

時間を考慮した占有係数 (Occupancy factor) が適用されている。(1) 介護者に関する占有係数は、0.5 (1m 離れた地点で 1 日当たり 12 時間接触すると仮定)、(2) 公衆に関する占有係数は、0.25 (1m 離れた地点で 1 日当たり 6 時間接触すると仮定) である。また、この占有係数の適用に当たって、ヨウ素-125 シード線源の被ばく低減に関して防護措置を講じるのは、(ア) 患者を訪問する子供あるいは妊婦と接触する場合、(イ) 公共の交通機関を利用する場合、(ウ) 職場で勤務する場合、(エ) 同室で就寝する者がいる場合である。これらについては、関係学会等で作成するガイドラインにおいて、対応策として具体的な事項を設けて遵守することも啓発している。

外部放射線の被ばく低減の三原則は、「距離」、「時間」と「遮へい」であるが、欧米諸国では、密封小線源治療に当たって第三者の被ばく低減策として、患者に対して遮へい効果を有する放射線防護下着の着用を推奨している。

本研究では、前立腺肥大 (40cc~60cc) 癌患者に対するシード線源治療について、ホルモン療法に依らない対応策として、第三者の被ばく低減に関する基礎的検討を行った。本検討においては、ヨウ素-125 シード線源の適用実態に準拠して、(1) 前立腺癌患者の治療を想定して、人体ファントムにシード線源 (75 個~128 個) を配置し、第三者の被ばく線量について周辺線量当量率を測定した。その結果、Axial、Sagittal または Lateral における周辺線量当量率は、30cc~60cc の間で同じ傾向の線量分布を示した。Axial での前立腺体積 45cc の体表面から 1m の距離における周辺線量当量率は $1.9 \mu\text{Sv/h}$ 、60cc の前立腺体積では $2.2 \mu\text{Sv/h}$ と、何れも退出基準の $1.8 \mu\text{Sv/h}$ を超えると測定された。

人体ファントムに防護下着を装着した場合の遮へい効果について調べたところ、前立腺体積 60cc の場合、1m の距離における周辺線量当量率の平均値は、非装着時 $2.2 \mu\text{Sv/h}$ から下着装着により $0.41 \mu\text{Sv/h}$ に低減し、防護下着を装着することによって漏えい線量は防護下着非装着時の $1/3\sim 1/5$ に低減した。この効果は、線源単独による防護下着の遮へい効果の $95\sim 97\%$ に比べて、人体ファントムに適用した場合は遮へい効果が低い値であった。これは、人体ファントムによる放射線の散乱効果に起因すると推定される。従って、人体ファントムにシード線源を配置したモデルは、シード線源の挿入患者からの漏えい線量を反映しており、第三者の放射線安全確保に関するモデルとして有用なデータが得られたと結論される。

今年度の検討の結果、防護下着の装着により周辺線量当量率が未装着時の 30% 程度減少することが明らかになり、介護者、親族等と接触する場合の被ばく低減として、防護下着の着用が極めて有効な手段であることが示された。また、防護下着の活用により前立腺体積の大きい患者に対して身体的負担・苦痛の軽減を図るため、ホルモン療法の前処置に依らないで直接シード線源治療が実施され、低侵襲性の治療法が適用できる可能性について大きな福音になると思われる。

D. 結語

人体ファントムに前立腺体積に応じたシード線源を配置して、防護下着を装着した場合のヨウ素-125 の γ (X) 線の遮へい効果について検討した。その結果、前立腺の想定体積60cc (挿入したシード線源の放射能約 2,000MBq) の場合、体表面から 1m の距離における 1 センチメートル線量当量率は $2.2\mu\text{Sv/h}$ であったが、防護下着の装着によって周辺線量当量率は $0.41\mu\text{Sv/h}$ に低減された。この結果は、退出基準である患者の体表面から 1m の距離における 1 センチメートル線量当量率の $1.8\mu\text{Sv/h}$ を大きく下回り、防護下着を患者に装着した場合に即した遮へい効果の低減が確認された。従来、シード線源の外来治療の適用が困難とされていた前立腺体積の大きい癌患者に対する「患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」として、当該治療患者の帰宅後 (退室後) の公衆又は介護者との関わりに係る生活様式について、防護下着の活用によって第三者の被ばく低減を図ることにより、前立腺体積の大きい患者に対して、ホルモン療法の前処置に依らない、シード線源の外来治療を実施するための具体的な条件の設定に関する貴重なデータが得られた。次年度は、シード線源を挿入した患者が帰宅した後の、介護者等の家族が被ばくする累積線量の測定を行うための実態把握を行う計画である。

E. 参考文献

- (1) がん・統計白書2012 監修：祖父江 友孝 篠原出版新社
- (2) Peter Grimm, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. 2012 BJU INTERNATIONAL 109 , SUPPLEMENT 1, 22-29
- (3) 斉藤 史郎；独立行政法人国立病院機構東京医療センター泌尿器科－前立腺癌小線源永久挿入療法－, Prostate Cancer Front Line vol.1 No. 4 (2012)
- (4) 「オダイン錠 125mg」添付文書 日本化薬株式会社
- (5) 「カソデックス錠 80mg」添付文書 アストラゼネカ株式会社
- (6) 「ゾラデックス LA 10.8mg デポ」添付文書 アストラゼネカ株式会社
- (7) 「リュープリン注射用」添付文書 武田薬品工業株式会社
- (8) Brian J. Davis, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 11 (2012) 6-19
- (9) ICRP Publication 98 永久挿入線源による前立腺がん小線源治療の放射線安全. 社団法人日本アイソトープ協会, 8-11(2010)
- (10) Lawrence T. Dauer, et al., Assessment of radiation safety instructions to patients based on measured dose rates following prostate brachytherapy. Brachytherapy 3, 1-6(2004)

- (1 1) 佐藤智春, 他 ; ^{125}I シード線源による前立腺密封小線源治療を受けた患者に対する1cm線量当量率の測定, *J .Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*17:123-127. 2005
- (1 2) 橋本光康, 他 ; ^{103}Pd 線源使用時の周辺線量当量率測定とその安全性, *J .Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*16:25-32. 2004
- (1 3) 佐々木徹, 他 ; ^{125}I seeds線源使用時における患者周辺線量当量率測定と積算線量の試算, *J .Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*13:9-13. 2001
- (1 4) Ravinder Nath, et al. Dosimetry of Interstitial Brachytherapy Sources. AAPM REPORT NO.51 (1995)
- (1 5) シード線源による前立腺永久挿入密封小線源治療の安全管理に関するガイドライン第五版 日本放射線腫瘍学会・日本泌尿器科学会・日本医学放射線学会(2011)
- (1 6) Piccirillo JF, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospitalbased cancer registry. *JAMA* 291(20), 2441–2447 (2004).
- (1 7) Bolla M, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a Phase III randomised trial. *Lancet* 360(9327), 103–106 (2002).
- (1 8) Braga-Basaria M, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J. Clin. Oncol.* 24(24), 3979–3983 (2006).
- (1 9) D’Amico AV, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(7), 821–827 (2004).
- (2 0) D’Amico AV, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299(3), 289–295 (2008).
- (2 1) Nanda A, et al. Hormonal therapy and radiation for prostate cancer: is it safe? *Expert Rev. Anticancer Ther.* 10(7), 979–981 (2010).
- (2 2) D’Amico AV, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J. Clin. Oncol.* 25(17), 2420–2425 (2007).
- (2 3) Dosoretz AM, et al. Mortality in men with localized prostate cancer treated with brachytherapy with or without neoadjuvant hormone therapy. *Cancer* 116(4), 837–842 (2010).
- (2 4) Keating NL, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 24(27), 4448–4456 (2006).

- (2 5) Levine GN, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 121(6), 833–840 (2010).
- (2 6) Nanda A, et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 302(8), 866–873 (2009).
- (2 7) Smith MR, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87(2), 599–603 (2002).
- (2 8) Smith MR, et al. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 71(2), 318–322 (2008).
- (2 9) Sharifi N, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 294(2), 238–244 (2005).
- (3 0) Tsai HK, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J. Natl Cancer Inst.* 99(20), 1516–1524 (2007).

平成 24 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
「医療放射線防護に関する研究」(H24-医療-一般-017) (研究代表者：細野 眞)
分担研究報告書

塩化ラジウム (Ra-223) 注射液の使用に当たって実施する放射線管理のための
遮へい計算並びに空気中及び排気・排水中の放射能濃度の計算方法について

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	宇佐美公男	近畿大学高度先端総合医療センター
	花岡 宏平	近畿大学医学部附属病院中央放射線部
	上田いづみ	近畿大学医学部放射線医学教室
	池渕 秀治	公益社団法人日本アイソトープ協会
	中村 吉秀	公益社団法人日本アイソトープ協会
	中村 伸貴	公益社団法人日本アイソトープ協会
	山田 崇裕	公益社団法人日本アイソトープ協会
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	北岡 麻美	公益社団法人日本アイソトープ協会

研究要旨

Ra-223 のような α 線放出核種の排気・排水中の放射能濃度や人が常時立ち入る場所の空气中放射能濃度の限度は、 α 線を放出しない β 線や γ 線放出核種に比べて厳しい（低い）値となっている。本研究では、バイエルヘルスケア社によって抗がん剤としての開発が進められている塩化ラジウム（Ra-223）注射液（BAY 88-8223、以下、「本剤」という。）を対象として、臨床試験の基準を満たす被験者（患者）の数に基づいた Ra-223 の使用量を最大使用予定数量として設定し、排気・排水中の放射能濃度及び人が常時立ち入る場所の空气中放射能濃度の具体的計算方法を検討した。放射線安全管理のための濃度計算や遮蔽計算は、長年の実績により運用されているところであるが、従来の濃度計算の方法が必ずしも本剤の使用実態を反映したものではない面もあり、実際に則した計算方法を管理方法とも併せて策定することを研究課題とした。特に排水中の濃度計算の方法については、想定される本剤の使用状況に応じた特別な減衰計算方法の例を示してその妥当性を確認し、放射線安全確保に関する医療法に基づく使用に係る申請の具体的提案を行った。

研究の背景

骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の治療に用いられる放射性塩化ラジウム（Ra-223）注射液の有効性・安全性及び投与された患者の管理区域からの退出などの放射線管理に係る防護対策については、地域医療基盤開発推進研究事業における「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）において、既に研究成果として報告されている。また、その研究成果に基づいて同時に作成された、「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」（以下、単に「マニュアル」という。）は、現在、本剤の臨床試験実施施設において、放射線安全の確保と徹底を図るための基礎として役立っているところである。

本剤は 2011 年 6 月、骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) において、全生存期間が統計的に有意に 2.8 ヶ月延長され（プラセボ:11.2 ヶ月、本剤:14.0 ヶ月、 $p=0.0022$ 、 $HR=0.699$ ）、主要評価項目が達成されたことから、独立データモニタリング委員会の勧告によって、盲検解除並びにプラセボ群への本剤の投与が奨励された。また、得られたデータに基づいたその後の解析では、全生存期間の延長はさらに長い 3.6 ヶ月（プラセボ:11.3 ヶ月、本剤:14.9 ヶ月）であったことが 2012 年 6 月の米国臨床腫瘍学会（ASCO）第 48 回年次学術集会で報告された。

本剤の全生存期間延長効果及び良好な安全性プロファイルは従来の骨疼痛緩和に用いられる Sr-89、Sm-153 等、その他の放射性医薬品には認められない優位であり、骨転移を有する進行性の前立腺癌患者の重要な治療選択枝として期待されている。欧米においては 2012 年 12 月に FDA（米国食品医薬品局）に対して新薬承認申請、EMA（欧州医薬品庁）に対して販売承認申請が提出された。FDA は、2013 年 2 月に新薬承認申請を優先審査に指定し、

処方薬ユーザーフィー法（PDUFA：Prescription Drug User Fee Act）のもと、標準的な審査期間の12ヶ月に対して、8ヶ月以内に新薬承認申請の審査完了を目指している。我が国においては、2012年3月に第Ⅰ相臨床試験が開始され、2013年3月現在、3施設において進行中であり、直に第Ⅱ相臨床試験が開始されようとしている。

A. 研究目的

本剤の放射性核種である Ra-223 は、これまで放射性医薬品としての使用例がない α 線放出核種である。これまでの Tc-99m に代表される γ 線放出核種による核医学検査や Sr-89、Y-90 の β 線放出核種による RI 内用療法に用いる放射性医薬品に比べると本剤の投与放射能、即ち使用量は少ないものの、Ra-223 などの α 線放出核種に対する排気・排水に関する濃度限度（医療法施行規則別表第3）は β 線放出核種や γ 線放出核種と比べると厳しく、結果として排気・排水の管理をするに当たっては、Ra-223 はその使用数量、使用頻度、使用形態など十分な配慮をもって管理する必要がある。

排気・排水に関する管理方法や計算方法は平成13年に厚生労働省医薬局長から発出された医薬発第188号（以下、「第188号通知」という。）が基本となっているが、本剤使用に係る届出及びそれに伴う諸計算の適確かつ効率的実施に資するため、臨床試験及びその後の実際の臨床使用における本剤に特有の使用実態を想定して、具体的な管理方法及び計算方法の確立を研究の目的とした。

前述の通り、本剤の臨床試験の実施に当たってはマニュアルが既に作成され、適正かつ安全に臨床試験が実施されているところであるが、排水・排気或いは遮へい計算に関する具体的方法については、マニュアル作成時には十分な検討が行えず、完全な内容には至っていない。今回、実例に則した排水・排気に関する計算方法及び実際の遮へい体として考えられるコンクリート、水、鉄及び鉛について実効線量としての透過率など、遮へい計算の具体的方法の詳細を検討した。

この研究成果は、臨床試験の実施施設や実施計画のある施設には直ぐに役立つものであり、マニュアルの追補という形で取りまとめ、本報告書に添付することとした。マニュアルはその名称にあるように、原則的には臨床試験中に実施されるべき管理の方法等を定めたものであり、今回の追補の名称も「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 追補：遮へい計算及び空气中・排気・排水中の放射能濃度の計算方法（案）」としたが、ここに示す計算方法は臨床試験の時だけでなく、薬事承認後の臨床使用に係る届出、管理等にも適用できるものとしてまとめた。

B. 研究方法

B1. 排水・排気中等における放射性同位元素の濃度

海外第Ⅲ相臨床試験で検討された投与量は、1回の投与量については体重1kgにつき50kBq/kg、投与回数については被験者（患者）一人に4週間間隔で6回の投与であった。本

剤 1 本当たりの Ra-223 の放射能は 6MBq であるため、被験者の体重が 120kg を超える場合は、本剤を 2 本使用することとなる。本研究ではこのような海外臨床試験時での投与量を参考にして投与量を設定した。本剤は一人の患者に一定の間隔（4 週間間隔）で複数回（6 回）投与するため、月単位の投与計画を予め立てて行われることとなる。仮想投与計画に基づいた最大使用予定数量を設定し、排水及び排気中の放射性同位元素の濃度並びに人が常時立ち入る場所における放射性同位元素の空气中放射能濃度について検討した。

B2. 遮へい体の透過率

核データから抽出した Ra-223 及びその子孫核種から放出される 10keV 以上のエネルギーの γ 線について、物質（遮へい体）における γ 線透過率を計算した。得られた結果を全対象 γ 線について積算して、子孫核種を含めた放射平衡状態の Ra-223 として扱える γ 線透過率を求めた。対象物質としては一般的に遮へい体となるコンクリート、水、鉄及び鉛について検討した。また、使用の届出時に必要な遮へい計算にそのまま適用できるように、対象とする線量は実効線量とした。

C&D. 研究結果及び考察

C&D1. 最大使用予定数量の設定

本剤は、1mL 中に塩化ラジウム（Ra-223）1MBq（約 0.7ng）を含む注射剤で、検定日において 6MBq の放射能（6mL）が 20mL 容量のガラス製バイアルに封入されている（2013 年 3 月時点での規定）。遮へい容器は 4mm 厚の鉛製で、容器の表面線量は 10 μ Sv/h/MBq 以下に管理されている。ただし、本剤の仕様は、本剤に用法用量等の変更があった場合や包装容器のデザイン変更等で改定される可能性がある。

Ra-223 の排水、排気等の規制に係わる濃度限度は他の放射性核種に比べて厳しく、Ra-223 の使用予定数量は、各施設の構造・設備に基づく能力、他の医療用放射性同位元素の使用量等によって制限を受ける可能性があり、予測される使用数量に対して十分な余裕をもった使用予定数量を設定することは一般的に難しい。そのため、各施設で実際に診療される対象患者数を考慮して、計画的に使用予定数量を定める必要がある。

本剤の診療対象となる患者数は施設によって開きがあると思われ、一概に決めることはできないが、国内外の臨床試験の経験から、臨床試験の基準を満たす患者数は施設あたり 1 月間に 1 例程度であると想定して、本研究では、臨床試験参加のために必要な 1 月間に 1 例の患者に新規投与するものとして具体的計算方法を検討した。

表 1 は 1 月に 1 例のペースで投与を開始したときの使用量をシミュレーションしたものである。各月に新規に投与された患者はその後、4 週ごとに 6 回の反復投与が行われる。1 回の投与量は 50kBq/kg であり、体重 120kg 以下の患者にはバイアル 1 本、120kg を超える患者にはバイアル 2 本が必要になるが、日本人の体重 120kg 超の患者は非常に稀であるので、患者 1 人に対して 1 バイアルとして必要な本数と放射能の数量を表 1 に併記した。

表1 1月間に1例のペースで塩化ラジウム（Ra-223）注射液の投与を開始したときの最大
使用予定数量の例

	1月目	2月目	3月目	4月目	5月目	6月目	7月目	8月目	9月目	10月目	11月目	12月目
1例目投与	1	1	1	1	1	1						
2例目投与		1	1	1	1	1	1					
3例目投与			1	1	1	1	1	1				
4例目投与				1	1	1	1	1	1			
5例目投与					1	1	1	1	1	1		
6例目投与						1	1	1	1	1	1	
7例目投与							1	1	1	1	1	1
8例目投与	1							1	1	1	1	1
9例目投与	1	1							1	1	1	1
10例目投与	1	1	1							1	1	1
11例目投与	1	1	1	1							1	1
12例目投与	1	1	1	1	1							1
月間投与回数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
月間使用バイアル本数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
月間使用 MBq 数	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
3月間使用本数	18			18			18			18		
3月間使用 MBq 数	108			108			108			108		

- 本剤の投与は4週間間隔で6回の投与（月1回6ヶ月間）である。
- 患者体重は120kg以下とした。
- 計算上、8例目以降の13月目以降は同表に1月目に持ち越し分として含めた。

表1に示す使用条件から、1日、1週間、1月間、3月間及び1年間の最大使用予定数量をまとめ、表2に示す。ただし、表2においては、体重120kg超の患者にも投与する可能性があることを配慮して、1日最大使用予定数量は12MBqとした。この場合、3月間最大使用予定数量及び年間最大使用予定数量は、それぞれ108MBq（18バイアル）及び432MBq（72バイアル）となる。ただし、表2では1回投与量を基本的に6MBqとしているため、体重120kg超（数量として最大12MBq）の患者に投与する必要が生じたときは、体重120kg以下の患者2例分を1例として取り扱う必要がある。

表2 塩化ラジウム（Ra-223）注射液を毎月1例のペースで新規に投与すると想定した場合の最大使用予定数量

考慮すべきパラメータ	変数	備考
1日最大使用予定数量 (MBq)	12MBq (2バイアル)	2バイアルで体重120kg超の患者を1日1人、120kg以下の患者で1日2人投与できる。
1週間の最大使用予定数量 (MBq)	12MBq (2バイアル)	週あたり2回投与までとする。
1月間の最大使用予定数量 (MBq)	36MBq (6バイアル)	表1の値より（体重120kg以下の患者6回投与分）
3月間の最大使用予定数量 (MBq)	108MBq (18バイアル)	表1の値より
年間の最大使用予定数量 (MBq)	432MBq (72バイアル)	表1の値より（3月間使用数量の4倍）
最大貯蔵予定数量 (MBq)	60MBq (10バイアル)	1日最大使用予定数量の5倍

C&D2. 空気中及び排気・排水中の放射能濃度

Ra-223 の排水及び排気中の放射性同位元素の濃度並びに人が常時立ち入る場所における放射性同位元素の空気中放射能濃度について具体的計算方法を示す。計算に当たっては第188号通知に基づいて作成された「排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン」（平成13年4月 社団法人日本医学放射線学会・社団法人日本放射線技術学会・日本核医学会・日本核医学技術学会）等を参考とした。

C&D2-1. 人が常時立ち入る場所における空気中の放射能濃度

Ra-223 の Pb-207 に至る系列の子孫核種の半減期は、最長の Pb-211 が約 36 分であり、全て親核種の Ra-223 に比べて短く、通常、Ra-223 は永続平衡を保っている。子孫核種の内、Rn-219 は希ガス元素の気体であるが、Rn-219 の半減期は 3.96 秒と極めて短く、水に溶けやすい性質であることから、通常の使用状況では大気中へ飛散する可能性は極めて少なく、また、投与した患者から呼気等に排出される割合も極めて低い。従って、飛散率はマニュアルに従って、医療法で固体又は液体に適用される 0.001 を用いて空気中及び排気中濃度を計算することができる。

人が常時立ち入る場所となる検査室における排気能力（換気量）が 1,000m³/h であるとして、検査室における空気中濃度の計算例を表 3 に示す。表 3 には他の核種の寄与とも比較できるように、Ra-223 だけでなく、放射性医薬品として一般的に使用される代表的核種を併せて計算に含めた。

$$1 \text{ 週間平均濃度} = \frac{1 \text{ 日の最大使用予定数量 (MBq)} \times 1 \text{ 週間の使用日数} \times \text{飛散率}}{1 \text{ 週間の総排気量 (cm}^3\text{)} *}$$

* : 1 週間の総排気量 = 検査室の排気能力 (cm³/h) × 8 時間 × 1 週間の使用日数 (6 日)

表 3 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液の 12MBq を週 1 回使う場合^{注1}の空気中濃度の計算例

核種	1日最大使用予定数量 (MBq)	飛散率	空気中濃度 (Bq/cm ³)	濃度限度 (Bq/cm ³)	濃度限度比
Ra-223	12	0.001	2.5 x 10E-7	4.0 x 10E-6	6.3 x 10E-2
Tc-99m	7,400	0.001	9.3 x 10E-4	0.7	1.3 x 10E-3
I-131	74	0.001	9.3 x 10E-6	0.002	4.6 x 10E-3
Tl-201	1,250	0.001	1.6 x 10E-4	0.3	5.2 x 10E-4
濃度限度比の和 ^{注2}					0.069 < 1

注 1 : 体重 120kg 以下の患者では 6MBq を週 2 回使用することができる。

他の核種の 1 日最大使用予定数量は一般的な数値を想定し、それぞれ週 6 日使用するものとした。

注 2 : 濃度限度比の和が 1 を超えないこと。

この場合、濃度限度比の和が 1 以下であり、使用数量の設定に問題はない。

C&D2-2. 排気中の放射能濃度

排風機の能力が 3,000m³/hr である施設で、表 2 に示す数量を使用する場合の排気中放射能濃度の計算例を表 4 に示す。

$$3 \text{ 月間平均濃度} = \frac{3 \text{ 月間最大使用予定数量} \times \text{飛散率} \times \text{透過率}}{3 \text{ 月間の総排気量 (cm}^3\text{)} *}$$

* : 3 月間の総排気量 = 排風機の能力 (cm³/h) × 8 時間 × 6 日 × 13 週

表 4 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液の 12MBq を 3 月間で 9 回使用する場合^{注1}の排気中放射能濃度の計算例

核種	3 月間最大使用予定数量 (MBq)	飛散率	透過率 (HEPA)	排気中濃度 (Bq/cm ³)	濃度限度 (Bq/cm ³)	濃度限度比
Ra-223	108	0.001	0.01	5.8 x 10E-10	2 x 10E-8	2.9 x 10E-2
Tc-99m	370,000	0.001	0.01	2.0 x 10E-6	6 x 10E-3	3.3 x 10E-4
I-131	518	0.001	0.2 ^{注2}	5.5 x 10E-8	1 x 10E-5	5.5 x 10E-3
Tl-201	37,500	0.001	0.01	2.0 x 10E-7	3 x 10E-3	6.7 x 10E-5
濃度限度比の和 ^{注3}						0.035 < 1

注 1 : 体重 120kg 以下の患者では 6MBq を 3 月間で 18 回使うことができる。

他の核種の 1 日最大使用予定数量は一般的な数値を想定した。

注 2 : 5cm ベッド厚のチャコールフィルタを装着している施設を想定し、透過率を 0.2 とした。

注 3 : 濃度限度比の和が 1 を超えないこと。

この場合、濃度限度比の和が 1 以下であり、使用数量の設定に問題はない。

C&D2-3. 排水中の放射能濃度

次に示す排水能力をもった施設で、表 2 に示す数量を使用する場合の排水中の放射能濃度の計算例を表 5 に示す。

貯留槽 8m³ × 2 基 希釈槽 8m³ × 1 基

流入量 200 リットル/日

流入期間 40 日

放置期間 40 日

放射性同位元素の排水への混入率は 0.01 を用いる。

$$\begin{aligned} \text{排水 1 回ごとの排水中の放射能濃度} &= \frac{(\text{排水時の放射能})}{(\text{貯留槽 1 基の貯水量})} \\ &= \frac{(1 \text{ 日の最大使用予定数量}) \times (\text{混入率}) \times [(1 - \exp(-\lambda \cdot t_1)) / \lambda] \times \exp(-\lambda \cdot t_2)}{(\text{貯留槽 1 基の貯水量})} \end{aligned} \quad \dots \dots \dots (1)$$

ここに、λ : 壊変定数 (/ 日) (=0.693/T)

T : 物理的半減期 (日)

t₁ : 貯留槽 1 基の流入期間当たりの 1 日の最大使用予定数量の使用日数 (日)

$$t_1 = \frac{(3 \text{ 月間の最大使用予定数量} / 1 \text{ 日の最大使用予定数量})}{(91 \text{ 日} / \text{貯留槽 1 基の満水日数})}$$

t₂ : 放置期間 (日)

表5 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液の 12MBq を 3 月間で 9 回使用する場合^{注1}の
排水中放射能濃度の計算例

核種	半減期 (日)	3 月間最大使用予定数量 (MBq)	1 日最大使用予定数量 (MBq)	使用日数 t_1 (日)	放置日数 t_2 (日)	混入率	放置後濃度 (Bq/cm ³)	濃度限度 (Bq/cm ³)	濃度限度比
Ra-223	11.4	108	12	4	40	0.01	4.7 x 10E-3	5 x 10E-3	0.94
Tc-99m	0.25	370,000	7,400	22	40	0.01	0.00	40	0.00
I-131	8.02	518	74	4	40	0.01	9.9 x 10E-3	0.04	0.25
Tl-201	3.04	37,500	1,250	14	40	0.01	7.2 x 10E-4	9	8 x 10E-5
濃度限度比の和									1.2

注1：体重 120kg 以下の患者では 6MBq を 3 月間で 18 回使うことができる。

濃度限度比の和が < 1 の場合、使用数量の設定に問題はない。

濃度限度比の和が 1 を超える場合には、希釈率 10 倍を限度として希釈して排水することができる。

注： t_1 値の設定について

第 188 号通知と「排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン」に記載されている式 (1) の排水中の放射能濃度を求める計算式の中で、 $[(1 - \exp(-\lambda \cdot t_1)) / \lambda]$ の項は、ある貯留槽への流入期間中の減衰を計算するものであり、 $[\exp(-\lambda \cdot t_2)]$ の項は、満水になってから放出するまでの放置期間における減衰を示すものである。

t_1 を何日に設定するかは式 (1) に示されているが、これは 1 日最大使用予定数量を排水期間中に何日使用するかを示すものである。計算式では、使用頻度が低く、かつ計画性を優先できずに突発的に使用する場合に対しても安全側に計算されるように、排水期間中の満水直前の最後の連続した t_1 日間に使用するものとして減衰率が計算される。この設定は、診断用放射性医薬品のように、使用頻度が高い核種では実態に則した適切な計算結果となるが、本剤のように、使用頻度が低く、かつ突発的に使用することはなく、十分な計画性をもって一定の間隔で使用する場合には、式 (1) は実際の貯水中の減衰率を小さく見積もる結果となる。対処法としては使用する日を設定して、それぞれの使用日について個々に流入期間中の減衰を別途計算しなければならない。

本剤のような放射性内用療法治療薬は、投与日を予め定めて準備が進められる。1 週間における投与日も、週に 1 回ならば、例えば毎週月曜日を、週に 2 回ならば毎週月曜日と木曜日を本剤の投与日に設定するなどの措置が一般的に取られるものと考えられる。表 5 の計算例は、1 日最大使用数量 12MBq をある貯留槽への流入期間中 (40 日間) に 4 日使用することを示しているが、満水となる日を最終 4 日目の使用日とし、1 週間 (7 日) 前を 3 日目、2 週間 (14 日) 前を 2 日目、3 週間 (21 日) 前を最初の 1 日目の使用日とした場合の具体的計算結果を表 6 に示した。表 5 における Ra-223 の放置後濃度は 4.7×10^{-3} Bq/cm³ であったが、表 6 では 3.1×10^{-3} Bq/cm³ となり、表 6 に示すような使用条件で特別の減衰を見込んで計算した場合、表 5 に示す従来の排水濃度計算と比較して、Ra-223 に関して約 34% の減衰が見込まれ、全体でも希釈を必要としないレベルの計算結果となった。しかしながら

実際の使用に当たって、流入期間の中で満水に近い時期に集中して使用するなど、計画と異なる使用条件で使用すると実際の排水濃度は計算値よりも高い値となる。使用する放射能数量だけでなく使用頻度（間隔）にも十分に配慮して、計算根拠に基づいた適切な使用計画を守らなければならない。

表6の例では、1週間おきに合計4回使用するとしたため、40日間における後半の21日間だけが減衰期間として考慮されているためにこの程度の減衰率にとどまっているが、40日間に均等に使用されるような使用予定日を組めば、更に大きな減衰率を見込めることとなる。

表6 塩化ラジウム（Ra-223）注射液の12MBqを流入期間中に4日使用する場合の排水中放射能濃度の計算例

核種	半減期 (日)	3月間最大使用予定数量 (MBq)	1日最大使用予定数量 (MBq)	流入期間中の減衰日数 (日)	放置日数 t_2 (日)	混入率	放置後濃度 (Bq/cm ³)	濃度限度 (Bq/cm ³)	濃度限度比
Ra-223	11.4	108	12	0	40	0.01	3.1 x 10E-3	0.005	0.63
			12	7	40	0.01			
			12	14	40	0.01			
			12	21	40	0.01			
排水時			48		40				

C&D3. 遮へい計算

我が国では、これまで Ra-223 は放射性医薬品としての使用実績がないだけでなく、研究用 RI（放射線障害防止法で規制される放射性同位元素）としての使用例もほとんどない。このため、遮へい計算に必要な透過率などの遮へいに係るパラメータを示す文献、データ集に乏しく、遮へい計算の実務に支障が生じる。Ra-223 は図1に示すように逐次壊変を繰り返して、Rn-219 から Tl-207 までの5つの放射性子孫核種を経て、最終的に安定同位元素である Pb-207 に至る。親核種である Ra-223 及び子孫核種からは α 線の他に β 線や γ 線も放出され、外部被ばく線量にはこの内の γ 線が主たる寄与となる。図1からも分かるように系列全体では複数の γ 線が放出されるため、 γ 線透過率の算出は少々複雑となる。

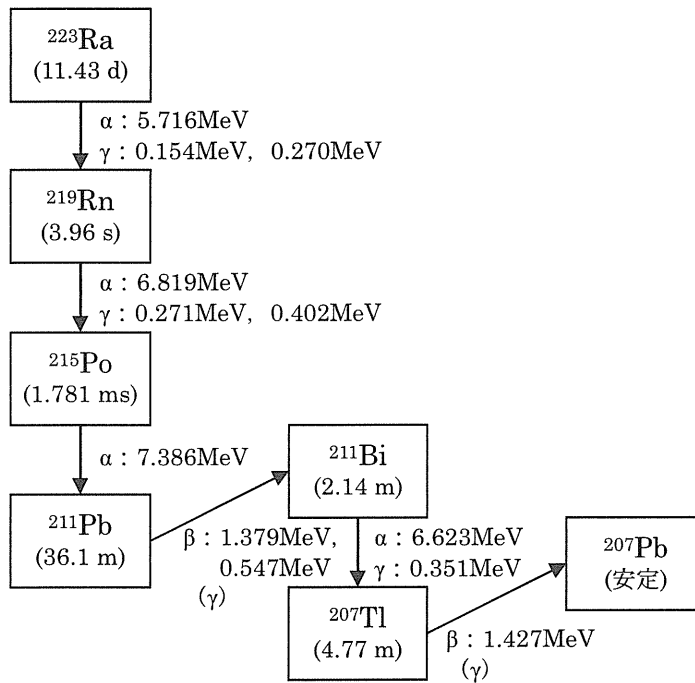


図1 Ra-223 の逐次壊変

「放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2007」を参考として、遮へい計算に必要なパラメータである、実効線量としての物質中の γ 線透過率を検討した。

計算点における実効線量率 I ($\mu\text{Sv/h}$) は次式によって与えられる。

$$I = A \times C \times F_a \times L^2$$

ここに、 I : 計算点における実効線量率 ($\mu\text{Sv/h}$)

A : 線源の放射能 (MBq)

C : 線源核種の実効線量率定数 ($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)

F_a : 実効線量透過率

L : 線源と計算点との距離 (m)

Ra-223 及びその子孫核種の 10keV 以上の γ 線による実効線量率定数は表 7 に示すとおりである。子孫核種が平衡状態にある Ra-223 の実効線量率定数 C は、全子孫核種を含めた実効線量率定数の合計であり、 $0.0454\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ということになる。

表7 Ra-223（放射平衡）の実効線量率定数（アイソトープ手帳 11 版より）

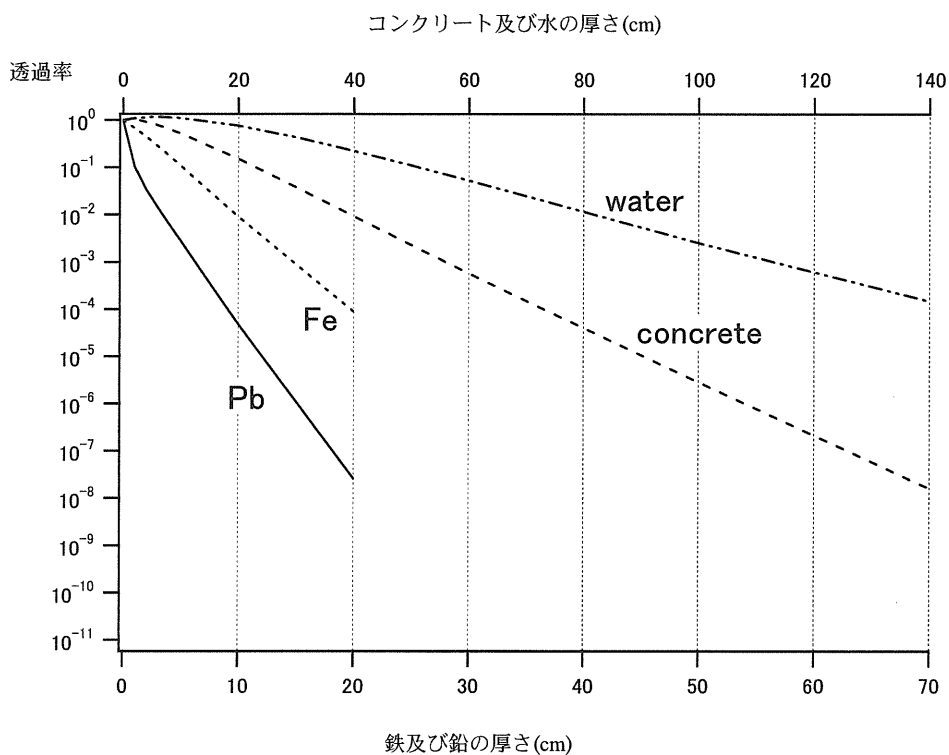
核 種	実効線量率定数 (10keV 以上) ($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)
Ra-223 及び平衡状態の Rn-219	0.0294
Po-215	2.51E-05
Pb-211	0.00882
Bi-211	0.00683
Tl-207	3.09E-04
合 計	0.0454

次に Ra-223 及びその子孫核種から放出される γ 線のコンクリート、水、鉄及び鉛に対する実効線量としての γ 線透過率 F_a を表 8 及び図 2 に示す。

表 8 Ra-223（放射平衡状態）の実効線量透過率

厚さ (cm)	実効線量透過率 F_a			
	コンクリート	水	鉄	鉛
0	1.000E+00	1.000E+00	1.000E+00	1.000E+00
1	1.038E+00	1.047E+00	6.764E-01	1.053E-01
2	1.024E+00	1.089E+00	4.507E-01	3.504E-02
3	9.802E-01	1.122E+00	2.865E-01	1.471E-02
4	9.225E-01	1.144E+00	1.774E-01	6.418E-03
5	8.555E-01	1.158E+00	1.082E-01	2.820E-03
6	7.837E-01	1.163E+00	6.571E-02	1.238E-03
7	7.145E-01	1.158E+00	3.988E-02	5.449E-04
10	5.244E-01	1.108E+00	9.099E-03	4.755E-05
20	1.513E-01	7.605E-01	8.834E-05	2.585E-08
30	3.796E-02	4.316E-01	—	—
40	9.191E-03	2.235E-01	—	—
50	2.262E-03	1.099E-01	—	—
60	5.711E-04	5.262E-02	—	—
70	1.485E-04	2.480E-02	—	—
100	2.863E-06	2.555E-03	—	—
200	6.690E-12	2.034E-06	—	—

図2 Ra-223（放射平衡状態）の実効線量透過率 F_a



E. まとめ

Ra-223 のような α 線放出核種の排気・排水中の放射能濃度や人が常時立ち入る場所の空气中放射能濃度の限度は、 α 線を放出しない β 線や γ 線放出核種に比べて厳しい（低い）値となっている。本研究では、臨床試験の基準を満たす被験者（患者）の数に基づいた Ra-223 の使用量を最大使用予定数量として設定し、排気・排水中の放射能濃度及び人が常時立ち入る場所の空气中放射能濃度の計算方法を検討したが、本剤の薬事承認後の臨床に供する病院等における患者数は、臨床試験を対象に想定した患者数よりも大幅に増加することが予想される。将来本剤の適応が拡大されたり、1回の投与量が増加した場合などにも、Ra-223 の使用量は増大することになる。また、本剤による診療が少数の施設に集中すると、その施設での放射線管理が使用量の増加に伴って益々厳しくなり、多くの患者の治療に対応することが結果的に難しくなる。必要に応じて十分な診療が実施できるようにするためには、多くの施設で実施対応可能となる対策を講じなければならない。

放射線安全管理のための濃度計算や遮蔽計算は長年の実績により運用されているところであるが、C&D2-3.で論じたように、従来の濃度計算の方法が必ずしも本剤の使用実態を反映したものではない面もあり、本研究では本剤に特徴的な使用状況を想定して、排気・排水中の放射能濃度等の計算方法を管理方法とも併せて検討してきたが、特に排水中の濃度計算の方法については、本剤に想定される使用状況に応じた特別な減衰計算方法の例を示

してその妥当性を検討した。このような排気・排水の濃度計算や遮蔽計算などの放射線管理に係る基本的な考え方は標準化して、共通の認識をもって確実な放射線安全管理を実施していくことは言及するまでもないが、CRPC の治療に対して有効性・安全性に高く評価を受けている本剤を効果的にするため、本研究の成果をマニュアルの追補（案）として取りまとめた。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金研究報告書、主任研究者 細野眞、平成 23 年 3 月
- 2) 「排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン」（社団法人日本医学放射線学会・社団法人日本放射線技術学会・日本核医学会・日本核医学技術学会）、平成 13 年 4 月
- 3) 「排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン」（日本放射線技術学会・日本核医学技術学会）[日本放射線技術学会雑誌第 57 巻第 3 号, 264-301 (2001)]
- 4) アイソトープ手帳 11 版、社団法人日本アイソトープ協会 (2011)
- 5) 医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について（平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号）
<http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/koserodo-20010312-iyakuhatsu188.pdf>
- 6) 「放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル」、財団法人原子力安全技術センター (2007)

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

追補：遮へい計算及び空气中・排気・排水中の
放射能濃度の計算方法

（案）

目次

1.	目的.....	41
2.	塩化ラジウム (Ra-223) 注射液.....	42
2.1	本剤の仕様.....	42
2.2	投与量.....	42
3.	最大使用予定数量の設定.....	43
4.	空气中及び排気・排水中の放射能濃度.....	44
4.1	人が常時立ち入る場所における空气中の放射能濃度.....	44
4.2	排気中の放射能濃度.....	45
4.3	排水中の放射能濃度.....	45
4.4	排水中の放射能濃度計算に用いる t_1 値の扱いについて.....	46
5.	遮へい計算.....	48
5.1	実効線量率定数.....	48
5.2	γ 線透過率.....	48

1. 目的

骨転移を有する症候性の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の治療に用いられる放射性塩化ラジウム（Ra-223）注射液の有効性・安全性及び投与された患者の管理区域からの退出などの放射線管理に係る防護対策については、地域医療基盤開発推進研究事業における「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）において、既に研究成果として報告されている¹⁾。また、その研究成果に基づいて同時に作成された、「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」（以下、単に「マニュアル」という。）は、現在、Ra-223 注射液の臨床試験実施施設において、放射線安全の確保と徹底を図るための基礎として役立っている。

マニュアル並びに本追補が対象としている塩化ラジウム（Ra-223）注射液は、バイエルヘルスケア社によって世界で開発が進められている抗がん剤（BAY 88-8223、以下、「本剤」という。）であり、欧米においては2012年12月にFDA（米国食品医薬品局）に対して新薬承認申請、EMA（欧州医薬品庁）に対して販売承認申請が提出された。FDAは、2013年2月に新薬承認申請を優先審査に指定し、処方薬ユーザーフィー法（PDUFA：Prescription Drug User Fee Act）のもと、標準的な審査期間の12ヶ月に対して、8ヶ月以内に新薬承認申請の審査完了を目指している。我が国においても、2012年3月に第Ⅰ相臨床試験が開始され、2013年3月現在、3施設において進行中であり、直に第Ⅱ相臨床試験が開始されようとしている。

Ra-223は、これまで放射性医薬品としての使用例がない α 線放出核種である。これまでのTc-99mに代表される γ 線放出核種による核医学検査やSr-89、Y-90の β 線放出核種によるRI内用療法に用いる放射性医薬品に比べると本剤の投与放射能、即ち使用量は少ないものの、Ra-223などの α 線放出核種に対する排気・排水に関する濃度限度（医療法施行規則別表第3）は β 線放出核種や γ 線放出核種と比べると厳しく、結果として排気・排水の管理を実施するに当たっては、Ra-223はその使用数量、使用頻度、使用形態など十分な配慮をもって管理する必要がある。

排気・排水に関する管理方法や計算方法は平成13年に厚生労働省医薬局長から発出された医薬発第188号（以下、「第188号通知」という。）²⁾が基本であるが、臨床試験時や薬事承認後の本剤の使用実態が定まらなければ、具体的な管理方法、計算方法を十分に検討することは難しい。そのため、本剤の臨床試験の実施に当たってはマニュアルが既に作成され、適正かつ安全に実施されているところではあるが、排気・排水に関する管理方法や計算方法の詳細については、マニュアル作成時には必ずしも十分な検討がなされていなかった。これまでの臨床試験を通して本剤の使用例を想定することができるようになり、平成24年度の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「医療放射線防護に関する研究」（H24-医療-一般-017）（研究代表者：細野 眞）において、排水・排気に関する管理や遮へい計算の具体的方法について検討が行われた。この研究の成果は臨床試験の実施施設や実施計画のある施設には直ぐにも役立つものであり、マニュアルを補足するもの