

審査報告書

平成 25 年 4 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ヨウ化カリウム丸 50mg 「日医工」
[一 般 名]	ヨウ化カリウム
[申 請 者 名]	日医工株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 20 日
[剤形・含量]	1 丸中にヨウ化カリウムを 50mg 含有する丸剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）及び（6）新効能・新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速処理（平成 25 年 2 月 20 日付薬食審査発 0220 第 5 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 4 月 15 日

[販 売 名] ヨウ化カリウム丸 50mg 「日医工」
[一 般 名] ヨウ化カリウム
[申 請 者 名] 日医工株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料（公表文献等）から、本剤の放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減作用は期待でき、また、本剤投与によるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 甲状腺腫（甲状腺機能亢進症を伴うもの）
下記疾患に伴う喀痰喀出困難
慢性気管支炎、喘息
第三期梅毒
放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減

（下線部追加）

[用法・用量] 甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫には、ヨウ化カリウムとして 1 日 5～50mg を 1～3 回に分割経口投与する。
この場合は適応を慎重に考慮すること。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
慢性気管支炎及び喘息に伴う喀痰喀出困難並びに第三期梅毒には、ヨウ化カリウムとして通常成人 1 回 0.1～0.5g を 1 日 3～4 回経口投与する。
なお、いずれの場合も、年齢、症状により適宜増減する。
放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減には、ヨウ化カリウムとして通常 13 歳以上には 1 回 100mg、3 歳以上 13 歳未満には 1 回 50mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満には 1 回 32.5mg、新生児には 1 回 16.3mg を経口投与する。

（下線部追加、二重線部削除）

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ヨウ化カリウム丸 50mg 「日医工」
[一 般 名]	ヨウ化カリウム
[申 請 者 名]	日医工株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 2 月 20 日
[剤形・含量]	1 丸中にヨウ化カリウムを 50mg 含有する丸剤
[申請時効能・効果]	甲状腺腫（甲状腺機能亢進症を伴うもの） 下記疾患に伴う喀痰喀出困難 慢性気管支炎、喘息 第三期梅毒 <u>甲状腺への放射性ヨウ素取り込み予防・防止</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫には、ヨウ化カリウムとして 1 日 5 ～50mg を 1～3 回に分割経口投与する。 この場合は適応を慎重に考慮すること。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> 慢性気管支炎及び喘息に伴う喀痰喀出困難並びに第三期梅毒には、ヨ ウ化カリウムとして通常成人 1 回 0.1～0.5g を 1 日 3～4 回経口投与す る。 なお、 <u>いずれの場合も、</u> 年齢、症状により適宜増減する。 <u>甲状腺への放射性ヨウ素取り込みの予防・防止には、ヨウ化カリウム</u> <u>として通常 13 歳以上 40 歳未満には 1 回 100mg、3 歳以上 13 歳未満に</u> <u>は 1 回 50mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満には 32.5mg、新生児には 16.3mg</u> <u>を経口投与する。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加、二重線部削除)
[特記事項]	迅速処理（平成 25 年 2 月 20 日付薬食審査発 0220 第 5 号、厚生労働省 医薬食品局審査管理課長通知）

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）にお
ける審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

原子炉施設等において原子力災害が発生した場合、放射性物質として気体状のクリプトン、
キセノン等の希ガスと共に、揮発性の放射性ヨウ素（¹³¹I 等）が周辺環境に大量に放出されるこ
とが想定される。放射性ヨウ素は吸入等により体内に取り込まれると、甲状腺に選択的に集積

し、放射線の内部被曝により甲状腺がん等を発生させる可能性が指摘されている（Nature 359: 21-22, 1992 等）。この内部被曝に対しては、放射性崩壊をしないヨウ素（ ^{127}I ）を含有するヨウ素剤（以下、「安定ヨウ素剤」）を予防的に服用することで、放射性ヨウ素の甲状腺への集積を抑制し、甲状腺の内部被曝を低減できることが報告されている（Health Phys 7: 127-149, 1962 等）。

原子力災害時における安定ヨウ素剤の予防的服用については、世界保健機関（WHO）及び米国食品医薬品局（FDA）がガイドライン等をそれぞれ公表^{1, 2}しており、具体的な薬剤としてヨウ化カリウム（以下、「KI」）を挙げている。また、2013 年 2 月時点で、米国において原子力災害時における甲状腺への放射性ヨウ素の取り込み阻害を目的とした効能・効果で KI を含有する錠剤及び液剤が承認されており、ドイツ、カナダ、イギリス、フランス等においても同様の効能・効果で錠剤が承認されている。

本邦においても、2002 年 4 月に原子力安全委員会³が取り纏めた「原子力災害時における安定ヨウ素剤予防服用の考え方について」（以下、「国内ガイドライン」）において、放射性ヨウ素による甲状腺内部被曝の予防剤として KI が記載されている。国内ガイドライン等を踏まえて、原子力施設近隣の一部の地方公共団体では KI 丸（以下、「本剤」）と粉末剤を含めた KI 製剤の備蓄がなされているが、本邦で承認されている KI 製剤は、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防に関する効能・効果は有していない。2012 年 10 月に原子力規制委員会が取り纏めた「原子力災害対策指針」では、安定ヨウ素剤の予防的服用は、屋内退避、避難、飲食物の摂取制限等の防護措置とともに内部被曝に対する防護措置の一つに位置付けられ、特に、安定ヨウ素剤の事前の配布が検討課題とされている⁴。現在、国、地方公共団体等により、「原子力災害対策指針」に基づく原子力災害事前対策として、防災計画の整備が行われつつある。

以上の国内外の状況を考慮し、申請者は、国内外の成書、ガイドライン、公表文献等のエビデンス等から、本剤の放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝に対する予防薬としての有効性及び安全性に係る根拠資料を纏めることにより、本剤の効能・効果及び用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。なお、本剤は海外で承認を取得していない。また、本申請については、厚生労働省より機構宛に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 25 年 2 月 20 日 薬食審査発 0220 第 5 号「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」）が発出されており、迅速な処理が求められている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

¹ Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents Update 1999, World Health Organization, Geneva, 1999

² Guidance. Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research(CDER), December 2001

³ 現原子力規制委員会

⁴ 平成 25 年 2 月 27 日付けで改定された「原子力災害対策指針」に、平時から地方公共団体が事前に住民に対し安定ヨウ素剤を配布することができる体制を整備する旨が記載された

本申請に際して評価資料は提出されておらず、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みに対するヨウ化カリウム（以下、「KI」）の作用を検討した公表文献が効力を裏付ける試験の参考文献として提出された。提出された資料のうち、主な試験成績は以下のとおりであった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ^{125}I 負荷マウスにおける甲状腺への ^{125}I 取り込み阻害作用 (4.5.1: Health Phys 92: 396-406, 2007)

雌性マウスに ^{125}I 標識ヨウ化ナトリウム（以下、「 Na^{125}I 」）(520kBq) を単回筋肉内投与し、 Na^{125}I 投与 1 時間前に KI 2.25、6.75、11.25 又は 22.5 $\mu\text{g/g}$ 体重を単回経口投与した。 Na^{125}I 投与 1 時間後における甲状腺の放射エネルギーを測定した結果、KI は甲状腺の放射エネルギーを用量依存的に抑制した。

2) ^{131}I 負荷ラットにおける甲状腺への ^{131}I 取り込み阻害作用 (4.5.2: Health Phys 65: 545-549, 1993)

雄性ラットに ^{131}I 標識ヨウ化ナトリウム（以下、「 Na^{131}I 」）(74kBq/100g BW) を単回腹腔内投与し、 Na^{131}I 投与 2 時間前、投与 0、2、4、6 又は 8 時間後に KI 200 $\mu\text{g}/100\text{g BW}$ を単回腹腔内投与した。 Na^{131}I 投与 24 時間後の甲状腺への放射能分布率⁵（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、対照群⁶と KI 各投与群（ Na^{131}I 投与 2 時間前、0、2、4、6、8 時間後投与群）で、それぞれ 35.1 $\pm$ 5.1、0.7 $\pm$ 0.4、0.4 $\pm$ 0.1、8.2 $\pm$ 1.7、11.4 $\pm$ 1.1、19.5 $\pm$ 1.4、30.2 $\pm$ 1.0%であり、 Na^{131}I 投与 6 時間後までに投与した KI 群では対照群と比較して有意に放射能分布率が抑制された。

<審査の概略>

(1) 有効性及び作用機序について

機構は、以下のように考える。

今般提出された参考文献における試験成績から、KI が放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを阻害することは期待できると考える。また、その作用機序としては、安定ヨウ素の血中濃度を上昇させることにより、①ナトリウム-ヨウ素共輸送体を介した甲状腺濾胞細胞へのヨウ素取り込みにおける競合的阻害作用、及び②甲状腺機能低下作用（Wolff-Chaikoff 効果）に伴う甲状腺濾胞細胞へのヨウ素の取り込み抑制作用を介して、放射性ヨウ素の甲状腺濾胞細胞への選択的な集積を減少させるものと考えられる（Endocrinology 140: 3404-3410, 1999 等）。

(ii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して評価資料は提出されておらず、KI の単回投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の公表論文等が参考文献として提出されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.5.5、4.5.6 及び 4.5.8 : J Pharmacol Exp Ther 120: 171-178, 1957、Int J Biomed & Health Sci 5: 95-102, 2009 及び IFA GESTIS Substance database)

KI の経口投与による LDLo は、マウスで 1,862mg/kg BW、ウサギで 916mg/kg BW とされ、LD₅₀ はラットで 4,340mg/kg BW とされている。マウスでは 1,500mg/kg BW の用量で顕著な体重減少、脱毛、嗜眠等が認められた。

⁵ Na^{131}I 投与 24 時間後における甲状腺の放射エネルギーの投与放射エネルギーに対する百分率 (%)

⁶ 対照群には生理食塩水を投与

(2) 生殖発生毒性試験 (4.5.7 : Food Chem Toxicol 22: 963-970, 1984)

雌雄ラットに KI 0、0.025、0.05 及び 0.1% (w/w) を、雄は交配前 14 日から交配期間まで、雌は交配前 14 日から交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて混餌投与し、離乳後の児動物には親動物と同様の濃度で 90 日齢まで混餌投与した結果、0.1% (約 90mg/kg/日) 群では親動物の体重及び摂餌量の影響は軽度であり、死亡率、受胎能、妊娠維持、妊娠期間等に影響は認められなかったが、同腹児数の減少が認められた。また、出生児 (F₁) では、0.05%群以上で用量依存性の体重増加抑制 (90 日齢まで持続)、0.1%群では死亡率の増加 (出生直後から生後 24 日齢まで) 及び脳 (延髄-橋領域) 重量の低値が認められた。また、行動発達検査において、KI 投与群で聴覚性驚愕反応の発達遅延、嗅覚性方向反応の遅延、水泳協調運動の成熟遅延等が認められた。なお、身体的発達指標には影響は認められず、自発運動の早期評価項目にも影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 小児等に対する安全性について

機構は、提出された限られた試験成績から、本剤を小児等に投与した際の毒性評価を適切に判断することは困難であると考えたものの、生殖発生毒性試験の成績では児動物に低体重や行動発達の遅延等の影響が認められていることから、本剤を小児等、特に新生児に投与した場合に成長や発達過程に何らかの影響が生じる可能性は否定できないと考える (臨床使用時における注意喚起等については、「4. 臨床に関する資料<審査の概略> (6) 特別な集団について 1) 小児等について」の項参照)。

4. 臨床に関する資料

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みに対するヨウ化カリウム (以下、「KI」) の作用を検討した臨床薬理試験に関する公表文献、国内外の成書、ガイドライン、総説等が提出された。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みに対する KI の作用を検討した公表文献を検索及び選定した結果、国内 1 報及び海外 11 報が提出された。選定された公表文献のうちの主な⁷試験成績の概略を以下に示す。

<提出された資料の概略>

(1) 国内

1) 5.4.15 : J Radiat Res 45: 201-204, 2004

15 歳から 59 歳の甲状腺機能亢進症を呈する者を対象に、¹²³I の甲状腺への取り込みに対する KI (50、100mg) の効果が検討された。

⁷ 資料の概略に主な試験成績を記載した文献のほか、以下の文献が提出された。
5.4-16 : Health Phys 7:127-149, 1962、5.4-17 : Health Phys 7: 125-126, 1962、5.4-18 : Health Phys 9: 537-538, 1963、5.4-20 : Health Phys 12: 1021-1025, 1966、5.4-23 : Eur J Nucl Med Mol Imaging 29: 1311-1316, 2002、5.4-24 : Eur J Nucl Med Mol Imaging 30: 554-561, 2003

^{123}I (7.4MBq、半減期 13.3h) を経口投与した 1 時間後に KI 50 又は 100mg を経口投与し、 ^{123}I 投与 3 及び 24 時間後の甲状腺の放射エネルギーがガンマカメラで測定された。

甲状腺における ^{123}I の取り込み減少率⁸⁾は、KI 50mg 群 (4 例) では 3 及び 24 時間時点でそれぞれ 59.6 及び 79.5%であり、KI 100mg 投与群 (4 例) ではそれぞれ 55.5 及び 73.3%であり、両群で KI 非投与時と比較して ^{123}I の取り込みが低下した。

(2) 海外

以下の試験成績における数値は、特に言及しない限り、平均値±標準偏差で示している。

1) 5.4.1-19 : Nuclearmedizin 5: 256-261, 1966

甲状腺疾患及びヨウ素代謝に影響を及ぼすような他疾患が認められない成人 70 例を対象に、 ^{131}I の甲状腺への取り込みに対する KI (5~90mg) の効果が検討された。

^{131}I (10 μCi) 投与 2 及び 24 時間後の甲状腺への ^{131}I 取り込み率 (計算式の詳細は不明) の結果は、表 1 のとおりであった。

<表 1 ^{131}I 投与 2 及び 24 時間後の甲状腺への ^{131}I 取り込み率>

群	KI 投与量 (mg)	^{131}I 投与に対する KI 溶液の投与時期	^{131}I 投与後の経過時点における甲状腺への ^{131}I 取り込み率 (%)	
			2 時間後	24 時間後
対照群	—	—	9.2±2.1	32.1±3.8
1	5	同時	8.4±2.0	14.2±2.7
2	10		5.9±2.5	4.9±2.4
3	20		6.1±2.7	2.5±0.5
4	40		3.7±0.9	2.6±0.4
5	80		4.1±1.7	1.4±0.6
6	40	2 時間前	3.6±1.2	1.5±0.2
7	80		2.6±0.6	1.4±0.4
8	40+10	12 時間前 ^{a)}	1.8±0.6	2.2±0.6
9	80+10		1.7±0.8	2.1±0.6
10	40	1 時間後	9.7±1.9	8.6±2.2

n=6 (対照群は n=10)、平均値±標準偏差

a) ^{131}I 投与 12 時間前に 40 又は 80mg が投与され、 ^{131}I 投与と同時に 10mg が追加投与された。

2) 5.4.1-21 : JAMA 200: 1036-1040, 1967

健康成人 39 例を対象に、 ^{131}I の甲状腺への取り込みに対する KI (5~1,000mg) の効果が検討された。

^{131}I (1.5nCi) 標識ヨウ化ナトリウム (以下、「Na ^{131}I 」) 水溶液を経口投与したときの、24 時間後における前頸部 (甲状腺) の放射エネルギーがヨウ化ナトリウム (以下、「NaI」) シンチレーション検出器で測定された。その後、再び Na ^{131}I 水溶液を経口投与すると同時 (1 時間前を含む) 又は投与 1 から 6 時間後に、KI 溶液 5 (1 例)、25 (4 例)、50 (5 例)、100 (18 例: 同時投与は 13 例)、200 (14 例: 同時投与は 10 例) 又は 1,000mg (4 例) が経口投与され、Na ^{131}I 投与 24 時間後における前頸部 (甲状腺) の放射エネルギーが同様に測定された。

KI 100mg 同時投与群 (13 例) において、KI 非投与時及び投与時の ^{131}I 取り込み率⁹⁾は、それぞれ 29±11 及び 0.6±0.5%であり、KI 投与による取り込み減少率⁸⁾は 98±3%であった。また、KI 200mg 同時投与群 (10 例) では、それぞれ 25±8 及び 0.3±0.3%であり、取り込み減少率⁸⁾

⁸⁾ (KI 非投与時の取り込み量 - KI 投与時の取り込み量) / KI 非投与時の取り込み量 × 100 (%)

⁹⁾ 投与放射エネルギーに対する測定時点での前頸部 (甲状腺) における放射エネルギーの百分率 (%)

は 99±4%であった。有害事象は、200mg までの投与群では報告されなかったが、1,000mg 群では 4 例中 2 例で、KI 投与数時間後に下顎角の不快感と頭痛が発現した。

3) 5.4.1-22 : Health Phys 56: 911-914, 1989

健康成人男性 12 例を対象に、 ^{131}I の甲状腺への取り込みに対する KI (130mg) の効果が検討された。

Na^{131}I (3.7kBq) 溶液を経口投与する 2 時間前に、KI 130mg を経口投与 (6 例) し、 Na^{131}I 投与 24 時間後の甲状腺の放射エネルギーが NaI シンチレーション検出器で測定された。

対照群 (Na^{131}I のみ、6 例) 及び KI 群における 24 時間後の ^{131}I 取り込み率⁹は、それぞれ 10.9±2.9 及び 0.34±0.26%であり、KI 投与による ^{131}I の甲状腺への取り込み減少率⁸は 96.9%であった。

4) 5.4.1-25 : J Clin Endocrinol Metab 96: 3511-3516, 2011

22 歳から 46 歳 (中央値 25 歳) の健康成人 27 例を対象に、 ^{123}I の甲状腺への取り込みに対する KI (100mg) の効果が検討された。

^{123}I (5kBq) を静脈内投与したときの、24 時間後の前頸部 (甲状腺) の放射エネルギーがゲルマニウム半導体検出器で測定された。その 48 時間後に、 ^{123}I (5kBq) を静脈内投与する 24 時間前、投与 2、8 又は 24 時間後に KI 100mg を経口投与し (各 7 例)、 ^{123}I 投与 24 時間後の前頸部 (甲状腺) の放射エネルギーが同様に測定された。

甲状腺への吸収線量の減少率⁸は、 ^{123}I 投与 24 時間前投与群並びに ^{123}I 投与 2、8 及び 24 時間後投与群で、それぞれ 88.7±4.3 並びに 63.8±4.1、21.5±3.1 及び 2.8±3.5%であり、各投与群間で有意な差が認められた (Kruskal-Wallis 検定、 $p<0.001$)。

5) 5.4.44 : New Engl J Med 303:1083-1088, 1980

23 歳から 50 歳 (平均 30 歳) の健康成人 22 例を対象に、 ^{123}I の甲状腺への取り込みに対する NaI^{10} (ヨウ素として 10~100mg、以下同様) の効果が検討された。

NaI 水溶液を単回又は 12 日間反復経口投与し、投与 1、8 及び 12 日目に ^{123}I (10 μCi 又は 20 μCi) 標識ヨウ化ナトリウム (以下、「 Na^{123}I 」) の投与と甲状腺への取り込み率の測定がなされた。取り込みの測定時には、 Na^{123}I を経口投与する 1 から 5 分前に NaI 水溶液を経口投与し、 Na^{123}I 投与 24 時間後の前頸部 (甲状腺) の放射エネルギーが NaI シンチレーション検出器で測定された。

結果は表 2 のとおりであった。安全性について、反復投与中は、8 日目及び 12 日目に血清甲状腺刺激ホルモン (以下、「TSH」) の上昇と血清トリヨードチロニン (以下、「 T_3 」) 及びチロキシン (以下、「 T_4 」) の軽度の低下が観察されたが、投与終了後に前値まで回復した。

¹⁰ KI と NaI は異なる化合物であるものの、ヨウ化物イオンとしての体内挙動は同様と考えられる

<表 2 ^{123}I 投与 24 時間後の甲状腺への ^{123}I 取り込み率>

	ヨウ素投与量 (mg)		^{123}I 投与 24 時間後における 甲状腺への ^{123}I 取り込み率 (%)			
	1 日目	2 日目以降	ベースライン ^{a)}	1 日目	8 日目	12 日目
10mg 群 ^{b)}	10mg	—	19.7±1.7	12.5±1.6	—	
30/10mg 群	30mg	10mg	21.8±2.4	1.5±0.4 [†]	—	4.0±0.3
30/15mg 群 ^{b)}	30mg	15mg	19.4±1.7	0.8±0.1 [†]	1.8±0.2	1.9±0.2
30/30mg 群	30mg	30mg	22.6±3.0	1.2±0.3 [†]	1.3±0.2	1.6±0.2
50/50mg 群	50mg	50mg	19.7±1.1	1.5±0.1 [*]	1.1±0.1	1.2±0.2
100/100mg 群	100mg	100mg	17.2±1.3	0.7±0.06 [*]	0.6±0.04	0.6±0.04

n=5 (30/10mg 群のみ n=2)、平均値±標準誤差

a) NaI の投与を開始する 1 週間前に測定

b) 10mg 群の 5 例は 10mg 単回投与の 6 週間後に、30/15mg 群として NaI と Na^{123}I の投与を受けた

* : $p < 0.01$ (v.s.ベースライン : 対応のある t 検定)

† : $p < 0.01$ (1 日目に 30mg を投与された 3 群の結果を併合、v.s.ベースライン : 対応のある t 検定)

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内外の成書等への記載状況

1) 5.4.42 : 緊急被ばく医療ポケットブック, p.47-52, 財団法人 原子力安全研究協会, 2005

- ・放射性ヨウ素の吸入が想定される場合の防護剤として安定ヨウ素剤 (KI) の予防服用が推奨されている。
- ・放射性ヨウ素の吸入が予想される場合には、妊婦 (特に妊娠中・後期) 及び小児への安定ヨウ素剤投与が重要である。一方、成人では放射性ヨウ素による甲状腺がんのリスクは小さく、特に 40 歳以上の成人に対する安定ヨウ素剤投与の必要性はない。ただし、40 歳以上の成人であっても、妊婦の場合は服用の対象となる。

2) 5.4.38 : Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 9th edition. 894-897; 2004

- ・ (原子力災害時に) KI を速やかに摂取すれば、甲状腺線量を効果的に低減することができる。

(2) 国内外の主なガイドライン等

1) 5.4.30 : 原子力災害時における安定ヨウ素剤予防服用の考え方について (原子力安全委員会 原子力施設等防災専門部会 平成 14 年 4 月) (以下、「国内ガイドライン」)

安定ヨウ素剤の有効性及び安全性に関して、以下のような内容が記載されており、具体的な薬剤として KI が挙げられている。

- ・原子力災害時に放出された放射性ヨウ素の吸入による甲状腺への影響が著しいと予測された場合、安定ヨウ素剤を予防的に服用すれば、甲状腺への放射性ヨウ素の蓄積を効果的に抑制し、甲状腺への障害を低減できることが報告されているため、他の防護対策と共に安定ヨウ素剤を予防的に服用する。
- ・ヨウ素過敏症及び造影剤過敏症の既往歴のある者、低補体性血管炎及びジューリング疱疹状皮膚炎の既往歴のある者又は治療中の者には、ヨウ素による過敏症を防ぐため、安定ヨウ素剤を服用させないこと。

- ・安定ヨウ素剤は結核を再燃させるおそれがあるものの、放射性ヨウ素による甲状腺がんリスクを低減させる方が有益である。
- ・新生児への安定ヨウ素剤の投与は、甲状腺機能低下症を発症することがあるので、甲状腺機能をモニターする必要がある。また、安定ヨウ素剤を投与した妊娠後期の妊婦より産まれた新生児はその甲状腺機能をモニターする必要がある。授乳児については、授乳婦が安定ヨウ素剤を服用している場合には授乳を中止し、安定ヨウ素剤を投与する。

2) 5.4.28 : Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents update 1999, WHO, Geneva, 1999.

安定ヨウ素剤の有効性及び安全性に関して、以下のような内容が記載されている。

- ・放射性ヨウ素の曝露前又は曝露後速やかに安定ヨウ素剤を投与することにより、放射性ヨウ素の甲状腺への蓄積を防止又は低減することができるため、原子力災害に対する対策の一つに位置付けられている。
- ・安定ヨウ素剤の投与により甲状腺への副作用を生じる可能性があり、特にヨウ素摂取の少ない地域で起こりやすい。自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病、結節性甲状腺腫等の甲状腺疾患を有する場合はリスクが高いが、これらの疾患は成人に多く、小児では比較的まれである。
- ・その他の副作用として、消化器症状や過敏性反応が発現しうるが、一般に軽度であるためさほど重要ではない。また、疱疹状皮膚炎や低補体性血管炎を有する患者では重度な過敏性反応のリスクが高く、甲状腺疾患（例えば、活動期の甲状腺機能亢進症）を有する者又は既往者、ヨウ素過敏症の既往者、疱疹状皮膚炎及び低補体性血管炎を有する者には禁忌である。
- ・活動期の甲状腺機能亢進症を有する妊婦では、胎児の甲状腺機能を低下させるリスクがあるため、安定ヨウ素剤を投与してはならない。
- ・新生児への過剰な安定ヨウ素剤の投与は、一過性の甲状腺機能の低下により、知的発達に悪影響を及ぼす潜在的リスクがあるため、投与後は綿密な経過観察が必須である。生後 1 週間以内に安定ヨウ素剤が投与された場合は、TSH（及び遊離型 T_4 ）をモニタリングし、適切な補充療法を実施する。

3) 5.4.29 : Guidance Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2001

KI の有効性及び安全性に関して、以下のような内容が記載されている。

- ・放射性ヨウ素の甲状腺取り込みに対する KI の有効性及び用量は確立されており、放射性ヨウ素の吸入又は摂取のリスクのある個人又は集団において、KI は甲状腺がんのリスクを低減する作用を有すると結論付けることは妥当である。
- ・KI の投与により唾液腺炎、胃腸障害、アレルギー反応、軽度の発疹を発現するリスクがあるが、甲状腺に対する防護用量での短期間の投与は安全であり、一般に成人よりも小児の方がより安全性が高い。

- ・ヨウ素誘発甲状腺腫、甲状腺機能低下症の潜在的なリスクがあるため、多結節性甲状腺腫、バセドウ病、自己免疫性甲状腺炎を有する患者に対し、特に数日間反復投与する場合は注意が必要である。
- ・ヨウ素過敏症のリスクが高いため、ヨウ素過敏症の既往者、疱疹状皮膚炎、低補体性血管炎の患者は、KIの投与を避けるべきである。
- ・ヨウ素は胎盤を容易に通過するため、妊婦自身及び胎児のために妊婦にKIを投与すべきである。ただし、胎児及び授乳中の新生児の甲状腺機能への影響を避けるため、妊婦及び授乳婦への安定ヨウ素剤の反復投与は避けるべきである。
- ・新生児へのKIの投与は、一過性の甲状腺機能低下症であっても、知的発達に影響を及ぼす可能性があるため、KI投与時はTSH（及び遊離型T₄）をモニタリングし、甲状腺機能低下症を呈する場合は甲状腺ホルモン療法を開始することを推奨する。

(3) 公表文献等

1) 原著論文

① 5.4.27 : J Natl Cancer Inst 97: 724-732, 2005

1986年4月26日に発生したチェルノブイリ原子力発電所事故に際し避難¹¹した小児に、主にベラルーシにおいて、（ヨウ素欠乏症による）甲状腺腫予防目的で販売されていたKI製剤が甲状腺の内部被曝予防の目的で配布された。甲状腺腫予防目的での通常用法・用量は、1～3歳は15日ごとに1回0.5mg、3～7歳は週1回0.5mg、7歳超は週1回1mgを投与することとされていたが、避難時のKI製剤の用法・用量の詳細な情報は得られていない。KI製剤の摂取状況に基づき、放射線関連甲状腺がん発症リスクに対するKI摂取の効果を検討した結果、KI摂取者では、1Gy被曝後の甲状腺がん発症のオッズ比〔95%信頼区間〕は0.34〔0.1, 0.9〕であり、非摂取者の約3倍低かった。このオッズ比は、土壌中のヨウ素の多い地区と少ない地区で同程度であった。

2) 総説論文

放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防目的での安定ヨウ素剤投与に関する海外総説論文5報が提出された。提出された公表文献のうち主な¹²資料の概略を以下に示す。

① 5.4.26 : Am J Med 94: 524-532, 1993

1986年4月26日に発生したチェルノブイリ原子力発電所事故に際し、ポーランドにおいて16歳以下の小児及び成人にそれぞれ約1,050万回分及び約700万回分のKI溶液がそれぞれ配布された。用法・用量（KIとしての量）は、新生児は15mg、5歳以下は50mg、その他の年齢（妊婦及び授乳婦含む）では70mgを1日1回投与することとされた。この際の使用経験等を纏めた上で、有効性及び安全性について以下の記載がなされている。

- ・1歳未満及び1～5歳までの小児集団において、1回のKI投与により、甲状腺における放射性ヨウ素（¹³¹I）の預託線量が減少した。また、より早期に投与した集団でより減少効果が高かった。

¹¹ ベラルーシでの避難は5月2日から開始された（UNSCEAR, Exposures and effects of the Chernobyl accident, 2000）

¹² 資料の概略に主な内容を記載した文献のほか、以下の文献が提出された。

5.4-37 : Med Lett Drugs Ther 53: 25-26, 2011、5.4-40 : New Engl J Med 101: 22-27, 2004、5.4-41 : Thyroid 11: 353-360, 2001

- ・甲状腺機能に対する影響について、KI の投与により、結節性甲状腺腫を有する成人で甲状腺中毒症の発現及びバセドウ病を有する成人での病態の増悪、自己抗体価の変化等は認められなかった。また、生後 2 日目に KI が投与された新生児 3,214 例中 12 例で一過性の血清 TSH の増加及び遊離型 T_4 の低下が認められた。そのため、新生児及び妊娠後期に長期に KI を投与する場合は、慎重に経過観察する必要がある。
- ・KI¹³が投与された小児と成人のうち、それぞれ 4.6% (558/12,040 例) 及び 4.4% (221/5,061 例) に有害事象が発現した。嘔吐が最も発現率が高く、それぞれ 2.38% (286/12,040 例) 及び 0.85% (43/5,061 例) で認められた¹⁴。その他として皮疹、腹痛、下痢、頭痛、息切れ等が認められた。KI の投与が行われた結節性甲状腺腫の患者、バセドウ病の患者においても、甲状腺機能亢進症の発現や悪化、自己抗体の力価の上昇は観察されなかった。また、ヨウ素過敏症の既往を有する慢性閉塞性肺疾患を合併した成人 2 例において、KI 投与直後に急性呼吸窮迫を来し入院加療を必要とした。

② 5.4.39 : Radiat Prot Dosimetry 150: 267-277, 2012

安定ヨウ素投与時の安全性を評価した公表文献 14 報のシステマティックレビューが行われ、以下の結論等が記載されている。なお、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込み予防を目的に投与された報告は 14 報中 1 報¹⁵のみであった。

- ・甲状腺以外の有害事象として湿疹と嘔吐等があり、甲状腺に関する有害事象として、甲状腺機能低下症及び亢進症、自己免疫反応が報告されている。有害事象の発現率は、ヨウ素摂取状況に強く依存する。
- ・甲状腺機能正常者には比較的高用量を投与したとしても、重篤な有害事象を引き起こす可能性は低い。一方、ヨウ素感受性が高い新生児、高齢者及び甲状腺機能異常を有する者では、有害事象が発現するリスクが高い可能性がある。

(4) 国内の本剤の使用状況について

1) 5.4.32 : 福島第一原子力発電所事故における使用経験¹⁶

2011 年 3 月に発生した東京電力福島第一原子力発電所事故において、福島第一原子力発電所構内における約 2,000 人の作業員等に対して、ヨウ素過敏症等の禁忌に該当する疾患及び甲状腺疾患等の有無を確認のうえ、本剤が投与された¹⁷。用法・用量は、本剤 100mg (2 丸) 又は 50mg (1 丸) が投与された。14 日間反復投与される毎に、又は投与量が 1,000mg (20 丸) を超える毎に、TSH、遊離型 T_3 、遊離型 T_4 、血清カリウム値を測定する健康診断が実施された。健康診断を受診した作業員等 (すべて男性、40 歳以上が 2 割) 229 例中 4 例に有害事象が認められた。4 例中 3 例 (20 歳代 2 例及び 30 歳代 1 例) では、TSH 高値及び遊離型 T_4 低値の所見が認められたが、本剤中止後に再検査を行った結果、いずれも TSH 及び遊離型 T_4 値は基準範囲内に回復していた。4 例中 1 例に TSH 高値及び遊離型 T_3 高値の所見が認められたが、再検査では基準範囲内に回復していた。

¹³ 一部ヨードチンキが投与された例を含む

¹⁴ ヨードチンキが投与されていた例での発現頻度が KI 投与例の場合の 2 倍程度であった

¹⁵ 5.4.26 として提出されている

¹⁶ 福島第一原子力発電所での緊急作業に従事した作業員の安定ヨウ素剤内服等について 原子力安全委員会 原子力施設等防災専門部会被ばく医療分科会第 30 回会合 (2012 年 2 月 7 日) 資料

¹⁷ 総投与回数は約 13,000 回、総薬剤数は約 17,500 丸。1 人あたりの投与丸数は 10 丸未満が 75% を占め、最多は 87 丸。

2) 国内の副作用自発報告の収集状況

申請者が本剤の販売を開始した 2005 年 4 月以降に収集された副作用自発報告のうち、重篤例は処置後出血 2 例、薬物性肝障害 1 例、各種物質毒性 1 例、先天性甲状腺腫 1 例のみであった。また、本剤の小児等への投与例についての症例報告、副作用等の報告はない。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

本申請においては国内外の成書、ガイドライン、公表文献、使用状況等から申請データパッケージが構成されている。機構は、本申請の効能・効果に対し、実際の原子力災害時において有効性及び安全性を評価するための臨床試験を行うことは事実上不可能であることから、本剤は「原子力災害対策指針¹⁸」に基づき投与されることも踏まえ、提出された資料に基づき審査を行うこととした。

(2) 有効性について

機構は、以下の点を考慮すると、本剤は放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを抑制することで、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝を予防・低減することは期待できると考えるが、本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 日本人を含む健康成人等に低線量の放射性ヨウ素を投与し、KI による放射性ヨウ素の甲状腺への取り込み阻害作用を検討した複数の臨床薬理試験から、放射性ヨウ素投与前又は投与後一定時間内に KI を経口投与することで、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを抑制できることが示されていること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照）。
- ・ KI は、国内外の成書、ガイドライン、総説等において、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝に対する予防薬とされており、国際的にも原子力災害時にはその投与が推奨されていること（「<提出された資料の概略>」の項参照）。
- ・ 小児に対する KI 投与に係る情報は限られているが、チェルノブイリ原子力発電所事故関連の報告によれば、小児に KI を投与することで甲状腺の預託線量が減少することが示唆されていること（「<提出された資料の概略> (3) 公表文献等 2) 総説論文 ①5.4.26: Am J Med 94: 524-532, 1993」の項参照）。

(3) 安全性について

機構は、提出された公表文献等の安全性に関する記載を踏まえた以下の検討から、主にヨウ素過敏症、甲状腺機能への影響等に注意する必要があると考えるが、適切な注意喚起及び情報提供を行うことにより、本剤を放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減目的に使用する際の安全性に関しては許容可能と考える。

本剤の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) ヨウ素過敏症について

¹⁸ 平成 25 年 2 月 27 日付けで改訂されている

申請者は、国内ガイドライン（「＜提出された資料の概略＞（2）国内外の主なガイドライン等 1）」の項参照）を参考に、ヨウ素過敏症が生じるおそれがあることを理由に、現行の添付文書で禁忌と設定されているヨウ素過敏症の患者に加えて、ヨード造影剤過敏症の既往歴のある患者、低補体性血管炎の患者又は既往歴のある患者、ジューリング疱疹状皮膚炎の患者又は既往歴のある患者を新たに禁忌と設定している。

機構は、以下の検討から、申請者が提案しているヨウ素過敏症に関する禁忌例のうち、ヨード造影剤過敏症の既往歴のある者、低補体性血管炎及びジューリング疱疹状皮膚炎の患者又は既往歴のある者については、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減目的で本剤を使用する場合、リスクとベネフィットの観点から本剤の投与は一律に制限するべきではないと考える。

① ヨウ素過敏症の既往歴のある者について

チェルノブイリ原子力発電所事故の際の使用経験では、ヨウ素過敏症の既往のある慢性閉塞性肺疾患を合併した成人 2 例において、KI 投与直後に急性呼吸窮迫を来し入院加療が必要となったことが報告されている（「＜提出された資料の概略＞（3）公表文献等 2）総説論文 ①5.4.26：Am J Med 94: 524-532, 1993」の項参照）。ヨウ素過敏症の既往歴のある者は、本剤投与によりアナフィラキシー反応や呼吸窮迫を発現し生命に危険を及ぼす可能性があるため、本剤を投与すべきではないと考える。したがって機構は、現行の添付文書に記載されているとおり、ヨウ素過敏症の既往歴のある者を禁忌と設定することは適切と考える。

② ヨード造影剤過敏症の既往歴のある者について

ヨード造影剤過敏症の既往歴のある者にヨウ素剤を投与したとしても、必ずしもヨウ素過敏症を発現するとは限らず、WHO が公表している安定ヨウ素剤に関する technical brief¹⁹においても、ヨウ素過敏症とヨード造影剤過敏症を混同すべきではないとされている。また、海外のガイドラインにおいても、ヨード造影剤への過敏症の既往歴のある者については禁忌とはされていない。したがって機構は、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回る場合もあると考えられるため、ヨード造影剤過敏症の既往歴のある者への投与を一律に制限すべきではないと考える。

③ 低補体性血管炎の既往歴のある者又は治療中の者及びジューリング疱疹状皮膚炎の既往歴のある者又は治療中の者について

国内外のガイドラインでは、低補体性血管炎及びジューリング疱疹状皮膚炎の既往歴のある者又は治療中の者は、ヨウ素過敏の可能性があると記載されている。

ジューリング疱疹状皮膚炎患者にヨウ素を投与すると、皮膚症状が増悪することが知られている。また、低補体性血管炎患者に KI を投与したところ原疾患が重症化した（KI 500mg 投与により蕁麻疹が増悪した患者に 1,000mg を再度投与し全身性血管炎が生じた）との報告（Ann Intern Med 91: 853-857, 1979）がなされている。

機構は、以下のように考える。

¹⁹ Use of potassium iodide for thyroid protection during nuclear or radiological emergencies, World Health Organization, 2011

これらの者においてアナフィラキシー反応等の重篤な過敏症の発現率が特に高いという報告は確認できないため、生命に危険を及ぼす可能性については不明であると考え。したがって、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回る場合もあると考えられるため、低補体性血管炎の既往歴のある者又は治療中の者及びジューリング疱疹状皮膚炎の既往歴のある者又は治療中の者への本剤の投与を一律に制限すべきではないと考える。

2) 甲状腺機能異常について

機構は、以下のように考える。

甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症の患者においては、ヨウ素の投与が甲状腺ホルモンの産生に影響を与える可能性があるため、本剤の投与はできるだけ避けることが望ましい。しかし、患者の状態等により投与のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合もあることから、現行の添付文書どおり、慎重投与とすることが適切と考える（小児等、妊婦、授乳婦については、「(6) 特別な集団について」の項参照）。

3) 結核について

申請者は、肺結核のある患者について以下のように説明している。

結核を有する者がヨウ素製剤を服用すると、結核組織にヨウ素が集まりやすく、再燃させるおそれがあるため、現行の本剤の添付文書では、肺結核患者は禁忌としている。しかし、国内ガイドラインにおいて、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防目的の本剤の投与では、肺結核を有する者も安定ヨウ素剤の投与が推奨されているため、禁忌ではなく、原則禁忌と設定する。

機構は、以下のように考える。

結核を有する者がヨウ素製剤を服用すると、結核組織に集まりやすく、再燃させるおそれがあるとの記載の具体的な根拠は確認できず、結核療法が確立されている現時点において、KI 投与による結核への影響については明らかではないと考える。また、FDA 及び WHO のガイドラインにおいても結核患者への KI 投与は禁忌とされていない。したがって、現時点では結核患者に対する本剤投与によるリスクは明確ではないと考える。原子力災害時等において、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減目的で使用する場合には、本剤投与によるベネフィットが結核の再燃のリスクを上回ると判断される場合もあると考えられるため、結核患者への投与を一律に制限すべきではなく、禁忌から除外することは適切と考える。

(4) 効能・効果について

機構は、効能・効果について以下のように考える。

有効性については、「(2) 有効性について」の項でも検討したように、本剤投与により、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝を予防・低減する効果は期待できると考える。一方で、KI の作用機序（「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要 <審査の概略>」の項参照）を踏まえると、放射性ヨウ素以外の放射性核種による内部被曝及び放射性ヨウ素による甲状腺以外の組織の被曝に対する有効性は期待できないと考える。

安全性については、「(3) 安全性について」の項でも検討したように、注意すべき事象について、適切な注意喚起及び情報提供を行うことを前提とすれば、本剤投与による甲状腺の内部被曝の予防・低減というベネフィットを考慮すると、本剤の安全性は許容可能と考える。

以上より、効能・効果については、「放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減」等とすることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防目的での KI の用法・用量について、国内外のガイドライン等では表 3 のように記載されている。申請者は、国内ガイドラインに準じて本剤の申請用法・用量を設定している。

＜表 3 国内外のガイドライン等の用法・用量について＞

資料番号	表題	公表組織・年月	用法・用量 ^{a)}	
5.4.30	原子力災害時における安定ヨウ素剤予防服用の考え方について	原子力安全委員会 平成 14 年 4 月	新生児	16.3mg (12.5mg)
			生後 1 ヶ月以上 3 歳未満	32.5mg (25mg)
			3 歳以上 13 歳未満	50mg (38mg)
			13 歳以上 40 歳未満	100mg (76mg)
5.4.28	Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents update 1999	WHO 1999	新生児	16mg (12.5mg)
			生後 1 ヶ月以上 3 歳未満	32mg (25mg)
			3 歳以上 12 歳未満	65mg (50mg)
			12 歳以上 ^{b)}	130mg (100mg)
5.4.29	Guidance Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies	FDA December 2001	新生児	16mg
			生後 1 ヶ月以上 3 歳未満	32mg
			3 歳以上 12 歳以下	65mg
			12 歳超 18 歳以下	65mg [体重 70kg 以上では 130mg]
			妊婦又は授乳婦	130mg
			18 歳超 ^{b)}	130mg

a) KI としての量 (括弧内はヨウ素としての量)

b) 40 歳超の成人には甲状腺の予測線量が 500cGy 以上の場合に投与することが推奨されている

機構は、用法・用量について以下のように考える。

1) 新生児及び生後 1 ヶ月以上 3 歳未満の小児に対する用量について

以下の点を考慮すると、新生児及び生後 1 ヶ月以上 3 歳未満の小児に対する本剤の用量をそれぞれ 1 回 16.3mg (ヨウ素として 12.5mg) 及び 32.5mg (ヨウ素として 25mg) と設定することは可能と考える。

- ・ 新生児及び生後 1 ヶ月以上 3 歳未満の小児に対する用法・用量は国内外のガイドラインでほぼ同様の記載となっていること (表 3)
- ・ 新生児はヨウ素に対する感受性が高いものの、チェルノブイリ原子力発電所事故の際に、新生児に KI 15mg (ヨウ素として約 11.4mg) が投与されたとき、安全性上大きな問題は認められていないこと (「＜提出された資料の概略＞ (3) 公表文献等 2) 総説論文 ① 5.4.26 : Am J Med 94: 524-532, 1993」の項参照)

2) 3 歳以上 13 歳未満の小児及び 13 歳以上 40 歳未満に対する用量について

3 歳以上 13 歳未満の小児及び 13 歳以上 40 歳未満では、海外ガイドラインと比較して低い用量が設定されているが、以下の点を考慮すると、KI の有効性は期待できると考える。した

がって、3 歳以上 13 歳未満の小児には 1 回 50mg（ヨウ素として 38mg）、及び 13 歳以上 40 歳未満では 100mg（ヨウ素として 76mg）と設定することは可能と考える。

- ・ 海外で健康成人に NaI をヨウ素として 1 回 30、50 及び 100mg 投与時の放射性ヨウ素の甲状腺への取り込み減少率はほぼ同程度であったと報告されていること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (2) 海外 5) 5.4.44: New Engl J Med 303:1083-1088, 1980」の項参照)
- ・ 日本人甲状腺機能亢進症患者に KI を 1 回 50mg（ヨウ素として 38mg）及び 100mg（ヨウ素として 76mg）投与時の放射性ヨウ素の取り込み減少率はほぼ同程度であったと報告されていること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (1) 国内 1) 5.4.15: J Radiat Res 45: 201-204, 2004」の項参照)

3) 40 歳以上の成人について

国内ガイドラインでは、40 歳以上の成人については、「放射性ヨウ素による被曝による甲状腺がんの発生確率が増加しないため、安定ヨウ素剤を服用する必要はない」としている。

機構は、以下の点を考慮すると、用法・用量において、40 歳以上の成人に対する本剤の投与を一律に制限する必要はないと考える。40 歳以上の成人については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ WHO 及び FDA のガイドラインでは、40 歳超の成人への投与は一律には制限せず、放射線による確定的な影響を考慮した上では投与可能としていること（表 3）。
- ・ 原子力災害時に原子力施設内等の高度な汚染場所等で災害応急対策活動を実施する者では、一般住民よりも高い線量を被曝する場合もあることから、放射性ヨウ素による甲状腺機能低下症等を予防するため、40 歳以上でも状況に応じて本剤の投与を検討すべきと考えること。
- ・ 40 歳以上の成人における本剤 100mg 投与時の安全性は 40 歳未満と著しくは異ならず、甲状腺機能に注意すれば臨床上大きな問題はないと考えること。

4) 服用時期及び服用期間について

放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝に対する KI の予防・低減作用は、投与時期に影響を受けるため（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (2) 海外 4) 5.4.1-25: J Clin Endocrinol Metab 96: 3511-3516, 2011」の項等参照）、適切な時期に服用することが重要である。本邦では、本剤を服用する時期については、「原子力災害対策指針」に基づき、原則として国等の指示に基づいて服用することが想定されている。

また、国内ガイドラインでは、安定ヨウ素剤の投与は原則 1 回とし、2 回目の服用を考慮しなければならない状況では、避難を優先させる旨の記載がなされているが、状況によっては、避難活動とともに 2 回目以降の服用を考慮せざるを得ない場合も想定されるため、用法・用量にて服用期間を一律に制限すべきではないと考える。ただし、原子力災害時の体制下における複数回投与は、甲状腺機能に対する影響等の安全性上の懸念を高める可能性も考えられるため、2 回目以降の服用については国等の指示に従い考慮すべきと考える。

以上より、原子力災害時において、本剤の服用時期及び服用期間については、国等の指示に従うことを注意喚起すべきと考える。

以上より、本剤の用法・用量を国内ガイドラインに準じて設定することは可能であり、服用時期及び服用期間を含め、本剤の服用については、国等の指示に従うべきであることを注意喚起する必要があると考えるが、国内ガイドラインでは投与対象外とされている 40 歳以上の成人に対する用法・用量も含めて、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特別な集団について

1) 小児等について

現行の添付文書において、小児等への投与について、皮疹や甲状腺機能抑制を起こすことがあると注意喚起されている。

申請者は、WHO のガイドラインにおいて、新生児では甲状腺機能低下により知的発達に影響を及ぼすおそれがあるため、甲状腺機能をモニタリングする必要がある旨が記載されていることを考慮し、新生児への投与後は甲状腺機能を検査し、甲状腺機能低下を認めた場合には、甲状腺ホルモン補充療法等を行うことを注意喚起すると説明している。

機構は、以下のように考える。

新生児や低年齢の小児は、放射性ヨウ素の内部被曝による健康被害の感受性が特に高い集団とされている。小児等に本剤を投与することにより、成長や発達過程に何らかの影響が生じる可能性は否定できないと考えるが（「(ii) 毒性試験成績の概要<審査の概要> (1) 小児等に対する安全性について」の項参照）、原子力災害時における本剤投与のベネフィットは当該リスクを上回ると考えられる。

ただし、チェルノブイリ原子力発電所事故時における新生児への投与経験において、頻度は高くないものの、甲状腺機能への一過性の影響が認められており、また、ヨウ素に対する感受性が高い新生児では、甲状腺機能の抑制が生じた場合には、知的発達に影響を及ぼす可能性が指摘されている。したがって、申請者が提案しているように、新生児への投与に際しては、甲状腺機能をモニタリングする必要がある等を注意喚起することは適切と考える。また、FDA のガイドライン等では、甲状腺機能への影響を考慮し、新生児への反復投与は避けるべきとされていることを踏まえると、新生児への反復投与は可能な限り避けるべきと考える。

一方、新生児以外的小児等については、新生児と比較してヨウ素への感受性は低く、また原子力災害時では本剤を継続的長期間投与されることは想定されないため、甲状腺機能が長期間に亘り影響を受けることは想定されにくいこと等を考慮すると、新生児と同様の注意喚起までを行う必要はないと考える。

2) 妊婦について

現行の添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが注意喚起されている。

機構は、妊婦に対する本剤の投与について、以下のように考える。

ヨウ素は胎盤を容易に通過するため、妊婦に対する本剤の投与は、妊婦自身の甲状腺の内部被曝を予防・低減するだけでなく、胎児の甲状腺の内部被曝に対しても予防・低減効果を示すことが期待されるため、有益性が高いとされる。ただし、妊婦に本剤が過剰に投与された場合には、胎児の甲状腺機能への影響が懸念され、先天性の甲状腺機能低下症では、出生時から甲状腺ホルモンの補充療法が実施された場合においても、知能発達に影響が認められるとの報告もある（Clinical Endocrinol 43:473-477, 1995）。また、FDA のガイドラインでは、胎児の甲状腺機能への影響を考慮し、妊婦への反復投与は避けるべきとされている。

以上より、妊婦に対しても本剤を投与することの有益性は高いが、本剤が過剰に投与された場合には、胎児の甲状腺機能の抑制の危険性が高まることから、妊婦への反復投与は可能な限り避け、本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきと考える。

3) 授乳婦について

機構は、授乳婦に対する本剤の投与について、以下のように考える。

ヨウ素は乳汁移行するため、本剤が授乳婦に投与された場合には、授乳を避ける必要がある。現行の添付文書においても、本剤投与中は授乳を避けることが注意喚起されているため、新たな注意喚起は不要と考える。

以上の小児等、妊婦、授乳婦に対する本剤の投与については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減作用は期待でき、また、本剤投与によるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び特別な集団について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] ヨウ化カリウム丸 50mg 「日医工」
[一 般 名] ヨウ化カリウム
[申 請 者 名] 日医工株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下の点を考慮すると、本剤が放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝を予防・低減することは期待できると判断した。

- ・ 臨床薬理試験に関する公表文献から、放射性ヨウ素投与前又は投与後一定時間内にヨウ化カリウム（以下、「KI」）を経口投与することで、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを抑制できることが示されていること
- ・ KI は、国内外の成書、ガイドライン、総説等において、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝に対する予防薬とされており、国際的にも原子力災害時にはその投与が推奨されていること
- ・ チェルノブイリ原子力発電所事故関連の報告から、小児に KI を投与することで甲状腺の預託線量が減少することが示唆されていること

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は以下の点を検討した結果、本剤の投与に際しては、主にヨウ素過敏症、甲状腺機能への影響に注意する必要があるが、適切な注意喚起及び情報提供を行うことにより、本剤を放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝を予防・低減する目的で使用する際の安全性に関しては許容可能と判断した。

1) ヨウ素過敏症について

ヨウ素に対し、過敏症の既往歴のある者は禁忌とし、ヨード造影剤過敏症の既往歴のある者、低補体性血管炎及びジューリング疱疹状皮膚炎の患者又は既往歴のある者は、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減目的で使用する場合は、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回る場合もあると考えられるため、禁忌ではなく、慎重投与とすることが適切と考えた。

2) 結核等について

現行の添付文書では、肺結核の患者について、KI が結核（病巣）組織に集まりやすく、再燃させるおそれがあるとして禁忌に設定されているが、その記載の具体的な根拠は確認できず、結核療法が確立されている現時点において、KI 投与による結核への影響については明らかではないと考える。また、世界保健機関（WHO）や米国食品医薬品局（FDA）の安定ヨウ素剤予防服用に関するガイドラインにおいても結核患者は禁忌とされていない。

以上より、放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減目的で使用する場合は、本剤投与によるベネフィットが結核の再燃のリスクを上回ると判断される場合もあると考えられるため、禁忌から除外することが適切と考えた。

以上の 1) 及び 2) の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出され、機構の意見は支持された。

- ・ 「低補体性血管炎」の疾患名は日本において疾患概念として定着しているとはいえないため、「低補体血症性蕁麻疹様血管炎」とすることが適当である。
- ・ KI が低補体血症性蕁麻疹様血管炎の病態を悪化させるという情報は不足しており、KI と病態との因果関係や過敏症状の発現割合は不明確である。このような限られた情報に基づき、KI 投与によるベネフィットが得られる可能性がある者に対しても一律に投与を制限することは適切ではない。

以上を踏まえ、ヨウ素過敏症については現行の添付文書に記載されているとおり本効能・効果においても禁忌とし、慎重投与としてヨード造影剤過敏症の既往歴のある者、低補体血症性蕁麻疹様血管炎の患者又は既往歴のある者、ジューリング疱疹状皮膚炎の患者又は既往歴のある者を新たに設定し、また、肺結核の患者については、本効能・効果に限り禁忌から除外し慎重投与と設定するよう、申請者に求めたところ、適切に対応する旨回答されたため、機構はこれを了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」での検討に加え、本剤は外部被曝、放射性ヨウ素以外の放射性核種による内部被曝及び放射性ヨウ素による甲状腺以外の組織の内部被曝に対しては有効性が期待できないことも踏まえ、【効能・効果】を「放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減」とすることが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】を以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減

(4) 用法・用量について

機構は、国内外のガイドライン等の記載及び提出された臨床薬理試験に関する公表文献の結果を踏まえると、本剤の用法・用量を国内ガイドラインに準じて設定することは概ね適切と判断した。

一方、国内ガイドラインでは投与対象外とされている 40 歳以上の成人については、状況によっては放射線による確定的な影響を防ぐ必要があること、40 歳以上の成人に本剤 100mg を投与したとしても安全性の懸念は一般的には大きくないこと等を踏まえると、投与対象から一律に除外する必要はなく、必要に応じて国等の指示に従いながら投与可能とすることが適切と考えた。

本剤を服用する時期については、原則として国等の指示に従うべきと考えた。また、服用期間については、避難活動を優先した上で、状況によっては、2 回目以降の服用を考慮せざるを得ない場合も想定されるため、用法・用量にて服用期間を一律に制限すべきではなく、国等の指示に従い服用を考慮すべきと考えた。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出され、機構の意見は支持された。

- ・ 現時点までに得られている情報に基づく、40 歳以上への服用を一律に制限することについての科学的根拠は薄いことから、40 歳以上の成人であっても、副作用について理解した上で希望する者には、服用させてよい。

以上を踏まえ、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減には、ヨウ化カリウムとして通常 13 歳以上には 1 回 100mg、3 歳以上 13 歳未満には 1 回 50mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満には 1 回 32.5mg、新生児には 1 回 16.3mg を経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減の場合、国等の指示に従い投与すること。

(5) 特別な集団について

1) 小児等について

機構は、新生児や低年齢の小児は、放射性ヨウ素の内部被曝による健康被害の感受性が特に高い集団とされており、原子力災害時における本剤投与のベネフィットは副作用のリスクを上回ると判断した。

ただし、ヨウ素に対する感受性が高い新生児では、甲状腺機能への影響が知的発達に影響を及ぼす可能性は否定できないため、機構は、甲状腺機能検査を実施する必要があること等を添付文書において注意喚起するという申請者の対応は適切と考えた。また、新生児への反復投与は可能な限り避けるべきと考えた。

一方、新生児以外の小児等については、新生児と比較してヨウ素への感受性は低く、また原子力災害時では本剤を継続的に長期間投与されることは想定されないため、新生児と同様の注意喚起までを行う必要はないと考えた。

2) 妊婦について

機構は、妊婦に対する本剤の投与は、妊婦自身の甲状腺の内部被曝を予防・低減するだけでなく、胎児の甲状腺の内部被曝に対しても予防・低減効果を示すことが期待されるため、有益性が高いと判断した。ただし、妊婦に本剤が過剰に投与された場合には、胎児の甲状腺機能への影響が懸念されることから、妊婦への反復投与は可能な限り避けるべきと考えた。

3) 授乳婦について

機構は、ヨウ素は乳汁移行するため、本剤が授乳婦に投与された場合には、授乳を避ける必要があると判断した。現行の添付文書においても、本剤投与中は授乳を避けさせることが注意喚起されているため、新たな注意喚起は不要と考えた。

以上の 1) から 3) の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見が出された。

- ・ 新生児及び妊婦に対しては反復投与を可能な限り避けることについては、添付文書において注意喚起する必要がある。
- ・ 妊娠後期に本剤を投与した妊婦より産まれた新生児には、甲状腺機能検査を実施することを添付文書において注意喚起する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、特に妊婦及び新生児については、甲状腺機能への影響が懸念されるため、原則として反復投与は避けるべきであること及び妊娠後期に本剤を投与した妊婦より産まれた新生児には、甲状腺機能検査を実施することを添付文書の使用上の注意の項にて注意喚起することが適切であると判断した。この点について申請者に対応を求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
14	16	本剤投与によりアナフィラキシー 反応 や	本剤投与によりアナフィラキシーや
15	1	これらの者においてアナフィラキシー 反応 等	これらの者においてアナフィラキシー等

(下線部削除)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	甲状腺腫（甲状腺機能亢進症を伴うもの） 下記疾患に伴う喀痰喀出困難 慢性気管支炎、喘息 第三期梅毒 <u>放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減</u>
[用法・用量]	（下線部追加） 甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫には、ヨウ化カリウムとして 1 日 5～50mg を 1～3 回に分割経口投与する。 この場合は適応を慎重に考慮すること。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> 慢性気管支炎及び喘息に伴う喀痰喀出困難並びに第三期梅毒には、ヨウ化カリウムとして通常成人 1 回 0.1～0.5g を 1 日 3～4 回経口投与する。 なお、<u>いずれの場合も、</u>年齢、症状により適宜増減する。 <u>放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減には、ヨウ化カリウムとして通常 13 歳以上には 1 回 100mg、3 歳以上 13 歳未満には 1 回 50mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満には 1 回 32.5mg、新生児には 1 回 16.3mg を経口投与する。</u> （下線部追加、二重線部削除）