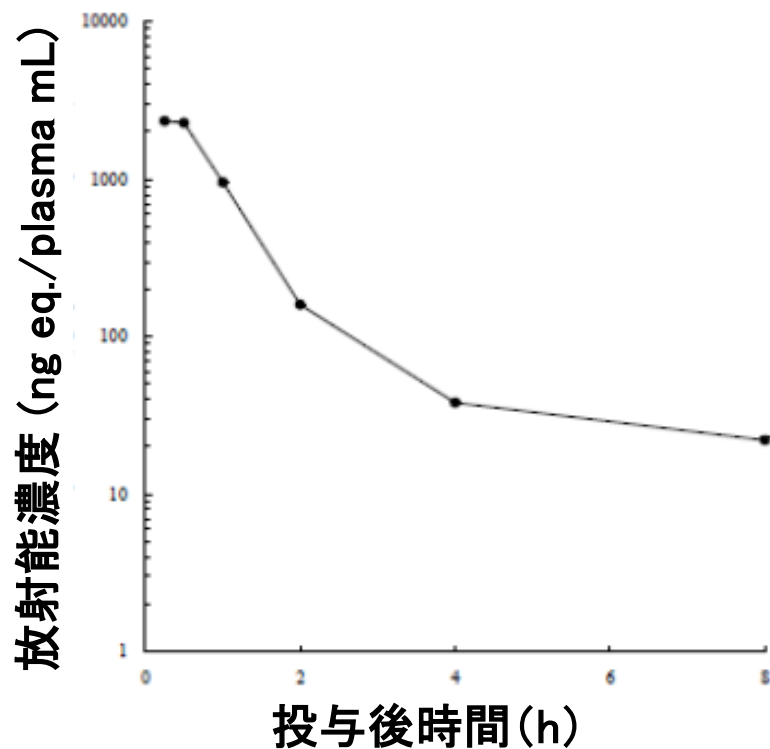
1. 実験動物(有色ラットなど)を用いた体内分布データの収集(全身オートラジオグラフィ法、解剖法)
2. 臓器内濃度データを% of Doseの値に換算
3. 臓器重量/体重比が動物とヒト間で異なるので、% of Dose データを下記の式で補正

$$\% \text{ of Dose}_{human} = \% \text{ of Dose}_{rat} \times \frac{(\text{Organ Weight/B.W.})_{human}}{(\text{Organ Weight/B.W.})_{rat}}$$

4. OLINDAを起ち上げ、適切なファントム(成人男子)を選択し、投与放射エネルギーを入力後、3で得た% of Doseデータを入力
5. 投与放射エネルギーに応じた内部被ばく線量が得られる。

雄性Long Evansラット(有色ラット)に¹⁴C-アセトアミノフェンを経口投与後の濃度推移

定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定するために、¹⁴C放射性標識体を投与した時点を0時点とし、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した。



ヒト換算分布データ(% of Dose)

Tissue	% of Dose					Input in OLINDA
	15 min	1 h	4 h	24 h	48 h	
Blood	10.852	1.936	0.296	0.016	0.000	Others
Brain	0.843	0.134	0.009	0.000	0.000	○
Eyeball	0.006	0.002	0.000	0.000	0.000	Others
Mandibular gland	0.108	0.016	0.002	0.000	0.000	Others
Thymus	0.013	0.002	0.000	0.000	0.000	○
Heart	0.222	0.034	0.004	0.000	0.000	○
Lung	1.261	0.271	0.034	0.000	0.000	○
Liver	3.995	0.636	0.201	0.054	0.034	○
Kidney	3.209	0.484	0.068	0.005	0.000	○
Spleen	0.095	0.020	0.003	0.000	0.000	○
Pancreas	0.098	0.019	0.002	0.000	0.000	○
Fat	4.187	1.067	0.160	0.000	0.000	Others
Skeletal muscle	14.954	2.470	0.407	0.000	0.000	○
Skin	3.464	0.735	0.127	0.016	0.013	Others
Bone marrow	0.953	0.159	0.025	0.000	0.000	○
Testis	0.011	0.006	0.001	0.000	0.000	○
Stomach	1.013	0.136	0.024	0.000	0.000	○
Small intestine wall	1.729	0.370	0.290	0.006	0.000	○
Large intestine & its segments	0.466	0.159	0.600	0.029	0.000	○
Urinary bladder	0.905	0.361	0.014	0.000	0.000	○
Total of Other Tissues	18.626	3.757	0.585	0.032	0.013	-

Screenshot of OLINDA program

Disintegrations Calculator null

$$\text{Activity}(t) = A \cdot \exp(-at) + B \cdot \exp(-bt) + C \cdot \exp(-ct)$$



Title: Liver

Time (Hr)	Obsvd %ID	Model %ID	Model/Obsv	Weight
2.50E-1	3.89E+0	3.89E+0	1.00E+0	1.0
1.00E+0	6.36E-1	6.40E-1	1.01E+0	1.0
4.00E+0	2.01E-1	1.83E-1	1.09E+1	1.0
2.40E+1	5.40E-2	8.27E-2	1.18E+0	1.0
4.80E+1	9.40E-2	2.77E-2	5.14E+1	1.0
				1.0
				1.0
				1.0
				1.0
				1.0
				1.0

Squared Error = 1.3E-4
R Squared = 10.00E-1
Iteration = 1 of 100

Phys Half Life (Hr) = 53229180
Num Disintegrations = 1.01E-2
Integral Start Time = 0.0
Integral End Time = 416300.0

- Liver
- Lungs
- Muscle
- Ovaries
- Pancreas

Data are decay corrected

A 7.87E+0
 B 8.68E-2
 C 1.72E-1

 a 2.98E+0
 b 2.48E-2
 c 1.02E-1



Refresh Open Data Clear Screen
Fit Save Data Clear Organs
Done Show Help Auto Validate

放射エネルギー (% of Dose) - 時間のフィッティング例 (肝臓)

Disintegrations Calculator null

Activity(t)=A*exp(-at)+B*exp(-bt)+C*exp(-ct)

Title : Liver

Time (Hr)	Obsvd %ID	Model %ID	Model/Obv	Weight
2.50E-1	3.98E+0	0.00	0.00	1.0
1.00E+0	6.38E-1	0.00	0.00	1.0
4.00E+0	2.01E-1	0.00	0.00	1.0
2.40E+1	5.40E-2	0.00	0.00	1.0
4.80E+1	3.40E-2	0.00	0.00	1.0
				1.0
				1.0
				1.0
				1.0
				1.0

Squared Error = 0.00
 R Squared = 0.00
 Iteration = 0 of 100

Phys Half Life (Hrs) = 0.00
 Num Disintegrations = 0.00
 Integral Start Time = 0.0
 Integral End Time = 438300.0

Heart Contents
 Heart Wall
 Kidneys
 Liver
 Lungs

Data are decay corrected

A
 B
 C
 a
 b
 c

Refresh Open Data Clear Screen
 Fit Save Data Clear Organs
 Done Show Help Auto Validate

$$\int_0^{\infty} A(t) dt = \frac{A}{a} + \frac{B}{b} + \frac{C}{c}$$

^{14}C -アセトアミノフェンによる被ばく線量

Target Organ	ED Cont.	Target Organ	ED Cont.
Adrenals	3.68×10^{-7}	Muscle	3.62×10^{-7}
Brain	3.63×10^{-7}	Pancreas	7.11×10^{-7}
Breasts	6.12×10^{-6}	Red Marrow	3.24×10^{-5}
Gallbladder Wall	0	Osteogenic Cells	1.72×10^{-6}
LLI Wall	1.47×10^{-5}	Skin	1.22×10^{-6}
Small Intestine	4.39×10^{-6}	Spleen	3.82×10^{-7}
Stomach Wall	7.87×10^{-5}	Testes	2.77×10^{-5}
ULI Wall	1.27×10^{-5}	Thymus	3.41×10^{-7}
Heart Wall	0	Thyroid	6.12×10^{-6}
Kidneys	7.61×10^{-5}	Urinary Bladder Wall	4.09×10^{-5}
Liver	5.85×10^{-5}	Total Body	0
Lungs	4.48×10^{-5}	Effective Dose,	4.09×10^{-4}
		mSv/MBq ($\mu\text{Sv}/\mu\text{Ci}$)	(0.0151)

^{14}C (HL, 5,730 yr; β^- , 0.156 MeV), Adult Male

^{14}C -アセトアミノフェン(200 nCi)投与した時の推定放射線内部被曝線量は: **約0.003 μSv**

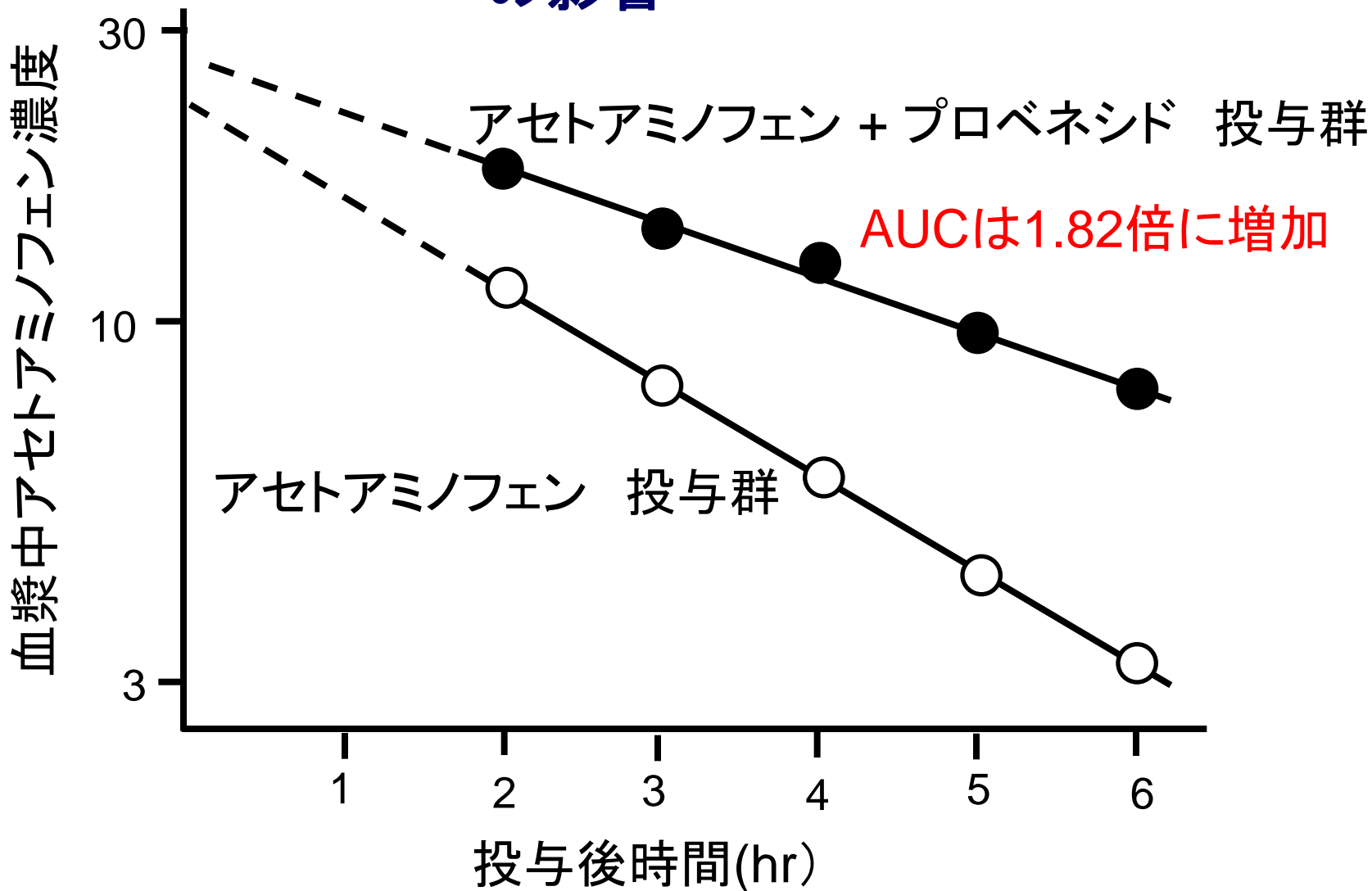
$$0.0151 (\mu\text{Sv}/\mu\text{Ci}) \times 200 (\text{nCi}) = 0.0032 (\mu\text{Sv})$$

一般公衆の被曝線量限度 1 mSvの約30万分の1であり、大きな問題とはならない。

ただし、

実際のマイクロドーズ試験ではプロベネシド併用群が存在し、アセトアミノフェン濃度は上昇すると考えられる。このときの推定値も計算し、公表すべきである。

アセトアミノフェン血中濃度に対するプロベネシドの影響



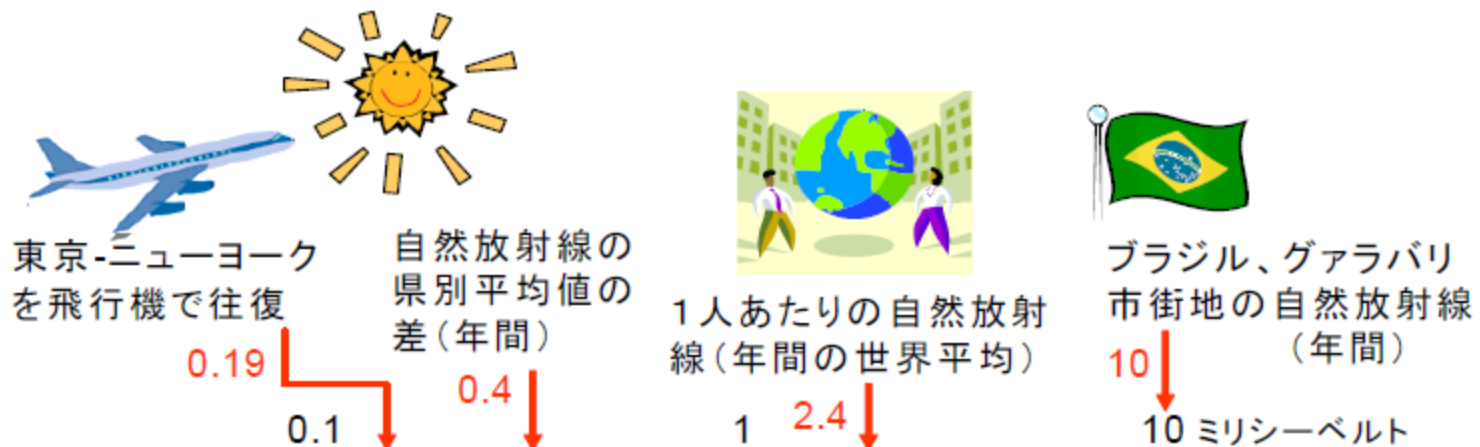
^{14}C -アセトアミノフェン(200 nCi)投与した時の推定放射線内部被曝線量は: **約0.003 μSv**

プロベネシドを併用した場合は、その1.82倍
 $0.0032 (\mu\text{Sv}) \times 1.82 = 0.0058 (\mu\text{Sv})$

一般公衆の被曝線量限度 1 mSvの約18万分の1であり、大きな問題とはならない。

身のまわりの放射線を比べてみると

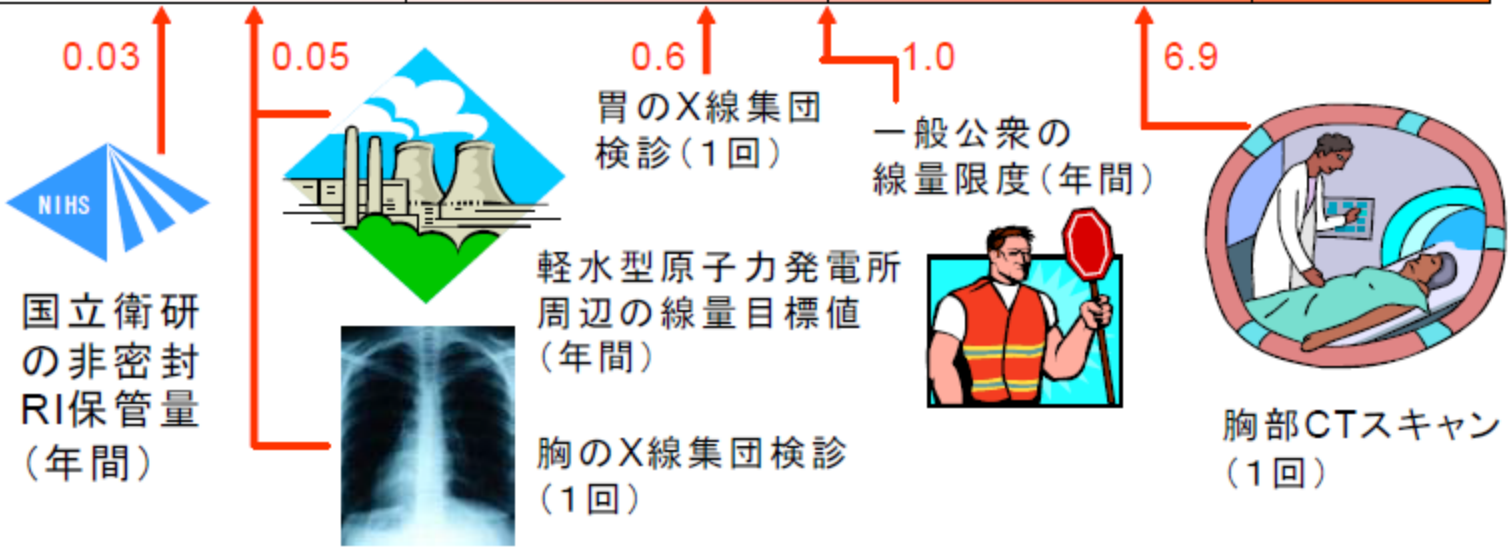
自然放射線



実効線量当量



人工放射線



- 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。

内部被ばく線量の動物種差補正

内部被ばく線量はAUCに比例する。

未変化体の場合(ヒトと動物で同投与量)

$$AUC_{human} = \frac{Dose}{CL_{human}} \quad AUC_{rat} = \frac{Dose}{CL_{rat}}$$

従って、

$$AUC_{human} = \frac{AUC_{rat} \cdot CL_{rat}}{CL_{human}}$$

AUCを内部被ばく線量(IRD: internal radiation dose)に置き換えると、**未変化体**については、

$$IRD_{human} = IRD_{rat} \cdot \frac{CL_{rat}}{CL_{human}}$$

内部被ばく線量の動物種差補正

総放射能の場合、総放射能 = 未変化体 + 複数の代謝物

未変化体と代謝物のクリアランスは異なる。

従って、総放射能(RI)については計算が複雑になる。

内部被ばく線量の動物種差補正

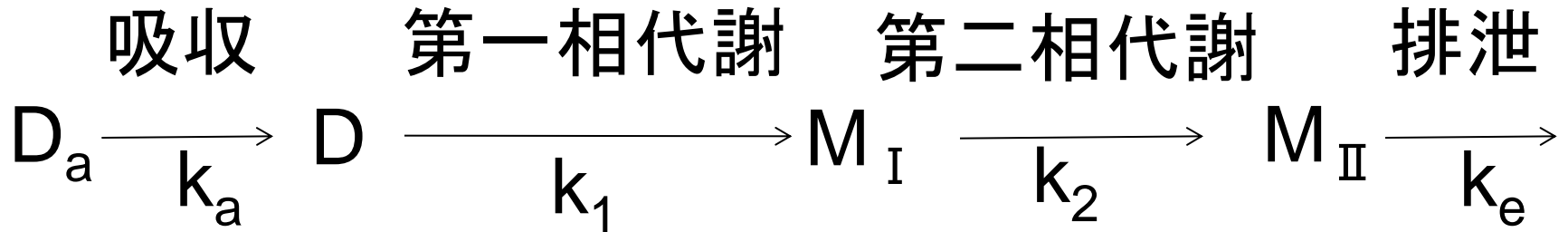
総放射能の場合、総放射能 = 未変化体 + 複数の代謝物



$$\begin{array}{l}
 IRD_{human,RI} = \frac{IRD_{rat,D} \cdot CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} + \frac{IRD_{rat,M_I} \cdot CL_{rat,M_I}}{CL_{human,M_I}} + \frac{IRD_{rat,M_{II}} \cdot CL_{rat,M_{II}}}{CL_{human,M_{II}}} \\
 \text{未変化体} \qquad \qquad \qquad \text{第一相代謝物} \qquad \qquad \qquad \text{第二相代謝物}
 \end{array}$$


右辺の各項は不明のものが多く、
計算することができない！

薬物代謝における一般的な経路

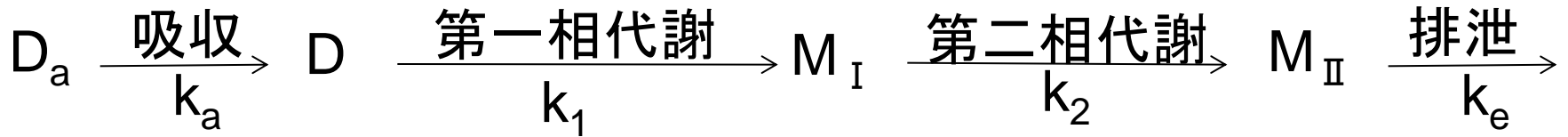


D_a : 未吸収薬物, D : 未変化体, M_I : 第一相代謝物, M_{II} : 第二相代謝物, k_a, k_1, k_2, k_e : 速度定数

直列で進行するプロセスには律速段階が存在し、プロセス全体の進行速度は律速段階の進行速度となる。

$$k_a > k_e > k_2 > k_1$$


薬物代謝における一般的な経路



D_a : 未吸収薬物, D : 未変化体, M_I : 第一相代謝物, M_{II} : 第二相代謝物,
 k_a, k_1, k_2, k_e : 速度定数(通常, k_a が最も大きく, k_1 が最も小さい)

$$\frac{dD_a}{dt} = -k_a D_a \quad \text{-----} \quad \textcircled{1}$$

$$\frac{dD}{dt} = k_a D_a - k_1 D \quad \text{-----} \quad \textcircled{2}$$

$$\frac{dM_I}{dt} = k_1 D - k_2 M_I \quad \text{-----} \quad \textcircled{3}$$

$$\frac{dM_{II}}{dt} = k_2 M_I - k_e M_{II} \quad \text{-----} \quad \textcircled{4}$$

未変化体および代謝物の血中濃度式

未変化体

$$(k_a > k_e > k_2 > k_1)$$

$$C_D = A \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$A = \frac{k_a X_0}{V_{dD}(k_a - k_1)}$$

第一相代謝物

$$C_{MI} = X \cdot e^{-k_1 \cdot t} + Y \cdot e^{-k_a \cdot t} - Z \cdot e^{-k_2 \cdot t}$$

$$X = \frac{k_a \cdot k_1 \cdot X_0}{V_{dMI}(k_a - k_1)(k_2 - k_1)}, Y = \frac{k_a \cdot k_1 \cdot X_0}{V_{dMI}(k_a - k_1)(k_a - k_2)}, Z = \frac{k_a \cdot k_1 \cdot X_0}{V_{dMI}(k_2 - k_1)(k_a - k_2)}$$

第二相代謝物

$$C_{MII} = O \cdot e^{-k_1 \cdot t} - P \cdot e^{-k_2 \cdot t} + Q \cdot e^{-k_e \cdot t} - R \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

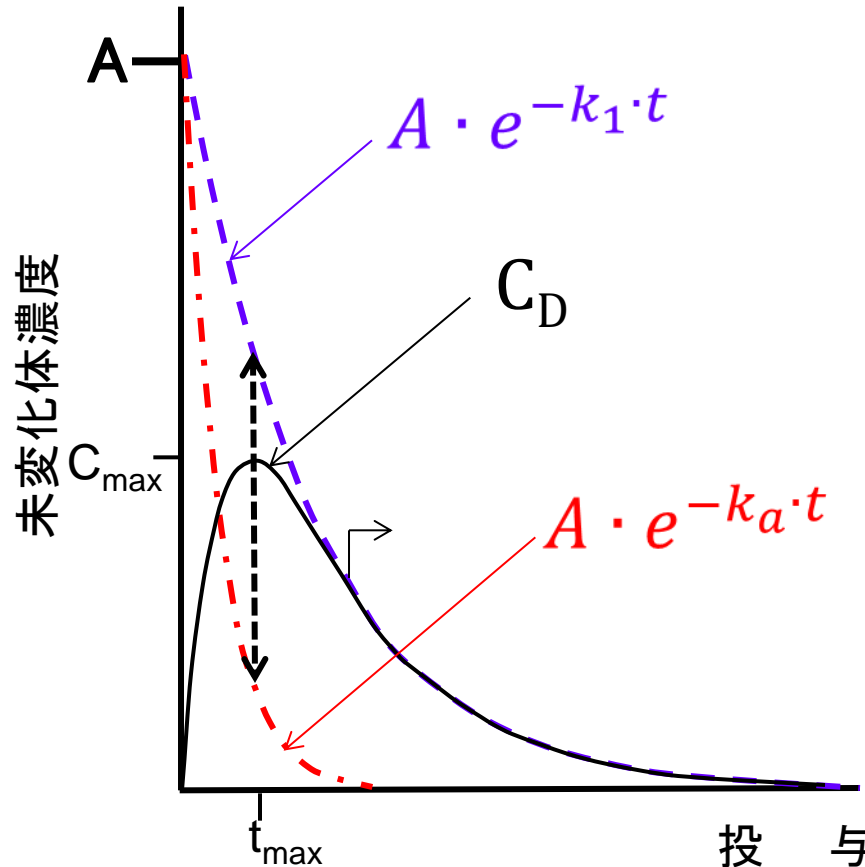
$$O = \frac{k_a k_1 k_2 X_0}{V_{dMII}(k_a - k_1)(k_2 - k_1)(k_e - k_1)}, P = \frac{k_a k_1 k_2 X_0}{V_{dMII}(k_e - k_2)(k_2 - k_1)(k_a - k_2)},$$
$$Q = \frac{k_a k_1 k_2 X_0}{V_{dMII}(k_e - k_2)(k_e - k_1)(k_a - k_e)}, R = \frac{k_a k_1 k_2 X_0}{V_{dMII}(k_a - k_1)(k_a - k_2)(k_a - k_e)}$$

未変化体の血中濃度-時間曲線

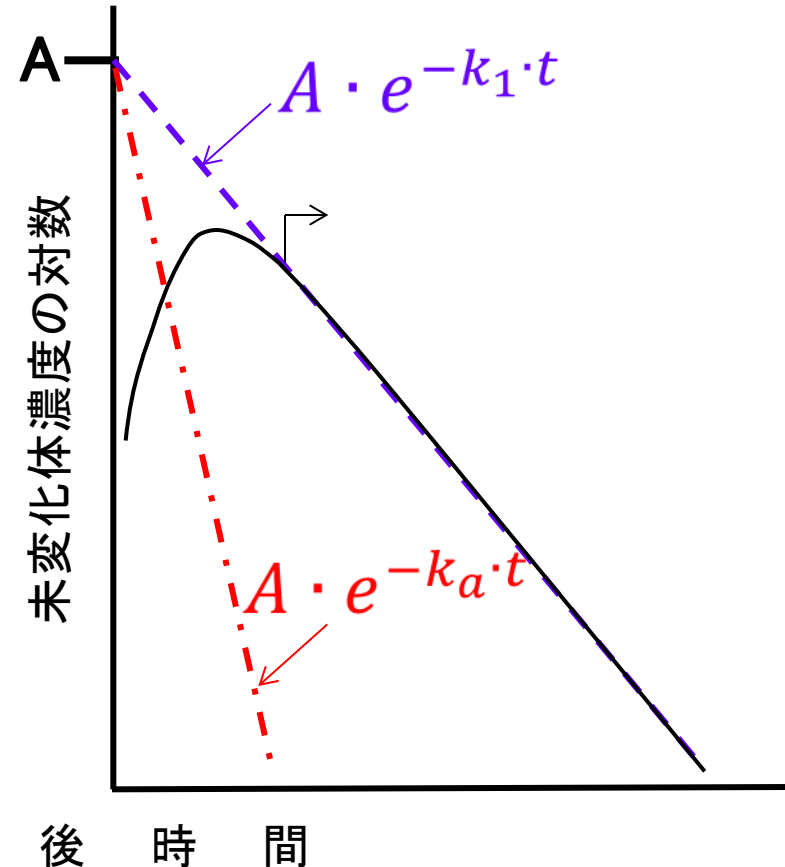
$$C_D = A \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$A = \frac{k_a X_0}{V_{dD}(k_a - k_1)}$$

通常目盛



片対数(常用対数)目盛



未変化体および代謝物の血中濃度式

未変化体

$$(k_a > k_e > k_2 > k_1)$$

$$C_D = A \cdot (e^{-k_1 \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$
$$= A \cdot e^{-k_1 \cdot t}$$

第一相代謝物

$$C_{MI} = X \cdot e^{-k_1 \cdot t} + Y \cdot e^{-k_a \cdot t} - Z \cdot e^{-k_2 \cdot t}$$
$$= X \cdot e^{-k_1 \cdot t}$$

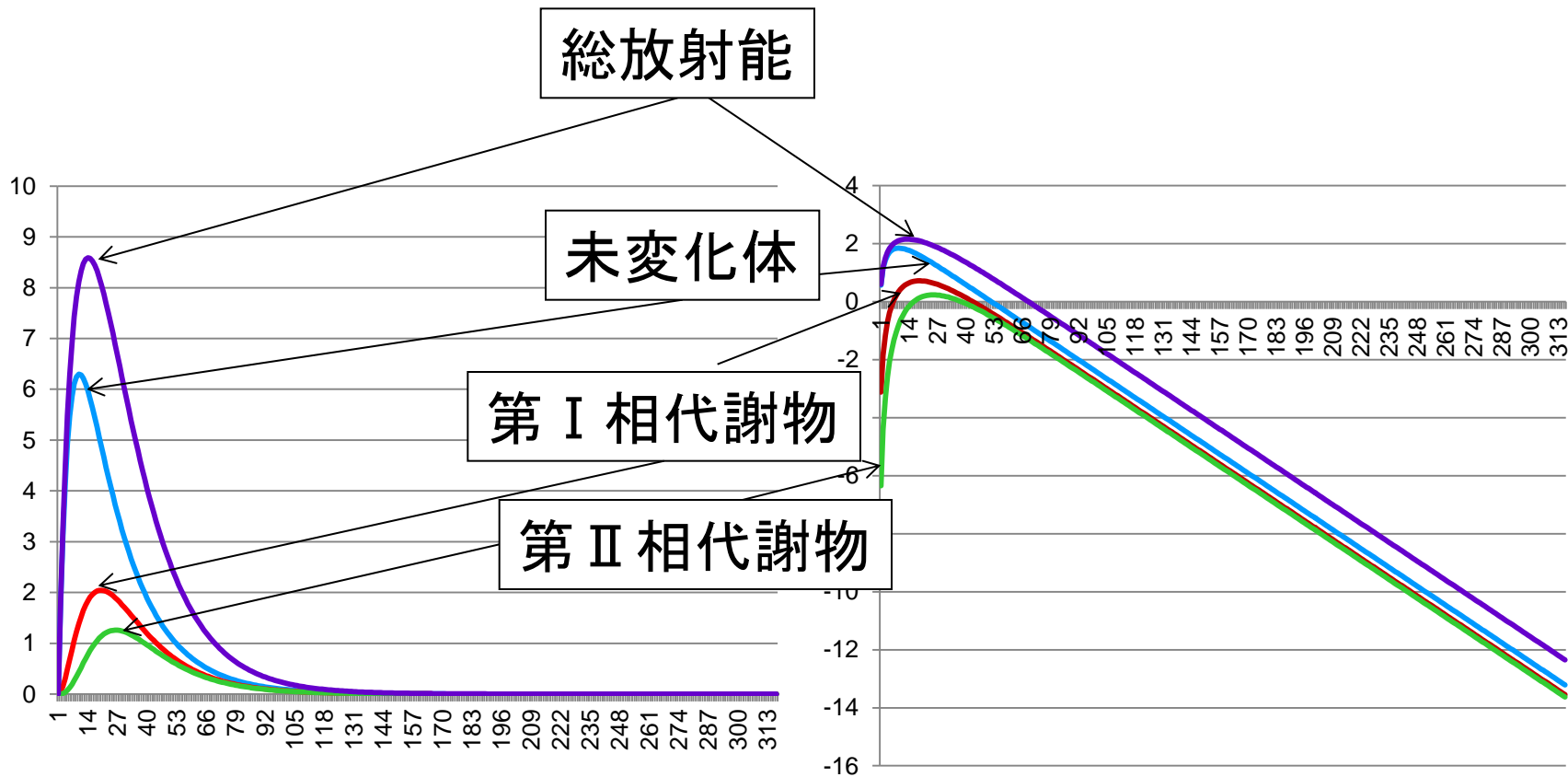
第二相代謝物

$$C_{MII} = 0 \cdot e^{-k_1 \cdot t} - P \cdot e^{-k_2 \cdot t} + Q \cdot e^{-k_e \cdot t} - R \cdot e^{-k_a \cdot t}$$
$$= 0 \cdot e^{-k_1 \cdot t}$$

律速段階の存在のため代謝物のCLは未変化体のCLとなる。

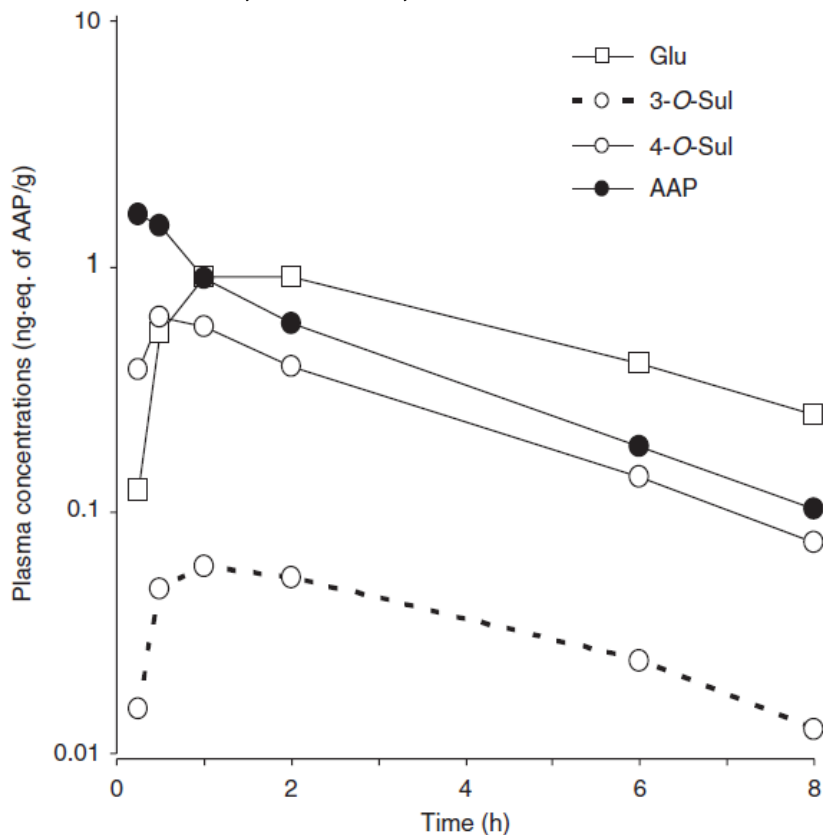
シミュレーション結果

$$(k_a > k_e > k_2 > k_1)$$

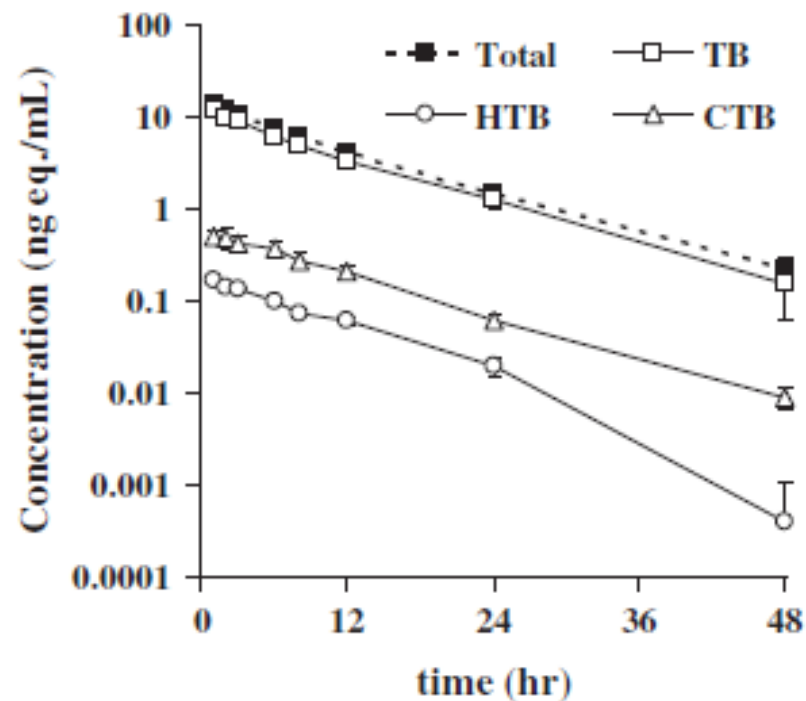


^{14}C -アセトアミノフェンおよび ^{14}C -トルブタミドのMD試験結果

^{14}C -アセトアミノフェン



^{14}C -トルブタミド



(a) Subjects with CYP2C9*1/*1

Tozuka, Z., et al. *Clin. Pharmacol., Ther.*, **88**, 824-830 (2010).

Ikeda, T., et al. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **49**, 642-648 (2013).

内部被ばく線量の動物種差補正

$$IRD_{human,RI} = \frac{IRD_{rat,D} \cdot CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} + \frac{IRD_{rat,M_I} \cdot CL_{rat,M_I}}{CL_{human,M_I}} + \frac{IRD_{rat,M_{II}} \cdot CL_{rat,M_{II}}}{CL_{human,M_{II}}}$$

未変化体
第一相代謝物
第二相代謝物

律速段階の存在のために、

$$CL_{rat,D} = CL_{rat,M_I} = CL_{rat,M_{II}}$$

$$CL_{human,D} = CL_{human,M_I} = CL_{human,M_{II}}$$

$$\begin{aligned}
 IRD_{human,RI} &= \frac{IRD_{rat,D} \cdot CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} + \frac{IRD_{rat,M_I} \cdot CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} + \frac{IRD_{rat,M_{II}} \cdot CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} \\
 &= \frac{CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} (IRD_{rat,D} + IRD_{rat,M_I} + IRD_{rat,M_{II}}) \\
 &= \frac{CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} \cdot IRD_{rat,RI}
 \end{aligned}$$

内部被ばく線量の動物種差補正

ヒトIRD推定値

$$= \text{ラットデータに基づく}IRD\text{計算値} \cdot \frac{\text{未変化体の}CL_{tot}\text{(ラット)}}{\text{未変化体の}CL_{tot}\text{(ヒト)}}$$

APDDの提案

$$IRD_{human,RI} = \frac{CL_{rat,D}}{CL_{human,D}} \cdot IRD_{rat,RI}$$

ヒトと実験動物では消失過程(クリアランス)での種差が大きいことが知られている。

種差に基づく内部被ばく線量の補正を下記の式で行う。

ヒト内部被ばく線量推定値(ラットデータに基づく)

= OLINDAによる推定値 × 未変化体のクリアランス比
(ラット/ヒト)

終