

は肝切除例や局所アブレーション例に比べ予後は不良である。このような TACE/TAE の適応外又は無効な患者に対しては分子標的療法または動注化学療法が行われるが、現在のところ、分子標的薬であるソラフェニブ以外に生命予後の延長が証明された治療薬はない。この分子標的療法や動注化学療法は副作用として肝障害増大のリスクがあるため、肝機能が良好（Child-Pugh A）な患者にしか適応できないため治療選択肢は非常に限られている。

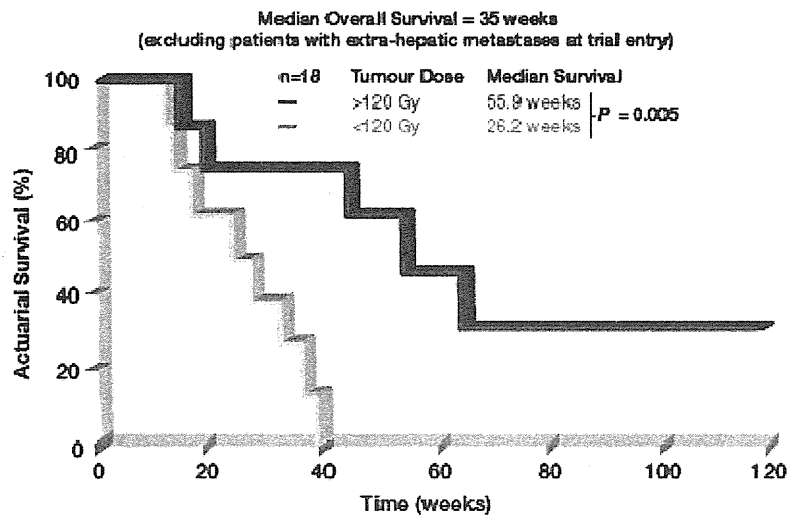
このような原発性の肝細胞癌患者に対する本剤の有効性について、臨床試験成績が報告されている。

D' Avola D らは、切除及び局所療法適応外で、かつ TACE/TAE の適応が難しい肝細胞癌に対する初期治療として、本剤により治療された患者と、支持療法、又は化学療法、TACE/TAE、分子標的療法等による標準治療を受けた患者をマッチさせてレトロスペクティブに比較した試験では、支持・標準療法群（n=43）での生存期間中央値 8 ヶ月（95%信頼区間：5.5～10.4 ヶ月）に対して、本剤による治療群（n=35）での生存期間中央値 16 ヶ月（95%信頼区間：7.7～24.44 ヶ月）であり、有意に差があったと報告している。このことから本剤による治療は、肝予備能が悪く TACE や TAE が適応できない患者の初期療法として有望であると結論している⁵⁾。

	被験者数	生存期間 中央値	生存率 (1年 / 2年)
本剤治療群	35	16 ヶ月	67% / 36%
支持・標準療法群	43	8 ヶ月	35% / 3%

(D' Avola D et.al. Hepatogastroenterology. 2009;56 (96) : 1683-8)

また、本剤の推奨投与量について、Lau W らは、肝細胞癌を対象とした Phase I/II 至適用量試験の結果、奏効率が腫瘍線量に依存することを報告している。腫瘍線量>120 Gy 群が腫瘍線量<120Gy 群に比べて有意に生存期間を改善することから、本剤を用いた治療が安全であり、かつ、腫瘍線量を 120Gy より多くすることを推奨している⁶⁾。



(Lau W et. al. Br J Cancer. 1994 Nov;70 (5) : 994-9)

転移性肝癌に対する有用性

大腸癌や神経内分泌腫瘍の転移性肝癌に対しては外科切除が最も有効な治療選択肢であるが、適応可能な症例は限られている。切除不能例に対しては、一般的には多剤全身化学療法や分子標的療法が行われているが、全生存期間中央値は1~2年程度である。また、肝機能が低下している患者に対する化学療法は肝障害を増大させるリスクがある。また、局所アブレーションは局所再発率が高く、長期フォローアップ報告もないことからその評価は定まっていない。さらに、TACE/TAEについても、転移性肝癌の多くが乏血性であるため十分な治療効果が得られていない。

このような転移性肝癌患者に対する本剤の有効性について以下のような臨床試験成績が報告されている。また、いずれの試験においても本剤による治療での安全性についても大きな問題はないことが報告されている。

Gray Bらは、大腸癌肝転移患者を対象として、フロクスウリジン (FUDR) 肝動注化学療法への本剤の併用効果についての無増悪比較第Ⅲ相臨床試験を行った。その結果、FUDR 肝動注群での奏効率 (CR+PR) 18%に対して、本剤と FUDR 肝動注併用群での奏効率は44%であり有意に差があった (P=0.01)。また、無増悪期間中央値に対して有意な差が認められ、本剤との FUDR 肝動注併用療法が有効であると結論している⁷⁾。

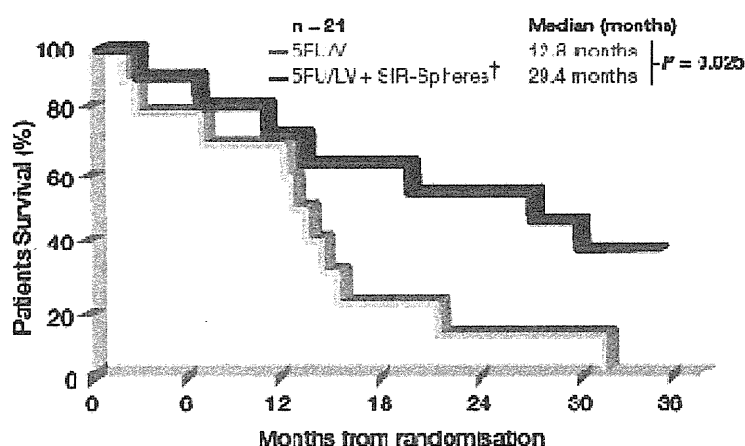
	被験者数	無増悪期間 中央値	生存率 (1年 / 2年)
本剤+FUDR HAC 群	36	15.9ヶ月	72% / 39%
FUDR HAC 群	34	9.7ヶ月	68% / 29%

P < 0.001

(Gray B et.al. Annals Oncol. 2001;12 : 1711-20)

また、Van Hazel Gらは、大腸癌肝転移患者を対象として、フルオロウラシル（5FU）/ロイコボリン（LV）の全身化学療法単独群と、本剤を併用した無作為化比較第Ⅱ相臨床試験を行った。その結果、5FU/LV群での奏効率（CR+PR）0%に対して、本剤と5FU/LV併用群での奏効率は72.7%であり有意に差があった（ $P < 0.001$ ）。さらに、本剤と5FU/LV併用群は5FU/LV群に比べて有意に無増悪期間及び生存期間中央値の延長が認められ、本剤と5FU/LVの併用療法が有効であると結論している⁸⁾。

	被験者数	無増悪期間 中央値		生存期間 中央値	
本剤+5FU/LV群	11	18.6ヶ月	} $P < 0.0005$	29.4ヶ月	} $P < 0.025$
5FU/LV群	10	3.6ヶ月		12.8ヶ月	



(Van Hazel G et.al. J Surg Oncol. 2004 ; 88(2) : 78-85)

E. 結論

イットリウム-90 樹脂微小球体は、米国、EU 連合、オーストラリア等の諸外国では切除不能肝癌治療用のブラキセラピー医療機器として使用されており、National Comprehensive Cancer Network の癌診療ガイドラインでは、切除不能な肝細胞癌、大腸癌肝転移及び神経内分泌腫瘍肝転移に対する有効な治療法の一つとして位置づけられている。病巣を選択的に放射線照射する本治療法は、既存の治療法にはない新しい原理によるものであり、海外において生存期間延長等の有用性が示されていることから、本邦においても予後不良で治療選択肢が限られている切除不能肝癌、特に標準療法が無効又は適応できない症例に対する新たな治療の選択肢の一つとして医療上有用であると考えられる。

本治療法として、カテーテルを介した超選択的投与を行う場合には、エックス線透視下で確認しながら本剤を投与する必要があるため、エックス線診療室にて診療用放射性同位

元素を一時的に使用する必要がある。この室の使用に際しては、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じる必要があり、今回、適正使用マニュアル（案）を提示した。本剤の取扱いについて適切なトレーニング講習を受けた専門医の管理下で、十分な安全管理により行う本治療は、切除不能な原発性又は転移性の肝癌患者に対する医療上有用な治療法の一つになるものと考えられる。

F. 参考文献

1. Practice guideline for radioembolization with microsphere brachytherapy device (RMBD) for treatment of liver malignancies. ACR practice guideline. 2008 (Res. 2)
2. 「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について」
(医薬発第 188 号 平成 13 年 3 月 12 日 厚生労働省医薬局長通知)
3. 「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 により改正された、医薬安発第 70 号 平成 10 年 6 月 30 日 厚生省医薬安全局安全対策課長通知)
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
 - ・ Hepatobiliary Cancers (Version 2.2012)
 - ・ Colon Cancer (Version 3.2012)
 - ・ Rectal Cancer (Version 3.2012)
 - ・ Neuroendocrine Tumors (Version 1.2011)
5. D'Avola D et al., A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2009;56 (96) : 1683-8
6. Lau W et al., Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase 1 and 2 study. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):994-9
7. Gray B et al., Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patient with liver metastases from primary large bowel cancer. *Annals Oncol*. 2001;12 : 1711-20
8. Van Hazel G et al., Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2004 ; 88(2) : 78-85

G. 用語集

肝区域：肝臓の位置的関係を明らかにするためにいくつかの区域に分けられる。その肝区域としては、肝臓を左右両葉 2 区域に分け（外側区域・内側区域、前区域・後区域）、尾状葉を合わせ 5 区域に分類した Healey&Schroy 分類と、外側区域、前区域、後区域を上下に分け、8 つの亜区域に分類した Couinaud 分類が知られている。

動注化学療法用ポートシステム：カテーテルを癌の近傍血管まで挿入し、リザーバーという小さな器具に接続して皮下（鎖骨下や大腿部等）に埋め込むシステムである。皮下に埋め込んだリザーバーを介することにより、簡易的に動注化学療法を行うことが可能となる。リザーバーを埋め込む際は、動脈分岐によって標的外臓器に抗癌剤が流出して生じる副作用を予防するため、不適動脈の塞栓等による血流改変術が予め行われる。代表的な適用例として、肝癌（肝細胞癌や大腸癌肝転移等）がある。

動注化学療法：局所濃度の上昇と全身に対する影響の軽減を目的として肝動脈内にカテーテルを留置して行う局所療法である。肝血管造影下で行う One Shot 動注療法と、患者の体内に動注化学療法用のポートを予め留置するリザーバー動注療法がある。

肝細胞癌の場合、一般的な適用は、切除不能な巨大腫瘍、高度門脈腫瘍、TACE 無効な症例に対して、5-FU + シスプラチンもしくは 5-FU + インターフェロンが投与されるが、明らかに生命予後を延長しているというエビデンスは報告されていない。

大腸癌肝転移の場合、切除不能例に対して、5-FU 単独、もしくは 5-FU + マイトマイシン C、又は 5-FU + シスプラチンが行われてきたが、現在は多剤併用の強力な全身化学療法が普及してきている。

放射線塞栓療法：肝動脈化学塞栓療法（TACE）と同様にカテーテルを介して肝動脈内に放射性微小球体を投与することにより、癌を局所的に直接放射線照射する局所療法である。投与された Y-90 放射性微小球体は正常肝組織に比べて腫瘍内に高濃度で分布して永久に留まり、Y-90 の β 線の飛程は 2.5mm 程度と短く周辺正常組織に与える放射線の影響は少ない。結果として癌細胞に正常組織の 5~6 倍の放射線を照射することができることから、選択的内照射療法とも呼ばれている。

肝切除：最も根治性が高い局所療法であり、他の治療に優先される。反面、肝機能に与える影響が大きいため、肝硬変進行例や病変多発例に対しては施行できない。

肝細胞癌の場合、一般的な適用は Child-Pugh A 又は B、腫瘍数 3 個以下の症例である。

大腸癌肝転移の場合、一般的な適用は癌の遺残なく安全に切除可能（転移性肝癌の肝背景は正常肝であり、肝臓の切除安全限界は 70%といわれている）で、原発巣が根治切除されて再発がなく、肝外転移なし若しくはあっても制御可能な症例である。

局所アブレーション：肝臓表面から腫瘍に穿刺針あるいは電極を刺入し、化学的あるいは熱によって腫瘍を壊死させる局所療法で、ラジオ波焼灼法（RFA）、エタノール注入療法（PEI）、マイクロ波凝固療法（MCT）が行われる。

肝細胞癌の場合、一般的な適用は切除不能、Child-Pugh A 又は B、腫瘍径 3cm 以下、腫瘍数 3 個以内の症例である。

大腸癌肝転移の場合、一般的な適用は切除不能症例であるが、局所再発率が高く長期間のフォローアップ報告が少ないことから、評価が定まっていない。

肝動脈塞栓療法（TAE）：肝臓組織は門脈から約 70%及び動脈から約 30%の血液供給を受けている。一方、肝臓腫瘍組織はほとんど肝動脈から血液を受けているので、この腫瘍組織への肝動脈血流の優位性を治療に利用する。つまり、カテーテルを介して肝動脈を塞栓させることで、非癌部肝臓を壊死させることなく肝細胞癌のみを壊死させる局所療法である。現在は、塞栓物質と共に抗癌剤を注入する肝動脈化学塞栓療法（TACE）が施行されることが多い。

肝細胞癌の場合、肝切除及び局所アブレーションが適用とならない、Child-Pugh A 又は B の患者を対象として TAE が実施される。但し、門脈本幹や一次分岐に腫瘍栓を有する症例には原則的に適用できない。

大腸癌肝転移の場合、TAE 等は血流の豊富な腫瘍の場合施行されるが、ほとんどの大腸癌肝転移は乏血性であるため、十分な治療効果が得られない。

全身化学療法：切除不能な症例に対して通常行われる全身療法である。

肝細胞癌の場合、肝切除、局所アブレーション、肝動脈塞栓療法が無効又は適用とならない患者を対象として、分子標的薬ソラフェニブを用いた全身化学療法が行われている。

大腸癌肝転移の場合、切除不能例に対して、FOLFIRI（5-FU + ロイコボリン + イリノテカン）、FOLFOX（5-FU + ロイコボリン + オキサリプラチン）等の多剤併用化学療法が通常使用されており、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を標的とした分子標的薬ベバシズマブ等も併用される。

イットリウム-90 微小球体を用いた
内用療法の治験適正使用マニュアル（案）

目次

1. 目的.....	31
2. 施設管理の指針.....	31
2.1 本剤の特徴.....	31
2.1.1 Y-90 の物理的特性	31
2.2 関連する法令	32
2.2.1 用語	32
2.2.2 実施施設の構造設備等に関する届出、基準	32
2.2.3 患者の入院制限（医療法施行規則第 30 条の 15）	33
2.2.4 患者の退出（医療法施行規則第 30 条の 15）	34
2.2.5 使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）	36
2.2.6 診療用放射性同位元素の運搬容器（医療法施行規則第 30 条の 10）	37
2.2.7 診療用放射性同位元素の使用に関する届出事項	37
2.2.8 その他の関連規制	37
2.3 イットリウム（Y-90）微小球体を用いた選択的内照射療法の進め方.....	38
2.3.1 患者の選択.....	38
2.3.2 イットリウム（Y-90）微小球体による治療	40
2.4 イットリウム（Y-90）微小球体の安全管理	43
2.4.1 帳簿管理	43
2.4.2 使用場所	45
2.4.3 エックス線診療室での使用	45
2.4.4 運搬	47
2.4.5 排気・排水・使用場所の管理と濃度限度等	47
3. 被ばく防護.....	48
3.1 投与前及び投与時の被ばく防護	48
3.1.1 基本的事項	48
3.1.2 投与時の被ばく防護	48
3.2 医療従事者の被ばく	49
3.3 教育訓練	51
3.4 投与後の注意事項	51
3.4.1 退出の考え方	51
3.4.2 本剤投与と患者から介護者及び公衆が受ける線量の評価	53
3.4.3 患者・家族への注意事項	55

3.4.4	医療従事者への注意事項.....	56
4.	医療用放射性汚染物の廃棄について.....	56
5.	参考文献.....	57
	用語集	

1. 目的

本マニュアルは、原発性や転移性の切除不能肝癌治療に有効と考えられる放射性核種イットリウム-90 (Y-90) を粒子径 20~60 μm^\dagger の樹脂微小球体に結合させた放射性微小球体 (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取りまとめた実施要綱である。

本剤は、非密封の放射性医薬品に近い物理的特性を有していることから放射性医薬品としての放射線防護を行う必要があり、治験に携わる医療従事者は、本剤の安全取扱い及び被ばく防止対策を理解して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、国内の医療法に基づく基準、過去報告された放射線防護に関わる厚生労働科学研究、国際放射線防護委員会 (ICRP) 勧告、さらには国際原子力機関 (IAEA) の国際基本安全基準で述べら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 本剤の特徴

2.1.1 Y-90 の物理的特性

Y-90 の主な物理的特性を表 1 に示した。

Y-90 の物理的半減期は 64.00 時間 (2.7 日) であり、 β^- 壊変により崩壊し、 β 線のみを放出する。放出される β 線の最大エネルギーは 2.28MeV とエネルギーが比較的高いため、この β 線に由来する制動放射線を考慮しなければならない。また、組織内の平均飛程は約 2.5mm (最大 11mm) である。

表 1 Y-90 の物理的特性 (アイソトープ手帳 改訂 11 版を一部改訂)

核種	半減期	壊変形式	β 線最大エネルギーと放出割合	光子エネルギーと放出割合	実効線量率定数 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
^{90}Y	64.00 時間 (2.7 日)	β^-	2.28MeV-100%	なし	0.00263 *1)

*1) 制動放射線の寄与による (ターゲットを Ca (実効原子番号 20) として算出した場合) (放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2007 編集・発行 財団法人原子力安全技術センター)

[†] 本剤 1 バイアル中に、粒子径 20~60 μm (中央値 32 μm) で比放射能約 50Bq/sphere の Y-90 樹脂微小球体が約 6,000 万個 (3GBq)、及び注入用の水 5ml が封入されている。

＜生体内の⁹⁰Y＞

Y-90 は、経口摂取した場合は胃腸管から血中へほとんど取り込まれないこと、及び血中へ注射した場合は直接排泄もされるが、主に骨に移行して体内に長期間残留することが報告されている⁵⁾。

本剤は粒子径 20～60 μ m の樹脂微小球体であり、カテーテルを介して肝動脈内に投与された後、肝腫瘍の末梢動脈である類洞（直径約 20 μ m）の手前の細動脈に物理的に留置される。肝臓内に一旦留置された本剤の微小球体は、代謝及び排泄されることなく永久に肝臓内に留まり体外排出されない。なお、本剤の微小球体から極微量の Y-90 が剥離し、投与後 24 時間以内に投与量の最大 0.4% が患者の尿中にのみ体外排泄される可能性があることが米国で報告⁶⁾されている。この点に関して、本療法に関する米国放射線学会の診療指針⁷⁾中の退院患者用の指示書には、患者の体液（尿、便、血液、嘔吐物）に対する特別な措置は不要とされている。

2.2 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。さらに、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は人事院規則 10-5⁹⁾（国家公務員法）、公立・私立・民間の医療機関の場合は電離放射線障害防止規則¹⁰⁾（労働安全衛生法）の規制を受ける。

2.2.1 用語

本治験で使用される Y-90 は、法令によって用語が異なる。

Y-90 が結合した放射性微小球体は、医療法では「診療用放射性同位元素」、人事院規則 10-5 及び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 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

2.2.2 実施施設の構造設備等に関する届出、基準

1) 構造設備等の届出

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 号及び第 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、運搬容器及び廃棄施設並びに放射線治療病室の構造設備を届出なければならない。

2) 施設及び線量限度等の基準

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）、第 30 条の 9（貯蔵施設）、第 30 条の 10（運搬容器）、及び第 30 条の 11（廃棄施設）等において、各構造設備等の放射線障害の防止に係る基準が規定されている。

また、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 2 施設及び線量限度等の基準」を参照）。

表 2 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)
	エックス線診療室 *1) *3)
	貯蔵施設 *4)
	運搬容器 *5)
	廃棄施設 *6)
管理区域にかかる線量限度等 *7)	実効線量：3 月間につき 1.3mSv 以下 表面密度：4Bq/cm ² 以下（α線非放出核種） 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) *3) *4) *6)
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 250 μSv 以下 *8)
入院患者の被ばく	3 月間につき 1.3mSv 以下 *9)

*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 4：エックス線診療室

*4) 医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設

*5) 医療法施行規則第 30 条の 10：運搬容器

*6) 医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設

*7) 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

*8) 医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護

*9) 医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

2.2.3 患者の入院制限（医療法施行規則第 30 条の 15）

診療用放射性同位元素等による治療を受けている患者の入院制限について、医療法施行規則第 30 条の 15 として以下のように規定されている。

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ミリシーベルト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。

2.2.4 患者の退出（医療法施行規則第30条の15）

放射性医薬品を投与された患者の退出については、医療法施行規則第30条の15に基づき「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成22年11月8日、医政指発第1108第2号通知により改正された医薬安発第70号¹³⁾）として以下の退出基準が規定されている。

退出基準：

- ・ 公衆及び介護者について抑制すべき線量の基準を、公衆については、1年間につき1ミリシーベルト、介護者については、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して1件あたり5ミリシーベルト（注）。

（注）公衆に対する線量値については、国際放射線防護委員会（ICRP）のPublication60（1990年勧告）による公衆に対する線量限度が1年につき1ミリシーベルト（5年平均がこの値を超えなければ、1年にこの値を超えることが許される）であること、介護者に対する線量値については、ICRPがPublication73（1996年勧告）において「1行為あたり数ミリシーベルトが合理的である」としていること、国際原子力機関（IAEA）が、Safety Series No.115「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準（BSS）」（1996年）において、病人を介護する者の被ばく線量について、「1行為あたり5mSv、病人を訪問する子供には、1mSv以下に抑制すべきである。」としていることなどを参考にして、それぞれ定めた。なお、1年に複数回の被ばくが起る可能性があれば、それを考慮しなければならない。

さらに、具体的には、以下の1) から3) のいずれかの基準に該当する場合に、退出・帰宅を認めることと規定されている。

1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射エネルギーが次の表に示す放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射線量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射線量 (MBq)
ストロンチウム-89	200 * ¹⁾
ヨウ素-131	500 * ²⁾
イットリウム-90	1184 * ¹⁾

*1) 最大投与量

*2) ヨウ素-131の放射線量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から1メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

治療に用いた核種	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 (μ Sv/h)
ヨウ素-131	30 * ¹⁾

*1) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

患者毎に計算した積算線量に基づいて、以下のような場合には、退出・帰宅を認める。

ア 各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から1メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は5ミリシーベルト、公衆については1ミリシーベルトを超えない場合とする。

イ この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊(アブレーション)治療* ¹⁾	1110 * ²⁾

*1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱(「残存甲状腺破壊を目的としたI-131(1,110MBq)による外来治療」)に従って実施する場合に限る。

- *2) ヨウ素-131の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

2.2.5 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及びエックス線装置の使用にあたっては、その使用の場所等の制限について、医療法施行規則第30条の14として以下のように規定されている。

- 1) 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、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又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合は、適切な防護措置を講じた場合に限り、この限りではないとされている。
- 2) エックス線装置は、エックス線診療室で用いなければならない。ただし、特別の理由により移動して使用する場合又は特別の理由により診療用高エネルギー放射線発生装置使用室、診療用粒子線照射装置使用室、診療用放射線照射装置使用室、診療用放射線照射器具使用室、診療用放射性同位元素使用室若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室において使用する場合は、適切な防護措置を講じた場合に限り、この限りではないとされている。
- 3) エックス線診療室は、エックス線装置のみ使用できる。ただし、特別の理由により、適切な防護措置を講じた上で、診療用放射線照射装置、又は診療用放射線照射器具をエックス線診療室で使用する場合は、この限りではないとされている。

上記の1)の「適切な防護措置及び汚染防止措置」の内容については、医薬発第188号第二(四)管理義務に関する事項1の(10)において、以下の事項を講じる必要があることが規定されている。

- (ア) 使用時において、汚染検査に必要な放射線測定器を備え、使用後は、スミア法等の適切な方法を用いて、汚染の有無を確認すること。なお、測定結果は記録すること。
- (イ) 使用時においては、汚染除去に必要な器材及び薬剤を備えること。また、測定により汚染が確認された場合は、汚染除去等を行うこと。
- (ウ) 集中強化治療室等で診療用放射性同位元素により汚染されるおそれのある場所の壁、床面は、気体又は液体が浸透しにくく、平滑で腐食しにくい構造であること。
- (エ) 他の患者が被ばくする放射線の線量が1週間につき100マイクロシーベルト以下になるような措置を講ずること。
- (オ) 診療用放射性同位元素使用室を有すること。また、使用する診療用放射性同位元素の準備及び使用後の汚染物の処理は、診療用放射性同位元素使用室で行うこと。
- (カ) 集中強化治療室等において診療用放射性同位元素を使用する場合に関し、放射線防

護に関する専門知識を有する医師、歯科医師又は診療放射線技師等の中から管理責任者を選任すること。また、集中強化治療室等における管理体制を明確にする組織図を作成すること。

2.2.6 診療用放射性同位元素の運搬容器（医療法施行規則第 30 条の 10）

運搬容器については、医療法施行規則第 30 条の 10 に以下のとおり規定されている。

運搬容器：

- ・ 1m の距離における実効線量率が $100\mu\text{Sv/h}$ 以下にしゃへいすることができるもの。
- ・ 容器の外における空気を汚染するおそれがある場合は、気密な構造とすること。
- ・ 液体状の診療用放射性同位元素の場合は、こぼれにくい構造であり、かつ、液体が浸透しにくい材料を用いること。
- ・ 運搬容器である旨を示す標識を付し、かつ診療用放射性同位元素の種類及びベクレル単位で表した数量を表示する。

2.2.7 診療用放射性同位元素の使用に関する届出事項

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け出ること。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⁾）との遵守義務が課せられている。

- 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倍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（3GBq/バイアル）を考慮して計算する。

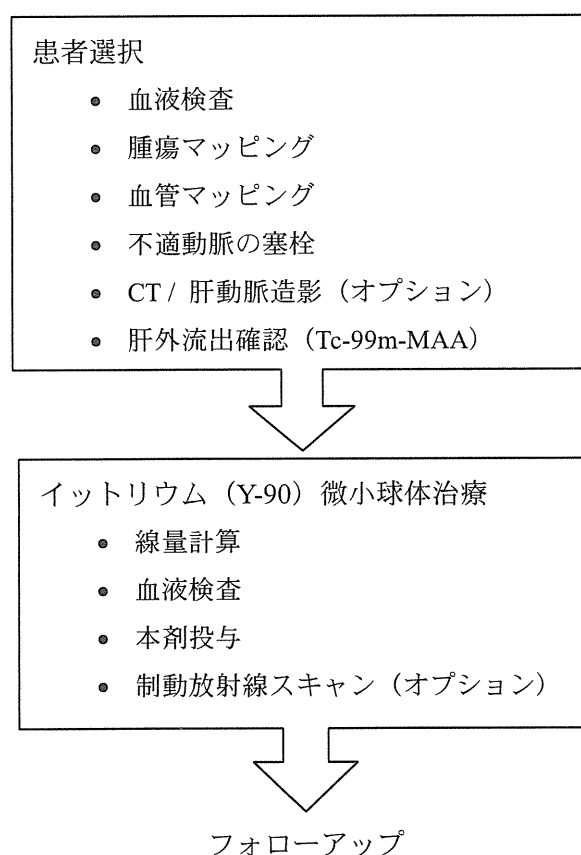
2.2.8 その他の関連規制

その他関連する法規制として以下のような規制がある。

- 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) エックス線診療室（医療法施行規則第 30 条の 4）：エックス線診療室の構造設備の基準（画壁等の基準）。
- 3) 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）。
- 4) 運搬容器（医療法施行規則第 30 条の 10）：運搬容器の構造の基準
- 5) 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、保管廃棄設備の基準）

2.3 イットリウム（Y-90）微小球体を用いた選択的内照射療法の進め方
本剤を用いた治療の進め方についての全体的なフロー図を以下に示す。



2.3.1 患者の選択

1) 対象疾患

米国の National Comprehensive Cancer Network の癌診療ガイドラインでは、切除不能な肝細胞癌、大腸癌肝転移及び神経内分泌腫瘍に対する本剤の有用性について記載されており、本邦においてもこのような腫瘍に対する本剤による治療効果が期待できるものと考えられる。

本治療の対象としては、十分な肝予備能があり、比較的全身状態が良好（ECOG Performance Status 0～2）な患者を対象とすべきである。なお、以下の状態にある患者に対しては本剤による治療は禁忌とされている。

- ・ 肝臓への外部放射線治療前歴
- ・ 腹水や肝不全
- ・ 肝機能値（血清アルブミン、総ビリルビン）の著しい異常
- ・ 肺シャント率>20%（Tc-99m-MAA）
- ・ 本剤の標的外臓器（胃、膵、腸）への重度逆流の結果となる血管解剖の異常
- ・ カペシタビン（Capecitabine）使用例（治療前2ヶ月、治療後）
- ・ 完全な門脈血栓症

さらに、以下の 2)～7) の検査及び必要な処置を行い、本剤による治療が適格な患者であることを確認の上、本剤を用いた治療を行わなければならない。

2) 血液検査

患者の肝機能及び腎機能等の状態を把握するために必要な血液検査を行う。

3) 腫瘍マッピング

患者の肝臓及び腫瘍容積、門脈の開存性、及び肝外転移の有無・範囲を把握するために、3 Phase 造影 CT を行い評価する。

4) 血管マッピング

全ての肝・胃血管を同定（極めて小さな分岐、動脈奇形、側副を含む）し、安全で有効な治療戦略を決定するために、腸間膜血管造影を行い評価する。

5) 不適動脈の塞栓

本剤による治療を安全かつ有効に行うために、以下のような血管奇形に関連する処置が必要である。

- ・ 全ての肝・消化管動脈連絡を完全に除去する。
- ・ 肝外臓器へ流出する可能性のある動脈分岐が存在する場合は、本剤が動脈分岐の標的外動脈側に流出しないように、標的動脈側のさらに奥の位置までカテーテルを挿入するか、予め標的外動脈を閉塞させる。

さらに、以下の部位に対する塞栓が推奨されている。

- ・ 胃十二指腸動脈（GDA）及び右胃動脈（RGA）の塞栓
- ・ その他の胃や十二指腸への栄養動脈の塞栓
- ・ 胆嚢動脈の塞栓（胆嚢動脈が大きい場合は予防的な塞栓は避け、閉塞時は予防的な抗生物質は避ける）

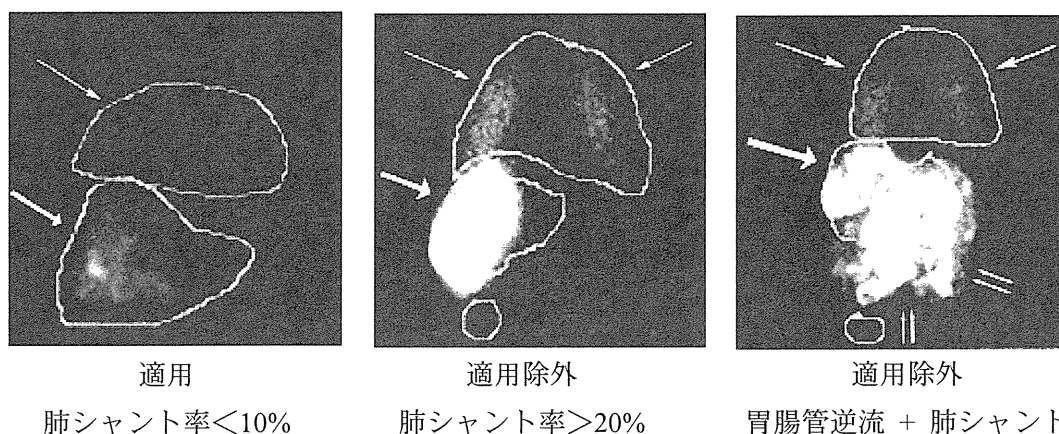
6) CT 肝血管造影（オプション）

必要に応じて、本剤を用いた治療にあたって CT 肝血管造影を行い、腫瘍血流の総量、及び非標的部位への血流等についての情報を得ておく。

7) 肝外流出確認（Tc-99m-MAA）

本剤による治療を行うにあたって、事前に、本剤の肺やその他非標的臓器への肝外シャントについて確認しなければならない。この確認のためには、本剤の粒子径とほぼ同じ粒子径[‡]を有している診療用放射性同位元素である Tc-99m-MAA を使用する。この確認のために投与された Tc-99m-MAA はその後、生体内で分解される。

Tc-99m-MAA を本剤と同じ肝区域に肝動脈内投与し、1 時間以内に画像撮影する。評価の結果、肺シャント率 $>20\%$ の場合、又は胃腸管逆流が認められる患者に対しては、本剤を用いた治療を行うべきではない。



2.3.2 イットリウム (Y-90) 微小球体による治療

本剤による治療が適格と確認された患者を対象として、肺シャント確認のための Tc-99m-MAA 投与の翌日以降に、本剤による治療を行う。

1) 放射エネルギー計算

本剤による治療に際して、肝機能の状態を考慮して体表面積 (BSA) 法[§]等により患者に投与する放射エネルギーを計算する。

2) 血液検査

本剤による治療に際して、治療前日、又は治療日に肝機能を再チェックする。

3) 投与前

本剤による治療前に、必要に応じて、胃腸の炎症・潰瘍の予防や抗嘔気等に対する予防措置を行う。

4) 器具

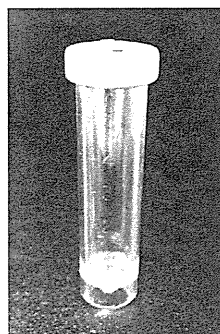
本剤の用量調整及び投与に際して、安全な環境を提供するために以下の専用の器具を使用する。

- ・ アクリル製 V バイアル

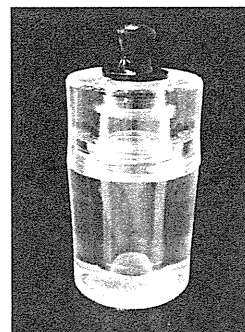
[‡] Tc-99m-MAA の粒子径としては 90%以上が $10\sim 60\mu\text{m}$ の範囲にある。

[§] 肝臓内の腫瘍と患者の体表面積 (BSA) から投与する放射エネルギーを計算する方法。他に、肝臓内の腫瘍の大きさのみから計算する方法 (経験法)、患者の肝臓及び腫瘍容積並びに Tc-99m MAA 分布比率から計算する方法 (分割モデル) がある。

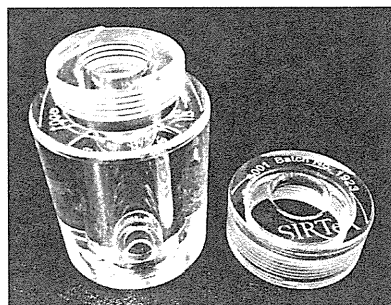
- ・ アクリル製 V バイアル容器
- ・ アクリル製シリンジしゃへいシールド
- ・ アクリル製デリバリーボックス
- ・ デリバリーセット



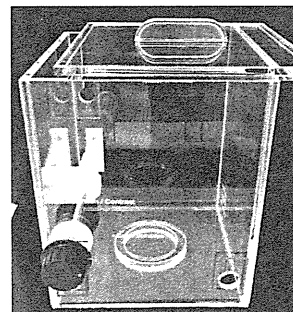
アクリル製 V バイアル



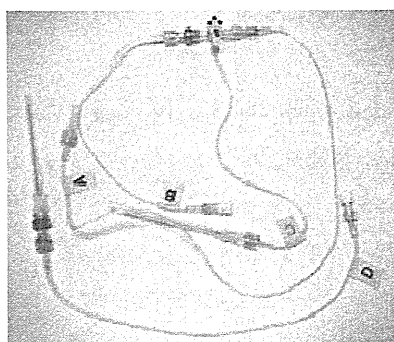
アクリル製 V バイアル容器



アクリル製シリンジしゃへいシールド



アクリル製デリバリーボックス



デリバリーセット

5) 用量調整

患者の腫瘍の程度に応じて決定した投与放射エネルギーとなるように、診療用放射性同位元素使用室にて以下の手順にて用量を調整する。なお、本剤は、本剤が封入されているガラスバイアルは鉛容器中に格納されており、放射エネルギー測定機器に出し入れする際以外は鉛容器の中に必ず入れておくとともに、ガラスバイアルを取り扱う際は必ず鉗子を用いて距離をとること。さらに、シリンジから液体が滴り落ちる可能性があるた