

## 6. 医療用放射性汚染物（Ra-223 によって汚染された物）の廃棄

Ra-223 によって汚染された物は、医療法施行規則第 30 条の 11 に規定される「医療用放射性汚染物」に該当する。医療用放射性汚染物は医療法施行規則第 30 条の 11 の規定に基づいた各医療機関の「廃棄施設」に保管廃棄する。

オムツや尿パック等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いについては、『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）及び『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マニュアル』（（社）日本医学放射線学会、（社）日本放射線技術学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会）<sup>21)</sup>を参考にする。

## 7. 参考文献

- 1) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No. 1-4, 1988
- 2) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 21, No. 1-3, 1991
- 3) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, 73 Annals of the ICRP, Vol. 26, No. 2, 1996
- 4) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No. 115, (1996)
- 5) ICRP Publication 94, Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides, Annals of the ICRP, Vol. 34, No. 2, 2004
- 6) 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日 法律第 205 号）
- 7) 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」
- 8) 化学便覧 基礎編 改訂 3 版 （社）日本化学会、1984 年、東京
- 9) ICRP Publication 30, Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Part 1, Annals of the ICRP, Vol. 2 No. 3-4, 1972
- 10) G. Henriksen, DR. Fisher, et al., Targeting of osseous sites with alpha-emitting  $^{223}\text{Ra}$ : comparison with the beta-emitter  $^{89}\text{Sr}$  in mice. J Nucl Med, 44, 252-259, (2003)
- 11) 人事院規則 10-5（職員の放射線障害の防止）（昭和 38 年 9 月 25 日人事院規則 10-5）
- 12) 電離放射線障害防止規則（昭和 47 年 9 月 30 日労働省令第 41 号）
- 13) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 14) 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）
- 15) 排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン  
[http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui\\_haiki\\_guideline.pdf](http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf)
- 16) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法（平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号）

- 17) 医療放射線管理の実践マニュアル (社) 日本アイソトープ協会 2004 年、東京
- 18) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 37, No. 2-4, (2007)
- 19) 放射性医薬品を投与された患者の退出について (平成 10 年 6 月 30 日 厚生省医薬安全局 安全対策課 事務連絡)  
<http://www.jrias.or.jp/statute/cat3/kousei.html>
- 20) 越田吉郎、古賀佑彦ら 外部被曝線量に基づく  $^{131}\text{I}$  治療患者の帰宅基準及び一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 21) 核医学診療を行なう医療従事者のためのガイドライン「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」 (社) 日本医学放射線学会、(社) 日本放射線技術学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会  
<http://www.jsnm.org/files/paper/kaku/41-2/k-41-2-11.pdf>

## 8. 用語集

国際原子力機関（IAEA）：International Atomic Energy Agency

原子力の平和利用を進めることを目的として、1957年に発足した国連の組織の1つ。開発途上国に対する援助や、核エネルギーの軍事利用への転用を防止する保障措置業務を行なっている。IAEAはICRPの考え方を基に放射線防護と放射線源の安全に関する安全基準を作成しており、世界各国はこの安全基準を放射線防護関係法令に取り入れている。

国際放射線防護委員会（ICRP）：International Commission on Radiological Protection

1928年に国際X線・ラジウム防護委員会（IXRPC）という名称で設立され、1950年に改組され現在の名称に変更された。ICRPは防護の考え方、数値基準等を検討し勧告で示している。勧告は世界各国の放射線防護関係法令の規範となっているばかりでなく、放射線管理の実務にも活用されている。

物理的半減期（ $T_{p1/2}$ ）：放射能が最初の1/2になるまでに要する時間。一般に単に半減期と言えば、物理的半減期を指す。

生物学的半減期（ $T_{b1/2}$ ）：更なる取りこみがない場合、生体系又はコンパートメントが、生物学的プロセスによって、その中に入った物質（例えば放射性物質）の量の半分を取り除くために要する時間。

アルファ線（ $\alpha$ 線）：放射線の一種で、ヘリウム（He-4）の原子核と同じ構成の原子番号2、中性子数2の安定な粒子で、放射性壊変に伴い放出される。 $\alpha$ 線は電離作用が強く、空気中でも線源から数cmで止まってしまうほど物質中の飛程が短い。そのため紙等でも十分遮る事ができる。しかし、その電離作用の強さのため、 $\alpha$ 線を出す物質を体内に取り込んだ場合の内部被ばくに注意する必要がある。

ベータ線（ $\beta$ 線）：放射線の一種で、 $\beta$ 壊変に伴って放出される高速電子。透過力は弱く、通常は数mmのアルミ板や1cm程度のプラスチック板で十分遮蔽できる。

ガンマ線（ $\gamma$ 線）：励起状態にある原子核がより安定な状態に移るときに生ずる電磁波。 $\gamma$ 線は核壊変あるいは核反応に付随して放出され、核種に固有な単一スペクトルのエネルギーをもつ。一回の壊変で異なるエネルギーの $\gamma$ 線を複数放出する核種もある。X線も電磁波であるが、便宜的に発生機構により原子核に基因するのが $\gamma$ 線、核外に基因するのはX線とされる。 $\gamma$ 線は透過力が強く、一般に鉛で遮蔽する。

線量当量：放射線防護を目的とし、放射線の種類、被ばくの態様に共通の尺度で被ばくの影響を評価する量を定めたもの。線量当量の単位はシーベルト（Sv）。

被ばく線量：一般に、人体が放射線によって被ばくした時の放射線の量をいう。

外部被ばく：身体の外部からの放射線による被ばく。この場合、透過力の強いX線、 $\gamma$ 線、中性子線は、身体組織全体に影響を与えるが、 $\beta$ 線は透過力が弱いため、皮膚及び眼球への影響が主である。

内部被ばく：生体内に取り込まれた放射性物質により受ける照射。放射性物質が体内に入る経路は、呼吸によるもの、経口によるもの、皮膚を通じるものの3通りがある。

線量率：単位時間当たりの放射線の量をいう。

1cm線量当量（率）：実効線量は直接測定できないので、国際放射線単位測定委員会（ICRU）は一般の被ばく条件では常に実効線量より大きな値を示し、安全側に評価できる作業環境モニタリングのための周辺線量当量（ $H^*(d)$ ）及び個人モニタリングに用いる個人線量当量  $H_p(d)$  2種類の実用的な外部被ばく測定に係わる量を提案し、我が国も含めて国際的に使用されている。X線又は $\gamma$ 線を人体組織が受けた場合、被ばく線量をもっとも高く影響を受けるのは人体表面ではなく人体組織のある深さである。体表面から1cmの深さの被ばく線量を評価の基準とすれば、常に実効線量より高い値となり、安全余裕をもって被ばく管理を行なうことができるとされ、ICRPは $d=10\text{mm}$ を勧告した。これに基づきわが国では（ $H^*(10)$ ）を場所にかかわる1cm線量当量、 $H_p(10)$ を個人にかかわる1cm線量当量と呼び、これらを1cm線量当量と総称している。ガラスバッジや放射線管理用のサーベイメータ等はこれに係る値を表示するように調整されている。

70 $\mu\text{m}$ 線量当量：弱透過性放射線に対しては、皮膚の線量当量（生物学的な影響を考慮にいられた照射された放射線量）として、身体表面から70 $\mu\text{m}$ の深さ（ $d=0.07\text{mm}$ ）の組織の線量当量が採用され、場所にかかわる70 $\mu\text{m}$ 線量当量と個人にかかわる70 $\mu\text{m}$ 線量当量を総称して70 $\mu\text{m}$ 線量当量という。個人にかかわる量は、ガラスバッジ等の個人線量計によって評価される。

実効線量率定数：放射能1MBqの点線源が、遮蔽するものがない状態で置かれているときの、距離1mにおける1時間当たりの実効線量を求めるための定数（ $\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ）。

線量限度：放射線防護の観点から、個人が受ける、超えてはならない実効線量又は等価線量の値。現行法令は、ICRP 勧告（1990 年）に基づき、線量限度が定められている。実効線量限度は、職業人に対し、50mSv/年かつ 5 年間で 100mSv、公衆に対し、1mSv/年。これらの値は、外部被ばくと内部被ばくの合計であり、この線量限度には自然放射線による被ばくと医療行為による被ばくは含まれない。

等価線量：放射線によって受ける組織又は臓器の影響を評価するために考案された線量で、等価線量  $H_T$  は次の式で与えられる。

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

ここで、 $D_{T,R}$  は組織又は臓器 T が放射線 R から受ける平均吸収線量、 $w_R$  は放射線 R の放射線加重係数である。放射線の種類が複数の場合は、それぞれの放射線についての総和が等価線量  $H_T$  となる。等価線量の単位は一般的にシーベルト (Sv) が用いられる。

実効線量：人体の特定されたすべての組織及び臓器について、それぞれの等価線量を組織加重係数によって補正して積算した線量で、全身が均等に被ばくした場合の影響の大きさを表す線量に換算したもの。実効線量  $E$  は次の式で表される。

$$\begin{aligned} E &= \sum_T w_T H_T \\ &= \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R} \end{aligned}$$

ここで、 $H_T$  は組織又は臓器 T の等価線量、 $w_T$  は組織加重係数である。一般的に実効線量の単位はシーベルト (Sv) である。

飛散率：排気中もしくは、空気中の放射性同位元素の濃度の算定にあたって用いられる係数。

気体	ガストラップ装置を使用する場合	$10^{-1}$
	それ以外のとき	1
液体・固体		$10^{-3}$

(医薬発第 188 号通知：平成 13 年 3 月 12 日)

被ばく係数：実際の場合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（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。

（医政指発第 1108 第 2 号通知（平成 22 年 11 月 8 日）により改正された医薬安発第 70 号通知：平成 10 年 6 月 30 日）

医療用放射性汚染物：医療法施行規則において「診療用放射性同位元素、陽電子断層撮影診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物」と規定している。

平成 26 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）  
医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究（H26-医療-一般-019）  
（研究代表者：細野 眞）  
分担研究報告書

ルテチウム-177-DOTA-TATE 注射液の適正使用に関する検討

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	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
	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
	小島 清孝	富士フイルム RI ファーマ株式会社
	菅野 宏泰	富士フイルム RI ファーマ株式会社

## 研究要旨

膵臓及び消化管等の切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍に対して治療効果の優れる新規の治療用放射性医薬品、ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（DOTA-TATE）注射液（以下、「本剤」という）を用いる治療法については欧米諸国で臨床使用の実用化が進捗している。一方、本邦の患者が当該治療を受ける場合、本剤の臨床使用にかかる環境が整っていないため、高額の渡航費や滞在費を費やして欧州等の病院で治療を受けているのが実情である。本研究は、欧米において開発が進んでいる、有効な本剤による治療法を、本邦の患者にも早期に導入することを主旨として、放射線防護法令に関する安全確保として第三者の放射線防護対策を確立する安全指針の作成等に資する検討を行い、本剤による当該治療を切望する患者の生命維持に寄与することを目的とする。

### A. 研究の背景

切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍は予後不良の場合が多く、新しい治療薬の開発が望まれているところである。膵臓や消化管の神経内分泌腫瘍は、ソマトスタチン受容体を超発現していることから、このソマトスタチン受容体に親和性の強い放射性同位元素で標識したソマトスタチンアナログを用いる放射線内用療法、Peptide Receptor Radionuclide Therapy（以下、「PRRT」という）が欧州の国々で先行して開発研究されており、しかも、表 1 に示すように何れも優れた治療結果を報告している。



表 1. Lu-177-DOTA-TATE の臨床成績例

報告者	症例数	完全奏効	部分奏効	完全奏効+部分奏効 (%)
Sward <sup>1)</sup>	16	0 (0%)	6 (38%)	38%
Kwekkeboom <sup>2)</sup>	310	5 (2%)	86 (28%)	30%
Bodei <sup>3)</sup>	51	1 (2%)	14 (27%)	29%

このように、何れも高い有効性が示されたことから、欧州の ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) のコンセンサスガイドライン<sup>4)</sup>では、本剤等を用いる PRRT は、1st ライン治療の1つとしての位置が確立されている (図 1 及び表 2)。

図 1. 神経内分泌腫瘍肝転移症例への治療アプローチ

※ ENETS のコンセンサスガイドラインを一部改変。

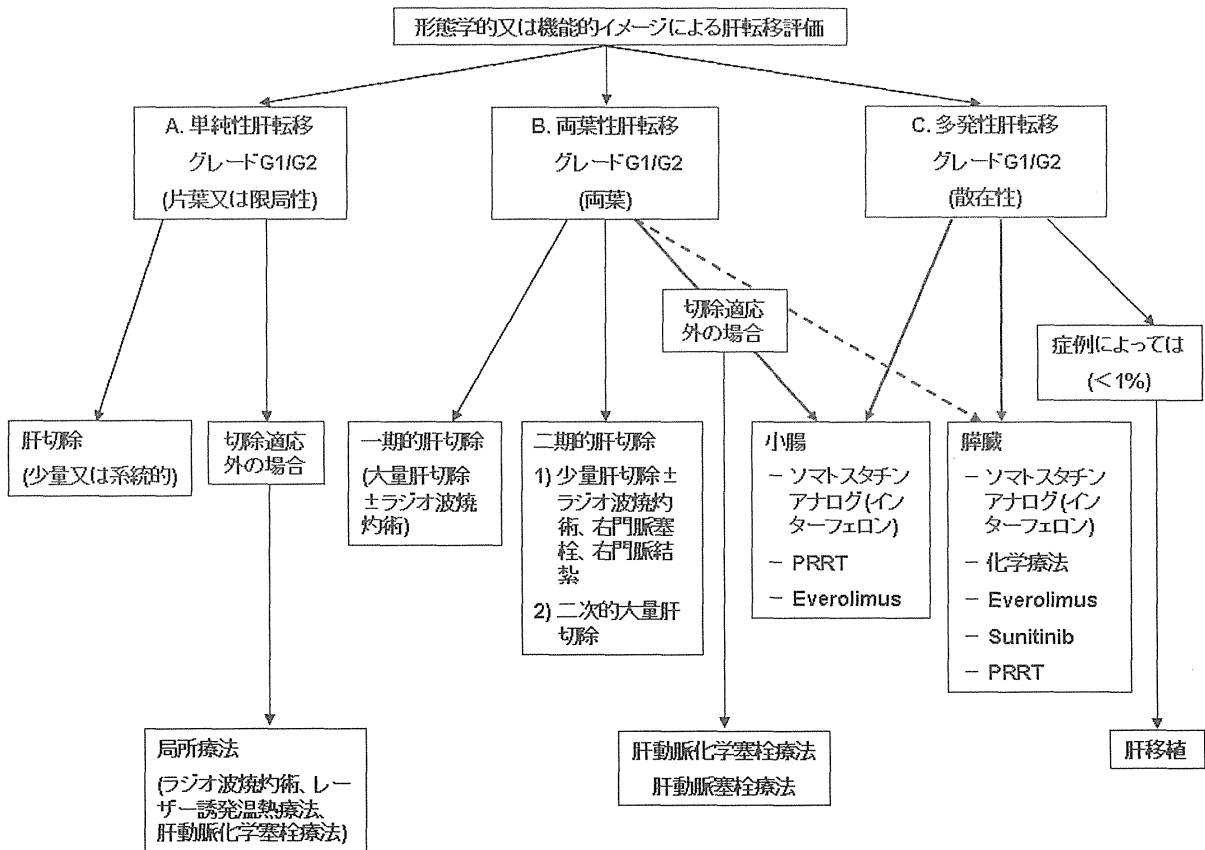


表 2. 1st ライン薬物治療の選択肢と選択条件

※ ENETS のコンセンサスガイドラインを一部改変。

薬剤	腫瘍 機能性	グレード	原発巣	SSTR 状態	特別な考慮	
Octreotide	+	G1	中腸	+	腫瘍量が少ない	
Lanreotide	+	G1		+	増殖抑制作用に対するプラセボ対照データは保留中	
Streptozotocin + 5FU	+/-	G1-2	膵臓		短期間（3-6ヶ月）で進行、又は腫瘍量多い、症状が強い	
Temozolomide / Capecitabine	+/-	G2	膵臓		短期間（3-6ヶ月）で進行、腫瘍量多い、症状が強い；Streptozotocin ベースレジメン禁忌	
Everolimus	+/-	G1-2	膵臓		インスリノーマ；化学療法禁忌	
Sunitinib	+/-	G1-2	膵臓		化学療法禁忌	
PRRT	+/-	G1-2	全て	+	進行性疾患；肝外疾患、例えば、骨転移（腫瘍量が多すぎない場合）； 腫瘍病変のオクトレオスキャン取込みが高く、ダウンステージ後に外科切除の余地がある限局疾患	
Cisplatin Etoposide	+	+/-	G3	全て	+/-	全ての低分化型 NEC

ただし、米国では、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドライン<sup>5)</sup>では、PRRT は当該神経内分泌腫瘍の治療法の1つとして紹介されているが、比較試験で更なる検証が必要であるとしている。何れにしても、欧米諸国において、現在本剤の承認を得るための無作為化比較第Ⅲ相試験が進行中であり、早晚、海外にて承認を受けて臨床使用される可能性が高いと考えられる。

本邦では、膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会が作成した「膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン」(第1版、2013年11月)<sup>6)</sup>において、海外での良好な臨床結果を紹介しているが、本邦では当該放射性同位元素の臨床使用に係る法律等に基づく環境整備の問題から、治験等も含めて臨床使用されていないと記載している。

一方、インターネットや専門医によって優れた治療法であるとの情報を得たわが国の患者が、本治療を受けるためにスイスやイタリア等に海外渡航する事例が増加している。しかし、当該患者の健康状態や高額な渡航・滞在費に耐えられないなどの理由から、一部の患者しか治療の恩恵を受益できていないのが現状であるが、本邦でも本治療を切望する患者及び患者団体等からの要望が急速に高まっている。

この実態に鑑みて、内閣府日本学術会議から日本学術会議臨床医学委員会放射線・臨床検査分科会が作成した「緊急被ばく医療に対応できるアイソトープ内用療法拠点の整備」(平成

26年3月31日)<sup>7)</sup>において、「新しいRI内用療法の開発」の一つとして、本剤等を用いたPRRTが国内でも実施できるよう、喫緊の課題として法整備等の環境を整えることを提言している。

## B. 研究の目的及び方法

医療法施行規則第30条の15（患者の入院制限）において、「診療用放射性同位元素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。ただし、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合にあってはこの限りでない」と規定して、退出基準に基づく対応が求められている。

本研究においては、厚生労働省から発出された「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）により改正された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日、医薬安発第70号）<sup>8)</sup>に係る安全指針の原則とされている、本剤を投与した患者の退出基準について検討すると同時に、本剤を使用する場合の医療機関における安全管理面からの適正使用マニュアル（案）を作成すること、並びに当該治療を切望する患者の要望にも資するための方策について検討することを目的としている。

## C. 結果及び考察

本剤を用いた治療で優れた効果を獲得するためには、本剤を7,400MBq×4回（約8週間隔）投与する必要がある<sup>9)</sup>。次に、本剤の体内動態を考慮して、本剤投与患者から第三者の外部被ばく積算線量を試算した結果、投与直後に患者を管理された区域から退出させる場合は、公衆の年間線量限度を超える可能性があるとして推定された。

従って、本剤を投与した神経内分泌腫瘍患者は放射線治療病室等の第三者の放射線被ばくが制御できる病室等への入院が推奨される。

次の(1)と(2)の両方の条件が満たされた場合に帰宅等を認めることが適当と考える。

(1) 本剤投与24時間経過した後。

(2) 退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から1メートルの距離における実効線量率が毎時10 $\mu$ Svを超えない場合。

また、その場合においても帰宅後に同居する家族構成等が次の何れかに該当する場合は、投与後48時間は放射線治療病室等に入院させることを考慮すべきである。

- ・ 放射線感受性の高い小児（15歳以下）又は妊婦と同居している。
- ・ 同居者と少なくとも2m離れて（望ましくは別室で）就寝することができない。
- ・ 尿失禁がありオムツや導尿カテーテルを必要とする。
- ・ 帰宅時に2時間以上同じ公共交通機関を利用する必要がある。

最後に、本剤を用いた治療の実施にあたって、実施病院の施設基準に関して以下の項目が達成される必要があると考える。

- (1) 本剤を用いた治療を実施する病院又は診療所は、関係法令で定めている診療放射線の防護に関する基準を満たし、かつ、法令上の手続きが完了していること。
- (2) 本剤を用いた治療は放射性医薬品等の取扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院又は診療所で実施すること。また、神経内分泌腫瘍の治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。
- (3) 本剤を用いた治療を実施する病院又は診療所は、あらかじめ日本核医学会等が認定した病院等で一定期間、放射線安全管理に係る研修を受講し、認定を受けた医師と診療放射線技師が最低1名ずつ常勤していること。

#### D. 今後の予定

本剤により治療を受ける患者は、投与後24時間程度は放射線治療病室等への入院が必須であるが、本邦の放射線治療病室を有する施設数やベッド数は非常に限られており、分化型甲状腺がんに対するI-131治療のような既存の放射線内用療法が必要な患者ですら半年近く治療を待たなければならないという現状がある<sup>7)</sup>。この課題を解決すべく、適切な放射線防護及び汚染防止措置を講じることによって、当該病院内に放射線治療病室の要件を満たす、一時的に放射線管理区域とした区域を設けて、そこに本剤を投与したPRRT治療患者を入院させるための行動規範及び施設の運用に関する基準を網羅した安全管理方法の構築についても考慮する必要がある。

#### E. 参考文献

- 1) Swärd C, Bernhardt P, Ahlman H, Wängberg B, Forssell-Aronsson E, Larsson M, et al. [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>]-Octreotate Treatment in Patients with Disseminated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Value of Measuring Absorbed Dose to the Kidney. *World J Surg.* 2010; 34(6): 1368-1372
- 2) Dik J, Kwekkeboom, Wouter W. de Herder, Boen L. Kam, Casper H. van Eijck, Martijn van Essen, Peter P. Kooij, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008; 26(13): 2124-2130
- 3) Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the IEO phase I - II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38: 2125-2135
- 4) Marianne Pavel, Eric Baudin, Anne Couvelard, Eric Krenning, Kjell Öberg, Thomas Steinmüller, Martin Anlauf, Bertram Wiedenmann, Ramon Salazar, all other Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology.* 2012; 95: 157-176

5) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors Version 1. 2015.

6) 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン第1版 2013年11月、膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン作成委員会  
<http://jnets.umin.jp/pdf/guideline001s.pdf>

7) 提言 緊急被ばく医療に対応できるアイソトープ内用療法拠点の整備、平成26年（2014年）3月31日、日本学術会議 臨床医学委員会 放射線・臨床検査分科会  
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t190-1.pdf>

8) 「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 厚生労働省医政局指導課長通知）により改正された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日医薬安発第70号 厚生省医薬安全局安全対策課長通知）

9) ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Treatment With <sup>177</sup>Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1). Available from: URL:  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239?term=177Lu&rank=4>.

ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液を  
用いる内用療法の適正使用マニュアル (案)

## 目次

1. 放射線安全管理の目的	48
2. 本剤を用いる内用療法の実施病院等における組織的取組み	49
2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等	49
2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について	49
2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割	49
2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割	50
2.3 本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項	50
3. Lu-177 及び本剤の特性	50
3.1 Lu-177 の特性	50
3.2 Lu 及び本剤の体内動態	51
3.2.1 Lu の体内動態	51
3.2.2 本剤の体内動態	51
4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について	51
4.1 放射性医薬品を投与された退出基準について	52
4.2 退出基準の評価に係る諸因子について	55
5. 本剤投与患者の退出について	55
5.1 本剤投与患者から第三者の被ばく線量	55
5.2 外部被ばく線量の評価	55
5.2.1 本剤投与患者から1メートルにおける外部被ばくの実効線量率	55
5.2.2 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量	56
5.2.3 本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について	56
5.2.4 本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算	57
5.3 内部被ばく線量の評価	59
5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価	60
5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出基準	60
5.6 患者及び家族に対する注意事項	61
5.6.1 本剤投与後1週間（各本剤投与後の最初の1週間）の注意事項	61
5.6.2 本剤投与後3ヶ月間（各本剤投与後の最初の3ヶ月間）の注意事項	62
5.6.3 本剤投与後6ヶ月間（各本剤投与後の最初の6ヶ月間）の注意事項	62
5.6.4 本剤投与後の患者に関する注意事項	62
5.6.5 オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する放射線安全管理	62
6. 本剤を臨床使用する場合の規制法令について	63
6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	63
6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準	63
6.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）	64

7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について .....	65
7.1 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第30条の23） .....	65
7.1.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿） .....	65
（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号通知） .....	65
7.1.2 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、電離則第54条） .....	65
7.1.3 放射線診療従事者の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第 30条の18、電離則第8条） .....	66
7.1.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第57条） .....	66
7.2 本剤を投与された患者の退出に関する記録（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号通知） .....	66
8. 放射線の測定 .....	66
8.1 投与量（放射能）の測定 .....	66
8.2 使用場所等の線量測定 .....	66
9. 教育研修 .....	67
9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知 識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修 .....	67
10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について .....	67
10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策 .....	67
10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく） .....	70
10.3 医療従事者に対する注意事項 .....	72
11. 医療用放射性汚染物（Lu-177により汚染された物）の廃棄について .....	72
12. 参考文献 .....	73



## 1. 放射線安全管理の目的

放射線安全管理編は、切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍治療（以下、「本治療」という。）に、ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液（以下、「本剤」という。）を適用するに当たり、厚生労働省から発出された「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、以下「医政指発第 1108 第 2 号通知」）<sup>1a)</sup>により改正された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日、医薬安発第 70 号、以下「医薬安発第 70 号通知」）<sup>1b)</sup>に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いが確保されることを目的として取りまとめた。

切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍は予後不良の場合が多く、また、膵臓や消化管の神経内分泌腫瘍はソマトスタチン受容体を高率に発現している。最近実施された本剤による海外での第 I/II 相臨床試験の結果、表 1 に示す良好な抗腫瘍効果と QOL の改善が報告されている<sup>2~4)</sup>。

表 1 Lu-177-DOTA-TATE の臨床成績例

報告者	症例数	完全奏効	部分奏効	完全奏効＋ 部分奏効 (%)
Sward <sup>2)</sup>	16	0 (0%)	6 (38%)	38%
Kwekkeboom <sup>3)</sup>	310	5 (2%)	86 (28%)	30%
Bodei <sup>4)</sup>	51	1 (2%)	14 (27%)	29%

しかしながら、本治療で優れた治療効果を得るためには、本剤を 7,400MBq×4 回（約 8 週間隔）<sup>5)</sup> 投与する必要がある。従って、本治療を実施する医療従事者は、Lu-177 の物理的性質及び化学的性質を十分に理解している必要がある。

放射性同位元素（RI）内用療法の特徴は、投与した放射性薬剤を、患者体内に散在する転移性腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、放射線で局所的照射して治療する分子標的療法である。また、RI 内用療法のもう一つの特徴である低侵襲性で患者に優しい治療法が安全に施行されるためには、本剤の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。従って、患者や家族等の関係者に対して、当該 RI 内用療法の特徴を十分に理解させることが重要である。

また、本マニュアルは、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告<sup>6~10)</sup>の趣旨を取り入れているので、本治療を実施する病院等においては、本マニュアルに網羅されている放射線の安全確保の要件に従って実施されたい。このことから、放射線安全管理編では下記の留意点を取りまとめた。

- (1) 施設管理の指針
- (2) 被ばく防護
- (3) 医療用放射性汚染物の保管廃棄について

また、本治療の実施に当たって、実施施設の基準に関して以下の項目が達成されていること。

- ① 本治療を実施する病院又は診療所（以下、「病院等」という。）は、関係法令で定めている診療放射線の防護に関する基準を満たし、かつ、法令上の手続きが完了していること。
- ② 本治療は放射性医薬品等の取り扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、神経内分泌腫瘍の治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。
- ③ 本治療の実施病院等は、あらかじめ日本核医学会等が認定した病院等（以下、「認定病院等」という。）で一定期間、放射線安全管理に係る研修を受講し、認定を受けた医師と診療放射線技師が最低1名ずつ常勤していること。

## 2. 本剤を用いる内用療法の実施病院等における組織的取組み

本治療を実施する病院等は、本剤の特殊性を考慮し、医師、放射線安全管理に携わる診療放射線技師並びに患者の介護・介助等に携わる看護師などの診療関係者によるチーム医療により本治療が達成されることを旨として、本項の2.1から2.3に掲げる要件を備えなければならぬ。

### 2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9及び同第30条の11に規定するそれぞれの使用室等について、構造設備等が同第30条の13～第30条の26の各基準に適合していると、病院等を所管する都道府県知事等により認められた施設であること。

### 2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる医師、放射線安全及び医療安全の確保に携わる診療放射線技師等に認定病院等で一定期間、放射線安全管理等に関する研修会（「Lu-177-DOTA-TATE注射液による適正使用に関する安全取扱研修会（仮称）（以下、「放射線安全取扱研修会」という。）を受けさせなければならない。また、本治療は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制に組み込まれた“Lu-177-DOTA-TATE注射液を用いる内用療法”の体制下で実施すること。

#### 2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、放射線安全取扱研修会において、本治療の専門知識を取得したと“認定”された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を

指名すること。当該放射線安全管理責任者は、本治療の指揮・監督に当たること、及び本治療に携わる医師等の関係者に対する教育研修の実施を指揮するものとする。

### 2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、放射線安全取扱研修会において、本治療に係る放射線安全管理の専門知識を取得したと“認定”された診療放射線技師又は看護師等の中から、病院等の状況に応じて放射線安全管理担当者を1名以上指名すること。放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下で、本治療の放射線の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事すること、並びに本治療に携わる教育研修の実施に携わるものとする。

### 2.3 本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項

本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件として、以下の事項が満たされていることとする。

- (1) 切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍患者を、本剤の投与により治療する場合。
- (2) 対象患者・家族（又は介護者）に対して事前に放射線安全管理担当者等の専門家から本治療に関する注意事項等の説明を行った際、その内容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族（又は介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。
- (3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
- (4) 患者個人が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 患者が帰宅した場合、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にすること。

## 3. Lu-177 及び本剤の特性

### 3.1 Lu-177 の特性

ルテチウム-177 (Lu-177) の核種としての物理的性質は、以下の表2の通りである。

表2 Lu-177 の物理的性質について

半減期	壊変方式	$\beta$ 線最大エネルギー (MeV) と放出割合	光子エネルギー (MeV) と放出割合	内部転換電子の放出割合	実効線量率定数 ( $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
6.647 日	$\beta^-$	0.176—12.2% 0.385—9.1% 0.498—78.6% 他	0.113—6.4% 0.208—11.0% 他 0.0555—4.5% Hf-K $\alpha$ 0.0637—1.2% Hf-K $\beta$	14.5% 0.73%	0.00517

[アイソトープ手帳 (11版), (社) 日本アイソトープ協会, 2011年, より引用]

Lu-177 は、物理的半減期 6.647 日、軟部組織内の飛程が短い β 線（平均：0.23mm、最大：1.7mm）と γ 線を放出する。この放射性核種は、Lu-176 (n, γ) 反応により製造される。Lu は原子番号 71 の希土類元素の一つである。金属ルテチウムの比重は 9.84g/cm<sup>3</sup>、融点は 1,652°C、沸点は 3,327°C、水には徐々に溶け、熱水・酸に容易に溶ける。高温で Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を生成する<sup>11)</sup>。

### 3.2 Lu 及び本剤の体内動態

#### 3.2.1 Lu の体内動態

ルテチウムの人による生体内動態に関するデータは示されていない。一方、ルテチウムの無機化合物による実験動物のデータでは、骨組織に 60%、肝臓に 2%及び腎臓には 0.5%と、それぞれの組織・臓器に集積することが明らかにされている。また、ルテチウムの生物学的半減期は、骨と肝臓で 3,500 日、腎臓では 10 日と報告されている<sup>12)</sup>。従って、体内に取り込まれたルテチウムの大部分は骨に集積し、当該部位で長期間貯留する。

#### 3.2.2 本剤の体内動態

Lu-177 をソマトスタチンアナログに標識した本剤を、神経内分泌腫瘍患者に静脈投与した後の Lu-177 は、腎尿路経路により速やかに尿中排泄されること。また、Wehrmann らは本剤の体内残留放射能が投与 24 時間後で投与量の約 30%、投与 48 時間では約 20%にまで低下することを患者の排泄物中の放射能から推定している<sup>13)</sup>。また、Sandström らは本剤の投与患者の体内変動は、表 3 のように二相性で推移すると報告している<sup>14)</sup>。

表 3 本剤投与患者の Lu-177 の実効半減期

投与後の時間	実効半減期
0－24 時間（早期相）	1.28 時間（範囲：0.93－1.52 時間）
24－168 時間（後期相）	49.5 時間（範囲：45.1－56.6 時間）

### 4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について

医療法施行規則第 30 条の 15（患者の入院制限）第 1 項は「病院又は診療所の管理者は、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入して治療を受けている<sup>注 1)</sup> 患者又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素により治療を受けている<sup>注 1)</sup> 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。」と規定し、当該治療患者以外の第三者の被ばく低減を意図して設けられている。他方、同条文中のただし書きにおいて、「適切な防護措置及び汚染防止措置<sup>注 2)</sup> を講じた場合にあっては、この限りでない。」として、一定の放射線防護が確保されている場合には、治療患者等の QOL が考慮され、必ずしも当該放射線治療病室への入院を