

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）

「新たな治療手法に対応する医療放射線防護に関する研究」

（H28-医療-一般-014）（研究代表者：細野 眞）

平成 28 年度 分担研究報告書

「放射性医薬品（放射性ルテチウム-177 標識ソマトスタチン類似体  
（<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE）注射液）を投与された患者の退出基準について」

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室 教授
研究協力者	池淵 秀治	公益社団法人日本アイソトープ協会
	上田いづみ	近畿大学医学部放射線医学教室
	小島 清孝	富士フイルム RI ファーマ株式会社
	坂口 健太	近畿大学高度先端総合医療センター
	菅野 宏泰	富士フイルム RI ファーマ株式会社
	中村 吉秀	公益社団法人日本アイソトープ協会
	花岡 宏平	近畿大学高度先端総合医療センター
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会

【目的】本研究は、切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍（NET）の治療薬である放射性ルテチウム-177 標識ソマトスタチン類似体（<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE）注射液（以下、本薬剤）を用いる治療を安全かつ適切に実施するため、本薬剤を投与された患者の退出基準（案）の作成に資することを目的とする。

【方法】「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 号通知）、IAEA 刊行物「BSS」（1996 年）、ICRP Pub.73（1996）及び「密封されていない放射性同位元素により治療された患者の退出」（ICRP Pub.94（2004））等の文献・資料の収集を行って検討した。

【結果及び考察】（1）本薬剤を用いる治療方法は、7,400MBq を静脈内に 8 週間間隔で最大 4 回投与することにより実施される。（2）本薬剤投与直後の患者からの公衆の積算線量は、1.00mSv、介護者は 2.00mSv と試算された。（3）第三者の放射線安全を確保するための投与患者の退出基準として、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」3. 退出基準（3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準を適用することが望ましいこと。また、具体的基準として、「本薬剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率が 1 時間につき 10 $\mu$ Sv を超えない場合。」が適切と考えられた。ただし、この基準を担保するためには、本薬剤を投与した患者が退出・帰宅までの間、入院する病室の確保が必要と考える。

【結論】本薬剤を用いる RI 内用療法の退出基準は、“「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」 3. 退出基準 (3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準”を適用することが望ましい。また、疾病の適用範囲として「切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍治療」、線量等の基準として「<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE 注射液を投与された患者の体表面から 1メートルの点における実効線量率が毎時 10 $\mu$ Sv を超えない場合」と定めることにより、第三者の“抑制すべき線量”が達成できると思量される。また、実効線量率 10 $\mu$ Sv/h に達するまでの間、本薬剤投与患者が投与後一定時間、RI 内用療法専用の治療病室などでの入院が必要となるので、退出・帰宅までの間、本薬剤による治療患者が入院する病室の確保が必要である。その他として、当該治療患者が帰宅後の子供及び介護者の家族等の放射線の安全確保については、関係学会の実施要綱に明文化して徹底を図ることが重要である。

## 研究概要

ヨウ素-131 (甲状腺がん及び甲状腺機能亢進症の治療)、ストロンチウム-89 (悪性腫瘍の骨転移の疼痛緩和治療)、イットリウム-90 (B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療) 及びラジウム-223 (骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療) を投与された患者の退出については、医療法施行規則 (昭和 23 年厚生省令第 50 号) 第 30 条の 15 に規定する“適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合”を適用する場合の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室からの退出・帰宅に関する基準が具体的に示された (「放射性医薬品を投与された患者の退出について」及び「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」 (平成 28 年 5 月医政地発 0511 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された、平成 10 年 6 月医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知) )<sup>1), 2)</sup>。

神経内分泌組織は、膵臓、胃、腸、唾液腺、肺臓などの多くの臓器等に存在する。欧米で最近実施された中腸 (小腸・上行結腸) 原発の消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (NETTER-1) において、本薬剤を用いる Peptide receptor radionuclide therapy (放射性核種標識ペプチド療法 (以下、PRRT) ) とオクトレオチド LAR との併用により、オクトレオチド LAR 単独投与に比べて無増悪生存期間が有意に延長するなど、患者の QOL 改善に大きく寄与することが報告された<sup>3)~6)</sup>。

これらの臨床結果により、当該 PRRT はヨーロッパでは関連学会のガイドライン<sup>7)</sup>の標準治療法に組み込まれた。一方、わが国では実施できない治療法の一つであるが、欧米における当該 PRRT の臨床的有用性に照して、わが国の膵臓がん患者団体からも、本薬剤による PRRT の早期承認を求めた「膵臓がん治療薬のドラッグラグ解消に関する要望書」が厚生労働大臣に提出された。

## A 研究目的

本薬剤を用いる PRRT の臨床試験は、欧米では切除不能又は進行性の中腸神経内分泌腫瘍を対象とした無作為比較第Ⅲ相試験 (NETTER-1) が終了し、主要評価項目である PFS

(無増悪生存期間) 及び ORR (奏効率) は既存の標準療法薬のオクトレオチド LAR 高用量群と比較して、本薬剤を上乗せした群が有意に改善したと報告された (PFS : 未到達 vs 8.4 ヶ月、 $p < 0.001$  (20 ヶ月 PFS : 65.2% vs 10.8%)、ORR : 18% vs 3%、 $p < 0.001$ )<sup>6)</sup>。この結果、本薬剤による PRRT が、最新の ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) 診療ガイドライン<sup>7)</sup>で、消化管神経内分泌腫瘍のソマトスタチン類似体不応症例に対する 2nd line 治療に位置づけられた。

本研究は、わが国の膵臓がん患者団体から待望されている本薬剤を用いる PRRT が臨床適用に際して、治療患者、介護者及び帰宅後の家族等の医療安全並びに放射線安全を担保するため、本薬剤を投与された患者の退出基準 (案) の作成に資する目的で検討した。

## B 研究方法

「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)<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>、国際原子力機関 (以下、「IAEA」) の刊行物「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」(1996 年)<sup>8)</sup> (以下、BSS)、国際放射線防護委員会 (以下、ICRP) 勧告の「医学における放射線の防護と安全」(Publication 73 (1996))<sup>9)</sup> 及び「密封されていない放射性同位元素により治療された患者の退出」(Publication 94 (2004))<sup>10)</sup>等の文献及び資料の収集等を行い、検討した。

## C&D 結果及び考察

本薬剤を投与された患者の退出基準 (案) について、患者の家族及び介護者等の被ばく線量及び医療の安全確保に関する検討を行った。

### 1. 本薬剤による治療法の概要

放射性同位元素 (以下、RI) 内用療法は、放射性薬剤を経口投与又は静脈内投与し、体内に散在する腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積して、その集積部位からの放射線照射による分子標的治療を特徴としている。また、RI 内用療法は、苦痛を伴わない低侵襲性の特徴があり、体力の衰えている癌患者にとって特に望ましい治療法であると推奨されている。この RI 内用療法を安全に実施するためには、本薬剤の安全取扱い、放射線による不必要な被ばくの防止及び汚染防止を図ることが重要である。

#### 1. 1 ルテチウム (Lu) と <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE の化学的性質

ルテチウム金属は、酸に可溶性である。また、水とゆっくり反応して溶解する。物理・化学的性質はイットリウムに類似して+3 価が唯一の安定な原子価である。

ドータオクトレオテート (DOTA-TATE) の化学構造は、図 1 に示すように 1 個のカルボン酸とオクトレオテートのチロシンのアミノ基とアミド結合を形成している。本薬剤のオクトレオテートはソマトスタチン受容体と強い親和性を有する。また、ドータ (DOTA)

部は、放射性ルテチウム ( $^{177}\text{Lu}$ ) の標識部位である。最終的に、 $^{177}\text{Lu}$  との反応によって、放射性ルテチウム- $^{177}$  標識ソマトスタチン類似体 ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) を形成する。

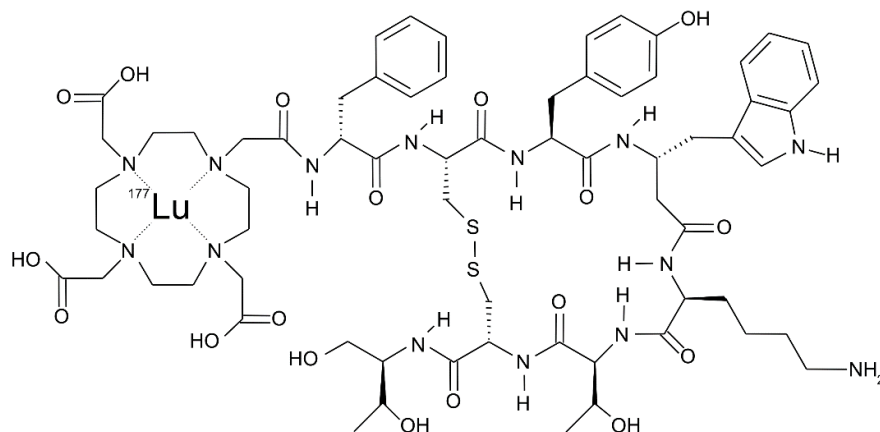


図1  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE の化学構造式

## 1. 2 本薬剤による治療の機序

本薬剤を静脈内投与すると、NET 細胞表面のソマトスタチン受容体に本薬剤が結合 (図2) して細胞内に取り込まれる。本薬剤の  $^{177}\text{Lu}$  の放射線は、取り込まれた NET 細胞の DNA を破壊することにより治療に供すると考えられている。

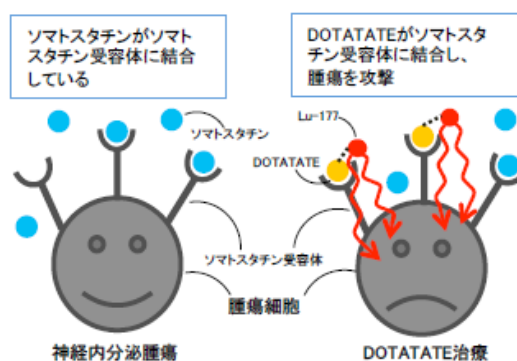


図2  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE による神経内分泌腫瘍治療の概略

本薬剤を用いる PRRT は、本薬剤 7,400MBq を約 8 週間間隔で最大 4 回静脈内投与により実施される。従って、当該治療に携わる医療関係者は、医療の安全確保及び医療放射線の安全確保を図るため、当該 RI 内用療法の特徴、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE の物理特性 (表1) 及び化学的性質を十分に理解されていることが重要である。そのために、本治療に携わる医療従事者等は、関連学会が作成した、本薬剤による RI 内用療法の適正使用マニュアル (以下、本マニュアル) を周知徹底されなければならない。

表1  $^{177}\text{Lu}$  の物理特性 (実効線量率定数：アイソトープ手帳 11 版による)<sup>11)</sup>

核種	物理的半減期(日)	壊変形式	おもなβ線(またはα線)のエネルギー(MeV)と放出割合	おもな光子のエネルギー(MeV)と放出割合	実効線量率定数(10keV以上)(空気衝突カーマ率定数)1cm線量当量率定数( $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
$^{177}\text{Lu}$	6.647	$\beta^-$	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 $\beta$	0.00517 (0.00475) 0.00627

## 2. 退出基準に関する考え方

本薬剤を投与された患者が医療施設から退出・帰宅する場合の基準は、放射性医薬品を投与された患者から公衆及び介護者が被ばくする線量に関して、ICRP 及び IAEA の国際勧告を取り入れて、公衆の線量限度（1年間に付き1ミリシーベルト）及び介護者の線量拘束値（患者及び介護者の双方に便益があることを考慮し、治療にかかる被ばく事象の一行為あたり5ミリシーベルト）<sup>8)</sup>を“抑制すべき線量”と定めて、第三者の被ばく線量が“抑制すべき線量”を確保されれば、放射性医薬品で治療を受けた患者が医療施設内の放射線管理された区域から退出・帰宅を可能とする指針が示された。この安全指針を退出基準と称する。

次に退出に係る線量基準と線量評価に用いられる諸因子について説明する。

### 2. 1 公衆被ばくの線量：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度は、ICRP Publication 60（1990年勧告）<sup>12)</sup>（1年間の実効線量が1mSv、ただし特殊な状況下では、5年間の年平均が1mSvを超えなければ、1年間で1mSvよりも高い値が許されることがある）の値が採用された。なお、後継のICRP Publication 103（2007年勧告）<sup>13)</sup>においても公衆被ばくの実効線量限度は1990年勧告を踏襲している。

### 2. 2 介護者の被ばく線量：5mSv/行為

介護者、志願者等に対する被ばく線量についてはICRP Publication 73（1996年）「医学における放射線の防護と安全」<sup>9)</sup>の第95項において、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、「線量拘束値は一件あたり数 mSv 程度が合理的である。」と勧告した。一方、IAEA は BSS (SS-115) <sup>8)</sup>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ついて、「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ような患者の訪問者には適用しない。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。」と勧告している。IAEA の勧告を受けて、わが国の放射性医薬品を投与された患者の退出にかかる安全指針として、介護者の“抑制すべき線量”として 1 件あたり 5mSv を採用した。

## 2. 3 本薬剤を投与された患者からの第三者の被ばく線量

介護者及び公衆等が放射性薬剤を投与された患者から被ばくする線量は、患者の体内に存在する放射性物質からの外部被ばく線量と患者の排泄物等による内部被ばく線量とがある。従って、第三者の被ばく線量はこれらの複合的評価によって求められる。

## 2. 4 外部放射線による被ばく線量

### 2. 4. 1 本薬剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率

本薬剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における第三者の外部放射線による実効線量率は式 2.1 により求める。

$$I = A \times C \times F_a \div L^2 \quad (2.1)$$

ここで、

$I$  : 投与患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率 [ $\mu\text{Sv} \cdot \text{h}^{-1}$ ]

$A$  : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

$C$  : 放射性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（複数のしゃへい体がある場合は、しゃへい体毎の実効線量透過率の積）

$L$  : 放射性核種から評価点までの距離 [m]

### 2. 4. 2 本薬剤投与患者からの外部放射線による第三者の積算線量

本薬剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における第三者の積算線量は式 2.2 により求める。

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left( \frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \quad (2.2)$$

ここで、

$E$  : 投与患者の体表面から 1 メートルの点における第三者の積算線量 [ $\mu\text{Sv}$ ]

$A$  : 投与患者の体内残留放射能 [ $\text{MBq}$ ]

$C$  : Lu-177 の実効線量率定数 ;  $0.00517 [\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]$ <sup>11)</sup>

$T$  : Lu-177 の物理的半減期 ;  $6.647[\text{d}]$ <sup>11)</sup>又は実効半減期 [d]

$f_0$  : 被ばく係数 ; 介護者=0.5、介護者以外の公衆=0.25

#### 2.4.3 本薬剤投与患者からの第三者の実効線量率、積算線量及び<sup>177</sup>Luの実効半減期

- 1) 本薬剤投与患者の退出・帰宅後に患者から第三者が被ばくする積算線量は、一定の放射エネルギーを保持する患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率で評価する。
- 2) 本薬剤投与患者の体内残留放射能は、<sup>177</sup>Lu の物理的半減期と本薬剤の生物学的半減期を加味した実効半減期 (式 2.3) で評価する。

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{phys}}} + \frac{1}{T_{\text{biol}}} \quad (2.3)$$

$T_{\text{eff}}$  : 実効半減期

$T_{\text{phys}}$  : 物理的半減期

$T_{\text{biol}}$  : 生物学的半減期

#### 2.4.4 本薬剤投与患者から第三者の外部被ばくによる実効線量率及び積算線量

本薬剤投与後一定時間経過した患者の体内に残留する放射能 (以下、体内残留放射能) は、投与患者の排泄物中の放射能を測定して求められた結果、投与 24 時間後は投与量の約 30%、48 時間後においては約 20%であったと報告されている<sup>14)</sup>。一方、Sandströmら<sup>15)</sup>は、本薬剤投与後の患者の体外における放射線量の測定によって、本薬剤投与後の患者の<sup>177</sup>Luの体内動態は二相性で推移し、第一相目の実効半減期の平均は、1.28 時間 (範囲 : 0.93-1.52 時間)、第二相目の平均は 49.5 時間 (範囲 : 45.1-56.6 時間) と報告している。本検討においては、これらの報告<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>を参考にして、次の①から④の値を用いて、本薬剤投与患者から第三者が被ばくする外部放射線による実効線量率 (式 2.1) 及び積算線量 (式 2.2) を試算した。なお、②に示した第一相及び第二相の<sup>177</sup>Luの実効半減期は、報告<sup>15)</sup>された最も長い半減期とした。

① 本薬剤 1 回投与の放射エネルギー : 7,400MBq

② 本薬剤の<sup>177</sup>Luの実効半減期<sup>15)</sup> : 第一相目 ; 1.52 時間、第二相目 ; 56.6 時間

③ 標的臓器・組織への<sup>177</sup>Luの集積率<sup>14)</sup> : 投与量の 30%

④ 標的臓器・組織以外の<sup>177</sup>Luの分布率<sup>14)</sup> : 投与量の 70%

#### 1) 本薬剤投与後の時間における患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率

本薬剤投与後の患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率 (以下、実効線量率) は、式 2.1 に 2.4.4 の①から④の値を代入した式 (2.4) により試算した。

$$I_d = 7400[\text{MBq}] \times \left\{ e^{-\left(\frac{0.693}{1.52/24}\right) \times d} \times 0.7 + e^{-\left(\frac{0.693}{56.6/24}\right) \times d} \times 0.3 \right\} \times 0.00517 \left[ \frac{\mu\text{Sv}}{(\text{MBq} \times \text{h})} \right] \times 1 \quad (2.4)$$

ただし、

$I_d$  : 投与  $d$  日後における実効線量率 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]

1.52 : 第一相目の実効半減期[h] <sup>14)</sup>

56.6 : 第二相目の実効半減期[h] <sup>14)</sup>

- ① 本薬剤投与 24 時間後の実効線量率は、式 2.4 に  $d=1[d(\text{日})]$  を代入した。

$$I_{1\text{日後}} = (4.74 \times 10^{-4} + 8.56) \doteq 8.56 [\mu\text{Sv/h}]$$

ただし、

$I_{1\text{日後}}$  : 投与 24 時間後の患者からの実効線量率 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]

- ② 本薬剤投与 2 日後の実効線量率も同じく式 2.4 を用いて  $d=2[d(\text{日})]$  を代入した。

$$I_{2\text{日後}} = (8.39 \times 10^{-9} + 6.38) \doteq 6.38 [\mu\text{Sv/h}]$$

ただし、

$I_{2\text{日後}}$  : 投与 2 日 (48 時間) 後の患者からの実効線量率 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]

①と②により本薬剤投与 24 時間後及び 48 時間後の実効線量率 (8.56 [ $\mu\text{Sv/h}$ ] 及び 6.38 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]) の試算値は、何れも Archer ら <sup>16)</sup> が実測した投与 24 時間後 (8.0 $\pm$ 3.0 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]) 及び 48 時間後 (6.2 $\pm$ 1.7 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]) の実効線量率に近似している。

なお、投与患者の体内残留放射エネルギーが、本薬剤の体内動態の第一相 (実効半減期 1.52 時間) の実効半減期に基づくと仮定した場合の投与 24 時間後の患者からの実効線量率は、

$$I_{1.52\text{-日}} = 7.400[\text{MBq}] \times e^{-\left(\frac{0.693}{1.52/24}\right) \times 1} \times 0.00517 [\mu\text{Sv}/(\text{MBq} \times \text{h})] = 6.77 \times 10^{-4} [\mu\text{Sv/h}]$$

6.77 $\times 10^{-4}$  [ $\mu\text{Sv/h}$ ] であり、①で試算した 8.56 [ $\mu\text{Sv/h}$ ] の約 13,000 分の 1 で、著しく小さい。従って、投与 1 日後及び 2 日後の第三者の外部被ばくによる線量は、主に第二相の実効半減期 (56.6 時間) での推移が寄与している。

## 2) 本薬剤投与患者から第三者の外部放射線による積算線量

本薬剤投与患者から <sup>177</sup>Lu が消失するまでの間、患者の体表面から 1 メートルの点において継続的に被ばくした第三者の積算線量を試算した。

- (1) 本薬剤投与直後 (式 2.4 中  $d=0$ ) の患者から第三者の外部放射線による実効線量率

$$I_0 = 7400[\text{MBq}] \times (70/100 + 30/100) \times 0.00517 [\mu\text{Sv}/(\text{MBq} \times \text{h})] \doteq 38.26 [\mu\text{Sv/h}]$$

なお、

第一相の線量率 = 7400[MBq]  $\times$  70/100  $\times$  0.00517 [ $\mu\text{Sv}/(\text{MBq} \cdot \text{h})$ ] = 26.78 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]

第二相の線量率 = 7400[MBq]  $\times$  30/100  $\times$  0.00517 [ $\mu\text{Sv}/(\text{MBq} \cdot \text{h})$ ] = 11.48 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]

- (2) 本薬剤投与後直後、投与 24 時間後又は 48 時間後の患者から介護者及び公衆の積算線量 (式 2.2)



- ① 本薬剤投与患者の体内から  $^{177}\text{Lu}$  が消失するまで継続的に被ばくした第三者の積算線量

$$(26.78[\mu\text{Sv/h}] \times (0.063[\text{d}]/0.693) + 11.48[\mu\text{Sv/h}] \times (2.36[\text{d}]/0.693)) \\ \times 24[\text{h/d}] \times 4[\text{回/件}] \div 1000[\mu\text{Sv/mSv}] = 3.99[\text{mSv/件}]$$

ただし、

26.78 $[\mu\text{Sv/h}]$  : 投与直後の第一相目の実効線量率

11.48  $[\mu\text{Sv/h}]$  : 投与直後の第二相目の実効線量率

0.063[d] :  $^{177}\text{Lu}$  の第一相目の実効半減期[日] (=1.52[h]/24[h/d])

2.36[d] :  $^{177}\text{Lu}$  の第二相目の実効半減期[日] (=56.6[h]/24[h/d])

介護者の積算線量 (被ばく係数: 0.5) =  $3.99[\text{mSv/件}] \times 0.5 \div 2.00 [\text{mSv/件}]$

公衆の積算線量 (被ばく係数: 0.25) =  $3.99[\text{mSv/件}] \times 0.25 \div 1.00 (=0.998) [\text{mSv/件}]$

- ② 投与24時間後の患者から  $^{177}\text{Lu}$  が体内から消失するまで継続的に被ばくした第三者の積算線量

$$(4.74 \times 10^{-4}[\mu\text{Sv/h}] \times (0.063[\text{d}]/0.693) + 8.56[\mu\text{Sv/h}] \times (2.36[\text{d}]/0.693)) \times 24[\text{h/d}] \\ \times 4[\text{回/件}] \div 1000[\mu\text{Sv/mSv}] \div 2.80[\text{mSv/件}]$$

ただし、

$4.74 \times 10^{-4}[\mu\text{Sv/h}]$  : 投与24時間後の第一相目の実効線量率

8.56 $[\mu\text{Sv/h}]$  : 投与24時間後の第二相目の実効線量率

介護者の積算線量 (被ばく係数: 0.5) :  $2.80[\text{mSv/件}] \times 0.5 = 1.40 [\text{mSv/件}]$

公衆の積算線量 (被ばく係数: 0.25) :  $2.80[\text{mSv/件}] \times 0.25 = 0.70 [\text{mSv/件}]$

- ③ 投与2日後の患者から  $^{177}\text{Lu}$  が体内から消失するまで継続的に被ばくした第三者の積算線量

$$(8.39 \times 10^{-9}[\mu\text{Sv/h}] \times (0.063[\text{d}]/0.693) + 6.38[\mu\text{Sv/h}] \times (2.36[\text{d}]/0.693)) \times 24[\text{h/d}] \\ \times 4[\text{回/件}] \div 1000[\mu\text{Sv/mSv}] \div 2.08[\text{mSv/件}]$$

ただし、

$8.39 \times 10^{-9}[\mu\text{Sv/h}]$  : 投与2日後の第一相目の実効線量率

6.38 $[\mu\text{Sv/h}]$  : 投与2日後の第二相目の実効線量率

介護者の積算線量 (被ばく係数: 0.5) :  $2.08[\text{mSv/件}] \times 0.5 = 1.04 [\text{mSv/件}]$

公衆の積算線量 (被ばく係数: 0.25) :  $2.08[\text{mSv/件}] \times 0.25 = 0.52 [\text{mSv/件}]$

①から③で求めた第三者の積算線量の試算結果のまとめを表2に示す。

表2 本薬剤7,400MBqを投与した患者の一定時間後から体内の<sup>177</sup>Luが消失するまでの間の1メートルの距離における第三者の外部被ばくによる積算線量（4回投与の合算）

	投与直後 (mSv/件)	投与24時間後 (mSv/件)	投与48時間後 (mSv/件)
介護者	2.00	1.40	1.04
公衆	1.00 (0.998)	0.70	0.52

本薬剤投与直後の患者からの介護者の外部被ばくによる積算線量（4回投与の合計＝2.00mSv）は、介護者の“抑制すべき線量”の1件当たり5mSvを十分満たしている。

一方、ICRPは、放射性物質を投与された患者を訪問する子供の線量は、公衆被ばくの線量限度と同じく、1mSv未満に拘束すべきと勧告している（ICRP Publication 94（2004）<sup>10)</sup>）。

公衆被ばくの積算線量の試算結果（1.00(=0.998)[mSv/件]）は、本薬剤の実効半減期の第一相目及び第二相目ともに最も長い実効半減期を用いた結果、0.998 [mSv/件]と、公衆の線量限度の1mSv/年を超えないと試算された。しかしながら、本薬剤を投与された患者の<sup>177</sup>Luの体内動態は、第一相目の実効半減期の範囲が0.93-1.52時間、第二相目は45.1-56.6時間と報告<sup>15)</sup>されているように患者間の変動幅が大きいと考えられる。この点に着目すると、算出された実効線量0.998 [mSv/件]は、本薬剤投与後の患者が直ちに帰宅した場合、公衆被ばくの対象者である家族等の被ばく線量が1mSvを超える恐れがあると考えられる。従って、本薬剤を投与した患者が投与後直ちに医療施設の放射線管理区域から退出・帰宅することは推奨できない。

投与24時間後の患者からの第三者の積算線量は、介護者が1.40 mSv、公衆は0.70mSv（表2）と試算された。この線量は、投与直後の患者からの被ばく線量に比べて低い線量である。また、本薬剤の<sup>177</sup>Luの排泄経路は主に尿であることから、投与24時間以降の<sup>177</sup>Luの排泄速度については大きな変動はないと考える。

このことから、本薬剤投与患者の医療施設からの退出・帰宅は、投与24時間以後が適当と考える。ただし、退出・帰宅を認める場合、投与後患者を一定時間、病院内の特別に管理された病室等で待機させた後に退出・帰宅することが望ましいと考える。それによって、本薬剤投与患者の医療安全の確保のみならず、患者の介護者及び家族等の放射線安全が確保できる。

## 2. 5 内部被ばく線量の評価

本薬剤投与患者からの排泄物は下水処理場を経て河川に流出する。そのため、下水の再処理後に飲料水として利用される可能性がある。従って、本薬剤を用いた場合の公衆の内部被ばくについても評価する必要がある。

内部被ばく線量の試算においては、患者に投与した放射能の全てが河川に流出すると

いう仮定をおき、その際の評価モデルとして、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用することとする。

- ・ 淀川水系の平均流量は1年におよそ4.1[Tリットル] (平成3~7年までの年平均)
- ・ 飲料水として利用している大阪圏の人口：約14,020千人 (平成24年) (大阪府+奈良県+和歌山県+1/2兵庫県)<sup>17)</sup>
- ・ わが国の総人口：約127,515千人 (平成24年)<sup>17)</sup>
- ・ 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.99% (0.11)
- ・ わが国での胃腸膵管系の神経内分泌腫瘍の患者数：11,642人 (人口10万人当たりの患者数：膵神経内分泌腫瘍 (2.69人)、消化管神経内分泌腫瘍 (6.42人))<sup>18)</sup>
- ・ 上記のうち、遠隔転移がある患者数：1,176人 (遠隔転移率：膵内分泌腫瘍 (19.9%)、消化管神経内分泌腫瘍 (6.0%))<sup>18)</sup>

(これらの患者の全てが本薬剤の投与を受けると仮定)

- ・ 大阪圏で、治療対象となる患者数： $1,176 \times 0.11 = 129$ 人 (人口比で計算)  
ただし、0.11は大阪圏の人口比。さらに、7,400MBqの本薬剤を患者1人当たり年4回投与すると仮定する。
- ・ 大阪圏の患者に対する、本薬剤の総投与放射エネルギー： $7,400[\text{MBq}/\text{回}] \times 4[\text{回}/\text{人}] \times 129[\text{人}]$   
 $= 3.82[\text{TBq}]$

全ての本薬剤 (<sup>177</sup>Lu-標識薬剤) が淀川水系に排出され、これが全て水溶性の形態で存在すると仮定する。

- ・ 河川中の<sup>177</sup>Lu濃度： $3.82[\text{TBq}/\text{年}] \div 4.1[\text{Tリットル}/\text{年}] = 0.93[\text{Bq}/\text{リットル}]$   
ただし、4.1Tリットルは淀川水系の年間の平均流量。
- ・ 公衆の、一人当たりの年間の本薬剤の摂取量 (1日2リットル飲用すると仮定)<sup>19)</sup>：  
 $0.93[\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2[\text{リットル}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}] = 678.90[\text{Bq}/\text{年}]$
- ・ 上記の場合の1年間の内部被ばく線量： $678.90[\text{Bq}/\text{年}] \times 5.3 \times 10^{-7}[\text{mSv}/\text{Bq}]$   
 $= 0.36 [\mu\text{Sv}/\text{年}]$

ただし、

$5.3 \times 10^{-7}[\text{mSv}/\text{Bq}]$ は、<sup>177</sup>Luの経口摂取による実効線量係数<sup>20)</sup>。

0.36 $\mu\text{Sv}/\text{年}$ は、公衆の年線量限度1mSvを大きく下回る。さらに、淀川水系の上流 (京都など) でこれと同程度に汚染されたと仮定した場合でも、公衆の年線量限度への寄与は0.1%以下である。

## 2. 6 外部被ばくと内部被ばく線量による複合評価

本治療は、7,400MBq (最大投与量) の本薬剤が8週間間隔で最大4回投与される。

各投与24時間後に放射線管理された病室等から退出・帰宅した場合を想定し、患者から介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量 (表2) と内部被ばく線量 (2.5項) との複合評価の結果を示す。

介護者  $1.40 \text{ [mSv]} + 0.36 \text{ [\mu Sv]} \doteq 1.40 \text{ [mSv]}$

公衆  $0.70 \text{ [mSv]} + 0.36 \text{ [\mu Sv]} \doteq 0.70 \text{ [mSv]}$

複合評価における内部被ばくの寄与分は、介護者で 0.26%、公衆では 0.56%と試算された。

以上の結果から、本薬剤投与 24 時間後に病院等で特別に管理されている区域から退出・帰宅した患者による第三者の被ばく線量は、公衆及び介護者の何れの者も“抑制すべき線量”が担保されると考える。

## 2. 7 本薬剤投与患者の退出基準について

### 2. 7. 1 退出基準への適用について

本薬剤投与患者からの第三者の放射線安全の確保に関する“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”「3. 退出基準（1）から（3）」<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>の適用について検討した。

3. 退出基準のうち、（1）投与量に基づく退出基準及び（2）測定線量率に基づく退出基準は、何れも治療用放射性医薬品の単回投与による治療が前提となっている。

本薬剤の PRRT は、“本薬剤 7,400[MBq/回]を 8 週間間隔で最大 4 回投与”によって行われるので、従来の治療用放射性医薬品による治療とは投与回数が大きく異なる。また、本薬剤による PRRT において複数回投与とした理由は、病状に応じて優れた治療効果を発揮するためであるが、逆に治療中の病態の急な変化によって投与回数が見直されることも考慮されている。従って、NET の治療薬である本薬剤を投与された患者の退出基準については、オーダーメイド治療を目指している「3. 退出基準（3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」の適用が適切と考える。

そこで、本薬剤を投与された患者の退出に関しては、「3. 退出基準（3）」の適用を前提とし、最大投与量（又は体内残留放射能）及び測定線量率についても考察する。

#### 1) 体内残留放射能に基づく退出基準の適用について

神経内分泌腫瘍が広範囲に転移している場合は、投与後の本薬剤も体内に広く分布すると想定されるが、このような場合は、患者の体内残留放射エネルギーを以て退出基準を設定した場合の体内残留放射エネルギーの量的把握は、投与患者の排泄物中に含まれる放射能の測定が正確である。その場合は、新たな放射線測定装置の準備が必要である。また、患者の排泄物の放射線測定試料の調製が必要である。後者は、衛生上の問題を含めて医療施設内で通常の診療業務に組み入れることは困難であるので、本薬剤による退出基準を体内残留放射エネルギーで規定することは望ましい方法ではないと考える。

#### 2) 測定線量率に基づく退出基準

2. 4 及び表 2 において本薬剤投与 24 時間後の患者からの公衆の被ばく積算線量が 0.70[mSv]であることを示した。この試算値は、投与 24 時間後の患者の実効線量率が 2. 4. 4. 1) ①で試算した 8.56 [μSv/h]に起因している。このように、患者から一定の距離における線量率を測定して、核種が明らかであれば、核種の換算係数 (<sup>177</sup>Lu の

実効線量率定数<sup>11)</sup>で除することによって患者の体内残留放射能が推定可能である。その例を次に示す。

$$8.56[\mu\text{Sv/h}] \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \doteq 1656[\text{MBq}]$$

従って、本薬剤を投与された患者の退出の基準値として、実効線量率又は測定可能な1cm線量当量率で設定する退出基準が推奨できる。

### ① 実効線量率又は1cm線量当量率を用いる退出基準

Archerら<sup>16)</sup>は、投与24時間後の患者による実効線量率の測定値が $8.0 \pm 3.0$  [ $\mu\text{Sv/h}$ ]と報告している。その実効線量率の最大値11.0 [ $\mu\text{Sv/h}$ ] ( $8.0 + 3.0 = 11$ )を用いて、公衆被ばくの積算線量を試算する。

$$\begin{aligned} 11.0 [\mu\text{Sv/h}] \times (2.36[\text{d}]/0.693) \times 24[\text{h/d}] \times 4[\text{回/件}] \times 0.25 \div 1000[\text{Sv/mSv}] \\ = 0.90 [\text{mSv/件}] \end{aligned}$$

本薬剤(7,400MBq×4回)投与24時間後の患者の体表面から1メートルの点における実効線量率を基にして公衆被ばくの積算線量を求めると、一件あたり0.90[mSv]と計算され、公衆被ばくの“抑制すべき線量”が担保されると試算された。

しかし、上述のように、当該疾病の腫瘍が広範囲に転移した場合、投与後の本薬剤の<sup>177</sup>Luも腫瘍の広がりに応じて分布する。この点を思量すると、測定値による退出基準の設定は、裕度をもって若干安全側の設定が求められる。また、放射線測定器の性能を考慮した判断の容易さも勘案する必要がある。これらの点を考えると、本検討では最大実効線量率で試算しているが、本薬剤を投与された退出基準においては、若干安全側の実効線量率10 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]が適当と考える。

なお、実効線量率が10 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]である場合の<sup>177</sup>Luの体内残留放射エネルギー及び公衆被ばくの積算線量を試算する。

$$\begin{aligned} \text{体内残留放射エネルギー} : 10[\mu\text{Sv/h}] \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \doteq 1934 [\text{MBq}] \\ \text{公衆被ばく積算線量} : 10 [\mu\text{Sv/h}] \times (2.36[\text{d}]/0.693) \times 24[\text{h/d}] \\ \times 4[\text{回/件}] \times 0.25 \div 1000[\text{Sv/mSv}] \doteq 0.82 [\text{mSv/件}] \end{aligned}$$

この結果、本薬剤を投与された患者の実効線量率が10 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]である場合、投与患者の<sup>177</sup>Luの体内残留放射エネルギーは約1900[MBq]に、また、公衆被ばくの積算線量は0.82[mSv/件]に相当する。

なお、実効線量率10 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]は、概ね1センチメートル線量当量率のほぼ12 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]に相当する<sup>11)</sup>。

### ② 患者の体表面から1メートルの点における実効線量率10 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]に達する時間と第二相目における本薬剤の集積率の関係

次に、患者からの実効線量率が10 [ $\mu\text{Sv/h}$ ]に減少する時間と第二相目の本薬剤の集積率の違いによる影響について検討した。

なお、これまで、ソマトスタチン受容体に対する<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATEの第二相目の集積率は、Wehrmannら<sup>14)</sup>のデータを踏襲して30%を用いてきた。しかし、前

述のように、NETの病態の違いにより本薬剤の第二相の集積率にも少なからず幅があると想定される。そこで、第二相目の集積率について30%、33%及び35%を想定して試算した。また、第二相目の集積率の違いによって本薬剤投与患者の退出時期への影響についても想定して、検討を行った。なお、 $^{177}\text{Lu}$ の実効半減期は、前述と同様に第一相目は1.52時間、第二相目には56.6時間を適用した。結果を表3に示す。

本薬剤の第二相目の集積率が30%、33%及び35%とした場合の実効線量率が10[ $\mu\text{Sv/h}$ ]に達するまでの時間は、第二相目の集積率30%の患者は、投与後約12時間で達した。集積率33%の場合は投与後19時間、集積率が35%では投与後24時間弱で達すると試算された(表3)。このように、第二相目の本薬剤の集積率の違いによって10[ $\mu\text{Sv/h}$ ]に達するまでが、12時間から24時間と時間に幅が生じると試算された。

一方、実効線量率10[ $\mu\text{Sv/h}$ ]の患者が退出・帰宅した場合の第三者の積算線量への影響については、公衆は0.81~0.82[mSv]、介護者は1.62~1.64[mSv]であり、実効線量率10[ $\mu\text{Sv/h}$ ]の患者が退出した場合、第二相の集積率の差によって第三者の積算線量に影響することは認められなかった。

表3 本薬剤の体内集積率の違いを仮定した場合の投与後の経過時間における実効線量率及び第三者の積算線量

投与後の時間(h)	第2相の集積率:30%			第2相の集積率:33%			第2相の集積率:35%		
	実効線量率[ $\mu\text{Sv/h}$ ]	積算線量(mSv)		実効線量率[ $\mu\text{Sv/h}$ ]	積算線量(mSv)		実効線量率[ $\mu\text{Sv/h}$ ]	積算線量(mSv)	
		公衆	介護者		公衆	介護者		公衆	介護者
0	38.26	1.00	1.99	38.26	1.09	2.18	38.26	1.15	2.30
12	<b>10.02</b>	<b>0.81</b>	<b>1.62</b>	11.01	0.89	1.78	11.67	0.95	1.89
19	9.10	0.74	1.49	<b>10.01</b>	<b>0.82</b>	<b>1.64</b>	10.62	0.87	1.73
24	8.56	0.70	1.40	9.41	0.77	1.54	<b>9.98</b>	<b>0.82</b>	<b>1.63</b>
48	6.38	0.52	1.04	7.01	0.57	1.15	7.44	0.61	1.22

これらの結果は、本薬剤投与患者の退出基準として、実効線量率10[ $\mu\text{Sv/h}$ ]で設定した場合、放射線測定器によって測定する時間帯は、本薬剤投与後12時間若しくは24時間後が適当であることを示している。その点を含めて放射線測定器による指示値の明示の容易さから、本薬剤投与患者の退出は、「投与後の24時間後において測定された実効線量率が10[ $\mu\text{Sv/h}$ ]を超えない場合」とする退出基準が適切であると考える。一方、本薬剤投与後の患者が病院等の医療施設から退出・帰宅するまでの間、患者が入院できる放射線管理された病室が必要になることを示している。

ただし、第二相の集積率が 35%を超えることは、安全側の過大評価と考えられるので、治験等において  $^{177}\text{Lu}$  の体内動態のデータが蓄積された段階で、必要に応じて見直す必要があると考える。

## 2. 8 放射線治療病室又は当該治療病室に準じる病室の確保について

本薬剤を投与された患者が医療法施行規則第 30 条の 15 を適用して、放射線治療病室等の放射線の安全管理された区域からの退出・帰宅を可能とする基準に、2.7.1.2) ②において、“本薬剤を投与後 24 時間経過した場合”を提案した。これは、放射性医薬品投与患者が医療施設における特別に管理された区域から退出・帰宅する前に“抑制すべき線量”を担保する上で、 $^{177}\text{Lu}$  の体内残留放射能を減少させるために必要である。従って、本薬剤を用いる PRRT の実施病院等に RI 内用療法に適用可能な放射線治療室又は当該治療病室に準じた病室の確保が必要である。しかしながら、わが国における RI 内用療法に適用可能な放射線治療病室の数は、2003 年以降から急激に減少し、甲状腺がん治療に必須とされる放射性ヨウ素 ( $\text{I-131}$ ) 治療のための放射線治療病室等への入院待ちの期間が、平均約 5 カ月を超える状況である<sup>21)</sup>。

甲状腺がん治療が全摘手術後の初回放射性ヨウ素内用療法までの期間が 180 日を超えた場合、その後の死亡率が 4 倍を超えると報告されている<sup>22)</sup>。また、この待機期間の延長は、転移を有する患者の予後の悪化に影響するとされ、当該患者の意識調査からも精神的負担の大きさが訴えられている。また、RI 内用療法用治療病室の不足の問題解決は、甲状腺がん及び本薬剤における治療法に対する必要性は勿論のことであるが、世界に先駆けた新しい RI 内用療法用医薬品の開発・創薬研究に際して必須とされる経過観察等において是非必要とされるものである。

有用な RI 内用療法の推進を図るために、国内におけるがん診療連携拠点病院を基盤とする RI 内用療法用治療病室の環境整備の対策が必要であるが、達成されるまでの間の当面の策として、RI 内用療法用治療病室の確保として緊急的な対応策も考慮されるべきである。この対策として、医療法施行規則第 30 条の 15 で規定する「適切な防護措置及び汚染防止措置」の条件として、医薬発第 188 号<sup>23)</sup>第二(四)3. 患者の入院制限(第 30 条の 15)(3)の(ア)～(ウ)に、例えば、『(エ)放射性治験薬を投与された患者について、投与 3 日以内で「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>1)</sup>、<sup>2)</sup>に準拠して退出・帰宅が認められる患者について、関連学会で作成した実施要綱に従って管理・運用される特別な病室等において入院する場合。』といった追加事項を設けて、関係学会で作成した実施要綱に明記した手順で管理・運用される場合に限ることを義務づけて、放射線治療病室に準じる放射線安全を図ることのできる治療病室の確保が緊急的な対策として必要であると問題提起をしたい。

### 3. 結論

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TETE 注射液（本薬剤）によるペプチド治療（Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)) は、欧米において切除不能又は転移性神経内分泌腫瘍（NET）に優れた治療効果が示された RI 内用療法である。本治療は、投与 1 回あたり本薬剤 7,400MBq を 8 週間間隔、最大で 4 回静脈内投与により実施されることから、従来の治療用放射性医薬品の多くが単回投与であることに比べて、 $^{223}\text{Ra}$  と同様に特殊な用法である。その点を考慮し、本薬剤を投与された患者の退出に関する指針（案）に資する検討を行った。

本検討において、本薬剤を投与された患者が病院等の放射線管理された区域からの退出・帰宅を可能とする基準として、次の条件が満たされる場合に公衆及び介護者に対する“抑制すべき線量”が担保されると結論した。

本薬剤を投与された患者の退出は、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針 3. 退出基準（3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し、その場合、以下の①から③を内容とする表 4 及び付記事項を設けること。

- ① 治療に用いた核種：ルテチウム-177
- ② 適用範囲：切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍治療
- ③ 本薬剤投与患者の体表面から 1 メートルの点において放射線測定器による測定に基づいた実効線量率が毎時 10 $\mu\text{Sv}$  を超えない場合

また、退出基準の（3）を適用する場合の患者の医学的及び放射線防護に係る安全確保については、必要に応じて、関連学会が作成する当該注射液に関する実施要綱に明文化して徹底されることが望ましい。

なお、表 4 中及び表 4 の脚注でアンダーラインを付した個所は、当該指針の追加部分を示している。

表 4 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	患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率 ( $\mu\text{Sv/h}$ )
<u>ルテチウム-177</u>	<u>切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍治療*<sup>1)</sup></u>	<u>10[<math>\mu\text{Sv/h}</math>]*<sup>2)</sup></u>

\* 1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウム-177 標識ソマトスタチン類似体 (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」）に従って実施する場合に限る。

\* 2) 患者の体表面から 1 メートルの点における実効線量率（当該核種による 1 センチメートル線量当量率は、実効線量率の 1.213 倍）



また、退出を認めた場合の、退出時の1メートルの点における実効線量率の測定を含めた記録等は、当該適正使用マニュアル又は当該適正使用マニュアル付則の様式により作成して、一定期間保存すること。

なお、退出・帰宅を認める場合は書面及び口頭で日常生活等に関する注意・指導を行うことが義務付けられているので、説明等を行ったことについて記録を保管すること。

また、投与後24時間経過した後でも、実効線量率が10[ $\mu$ Sv]を明らかに超える場合や、次に掲げる①から④に該当する場合は、投与後48時間の放射線治療病室等への入院も考慮する必要がある。これらは、関係学会が作成する適正使用マニュアルに注意事項と対応策を明示して徹底をはかるべきと考える。

- ① 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場合。
- ② 同居者と少なくとも2m離れて（望ましくは別室で）就寝ができない場合。
- ③ 尿失禁がありオムツや導尿カテーテルを必要とする場合。
- ④ 帰宅時に2時間以上、同一の公共交通機関を利用する必要がある場合。

#### 4. 引用文献

- 1) 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）
- 2) 放射性医薬品を投与された患者の退出について（平成28年5月11日医政地発第0511第1号 厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）
- 3) Swärd C, Bernhardt P, Ahlman H, Wängberg B, Forssell-Aronsson E, Larsson M, et al. [ $^{177}$ 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
- 4) 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 [ $^{177}$ Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008; 26(13): 2124-2130
- 5) Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}$ Lu-DOTATATE: the IEO phase I - II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38: 2125-2135
- 6) Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et. al. Phase 3 Trial of  $^{177}$ Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376:125-135

- 7) 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
- 8) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, (1996)
- 9) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2, 1996
- 10) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2, 2004
- 11) アイソトープ手帳 11 版, 日本アイソトープ協会, 2011
- 12) ICRP Publication 60, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3, 1991
- 13) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. (Publication 103. Annals of the ICRP, Vol.37, Nos.2-4, (2007) )
- 14) Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu DOTA-TATE and <sup>177</sup>Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007 Jun; 22(3): 406-16
- 15) Mattias Sandström, Ulrike Garske-Román, Dan Granberg, Silvia Johansson, Charles Widstrom, Barbro Eriksson, et al. Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing <sup>177</sup>Lu-DOTA-Octreotate Treatment. *J Nucl Med*. 2013; 54: 33-41
- 16) J Archer, M Carroll, S Vinjamuri. Clearance of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE from patients receiving peptide receptor radionuclide therapy. *RAD Magazine*.2013;39,455,13-15
- 17) 日本の統計 2014, 総務省統計局, 2014 年
- 18) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol*. 2015; 50(1): 58-64
- 19) Guidelines for drinking-water quality, Vol.1 Recommendations, WHO (2008)
- 20) 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)
- 21) 東 達也, 池淵秀治, 内山眞幸, 織内 昇, 絹谷清剛, 細野 眞: RI 内用療法の将来展望と提言. *核医学*2016; 53: 27-43

- 22) Higashi T, Nishii R, Yamada S, Nakamoto Y, Ishizu K, Kawase S, et al: Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med* 2011; 52: 683–689
- 23) 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 厚生労働省医薬局長通知）

改正後 (案)	改正前
<p>○ 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針</p> <p>1. 指針の目的</p> <p>わが国において、これまで、バセドウ病及び甲状腺癌に対して放射性ヨウ素-131を用いる放射線治療、放射性ストロンチウム-89を用いた前立腺癌、乳癌などの骨転移患者の疼痛緩和治療、放射性トリウム-90を用いた非ホジキンリンパ腫の放射免疫療法、ラジウム-223を用いた骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の<b>治療及びルテチウム-177を用いた切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍治療</b>が既に認められているところである。</p> <p>放射性医薬品を利用した治療法の進歩により、癌患者の生存期間が著しく延長したことから、患者の延命のみならず、生活の質(QOL)も向上しているが、放射性医薬品を投与された患者が医療機関より退出・帰宅する場合、公衆及び自発的に患者を介護する家族等が患者からの放射線を受けることになり、その安全性に配慮する必要がある。</p> <p>以下のとおり放射性医薬品を用いた治療における退出基準等をまとめたので活用されたい。</p> <p>2. 適用範囲</p> <p>この指針は、医療法に基づいて放射性医薬品を投与された患者が病院内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出する場合に適用する。</p> <p>3. 退出基準</p>	<p>○ 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針</p> <p>1. 指針の目的</p> <p>わが国において、これまで、バセドウ病及び甲状腺癌に対して放射性ヨウ素-131を用いる放射線治療、放射性ストロンチウム-89を用いた前立腺癌、乳癌などの骨転移患者の疼痛緩和治療、放射性トリウム-90を用いた非ホジキンリンパ腫の放射免疫療法及びラジウム-223を用いた骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の治療が既に認められているところである。</p> <p>放射性医薬品を利用した治療法の進歩により、癌患者の生存期間が著しく延長したことから、患者の延命のみならず、生活の質(QOL)も向上しているが、放射性医薬品を投与された患者が医療機関より退出・帰宅する場合、公衆及び自発的に患者を介護する家族等が患者からの放射線を受けることになり、その安全性に配慮する必要がある。</p> <p>以下のとおり放射性医薬品を用いた治療における退出基準等をまとめたので活用されたい。</p> <p>2. 適用範囲</p> <p>この指針は、医療法に基づいて放射性医薬品を投与された患者が病院内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出する場合に適用する。</p> <p>3. 退出基準</p>

本指針では、1に述べた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ミリシーベルトとし、退出基準を定めた(注)。

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する。

(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、患者の体表面積から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・帰宅における放射エネルギー

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射エネルギー (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、患者の呼吸とともに排出されるヨウ素-131の吸入に

本指針では、1に述べた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ミリシーベルトとし、退出基準を定めた(注)。

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する。

(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、患者の体表面積から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・帰宅における放射エネルギー

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射エネルギー (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、患者の呼吸とともに排出されるヨウ素-131の吸入に

<p>よる内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。</p> <p>(2) 測定線量率に基づく退出基準</p> <p>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。</p> <p>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</p> <table border="1" data-bbox="662 1153 858 1989"> <tr> <td>治療に用いた核種</td> <td>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 (<math>\mu\text{Sv/h}</math>)</td> </tr> <tr> <td>ヨウ素-131</td> <td>30*</td> </tr> </table>	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 ( $\mu\text{Sv/h}$ )	ヨウ素-131	30*	<p>よる内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。</p> <p>(2) 測定線量率に基づく退出基準</p> <p>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。</p> <p>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</p> <table border="1" data-bbox="662 271 858 1099"> <tr> <td>治療に用いた核種</td> <td>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 (<math>\mu\text{Sv/h}</math>)</td> </tr> <tr> <td>ヨウ素-131</td> <td>30*</td> </tr> </table>	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 ( $\mu\text{Sv/h}$ )	ヨウ素-131	30*
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 ( $\mu\text{Sv/h}$ )								
ヨウ素-131	30*								
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 ( $\mu\text{Sv/h}$ )								
ヨウ素-131	30*								
<p>*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼吸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。</p> <p>(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼吸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。</p> <p>(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準</p> <p>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。</p> <p>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</p>								

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)及び実効線量率*7)
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(アブレシオン)治療*1)	1110*2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療*3)	12.1*4) (72.6*5))
<u>ルテチウム-177</u>	<u>切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍治療*6)</u>	<u>10(<math>\mu</math>Sv/h)*7)</u>

\*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

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(アブレシオン)治療*1)	1110*2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療*3)	12.1*4) (72.6*5))

\*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

<p>って実施する場合に限る。</p> <p>*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、患者の呼吸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。</p> <p>*3) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」に従って塩化ラジウム（Ra-223）注射液1投与当たり55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで投与することにより実施する場合に限る。</p> <p>*4) 1投与当たりの最大投与量。</p> <p>*5) 1治療当たりの最大投与量。</p> <p>*6) <u>実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウム-177標識ソマトスタチン類似体（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」に従って実施する場合に限る。</u></p> <p>*7) <u>患者の体表面から1メートルの点における実効線量率（当該核種による1センチメートル線量当量率は、実効線量率の1.213倍）</u></p> <p>4. 退出の記録 退出を認めた場合は、下記の事項について記録し、退出後2年間保存すること。</p> <p>(1) 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率</p> <p>(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</p>	<p>って実施する場合に限る。</p> <p>*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、患者の呼吸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。</p> <p>*3) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」に従って塩化ラジウム（Ra-223）注射液1投与当たり55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで投与することにより実施する場合に限る。</p> <p>*4) 1投与当たりの最大投与量。</p> <p>*5) 1治療当たりの最大投与量。</p> <p>4. 退出の記録 退出を認めた場合は、下記の事項について記録し、退出後2年間保存すること。</p> <p>(1) 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率</p> <p>(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</p>
--	---



<p>(3) 前項(3)に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法</p> <p>また、積算線量などの算出において以下に掲げる方法を用いた場合は、それぞれ用いた根拠</p> <p>ア 投与量でなく体内残留放射エネルギーで判断する方法</p> <p>イ 1メートルにおける被ばく係数を0.5未満とする方法</p> <p>ウ 生物学的半減期あるいは実効半減期を考慮する方法</p> <p>エ 人体（臓器・組織）の遮へい効果を考慮した線量率定数を用いる方法</p>	<p>(3) 前項(3)に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法</p> <p>また、積算線量などの算出において以下に掲げる方法を用いた場合は、それぞれ用いた根拠</p> <p>ア 投与量でなく体内残留放射エネルギーで判断する方法</p> <p>イ 1メートルにおける被ばく係数を0.5未満とする方法</p> <p>ウ 生物学的半減期あるいは実効半減期を考慮する方法</p> <p>エ 人体（臓器・組織）の遮へい効果を考慮した線量率定数を用いる方法</p>
<p>5. 注意事項</p> <p>(1) 当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。</p> <p>(2) 患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。</p> <p>(3) 放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと。</p>	<p>5. 注意事項</p> <p>(1) 当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。</p> <p>(2) 患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。</p> <p>(3) 放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと。</p>
<p>(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</p>	<p>(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</p>

<p>に対する線量値については、ICRP が Publication73 (1996 年勧告) において「1 行為当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るならば、それを考慮しなければならない。</p>	<p>に対する線量値については、ICRP が Publication73 (1996 年勧告) において「1 行為当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るならば、それを考慮しなければならない。</p>
---	---