

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

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

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

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。

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

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

$$M = (5.71 \times 10^6 \text{ [個]} / 6.02 \times 10^{23} \text{ [個]}) \times 22.4 \times 1000 \text{ [mL]} = 2.13 \times 10^{-13} \text{ [mL]}$$

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⁹⁾。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¹⁰⁾。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。

4.1.3. 関連する法令

本治験を実施する場合は、医療法⁶⁾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 10-5¹¹⁾(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¹²⁾(労働安全衛生法)等の法令も関係する。

4.1.4. 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¹³⁾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

4.2. 実施施設の構造設備等に関する基準（法的要件）

4.2.1. 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

4.2.2. 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¹⁴⁾。

- 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ついて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）。

4.2.3. 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¹⁴⁾）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数倍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。

4.3. 塩化ラジウム（Ra-223）注射液の安全管理

4.3.1. 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）

使用記録簿には次の項目が必須である。

- ① 製品規格、② 入荷日、③ 使用日、④ 使用量、⑤ 残量、⑥ 使用者、⑦ 使用患者名、⑧ 保管廃棄日、⑨ 保管廃棄時放射能

また、保管記録に関する帳簿を作成し、当該施設の貯蔵量が最大貯蔵予定数量を超えていないかを確認する。

2) 「放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録」(医療法施行規則第 30 条の 22、電離放射線障害防止規則第 54 条)

当該放射性同位元素の使用に係わる場所(使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設(保管廃棄室及び排水設備)、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室、敷地の境界)の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後には 1 月を超えない期間(指定された場所については 6 月を超えない期間)に 1 回放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 cm線量当量(率)(70 μ m線量当量(率)が 1cm線量当量(率)の 10 倍を超えるおそれのある場所においては、70 μ m線量当量(率)について)で行ない、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行なうこと。ただし、放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合には、計算によってこれらの値を算出することができる。

3) 「放射線診療従事者被ばく線量の測定及び算出の記録」(電離放射線障害防止規則第 8 条)

医療法施行規則第 30 条の 18 に基づき、放射線診療従事者等の外部被ばく及び内部被ばくによる実効線量及び等価線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ(厚生省告示第 398 号¹⁶⁾)により算定する。

4) 「電離放射線健康診断個人票」(電離放射線障害防止規則第 57 条)

放射線診療業務に常時従事する労働者(放射線診療従事者)における「電離放射線健康診断」の結果を、「電離放射線健康診断個人票」に記録する。

5) 「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録」

退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後 2 年間保存する。

- ① 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
- ② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

4.3.2. 使用場所の制限

診療用放射性同位元素の使用は医療法施行規則第 30 条の 14 により、同規則第 30 条の 8 に規定する診療用放射性同位元素使用室又は同規則第 30 条の 12 に規定する放射線治療病室で行なうことが義務づけられており、本剤は診療用放射性同位元素使用室での使用を原

則とする。また、診療用放射性同位元素の使用にあたっては、貯蔵施設並びに廃棄施設を設ける必要がある（表 1 施設及び線量限度等の基準参照）。

これらの構造設備については、医療法施行規則第 30 条の 8～9 及び第 30 条の 11 並びに関連通知である医薬発第 188 号に、その基準が示されている。

4.3.3. 最大使用予定数量の設定

海外で前立腺癌の適応で承認されている Ra-223 の投与レジメンは 50kBq/kg を 4 週毎に 6 回投与である。その他のがんへの適応においても、この投与量からは大きく異なることはないとの想定の下、1 回投与 50kBq/kg として施設での最大使用数量の設定方法の考え方を以下に述べる。なお、治験で計画された投与量がこのレジメンと異なる場合は、用法・用量を考慮し、以下の原則から逸脱しないことを確認することが必要である。

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異なるものと思われ、一概に決めることはできないが、国内外の治験の経験から、治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、ここでは、治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計算方法を例示した。

表 2 は 1 月に 1 例のペースで投与を開始するとしたときの使用量の推定を示したものである。各月に新規に投与が開始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 (6MBq)、120kg を超える患者にはバイアル 2 本 (12MBq) が必要になるが、日本人の体重 120kg 超の患者は非常に稀と考えられるので、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 2 に併記した。

表2 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月間使用バイアル数	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月間）である。
- 患者体重は120kg以下とした。
- 計算上、8例日以降の13月日以降は同表に1月目に持ち越し分として含めた。

表2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3に示す。ただし、表3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3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あるときは、体重120kg以下の患者2例分を1例として扱う必要がある。

表3 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

4.3.4. 排気・排水・使用場所の管理と濃度限度等

診療用放射性同位元素の使用場所、排気及び排水の濃度限度等については、医療法施行規則第30条の22及び26、並びに医薬発第188号第二(六)線量等の算定等1～5に基づき、放射線安全管理を確保する。

診療用放射性同位元素使用室等、放射性医薬品の使用にかかわる場所については、1月を超えない期間（指定された場所については6月を超えない期間）ごとに1回、以下の項目に関する汚染の状況や空間線量及び空气中濃度を測定（①表面汚染測定、②1cm線量当量率測定、③空气中の放射性物質濃度測定）し、その結果に関する記録を5年間保存しなければならない。汚染の生じるおそれのある部分は、あらかじめ吸水性のポリエチレンシート等で被覆するなどの万一の汚染に対する備えを行なう。汚染した場合には直ちに汚染の除去を行ない、確実に汚染除去が行なわれたかどうかを測定し確認する。

排水に関しては、Ra-223核種が濃度限度以下（Ra-223が排水中に0.005Bq/cm³以下）であることを実測により確認して排水すると共に、その記録を作成する。排気についても同様に、実測により排気濃度限度以下であることを確認する。

Ra-223を医療法下で届け出る際には、あらかじめ計算により、排気又は排水中の放射性同位元素の濃度、使用場所における空气中の放射性物質の濃度、表面汚染、線量率等の管理が求められる。以下にそれぞれの計算方法に関する考え方を示す。

4.3.4.1. 空気・排気・排水中の放射能濃度

Ra-223の排気及び排水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）¹⁵⁾等を参考としている。

4.3.4.2. 人が常時立ち入る場所における空气中の放射能濃度

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空气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を用いて空气中及び排気中濃度を計算する。

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、検査室における空气中濃度の計算例を表4に示す。表4には他の核種の寄与と比較で

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て示した。

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

* : 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 4 塩化ラジウム (Ra-223) 注射液の 12MBq を週 1 回使う場合^{注1}の空气中濃度の計算例

核種	1 日最大使用予定数量 (MBq)	飛散率	空气中濃度 (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。

4.3.4.3. 排気中の放射能濃度

排風機の能力が 3,000m³/h である施設で、表 3 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 5 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 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 : 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。

4.3.4.4. 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3に示す数量を使用する場合の排水中の放射能濃度の式(1)による計算結果を表6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。

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

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）

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

t₂：放置期間（日）

表6 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。この例の場合は濃度限度比が1.2であり、1を超えているため、希釈の条件が必要となる。

詳しくは「排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理のガイドライン」¹⁵⁾を参照されたい。

Ra-223 はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するため、空气中、排水中濃度の Ra-223 の測定には、各施設で利用できる検出器の特性を考慮して、適切な方法を選択することが重要である。なお、排気・排水の測定を行う場合には、測定を専門の業とする、外部の信頼しうる企業に委託することも可能である。ただし、委託の際は、医療法第 15 条の 2 に規定する基準を遵守すること。各組織下の中で管理体制を明確にした放射線安全管理責任者は、当該放射線測定を外部委託した場合においても、得られた測定結果等の記録を保管し、管理状況を把握すると共に施設はその内容について管理する責任がある。

4.3.5. 遮へい計算

「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、実効線量率定数及び実効線量としての物質中のガンマ線透過率を示す。

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)

4.3.5.1. 実効線量率定数

Ra-223 及びその子孫核種の 10keV 以上のガンマ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

4.3.5.2. ガンマ線透過率

Ra-223 は図 1 に示すように逐次壊変を繰り返し、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アルファ線の他にベータ線やガンマ線も放出され、外部被ばく線量にはこの内のガンマ線が主たる寄与を与える。図 1 から分かるように系列全体では複数のガンマ線が放出されるため、ガンマ線透過率の算出は少々複雑となる。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ガンマ線について、物質（遮へい体）におけるガンマ線透過率を計算した。得られた結果を全対象ガンマ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 として扱えるガンマ線透過率を求めた。対象物質としては一般的な遮へい体であるコンクリート、水、鉄及び鉛について示す。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。

放射平衡状態にある Ra-223 及びその子孫核種から放出されるガンマ線のコンクリート、水、鉄及び鉛に対する実効線量としてのガンマ線透過率 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	—	—

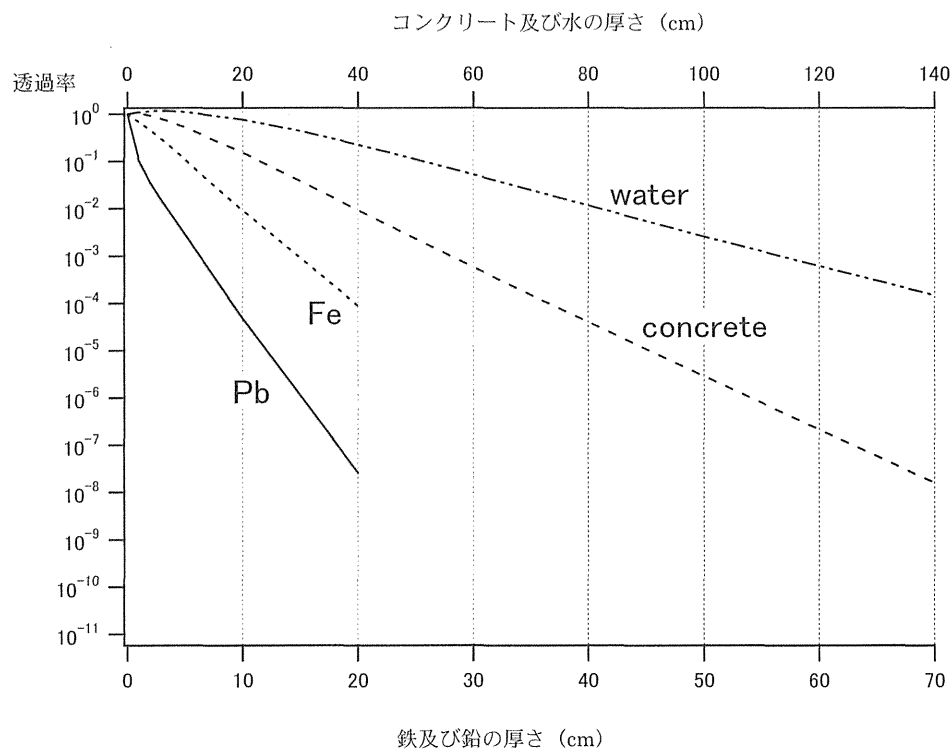


図2 Ra-223（放射平衡状態）の実効線量透過率 F_a

5. 被ばく防護

5.1. 本剤使用時の被ばく防護

本治験に用いる薬剤を取り扱う場合には、できるだけ作業時間を短くする、距離をとる、遮蔽をするなど、外部被ばく防護の3原則を守り被ばくの軽減に努める。バイアルを取り出す際にピンセット等の器具を用いる場合は、バイアルの取り落とし、時間延長等にご注意。シリンジを必ずしも遮蔽する必要はなく、その判断は個々の施設に委ねられる。表9に遮蔽体のない本剤の取扱い時に実測された線量率を記す。

表9 遮蔽体のない本剤（Ra-223を含む）のガラスバイアルから測定された線量率^{*8)}

バイアルからの距離	線量率 ($\mu\text{Sv/h/MBq}$)
1m	<0.1
10cm	<5
表面	<100

*8) 治験に供する本剤は無色澄明な水溶液で、20mLバイアルで供給される。1バイアル当たり放射エネルギーとして6MBq（検定日）を含有し、薬液の放射能濃度は1MBq/mLである。

投与前の準備、投与後の廃棄物の処理を行う際には、白衣や手袋等の防護具を着用する。汚染の生じる恐れのある部分は、あらかじめ吸水性のポリエチレンシート等で被覆するなど、万一の汚染に対して備える。

万一、手や顔等の皮膚や眼球が本剤により汚染された場合は、直ちに多量の水で十分洗浄する。本剤による汚染に対しては、0.01Mのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）溶液等の錯化剤により Ra-223 を完全に除去する。

本剤の使用が終了した後、本剤の動線に沿って Ra-223 による汚染がないか、管理区域の作業場所を測定する。Ra-223 はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するため、表面汚染の検出にはこれらの放射線に有効な汚染検出器が幅広く利用できるが、アルファ線専用検出器よりも、ベータ線検出器を用いる方が以下のような利点を有する。

- ・ Ra-223 による汚染に対し、計数効率が高い。
- ・ ベータ線を検出する場合は、アルファ線を測定するときのように測定場所表面と検出器の距離を極端に接近させる必要がないため、検出器を汚染させる危険性が低い。

5.2. 医療従事者の被ばく（外部被ばくと内部被ばく）

医療法施行規則第 30 条の 18 及び 27、医薬発第 188 号第二（五）限度に関する事項 1～2 並びに第二（六）線量等の算定等 1～5 に基づき、医療従事者（放射線診療従事者等）の被ばく防止に努めなければならない。塩化ラジウムの投与量は患者によって異なることがあるが、投与量を 10MBq とした場合^a、作業時間、線源との距離の関係により、医療従事者の外部被ばく線量は表 10（医療従事者の外部被ばく線量）のように算出される。なお、²²³Ra の場合、図 1 に示すとおり壊変系列をつくり、親核種である ²²³Ra と系列の子孫核種は放射平衡（永続平衡）の状態にある。平衡状態では、各子孫核種の放射能は親核種の放射能に等しい。本試算では、被ばく線量の評価において、アイソトープ手帳 11 版に掲載された ²²³Ra の実効線量率定数に各子孫核種の定数を加算した 0.0454 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] を平衡 ²²³Ra に対する値として採用した。

^a：日本で計画中の治験における最大投与量は 1 回当たり 100kBq/kg が予定されていたことから、体重 100kg の患者に投与した場合を想定して、総投与量を安全側に設定した。

表 10 医療従事者の外部被ばく線量

	実効線量 (全身) 1 例当たり			皮膚 1 例当たり			線量限度	
	作業 時間 (分)	距離 (cm)	被ばく線量 (mSv)	作業 時間 (分)	距離 (cm)	被ばく線量 (mSv)	実効線量限度 (全身)	皮膚等価線量 限度
準備	10	50	3.03×10^{-4}	10	1	0.757	男性 50mSv/年 100mSv/5年 女性 5mSv/3月	500mSv/年
投与	5	50	1.51×10^{-4}	5	1	0.378		

内部被ばくに関しては、「平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号¹⁶⁾」に基づき、下式により算出される。(参考：医療放射線管理の実践マニュアル¹⁷⁾)

実効線量 (mSv) E は、下式で求める。

$$E = e \times I$$

ここで、 I は吸入摂取した診療用放射性同位元素量 (Bq) で、

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times t$$

1.2×10^6 : 成人が 1 時間に吸入する空気の摂取量 (cm^3/h)

C : 空气中放射能濃度 (Bq/cm^3)

t : 作業時間/週

$$C = A \times \text{飛散率} \times 1 \text{ 週間の使用日数} / (V \times 10^6 \times 8 \text{ (h)} \times 1 \text{ 週間の使用日数})$$

$$A = 1 \text{ 日の最大使用予定数量 (Bq)}$$

V = 室内の排気量 (m^3/h) 8 時間/日運転する。

本剤の場合、 A : 10MBq、飛散率 : 0.001、室内の排気量 : 1 日、 V : 560 (m^3/h)、1 週間の使用日数 : 5 日、作業時間 : 10 分 (0.167h)、 e (Ra-223 を吸入摂取した場合の実効線量係数) : 5.7×10^{-3} (mSv/Bq) とする。内部被ばく (実効線量 (mSv) : E) は以下のとおりとなる。

$$C = 10 \times 10^6 \times 0.001 \times 5 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 2.23 \times 10^{-6} \text{ (Bq}/\text{cm}^3)$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.167 \times 5 = 2.23 \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 5.7 \times 10^{-3} \times 2.23 = 1.27 \times 10^{-2} \text{ (mSv)}$$

5.3. 教育訓練

本治験に係る放射線の安全取扱いは、放射線安全を含めた医療安全に関する組織的な体制が整っている施設において、放射線に関する十分な知識を有する医師等のもとで適切な教育を受けた者により以下の内容について実施する。

- ① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
- ② RI 内用療法用放射性医薬品 (Ra-223) の化学的及び物理的性質及び放射線防護
- ③ 放射線診療従事者の被ばく防止並びに患者・家族（介護者）に対する指示事項について
- ④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

5.4. 投与後の注意事項

5.4.1. 退出の考え方

放射性物質の投与を受けた患者から第三者への放射線被ばく線量の評価にあたっては、以下の点を考慮した。

1) 公衆被ばくの線量限度：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60 (1990年) 勧告²⁾ (1年について1mSvの実効線量。ただし特殊な状況下では、5年間にわたる平均が年当たり1mSvを超えていなければ、単一年ではもっと高い値が許されることがある) の値を採用する。なお、国内法令にはまだ取り込まれていないが、上記勧告の後継となるICRP Publication 103 (2007年) 勧告¹⁸⁾に記載されている値も変更されていない。

2) 介護者の積算線量値：5mSv

介護者、志願者等に対する被ばくについてICRP Publication 73 (1996年) 「医学における放射線の防護と安全」³⁾の95項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その「線量拘束値は一件当たり数mSv程度が合理的である。」と勧告している。一方、国際原子力機関 (IAEA) の国際基本安全基準 (1996)⁴⁾において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関する実際的な値を勧告しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を（雇用上、又は職業上ではなく）自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはその患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、一行為当たり5mSvを超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に1mSv未満に抑制されなければならない。」としている。

3) 被ばく係数

患者と接する時間や、その際の患者との距離は、被ばく線量と関係する要素となる。したがって、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子である被ばく係数^{b)}については、個人ごとの関わりの程度を勘案して設定する必要がある。

① 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品の投与を受けた患者に関する実測値に基づき、手厚い看護を必要とする場合は、被ばく係数 0.5 の適用が合理的であるとする報告がある¹⁹⁾。また投与患者からの被ばく線量を測定したわが国の調査の結果でも、係数 0.5 を用いるのが適当とされている²⁰⁾。

以上より、患者の退出・帰宅後の、介護者の線量評価における被ばく係数として、0.5 を採用することとする。

② 公衆に関する被ばく係数：0.25

一般家庭における、患者の家族の被ばく線量の実測値に基づき、被ばく係数 0.25 の採用が妥当であるとする報告¹⁹⁾がある。

患者の退出・帰宅後の、介護者以外の家族、及びその他の公衆に対する被ばく係数として、0.25 を採用することとする。

4) 外部被ばくの線量の算出

外部被ばく線量は、次式において算出される。

$$I = A \times C \times F_a \times t / L^2 \quad (\text{参考：医療放射線管理の実践マニュアル}^{17)})$$

ここで、 I ：計算地点における実効線量 (μSv)、 A ：放射能 (MBq)、 C ：線源の実効線量率定数 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)、 F_a ：実効線量透過率（複数の遮蔽体がある場合にはその透過率の積全体の透過率とする）、 t ：使用時間 (h)、 L ：線源から計算点までの距離 (m)
実効線量率定数は、5.2 に示した値を用いることができる。

Ra-223 の投与を受けた患者が退出・帰宅した後の、患者以外の第三者の被ばく線量の計算には、患者の体表面から 1m の距離における線量率及び積算線量を使用する。

5) 体内残留放射エネルギーについて

放射性医薬品を投与された患者の体内放射エネルギーは、核種固有の物理的半減期と生体の代謝・排泄（生物学的半減期）に依存して減少する。したがって、この両方の減少を加味し

^{b)}：実際に第三者が患者から受けると推定される線量と、着目核種の点線源（この場合は患者）から 1m の距離の場所に無限時間（核種がすべて壊変するまでの時間）滞在したときの積算線量との比。

た実効半減期で評価するのが実際的であるといえる。しかしながら、放射性物質の生物学的半減期には個体差が大きく、また疾病等でも変動しうる。したがって、体内残留放射エネルギーの評価にあたっては、以下のことを考慮する。

介護者、公衆に関する評価：疾病ごとに実効半減期が異なることから、これらの被ばくの線量評価を行う際の体内残留放射エネルギーの推定については、物理的半減期のみを適用し、安全側での評価を行うものとする。

Ra-223 の物理的半減期：11.43 日

6) 内部被ばくの評価について

一般的に、患者に投与された放射性物質は、呼気、尿、糞便、汗、唾液及び母乳等を通じて体外に排泄され、家族及び公衆に対する内部被ばくの原因となることが考えられる。これらのうち、母乳の経路は一定期間授乳を止めること、また、他の経路については一般的な衛生上の注意を払うことにより、内部被ばくをある程度防止することができる (Ra-223 とその子孫核種は患者の体内から呼気等を介して空気中に飛散しない)。

5.4.2. Ra-223 投与患者から介護者及び公衆が受ける線量の評価

1) 外部被ばく線量の評価

患者体内のRa-223による外部放射線の評価にあたっては、Ra-223の排泄は考慮せず、物理的半減期により減少するとの仮定をおいた。

臨床試験で使用される投与放射エネルギーは試験の目的とする対象疾患、治療レジメン等によって異なる。欧米で去勢抵抗性前立腺癌の適応を取得したときの根拠となった海外プラセボ対照第Ⅲ相試験 (ALSYMPCA) における投与量は50kBq/kg×6回であった。このことから、本マニュアルでは去勢抵抗性前立腺癌に対するレジメンを基本に、1回投与量をその2倍、患者体重を100kgと想定し、1回あたりの総投与量を10MBq (100kBq/kg x 100kg) として安全側に評価した。

- ・ 体内残留放射エネルギー 1MBq 当たりの外部被ばくの積算線量
 $1 \text{ [MBq]} \times 0.0454 \text{ [}\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}\text{]} \times (11.43 \text{ [d]} / 0.693) \times 24 \text{ [h/d]} = 18.0 \text{ [}\mu\text{Sv]}$
- ・ 10MBq の投与を受けた患者から、1m の距離における線量率
 $10 \text{ [MBq]} \times 0.0454 = 0.454 \text{ [}\mu\text{Sv/h]}$

- ・ 介護者の年間積算線量（10MBq を 6 回^c、被ばく係数を 0.5 と仮定）
 $18.0 [\mu\text{Sv/MBq}] \times 10 [\text{MBq/回}] \times 6 [\text{回/年}] \div 1000 [\mu\text{Sv/mSv}] \times 0.5 = 0.54 [\text{mSv/年}]$
- ・ 公衆の年間積算線量（10MBq を 6 回、被ばく係数を 0.25 と仮定）
 $18.0 [\mu\text{Sv/MBq}] \times 10 [\text{MBq/回}] \times 6 [\text{回/年}] \div 1000 [\mu\text{Sv/mSv}] \times 0.25 = 0.27 [\text{mSv/年}]$

以上から、1 回 10MBq 以下の投与量の場合、患者からの家族（介護者）及び公衆への線量拘束値（それぞれ 5mSv/年及び 1mSv/年）を下回り、退出・帰宅が認められる。また、退出・帰宅を認める場合は、書面及び口頭で日常生活等の注意・指導を行う。なお、治験で計画された投与量がこのレジメンと異なる場合は、用法・用量を考慮し、以上の原則から逸脱しないことを確認することが必要である。

5.4.3. 患者・家族への注意事項

Ra-223 の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に多少の放射能が存在するため、以下のような注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書で説明し、理解を得る必要がある。

Ra-223 投与後 1 週間（各 Ra-223 投与後の最初の 1 週間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血した場合の血液はトイレトペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ② 患者の尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋を装着してから取り扱うこと。
- ③ 患者の血液等の体液が手や皮膚に触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんでよく洗うこと。
- ④ 性行為は控えること。
- ⑤ 本剤の投与後 2～3 日間は、患者と小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
- ⑥ 患者の入浴は、その日の最後に行うことが望ましい。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。

【洗濯物の取扱いに関する注意】

投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の家族等の衣類とは別に行うこと。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いをする。

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 男性患者においても排尿は座位で行うこと。

^c：海外国際共同第Ⅲ相試験（ALSYMPCA）における投与量が 50kBq/kg×6 回であること、また国内第Ⅰ相試験での初回投与量が 50、100kBq/kg に予定されていたこと（2 回目以降は 50kBq/kg）を考慮し、本マニュアルでは総投与量を 10MBq（100kBq/kg×100kg 体重あるいは 50 kBq/kg×200kg 体重に相当）×6 回と安全側に評価した。

- ② 使用後の便器等の洗浄水は2回程度流すこと。
- ③ 便器や床面等に糞・尿がこぼれて汚した場合は、トイレトペーパー等でよく拭き取り、拭いたペーパーはトイレに流すこと。
- ④ 排尿・排便後の手は、石けんでよく洗うこと。
- ⑤ 患者の排泄物、嘔吐物等が手や皮膚に触れた場合は、速やかに石けんで洗って、十分水洗すること。

【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意（家庭内・院内）】

オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対しては、投与後初期（1週間を目途）は、以下の注意が必要である。なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿パックを取り扱う時は、バイオハザード予防に関する注意事項と同様に、使い捨て手袋を着用する。

- ① 尿失禁がありオムツを使用する患者にはビニール製のシーツを使用させることも推奨されている。
- ② 導尿カテーテルを使用する場合の尿パック中の尿は、トイレに捨て、洗浄水を2回程度流して、処理後はよく手を洗うこと。
- ③ 入院患者のカテーテル蓄尿パックは退院前に交換すること。

【オムツ・導尿カテーテル等を廃棄する場合の注意（家庭内・院内）】

- ① 投与された Ra-223 の多くは糞便中に移行するため、家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れて、糞等の内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理する。
- ② 病院等で使用したオムツ等を感染性廃棄物として処理する場合は、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」²¹⁾を参考にする。

5.4.4. 医療従事者への注意事項

本治験に携わる医療従事者は、試験計画書、本マニュアル及び放射能の体内動態を理解し、上述の放射線防護の原則を患者・家族へ十分説明すると共に、医療機関の安全管理を徹底することが重要である。また、本治験に関する知識を有する医師は、医療従事者に対して適切な教育を実施し、医療機関内での協力体制を構築することが必要である。

緊急の医学的処置が必要な場合には、上記の放射線防護に関する遵守事項よりも、適切な医学的処置が優先される。

特に患者の介護に従事するものは、投与後1週間は以下の点に注意する。

- ・ 患者の尿や糞便、又は血液に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等を取り扱う場合には手袋を着用する。
- ・ 患者の排泄物や血液等に触れた場合は、必ず石鹸を用いよく手を洗う。
- ・ 患者の排泄物や血液で汚染された衣類等は他の衣類とは別に洗濯する。