

平成 28 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)
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)
分担研究報告書

イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の治験における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	池淵 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
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	坂口 健太	近畿大学高度先端総合医療センター
	花岡 宏平	近畿大学高度先端総合医療センター
	上田いづみ	近畿大学医学部放射線医学教室
	小島 清孝	富士フィルム RI ファーマ株式会社
	菅野 宏泰	富士フィルム RI ファーマ株式会社

研究要旨

平成 28 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)「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)において、切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌の優れた抗腫瘍治療薬としての適応が期待される β 線放出核種イットリウム-90を標識したイットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液(以下、「本剤」という)について、今後、国内で予定されている治験での使用を想定した場合の患者以外の者の放射線防護対策の確立に資する検討を行った。その結果、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づく「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 日付医薬安発第 70 号)の基準に照らして、本剤の第 I 相試験で想定される単回最大投与量 2,109MBq の投与患者の退出・帰宅にあたって、病院の管理区域から退出及び帰宅可能と結論された。

また、今回、本剤は治験を実施する施設で院内標識されることも踏まえて、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)を作成した。本剤の使用にあたっては、当該マニュアル(案)を遵守して治験を適正に実施する必要がある。今後、治験で使用して得られたデータや経験、及び国際動向を考慮して当該マニュアル(案)における放射線安全の確保に係る防護対策等を再検討し、必要に応じて改訂していくことが重要であると考えられる。

A. 研究目的

RI 内用療法は、放射性同位元素を組み込んだ薬剤を経口的あるいは経静脈的に患者に投与し、標的臓器や標的悪性腫瘍に対して体内での放射線照射によりピンポイントで治療

効果をもたらす放射線治療である。RI 内用療法で使用される代表的な放射性同位元素としては、ヨウ素-131、ストロンチウム-89、イットリウム-90、ラジウム-223 及びルテチウム-177 などがある。このうち、イットリウム-90 については、「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 0511 第 1 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 厚生省医薬安全局安全対策課長通知）別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」では「投与量に基づく退出基準」の考え方が適用され、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として、イットリウム-90 については最大投与量 1,184MBq に該当する場合に、退出・帰宅を認めることとされている。

一方、海外では新しい RI 内用療法の開発に向けて多くの臨床試験が実施されている。これら開発中の RI 内用療法の一つとして、米国において進行又は再発の固形癌患者を対象として、イットリウム-90 にて標識された抗ヒト P-カドヘリンキメラ抗体を用いた RI 内用療法の第 I 相試験が進行中であり、これまでの非臨床試験等の結果から、切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌に対する RI 内用療法として期待されている。この米国第 I 相試験ではイットリウム-90 の忍容性試験として最大 925MBq/m² の投与が計画されており、本試験の結果として安全性及び忍容性の面で問題がないことが確認され、925MBq/m² 投与に問題がないと判断された場合、現在のイットリウム-90 の退出基準である最大投与量 1,184MBq を超える投与量で国内治験が実施される可能性がある。さらに、その後、第 II 相試験としても海外と同一の投与放射エネルギーで国際共同試験が実施される可能性がある。イットリウム-90 の退出基準は、放射性イットリウム-90 を用いた非ホジキンリンパ腫の放射免疫療法が承認された際に通知されたものであり、上記の新しい RI 内用療法は使用する抗体及び最大投与量が異なる可能性があることから、国内治験を実施するにあたって、退出にかかる基準の考え方、及び適正使用について検討が必要と考えられる。

本研究は、今後、切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌への適応が期待される新しい RI 内用療法について、本邦においても海外に遅れることなく早期に治験を開始できるよう、投与された患者からの放射線による、診療従事者及び介護者ならびに公衆の安全確保のために必要な退出にかかる基準の作成に資することを目的とする。

さらに、本剤の治験においては治験を行う施設にて、非ホジキンリンパ腫に適応されるイットリウム-90 による RI 内用療法での最大投与量 (1,184MBq) を超えた放射エネルギーでの院内標識による投与が想定されることから、本剤を治験で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）を作成することを目的とする。

B. 研究方法

今回、切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌の優れた抗腫瘍治療薬としての適応が期待されるイットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体の概要及び海外での開発状況等を調査するとともに、治験で使用するにあたっての退出にかかる基準の考

え方について、「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）¹⁾、IAEA の BSS²⁾、ICRP 勧告の「医学における放射線の防護と安全」（Publication 73（1996））³⁾、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））⁴⁾等を参考に検討した。なお、本剤を使用した国内での第 I 相試験においては、本剤による RI 内用療法に際して、およそ 1 週間前に治療実施の可否判断を目的として 185MBq のインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の単回投与が計画されていることから、介護する者等の患者からの被ばく線量の検討にあたっては、本剤に加えて検討した。

また、本剤を治験において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）について検討した。

C. 研究結果及び考察

本剤の概要及び海外での開発状況等を調査するとともに、本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体を投与された患者の退出にかかる基準（案）の作成にあたって、介護する者等の患者からの被ばく線量について、考慮されるべき点を以下に検討した。

C.1 イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体を用いる RI 内用療法の概要

C.1.1 P-カドヘリン

一般的にがん幹細胞は化学療法等に対し治療抵抗性であり、これに対して、RI 内用療法では、がん幹細胞に対してピンポイントで細胞傷害性の放射線を照射することにより治療効果が期待される。細胞間接着因子カドヘリンは膜貫通型の糖タンパクで、上皮細胞で E-カドヘリン、神経細胞で N-カドヘリン、そして胎盤から P-カドヘリンなどのサブタイプが発見されているが、細胞接着以外にも、癌細胞の増殖や分化、運動能、生存に役割を果たしていると言われている。特に、P-カドヘリンは CD44 等のがん幹細胞特異的マーカーと共発現していることが報告され、がん幹細胞との関連が示唆されていること⁵⁾、及び様々な癌種、例えば乳癌、大腸癌、肺癌、あるいは膀胱癌などで特異的に過剰発現していることから、これらの癌に対する RI 内用療法として有望な標的と考えられている。

C.1.2 肺癌

P-カドヘリンが特異的に発現している癌のうち、肺癌は全世界で最も死亡者数の多い癌種であるが、早期発見が困難であり、肺癌と診断された時にはすでに病期ⅢもしくはⅣ期の進行癌であることが多い。国内のがん診療連携拠点病院で 2007 年に肺癌と診断されたうち、24.1%が病期Ⅲ、29.4%が病期Ⅳと報告されている⁶⁾。

そのほとんどの症例は根治が望める外科的切除の対象外であるため化学療法が主な治療法となり、従来からプラチナ製剤が主に用いられていた。近年では EGFR 遺伝子変異陽性や ALK 遺伝子転座陽性を対象とした分子標的薬が臨床応用されるようになり、さらに、2016 年には免疫チェックポイント阻害剤のニボルマブやペムブロリズマブが承認さ

れたことにより、これら医薬品が適応される一部の症例では生存期間の改善が認められるようになった。しかし、このような症例は未だ少数であることに加え、その後の薬剤耐性により再発をきたすため進行癌の生存率は低く、病期IVの5年生存率は4%に満たないのが現状である。カルボプラチン・パクリタキセル・ベバシズマブ併用による1次治療ではPFS中央値が6.2ヶ月、OS中央値が12.3ヶ月、また、ドセタキセルによる2次治療ではOS中央値が7.8ヶ月、奏効率は18.2%である。一方、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する分子標的薬アレクチニブによる1次治療ではPFS中央値が10.9ヶ月に延長するに過ぎず⁷⁾、化学療法の治療効果は満足できるものとは言い難い。

また、肺癌の1次治療にEGFR阻害剤が用いられた場合、シスプラチンを含むプラチナ併用療法が2次治療に選択されることが多いが、シスプラチンは催吐頻度90%以上の高リスク催吐性薬剤であるため悪心・嘔吐対策は必須である上、腎障害対策の補液が欠かせない⁸⁾。このシスプラチンをカルボプラチンに変えた治療を行った場合、悪心や嘔吐のリスクは下がるものの、患者のQOLを大きく低下させる末梢神経障害が頻発する。そして、扁平上皮癌の2次治療の標準的薬剤であるドセタキセルは投与後の脱毛が必発であり、これらの化学療法によって患者のQOLは著しく低下する。さらに、EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する分子標的薬アファチニブは下痢や口内炎、爪囲炎がほぼ必発であり、食欲不振や皮膚障害に伴う痛みを患者にもたらす⁹⁾。以上のように肺癌の診療においては依然として高いアンメットニーズが存在する。

一方、今回のRI内用療法として使用されるイットリウム-90から放出されるβ線は、タンパク変異や免疫活性に影響されることなくがん細胞のDNAに直接影響を及ぼすため、分子標的薬に見られる薬剤耐性を起こしにくいと考えられている。また放射免疫療法の有害事象は主に血液毒性であると考えられ、QOLを低下させる悪心、下痢、口内炎、末梢神経障害はあまり見られない傾向にある¹⁰⁾。

以上のことから、P-カドヘリンを標的とした治療用核種イットリウム-90を利用した今回のRI内用療法は、今後、切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌に対する新たな治療法として期待される。

C.1.3 P-カドヘリン RI内用療法による非臨床試験での有効性

ヒト肺腺癌細胞株NCI-H1373をヌードマウスに皮下移植した担癌モデルマウスを用いたイットリウム-90標識抗P-カドヘリンキメラ抗体の単回静脈内投与(3.7MBq)によるin vivo評価では、腫瘍に高集積し、強力な腫瘍増殖抑制効果が確認されている(図1)¹¹⁾。また、インジウム-111標識抗P-カドヘリン抗体を用いた実験では腫瘍に対する高い吸収線量が認められている(表1)。これら非臨床試験の結果から、P-カドヘリンを標的とした治療用核種イットリウム-90を利用したRI内用療法が切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌に対するRI内用療法として期待され、現在、米国第I相試験が進行中である。

図1 ヒト肺腺癌皮下移植マウスにおける本剤の抗腫瘍効果

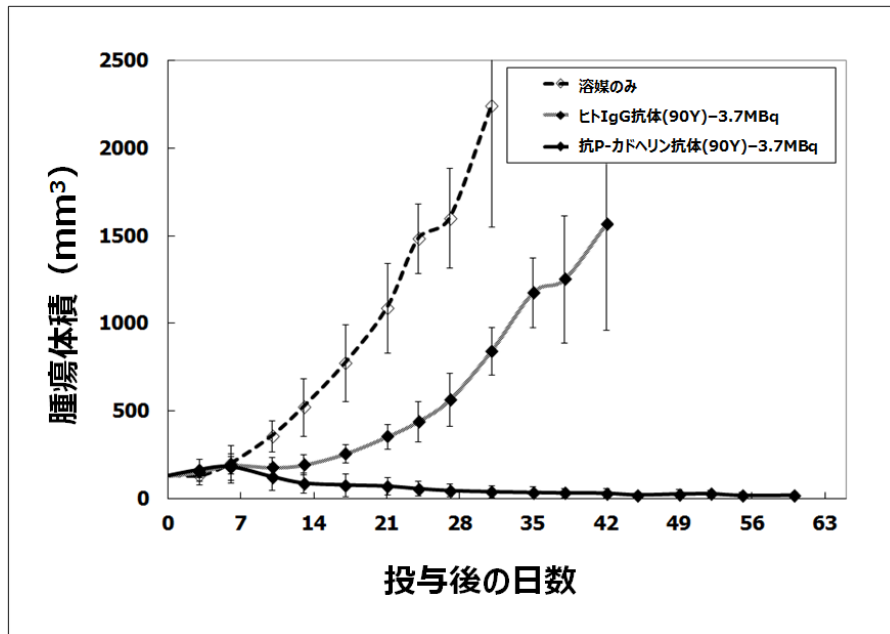
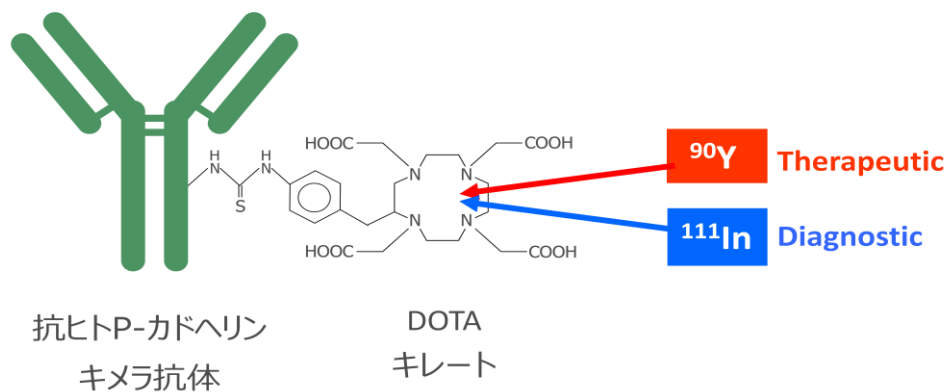


表1 ヒト肺腺癌皮下移植マウスの各組織吸収線量

組織	イットリウム-90 換算組織吸収線量 (Gy)
腫瘍	34.43
肝臓	6.18
脾臓	4.71
腎臓	7.45
骨	1.76
骨髄	2.16

C.1.4 標識及び投与方法

本剤による RI 内用療法を適用するにあたっては、治験を行う施設で、DOTA 化ヒト抗 P-カドヘリンキメラ抗体に対してイットリウム-90 又はインジウム-111 にて院内標識を行う必要がある。



イットリウム-90による標識は、DOTA 化抗ヒト P-カドヘリンキメラ抗体を調製用無菌バイアルに分取し、規定量の塩化イットリウム (^{90}Y) を添加した上で 40°C で 990 秒間、静置加熱することにより行う。放冷後、調製用緩衝液を添加し全量を 10mL とし、これを投与液とする。なお、反応後の本剤の品質については、ITLC-SG (Instant Thin Layer Chromatography- Silica Gel) にて標識率が 95%以上であることを確認する。

患者の体表面積からイットリウム-90 投与量 (放射能) を計算し、注射筒に投与量採取した後、シリンジポンプを用いて 10 分以上かけて静脈内投与を行う。カテーテル内に残った投与液は生理食塩液を用いてフラッシュする。

C.1.5 海外での開発状況

2016 年 1 月より、米国テキサス州の MD アンダーソンがんセンターにて、第 I 相試験 (用量漸増試験) が進行中である。この試験では体内動態を評価するためにインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体が投与された後、約 1 週間の評価期間終了後、本剤の最大耐用量を評価するために 5 つの用量群 (185、370、555、740、925MBq/m²) での安全性及び有効性の評価が目的とされている。この海外第 I 相試験の途中結果が 2016 年の国際シンポジウム Worldwide Innovative Networking in Personalized Cancer Medicine において以下のような内容として報告されている。現在のところ、安全性においては本 RI 内用療法に対して重大な懸念事項は報告されておらず、本試験が継続されていることから、今後、わが国においても治験の実施が想定される。

- ・ 4 名の進行又は再発の固形癌患者にインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体が投与され、うち 3 名の患者 (75.0%) で SPECT あるいはプラナー画像における腫瘍への集積が確認された。
- ・ インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体投与後、経時的に撮像したプラナー画像から算出した本剤の組織吸収線量 (mGy/MBq) は、腎臓 7.57、肝臓 5.30、肺 5.19、赤色骨髄 0.80 であり、忍容性は充分高いと考えられた。
- ・ 有害事象としては、皮疹 (Grade 1 が 2 名)、肝酵素上昇 (Grade 2 が 1 名) に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断された。

C.1.6 国内治験で想定される用法用量

C.1.6.1 インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体

国内の第 I 相試験においては、本剤による RI 内用療法に際して、およそ 1 週間前に治療実施の可否判断を目的として、185MBq のインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体の単回投与が計画されている。

C.1.6.2 イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体 (本剤)

国内の第 I 相試験においては、本剤は患者の単位体表面積 (1m²) 当たり定められた用量を静脈内単回投与される。投与は 10 分以上かけて行い、ルートは生理食塩液にてフラ

ッシュする。用量については米国での第 I 相臨床試験での最大耐用量の評価により、国内での第 I 相試験で使用する用量が決定される予定であるが、現在までの 185 及び 370MBq/m² についてはその忍容性が良好であり、かつ、重要臓器（肝臓、肺、腎臓、骨髄）の推定組織吸収線量は、外照射における TD_{5/5} 値（被ばく後 5 年間で 5%に放射線障害が発現する線量）に対し大きなマージンを有していることから、国内での第 I 相試験での最大用量は 740 もしくは 925MBq/m² となる可能性が考えられる。

C.2 放射性同位元素の物理的特性と体内分布

C.2.1 インジウム-111

インジウム-111 の主な物理的特性を表 2 に示した。

表 2 インジウム-111 の物理的特性（アイソトープ手帳 11 版¹²⁾）

核種	半減期	壊変形式	放出割合	光子エネルギー (MeV) と放出割合	実効線量率定数 (μSv・m ² ・MBq ⁻¹ ・h ⁻¹)
¹¹¹ In	2.8047 日	EC	100%	0.151 - 0.0030%	0.0616
子孫	0.171 - 90.7%				
^{111m} Cd	0.245 - 94.1%				
	0.0231 - 69.0%				
	0.0262 - 14.1%				

<生体内のインジウム-111>

インジ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、マウス及びラットでは、注射後最初の数日間、インジウムの最も高い濃度が腎臓、骨、肝臓及び膵臓中に認められるが、ウサギでは、インジウムが無機質骨よりも骨髄に濃縮されていることから、赤色骨髄に 30%、肝臓に 20%、腎臓に 7%、脾臓に 1%が移行すると仮定されている。インジウムは人体内に長期間残留するように見えるので、放射線防護の目的には、インジウムは全ての臓器及び組織に無期限に残留すると仮定するのが適切とされている¹³⁾。

C.2.2 イットリウム-90

イットリウム-90 の主な物理的特性を表 3 に示した。

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

表3 イットリウム-90の物理的特性（アイソトープ手帳 11 版¹²⁾を一部改変)

核種	半減期	壊変形式	β 線の最大エネルギー (MeV) と放出割合	光子のエネルギー (MeV) と放出割合	実効線量率定数 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
⁹⁰ Y	64.00 時間 (2.67 日)	β^-	2.280-100%	なし	0.00263 *1)

*1) 原子番号 20 のターゲットに対する制動放射線の実効線量率定数(放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2015、編著発行 公益財団法人原子力安全技術センター)

<生体内のイットリウム-90>

イットリウム-90は、経口摂取した場合は消化管から血中へほとんど取り込まれないこと、及び静脈内投与した場合は、そのうち0.25は直接に排泄されるが、0.5は骨格に、0.15は肝臓に移行し、また、0.1はその他すべての臓器及び組織に分布して体内に長期間残留することが報告されている¹³⁾。

C.3 本剤の体内分布と主な臓器別被ばく線量

イットリウム-90は純 β 核種であるため、ヒトにおける本剤の体内分布を直接評価することはできない。しかし、海外第I相試験で使用されているインジウム-111標識抗P-カドヘリン抗体が同じ体内動態を示すとみなすと、インジウム-111標識抗P-カドヘリン抗体投与後の経時的プラナー撮像結果から、本剤による各臓器の被ばく線量を定量的に評価することが可能となる。

米国で実施中の第I相試験におけるインジウム-111標識抗P-カドヘリン抗体投与後のプラナー画像中間解析結果(N=4)では、腫瘍以外の組織としては、脾臓、精巣、腎臓、肝臓、肺の順に高く集積することが示された。これら臓器の被ばく線量は、脾臓40.97、精巣7.68、腎臓7.57、肝臓5.30、肺5.19(単位は全てmGy/MBq)であった。

C.4 退出にかかる基準の算定に関する考え方

インジウム-111標識抗P-カドヘリン抗体注射液及び本剤を投与された患者が医療機関から退出・帰宅する場合の基準は、公衆、又は自発的に患者を介護する者が、患者からの被ばく線量に関して、ICRP及びIAEAの国際勧告における放射線防護の基本原則に則って、公衆被ばくの線量限度である1年間につき1ミリシーベルト、介護者の被ばく線量は(患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して)被ばく事象の一行為当たり5ミリシーベルトを“抑制すべき線量”とし、患者からの被ばく線量が上記の対象者の線量を担保する場合に、放射性医薬品の投与により治療を受けている患者が医療機関の管理される区域から退出及び帰宅を可能とする。この基準を退出基準としている。

以下に退出にかかる線量基準と線量評価の諸因子について列挙する。

C.4.1 公衆被ばくの線量：1mSv

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60（1990年勧告）¹⁴⁾（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を超えなければ、1年で1mSvよりも高い値が許されることがある）の値を採用する。なお、上記勧告の後継となる本勧告であるICRP Publication 103（2007年勧告）¹⁵⁾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。

C.4.2 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」³⁾の第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（BSS）（1996年）²⁾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して勧告しており、「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。」を採用して、本邦における被ばく対象者としての介護者の退出基準の指標、“抑制すべき線量”を一行為当たり5mSvとしている。

C.4.3 被ばく係数

放射性医薬品を投与された患者からの第三者の被ばく線量は、患者と接する時間と距離に直接関係する。従って、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子としての被ばく係数^{*1)}については、患者との関わりの程度を勘案して設定される。

① 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の身体からの放射線の測定に基づき、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¹⁶⁾。また、投与患者からの被ばく線量を測定した我が国の調査の結果からも、当該係数として0.5が適当とされている¹⁷⁾。

以上により、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。

^{*1)} 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。

② 公衆に関する被ばく係数：0.25

一般家庭における、患者を介護する者以外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¹⁶⁾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。

C.4.4 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残留放射エネルギーは投与直後が最も高い。その後の放射エネルギーの推移は、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）により減少する。従って、放射性医薬品を投与された患者の体内残留放射エネルギーは、物理的半減期と生物学的半減期を加味した実効半減期で評価するのが実際的である。しかし、生物学的半減期はヒトの個体差や疾患の程度にも大きく影響されるので、体内残留放射エネルギーの算定にあたっては、投与した本剤の全放射エネルギーが体内に残留すると仮定し、また、その後の推移はイットリウム-90 の物理的半減期に依存して減少すると仮定する。また、国内の第 I 相試験においては、本剤を用いた RI 内用療法に際して、およそ 1 週間前に治療実施の可否判断を目的として、インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体の投与が計画されていることから、介護者や家族を含めた公衆の被ばく評価にあたっては、インジウム-111 による被ばく線量も合わせて評価する必要がある。この場合、インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の体内残留放射エネルギーについても本剤と同様に仮定する。

C.4.5 第三者が被ばくする外部放射線による実効線量の試算について

本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者が退出・帰宅した後、第三者（患者の体表面から 1m の距離）が被ばくする外部放射線の実効線量率及び積算実効線量は、式(1)により試算する。

$$I = A \times C \times Fa \times L^2 \quad \dots \dots \dots (1)$$

ここで、

I: 放射性核種から 1メートルの距離における評価点での 1時間当たりの実効線量率 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{h}^{-1}$)

A: 放射能 (MBq)

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

Fa: しゃへい体の実効線量透過率 (複数のしゃへい体がある場合には各しゃへい体の実効線量透過率の積とする。)

L: 放射性核種から評価点までの距離 (m)

イットリウム-90 の実効線量率定数 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) は、遊離型のイットリウム-90 は主に骨に沈着することから、イットリウム-90 におけるターゲット原子番号が 20

(Ca : カルシウム) の際の制動放射線の実効線量率定数である 0.00263 を使用する。また、インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体の場合は、インジウム-111 の実効線量率定数である 0.0616 を使用する。

C.4.6 患者からの第三者の内部被ばくによる実効線量

本剤又はインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者の放射エネルギーは、一般に呼気、尿、糞便、汗、唾液や母乳等を介して体外に排泄され、その排泄物が公衆、家族や介護者等の内部被ばくの原因になる。そのうち、母乳を介した乳児等の体内への摂取は、多くの場合一定期間中授乳を停止することにより、また、他の摂取経路については一般的な衛生上の注意により第三者の内部被ばくを極力防ぐことができる。なお、イットリウム-90 及びインジウム-111 は患者の体内からの呼気等を介しての空気中への排出は微量であると想定されることから、呼気に由来する第三者の内部被ばくは考慮しないこととした。

ただし、本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者に起因する第三者の内部被ばくによる実効線量の算出は、「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（厚生省告示第 398 号）」¹⁸⁾ に基づいて、次式より求める。

$$E_i = e \times I \cdots \cdots \cdots (2)$$

ここで、

E_i : 内部被ばくによる実効線量 (単位 : ミリシーベルト (mSv))

e : 告示第 398 号別表第 3 第 1 欄に掲げる放射性同位元素の種類に応じて、経口摂取の場合の第 3 欄に掲げる実効線量係数 (単位 : ミリシーベルト毎ベクレル (mSv/Bq))

I : 経口摂取した放射性同位元素の摂取量 (単位 : ベクレル (Bq))

C.5 患者からの介護者及び公衆の被ばく線量

本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者から第三者が被ばくする線量は、外部被ばく線量と内部被ばく線量を合算する複合評価により行う。なお、今回の評価にあたっては、国内の第 I 相試験として想定される最大の用量にて試算を行った。

インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液 : 185MBq (静脈内投与、1 回)

本剤 : 925MBq/m² (静脈内投与、1 回)

C.5.1 外部放射線により第三者が被ばくする実効線量の試算

本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者から 1 メートルの距離における公衆及び介護者の外部放射線による積算線量は次の通り試算される。

C.5.1.1 介護者の外部放射線による積算線量の試算

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量} = & \text{患者の体内残留放射エネルギー} \times \text{核種の実効線量率定数} \times \text{核種} \\ & \text{の放射線における積算量} \times \text{被ばく係数} \times \text{投与回数} \cdots \cdots \\ & \cdots \cdots \cdots (3) \end{aligned}$$

ここで、患者の体内残留放射エネルギー：

インジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の投与量：185MBq

本剤の投与量：925MBq/m² × 患者体表面積 (m²)

患者の体表面積は以下の Du Bois の式¹⁹⁾にて算出され、本邦における 20 歳以上男性の平均の身長及び体重 (表 4) からは 1.74 m² となる。

$$\text{患者の体表面積} : \text{体表面積(m}^2\text{)} = 71.84 \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times \text{体重(kg)}^{0.425} \times 10^{-4}$$

表 4 本邦における 20 歳以上男性の平均の身長及び体重 (2014 年)²⁰⁾

	調査人数	平均値	標準偏差
身長	2,751 人	167.2cm	7.1cm
体重	2,747 人	65.8kg	11.1kg

ここで、本邦における 20 歳以上の男性の身長及び体重が正規分布すると仮定する場合、身長 190cm・体重 100kg (+3SD 以下) 以下の割合は、全体の 99%に相当し、この場合、体表面積は 2.28m² となり、それに相当する本剤の投与量は 2,109MBq となることから、今回の検討においてはこの値を採用した。

$$\begin{aligned} \text{核種の実効線量率定数} : \text{In-111} & : 0.0616 [\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ & : \text{Y-90} \quad : 0.00263 [\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{1 治療当たりの投与回数} : \text{In-111} & : 1 \text{ 回} \\ & : \text{Y-90} \quad : 1 \text{ 回} \end{aligned}$$

核種の放射線の積算量：1.443T (核種が物理的半減期で消失するまでの積算値)

$$\begin{aligned} \text{T} : \text{核種の物理的半減期} : \text{In-111} & : 2.8047 \text{ 日(d)} \\ & : \text{Y-90} \quad : 2.67 \text{ 日(d)} \end{aligned}$$

介護者の被ばく係数：0.5

介護者が被ばくする積算線量は、式(3)により、

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量(In-111)} &= 185[\text{MBq/回}] \times 0.0616[\mu\text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\times 1.443 \times 24[\text{h/d}] \times 2.8047[\text{d}] \times 0.5 \times 1[\text{回}] \doteq 553.5 \mu\text{ Sv} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量(Y-90)} &= 2,109[\text{MBq/回}] \times 0.00263[\mu\text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\times 1.443 \times 24[\text{h/d}] \times 2.67[\text{d}] \times 0.5 \times 1[\text{回}] \doteq 256.4 \mu\text{ Sv} \end{aligned}$$

$$\text{外部放射線による積算線量(In-111 及び Y-90)} \doteq 809.9 \mu\text{ Sv}$$

C.5.1.2 公衆の外部放射線による積算線量の試算

C.5.1.1 と同様、C5.1.1 の式(3)により求める。

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量(In-111)} &= 185[\text{MBq/回}] \times 0.0616[\mu\text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\times 1.443 \times 24[\text{h/d}] \times 2.8047[\text{d}] \times 0.25 \times 1[\text{回}] \doteq 276.7[\mu\text{ Sv}] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量(Y-90)} &= 2,109[\text{MBq/回}] \times 0.00263[\mu\text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\times 1.443 \times 24[\text{h/d}] \times 2.67[\text{d}] \times 0.25 \times 1[\text{回}] \doteq 128.2[\mu\text{ Sv}] \end{aligned}$$

$$\text{外部放射線による積算線量(In-111 及び Y-90)} \doteq 404.9[\mu\text{ Sv}]$$

ここで、

公衆の被ばく係数 : 0.25

C.5.1.3 待合室等において患者と同席した場合の公衆が受ける被ばく線量の試算

本剤を投与された患者が退出した後に、会計、薬局等で他の患者、あるいは公衆被ばくの対象者と接触する場合を想定して被ばく線量の試算を行った。ここでは、本剤を投与された患者が、第三者と1時間同席すると仮定する。また、評価点までの距離として、投与患者の身体の中心部（線源の位置）から第三者の身体の中心部までの距離を50cmとして試算した。

$$\begin{aligned} &2,109[\text{MBq/回}] \times 0.00263[\mu\text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1[\text{h}] \times (1/0.5[\text{m}])^2 \times 1[\text{回}] \times 10^{-3} \\ &\doteq 0.0222[\text{mSv}] \end{aligned}$$

C.5.1.4 帰宅時に公共の交通機関を利用する場合の乗務員等が受ける被ばく線量の試算

本剤を投与された患者の退出後の注意として、バス、電車等他人と接触する可能性がある公共の交通機関を利用する場合は、可能な限り避けるよう患者に指導する必要がある。しかし、ここでは、タクシーなどを利用した場合の運転手を被ばく対象者と仮定して、被ばく線量の算定を行う。その際、患者と被ばく対象者との距離は1メートル、患者の帰宅に要する時間を1時間と仮定する。

$$2,109[\text{MBq/回}] \times 0.00263[\mu\text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1[\text{h}] \times (1[\text{m}])^2 \times 1[\text{回}] \times 10^{-3}$$

$$\doteq 0.0055[\text{mSv}]$$

C.5.2 内部被ばくによる実効線量の評価

C.5.2.1 我が国の退出基準に適用されている評価モデルによる内部被ばく実効線量の算定

本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者の排泄物は、下水処理場を経て河川水に流出し、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、第三者の経口摂取による内部被ばく線量の推定にあたっては、投与量の全てが河川に排出し、かつイットリウム-90 及びインジウム-111 は水溶性の本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体の状態が均一に存在すると仮定して試算する。なお、評価モデルとしては、浄化処理水の利用率が高い淀川水系を用いた。

- ・ 淀川水系の平均流量はおよそ 4.1[T リットル/年] (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) ²¹⁾
- ・ わが国の総人口：約 127,515 千人 (平成 24 年) ²¹⁾
- ・ 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.99% (0.11)
- ・ 我が国での切除不能非小細胞肺癌の患者数(2023 年)：36,428[人/年]
- ・ 上記のうち、本剤の投与患者を 1 割以下と推定
→3,643[人/年]
- ・ 大阪圏で、治療対象となる患者数：3,643×0.11 ≒ 401 人 (人口比で計算)
ただし、0.11 は大阪圏の人口比。さらに、2,109MBq の本剤及び 185MBq のインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体を患者 1 人当たり年 1 回投与すると仮定する。
- ・ 大阪圏の患者に対する、本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体の総投与放射線量：

$$\text{Y-90} : 2,109[\text{MBq/回}] \times 1[\text{回/人}] \times 401[\text{人}] = 845.7[\text{GBq}]$$

$$\text{In-111} : 185[\text{MBq/回}] \times 1[\text{回/人}] \times 401[\text{人}] = 74.2[\text{GBq}]$$

全ての本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体が淀川水系に排出し、そのイットリウム-90 及びインジウム-111 の全ての放射線量が水溶性で存在すると仮定する。

- ・ 河川中の本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体濃度：
Y-90 : 845.7[GBq/年] ÷ 4.1[T リットル/年] = 0.206[Bq/リットル]
In-111 : 74.2[GBq/年] ÷ 4.1[T リットル/年] = 0.018[Bq/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剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体の摂取量 (1 日 2 リットル飲用すると仮定) ²²⁾：

$$\text{Y-90} : 0.206[\text{Bq/リットル}] \times 2[\text{リットル/日}] \times 365[\text{日/年}] = 150.4[\text{Bq/年}]$$

$$\text{In-111} : 0.018[\text{Bq/リットル}] \times 2[\text{リットル/日}] \times 365[\text{日/年}] = 13.1[\text{Bq/年}]$$

- ・ 上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量 :

$$\text{Y-90} : 150.4[\text{Bq/年}] \times 2.7 \times 10^{-6}[\text{mSv/Bq}] \doteq 4.1 \times 10^{-1} [\mu \text{ Sv/年}]$$

$$\text{In-111} : 13.1[\text{Bq/年}] \times 2.9 \times 10^{-7}[\text{mSv/Bq}] \doteq 3.8 \times 10^{-3} [\mu \text{ Sv/年}]$$

ただし、 $2.7 \times 10^{-6}[\text{mSv/Bq}]$ はイットリウム-90、 $2.9 \times 10^{-7}[\text{mSv/Bq}]$ はインジウム-111 の経口摂取による実効線量係数¹⁸⁾。

$$\text{Y-90} + \text{In-111} : 4.1 \times 10^{-1} + 3.8 \times 10^{-3} \doteq 4.1 \times 10^{-1} [\mu \text{ Sv/年}]$$

以上のように算定された内部被ばくによる実効線量の $4.1 \times 10^{-1} \mu \text{ Sv/年}$ は、ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1mSv の 0.1% 以下である。

C.5.2.2 本剤及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者から第三者(介護者・公衆)が被ばくする積算線量の複合評価

外部被ばく 内部被ばく

$$\text{介護者の被ばく線量} = 809.9[\mu \text{ Sv}] + 4.1 \times 10^{-1} [\mu \text{ Sv}] = 810.3[\mu \text{ Sv}]$$

$$\text{公衆の被ばく線量} = 404.9[\mu \text{ Sv}] + 4.1 \times 10^{-1} [\mu \text{ Sv}] = 405.3[\mu \text{ Sv}]$$

以上の結果、体表面積 2.28m^2 (190cm・体重 100kg) の投与患者 (本剤 (2,109MBq) 及びインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液 (185MBq)) が、退出・帰宅した場合の第三者 (介護者・公衆) が被ばくする積算線量は、介護者が $810.3 \mu \text{ Sv}$ 、公衆は $405.3 \mu \text{ Sv}$ と試算された。

C.6 退出にかかる基準の適合性にかかる検討

本剤と同じ治療用核種のイットリウム-90 に対しては、平成 20 年にイットリウム-90 を用いた非ホジキンリンパ腫の放射性免疫療法が認められ、「投与量に基づく退出基準」として最大投与量 (1,184MBq) とされている。一方、新しい RI 内用療法として切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌への適応を目指して開発が進められている本剤の第 I 相試験では体表面積当たりの投与量 (最大: $925\text{MBq}/\text{m}^2$) とされている。すなわち、投与放射エネルギーは患者の体表面積に依存することから患者毎に投与放射エネルギーが異なることになる。そして、本邦における 20 歳以上男性の平均体表面積を 1.74m^2 とした場合、本剤の平均投与量は $1,610\text{MBq}$ となり、多くの症例において既存のイットリウム-90 に対しての「投与量に基づく退出基準」を満たさなくなることが推定される。“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”としては、「投与量に基づく退出基準」、「測定線量率に基づく退出基準」及び「患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」による考え方が示されているが、本剤の投与放射エネルギーについては決定しておらず、今後、国内での第 I 相試験にて評価されることから、今回の検討においては「患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用することが妥当と考えられる。体表面積当たりの投与量について 20 歳

以上の男性全体のおおよそ 99%は体表面積 2.28m^2 以下に収まるものと推測され、第 I 相試験で想定されている体表面積当たりの投与量（最大： $925\text{MBq}/\text{m}^2$ ）に基づくと最大 $2,109\text{MBq}$ の本剤が単回投与される可能性が考えられる。

本剤 ($2,109\text{MBq}$) 及びインジウム-111 標識 P-カドヘリン抗体注射液 (185MBq) を投与された患者から介護者及び公衆が被ばくする積算線量を試算した結果、介護者及び公衆の抑制すべき線量を下回ることから、「患者毎の積算線量計算に基づく退出」を適用し、本剤の国内第 I 相試験で想定されている 1 投与当たりかつ 1 治療当たりの最大投与量を $2,109\text{MBq}$ と設定することは妥当と考えられる。

C.7 結論

今回、新しい RI 内用療法の開発を目指して、現在、米国で第 I 相試験が進行中のイットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液について、治療前に実施される 185MBq のインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液による患者評価も含めて、国内での臨床使用を想定した場合の患者以外の者の放射線防護対策の確立に資する検討を行った。その結果、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づく「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 日付医薬安発第 70 号）の基準に照らして、本剤の単回最大投与量として $2,109\text{MBq}^{*2}$ が投与された患者の退出・帰宅にあたって、病院の適切に管理された区域から退出及び帰宅可能と結論された。

また、国内治験の実施にあたっては、治験を実施する施設で非ホジキンリンパ腫に適應されるイットリウム-90 による RI 内用療法での最大投与量 ($1,184\text{MBq}$) を超えた放射エネルギーによる本剤標識を行い、患者に投与されることが想定されることから、本剤を治験で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）を作成した。本剤の使用にあたっては、当該マニュアル（案）を遵守して治験を適正に実施する必要がある。

D. 今後の予定

本剤による RI 内用療法の開発は海外での第 I 相試験が開始されたものであり、今後の国内での第 I 相試験を含め、国内外で探索的試験及び検証試験へと試験の相が移行していくことが想定される。今回、本剤の投与放射エネルギーについては今後の第 I 相試験にて評価されることを踏まえて、体表面積当たりの単回最大投与量 ($925\text{MBq}/\text{m}^2$) での投与を想定して検討を行ったものであるが、国内外での用法用量設定試験の結果を含め、今後、治験で使用して得られたデータや経験、及び国際動向を考慮して当該マニュアル（案）における放射線安全の確保に係る防護対策等を再検討し、必要に応じて改訂していくことが重要であると考えられる。

*² 第 I 相試験として想定されている体表面積当たりの投与量 ($925\text{MBq}/\text{m}^2$) に対して、身長 190cm、体重 100kg の患者を想定した場合の投与量

E. 参考文献

- 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) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, 1996
- 3) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2, 1996
- 4) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2, 2004
- 5) Vieira AF, et al. P-Cadherin Is Coexpressed with CD44 and CD49f and Mediates Stem Cell Properties in Basal-like Breast Cancer. Stem Cells 2012 May;30(5):854-64.
- 6) 公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計 '15
- 7) 日本肺癌学会編 EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2015 年版
- 8) 日本癌治療学会編 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月第 2 版
- 9) Park K, ESMO Asia 2015 Presentation – Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: LUX-Lung 7
- 10) ゼヴァリンイットリウム (^{90}Y) 静注用セット 医薬品インタビューフォーム
- 11) ゼヴァリンの開発経緯と放射免疫療法の今後, BIO Clinica 2014;29(5): 56-60.
- 12) 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)
- 13) ICRP Publication 30 Part 2, 作業による放射性核種の摂取の限度 Part 2, 53-56, 1982
- 14) ICRP Publication 60, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3, 1991
- 15) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, Nos.2-4, 2007
- 16) 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/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
- 17) 越田吉郎, 古賀佑彦ら, 外部被曝線量に基づく ^{131}I 治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 18) 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）
- 19) DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916; 17:863-71

- 20) 厚生労働省 国民健康・栄養調査 身体状況調査
[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounipp
on21/eiyouchousa/keinen_henka_shintai.html](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounipp
on21/eiyouchousa/keinen_henka_shintai.html)
- 21) 日本の統計 2014, 総務省統計局, 2014 年
<http://www.stat.go.jp/data/nihon/back14/index.htm>
- 22) Guidelines for drinking-water quality, Vol. I Recommendations, WHO (2008)

イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を
用いる RI 内用療法の治験適正使用マニュアル（案）

1 安全管理編の目的

安全管理編は、イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液（以下、「本剤」という。）を用いた切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌等に対する治験（以下、「本治験」）の実施に当たり、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 28 年 5 月 11 日、医政地発 0511 第 1 号、以下「医政指地発 0511 第 1 号通知」）^{1a)}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」）^{1b)}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。

治験において、本剤による RI 内用療法（以下、「本治療法」）を安全に実施するためには、放射性医薬品の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止措置を徹底することが不可欠である。特に放射線の安全に関して、患者及び家族等の関係者だけでなく、公衆にも十分に配慮することが重要である。

また、本マニュアルは、医療法²⁾及び国際機関の放射線防護に関する勧告等^{3~6)}の趣旨を取り入れているので、本治験を実施する病院又は診療所（以下、「病院等」という）においては、本マニュアルに従って放射線の安全確保について留意する必要がある。他方、本剤は従来の非ホジキンリンパ腫の放射性免疫療法と同じベータ線放出核種であるイットリウム-90（以下、⁹⁰Y）が標識核種として使用されているが、本剤の治験においてはこれまで医療機関で扱ったことのない放射エネルギーの⁹⁰Yを院内標識により使用することが想定されている。それ故に、本治験を実施する病院等は、⁹⁰Yの物理的・化学的性質を周知した上で取り扱うことが重要である。さらに、本治験の実施にあたっては、⁹⁰Yの一部が尿から排泄されることやベータ線の特性を考慮し測定する必要があることを理解し、その取扱いに十分に配慮して行わなければならない（付録 A 参照）。以上のようなことから、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

なお、本剤投与に先立ち、生体内分布予測のためにイメージングを目的としてインジウム-111（以下、¹¹¹In）で標識した¹¹¹In抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与する場合の放射線管理上の取扱い及び放射線防護に関する患者及び家族（介護者）に対する注意点については、従来の診断用ガンマ線放出核種の取扱いに準じること。

また、本治験の実施に当たって、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 本治験を実施する病院等は、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 本治験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等で実施すること。また、治験で対象とす

る肺癌等のがんに関する治療について十分な知識・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 本治験は、本マニュアルが規定する所定の教育・講習を終了した医師が勤務している病院等で実施すること。

なお、医薬安発第 70 号通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」5. 注意事項 (3) に、“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”とされている。

2 施設管理の指針

2.1 特徴と法的位置づけ

2.1.1 ⁹⁰Y の物理的特性

⁹⁰Y の物理的特性については表 1 に示す通りである。

⁹⁰Y は β^- 壊変により崩壊し、物理的半減期は 64.00 時間 (2.67 日) でベータ線のみを放出する。ベータ線の最大エネルギーは 2.28MeV である。⁹⁰Y からのベータ線はエネルギーが高いため、このベータ線に由来する制動放射線を考慮しなければならない。組織内の平均飛程はおおよそ 5.3mm (最大飛程は約 11mm) である (表 1 参照)。

表 1 ⁹⁰Y の物理的特性

(アイソトープ手帳 改訂 11 版を一部改変)

核種	半減期	壊変形式	β 線の最大エネルギー (MeV) と放出割合	光子のエネルギー (MeV) と放出割合	実効線量率定数 ($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)
⁹⁰ Y	64.00 時間 (2.67 日)	β^-	2.280–100%	なし	0.00263*

*原子番号 20 のターゲットに対する制動放射線の実効線量率定数 (放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2015⁷⁾ より)

2.1.2 ⁹⁰Y の体内動態

⁹⁰Y は、経口摂取した場合は消化管から血中へほとんど取り込まれないこと、及び静脈内投与した場合は、そのうち 0.25 は直接に排泄されるが、0.5 は骨格に、0.15 は肝臓へ移行し、また、0.1 はその他すべての臓器及び組織に分布して体内に長期間残留することが報告されている⁸⁾。

2.1.3 本剤の被ばく線量

⁹⁰Y は純ベータ核種であるため、ヒトにおける本剤の体内分布を直接評価することはできない。しかし、米国第 I 相臨床試験で使用されているインジウム-111 標識抗 P-カドヘリン抗体投与後の経時的プラナー画像中間解析 (N=4) として、腫瘍以外の組織と

しては、脾臓、精巣、腎臓、肝臓、肺の順に高く集積することが示されており、これらの臓器の被ばく線量は、それぞれ、脾臓 40.97、精巣 7.68、腎臓 7.57、肝臓 5.30、肺 5.19mGy/MBq と報告されている。

2.1.4 関連する法令

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第1項に規定する医薬品を診療目的に使用する場合の放射線の障害防止に関する規制法令は概ね次の通りである。

- ① 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律：原子力規制委員会
- ② 医療法²⁾（医療法施行規則⁹⁾）：厚生労働省
- ③ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律：厚生労働省
- ④ 医師法：厚生労働省
- ⑤ 薬剤師法：厚生労働省
- ⑥ 診療放射線技師法：厚生労働省
- ⑦ 臨床検査技師等に関する法律：厚生労働省
- ⑧ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則¹⁰⁾（以下、「電離則」という。）、作業環境測定法）：厚生労働省
- ⑨ 国家公務員法（人事院規則 10-5¹¹⁾）：人事院

2.1.5 法的定義

本治療法で使用される⁹⁰Yは、法令によって用語が異なる。

医療法では「診療用放射性同位元素」、人事院規則 10-5 や、電離則では「放射性物質」に分類されている。

- ① 医療法施行規則第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 電離則第2条第2項：放射性物質

2.2 実施施設の基準（法的要件）

2.2.1 実施施設の基準

⁹⁰Yは、医療法及び医療法施行規則等で規定される「診療用放射性同位元素」である。

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は、医療法第15条第3項及び医療法施行規則第24条、第28条により、病院又は診療所所在地の都道府県知事にあらかじめ、次の事項を届け出る。

- ・病院又は診療所の名称及び所在地
- ・その年に使用を予定する診療用放射性同位元素の種類、形状及び数量
- ・診療用放射性同位元素の種類ごとの最大貯蔵予定数量、1日の最大使用予定数量及び3月間の最大使用予定数量

- ・診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、運搬容器及び廃棄施設並びに診療用放射性同位元素により治療を受けている患者を入院させる病室の放射線障害の防止に関する構造設備及び予防措置の概要
- ・診療用放射性同位元素を使用する医師の氏名及び放射線診療に関する経歴

また、核医学検査を実施している施設が使用を届け出ている診療用放射性同位元素に⁹⁰Y を新たに追加しようとする場合は、外部放射線の量並びに空气中、排気中及び排水中の濃度に係る基準に適合するかを確認した上で、使用核種の変更をあらかじめ届け出る。

また、医療法施行規則第 30 条の 8～第 30 条の 12 において、各構造設備の放射線障害の防止に関連した基準が規定されている。さらに、医療法施行規則第 30 条の 13～第 30 条の 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すべき義務が規定されている（表 2 参照）。

本剤の投与患者は、「4.5.1.5 本剤投与患者の RI 管理されている施設等からの退出に係る基準」の要件に適合する場合には、放射線管理区域外への退出・帰宅が認められる。

表 2 診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医 療 法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室 ^{*1)}
	貯蔵施設 ^{*2)}
	廃棄施設 ^{*3)}
	放射線治療病室 ^{*4)}
管理区域 ^{*5)} における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> ・外部放射線の実効線量^{*6)}：3 月間につき 1.3mSv ・空气中の放射性同位元素（以下、「RI」という。）の濃度^{*6)}：3 月間の平均濃度が空气中の RI の濃度限度の 1/10 ・RI によって汚染される物の表面密度^{*6)}：表面密度限度の 1/10（アルファ線を放出しない RI；4Bq/cm²）
RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所 ^{*1~3)} における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> ・画壁等の外側における実効線量：1 週間につき 1mSv 以下 ・空气中の RI の濃度^{*6)}：1 週間の平均濃度が空气中の RI の濃度限度 ・RI によって汚染される物の表面密度^{*6)}：表面密度限度（アルファ線を放出しない RI；40Bq/cm²）
病院等の境界における線量基準（院内の人が居住する区域も含む） ^{*7)}	実効線量が 3 月間につき 250 μSv 以下 ^{*6)}
入院患者の被ばく線量 ^{*8)}	実効線量が 3 月間につき 1.3mSv を超えない

- *1) 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
- *2) 医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設
- *3) 医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設
- *4) 医療法施行規則第 30 条の 12：放射線治療病室
- *5) 医療法施行規則第 30 条の 16：管理区域
- *6) 医療法施行規則第 30 条の 26：濃度限度等
- *7) 医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護
- *8) 医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

2.2.2 診療用放射性同位元素の使用数量の届出

医療法施行規則第 28 条に規定する「診療用放射性同位元素の使用数量」は、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 年間使用予定数量、④ 最大貯蔵予定数量を届出ると規定している。なお、病院等においては届出された使用数量を超えて使用することは認められない（医療法施行規則第 28 条、同 29 条第 2 項、「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、以下「医薬発第 188 号通知」）¹²⁾）。なお、診療用放射性同位元素の使用数量は、医療法施行規則に基づく施設及び構造設備の基準の適合性を考慮して定めなければならない。一般的な届出数量の決め方の例を次に示す。

- (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。投与計画に基づき週又は月当たりの診療数を考慮して 1 日及び 1 週間当たりの検査数又は治療実施数を定めることにより、1 日の最大使用予定数量が設定できる。
- (2) 3 月間の最大使用予定数量：1 週間の最大使用予定数量（1 週間に予定する最大患者数×1 患者当たりの最大投与量）×13（週/3 月）により設定できる。なお、3 月間は、医薬発第 188 号通知で、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 月間と規定している。
- (3) 年間使用予定数量：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。

いずれにおいても使用する診療用放射性同位元素の包装単位（⁹⁰Y の場合は 1,850MBq/バイアル）を考慮して計算する。

2.3 実施施設の基準（安全管理体制要件）

2.3.1 安全管理体制

本治験を実施する病院等は、本剤の特殊性を考慮し、医師、薬剤の調製に携わる薬剤師、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験が達成されることを旨として、本項に掲げる安全管理体制に係る要件を備えていなければならない。

2.3.1.1 安全管理体制の確立について

本治験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、本治験に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者に対して、本マニュアルの内容を熟知させなければならない。また、本治験は、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より行うこと。

2.3.1.2 放射線安全管理に係る教育訓練

本治験を実施するにあたっては、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治験に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者（以下、「放射線安全管理責任者等」という。）は、本マニュアルの「4.3 教育訓練」に示す教育訓練を終了していなければならない。

2.3.1.3 放射線安全管理責任者の指名及び責務

本治験を実施する病院等の管理者は、本治験を遂行しうる専門知識を有し、かつ教育訓練を終了した医師の中から本治験に関する放射線安全管理責任者を指名すること。通常、核医学科又は放射線科の治験分担医師がその責務を負う。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治験に携わる医師等に対して放射線安全管理に係る教育を実施するとともに、本治験における放射線安全管理面から指揮・監督に当たるものとする。

2.3.1.4 放射線安全担当者の指名及び責務

本治験を実施する病院等の管理者は、本治験を遂行しうる専門知識を有し、かつ教育訓練を終了した診療放射線技師又は看護師等の中から放射線安全管理担当者を指名すること。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、本治験の放射線の安全確保及び放射線の安全管理等に携わるものとする。

2.4 実施施設の基準（その他の遵守事項）

本マニュアルにより本治験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) 適切に検討された計画書に基づく治験であること。
- (2) 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験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) 患者個人が自主的に判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 本剤投与後1週間は、患者と小児及び妊婦との接触を必要最小限にすること。

2.5 本剤の安全管理

2.5.1 帳簿管理

^{90}Y の使用にあたっては、関連法令の定める規制に従い、安全管理に努める必要がある。適切な方法で取り扱い、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による管理が定められている。

① 入手、使用、廃棄に関する帳簿（放射性医薬品使用記録簿）（付録 B 参照）

使用記録簿には次の項目が必須である（医療法施行規則第 30 条の 23）。

- 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) 患者名、8) 保管廃棄日、9) 保管廃棄時の放射能

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ことを確認する（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、医薬発第 188 号通知）。

② 放射線障害の発生するおそれのある場所の測定及び記録

放射線障害の発生するおそれのある場所について、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）ごとに 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 年間保存しなければならない。

放射線の量は、使用に係わる場所（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵施設、廃棄施設、放射線治療病室、管理区域の境界、病院又は診療所内の人が居住する区域、病院又は診療所の敷地の境界）について測定する。放射線の量の測定は、1 cm 線量当量（率）（70 μm 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 μm 線量当量（率））について行う。

放射性同位元素による汚染の状況は、使用室、放射線治療病室、排水設備の排水口、排気設備の排気口、排水監視設備のある場所、排気監視設備のある場所及び管理区域の境界について測定する。

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、これらを測定するために最も適した位置において、放射線測定器を用いて行う。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（医療法施行規則第 30 条の 22、電離則第 54 条）。

③ 放射線診療従事者の被ばく線量の測定及び実効線量、等価線量の算定

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線量を測定した結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号¹³⁾）により実効線量及び等価線量を算定する（電離則第 8 条）。

④ 電離放射線健康診断個人票

放射線診療業務に常時従事する労働者であって管理区域に立ち入るもの（放射線診療従事者）に対して実施した健康診断の結果を「電離放射線健康診断個人票」に

記録し、30年間保存しなければならない（ただし、5年間保存した後に、厚生労働大臣が指定する機関に引き渡したときは保存が免除される）（電離則第57条）。

⑤ 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録（付録C参照）

医薬安発第70号通知に基づき退出・帰宅を認めた場合には（ ^{90}Y の場合は投与量が1184MBq以下）、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

2.5.2 使用の場所等の制限

診療用放射性同位元素（放射性医薬品）の使用は診療用放射性同位元素使用室において行うことが義務づけられており（医療法施行規則第30条の14）、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（放射性医薬品）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（2.2.1項表2参照）。

これらの構造設備については、以下のとおり、医療法施行規則第30条及び関連通知である医薬発第188号通知に、その基準が示されている。

- ① 診療用放射性同位元素使用室の基準：
医療法施行規則 第30条の8（診療用放射性同位元素使用室）
- ② 貯蔵施設（貯蔵箱）の基準：
医療法施行規則第30条の9（貯蔵施設）
- ③ 廃棄施設（排水設備、排気設備、保管廃棄設備の基準）：
医療法施行規則第30条の11（廃棄施設）
- ④ 診療用放射性同位元素により治療を受けている患者が入院する病室の構造設備の基準：
医療法施行規則第30条の12（放射線治療病室）

2.5.3 排気、排水、使用場所の管理と濃度限度（付録A参照）

放射性医薬品の使用に際しては、使用場所の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、また、排水中又は排気中の放射性同位元素の数量及び濃度を濃度限度以下とし、放射線安全を確保する（医療法施行規則第30条の22及び26、並びに医薬発第188号通知個別事項（六）線量等の算定等1～5）。

^{90}Y の使用にあたっては、以下のように排水、排気の管理、使用場所における放射性物質濃度・線量率等の測定が必要である。

診療用放射性同位元素使用室など、放射性医薬品の使用にかかわる場所については、1月を超えない期間ごとに1回、表面汚染、1cm線量当量率、空気中の放射性物質濃度を測定し、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万一の汚染に対する備えを行う。汚染した場合には直ちに汚染の除去を行い、

測定により確実に汚染除去が行われたかどうかを確認する。

排水に関しては、排液中又は排水中の⁹⁰Yを含む使用核種の濃度と濃度限度との比の和が1を超えないことを測定により確認して排水する。

排気に関しても同様に、排気中又は空気中の⁹⁰Yを含む使用核種の濃度と濃度限度との比の和が1を超えないことを測定により確認する。

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、放射線測定器を用いて行うことが原則であり、計算による算出は、放射線測定器を用いて測定することが物理的に困難な場合に限定されている^{12),14)}。

なお、排気、排水の測定にあたっては、外部の信頼しうる測定を専門の業とす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、管理状況を把握し、施設はその内容について管理する責任がある。

3 イットリウム-90 標識抗Pカドヘリン抗体注射液の調製及び投与

3.1 本剤の構成及び調製

治験における本剤の投与にあたっては、治験を実施する病院等で、⁹⁰Y（又は¹¹¹I）-抗Pカドヘリン抗体注射液を標識することから、治験薬は以下の試薬・機器から構成されている。

- ・抗P-カドヘリン抗体溶液バイアル
- ・調製用緩衝液バイアル
- ・塩化イットリウム溶液（1,850MBq/mL、1mL）
- ・調製用無菌バイアル

3.1.1 本剤の標識方法（概略）

適切な放射線防護措置及び汚染防止対策を講じた上で、別途、治験依頼者から提供される「標識調製手順（概略）」（付録D参照）に従って治験を実施する施設で標識を行う。

以下、標識方法の概略を示した。なお、1,400MBqを超える投与量（放射能）の場合は、以下の②～④のステップを2回分行う。

- ① 患者の体表面積及び投与予定日等から、本剤の投与量（放射能）を算出する。
- ② 遮へい容器にセットした調製用無菌バイアルに1mLの抗P-カドヘリン抗体溶液、及び1,480MBqに相当する量の塩化イットリウム溶液を加える。
- ③ 40℃に設定したホットラベラーに遮へい容器ごとセットし、40℃で990秒間、静置加熱する。
- ④ 放冷後、調製用緩衝液を添加して全量を10mLとする。

3.1.2 標識率の確認

下記の方法で標識率が95%以上であることを確認する。標識率が95%未満である場合は使用しないこと。

- ① 5 μ Lの標識物を薄層板 (ITLC-SG strip) の原線上にスポットし、1mLの展開溶媒 (生理食塩液) の入ったガラスバイアルに入れて展開する。
- ② ITLC strip の Cut line で切断し、上部、下部をそれぞれ測定用チューブに入れてガンマカウンタで各々の放射エネルギーを測定し、標識率を求める。

3.1.3 投与放射エネルギー

- ① 標識後の調製用無菌バイアルの放射エネルギーを適切に校正された放射線測定器にて測定する。
- ② 注射筒に投与量 (放射能) を採り、採取後の調製用無菌バイアルの放射エネルギーを放射線測定器にて測定することにより採取前後の放射エネルギーの差から放射エネルギーを算出する。必要に応じて注射筒の放射エネルギーを投与放射エネルギーに調整する。

3.2 投与方法 (概略)

適切な放射エネルギーで調製された本剤を10分以上かけて直接静脈内に投与し、三方活栓を用いて生理食塩液で静注ラインをフラッシュする。なお、投与においては「4.1.5 投与時の被ばく防護」に示す被ばく防護を行うこと。

4 被ばく防護

4.1 投与前 (調製作業時) 並びに投与時の被ばく防護

本剤の調製作業及び標識した薬剤の投与にあたっては、以下の放射線防護の注意事項に十分に配慮し、放射線防護措置及び汚染防止対策を講じる必要がある。

4.1.1 基本的事項

- ① 作業衣や手袋を着用し、適切な遮へい器具を準備して調製や投与を行う。
- ② 放射性同位元素 (以下、RI という) を取り扱う場合にはできるだけ作業時間を短くし、距離をとり、遮へいをすることにより被ばくの軽減に努める必要がある。
- ③ コールドラン (RI を用いない操作工程の試行) を繰り返し実施するなどして手順に習熟するとともに、施設として本治療法を開始する前には必ずホットラン (実際に RI を用いたトレーニング) を行う。
- ④ 汚染を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汚染防止及び汚染拡大に対する備えを行う。
- ⑤ 万一、手や顔などの皮膚に付着した場合は直ちに拭き取り、流水で十分洗浄する。また、眼に入った場合は直ちに生理食塩液や流水で十分に洗眼する。
- ⑥ 作業後は、必ずベータ線用サーベイメータで周囲を測定し、汚染がないことを確

認する。

4.1.2 管理区域における注意事項

管理区域や検査室等へ出入りする際の注意事項は、出入り口付近に掲示することが医療法等での遵守事項になっている。従って、放射線作業に携わる放射線診療（医療）従事者は、この注意事項を周知徹底する必要がある。主な注意事項について次に示す。

- ① 入室記録をつける。
- ② 放射線診療従事者は管理区域専用のスリッパ、運動靴、安全靴などに履き替えること。
- ③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に替えること。
- ④ ポケット線量計等の個人被ばく線量計を、男子は胸、女子は腹部に装着すること。
- ⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認すること。
- ⑥ 放射性医薬品を取扱う作業は、必ず防護メガネ、防護手袋を着用する。
- ⑦ 使用後の放射性医薬品や放射性物質で廃棄された物は、作業終了後直ちに保管廃棄室に移す。
- ⑧ 使用後は室内の放射能の汚染検査を行い、汚染していることを発見した場合は直ちに汚染除去（除染）する。
- ⑨ 洗剤及び流水で手を洗う。
- ⑩ 手、足、袖口、衣服表面、履き物などを汚染検査すること。
- ⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行うこと。汚染が見つかったら放射線安全管理責任者等の指示に従って除染する。
- ⑫ 退室記録をつける。
- ⑬ 個人被ばく線量計の値を読み取り記録する。

4.1.3 防護用具の準備

- ① 防護メガネ（必須）：本剤を取扱う過程で注射剤が直接眼球を汚染する可能性を想定して準備すること。
- ② 防護手袋を装着（必須）：本剤を取り扱う場合の指等の直接の汚染を防ぐため。
- ③ 吸水性ポリエチレン濾紙：放射性物質を含む水を吸収して汚染の広がりを防ぐためのポリエチレン濾紙。汚染の可能性がある安全キャビネット内、その周辺の作業面、鉛ブロックなどもポリエチレン濾紙で被覆する。
- ④ ピンセット：ピンセットの先端部にシリコンチューブ等を装着すると滑り止めの役割をして、ピンセットでバイアル瓶等をつかむことを容易にする。
- ⑤ 適切なサイズのバット：適当な大きさのステンレス製バット等の上に吸水性ポリエチレン濾紙を重ねて、その上で分注等を行うと、操作中に放射能を含む液体がこぼれた場合でも、放射能汚染はバット内に留めることができ、汚染の拡大防止に役立つ。

4.1.4 調製時の被ばく防護

- ① 標識前準備・標識操作は「標識調製手順書」に従う。
- ② 標識操作の前にはコールドランを実施する。
- ③ 標識操作環境を整備し、標識調製手順書を熟知することによって、事故のないよう心がける。また、標識操作を1人だけでは行わない。
- ④ 標識操作を行う場所及び高濃度放射能溶液を取り扱っている場所には不用意に人が近づかないように配慮する。
- ⑤ 作業中においても適宜サーベイメータを用いて汚染の有無を確認する。
- ⑥ 汚染が確認されたら、周囲への拡散を防止する措置を施し、直ちに除染する。

4.1.5 投与時の被ばく防護

- ① あらかじめ患者の体表面積及び放射能減衰表を基に投与する本剤の放射エネルギーを決定しておく。
- ② バイアルや注射器には適切な遮へい器具をつけて作業を行う。⁹⁰Y から放出される高エネルギーのベータ線は、金属に当たると制動放射線を放出するため、遮へい器具の選択に留意しなければならない。そのため、遮へいにはベータ線の遮へいに十分な厚さの亚克力等を用いるか、内側に亚克力等を外側にタングステンや鉛等を組み合わせた遮へい器具を用いることが望ましい。金属製の遮へい器具を選択する場合は、制動放射線も遮へいすることができる十分な厚さを持つ遮へい器具を用いること。
- ③ 放射エネルギーを確認する際、遮へい器具から取り出したバイアルを校正された測定装置にてすばやく測定し、直ちに遮へい器具に戻す。
- ④ 本剤の投与については、翼状針、留置針等で静脈を確保した後、緩徐に（10分以上かけて）直接静脈内に投与する。この際、シリンジポンプなどを用いることが推奨される。その後、三方活栓を用いて同じ注射筒より生理食塩液で静注ラインをフラッシュする。
- ⑤ 万一、血管外漏出があった場合、ただちに注射を中断し、漏洩部位にマーキングを行うとともに、加温及びマッサージにより拡散を促す。
- ⑥ 作業後は、ベータ線用サーベイメータなどを用いて周囲を測定し、汚染が無いことを確認する。

4.1.6 投与後の放射性廃棄物の処理時の被ばく防護

本剤の標識後、及び投与後の放射性廃棄物を取扱う場合は、白衣や手袋等の防護具を着用して行い、作業が終了したら直ちに放射性廃棄物を分別して保管廃棄する。

4.2 投与後の汚染検査及び汚染除去

4.2.1 本剤を使用した部屋等（壁・床等）の汚染検査及び汚染除去

本剤による汚染の有無は、安全キャビネット内や床などについて本剤を使用した動線に沿って、放射線測定器を用いて測定すること。

^{90}Y はベータ線のみを放出するため、作業後は、ベータ線用サーベイメータで周囲を測定し、表面汚染がないことを確認する。なお、使用室内での他の医薬品核種の同時調製・分注は、誤投与等を招くおそれがあり、医療の安全確保の観点からこれらの行為は極力避けること。

^{90}Y による汚染箇所を測定する際は、付録 A を参照し、適切な放射線測定器を選択すること。

作業台や床面等に放射能汚染が発見された場合には、迅速に除染を行う必要がある。汚染を比較的早く発見した場合は、ペーパータオル等で吸い取り、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬などを用いて段階的に除染する。この手順が一般的である。なお、除染作業に当たっては使用手袋の亀裂やピンホールなどに注意して、身体への二次汚染を起こさないようにすること。完全な汚染除去ができない場合は、汚染の範囲、測定値及び汚染した月日をマジックインクなどで印して、汚染している部位を明確にする。また、人が近寄らないように縄張りなどをして汚染の拡大を防ぐことも、放射線被ばく防止、汚染防止措置の適切な方法である。

4.2.2 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 及び同第 30 条の 27、医薬発第 188 号通知第二（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。

本剤の投与量は、患者の体表面積によって変わる。投与量、作業時間、線源との距離により、放射線診療従事者の外部被ばく線量を算出した結果を表 3 に示す。本剤の国内治験での投与量は、 $925\text{MBq}/\text{m}^2$ ^{注)} と設定された場合、平均 $1,610\text{MBq}$ (体表面積： 1.74m^2)、最大 $2,109\text{MBq}$ (体表面積： 2.28m^2) になると想定されるが、安全側として、標識調製操作時に取り扱う $1,850\text{MBq}$ を 2 回 ($3,700\text{MBq}$) 使用するという条件で算出した。線量評価に用いる実効線量率定数は、表 1 の $0.00263 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ を用いた。4.1 に従って、外部被ばく線量を低減するための防護措置を必ず講じること。

注) 米国で実施中の第 I 相臨床試験における最大投与量は、 $925\text{MBq}/\text{m}^2$ とされている。

表3 医療従事者の外部被ばく線量

作業の 段階	実効線量 (1例当たり)			皮膚の線量 (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)	等価線量限度 (皮膚)
準備	20	50	0.00218	20	1.0	5.46	放射線診療従事者：50mSv/年 100mSv/5年 妊娠する可能性のある女性： 5mSv/3月	500mSv/年
投与	20	50	0.00218	20	1.0	5.46		

従事者の1週間当たりの内部被ばくによる実効線量 (mSv/週) E は、「平成12年12月26日厚生省告示第398号¹³⁾」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¹⁵⁾)

$$E = e \times I$$

ここで、 e は実効線量係数 (mSv/Bq)、 I は1週間につき吸入摂取した診療用放射性同位元素の数量 (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 (cm³/h)

C ：1週間当たりの空気中平均放射能濃度 (Bq/cm³)

t ：作業時間/週

$$C = A \times \text{飛散率} \times 1 \text{ 週間の使用日数} / (V \times 10^6 \times 8 \text{ (h)} \times 1 \text{ 週間の排気設備の稼働日数})$$

A ：1日の最大使用予定数量 (Bq)

V ：室内の排気量 (m³/h)

排気量 V (m³/h) で8時間/日運転するものとする。

本剤の場合、 A ：3,700MBq (2,109MBq 投与時の使用最大量)、飛散率：0.001、1日の室内の排気量：560 (m³/h) × 8 (h)、1週間の使用日数：1日 (本剤の使用日数)、1週間の排気設備の稼働日数：5日、作業時間：20分 (0.333h)、 e (⁹⁰Yを吸入摂取した場合の実効線量係数)： 1.6×10^{-6} (mSv/Bq) とする。1週間当たりの内部被ばくによる実効線量 E (mSv) は以下の通りとなる。

$$C = 3,700 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 1.65 \times 10^{-4} \text{ (Bq/cm}^3\text{)}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.333 \times 1 = 65.93 \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 1.6 \times 10^{-6} \times 65.93 = 1.05 \times 10^{-4} \text{ (mSv)} = 0.105 \text{ (}\mu\text{Sv)}$$

4.3 教育訓練

4.3.1 放射線安全取扱いに関する講習会による教育訓練

本治験での本治療法は、対象となる癌患者の治療及び放射線治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切と判断される患者のみに実施されるものである。さらに、本治験にて本治療法を実施する病院等においては、本治療法に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する知識の習得が必要であることから、本治験を実施するにあたって指名される放射線安全管理責任者等は、本治療法と同一核種の⁹⁰Yを用いたRI内用療法に係る放射線安全管理の面から、日本核医学会及び関連学会が開催する「イットリウム-90標識抗CD20抗体を用いた放射免疫療法の安全取扱講習会」を受講しておかなければならない。安全取扱講習会での放射線安全管理としては次の内容を含む。

- ・法令、届出事項及び退出基準
- ・内用療法用放射性医薬品の安全管理
- ・放射線測定及び放射性廃棄物の安全管理について

また、調剤に携わる医師又は薬剤師も安全取扱講習会を受講しておくことが望ましい。なお、放射線安全管理責任者は、安全取扱講習会を受講していない調剤に携わる医師又は薬剤師に対しては、本治療法を理解し、放射線の安全管理や患者への対応等についての知識を深めるための教育訓練を実施しておくこと。

4.3.2 本剤の調製に関する教育訓練

本治療法では治験を実施する施設において薬剤の調製を行う必要があり、投与には95%以上の標識率が得られたものを用いることになっている。⁹⁰Yを用いたRI内用療法の放射線安全管理に係る安全取扱講習会の受講に加え、本剤を調製する前に、放射線安全管理責任者等及び調製を担当する医師又は薬剤師は、治験依頼者による「標識調製手順書」等に基づいた薬剤調製のトレーニングを受けておく必要がある。

4.3.3 教育訓練の記録

放射線安全管理責任者は、本治験で実施した教育訓練の実施記録を作成すること。実施記録は少なくとも2年間保管することとする。

4.4 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^{注1)}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^{注1)}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^{注2)}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義務づけるものではないとしている。これが、“放射性医薬品を投与された患者の退出について”の指針の趣旨である。

注 1) 「治療を受けている」とは、医薬発第 188 号通知において、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又は治療目的の診療用放射性同位元素（放射性医薬品及び放射性治験薬（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 2 条第 17 項に規定する治験の対象とされる薬物））若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素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への放射線の被ばく線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えるおそれがある場合と示されている。

注 2) ただし書きの「適切な防護措置及び汚染防止措置」については、同通知において次の解釈が示されている。

- イ) 放射線治療病室から一般病室等に退出させる場合には、他の患者が被ばくする実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルト以下であること。
- ロ) 診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を体内に挿入して治療を受けている患者から、当該診療用放射線照射装置又は当該診療用放射線照射器具が脱落した場合等に伴う適切な措置を講ずること。
- ハ) 放射性医薬品を投与された患者に対しては、放射線治療病室等からの退出に際し、医薬安発第 70 号通知の退出基準に係る患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。

4.4.1 放射性医薬品を投与された患者の退出基準について

退出基準（医薬安発第 70 号通知）は、治療患者の QOL の確保、及び公衆ならびに介護者の放射線に対する安全確保に係る指針として発出された。これは医療法施行規則第 30 条の 15 第 1 項に規定する“ただし書き”の解釈として通知された。退出基準の骨子は概ね次の通りである。

- 1) 適用範囲：放射性医薬品を投与された患者が病院等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・帰宅する場合。
- 2) 退出基準：「抑制すべき線量基準」として、公衆は、1 年間につき 1mSv^{注1)}。介護者は、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件当たり 5mSv^{注2)}と定めた^{注3)}。

具体的には次の (1) から (3) の何れかに該当する場合、退出・帰宅を認めている。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射エネルギーが次の表に示す放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。

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の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から1メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

治療に用いた核種	患者の体表面から1メートルの点における 1センチメートル線量当量率 (μ Sv/h)
ヨウ素-131	30 ^{*3)}

*3) 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。

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

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

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊(アブレーション)治療 ^{*4)}	1110 ^{*5)}
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 ^{*6)}	12.1 ^{*7)} (72.6) ^{*8)}

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

*5) 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。

*6) 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。

*7) 1 投与当たりの最大投与量。

*8) 1 治療当たりの最大投与量。

3) 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。

- (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
- (3) 前項 2) の (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（以下省略）

4) 注意事項

- (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。
- (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。
- (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放射線の安全確保並びに放射線の安全管理に関して、放射線関連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。

注 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）⁴⁾（1 年について 1mSv の実効線量。ただし特別な事情においては、定められた 5 年間にわたる平均が年 1mSv を超えないという条件付きで、単年ではもっと高い値も容認されることがある）を採用する。なお、現在、国内法令には取り入れられていないが、新勧告の ICRP Publication 103（2007 年）¹⁶⁾に記載されている値も変更されていない。

注 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線量について、ICRP Publication 73（1996 年）「医学における放射線の防護と安全」⁵⁾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）⁶⁾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。」と勧告している。

注 3) 医薬安発第 70 号通知と同時に発出された事務連絡（退出基準算定に関する資料：平成 10 年 6 月 30 日厚生省医薬安全局安全対策課）¹⁷⁾において、当時わが国でよく用いられている放射性医薬品に係る積算 γ 線量（投与患者からの放射性物質の体内における推移は、核種の物理的半減期のみ考慮した場合の、線源から 1m の距離における積算線量）は、放射性医薬品 8 核種のうち、I-131（投与量 1, 110MBq、被ばく係数 = 1）が 20mSv を超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02~0.28mSv（被ばく係数 = 1）であったことから、治療目的に使用される放射性医薬品を投与された患者についての退出基準が設定された。

4.4.2 退出基準の評価に係る諸因子について

1) 被ばく係数^{注)}：患者と接する時間、患者との距離及び放射線量は、外部被ばく線量の要素となる。従って、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子とされた被ばく係数は、患者と関わりあう程度によって設定されている。

(1) 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5 が合理的とする報告がある¹⁷⁾。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研究においても、当該被ばく係数は 0.5 を用いるのが適当としている¹⁸⁾。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 が採用された。

(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 の採用が妥当とする報告¹⁷⁾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 が採用された。

注) 被ばく係数：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に対する、患者と接する時間と距離を考慮し、患者以外の第三者が実際に受けると推定される積算線量の比。

4.5 投与後の注意事項

4.5.1 本剤投与患者の退出について

本マニュアルでは、「4.4 放射性医薬品を投与された患者の退出について」を踏まえて、本治験において本剤の投与患者を RI 管理されている施設等から実際にどのように退出させるのかの基準について解説する。

4.5.1.1 本剤投与患者から第三者への被ばく線量

介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量は、本剤投与患者体内の放射性物質から放出される放射線による外部被ばくと、患者の排泄物等の汚染による内部被ばくの両方からの被ばくがある。以下に第三者が被ばくする線量の複合的評価を行う。

4.5.1.2 外部被ばく線量の評価

4.5.1.2.1 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

本剤を投与した患者から患者以外の第三者が被ばくする外部被ばくの線量率の算出式

$$I = A \times C \times F_a \div L^2 \quad (5.2.1)$$

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率 [μ Sv/h]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C : ^{90}Y の実効線量率定数 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] ; 2.1.1 表1の値 0.00263
[μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹]を用いる。

F_a : 実効線量透過率 (複数のしゃへい体がある場合は、各しゃへい体の透過率の積の値を全透過率とする)

L : 線源から評価点までの距離 [m]

4.5.1.2.2 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量

本剤を投与した患者からの第三者が継続して被ばくする場合の積算実効線量の算出式

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \quad (5.2.2)$$

ここで、

E : 第三者が被ばくする積算実効線量 [μ Sv]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C : ^{90}Y の実効線量率定数 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] ; 2.1.1 表1の値 0.00263 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹]

T : ^{90}Y の物理的半減期

f_0 : 被ばく係数 (介護者 ; 0.5、介護者以外の公衆人 ; 0.25)

4.5.1.2.3 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

- 1) 本剤を投与された患者の退出・帰宅後に第三者が被ばくする積算線量の算定は、患者の体表面から1mの距離における実効線量率により評価する。
- 2) 本剤を投与された患者体内の放射能の実態は、 ^{90}Y の物理的半減期と本剤の体内動態を加味した実効半減期に依存する。しかしながら、生物学的半減期はヒトの個体差や疾患の程度にも大きく影響されるため、本剤投与後の第三者の積算線量の評価にあたっては、安全側の物理的半減期のみに基づく評価を行う。
- 3) 本剤の国内治験の用法用量として、患者の体表面積当たりの放射エネルギーとして最大925MBq/m²を静脈内に単回投与が想定されている。ここで患者の体表面積は、以下の

Du Bois の式¹⁹⁾ を用いて算出され、本邦における 20 歳以上男性の平均の身長及び体重 (表 4) からは 1.74m^2 となる。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = 71.84 \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \times 10^{-4}$$

表 4 本邦における 20 歳以上男性の平均の身長及び体重 (2014)²⁰⁾

	調査人数	平均値	標準偏差
身長	2,751 人	167.2cm	7.1cm
体重	2,747 人	65.8kg	11.1kg

ここで、本邦における 20 歳以上の男性の身長及び体重は正規分布すると仮定した場合、身長 190cm・体重 100kg (+3SD 以下) 以下の割合は、全体の 99%に相当することになり、この場合、Du Bois の式にて算出される体表面積は 2.28m^2 となる。従って、本剤投与患者により第三者が被ばくする積算線量の試算に用いる本剤の投与量として、安全側の当該体表面積を用いて計算した $2,109\text{MBq}$ を用いる。

4.5.1.2.4 本剤投与患者からの介護者及び公衆の外部被ばく積算線量の試算

本剤の投与患者から 1 メートルの距離における介護者及び公衆の外部被ばくによる積算線量の推定

1) 介護者の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 2,109[\text{MBq/回}] \times 0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \times 1.443 \times 24[\text{h/d}] \times 2.67[\text{d}] \times 0.5 \times 1[\text{回/治療}] \\ &= 256.4[\mu\text{Sv/治療}] \end{aligned}$$

なお、

2,109[MBq/回] : 本剤の患者当たりの 1 回の最大投与量

0.5 : 介護者の被ばく係数

0.00263[$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] : ^{90}Y の実効線量率定数

2.67[d] : ^{90}Y の物理的半減期

1[回/治療] : 治療患者の投与回数

2) 公衆の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 2,109[\text{MBq/回}] \times 0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \times 1.443 \times 24[\text{h/d}] \times 2.67[\text{d}] \times 0.25 \times 1[\text{回/治療}] \\ &= 128.2[\mu\text{Sv/治療}] \end{aligned}$$

なお、

0.25 : 公衆の被ばく係数

4.5.1.3 内部被ばく線量の評価

本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。患者から排泄された⁹⁰Yは、本剤から分離し、イットリウム⁹⁰の化学的性質を考慮すると不溶性の化合物の形で存在すると推定されるが、本剤から分離せずに可溶性のキレート化合物の形で存在し続け、再処理後に飲料水として利用される可能性も否定できない。従って、第三者の経口摂取による内部被ばく線量の推定にあたっては、患者に投与した放射能の全てが河川に流出され、かつ、⁹⁰Yが水溶性の状態が存在すると仮定して試算した。なお、評価モデルとしては、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を用いた。

- ・ 淀川水系の平均流量：およそ 4.1[T リットル/年]
- ・ 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）²¹⁾
- ・ わが国の総人口：約 127,515 千人（平成 24 年）²¹⁾
- ・ 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.99% (0.11)
- ・ わが国での切除不能非小細胞肺癌の患者数（2023 年）：36,428[人/年]
- ・ 上記のうち、本剤の投与患者を 1 割以下と推定：3,643[人/年]
- ・ 大阪圏で、治療対象となる患者数：3,643×0.11=401 人（人口比で計算）
ただし、0.11 は大阪圏の人口比。さらに、2,109MBq の本剤を患者 1 人当たり年 1 回投与すると仮定する。
- ・ 大阪圏の患者に対する、本剤の総投与放射エネルギー：
2,109[MBq/回]×1[回/人]×401[人]=845.7[GBq]
全ての本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。
- ・ 河川中の本剤濃度：
845.7[GBq/年]÷4.1[T リットル/年]=0.206[Bq/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剤の摂取量（1 日 2 リットル飲用すると仮定）²²⁾：
0.206[Bq/リットル]×2[リットル/日]×365[日/年]=150.4[Bq/年]
- ・ 上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量：
150.4[Bq/年]×2.7×10⁻⁶[mSv/Bq]÷4.1×10⁻¹ [μSv/年]
ただし、2.7×10⁻⁶[mSv/Bq]は、⁹⁰Y の経口摂取による実効線量係数¹³⁾。
- ・ 1 年間における内部被ばく線量の 0.4 μSv は、ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1mSv の 0.1%以下である。

4.5.1.4 外部及び内部被ばく線量の複合的評価

$$\text{介護者の被ばく線量} = 256.4 [\mu\text{Sv}] + 0.4 [\mu\text{Sv}] = 256.8 [\mu\text{Sv}]$$

$$\text{公衆の被ばく線量} = 128.2 [\mu\text{Sv}] + 0.4 [\mu\text{Sv}] = 128.6 [\mu\text{Sv}]$$

このように、2,109MBq の本剤を投与された患者から介護者及び公衆が被ばくする積

算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量（介護者：5mSv/件、公衆：1mSv/年）を下回った。ここで、2,109MBqは国内治験として想定されている患者の体表面積当たりの放射エネルギー（最大925MBq/m²、単回投与）に基づき、患者の体表面積が2.28m²（身長：190cm、体重：100kg）の場合を想定したものであり、わが国における大多数の患者に適用可能であると考えられる。この場合、本剤を投与された患者の退出基準を満たすものとみなされる。従って、この投与患者は、退出に関する安全指針に適合するので、本剤の投与後直ちにRI管理されている施設等からの退出・帰宅が可能とされる。

ただし、退出・帰宅を認めた場合、書面及び口頭で日常生活等における放射線安全の確保を図る注意・指導をすることが義務付けられている。従って、家族及び患者に対して説明し、同意したことを示す記録の保管が必要となる。

4.5.1.5 本剤投与患者のRI管理されている施設等からの退出に係る基準

本剤を用いた切除不能又は根治的照射不能の進行性・転移性非小細胞肺癌等の治験においての本剤投与患者の退出に係る基準は、以下の条件が満たされている場合とする。

1) 治療に用いた核種：⁹⁰Y

2) 投与量：2,109MBq

1回の最大投与量。ただし、本治療法は、患者の体表面積（m²）当たり最大925MBqの本剤を単回投与することにより行う。

4.5.1.6 家族（介護者）及び公衆への外部被ばくの評価例

日常的な様々な状況における患者からの外部被ばく線量を以下の条件で算出し、表5に示した。ここでは、本剤の投与量(A)を2,109MBq（最大投与量）、実効線量率定数(C)を0.00263μSv・m²・MBq⁻¹・h⁻¹（⁹⁰Yからのベータ線による、原子番号20のターゲットに対する制動放射線の実効線量率定数）⁷⁾、物理的半減期を2.67日とした。

表5に示されるように、患者から1mの距離で毎日6時間接した場合（被ばく係数0.25）の家族（介護者）の被ばく線量は、0.128mSvとなり、通常の接触では公衆の許容線量である1mSv/年を超えないと見積もられる。

表5 様々な状況における患者からの外部被ばく線量の算出例

	距離 (m)	時間 (時間/日)	頻度 (回/週)	被ばく線量 (mSv)
家庭内で接触	1	6	7	0.128
同室での就寝	1	8	7	0.171
職場の第三者	1	8	5	0.122
通勤時の第三者	0.3	1	5	0.170

4.6 患者・家族（介護者）への指導

本治療法を受けた患者並びに家族へは臨床的な情報提供や注意を行うとともに、退出にあたって患者の家族（介護者）・公衆への本治療法に伴う不要な被ばくを防止することが必要である。なお、投与された放射能による周囲への影響は、患者への身体的接触や身近での介護を行っても、家族（介護者）の外部被ばく線量は、抑制すべき線量の基準以下である。

ただし、投与後の一定期間は、長時間にわたる接触や近距離での接触は避けるように指導する。これは、医薬安発第 70 号通知で定められている投与量及び線量率による退出基準が患者との接触条件に基づいているためである。例えば、公衆の被ばくは、患者との接触条件を、1m 離れた地点で第三者が 1 年間で患者から受ける放射線被ばくの 25%（患者から 1m の距離で 1 日 6 時間接触した場合に相当する）であるとしている。これを超えるような時間や近距離での接触は避けるように指導する。

また、本剤のヒトでの体内動態データは、現在米国で進行中の第 I 相臨床試験において評価中であるが、本剤の投与後一定期間、体液（主に血液）、尿及び糞便に比較的高い放射能が存在する可能性がある。

従って、以下に示す注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書を以て、投与前に説明し、第三者に対する放射線被ばく低減策や汚染防護措置に対して理解を得ておく必要がある。

4.6.1 本剤投与後 3 日間の注意事項

投与後一定期間は、血液、尿等に比較的高い放射能が存在するため、特に、投与後 3 日間は、以下の注意点を患者に指導し徹底させる。

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血した場合の血液は、トイレッ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着用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、触れた個所を直ちに石鹸でよく洗うこと。
- ④ 性行為は控えること。また、投与後 12 ヶ月間は避妊すること。
- ⑤ 家族、配偶者、子供、公衆と長時間にわたる接触や近距離での接触をできるだけ避けること（特に小児及び妊婦との接触は最小限にすること）。
- ⑥ できるだけ毎日シャワーを浴びること。なお、入浴する場合は 1 人で最後に入浴し、入浴後は直ちに浴槽などを洗浄すること。
- ⑦ 十分な水分を摂取すること。

【洗濯物の取り扱いに関する注意】

- ① 投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時洗

濯はさけること。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を行うこと。

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 男性患者の排尿は座位で行うこと。
- ② 便器及び床面に糞・尿がこぼれた場合、トイレットペーパー等できれいに拭き取り、トイレに流すこと。
- ③ 使用後の便器等の洗浄水は2回程度流すこと。
- ④ 排尿・排便後の手は石鹼でよく洗うこと。
- ⑤ 患者の血液等の体液、排泄物、又は嘔吐物に触れた場合の手及び皮膚は、必ず石鹼で洗い、十分水洗すること。

4.6.2 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

オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対しては、投与後早期(1週間を目途)では、以下の注意が必要である。

なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿バッグを取り扱う時には、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。

【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)】

- ① 尿失禁がありオムツを使用する患者においては、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 患者が放射線治療病室等から退出後も導尿カテーテルを使用する場合、尿バッグ中の尿はトイレに捨て、水を2回流し、処理後はよく手を洗うこと。
- ③ 入院患者ではカテーテル蓄尿バッグ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】

- ① 家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れ、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こと。
- ② 院内においてオムツ等の感染性廃棄物を廃棄する場合には、「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)(平成13年3月初版,平成16年3月改訂2版)」²³⁾を参考にすること。

4.7 医療従事者への注意事項

本治療に携わる医療従事者は、本マニュアル及び本剤の体内動態について十分理解した上で、前述の放射線防護に関する原則を患者・家族等に分かりやすく説明すること。また、本治療に関する専門知識を有する医師は、医療従事者に対して適切な教育訓練を実施し、当該医療機関における協力体制の充実に努めること。なお、緊急の医学的処置が必要な場合は患者等の人命確保を旨として、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場合がある。

投与後一定期間は血液や尿等に比較的高い放射能が存在する可能性があるため、特に患者の介護に従事するものは、投与後3日間は以下の点に注意する。

- (1) 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は使い捨ての手袋を着用する。
- (2) 患者の排泄物や血液等に触れた場合や作業後は、よく手を洗う。
- (3) 患者の排泄物や血液等で汚染された衣類等は、他の人の衣類と別に洗濯する。

5 医療用放射性汚染物の廃棄について

^{90}Y で汚染された物は、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同施行規則第30条の11の規定に基づいた各施設の廃棄施設に保管廃棄し、同施行規則第30条の14の2第1項の規定に基づいて厚生労働省令で指定されたものに廃棄を委託することができる。現在は廃棄の委託を受ける者として、日本アイソトープ協会が唯一指定されている。日本アイソトープ協会では、医療用放射性汚染物の廃棄を各施設から受託するにあたって、RI廃棄物の廃棄委託規約²⁴⁾に基づいて集荷を行っている。

^{90}Y の使用に伴い発生する廃棄物は、その他の核種によって汚染されたRI廃棄物とは分別することとなっているため、専用の ^{90}Y 廃棄物収納容器（青色）に収納する。なお、可燃物、難燃物、不燃物の種別ごとに分別する必要はない。本剤のバイアル残液についても、RI排水設備に流さないで、そのままバイアルごと青色の ^{90}Y 廃棄物収納容器に収納することが可能である。容器は50Lドラム缶（緑色・難燃物）に収納し保管廃棄設備で保管廃棄する。詳しくは日本アイソトープ協会のパンフレット「RI廃棄物の集荷について」及び「 ^{90}Y によって汚染された医療RI廃棄物の分別収納について」（付録E）を参照すること。

オムツや尿バッグなどの人体からの排泄物や血液などの付着したものは、日本アイソトープ協会では集荷できないので注意が必要である。なお、患者が使用したオムツなどの取扱いについては、関係学会が取りまとめた「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」（日本核医学会、（社）日本医学放射線学会、（社）日本放射線技術学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会）²³⁾を参考にすること（付録F参照）。

参考文献

- 1a). 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 0511 第 1 号 厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）
- 1b). 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. 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23H0205.html>
3. ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No.1-4, 1988
4. ICRP Publication 60, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 21, No.1-3, 1991
5. ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol. 26, No.2, 1996
6. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, (1996)
7. 放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル、(公財)原子力安全技術センター、東京 (2015)
8. ICRP Publication 30 Part 2, 作業者による放射性核種の摂取の限度 Part 2, 53-56, 1982
9. 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000050.html>
10. 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）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47F04101000041.html>
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）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S38/S38F04510005.html>
12. 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）
13. 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）
14. 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)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）
http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf
15. 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、東京（2004）
16. ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007

17. 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/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
18. 越田吉郎, 古賀佑彦ら, 外部被曝線量に基づく ^{131}I 治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
19. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916; 17:863-71
20. 厚生労働省 国民健康・栄養調査 身体状況調査
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippou21/eiyouchousa/keinen_henka_shintai.html
21. 日本の統計 2014, 総務省統計局, 2014 年
<http://www.stat.go.jp/data/nihon/back14/index.htm>
22. Guidelines for drinking-water quality, Vol. I Recommendations, WHO (2008)
23. 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）（平成 13 年 3 月初版, 平成 16 年 3 月改訂 2 版）、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（平成 13 年 3 月初版, 平成 16 年 3 月改訂 2 版）、日本核医学会、(社) 日本医学放射線学会、(社) 日本放射線技術学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会
<http://www.jsnm.org/files/pdf/guideline/2012/k-41-2-11.pdf>
24. RI 廃棄物の集荷について
<http://www.jrias.or.jp/waste/cat1/202-01.html>

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っている。

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

放射線防護の考え方や基本となる数値基準を検討し勧告する委員会で、1928年に設立された。委員会には、関連する各分野の専門家から構成される主委員会と5つの専門委員会及びタスクグループなどがある。ICRP 勧告で示された防護の考え方、数値基準等は、世界各国の放射線防護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 ($T_{p1/2}$) : 放射性物質において、放射エネルギーが最初の 1/2 になるまでに要する時間をいう。

生物学的半減期 ($T_{b1/2}$) : 生体中又は特定の組織に取り込まれた物質が、代謝、排泄などの生物学的プロセスによって、摂取した時点における量の 1/2 にまで減少する時間をいう。

実効半減期 ($T_{e1/2}$) : 放射性物質が体内に入った場合、物理的半減期と生物学的半減期により、体内での放射能が半分になるまでの時間をいい、以下の関係にある。

$$1/T_{e1/2} = 1/T_{p1/2} + 1/T_{b1/2}$$

アルファ線 (α 線) : 放射線の一種で、陽子 2 個と中性子 2 個からなるヘリウムの原子核と同じ構造の粒子。物質を通り抜ける力は弱いが、衝突した相手を電離する能力が高い。

ベータ線 (β 線) : 放射線の一種で、電子又は陽電子であるが、普通「 β 線」という場合は、負電荷をもった電子の流れを指す。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へいできる。

制動放射線 : 電子などの荷電粒子が原子核の近傍を通過するときに、その電界によって減速され、その際失ったエネルギーを光子 (電磁波) として放出する。このように電子と強い電磁界との相互作用によって光子 (電磁波) が放出される現象を制動放射といい、放出される電磁波を制動放射線という。 β 線の遮へいを行う場合、遮へい材の原子番号が大きくなるほど、制動放射線の放出割合が高くなるので、内側に原子番号の小さい遮へい体を、外側に原子番号の大きい遮へい体を置く。

線量当量 : 放射線防護の分野で使われ、主として微量放射線の確率的影響に関して、人体に対する影響 (危険度) を表す放射線の量。人体が放射線を受けた時、その影響の度合いを測る物差しとして使われ、単位は、Sv (シーベルト)。1Sv

とは、放射線の照射により物質 1kg につき 1J のエネルギーを与えられるときの線量当量を言う。等価線量などの総称。

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量を表す用語。

外部被ばく：放射線源が体外にあって放射線だけが体に照射された場合の被ばく。体外照射ともいう。主として γ (X) 線、中性子線のように透過力の大きい放射線が問題となる。

内部被ばく：放射線源が呼吸、経口又は経皮的に生体内に取り込まれて起こる被ばく。 α 線や β 線などの透過力の小さい放射線が問題になる。

GM 計数管サーベイメータ：細い中心線の張られたガスカウンタであり、前面に厚さ約 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 程度の雲母で覆われた窓を持つ。窓にはアルミニウム製 (約 $1\text{g}/\text{cm}^2$) の保護用キャップがかぶされており、 γ 線 (X 線) 測定時はキャップを付けたまま測定し、低エネルギー γ 線や β 線を測定するときは、キャップを取り外して測定する。主として β 線放出核種の表面汚染検査に用いられる。 γ 線 (X 線) の線量率を測定するようにデザインされたものもある。

シンチレーション式サーベイメータ： γ 線用 (NaI シンチレータ)、 β 線用 (プラスチック) や α 線用 (ZnS) がある。 γ 線用 (NaI シンチレータ) のエネルギー特性は 0.2~0.5 と悪いので、cps から $\mu\text{Sv}/\text{h}$ への換算は校正エネルギー (^{60}Co 、 ^{137}Cs) と異なるエネルギーの γ 線を測定する場合、指示値に校正定数を掛けないといけない。感度は 0.5~200 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ と高い。

線量率：照射線量、吸収線量、実効線量などの放射線の単位時間あたりの放射線の線量をいう。線量は、放射線の線量をいい、吸収線量 (Gy)、線量当量 (Sv)、実効線量 (Sv) などがある。

1cm 線量当量 (率)：放射線被ばくによる、がん、白血病の発症及び遺伝的影響を評価する基本量は防護量と呼ばれる等価線量や実効線量であるが、これらの値は一般的には測定できない。ICRU (国際放射線単位測定委員会) は測定によって評価する線量として 1cm 線量当量などの実用量を提案した。直径 30cm の人体軟部組織の密度をもつ球形ファントム (ICRU 球) の表面から半径方向に 10 mm の深さにおける線量が 1cm 線量当量と呼ばれ、実効線量の安全側の近似値とされる実用量である。1cm 線量当量の SI 単位は J/kg (ジュール毎キログラム) であるが、通常は固有の名称として実効線量と同じ Sv (シーベルト) が使われる。

70 μm 線量当量：ICRU 球の表面から半径方向に 0.07 mm の深さにおける線量が 70 μm 線量当量であり、皮膚の等価線量の評価に適用される実用量である。単位は、1cm 線量当量と同様に、通常は固有の名称として Sv が使われる。

実効線量率定数 ($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)：線源強度 1MBq の点線源から 1m の距離における 1 時間当たりの実効線量。

線量限度：放射線被ばくの制限値として、設定された線量の限度。現行法令の線量限度は、ICRP 1990年勧告に基づいて定められたもので放射線業務従事者に対する実効線量の限度は、50mSv/年、かつ5年間で100mSv、公衆に対しては、1mSv/年となっている。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：放射線の種類やエネルギーを問わず、共通の尺度で放射線の人体影響を表現できる量として国際放射線防護委員会（ICRP）が1990年勧告で導入した量が防護量と呼ばれるもので、ある臓器・組織に着目して評価した防護量が等価線量（Equivalent dose）である。各臓器・組織の放射線による平均吸収線量に、放射線の種類とエネルギーによる影響の違いを補正する放射線加重係数を乗じたものが等価線量となる。複数の線種の放射線を被ばくする場合は、それぞれの放射線による等価線量の総和がその臓器・組織の等価線量となる。等価線量のSI単位はJ/kg（ジュール毎キログラム）であるが、通常は固有の名称として実効線量と同じSvが使われる。

実効線量：被ばくした臓器・組織の等価線量にその臓器・組織の放射線感受性を表わす係数である組織加重係数を乗じた線量を全臓器・組織について積算した線量で、全身が均等に被ばくした場合の影響の大きさを表す指標に用いる防護量。実効線量のSI単位はJ/kg（ジュール毎キログラム）であるが、通常は固有の名称として等価線量と同じSvが使われる。

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当たって用いられる係数。

通知（平成13年3月12日医薬発第188号）で定められており、排気中及び空気中の両算定ともに以下の係数を使用。

気体（ガストラップ装置を使用する場合）	10^{-1}
気体（上記以外の場合）	1
液体又は固体	10^{-3}

透過率：排気中の放射性同位元素の濃度算定にあたって用いられるフィルターを透過する係数。

HEPA フィルター	
気体（含ヨウ素）	1
液体又は固体	10^{-2}
チャコールフィルター	
ヨウ素（厚さ5cm）	10^{-1}
（厚さ2.5cm以上5cm未満）	2×10^{-1}

実効線量透過率：実効線量透過率 F_a は、しゃへい体がない場合の実効線量 E_0 に対するしゃへい体がある場合の実効線量 E の比： $F_a=E/E_0$ 。

被ばく係数：着目核種の点線源（患者）から 1m の距離の場所に無限時間（核種がすべて崩壊するまでの時間）滞在したときの積算線量と、実際に第三者が患者から受けると推定される線量の比。

医療用放射性汚染物：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。

Bq（ベクレル）：放射能の強さを表す単位で、1 秒間に壊変する原子核の数で表す。放射能の強さには、かつてはラジウム 1g の放射能の強さを表すキュリー（記号 Ci）という単位が用いられていた。1 キュリーは 3.7×10^{10} ベクレルに等しい。

β 線の特徴と放射線量の測定

β 線測定の概要

^{90}Y は β 線だけを放出する核種であり、放射線測定も β 線測定に適したものをいなければならぬ。また、 β 線の物質に対する透過力はそのエネルギーに大きく依存するため、同じ β 線であっても高エネルギー β 線と低エネルギー β 線とでは選択する測定器、測定方法等に相違点が多い。 ^{90}Y が放出する β 線の最大エネルギーは 2.28MeV であり、高エネルギー β 線である。ここでは、 ^{90}Y の使用に伴って実施する放射線管理、品質管理に有効な放射線測定器とその使用にあたっての留意点等について記述する。

なお、放射線防護機器全般にわたる測定機器の一覧としては、日本アイソトープ協会発行の『放射線防護用設備・機器ガイド』がある。

β 線測定の特徴

β 線は放射性核種の壊変に伴って原子核から放出される高エネルギーの電子線であり、マイナスの電荷を持った荷電粒子である。 β 線のエネルギーは核種に固有の最大エネルギー (E_{MAX}) で表わされるのが一般的であるが、実際に放出される電子のエネルギーは、0 から E_{MAX} までの間に広がる連続スペクトルである。このことは γ 線のエネルギーがひろがりのない線スペクトルであることと異なり、測定上においても十分に留意しなければならないことである。すなわち、高エネルギー β 線といっても、低エネルギーの β 線成分 (中には 0 に近いものもある) も含まれているわけであり、そのような低エネルギーのものは、測定試料自身、試料容器、測定用ジグ、測定器入射窓等による減弱が大きい。同じ試料を測定しても、試料容器を変えただけで全く違った結果となることもある。

β 線 (荷電粒子) が原子と相互作用を起こして十分なエネルギーを原子に与えると、軌道電子が原子から飛ばされて電子と陽イオン (電子を失った残りの原子) の対となり (電離)、 β 線の軌跡に沿って多数の電子と陽イオンの対が生成される。また、原子または分子を基底状態からエネルギーの高い状態に押し上げることがあり (励起)、励起された原子または分子は極めて短時間の内に基底状態に戻るが、そのとき余剰のエネルギーが光として放出される (発光)。このような荷電粒子の電離現象から生じる電子-イオン対の電荷と発光現象から生じる光が放射線検出の基本となり、それを応用した GM 計数管、比例計数管、液体シンチレーション検出器、プラスチックシンチレーション検出器等が β 線検出器として一般的に利用されている。

β 線の物質との相互作用には電離、励起の他、荷電粒子が原子核のクーロン場の影響を受けると進行方向を曲げ、エネルギーを失う。失われたエネルギーは電磁波 (制動放射線) として放出される。制動放射線放出によるエネルギー損失の割合は入射粒子の質量の 2 乗に反比例し、入射粒子のエネルギーに比例する。すなわち、 ^{90}Y のように高エネルギーの軽い粒子 (電子) を放出する場合には、制動放射線放出によるエネルギー損失の寄与がかなりの割合を占めることとなる。このことは放射線検出にも利用できることであり、本来 γ (X) 線測定用にデザインされた電離箱や NaI (Tl) シンチレーション検出器等も制動放射線を測定することにより β 線測定にも有効な測定器となる。それでも γ 線放出核種の γ 線放出割合 (分岐比) と比較すると β 線の制動放射線への変換率は低いため、検出感度が高いとは言い難いが、数十 MBq の放射能を測定する場合には十分な感度を有している。すなわち電離箱は汚染検査や排水放射能濃度測定等の低放射能測定には不向きであるが、投与数量の測定等には、測定試料調製が簡単で、測定再現性が極めて安定していることから利便性の高い測定器である。

測定器の種類と特性

施設、設備、物品等の放射性表面汚染検査

^{90}Y による放射性表面汚染の測定には、 β 線用サーベイメータ等の可搬形測定器を用いて測定対象表面を走査しながら測定する直接測定法と表面をろ紙等でふき取り、ろ紙等に付着した放射能から表面汚染を定量的に推定する間接測定法とがある。間接測定法による測定には、GM 計数管やプラスチックシンチレーション検出器等の β 線用サーベイメータを用いてもよいが、検出感度を上げるために液体シンチレーション計数装置、ガスフロー計数装置、GM 計数装置、プラスチック

クシンチレーション計数装置等、設置型の計数装置が一般的に用いられる。

放射性表面汚染の評価法については、JIS Z 4504：2008「放射性表面汚染の測定方法－ β 線放出核種（最大エネルギー0.15MeV以上）及び α 線放出核種」に詳しく述べられているので参考になる。

空気中、排気・排水の放射能濃度測定

空気中の放射能濃度の測定

人が常時立ち入る場所における空気中の放射能濃度の測定は、通常ルームガスモニタやルームダストモニタと呼ばれる可搬型のモニタが用いられる。部屋の空気をサンプラーと呼ばれる吸引器を用いてサンプリングし、吸引した空気をそのまま通気式の電離箱に取り込んで測定するものがルームガスモニタと呼ばれ、吸引した空気中のダスト（塵埃）をフィルタに捕集して、フィルタに捕集された放射能を測定するものが通称ルームダストモニタと呼ばれる。ルームガスモニタでは電離箱の中に空気試料を取り込むために、 α 線及び β 線に対して高い感度を示し、感度は低いものの γ 線に対しても感度がある。それに対してルームダストモニタと呼ばれる市販の製品にはプラスチックシンチレーション検出器が搭載されているものが多く、 γ 線にも感度はあるが主たる測定対象は β 線である。

排気中の放射能濃度測定

排気中の濃度測定は β （ γ ）線ガスモニタ及び/又は β 線ダストモニタにより測定する。放射線測定器を用いて測定することが著しく困難な場合は計算によって求めることができるが、その場合には、使用数量、使用条件、排気能力等を確認しておかなければならない。

排水中の放射能濃度測定

排水中の濃度測定には排水モニタが用いられ、連続的にあるいはバッチ処理によってサンプリングされ測定される。なお、 γ 線用排水モニタだけが設置されている施設では、 β 線用モニタを追加設置する必要がある。また、 β 線用モニタを追加せずに、貯留槽から測定試料をサンプリングして適切な放射線測定器で排水中の放射能濃度をマニュアル測定する方法もある。この場合の放射線測定器としては、上述の液体シンチレーション計数装置、GM計数装置、比例計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置等が利用できる。

投与数量（放射能）の測定

放射性表面汚染検査及び排気・排水中の放射能濃度測定は放射線防護上の測定であるから、事故がない限り放射能は極めて低い。これに対して投与数量等を対象とする放射能は100MBqを超えるものであり、同じ β 線測定であっても、使用する測定器は異なる。また、放射線防護における測定では、濃度限度を超えていないことを確認することが目的であるように、それほど高い測定精度は求められていないのに対して投与数量の測定には、ある程度の測定精度が要求される。このため、GM計数装置、比例計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置は原則的に不向きである。 ^{90}Y の β 線を直接測定する液体シンチレーション計数装置と、二次的に発生する制動放射線を測定する井戸形電離箱（放射能キャリブレータ）及びNaI（Tl）シンチレーション計数装置が有効である。実際の医療現場での投与に際してその数量を測定するには、井戸形電離箱が最も適している。

標識率の測定

本剤は、医療現場において標識調製後に投与されるので、抗体に結合しなかった ^{90}Y をITLC-SG（Instant Thin Layer Chromatography-Silica Gel）で分離操作後、ITLC-SGストリップを2つに切断し、各々の放射能を測定する。抗体に結合した ^{90}Y 放射能の全放射能に対する割合（標識率）を算出し、標識率が規格に適合していることを確認した上で使用することにより、有効かつ安全な投与が可能になる。

この場合に用いる放射線測定器としては、NaI（Tl）シンチレーション計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置等がある。ITLC-SGストリップに滴下できる放射能は最大でも

500kBq 程度であり、低放射能測定になることから、井戸形電離箱は不向きである。どの測定器を用いる場合でも常に同じ条件で測定することが必要であるが、特に NaI (Tl) シンチレーション計数装置を用いる場合には、二次的に発生する制動放射線を測定するため、エネルギー校正は測定の前度確認しなければならない。NaI (Tl) シンチレーション検出器を用いた γ ウェルカウンタと呼ばれる井戸形の計数装置が最も適しているが、 γ ウェルカウンタは計数効率が高く、数え落としが発生する場合があるので、必要に応じて適切に希釈された試料を用いなければならない。一般的に使用されている γ ウェルカウンタを用いる場合には、標識調製液を生理食塩液で適切に希釈する必要がある。

標識率は、二分割した ITLC-SG ストリップを同一条件で測定した計数値の比から計算されるので、二分割した ITLC-SG ストリップの両方の計数値が直線性を示す範囲内で収まるように、標識調製液の希釈倍数を設定しなければならない。

本剤による治療が実施されるには、事前に ^{111}In 標識抗体を投与してシンチグラムを得ることが想定されており、 ^{90}Y 標識抗体である本剤の場合と同様に ^{111}In 標識抗体調製液の標識率を測定し、標識率が規格に適合していることを確認する必要がある。この場合に用いる放射線測定器としても γ ウェルカウンタが適切であり、標識率を測定する場合には試料の適切な希釈が必要となる。

使用場所等の線量測定

診療用放射性同位元素の使用に当たっては、管理区域内の人が常時立ち入る場所、管理区域境界、敷地の境界、居住区域等における空間線量、あるいは患者の退出時の放射線量や放射線診療従事者等の作業者の個人被ばく線量などを定期的若しくは必要に応じて測定しなければならない。場の空間線量については周辺線量としての 1cm 線量当量 $H^*(10)$ で、被ばく線量は個人線量当量としての 1cm 線量当量 $H_p(10)$ で校正された測定器を用いて測定する。

空間線量を測定対象とする測定器は、電離箱又は NaI (Tl) シンチレーション検出器などのシンチレーション検出器を検出部としたサーベイメータが利用される。使用場所など、比較的線量率の高い場所での測定には電離箱が向いており、管理区域境界や敷地境界などの線量の低いところでは感度の高い NaI (Tl) シンチレーションサーベイメータが有効である。また、1週間、3月間などの一定期間における積算線量を評価するには、上記のサーベイメータで測定した一瞬の線量率（一般的に単位は $\mu\text{Sv/h}$ で表わされるが、実際は数～数十秒の時定数における積算線量）を基に期間中の積算線量を適切に算定すればよいが、積算線量を測定できる測定器を用いることもある。

個人線量計には直接被ばく線量を表示するものと一定期間装着の後に読み取り装置で被ばく線量を算定するもの（パッシブ形と呼ばれる。）があり、パッシブ形のは、一般的に個人線量測定サービス機関に依頼して被ばく線量を読みとる。直接被ばく線量を表示するものはポケットなどに入れて測定するので、直読式ポケット線量計などとも言われ、最近では Si などの半導体を利用したものが多く使われている。パッシブ形線量計はフィルムバッジが主流であったが、最近では蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネセンス線量計などが使われている。

イットリウム-90 放射線測定器

放射性表面汚染検査に用いる放射線測定器									
直接測定法(サーベイメータ使用)					間接測定法(スミア法)				
GM 計数管式			シンチレータ式		電離箱式	サーベイメータ	シンチレータ式		
γ線用	β線用	β(γ)兼用	プラスチックシンチレータ	NaI(Tl)シンチレータ		β(γ)兼用	プラスチックシンチレータ	液体シンチレータ	
×	○	○	○	×	×	○	○	○	○

排気・排水の放射線管理に用いる放射線測定器							
排水の測定					排気の測定		
連続測定		適宜測定			連続測定		
γ線用水モニタ	β線用水モニタ	GM 計数装置	プラスチックシンチレーション計数装置	液体シンチレーション計数装置	ガスモニタ		ダストモニタ
					β(γ)線用	γ線用	β線用
×	○	○	○	○	○	×	○

投与数量(放射能)の測定に用いる放射線測定器						
β線測定装置				制動放射線測定		
液体シンチレーション計数装置	GM 計数装置	比例計数装置	プラスチックシンチレーション計数装置	NaI(Tl)シンチレーション計数装置	ウエル型電離箱計数装置	
△	×	×	×	○	○	

標識率の測定に用いる放射線測定器						
β線測定装置				制動放射線測定		
液体シンチレーション計数装置	GM 計数装置	比例計数装置	プラスチックシンチレーション計数装置	ウエル型 NaI(Tl)シンチレーション計数装置	ウエル型電離箱計数装置	
○	○	○	○	○	×	

低放射能測定になるので、ウエル型電離箱は不向きです。

放射性医薬品使用記録簿

病院

製品名		核種 ⁹⁰ Y	入荷日	受領者	備考 廃棄容器 No.
総放射能	濃度	容量	保管廃棄		
検定日時		有効期限	放射能	担当者	
製造(Lot)番号		会社名	保管 廃棄 日		

期間	届出最大使用予定数量	合計使用数量	予定数量との%
1 日	MBq	MBq	%
1 月間 (月)	MBq	MBq	—
3 月間 (月 ~ 月)	MBq	MBq	%
年間	MBq	MBq	%

核種:

	年/月/日	使用量		残量		所属	使用者	診療科	患者名	使用目的及び備考
		MBq	ml	MBq	ml					
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										

確認者

印

付録C 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録の見本

イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を投与された患者の退出に関する記録の見本

退出記録表

(平成 年度-No.)

※この帳簿は最終記載日から2年間保存すること。

	患者名	年齢 性別	投与日時	投与量 ¹⁾	退出日時	線量率 計数率	患者等への説明内容 ²⁾	確認者	備考
1		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
2		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
3		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
4		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
5		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
6		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
7		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
8		男・女 歳	月 : 日	MBq	月 : 日	μ Sv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		

1) イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液投与後の退出に係る基準：2, 109MBq 最大投与量

(イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を用いる RI 内用療法の治療適正使用マニュアルより)

2) 被験者用の説明資料を用いて、イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を用いた治療に関する薬剤の説明及び投与前後の注意、投与後の患者の遵守事項について説明を行った場合に、 をチェック (✓) する。

イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の調製

1. 調製

治験では、設定されている体表面積あたりの投与量（放射能）に基づき、投与量（放射能）は患者の体表面積より患者ごとに決定する。ここで、塩化イットリウム溶液バイアルの放射能は検定日時で 1,850MBq/mL と設定されていることから、1,400MBq を超える投与量（放射能）の場合は、以下のステップ②～⑤の調製を 2 回分行い、それぞれの標識率を確認後、1 本の注射筒に必要量（放射能）を採ることで本剤を調製する。

①準備

本剤の調製にあたっては、標識作業を開始する前に常温に戻し、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂面等で拭く。⁹⁰Y の減衰表及び表示された検定日時における放射能から、塩化イットリウム溶液 (⁹⁰Y) の放射能濃度 (MBq/mL) を算出し、1,480MBq (投与時) となる溶液量 (mL) を求めておく。

②ステップ 1

調製用無菌バイアルを遮へい容器にセットし、通気針を刺す。

抗 P カドヘリン抗体溶液バイアルから、適切な容量の注射筒を用いて 1mL の抗体溶液を無菌的に採取し、遮へい容器中の調製用無菌バイアルへ緩やかに添加する。

③ステップ 2

遮へいされた 1mL の注射筒を用いて、1,480MBq の塩化イットリウム溶液を遮へい容器中の調製用無菌バイアルに添加し、調製用無菌バイアルから通気針を抜いた後、遮へい容器ごと軽く混和する。

④ステップ 3

40℃に設定したホットラベラーに遮へい容器ごと調製用無菌バイアルをセットし、990 秒間静置状態で加熱する。加熱終了後、ホットラベラー内で放冷する。

⑤ステップ 4

放冷後、調製用無菌バイアルに通気針を刺し、総容量が 10mL となるように調製用緩衝液を添加する。

2. 標識率の算出

本剤の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出し、標識率が 95%未満である場合には投与しないこと。

①ステップ 1

本剤用の薄層板 (ITLC-SG strip) を準備する。1mL の展開溶媒 (生理食塩液) を展開用バイアルに分注する。

②ステップ 2

室温下、1mL 用注射筒を用いてイットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液を少量分取し、約 5 μ L を薄層板の原線上にスポットする。

③ステップ 3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置 (薄層板の下端から 5cm) まで溶媒を展開する。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。

④ステップ 4

展開後、薄層板を切断位置 (Cut line) で切断する。分離された薄層板 No. 1 (下部) 及び薄層板 No. 2 (上部) を各々測定用チューブに入れ、ガンマカウンタなど適切な放射線測定機器 (測定エネルギー範囲: 例えば 140~1,000keV) により 1 分間のカウント数を計測する。

⑤ステップ 5

得られたカウント数から以下の式を用いて標識率を算出し、95%以上の値が得られた場合

に適合とする。標識率が 95%未満の場合には再度測定を行う。再測定の結果、標識率が 95%未満の場合には投与に用いない。

$$\text{標識率 (\%)} = \frac{\text{薄層板 No.1 のカウント数}}{\text{薄層板 No.1 のカウント数} + \text{薄層板 No.2 のカウント数}} \times 100$$

3. 投与方法

標識調製後、使用まで室温にて適切に保管する。なお、標識後 8 時間以内に使用すること。また、イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。

①ステップ 1

調製用無菌バイアルの放射エネルギーを適切に校正された放射線測定機器にて測定する。調製用無菌バイアルに通気針を刺し、注射筒に患者ごとの投与量（放射能）を採り、通気針を外す。薬液採取後の調製用無菌バイアルの放射エネルギーを前述の放射線測定機器にて放射エネルギーを測定し、薬液採取前後の放射エネルギーの差分より、注射筒中の採取放射エネルギーを算出する。必要に応じて注射筒中の薬液量を患者に投与する放射エネルギーに調整する。なお、1,400MBq を超える投与量（放射能）の場合は、標識調製した 2 本の調製用無菌バイアルから 1 本の注射筒に採る。

②ステップ 2

イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液の投与は 0.22 μ m のインラインフィルターを介し、10 分以上かけて直接静脈内に投与する。投与後、生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静脈内投与することで静注ラインをフラッシュする。

^{90}Y によって汚染された医療 R I 廃棄物の分別収納について

1. 分別収納対象の R I 廃棄物

「ゼヴァリン イットリウム（抗悪性腫瘍剤・放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体）」及び「イットリウム-90 標識抗 P-カドヘリン抗体注射液」の使用に伴って発生する ^{90}Y によって汚染された医療 R I 廃棄物（以下、「 ^{90}Y 廃棄物」という）であって、排気フィルタを除くもの。

2. ^{90}Y 廃棄物の収納方法（付図参照）

(1) 専用の内容容器への収納

- ① ^{90}Y 廃棄物の分別収納は内容容器単位になります。 ^{90}Y 廃棄物は ^{90}Y 以外の核種（ ^{89}Sr 及び ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl 等）によって汚染されたものの混入が無いように分別し、専用の「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」（青色）に収納してください。
- ② ^{90}Y 廃棄物は、可燃物, 難燃物, 不燃物の種別ごとに分別する必要はありません。同一の「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」に収納してください。
- ③ 医薬品使用後にバイアル瓶中に薬液が残った場合、液をバイアル瓶から抜く必要はありません。残液が入ったバイアル瓶等は、そのまま「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」に収納することが可能です。

(2) 500 ドラム缶（緑色）への収納方法

- ① 「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」は、500 ドラム缶（緑色・難燃物）に収納してください。
- ② 「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」は、 ^{90}Y 以外の核種（ ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl 等）によって汚染された難燃物を収納した廃棄物収納内容容器、または、 ^{89}Sr のみによって汚染された廃棄物を収納した「 ^{89}Sr 廃棄物収納内容容器」と同一の 500 ドラム缶（緑色・難燃物）に収納することが可能です。

3. ^{90}Y 廃棄物収納内容容器の借用方法

[R I 廃棄物容器借用申込書（医療）]の「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」申込み欄に必要な数量をご記入の上、お申込みください。[R I 廃棄物容器借用申込書（医療）]をお持ちでない場合は、下記の〈お問い合わせ先〉までご連絡ください。

※ 「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」は 2 個単位（ダンボール箱入り）の貸与となります。

※ 「 ^{90}Y 廃棄物収納内容容器」の配送は、お申込みいただいてからお届けまで、1 ヶ月程かかる場合があります。

4. 廃棄物料金

^{90}Y 廃棄物の廃棄物料金は、難燃物の廃棄物料金を適用します。

5. その他

上記以外の事項については、当協会で定めた「R I 廃棄物の廃棄委託規約」によるものとします。

〈お問い合わせ先〉

公益社団法人日本アイソトープ協会

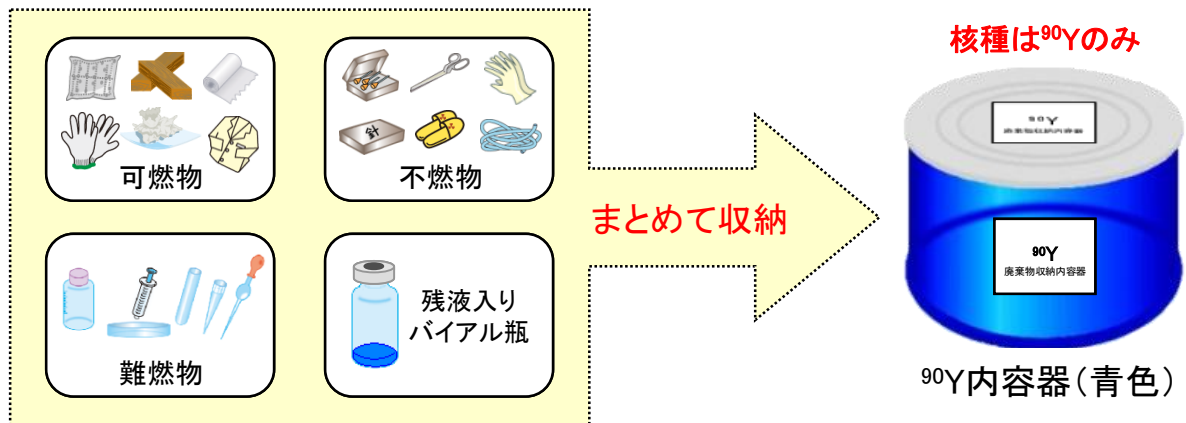
環境整備部 環境整備課

TEL : 03-5395-8030 FAX : 03-5395-8630

^{90}Y によって汚染された廃棄物の収納方法

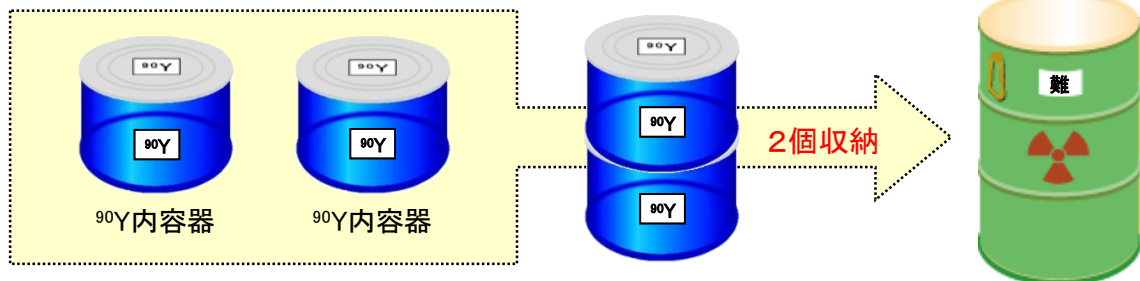
(1) ^{90}Y 廃棄物収納容器(以下「 ^{90}Y 容器」という)への収納

- ◆ ^{90}Y によって汚染された「可燃物」、「難燃物」、「不燃物」、「残液入りバイアル瓶」は分別せずに専用の容器(青色)に収納してください。

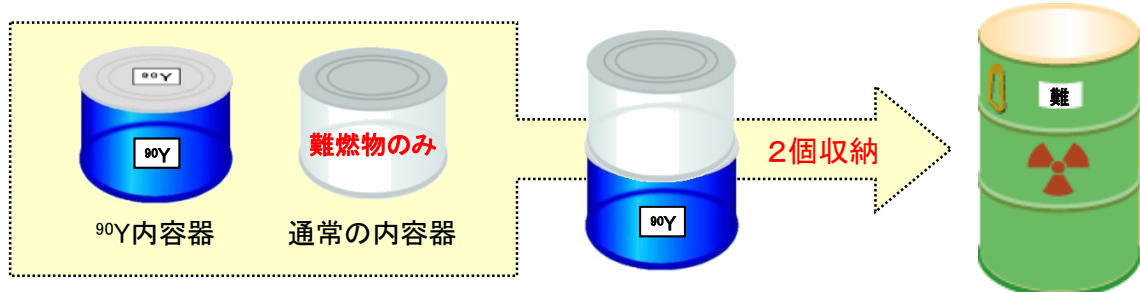


(2) 難燃物用ドラム缶(緑色)への収納

- ◆ ^{90}Y 容器のみの場合



- ◆ ^{90}Y 容器とその他の核種が入った通常の内容器(白色・難燃物)の場合



※ ^{90}Y 容器と組み合わせて同一のドラム缶(難燃物)に収納可能な内容器は次の通り。

- ^{90}Y 容器(青色)
- ^{90}Y 及び ^{89}Sr 以外の核種で汚染された難燃物を収納した内容器(白色)
- ^{89}Sr 内容器(緑色)

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)

平成 13 年 3 月 初版, 平成 16 年 3 月 改訂 2 版

日本核医学会
(社) 日本医学放射線学会
(社) 日本放射線技術学会
日本核医学技術学会
医療放射線防護連絡協会

「廃棄物処理および清掃に関する法律」では、放射性物質および放射性物質により汚染された物は産業廃棄物業者の集荷対象から除外されています。そのため放射性医薬品を投与された患者のオムツ等の感染性廃棄物から放射線が検出されますと産業廃棄物業者に引き取りを拒否されることとなります。

放射線診療従事者は、核医学診療が安全であることを事前の安全確認と作業中の計測により確認しています。しかし、国民の中には「放射線」というだけで不安を感じる方がいることも事実です。

したがって、医療における放射線管理に携わる放射線診療従事者は、核医学診療の有用性を示すだけでなく、日常診療の現場はもとより、廃棄物に至るまで放射線を安全に管理していることを具体的に示すことで国民の理解を得る必要があります。放射線診療従事者が放射線を適切に管理していることを示すことは、長い間の懸案である固体状放射性廃棄物のクリアランス（廃棄物に含まれる放射性物質が一定レベル以下であることが検認できた場合には、規制の範囲外とする）の制度化についての社会の理解を得るために不可欠です。

そこで関連学会等が中心になって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を作成しました。

つきましては、各医療機関におかれましては、放射性医薬品の使用に係わる放射線管理に関して、下記の基本的事項を再確認するとともに、別紙の「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」を参考にして、貴院において必要な措置を講じることをお勧めします。

記

I. 汚染防止の基本

核医学診療に携わる医療従事者は、放射性医薬品を投与された患者さんからの廃棄物は、放射能によって汚染されている可能性があることを認識する必要があります。廃棄物処理施設において、感染性廃棄物に含まれるオムツ、尿パック、三方活栓などから放射線が検出され、その引き取りが拒否された事例もありますので、核医学診療を行う医療従事者は、関係者に廃棄物の取扱い上の注意を徹底し、そのことを認識させ、適切な対応を指示して下さい。

II. 放射線管理の基本

放射線管理の基本は、事前の安全評価とその測定による確認です。「病院から出された感染性廃棄物からは放射線が検出されない」ことを示すために、放射能の有無をきちんと測定して下さい。また、測定結果を記録し、その記録を 2 年間保存しておいて下さい。

III. 放射線安全管理システムの構築

施設内に適切な放射線管理組織を置き、放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の管理を含め、核医学診療の安全確保に必要な事項を定めて、確実に実施して下さい。

IV. 核医学検査の安全性

1年間継続して、オムツなどの患者さんから出される廃棄物を取り扱ったとしても、医療廃棄物からの放射線被ばくはごく微量で、看護師など職員の安全性は担保されており、たとえ妊娠していたとしても健康への心配はありません。

また、このことによる一般公衆への被ばくも無視できる線量です。

以上

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

平成 13 年 3 月 初版, 平成 16 年 3 月 改訂 2 版

日本核医学会
(社) 日本医学放射線学会
(社) 日本放射線技術学会
日本核医学技術学会
医療放射線防護連絡協議会

1. はじめに

本マニュアル作成の目的は、放射線が検出される可能性があるオムツ等の具体的な管理の手法を示すことにより「放射線が検出される廃棄物を医療施設から外に出さない」ことにあります。

核医学検査を実施している施設は、本マニュアルを参考にして、関係者のコンセンサスを得た上で、施設の状況に合わせた管理手順を定めて対応されることをお勧めします。

2. 核医学の検査の前に

2.1 オムツ使用の有無

放射性医薬品を投与する際、必要に応じて、オムツの使用の有無を適切な方法でおたずね下さい（患者さんに不快感を与えないように配慮して下さい）。検査依頼書に患者のオムツ使用に関する記入欄を設け、診療科の協力をお願いする方法もあります。

2.2 Tc-99m 製剤等への変更

患者の診断、治療に支障のない場合は、オムツをしている患者の核医学検査は、短半減期の Tc-99m 製剤等を用いた検査に変更して下さい。また、他病院等よりの紹介患者さんのオムツにも注意してください。* これまでの報告では廃棄物から検出されたのは Tl-201, Ga-67 がほとんどです。

* 別紙 1 に検査の依頼をした施設（患者さんを送ってくれた施設）への放射線管理指導書の一例を示しました。

3. 放射性医薬品の投与

放射性医薬品の静脈内投与は留置した点滴路（三方活栓を含むライン）を用いず新しい血管を使用して下さい。使用した点滴路は放射性廃棄物になると考えられます。

4. 核医学検査の後で

オムツ等の感染性廃棄物から明らかにバックグランドレベルを超える放射線が検出されないことを確認して廃棄して下さい。オムツのみならず尿パックからも放射線が検出されることがあります。

5. 廃棄物管理の方法

管理手法には「集中管理（出口管理）」と「個別管理」のふたつがあります。施設の事情に合わせて、どちらかを選択して下さい。場合によっては、ふたつの手法を併用することも考えられます。なお、「個別管理」の場合には、もれが生ずる可能性がありますのでご注意下さい。

5.1 集中管理（出口管理）

この手法は、病院全体で発生する感染性廃棄物のすべてについて、廃棄業者に引き渡す前の放射能の有無をチェックする方法で、多くの施設に適しています。以下に管理手順の一例を示します。

- (1) 廃棄物業者へ引き渡す予定のすべての廃棄物収納箱（感染性）を、引き渡す前に放射線機器で測定し、バックグランドレベルであることを確認の上、その結果を記載する。確認した廃棄物収納箱は、通常の手順に従い業者へ引き渡す。
- (2) バックグランドレベルであることが確認できない廃棄物収納箱は、確認できるまで保管し、(1)の手順に従う。

5.2 個別管理

5.2.1 この手法は、個々の患者さんの状況を個別に把握し、オムツ等をしている患者さん、すなわち廃棄物中に放射性物質の混入が予想される患者さんのみを対象として、看護スタッフ等の協力を得て行う方法です。

- (1) 病院内で定めた一定期間（要回収期間）は、放射性医薬品投与患者から出される感染性廃棄物回収袋に入れて、病棟内の一時保管場所（人が立ち入ることの少ない汚物室などとし、職員および患者さんへの被ばく防護にご配慮下さい）に保管する。
- (2) 一時保管した廃棄物回収袋を、院内で定めた廃棄物保管場所に回収し、廃棄物収納箱に入れ保管する。
- (3) 一定期間の保管後、廃棄物収納箱を放射線測定器で測定し、バックグランドレベルであることを確認の上、その結果を記録する。確認した廃棄物収納箱は通常の手順に従い業者に引き渡す。
- (4) バックグランドレベルであることが確認できない廃棄物収納箱は、確認できるまで保管し、(3)の手順に従う。

5.2.2 回収期間の目安

実際の取扱いに当たっては、オムツ等の回収期間の目安が必要であることから、廃棄物の管理を実施した数施設の実測経験に基づき、下表に核種ごとの回収期間の目安を示します。ただし、患者さんの排泄物等にバックグランド以上の放射性物質が混入する期間は、投与した放射性医薬品の種類、投与量、体内動態、個人差等によって相当のバラツキがありますので、放射能測定機器にて測定して下さい（医療廃棄物から検出された放射能は、ほとんどが Tl-201, Ga-67 でした）。

オムツ等の病棟における回収期間の目安	
核種	期間
Tc-99m	投与した日
I-123	24 時間
Tl-201	7 日
Ga-67	7 日

5.2.3 保管場所

個別回収した廃棄物の保管場所や、バックグランドレベルであることが確認できない廃棄物収納箱の保管場所、保管方法および管理手法等は施設の状況によって各施設で定めて下さい。

6. 放射線測定時の留意点

6.1 推奨する測定器

- (1) シンチレーション式サーベイメータ
この測定器は、カットオフレベルが 50keV のものを使用して下さい。
(カットオフレベルが 100keV のものは、Tl-201 に対して感度が数分の一になっていることを考慮して、測定値を換算・評価して下さい。)
- (2) GM 管式サーベイメータ
この測定器は、GM 管自体が破損しやすいため必ず外観を確認してから、過去のデータと比較するなど正常に作動しているか確認して下さい。

- (3) 半導体式サーベイメータ
この測定器は、半導体検出器を用いており、小型で軽量です。なお、カットオフレベルが 50keV のものを使用してください。
- (4) 電離箱式サーベイメータ
この測定器は、応答に時間がかかるため時間をかけて測定して下さい。
- (5) 出口管理用測定装置
出口管理用測定装置が数社から発売されました。簡便に測定できます。

6.2 測定器の確認とバックグラウンド

- (1) 電池容量、HV 確認し、次に実際の放射性物質を測定し、正常に作動するか確認して下さい。
- (2) 測定場所のバックグラウンド等を測定して、過去のデータと比べて異常な値になっていないかなど、正常に測定できているかを確認して下さい。
- (3) バックグラウンドは、一般的に 0.04~0.15 $\mu\text{Sv/h}$ 程度ですが、測定する場所や測定器によっても異なります。測定する近くに他の放射性物質がないことを確認した上で測定し、変動範囲を考慮し、バックグラウンドを決定して下さい。
- (4) 出口管理用測定装置では、装置の使用説明書に従って下さい。

6.3 測定上の注意点

- (1) 6.1 で推奨する測定器のうち、できる限りシンチレーション式サーベイメータ、GM 管式サーベイメータまたは半導体式サーベイメータを使用して下さい。
- (2) 測定は可能な限り廃棄物収納箱の表面で行って下さい。汚染防止のため測定器の検出器部分をビニール等で被覆して用いることをお勧めします。
- (3) 時定数を適度に長く設定し、時間をかけて（時定数の 3 倍程度）測定して下さい。早く移動させると検出できない場合や誤った値を表示する場合があります。

7. 記 録

感染性廃棄物等の測定・管理状況を記録し、その記録を 2 年間保存して下さい。
「廃棄物処理確認表」の一例（別紙 2 参照）を示しておきます。

8. 看護師等の病院職員の理解と協力を得るために

看護師等の職員の方々に対しては、参考になる資料を提供するなどして、適切な説明を行って下さい。その際、以下の基本的な事項については、よく理解されるまで説明することをお勧めします。

- (1) 核医学検査の有用性
核医学検査は、画像診断および治療の一分野として高い評価を得ており、患者さんにとって有益な検査であること。
- (2) 放射線の基礎知識
- (3) 放射線の影響
オムツ等の取扱いによって受ける放射線量は、ごく微量で病院職員、一般公衆への放射線の影響はないこと。*

* オムツをしている患者さんの核医学検査が毎日 2 件あるとして、看護師などの病院職員の受ける放射線量は、多く見積もっても 1 年間に 26 μSv です。自然放射線による被ばくの 5 日分にも満たない線量です。このガイドライン（マニュアル）に従い適切に取り扱った場合には、オムツ等の取扱いによる看護師等の病院職員や廃棄物業者、一般公衆への被ばくについてはまったく心配ありません。

9. 注意事項

放射性医薬品を投与された患者さんから生じる廃棄物（オムツ等）を管理するに当たっては、以下の点に注意して下さい。特に、個別管理を採用する場合には注意が必要です。

- (1) 看護師等の職員に十分な教育を行って下さい。
- (2) オムツ等を回収される患者さんが差別されないように配慮して下さい。
- (3) 患者さん、家族（介護者）および他の患者さんに無用な誤解や不安を与えないように配慮して下さい。

10. 各施設における対応

このマニュアルを参考として各施設において対応を図るに当たっては、放射線診療の実務担当者だけでは困難ですので、何らかの組織（例えば放射線安全委員会等）を設け、施設全体としての取り組みが必要です。

(別紙 1)

他の施設入院オムツ使用患者さんの核医学検査後の連絡書 (案)

本日、貴院からご紹介戴きました入院患者 ○川○雄 様の核医学検査を行いました。
 ○川○雄 様は、オムツ等 (尿パック) を使用していました。
 検査には放射性医薬品を使用しました。使用した放射性医薬品の一部が患者さんの排泄物に含まれます。
 微量の放射能ですので安全ですが、以下の点に留意されますようお願いいたします。

1. 今回の検査に使用しました放射性医薬品には、放射性核種が含まれます。しかし、これらの放射性核種は比較的短い半減期であるため、減衰保管が放射線防護上有効です。下に示す日数を目安にオムツ等 (尿パック) を回収し、保管した後、十分放射能が減衰したことを確認して通常の処理を行ってください。
2. オムツ交換等による看護師等の被ばくはごく微量で健康への心配はありませんが、感染なども考えられますので、必ず手袋を使用して処理を行ってください。
3. 交換したオムツ等はビニール袋などに入れ保管してください。オムツ等を保管のため集める期間は、下記に示す回収期間 (放射性医薬品投与時より) の目安に従ってください。
4. また、保管の期間の目安 (放射性医薬品投与時より) に従い、廃棄物の放射能レベルがバックグラウンドを超えないことを確認後は通常の方法により処理してください。

核種	回収期間 (投与時より)	保管期間 (投与時より)
Tc-99m	投与当日	3 日
I-123	24 時間	3 日
Tl-201	7 日	14 日
Ga-67	7 日	14 日

なお、本件に関してのご質問等は、下記までご連絡ください。

○○病院 核医学検査部門 電話 ○○○○

(別紙 2)

感染性廃棄物処理確認表 (記入例)

測定器具： X T S - 0245

核医学責任者： 東京 次郎

廃棄年月日	廃棄個数	測定結果 ($\mu\text{Sv/h}$)	バックグラウンド 値 ($\mu\text{Sv/h}$)	備考
Hyy/7/12	26	0.06~0.07	0.07	花山 異常なし
Hyy/7/14	20	0.06~0.07	0.06	花山 異常なし
Hyy/7/16	27	0.06~0.07	0.07	山田 異常なし
Hyy/7/18	15	0.06~0.07	0.08	佐藤 異常なし
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		
		—		