

のための撮像装置（ガンマカメラ）の品質管理が重要であり、また最近では正確に甲状腺重量を求めるため SPECT/CT を用い、そのコンポーネントである X 線 CT によって甲状腺体積（重量）を評価することも行われているので、それら装置およびソフトウェアの品質管理が求められる。

退出基準についての安全管理体制の整備としては、治療用放射性医薬品を投与された患者の退出基準に関して、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医政指発第 1108 第 2 号）が公示されている。具体的には本薬は体内残留放射エネルギーが 500 MBq 以下、または、患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率が 30 μ Sv/h 以下で、退出基準（1）または（2）に基づく退出基準が適用される。退出を認めた場合の記録とその保存、家族・公衆への不必要な被ばくの防止等はストロンチウム-89、イットリウム-90 と同様である。

C-2-3-2 甲状腺癌術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）

甲状腺癌術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）については「残存甲状腺破壊を目的とした I-131 (1, 110 MBq) による外来治療 実施要綱」（日本医学放射線学会、日本核医学会、日本甲状腺学会、日本甲状腺外科学会、日本核医学技術学会）に詳しく記載されている。また所定の安全取扱い講習会を受講することが実施にあたっての必要条件である。

治療の計画・実施として、分化型甲状腺癌の術後に残存甲状腺破壊（アブレーション）を実施すると予後を改善するとのエビデンスが確立されつつあり、今後は標準治療として実施されると考えられる。この外来治療は、遠隔転移のない分化型甲状腺癌における甲状腺全摘後の I-131 によるアブレーション治療に限定して行われ、投与量は 1, 110 MBq 以下である。当然のことながらバセドウ病患者はこの I-131 1, 110 MBq 以下の外来治療の対象にはならない。これはバセドウ病患者の場合、甲状腺への I-131 の取り込みが高いことに起因して体内残留 I-131 が多く、介護者や公衆の線量が限度値を超える可能性が高いからである。

機器および放射性医薬品の品質管理としては、特別なものはないが、実施施設において他の核医学治療と同様の品質管理体制を整備することが必要である。

退出基準についての安全管理体制の整備としては、治療用放射性医薬品を投与された患者の退出基準に関して、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医政指発第 1108 第 2 号）が公示されている。具体的には、退出基準（3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準が適用され、関連学会の検討により 1, 110 MBq による外来治療を行うための「実施要綱」が示されているので、これを遵守することが必要である。

C-2-3-3 甲状腺癌転移

「放射性ヨウ化（I-131）ナトリウムカプセルを用いた内用療法の適正使用マニュアル（試案）」（日本医学放射線学会、日本核医学会、日本甲状腺学会、日本甲状腺外科学会、日本核医学技術学会）に詳しく記載されている。

治療の計画・実施として、治療適応を見きわめ、治療時期を判断して、病態や耐容量、ときには施設の使用可能量を考慮して、投与量を決定する。

機器および放射性医薬品の品質管理として、治療の適応を見きわめる際に、シンチグラフィを含めた画像診断が非常に重要であるのでその装置および手技の品質管理が求められる。

退出基準についての安全管理体制の整備としては、治療用放射性医薬品を投与された患者の退出基準に関して、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医政指発第 1108 第 2 号）が公示されている。甲状腺癌転移の治療には退出基準を超える多

量の I-131 が投与されるので、治療を受ける患者は診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室で投与されることが必須であり（医療法施行規則第 30 条の 15）、退出基準として（1）投与量に基づく退出基準、（2）測定線量率に基づく退出基準を下回った時点で退出することができる。とりわけ、患者・家族（介護者）への注意事項をよく説明し、守ってもらうことが重要である。

D. 結論

国内で実施されている核医学治療（RI 内用療法）につき、関連学会等によって作成されたガイドライン・マニュアルおよび関連法令等を基礎とし、核医学治療を安全に有効に実施するための項目を提示した。末尾に「放射性同位元素内用療法実施の点検項目リスト」を示す。現時点まで関係者の尽力により核医学治療の実施体制の指針が示されていると考えられ、その指針に沿って各医療機関で安全管理体制を整備し、核医学治療を実施することが求められる。

E. 参考文献

E-1 法令等

医療法施行規則第 30 条の 14：使用の場所等の制限

医療法施行規則第 30 条の 8：診療用放射性同位元素使用室の構造設備の基準

医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設

医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設

医療法施行規則第 30 条の 12：放射線治療病室

医療法施行規則第 30 条の 16：管理区域、同第 30 条の 26 第 3 項：濃度限度等

医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護

医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医政指発第 1108 第 2 号）

E-2 ガイドライン

1. 「有痛性骨転移の疼痛治療における塩化ストロンチウム-89 治療の適性使用マニュアル」（日本核医学会、日本医学放射線学会、日本放射線腫瘍学会、日本緩和医療学会）

2. 「イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル」（日本医学放射線学会、日本核医学会、日本血液学会、日本放射線腫瘍学会）

3. 「バセドウ病の放射性ヨード内用療法に関するガイドライン」（日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会、放射性ヨード内用療法委員会、甲状腺 RI 治療委員会）

4. 「バセドウ病 131I 内用療法の手引き」（日本甲状腺学会）

5. 「残存甲状腺破壊を目的とした I-131 (1, 110 MBq) による外来治療 実施要綱」（日本医学放射線学会、日本核医学会、日本甲状腺学会、日本甲状腺外科学会、日本核医学技術学会）

6. 「放射性ヨウ化 (I-131) ナトリウムカプセルを用いた内用療法の適正使用マニュアル（試案）」（日本医学放射線学会、日本核医学会、日本甲状腺学会、日本甲状腺外科学会、日本核医学技術学会）

放射性同位元素内用療法実施の点検項目リスト

- 1. 内用療法の安全管理マニュアルが整備されている。
- 2. 放射性医薬品取り扱いに対するマニュアルが整備されている。
- 3. 必要な記帳・記録(放射性医薬品使用記録簿、場所の測定及び記録、従事者の測定および算出の記録、健康診断個人票、退出の記録)が確実におこなわれている。
- 4. 内用療法ごとに定められた放射線安全取扱いに関する講習を受講したものがおり、受講証が保管されている。
- 5. 放射性廃棄物の管理につきマニュアルが整備されている。
- 6. 放射性廃棄物が適切に処理され記録されている。
- 7. 装置の保守管理が定められた時期および方法で実施され、その記録がなされている。
- 8. 内用療法に関わる医療従事者へ教育訓練が実施され記録されている(安全取扱い講習会を受講した実施責任者のもとでの教育訓練)。
- 9. 関係職種間でチーム医療として診療・安全対策マニュアルが整備されている。
- 10. 放射性医薬品誤投与防止の対策が講じられ、関係職種で共通した確認が行われている。
- 11. 放射性医薬品投与時にトラブル(薬品の点滴接続部からの漏れ、装置故障など)がないか複数人で確認している。
- 12. 放射性医薬品投与のトラブル発生時および患者の急変など緊急時の対応手順が定められている。
- 13. 内用療法適応の判断につき診療録に記録している。
- 14. 放射性医薬品の用量につき実施前に計画し診療録に記録している。
- 15. 放射性医薬品の用量につき実施後に診療録に記録している。
- 16. 内用療法について実施前にインフォームド・コンセントを行い診療録に記録している。
- 17. 内用療法のインフォームド・コンセントについて文書・パンフレット等を用い患者・家族の理解を深めている。
- 18. 内用療法の適応・実施についてカンファレンスを開催し記録している。
- 19. 内用療法後の患者を診療する医療機関へ診療情報提供を適確に行っている。
- 20. 内用療法後の注意点につき患者・家族(介護者)へ口頭および文書で指導を行い記録している。
- 21. 患者に患者情報カードを渡し緊急時の連絡先を示している(Sr-89、I-131)。
- 22. 内用療法管理料につき管理内容を診療録に記録している。

いずれも重要な項目であるが、3. 4. 6. 7. 8. 20. は放射線安全管理体制の基本要件であり、医療法に基づく立入検査の際に重点が置かれると考えられる。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
「医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究」（H22-医療-一般-027）
（主任研究者：細野 眞）
分担研究報告書

ホルモン療法抵抗性前立腺癌の治療に用いられる放射性ラジウム-223 の有効性および
投与された患者の管理区域からの退出などの放射線防護対策について

分担研究者 細野 眞 近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者 池渕 秀治 (社) 日本アイソトープ協会
中村 吉秀 (社) 日本アイソトープ協会
中村 伸貴 (社) 日本アイソトープ協会
柳田 幸子 (社) 日本アイソトープ協会
山田 崇裕 (社) 日本アイソトープ協会
北岡 麻美 (社) 日本アイソトープ協会
藤村 洋子 日本メジフィジックス (株)

研究要旨

悪性腫瘍骨転移の疼痛緩和治療および抗腫瘍治療薬としての適用が想定される α 線放出核種ラジウム-223 の臨床的有用性、当該核種を患者に投与した場合の第三者の放射線防護対策について検討した。ラジウム-223 は、骨転移腫瘍治療薬として以下の特徴を有していることが示唆された。① 塩化ラジウム-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) 投与後急速に骨表面の基質中に深く取りこまれる。② 子孫核種ラドン-219 の半減期は 3.96 秒であること及び①に示した挙動によって、投与患者からのラドンの排出は極めて少なく、ウラン系列の Ra-226-Rn-222 やトリウム系列の Ra-224-Rn-220 と異なる挙動を示す。③ 骨転移した悪性腫瘍の治療効果は、 α 線の飛程距離が短い（臓器・組織中では $100\mu\text{m}$ 以下）ため、 α 線の殺傷効果は骨の増骨部位に限定され、造血機能への影響は血小板及び好中球数への影響は殆ど認められない。また、骨転移疾病発現の指標とされる血清中アルカリ・ホスファターゼのレベルが、 $^{223}\text{RaCl}_2$ 投与により低下した。④ 骨転移の標的部位において $^{223}\text{RaCl}_2$ に起因する 4 個の α 線が有効に作用する可能性が示唆された。⑤ $^{223}\text{RaCl}_2$ の投与により、骨転移患者の延命効果が認められ、優れた骨転移抗腫瘍薬であることが示された。また、 $^{223}\text{RaCl}_2$ に起因する放射線は α 線が主体であることから、特別なしゃへい体等の使用は必要としない。第三者への外部放射線による被ばく線量は極めて少ないと思量された。ただし、医政指発第 1108 第 2 号の退出基準の考え方に基づいて、ラジウム-223 の最大投与量 10MBq の患者への防護対策に関しての退出基準および適切な実施マニュアルを作成し、遵守することが望ましい。

A. 研究目的

塩化ラジウム-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) は、乳癌や前立腺癌に起因する骨格転移の治療に適用される向骨性 α 線放出核種を成分とした開発中の放射性医薬品で、薬事承認の対象となる本邦初の α 線放出核種の放射性医薬品である。このため、医療で適用される場合を想定して放射線防護上の取扱いについて検討しておく必要がある。

一方、わが国では、既に 2010 年 11 月 8 日付医政指発第 1108 第 2 号「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（以下、医政指発第 1108 第 2 号という。）により、ヨウ素-131 (I-131)、ストロンチウム-89 (Sr-89) およびイットリウム-90 (Y-90) により治療を受けている患者の管理区域からの退出について定められている。これらの 3 核種は β 線若しくは γ 線放出核種である。従って、 α 線放出核種についての退出にかかる考え方についても、医療法関係法令において放射線防護の基本原則に基づいた安全策を定めておく必要がある。

放射性同位元素を投与された患者は、通例、第三者が被ばくする線源となり得る。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である。このため、治療患者以外の患者等の被ばく線量の低減および放射能汚染防止措置を図るために、一定期間放射線治療病室（以下、治療病室という。）に入院させる必要性について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た場合、その後、いつ治療病室から退出させて良いかについても検討する。

本研究においては、 α 線放出核種である $^{223}\text{RaCl}_2$ がホルモン療法抵抗性前立腺癌の治療用放射性医薬品として、わが国で薬事承認を取得することを想定し、当該医薬品を投与された患者の放射線防護上の基準について取りまとめた。

B. 研究方法

$^{223}\text{RaCl}_2$ による治療および Ra-223 の物理的特性に関する文献ならびに資料を調査した。その結果を基に $^{223}\text{RaCl}_2$ を投与された患者の行動パターンを想定して、投与後の患者と接触する人が被ばくする電離放射線の量を推計した。また、患者に投与された塩化ラジウム-223 の代謝と患者の挙動パターンを作成して、その汚染により人が曝露される電離放射線の量を推計し、放射線安全に必要な行動制限等の措置を検討した。

B.1 外部線量率の推計

Ra-223 を投与された患者からの外部放射線による被ばくについては、原子力安全技術センターの「放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル（2007 年版）」に基づき患者周囲の線量率を推計した。なお、Ra-223 の実効線量率定数は「アイソトープ手帳（11 版）」（日本アイソトープ協会発行）の値を用いた。

B.2 積算線量等にかかる被ばく線量の評価

[倫理面への配慮]

本研究は医療放射線の安全管理のあり方について検討しているもので、倫理面において配慮する必要はない。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. 研究結果および考察

C&D.1 悪性腫瘍の骨転移部位とその治療法について我が国における悪性腫瘍の臓器・組織別の転移部位と転移頻度について表1及び2に示す。乳癌の転移頻度で最も高い部位は肺臓で、肝臓、骨、胸膜の順である。肺癌では肺臓、肝臓、副腎、骨の順で、前立腺癌では骨、肺臓、肝臓の順となっている。

表1 原性部位からの転移部位の頻度

原発部位	転移部位	骨転移頻度(%)
乳房	1. 肺	52.8
	2. 肝臓	47.5
	3. 骨	43.4
	4. 胸膜	25.2
	5. 副腎	22.7
肺	1. 肺	50.0
	2. 肝臓	35.6
	3. 副腎	31.6
	4. 骨	30.5
	5. 胸膜	30.0
前立腺	1. 骨	23.6
	2. 肺	17.4
	3. 肝臓	11.2

表2 原発部位と骨転移の頻度

原発部位	骨転移の頻度(%)
乳房	43.4
肺	30.5
前立腺	23.6
膀胱	20.5
腎臓	20.5
食道	15.1
直腸	13.2
胃	21.6
膵臓	21.6
肝臓・肝内胆管	10.4

このように、骨転移の高い原発部位は、乳房、肺臓、前立腺、膀胱、腎臓であり、43.4%から 20.5%の頻度であった。悪性腫瘍の骨転移は臨床上重大で、骨転移に引き続いて疼痛、病的骨折、神経絞扼骨髄機能不全およびカルシウム過剰血症を起こして、患者の生活の質（QOL）は壊滅的に損なわれる。特に長期療養を必要とする癌患者にとって生きる意欲に関わる深刻な問題である。

骨転移の治療法には、ホルモン療法、化学療法、外部放射線照射療法（外照射療法）等がある。ホルモン療法や化学療法は、しばしば一時的な骨の疼痛緩和や病的骨折予防を主な目的に行われる場合が多いが、骨転移癌患者のほとんどは再発を経験する。一方、外部放射線療法により有痛性骨転移の痛みを取り除くことができる。しかしながら、照射の標的容積内に正常細胞が存在する場合には、腫瘍細胞と同じ線量を被ばくすることは避けられず、照射部位の限定的選択性に欠けるのがこの治療法の有用性の限界であるとされている。

最近、骨転移部位へ選択的に放射性物質を集積させ、その放射線の殺傷効果を利用して治療する放射性同位元素内用療法（RI 内用療法）が注目されている。骨転移部位の標的として Ca-OH-アパタイト類似性を利用する臨床研究が行われており、向骨性放射性医薬品を投与すると、骨芽細胞の活性が増幅されている部位に選択的に集積して、骨転移部位を含めて散在的に複数の標的部位を同時に照射することが可能である。

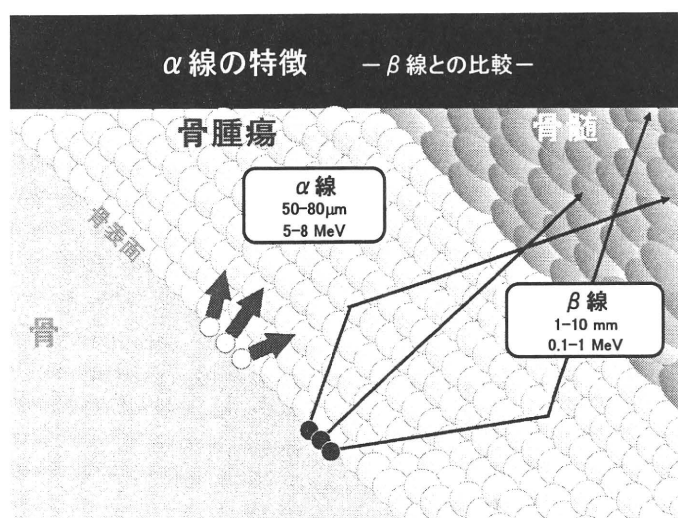


図1 α線の特徴とβ線との飛程距離の比較

現在、治療用向骨性放射性医薬品として陽イオンあるいは陰イオン向骨性物質が利用されている（カルシウム類似化合物とリン酸類似体）。Sr-89（商品名：メタストロン注）は、本邦をはじめ、欧米のほとんどの国で使用が認可されている。また、サマリウム-153（Sm-153）-EDTMP も欧米の国々ですでに治療法に取り入れられて

いる。このように、一般的に使用されている向骨性放射性医薬品はβ線放出核種である。しかしながら、図1に示すように、β線放出核種の医薬品の場合は、大なり小なり骨髄への影響が避けられないとの指摘があり、これらの核種で抗腫瘍効果を持たせるには骨髄毒性の発現が否定できないとされている。

C&D.2 α線の生物に対する効果

最近、α線放出核種を成分とする向骨性物質を、骨転移腫瘍細胞に集積させてα線の抗腫瘍効果による新しい放射性医薬品の開発が行われている。

α線は飛程距離が短いことから標的周辺の組織等への被ばくを低く抑えることができる特徴を有している。α線は単一高エネルギーのヘリウム原子核(^4He)であり、放射性同位元素(RI)がα壊変する際に放出される。α線放出核種は主に原子番号82以上の重い元素で100種ほど知られている。α線の大きな特徴は高い線エネルギー付与(linear energy transfer: LET)と短い飛程である。例えば、骨格転移治療に用いられている代表的核種であるSr-89やSm-153のβ線放出核種とα線放出核種Ra-223を比較して表3に示す。

表3 向骨性放射性同位体の放出エネルギーと組織中の飛程距離

核種	物理的半減期 (日)	放出放射線当たりの平均エネルギー (MeV)	組織中の平均飛程 (mm)
Sr-89	50.5	0.58	2.4
Sm-153	1.9	0.22	0.55
Ra-223	11.4	27.4*)	<0.10

*) 子孫核種の放出エネルギーを含む。

Ra-223の放射線のエネルギーはSr-89に比べて数十倍高いが、α線のLETはβ線のLETのほぼ400倍(80 keV/μm vs 0.2 keV/μm)である。それによって、放射線の放出特性にも依存するが、α線の細胞不活化(致死)作用に対する生物学的効果比(RBE)は3~7倍となる。インビトロの細胞実験の結果では、細胞表面でα壊変によりα線が細胞核を通過することにより、1個のα粒子が1個の細胞を死滅させる可能性を示唆している。一方、β線の場合は、1個の細胞を死滅させるため1,000~10,000個必要になると推定されている。すなわち、一打必殺がα線なら、“ジワジワと殺す”のがβ線といえる。Ra-223から放出されるα線の軟組織中の飛程距離は100μm以下でおおよそ細胞10個分に相当する。従って、α線の体外照射により致死効果を最大限に発揮することは不適切である。従って、α線放出核種を何らかの方法で腫瘍などの病変部位に直接、かつ選択的に運ぶ方法が必須になる。そこで、α線放出核種を腫瘍に特異的に集積させる方法、例えば、骨格転移に対する向骨性抗体あるいは受容体に対するリガンドの親和力や結合能を利用して腫瘍組織まで送って照射する治療法(RI内用療法)が極めて有用である。

C&D.3 α 線放出核種を用いる RI 内用療法への応用について

約 100 種の α 線放出核種があり、うち実際に臨床使用するには多くの解決されるべき課題がある。必要条件として次のことが考えられる。

- ① 治療効果を与えるのに必要な一定期間の半減期を持っていること（半減期は短すぎても長すぎてもよくない）。
- ② 放射性壊変の結果として生ずる子孫核種より、投与患者の安全が確保されること（例えば、半減期の長い子孫核種が骨などの標的臓器・組織に集積すると、放射線の種類やエネルギーなどの影響で骨髄毒性等を発現することがある）。
- ③ 化学的に安定な薬剤を製造し得る特性を有していること。
- ④ 安定供給が確保されること。

である。

ラジウム元素は骨親和性を有しているので、Ra-224 および Ra-226 について多くの研究が行われている。Ra-226（半減期：1600 年）を骨転移治療に適用する場合半減期が長すぎる。また、子孫核種として希ガス元素の Rn-222（半減期：3.8 日）を発生する。ラドン元素はインビボの条件下においても化学的に不活性である。従って、生成したラドンは主に体液および脂肪に溶解し、主に呼吸を経して体外へ排出される。例として、骨試料を用いたインビトロ実験において、Ra-226 を投与したイヌの大腿骨から、生成する Rn-222 の 89.5～94.25% が抜け出ることを報告している。一方、Ra-224 は生物・医学的用途に適していると考えられる半減期（ $t_{1/2}=3.66$ 日）を持っている核種である。事実、Ra-224 は強直性脊椎炎を治療するために長年医学的に使用されてきた。しかし、Ra-224 の子孫核種 Rn-220 は物理的半減期が 55.6 秒のため、かなりの比率で骨から抜け出てしまい、先の研究結果から、ラジウムの同位元素である Ra-224 や Ra-226 を骨中に取り込ませた場合、この 2 種類のラジウム同位体は、逆に他の組織・臓器への発がん性誘因物質となりうることを示唆する報告が見られる。このため、 α 線放出核種はこれまで骨格の癌に対する向骨性放射性医薬品として臨床的に評価されてこなかったと思われる。

C&D.4 Ra-223 の物理的特性および生物学的特性について

RI を用いて適切な治療効果を発揮する条件として、C&D.3 ①に示すように、一定の物理的半減期を有していること。少なくとも 3 日～2 週間程度が適当と考えられている。Ra-223 の物理的半減期（11.4 日）は、Ra-224 の 3 倍あることから、放射性壊変が起こり、子孫核種が生成する前に骨表面基質のより深くに取り込まれる。これについては、Ra-223 投与 6 時間後のラットの骨からの生理食塩液を用いる溶出は 1%弱で、投与 3 日後の骨からは殆ど溶出されないことから、骨表面の基質中に深く取り込まれることが証明されている。

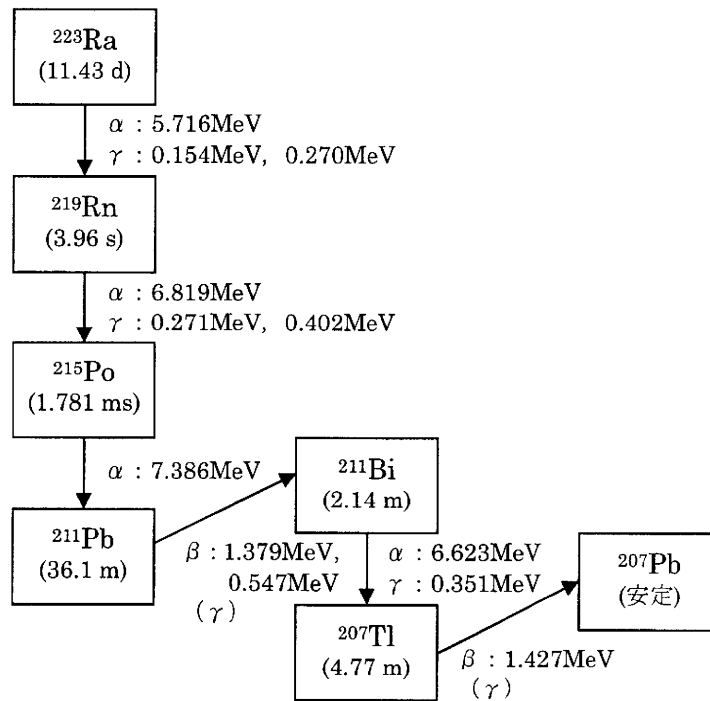


図2 アクチニウム系列の壊変図

以上により、Ra-223は向骨性放射性医薬品としてより適した条件を備えていることが示唆される。さらに重要なことは、子孫核種のRn-219の半減期(3.96秒)が極めて短く、急速に子孫核種Po-215に壊変する。そのため、骨に沈着したRa-223はその後は容易に排出されないのである。Ra-223および子孫核種への壊変の間に放出される4個の α 粒子のうち3個は、Ra-223壊変直後に放出される(図2)。

アクチニウム系列最後の α 線放出核種であるBi-211(半減期:2.14分)は β 線放射体のPb-211(半減期:36.1分)から壊変する。前駆体のPb-211が骨基質の内部に捕捉され、更に子孫核種Bi-211の壊変に伴う α 粒子は骨表面領域に届く。 α 粒子は高い線エネルギー付与(高-LET)照射で軟組織細胞に対して強い細胞毒性があるが、標的組織に局在する α 線放出核種の線源は、より小さい標的領域に放射線を与える性質のために、 β 線放射体と比較して正常な組織への被ばく線量が限定される。骨表面または石灰化腫瘍に局在したRa-223は、その子孫核種とともに α 粒子の高エネルギーを集中的に与える。トータルとしてSr-89等の β 線放出放射性医薬品と比べて低い骨髄線量で効果的な疼痛緩和に作用する。同様に、骨格の悪性腫瘍等の疾患、例えば骨の原発性または転移性癌に対して、Ra-223放射性医薬品は有効な治療とされている。

C&D.5 Ra-223 を適用した場合の臨床的有用性について

(1) 放射性核種としての治療効果について

陽イオンの向骨性核種、キレート化剤または石灰化組織に親和性を有する担体分子は、結合した核種を用いて骨転移部位の治療に利用できる。これは、Ra-223 を抱合させたキレート化剤と石灰化組織に対しても親和性を有する分子との組合せによって適用できる可能性である。従って、これらの化合物の RI を用いて種々の疾患により起こった疼痛の緩和や骨格疾患の可能性を最小限にするための予防的用途、骨に存在する癌の治療的処置、骨表面や石灰化腫瘍に Ra-223 の α 粒子カスケードを利用することである。また、Ra-223 を用いる疾患には、前立腺癌、乳癌、腎臓癌および肺癌の骨格転移、同様に原発性骨癌ならびに多発性骨髄腫が包含されるが、これらに限定されるものではなく、広範な治療に適用可能である。

Ra-223 で標識した薬剤は、石灰化組織の標的治療に使用するため、または骨表面の照射のために適用される。骨組織への Ra-223 の取り込みが高く、かつ選択的であるが、Ra-223 の子孫核種の半減期が何れも短いので再分布は極めて低いとされている。これは、骨表面の癌細胞の微視的な沈着を不活性化しうることや、疼痛緩和または治療のために、RI によって石灰化癌性病巣を集中的に照射しうることを示唆している。

Ra-223 の化合物は、極めて短い飛程距離の α 粒子を放出するために、一般的に使用されている骨親和性放射性医薬品の β 線放出核種とは相違している。ゆえに、赤色骨髄を照射する線量は、Ra-223 を用いることによって顕著に減少させることができ、骨髄毒性の低下が期待できる。また、Ra-223 は、既に使用されている医療用放射性核種である Ra-224 とは次の点で異なる。① Ra-223 が比較的半減期が長いので、子孫核種が生じる前に軟組織から骨へと移行して沈着すること。② Ra-224 より長い半減期なので、増骨が進行するに従って骨表面中の放射性核種がより深部へ取り込まれる。③ Ra-224 からの系列で生じる Rn-220 と比較して、Ra-223 からの系列で生じる Rn-219 の半減期が短いため、Rn-219 の骨からの放出が低くなる。

(2) 生理学的な有用性について

乳癌と前立腺癌の患者 23 人に、Ra-223 の段階的増量による単回投与の第一相試験の結果が最近公表されている。全般的に、投与量を制限するような血液毒性は観測されていないが、46、93、163、213 および 250kBq/kg の用量で実施した結果、二つの高線量レベルにおいて、緩徐な可逆的骨髄抑圧と栓球に対してグレード 1 の毒性のみ認められた。投与患者の QOL の改善が塩化ラジウム-223 の投与後 1、4 及び 8 週で示され、疼痛緩和は 50%以上の患者が全ての期間で観測された。その上、転移性前立腺癌の予測マーカーとして認められている総血清アルカリ・ホスファターゼの活性が 50%以上減少することが高頻度で観測された。

(3) Ra-223 の治療効果について

次に治療効果を与える線量に関する考察について、図3に Henriksen らの Ra-223 を投与した骨転移モデルラットの治療実験の結果を示している。

5~30kBq/kg の $^{223}\text{RaCl}_2$ を骨転移モデルラットに投与した結果、生理食塩水を投与したコントロール群は、腫瘍細胞移植後 29 日まで 14 匹の全てのラットが死亡したのに対して、 $^{223}\text{RaCl}_2$ を投与したラット 34 匹中 11 匹が 70 日間生存した。このように、 $^{223}\text{RaCl}_2$ の投与により、腫瘍細胞移植動物に有意な延命効果を認め、治療効果が著しく改善されたことを示した。

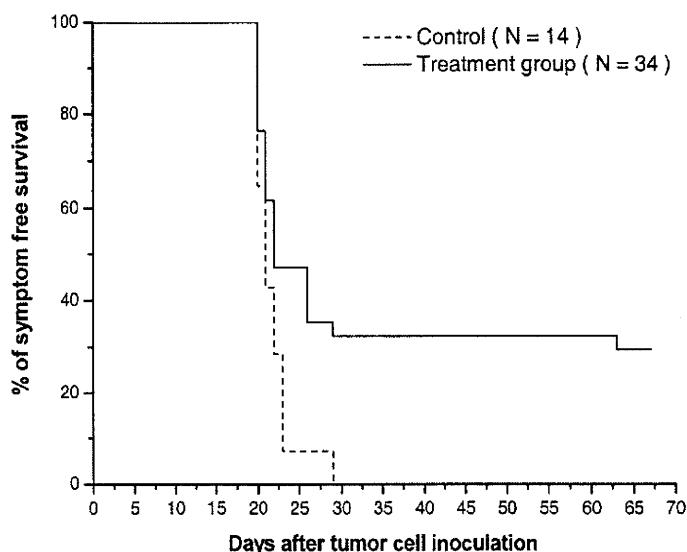


図3 Ra-223 を投与した骨転移モデルラットの生存率曲線
(Henriksen ら, *Cancer Res.*, 62,3120 (2002))

この実験では Ra-223 を高い投与放射能濃度で投与した場合は骨髄毒性を示しているが、Henriksen らが実験で用いた投与放射能においては、血球数変化などの血液学的に有意な骨髄毒性は認められなかった。

E. 結論

乳癌と前立腺癌に起因する骨格転移悪性腫瘍に対する新規の治療法として、向骨性 α 線放出核種からなる塩化ラジウム-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$ (半減期: 11.4 日)) の放射性医薬品が開発中である。外部放射線照射法や既に承認されている β 線放出向骨性核種と Ra-223 の有用性について比較した。マウスの Ra-223 放射線量測定の公表データとヌードマウスによる骨転移モデルにおける治療法の研究では、向骨性 α 線放出核種による治療法は、骨髄毒性が極めて低く、疼痛緩和および骨転移腫瘍の治療に関する有用性が強く示唆された。一方、ラジウム-223 に起因する放射線は α 線が主体であることから、外部放射線による第三者の被

ばく線量の影響は極めて低く、特別なシールド等の使用は必要としない。ただし、医政指発第 1108 第 2 号の退出基準の考え方に即した、ラジウム-223 の最大 10MBq の投与患者に対する防護対策について、適切な実施マニュアルを作成し、遵守することが望まれる。

F. 参考文献

1. アイソトープ手帳 (11 版)、日本アイソトープ協会 (2011)
2. 「放射性医薬品を投与された患者の退出について」
(医政指発第 1108 第 2 号 平成 22 年 11 月 8 日 厚生労働省医政局指導課長通知)
3. 放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル、原子力安全技術センター (2007)
4. Nilsson, S. et al., First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin. Cancer Res., 11, 4451-4459 (2005)

塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いた
内用療法の治験適正使用マニュアル (案)

目次

1. 目的.....	39
2. 施設管理の指針.....	39
2.1 特徴と法的位置づけ.....	39
2.1.1 Ra-223 の物理的特性	39
2.1.2 Ra-223 の子孫核種である Rn-219 の物理的・化学的性質	40
2.1.3 関連する法令.....	41
2.1.4 法規制.....	41
2.2 実施施設の構造設備等に関する基準（法的要件）	41
2.2.1 施設構造等に関する基準（法的要件）	41
2.2.2 患者の入院制限等.....	42
2.2.3 届出事項.....	43
2.3 塩化ラジウム（Ra-223）注射液の安全管理.....	43
2.3.1 帳簿管理.....	43
2.3.2 使用場所の制限.....	44
2.3.3 排気・排水・使用場所の管理と濃度限度等.....	45
3. 被ばく防護.....	45
3.1 本剤使用時の被ばく防護.....	45
3.2 医療従事者の被ばく（外部被ばくと内部被ばく）	46
3.3 教育訓練.....	48
3.4 投与後の注意事項.....	48
3.4.1 退出の考え方.....	48
3.4.2 Ra-223 投与患者から介護者及び公衆が受ける線量の評価	50
3.4.3 患者・家族への注意事項.....	51
3.4.4 医療従事者への注意事項.....	51
4. 医療用放射性汚染物（Ra-223 によって汚染された物）の廃棄	52
参考文献.....	52
用語集.....	54

1. 目的

本マニュアルは、前立腺がんや乳がんの骨転移治療に有効と考えられる放射性塩化ラジウム ($^{223}\text{RaCl}_2$) 注射液 (以下、「本剤」という) にかかる治験の実施にあたって、本剤による放射線安全の確保及び放射線管理の徹底を図るためにとりまとめた実施要綱である。この治験に関係する医療従事者は、本剤の安全取扱い及び被ばく防止対策を徹底することが不可欠であり、かつ、関係者に対して十分に理解を得る説明を行うことが極めて重要である。

本マニュアルに掲げている放射線の安全取扱い等に関する諸事項は、国際放射線防護委員会 (ICRP) 勧告や国際原子力機関 (IAEA) の国際基本安全基準に網羅されている放射線防護に関する基本要件¹⁻⁴⁾に基づいている。したがって、治験実施施設においては、本マニュアルを遵守して放射線の安全確保に万全を図ることとする。

2. 施設管理の指針

2.1 特徴と法的位置づけ

2.1.1 Ra-223 の物理的特性

ラジウム-223 (Ra-223) の主たる壊変様式を図 1 に示す。 Ra-223 の壊変生成物は、比較的短い物理的半減期で 4 つのアルファ壊変と 2 つのベータ壊変を通して安定同位体である鉛-207 (Pb-207) に至る。また、 Ra-223 を含めた一連の放射性核種の壊変はアルファ線又はベータ線に付随してガンマ線も放出する。

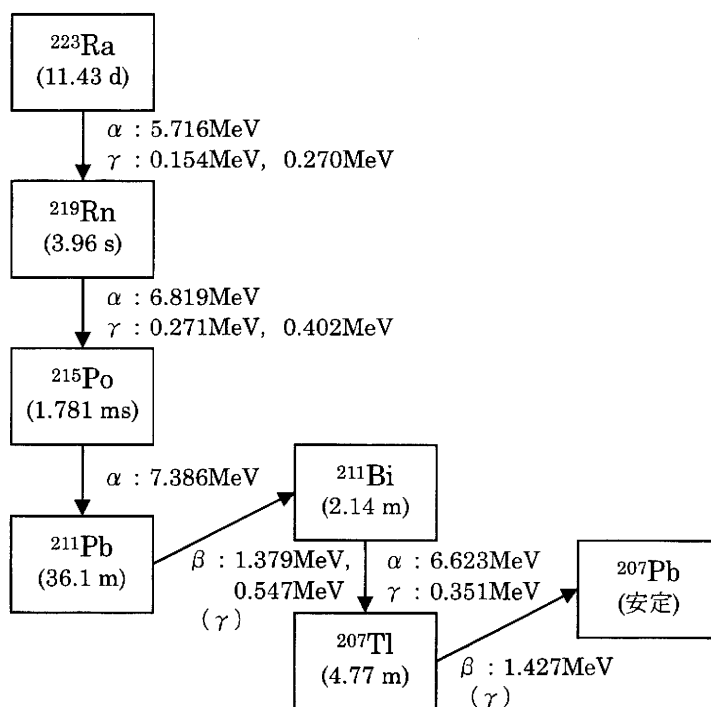


図 1 Ra-223 の放射性壊変

[アイソトープ手帳 (11 版), (社) 日本アイソトープ協会, 2011 年より一部抜粋]

2.1.2 Ra-223 の子孫核種である Rn-219 の物理的・化学的性質

前述のとおり、Ra-223 はアルファ壊変してラドン-219 (Rn-219) を生成する。ラドンは希ガスの中で最も重い元素である。Rn-219 は自然界に最も多く存在する Rn-222 の同位元素であり、物理化学的特性は同一である。国際化学物質安全性カード (ICSC 番号 1322) に、Rn-222 は、沸点：-62°C、融点：-71°C、密度：9.73g/L と記載されている。ラドンの水に対する溶解度は、25°Cにおいて 100mL 中に 22.68mL (0.2268mL/mL) であり、同じ希ガスであるキセノンやクリプトンと比較して著しく高い⁵⁾。

<注射剤中の Rn-219>

Ra-223 注射液 1MBq 当たりの Rn-219 の含有量 M は、以下のように算出される。

Ra-223 の物理的半減期は 11.43 日、子孫核種である Rn-219 の物理的半減期は 3.96 秒である (図 1)。このように、親核種の物理的半減期が子孫核種に比べて極端に長い場合の放射平衡については、永続平衡として以下の関係が成立する。

$$\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2 \quad (1)$$

$$A_1 = A_2 \quad (2)$$

$$N_1/T_1 = N_2/T_2 \quad (3)$$

ここで、

$$\lambda_1 : \text{親核種の壊変定数} = 0.693/T_1$$

$$\lambda_2 : \text{子孫核種の壊変定数} = 0.693/T_2$$

N_1 又は N_2 : 放射平衡における親核種又は子孫核種の原子数

A_1 又は A_2 : 時間 t における親核種又は子孫核種の放射能

T_1 又は T_2 : 親核種又は子孫核種の物理的半減期

1MBq の Ra-223 の永続平衡時の Rn-219 の原子数は、式 (1) ~ (3) を変形した式 (4) を用いて求めることができる。

$$A_1 = \lambda_2 N_2, \quad N_2 = A_1/\lambda_2, \quad N_2 = A_1 \times T_2/0.693 \quad (4)$$

$$N_2 = 1 \times 10^6 \times (3.96/0.693) = 5.71 \times 10^5 \text{ [個]}$$

$$M = (5.71 \times 10^5 \text{ [個]} / 6.02 \times 10^{23} \text{ [個]}) \times 22.4 \times 1000 \text{ [mL]} = 2.13 \times 10^{-13} \text{ [mL]}$$

このように、標準状態において 1MBq の Rn-219 は最大で 2.13×10^{-13} mL である。ラドンの水への溶解度と比較すると、 $0.2268 \div (2.13 \times 10^{-13}) = 1.06 \times 10^{12}$ [倍] となり、極めて薄い溶液状態である。

また、希ガス元素の Rn-219 は、極めて短い半減期 (3.96 秒) で非飛散性のポロニウム-215 (Po-215) に壊変する。したがって、強制的に発泡状態等を作らない限り、通常の使用状態においては大気中へ飛散する可能性は極めて少ない。

<生体内の Rn-219>

生体内においては、投与した Ra-223 の大部分が骨転移の患部を含めた骨組織に集積する。骨に集積した Ra-223 は 11.43 日の半減期で Rn-219 に壊変する。Rn-219 は上述のように 3.96 秒といった短半減期で Po-215 に壊変する。ポロニウムは肝臓、腎臓及び脾臓等の臓器に対して親和性が高く、50 日の生物学的半減期で沈着部位に残留する⁶⁾。また、鉛は骨への親和性が高いことが知られており、動物実験では、骨から遊離した Ra-223 の子孫核種は 2%以下であると報告されている⁷⁾。これらのことから、体内に分布した Ra-223 の子孫核種のほとんどが骨に留まっていると考えられる。

以上に述べたように、本剤の取扱いにおいて、子孫核種の一つである Rn-219 による影響を考慮したとしても、飛散率として「医療法」において液体又は固体に適用される 0.001 を適用することは、安全側での評価となる。

2.1.3 関連する法令

本治験を実施する場合は、医療法⁸⁾の規制を受ける。更に、本治験に携わる医療従事者については、国立機関の場合は職員の放射線障害の防止：人事院規則 10-5⁹⁾（国家公務員法）、公立・私立・民間の場合は電離放射線障害防止規則¹⁰⁾（労働安全衛生法）等の法令も関係する。

2.1.4 法規制

本治験で使用される Ra-223 は、法令によって用語が異なる。

Ra-223 による薬剤は、医療法では「診療用放射性同位元素」、人事院規則 10-5 や、電離放射線障害防止規則では「放射性物質」と定義されている。

- ① 医療法施行規則¹¹⁾第 24 条第 8 号：診療用放射性同位元素
- ② 人事院規則 10-5 第 3 条第 2 項：放射性物質
- ③ 電離放射線障害防止規則第 2 条第 2 項：放射性物質

2.2 実施施設の構造設備等に関する基準（法的要件）

2.2.1 施設構造等に関する基準（法的要件）

本治験に用いられる Ra-223 は、医療法施行規則において「診療用放射性同位元素」と定義され、病院又は診療所に診療用放射性同位元素を備えようとする場合、あるいは備えている場合には、医療法第 15 条及び医療法施行規則第 24 条第 8 号、第 28 条に基づき、当該病院又は診療所所在地の都道府県知事に、使用する医師又は歯科医師の氏名及び放射線診療に関する経歴等のほか、診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設及び廃棄施設の構造設備を届出なければならない。また、医療法施行規則第 30 条の 8、第 30 条の 9、第 30 条の 11 等において、各構造設備等の放射線障害の防止にかかわる基準が規定されている。更に、医療法施行規則第 30 条の 13～25 において、診療用放射性同位元素の取扱いにあたっての

病院又は診療所の管理者の遵守事項が規定されている（表 1 施設及び線量限度等の基準参照）。

表 1 施設及び線量限度等の基準

	医療法
必要な施設	診療用放射性同位元素使用室*1) *2)
	貯蔵施設*3)
	廃棄施設*4)
管理区域にかかる線量限度等*5)	実効線量：3月間につき 1.3mSv 以下 表面密度：0.4Bq/cm ² 以下（アルファ線を放出する核種） 空気中の濃度：3月間の平均濃度が濃度限度の 1/10 以下
使用施設内の人が常時立ち入る場所	画壁等は、その外側における実効線量が 1 週間につき 1mSv 以下*2)
事業所の境界（院内の人が居住する区域も含む）	3月間につき 250μSv 以下*6)
入院患者の被ばく	3月間につき 1.3mSv 以下*7)

*1) 医療法施行規則第 30 条の 14：使用の場所等の制限

*2) 医療法施行規則第 30 条の 8：診療用放射性同位元素使用室

*3) 医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設

*4) 医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設

*5) 医療法施行規則第 30 条の 16：管理区域、同第 30 条の 26 第 3 項：濃度限度等

*6) 医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護

*7) 医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

2.2.2 患者の入院制限等

1) 患者の入院制限（医療法施行規則第 30 条の 15）

- ① 診療用放射性同位元素等により治療を受けている*患者を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。

*「治療を受けている」とは、診療用放射性同位元素等（放射性医薬品及び放射性治療薬）の投与により放射線治療を受けている患者であって、当該放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルを超えるおそれがある場合をいう¹²⁾。

- ② 放射線治療病室に診療用放射性同位元素等により治療を受ける患者以外の患者を入院させてはならない。

2) 使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室で用いなければならない。ただし、手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、又は適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた上で集中

強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合にはこの限りではないとされている。

3) その他の規制

- ① 診療用放射性同位元素使用室（医療法施行規則第 30 条の 8）：診療用放射性同位元素使用室の構造設備の基準（壁、床等の基準）。
- ② 貯蔵施設（医療法施行規則第 30 条の 9）：貯蔵施設の構造設備の基準（貯蔵室、貯蔵箱等の基準）。
- ③ 廃棄施設（医療法施行規則第 30 条の 11）：廃棄施設の構造設備の基準（排水設備、排気設備、焼却設備等の基準）。

2.2.3 届出事項

各施設は医療法施行規則第 28 条で規定されている診療用放射性同位元素の使用に関する届出にあたって、実効線量、外部漏洩線量、排水、排気の濃度により評価された① 1 日の最大使用予定数量、② 3 月間の最大使用予定数量、③ 年間の最大使用予定数量、④ 最大貯蔵予定数量を届出ること。各施設においては届出された使用数量を超えてはならない（医療法施行規則第 28 条、29 条、医薬発第 188 号¹²⁾）との遵守義務が科せられている。

- ① 1 日の最大使用予定数量：1 患者当たりの最大投与量×1 日の最大投与患者数より 1 日の最大使用予定数量を設定する。
- ② 3 月間の最大使用予定数量：1 週間の最大投与予定数量（1 週間に予定する投薬治療の最大患者数×1 患者当たりの最大投与量）×13（週/3 月）と設定する。なお、3 月間は、4 月 1 日、7 月 1 日、10 月 1 日及び 1 月 1 日を始期とする 3 月間とする。
- ③ 年間の最大使用予定数量：3 月間の最大使用予定数量×4 とするのが一般的である。
- ④ 最大貯蔵予定数量：1 日の最大使用予定数量の数をその核種の最大貯蔵予定数量とする。

いずれの場合においても予定数量の設定は使用する診療用放射性同位元素の包装単位を考慮して計算する。

2.3 塩化ラジウム（Ra-223）注射液の安全管理

2.3.1 帳簿管理

Ra-223 の使用にあたっては、関連法令の定める基準を遵守し、安全管理に努めることが必要である。適切な方法で取扱い、保管し、所在を明らかにしておかなければならない。そのために以下の事項に関して帳簿を備えて管理することが定められている（医療法施行規則第 30 条の 23）。

- 1) 「入手、使用、保管、廃棄に関する帳簿（放射性医薬品使用記録簿）」（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医薬発第 188 号）