

性同位元素としてI-131やY-90を用いている。これらの治療法で患者に投与する放射線量は他の核医学診療と比較すると相対的に大きい。

放射性免疫療法は、今後、わが国においても薬事承認の対象となることが考えられる。とりわけ、イブリツモマブ チウキセタンについては「早期に承認申請されることが望ましい」とされており、近い将来の申請が想定される。このため、その放射線防護上の取扱を決めておく必要がある。

一方、わが国では、既に1998年6月30日付医薬安第70号「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（以下、医薬安第70号という。）により、 ^{131}I と ^{89}Sr の2核種について具体的な患者の管理区域からの退出基準が定められている。従って、放射性免疫療法についても、この通知の考え方にに基づき、医療法および関係法の規定のもとで放射線防護の基本原則に従い方策を決めておくのがよいと考えられる。

放射性同位元素を投与された患者は線源になる。また、投与された放射性同位元素が非密封である場合には、患者は放射性同位元素の排出源となる。このため、他の患者等の被ばくを避けるために、放射線治療病室（以下、治療病室という。）に入院させる必要があるかどうかをまず検討する必要がある。次に、患者を一旦治療病室に入院させる必要がある場合には、その後、いつ治療病室から退出させてもよいかどうかを検討する必要がある。

本研究では、放射性免疫療法のうち、わ

が国での薬事承認が近い将来に想定されるイブリツモマブ チウキセタンについて、それを投与された患者の放射線防護上の取扱い、とりわけ、患者を管理区域から退出させる際の放射線防護上の基準についてまとめた。

B. 研究方法

イブリツモマブ チウキセタンによる治療の特性を文献から調査した。その結果を基にイブリツモマブ チウキセタンを投与された患者の行動パターンを作成し、投与後の患者と接触する人が曝露する電離放射線の量をモンテカルロ・シミュレーション計算などにより推計した。また、患者に投与されたイブリツモマブ チウキセタンが代謝され、体外に排泄されたY-90の挙動パターンを作成し、その汚染により人に曝露する電離放射線の量を推計し、放射線安全上、必要な行動制限等の措置を検討した。

B.1 Y-90を投与された患者からの外部被ばく

B.1.1 外部線量率の計算

このうち、Y-90を投与された患者からの外部被ばくについて、原子力安全技術センターのマニュアルに基づき患者周囲の線量率を推計した。単位放射能あたりの線源周囲の線量率は、原子力安全技術センターのマニュアルに記載されている ^{90}Y の制動放射による実効線量率定数とEGS4を用いた計算結果を利用した。

B.1.1.1 Y-90 の制動放射による実効線量率定数を用いる方法

B.1.1.2 EGS4 を用いて計算する方法

EGS4 を用いて計算する際には、⁹⁰Y から壊変時に放出される電子のエネルギー分布は ICRU report 56 の table D.1 を用いた (図 1)。また、患者を半径 15cm のアクリル (元素組成 C: 60%、H: 8%、O: 32% (原子の数による構成割合)、密度 1.9g/cm³) と見なした。さらに、Y-90 は、表面から 0.3-1cm、0.9-1cm の深さで、評価方向側に向かって 30 度の範囲で高さ 10cm の領域に均等に分布にしたと仮定した。

B.1.2 集積線量

イブリツモマブ チウキセタンの投与量は、0.4 mCi/kg と仮定した。患者の体重を 60kg と想定し、投与量を 888 MBq とした。

被ばく係数は、これまでの研究報告から、患者から距離 1m での滞在時換算で 0.5 とした。また、1 年間で接近しうる治療を受けた患者数を 4 人とした。

B.2 患者を診察する血液内科医の外部被ばく

簡易モデルを作り、イブリツモマブ チウキセタンを取り込んだリンパ節を触診する血液内科医の指の皮膚の吸収線量を推計した。患者および医師の指をアクリル (元素組成 C: 60%、H: 8%、O: 32% (原子の数による構成割合)、密度 1.9g/cm³) と見なした。Y-90 は、皮膚表面から 0.3-1cm の深さでリンパ節に均等に分布にしたと仮定した。医師の指は厚さ 1cm と見なし、

表面から 1mm までの深さの組織吸収線量を計算した。

B.3 静脈内投与時に皮下に漏洩したイブリツモマブ チウキセタンによる患者の皮膚吸収線量の推計

簡易皮膚モデルを作成し、光子及び電子のモンテカルロ法による輸送コードである EGS4 (Electron Gamma Shower Version 4) を用い、皮膚モデルに基づき皮下組織に漏洩した Y-90 から放出された電子およびその制動放射に伴う光子による皮膚組織内吸収線量分布を推定した

推計では、皮膚モデルおよび線源条件の変数を変化させターゲット細胞の吸収線量の変化を観察した。

なお、線量推計の仮定は以下の通りとした。

- ・人体の元素組成: C: 60%、H: 8%、O: 32% (原子の数による構成割合)
- ・人体の密度: 1.9g/cm³
- ・皮膚の各組織の組成・密度は同じとした。
- ・骨は密度 1.9g/cm³ で後方散乱も考慮した。線源は円柱状で、底面の半径は 30mm とした。
- ・線量推計領域は底面の半径が 30mm の円柱とした。

また、線量推計における変数は以下の通りとした。

- ・漏洩時の線源の深さとその厚み。
- ・皮下組織から消失する生物学的半減期。
- ・漏洩した線源の Z 軸 (垂直面) の大きさ。
- ・線量を推計する組織の皮膚面からの深さ。

B.4 イブリツモマブ チウキセタンを経口摂取した場合の内部被ばく

イブリツモマブ チウキセタンを誤って経口摂取した場合の内部被ばくによる各臓器の預託等価線量を、ICRP(International Commission on Radiation Protection)のコンパートメントモデルを用いた内部被ばく線量評価法に基づき計算した。計算のシナリオは下記の通りとした。

- ・ 患者への投与量の 1GBq のうち 1/1,000 の 1MBq がこぼれた。
- ・ それを誤って経口摂取した。
- ・ 経口摂取したヒトの年齢は3か月、5歳、10歳、20歳とした。代謝のパラメータはデフォルト値を利用し、化学形は考慮しなかった。なお、計算には、独立行政法人 日本原子力研究開発機構の INDES コードを用いた。

[倫理面への配慮]

本研究は医療放射線の管理のあり方を明らかにすることを目的としており、倫理面について配慮を必要とするものではない。ただし、個人への聞き取り調査は予め了解を得てから行った。

C&D. 研究結果及び考察

C&D.1 イブリツモマブ チウキセタンの概要

悪性リンパ腫等の治療として放射性免疫療法が注目を集めつつある。その原理は腫瘍に特異的な抗原に結合する抗体に放射性同位元素を抱合させた薬剤を用いる治療法

である。このうち、イブリツモマブ チウキセタンは、悪性リンパ腫の病型によっては第一選択薬になりうることもされ、今後、悪性リンパ腫治療での基本的な治療法の一つになりえるとされている。

本剤は、マウス型抗 CD20 抗体に ⁹⁰Y を抱合させた放射性免疫療法薬であり、米国 FDA で 2002 年 2 月に既に認可され、その後、カナダでも製造承認が得られている。わが国においても、悪性リンパ腫に対する治療薬として、希少疾病用医薬品に指定され、安全性・有効性の確認が進められ、2004 年 8 月より、臨床第 2 相試験が開始され、東北大学、群馬大学、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院、慶應義塾大学、東海大学、金沢大学、愛知県がんセンター、京都府立医科大学にて、再発または難治性の低悪性度リンパ腫の患者を対象に臨床試験を実施されている。これらの施設における臨床第 2 相試験は、患者の登録が終了し、現在、投与した患者を経過観察中である。平成 18 年に新薬承認申請が予定されている。また、本剤は、平成 17 年 10 月 30 日に開催された厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において、既に、米国の臨床試験において高い有効性が示されていることから、「早期に承認申請されることが望ましい」とされている。このように、本薬剤はわが国における速やかな臨床適用が望まれる。その一方、比較的、高い数量の放射能を扱うことから、安全かつ適切に取り扱うことは、患者のみならず家族、介護者、一般公衆、医療従事者の安全確保においても

重要な課題である。

そこで、イブリツモマブ チウキセタンを用いた放射性免疫療法をわが国においても安全に実施できるよう、適正使用および患者の管理区域からの退出基準の設定に関する考え方をまとめた。

C&D. 2 検討の範囲

核医学診療において非密封放射性同位元素（以下、非密封 RI という。）のうち放射性免疫療法としてイブリツモマブ チウキセタンを投与された患者の管理区域からの退出基準の策定方針を示すものである。

C&D. 3 放射性免疫療法で用いられる放射性同位元素の特性と投与量

Ibritumomab に用いられている Y-90 は、壊変時に最大 2.28MeV の電子を放出するために、その制動放射で周囲の人にエネルギーを与える。壊変は β 崩壊でありガンマ線や X 線は放出しない。このため、腫瘍細胞の取り込みを確認するために、事前に In-111 を抱合した CD-20 抗体が投与される。

C&D. 4 放射性免疫療法を受けた患者からの放射線防護

C&D. 5 現行の放射線防護に関する基準

非密封放射性同位元素を投与された患者の管理区域からの退出に関するわが国の基準は、通知に記載されている。また、国際放射線防護委員会は非密封放射性同位元素を投与された患者の管理区域の基準についての考え方を ICRP. 94 で示している。

C&D. 6 放射性免疫療法を受けた患者から医師等医療従事者、家族、介護者、公衆が受ける放射線の量の大きさとしリスクの程度

C&D. 6.1 Y-90 を投与された患者からの外部被ばく

C&D. 6.1.1 Y-90 の制動放射による実効線量率定数を用いる方法

原子力安全技術センターのマニュアルに示された Y-90 の制動放射による実効線量率定数を表 1 に示す。

この数値を用い、0.4mCi/kg の投与量で 60kg の患者に投与した場合の線量率を計算すると、表 2 のようになる。

このため、生物学的な減衰を無視して患者から 1m の距離に滞在し続けたとし、原子番号 20 のターゲットを仮定すると標準的な体格のヒトを想定した場合の実効線量として（以下同様）0.5mSv、アクリルのターゲットを仮定すると 0.18mSv の曝露になると考えられる。

また、介護者がケアする患者数が年間に 1 名である場合には、管理区域からの退出時の最大体内残留放射能は 41GBq 程度となった。介護者等が扱う患者数を年間 4 人とした場合、年間で 5mSv を超えないような管理区域からの退出時の最大体内残留放射能は 10GBq 程度としうる。この推計手法は、Sr-89 退出基準の際に用いた方法と同じであり、管理区域から退出した患者の挙動や体内での線源の存在部位が特異的でない場合には、この推計が使えると考えられる。

C&D. 6.1.2 EGS4 による計算結果

計算結果を表 3 および図 3 に示す。退出

時の体内残留放射能は、RI が表面付近の 0.3-1cm の深さの前方面に均等に分布すると 1.7GBq になった。また、より深部の表面から 0.9-1cm の深さの前方面に均等に分布するというモデルでは 74GBq になった。制動放射線の評価では、自己吸収の影響が極めて大きく、患者が受ける線量も体格の影響を大きく受けるものと考えられた。

いずれにしても、想定しうる投与量と集積部位の深さ等の検討が重要である。

C&D. 6.2 Y-90 を投与された患者の診察時の血液内科医の外部被ばく

イブリツモマブ チウキセタンを投与された患者を診察する血液内科医の外部被ばくを推計した。結果は下記の通りである。

リンパ節に 5MBq の ⁹⁰Y が集積すると仮定すると、集積時にリンパ節を触診する医師の指の皮膚吸収線量率は $780 \pm 30 \mu\text{Gy/h}$ であった。

リンパ節を触診し続けたとすると医師の指の皮膚吸収線量は、一人の患者あたり、 $830 \pm 37\text{mGy}$ となる。実際には、触診の時間は限定的である。1日 20 分間触診したとすると、 $12 \pm 0.5\text{mGy}$ に過ぎない。40 人の患者を年間に診察しても線量限度を超えない。

ただし、Y-90 の表面汚染からの線量率は、リンパ節に Y-90 がある場合に比べて大きくなる。5MBq の Y-90 の 5 分間の崩壊数は 1.5×10^9 であり、直接接触すると、5 分間の接触でも 20mGy 程度被ばくする。なお、ICRU Report 56 では、皮膚表面汚染密度 1Bq/cm^2

あたりの皮膚吸収線量率は 1760nGy/h としている。

C&D.6.3 静脈内投与時に皮下に漏洩したイブリツモマブ チウキセタンによる患者の皮膚吸収線量の推計結果を図 4 に示す。

C&D.6.4 イブリツモマブ チウキセタンを経口摂取した場合の内部被ばく

推計結果を表 4 に示す。イブリツモマブ チウキセタンを経口摂取すると消化管に比較的多くの線量を与える。5 歳の小児が誤って 1MBq のイブリツモマブ チウキセタンを摂取すると、大腸下部の預託等価線量は 120mSv となった。

C&D. 6.5 計算結果に基づく考察

C&D. 6.5.1 患者周囲の線量率

患者の体表付近のリンパ節に集積した Y-90 からの電子は、体外に放出される。従って、線源の深さが浅いと、原子力安全技術センターの評価法では線量を過小評価する。また、線源の深さが深いと、原子力安全技術センターの評価法では線量を過大評価する。

C&D.6.5.2 Y-90 を投与された患者の診察時の血液内科医の外部被ばく

血液内科医がリンパ節を触診するのであれば、その線量を評価する必要がある。推計の結果、診察時の線量はほぼ無視できると考えられた。このため、血液内科医は特別な措置を講じずに診察に従事してよいと考えられる。

ただし、⁹⁰Y で汚染したものに不用意に触るのは推奨できない。接触した場合には

さらに内部被ばくも考慮する必要がある。また、⁹⁰Y の崩壊時に放出される運動エネルギーが比較的大きいことから、多量の汚染に対しては汚染物からの外部被ばくの考慮も必要であると考えられた。医療機関ではトイレが通常、もっとも汚染しううために清掃職員の作業環境管理が望まれる。

C&D.6.5.3 静脈内投与時に皮下に漏洩したイブリツモマブ チウキセタンによる患者の皮膚吸収線量の推計

Y-90 の崩壊時に放出される電子は比較的能量が大きいことから、皮下組織での Y-90 の実効半減期が長いとそれなりの線量を与えうるので投与時には注意が必要。投与失敗時の対応マニュアルが必要かもしれない。ただし、日本の医療水準は極めて高く、このような事故は現実的には想定しがたい。

皮下組織での Y-90 の実効半減期短い場合には、漏洩率が低いと重篤な functional effects の閾値は超えず、その発症確率は十分に小さいと考えられる。

血管外漏洩等での確率的影響については、極わずかな領域の局所の吸収線量はそれなりに高くなる可能性があるものの、人体全部（あるいは、皮下組織を含めた皮膚組織全体）でみると著しい不均等被曝であり、人体に与えるエネルギーはさほど大きくないことから、等価線量は小さくなるので（ただしイブリツモマブ チウキセタンは実効線量としても、それなりの線量を与えうるので、その適切な使用が求められる）、

そのリスクは相対的に小さいと考えられる。
C&D.6.5.4 イブリツモマブ チウキセタンを経口摂取した場合の内部被ばく

イブリツモマブ チウキセタンを誤って経口摂取すると消化管の預託等価線量が比較的高くなると推測される。また、線量は年齢が小さいほど大きくなった。ただし、0.1%もの Y-90 で何かを汚染することは、日本の医療水準では考えがたい。一方、ICRP Pub. 94 では I-131 を投与された母親から唾液を介した子供への RI の移行に伴う内部被ばくについても検討している。この検討によると、キスで 1ml の唾液が移行した場合の小児の預託実効線量は 24mGy と推計している。イブリツモマブ チウキセタンについては、データが入手できず推計はできなかったが、わが国での販売前に確認しておくべきだと思われる。また、患者の線量は、ゼバリンの挙動や日本人の体格を考慮して推計する必要があると考えられた。

C&D.6.5.5 環境負荷の評価

放射線安全確保の観点からは、放射性免疫療法を受けた患者から排泄される放射性同位元素の環境負荷や放射性免疫療法における廃棄物管理についての事前安全評価が課題であると考えられた。患者に投与された RI のほとんどが患者から排泄され下水道に流入し、その大半が、下水処理場の汚泥で補足される。このため、放射線安全上のクリティカルパスウエイとして、汚泥の脱水に従事する職員への放射線曝露の評価の必要性が指摘されているⁱⁱⁱ。また、わが国でも医療由来の放射性核種が環境モニタリ

ングで検出される事例がある。このうち淀川からは毎年、大阪府公衆衛生研究所がI-131を検出している。その一方、2005年度に初めて検出された千葉県ではプレス発表され新聞で報じられたⁱⁱⁱ。このため、誤解を招かないように事前の対応が求められる。

C&D.6.5.4 放射性免疫療法を受ける患者の管理区域からの退出基準管理方針決定法

評価対象者を設定し、それらに対して、線量に最も寄与する曝露経路について、適切なシナリオを用いて事前に安全評価する必要がある。とりわけ、病院内での汚染物質への接触、患者の病院内及び退出後の行動範囲、患者との接触、患者からでた汚染物質に関わる場合について、妥当と考えられる行為基準を設ける必要がある。このうち、下水への流入による下水処理場職員等の放射線曝露の制御については、別の報告書で述べる。

C&D.6.5.7 退出後の患者の生活に関する留意点

汚染物質の処理（滝沢村での受入は？）

日本アイソトープ協会等では、バセドウ病のアイソトープ治療についての患者さんのためのパンフレットを作成している^{iv}。

このパンフレットは広く利用されており、このような冊子を患者会の協力も得て放射性免疫療法医薬品について作成しておくのがよいと考えられる。

C&D.6.5.5 患者の放射線安全確保

治療のためにイブリツモマブ チウキセ

タン患者が受ける線量を把握しておく必要がある。等価線量、実効線量は、年齢、体格、代謝に依存するので、海外のデータがそのまま使えるかどうか検証が求められる。

C&D.6.5.6 医療機関の診療体制

本治療法の安全性を確保するためには、実施する医療機関の診療体制の確立が不可欠である。とりわけ、放射性物質を抱合した薬剤を扱うスタッフの確保が求められる。実施する医療機関では、放射性医薬品の専門的な知識を持った薬剤師の確保が必要であり、専門技術者の養成や認証制度の創設も検討すべきかもしれない。また、このような仕組みができると医療機関の担当部署における放射線取り扱いの負担が相当軽減されるとの意見が製薬会社の担当者や血液内科の医師から寄せられている。

一方、放射性医薬品を扱う薬剤師の確保という観点では、陽電子断層撮影検査の放射線管理の医療法への取り込みでは、日本核医学会から次のような意見提出があった。

(意見)

○ 薬剤師の届出も放射線安全管理の観点から必要ではないか。

この件は、現状では対応が困難なこともあり、薬剤師の届出の義務化が見送られた経緯がある。

(ご意見に対する考え方)

P E T検査を担当する医師又は歯科医師と

薬剤師との連携については、中間報告においてもその重要性が指摘されていることから、十分な連携を図ることの重要性について、今後都道府県や各種団体等を通じて周知していくこととしています。

このため、その必要性の説明がついて、現場が対応できるのであれば、規制の強化であっても、そのように規制を整備することも求められよう。

いずれにしても、現状のルールでも薬剤師が放射性医薬品を扱うことに法的な問題はない。このため、これらの医療機関の薬剤師の積極的な取り組みがよりよいルール整備への基礎となろう。また、日本薬剤師会等の専門家の団体にも放射性免疫療法への積極的な対応が期待されている。

C&D.6.5.7 海外で本治療を受けた患者の帰国時および帰国後の放射線防護

規制改正前の永久刺入線源と同様に米国や韓国に渡航して、放射性免疫療法薬の治療を受けるリンパ腫の患者が少数例ながら見受けられる。韓国の国立がんセンターは、日本をマーケットにする戦略を準備されており、日本の製薬会社もそのような施設への紹介サービスを実施しているので、今後、そのような動きは加速される可能性がある。

このため、患者の間には、治療後帰国時、機内や空港での取り扱いや、中長期的な影響は、どのように判断されるのかという疑問がある。このため、この問題について考えてみたい。まず、対応する法令を考えると、機内等は、国際的な条約に従うことに

なり、帰国後は、国内法令に従うことになると思われる。

このうち、帰国後は、わが国では、放射性物質の所持について、放射線障害防止法の第 30 条で所持の制限が規定されている。ただし、その施行令の第一条で、放射性医薬品（ただし、薬事法で規定するものに限られている）および治験の対象とされる薬物（ただし、国内の医療機関で実施することに限られてしまっている）、院内製造される PET 製剤（なお、この規定は、平成 17 年 9 月 13 日に設けられた^{vii}。Zevalin が、院内製造の扱いになるのであれば、この規定の改正も必要と思われる）は、その対象外とされている。

このため、その扱いは医療法の規定に従うことになると思われる。ただし、字句通りだとこの解釈は苦しい。

いずれにしても、この解釈が正しいとすると、厚生労働省の通知「放射性医薬品を投与された患者の退出につて」に従うのが妥当となる。

この通知は、具体的な基準は、I-131 と Sr-89（当時、治験での使用が想定されていた。もっとも、当時は、治験薬は文科省の規制対象だったので法的には齟齬はあったのかもしれない）で示しているのみであるが、基本的な考え方が示されている。

この考え方は、ICRP Pub. 94 とほぼ同じであり、海外の医療機関でも、それに準じた扱いがされているので、その医療機関で説明された行動の制限を守られていれば、大きな問題は生じ得ない。

一方、永久刺入では、当時、本件は全く事例化していない。もっとも、ベキサールを投与された場合には、放射線の検出が極めて容易なことから、十分に減衰しないで、放射線検出器があるようなセキュリティ・チェックを受けると予期しない混乱が引き起こされるかもしれない。

また、放射性医薬品を投与された患者からの放射線は、しばしば検出されている²。これらの現象は環境放射能分野ではよく知られており、医療機関が適切に対応すれば混乱は生じえない。

E. 結論

イブリツモマブ チウキセタンに用いられている⁹⁰Yは、壊変時に最大2.28MeVの電子を放出するために、その制動放射で周囲の人にエネルギーを与える。しかし、線量としてその程度はごくわずかであるため、特別なシールドは必要としない(比較的エネルギーが高いのでシールドは非効率的)。従って、規制上の問題のため日本で使用できないことは考えがたい。また、

² 2005年12月8日に開催された第47回環境放射能調査研究成果発表会で千葉県環境研究センターから、水道源水で60mBq/lのI-131を検出したとの発表があった。淀川から取水する水道源水では毎年のようにI-131が検出されている。千葉県では初めてとのことで、その後、文部科学省がプレス発表をして、千葉の地方紙に掲載された経緯がある(2005年9月8日千葉日報の朝刊)。

その退出の基準は医薬安第70号の考え方をを用いると、1.7GBqとなる。

F. 研究発表

山口一郎. 放射性医薬品の臨床試験および放射線を用いた臨床研究に関する規制整備の現状と課題(第21回「医療放射線の安全利用研究会フォーラム」講演). 医療放射線防護. 44. 22-26, 2005

G. 知的所有権の取得状況

なし

謝辞

放射線免疫療法の臨床試験についての情報は、グループ・ネクサスのウェブ・サイトから入手した。また、本報告書の作成において、静岡大学農学研究科の高橋光子氏の援助を受けた。

Appendix

1. 治験における放射性物質利用時の規制適用

医療での放射線利用では日常診療のみならず、放射線・放射性物質を用いた臨床研究の必要性も高い。しかし、その利用の形態は日常診療と異なる面もあり、必ずしも従来の想定範囲に留まるものではない。このため、規制に適合を踏まえた上で、放射線安全面を確実に確保できるよう現場での放射線管理が望まれる。また、よりよい医療の提供に向けた基盤を確立するために、治験や臨床試験、臨床研究における放射線管理の規制の整備や現場でのルール作りが課題であると考えられる。

このうち治験における放射性物質使用における医療法上の手続きの枠組みを以下に示す。

【書類の整備】

・治験薬として医療法第15条第3項に基づき都道府県知事（保健所）に届出を行う際には、以下の書類を添付することが義務付けられている。これらの書類を整える必要がある。

・薬事法に規定する治験の計画の届出の写または治験の依頼者と締結した医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の規定に基づく治験の契約の写等

・届出される治験薬が診療放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素に該当することを証明できる書面

・放射線安全事前評価

- 医療法で規定する施設基準を満足していることを示す。
- 治験薬であるがゆえの特殊性を考慮した安全評価
 - ◇ 必要があれば施設基準を新たに設ける
 - ◇ 患者の安全確保

【人材の確保】

- ・専門医が常勤していること
- ・治験担当部門のスタッフが、学会等が主催する本治療法に関する教育講習を受講していること
- ・医療機関のスタッフが必要な教育訓練を受けていること

【組織の整備】

- ・責任体制を明確にする。
- ・研究倫理委員会のメンバーのうち少なくとも一人は必要な研修を受講しているか、放射線安全に関し必要な知識を有している。

2. 臨床試験等における放射線利用基準

治験における放射線利用の安全確保は、これまで述べてきたように、臨床試験や臨床的研究全般に共通する問題を持つと思われる。例えば、臨床的有用性の評価項目として重要な腫瘍縮小効果を判定するには放射線の利用が不可欠である。しかし、これらのガイドラインでは、臨床試験における放射線利用の安全性確保については言及がない。このため、臨床試験や臨床研究における放射線防護において整備すべ

き規制上の課題があるかどうかを検討し、整備する必要があると考えられる場合には、その方向性や内容を明らかにする必要がある。

3. 治験および臨床試験における放射線安全の確保

有益で安全な医薬品を社会に供給するには、ヒトで医薬品物質の効果と安全性を調べることが欠かせない。ヒトを対象とした試験全般は臨床試験と呼ばれている。このうち、医薬品としての国の承認を得るため行う臨床試験は、治験と呼ばれている。これらは医薬品開発の重要な要素である。

治験はヒトを対象としていることから医療機関で行われる。また、安全を確保するために、厚生労働省の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」という規則に定められた要件に従い実施する必要がある。この省令の基本理念は、医師からの「説明」と参加される方の自発意思に基づいた「同意」であり、治験は「創薬ボランティア」の善意でなりたっていると言える。この省令では、治験を実施する医療機関の要件として、責任を持って治験を実施する医師、看護師、薬剤師等がそろっていることや治験の内容を審査する委員会を利用できることを掲げ、治験が科学的であり、かつ、倫理的に適切に実施できるようルールを整えている。

治験は、放射性医薬品の開発においても、同様に必要不可欠であり、わが国が優れた放射性医薬品の治験を着実に実施すること

が求められていることから、放射性医薬品の治験に関する規制の整備がこれまで課題とされていた^{vii}。放射性医薬品は、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（以下、放射線障害防止法）の適用除外とされており、医療法及び薬事法により規制されてきた。しかし、治験薬は薬事法で規定する医薬品ではないため、その使用における放射線管理は医療法の規制対象外で障害防止法により規制されてきた。一方、この件の規制上の整理については、放射線管理上、治験薬を医薬品の範疇に含めるよう医療法上の措置することで対応が可能と考えられ、既に、省令改正に関する国民からの意見募集手続きも終了していた。

その後、本件は文部科学省の放射線安全規制検討会でも検討が進められ、放射線審議会の審議を経て、文部科学省および厚生労働省で関係政省令改正作業が進められた。その結果、改正された放射線障害防止法の平成 17 年 6 月 1 日の施行に伴い、放射性治験薬の放射線管理を規制する法律が、放射線障害防止法から医療法に変更された。この規定は 1 か月の経過措置の後、現在、完全に実施されている。

これまで、放射性医薬品の治験が日本では実施困難であるとされていた。その理由として、製薬会社は、放射性医薬品の治験について、志願者被ばくに関する規制が整備されていないため、障防法上実施することが困難であると判断していたとされる。一方、文部科学省は、適切な使用であれば放射性被験薬の投与を受けた患者を規制

対象としないと従来から対応していたとされ、事実、医療機関において障害防止法上の手続きを経て放射性医薬品の治験が実施された実績もある。しかし、この対応は明文化されていなかった。このため、放射性被験薬を医薬品と見なし、医療法に基づく手続きで臨床試験が実施された例があるとされるなど法令適用上の整理が十分には付いていない面もあったとされる。

一方、放射性医薬品は悪性リンパ腫などでの使用など新しい展開が模索されている^{viii}。また、放射性医薬品であっても、有効性安全性を確認するための治験の意義は他の薬と変わらない。また、治験における安全性の確保は、放射性医薬品であっても他の薬と同様に重要である。

このため、障害防止法の改正に伴い、医療分野における規制の整理として、治験薬の放射線防護に関する規制が障害防止法から医療法に変更された。その結果、非密封放射性同位元素であって薬事法第2条第15項に規定する治験の対象となる薬物について、医療機関において使用する際の放射線障害の防止に関し、法令上、障害防止法ではなく医療法の規制になることが明確になった。

なお、治験薬は陽電子を放出するかどうかで分類され、放射線防護上、放射性同位元素であって薬事法第2条第15項に規定する治験の対象とされる薬物のうち、陽電子放射断層撮影装置による画像診断に用いるものについては陽電子断層撮影診療用放射性同位元素に、その他のものについて

は診療用放射性同位元素とされた。また、治験対象薬物の手続き要件として添付書類が規定された。

4. 未承認薬使用

欧米で承認されているものの日本では未承認医薬品のうち、既に、欧米で承認を得たものについて、早期承認が要望されている。また、海外からの個人輸入による治療では保険診療が認められず、医療費全額が個人負担となることから、治験による特定療養費制度の拡大を求める意見がある。

これらの問題の解決を図るため厚労省は「未承認薬使用問題検討会議」を設置し、早期の適切な治験促進を図るための措置を検討することとした。この会議では、関連する課題として、治験終了後（エンロール後）の患者への治験薬の供給の仕組みなども掲げている。この会議で検討が想定されている早期に承認が必要とされる薬剤は、欧米で新たに承認された新薬で重篤な疾病に用いるもので、医療上特に必要性が高いものである。

この会議を利用した新しい仕組みとして導入されつつあるのは次のような制度である。すなわち、未承認薬使用問題検討会議の決定をうけて、「承認のための治験」、「追加的治験」および「安全性確認試験」が行われる。「承認のための治験」は薬事法上の承認申請を目的として実施されるものである。また、既に治験へのエントリーが終了した場合であっても、承認のための治験の一環として実施される「長期投与

試験」に患者をエントリーすることが想定されている。更に、治験の対象条件に合致しない患者であっても、「追加的治験」として治験薬の投与が受けられることになる。また、治験が終了した後も継続して患者が治験薬を使用できるよう、承認後の使用実態を想定して市販後試験の前倒しとして実施する「安全性確認試験」を承認申請後に行えるようになる。これらの治験や試験は GCP が適応され、承認審査評価の対象となる。

また、これまで治験は原則的には企業が行なうものであったが、企業での実施が困難である場合は医師主導による治験が実施できるようになった。この場合、検査および画像診断などが保険給付の対象となる。

一方、海外で承認された薬を個人輸入する場合には、混合診療の対象となりうること想定されている。ただし、これらの薬の個人輸入は、放射性物質の管理の観点から、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律の所持制限（第 30 条）事項の法令適用など、様々な課題があると思われる。また、カウンターフェイトドラッグ問題も無視できない。このため、放射性医薬品の適切な使用という観点からは、この方策を検討する意義は小さいと思われる。

5. PET を用いた分子プローブ・分子イメージングを利用した薬効等評価

独立行政法人放射線医学総合研究所重粒

子医科学センター画像医学部は、陽電子放射断層撮像 (PET) を用いて、新しい抗うつ薬 (LY248686) の適切な用法・用量の設定に参考となるデータを得るための治験を既に平成 16 年度に実施している。これは、塩野義製薬株式会社からの受託で株式会社エクサムが治験コーディネーター支援により行ったものである。PET の機能診断を用いて薬剤の有効性を検証することは優れた方法であり、その普及のための環境整備が求められる。放医研では、2005 年 11 月 1 日に分子イメージング研究センターが発足させ、この分野の研究を推進している。既に、抗うつ薬の一種である SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）などの効果判定のためにセロトニンを再び神経細胞内に取り込むたんぱく質の働きを調べることができる分子プローブや、肺がん治療薬ゲフィチニブが上皮成長因子受容体 (EGFR) に結合して作用を発揮することを利用して、そのたんぱく質に結合するプローブ薬剤を開発している。

また、中性子捕捉療法では、中性子の捕獲断面積が大きいボロンを腫瘍内にいかに効率的に取り込ませるかが重要な課題である。ボロンを腫瘍細胞に取り込ませるために、ウイルスのエンベロープを使う方法も模索されているが、現在、実用化しているのは、boronophenylalanine (BPA) を用いる方法である。BPA はアミノ酸輸送系を介して細胞内へ取り込まれるため、腫瘍細胞内へのホウ素の取り込みは周辺の血管増生に依存する。このため、治療計画には

腫瘍細胞内のホウ素濃度を把握することが必要となる。そこで、 ^{18}F を標識した FBPA を用いて、PET 検査によりホウ素濃度を推計する方法が注目されており、その法令適用が今後課題となりうると思われる。

6. 薬物代謝試験

新薬の開発において薬物代謝試験を行うことは不可欠であり、薬物代謝試験におけるトレーサーとして放射性物質が一般に使用されている。このため、倫理上の問題を解決した上でボランティアに RI 標識薬物を投与するようなヒト hotADME 試験することも、社会的にも有益であれば認めるべきであると思われる。

他方、加速器質量分析法 AMS (Accelerator Mass Spectrometry) の導入により少量の C-14 を使って試験する試みも模索されている。ただし、装置が高価であり簡便に実施できない欠点を現段階では有する。現在、日本には加速器質量分析に用いられる加速器が 5 台あるが、いずれも年代測定などに利用しており、医療機関での利用は困難であると推測されている。また、今回の法令改正で、非密封の規制対象下限量が大きくなったので AMS の必要性は相対的には低下したとも考えられる。いずれにしても、を利用するかどうかは被検者の被ばくと AMS のコストのトレードオフになる。このように、放射線利用技術では、コストと線量低減のトレードオフが常につきまとう。このため、AMS の活用を促進するよう政策誘導をすべきか否

かも課題になり得ると考えられる。

7. 参考になると考えられる先行例

放射性物質・放射線を用いた治験の環境整備としては、血管内放射線治療の例がある。この事例は、冠動脈疾患の再狭窄防止のために P-32 を用いたステント等の利用が検討されたもので、「血管内放射線治療の治験における安全管理に関するガイドライン」が、日本アイソトープ協会医学薬学部会、日本放射線腫瘍学会、日本血管造影・IVR 学会、日本医学放射線学会、日本心血管インターベンション学会、日本心臓病学会、日本循環器学会、医療放射線防護連絡協議会により作成された^{ix}。このガイドラインでは、治験実施施設の条件として、

- ・ 法令上の手続きをおえていること
- ・ 放射線科医が常勤していること
- ・ 治験担当部門のスタッフが、学会等が主催する本治療法に関する教育講習を受講していること

が定められた。また、ガイドラインに基づき教育研修が行われた。さらに、この活動が基になり、臨床応用できるように医療法施行規則も改正された。ただし、血管内放射線治療は治験が行われ有効性が確認されたものの、その後、より優れた方法が開発されたため普及には至っていない。しかし、取り組みの手順としては、永久刺入線源の利用同様、参考になるものと思われる。

8. トシツモマブを投与された患者の放射線防護上の扱い

従来の化学療法では治癒が難しいとされている低悪性度リンパ腫に対する放射性免疫療法薬であるトシツモマブ(商品名: Bexxar)^{xxi}も米国FDAで2003年7月に承認された。本剤は、¹³¹Iで標識し体外からの検出も可能になっている。しかし、トシツモマブについては、グラクソ・スミスクライン株式会社がわが国でのパテントを有しているものの、2005年11月1日現在、わが国での臨床試験をまだ開始されていない。

この状況について、わが国の血液内科医の中には、日本では放射線管理の法令が厳しく、その改正は困難であり、放射線の遮蔽等の問題から日本では使用がきわめて困難であるとの認識を持つものもあるとされる。事実、トシツモマブは未承認薬使用問題検討会議での課題リストになっているものの、2005年10月31日の厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で示されたWGの検討では、本剤はガンマ線を放出するために周囲への放射線被曝がこれまで治験がなされなかった理由であると説明されている、また、イブリツモマブ チウキセタンに関する手続きが進むことが想定されることからトシツモマブについては検討の優先度は高くないとされている^{xii}。

確かに放射線管理に関する規制は各国で異なっている現状にある。しかし、わが国の法令も、多くの諸外国と同様に、基本

的には、国際放射線防護委員会の勧告や国際原子力機関の出版物に従ったものであり、他国と比較して、使用者等の行為基準に高いハードルを課しているという事実はないと考えられる。

ここで、イブリツモマブ チウキセタンの薬事承認申請がなされることを想定して(あるいは拡大治験でイブリツモマブ チウキセタンが使用されることを想定)、医療法による規制を適用する各自治体がイブリツモマブ チウキセタンを使用する医療機関からの放射線安全に関する事前評価結果を審査する際のポイントについて検討してみたい。

トシツモマブは¹³¹Iを用いるため、ガンマ線、エックス線、β線に由来する周囲の人へのエネルギー付与を考慮する必要がある^{xiii}。しかし、わが国では、既に、放射性医薬品を投与された患者の管理区域からの退出の基準を定めている^{xiv}。この通知では、¹³¹Iについては、体内残留放射能が500MBqであれば、一定の行為制限を課した上で管理区域からの退出を可能としている。この通知は、放射性医薬品を対象にしており、治験薬などを直接の対象にはしていないが、放射線防護の基本的な考え方は変わらないとも考えられる。

この考え方に従って、トシツモマブをわが国で利用する場合の法的な課題について検討してみたい。まず、関係する法令については、放射性医薬品の臨床試験を行う際の放射線防護面に関する手続きを規定する法律の管轄は、改正障害防止法の施行

とともに平成 17 年 6 月 1 日に、文部科学省から厚生労働省から変わった。しかし、その放射線防護上の基準は同じである。従って、Ibritumomab の臨床試験が行われたことを考えると、トシツモマブの治験が制度の不備で行えないということは考え難い。

ただし、 ^{90}Y と ^{131}I では、放射性物質としての性質が異なるため、使用する量にもよるが、必要な防護は異なる。しかし、放射性医薬品を扱う医療機関では、放射性医薬品を貯えておく施設や投与の準備をする施設、患者に投与する施設を既に設けており、それらは安全側に設計されており、比較的少量の ^{131}I を使うことで既存の施設で施設基準を超えることは考えがたいと思われる。また、わずかにシールドが足りない場合には、追加のシールドによる対応も考えられる。

一方、病室の確保と廃棄物処理については、トシツモマブの特性を考慮した対策が必要かもしれない。すなわち、放射性物質で治療している患者を入院させる場合には、放射線防護のため専用の治療病室を用いる必要がある。 ^{131}I では体内残存量が 500MBq を超えない投与量であれば、その義務は課されない。しかし、ベキサールでは、投与量が 60mCi ($\approx 2.2\text{GBq}$) を超えることもあるとされる。このため、投与後に 3/4 程度が体外に排泄されるか減衰するまでは放射線治療病室での入院が必要になる。

放射線治療病室を持つ病院は、全国で 99 箇所 (352 病床) である^{xv}。施設数はそれな

りに確保されうるとも考えられるが、血液内科との連携が必要なこと感染症予防対策が必要なことなどを考えると、体制の整備に向けて対応が必要だと思われる。また、血液疾患治療の特殊性を考慮し、特例として、一般病室に入院させる場合や投与場所の制限を解除する際に、どこまで防護するかが検討課題になる。

一方、放射性医薬品使用医療機関は、1176 箇所である^{xvi}。治療病室が不要とできると、行える医療機関の選択肢は広がる。もともと、本治療の特性を考えると施設数を確保する意義は小さいと考えられる。むしろ、ベッドサイドでの投与が必要であるとすると使用場所の制限についても検討が必要かもしれない。

他方、放射性廃棄物処理においては、放射性廃液では、公共下水等に放流する際の濃度限度を担保する必要がある。減衰させたり、希釈させ濃度限度以下にすることで下水道への放射性医薬品の排出が考慮すべきリスクをもたらすことはない。ただし、下水処理場で検出される放射性核種はほとんどが医療系核種である現状にあり、あまりに多くの放射能を放出し、それらが下水処理場でトラップされることになるとシナリオの見直しも必要になる。この他、管理の実務上の課題としては、貯留槽や希釈槽のサイズに制限があり、かつ、管理区域内で除湿水が大量に発生するなどして、十分な減衰期間を確保できない場合に問題が露呈すると思われる。このような場合には、放射線量の増加に配慮しつつ特殊な

フィルタで¹³¹Iをトラップするなどの対策を講じる必要があると考えられる。

また、固形の廃棄物は放射性廃棄物として扱う必要がある。医療系の放射性廃棄物は岩手県滝沢村にある日本アイソトープ協会の施設に保管廃棄されている。この施設に貯えられる核種の種類は、滝沢村との協定で制限がある。しかし、¹³¹Iの受け入れには合意が得られているので、処理コストの問題を除き特段の問題はないと考えられる。ただし、排気設備では¹³¹Iは、他の元素に比べると気化しやすいという性質を持つため、高性能のフィルタを用いて、施設内の放射能濃度を限度以下にしたり、施設周囲（風下）の環境への放出を抑制するために特別な措置を講じる必要があるかもしれない。これは、放射性医薬品の化学的な性質で決定される。

9. 放射性医薬品の治験の放射線防護に関する国際的な勧告

国際放射線防護委員会

ICRP Pub 26

医学生物研究における志願者の被ばくは、医療被ばくとして扱う。

患者は直接の利益享受者であり線量限度を適用しないが、志願者は放射線への曝露が直接の利益につながらないので、以下のような条件を課した。

- ・ 当事者の自由意志
- ・ 適切な専門家団体の助言
- ・ 施設責任者の同意の基に行うこと
- ・ 小児のように本人の同意が得られない

場合には公衆に適用する線量限度の1/10以下の場合しか行えない

ICRP Pub 62

医学生物研究における人を対象とした放射線の利用について以下のような基本的な考え方が示された。

- ・ 志願者が事情を知った上で自由に選択することを保証する必要がある
- ・ 研究の社会的意義などで決定される線量拘束値を守る
- ・ 研究の計画策定や実行は倫理委員会でコントロールされる
- ・ 倫理委員会が放射線防護上の助言を容易に得られるようにしておく
- ・ 世界医師会のヘルシンキ宣言の原則に従う
- ・ 正当化の判断では将来の患者も考慮する
- ・ 原則して妊婦は対象としない
- ・ 研究者の関係者が志願者になる場合にはとくに慎重に対応する
- ・ いつでも同意を取り消せることを保証すること

また、以下のような事項を確認することが倫理委員会の役割とされた。

- ・ 意義のある研究か
- ・ 被ばくは最小になっているか
- ・ インフォームドコンセントが行われているか（予想される線量とそのリスク、研究が個人に直接の利益を与えないことを告知されているか）
- ・ 放射線を使わない他の方法も検討した

か

- ・ 品質保証計画は適切か
- ・ 研究デザインは適切か

国際原子力機関

BSS No. 115

医学研究において人に放射線を照射する場合には以下の要件が満たされていないと規定された。

(a) 世界医師会のヘルシンキ宣言が掲げる諸規定に合致していること。また、CIOMS (国際医科学機構協議会: Council for International Organizations of Medical Sciences) と WHO による人を対象とする生物医学研究についての国際的倫理指針 (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) に合致していること^{xvii}。

(b) 倫理審査委員会 (あるいは、国家から同様の機能を与えられた機関) が審査し、国や地方の法規に合致していること。

英国の例

英国は欧州委員会指令に基づき、放射性医薬品の治験のルールを法制化している。参考として研究ハンドブックの一部を掲げる。

参考資料

英国研究ハンドブック

法的な問題

以下の分野の研究は、あらかじめ行政機関から法令に基づく承認を得ておく必要があります。さらに、標準的で望ましいと考えられる倫理的指針及び研究開発に関する承認も得ておく必要があります。

・ 医薬品に関する臨床試験: 医薬品およびヘルスケア製品規制機関 (MHRA) からの承認も必要。

・ 電離放射線を使用する研究

・ 遺伝子治療を含む研究

・ 人の胎児組織を用いる研究

・ 医療機器に関する臨床試験: 医薬品およびヘルスケア製品規制機関 (MHRA) からの承認も必要。

多施設プロジェクトにおいては、これら法令に規定する承認は、プロジェクトのスポンサーによって通常得られるでしょう。このため、研究に参加する各地方の研究者は、単に、既にその研究が適切な承認が得られたことを倫理委員会および研究開発オフィスに示すだけでよいでしょう。しかしながら、上記の分野に関する研究を計画しようとしている研究者は、企画策定プロセスのできるだけ早い段階で研究開発オフィスに通知しなければなりません。通知を受けた研究開発オフィスは、この研究が遵守すべき特別な法規制、これらの承認を得る過程、およびこのプロジェクトの主催者のトラストの債務返済能力 (そして返済する意思) について助言するでしょう。

医薬品を含む臨床試験

医薬品を含む臨床試験は、医薬品の臨床試験を含むヒトへの使用に関する法律 2004 (EU の臨床試験に関する指令を英国の法律に受け入れたもの) によって規制されています。これらの規則は、臨床試験の被検者の権利、安全および安寧が保護されることを、臨床試験のスポンサーが国際的に認められた医薬品の臨床試験の実施基準 (GCP) に従い研究のデザイン、準備、記録と報告を行うことで保証しています。

これらの規則では、ヒトを対象とし医薬品 (あるいは調査対象となる医療に供する製品; IMP) の効能や安全性を確認することを目的とした調査/研究も対象にしています。

何らかの IMP について、臨床試験を始めることを考えている研究者は、立案の過程のできるだけ早い時期に研究開発オフィスと連絡をとらなくてはなりません。決して、研究開発オフィスからの認可のないまま、試験実施の承認を求めてはなりません。

電離放射線の使用

MARS1978: Medicines (Administration of Radioactive Substances) Regulations 1978 は、診療や臨床試験で放射性物質を投与される患者やボランティアの保護することを目的に構築されたもので、関係するスタッフも間接的に防護するものです。これらの規則は、医療法 1968 のセクション 60 および欧州共同体法 1972 のセクション 2 (2) に基づき作成されました。被検者が

曝される危険の程度に関係なく、厚生大臣に免許を与えられた医師か歯科医か、彼らの監督の下以外は放射性物質の人間への投与は禁止されています。この規定の違反は、医療法 1968 のセクション 67 (2) による刑事罰の対象になります。また、通常の診断や治療に加えて被検者に放射線を照射することになる臨床研究では、全て、ARSAC (放射性物質の投与に関する諮問委員会) による研究証明書を得ておかななくてはなりません。

MARS 規則 1978 および医療法 1968 の規制対象となる研究は、次のカテゴリーのどれか 1 つ以上に当てはまります。

- 全ての臨床試験
- 被検者が放射性物質を投与されることで直接的な利益を得るとは予想されない場合 (例えば、非治療研究、健康志願者対象研究)
- 日常臨床で照射される以上の不要な放射線で被曝する研究; 日常臨床での診断、治療目的の放射線照射であるかどうかは ARSAC 証明書保持者が臨床医とも確認した上で決定されます。

単一の患者を対象にして患者に利益をもたらすことを意図した、新しい、あるいは、確立していない手技に関する研究は、診断か治療の枠組みでそれぞれ判断されます。この研究に参加する臨床医は、研究対象の放射性物質の取扱いが出来る診断あるいは治療に関する必要な資格を有しておく必要があります。

<http://www.nwlh.nhs.uk/research/WebHandbook/Regulatoryissues.cfm>

F A Q 案

Q. 当院でも放射性免疫療法を実施したいのですが、実施できる施設の基準を教えてください。

Q. 放射性免疫療法の放射線安全ガイドラインはありますか？ ありましたらその入手方法を教えてください。

Q. 放射性免疫療法を行う場合には、医療法上、どのような手続きが必要でしょうか？また、拡大治験で放射性免疫療法を行うには、どのような手続きが必要でしょうか？

Q. 学会が定める実施施設基準は、どのようなものですか？

Q. 患者を入院させる病室は放射線治療病室でなければならないのでしょうか？

Q. 入院中に、他の患者や介助する看護師等の被ばく防護のために必要な対策を教えてください。

Q. 放射性医薬品を病室で投与することは

可能ですか？

Q. 放射性免疫療法に従事する医師、看護師は、どのくらい被ばくしますか？ 被ばくしても大丈夫なのでしょうか？

Q. 患者及び患者の家族等への指導を退出基準よりも厳しくすることによって、体内残存量が退出基準を上回っていても、管理区域から患者を退出させてもよいでしょうか？

Q. 放射性免疫療法を受けた患者に不慮の事態があった場合には、どのように対応すべきでしょうか？

Q. 患者の管理区域から退出できるかどうかを確認するのは誰の責任で行なうべきでしょうか？

Q. 永久挿入治療の退出に係わる管理の主たる者あるいは院内の指導を行なう者は誰が担当すべきでしょうか主治医、泌尿器学会の専門医、日本放射線腫瘍学会の認定医、放射線取扱主任者)？

Q. 退出時の患者指示カードの例では、放射線管理者の記名捺印が必要となっていま