

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

新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の
基準策定のための研究

(19IA1004)

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 細野 眞

令和3 (2021) 年3月

目 次

I. 総括研究報告	
新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究	1
細野　眞	
II. 分担研究報告	
1-1. アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成	27
細野　眞	
1-2. ルテチウム-177標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討	61
細野　眞	
1-3. アクチニウム-225標識抗ヒトカリクリイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討	141
細野　眞	
1-4. 医療に用いられるTh-227に関する海外の規制状況の調査	195
細野　眞	
2. 医療放射線防護の国内実態に関する研究	232
山口　一郎	
3. 放射線治療における放射線防護の基準作成	275
高橋　健夫	
4. 放射線診断・IVRにおける放射線防護の基準策定	310
赤羽　正章	
5. アスタチン-211 (^{211}At) 標識MABG療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療 (RI内用療法) における治験適正使用マニュアル案の作成	314
東　達也	
6. 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成	349
松原　孝祐	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	358

令和2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）
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」

(19IA1004)

(研究代表者：細野 真)

総括研究報告書

研究代表者 細野 真 近畿大学医学部放射線医学教室 教授

研究分担者 山口一郎 国立保健医療科学院 上席主任研究官

高橋健夫 埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科 教授

赤羽正章 国際医療福祉大学医学部放射線医学 教授

東 達也 量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門

放射線医学総合研究所 部長

松原孝祐 金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授

研究要旨

【目的】令和2年度（2020年度）において本研究は、放射線診療が国民の健康と命に大きな利益をもたらしている一方で、高度化・複雑化している現状に即して、新規および既存の放射線診療を安全かつ有効に実施するための放射線防護の基準や指針を明確に示すことを目的とする。【方法】医療における放射線防護の国内外のデータ収集と調査解析によって、新しい放射線診療の導入、既存の放射線診療への対応に必要な法令上の措置や安全管理基準を検討した。課題は次の通りである。1-1 アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成、1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討、1-3 アクチニウム-225 標識抗ヒトカリクレイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討、1-4 医療に用いられるTh-227に関する海外の規制状況の調査、2 医療放射線防護の国内実態に関する研究、3 放射線治療における放射線防護の基準作成、4 放射線診断・IVRにおける放射線防護の基準策定、5 アスタチン-211 (^{211}At) 標識MABG療法：転移性悪性褐色細胞腫

に対する新規核医学治療（RI 内用療法）における治験適正使用マニュアル案の作成、
6 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成。【結果および考察】アルファ
核種を含めた核医学治療（RI 内用療法）の退出基準と適正使用マニュアル、行政機関
に相談される事例を中心とした放射線診療の国内実態の諸課題、放射線治療における
線量計の校正、IVR 従事者の水晶体線量の低減、などの課題について基準・指針を検
討し、多職種の放射線診療従事者に対する研修プログラムとコンテンツを作成・公開
した。【結論】最先端の放射線診療を開発し推進するために、あるいは既存の放射線
診療に対応するために、放射線防護の枠組みの整備に向けて本研究班で種々の専門家
が多角的な視点から検討したことは極めて意義が大きい。新しい放射線診療も既存の
放射線診療も、放射線防護の原則や科学的エビデンスに基づいて基準や指針を作成す
るという点では違いは全く無いとも言えるであろう。

A. 研究目的

本研究は、放射線診療が国民の健康と命に大きな利益をもたらしている一方で、高度化・複雑化している現状に即して、新規および既存の放射線診療を安全かつ有効に実施するための放射線防護の基準や指針を明確に示すことを目的とする。

新たな放射性医薬品・放射線診療機器などの放射線診療の手法が次々に臨床に導入さ
れて医療に大きく貢献しているが、それらを安全かつ有効に使用するための基準や指針
が不可欠であり、さらに既存の放射線診療の手法についても医療の変化に伴って新しい
基準や指針が必要とされる場合がある。また 2019 年 3 月に公布され 2020 年 4 月に施行
された医療法施行規則の改正によって診療用放射線の医療被ばくに関する安全管理が
定められたことは時代を画するできごとであった。期を同じくして 2020 年 7 月には医
療被ばく研究情報ネットワーク (J-RIME) が「日本の診断参考レベル (2020 年版)」(Japan
DRLs 2020) を加盟学協会とともに公表した。2015 年 6 月に公表したわが国初の診断参
考レベル (Japan DRLs 2015) を改訂したものである。このような診療用放射線の医療被
ばくに関する安全管理の動向に対応する一環として、さまざまな関連学会等が診療用放
射線の安全利用のための院内指針のひな形を作成・提供している。さらに一部の関連学
会等によって放射線診療従事者に向けた研修プログラム・コンテンツの作成・提供もな
されて有効に活用されているが、なお、明快で実行しやすい研修プログラム・コンテン
ツを求める声も強い。本研究班として研修プログラム・コンテンツを検討して提供する

ことは法令改正に沿った要件を放射線診療従事者の間で確実に実施へ導く一助になると考えられる。

放射線診療においては国際的な基準や指針とのハーモナイゼーションも重要である。国際放射線防護委員会（ICRP）、国際原子力機関（IAEA）、世界保健機関（WHO）等の国際機関によって医療における放射線防護の基準や指針が示され、最近では ICRP Pub 135（2017、診断参考レベル DRLs）、同 139（2018、IVR 従事者被ばく）、同 140（2019、核医学治療）、IAEA SSG46（2018、医療全般）などが代表的なものである。このような国際的な基準や指針を調査して国内制度においてどのように対応するべきかを検討することは欠かせない。

本研究代表者は ICRP 第 3 専門委員会委員を 2017 年から務め、委員会の中に設置された新しい勧告を策定するためのいくつかの ICRP タスクグループメンバーとしても活動している。また国内の Japan DRLs 2015 の設定では J-RIME 診断参考レベルワーキンググループ主査、現在は J-RIME 代表を務めており医療における放射線防護の取り組みに実績を持っている。本研究に先立つ厚労科学研究費補助金研究では、アルファ核種を含めた核医学治療（RI 内用療法）の退出基準と適正使用マニュアル、エックス線診療室の漏えい線量の算定評価法、放射線診療室でのエックス線装置の同時曝射、可搬型 PET 装置の MRI 室での使用、前立腺癌のヨウ素-125 密封小線源療法の退出基準などについて検討し、放射線診療の有効で安全な運用のための基準や指針を示してきた。

本研究では令和 2 年度（2020 年度）において、核医学治療（RI 内用療法）については、間もなく国内承認の見通しであるルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液の適正使用マニュアルと退出基準、国内で開発されているアスタンチン-211 を用いた核医学治療（RI 内用療法）の治験における適正使用マニュアル、海外から導入されるアクチニウム-225 標識抗ヒトカリクリエン 2 抗体の治験における適正使用マニュアル、などの安全管理基準の作成に取り組む。またトリウム-227（Th-227）で標識された放射性医薬品の国内導入に向けて、トリウム、特に医療に用いられる Th-227 に関して海外での利用と規制の状況を調査する。医療放射線防護の国内実態に関しては、行政機関に相談される事例を中心に、医療現場への視察やインタビュー調査により実態を把握し、合理的な放射線防護のあり方を検討し、対象としては、粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用、X 線 CT 装置の遮蔽評価法、核医学施設での排水設備からの線量評価、などを取り上げる。放射線治療については、各施設において実施される放射線量出力の測定に利用される基準となる電離箱線量計・電位計（基準線量計）の適切な点検及び校正のあり方について取り組む。放射線診断・IVR については、新たな水晶体等価線量限度を法令へ取り入れて、令和 3 年 4 月に施行することとな

り、これに対応して防護メガネと顔面の間の空間線量分布の実測方法について検討する。放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成については、医療法施行規則が改正されて診療用放射線に係る安全管理体制に関する規定が令和2年(2020年)4月1日より施行され、放射線診療に従事する者に対する診療用放射線の安全利用のための研修を行うために活用できるコンテンツとして研修動画および研修用サンプルスライドを作成し公開を進める。

このように、国内における医療現場において基準と指針の検討が課題となっているさまざまの放射線診療について、最新の国際基準にも対応し、国内の実態にも合った合理的な放射線防護のあり方を考察し、放射線診療の進歩や医療環境の変化に対応した基準と指針を策定するための検討を行う。

本研究では、このようなさまざまな項目を含む研究目的を達成するため、以下のように分担して課題に取り組む。

細野 眞研究代表者

1-1 アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

1-3 アクチニウム-225 標識抗ヒトカリクリイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

1-4 医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

山口一郎研究分担者

2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

高橋健夫研究分担者

3 放射線治療における放射線防護の基準作成

赤羽正章研究分担者

4 放射線診断・IVRにおける放射線防護の基準策定

東 達也研究分担者

5 アスタチン-211 (²¹¹At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療（RI 内用療法）における治験適正使用マニュアル案の作成

松原孝祐研究分担者

6 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成

分担課題ごとの目的を以下に示す。

細野 真研究代表者

A-1-1 アスタチン化ナトリウム ([²¹¹At]NaAt) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

本研究では、 α 線核医学治療薬 [²¹¹At]NaAt による分化型甲状腺がん患者を対象とした医師主導型治験における適切な安全管理を行うために、治験適正使用マニュアル案を作成することを目的とした。

A-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチニアログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

本剤を用いた国内臨床試験の実施にあたって、本治療の放射線安全管理については厚生労働科学研究費補助金に基づく研究班によって作成され、日本核医学会において承認された「Lu-177-DOTA-TATE の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル(第2版)」(2016年5月20日) (以下、「適正使用マニュアル(第2版)」) に従って実施された。今回、本邦で実施された臨床試験で得られた本剤の動態に関わるデータに基づき、本剤が投与された患者の退出に係る基準の考え方について再度検討するとともに、適正使用マニュアルの見直しを行うことを本研究の目的とした。また、適正使用マニュアル(第2版)では本剤投与患者の退出基準の考え方の一つに「本剤投与 24 時間を超えた場合」と示されていたことから、国内臨床試験においては、放射線治療病室への入院により実施された医療機関(1施設)と、適正使用マニュアル(第2版)の付則「ルテチウム-177 標識ソマトスタチニアログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル - 臨床試験のための付則 -」に基づいて、特別

な措置を講じた病室に本剤投与患者が入院することにより実施された医療機関（1施設）があった。今回、投与患者の入院措置で得られた知見に基づき特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範について見直しを行うことも目的とした。

A-1-3 アクチニウム-225 標識抗 ヒトカリクリイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

開発中の核医学治療の一つとして、米国において、前立腺癌患者を対象として、アクチニウム-225 (^{225}Ac) 標識抗ヒトカリクリイン2抗体注射液（以下、「本剤」）を用いた第1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前立腺癌に対する核医学治療として検討されている。今後、本邦で本剤の前立腺癌に対する治験を実施するにあたり、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）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」）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が必要である。本研究は、今後、前立腺癌に対する本剤の開発にあたって、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、施設管理の指針、被ばく防護及び医療用放射性汚染物の保管廃棄等について、安全管理面からの治験適正使用マニュアル（案）の新規作成を目的とする。

A-1-4 医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

Th-227 で標識された放射性医薬品（以下、Th-227 標識医薬品）の国内導入に向けて、トリウム、特に医療に用いられる Th-227 に関して、既に開発が進んでいる海外、特に欧州や北米を中心として、その中でも Th-227 の精製や Th-227 標識医薬品の臨床試験が実施されている国々における Th-227 に関する利用及び規制状況について調査を行うことを目的とした。

山口一郎研究分担者

A-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

医療放射線防護の国内における実態を踏まえ、医療現場において法令の適用が課題となっている放射線診療行為について、最新の国際基準にも対応した合理的な放射線防護のあり方を提案し、放射線診療の進歩や医療環境の変化に対応した規制整備に資

する。

高橋健夫研究分担者

A-3 放射線治療における放射線防護の基準作成

近年、がん治療において、低侵襲な高精度放射線治療（定位放射線照射ならびに強度変調放射線治療（IMRT、VMAT）等）が急速に普及してきている。安全で効果的な高精度放射線治療を実施する上では、放射線治療装置が出力する「正しい放射線量」を、がん病巣が存在する「正しい照射位置・範囲」へ正確に照射することが極めて重要になる。各施設において実施される放射線量出力の測定は、適切に校正された基準となる電離箱線量計・電位計（以下、基準線量計）を利用するが、現時点ではこの基準線量計の点検及び校正が医療法で義務付けられていない。本研究では全国アンケート調査を実施し現状を把握した上で、基準線量計（リファレンス線量計）の適切な点検及び校正のあり方について検討することが目的である。

赤羽正章研究分担者

A-4 放射線診断・IVRにおける放射線防護の基準策定

新たな水晶体等価線量限度を法令へ取り入れて、令和3年4月に施行することとなり、特に水晶体等価線量の高さが懸念されるX線透視を用いた治療手技の術者について、水晶体等価線量を推測する手段について基礎的データ集積の重要性が更に高まっている。防護メガネ着用時の水晶体線量実態調査が国内で進められ、昨年度までの検討で、X線防護メガネの種類により被ばく低減効果が異なること、頭部の方向が防護メガネの効果に影響を与えること、防護メガネ内面から水晶体にかけての線量分布が不均一となるため線量の実測値が線量計の位置に影響されること、実臨床における防護メガネの効果はばらつきが大きいこと、防護グラスと顔面の隙間が大きいと遮蔽効果が低下すること、防護グラスと顔面の隙間を減らすデザインは遮蔽効果を向上すること、サージカルマスクを着用すると防護メガネの遮蔽効果が損なわれる傾向にあること、がわかった。今年度は、防護メガネと顔面の間の空間線量分布の実測方法について検討する。

東 達也研究分担者

A-5 アスタチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療（RI 内用療法）における治験適正使用マニュアル案の作成

本研究では、既存の α 線核種製剤である塩化ラジウム ^{223}Ra 製剤の退出基準を参考としながら、新規の α 線核種製剤、 ^{211}At 標識 MABG の線量評価を行い、これまでの文献、報告書などを再評価し、量研機構と福島県立医科大学での実測データを加えて、標的的アイソトープ治療（Targeted Radioisotope Therapy/ TRT）の第1相医師主導治験の開始に当たって、退出基準に関する検討を行い、治験適正使用マニュアル案を作成することを目的とする。

松原孝祐研究分担者

A-6 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成

各医療機関において診療用放射線の利用に係る安全な管理を行っていくために、医療法施行規則に診療用放射線に係る安全管理体制に関する規定が追加され、令和2年（2020年）4月1日より施行された。その中には放射線診療に従事する者に対する診療用放射線の安全利用のための研修（以下、研修）を行うことが規定されている。放射線診療従事者にとって有効性の高い研修を実施していくためには、多職種の放射線診療従事者に対応した効果的な研修プログラムを作成する必要がある。そこで、より有効性の高い研修を実施するために活用できるコンテンツとして、研修動画および研修用サンプルスライドを作成し公開を進める。

B. 研究方法

本研究では、新たな放射性医薬品・放射線診療機器などの放射線診療の手法を導入するにあたって必要な法令上の措置や安全管理基準を検討するとともに、既存の放射線診療の手法に必要な課題にも取り組み、その中で最新の国際的な指針や基準とのハーモナイゼーションについても検討した。さらに医療法施行規則改正による医療被ばくの管理・記録に対応した医療従事者の研修プログラムを作成した。

このための研究組織として、国際的な指針の検討については、ICRP 第3専門委員会委員、IAEA の医療放射線防護に関する委員を務めている細野研究代表者が担当した。放射性医薬品及び放射線診療機器の国内法令について東研究分担者と細野研究代表者が担当した。山口研究分担者は医療現場において法令の適用が課題となっている放射線診療について、国際基準にも対応した合理的な放射線防護のあり方を担当した。放射線治療については高橋研究分担者が、放射線診断・IVR については赤羽研究分担者が専門家の立場から取り組んだ。若手として松原研究分担者が参画し、放射線診療従事者への

研修プログラムを検討した。研究組織としては、細野研究代表者が医療被ばく研究情報ネットワーク（J-RIME）の代表、研究分担者も関連学会の役員を務めており、関係学会、関係団体等の意見が反映されるように研究組織を作った。

分担課題ごとの研究方法を以下に示す。

細野 真研究代表者

B-1-1 アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液（以下、本剤という）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第1版）案の作成にあたって、主に以下の点についての検討を行った。

- ・本剤を用いる病院等における安全管理体制の確立
- ・放射線安全管理責任者の配置と役割
- ・ ^{211}At 及び本剤の特性、体内動態
- ・本剤を投与された患者の退出について
- ・本剤投与患者から介護者及び公衆への外部被ばく線量及び内部被ばく線量の評価
- ・本剤投与後の患者及び家族への注意事項
- ・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
- ・本剤を投与された患者の退出に関する記録や放射線の測定
- ・本治験に携わる医療従事者への教育研修
- ・医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について
- ・医療用放射性汚染物 (^{211}At により汚染された物) の廃棄について

B-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

今回、本治療に対する臨床試験を実施した富士フィルム富山化学株式会社及び実施医療機関より、主に本剤の放射線防護に係る検討に必要なデータの提供を受けて、本剤が投与された患者における本剤の動態について確認するとともに、本剤投与患者の体表面から1メートルの点において測定された1センチメートル線量当量率及び本剤の実効半減期等から本剤が投与された患者の退出基準について検討を行い、本剤が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。また、投与患者の放射線治療病室等の入院における放射線防護の状況等について確認し、これら知見を踏

まえて、本治療を国内で実施する場合の放射線安全管理面からの適正使用マニュアル（第2版）、及び特別な措置を講じた病室への入院に係るマニュアルの各案について検討、見直しを行った。さらに特別な措置を講じた病室の隣室患者の実効線量の評価に関する考察した。

B-1-3 アクチニウム-225 標識抗ヒトカリクリイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

本剤による核医学治療の適応として検討されている前立腺癌に関して、最近の知見を含めて調査を行った。また、本剤による海外第1相臨床試験結果は得られていないものの、今後の国内開発において想定される用法・用量の面から、治験で本剤が投与された患者の退出にかかる基準の考え方について、医薬安発第70号通知、IAEAのBSS、ICRP勧告の「医学における放射線の防護と安全」(Publication 73 (1996))、及び「非密封放射性核種による治療を受けた患者の解放」(Publication 94 (2004))等を参考として検討を行い、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治験適正使用マニュアル（案）の検討も行った。

B-1-4 医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

トリウムに関する我が国の関連法令など規制状況を調査、整理した。また Th-227 標識医薬品の開発を世界的に実施しているバイエル社のグローバルネットワークを通じて、開発が進められている欧州や北米の Th-227 に関する規制状況を聴取し、調査を実施した。当該調査結果の資料に基づき各国の利用及び規制状況を整理すると共に、合わせて Th-227 を含む各国の放射線安全規制に関する法令及び Th-227 もしくは IAEA で発行されている基本安全基準パート3に示されているトリウムの規制免除レベル基準値がどのように各国の法令に採用されているかについて調査を実施した。

山口一郎研究分担者

B-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

行政機関に相談される事例を中心に、医療現場への視察やインタビュー調査により実態を把握し、国際的な規制動向も踏まえて、合理的な放射線防護のあり方の提案を試みた。課題として対象としたのは、① 2019年度に発出された通知のフォローアップとしての粒子線治療施設での位置決め用X線CT装置の利用、② X線CT装置の遮蔽評価法、③ 自治体による医療機関支援のあり方、である。

高橋健夫研究分担者

B-3 放射線治療における放射線防護の基準作成

下記の5項目について検討を行った。

- ①線量計の校正（出力線量測定用線量計：基準線量計（リファレンス線量計））
- ②放射線治療装置の出力線量の第三者評価
- ③放射線治療使用室の線量測定と測定器（サーベイメータ）等の校正の実態
- ④放射線治療室における kV-IGRT 機器の管理区域境界の漏洩線量測定の省略
- ⑤放射線治療装置に対する診療放射線技師等の配置基準の検討

今年度は上記①～③についてアンケート調査を関連団体（日本放射線腫瘍学会、日本医学物理学会、日本放射線技術学会、日本放射線治療専門放射線技師認定機構、日本医学物理士会、日本診療放射線技師会）の会員に対して実施し、わが国の現状調査を行った。

赤羽正章研究分担者

B-4 放射線診断・IVR における放射線防護の基準策定

頭部人体ファントムと防護メガネの間の空間線量分布を測定するためには、頭部人体ファントムと防護メガネの間に立体的に複数の線量計を配置する必要がある。再現性確保のために、スポンジ、OHP シート、スチレンボードを用いて線量計配置位置を規定し、これを頭部ファントムに貼り付ける方法と、頭部ファントムに複数の線量計を重ねて貼り付ける方法を比較した。防護メガネ周囲の線量分布の検討として、頭部人体ファントムに防護メガネを取り付け、右大腿動脈経由の体幹部透視手技を模して配置した。透視時の術者医師の立ち位置にアクリルの台を設置、身長 170cm 相当の位置に頭部人体ファントムを配置し、頸部プロテクタを装着した。患者を模したファントムとして、血管撮影装置の寝台に JIS 水ファントム（楕円）を置いた。防護メガネ装着状態の測定における線量計は、左眼の周囲 11箇所（目頭、眼窩上縁、眼球表面、眼窩下縁、目尻上、目尻、目尻下、こめかみ上、こめかみ、こめかみ下、こめかみ外側）に 4 層の nanoDot を積み上げ、加えて右眼球表面、右こめかみ、眉間、グラス眉間の内面、グラス左下の内面、グラス左側面の内面、の合計 50 個を配置した。

東 達也研究分担者

B-5 アスタチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療 (RI 内用療法) における治験適正使用マニュアル案の作成

^{211}At 標識 MABG ($[^{211}\text{At}]$ MABG) 注射液（以下、本剤という）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第1版）案の作成にあたって、主に以下の点についての検討を行った。

- ・本剤を用いる病院等における安全管理体制の確立
- ・放射線安全管理責任者の配置と役割
- ・ ^{211}At 及び本剤の特性、体内動態
- ・本剤を投与された患者の退出について
- ・本剤投与患者から介護者及び公衆への外部被ばく線量及び内部被ばく線量の評価
- ・本剤投与後の患者及び家族への注意事項
- ・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
- ・本剤を投与された患者の退出に関する記録や放射線の測定
- ・本治験に携わる医療従事者への教育研修
- ・医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について
- ・医療用放射性汚染物（ ^{211}At により汚染された物）の廃棄について

松原孝祐研究分担者

B-6 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成

コンテンツに含めるべき項目・内容として、医療法施行規則に追加された診療用放射線に係る安全管理体制に関する規定では、①患者の医療被ばくの基本的な考え方に関する事項、②放射線診療の正当化に関する事項、③患者の医療被ばくの防護の最適化に関する事項、④放射線の過剰被ばくその他の放射線診療に関する事例発生時の対応等に関する事項、⑤患者への情報提供に関する事項の5項目を含む研修を行うことが要求されている。そこで研修動画および研修用サンプルスライドの作成にあたり、①～⑤のそれぞれ取り扱うべき項目・内容について抽出を行った。それに基づいて、まず研修を独自に開催することが難しい診療所等で研修を実施する際に用いていただくための動画を作成した。

C. 研究結果および考察

分担課題ごとの研究結果および考察を以下に示す。

細野 真研究代表者

C-1-1 アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

$[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ 投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室等から退出した場合においても、第三者の外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価においては、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医薬安発第70号通知）における退出基準の考え方を満たすことができる。

C-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

国内臨床試験で得られた知見に基づいて、本剤使用にあたっての放射線安全管理に係る再検討を行い、本剤が投与された患者の退出に関する指針（案）、放射線安全管理に係る適正使用マニュアル（案）、及び退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療病室等への入院にあたって、放射線治療病室以外の病室として医療法施行規則第30条の15に規定される適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた病室（以下、「特別な措置を講じた病室」という）の使用に係る基準、管理・運用及び行動規範（案）に資する検討を行い、各案について示した。また、特別な措置を講じた病室に入院する場合にあたっての隣室患者の実効線量に関する評価の参考例を補遺として示した。

C-1-3 アクチニウム-225 標識抗ヒトカリクリイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

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」（医薬安発第70号通知）の基準に照らして、本剤の国内第1相臨床試験で想定される用法・用量 [7.4 MBq/回、8週間間隔で原則4回静脈内投与する（追加投与を可能としているため最大10回、74 MBqを想定）]においては、投与患者の退出・帰宅にあたって放射線安全上、投与後に放射線治療病室への入院を必要とせずに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、本剤の複数回投与が想定される国内治験に向けて、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治験適正使用マニュアル（案）について新規作成を行った。

C-1-4 医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

既に Th-227 を用いた放射性医薬品の開発が進んでいる欧州や北米の規制状況を中心とし、調査を行ったが、各国における Th-227 自体の規制の在り方は IAEA が定義する“原料物質”に該当するかどうかが重要な判断となっており、多くの国々では当局が Th-227 の利用目的や利用状況に応じて自国でどのような規制をすべきか独自の判断を行っていた。判断ポイントとして“原料物質”は「天然トリウム」、「Th-232」であること、また Th-227 自体はその親核種である Ac-227 から抽出、精製されて製造されることから、Th-227 を精製する施設や Th-227 を標識した放射性医薬品を使用する医療機関の規制については、核燃料物質等を想定した規制ではなく、Ra-223 や Ac-225 といった核種と同じ放射線安全規制体系の中で規制が行なわれている。

山口一郎研究分担者

C-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

1. 粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用における安全の確保

放射線によるソフトエラーのリスクと機器の耐用年数の比較を行うために中性子線量を計算で求めた結果、迷路の出口に近づけると半導体への吸収線量は 1/100 から 1/1,000 程度は小さくなるので 10 年以上の耐久度を期待できると考えられた。

2. 高性能化に対応した X 線 CT 装置の遮蔽評価法の開発

通知に比べて測定値はほぼ安全側であったが、鉛を内側にした場合は、X 線 CT 装置では X 線エネルギースペクトルが硬くなっていることから、鉛の透過割合が現行通知では過小評価になることが効いて、非安全側になっていた。このため、NCRP Report No. 147 の X 線 CT 装置を想定した透過割合を用いるのがより適切であると考えられた。

3. 自治体による医療機関支援のあり方

医療法施行規則が改正され、2020 年度から、医療機関において医療安全の観点からの放射線安全対策の実施が求められることになった。

高橋健夫研究分担者

C-3 放射線治療における放射線防護の基準作成

放射線治療における基準線量計の校正、第三者評価、サーベイメータ校正に関するアンケートを日本放射線腫瘍学会、日本医学物理学会、日本放射線技術学会、日本放射線治療専門放射線技師認定機構、日本医学物理士会、日本診療放射線技師会のメーリングリスト等を通じ周知し、2020 年 12 月 18 日から 2021 年 2 月 28 日にかけてアンケート調査を実施した。その結果 249 名(241 施設)から回答を得た。

赤羽正章研究分担者

C-4 放射線診断・IVRにおける放射線防護の基準策定

スポンジ、OHPシート、スチレンボードを用いて線量計配置位置を規定し、これを頭部ファントムに貼り付ける方法と、頭部ファントムに複数の線量計を重ねて貼り付ける方法とを比べると、後者で比較的良好な再現性が得られた。

左こめかみの線量は左眼表面の線量よりやや低いが、15mm外側の線量はむしろ高く、こめかみ付近で急激に線量が変化している。一方、グラス内面の線量は、左下も左側面も、左眼表面の線量より低い。眉間の線量は、皮膚面でもグラス内面でも、左眼表面の線量より低い。右眼表面や右こめかみの線量は低い。

東 達也研究分担者

C-5 アスタチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療（RI 内用療法）における治験適正使用マニュアル案の作成

^{211}At 標識 MABG ($[^{211}\text{At}]\text{MABG}$) 注射液の投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室等から退出した場合においても、第三者の外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価においては、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医薬安発第 70 号通知）における退出基準の考え方を満たすことができると考えられる。

このため、本剤を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。さらに、本剤を用いる病院等における安全管理体制、放射線安全管理責任者の配置、本剤投与後の患者及び家族への注意事項、退出に関する記録や放射線の測定、医療従事者への教育研修、放射線防護及び汚染防止措置、汚染された物の廃棄について、全ての項目を網羅する形で *meta-[^{211}At]astato-benzylguanidine (^{211}At -MABG)* 注射液を用いる核医学治療（RI 内用療法）の治験適正使用マニュアル（第 1 版）（案）の作成を行った。

松原孝祐研究分担者

C-6 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成

研修動画は、当初は研修を独自に開催することが難しい診療所等で研修を実施する際に用いていただくことを想定して作成し、日本医師会の監修を受けた上で日本医師会公式チャンネル（YouTube サイト）および日本歯科医師会 E システムに掲載されており、無償で閲覧することができるようになっている。新型コロナウイルス感染症拡大の影響

等により実際には診療所以外の病院等の医療機関でも広く使用されていると思われる。

D. 結論

令和 2 年度（2020 年度）に本研究の諸課題に取り組む中で、2020 年 4 月に施行された医療法施行規則の改正によって診療用放射線の医療被ばくに関する安全管理が定められたことが、国内の放射線診療の発展に向けて大きな意義を持つことが再認識された。また職業被ばくに関して、2021 年 4 月に施行される新たな水晶体等価線量限度の法令への取り入れが放射線診療従事者の防護に重要な機会となることも実感された。

そのような国内の大きな動向を背景に、絶え間なく放射線診療は発展し、さまざまな新しい医療技術や医薬品が臨床に導入されつつあるが、令和 2 年度はとりわけ、新しい核医学治療（RI 内用療法）の放射性医薬品が印象深い。この数年国内導入に向けて関係者のご尽力があった神経内分泌腫瘍に対するルテチウム-177 標識ソマトスタチニアログ（Lu-177-DOTA-TATE）は国内臨床試験が進み、国内承認に向けて、本研究において退出基準と上市後の適正使用マニュアルを検討する段階に至ったのは喜ばしい。アルファ核種については、アスタチン-211 を用いるアスタチン化ナトリウム（ $[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ ）による分化型甲状腺がん治療、及び、アスタチン-211（ ^{211}At ）標識 MABG による褐色細胞腫の治療が国内で開発された手法として臨床試験に入ろうとしている。アクチニウム-225（ ^{225}Ac ）標識抗ヒトカリクレイン 2 抗体による前立腺癌の治療も国内導入に向けて臨床試験が準備されている。アルファ核種がここまで臨床応用されるとは 10 年前には誰も予想できなかつたことである。今回、医療に用いられるトリウム-227（Th-227）に関する海外の利用・規制状況を検討したが、数年後には Th-227 が広く臨床に用いられる日が来るのかもしれない。もちろん、核医学治療（RI 内用療法）だけが大事なのではなく、さまざまな最先端の放射線診療を開発し推進するために、放射線防護の枠組みの整備に向けて、本研究班で種々の専門家が多角的な視点から検討するということは極めて意義が大きい。

そして、このような最先端の放射線診療への対応も、あるいは既存の放射線診療への対応も、放射線防護の原則や科学的エビデンスから理論に基づいて基準や指針を作成するという点では違いは全く無いとも言えるであろう。

その観点で、本研究の粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用における安全の確保、高性能化に対応した X 線 CT 装置の遮蔽評価法の開発、放射線治療にお

ける外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計、などの課題では、放射線診療の明確な基準や指針の策定に向けた重要な成果が得られた。

X線透視下手技で術者が防護メガネを装着した際の水晶体等価線量算定に向けた検討では、眼の周囲の線量分布に関して従来知られていなかった貴重な知見を得て、科学的に貴重であるとともに、放射線診療従事者の線量低減に役立つ資料を提供することができた。

放射線診療従事者等に対する研修動画は日本医師会のYouTubeサイトで公開していただいたところ、令和3年5月末時点での約12万件のアクセス数だったので、研修コンテンツに対するニーズの高さを実感するとともに、研究成果を直接に活用いただけたことは単刀直入に嬉しいことである。研究成果の公表に従来のような学会発表や論文公表等だけでなく、状況に相応しい新しい選択肢を活用することが大事なのであろう。

末筆ながら、研究分担者・研究協力者の先生方、また多くのご関係の皆様のお力添えにより実り多い研究を実施することができたことに心から感謝申し上げる。

分担課題ごとの結論を以下に示す。

細野 真研究代表者

D-1-1 アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) を投与された患者については、医療法施行規則第30条の15に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。さらに、本剤を用いる病院等における安全管理体制、放射線安全管理責任者の配置、本剤投与後の患者への注意事項、退出に関する記録や放射線の測定、医療従事者への教育研修、放射線防護及び汚染防止措置、汚染された物の廃棄について、全ての項目を網羅する形でアスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第1版）案の作成を行った。

D-1-2 ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討

今後、本剤を用いた核医学治療が本邦において臨床使用されるにあたっては、本剤を安全に取り扱うとともに、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

不可欠であることから、本剤が投与された患者の退出に関する指針（案）、放射線安全管理に係る適正使用マニュアル（案）、特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル（案）を参考として、今後、関連学会による実施要綱の整備等の対応を行った上で実施する必要があるものと考えられる。

D-1-3 アクチニウム-225 標識抗 ヒトカリクリイン2抗体注射液の治験における適正使用に関する検討

今回、新しい核医学治療の開発を目指して、米国で第1相臨床試験が開始されており、今後、本剤の国内治験で想定される用法・用量に基づき、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」（医薬安発第70号通知）の基準に照らして、想定する用法・用量〔7.4 MBq/回、8週間間隔で原則4回静脈内投与する（追加投与を可能としているため最大10回、74 MBq）〕においては、本剤が投与された患者の退出・帰宅にあたって、放射線治療病室への入院を必要とせず、病院の管理された区域から退出及び帰宅可能と結論された。国内治験の実施にあたっては、別添の治験適正使用マニュアル（案）を遵守して治験を適正に実施する必要がある。

D-1-4 医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

医療に用いられる Th-227 について、すでに放射性医薬品の開発が進められている国の規制状況を中心に調査したが、国内導入にあたって我が国の法令体系の中で医療に用いられる Th-227 をどのように規制すべきかについては、今後も引き続き検討が必要と考えられる。

山口一郎研究分担者

D-2 医療放射線防護の国内実態に関する研究

1. 粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用における安全の確保

- (1) 医療機関で想定されている機器の使用方法で放射線診療従事者や医療機器の安全は確保されうると考えられた。
- (2) 使用開始より1年以上が経過し、ハード、ソフトともに重篤なエラーは現在までに確認されていない。今後は運用によるエラー回避にとどまらず、粒子線治療室内に設置される医療機器に対する損傷リスクや許容範囲を明らかにすべく検証を進めてい

く。

(3) 移動型 X 線 CT 装置の迷路内退避も、本治療の供給可能量を決定する律速となって いるので、今後、放射線診療の最適化のために、より安全評価の定量性を高める必要 がある。

2. 高性能化に対応した X 線 CT 装置の遮蔽評価法の開発

壁の透過割合も含めて NCRP Report No. 147 の考え方で放射線安全は確保されうると考 えられた。室内に労働者が滞在する場合には人体も遮へい体として働くので、測定ボ イントの選定で配慮が必要になりうる。

3. 自治体による医療機関支援のあり方

(ア) 生殖腺プロテクタの課題、(イ) 放射化した部品を含む医療機器の輸出の課題、
(ウ) 排水管内の線源に由來した放射線量の推計、(エ) 医療従事者の放射線防護、(オ) 放射線診療における正当性の確保、のそれぞれの課題の整理を試みた。

高橋健夫研究分担者

D-3 放射線治療における放射線防護の基準作成

放射線治療における線量計校正、第三者評価、サーベイメータ校正に関するアンケート調査結果について報告した。外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計（リファレンス線量計）の電離箱線量計・電位計の校正については、線量計は 1 年に 1 度以上の頻度、電位計については 3 年に 1 度以上の頻度で確実に実施されることが望ましいと考えられる。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価については、診療報酬において、医療機器安全管理料 2 や高エネルギー放射線治療などの施設基準の一つとして追加するなどの対策が望ましいと考えられる。RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用のサーベイメータ等の校正については、RI 規制法の改正による、測定に用いる放射線測定器の点検及び校正について、周知することが必要であるとともに、医療法においても、上述の外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計（リファレンス線量計）の電離箱線量計・電位計の他、RI 規制法で規定するサーベイメータ等の放射線測定器の点検及び校正について、その実施頻度を含め周知するなどし、適切な運用がなされることが望ましいと考えられる。

赤羽正章研究分担者

D-4 放射線診断・IVR における放射線防護の基準策定

防護メガネのグラスの下縁および外縁に近付くと線量が上昇する傾向と、顔面からグラス側へ近付くと線量が低下する傾向が観察された。眼球表面の線量を上下左右の

線量と比較すると、左右の方が上下よりも誤差が少なかった。線量計は眼球の高さで、グラスよりも顔面にできるだけ近付けることが、水晶体等価線量算定の誤差を減らすだろう。左こめかみ付近の線量分布がグラス外縁付近で急激に変化することから、こめかみ付近に装着する水晶体専用線量計はできるだけ眼球に近付けることが望ましいことが示唆される。グラス内面の線量は左眼表面の線量よりも低く、グラス内面に装着する水晶体専用線量計は水晶体等価線量を過小評価するであろうことが示唆される。今回は頭部ファントムの向きが正面1方向のみ、防護メガネも1種類のみの検討であった。結果を一般化して解釈するためには、頭部の方向や防護メガネの種類を増やして検討を重ねる必要がある。線量の変化が急激な部分の線量計配置密度を高めることで、より正確な評価が可能となるだろう。

東 達也研究分担者

D-5 アスタチン-211 (²¹¹At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療（RI 内用療法）における治験適正使用マニュアル案の作成

本剤を投与された患者については、医療法施行規則第30条の15に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。本剤を用いる病院等における安全管理体制、放射線安全管理責任者の配置、本剤投与後の患者及び家族への注意事項、退出に関する記録や放射線の測定、医療従事者への教育研修、放射線防護及び汚染防止措置、汚染された物の廃棄について、行為基準を指針として示すことが求められる。このため、治験適正使用マニュアル（第1版）（案）を示した。

松原孝祐研究分担者

D-6 放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成

より有効性の高い研修を実施するために活用できるコンテンツとして、研修動画および研修用サンプルスライドの作成を行い、ウェブサイトに無償で公開した。これらのコンテンツが各医療機関において有効性の高い研修を実施するために活用されることが期待される。本研究の成果に基づき、引き続き研修プログラムの作成を進めていく必要がある。

E. 健康危険情報

特記事項はありません。

F. 研究発表

細野 真 研究代表者

- Kanda R, Akahane M, Koba Y, Chang W, Akahane K, Okuda Y, Hosono M. Developing diagnostic reference levels in Japan. Japanese Journal of Radiology 2021;39(4):307-314.
- Satoh Y, Kawamoto M, Kubota K, Murakami K, Hosono M, Senda M, Sasaki M, Momose T, Ito K, Okamura T, Oda K, Kuge Y, Sakurai M, Tateishi U, Fujibayashi Y, Magata Y, Yoshida T, Waki A, Kato K, Hashimoto T, Uchiyama M, Kinuya S, Higashi T, Magata Y, Machitori A, Maruno H, Minamimoto R, Yoshinaga K. Clinical practice guidelines for high-resolution breast PET, 2019 Edition. Ann Nucl med 2021;35(3):406-414.
- Nishida T, Hayashi S, Takenaka M, Hosono M, Kogure H, Hasatani K, Yamaguchi S, Maruyama H, Doyama H, Ihara H, Yoshio T, Nagaike K, Yamada T, Yakushijin T, Takagi T, Tsumura H, Kurita A, Asai S, Ito Y, Kuwai T, Hori Y, Maetan I, Ikezawa K, Iwashita T, Matsumoto K, Inada M. Multicenter prospective observational study protocol for radiation exposure from gastrointestinal fluoroscopic procedures (REX-GI study). BMJ Open 2020;10(e033604):1-8.
- Abe K, Hosono M, Igarashi T, Iimori T, Ishiguro M, Ito T, Nagahata T, Tsushima H, Watanabe H. The 2020 national diagnostic reference levels for nuclear medicine in Japan. Ann Nucl Med 2020;34(11):799-806.
- Matsubara N, Kimura G, Uemura H, Uemura H, Nakamura M, Nagamori S, Mizokami A, Kikukawa H, Hosono M, Kinuya S, Krissel H, Siegel J, Kakehi Y. A randomized, double-blind, comparison of radium-223 and placebo, in combination with abiraterone acetate and prednisolone, in castration-resistant metastatic prostate cancer: subgroup analysis of Japanese patients in the ERA 223 study. Int J Clin Oncol 2020; 25(4):720-731.
- Hosono M, Ikebuchi H, Kinuya S, Yanagida S, Nakamura Y, Yamada T, Sakaguchi K, Sugano H, Kojima K, Hatazawa J. Manual on the proper use of yttrium-90-labeled anti-P-cadherin antibody injection for radionuclide therapy in clinical trials (Second Edition). Ann Nucl Med 2019;33:11:787-805.
- Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, Bolch WE, Dauer LT, Fisher DR, Lassmann M, Palm S, Hosono M, Doruff M, Divgi C, Zanzonico P. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. Ann ICRP 2019; 48(1): 5-95.
- Hosono M. Perspectives for concepts of individualized radionuclide therapy, molecular radiotherapy, and theranostic approaches. Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2019;53(3):167-171.
- Otani T, Hosono M, Kanagaki M, Onishi Y, Matsubara N, Kawabata K, Kimura H. Evaluation and optimization of new PET reconstruction algorithm, Bayesian penalized likelihood reconstruction, for lung cancer assessment according to lesion size. Am J Roentgenology 2019;213:2: W50-W56.
- Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Yanagida S, Kinuya S. Introduction of the targeted alpha therapy (with Radium-223) into clinical practice in Japan: learnings and implementation. Ann Nucl Med 2019;33:211-221.

Hosono M. Radiation protection in therapy with radiopharmaceuticals. International Journal of Radiation Biology 2019;95:10:1427–1430.

Uemura H, Uemura H, Nagamori S, Wakumoto Y, Kimura G, Kikukawa H, Yokomizo A, Mizokami A, Kosaka T, Masumori N, Kawasaki Y, Yonese J, Nasu Y Fukasawa S, Sugiyama T, Kinuya S, Hosono M, Yamaguchi I, Akagawa T, Matsubara N. Three year follow up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Int J Clin Oncol 2019;24(5):557–566.

Ooe K, Watabe T, Kamiya T, Yoshimura T, Hosono M, Shinohara A, Hatazawa J. Quantitative measurement of ^{219}Rn radioactivity in exhaled breath from patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer treated with $^{223}\text{RaCl}_2$. EJNMMI Physics 2019;6:13:1–11.

山口 一郎 研究分担者

Inoue K, Yamaguchi I, Natsuhori M. Preliminary study on electron spin resonance dosimetry using affected cattle teeth due to the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. In: Fukumoto M . (Ed.), Low-Dose Radiation Effects on Animals and Ecosystems: Long-Term Study on the Fukushima Nuclear Accident. Springer;2019

山口一郎. 国際機関による職業放射線防護に関する外部評価サービスの紹介. 医療放射線防護 2019;(81). 25–27.

高橋 健夫 研究分担者

Jingu K, Takahashi N, Murakami Y, Ishikawa K, Itasaka S, Takahashi T, Isohashi F, Sakayauchi T, Ogawa K. Is concurrent chemotherapy with radiotherapy for esophageal cancer beneficial in patients aged 80 years or older? Anticancer Res 2019;39(8):4279–4283.

Kodama T, Saito Y, Hatanaka S, Hariu M, Shimbo M, Takahashi T. Commissioning of the Mobius3D independent dose verification system for TomoTherapy. J Appl Clin Med Phys 2019;20(5):12–20.

Mizuno N, Yamauchi R, Kawamori J, Itazawa T, Shimbo M, Nishimura K, Yamano T, Hatanaka S, Hariu M, Takahashi T. Evaluation of a new commercial automated planning software for tangential breast intensity-modulated radiation therapy. Radiol Phys Technol 2019;12(3):249–259.

赤羽 正章 研究分担者

Gonoi W, Okuma H, Hayashi TY, Akahane M, Nakai Y, Tateishi R, Mizuno S, Suzuki Y, Mitsuda M, Matsuda K, Nakagawa K, Isayama H, Miyagawa K, Koike K, Abe O. Development of pancreatic cancer during observation for hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. Saudi J Gastroenterol. 2019;25(6):390–396.

東 達也 研究分担者

Bakalova R, Zhelev Z, Miller T, Aoki I, Higashi T. New potential biomarker for stratification of patients for pharmacological vitamin C in adjuvant settings of cancer therapy. Redox Biol 2020;28:101357.

Fujiwara K, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Akiba H, Iwanari H, Kusano-Arai O, Tsumoto K, Momose T, Hamakubo T, Higashi T. ^{111}In -labeled anti-cadherin17 antibody D2101 has potential as a noninvasive imaging probe for diagnosing gastric cancer and lymph-node metastasis. Ann Nucl Med 2020;34(1):13–23.

Ikoma Y, Kishimoto R, Tachibana Y, Omatsu T, Kasuya G, Makishima H, Higashi T, Obata T, Tsuji H. Reference region extraction by clustering for the pharmacokinetic analysis of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer. Magn Reson Imaging 2019 Sep 2. pii: S0730-725X(19)30209-7.

Kimura H, Yagi Y, Mikamo M, Maeda K, Kagawa S, Arimitsu K, Higashi T, Nishii R, Ono M, Nakamoto Y, Togashi K, Kusuvara H, Saji H. Evaluation of transporter-mediated hepatobiliary transport of newly developed ^{18}F -labeled pitavastatin derivative, PTV-F1, in rats by PET imaging. Drug Metab Pharmacokinet 2019;34(5):317–324.

Takado Y, Sato N, Kanbe Y, Tomiyasu M, Xin L, Near J, Yoshikawa K, Sahara N, Higashi T, Suhara T, Higuchi M, Obata T. Association between Brain and Plasma Glutamine Levels in Healthy Young Subjects Investigated by MRS and LC/MS. Nutrients 2019 Jul 19;11(7).

Nakamoto R, Okuyama C, Ishizu K, Higashi T, Takahashi M, Kusano K, Kagawa S, Yamauchi H. Diffusely Decreased Liver Uptake on FDG PET and Cancer-Associated Cachexia With Reduced Survival. Clin Nucl Med. 2019;44(8):634–642.

Matsumoto H, Yoshii Y, Baden A, Kaneko E, Hashimoto H, Suzuki H, Kawamura K, Zhang MR, Higashi T, Kurihara H. Preclinical Pharmacokinetic and Safety Studies of Copper-Diacetyl-Bis(N^4 -Methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM): Translational Studies for Internal Radiotherapy. Transl Oncol 2019;12(9):1206–1212.

Lazarova D, Shibata S, Ishii I, Zlateva G, Zhelev Z, Aoki I, Higashi T, Bakalova R. Nitroxide-enhanced magnetic resonance imaging of kidney dysfunction in vivo based on redox-imbalance and oxidative stress. Gen Physiol Biophys. 2019;38(3):191–204.

Okuyama C, Higashi T, Ishizu K, Nakamoto R, Takahashi M, Kusano K, Kagawa S, Yamauchi H. Bone Pseudometastasis on ^{18}F -FDG PET in Japanese Patients With Esophageal Cancer. Clin Nucl Med 2019;44(10):771–776.

- Zhelev Z, Georgieva E, Lazarova D, Semkova S, Aoki I, Gulubova M, Higashi T, Bakalova R. "Redox Imaging" to Distinguish Cells with Different Proliferative Indexes: Superoxide, Hydroperoxides, and Their Ratio as Potential Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev* 2019 Apr 8;2019:6373685.
- Tachibana Y, Obata T, Kershaw J, Sakaki H, Urushihata T, Omatsu T, Kishimoto R, Higashi T. The Utility of Applying Various Image Preprocessing Strategies to Reduce the Ambiguity in Deep Learning-based Clinical Image Diagnosis. *Magn Reson Med Sci* 2020;19(2):92–98.
- Sudo H, Tsuji AB, Sugyo A, Nagatsu K, Minegishi K, Ishioka NS, Ito H, Yoshinaga K, Higashi T. Preclinical Evaluation of the Acute Radiotoxicity of the α -Emitting Molecular-Targeted Therapeutic Agent ^{211}At -MABG for the Treatment of Malignant Pheochromocytoma in Normal Mice. *Transl Oncol* 2019;12(7):879–888.
- Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Oishi N, Ono M, Higashi T. Misery perfusion and amyloid deposition in atherosclerotic major cerebral artery disease. *Neuroimage Clin* 2019;22:101762.
- Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Oe Y, Zhang MR, Nagatsu K, Sugyo A, Tsuji AB, Higashi T. ^{64}Cu -Intraperitoneal Radioimmunotherapy: A Novel Approach for Adjuvant Treatment in a Clinically Relevant Preclinical Model of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med* 2019;60(10):1437–1443.
- Sugyo A, Aung W, Tsuji AB, Sudo H, Takashima H, Yasunaga M, Matsumura Y, Saga T, Higashi T. Anti-tissue factor antibody-mediated immuno-SPECT imaging of tissue factor expression in mouse models of pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2019;41(4):2371–2378.
- Sudo H, Tsuji AB, Sugyo A, Saga T, Kaneko MK, Kato Y, Higashi T. Therapeutic efficacy evaluation of radioimmunotherapy with ^{90}Y -labeled anti-podoplanin antibody NZ-12 for mesothelioma. *Cancer Sci* 2019;110(5):1653–1664.
- Yoh T, Seo S, Morino K, Fuji H, Ikeno Y, Ishii T, Taura K, Nakamoto Y, Higashi T, Kaido T, Uemoto S. Reappraisal of Prognostic Impact of Tumor SUVmax by ^{18}F -FDG-PET/CT in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2019;43(5):1323–1331.
- Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Higashi T. Long-term hemodynamic changes and blood pressure in atherosclerotic major cerebral artery disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39(2):324–331.

松原 孝祐 研究分担者

- Okubo R, Matsubara K, Chusin T, Hibino T, Ito Y. Feasibility of the new copper pipe method for evaluating half-value layer in computed tomography: A measurement and Monte Carlo simulation study. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20(12):186–192.
- Kawashima H, Ichikawa K, Hanaoka S, Matsubara K. Optimizing image quality using automatic exposure control based on the signal-difference-to-noise ratio: a phantom study. *Australas Phys Eng Sci Med* 2019;42(3):803–810.
- Matsubara K, Nagata H, Okubo R, Ogawa Y, Chusin T, Hirosawa A. Axial absorbed dose distributions during abdominal computed tomography acquisitions:

Measurement and the Monte Carlo simulation study. *J Phys Conf Ser* 2019;1248:012020.

Hara T, Niwa S, Urikura A, Matsubara K, Hoshino T, Nishimaru E, Taniguchi T. Assessment of longitudinal beam property and contrast uniformity for 256- and 320-row area detector computed tomography scanners in the 160-mm nonhelical volume-acquisition mode. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20(8):164–170.

Kawashima H, Ichikawa K, Matsubara K, Nagata H, Takata T, Kobayashi S. Quality evaluation of image-based iterative reconstruction for CT: Comparison with hybrid iterative reconstruction. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20(6):199–205.

Fukuda A, Lin PP, Ichikawa N, Matsubara K. Estimation of primary radiation output for wide-beam computed tomography scanner. *Appl Clin Med Phys* 2019;20(6):152–159.

Karim MKA, Rahim NA, Matsubara K, Hashim S, Mhareb MHA, Musa Y. The effectiveness of bismuth breast shielding with protocol optimization in CT Thorax examination. *J Xray Sci Technol* 2019;27(1):139–147.

Chusin T, Matsubara K, Takemura A, Okubo R, Ogawa Y. Assessment of scatter radiation dose and absorbed doses in eye lens and thyroid gland during digital breast tomosynthesis. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20(1):340–347.

G. 参考文献

1. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 37 (2-4).
2. ICRP, 2007. Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105. *Ann ICRP* 37 (6).
3. ICRP, 2012. ICRP Statement on tissue reactions / early and late effects of radiation in normal tissues and organs threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. *Ann ICRP* 41(1/2).
4. IAEA Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part 3). July 2014.
5. IAEA Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide No. SSG-46. 2018.
6. ICRP, 2018. Ethical foundations of the system of radiological protection. ICRP Publication 138. *Ann ICRP* 47(1).
7. ICRP, 2018. Occupational radiological protection in interventional procedures. ICRP Publication 139. *Ann ICRP* 47(2).

8. ICRP, 2019. Radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals.
ICRP Publication 140. Ann ICRP 48(1).
9. 医療法 第3章 医療の安全の確保.
10. 医療法施行規則 第1章の3 医療の安全の確保、第4章 診療用放射線の防護.

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
「新規及び既存の放射線診療に対する放射線防護の基準策定のための研究」
(19IA1004)

(研究代表者：細野 真)

分担研究報告書

アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液を用いた
分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

研究代表者	細野 真	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	渡部 直史	大阪大学大学院医学系研究科 核医学
	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノル

研究要旨

現在、分化型甲状腺がんの治療において、ヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセル ($^{131}\text{I-NaI}$) を用いた核医学治療が行われている。しかし、転移症例の治療では医療法施行規則第30条の15に規定される放射線治療病室への入院が必要となることに加えて、十分な治療効果が得られないことがある。そこで、 α 線核種のアスタチン (^{211}At) を用いることで、より高い治療効果が見込まれ、外来治療として実施できることが期待されている。本研究では、 α 線核医学治療薬アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液による分化型甲状腺がん患者を対象とした第I相医師主導型治験の開始に向けて、退出基準に関する検討を行い、治験適正使用マニュアル案の作成を行った。

A. 研究目的

現在、分化型甲状腺がんの治療において、ヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセル ($^{131}\text{I-NaI}$) を用いた核医学治療が行われている。しかし、多発転移症例においては、十分な治療効果が得られずに複数回の投与が必要となる患者が少なくない。特に放射性ヨウ素 (^{131}I) が病変に取り込まれているにも関わらず、転移巣の縮小効果が得られない場合があることから、より治療効果の高い α 線核種を用いた治療に期待が寄せられている。また転移症例に対する $^{131}\text{I-NaI}$ 核医学治療では医療法施行規則第30条の15に基づき、放射線治療病室への入院が必要となるが、 γ 線やX線の放出が少ない α 線核種に切り替えることができた場合には、塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液と同様に外来通院での治療が可能となることが期待される。一方、アスタチン (^{211}At) を用いた新たな核医学治療によって、難治性甲状腺分化がんに対するアンメット・メディカル・ニーズを解消するためには、患者・医療機関の両者にとって負担の少ない外来通院治療が実現できることの検証が必要である。本研究では、 α 線核医学治療薬 [$^{211}\text{At}]\text{NaAt}$] による分化型甲状腺がん患者を対象とした医師主導型治験における適切な安全管理を行うた

めに、治験適正使用マニュアル案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液（以下、本剤という）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第1版）案の作成にあたって、主に以下の点についての検討を行った。

- ・本剤を用いる病院等における安全管理体制の確立
- ・放射線安全管理責任者の配置と役割
- ・At-211 及び本剤の特性、体内動態
- ・本剤を投与された患者の退出について
- ・本剤投与患者から介護者及び公衆への外部被ばく線量及び内部被ばく線量の評価
- ・本剤投与後の患者及び家族への注意事項
- ・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
- ・本剤を投与された患者の退出に関する記録や放射線の測定
- ・本治験に携わる医療従事者への教育研修
- ・医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について
- ・医療用放射性汚染物（At-211 により汚染された物）の廃棄について

上記のうち、最も重要な検討事項の1つである介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量に関して、昨年度の研究では内部被ばくを中心に評価を行った。今年度は本剤投与後の患者の体内から放出される放射線による外部被ばくについても評価を行い、両者による複合的評価を行った。

これらの検討結果より、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準である、公衆の年間線量限度 1mSv ($1000\ \mu\text{Sv}$)、介護者の1件あたりの線量拘束値 5mSv ($5000\ \mu\text{Sv}$) を満たすことを確認した。

C. 研究結果及び考察

C1. 外部被ばく線量の推定

「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

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

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率 [$\mu\text{Sv}/\text{h}$]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C : At-211 の実効線量率定数 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ; $0.00644 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$

F_a : 実効線量透過率（複数のしゃへい体がある場合は、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]

「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

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

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 : At-211 の実効線量率定数 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] ; 0.00644 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹]

T : At-211 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 ; 0.25)

「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 1 メートル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、At-211 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が、ここでは安全側として、本剤は体内から排泄されないものとして、物理的半減期のみを考慮する。
- 3) 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因子のまとめ 1) と 2) により At-211 の体内放射能の推移を試算する。
 - ① 本剤の最大投与量 : 1.0GBq
 - ② At-211 の物理的半減期 : 7.214 時間

「本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算」

本剤投与後一定時間における、患者の体表面から 1 メートルの距離における外部被ばくの実効線量率の計算は以下の通りである。

本剤を最大投与量 1.0GBq (1,000MBq) で投与した直後の患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率は、

$$1,000 [\text{MBq}] \times 0.00644 [\mu \text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1 [\text{m}^{-2}] = 6.44 [\mu \text{Sv} \cdot \text{h}^{-1}]$$

と表すことができる。(At-211 の実効線量定数 : 0.00644 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹])

さらに減衰曲線の無限大までの曲線下面積は半減期 [h] / log 2 で求められることから、安全側に仮定して患者からの体外排泄がないものとした場合、患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率の無限大に減衰するまでの積算線量は、

$$6.44 [\mu \text{Sv} \cdot \text{h}^{-1}] \times (7.214 / 0.6931) [\text{h}] = 67.03 [\mu \text{Sv}]$$

と求められる。ただし、患者身体による遮蔽効果はない。すなわち実効線量透過率は 1 と仮定する。

被ばく係数を考慮すると、介護者及び公衆の積算線量は以下の結果となる。

- ・介護者の積算線量 (被ばく係数=0.5) ; 67.03 [μ Sv/件] \times 0.5 = 33.52 [μ Sv/件]
- ・公衆の積算線量 (被ばく係数=0.25) ; 67.03 [μ Sv/件] \times 0.25 = 16.76 [μ Sv/件]

C2. 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

昨年度の検討より、介護者の1件あたり、公衆の1年間あたりの内部被ばく線量は、
38.33[μ Sv]、0.04[μ Sv/年]となっていた。

本治療のために、介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量と内部被ばく線量について複合的に評価した結果を以下に示す。

$$\text{介護者} \quad 33.52[\mu\text{Sv}] + 38.33[\mu\text{Sv}] = 0.072[\text{mSv}]$$

$$\text{公衆} \quad 16.76[\mu\text{Sv}] + 0.04[\mu\text{Sv}] = 0.017[\text{mSv}]$$

介護者の被ばく線量は0.072[mSv]、及び公衆の被ばく線量は0.017[mSv]と試算され、これらの値はいずれも介護者の1件当たりの線量拘束値5mSv(5000 μ Sv)、公衆の年間線量限度1mSv(1000 μ Sv)よりも十分に低い値となっており、基準を満たしている。

以上の結果は投与量10MBq/kg(年1回)の想定としているが、今後の治験プロトコルによつては年間投与量が増えることも考えられる。その場合、最大投与量(見込み)で再度計算を行う必要はあるが、公衆及び介護者の推定被ばく線量はいずれも線量限度を大きく下回っていることから、大きな影響はないと考えられる。

D. 結論

[²¹¹At]NaAt投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室等から退出した場合においても、第三者の外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価においては、国際放射線防護委員会(ICRP)の勧告及び国際原子力機関(IAEA)の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」(医薬安発第70号通知)における退出基準の考え方を満たすことができる。このため、アスタチン化ナトリウム([²¹¹At]NaAt)を投与された患者については、医療法施行規則第30条の15に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

さらに、本剤を用いる病院等における安全管理体制、放射線安全管理責任者の配置、本剤投与後の患者への注意事項、退出に関する記録や放射線の測定、医療従事者への教育研修、放射線防護及び汚染防止措置、汚染された物の廃棄について、全ての項目を網羅する形でアスタチン化ナトリウム([²¹¹At]NaAt)注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル(第1版)案の作成を行つた。今後、医師主導治験を実施していく中で本マニュアル案に沿つた運用を確認し、必要に応じて、改訂を行つていく予定である。

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)
- 2) 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)
- 3) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol.18, No.1-4, 1988

- 4) ICRP Publication 60, 1990 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) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2, 2004
- 7) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, (1996)

アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$)

注射液を用いる核医学治療の
治験適正使用マニュアル（第1版）
(案)

目 次

1. 安全管理の目的	4
2. 本剤を用いる病院等における組織的取組み	5
2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等	5
2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について	5
2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割	5
2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の配置と役割	6
2.3 本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項	6
3. At-211 及び本剤の特性	6
3.1 At-211 の特性	6
3.2 At 及び本剤の体内動態	7
3.2.1 At の体内動態	7
3.2.2 正常マウスを用いた本剤の体内動態とヒト吸収線量の推定	7
4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について	8
4.1 放射性医薬品を投与された退出基準について	8
4.2 退出基準の評価に係る諸因子について	11
5. 本剤投与患者の退出について	11
5.1 本剤投与患者から第三者の被ばく線量	11
5.2 外部被ばく線量の評価	11
5.2.1 本剤投与患者から 1 メートルにおける外部被ばくの実効線量率	11
5.2.2 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量	12
5.2.3 本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について	12
5.2.4 本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算	12
5.3 内部被ばく線量の評価	13
5.3.1 公衆の被ばく線量の推定	13
5.3.2 介護者の被ばく線量の推定	14
5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価	14
5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出について	15
5.6 患者及び家族に対する注意事項	15
5.6.1 本剤投与後 2 日間の注意事項	15
5.6.2 本剤投与後 1 週間の注意事項	16
5.6.3 本剤投与後 3 ヶ月間の注意事項	16
5.6.4 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	16
6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について	17
6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	17
6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準	17

6.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）	18
7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について	19
7.1 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第30条の23）	19
7.1.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿） （医療法施行規則第30条の23第2項、厚生省医務局通知昭和49年指第 51号、医政発0315第4号通知）	19
7.1.2 放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録（医療法施行規則 第30条の22、電離則第54条）	19
7.1.3 放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則 第30条の18、電離則第8条）	20
7.1.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第57条）	20
7.2 本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第70号通知）	20
8. 放射線の測定	20
8.1 投与量（放射能）の測定	20
8.2 使用場所等の線量測定	20
9. 教育研修	21
9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知 識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修	21
10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について	22
10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策	22
10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）	24
10.3 医療従事者に対する注意事項	26
11. 医療用放射性汚染物（At-211により汚染された物）の廃棄について	26
12. 参考文献	26

1. 安全管理の目的

安全管理編は、分化型甲状腺がん治療（以下、「本治療」という。）に、アスタチン化ナトリウム（[²¹¹At]NaAt）注射液（以下、「本剤」という。）を適用するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成28年5月11日、医政地発0511第1号、以下「医政地発0511第1号通知」）¹⁾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」）²⁾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する治験実施要綱の形で取りまとめた。

現在、分化型甲状腺がんの治療において、放射性ヨウ素（¹³¹I-NaI）を用いた核医学治療が行われている。しかしながら、複数回の投与を行っても、十分な治療効果が得られない患者が少なくない。特に¹³¹I-NaIが病変に取り込まれているにも関わらず、転移巣の縮小効果が得られない患者もいることから、より治療効果の高いα線核種を用いた治療に期待が寄せられている。α線は細胞数個分という短い飛程で大きなエネルギーを与えることから、がん細胞に選択的に集積させることで周囲組織への影響を抑えた上で、大きな治療効果を得ることができる。

また多発転移症例における¹³¹I-NaIにおいては、専用の放射線治療病室への隔離的入院が必要となる。当病室への入院は患者の精神的・身体的な負担が大きく、多くの医療機関にとってもコスト面から放射線治療病室の維持が難しい状況となっている。これまでの検討から飛程の短いα線核種であるアスタチン（²¹¹At）は外来治療が可能であることが明らかになっている。

このため、本治療を実施する医療従事者は、患者に適切な説明・指導を行うためにアスタチン（²¹¹At）の物理的性質及び本剤の化学的性質を十分に理解している必要がある。

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

また、本マニュアルは、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告^{3~7)}の趣旨を取り入れているので、本治療を実施する病院等においては、本マニュアルに網羅されている放射線の安全確保の要件に従って実施されたい。このことから、本マニュアル（安全管理編）では下記の留意点を取りまとめた。

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

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

ること。

- ① 本治療を実施する病院又は診療所（以下、「病院等」という。）は、関係法令で定めている診療放射線の防護に関する基準を満たし、かつ、法令上の手続きが完了していること。
- ② 本治療は放射性医薬品等の取り扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、甲状腺がんの治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。

2. 本剤を用いる病院等における組織的取組み

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

2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等

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

2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療法施行規則第1条の11第2項第3号の2の規定に基づいて、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる医師、放射線安全及び医療安全の確保に携わる診療放射線技師等に安全管理体制を確立させる必要がある。

2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、本治療に関する放射線安全管理責任者を配置すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療の指揮・監督に当たること、及び本治療に携わる医師等の関係者に対する教育研修の実施を管理するものとする。

なお、本マニュアルに定める放射線安全管理責任者として、医療法施行規則第1条の11第2項第3号の2に規定される責任者（医療放射線安全管理責任者）の兼務が適当である場合には、改めて配置する必要はない。別々に配置する場合は両者の関係性を明確にし、本治療が実施されるよう体制を整備すること。

2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の配置と役割

本治療を実施する病院等の管理者または治験責任医師は、病院等の状況に応じて放射線安全管理担当者を1名以上配置すること。放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下で、本治療の放射線の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事すること、並びに本治療に携わる教育研修の実施に携わるものとする。

2.3 本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項

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

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

3. At-211 及び本剤の特性

3.1 At-211 の特性

アスタチン-211 (At-211) の核種としての物理的性質は、以下の表1の通りである。

表1 At-211 の物理的性質について

半減期	壊変形式	α 線の最大エネルギー(MeV) と放出割合	おもな光子のエネルギー(MeV)と放出割合	内部転換電子の放出割合(%)	実効線量率定数($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)
7.214 h 娘 ^{207}Bi $*^{211}\text{Po}$	α EC	5.867–41.8% 他 58.20%	0.670–0.0035% 0.743–9.5×10 ⁻⁴ % 0.687–0.26% 0.0787–31.1% Po-K _α 0.0906–8.5% Po-K _β 0.0124–18.9% Po-L	0.015	0.00580 0.00644*

* 放射平衡となっている ^{211}Po からの寄与を含む。

[アイソトープ手帳（12版）、（公社）日本アイソトープ協会、2020年発行、より引用]

At-211 は、物理的半減期 7.214 時間、 α 線を放出する。この放射性核種は、Bi-209 (α , 2n) At-211 反応により製造される。At は原子番号 85 のハロゲン元素の一つである。

3.2 At 及び本剤の体内動態

3.2.1 At の体内動態

At はハロゲン元素であり、ヨウ素と類似した体内動態を示す。アスタチンは、 At^- 、 At^+ 、 At(OH)_2^- 、 AtO_2^- 、 AtO(OH)^{2-} 、 AtO^+ などのいくつかの化学形をとっているものと推測されている。本剤に含まれる At^- (1 値の陰イオン) の生体内への分布としては、ナトリウムヨウ素シンポーターを介して、胃、甲状腺、唾液腺、精巣等に分布し、尿中に排泄される⁸⁾。

3.2.2 正常マウスを用いた本剤の体内動態とヒト吸収線量の推定

正常マウスを用いて、アスタチン化ナトリウム ($[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$) 注射液の静脈内投与 1、3、6、24 時間 (h) 後の体内分布を解剖法による各臓器の放射線量と重量の測定によって、評価した。さらに、時間放射能曲線の曲線下面積から滞留時間 (residence time (h)) の算出を行い、ヒトでの体内分布をマウスと同様と仮定して、滞留時間を内部被ばく線量計算ソフト IDAC-Dose2.1 に入力し、各臓器の吸収線量 (mGy/MBq) を推定した (表 2)⁹⁾。

表 2 成人男性における $[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ 投与後の推定吸収線量

	吸収線量 (mGy/MBq)
脳	0.0108
甲状腺	19.1
唾液腺	3.43
心筋	0.150
肺	0.0264
肝臓	0.145
胃	4.79
小腸	0.352
結腸	0.199
腎	0.417
膀胱	0.219
脾	0.433
精巣	2.01

膀胱	0.459
赤色骨髓	0.0901

4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について

4.1 放射性医薬品を投与された退出基準について

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・帰宅を認めるとしている。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射能量が表3に定める放射能量を超えない場合に退出・帰宅を認める。

表3 放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量 (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の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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表4の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。

表4 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 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$)
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、患者の呼気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)

表5 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 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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的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。

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）¹⁰⁾に記載されている値も変更されていない。また IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）¹¹⁾においても、公衆被ばくの線量限度は年間 1mSv とされている。

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 年）⁷⁾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。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3（2014 年）¹²⁾においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）¹¹⁾では、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とされている。

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）¹³⁾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。

4.2 退出基準の評価に係る諸因子について

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

^{注)} 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¹³⁾。

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¹⁴⁾。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¹³⁾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。

5. 本剤投与患者の退出について

5.1 本剤投与患者から第三者の被ばく線量

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。

5.2 外部被ばく線量の評価

5.2.1 本剤投与患者から1メートルにおける外部被ばくの実効線量率

本剤を投与した患者から第三者が被ばくする外部被ばくの線量率の算出式

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

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率 [$\mu\text{Sv}/\text{h}$]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C : At-211の実効線量率定数 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ; 3.1の表1の値

0.00644 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] 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]

5.2.2 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 : At-211 の実効線量率定数 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] ; 3.1 の表 1 の値

0.00644 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] を用いる。

T : At-211 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 ; 0.25)

5.2.3 本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について

- 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 1 メートル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、At-211 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が、ここでは安全側として、本剤は体内から排泄されないものとして、物理的半減期のみを考慮する。
- 3) 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因子のまとめ 1) と 2) により At-211 の体内放射能の推移を試算する。
 - ① 本剤の最大投与量 : 1.0GBq
 - ② At-211 の物理的半減期 : 7.214 時間

5.2.4 本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算

5.2.3 の 3) の条件での本剤投与後一定時間における、患者の体表面から 1 メートルの距離における外部被ばくの実効線量率の計算は以下の通りである。

表 1 から実効線量定数は 0.00644 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] である。

本剤を最大投与量 1.0GBq (1,000MBq) で投与した直後の患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率は、

$$1,000 [\text{MBq}] \times 0.00644 [\mu \text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1 [\text{m}^{-2}] = 6.44 [\mu \text{Sv} \cdot \text{h}^{-1}]$$

と表すことができる。

さらに減衰曲線の無限大までの曲線下面積は半減期 [h] / $\log 2$ で求められることから、安全側に仮定して患者からの体外排泄がないものとした場合、患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率の無限大に減衰するまでの積算線量は、

$$6.44 [\mu \text{Sv} \cdot \text{h}^{-1}] \times (7.214 / 0.6931) [\text{h}] = 67.03 [\mu \text{Sv}]$$

と求められる。ただし、患者身体による遮蔽効果はない。すなわち実効線量透過率は 1 と仮定する。

被ばく係数を考慮すると、介護者及び公衆の積算線量は以下の結果となる。

- ・介護者の積算線量（被ばく係数=0.5）； $67.03 [\mu \text{Sv}/\text{件}] \times 0.5 = 33.52 [\mu \text{Sv}/\text{件}]$
- ・公衆の積算線量（被ばく係数=0.25）； $67.03 [\mu \text{Sv}/\text{件}] \times 0.25 = 16.76 [\mu \text{Sv}/\text{件}]$

いずれも介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5mSv (5000 μSv)、公衆の年間線量限度 1mSv (1000 μSv) を大きく下回る値となっている。

5.3 内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、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、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、評価することとする。

公衆の被ばく線量については、これまでの退出基準の検討と同様に浄化処理水の利用率の高い大阪圏における淀川水系モデルを用いた検討を行う¹³⁾。介護者の被ばく線量については、アスタチンがヨウ素と同族元素であることから、厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡（平成 10 年 6 月 30 日）における「退出基準算定に関する資料」の「ヨウ素-131 投与患者から介護者が受ける線量の評価」を参考し、介護者の被ばく線量の推定を行う¹³⁾。これらの検討結果より、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準である公衆の年間線量限度 1mSv (1000 μSv)、介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5mSv (5000 μSv) を満たすことを確認する。

5.3.1 公衆の被ばく線量の推定

$^{131}\text{I-NaI}$ 治療の実施件数約 3000 件（2010 年時点）のうち難治例として 1 割（300 件）に $[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ 治療が実施されると想定¹⁵⁾。

10MBq/kg で体重 70kg の患者に投与された場合、総投与量は 700 [MBq/人] であり、大阪圏における総年間使用量は人口比で考えて、 $0.70 \times 300 \times 0.102 = 21.4 [\text{GBq}/\text{年}]$ となる¹³⁾。

安全側に評価するため、患者に投与された全ての At-211 が淀川水系に流れたと考えて、淀川水系における放射能濃度は $21.4 [\text{GBq}/\text{年}] / 4.1 [\text{T リットル}/\text{年}] = 0.0052 [\text{Bq}/\text{リットル}]$ となる。ただし、4.1T リットルは淀川水系の年間の平均流量（平成 3 年～平成 7 年までの年平均）。

公衆、一人当たりの1年間におけるAt-211摂取量（1日2リットルの飲料水を飲用すると仮定）は、 $0.0052[\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2[\text{リットル}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}] = 3.8[\text{Bq}/\text{年}]$ であり、上記の場合の1年間の内部被ばく線量は、 $3.8[\text{Bq}/\text{年}] \times 1.1 \times 10^{-5}[\text{mSv}/\text{Bq}] = 0.04[\mu\text{Sv}/\text{年}]$ となる。

なお、 $1.1 \times 10^{-5}[\text{mSv}/\text{Bq}]$ はAt-211の経口摂取による実効線量係数である¹⁶⁾。

$0.04[\mu\text{Sv}]$ は公衆の年間線量限度 1mSv ($1000\mu\text{Sv}$) を大きく下回る。

5.3.2 介護者の被ばく線量の推定

アスタチンはヨウ素と同族元素であり、化学的な性質が近いことから、厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡（平成10年6月30日）における「退出基準算定に関する資料」の「ヨウ素-131 投与患者から介護者が受ける線量の評価」を参照し、介護者の内部被ばく線量の推定を行う¹³⁾。

まずヨウ素-131の投与を受けた患者の呼気による空気汚染を検討した報告¹⁷⁾より、1時間当たりのヨウ素の最大揮散率 1.4×10^{-5} をアスタチンに適用することとする。また患者のいる部屋の容積を 30m^3 、換気回数を1時間平均1回、介護者の1日当たりの呼吸量を 20m^3 と仮定し、さらに、介護者は患者と常時同室するとみなして試算を行う¹³⁾。

投与量 1MBq 当たりの介護者の体内摂取放射能は、 $1[\text{MBq}] \times 1.4 \times 10^{-5}[\text{h}^{-1}] \times (1/30[\text{m}^{-3}] \times 1[\text{h}] \times 20[\text{m}^3/\text{d}] \times 1/24[\text{d}/\text{h}] \times 10.41[\text{h}]) = 4.05 \times 10^{-6}[\text{MBq}]$ と算出される。

なお、 $10.41[\text{h}]$ は、At-211の平均寿命である。

1MBq 当たりの吸入摂取に伴う内部被ばくの実効線量（被ばく係数0.5を適用¹³⁾）は、 $4.05 \times 10^{-6}[\text{MBq}] \times 10^6[\text{Bq}/\text{MBq}] \times 2.7 \times 10^{-5}[\text{mSv}/\text{Bq}] \times 0.5 = 5.47 \times 10^{-5}[\text{mSv}] = 0.0547[\mu\text{Sv}]$ であり、1件につき、 700MBq を患者に投与したとして、介護者の吸入摂取による内部被ばくは $0.0547 \times 700 = 38.29[\mu\text{Sv}]$ となる。

なお、 $2.7 \times 10^{-5}[\text{mSv}/\text{Bq}]$ はAt-211の吸入摂取による実効線量係数である¹⁶⁾。

これに公衆の経口摂取による内部被ばくを加えて、介護者の内部被ばくは合計で $38.29 + 0.04 = 38.33[\mu\text{Sv}]$ となる。

$38.33[\mu\text{Sv}]$ は介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv ($5000\mu\text{Sv}$) を大きく下回る。

5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量（5.2）と内部被ばく線量（5.3）について複合的に評価した結果を以下に示す。

$$\text{介護者} \quad 33.52[\mu\text{Sv}] + 38.33[\mu\text{Sv}] = 0.072[\text{mSv}]$$

$$\text{公衆} \quad 16.76[\mu\text{Sv}] + 0.04[\mu\text{Sv}] = 0.017[\text{mSv}]$$

介護者の被ばく線量は 0.072[mSv]、及び公衆の被ばく線量は 0.017[mSv]と試算され、これらの値はいずれもそれぞれの者の抑制すべき線量の基準を満たしている。

以上の結果は投与量 10MBq/kg（年1回）の想定としているが、今後の治験プロトコルによっては年間投与量が増えることも考えられる。その場合、最大投与量（見込み）で再度計算を行う必要はあるが、公衆及び介護者の推定被ばく線量はいずれも線量限度を大きく下回っていることから、大きな影響はないと考えられる。

5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出について

[²¹¹At]NaAt 投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室あるいは放射線治療病室などから退出した場合においても、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医薬安発第 70 号通知）における退出基準の考え方を満たすことができると考えられる。

このため、アスタチン化ナトリウム（[²¹¹At]NaAt）を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

5.6 患者及び家族に対する注意事項

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に微量の放射能が存在する。特に腫瘍に取り込まれなかった本剤の殆どは腎・尿路系から排泄されることから、5.6.1～5.6.4 にて例示する注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書を以て、投与前に説明して理解を得ておく必要がある。

5.6.1 本剤投与後 2 日間の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血の際は、血液を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鹼でよく洗うこと。
- ④ 性行為は禁じること。
- ⑤ 患者と同居する人は可能な限り離れること。少なくとも 1 メートル、長く留まる際は 2 メートル以上離れておくことが望ましい。特に小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
- ⑥ 他の人と同じベッドで就寝することを避けること。少なくとも 2 メートル離れ、

可能であれば別室で就寝すること。

- ⑦ 患者の入浴は最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。
- ⑧ 公共の場（例えば、公共交通機関、スーパー・マーケット、ショッピングセンター、映画館、レストラン、スポーツ観戦等）への外出は可能な限り控えること。

【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、同時洗濯は避けること。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。

5.6.2 本剤投与後1週間の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 女性患者は授乳を1週間、避けること。
- ② 海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診断書等の診療証明書を携帯すること。

5.6.3 本剤投与後3ヶ月間の注意事項

【日常生活での注意】

本剤の投与を受けた患者は男女を問わず、投与後6ヶ月間、避妊すること。

5.6.4 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（2日間目途）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 入院患者では導尿カテーテル・蓄尿バッグは退院前に交換すること。
- ④ 交換したオムツ等はビニール袋などに入れ、密閉された状態で本剤投与から3日後まで保管すること。

【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封入して、一般ごみとして処理すること。但し、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。
- 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）」¹⁸⁾ を参考にすること。

6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について

本剤の治験を実施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 放射性同位元素等の規制に関する法律：原子力規制委員会¹⁹⁾
- ② 医療法²⁰⁾（医療法施行規則²¹⁾：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 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則²²⁾（以下、「電離則」という。）、作業環境測定法：厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法（人事院規則10-5²³⁾：人事院

6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤の診療用放射性同位元素を診療の用に供する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9及び第30条の11に規定する放射線障害防止に関する基準に適合する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設及び廃棄施設を設けなければならない。

6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、6.1に示す各使用室等の構造設備が表6に示す濃度限度等の基準に適合していかなければならない。

表 6 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ヶ月につき 1.3mSv ・空気中の放射性同位元素（以下、「RI」という。）の濃度^{*6)} : 3ヶ月の平均濃度が空気中の 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 (アルファ線を放出する RI ; 0.4Bq/cm²、アルファ線を放出しない RI ; 4Bq/cm²)
RI 使用施設内の人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 ・空気中の RI の濃度^{*6)} : 1週間の平均濃度が空気中の 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 (アルファ線を放出する RI ; 4Bq/cm²、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ヶ月につき 250 μSv 以下 ^{*6)}
入院患者の被ばく線量 ^{*8)}	実効線量が 3ヶ月につき 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

6.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室で取り扱わなければならぬ。ただし、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた上で、手術室において一時的

に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合についてはこの限りではないとされている^{注)}。

注) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医政発 0315 第 4 号通知 第 4 管理義務に関する事項 1. (11) で具体的に記載されている。

7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

7.1 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）

本剤を使用する場合は、放射線の安全を図るために適切な方法で使用し、また、所定の場所に保管することにより放射性物質の所在を明確にするなど、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために以下の事項に関して使用記録簿等を備えて、常時管理することを定めている²⁴⁾。

7.1.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿）

（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知）

使用記録簿には次の項目が必須である。

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

また、貯蔵医薬品の保管記録簿を作成し、当該施設の貯蔵数量について、核種毎に届出されている最大貯蔵予定数量を超えていないことを定期的に確認すること。

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

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備）、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後にあっては 1 月を超えない期間（指定された場所については 6 月を超えない期間）ごとに 1 回放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 cm 線量当量（率）（70 μm 線量当量（率）が 1 cm 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）で行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと^{注1)}。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^{注2)}。

-
- 注 1) 1cm 線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。
- 注 2) 「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」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発 0315 第 4 号通知に示しているように、安易にこの規定を適用することは容認されない。
-

7.1.3 放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第 30 条の 18、電離則第 8 条）

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

7.1.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条）

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

7.2 本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第 70 号通知）

- 退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後 2 年間保存する。
- ① 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
 - ② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

8. 放射線の測定

8.1 投与量（放射能）の測定

投与量に関する At-211 の放射能の測定は、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Y-90、I-131 及び Ra-223 などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータやキュリーメータなどと呼ばれる井戸形電離箱を用いて測定される。測定法は放射性診断薬等の従来のものと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入された At-211 を治具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。At-211 はこれまでに使用実績のない核種であるため、使用する井戸形電離箱が At-211 で校正されていない（At-211 の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、予め測定器を At-211 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

8.2 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に入る場所、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（7.1.2 参照）。At-211 の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。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週間とか3ヶ月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 μ 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、パッシブ形のものは、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。

9. 教育研修

9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修

本治療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。各医療機関における本マニュアルに基づく教育研修は、以下の項目について実施すること。

- ① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
- ② 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護
- ③ 医療従事者の被ばく防止並びに患者及び家族に対する指示事項について
- ④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

院内で実施される教育研修により専門的知識を習得した医師等は、当該療法の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所属する病院等の管理者または治験責任医師から指名されることが望ましい。

なお、院内で実施される教育研修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。

10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策

1) 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。

2) 放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていないRIである放射性医薬品の取扱において注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくである。また、放射性医薬品は、密封RIと異なり至近距離で操作することが多いこと。さらに、投与後の患者も放射線被ばくの源になることも考慮する必要がある。従って、本剤を取扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、しゃへいを設ける（外部被ばく防護の3原則）ことにより被ばく軽減に努めることである。

(1) コールドランの履行（本剤を取扱う操作の練習）

本剤を含むバイアル瓶、分注器等を用いる実際の手順について、放射性物質（RI）を用いないで、RIを用いる場合と同じ手順で実施する行為をコールドランという。①この作業を繰り返して練習し熟練することによって作業手順の確認・把握ができる。②必要な器材や防護部品の準備の確認ができる。③実際の放射性物質を用いて操作する作業が素早くなり、間違いを減らすのに役立つ。すなわち、線源を取り扱う作業のスピード化（時間の短縮）、手順の手違い等の操作ミスを減らすことができる。

(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着替えること。
- 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管理者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。

(3) 本剤の取扱いについて

本剤の分注作業：本剤を減量投与する場合、本剤の分注作業が必要となり、この分注作業は原則として安全キャビネット内で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は除染しやすいようにポリエチレン濾紙を敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面もポリエチレン濾紙でカバーする。また、放射性医薬品を取り扱う場合、放射線診療従事者等の被ばくを低減するため鉛板やブロックなどのしゃへい体を用いる。

本剤の投与作業：本剤は緩徐に静脈内投与を行う。本剤の投与にあたっては放射線診療従事者等の被ばくや汚染を抑制するための措置を講じること。

本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順：本剤を取扱う場合、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具の着用を履行すること。本剤等を扱う作業は、吸水性のポリエチレン濾紙等で被覆したステンレスバット

の中で行うこと。また、汚染物処理の作業についても同様とする。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、医薬品の調製等の放射線作業を行っている間、その場を離れたり、また、歩き回ったりしないこと。作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄する。

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。

At-211 は α 線及びエックス線を放出するため、表面汚染の検出には、At-211 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。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極力避けること。

作業台や床面の At-211 による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、原則として ZnS (Ag) シンチレーションサーベイメータによるアルファ線を測定することが望ましいが、80keV 付近のエックス線に感度を有する計数率計数が可能な NaI(Tl) シンチレーションサーベイメータや 12.4keV の Po-L エックス線（表 1 参照）に感度をもつ GM サーベイメータも併用可能である。

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、縄張りなどにより人が近寄らないように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。

10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

病院等の管理者は、医療法施行規則第 30 条の 18 及び同第 30 条の 27、医政発 0315 第 4 号通知第 5 限度に関する事項 1~2 並びに第 6 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。

本治療における 1 回の最大投与用量は 1GBq であり、作業時間、線源との距離の関係により、医療従事者の外部被ばく線量は表 7 のように算出される。

表7 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	10	50	0.0043	10	10	0.107	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	
投与	5	50	0.0021	5	5	0.215		500mSv/年

* 実効線量率定数を用いた参考値。皮膚の等価線量の測定は、70マイクロメートル線量当量により行うこと。

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¹⁶⁾」に基づき、下式により算出される。（参考：医療放射線管理の実践マニュアル²⁵⁾）

$$E = e \times I$$

ここで、 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 ：1.0GBq、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：10分 (0.167h)、 e (At-211を吸入摂取した場合の実効線量係数)： 2.7×10^{-5} (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。

$$C = 1,000 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 4.47 \times 10^{-5} (\text{Bq}/\text{cm}^3)$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.167 \times 1 = 8.96 (\text{Bq})$$

$$E = e \times I = 2.7 \times 10^{-5} \times 8.96 = 2.4 \times 10^{-4} (\text{mSv})$$

10.3 医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学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・研修を実施し、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。

特に患者の介護に従事するものは、投与後1週間は以下の点に注意する。

- (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ゴム製の使い捨て手袋を着用する。
- (2) 患者の排泄物や血液等に触れた場合は、手及び皮膚等の汚染した部分を必ず石鹼で直ちに洗浄し、かつ、十分に水洗すること。
- (3) 患者の排泄物や血液等で汚染された衣類等は、他の人の衣類とは別に洗濯する。

11. 医療用放射性汚染物（At-211により汚染された物）の廃棄について

本剤によって汚染された物は、医療法施行規則第30条の11に規定する「医療用放射性汚染物」に当たる。医療用放射性汚染物は同第30条の11の規定に基づく病院等内の「廃棄施設（保管廃棄設備）」で保管廃棄すること。また、当該汚染物は、同第30条の14の2第1項の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の廃棄の委託を受けることを指定された者に問い合わせすること^{注)}。

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」（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）¹⁸⁾を参考にすること。

注) 医療法施行規則第30条の14の2第1項の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の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成13年9月28日厚生労働省令第202号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

12. 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）

- 2) 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）
- 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) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol. 34, No. 2, 2004
- 7) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No. 115, (1996)
- 8) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A et al. Enhancement of astatine-211 uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha therapy of thyroid cancer. J Nucl Med. 2019. Sep;60(9):1301-1307.
- 9) Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Ooe K, Shirakami Y, Toyoshima A, Shimosegawa E, Nakano T, Shinohara A, Hatazawa J. Preclinical Evaluation of Radiation-induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy using [^{211}At] NaAt in Mice: A Revisit. Transl Oncol. 2020;13: 100757.
- 10) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 37, No. 2-4, 2007
- 11) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018

- 12) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3), 2014
- 13) 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.jriias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
- 14) 越田吉郎, 古賀佑彦ら, 外部被曝線量に基づく ¹³¹I 治療患者の帰宅基準および一般 病室への帰室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 15) 第 6 回がん診療提供体制のあり方に関する検討会 資料 5 : 核医学治療 (RI 内用療 法、RI 治療、標的アイソトープ治療) に関する現状
- 16) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定 方法 (平成 12 年厚生省告示第 398 号)
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80aa1708&dataType=0&pageNo=1
- 17) K. Nishizawa et al. Monitoring of I Excretions and Used Materials of Patients Treated with ¹³¹I. Health Phys. 38, 467 (1980).
- 18) 「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 る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/archives/734/>
- 19) 放射性同位元素等の規制に関する法律 (昭和 32 年 6 月 10 日法律第 167 号)
- 20) 医療法 (昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号)
- 21) 医療法施行規則 (昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号)
- 22) 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)

- 23) 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)
- 24) 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, 2001 年 4 月
http://www.jriias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf
- 25) 改訂版 医療放射線管理の実践マニュアル, 社団法人日本アイソトープ協会, 2004 年

令和2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）
新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究（19IA004）
(研究代表者：細野 真)
分担研究報告書

ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液の
適正使用に関する検討

研究代表者	細野 真	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	立石 宇貴秀	国立大学法人東京医科歯科大学医学部附属病院
	高野 祥子	公立大学法人横浜市立大学附属病院
	尾川 松義	公立大学法人横浜市立大学附属病院
	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	小島 清孝	富士フィルム富山化学株式会社
	菅野 宏泰	富士フィルム富山化学株式会社
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノル
	鹿子木美由紀	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門

研究要旨

脾臓及び消化管等の切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍の優れた抗腫瘍治療薬として期待され、海外で臨床試験が実施されていた β 線放出核種ルテチウム-177を標識したルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液（以下、「本剤」という）を本邦の患者に早期に導入することを主旨とし、平成26年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究」（H26-医療-一般-019）として、本剤を用いた核医学治療（以下、「本治療」という）の臨床試験における放射線防護対策の確立に資する検討が開始され、これまで本課題に対する一連の検討の結果として「ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル（案）」、「（付則）特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範（案）」及び本薬剤を投与された患者の退出基準（案）等について示してきたところである^{1~4)}。

本治療は、海外ガイドライン^{5,6)}においては標準治療の一つとして位置づけられており、海外ではソマトスタチン受容体陽性の胃腸脾神経内分泌腫瘍に対する治療法として2017年9月に欧州、2018年1月に米国で承認され⁷⁾、臨床使用されている。一方、本邦においては、本治療に対する2つの国内臨床試験が実施され、2020年8月に製造販売承認申請が行われている。

今回、これら国内臨床試験で得られた知見に基づいて、本剤使用にあたっての放射線安全管理に係る再検討を行い、本剤が投与された患者の退出に関する指針（案）、放射線安全管理に係る適正使用マニュアル（案）、及び退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療

病室等への入院にあたって、放射線治療病室以外の病室として医療法施行規則第30条の15に規定される適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた病室（以下、「特別な措置を講じた病室」という）の使用に係る基準、管理・運用及び行動規範（案）に資する検討を行い、各案について示した。また、特別な措置を講じた病室に入院する場合にあたっての隣室患者の実効線量に関する評価の参考例を補遺として示した。

本剤を用いた核医学治療が本邦において臨床使用されるにあたっては、第三者に対する被ばく線量の抑制及び放射線安全管理の面から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り、今後、関連学会による実施要綱の整備等の対応を行った上で実施する必要があるものと考えられる。

A. 研究目的

本剤を用いた国内臨床試験の実施にあたって、本治療の放射線安全管理については厚生労働科学研究費補助金に基づく研究班によって作成され、日本核医学会において承認された「Lu-177-DOTA-TATE の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル（第2版）」（2016年5月20日）⁸⁾（以下、「適正使用マニュアル（第2版）」という）に従って実施された。今回、本邦で実施された臨床試験で得られた本剤の動態に関わるデータに基づき、本剤が投与された患者の退出に係る基準の考え方について再度検討するとともに、適正使用マニュアルの見直しを行うことを本研究の目的とした。

また、適正使用マニュアル（第2版）では本剤投与患者の退出基準の考え方の一つに「本剤投与24時間を超えた場合」と示されていたことから、国内臨床試験においては、放射線治療病室への入院により実施された医療機関（1施設）と、適正使用マニュアル（第2版）の付則「ルテチウム-177 標識ソマトスタチナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル - 臨床試験のための付則 -」に基づいて、特別な措置を講じた病室に本剤投与患者が入院することにより実施された医療機関（1施設）があった。今回、投与患者の入院措置で得られた知見に基づき特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範について見直しを行うことも目的とした。

B. 研究方法

今回、本治療に対する臨床試験を実施した富士フィルム富山化学株式会社及び実施医療機関より、主に本剤の放射線防護に係る検討に必要なデータ⁹⁾の提供を受けて、本剤が投与された患者における本剤の動態について確認するとともに、本剤投与患者の体表面から1メートルの点において測定された1センチメートル線量当量率及び本剤の実効半減期等から本剤が投与された患者の退出基準について検討を行い、本剤が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。

また、投与患者の放射線治療病室等の入院における放射線防護の状況等について確認し、これら知見を踏まえて、本治療を国内で実施する場合の放射線安全管理面からの適正使用マニュアル（第2版）、及び特別な措置を講じた病室への入院に係るマニュアルの各案について検討、見直しを行った。さらに、特別な措置を講じた病室の隣室患者の実効線量の評価について考察した。

C. 研究結果及び考察

C1. 本治療における用法・用量

本剤は、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）に対する治療用放射性医薬品として、2017年9月に欧州、2018年1月に米国、そして2019年1月にカナダで承認され、臨床使用されている。海外では、本治療1回あたり本剤7.4GBqを約30分かけて静脈内投与し、8週毎に計4回行う用法・用量であり、また、本剤の投与にあたっては、腎臓の近位尿細管によるLu-177-DOTA-TATEの再吸収を減少させて腎臓への放射線量を減少させることを目的として、18～24gのL-リシン塩酸塩（市販品：18～24g、欧州：院内調製の場合25g）及びL-アルギニン塩酸塩（市販品：18～24g、欧州：院内調製の場合25g）を含む輸液（市販品：1.5～2.2L、欧州：院内調製の場合：1L）を本剤投与開始前30分から本剤投与後少なくとも3時間かけて静脈内投与する用法・用量となっている（図1）⁷⁾。

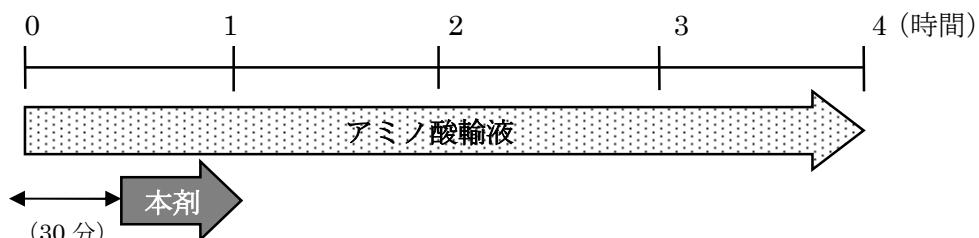


図1 本剤及びアミノ酸輸液投与の流れ

C2. 本剤の体内動態

日本人患者を対象として、2017年にソマトスタチン受容体陽性の進行性膵、消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第1相臨床試験（被験者数：6名）、その後、ソマトスタチン受容体陽性の進行性中腸カルチノイド患者及びその他の神経内分泌腫瘍患者を対象とした第1/2相臨床試験（被験者数：15名）の2つの臨床試験（治験）が実施されている。これら試験においては、海外での用法・用量と同じく、2.5%アミノ酸輸液併用下で本剤7.4GBqを患者の静脈内に単回投与され、8週毎に最大4回投与された。そして、これら臨床試験の結果、日本人患者に対する単回投与における本剤の体内動態データ（第1相臨床試験：測定症例数6名、第1/2相臨床試験：測定症例数3名）⁹⁾が得られている。

C2.1 本剤の体内残存率

国内臨床試験において、投与患者の全身プラナー画像のROIカウントから算出された本剤の生物学的放射能分布率（生物学的体内残存率）及び実効放射能分布率（実効体内残存率）^{注)}の推移を表1及び図2に示した。本剤投与後の体内の残存放射能は2つの臨床試験においてほぼ同様な結果であり、本剤の体内残存放射能は投与後24時間までに急速に減少していった。また、臓器ごとの放射能分布率は肝臓が最も高く、次いで腎臓、脾臓の順であった。

表 1 体内残存率の推移

本剤投与後	生物学的放射能分布率 (%dose) *		実効放射能分布率 (%dose) *	
	第 1 相試験	第 1/2 相試験	第 1 相試験	第 1/2 相試験
1 時間	71.9 ± 4.97	70.7 ± 9.13	71.4 ± 4.91	70.2 ± 9.08
4 時間	40.4 ± 5.81	42.1 ± 12.8	39.5 ± 5.68	41.3 ± 12.6
24 時間	17.7 ± 3.87	19.3 ± 10.8	16.0 ± 3.49	17.4 ± 9.70
48 時間	14.6 ± 3.41	16.6 ± 9.91	11.9 ± 2.78	13.5 ± 8.06
5 日	—	13.2 ± 9.41	—	8.69 ± 6.22
6 日	9.73 ± 2.25	—	5.82 ± 1.25	—

*: 平均値 ± 標準偏差

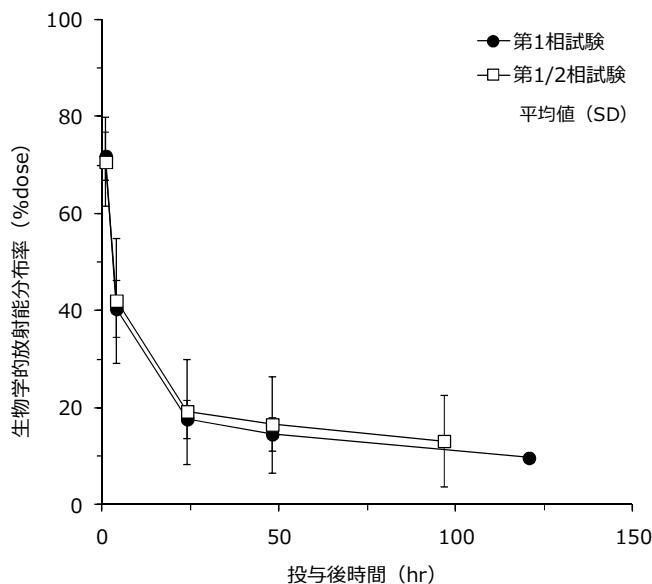


図 2 生物学的放射能分布率の推移

注) 体内残存率は、通常、実効半減期に従って減少するが、物理的半減期を考慮せず、生物学的半減期による減衰だけを考慮した場合の体内残存率を生物学的体内残存率と本報告書においては定義し、これに対して、実効半減期による一般的な体内残存率を実効体内残存率と定義した。生物学的体内残存率は実効体内残存率に物理的半減期による減衰を補正することによって求められる。また、「実効尿中放射能濃度」、「生物学的尿中放射能濃度」、「実効血中放射能濃度」も同様。

C2.2 尿中放射能濃度及び尿中累積排泄率

第 1 相臨床試験において、本剤投与開始から投与後 48 時間までの蓄尿（5 区間：本剤投与開始～投与終了後 1 時間、1～4 時間、4～6 時間、6～24 時間及び 24～48 時間）の各区間ににおける尿サンプルをウェルカウンタ（CAPINTEC 社製、CAPRAC-t 型ウェルカウンタ）を用いて測定された本剤投与患者の実効尿中放射能濃度を表 2 及び図 3 に示した。

表 2 実効尿中放射能濃度の推移（第 1 相臨床試験）

本剤投与後	実効尿中放射能濃度 (GBq/L) *
投与後 1 時間	4.7±1.9
投与後 1~4 時間	1.7±0.7
投与後 4~6 時間	1.3±1.1
投与後 6~24 時間	0.3±0.1
投与後 24~48 時間	0.07±0.03

*: 平均値±標準偏差

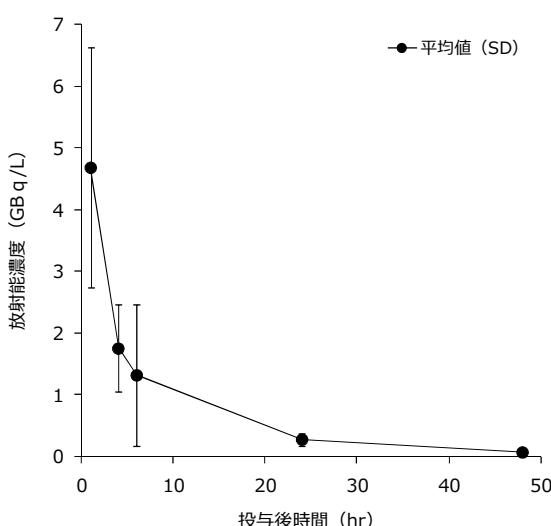


図 3 実効尿中放射能濃度の推移（第 1 相臨床試験）

また、各区間の生物学的尿中放射能濃度及び尿量から算出した生物学的累積尿中放射能排泄率 (%dose) を表 3 及び図 4 に示した。

表 3 生物学的累積尿中放射能排泄率の推移

本剤投与後	生物学的累積尿中放射能排泄率 (%dose) *	
	第 1 相臨床試験	第 1/2 相臨床試験
投与後～1 時間	28.1±4.97	29.3±9.13
投与後～4 時間	53.7±7.39	54.9±12.2
投与後～6 時間	60.1±7.90	61.8±11.6
投与後～24 時間	71.2±6.99	74.4±11.3
投与後～48 時間	73.8±6.52	76.9±10.7
投与後～∞	80.0±7.22	85.7±12.0

*: 平均値±標準偏差、∞：無限大時間

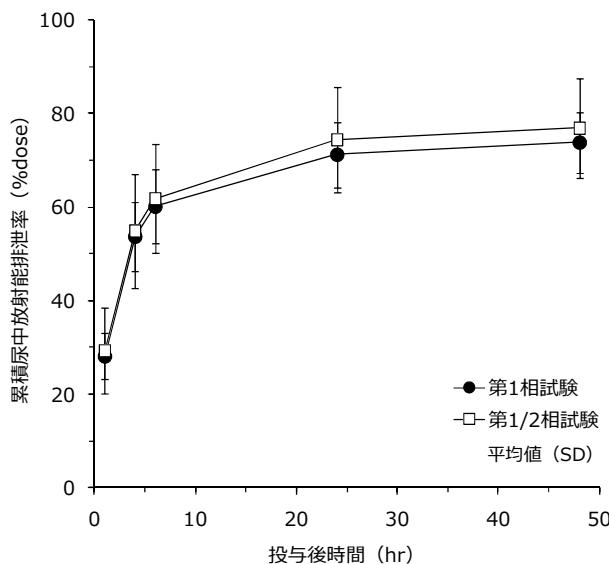


図 4 生物学的累積尿中放射能排泄率の推移

以上のように、2 つの臨床試験においてほぼ同様な結果が得られ、本剤は投与後速やかに尿中へ排泄され、最終的には投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。

C2.3 実効半減期

第 1 相臨床試験において、本剤投与後に採取した静脈血を測定した実効血中放射能濃度 (%dose/g) のデータ（図 5）を用いてノンコンパートメントモデル解析を実施した結果、本剤投与後の Lu-177 の体内動態は二相性（分布相、消失相）で推移し、その実効半減期はそれぞれ、分布相は 2.37 ± 0.300 時間（平均値士標準偏差）及び消失相は 42.7 ± 2.44 時間であった。また、第 1/2 相臨床試験においては、分布相は 2.06 ± 0.382 時間（平均値士標準偏差）及び消失相は 37.1 ± 0.751 時間とほぼ同様な結果であった。

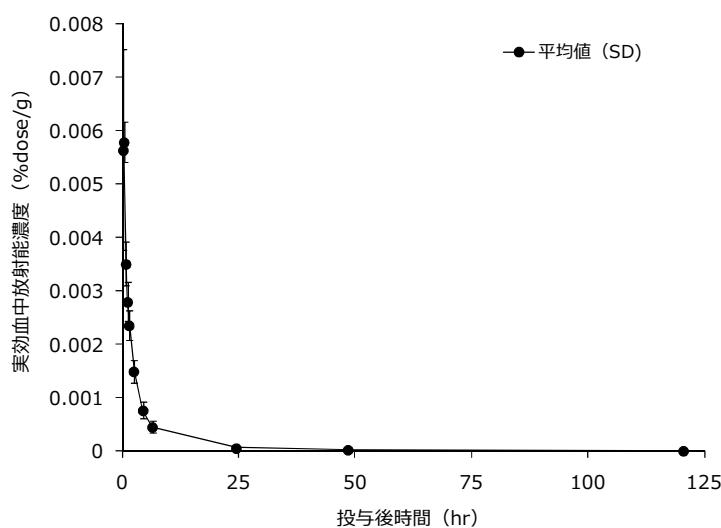


図 5 実効血中放射能濃度の推移（第 1 相臨床試験）

C2.4 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率の推移

第1相臨床試験において、本剤投与終了後に電離箱式サーベイメータ（アロカ ICS-311 16R376、1センチメートル線量当量率測定範囲： $1\mu\text{Sv}/\text{h} \sim 10\text{mSv}/\text{h}$ ）を用いて測定された投与患者（6名、各1回目の治療後）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（ $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）の経時的推移を表4及び図6に示した。本剤投与終了2時間後の1センチメートル線量当量率は $27.58 \pm 3.84\mu\text{Sv}/\text{h}$ （平均値±標準偏差）であり、投与終了6時間後には $16.07 \pm 2.00\mu\text{Sv}/\text{h}$ 、そして投与翌日には $6.53 \pm 1.12\mu\text{Sv}/\text{h}$ と減少していった。

表4 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率（第1相臨床試験）

投与終了後*	1センチメートル線量当量率（ $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）			
	平均値（標準偏差）	中央値	最小値	最大値
2時間	27.58 (3.84)	27.74	23.20	33.20
4時間	21.13 (7.49)	18.20	16.00	36.00
6時間	16.07 (2.00)	15.80	13.64	18.80
2日（投与翌日）	6.53 (1.12)	6.20	5.20	8.40
3日	4.94 (1.53)	5.42	2.00	6.40
7日	2.11 (1.11)	2.00	0.60	4.00

*: 本剤7.4GBq投与終了後からの経過時間

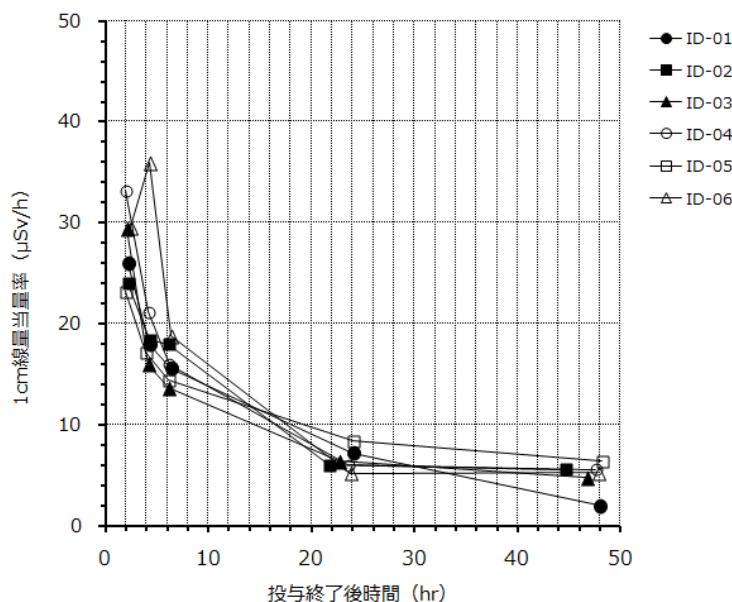


図6 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率の推移（第1相臨床試験）

また、第1/2相臨床試験において一部の症例（7名、1回目～4回目の治療において測定されたデータ（N=24））について、2.5%アミノ酸輸液投与終了後（本剤投与終了約6時間後）に測定された1センチメートル線量当量率は $17.84 \pm 7.35\mu\text{Sv}/\text{h}$ （平均値±標準偏差）であり、第1相臨床試験にて測定された1センチメートル線量当量率（ $16.1 \pm 2.00\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）とほぼ同様の値であった（図7）。そして、治療回数が重なるにつれて同一患者における1センチメー

トル線量当量率が少しづつ低下していく症例も認められた。この結果から、最初の本治療で測定された 1 センチメートル線量当量率の値から、当該患者に対する次回以降の本治療での 1 センチメートル線量当量率について、ある程度の目途を立てることができる可能性が示唆された。また、1 症例において投与終了約 6 時間後における 1 センチメートル線量当量率が 1 回目の治療で $32.0 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 、2 回目の治療で $44.8 \mu\text{Sv}/\text{h}$ と他の投与患者と比べて高い値が認められ、患者の状態によっては、本剤投与後の体内残留放射能が比較的高い症例もあるものと考えられた。

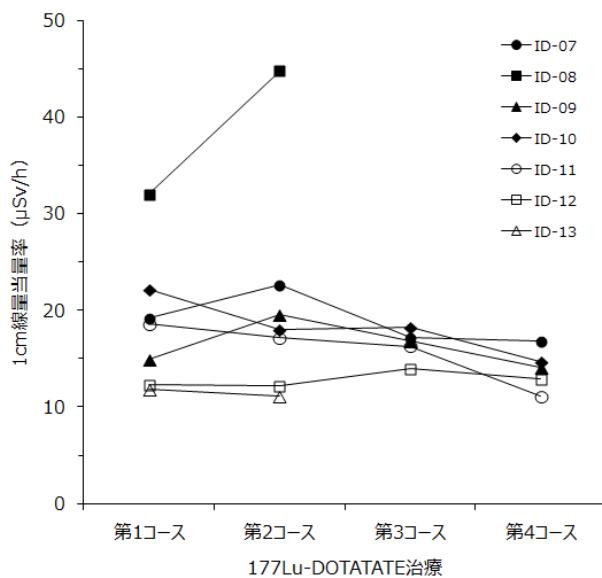


図 7 同一患者における治療ごとの 1 センチメートル線量当量率の推移
※ 本剤投与（概ね投与終了 6 時間後）

C3. 本剤投与患者の退出基準の考え方

C3.1 国内臨床試験における本剤投与患者の退出基準の考え方

本邦の臨床試験においては、本剤が投与された患者の放射線治療病室等からの退出にあたっては、適正使用マニュアル（第 2 版）で示されている次の 1) 及び 2) の条件が満たされた場合という考え方へ従って実施された。

- 1) 本剤投与 24 時間を超えた場合。
- 2) 退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から 1 メートルの距離における 1 センチメートル線量当量率を測定し、1 センチメートル線量当量率が $10 \mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合。

また、その後、平成 28 年度「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、本剤を投与された患者の退出基準（案）の作成を目的として検討し、第三者の放射線安全を確保するための本剤投与患者の退出基準の考え方としては以下の考え方が示されている。

- ・ ^{177}Lu -DOTA-TATE 注射液を用いる核医学治療の退出基準は、「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「 ^{177}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 $10 \mu \text{Sv}$ 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。

- ・実効線量率 $10 \mu \text{Sv}/\text{h}$ に達するまでの間、本薬剤投与患者が投与後一定時間、核医学治療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。

C3.2 国内臨床試験データ等に基づいた本剤投与患者の退出基準の考え方

本剤投与患者の退出基準の考え方としては、これまでの考え方と同じく、介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量としては、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考えられることから、これら線量に関して複合的評価を行った。ここで、第三者の外部被ばくによる積算線量の評価にあたっては、日本人患者を対象として実施された国内臨床試験で測定された本剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における 1 センチメートル線量当量率 ($\mu \text{Sv}/\text{h}$)、及び本剤の実効半減期等のデータに基づき評価を行った。

C3.2.1 本剤投与患者からの第三者の外部被ばく積算線量

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等の第三者の外部被ばくによる積算実効線量は、次の式 (1) で算出される。

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

ここで、

E : 第三者が被ばくする積算実効線量 [μSv]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

T : Lu-177 の物理的半減期 ; 6.6457 [d] 又は実効半減期 [d]

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

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

C3.2.2 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) 第三者の外部被ばくによる積算線量の評価にあたっては、日本人患者を対象とした国内臨床試験で測定された本剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における 1 センチメートル線量当量率 ($\mu \text{Sv}/\text{h}$) を参考として評価する。また、実効線量率については Lu-177 の実効線量率定数と 1 センチメートル線量当量率定数を参照して評価した。
- 2) 本剤を投与された患者体内の放射能の実態は、Lu-177 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。日本人患者を対象とした国内臨床試験の結果、本剤投与後の Lu-177 の体内動態は二相性 (分布相及び消失相) で推移し、第 1 相臨床試験では実効半減期は分布相で 2.37 ± 0.300 時間 (平均値士標準偏差) 及び消失相で 42.7 ± 2.44 時間であった。また、第 1/2 相臨床試験においては、分布相は 2.06 ± 0.382 時間及び消

失相は 37.1 ± 0.751 時間とほぼ同様な結果であった。本評価にあたっては、薬剤が臓器や組織に移行する分布相については考慮せず、投与された薬剤が体外から消失・排泄される消失相の実効半減期の最大値に基づき保守的に評価する。

3) 本剤投与患者による第三者の外部被ばく積算線量の試算にあたっては、以下の因子により評価する。

- ① 本剤の投与量 : 7.4GBq/回
- ② 本剤投与後患者の実効半減期 : 消失相 (45.7 時間、国内臨床試験での最大値)
- ③ 本治療における本剤の投与回数 : 4 回
- ④ 被ばく係数 : 介護者 (0.5)、公衆 (0.25)

C3.2.3 本剤投与患者からの第三者における外部被ばくの積算線量の評価

上記の評価因子を前提として、本剤投与患者から 1 メートルの距離における 1 センチメートル線量当量率に基づいて患者を退出させた場合の第三者の外部被ばくの積算線量について式 (1) を用いて評価した結果を図 8 に示した。

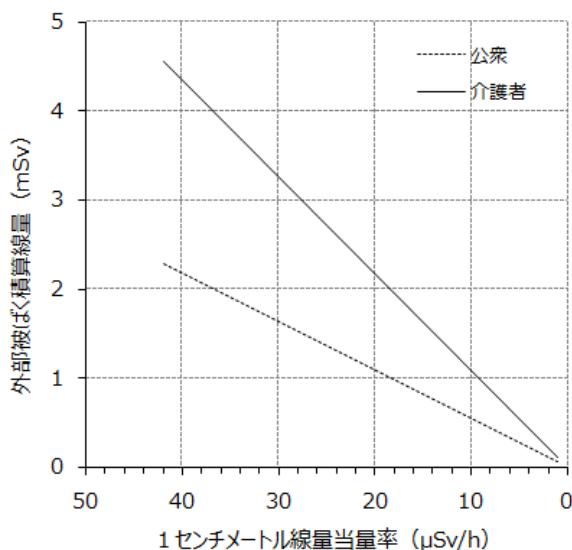


図 8 患者の退出時における 1 センチメートル線量当量率と第三者が受ける積算実効線量の関係

また、第 1 相臨床試験によって得られた本剤投与患者から 1 メートルの点における 1 センチメートル線量当量率の経時的な推移値（表 4）の範囲を参考として、段階的に想定したいくつかの 1 メートルの距離における 1 センチメートル線量当量率に基づいて、公衆及び介護者に対する抑制すべき線量（※1）に係る外部被ばく線量の検討を目的として試算した結果を表 5 に示した。

例えば、国内臨床試験にあたって適正使用マニュアル（第 2 版）で示されていた値である 1 センチメートル線量当量率が $10 \mu\text{Sv}/\text{h}$ であった場合の外部被ばくの積算線量は次の通り試算される。

1) 介護者の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 10 [\mu\text{Sv}/\text{h}] \div (0.00627 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]) \times 45.7 [\text{h}] \\ &\quad \div 24 [\text{h/d}] \times 1.443 \times 24 [\text{h/d}] \times 0.5 \times 4 [\text{回/治療}] \\ &= 1088 [\mu\text{Sv}/\text{治療}] = 1.088 [\text{mSv}/\text{治療}] \end{aligned}$$

なお、

0.00627 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] : Lu-177 の 1 センチメートル線量当量率定数

0.00517 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] : Lu-177 の実効線量率定数

45.7 [h] : 本剤の消失相の実効半減期（国内臨床試験での最大値）

0.5 : 介護者の被ばく係数

4[回/治療] : 本治療の投与回数

2) 公衆被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 10 [\mu\text{Sv}/\text{h}] \div (0.00627 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]) \times 45.7 [\text{h}] \\ &\quad \div 24 [\text{h/d}] \times 1.443 \times 24 [\text{h/d}] \times 0.25 \times 4 [\text{回/治療}] \\ &= 544 [\mu\text{Sv}/\text{治療}] = 0.544 [\text{mSv}/\text{治療}] \end{aligned}$$

なお、

0.25 : 公衆の被ばく係数

※1 退出基準（医薬安発第 70 号通知）は、放射性医薬品により治療を受けている患者の QOL の確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出され、この中で、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・帰宅する場合に抑制すべき線量の基準として、公衆は 1 年間につき 1 ミリシーベルト、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 件あたり 5 ミリシーベルトと示されている。

表 5 本剤投与患者から第三者が受ける外部被ばくの積算実効線量

	患者の退出時における 1 センチメートル線量当量率 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$)					
	35	30	20	18	15	10
介護者 (mSv/件)	3.81	3.26	2.18	1.96	1.63	1.09
公衆 (mSv/年)	1.90	1.63	1.09	0.98	0.82	0.54

今回、試算した結果、第三者に対して抑制すべき線量に対して外部被ばく線量の観点から評価した場合、本剤投与患者から 1 メートルの距離における 1 センチメートル線量当量率が $18 \mu\text{Sv}/\text{h}$ を下回っておく必要があると考えられる ($18 \mu\text{Sv}/\text{h}$ の場合、介護者 : 1.96mSv、公衆 : 0.98mSv)。

今回、本剤の消失相の実効半減期の最大値に基づき保守的に第三者の外部被ばく積算線量について評価を行ったが、参考までに、以前の評価方法（本剤の投与後 24 時間の生物学的残存率、分布相及び消失相での実効半減期）と同様な評価を行った（表 6、7）。下記の条件で

の評価においては、本治療での 2.5%アミノ酸投与終了後（本剤投与後 4 時間）に投与患者が退出した場合においても介護者及び公衆に対する外部被ばく積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量（介護者：5mSv/件、公衆：1mSv/年）を下回る試算となった。

評価因子：

- ① 本剤の投与量：7.4GBq/回、4 回投与/年
- ② 本剤投与後患者の実効半減期(国内第 1 相臨床試験の最大値)：分布相:2.72 時間、消失相：45.7 時間
- ③ 本剤の腫瘍臓器への集積率（国内第 1/2 相臨床試験の最大値）：投与量の 29.5%
- ④ 本剤の腫瘍臓器以外の組織・臓器の分布率：投与量の 70.5%
- ⑤ 被ばく係数：介護者（0.5）、公衆（0.25）

表 6 投与患者の体表面から 1 メートルの距離における線量率（ $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）

	投与直後	投与後 4 時間	投与後 6 時間	投与後 24 時間
実効線量率	38.3	20.4	16.2	7.9
1 センチメートル線量当量率	46.4	24.7	19.6	9.6

表 7 本剤投与の一定時間後の患者から第三者が被ばくする積算実効線量

	投与直後	投与後 4 時間	投与後 6 時間	投与後 24 時間
介護者 (mSv/件)	1.70	1.47	1.40	1.03
公衆 (mSv/年)	0.85	0.74	0.70	0.52

C3.2.4 内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、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、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 13,935 千人（平成 27 年）（大阪府+奈良県+和歌山県+1/2 兵庫県）¹⁰⁾
 - ・ わが国の総人口：約 127,095 千人（平成 27 年）¹⁰⁾
 - ・ 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.96%（0.11）
 - ・ わが国での胃腸膵管系の神経内分泌腫瘍の患者数：11,578 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））¹¹⁾
 - ・ 上記のうち、遠隔転移がある患者数：1,170 人（遠隔転移率：膵神経内分泌腫瘍（19.9%）、消化管神経内分泌腫瘍（6.0%））¹¹⁾
 - （これらの患者の全てが Lu-177-DOTA-TATE 製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： $1,170 \times 0.11 = 129$ 人（人口比で計算）
- ただし、0.11 は大阪圏の人口比。さらに、7.4GBq の Lu-177-DOTA-TATE 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、Lu-177-DOTA-TATE の総投与放射能量：

$$7.4[\text{GBq}/\text{回}] \times 4[\text{回}/\text{人}] \times 129[\text{人}] = 3.82[\text{TBq}]$$
 全ての Lu-177-DOTA-TATE 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 Lu-177-DOTA-TATE 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 Lu-177-DOTA-TATE の摂取量（1 日 2 リットル飲用すると仮定）¹²⁾：

$$0.93[\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2[\text{リットル}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}] = 678.90[\text{Bq}/\text{年}]$$
- ・ 上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量：

$$678.90[\text{Bq}/\text{年}] \times 5.3 \times 10^{-7}[\text{mSv/Bq}] = 0.36[\mu\text{Sv}/\text{年}]$$
 ただし、 $5.3 \times 10^{-7}[\text{mSv/Bq}]$ は、Lu-177 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 $0.36 \mu\text{Sv}$ は、公衆被ばくの線量限度である 1mSv を大きく下回る。

C3.2.5 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、7.4GBq（最大投与量）の本剤を年間で最大 4 回投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量と内部被ばく線量について複合的に評価した結果、本剤投与患者の体表面から 1 メートルの点において測定された 1 センチメートル線量当量率が $18 \mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合、本治療を受けた患者から介護者及び公衆の被ばく積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量（介護者：5mSv/件、公衆：1mSv/年）が担保されるものと考えられた。

$$\begin{array}{ll} \text{介護者} & 1.96 [\text{mSv}] + 0.36 [\mu\text{Sv}] = 1.96 [\text{mSv}] \\ \text{公衆} & 0.98 [\text{mSv}] + 0.36 [\mu\text{Sv}] = 0.98 [\text{mSv}] \end{array}$$

C3.2.6 退出基準に関する考え方

本剤（7.4GBq）が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に関しては、2014（平成 26）年度から検討を開始し、適正使用マニュアル（第 2 版）に従って、主に以下の考え方へ従って国内臨床試験が実施してきたところである。

- 1) 本剤投与 24 時間を超えた場合
- 2) 退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から 1 メートルの距離における 1 センチメートル線量当量率を測定し、1 センチメートル線量当量率が $10 \mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合
 これまで検討を行ってきた投与患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率（又は 1 センチメートル線量率）に基づく、上記に示した線量基準の考え方は、上述の検討時点において日本人患者における本剤の動態データ及び投与患者の体表面からの線量率データが得られていなかったことから海外論文データを参照して第三者の外部被ばくの積算線量について試算、検討した結果である。

今回、国内臨床試験によって得られたデータの最大値を用いて第三者の外部被ばく線量を

試算し、C3.2.3に示す通り退出基準の新たな考え方となりうる投与患者の体表面からの1メートルの点における1センチメートル線量当量率を導き出した。この新たに導出した退出基準（1センチメートル線量当量率で $18\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）は、国内臨床試験においては必ずしも24時間を経なくても、下回っている投与患者（本剤投与終了6時間後の平均値： $16.07\mu\text{Sv}/\text{h}$ 。表4参照）が認められた。このことから、本剤投与当日の夕方以降には退出が可能となる患者も想定されることから、臨床試験での退出基準の考え方の一つであった時間的な条件（上記1）を一律に課す必要性はなく、患者毎の積算線量計算に基づく退出基準を設定することが適切と考えられる。

C3.2.7 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準

本剤（7.4GBq）が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、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”が担保されるものと考えられる。

- ① 治療に用いた核種：ルテチウムー177
- ② 適用範囲：ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療
- ③ 本剤投与患者の体表面から1メートル離れた地点における1センチメートル線量当量率が $18\mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合

また、上記指針の退出基準の（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の面から、関連学会が作成した当該注射液による治療に係る実施要綱に従って実施する場合とする。

そして、この実施要綱での退出に係る考え方としては、以下の事項が思考される。

- 1) 本剤投与時には、本剤の腎臓への放射線量を減少させることを目的として投与される2.5%アミノ酸輸液の投与終了までも含め、他の患者等に対する被ばくを抑制するための適切な措置を講じること。また、本剤は投与後速やかに尿中に排泄されることから、本剤投与後の早い段階における排尿の処置については放射線安全管理に十分留意すること。
- 2) 本治療を受けた患者の退出に係る記録等は、実施要綱に基づき作成し、一定期間保存すること。
- 3) 本剤を投与された患者が退出に係る基準を満たすまでの入院が必要な場合は、医療法施行規則第30条の12に規定する放射線治療病室に入院させること。なお、医療法施行規則第30条の15に規定する「適切な防護措置及び汚染防止措置」が講じられた病室を入院する場所として運用する場合も可能とする。その場合にあっては、「特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」に適合して管理・運営されると病院等の管理者が認めた病室に限ること。

以上の検討結果として、本剤の退出基準としては「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」に以下のようない内容を指針として追加（表8）することが思量される。

表8 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1センチメートル線量当量率
ルテチウム-177	ソマトスタチン受容体陽性の 神経内分泌腫瘍治療 ^{*1)}	18 μSv/h

*1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウム-177 標識ソマトスタチナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウム-177 標識ソマトスタチナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液 1 投与当たり 7.4GBq を 8 週毎に計 4 回まで投与することにより実施する場合に限る。

C3.2.8 本剤投与患者の行動制限条件による放射線治療病室等からの退出に関する考察

本剤投与患者の退出後の生活環境は様々であり、退出後に公衆や家族・介護者等と接する機会としては種々なケースが想定される。今回、参考として、下記の条件を満たす本剤投与患者を例とした第三者の外部被ばくによる積算線量について一考察を行った。

- ① 一人暮らしであり、介護なく生活することができる。
- ② 自家用車で自ら運転して（同乗者なく）帰宅できる。
- ③ 投与日の翌日から少なくとも 3 日間は外出しない（訪問も断ることができる）。
- ④ 投与日の翌日から少なくとも 3 日間は休職できる。

上記の条件を満たす患者が、本剤投与後に退出した場合、帰宅後 3 日間は公衆と接する機会はなく、投与日から 4 日目以降（投与日の翌日から 3 日間は外出しない）に外出可能とした場合の第三者の外部被ばくによる積算線量について試算した結果を表9に示した。この結果、本剤投与患者が帰宅にあたって上記の条件を担保できる場合、退出時の本剤投与患者の体表面から 1 メートル離れた地点における 1 センチメートル線量当量率が 35 μSv/h（本剤投与終了 4 時間後の最大値：36.00 μSv/h）で退出したケースにおいても公衆の線量限度（1mSv/年）を上回らないという評価結果となった。

表9 投与日から 4 日目以降の本剤投与患者から第三者が受ける外部被ばくの積算実効線量

	1 センチメートル線量当量率 (μSv/h)			
退出時 ^{*1}	35	30	25	20
投与日から 4 日目 ^{*2}	6.73	5.77	4.81	3.85
公衆 (mSv/年)	0.44	0.38	0.32	0.25

*1 退出時の本剤投与患者の体表面から 1 メートル離れた地点における 1 センチメートル線量当量率

*2 国内臨床試験による本剤投与患者の消失相の実効半減期（45.7 時間）から試算した本剤投与患者の体表面から 1 メートル離れた地点における 1 センチメートル線量当量率

なお、上記の条件で退出した後、患者が自宅に到着するまでの間に医療機関での会計等において公衆と接する機会が考えられることから、この場合の第三者に対する外部被ばく線量

について評価した結果を表 10 に示した。公衆等との第三者と 0.3m の距離で 60 分接した場合においても、公衆の線量限度（1mSv/年）を上回らないものと評価された。

表 10 投与 1 回当たりの本剤投与患者が退出から帰宅するまでの間に第三者が受ける
外部被ばくの積算実効線量 (mSv)

患者と第三者 の距離	接触時間	1 センチメートル線量当量率 (μ Sv/h) *			
		35	30	25	18
0.3m	30 分	0.194	0.167	0.139	0.100
	60 分	0.389	0.333	0.278	0.200
1m	30 分	0.018	0.015	0.013	0.009
	60 分	0.035	0.030	0.025	0.018
1.5m	30 分	0.008	0.007	0.006	
	60 分	0.016	0.013	0.011	

*: 退出時の本剤投与患者の体表面から 1 メートル離れた地点における 1 センチメートル線量当量率

以上の評価の結果、上記条件を担保できる投与患者においては、第三者の抑制すべき線量を下回るものと考えられ、本剤投与患者の体表面から 1 メートル離れた地点における 1 センチメートル線量当量率が 35μ Sv/h を超えない場合においても、医師の裁量に基づいて退出することは可能であると思料される。しかしながら、本考察は、本剤投与患者に上述の条件(①～④)を遵守いただくことが前提であり、退出後の投与患者にこれらの条件を遵守いただくことをどのように担保するか、実行上の重要な課題が残されている。

C4. 特別な措置を講じた病室

C4.1 適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた病室への入院

医療法施行規則第 30 条の 15 (患者の入院制限) 第 1 項として「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患者を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。ただし、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合にあっては、この限りでない。」と規定されている。治療を受けている患者の当該入院については、当該治療患者以外の第三者への被ばくの低減等に係る放射線安全の確保を趣旨としたものであり、一定の放射線防護が確保された場合は、治療患者等の QOL についても考慮され、放射線治療病室以外の病室での入院も可能と考えられる。

本剤は、2015 年に膵臓がんの患者団体から本剤の早期承認等に関する「膵臓がん治療薬のドラッグラグ解消に関する要望書」が厚生労働大臣宛に提出されるなど、国内での本治療について高い期待がある。一方、本剤投与患者は放射線治療病室への入院が必要となる可能性が高いが、本邦では放射線治療病室を有する施設数やベッド数が非常に少なく限定的であるという状況がある¹⁴⁾ことから、本治療が必要な患者に対して適切なタイミングで本剤による治療が実施できる方策の一つとして、2015 (平成 27) 年度の検討において、放射線治療病室以外の病室として医療法施行規則第 30 条の 15 に規定される適切な防護措置及び汚染防止措置

を講じた病室（特別な措置を講じた病室）の使用に係る基準、管理・運用及び行動規範（案）について検討を開始した。その後、2017年から開始された国内臨床試験においては、治験実施医療機関の1施設において適正使用マニュアル（第2版）の付則「ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル－臨床試験のための付則－」に従って、特別な措置を講じた病室に本剤投与患者が入院することにより実施され、2018（平成30）年度の検討においては、治験の途中段階として特別な措置を講じた病室への入院における放射線防護の状況等について確認してきたところである。

C4.2 特別な措置を講じた病室内外の線量

第1相臨床試験（1施設）においては、診療用放射性同位元素使用室にて本剤投与約4～6時間後に患者は特別な措置を講じた病室（図9）に移動し、24時間以上入院した。この病室内の空間線量を把握する目的で、多機能電子線量計（千代田テクノル DOSE³：ドーズキューブ）を用いて測定した結果を表11に示した。病室内（図9）の積算空間線量としては、ベッド横（鉛衝立の前面：患者側）の線量が高く、一方、患者から最も離れていた病室の入口側が比較的低かった。

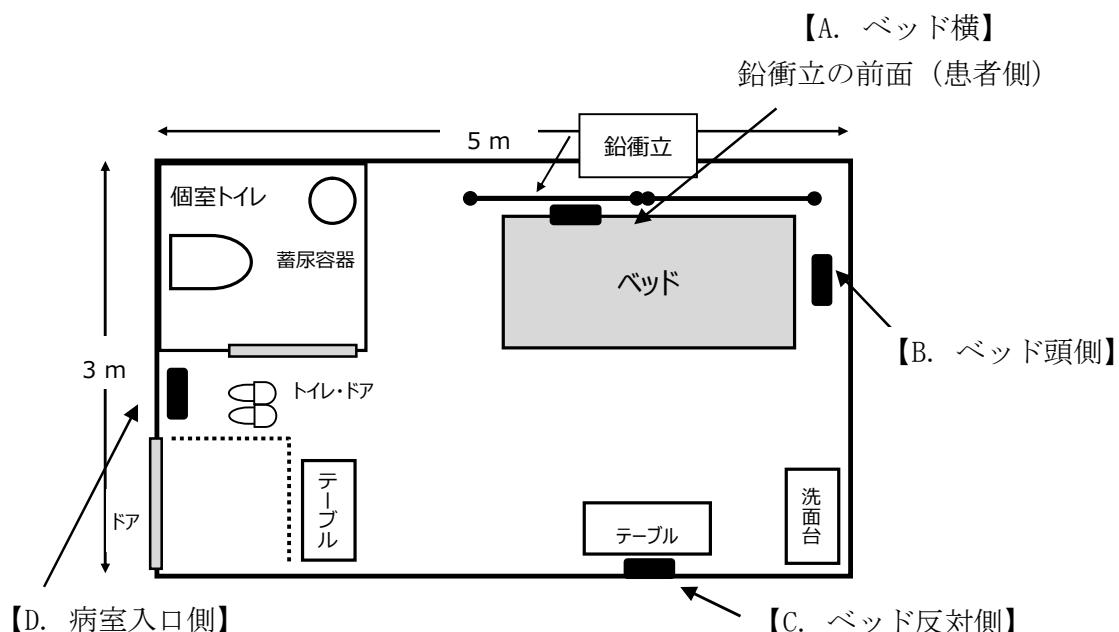


図9 特別な措置を講じた病室

■ : 積算空間線量測定箇所

表11 特別な措置を講じた病室内の積算空間線量（ μSv ）

	測定*	N	平均値（標準偏差）	中央値	最小値	最大値
A. ベッド横	投与日	22	69.2 (34.4)	69.5	20	160
	投与翌日	24	191.4 (95.7)	195	48	395
	投与翌々日	9	289.7 (139.7)	335	120	458
B. ベッド頭側	投与日	21	25.6 (11.4)	22	1	43
	投与翌日	23	59.6 (27.7)	49	13	125
	投与翌々日	8	84.9 (53.2)	81	16	163

	測定*	N	平均値（標準偏差）	中央値	最小値	最大値
C. ベッド反対側	投与日	22	24.7 (13.6)	21.5	5	60
	投与翌日	24	62.2 (44.7)	43.5	17	214
	投与翌々日	9	117.0 (69.6)	109	22	273
D. 病室入口側	投与日	22	6.0 (3.5)	5	2	20
	投与翌日	24	14.5 (11.2)	11	6	63
	投与翌々日	9	27.8 (19.5)	22	16	79

* : 各日、23:59までの積算線量値。

N : 測定データ数

また、1回の測定結果ではあるが、本剤投与を受けた患者が入院中（投与翌々日に退出）の特別な措置を講じた病室の蓄尿容器（鉛厚3mm）付近の隣病室（壁側、図10のE）における投与翌々日までの積算空間線量は17μSvであった。患者の被ばく防止に関して、医療法施行規則第30条の19として「病院又は診療所内の病室に入院している患者の被ばくする放射線（診療により被ばくする放射線を除く。）の実効線量が3月につき1.3ミリシーベルトを超えないようにしなければならない。」旨が示されている。今回の測定結果は、当該病室に本剤投与患者が1回／週の間隔で入院した場合においても当該基準（1.3mSv／3か月間）を下回るものと考えられることから、適切な放射線防護措置を講じることにより、特別な措置を講じた病室への入院をもっても当該治療患者以外の第三者への被ばくを低減できるものと考えられた。

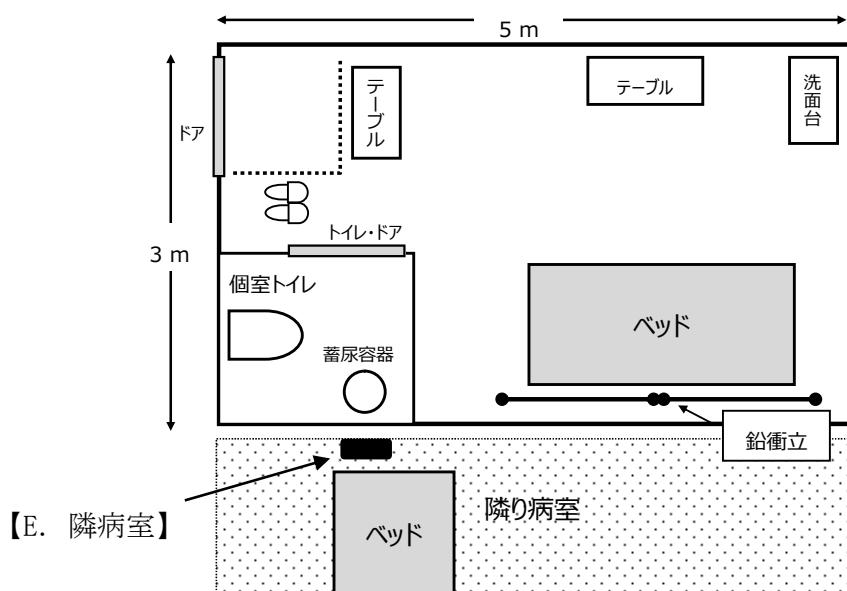


図10 特別な措置を講じた病室の隣病室の積算空間線量測定箇所

■ : 多機能電子線量計設置箇所

C4.3 隣室患者の実効線量

退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療病室等への入院にあたって、特別な措置を講じた病室を使用するには適切な防護措置及び汚染防止措置を講じておかなければならない。その一つの要件として、医療法施行規則第30条の19に則って、病院又は診療所内の病室に入院している患者の被ばくする放射線（診療により被ばくする放射線を除く。）の実効線量を3月間につき1.3mSvを超えないような措置を講じておく必要がある。

本剤投与患者が特別な措置を講じた病室に入院している期間、及び隣室患者の入院期間については考慮せず、かつ、本剤投与患者及び隣室患者とも各病室内に、終日、同じ距離で滞在しているものと仮定し、本剤投与患者が病室に入院した後から、保守的な見積のために無限大時間（患者の体内残留放射能が全て壊変する）までの積算実効線量（mSv）について、下記の式（2）を用いて試算した結果を表12に示した。また、この試算にあたって、投与患者の体内残留放射能は患者の体表面から1メートル離れた地点における1センチメートル線量当量率をLu-177の1センチメートル線量当量率定数（0.00627 [μSv・m²・MBq⁻¹・h⁻¹]）で除することにより推定した値を用い、そして消失相の実効半減期の最大値（45.7時間）を用いた。さらに、隣室との間の壁や遮へい体が存在した場合の線量の減弱については実効線量透過率²⁾を考慮して試算した。

$$E = A \times f_0 \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_a \times F_a \div L^2 \quad (2)$$

ここで、

E：第三者が被ばくする積算実効線量[μSv]

A：投与患者の体内残留放射能[MBq]

T：Lu-177の物理的半減期；6.6457 [d] 又は実効半減期 [d]

C：Lu-177の実効線量率定数[μSv・m²・MBq⁻¹・h⁻¹]；0.00517[μSv・m²・MBq⁻¹・h⁻¹]

f₀：被ばく係数（介護者；0.5、介護者以外の公衆；0.25）

F_a：実効線量透過率（複数の遮へい体がある場合は、各遮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]

表 12 本剤投与患者が入院している隣室の患者の積算線量

1 センチメートル 線量当量率 (μ Sv/h)	体内残留 放射能 (MBq)	距離	遮へい		
			なし	コンクリート (厚さ : 5cm)	鉛 (厚さ : 2mm)
			積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)
46	7,400	1 m	2.523	1.984	0.291
		2 m	0.631	0.496	0.073
		3 m	0.280	0.220	0.032
30	4,785	1 m	1.631	1.283	0.188
		2 m	0.408	0.321	0.047
		3 m	0.181	0.143	0.021
20	3,190	1 m	1.088	0.855	0.126
		2 m	0.272	0.214	0.031
		3 m	0.121	0.095	0.014
15	2,392	1 m	0.816	0.641	0.094
		2 m	0.204	0.160	0.024
		3 m	0.091	0.071	0.010

* 実効線量透過率：コンクリート（厚さ 5mm）0.786、鉛（厚さ 2mm）0.116

本剤投与患者が投与直後（7,400MBq）から特別な措置を講じた病室に入院する場合は、本剤投与患者と隣室患者のベッド位置を少なくとも 2m 以上離しておく、又は両患者の間に鉛衝立（厚さ : 2mm）を設置しておく必要があるものと考えられた。

また、患者の体表面から 1 メートル離れた地点における 1 センチメートル線量当量率に基づいて評価する場合、その線量が 30μ Sv/h の投与患者の場合においても投与直後からの入院と同様な措置を講じておく必要があるが、 20μ Sv/h 以下の患者においては、本剤投与患者と隣室患者のベッド位置を少なくとも 1m 以上離しておくことで、隣室患者の積算実効線量が 1.3mSv を下回るものと試算された。

なお、この試算結果は、本剤による 1 回の投与における推定値である。隣室患者に対しては「被ばくする放射線（診療により被ばくする放射線を除く。）の実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えない」ことを担保する必要があることから、隣室患者が入院中に複数回被ばくすることが想定される場合などの実効線量評価にあたっては、施設における、本剤を用いた核医学治療のスケジュール、及び隣室患者の入院スケジュール等を踏まえて総合的に評価する必要がある。

C4.4 特別な措置を講じた病室内の放射能汚染状況

国内臨床試験において、特別な措置を講じた病室に本剤投与患者が入院することにより実施された医療機関（1 施設）があった。当該実施医療機関においては、本剤投与患者が特別な措置を講じた病室から退出した後、GM 計数管式サーベイメータ（日立アロカメディカル、TGS-146B）を用いて当該病室内の汚染検査が実施された。

当該実施医療機関での第1相臨床試験での特別な措置を講じた病室内の汚染検査の結果を図11にまとめた。本臨床試験（6名、治療回数：24回）においては、件数は少ないものの、主に、トイレ床、便器付近、トイレ内のゴム手袋（蓄尿時に使用）、検査着及び下着などに対する汚染が確認された。特に1名（ID1-2症例）に対する2回目の投与において、トイレ床、下着などで高い放射能の汚染が認められた。

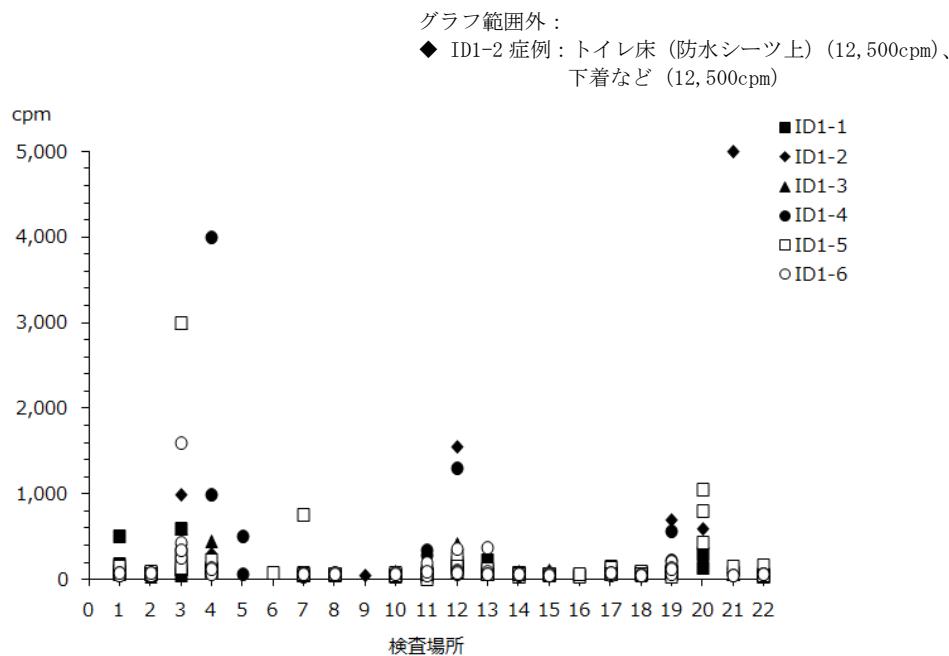


図11 特別な措置を講じた病室内の汚染検査結果（第1相臨床試験）

1. トイレ床（防水シーツ上）、2. トイレ床（防水シーツ下）、3. 便器付近、4. トイレ（ゴム手袋）、5. トイレ内ラック、6. トイレ壁、7. 洗面台付近、8. 洗面台床（防水シーツ上）、9. 洗面台床（防水シーツ下）、10. 歯ブラシ、11. ペータータオル用ゴミ箱、12. 検査着、13. ベッドシーツ（防水シーツ上）、14. ベッドシーツ（防水シーツ下）、15. ベッド周囲、16. 窓・カーテン付近、17. 枕（防水シーツ上）、18. 掛布（布団カバー）、19. スリッパ、20. 下着など、21. 小物や衣類、22. 血圧測定器・体温計など

また、当該実施医療機関での第1/2相臨床試験での特別な措置を講じた病室内の汚染検査の結果を図12にまとめた。本臨床試験（7名、治療回数：25回）においては、件数は少ないものの、第1相臨床試験と同様に、主に、トイレ床、便器付近、検査着及び下着などに対する汚染が確認された。特にトイレ床（ID2-2症例、1回目投与）や下着など（ID2-5症例、4回目投与）において高い放射能の汚染が認められた。

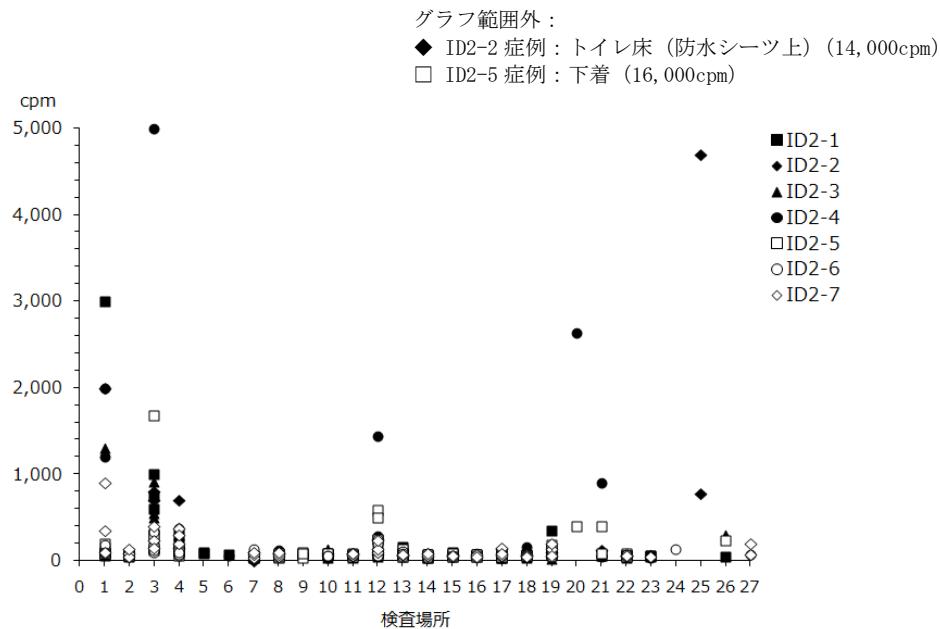


図 12 特別な措置を講じた病室内の汚染検査結果（第 1/2 相臨床試験）

1. トイレ床（防水シーツ上）、2. トイレ床（防水シーツ下）、3. 便器付近、4. トイレ（ゴム手袋）、5. トイレ内ラック、6. トイレ壁、7. 洗面台付近、8. 洗面台床（防水シーツ上）、9. 洗面台床（防水シーツ下）、10. 歯ブラシ、11. ペーパータオル用ゴミ箱、12. 検査着、13. ベッドシーツ（防水シーツ上）、14. ベッドシーツ（防水シーツ下）、15. ベッド周囲、16. 窓・カーテン付近、17. 枕（防水シーツ上）、18. 掛布（布団カバー）、19. スリッパ、20. 下着など、21. 小物や衣類、22. 血圧測定器・体温計など、23. パソコン・携帯など、24. 未使用手袋、25. トイレ内汚物、26. ペーパータオル・タオル、27. コップ置き場

以上のように、臨床試験において病室内で汚染が検出された主な箇所は、臨床試験で蓄尿を行うこととされていたことから、排尿容器への排尿時や、投与患者自身による排尿容器から蓄尿容器への移し替え時、又は下着等への尿の飛沫が主な汚染の要因と考えられる。つまり、国内臨床試験においては、日本核医学会承認の適正使用マニュアル（第 2 版）の付則として示されていた「投与患者の尿は、ステンレス製の尿瓶等の蓄尿容器を用いて蓄尿し、蓄尿容器の蓋をして一時的に保管した後、適切に廃棄する。」に従って投与患者が自ら蓄尿操作を行う必要があったことから、この蓄尿に伴う行動が病室内の汚染リスクを高める要因となっていたものと考えられる。これらの結果から以下の点を踏まえて、特に当該病室内のトイレ廻りについては適切な汚染防止措置を講じておく必要があるものと考えられる。

- 排尿時の周辺への尿飛沫による床等への汚染、また、この床汚染に伴うスリッパやそれを介した病室内の汚染範囲の拡大
- 排尿時の患者の手指の汚染、及び排尿後の手洗い時のタオル等の汚染
- 蓄尿を行う必要がある場合、蓄尿にあたっての排尿容器へ排尿する時の容器周囲への汚染、及び排尿容器から蓄尿容器への移し替え時の患者の手指や床等への汚染

また、本剤が投与された患者の蓄尿に関しては、上記のような懸念から放射線源による被ばく防護措置というよりも弊害の方が大きいという意見も示されている^{15, 16)}。さらに、蓄尿容器を病室から管理区域等適切な場所へ移動させ、一定期間の保管及び蓄尿容器から尿の廃棄が必要となることから、これら移動や保管・廃棄中の汚染リスク、並びに担当する医療従事者等の被ばく及び感染等のリスクが考えられることから、蓄尿が必要と判断した場合は、十分留意して適切に対応する必要がある。

C4.5 本治療における特別な措置を講じた病室への入院

国内臨床試験が実施された 2 施設のうちの 1 施設において、本剤投与患者は特別な措置を講じた病室に入院することにより治療が実施された。当該病室内の一部箇所において軽微な放射能の汚染が認められたものの、主に投与患者の排尿時に係るものであることが明らかであり、当該病室内で放射能汚染が生じるリスクのある箇所は排尿（又は治療）に伴う限定的な箇所と考えられる。このことから汚染リスクの高い場所を予めシートで養生しておき、投与患者に排尿（及び蓄尿を行う場合は蓄尿操作）に関して注意喚起しておくことで当該病室内での放射能汚染のリスクを少なくすることができるものと考えられる。この要因を踏まえて適切な放射線防護措置及び汚染防止措置を講じることにより、放射線治療病室以外の病室として本剤投与患者が退出に係る基準を満たすまで入院する病室として使用することは可能と考えられた。

C5. 投与患者に対する海外における行動基準

本剤は、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）に対する治療用放射性医薬品として、2017 年 9 月に欧州、そして 2018 年 1 月に米国 FDA で承認され、臨床使用されている。この臨床使用に関して、北米神経内分泌腫瘍学会（The North American Neuroendocrine Tumor Society : NANETS）及び米国核医学分子イメージング学会（Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging : SNMMI）からの本治療にあたっての診療コンセンサスガイドラインの中で放射線安全管理に係る考え方としては、主に以下のようない内容が示されている¹⁷⁾。

- ・本治療にあたっては放射線安全に関して十分な訓練を受けたスタッフにより実施され、米国のほとんどの医療機関においては外来により本治療が行われている（公衆への放射線量が 5mSv 未満）。
- ・投与患者の尿による放射能汚染の防護措置として、投与患者が使用するストレッチャー、椅子、床及び壁の低い位置等を保護カバーで覆っておく。
- ・トイレが設置されている治療室での投与が理想的ではあるが、近くに専用トイレを設けることでも対応可能である。
- ・投与にあたっては、患者を検査着等に着せ替えてから実施する。また、尿失禁が懸念される場合には使い捨ての下着を着用しておくことが推奨される。
- ・本剤は主に尿中に排泄されることから、特に、治療後最初の 3 日間は尿による汚染に留意した対応を行う。
- ・投与後の退出にあたって、患者に放射線安全管理に関する推奨事項（表 13）が示された文書を提供する。患者は、投与 3 日後以降にはほとんどの公的活動を再開することができるが、幼児や妊婦の被ばくを最小化するための対応が必要である。

表 13 米国における本治療後の放射線安全に関する推奨事項

期間	推奨事項	
3 日間	睡眠	別のベッドで睡眠し、親密な接触を避ける。乳幼児、子供又は妊娠中のパートナーに対しては期間を延長したほうがよい。
3 日間	排尿	トイレ使用後は便器の蓋を閉じて 2 回水洗する（排尿時の尿の飛散を少なくするために、全ての患者が座って排尿を行うように助言する）、そして、排尿後の手洗い時は家族とは別のタオル及び手ぬぐいを使用する。
3 日間	一般的な事項	一般的には、1 日当たり、3 フィート (91.44cm) で 1 時間以内の距離をとるようにする。また、他の人から 6 フィート (182.88cm) の距離を保つようにする。 公共交通機関及び公共施設の使用を最小限にする。 患者の忍容性に応じて、3 日で仕事に復帰する。

国内臨床試験においては、日本核医学会承認の適正使用マニュアル（第 2 版）に従って実施されており、投与患者に対しては本マニュアルで示されていた「患者及び家族に対する留意事項」について説明され実施されていた。この本剤投与後の患者の行動に関する考え方、NANETS・SNMMI 診療コンセンサスガイドラインで示されている本治療後の放射線安全に関する推奨事項の考え方沿った内容も含まれており、本治療にあたって、患者への注意事項として十分に説明し、理解・行動していただくことが第三者への被ばく線量の抑制のために重要である。

C6. 適正使用マニュアル（第 4 版）（案）及び特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル（案）

本治療に対する 2 つの国内臨床試験で得られた知見を踏まえて、今回、本剤の使用にあたっての放射線安全管理に係る取扱いに関する考え方について取りまとめた適正使用マニュアル（案）、及び退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療病室等への入院にあたって医療法施行規則第 30 条の 15 に規定される適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた病室（特別な措置を講じた病室）の使用に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル（案）について再検討を行い、それぞれの案を作成した。

D. 結論

ゾマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）に対する本剤による治療については、海外では 2006 年には治療選択肢の一つとしてガイドラインで示され、2012 年以降は標準治療の一つとして位置づけられ、海外臨床試験の臨床成績において高い有効性が報告されていたこともあり、本邦の一部患者においては海外の医療機関に出向いてまで治療を受けていた¹⁸⁾。このような難治がんに対する核医学治療の国内導入に関しては、様々な課題があることから 2017 年 1 月 6 日には、患者会及びアカデミア等から構成される核医学診療推進国民会議から厚生労働省医政局長、厚生労働省医薬・生活衛生局長、厚生労働省保険局長宛に「難治がんに対する RI 内用療法の国内導入に関する要望書」が提出され、がん患者

の放射線治療の更なる充実を図るために以下の主旨の要望がなされている。

- ・RI 内用療法の実施に際して、一般公衆や他の入院患者への影響を十分に低く抑えられるような特別な措置を講じた場合、放射線治療病室以外の一般病床の一時使用による入院加療の実施
- ・海外で実施されている RI 内用療法の放射性医薬品（国内未承認）の速やかな国内導入体制の整備
- ・放射線治療病室の診療報酬の改善と病床の整備体制作り

本剤を用いた核医学治療は、患者会等から早期導入について要望されている治療法であるが、本剤は国内での核医学治療で使用する放射性核種としては初めてとなるルテチウム-177 (Lu-177) が標識された薬剤であり、かつ、1回の治療にあたっては 7.4GBq と高い放射能の本剤が投与されることから、本治療にあたっては実施体制が整備された医療機関において、適切な放射線安全管理の下で実施する必要がある。今回、国内臨床試験で得られた知見に基づいて検討を行い、本剤が投与された患者の退出に関する指針（案）、放射線安全管理に係る適正使用マニュアル（案）について再度の見直しを行った。また、本治療が必要と考えられる患者に対して適切なタイミングで本治療を実施するためには特別な措置を講じた病室への入院も有用な方策と考えられ、退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療病室等への入院にあたって医療法施行規則第 30 条の 15 に規定される適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた病室（特別な措置を講じた病室）の使用に係る基準、管理・運用及び行動規範（案）について再度の見直しを行った。その結果、本剤のみならず要件を満たした診療用放射性同位元素に関しては、本措置による入院は放射線安全管理として有効と考えられたため、本剤に限らない形で、特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル（案）を作成した。

今後、本剤を用いた核医学治療が本邦において臨床使用されるにあたっては、本剤を安全に取り扱うとともに、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ことから、これら案を参考として、今後、関連学会による実施要綱の整備等の対応を行った上で実施する必要があるものと考えられる。

謝辞

本研究を進めるに当たり、富士フィルム富山化学株式会社より国内臨床試験の一部データを提供いただいた。

E. 参考文献

- 1) 細野 真. 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究 (H26-医療-一般-019)」 分担研究報告書 「ルテチウム-177-DOTA-TATE 注射液の適正使用に関する検討」. 2015 ; 39-75.

- 2) 細野 真. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究（H26-医療-一般-019）」 分担研究報告書 「ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液の適正使用に関する検討」. 2016 ; 31-86.
- 3) 細野 真. 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 「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（¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE）注射液）を投与された患者の退出基準について」. 2017 ; 30-55.
- 4) 細野 真. 平成 30 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 「ルテチウム-177 標識ソマトスタチン類似体（Lu-177-DOTA-TATE）注射液の適正使用に関する検討」. 2019 ; 64-121.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Neuroendocrine and Adrenal Tumors)
Version 1.2019.
- 6) ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors
2016.
- 7) 製品添付文書
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004123/WC500241595.pdf
- 8) Lu-177-DOTA-TATE の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル(第 2 版). 一般社団法人日本核医学会. 2016 年 5 月 20 日
<http://www.jsnm.org/archives/782/>
- 9) 富士フィルム富山化学株式会社社内データ（第 1 相臨床試験：JapicCTI-173650、第 1/2 相臨床試験：JapicCTI-183869）、治験実施医療機関（横浜市立大学附属病院、東京医科歯科大学）データ
- 10) 平成 27 年国勢調査、総務省統計局
<https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/index.html>
- 11) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol 2015 ; 50(1) : 58-64.

- 12) Guidelines for drinking-water quality, Vol. I Recommendations, WHO (2008)
- 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) 日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 甲状腺 RI 治療委員会：甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法における RI 治療病室稼働状況の実態調査報告(第 5 報). 核医学 2019;56:107-116.
- 15) 医療領域の放射線管理マニュアル - Q&A・医療関係法令 -. 医療放射線防護連絡協議会 ; 平成 28 年 9 月 15 日改訂. p. 158-159.
- 16) 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する Q&A と解説. 医療放射線防護連絡協議会 ; 1998. p. 20.
- 17) Hope TA, Abbott A, Colucci K, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu -DOTATATE. J Nucl Med. 2019 ; 60(7) : 937-943.
- 18) 高野祥子, 小林規俊, 金田朋洋・他, 神経内分泌腫瘍の Theranostics ~Peptide Receptor Radionuclide Therapy の現状と今後の展望~. 臨床核医学 2018 ; 51(3) : 38-42.

ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液を
用いる核医学治療の適正使用マニュアル（第4版）（案）

目 次

1. 放射線安全管理の目的	4
2. 本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み	5
2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等.....	5
2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について.....	5
2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割.....	5
2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割.....	6
2.3 本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件.....	6
3. Lu-177 及び本剤の特性.....	6
3.1 Lu-177 の特性	6
3.2 Lu 及び本剤の体内動態	7
3.2.1 Lu の体内動態	7
3.2.2 本剤の体内動態.....	7
4. 本剤を臨床使用する場合の規制法令.....	10
4.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準.....	10
4.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準.....	11
4.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）	12
5. 放射性医薬品を投与された患者の退出について.....	12
5.1 放射性医薬品を用いた治療における退出基準について.....	13
5.1.1 退出基準の評価に係る諸因子について.....	16
6. 本剤投与患者の退出について	16
6.1 本剤投与患者からの第三者の被ばく線量.....	16
6.2 外部被ばく線量の評価.....	17
6.2.1 国内臨床試験データ等に基づいた本剤投与患者の退出基準の考え方.....	17
6.2.2 本剤投与患者からの第三者の外部被ばく積算線量.....	17
6.2.3 本剤投与患者からの第三者の実効線量率、積算線量及び Lu-177 の実効半減期	17
6.2.4 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.....	18
6.2.5 本剤投与患者からの第三者における外部被ばくの積算線量の評価.....	18
6.3 内部被ばく線量の評価.....	20
6.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価.....	21
6.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準.....	22
6.6 患者及び家族に対する注意事項.....	22
6.6.1 管理区域内での患者に関する注意事項.....	23
6.6.2 本剤投与後 3 日間（各投与後の最初の 3 日間）の注意事項.....	23

6.6.3	本剤投与後 1 週間（各投与後の最初の 1 週間）の注意事項.....	23
6.6.4	本剤投与後 3 ヶ月間（各投与後の最初の 3 ヶ月間）の注意事項.....	24
6.6.5	本剤投与後 6 ヶ月間（各投与後の最初の 6 ヶ月間）の注意事項.....	24
6.6.6	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.....	24
7.	本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について	25
7.1	放射線管理区域内での投与患者の管理.....	25
7.1.1	放射線管理区域内での投与.....	25
7.1.2	放射線管理区域内での尿等の取扱い.....	25
7.2	使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）	25
7.2.1	本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿） (医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知)	25
7.2.2	放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録（医療法施行規則 第 30 条の 22、電離則第 54 条）	26
7.2.3	放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則 第 30 条の 18、電離則第 8 条）	26
7.2.4	電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条）	26
7.3	本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第 70 号通知）	26
8.	放射線の測定	27
8.1	投与量（放射能）の測定.....	27
8.2	使用場所等の線量測定.....	27
9.	教育研修	28
9.1	本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知 識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修.....	28
10.	医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について	28
10.1	本剤の取扱いに係る放射線防護対策.....	28
10.2	医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）	32
10.3	医療従事者に対する注意事項.....	33
11.	医療用放射性汚染物（Lu-177 により汚染された物）の廃棄について	34
12.	参考文献	34

1. 放射線安全管理の目的

放射線安全管理編は、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療（以下、「本治療」という。）に、ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液（以下、「本剤」という。）を適用するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 28 年 5 月 11 日、医政地発 0511 第 1 号、以下「医政地発 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、本剤の安全取扱いを確保することを目的として取りまとめた。

切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍は予後不良の場合が多く、また、膵臓や消化管の神経内分泌腫瘍はソマトスタチン受容体を高率に発現しており、本剤は、2017 年 9 月に EU、2018 年 1 月に米国、そして 2019 年 1 月にカナダにおいて、ソマトスタチン受容体陽性の胃腸膵神経内分泌腫瘍に対する治療薬として承認されている²⁾。

放射性同位元素（RI）核医学治療（以下、「核医学治療」という。）の特徴は、投与した放射性薬剤を、患者体内に散在する転移性腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、放射線で局所的照射して治療する分子標的療法である。また、核医学のもう一つの特徴である低侵襲性で患者に優しい治療法が安全に施行されるためには、本剤の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。従って、本治療を実施する医療従事者は、Lu-177 の物理的性質及び本剤の化学的性質を十分に理解している必要があり、さらに、患者や家族等の関係者に対して、当該核医学治療の特徴を十分に理解させることが重要である。

また、本マニュアルは医療法³⁾及び国際機関の放射線防護に関する勧告^{4~8)}の趣旨も取り入れている。従って、本治療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安全確保について留意する必要がある。これらを踏まえて、本マニュアル（放射線安全管理編）では次の留意点を取りまとめた。

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

また、本治療等を実施する病院等は、国民の放射線安全を確保するために実施施設の基準に関して次の項目について満たしている必要がある。

- ① 本治療を実施する病院等は、関係法令で定める施設基準を満たし、かつ、法令上の使用に係る手続きが完了していること。
- ② 本治療は放射性医薬品等の取扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、神経内分泌腫瘍の治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。

- ③ 本治療に係る放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者は、本マニュアルに規定する所定の教育・講習を受講していること。また、本治療を実施する病院等には、これら教育・講習を受講した医師と診療放射線技師が最低1名ずつ常勤していること。

2. 本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み

本治療は、本剤の特殊性に鑑みて、実施病院等の医師、放射性医薬品の取扱い及び放射線安全管理等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医療関係者によるチーム医療により達成される。そのため、本治療の実施病院等では、本項の2.1から2.3に掲げた要件を備えていなければならない。

2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則⁹⁾第30条の8、同第30条の9及び同第30条の11に規定するそれぞれの使用室等の構造設備等が、同第30条の13～第30条の26に規定する基準に適合していることを、所管の都道府県知事等から認められた施設であること。

2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる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、予め9.1に示す日本核医学会及び関連学会等が定めた教育プログラムに基づき学会等が主催する「Lu-177-DOTA-TATE注射液を用いた核医学治療における適正使用に関する安全取扱講習会」（仮称）等（以下、「安全取扱講習会」という。）を受講させなければならない。また、本治療は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制に組み込まれた“Lu-177-DOTA-TATE注射液を用いる核医学治療”の体制下で実施すること。

2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を指名すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療に携わる医師等に対して教育を実施するとともに、本治療の指揮・監督に当たるものとする。

本マニュアルに定める放射線安全管理責任者は医療法施行規則第1条の11第2項第3号の2に規定される責任者（医療放射線安全管理責任者）との兼務が可能であるが、別々に指名する場合は両者の関係性を明確にし、本治療が実施されるよう体制を整備すること。

2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された診療放射線技師又は看護師等の中から病院等の状況に応じて放射線安全管理担当者を1名以上指名すること。当該放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下で、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事すること、並びに本治療に携わる教育研修の実施に携わるものとする。

2.3 本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件

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

- (1) ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍患者に本剤を投与することにより治療する場合。
- (2) 患者・家族（又は介護者）に対して事前に放射線安全管理責任者等の専門知識を有する者から本治療に関する注意事項等の説明を行った際、その内容に従つて生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族（又は介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。
- (3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
- (4) 患者個人が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 本剤の投与後1週間は、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にすること。

3. Lu-177 及び本剤の特性

3.1 Lu-177 の特性

ルテチウム-177 (Lu-177) の核種としての物理的性質は、以下の表1の通りである。

表1 Lu-177 の物理的性質について

半減期	壊変方式	おもなβ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	内部転換電子の放出割合	実効線量率定数 1cm線量当量率定数 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
6.6457日	β^-	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-Ka 0.0637-1.2% Hf-Kβ	14.5% 0.73%	0.00517 0.00627

[アイソトープ手帳(12版), (公社)日本アイソトープ協会, 2020年, より引用]

Lu-177 は、物理的半減期 6.6457 日、軟部組織内の飛程が短い β 線（平均：0.67mm、最大：約 2.2mm）と γ 線を放出する。この放射性核種は、Lu-176 (n, γ) 反応により製造される。Lu は原子番号 71 の希土類元素の一つである¹⁰⁾。

3.2 Lu 及び本剤の体内動態

3.2.1 Lu の体内動態

ルテチウムの人による生体内動態に関するデータは示されていない。一方、ルテチウムの無機化合物による実験動物のデータでは、骨組織に 60%、肝臓に 2% 及び腎臓には 0.5% と、それぞれの組織・臓器に集積することが明らかにされている。また、ルテチウムの生物学的半減期は、骨と肝臓で 3,500 日、腎臓では 10 日と報告されている¹¹⁾。従って、体内に取り込まれたルテチウムの大部分は骨に集積し、当該部位で長期間貯留する。

3.2.2 本剤の体内動態

日本人患者を対象として、ソマトスタチン受容体陽性の進行性膵、消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第 1 相臨床試験（被験者数：6 名）、その後、ソマトスタチン受容体陽性の進行性中腸カルチノイド患者及びその他の神経内分泌腫瘍患者を対象とした第 1/2 相臨床試験（被験者数：15 名）の 2 つの臨床試験（治験）が実施され、2.5% アミノ酸輸液併用下で本剤 7.4GBq が患者の静脈内に単回投与され、8 週毎に最大 4 回投与された。そして、これら臨床試験において、日本人患者に対する単回投与における本剤の体内動態データ（第 1 相臨床試験：測定症例数 6 名、第 1/2 相臨床試験：測定症例数 3 名）¹²⁾ が得られている。

(1) 本剤の体内残存率

国内臨床試験において、投与患者の全身プラナー画像の ROI カウントから算出された本剤の生物学的放射能分布率（生物学的体内残存率）及び実効放射能分布率（実効体内残存率）^{注3-1)} の推移を表 2 に示した。本剤投与後の体内的残存放射能は 2 つの臨床試験においてほぼ同様な結果であり、本剤の体内残存放射能は投与後 24 時間までに急速に減少していった。また、臓器ごとの放射能分布率は肝臓が最も高く、次いで腎臓、脾臓の順であった。

表2 体内残存率の推移

本剤投与後	生物学的放射能分布率 (%dose) *		実効放射能分布率 (%dose) *	
	第1相試験	第1/2相試験	第1相試験	第1/2相試験
1時間	71.9±4.97	70.7±9.13	71.4±4.91	70.2±9.08
4時間	40.4±5.81	42.1±12.8	39.5±5.68	41.3±12.6
24時間	17.7±3.87	19.3±10.8	16.0±3.49	17.4±9.70
48時間	14.6±3.41	16.6±9.91	11.9±2.78	13.5±8.06
5日	—	13.2±9.41	—	8.69±6.22
6日	9.73±2.25	—	5.82±1.25	—

*: 平均値±標準偏差

注3-1) 体内残存率は、通常、実効半減期に従って減少するが、本マニュアルでは、物理的半減期を考慮せず、生物学的半減期による減衰だけを考慮した場合の体内残存率を生物学的体内残存率といい、これに対して、実効半減期による一般的な体内残存率を実効体内残存率という。生物学的体内残存率は実効体内残存率に物理的半減期による減衰を補正することによって求められる。以下、「実効尿中放射能濃度」、「生物学的尿中放射能濃度」、「実効血中放射能濃度」も同様。

(2) 尿中放射能濃度及び尿中累積排泄率

第1相臨床試験において、本剤投与開始から投与後48時間までの蓄尿（5区間）された尿サンプルをウェルカウンタ（CIPINTEC社製、CAPRAC-t型ウェルカウンタ）を用いて測定された本剤投与患者の実効尿中放射能濃度及び生物学的累積尿中放射能排泄率をそれぞれ表3及び表4に示した。2つの臨床試験においてほぼ同様な結果が得られ、本剤は投与後速やかに尿中へ排泄され、最終的には投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。

表3 実効尿中放射能濃度の推移（第1相臨床試験）

本剤投与後	実効尿中放射能濃度 (GBq/L) *
投与後1時間	4.7±1.9
投与後1～4時間	1.7±0.7
投与後4～6時間	1.3±1.1
投与後6～24時間	0.3±0.1
投与後24～48時間	0.07±0.03

*: 平均値±標準偏差

表4 生物学的累積尿中放射能排泄率の推移

本剤投与後	生物学的累積尿中放射能排泄率 (%dose) *	
	第1相臨床試験	第1/2相臨床試験
投与後～1時間	28.1±4.97	29.3±9.13
投与後～4時間	53.7±7.39	54.9±12.2
投与後～6時間	60.1±7.90	61.8±11.6
投与後～24時間	71.2±6.99	74.4±11.3
投与後～48時間	73.8±6.52	76.9±10.7
投与後～∞	80.0±7.22	85.7±12.0

*: 平均値±標準偏差、∞: 無限大時間

(3) 実効半減期

第1相臨床試験において、本剤投与後に採取した静脈血を測定した実効血中放射能濃度 (%dose/g) のデータを用いてノンコンパートメントモデル解析を実施した結果、本剤投与後の Lu-177 の体内動態は二相性（分布相及び消失相）で推移し、その実効半減期は分布相で 2.37 ± 0.300 時間（平均値±標準偏差）及び消失相で 42.7 ± 2.44 時間であった。また、第1/2相臨床試験においては、分布相は 2.06 ± 0.382 時間及び消失相は 37.1 ± 0.751 時間とほぼ同様な結果であった。

(4) 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率の推移

第1相臨床試験において、本剤投与終了後に電離箱式サーベイメータ（アロカ ICS-311 16R376、1センチメートル線量当量率測定範囲； $1\mu\text{Sv}/\text{h} \sim 10\text{mSv}/\text{h}$ ）を用いて測定された投与患者（6名、各1回目の治療後）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（ $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）の経時的推移を表5に示した。本剤投与終了2時間後の1センチメートル線量当量率は $27.58 \pm 3.84 \mu\text{Sv}/\text{h}$ （平均値±標準偏差）であり、投与終了6時間後には $16.07 \pm 2.00 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 、そして投与翌日には $6.53 \pm 1.12 \mu\text{Sv}/\text{h}$ と減少していった。また、第1/2相臨床試験において一部の症例（7名、1回目～4回目の治療において測定されたデータ（N=24））について、2.5%アミノ酸輸液投与終了後（本剤投与終了約6時間後）に測定された1センチメートル線量当量率は $17.84 \pm 7.35 \mu\text{Sv}/\text{h}$ （平均値±標準偏差）であり、第1相臨床試験で測定された1センチメートル線量当量率（ $16.07 \pm 2.00 \mu\text{Sv}/\text{h}$ ）とほぼ同様の値であった。

表5 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率（第1相臨床試験）

投与終了後*	1センチメートル線量当量率（ $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）			
	平均値（標準偏差）	中央値	最小値	最大値
2時間	27.58 (3.84)	27.74	23.20	33.20
4時間	21.13 (7.49)	18.20	16.00	36.00
6時間	16.07 (2.00)	15.80	13.64	18.80
2日(投与翌日)	6.53 (1.12)	6.20	5.20	8.40
3日	4.94 (1.53)	5.42	2.00	6.40
7日	2.11 (1.11)	2.00	0.60	4.00

*: 本剤 7.4GBq 投与終了後からの経過時間

4. 本剤を臨床使用する場合の規制法令

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に規制を受ける放射線障害防止関連の法令を次に示す。

- ① 医療法²⁾（医療法施行規則⁹⁾）：厚生労働省
- ② 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
- ③ 医師法：厚生労働省
- ④ 薬剤師法：厚生労働省
- ⑤ 診療放射線技師法：厚生労働省
- ⑥ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則¹³⁾（以下、「電離則」という。）：厚生労働省
- ⑦ 作業環境測定法：厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法（人事院規則 10-5¹⁴⁾）：人事院

本剤は、原子力規制庁所管の「放射性同位元素等の規制に関する法律¹⁵⁾（以下、「放射性同位元素等規制法」という。）」施行令第1条第1項第2号の規定（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及びその原料又は材料であって同法第13条第1項の許可を受けた製造所に存するもの）により、放射性同位元素等規制法の規制から除外されるので、医療法施行規則第24条第8号の2に規定する「診療用放射性同位元素」として単独規制される^{9, 16)}。本剤を使用する病院等においては、医療法の届出だけで使用可能である。

4.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤等の診療用放射性同位元素を診療の用（以下、4.2において「核医学診療」という。）に供する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9及び第30条の

11に規定する基準に適合する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設及び廃棄施設等を備えていなければならない。

4.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、4.1に掲げる各使用室等の構造設備が表6に示す濃度限度等の基準に適合していなければならない。

表6 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 空気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気中における 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 空気中の RI の濃度^{*6)}：1週間の平均濃度が空気中の 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 ^{*6)} 以下
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

4.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室以外で使用してはならない。ただし、手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合（適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合に限る。）についてはこの限りではないとされている^{注4-1)}。

注4-1) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成31年3月15日付け医政発0315第4号厚生労働省医政局長通知）¹⁷⁾（以下、「医政発0315第4号」という。）第4（管理義務に関する事項）の1の（11）、（12）に具体的に記載されている。

5. 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5-1)}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への被ばくの低減を意図している。他方、同条文中のただし書きで、「適切な防護措置及び汚染防止措置^{注5-2)}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た場合は、治療患者等のQOLが考慮され、放射線治療病室以外の病室での入院も可能と考えられる。これが、“放射性医薬品を投与された患者の退出について”的安全指針の趣旨である。

注5-1) 「治療を受けている」とは、医政発0315第4号の第4の3の（1）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の体内への挿入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の投与により治療を受けている患者であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えるおそれがある場合と示されている。

注5-2) 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、同通知の第4の3の（3）のアからウで具体的に示している。

ア 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。

なお、診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いは「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日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「医薬品退出基準」という。）を、診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出に係る取扱いは「診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出及び挿入後の線源の取扱いについて」（平成30年7月10日付け医政地発0710第1号厚生労働省医政局地域

医療計画課長通知。以下「照射器具退出基準」という。)をそれぞれ参照し、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。

なお、規則第24条第8号の2で準用する同条第8号ハ及びニに該当する診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いについては、医薬品退出基準及び「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日付け厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡)における退出基準算定に関する資料を参考とすること。

イ 省略

ウ 省略

5.1 放射性医薬品を用いた治療における退出基準について

退出基準(医薬安発第70号通知)は、放射性医薬品により治療を受けている患者のQOLの確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための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”的解釈として通知されたものであり、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：「抑制すべき線量の基準」として安全基準を設けて、公衆は、1年間につき1ミリシーベルト^{注5-3)}、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件あたり5ミリシーベルト^{注5-4)}と定めた^{注5-5)}。

具体的には次の(1)から(3)の何れかに該当する場合、当該治療患者の退出・帰宅を認めるとしている。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射能量が次の表に示す放射能量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。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量 (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の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。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。

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 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$)
ヨウ素-131	30 ^{*)}

*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。

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（アブレーション）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」）に従って実施する場合に限る。

*)2) ヨウ素-131 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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) 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 $55\text{kBq}/\text{kg}$ 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。

*4) 1 投与当たりの最大投与量。

*5) 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(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的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。

注 5-3) 公衆被ばくの線量限度： $1\text{mSv}/\text{年}$

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60 (1990 年勧告)⁵⁾ (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)¹⁸⁾ に記載されている値も変更されていない。また IAEA Safety Standards Series No. SSG-46 (2018 年)¹⁹⁾においても、公衆被ばくの線量限度は年間 1mSv とされている。

注 5-4) 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」⁶⁾ 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)⁸⁾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。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3 (2014 年)²⁰⁾においては介護者の線量拘束値が遵守

されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018年）¹⁹⁾では、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とされている。

注5-5) 医薬安発第70号通知^{1b)}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）²¹⁾において、当時わが国で頻度高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）と算出されたことから、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。

5.1.1 退出基準の評価に係る諸因子について

1) 被ばく係数^{注5-6)}：患者（線源）との距離及び接する時間は、外部被ばく線量の要因となる。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、患者との関わりあいの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²²⁾。

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²³⁾。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²⁴⁾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5-6) 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（核種が全て壊変するまでの時間）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積算線量との比。

6. 本剤投与患者の退出について

6.1 本剤投与患者からの第三者の被ばく線量

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。

6.2 外部被ばく線量の評価

6.2.1 国内臨床試験データ等に基づいた本剤投与患者の退出基準の考え方

本剤投与患者の退出基準の考え方としては、これまでの考え方と同じく、介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量としては、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考えられることから、これら線量に関して複合的評価を行った。ここで、第三者の外部被ばくによる積算線量の評価にあたっては、日本人患者を対象とした国内臨床試験で測定された本剤投与患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$) 及び本剤の実効半減期等のデータに基づき評価を行った。

6.2.2 本剤投与患者からの第三者の外部被ばく積算線量

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等の第三者の外部被ばくによる積算実効線量は、次の式 (6.2) で算出される。

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \quad (6.2)$$

ここで、

E : 第三者が被ばくする積算実効線量 [μSv]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

T : Lu-177 の物理的半減期 ; 6.6457 [d] 又は実効半減期 [d]

C : Lu-177 の実効線量率定数 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ; 表 1 の値 0.00517 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]

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

6.2.3 本剤投与患者からの第三者の実効線量率、積算線量及び Lu-177 の実効半減期

- 1) 本剤投与患者の退出・帰宅後に第三者が被ばくする積算線量は、一定の放射能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) 本剤投与患者の体内残留放射能は、Lu-177 の物理的半減期と本剤の生物学的半減期を加味した実効半減期 (次式 6.3) で評価する。

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{phys}}} + \frac{1}{T_{\text{biol}}} \quad (6.3)$$

T_{eff} : 実効半減期

T_{phys} : 物理的半減期

T_{biol} : 生物学的半減期

6.2.4 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) 第三者の外部被ばくによる積算線量の評価にあたっては、日本人患者を対象とした国内臨床試験で測定された本剤投与患者の体表面から 1 メートルの点における 1 センチメートル線量当量率 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$) を参考として評価する。また、実効線量率については Lu-177 の実効線量率定数と 1 センチメートル線量当量率定数を参照して評価した。
- 2) 本剤を投与された患者体内の放射能の実態は、Lu-177 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。日本人患者を対象とした国内臨床試験の結果、本剤投与後の Lu-177 の体内動態は二相性（分布相及び消失相）で推移し、第 1 相臨床試験では実効半減期は分布相で 2.37 ± 0.300 時間（平均値±標準偏差）及び消失相で 42.7 ± 2.44 時間であった。また、第 1/2 相臨床試験においては、分布相は 2.06 ± 0.382 時間及び消失相は 37.1 ± 0.751 時間とほぼ同様な結果であった。本評価にあたっては、薬剤が臓器や組織に移行する分布相については考慮せず、投与された薬剤が体外から消失・排泄される消失相の実効半減期の最大値に基づき保守的に評価する。
- 3) 本剤投与患者による第三者の外部被ばく積算線量の試算にあたっては、以下の因子により評価する。
 - ① 本剤の投与量 : 7.4GBq/回
 - ② 本剤投与後患者の実効半減期 : 消失相 : 45.7 時間（国内臨床試験での最大値）
 - ③ 本治療における本剤の投与回数 : 4 回
 - ④ 被ばく係数 : 介護者 (0.5)、公衆 (0.25)

6.2.5 本剤投与患者からの第三者における外部被ばくの積算線量の評価

上記の評価因子を前提として、本剤投与患者から 1 メートルの距離における 1 センチメートル線量当量率に基づいて患者を退出させた場合の第三者の外部被ばくの積算線量について式 (6.2) を用いて評価した結果を図 1 に示した。

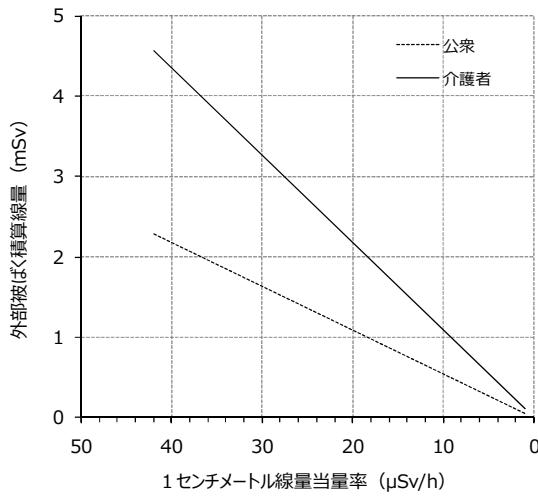


図1 患者の退出時における1センチメートル線量当量率と第三者が受ける積算実効線量の関係

また、第1相臨床試験によって得られた本剤投与患者から1メートルの点における1センチメートル線量当量率の経時的な推移値（表5）の範囲を参考として、段階的に想定したいいくつかの1メートルの距離における1センチメートル線量当量率に基づいて、公衆及び介護者に対する抑制すべき線量（※1）に係る外部被ばく線量の検討を目的として試算した結果を表7に示した。

例えば、国内臨床試験にあたって適正使用マニュアル（第2版）で示されていた値である1センチメートル線量当量率が10 μSv/hであった場合の外部被ばくの積算線量は次の通り試算される。

1) 介護者の被ばく

$$\begin{aligned}
 \text{外部被ばくの積算線量} &= 10 [\mu\text{Sv}/\text{h}] \div (0.00627 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\
 &\quad \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]) \times 45.7 [\text{h}] \\
 &\quad \div 24 [\text{h/d}] \times 1.443 \times 24 [\text{h/d}] \times 0.5 \times 4 [\text{回/治療}] \\
 &= 1088 [\mu\text{Sv/治療}] = 1.088 [\text{mSv/治療}]
 \end{aligned}$$

なお、

0.00627 [μSv · m² · MBq⁻¹ · h⁻¹] : Lu-177 の1センチメートル線量当量率定数

0.00517 [μSv · m² · MBq⁻¹ · h⁻¹] : Lu-177 の実効線量率定数

45.7 [h] : 本剤の消失相の実効半減期（国内臨床試験での最大値）

0.5 : 介護者の被ばく係数

4[回/治療] : 本治療の投与回数

2) 公衆被ばく

$$\begin{aligned}
 \text{外部被ばくの積算線量} &= 10 \left[\mu \text{Sv}/\text{h} \right] \div (0.00627 \left[\mu \text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} \right] \\
 &\quad \div 0.00517 \left[\mu \text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} \right]) \times 45.7 \left[\text{h} \right] \\
 &\quad \div 24 \left[\text{h/d} \right] \times 1.443 \times 24 \left[\text{h/d} \right] \times 0.25 \times 4 \left[\text{回/治療} \right] \\
 &= 544 \left[\mu \text{Sv}/\text{治療} \right] = 0.544 \left[\text{mSv}/\text{治療} \right]
 \end{aligned}$$

なお、

0.25 : 公衆の被ばく係数

※1 退出基準（医薬安発第70号通知）は、放射性医薬品により治療を受けている患者のQOLの確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出され、この中で、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・帰宅する場合に抑制すべき線量の基準として、公衆は1年間につき1ミリシーベルト、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件あたり5ミリシーベルトと示されている。

表7 本剤投与患者から第三者が受ける外部被ばくの積算実効線量

	患者退出時における1センチメートル線量当量率 ($\mu \text{Sv}/\text{h}$)					
	35	30	20	18	15	10
介護者 (mSv/件)	3.81	3.26	2.18	1.96	1.63	1.09
公衆 (mSv/年)	1.90	1.63	1.09	0.98	0.82	0.54

今回、試算した結果、第三者に対して抑制すべき線量に対して外部被ばく線量の観点から評価した場合、本剤投与患者から1メートルの距離における1センチメートル線量当量率が $18 \mu \text{Sv}/\text{h}$ を下回っておく必要があると考えられる。

6.3 内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、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、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れ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13,935千人（平成27年）（大阪府+奈良県+和歌山県+1/2兵庫県）²⁵⁾
- わが国の総人口：約127,095千人（平成27年）²⁵⁾
- 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.96%（0.11）

- ・わが国での胃腸膵管系の神経内分泌腫瘍の患者数：11,578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））²⁶⁾
- ・上記のうち、遠隔転移がある患者数：1,170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%））²⁶⁾
(これらの患者の全てが Lu-177-DOTA-TATE 製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： $1,170 \times 0.11 = 129$ 人（人口比で計算）
ただし、0.11は大阪圏の人口比。さらに、7.4GBq の Lu-177-DOTA-TATE 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、Lu-177-DOTA-TATE の総投与放射能量：
 $7.4[\text{GBq}/\text{回}] \times 4[\text{回}/\text{人}] \times 129[\text{人}] = 3.82[\text{TBq}]$
全ての Lu-177-DOTA-TATE 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 Lu-177-DOTA-TATE 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 Lu-177-DOTA-TATE の摂取量（1日2リットル飲用すると仮定）²⁷⁾：
 $0.93[\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2[\text{リットル}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}] = 678.90[\text{Bq}/\text{年}]$
- ・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、Lu-177 の経口摂取による実効線量係数²⁸⁾。

1年間における内部被ばく線量 $0.36\mu\text{Sv}$ は、公衆被ばくの線量限度である 1mSv を大きく下回る。

6.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、7.4GBq（最大投与量）の本剤を年間で最大4回投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量と内部被ばく線量について複合的に評価した結果、本剤投与患者の体表面から1メートルの点において測定された1センチメートル線量当量率が $18\mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合、本治療を受けた患者から介護者及び公衆の被ばく積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量（介護者： $5\text{mSv}/\text{件}$ 、公衆： $1\text{mSv}/\text{年}$ ）が担保されるものと考えられた。

介護者	$1.96[\text{mSv}] + 0.36[\mu\text{Sv}] = 1.96[\text{mSv}]$
公衆	$0.98[\text{mSv}] + 0.36[\mu\text{Sv}] = 0.98[\text{mSv}]$

6.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準

本剤(7.4GBq)が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、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”が担保されるものと考えられる。

- ① 治療に用いた核種：ルテチウム-177
- ② 適用範囲：ゾマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療
- ③ 本剤投与患者の体表面から1メートル離れた地点における1センチメートル線量当量率が $18\mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合

また、上記指針の退出基準の（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の面から、関連学会が作成した当該注射液による治療に係る実施要綱に従って実施する場合とする。

そして、この実施要綱での退出に係る考え方としては、以下の事項が思考される。

- 1) 本剤投与時には、本剤の腎臓への放射線量を減少させることを目的として投与される2.5%アミノ酸輸液の投与終了までも含め、他の患者等に対する被ばくを抑制するための適切な措置を講じること。また、本剤は投与後速やかに尿中に排泄されることから、本剤投与後の早い段階における排尿の処置については放射線安全管理に十分留意すること。
- 2) 本治療を受けた患者の退出に係る記録等は、実施要綱に基づき作成し、一定期間保存すること。
- 3) 本剤を投与された患者が退出に係る基準を満たすまでの入院が必要な場合は、医療法施行規則第30条の12に規定する放射線治療病室に入院させること。なお、医療法施行規則第30条の15に規定する「適切な防護措置及び汚染防止措置」が講じられた病室を入院する場所として運用する場合も可能とする。その場合にあっては、「特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」に適合して管理・運営されると病院等の管理者が認めた病室に限定すること。

6.6 患者及び家族に対する注意事項

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に微量の放射能が存在する。腫瘍に取り込まれなかった本剤の殆どは腎・尿路系から排泄され、投与後早期の尿中には高い放射能が含まれており、その後投与後48時間頃まで比較的高レベルの放射能が尿中に検出されることから、6.6.1～6.6.6にて例示する注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書を以て、投与前に説明して理解を得ておく必要がある。

6.6.1 管理区域内での患者に関する注意事項

診療用放射性同位元素使用室のある放射線管理区域内にて本剤投与を受けた患者は、放射線管理区域内での待機の間、医療従事者及び他の患者等との接触を可能な限り避けること。また、本剤投与患者からの第三者への被ばく線量を低減させるために、投与患者に対して放射線管理区域内での投与・待機の間に排尿を促すことが望ましい。そして、放射線管理区域内のトイレ内で投与患者に排尿させる場合は、必ず、座位にて排尿させ、トイレ使用後は便器の蓋を閉めて、2回水洗させること。

6.6.2 本剤投与後3日間（各投与後の最初の3日間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血した場合の血液はトイレ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る場合は、ゴム製の使い捨て手袋を着用してから取扱うこと。
- 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鹼でよく洗うこと。
- ④ 患者の入浴は家族の中で最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。

【洗濯物の取扱いに関する注意】

- ① 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、同時洗濯は避けること。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 使用後の便器等の洗浄水は2回流すこと。
- ③ 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。
- 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。

6.6.3 本剤投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 性行為は禁じること。
- ② 小児を抱いたり、添い寝しないこと。小児（15歳以下）及び妊婦との接触は最小限にすること。

- ③ 患者と同居する人は可能な限り（少なくとも 1m）離れて患者と接すること。なお、患者と長い時間接する必要がある場合は 2m 以上離れておくことが望ましい。
- ④ 他の人と同じベッドで就寝することを避けること。可能であれば別室で就寝することが望ましいが、同室で就寝する必要がある場合は少なくとも 2m 離れること。
- ⑤ 公共の場（例えば、公共交通機関、スーパーマーケット、ショッピングセンター、映画館、レストラン、スポーツ観戦等）への外出は可能な限り控えること。また、公共交通機関で移動する場合は、できるだけ他の人の距離をあけ（1m 以上）、同一公共交通機関内で 6 時間以上過ごさないようにし、同じ車両当たりの乗車時間を減らすこと。タクシーで移動する場合は、運転手からできるだけ離れて座り、同じ運転手当たりの乗車時間を減らすこと。

6.6.4 本剤投与後 3 ヶ月間（各投与後の最初の 3 ヶ月間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 原則として、授乳を避けること。
- ② 海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診断書等の診療証明書を携帯すること。

6.6.5 本剤投与後 6 ヶ月間（各投与後の最初の 6 ヶ月間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 本剤の投与を受けた患者は男女を問わず、避妊すること。

6.6.6 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、ビニール製のシート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 入院患者では導尿カテーテル・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封入して、一般ごみとして処理すること。ただし、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。
- ② 病院等で使用したオムツ等を感染性廃棄物として処理する場合には、「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）」²⁹⁾を参考にすること。

7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

7.1 放射線管理区域内での投与患者の管理

7.1.1 放射線管理区域内での投与

診療用放射性同位元素使用室のある放射線管理区域内での本剤投与にあたっては、投与患者のベッドの周辺等に必要に応じて鉛の遮へい板を設置する等、医療従事者や他の患者等への放射線防護措置を講じること。また、投与時における放射能汚染を防止するために適切な箇所を吸水性ポリエチレンろ紙で覆う等の措置を講じること。

7.1.2 放射線管理区域内での尿等の取扱い

診療用放射性同位元素使用室のある放射線管理区域内で発生した投与患者の尿等の液体状の感染性の医療用放射性汚染物を、放射線管理区域内の排水設備に廃棄する際は、排水時において法令で定める排水濃度限度を超えないように考慮し、必要に応じて放射線管理区域内で一定期間適切に保管・管理するなどの措置を講じる必要がある。

7.2 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第30条の23）

本剤を使用する場合は、放射線の安全を図るために適切な方法で使用し、また、所定の場所に保管することにより放射性物質の所在を明確にするなど、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために以下の事項に関して使用記録簿等を備えて、常時管理することを定めている。

7.2.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿）

（医療法施行規則第30条の23第2項、厚生省医務局通知昭和49年指第51号、医政発0315第4号通知）

使用記録簿には次の項目が必須である。

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

また、貯蔵医薬品の保管記録簿を作成し、当該施設の貯蔵数量について、核種毎に届出されている最大貯蔵予定数量を超えていないことを定期的に確認する。

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

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備）、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に1回及び診療を開始した後にあっては1月を超えない期間（指定された場所については6月を超えない期間）ごとに1回放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を5年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1cm線量当量（率）（ $70\mu\text{m}$ 線量当量（率）が1cm線量当量（率）の10倍を超えるおそれのある場所においては、 $70\mu\text{m}$ 線量当量（率））について行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと^{注7-1)}。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^{注7-2)}。

注7-1) 1cm線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。

注7-2) 「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」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発0315第4号通知に示しているように、安易にこの規定を適用することは容認されない。

7.2.3 放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第30条の18、電離則第8条）

放射線診療従事者等の実効線量及び等価線量は外部被ばく及び内部被ばくによる線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（厚生省告示第398号²⁸⁾）により算定する。

7.2.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第57条）

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

7.3 本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第70号通知）

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

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

8. 放射線の測定

8.1 投与量（放射能）の測定

投与量に関する Lu-177 の放射能の測定は、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Y-90、I-131 及び Ra-223 などの放射性治療薬と同様にドーズキャリプレータやキュリーメータなどと呼ばれる井戸形電離箱を用いて測定される。測定法は放射性診断薬等の従来のものと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入された Lu-177 を治具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。Lu-177 はこれまでに使用実績がない核種であることから使用する井戸形電離箱が Lu-177 で校正されていない（Lu-177 の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、予め測定器を Lu-177 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

8.2 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に入る場所、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（7.2.2 参照）。Lu-177 の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。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 週間とか 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 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ 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、パッシブ形のものは、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、最近は蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネンス線量計などが普及している。

9. 教育研修

9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修

本治療を実施する場合、本治療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修得が必要である。従って、本治療法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等は、予め日本核医学会及び関連学会等が定めた教育プログラムに基づき学会等が主催する安全取扱講習会を受講すること。また、各医療機関においては、安全取扱講習会及び本マニュアルに基づいて次の内容を含む教育研修を、安全取扱講習会を受けていない本治療に携わる医師等に実施する。医療機関で実施する教育研修は、安全取扱講習会を受講した本治療の放射線安全管理責任者の下で、以下の項目について実施することを原則とする。

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

院内で実施される教育研修により専門的知識を修得した医師等は、本治療の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所属する病院等の管理者から指名されることが望ましい。

また、安全取扱講習会を受講した者が転出等によって、当該病院等において講習会受講者がいなくなった病院等においては、当面の間、当病院等で実施した教育研修を受けた核医学（放射線科）医師等の中から放射線安全管理責任者を決めることにより、本治療法を継続して実施できるものとする。ただし、この場合にあって、当該放射線安全管理責任者は直近に開催される安全取扱講習会を受講することを必要条件とする。この例外条件は、本治療の実施経験のある施設においてのみ適用され、本治療の実施経験のない施設では、この例外条件は適用されない。

なお、院内で実施される教育研修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。

10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策

1) 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（本治療は、高レベルの放射能（7.4GBq/回）を投与することから注意する必要がある。）。
- ② 防護手袋を装着（必須）：本剤を取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シート：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シート。汚染の可能性がある箇所を予め吸水性ポリエチレンシートで被覆する。
- 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が容易になる。
- ⑤ 適切なサイズのバット：本剤の減量投与にあたって本剤を予め分注する必要がある場合は、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シートを重ねて、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。

2) 放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていない RI である放射性医薬品の取扱いにおいて注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくを起こさないことがある。放射性医薬品は比較的近距離で操作することが多いこと、また、投与後の患者も放射線線源になることも考慮しておく必要がある。従って、本剤を取扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、遮へい体を設ける（外部被ばく防護の 3 原則）ことにより被ばく軽減に努める。

(1) コールドランの履行（本剤を取扱う操作の練習）

本剤を投与する際の実際の手順について、放射性物質（RI）を用いないで、RI を用いる場合と同じ手順で実施する行為をコールドランという。①この作業を繰り返して練習し熟練することによって作業手順の確認・把握ができる。②必要な器材や防護部品の準備の確認ができる。③実際の放射性物質を用いて操作する作業が素早くなり、間違いを減らすのに役立つ。すなわち、線源を取扱う作業のスピード化（時間の短縮）、手順の手違い等の操作ミスを減らすことができる。

表8に遮へい体を用いない場合の線源からの距離と実測された線量率を示す。

表8 本剤（Lu-177 を含む）*からの距離と実測された線量率

バイアル表面からの距離	線量率（ $\mu\text{Sv}/\text{h}/\text{MBq}$ ）
1m	0.00676
10cm	0.541～0.676
表面	> 1.351

*: 1 バイアル当たり放射能として 7.4GBq（検定日）を含有した薬剤の場合

(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。
- ③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に着替える。
- 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。
- ⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認する。
- 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。
- 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管理者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。

(3) 本剤の取扱いについて

本剤の分注作業：

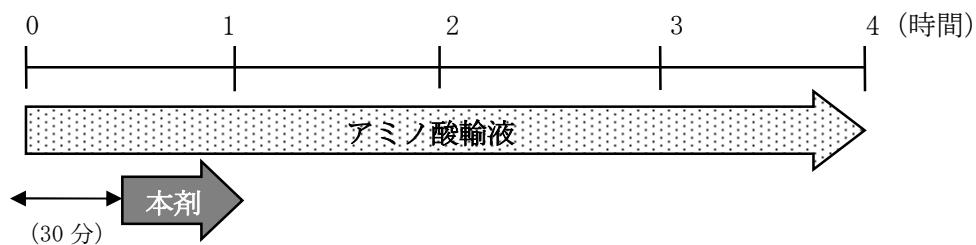
本剤の減量投与にあたって本剤を予め分注する必要がある場合は、この分注作業は原則として安全キャビネット内で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は汚染を拡大しないために吸水性ポリエチレンシートを敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面も吸水性ポリエチレンシートでカバーする。また、分注作業時の被ばくを低減するため鉛板やブロックなどの遮へい体を用いる。

本剤の投与作業：

海外では、本治療 1 回あたり本剤 7.4GBq を約 30 分かけて静脈内投与し、8 週毎に計 4 回行う用法・用量であり、また、本剤の投与にあたっては、腎臓の近位尿細管による¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE の再吸収を減少させて腎臓への放射線量を減

少させることを目的として、18～24g の L-リシン塩酸塩（市販品：18～24g、欧州：院内調製の場合 25g）及び L-アルギニン塩酸塩（市販品：18～24g、欧州：院内調製の場合 25g）を含む輸液（市販品：1.5～2.2L、欧州：院内調製の場合：1L）を本剤投与開始前 30 分から本剤投与後少なくとも 3 時間かけて静脈内投与する用法・用量となっている（図 2）²⁾。

図 2 本剤及びアミノ酸輸液投与の流れ



本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順：

本剤を取扱う場合、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具の着用を履行すること。本剤を減量投与するために分注等を行う必要がある場合、分注等の作業は、吸水性ポリエチレンシートで被覆したステンレスバットの中で行うこと。また、汚染物処理の作業についても同様とする。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、本剤の投与準備等に係る放射線作業を行っている間、その場を離れたり、また、歩き回ったりしないこと。作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄すること。

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。

Lu-177 はベータ線及びガンマ線を放出するため、表面汚染の検出には、Lu-177 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。なお、準備室等で複数の医薬品核種を同時調製・分注等を行うと、相互の汚染を引き起こしたり、医薬品を取り違えて投与するおそれがあることから、医療の安全確保の観点から極力避けること。

Lu-177 による汚染個所を測定する際に用いる測定器は、ベータ線とガンマ線が高感度で分別測定が可能なことなどから、作業台や床面の汚染検査には GM 計数管式サーベイメータによる探査が最も有効である。

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キなどで印を付けて、汚染部位を明確にする。また、ポールを立てるなどして人が近寄らないための措置を行い汚染の拡大を防止する。

10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

病院等の管理者は、医療法施行規則第30条の18及び同第30条の27、医政発0315第4号通知第5（限度に関する事項）の1～2並びに第6（線量等の算定等）の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。

本剤の投与量としては海外では通常7.4GBq²⁾として承認されていることから、本剤を7.4GBq投与した際の作業時間、線源との距離により、医療従事者の外部被ばく線量を算出し、その結果を表9に示す。線量評価に用いる実効線量率定数は、表1の0.00517[μSv・m²・MBq⁻¹・h⁻¹]を用いた。10.1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。

表9 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	5	50	0.013	5	10	0.319	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	30	150	0.009	30	100	0.019		

*: 実効線量率定数を用いた参考値。皮膚の等価線量の測定は、70マイクロメートル線量当量により行うこと。

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²⁸⁾」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³⁰⁾）

$$E = e \times I$$

ここで、 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 (cm^3/h)

C : 1 週間当たりの空気中平均放射能濃度 (Bq/cm^3)

t : 作業時間/週

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

A : 1 日の最大使用予定数量 (Bq)

V : 室内の排気量 (m^3/h)

排気量 V (m^3/h) で 8 時間/日運転するものとする。

本剤の場合、 A : 7.4GBq、飛散率 : 0.001、1 日の室内の排気量 : 560 (m^3/h) $\times 8$ (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 : 5 分 (0.083h)、 e (Lu-177 を吸入摂取した場合の実効線量係数) : 1.0×10^{-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。

$$C = 7,400 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 3.30 \times 10^{-4} (\text{Bq}/\text{cm}^3)$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.083 \times 1 = 32.87 (\text{Bq})$$

$$E = e \times I = 1.0 \times 10^{-6} \times 32.87 = 3.29 \times 10^{-5} (\text{mSv})$$

10.3 医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学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（介護者）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研修を実施し、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。

特に患者の介護に従事する者は、投与後 1 週間は以下の点に注意する。

- (1) 投与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に触る場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を装着してから取扱うこと。
- (2) 投与患者の排泄物や血液等に触れた場合は、手及び皮膚等の汚染した部分を直ちに石鹼で良く洗い、十分に水洗すること。
- (3) 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行うこと。
また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いを行うこと。

11. 医療用放射性汚染物（Lu-177 により汚染された物）の廃棄について

本剤によって汚染された物は、医療法施行規則第 30 条の 11 に規定する「医療用放射性汚染物」に当たる。医療用放射性汚染物は同第 30 条の 11 の規定に基づく病院等内の「廃棄施設（保管廃棄設備）」で保管廃棄すること。また、当該汚染物は、同第 30 条の 14 の 2 第 1 項の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の廃棄の委託を受けることを指定された者に問い合わせすること^{注 11-1)}。

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」（日本核医学学会、（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）²⁹⁾ を参考にすること。

注 11-1) 医療法施行規則第 30 条の 14 の 2 第 1 項の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の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成 13 年 9 月 28 日厚生労働省令第 202 号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

12. 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 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) 製品添付文書
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004123/WC500241595.pdf
- 3) 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）
- 4) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No. 1-4, 1988
- 5) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 21, No. 1-3, 1991

- 6) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol. 26, No. 2, 1996
- 7) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol. 34, No. 2, 2004
- 8) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No. 115, (1996)
- 9) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 10) 化学便覧 基礎編 改訂 5 版, 日本化学会, 2004 年
- 11) ICRP Publication 30 (Part 3) , Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Annals of the ICRP, Vol. 6, No. 2-3, 1981
- 12) 富士フィルム富山化学株式会社, 社内データ (第 1 相臨床試験、第 1/2 相臨床試験データ)
- 13) 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）
- 14) 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)
- 15) 放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和 32 年 6 月 10 日法律第 167 号）
- 16) 放射性同位元素等の規制に関する法律施行令（昭和 35 年 9 月 30 日政令第 259 号）
- 17) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号）
- 18) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 37, No. 2-4, 2007
- 19) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018

- 20) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3), 2014
- 21) 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.jriias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
- 22) Draft Regulatory Guide DG-8015, US Nuclear Regulatory Commission, June 1994.
- 23) 越田吉郎, 古賀佑彦ら, 外部被曝線量に基づく ¹³¹I 治療患者の帰宅基準および一般病室への帰室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 24) Regulatory Guide 8.39 Revision 1, US Nuclear Regulatory Commission, April 2020.
- 25) 平成 27 年国勢調査, 総務省統計局
<https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/index.html>
- 26) 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
- 27) Guidelines for drinking-water quality, Vol. I Recommendations, WHO (2008)
- 28) 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）
- 29) 「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/archives/734/>
- 30) 改訂版 医療放射線管理の実践マニュアル, 社団法人日本アイソトープ協会, 2004 年

特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範
に関するマニュアル（案）

目次

1.	はじめに	3
1.1	目的	3
1.2	適用	3
2.	特別な措置を講じた病室	3
2.1	特別な措置を講じた病室の要件	3
2.2	当該病室の汚染防止措置	3
2.3	当該病室の指定について	4
2.4	当該病室における投与患者への対応	4
2.5	当該病室からの投与患者の退出及び当該病室の指定解除について	4
2.6	当該病室の放射線安全管理（記録の作成・保管）	5
3.	患者への事前説明（投与前まで）	5
4.	投与患者の管理	6
4.1	投与患者の当該病室への移動	6
4.1.1	移動経路の事前確認	6
4.1.2	当該病室への投与患者の移動	6
4.2	当該病室に入院中における投与患者の留意事項	6
4.2.1	家族等の面会	6
4.2.2	当該病室から院内の移動	6
4.2.3	排泄等	7
5.	医療用放射性汚染物の病院内の移動	7
5.1	廃棄施設への移動経路の事前確認	7
5.2	病院内の医療用放射性汚染物の移動	7

1. はじめに

1.1 目的

診療用放射性同位元素が投与された患者の病院等の放射線管理された区域からの退出・帰宅にあたって、その退出基準を満たしていない場合は、医療法施行規則第30条の12に規定する放射線治療病室への入院が必要となる。本マニュアルは、この入院にあたって、放射線治療病室ではなく、医療法施行規則第30条の15のただし書きに規定されている「適切な防護措置及び汚染防止措置」が講じられている病室（以下、「特別な措置を講じた病室」という。）を使用する場合に、当該病室の要件、基準及び患者の入院中における管理・運用、並びに本治療法に係わる者の行動規範を定めたものである。

1.2 適用

本マニュアルは、投与した患者の呼気に含まれる放射性同位元素が医療法施行規則第30条の26第1項に規定される濃度を下回る診療用放射性同位元素を投与された患者が退出に係る基準を満たすまでの期間、特別な措置を講じた病室に入院する場合に限り適用する。

2. 特別な措置を講じた病室

2.1 特別な措置を講じた病室の要件

診療用放射性同位元素を投与された患者（以下、「投与患者」という。）が退出に係る基準を満たすまで、特別な措置を講じた病室（以下、「当該病室」という。）に入院させる場合は、以下の要件を満たしている必要がある。

- 1) 当該病室以外に入院している患者の被ばくする放射線（診療により被ばくする放射線を除く。）の実効線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えないこと。また、必要に応じて、遮へい物を設ける等の措置を講じていること。
- 2) 当該病室は、一時的な管理区域に設定すること。
- 3) トイレが設置された個室であること。
- 4) 当該病室に汚染拡大を防止するために適切な措置を講じていること。
- 5) 当該病室の出入口付近の目につきやすい場所に、関係する医療従事者以外の人がみだりに立ち入らないための注意事項を掲げる等の措置を講じていること。
- 6) 投与患者からの医療従事者の被ばく低減のため、当該病室内の入り口付近に、食事の配膳や薬剤等の受け渡しのためのテーブル等が用意されていること。
- 7) オムツや蓄尿バッグ等が必要な患者においては、これらを当該病室内で適切に保管しておくための措置を講じていること。

2.2 当該病室の汚染防止措置

投与患者を当該病室に入院させる前に、当該病室に対して以下のようないくつかの適切な汚染防止措置を講じておく。

- 当該病室の床・壁等のうち、投与患者の尿等によって汚染されるおそれのある場所を予め吸水性ポリエチレンシートでカバーしておくこと。
- 当該病室内に放射性同位元素による汚染の検査に必要なGM計数管式サーベイ

メータ等の放射線測定器を備えておくことが望ましい。可能であれば、当該病室の出入口の付近に設置しておくこと。

- 当該病室において放射性同位元素の除染に必要な、作業衣、ポリエチレン又はゴム製の手袋、ポリエチレンシート、ポリ袋、非水解性のペーパータオル、洗剤、除染剤、専用のゴミ入れ、等が使用できるよう、これらの器材を準備しておくこと。これらの器材は当該病室の出入口の付近に予め設置しておくことが望ましい。
- 当該病室内で投与患者が使用するスリッパ又は運動靴等を準備しておくこと。
- オムツや尿道カテーテル等を使用する投与患者に対しては、患者の状態から、通常のシーツの代わりにビニール製のシーツを使用することを考慮する。

2.3 当該病室の指定について

投与患者の入院にあたって特別な措置を講じた病室を使用する場合、病院等の管理者は、2.1 の要件を満たし、かつ、2.2 の汚染防止措置が講じられている病室を予め当該病室として指定し、その記録を作成・保存しておくこと。なお、必要に応じて、病院等の管理者は当該病室の指定及び解除について、本治療に関する放射線安全管理責任者に委任することができる。

2.4 当該病室における投与患者への対応

当該病室に入院中の投与患者への対応は、原則として、当該診療用放射性同位元素を用いた核医学治療に関する教育研修を受けた医療従事者が実施するものとし、かつ、医療従事者等の被ばくを低減させるため、投与患者との接触は、医療上又は介護上必要な場合に限定することが望ましい。その際は、接触時間をできるだけ短くするとともに、説明等にあたっては投与患者からできるだけ離れて（可能な場合、2m以上）行うこととし^{*1}、必要に応じて、放射線防護衣を装着すること。また、投与患者への食事の配膳、薬剤の提供等においては、可能な限り、投与患者への直接の手渡しは避け、当該病室内の所定のテーブル等での間接的な受け渡しが望ましい。なお、当該病室は一時的な管理区域であることから、入室する医療従事者については入室記録をつけるとともに、適切な被ばく管理を行うこと。

2.5 当該病室からの投与患者の退出及び当該病室の指定解除について

当該診療用放射性同位元素の退出基準を満たしていることを確認した後、投与患者を特別な措置を講じた病室から退出させること。

*¹ 本マニュアルを適用した治療に携わる医療従事者の被ばく低減のため、当該病室に入院している投与患者への接触は、可能な限り、短時間かつ距離をとって対応する必要がある。例えば、患者に対する当該病室での過ごし方や注意点に関する説明は、投与開始前に、予め説明しておくべきである。ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液を用いた国内臨床試験のデータによると、投与終了4時間後に（1cm線量当量率の平均値 21.1 μSv/h。「適正使用マニュアル」より）、投与患者から1m離れた位置で30分かけて説明した場合、この説明における医療従事者の被ばく線量は約8.7 μSvと試算される。また、当該病室に入院している患者対応として、患者から2m離れた状態で1回10分、1日5回接した場合、医療従事者の被ばく線量は約3.6 μSv/日と試算され、1mの距離で接した場合は約14 μSv/日となる。

また、投与患者の退出にあたっては、以下の対応を行うこと。

- 当該病室から投与患者の所持品、履物、衣類、シーツ及びゴミ箱等を搬出する際には、必ず、放射線測定器で汚染検査を行い、汚染されていないことを確認する。
- 医療用放射線汚染物の廃棄施設内への移動にあたっては、医療用放射性汚染物は二重のビニール袋に封入し、廃棄施設内に移動させて適切に管理を行う。なお、投与患者の所持品に放射能汚染が認められた場合には、適切な除染等を行い、汚染の有無を確認してから返却等の方策を取る。
- 当該病室から投与患者が退出した後、当該病室内の床、ベッド、備付家具・備品、カーテン、窓及び壁等の汚染の有無を放射線測定器で検査し、汚染されていないことを確認すること。もし、汚染が発見された場合は、マジックインク等で汚染箇所を明確にし、汚染を拡大させないために汚染区域への立ち入り制限等の措置を講じると同時に、ペーパータオル、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬等を用いて直ちに汚染除去する。
- 当該病室が汚染されていないことを確認した後に、病院等の管理者は当該病室の指定を解除し（一時的な管理区域の解除も含まれる）、直ちに当該病室の注意事項等を取り外すとともに、当該病室の清掃を行う。そして当該病室の指定解除に関する記録を作成・保管する。

2.6 当該病室の放射線安全管理（記録の作成・保管）

当該病室の使用に係る放射線安全管理として、以下の項目に係る記録（「例示：特別な措置を講じた病室に係る記録」参照）を作成し、当該投与患者の退出後少なくとも2年間保存する。

- 投与患者の氏名
- 診療用放射性同位元素の名称、投与量、治療日時、当該病室の指定日時・解除日時
- 投与患者が当該病室を退出する際の投与患者の体表面から1メートルの距離における最大の1センチメートル線量当量率
- 当該病室の室内線量（指定前の室内線量（バックグラウンド）、解除時の室内線量）
- 当該病室への立入記録（日時、目的、立入者氏名、線量）
- 当該病室の汚染検査の結果

3. 患者への事前説明（投与前まで）

本マニュアルに従い特別な措置を講じた病室を使用する場合、医療従事者は核医学治療を実施する前に患者に対して、当該病室内での過ごし方や以下のような放射線安全管理上の注意点について文書により説明し、理解及び了承を得ておく。

- 公衆・家族（介護者）及び他の患者に対する外部被ばく線量を抑制するために、一定期間（退出に係る基準を満たすまで）、当該病室への入院が必要であること。
- 当該病室への入院にあたっては、所持品は必要最小限にすること。また、持ち物に放射能汚染が認められた場合は、退出直後の持ち出しはできないこと。

- 当該病室に入院中の投与患者との面会は、止むを得ない事情がありかつ医療従事者の事前許可を得ている場合を除き、原則として禁止されていること。
- 当該病室に入院中の投与患者は水分を多く摂取するよう努めること。
- 当該病室から退出した後の注意事項について遵守すること。

4. 投与患者の管理

4.1 投与患者の当該病室への移動

4.1.1 移動経路の事前確認

投与患者の当該病室への移動経路は、事前に確認しておくこと。また、投与患者の移動にあたっては、他の患者や一般の人への被ばくを軽減するために時間帯及び経路を選んで移動させることが望ましい。また、エレベーターを使用する際には、投与患者が一時的に占有できるような措置を講じておくことが望ましい。

4.1.2 当該病室への投与患者の移動

投与患者を当該病室へ移動させる際は、放射線防護衣を装着した医療従事者が同行すること。投与患者の病院内の移動にあたっては、事前に確認しておいた時間帯や経路に従うこと。なお、予定していた経路等が利用できない場合においても病院内の混雑する時間帯や混雑する場所を避けることが望ましい。また、自らの歩行で移動が難しい投与患者を移動させる場合は、車椅子ではなくストレッチャーを使用することが望ましい*²。

4.2 当該病室に入院中における投与患者の留意事項

医療従事者は、投与患者が退出に係る基準を満たすまで当該病室に入院している間、投与患者に対して放射線安全管理の面から以下の行動規範を遵守して行動するように説明・指導する。

4.2.1 家族等の面会

当該病室に入院中の投与患者は、止むを得ない事情がありかつ医療従事者の事前許可を得ている場合を除き、原則として、医療従事者以外の者との面会は避けること。
(この旨を当該病室の入口等に掲げる注意事項として明記しておくこと。)

4.2.2 当該病室から院内の移動

原則として、退出に係る基準を満たすまで、投与患者は当該病室に留まっておくこと。

*² ルテチウム-177 標識ソマトスタチニアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液を用いた国内臨床試験のデータによると、本剤投与終了 4 時間後に (1cm 線量当量率の平均値 $21.1 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 。「適正使用マニュアル」より)、廊下やエレベーター内において他の患者や一般の人から 50cm の距離をとりつつ、当該病室への移動に 20 分を要した場合、他の患者等の被ばく線量は約 $23 \mu\text{Sv}$ と試算される。

また、この移動にあたって自らの歩行が難しい場合、車椅子又はストレッチャーを使用することとなるが、車椅子を使用した場合、投与患者と医療従事者との距離が近くなり、例えば、距離が 10cm となると医療従事者の被ばく線量は約 0.58mSv となる。

医療上の理由等により止むを得ない事情があり一時的に当該病室から出る必要がある場合は、医療従事者の許可を得た上で、可能な限り短時間の退出とすること。

(病院内の移動等にあたっては放射線防護衣を装着した医療従事者が同行すること。)

4.2.3 排泄等

主に腎排泄により速やかに尿中排泄される診療用放射性同位元素にあっては、退出に係る基準を満たすまでの期間、当該病室に入院している投与患者の排泄等にあたっては以下のように取り扱う。

- 投与患者の糞便は、当該病室内のトイレに流すことができる。
- 投与患者の排尿は、患者の状態及び医療機関の設備等を考慮した上で、管理区域内のトイレ、医療法施行規則第30条の11第1項第2号の規定により設ける排水設備に連結する措置を行った当該病室内のトイレ、当該病室内に一時的に設置した簡易トイレ又は蓄尿等により行う。
- トイレ使用後の便器の洗浄水は、蓋を閉めて、2回流すこと。
- 排尿・排便後の手は石鹼でよく洗うこと。
- トイレ等での手洗い後は、原則として、ハンカチ、タオル等は使用せず、ペーパータオルを使用して手を拭い、使用後は指定されたゴミ箱に捨てること。
- 便器及びトイレの床面に糞・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、当該病室内のトイレに流すこと。
- 投与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、十分すすぐこと。

また、当該病室内に一時的に設置している簡易トイレや蓄尿容器を使用する場合にあたっては、医療従事者は以下の措置を講じておく必要がある。

- 簡易トイレや蓄尿容器（排尿容器を介して蓄尿させる場合は排尿容器についても）の周辺を吸水性ポリエチレンシートで覆う等、十分な汚染防止措置を講じておくこと。
- 簡易トイレや蓄尿容器の周辺に鉛遮へい体を置く等、特に、隣室に対する放射線防護措置を講じておくことが望ましい。

なお、投与患者の糞便中に排泄される放射性同位元素が多い診療用放射性同位元素にあっては、排尿に関する本措置を参考にする等の適切な措置を講じること。

5. 医療用放射性汚染物の病院内の移動

5.1 廃棄施設への移動経路の事前確認

当該病室内で発生した医療用放射性汚染物を廃棄施設に移動させる場合の移動経路は事前に確認しておく。なお、病院内の移動に際しては、他の患者や一般の人への無用な被ばくを避けるために時間帯及び経路を選んで移動させることが望ましい。

5.2 病院内の医療用放射性汚染物の移動

当該病室内で発生した医療用放射性汚染物は、廃棄施設に移動させて適切に管理を行う。

病院内での廃棄施設への移動においては、医療用放射性汚染物が容易に飛散し、又は漏えいしないよう、以下のような適切な放射線防護措置を講じる。

- 医療用放射性汚染物及び投与患者の尿が入った蓄尿容器等は、ビニール袋で二重に封入した上で適切な大きさの金属製容器等に入れて、台車などを用いて移動させること。この移動にあたっては、必要に応じて鉛遮へい等の利用を考慮すること。
- 台車等での移動にあたっては、可能な限り他の患者や一般の人が近づかないよう留意するとともに、移動させる物が転倒、転落等しないように行うこと。また、移動させる物の核種、数量、日付等を封入したビニール袋や金属製容器等に表示しておくことが望ましい。

以上

例示：特別な措置を講じた病室に係る記録

病室名	病院管理者	放射線安全管理責任者

患者氏名	薬剤名	投与量	治療日時
	(Lot.)	GBq	年月日 投与終了(:)
病室の指定日時 年月日 (:)	指定前の室内線量 $\mu\text{Sv/h}$ cpm	担当者名 印	
退出基準の確認 *1 患者体表面の1mにおける1cm 線量当量率	月日(:) $\mu\text{Sv/h}$	担当者名 印	
病室の解除日時 年月日 (:)	解除時の室内線量 $\mu\text{Sv/h}$ cpm	担当者名 印	
線量測定に用いた測定器	メーカー・型番：	(管理番号：)	
退出時の説明文書名(版数)		(版数：)	
備考：			

*1 投与患者の体表面から1メートルの点における1cm線量当量率が退出基準を満たしていること。

特別な措置を講じた病室への立入り記録：

立入日	入室時 刻	退室時 刻	目的	所属	立入者氏名	線量	備考
/	:	:				μSv	
/	:	:				μSv	
/	:	:				μSv	
/	:	:				μSv	
/	:	:				μSv	

汚染検査の記録：

検査日	年月日	担当者名	印
<input type="checkbox"/> 汚染箇所なし			
<input type="checkbox"/> 汚染箇所あり 汚染場所：	<input type="checkbox"/> 除染確認		

ルテチウム-177 標識ソマトスタチニアログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液を
用いる核医学治療の適正使用マニュアル

(補遺) 隣室患者の実効線量に関する評価参考例

目次

1.	はじめに	3
2.	隣室患者の実効線量評価例	3
2.1	外部被ばくによる積算実効線量	3
2.2	単回投与時の隣室患者の積算実効線量	3
2.3	翌日退出する場合の隣室患者の積算実効線量	5
2.4	隣室の積算実効線量の評価に当たっての留意事項	6
3.	参考文献	8

1. はじめに

ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液（以下、「本剤」という。）を用いる核医学治療の際に、「特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」に示す特別な措置を講じた病室を利用する場合、病室の要件の一つとして医療法施行規則第30条の19（患者の被ばく防止）に規定されている通り、「病院又は診療所内の病室に入院している患者の被ばくする放射線の実効線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えないこと」が示されている。このことから退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療病室以外の病室への入院にあたって特別な措置を講じた病室を使用する場合には、事前に本要件を満たすことを確認しておかなければならない。

本剤投与患者が入院している隣室の患者の実効線量評価にあたっては、施設ごとに、病室・ベッド等の配置、及び本剤による核医学治療並びに隣室患者の入院スケジュール等を総合的に考慮した上で評価を行い、必要に応じて、放射線防護衝立などの遮へい体を設置する等、適切な放射線防護措置を講じておく必要がある。

本補遺は、参考として本剤が投与された患者が放射線治療病室以外の病室に入院する際の隣室患者に与える実効線量の評価例を示したものである。

2. 隣室患者の実効線量評価例

2.1 外部被ばくによる積算実効線量

本剤の投与患者から任意の距離における介護者及び公衆等の第三者の外部被ばくによる積算実効線量は、次の式（1）で算出される。

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

ここで、

E ：第三者が被ばくする積算実効線量 [μSv]

A ：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

T ：Lu-177 の物理的半減期；6.6457 [d] 又は実効半減期 [d]

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

f_0 ：被ばく係数（介護者；0.5、介護者以外の公衆；0.25）

F_a ：実効線量透過率（複数の遮へい体がある場合は、各遮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]

2.2 単回投与時の隣室患者の積算実効線量

本剤投与患者が本剤7,400MBqの投与直後（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が46 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ ）、又は患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率が30、20又は15 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ である患者が特別な措置を講じた病室に入院した際の隣室患者の積算実効線量（mSv）について式（1）を用いて試算した結果を

表1に示した。この試算にあたっては、本剤投与患者が特別な措置を講じた病室に入院している期間については考慮せず入院から無限大時間までの累積とした。さらに、本剤投与患者及び隣室患者の両患者とも、終日、同じ距離で滞在しているものと仮定し、本剤の消失相の実効半減期の最大値(45.7時間)を用いた。また、投与直後の放射能7,400MBqを除き、投与患者の体内残留放射能については、患者の体表面から1メートル離れた点における1センチメートル線量当量率をLu-177の1センチメートル線量当量率定数(0.00627 [$\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$])で除することにより推定した値を用いた。そして、投与患者が入院している病室と隣室患者の間が遮へい体で隔てられている場合における線量の減弱については、実効線量透過率(別表1)を用いて試算した。

表1 単回投与における隣室患者の積算線量(*)

1センチメートル 線量当量率 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$)	体内残留 放射能 (MBq)	距離	遮へい		
			なし	コンクリート (厚さ:5cm)	鉛 (厚さ:2mm)
			積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)
46	7,400	1m	2.523	1.984	0.291
		2m	0.631	0.496	0.073
		3m	0.280	0.220	0.032
30	4,785	1m	1.631	1.283	0.188
		2m	0.408	0.321	0.047
		3m	0.181	0.143	0.021
20	3,190	1m	1.088	0.855	0.126
		2m	0.272	0.214	0.031
		3m	0.121	0.095	0.014
15	2,392	1m	0.816	0.641	0.094
		2m	0.204	0.160	0.024
		3m	0.091	0.071	0.010

*評価条件

- ・本剤投与患者：入院期間(入院から無限大時間)、終日、病室内に滞在。
- ・隣室患者：本剤投与患者が入院している間、隣室の病室内に終日滞在(被ばく係数:1)。

本剤投与患者が投与直後(7,400MBq)から特別な措置を講じた病室に入院する場合は、本剤投与患者と隣室患者のベッド位置を少なくとも2m以上離しておく、又は両患者の間に放射線防護衝立(鉛の厚さ:2mm)を設置しておく必要があるものと考えられた。

患者の体表面から1メートル離れた点における1センチメートル線量当量率に基づいて評価する場合、その線量が30 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ の投与患者の場合においても投与直後からの入院と同様な措置を講じておく必要があるが、20 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ 以下の患者においては、本剤投与患者と隣室患者のベッド位置を少なくとも1m以上離しておくことで、隣室患者の積算実効線量が1.3mSvを下回るものと試算された。

なお、この試算結果は、本剤による 1 回の治療における推定値である。隣室患者に対しては「被ばくする放射線（診療により被ばくする放射線を除く。）の実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えない」ことを担保する必要があることから、隣室患者が入院中に複数回被ばくすることが想定される場合などの実効線量評価にあたっては、施設における、本剤を用いた核医学治療のスケジュール、及び隣室患者の入院スケジュール等を踏まえて総合的に評価する必要がある。

2.3 翌日退出する場合の隣室患者の積算実効線量

上記 2.2 での被ばく線量評価においては、投与患者が特別な措置を講じた病室から退出するまでの入院期間については考慮していない。実際の入院にあたっては、特別な措置を講じた病室への入院は、第三者に対する抑制すべき線量（公衆：1mSv/年、介護者：5mSv/件）を下回ることを目的とした入院であり、通常、1～数日間の入院をもって本剤の退出基準を満たすようになるものと想定される。このような場合の参考例として、本剤投与患者が特別な措置を講じた病室に入院した翌日（24 時間後）に退出したケースで、退出までの 24 時間ににおける隣室患者の被ばく線量の試算結果を表 2 に示した（入院期間以外の評価因子は同じ）。

表 2 翌日退出の場合の単回投与における隣室患者の積算線量（*）

1 センチメートル 線量当量率 (μ Sv/h)	体内残留 放射能 (MBq)	距離	遮へい		
			なし	コンクリート (厚さ : 5cm)	鉛 (厚さ : 2mm)
			積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)
46	7,400	1 m	0.770	0.605	0.089
		2 m	0.192	0.151	0.022
		3 m	0.086	0.067	0.010
30	4,785	1 m	0.498	0.391	0.057
		2 m	0.124	0.098	0.014
		3 m	0.055	0.043	0.006
20	3,190	1 m	0.332	0.261	0.038
		2 m	0.083	0.065	0.010
		3 m	0.037	0.029	0.004
15	2,392	1 m	0.249	0.196	0.029
		2 m	0.062	0.049	0.007
		3 m	0.028	0.022	0.003

* 評価条件

- ・本剤投与患者：入院期間（入院の翌日（24 時間後）に退出）、終日、病室内に滞在。
- ・隣室患者：本剤投与患者が入院している間、隣室の病室内に終日滞在（被ばく係数：1）。

本剤投与患者が特別な措置を講じた病室から入院の翌日（24時間後）に退出するケースにおいては、本剤投与患者と隣室患者の間の壁の遮へいの有無に関係なく、隣室患者の積算実効線量が 1.3 mSv を下回るものと試算された。なお、この試算結果は、本剤による1回の治療における推定値である。隣室患者が入院している期間、隣室患者の病室の隣に複数の本剤投与患者の入院が想定される場合は、施設における本剤を用いた核医学治療のスケジュール、及び隣室患者の入院スケジュール等を踏まえて、隣室患者の積算実効線量について評価する必要がある（下記「2.4 隣室の積算実効線量の評価に当たっての留意事項」を参照）。

2.4 隣室の積算実効線量の評価に当たっての留意事項

（1）病室内での投与患者の蓄尿

隣室患者に対する外部被ばくとしては、投与患者から直接放出される放射線以外の主な要因として、本剤投与患者の排尿中に含まれている核種（Lu-177）からの放射線による影響が考えられる。特に、本剤投与患者が入院している病室内において、患者の尿を一時的に蓄尿する場合は、隣室患者に対する積算実効線量の評価にあたって、蓄尿から受けける隣室患者に対する外部被ばく線量も合わせて評価する必要がある。

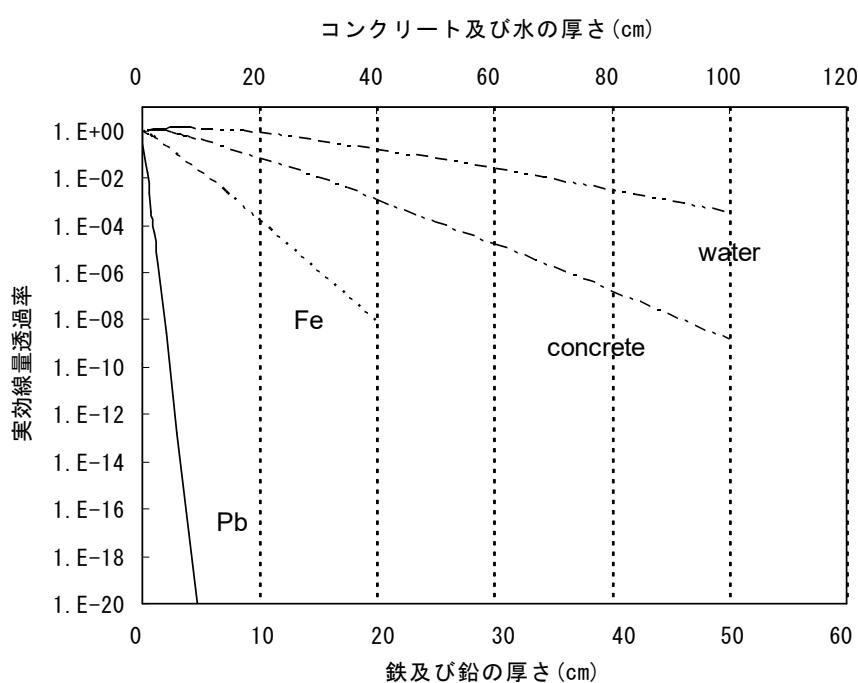
本剤の国内第Ⅰ相臨床試験の結果、投与患者の実効尿中放射能濃度は、投与後1時間で 4.7 ± 1.9 GBq/L（平均値±標準偏差）、投与後1～4時間で 1.7 ± 0.7 GBq/L、投与後4～6時間で 1.3 ± 1.1 GBq/L、投与後6～24時間で 0.3 ± 0.1 GBq/Lであった¹⁾。このように投与患者の尿中放射能濃度は時間とともに減少していくが、患者間での変動が大きいことから蓄尿からの外部被ばく線量の評価にあたっては、蓄尿中の放射能について保守的に評価しておくことが重要である。そして、この評価に当たっては、病室内に一時的に保管している蓄尿容器の場所と隣室患者の位置関係、及び蓄尿容器に対する遮へいの有無等を考慮して行う必要がある。

（2）治療スケジュール及び隣室患者の入院期間

隣室の患者の実効線量評価にあたっては、本剤投与患者の隣室に長期間、同一患者が入院している間に、本剤投与を受けた患者が複数回、入院するような診療を想定して評価しておく必要がある。例えば、隣室に1か月入院している患者に対して、その期間中に、本剤投与患者が4回入院するようなケースにおいては、隣室患者の積算線量は、個々の投与患者からの外部被ばく線量の累積となる。本剤による治療を行う施設においては、本剤を用いた核医学治療のスケジュール、及び隣室患者の入院スケジュール等の治療計画を踏まえて、隣室患者に対する実効線量が法令基準を下回るように、適切な放射線防護措置（病室やベッド等の配置、隣室患者と本剤投与患者のベッド間の距離、遮へい体設置の有無等）について検討しておくとともに、実際の診療においてはその状況について管理しておく必要がある。

(別表 1) Lu-177 の実効線量透過率²⁾

厚さ (cm)	実効線量透過率 Fa			
	コンクリート	水	鉄	鉛
0	1.000E+00	1.000E+00	1.000E+00	1.000E+00
0.2			8.109E-01	1.155E-01
0.4			7.189E-01	1.667E-02
0.6			6.347E-01	2.395E-03
0.8			5.497E-01	3.456E-04
1	1.006E+00	1.026E+00	4.798E-01	4.963E-05
2	1.019E+00	1.099E+00	2.218E-01	2.937E-09
3	9.494E-01	1.158E+00	9.845E-02	1.708E-13
4	8.886E-01	1.213E+00	4.203E-02	9.800E-18
5	7.864E-01	1.230E+00	1.746E-02	5.578E-22
6	6.983E-01	1.245E+00	7.072E-03	3.174E-26
7	6.169E-01	1.240E+00	2.815E-03	1.806E-30
10	4.020E-01	1.181E+00	1.634E-04	3.321E-43
20	7.053E-02	7.657E-01	8.289E-09	—
30	9.727E-03	3.765E-01	—	—
40	1.199E-03	1.627E-01	—	—
50	1.341E-04	6.571E-02	—	—
60	1.482E-05	2.494E-02	—	—
70	1.522E-06	9.039E-03	—	—
100	1.433E-09	3.648E-04	—	—



3. 参考文献

- 1) 富士フィルム富山化学株式会社 社内データ（第I相臨床試験：JapicCTI-173650）。
- 2) 細野 真. 平成27年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究（H26-医療-一般-019）」 分担研究報告書「ルテチウム-177 標識ゾマトスタチンアナログ（Lu-177-DOTA-TATE）注射液の適正使用に関する検討」. 2016 ; 31-86.

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）
新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究
(19IA1004)
(研究代表者：細野 真)
分担研究報告書

アクチニウム-225 標識抗 ヒトカリクレイン 2 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 真 近畿大学医学部放射線医学教室

研究協力者	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノル
	青山 純也	ヤンセンファーマ株式会社
	穴澤 知子	ヤンセンファーマ株式会社

研究要旨

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）「新規及び既存の放射線診療に対する放射線防護の基準策定のための研究」(19IA1004)において、前立腺癌に対する核医学治療として検討されているアクチニウム-225 標識抗 ヒトカリクレイン 2 抗体注射液（以下、「本剤」）による治療法の国内開発に向けて、想定される用法・用量の面から、本剤の国内治験での使用にあたって、放射線防護関連法令に関する安全確保として第三者の放射線防護に係る検討を行った。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、本剤の国内第 1 相臨床試験で想定される用法・用量 [7.4 MBq/回、8 週間間隔で原則 4 回静脈内投与する（追加投与を可能としているため最大 10 回、74 MBq を想定）]においては、投与患者の退出・帰宅にあたって放射線安全上、投与後に放射線治療病室への入院を必要とせずに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、本剤の複数回投与が想定される国内治験に向けて、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治験適正使用マニュアル（案）の作成を行った。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。さらに、今後、国内治験で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る。

A. 研究目的

核医学治療は、放射性同位元素を組み込んだ薬剤を患者に経口又は静脈内投与し、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治療効果をもたらす放射線治療である。核医学治療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、イットリウム-90、ラジウム-223、ルテチウム-177などがある。

海外では新しい核医学治療の開発に向けて多くの臨床試験が実施されている。これら開発中の核医学治療の一つとして、米国において、前立腺癌患者を対象として、アクチニウム-225 (²²⁵Ac) 標識抗ヒトカリクリーン2（以下、「hK2」）抗体注射液（以下、「本剤」）を用いた第1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、前立腺癌に対する核医学治療として検討されている。今後、本邦で本剤の前立腺癌に対する治験を実施するにあたり、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「医政地発0511第1号通知」）により改正された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日、医薬安発第70号、以下「医薬安発第70号通知」）¹⁾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が必要である。

本研究は、今後、前立腺癌に対する本剤の開発にあたって、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、施設管理の指針、被ばく防護及び医療用放射性汚染物の保管廃棄等について、安全管理面からの治験適正使用マニュアル（案）の新規作成を目的とする。

B. 研究方法

今回、本剤による核医学治療の適応として検討されている前立腺癌に関して、最近の知見を含めて調査を行った。また、本剤による海外第1相臨床試験結果は得られていないものの、今後の国内開発において想定される用法・用量の面から、治験で本剤が投与された患者の退出にかかる基準の考え方について、医薬安発第70号通知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「非密封放射性核種による治療を受けた患者の解放」（Publication 94（2004））⁴⁾等を参考として検討を行い、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治験適正使用マニュアル（案）の検討も行った。

C. 研究結果及び考察

C.1 前立腺癌の概要

C.1.1 前立腺癌

前立腺癌の罹患数は2020年に全世界で年間1,414,259人、全癌患者の7.3%を占める罹患数が多い癌腫の一つである⁵⁾。国内における罹患数は年間95,600人と推定され、男性では最も罹患数の多い癌腫である。また、前立腺癌による国内死亡数は年間12,700人と推定され、男性では肺癌、大腸癌、胃癌、膀胱癌、肝臓癌について6番目に多い癌腫とされている⁶⁾。人種別では、前立腺癌の生涯罹患率はアジア人で13人に1人、白人で8人に1人、黒

人で4人に1人と推定されている。一方、ラテント癌の頻度はアジア人19.9%、白人26.7%、黒人26.2%と報告されており、人種間の差は臨床癌ほど大きくはない。また、前立腺癌のリスクとしては、家族歴は罹患リスクを約2.4～5.6倍に高めることが知られており、さらに、後天的な要因として推測されているのは、①生活習慣、②肥満、糖尿病及びメタボリック症候群、③前立腺の炎症や感染、④前立腺肥大症や男性下部尿路症状(lower urinary tract symptoms; LUTS)、⑤環境因子や化学物質への曝露等が挙げられる⁷⁾。

近年、前立腺特異抗原(以下、「PSA」)検診の普及等により本邦でも米国と同様に、初診時に遠隔転移を有さない前立腺癌患者の割合の増加が報告されている^{8)、9)}。初診時に転移を有さない前立腺癌患者は、原則的には手術療法、放射線療法あるいはその両者併用により、根治を目標に治療される。そのような患者のうち治療後にPSAが上昇し転移再発をきたした場合、アンドロゲンシグナル遮断を期待して、内科的又は外科的なアンドロゲン除去療法(以下、「ADT」)が実施される。ADT開始当初、疾患の進行は抑制されるものの、初診時及び再燃以降の原疾患の状態、患者側の要因などにより、これら患者は概ね12-33カ月程度で再度疾患が進行する¹⁰⁾。ADTに対する耐性の機序として、副腎によるアンドロゲン産生、腫瘍内でのアンドロゲン産生の賦活化、アンドロゲン受容体(以下、「AR」)の生物学的特性の変化などが関与しているとされる¹⁰⁾。このような過程を経て、疾患は去勢抵抗性前立腺癌(以下、「CRPC」)と総称される病態に至る¹¹⁾。CRPCは、一般的に予後不良であり、その進行は不可逆で致死的であるばかりではなく、生存期間中においても患者の生活の質(QOL)を著しく損ない、日常生活に多大な影響を及ぼす。

hK2は前立腺の円柱上皮細胞により産生されるトリプシン様抗原であり、密接に関連するPSA(ヒト腺性カリクレイン3)と同様にARシグナル伝達により誘導され、遺伝的にはPSA遺伝子と80%の相同性を有する。しかし、PSAとは異なり、hK2の血中濃度は極めて低く、血中では複数のプロテアーゼ阻害剤複合体と結合することができる。抗原抗体複合体を介した内在化を誘導できるという結果も得られており、hK2は細胞表面にも存在すると考えられている。hK2の発現は前立腺癌に高度に特異的であり、疾患の進行とともに増加するため、hK2は前立腺癌治療薬の標的分子となり得ると考えられる¹²⁾。

C.1.2 主な薬剤の前立腺癌における治療成績

前立腺癌はホルモン依存性癌であり、進行前立腺癌に対する標準治療は黄体形成ホルモン放出ホルモン(以下、「LHRH」)アゴニスト/アンタゴニスト単剤によるADTあるいはLHRHアゴニスト/アンタゴニストにアビラテロン、エンザルタミド等の抗アンドロゲン剤を併用したCombined Androgen Blockade(CAB)療法が施行される⁷⁾。しかしながら、内分泌療法によって病状が改善した場合においても、完全な治癒に至ることはほとんどなく、その後、腫瘍が再増殖し内分泌療法に抵抗性を有する前立腺癌となる^{13)、14)}。内分泌療法後の治療選択としてドセタキセル及びカバジタキセルのような化学療法が推奨される。転移性CRPC患者を対象とした第3相試験では、ドセタキセルとプレドニゾン又はプレドニゾロン併用下の生存期間中央値は18.9カ月であった¹⁵⁾。また、ドセタキセルによる化学療法歴を有するCRPC患者を対象とした第3相試験では、カバジタキセルとプレドニゾン又はプレド

ニゾロン併用下の生存期間中央値は 15.1 カ月であった¹⁶⁾。しかしながら、高齢者の多い前立腺癌では、安全性の懸念から化学療法の使用を制限されることもあるため、当該化学療法は広く使用可能な状況とは言えない。また、塩化ラジウム (²²³Ra) 注射液が骨転移を有する進行性前立腺癌に用いられている。ドセタキセルに不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性骨転移のある CRPC 患者を対象にした第 3 相試験において、標準的治療との併用で塩化ラジウム (²²³Ra) 注射液を投与した場合の生存期間中央値は 14.0 カ月であった¹⁷⁾。しかしながら、当該薬剤は、骨転移以外の前立腺癌細胞には効果を有さない。

以上の状況から、進行性前立腺癌患者に対する治療は充足されておらず、新たな治療方法の開発が必要とされている。

C.2 ²²⁵Ac 標識抗 hK2 抗体注射液概要

C.2.1 本剤について

本剤は、キレート剤として 1,4,7,10 テトラアザシクロドデカン 1,4,7,10 四酢酸（以下、「DOTA」）を介してアルファ（α）粒子放出性の放射性核種 ²²⁵Ac を標識した hK2 特異的モノクローナル抗体 h11B6 である。

本剤は、細胞表面上の標的である hK2 に結合し、h11B6 の内在化を介して、治療効果をもつ α 放射体である ²²⁵Ac を腫瘍特異的に送達することができる。この放射性の薬物から放出される α 粒子の照射範囲が狭いため、腫瘍細胞に対する細胞毒性が予想される一方で、多くの正常組織に対する損傷は限定的であると考えられる。さらに、hK2 の発現は前立腺に選択的かつ限定的であることから、非腫瘍組織に関連する毒性リスクの可能性は低い。

C.2.2 臨床試験結果

C.2.2.1 本剤の臨床試験

ヒトにおける本剤の臨床試験結果は得られていない。

C.2.2.2 ¹¹¹In-DOTA-h11B6 の臨床試験

転移性 CRPC 患者を対象として、インジウム-111 (¹¹¹In) を標識した h11B6（以下、「¹¹¹In-DOTA-h11B6」）の第 0 相試験を米国で実施している。本試験の目的は、h11B6 抗体の安全性の確認、抗体量の推定及び抗体の標的を確認することであり、2 つのコホートで構成されている。コホート 1 では、¹¹¹In-DOTA-h11B6 及び非標識抗体 h11B6 を少数例に漸増投与し、コホート 2 ではコホート 1 で決定した用量をさらなる被験者に投与する

（ClinicalTrials.gov 番号：NCT04116164）¹⁸⁾。第 0 相試験結果を踏まえ、第 1 相試験の開始投与量を決定した。

C.3 本剤の対象患者と治療

本剤の国内開発にあたって、放射線安全管理に係る事項としては以下のような内容が想定される。

(1) 治療対象

前立腺癌

(2) 用法・用量

7.4 MBq/回、8週間間隔で原則4回静脈内投与する（追加投与を可能としているため1回当たり最大投与量7.4 MBq/回で最大10回、74 MBqを想定）

(3) 抗体標識

本剤は製造工程中で放射性核種が標識され、バイアル製剤として医療機関に供給される。

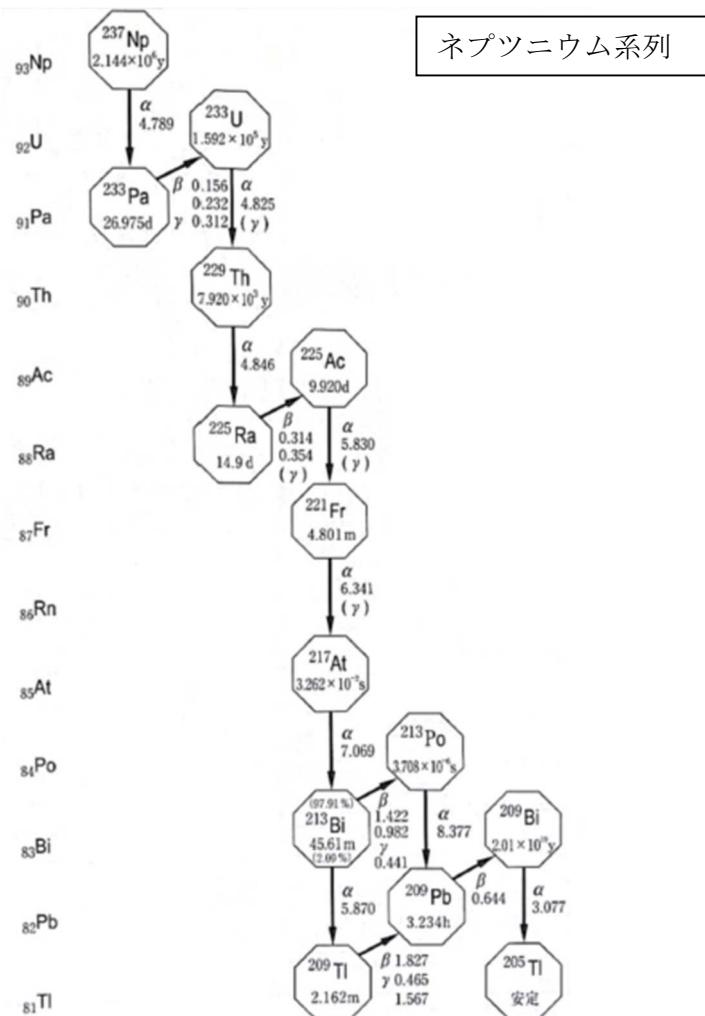
(4) 投与方法

合成終了から投与開始予定時刻までの所要時間に基づき、 ^{225}Ac 壊変表を用いて本剤の目標用量を決定し、本剤を静脈内投与する。

C.4 ^{225}Ac の物理的特性と体内分布

^{225}Ac の主な物理的特性を図1及び表1に示した。 ^{225}Ac は物理的半減期が9.920日であり、 α 壊変により壊変し、非常に短い飛程距離を有する α 線放出核種である。 ^{225}Ac は子孫核種であるフランシウム-221 (^{221}Fr)、アスタチン-217 (^{217}At)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、ポロニウム-213 (^{213}Po)、タリウム-209 (^{209}Tl)、鉛-209 (^{209}Pb)、及びビスマス-209 (^{209}Bi)に順次壊変する。壊変のほとんどは α 粒子を放出するが、一部 β 粒子も放出する。 α 粒子は高い運動エネルギーを持つため細胞傷害性が高く、1~3個の α 粒子のみで細胞殺傷効果がある一方で、 β 粒子は同等の効果のために1,000~5,000個が必要である¹⁹⁾。なお、親核種である ^{225}Ac と系列の子孫核種は放射平衡（永続平衡）の状態にあると考えられる。平衡状態では、各子孫核種の放射能は親核種の放射能に等しい。本試算では、被ばく線量の評価において、アイソトープ手帳12版²⁰⁾に掲載された ^{225}Ac の実効線量率定数に各子孫核種の実効線量率定数を加算した0.03059 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] *を平衡状態の ^{225}Ac に対する値として採用することとする。

*但し、 ^{209}Pb は純ベータ核種であり、また ^{209}Bi は純アルファ核種のため、両核種の実効線量率定数は考慮していない。また、 ^{213}Po 及び ^{209}Tl の実効線量率定数は、 ^{213}Bi から ^{213}Po 及び ^{209}Tl への壊変比率（それぞれ97.91%及び2.09%）に基づき算出した。〔計算式： ^{225}Ac 、 ^{221}Fr 、 ^{217}At 、 ^{213}Bi それぞれの実効線量率定数の和 + (^{213}Po 実効線量率定数 × ^{213}Bi からの壊変比率97.91%) + (^{209}Tl 実効線量率定数 × ^{213}Bi からの壊変比率2.09%) = 0.00269 + 0.00428 + 0.00004 + 0.0181 + (0.00000503 × 0.9791) + (0.262 × 0.0209) ≈ 0.03059〕



出典：アイソトープ手帳 12 版

図 1 ^{225}Ac の放射性壊変

表 1 ^{225}Ac の物理的特性（アイソトープ手帳 12 版²⁰⁾ を一部改変）

核種	半減期	壊変形式	主な α 線のエネルギー (MeV) と放出割合	主な光子のエネルギー (MeV) と放出割合	実効線量率定数 $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
Ac-225	9.920d	α	5.637 4.4% 5.732 8.0% 5.792 8.6% 5.794 18.1% 5.830 50.8% 他 0.0854 3.0% Fr-K α 0.0138 19.8% Fr-L	0.0630 0.45% 0.0996 0.62% 0.0999 1.0% 0.150 0.80% 0.188 0.54% 他 0.0854 3.0% Fr-K α 0.0138 19.8% Fr-L	0.00269

<生体内の²²⁵Ac>

現時点でのヒトにおける本剤の生体内分布は評価していない。しかしながら、¹¹¹In-DOTA-h11B6 の生体内分布等を検討する臨床試験を米国で実施している。本試験から得られた¹¹¹In-DOTA-h11B6 投与後の組織への集積放射線量を OLINDA/EXM ソフトウェアを用いてアルファ線に変換し、本剤投与により影響を受けることが想定される主な臓器の評価を行った。骨髄における²²⁵Ac の平均放射線量は 0.1 Gy/MBq であった。また、腎臓での平均放射線量は²²⁵Ac の子孫核種の 20 %がさらに腎臓に集積していると仮定した場合でも 0.74 Gy/MBq であり、これは用量制限毒性が発現する可能性がある、3 Gy (骨髄) 及び 23 Gy (腎臓) よりはるかに低いものであった。

C.5 退出にかかる基準の算定に関する考え方

本剤予定最大投与量 7.4 MBq/回による複数回投与（最大 10 回投与）を前提としたときの、本剤を投与された患者が医療機関から退出・帰宅する場合の考え方について今回検討を行った。

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、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、公衆は 1 年間につき 1 ミリシーベルト、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の基準とし、患者からの被ばく線量が上記の対象者の抑制すべき線量を担保する場合に、本剤の投与により治療を受けている患者が医療機関の管理す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。

そこで、医薬安発第 70 号通知¹⁾の“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”的「3. 退出基準 (1) から (3)」の適用に関しては、本剤を用いた国内開発において想定される最大用量レベルである 1 回当たり 7.4 MBq を 8 週間間隔で 4 回投与（追加投与を可能としているため最大 10 回、74 MBq を想定）による治療が計画されており、患者の状態に応じて投与量や投与回数が見直される可能性もあることから、本剤を投与された患者の退出基準として、オーダーメード治療を反映できる「3. 退出基準 (3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」が適切と考える。

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.5.1 公衆被ばくの線量限度： 1 mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60 (1990 年勧告)²¹⁾ (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主勧告である ICRP Publication 103 (2007 年勧告)²²⁾ 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.5.2 介護者の積算線量値：5 mSv

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ような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、彼らの線量が一行為当たり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”を行行為当たり5mSvとしている。

C.5.3 被ばく係数¹⁾

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。したがって、第三者の被ばく線量を評価する上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

ヨウ素-131の投与を受けた患者に関する実測値に基づき、手厚い看護を必要とする場合は、被ばく係数0.5の適用が合理的であるとする報告がある²³⁾。また、投与患者からの被ばく線量を測定したわが国の調査の結果からも、当該係数として0.5が適当とされている²⁴⁾。

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。

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がある²³⁾。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.5.4 体内残留放射能について

本剤を投与された患者体内的放射能の実態は、²²⁵Ac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。放射性医薬品を投与された患者の体内放射能は、核種固有の物理的半減期と生体の代謝・排泄（生物学的半減期）に依存して減少する。したがって、

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。

この両方の減少を加味した実効半減期で評価するのが実際的であると言える。しかしながら、放射性物質の生物学的半減期は個体差が大きく、また疾病等でも変動し得る。したがって、体内残留放射能の評価にあたっては、以下のことを考慮する。

介護者、公衆に関する評価：疾病ごとに実効半減期が異なることから、これらの被ばくの線量評価を行う際の体内残留放射能の推定については、²²⁵Ac の物理的半減期（9.920 日）のみを適用し、安全側での評価を行うものとする。

C.5.5 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は、式(1)により試算する。

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

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率[μSv/h]

A : 投与患者の体内残留放射能[MBq]

C : ²²⁵Ac の実効線量率定数[μSv·m²·MBq⁻¹·h⁻¹] ; 0.03059 [μSv·m²·MBq⁻¹·h⁻¹] を用いる。

Fa : 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]

C.5.6 第三者の内部被ばくによる実効線量の試算について

本剤を投与された患者の放射能は、尿、糞便を介して体外に排泄される可能性があり、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が、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、²²⁵Ac 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）」²⁵⁾に基づいて、次式(2)より求める。

$$Ei = e \times I \quad \dots \dots \dots \dots \dots \dots \quad (2)$$

ここで、

Ei : 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の第1欄に掲げる放射性同位元素の種類に応じて、経口摂取の場合にあっては同表の第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.6 患者からの介護者及び公衆の被ばく線量

本剤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、国内臨床試験として想定される1回当たりの最大投与量は7.4 MBq、8週間間隔で原則4回投与だが、追加投与を可能としているため最大10回と想定した場合の最大の投与量である74 MBqで試算を行った。

C.6.1 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.6.1.1 介護者の外部放射線による積算線量の試算

外部放射線による積算線量=患者の体内残留放射能×核種の実効線量率定数×核種の半減期から平均寿命を求めるための係数×物理的半減期×被ばく係数×投与回数

$$\dots \dots \dots \dots \quad (3)$$

介護者が被ばくする積算線量は、式(3)により、

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 7.4[\text{MBq/回}] \times 0.03059 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1.443 \\ &\quad \times 9.920[\text{d}] \times 24[\text{h/d}] \times 0.5 \times 10 [\text{回/治療}] \\ &\approx 0.38884 [\text{mSv/治療}] \end{aligned}$$

なお、

7.4 [MBq/回] : 本剤の患者当たりの1回の最大投与量

0.03059 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] : ^{225}Ac の実効線量率定数

1.443 : 核種の半減期から平均寿命を求めるための係数

9.920[d] : ^{225}Ac の物理的半減期

0.5 : 介護者の被ばく係数

10 [回/治療] : 治験における治療患者の最大投与回数

C.6.1.2 公衆の外部放射線による積算線量の試算

C.6.1.1と同様、式(3)により求める。

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 7.4 [\text{MBq}/\text{回}] \times 0.03059 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1.443 \\ &\quad \times 9.920[\text{d}] \times 24[\text{h}/\text{d}] \times 0.25 \times 10[\text{回}/\text{年間}] \\ &\approx 0.19442 [\text{mSv}/\text{年間}] \end{aligned}$$

なお、

0.25 : 公衆の被ばく係数

10 [回/年間] : 治験における一治療当たりの最大投与回数（8週間間隔では、年間6回までしか投与できないが、保守的な見積もりを行うために、介護者の試算と同様の回数とした。）

C.6.1.3 家族（介護者）及び公衆への外部被ばくの評価例

日常の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2に示した。ここでは、本剤の投与量（A）を7.4 MBq（1回当たりの最大投与量）、実効線量率定数（C）を $0.03059 \mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、物理的半減期を9.920日とした。

表2に示されるように、家族（介護者）の被ばく線量は、患者から1mの距離で毎日6時間接した場合で0.019 mSv/回（最大10回投与された場合0.194 mSv）、毎日8時間同室で就寝した場合で0.026 mSv/回（最大10回投与された場合0.257 mSv）となり、物理的半減期に基づく試算においても、通常の接触では公衆の許容線量である1mSv/年を超えない見積もられる。

表2 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)	
				(1回投与)	(10回/年)
家庭内で接触	1	6	7	0.019	0.194
同室での就寝	1	8	7	0.026	0.257
職場の第三者	1	8	5	0.019	0.187
通勤時の第三者	0.3	1	5	0.026	0.257

C.6.2 内部被ばくによる実効線量の評価

C.6.2.1 わ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。本剤はほとんどが体内で代謝されると考えられるが、本剤からキレート化合物の形で分離し排泄される可能性があり、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。したがって、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、²²⁵Ac が水溶性の状態で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 4,100[G リットル/年]
- ・ 飲料水として利用している大阪圏の人口：約 13,935 千人（平成 27 年）（大阪府+奈良県+和歌山県+1/2 兵庫県）²⁶⁾
- ・ わが国の総人口：約 127,095 千人（平成 27 年）²⁶⁾
- ・ 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.96% (0.11)
- ・ わが国での転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者数：約 20,000[人/年]
- ・ 保守的に全例に本剤が投与された場合の患者数：20,000[人/年]
- ・ 大阪圏で、治療対象となる患者数： $20,000 \times 0.11 = 2,200$ 人（人口比で計算）
ただし、0.11 は大阪圏の人口比。さらに、7.4 MBq の本剤を患者 1 人当たり年 10 回（当該治療当たり最大 10 回と想定しているため、最大 10 回）投与すると仮定する。
- ・ 大阪圏の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能量：
 $7.4 [\text{MBq}/\text{回}] \times 10 [\text{回}/\text{人}] \times 2,200 [\text{人}] = 162.80 [\text{GBq}]$
- ・ 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：
 $162.80 [\text{GBq}/\text{年}] \div 4,100 [\text{G リットル}/\text{年}] = 0.0397 [\text{Bq}/\text{リットル}]$
ただし、4,100 G リットルは淀川水系の年間の平均流量。
- ・ 公衆の、1 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）²⁷⁾：
 $0.0397 [\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2 [\text{リットル}/\text{日}] \times 365 [\text{日}/\text{年}] = 28.981 [\text{Bq}/\text{年}]$
- ・ 上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量：
 $28.981 [\text{Bq}/\text{年}] \times 2.4 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}] = 6.9554 \times 10^{-4} [\text{mSv}/\text{年}]$
ただし、 $2.4 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}]$ は、²²⁵Ac の経口摂取による実効線量係数。
- ・ 1 年間における内部被ばく線量の $6.9554 \times 10^{-4} \text{ mSv}$ 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 の約 0.07 % である。

C.6.2.2 本剤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

$$\text{介護者の被ばく線量} = 0.38884 [\text{mSv}] + 6.9554 \times 10^{-4} [\text{mSv}] \approx 0.3895 [\text{mSv}]$$

$$\text{公衆の被ばく線量} = 0.19442 [\text{mSv}] + 6.9554 \times 10^{-4} [\text{mSv}] \approx 0.1951 [\text{mSv}]$$

このように、7.4 MBq の本剤を本治療にあたって最大 10 回投与された患者から介護者又は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の基準（介護者：5 mSv/年、公衆：1 mSv/年）を下回った。したがって、この投与患者は、“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”的考え方方に適合するので、本剤投与後は放射線治療病室への入院を必要とせず、医療機関における放射線管理されている区域等からの退出・帰宅が可能とされる。ただし、退出・帰宅を認めた場合、退出に係る所定の事項を記録し、退出後 2 年

間保存する必要がある。また、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。

C.7 退出にかかる基準の適合性にかかる検討

新しい核医学治療として前立腺癌への適応を目指して開発が進められている本剤の国内第1相臨床試験では、投与量として、本剤 7.4 MBq/回、最大 10 回投与 (74 MBq) を想定している。ここで、“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”には、「(1) 投与量に基づく退出基準」、「(2) 測定線量率に基づく退出基準」及び「(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」による考え方方が示されているが、今回の検討においては、オーダーメード治療を反映できる「(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用することが適當と考えられる。

国内治験における本剤の用法・用量として、本剤 7.4 MBq/回、最大 10 回投与を想定したときの、本剤を投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする積算線量について、 ^{225}Ac の物理的半減期を用いて試算した結果、介護者及び公衆の抑制すべき線量の基準を下回ることから、投与患者の退出・帰宅にあたっては「(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し、本剤の国内第1相臨床試験で想定される投与1回当たり最大 7.4 MBq、年間最大 10 回までと設定することは妥当と考えられる。

D. 結論

今回、新しい核医学治療の開発を目指して、米国で第1相臨床試験が開始されており、今後、本剤の国内治験で想定される用法・用量に基づき、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）¹⁾の基準に照らして、想定する用法・用量〔7.4 MBq/回、8週間間隔で原則4回静脈内投与する（追加投与を可能としているため最大10回、74 MBq）〕においては、本剤が投与された患者の退出・帰宅にあたって、放射線治療病室への入院を必要とせず、病院の管理された区域から退出及び帰宅可能と結論された。さらに、国内治験の実施にあたっては、別添の治験適正使用マニュアル（案）を遵守して治験を適正に実施する必要がある。

E. 今後の予定

本剤による核医学治療の開発は、海外で第1相臨床試験が開始された早期段階であり、今後の国内での第1相臨床試験を含め、国内外で探索的試験及び検証試験へと試験が進むにつれてデータが蓄積していくものと考えられる。今後、治験で本剤を使用して得られたデータや知見及び国際動向を考慮して、治験適正使用マニュアル（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る。

F. 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) Cancer Today [homepage on the Internet]. World Health Organization; [update Dec 2020]. Prostate. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>: accessed on Feb 2, 2021
- 6) 国立がん研究センター、2020 年のがん統計予測
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html
- 7) 日本泌尿器科学会, editors. 前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. メディカルレビュー社.
- 8) Onozawa M, et al. Recent trends in the initial therapy for newly diagnosed prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2014;44(10):969-81.
- 9) Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2005;12(1):46-61.
- 10) Yamaoka M, et al. Overcoming persistent dependency on androgen signaling after progression to castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(17):4319-24.
- 11) Antonarakis ES, et al. Expanding treatment options for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):2055-8.
- 12) Kumar A, Goel AS, Hill TM, et al. Expression of Human Glandular Kallikrein, hK2, in Mammalian Cells. Cancer Res. 1996;56(23):5397-5402.
- 13) Eisenberger MA, et al. Gonadotropin hormone-releasing hormone analogues: a new therapeutic approach for prostatic carcinoma. J Clin Oncol. 1986;4(3):414-24.
- 14) Mizokami A, et al. Reconsideration of progression to CRPC during androgen deprivation therapy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;145:164-71.
- 15) タキソテール点滴静注用 80mg, 20mg 添付文書 2021 年 3 月改訂 第 1 版
Available from: https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/di/tenpu/taxotere_inj.pdf
- 16) ジエブタナ点滴静注 60 mg 添付文書 2020 年 1 月改訂 第 1 版
Available from: <https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/di/tenpu/jevtana.pdf>
- 17) ゾーフィゴ静注 添付文書 2018 年 10 月改訂 第 3 版
Available from:https://pharma-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlp9646/files/2020-11/XOF_MPI_201810050_1538444913.pdf Error! Hyperlink reference not valid.

- 18) Morris, Michael J., et al. Phase 0 study to assess [111In]-DOTA-h11B6 to target human kallikrein-2 (hk2) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. ASCO2020 TPS249.
- 19) Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Curr Radiopharm*. 2013;6(2):57-71.
- 20) アイソトープ手帳（12版）、公益社団法人日本アイソトープ協会（2020）
- 21) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3, 1991
- 22) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, Nos.2-4, 2007
- 23) 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）
Available from: http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanja.pdf
- 24) 越田吉郎, 古賀佑彦ら, 外部被曝線量に基づく¹³¹I治療患者の帰宅基準および一般病室への帰室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 25) 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）
- 26) 平成27年国勢調査, 総務省統計局
Available from: <https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/index.html>
- 27) Guidelines for drinking-water quality, Vol.I Recommendations, WHO (2008)

アクチニウム-225 標識抗ヒトカリクリイン 2 抗体注射液
を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（案）

2021/3/31

目次

1	安全管理編の目的	4
2	施設管理の指針	5
2.1	特徴と法的位置づけ	5
2.1.1	^{225}Ac の物理的特性	5
2.1.2	^{225}Ac の体内動態	6
2.1.3	本剤の被ばく線量	7
2.1.4	関連する法令	7
2.1.5	法的定義	7
2.2	実施施設の基準（法的要件）	7
2.2.1	実施施設の基準	7
2.2.2	診療用放射性同位元素の使用数量の届出	9
2.3	実施施設の基準（安全管理体制要件）	9
2.3.1	安全管理体制	9
2.4	実施施設の基準（その他の遵守事項）	10
2.5	本剤の安全管理	11
2.5.1	投与量（放射能）の測定	11
2.5.2	帳簿管理	11
2.5.3	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	11
2.5.4	放射線の測定	12
2.5.5	アルファ線、ベータ線及びガンマ線の測定上の特徴	14
2.5.6	放射線管理に用いられる放射線測定器の種類と測定原理について	15
2.5.7	使用の場所等の制限	19
2.5.8	排気、排水、使用場所の管理と濃度限度	19
3	被ばく防護	20
3.1	本剤使用時の被ばく防護	20
3.2	投与後の汚染検査及び汚染除去	21
3.2.1	本剤を使用した部屋等（壁・床等）の汚染検査及び汚染除去	21
3.2.2	医療従事者の被ばく（外部被ばくと内部被ばく）	21
3.3	教育研修	22
3.3.1	治験での教育研修	22
3.3.2	本剤の承認後に実施されることが望ましい教育研修	22
3.3.3	本剤の調製に関する教育研修	23
3.3.4	教育研修の記録	23
3.4	放射性医薬品を投与された患者の退出について	23
3.4.1	放射性医薬品を投与された患者の退出基準について	24
3.4.2	退出基準の評価に係る諸因子について	26
3.5	投与後の注意事項	27
3.5.1	本剤投与患者の退出について	27
3.6	患者・家族（介護者）への指導	31
3.6.1	本剤投与後3日間（各投与後最初の3日間）の注意事項	31
3.6.2	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	32
3.7	医療従事者への注意事項	33

4	医療用放射性汚染物の廃棄について	33
---	------------------------	----

1 安全管理編の目的

安全管理編は、アクチニウム-225 (^{225}Ac) 標識抗ヒトカリクレイン 2 (以下、「hK2」) 抗体注射液 (以下、「本剤」) を用いた前立腺癌に対する治験 (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「医政地発 0511 第 1 号通知」)により改正された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日、医薬安発第 70 号、以下「医薬安発第 70 号通知」¹⁾) 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、本剤による核医学治療 (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), 4), 5), 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。すでに骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌治療において、塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液がアルファ線を放出する核種であるラジウム-223 (^{223}Ra) を成分として臨床で用いられているところではあるが、本邦では ^{225}Ac が臨床で用いられることははじめてであり、 ^{223}Ra と同様にアルファ線を放出する核種であることから、本治験を実施する病院等は、 ^{225}Ac 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。以上を踏まえ、放射線安全管理編では下記の留意点を取りまとめた。

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

また、本治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必要がある。

- 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り扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、本治験で対象とする前立腺癌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。

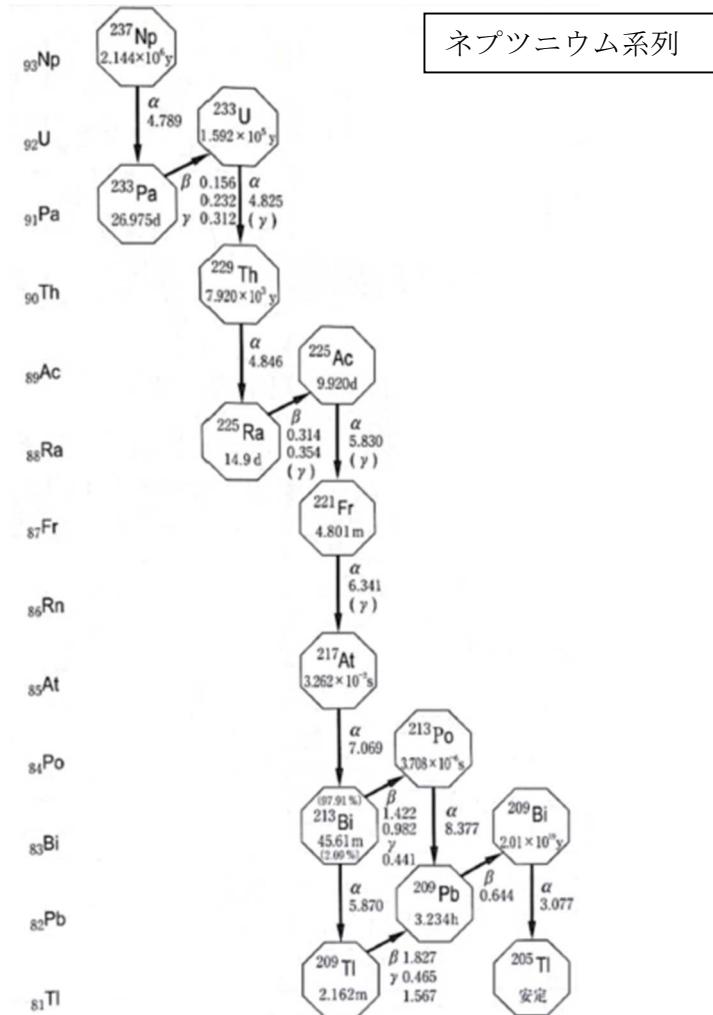
2 施設管理の指針

2.1 特徴と法的位置づけ

2.1.1 ^{225}Ac の物理的特性

^{225}Ac の物理的特性については図 2-1 に示す通りである。 ^{225}Ac は非常に短い飛程距離を有するアルファ線放出核種である。 ^{225}Ac は子孫核種であるフランシウム-221 (^{221}Fr)、アスタチン-217 (^{217}At)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、ポロニウム-213 (^{213}Po)、タリウム-209 (^{209}Tl)、鉛-209 (^{209}Pb)、及びビスマス-209 (^{209}Bi) に順次壊変する。壊変のほとんどはアルファ粒子を放出するが、一部ベータ粒子も放出する。アルファ粒子は高い運動エネルギーを持つため細胞傷害性が高く、1~3 個のアルファ粒子のみで細胞殺傷効果がある一方で、ベータ粒子は同等の効果のために 1,000~5,000 個が必要である⁷⁾。なお、親核種である ^{225}Ac と系列の子孫核種は放射平衡（永続平衡）の状態にあると考えられる。平衡状態では、各子孫核種の放射能は親核種の放射能に等しい。本試算では、被ばく線量の評価において、アイソトープ手帳 12 版に掲載された ^{225}Ac の実効線量率定数に各子孫核種の実効線量率定数を加算した $0.03059 \ [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ *を平衡状態の ^{225}Ac に対する値として採用することとする。

*但し、 ^{209}Pb は純ベータ核種であり、また ^{209}Bi は純アルファ核種のため、両核種の実効線量率定数は考慮していない。また、 ^{213}Po 及び ^{209}Tl の実効線量率定数は、 ^{213}Bi から ^{213}Po 及び ^{209}Tl への壊変比率（それぞれ 97.91% 及び 2.09%）に基づき算出した。〔計算式： ^{225}Ac 、 ^{221}Fr 、 ^{217}At 、 ^{213}Bi それぞれの実効線量率定数の和 + (^{213}Po 実効線量率定数 \times ^{213}Bi からの壊変比率 97.91%) + (^{209}Tl 実効線量率定数 \times ^{213}Bi からの壊変比率 2.09%) = $0.00269 + 0.00428 + 0.00004 + 0.0181 + (0.00000503 \times 0.9791) + (0.262 \times 0.0209) \doteq 0.03059$ 〕



出典：アイソトープ手帳 12 版

図 2-1 ^{225}Ac の放射性壞変

2.1.2 ^{225}Ac の体内動態

遊離 ^{225}Ac の体内動態を検討する試験は実施していないが、マウスにおける遊離 ^{225}Ac (ガンマカウンターを用いて放射能を測定する) の生体内分布が報告されている。遊離 ^{225}Ac の大部分は肝臓 (20% ID/g 以上)、骨 (5~15% ID/g) に分布し、程度は低いが心臓 (5% ID/g) にも分布した⁸⁾。

また、遊離 ^{225}Ac の排泄を検討する試験は実施していない。 ^{225}Ac (半減期: 9.920 日) の一次代謝産物は ^{221}Fr と ^{213}Bi (半減期: それぞれ 4.801 分及び 45.61 分) である。ビスマスは腎臓に分布し、腎毒性物質であることが知られている。マウス異種移植モデルを用いて、 ^{213}Bi から放出されるガンマ粒子 (400~480 keV) を測定することで、 ^{213}Bi の生体内分布を確認した。マウスに ^{225}Ac を 14.8 kBq 標識した抗ラット HER-2/neu マウスモノクーリナル抗体を静脈内投与したところ、 ^{213}Bi の大部分は血液、肝臓及び腎臓に分布し、投与 1 時間後は、それぞれ約 2800、1500 及び 2400 Bq/g であった⁹⁾。

2.1.3 本剤の被ばく線量

現時点でのヒトにおける本剤の体内分布は評価していない。しかしながら、インジウム-111 (¹¹¹In) を標識した抗 hK2 抗体の生体内分布等を検討する臨床試験を米国で実施している。本試験から得られた ¹¹¹In 標識抗 hK2 抗体投与後の組織への集積放射線量を OLINDA/EXM ソフトウェアを用いてアルファ線に変換し、本剤投与により影響を受けることが想定される主な臓器の評価を行った。骨髄における ²²⁵Ac の平均放射線量は 0.1 Gy/MBq であった。また、腎臓での平均放射線量は ²²⁵Ac の子孫核種の 20 % がさらに腎臓に集積していると仮定した場合でも 0.74 Gy/MBq であり、これは用量制限毒性が発現する可能性がある、それぞれ 3 Gy (骨髄) 及び 23 Gy (腎臓) よりはるかに低いものであった。

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 医療法²⁾ (医療法施行規則¹⁰⁾ : 厚生労働省
- ② 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
- ③ 医師法 : 厚生労働省
- ④ 薬剤師法 : 厚生労働省
- ⑤ 診療放射線技師法 : 厚生労働省
- ⑥ 労働安全衛生法 (電離放射線障害防止規則¹¹⁾ (以下、「電離則」) : 厚生労働省
- ⑦ 作業環境測定法 : 厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法 (人事院規則 10-5¹²⁾ : 人事院

2.1.5 法的定義

本治療法で使用される ²²⁵Ac 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 号の 2 : 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

²²⁵Ac 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²²⁵Acを新たに追加しようとする場合は、²²⁵Acの使用を開始しても、外部放射線の量及び空気中、排気中並びに排水中の濃度に係る基準に適合するかを確認し、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する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2-1参照）。

本剤の投与患者は、「3.5.1.5 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2-1 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 空気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気中の 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（アルファ線を放出する RI : 0.4 Bq/cm²）
RI 使用施設内の人々が常時立ちに入る場所 ^{*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 空気中の RI の濃度^{*6)}：1週間の平均濃度が空気中の 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（アルファ線を放出する RI : 4 Bq/cm²）
病院等の境界における線量基準（院内の人々が居住する区域も含む） ^{*7)}	実効線量が3月間につき 250μSv 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、①1日の最大使用予定数量、②3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、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成31年3月15日、医政発0315第4号、以下「医政発0315第4号通知」）¹³⁾）。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、医政発0315第4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。

いずれの場合においても、予定数量の設定は使用する診療用放射性同位元素の包装単位を考慮して計算する。

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研修

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「3.3 教育研修」に示す教育研修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、かつ教育研修を修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。

本マニュアルに定める放射線安全管理責任者は医療法施行規則第1条の11第2項第3号の2に規定される責任者（医療放射線安全管理責任者）との兼務が可能であるが、別々に指名する場合は両者の関係性を明確にし、本治験が実施されるよう体制を整備すること。

2.3.1.4 放射線安全管理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、かつ教育研修を修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責任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2～3日間は、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 投与量（放射能）の測定

投与量に関する ^{225}Ac の放射能の測定は、 ^{225}Ac 及びその子孫核種から放出されるガンマ線を対象線種として、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{123}I などの放射性診断薬や ^{90}Y 、 ^{131}I 及び ^{223}Ra などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータやキュリーメータなどと呼ばれる井戸型電離箱を用いて測定される。測定法は放射性診断薬等の従来のものと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入された ^{225}Ac を治具を用いて井戸型電離箱の測定位置に設置して測定する。 ^{225}Ac はこれまでに使用実績のない核種であるため、使用する井戸型電離箱が ^{225}Ac で校正されていない（ ^{225}Ac の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、あらかじめ測定器を ^{225}Ac で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

2.5.2 帳簿管理

^{225}Ac 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A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第2項、厚生省医務局通知昭和49年指第51号、医政発0315第4号通知）。

- 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。

2.5.3 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あっては1月を超えない期間（指定された場所については6月を超えない期間）ごとに1回、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、病院又は診療所内的人が居住する区域、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、1cm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）。

1) 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¹⁴⁾）により実効線量及び等価線量を算定する（電離則第8条）。

2) 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）。

3) 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B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、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

2.5.4 放射線の測定

^{225}Ac は図2-1に示すように逐次壊変を繰り返して ^{209}Bi （半減期： 2.01×10^{19} 年）に至る。 ^{209}Bi は半減期が極めて長く、本剤が製造された後に ^{225}Ac の壊変により生じる ^{209}Bi の放射能は限りなく小さいため、事実上 ^{209}Bi は安定な同位体として扱うことができる。 ^{225}Ac 及びその子孫核種が放出する放射線のうち、放射線管理の測定に關係する放射線の種類とエネルギーを表2-3にまとめた。

表2-3で明らかのように ^{225}Ac 及びその子孫核種からはアルファ線、ベータ線及びガンマ線が放出されるので、そのいずれかの線種に有効な測定器を用いて測定することができる。複数の機種の中から有効な測定器を選択することになるが、使用する測定器がどの種類の放射線に有効かを十分に把握し、 ^{225}Ac 及びその子孫核種から放出される放射線のうち、いずれを計測しているのかが理解されていないとむしろ間違った結果となる。計数されている放射線の種類が一つに限らず、複数の場合もあり、かえって複雑な測定になることもある。

すなわち、放射線の種類に係る測定器の特性を把握することに加えて、測定しようとしている試料からどのような放射線がどのくらいの割合で放出されているかも同時にわかっていないと放射能の定量はできない。アルファ線やベータ線を測定する場合には、自己吸収によって測定試料の形状に大きな影響を受けることになる。SPECT核種の多くはガンマ線しか放出しないが、 ^{225}Ac 測定ではこの点に十分留意しなければならない。例えば、バイアルに入っている ^{225}Ac 試料からはガンマ線だけが溶液と本剤のバイアルを透過して測定すること

ができるが、床や器具などの表面汚染の場合にはガンマ線の他にアルファ線やベータ線（子孫核種から放出される）も放出される。

^{225}Ac の測定では、 ^{225}Ac とその子孫核種の放射平衡が保たれているかという点にも気を付ける必要がある。 ^{225}Ac 及びその子孫核種が放射平衡にある場合、子孫核種と ^{225}Ac の放射能の比は表 2-2 のようになる。 ^{213}Bi から ^{209}Tl に向かう分岐比は非常に小さいため、測定方法によっては、 ^{209}Tl の放射能が ^{225}Ac のわずか 2%に過ぎないことに注意が必要である。親核種である ^{225}Ac から放出されるアルファ線又はガンマ線だけを測定するのであれば、放射平衡が成立していても、成立していなくても、 ^{225}Ac の放射能を算定することができるが、子孫核種が放出する放射線を測定対象とする場合は、放射平衡が成立している条件下でなければ、 ^{225}Ac の放射能を算出することはできない。

本剤は激しい振とう等を行わない限り、室温下で通常の使用状態ではアスタチン-217 (^{217}At) は注射液中に存在し、大気中に飛散する可能性は少ない。このため、通常、放射平衡は成り立っていると考えられ、 ^{225}Ac 又はその子孫核種のどの放射線を測定しても ^{225}Ac の放射能を算定することができる。しかしながら、例えば床にこぼれ落ちた ^{225}Ac 溶液が乾燥して形成された表面汚染などからは ^{217}At が飛散することが考えられ、放射平衡が成立していないことがあるため、表面汚染密度を定量する場合には注意が必要となる。

表 2-2 ^{225}Ac との放射能比

核種	Ac-225	Fr-221	At-217	Bi-213	Po-213	Tl-209	Pb-209
Ac-225 との放射能比	—	1.00	1.00	1.00	0.98	0.02	1.02

表 2-3 ^{225}Ac 及び子孫核種から放出される放射線測定に関する主な放射線

Ac-225 及び子孫核種	半減期	壊変形式	主な α 線のエネルギー (MeV) と放出割合	主な β 線のエネルギー (MeV) と放出割合	主な γ (X) 線のエネルギー (MeV) と放出割合
Ac-225	9.920d	α	5.637 4.4% 5.732 8.0% 5.792 8.6% 5.794 18.1% 5.830 50.8%		0.0630 0.45% 0.0996 0.62% 0.0999 1.0% 0.150 0.80% 0.188 0.54% 0.0854 3.0% 0.0138 19.8%
Fr-221	4.801m	α	6.126 15.0% 6.243 1.3% 6.341 82.7%		0.0995 0.11% 0.218 11.6% 0.411 0.14% 0.0809 2.4% 0.0130 2.1%
At-217	$32.3 \times 10^{-3}s$	α	7.1996 99.932%		0.25788 0.0287% 0.5931 0.0115%
Bi-213	45.61m	α β^-	5.552 0.15% 5.870 1.9%	0.982 31.0% 1.422 65.9%	0.324 0.16% 0.440 26.1% 0.807 0.29% 0.0787 3.2% 0.0124 1.7%

Ac-225 及び子孫核種	半減期	壊変形式	主な α 線のエネルギー (MeV) と放出割合	主な β 線のエネルギー (MeV) と放出割合	主な γ (X) 線のエネルギー (MeV) と放出割合
Po-213	3.708×10^{-6} s	α	8.377 100%		0.779 0.0048%
Tl-209	2.162m	β^-		0.587 0.46% 0.906 0.61% 1.827 98.8% 1.944 0.10%	0.117 84.3% 0.465 96.9% 1.567 99.8% 0.0744 17.0% 0.0857 4.6% 0.0117 8.9%
Pb-209	3.234h	β^-		0.644 100%	

出典：アイソトープ手帳（12版）、（公社）日本アイソトープ協会より抜粋

ただし At-217 については「Monographie BIPM-5 — Table of Radionuclides, Volume 5 (BIPM)」から引用

2.5.5 アルファ線、ベータ線及びガンマ線の測定上の特徴

2.5.5.1 アルファ線測定による ^{225}Ac の検出

^{225}Ac の使用に当たって、空間線量率、表面汚染検査、空气中濃度、排気・排水中濃度測定などの通常の放射線管理でアルファ線を測定対象とすることはあまりないが、表面汚染検査の際に、ベータ線測定に加えてアルファ線測定を活用すると有利なこともある。例えば、ZnS (Ag) シンチレーションサーベイメータを用いてアルファ線を測定対象にする場合と、GMサーベイメータを用いて主としてベータ線を測定対象とする場合を比較すると、GMサーベイメータのバックグラウンド計数率が50～100 cpm (2インチ φ GM 管の場合) であるのに対して、ZnS (Ag) シンチレーションサーベイメータのバックグラウンド計数率は1 cpm 程度と低いために汚染の検出が容易で、低い検出限界での検査が可能となる。さらに施設で使用するアルファ線放出核種が ^{225}Ac に限定されるなら、得られた計数は全て ^{225}Ac 由来のものとみなすことができる。

このように表面汚染検査においてアルファ線を測定対象とすることに確かに利点はあるものの、自己吸収について十分に注意しなければならない。2.5.4 でも触れたように、アルファ線の物質に対する透過力が極端に弱いため、表面汚染源からアルファ線がどのくらい放出されているか（線源効率）を十分に把握しておかなければならない。汚染層が厚いなど表面汚染源の状態によってはアルファ線の自己吸収が大きく、ほとんど汚染源表面からは放出されないこともある。また、汚染層が薄くても汚染源の表面が他の物質で覆われていることもある。このようにアルファ線は一般的に表面から放出される割合が低く、過少評価をする結果になるので、注意が必要である。また、汚染源表面からはアルファ線が放出されていても、汚染源と検出部の距離が離れていると、その間の空気層での吸収が大きくなり、これも過少評価に結び付くこととなる。アルファ線測定の場合は入射窓面と汚染源表面との距離を5mm 程度に保って測定しなければならず、特に汚染放射能を定量するときには適切な治具を用いるなどして距離を一定にしなければならない。一方、空気による吸収を低くするために汚染源に近づけ過ぎると、検出部を汚染させたり、入射窓を破損する結果となるので注意しなければならない。このようにアルファ線を測定するときには、検出部と線源との位置関係（ジオメトリ）だけでなく、その間におけるアルファ線の吸収を十分に把握して、測定ご

とに異なる計数効率を評価しておかなければならない。汚染源の形状、形態がいつも一定であることはなく、測定の度に計数効率を求めるることは、通常の汚染検査では不可能なことがある。したがって、アルファ線を測定対象としたアルファ線放出核種の表面汚染検査には前述のような利点も確かにあるが、医療現場での通常の表面汚染検査には適切な方法とは言い難く、GM サーベイメータなどを用いたベータ線測定が有効な検査となる。

2.5.5.2 ベータ線測定による ^{225}Ac の評価

ベータ線のもつエネルギーはアルファ線やガンマ線と違って単色のエネルギーではなく、核種固有の最大エネルギー (E_{MAX}) で特徴づけられる、0 から E_{MAX} までの間に広がる連続エネルギースペクトルである。このことは測定に当たって十分に留意しなければならない。 ^{225}Ac 及びその子孫核種から放出される主なベータ線は最大エネルギーが 0.6MeV を超える比較的高いエネルギーであるといつても、低エネルギーのベータ線成分も含まれているため、そのような低エネルギーのベータ線は、アルファ線ほどではないにしても測定試料自身、試料容器、測定用治具、測定器入射窓（遮光膜）などによる減弱は大きく、その検出効率に対する影響を把握しておく必要がある。

2.5.5.3 ガンマ線測定による ^{225}Ac の評価

^{225}Ac 及び子孫核種はガンマ線も放出するが、ベータ線も放出し、その最大エネルギーは ^{209}Tl から放出されるベータ線の約 1.9 MeV であることから、制動放射線を放出する。例えば核医学治療に用いられている ^{90}Y は純ベータ核種ではあるが、最大エネルギー約 2.3MeV の高エネルギーべータ線による制動放射線を利用して、投与量測定などには井戸型電離箱などのガンマ線測定器が利用されている。しかしながら ^{90}Y がベータ線だけを放出するのに対して、 ^{225}Ac 及び子孫核種はガンマ線も放出するため、例えば井戸型電離箱によるガンマ線測定を実施するときは制動放射線とガンマ線の寄与分をまとめて測定することとなる。

サーベイメータやモニタなどの放射線管理のルーチン業務に使われる測定器では高精度のスペクトル解析はできないが、ガンマ線は核種特有の単色エネルギーであるため、必要に応じて Ge 半導体検出器などの高分解能測定器を用いれば、高精度で核種同定が可能となる。

^{225}Ac の使用に当たって、表面汚染検査には通常ベータ線測定が用いられるが、その他の空間線量率、空気中濃度、排気・排水中濃度などの通常の放射線管理の測定は、SPECT 核種と同様にガンマ線測定が一般的である。

2.5.6 放射線管理に用いられる放射線測定器の種類と測定原理について

診療用放射性同位元素の使用場所は、医政発 0315 第 4 号通知第 3 の 6 (7) に、「診療用放射性同位元素の使用に当たっては、適宜、放射線測定器を用いた測定を通じて、診療用放射性同位元素又は放射性同位元素により汚染される物による使用室内（準備室を含む）の汚染状況を確認すること」、また、同第 6 の 1「放射線の線量等の評価方法について」においては、測定された実測値に基づく評価方法と、計算により算定された値に基づく評価法について考慮すべき点が具体的に列挙されている。このように実際の放射線管理における放射線

量等の評価には適切な測定器を選択して測定することが必要であるとされている。さらに医政発 0315 第 4 号通知には、2.5.3 でも述べたように『「放射線測定器等を用いて測定することが著しく困難である場合」とは、物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。』とされ、実際の現場で測定の重要性が強調されている。

^{225}Ac 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の種類とその概要について、

- ① 施設、設備、物品等の放射性表面汚染検査
- ② 空気中、排気・排水中の放射能濃度測定
- ③ 投与量の測定（2.5.1 項を参照）
- ④ 使用場所、管理区域境界、敷地境界などの空間線量の測定

の場合に分類して示す。

なお、放射線防護機器全般にわたる測定機器・モニタ類の一覧としては、（公社）日本アイソトープ協会の放射線設備機器ガイド「Gradin」サイトが参考となる。

2.5.6.1 放射性表面汚染検査のための測定

汚染検査は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。 ^{225}Ac とその子孫核種による放射性表面汚染の測定には、アルファ線、ベータ線又はガンマ線のいずれを測定対象としても可能ではあるが、表面汚染の面密度の定量性を含めて考えるとベータ線測定が一般的である。ガンマ線は一般的に計数効率が低いことに加え、直接測定法の場合に汚染源の広がりがわかつていなければどの汚染部位からのガンマ線を計数しているかわからないため、直接測定法によるガンマ線測定での表面汚染の面密度の定量評価は難しい。これに対してアルファ線測定とベータ線測定は直接測定法の場合の対象とする汚染源の面積は一般的な測定条件下では測定器の有効面積と考えられるので汚染面密度の定量評価が容易である。

ただし、アルファ線測定による表面汚染評価を実施する場合には、2.5.5.1 で述べたように、汚染源の物理的及び化学的状態による線源効率や汚染源と検出部との間の物質（空気など）による減弱によって大きな影響を受けるために十分な知識と注意を要する。

ベータ線測定を利用した直接測定法には、GM 計数管やプラスチックシンチレーション検出器などのサーベイメータが一般的に用いられる。間接測定法の場合にもこのような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、プラスチックシンチレーション計数装置など、設置形の計数装置が用いられる。間接測定法ではふき取りに用いるろ紙などの測定試料の形状が限定され、かつバックグラウンドが低い環境下に移動して測定することができるため、間接測定法にガンマ線測定を用いることも可能である。

アルファ線を対象とした直接測定法を実施する場合には、通常 ZnS (Ag) シンチレーションサーベイメータが用いられており、間接測定法には液体シンチレーション計数装置やガスフ

ロ一計数装置などの設置型計数装置が有効である。

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0.15 MeV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。

2.5.6.2 空気中、排気、排水中の放射能濃度測定

1) 空気中の放射能濃度の測定

人が當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、アルファ線及びベータ線に対して高い感度を示し、感度は低いもののガンマ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、ガンマ線にも感度はあるが主たる測定対象はベータ線である。

2) 排気中の放射能濃度の測定

排気中の放射能濃度測定はガスモニタやダストモニタと呼ばれる排気モニタを中央監視装置と組み合わせて管理する方法が一般的に行われている。ガスモニタは排気の一部をサンプリングして自動測定を行うものであり、検出部に通気式電離箱を利用したものはアルファ線、ベータ線に高効率であるが、ガンマ線には感度が低いため、ベータ線（用）ガスモニタと言えばこの形式のガスモニタを指す。ベータ線ガスモニタには通気式電離箱の他にプラスチックシンチレーション検出器を利用したものも市販されている。これに対してガンマ線測定用にデザインされたモニタはガンマ線に対する感度が高いNaI(Tl)シンチレーション検出器が多く用いられている。NaI(Tl)シンチレーション検出器を用いたガンマ線ガスモニタはアルファ線やベータ線に感度はない。ダストモニタは前述のルームダストモニタと同じで、排気中に浮遊するダストをフィルタに捕集して測定するものである。検出器としては、アルファ線用にZnS(Ag)シンチレーション検出器が、ベータ線用にはプラスチックシンチレーション検出器やGM計数管が、ガンマ線用にはNaI(Tl)シンチレーション検出器が広く使われている。

^{225}Ac 及びその子孫核種はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するので、いずれのタイプのガスモニタ、ダストモニタでも対応可能である。

3) 排水中の放射能濃度の測定

排水中の濃度測定には、排気モニタと同様に中央監視装置に連結した排水モニタが広く用いられ、連続的あるいはバッチ処理によって排水の一部がサンプリングされ測定される。排水モニタにはガンマ線水モニタとベータ線水モニタとがある。ガンマ線水モニタにはNaI

(Tl) シンチレーション検出器を利用したものが多く、波高弁別器を備えてある程度の核種が弁別できるものもある。ベータ線水モニタの多くはプラスチックシンチレーション検出器を利用している。 ^{225}Ac 及びその子孫核種はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するので、いずれのタイプの排水モニタでも対応可能である。

自動モニタリングシステムを整備しなくとも、多少の手間はかかるが、排水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、NaI (Tl) 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、ガスフロー計数装置、GM 計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置など、設置形の計数装置が利用される。ガンマ線を測定する場合には、所定の容器に試料水を適切量採取して測定すればよいが、ベータ線測定をする場合にはベータ線の試料中における自己吸収に配慮して、蒸発乾固などの適切な処理をする必要がある。

排気・排水などの測定を行う場合には、放射線管理・測定を専門とする外部業者にその部分を委託することも可能である。ただし、病院等の管理者により組織された管理体制における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、測定結果等の記録を保管し、管理状況を把握するとともに施設がその内容について管理責任を有するものである。

2.5.6.3 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（2.5.3 項参照）。 ^{225}Ac の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。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 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ 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（直読式と呼ばれる。）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、パッシブ形のものは、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算定してもらう。直読式の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

が普及している。

2.5.7 使用の場所等の制限

診療用放射性同位元素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。ただし、手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合はこの限りではないとされている（適切な防護措置及び汚染防止措置^{注)}を講じた場合に限る。）。また、診療用放射性同位元素の使用にあたっては、貯蔵施設並びに廃棄施設を設ける必要がある（2.2.1項表2-1参照）。

注) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医政発0315第4号通知の第4の1の(11)に具体的に記載されている。

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条の8、9、11、12及び関連通知である医政発0315第4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を入院させ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）

2.5.8 排気、排水、使用場所の管理と濃度限度

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、並びに医政発0315第4号通知第6（線量等の算定等）の1～5）。

²²⁵Acの使用にあたっては、排水又は排気中の放射性同位元素の濃度、使用場所における放射性物質濃度・線量率等の管理が必要であるが、本治験においては、本剤の使用数量が明らかであることから、計算により事前に²²⁵Ac核種が濃度限度以下となることを確認することが放射線安全管理上必要である。

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²²⁵Ac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、排氣中又は空気中の²²⁵Ac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^{13),15)}。

なお、排氣、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。各組織下の中での管理体制における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によって法令が遵守されていることを確認の上でそれらの記録を保管するなど、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 被ばく防護

3.1 本剤使用時の被ばく防護

本治験に用いる薬剤を取り扱う場合には、できるだけ作業時間を短くする、距離をとる、遮蔽をするなど、外部被ばく防護の3原則を守り被ばくの軽減に努める。バイアルを取り出す際にピンセット等の器具を用いる場合は、バイアルの取り落とし、作業時間が不必要に長くならないようにする等、気をつける。本剤の投与は被ばく防護のため鉛遮蔽体内で実施する。表3-1に遮蔽体のない本剤の取扱い時に実測された線量率を記す。

表3-1 遮蔽体のない本剤（²²⁵Acを含む）のバイアルから測定された線量率^{*1)}

バイアルからの距離	線量率（ $\mu\text{Sv}/\text{h}/\text{MBq}$ ）
1m	<1.1
10cm	<3.1
表面	<13.7

*1) 治験に供する本剤は無色透明～わずかな黄色水溶液で、4.8 mLバイアルで供給される。1バイアル当たり放射能として最大投与量時7.4 MBq（検定日）を含有し、薬液の放射能濃度は1.85 MBq/mLである。

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

万一、手や顔等の皮膚や眼球が本剤により汚染された場合は、直ちに多量の水で十分洗浄する。多量の水でも除去できない場合には、放射線安全管理責任者に直ちに連絡し、指示を仰ぐこと。

3.2 投与後の汚染検査及び汚染除去

3.2.1 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し、確認すること。

^{225}Ac はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するため、2.5 項に既述した通り、作業後は ^{225}Ac の測定に有効、かつ効果的な放射線測定器を用いて周囲を測定し、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。

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。

3.2.2 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、医政発 0315 第 4 号通知第 5（限度に関する事項）の 1～2 並びに第 6（線量等の算定等）の 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。

国内治験における 1 回の最大投与用量は 7.4 MBq であり、8 週間の間隔で 4 回投与（追加投与を可能としているため最大 10 回、74 MBq と想定）とした場合、作業時間、線源との距離の関係により、医療従事者の外部被ばく線量は表 3-2 のように算出される。なお、 ^{225}Ac の場合、図 2-1 に示すとおり壊変系列をつくり、親核種である ^{225}Ac と系列の子孫核種は放射平衡（永続平衡）の状態にある。そのため、本試算では、2.1.1 項（ ^{225}Ac の物理的特性）で既述した通り、 $0.03059 \text{ [}\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}\text{]}$ を平衡状態の ^{225}Ac に対する実効線量率定数として採用することとする。

表 3-2 医療従事者の外部被ばく線量

作業の段階	実効線量（1回当たり）			皮膚の線量（1回当たり） ^{*2)}			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	30	50	4.5×10^{-4}	30	1.0	1.1	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	3.0×10^{-4}	20	1.0	0.75		

*2) 実効線量率定数を用いた参考値。皮膚の等価線量の測定は、70 マイクロメートル線量当量により行うこと。

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¹⁴⁾」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¹⁶⁾

$$E = e \times I$$

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週間当たりの空气中平均放射能濃度(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 : 7.4 MBq、飛散率: 0.001、1日の室内的排気量: 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(準備+投与): 約60分(1.0 h)、 e (²²⁵Acを吸入摂取した場合の実効線量係数): 1.0×10^{-3} (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。

$$C = 7.4 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 3.30 \times 10^{-7} \text{ (Bq/cm}^3\text{)}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 1 \times 1 = 4.0 \times 10^{-1} \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 1.0 \times 10^{-3} \times 4.0 \times 10^{-1} = 4.0 \times 10^{-4} \text{ (mSv)}$$

3.3 教育研修

3.3.1 治験での教育研修

本剤による治験は、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。そのため、放射線安全管理を指揮・監督する責任者は、本治験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十分な知識を修得していることとし、責任者は他の医療従事者に対して適切な教育研修を実施すること。

3.3.2 本剤の承認後に実施されることが望ましい教育研修

本治療を実施する場合、本治療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修得が必要である。したがって、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線

安全管理担当者は、あらかじめ日本核医学会及び関連学会が開催する「安全取扱講習会」を受講すること。また、各医療機関においては、安全取扱講習会及び適正使用マニュアルに基づいて次の内容を含む教育研修を、安全取扱講習会を受けていない本治療に携わる医師等に実施する。なお、医療機関で実施する教育研修は、安全取扱講習会を受講した本治療の放射線安全管理責任者の下で、以下の項目について実施することを原則とする。

- ・ 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
- ・ 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護
- ・ 医療従事者の被ばく防止並びに患者及び家族に対する指示事項について
- ・ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理について

放射線安全管理責任者は、本剤による治療を実施する医師又は薬剤師に対しては、本治療を理解し、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研修を実施しておくこと。

3.3.3 本剤の調製に関する教育研修

^{225}Ac を用いた核医学治療の放射線安全管理に係る院内研修に加え、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、治験依頼者による治験薬の調製に関する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。

3.3.4 教育研修の記録

放射線安全管理責任者は、本治験で実施した教育研修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。

3.4 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、放射線治療病室以外の病室での入院も可能と考えられる。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、医政発 0315 第 4 号通知第 3 の 11 の (1) 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の体内への挿入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の投与により治療を受けている患者であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルを超えるおそれがある場合と示されている。

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、同通知第4の3の(3)のアからウで具体的に示している。

ア 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。

なお、診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いは「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日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「医薬品退出基準」という。）を、診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出に係る取扱いは「診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出及び挿入後の線源の取扱いについて」（平成30年7月10日付け医政地発0710第1号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知。以下「照射器具退出基準」という。）をそれぞれ参照し、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。

なお、規則第24条第8号の2で準用する同条第8号ハ及びニに該当する診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いについては、医薬品退出基準及び「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日付け厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡）における退出基準算定に関する資料を参考とすること。

イ (略)

ウ (略)

3.4.1 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、及び公衆並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”的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・帰宅を認めるとしている。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射能量が次の表に示す放射能量を超えない場合に退出・帰宅を認める。

表3-3 放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量 (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の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。

表 3-4 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 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$)
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、患者の呼気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)

表 3-5 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（アブレーシヨン）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 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。

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）¹⁷⁾に記載されている値も変更されていない。また、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018年）¹⁸⁾においても、公衆被ばくの線量限度は年間1mSvとされている。

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。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3（2014年）¹⁹⁾においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018年）¹⁸⁾では、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とされている。

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）²⁰⁾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、¹³¹I（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。

3.4.2 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。したがって、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子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

ヨウ素-131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²⁰⁾。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²¹⁾。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²⁰⁾がある。患者の退出・帰宅後の、介護者以外の家族、及び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。

3.5 投与後の注意事項

3.5.1 本剤投与患者の退出について

本マニュアルでは、「3.4 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。医薬安発第70号通知の“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”の「3. 退出基準（1）から（3）」の適用に関しては、本剤を用いた国内開発において想定される最大用量レベルである1回当たり7.4 MBqを8週間間隔で4回投与（追加投与を可能としているため最大10回、74 MBqを想定）による治療が計画されており、患者の状態に応じて投与量や投与回数が見直される可能性もあることから、本剤を投与された患者の退出基準については、オーダーメー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」が適切と考える。

3.5.1.1 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。

3.5.1.2 外部被ばく線量の評価

3.5.1.2.1 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

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

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率[$\mu\text{Sv}/\text{h}$]

A : 投与患者の体内残留放射能[MBq]

C : ^{225}Ac の実効線量率定数 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ; 0.03059 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] 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]

3.5.1.2.2 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

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

ここで、

E : 第三者が被ばくする積算実効線量[μSv]

A : 投与患者の体内残留放射能[MBq]

T : ^{225}Ac の物理的半減期

C : ^{225}Ac の実効線量率定数[$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ; 0.03059[$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]

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

3.5.1.2.3 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、 ^{225}Ac 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。放射性医薬品を投与された患者の体内放射能は、核種固有の物理的半減期と生体の代謝・排泄（生物学的半減期）に依存して減少する。したがって、この両方の減少を加味した実効半減期で評価するのが実際的であるといえる。しかしながら、放射性物質の生物学的半減期は個体差が大きく、また疾病等でも変動しうる。したがって、体内残留放射能の評価にあたっては、以下のことを考慮する。

介護者、公衆に関する評価：個体差や疾病ごとに実効半減期が異なることから、これらの被ばくの線量評価を行う際の体内残留放射能の推定については、 ^{225}Ac の物理的半減期（9.920 日）のみを適用し、安全側での評価を行うものとする。

- 3) 国内治験における 1 回当たりの最大投与量は 7.4 MBq であり、8 週間の間隔で 4 回投与（追加投与を可能としているため最大 10 回と想定）した場合に、最大の投与量は 74 MBq) が想定される。

3.5.1.2.4 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

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 7.4[\text{MBq}/\text{回}] \times 0.03059[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \times 1.443 \times 9.920[\text{d}] \times 24[\text{h}/\text{d}] \times 0.5 \times 10 [\text{回}/\text{治療}] \\ &\approx 0.38884 [\text{mSv}/\text{治療}] \end{aligned}$$

なお、

7.4 [MBq/回]：本剤の患者当たりの1回の最大投与量

0.03059[$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]： ^{225}Ac の実効線量率定数

1.443：核種の半減期から平均寿命を求めるための係数

9.920[d]： ^{225}Ac の物理的半減期

0.5：介護者の被ばく係数

10 [回/治療]：治験における治療患者の最大投与回数

2) 公衆の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 7.4 [\text{MBq/回}] \times 0.03059 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \times 1.443 \times 9.920 [\text{d}] \times 24 [\text{h/d}] \times 0.25 \times 10 [\text{回/年間}] \\ &\approx 0.19442 [\text{mSv/年間}] \end{aligned}$$

なお、

0.25：公衆の被ばく係数

10 [回/年間]：治験における一治療当たりの最大投与回数（8週間間隔では、年間6回までしか投与できないが、保守的な見積もりを行うために、介護者の試算と同様の回数とした。）

3.5.1.3 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。本剤はほとんどが体内で代謝されると考えられるが、本剤からキレート化合物の形で分離し排泄される可能性があり、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。したがって、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、 ^{225}Ac が水溶性の状態で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 4,100[G リットル/年]
- ・ 飲料水として利用している大阪圏の人口：約 13,935 千人（平成 27 年）（大阪府 + 奈良県 + 和歌山県 + 1/2 兵庫県）²²⁾
- ・ わが国の総人口：約 127,095 千人（平成 27 年）²²⁾
- ・ 大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.96% (0.11)
- ・ わが国での転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者数：約 20,000[人/年]
- ・ 保守的に全例に本剤が投与された場合の患者数：20,000[人/年]
- ・ 大阪圏で、治療対象となる患者数： $20,000 \times 0.11 = 2,200$ 人（人口比で計算）
ただし、0.11 は大阪圏の人口比。さらに、7.4 MBq の本剤を患者 1 人当たり年 10 回（当該治療当たり最大 10 回と想定しているため、最大 10 回）投与すると仮定する。
- ・ 大阪圏の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能量：
 $7.4 [\text{MBq/回}] \times 10 [\text{回/人}] \times 2,200 [\text{人}] = 162.80 [\text{GBq}]$

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 :

$$162.80 \text{ [GBq/年]} \div 4,100 \text{ [G リットル/年]} = 0.0397 \text{ [Bq/リットル]}$$

ただし、4,100 G リットルは淀川水系の年間の平均流量。

- ・ 公衆の、1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）²³⁾ :

$$0.0397 \text{ [Bq/リットル]} \times 2 \text{ [リットル/日]} \times 365 \text{ [日/年]} = 28.981 \text{ [Bq/年]}$$

- ・ 上記の場合の1年間の内部被ばく線量 :

$$28.981 \text{ [Bq/年]} \times 2.4 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]} = 6.9554 \times 10^{-4} \text{ [mSv/年]}$$

ただし、 2.4×10^{-5} [mSv/Bq]は、²²⁵Ac の経口摂取による実効線量係数。

- ・ 1年間における内部被ばく線量の 6.9554×10^{-4} mSv 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 の約 0.07 %である。

3.5.1.4 外部及び内部被ばく線量の複合的評価

$$\text{介護者の被ばく線量} = 0.38884 \text{ [mSv]} + 6.9554 \times 10^{-4} \text{ [mSv]} \approx 0.3895 \text{ [mSv]}$$

$$\text{公衆の被ばく線量} = 0.19442 \text{ [mSv]} + 6.9554 \times 10^{-4} \text{ [mSv]} \approx 0.1951 \text{ [mSv]}$$

このように、7.4 MBq の本剤を本治療にあたって最大 10 回投与された患者から介護者又は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の基準（介護者：5 mSv/件、公衆：1 mSv/年）を下回わった。したがって、この投与患者は、“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”の考え方方に適合するので、本剤投与後は放射線治療病室への入院を必要とせず、医療機関における放射線管理されている区域等からの退出・帰宅が可能とされる。ただし、退出・帰宅を認めた場合、退出に係る所定の事項を記録し、退出後 2 年間保存する必要がある。また、第三者に対する不必要的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。

3.5.1.5 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

本剤を用いた前立腺癌を対象とした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：²²⁵Ac

2) 投与量：7.4 MBq

1回の最大投与量。ただし、本治療法は患者の疾患状態に応じて、最大 10 回投与することが想定される。

3.5.1.6 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 3-6 に示した。ここでは、本剤の投与量（A）を 7.4 MBq（1回当たりの最大投与量）、実効線量率定数（C）を $0.03059 \mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、物理的半減期を 9.920 日とした。

家族（介護者）の被ばく線量は、患者から1mの距離で毎日6時間接した場合で0.019 mSv/回（最大10回投与された場合0.194 mSv）、毎日8時間同室で就寝した場合で0.026mSv/回（最大10回投与された場合0.257 mSv）となり、物理的半減期に基づく試算においても通常の接触では公衆の許容線量である1mSv/年を超えると見積もられる。

表3-6 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)	
				(1回投与)	(10回/年)
家庭内で接触	1	6	7	0.019	0.194
同室での就寝	1	8	7	0.026	0.257
職場の第三者	1	8	5	0.019	0.187
通勤時の第三者	0.3	1	5	0.026	0.257

3.6 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。

したがって、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。

3.6.1 本剤投与後3日間（各投与後最初の3日間）の注意事項

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

【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鹼でよく洗うこと。
- ④ 性行為は禁じること。また、投与後 5 カ月間は精子提供及び凍結保存を行わないこと。
- 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が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。

3.6.2 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れ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。但し、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。

- 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）」²⁴⁾を参考にすること。

3.7 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、本治験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研修を実施し、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。

特に患者の介護に従事するものは、投与後1週間は以下の点に注意する。

- (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。

4 医療用放射性汚染物の廃棄について

^{225}Ac 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²⁵⁾に基づいて集荷を行っている。

^{225}Ac 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 ^{225}Ac 廃棄物収納内容器（白色）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白色の ^{225}Ac 廃棄物収納内容器に収納することが可能である。内容器は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」²⁵⁾及び「 ^{225}Ac 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C）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）²⁴⁾を参考にすること。

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 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）、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）
- 3) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No.1-4, 1988
- 4) ICRP Publication 60, 1990 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) Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. Curr Radiopharm. 2013;6(2):57-71.
- 8) Jiang Z, Revskaya E, Fisher DR, et al. In vivo Evaluation of Free and Chelated Accelerator-produced Actinium- 225 - Radiation Dosimetry and Toxicity Results. Curr Radiopharm. 2018;11(3):215-222.
- 9) Song H, Hobbs RF, Vajravelu R, et al. Radioimmunotherapy of Breast Cancer Metastases with alpha-Particle Emitter 225Ac: Comparing Efficacy with 213Bi and 90Y. Cancer Res. 2009;69(23):8941-8948.
- 10) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号）
- 14) 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）
- 15) 排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン（（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
- 16) 医療放射線管理の実践マニュアル、日本アイソトープ協会、東京（2004）

- 17) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007
- 18) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018
- 19) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3), 2014
- 20) 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.jriias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
- 21) 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帰室基準について、核医学、26、591-599、1989
- 22) 平成 27 年国勢調査、総務省統計局
<https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/index.html>
- 23) Guidelines for drinking-water quality, Vol.I Recommendations, WHO (2008)
- 24) 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/archives/734/>
- 25) RI 廃棄物の集荷について、日本アイソトープ協会
<http://www.jriias.or.jp/waste/cat1/202-01.html>

付録A 放射性医薬品使用記録簿の見本

放射性医薬品使用記録簿

○○○○病院

製品名	
核種	^{225}Ac
総放射能	
濃度	
容量	
検定日時	
製造 (Lot番号)	
有効期限	
会社名	

入荷	
入荷日	
受領者	
保管廃棄	
保管廃棄日	
放射能	
担当者	
備考	廃棄容器 No.:

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

	年/月/日	使用量		残量		所属	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									

確認者 : _____ 印

付録B 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

アクチニウム-225標識抗ヒトカリクリシン2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

(令和 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 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
2	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
3	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
4	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
5	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
6	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
7	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□薬剤について □投与前後の注意について		
8	男・女 歳	月 日 ：	MBq	月 日 ：	月 日 ：	$\mu\text{Sv}/\text{h}$ cpm	□投与前後の注意について		

1) アクチニウム-225標識抗ヒトカリクリシン2抗体注射液投与後の退出に係る基準：7.4 MBq/回を最大10回（アクチニウム-225標識抗ヒトカリクリシン2抗体注射液を用いる核医学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、アクチニウム-225標識抗ヒトカリクリシン2抗体注射液を用いた治療に關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。

付録 C ^{225}Ac によって汚染された医療 RI 廃棄物の分別収納について

^{225}Ac によって汚染された医療 RI 廃棄物の分別収納について【治験用】

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

1. 分別収納対象の RI 廃棄物

アクチニウム-225 標識抗ヒトカリクレイン2抗体注射液を用いた治験に伴って発生する ^{225}Ac によって汚染された医療 RI 廃棄物（以下、「 ^{225}Ac 廃棄物」という）であって、排気フィルタを除くもの。

2. ^{225}Ac 廃棄物の収納方法（図1参照）

(1) 専用の内容器への収納

- ① ^{225}Ac 廃棄物は、必ず「 ^{225}Ac 廃棄物収納容器」と表示した専用の「廃棄物収納内容器（白色）」に収納してください。
- ② ^{225}Ac 廃棄物収納容器には、 ^{225}Ac 以外の核種（ ^{90}Y , ^{223}Ra 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ないように分別・管理をお願いいたします。
- ③ ^{225}Ac 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 ^{225}Ac 廃棄物収納容器に収納してください。
- ④ 治験薬使用後にバイアル瓶中に薬液が残った場合、残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 ^{225}Ac 廃棄物収納容器に収納することが可能です。

(2) 50ℓ ドラム缶（緑色）への収納方法

^{225}Ac 廃棄物を収納した ^{225}Ac 廃棄物収納容器は、50ℓ ドラム缶（緑色・難燃物）に収納してください。 ^{225}Ac 廃棄物収納容器を収納した 50ℓ ドラム缶については、天板と胴体部側面の2箇所に「 ^{225}Ac 廃棄物」と表示し、 ^{225}Ac 廃棄物以外のものを同梱しないようにしてください。

(3) 容器借用方法

^{225}Ac 廃棄物を収納するための 50ℓ ドラム缶（緑色・難燃物）及び廃棄物収納内容器（白色）は、無償でお貸しいたします。所定の「RI 廃棄物容器借用申込書」にて、通信欄に「 ^{225}Ac 廃棄物用」と記載のうえお申込みください。

既に 50ℓ ドラム缶（緑色・難燃物）や廃棄物収納内容器（白色）をお持ちの場合は、 ^{225}Ac 用ラベルのみ郵送しますので、環境整備課に Eメールで必要数量をご連絡ください。

3. その他

上記以外の事項については、「RI 廃棄物の廃棄委託規約」によるものとします。

以上

* 本件に関してご質問等がございましたら、下記までお問い合わせください。

<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

E-mail: kankyo@jrias.or.jp

付録 C ^{225}Ac によって汚染された医療 RI 廃棄物の分別収納について

<図 1>

- ^{225}Ac によって汚染された可燃物・難燃物・不燃物・液入りバイアル瓶を分別せずに専用の廃棄物収納内容器に収納してください。
- ^{225}Ac 以外の核種は入れないでください。

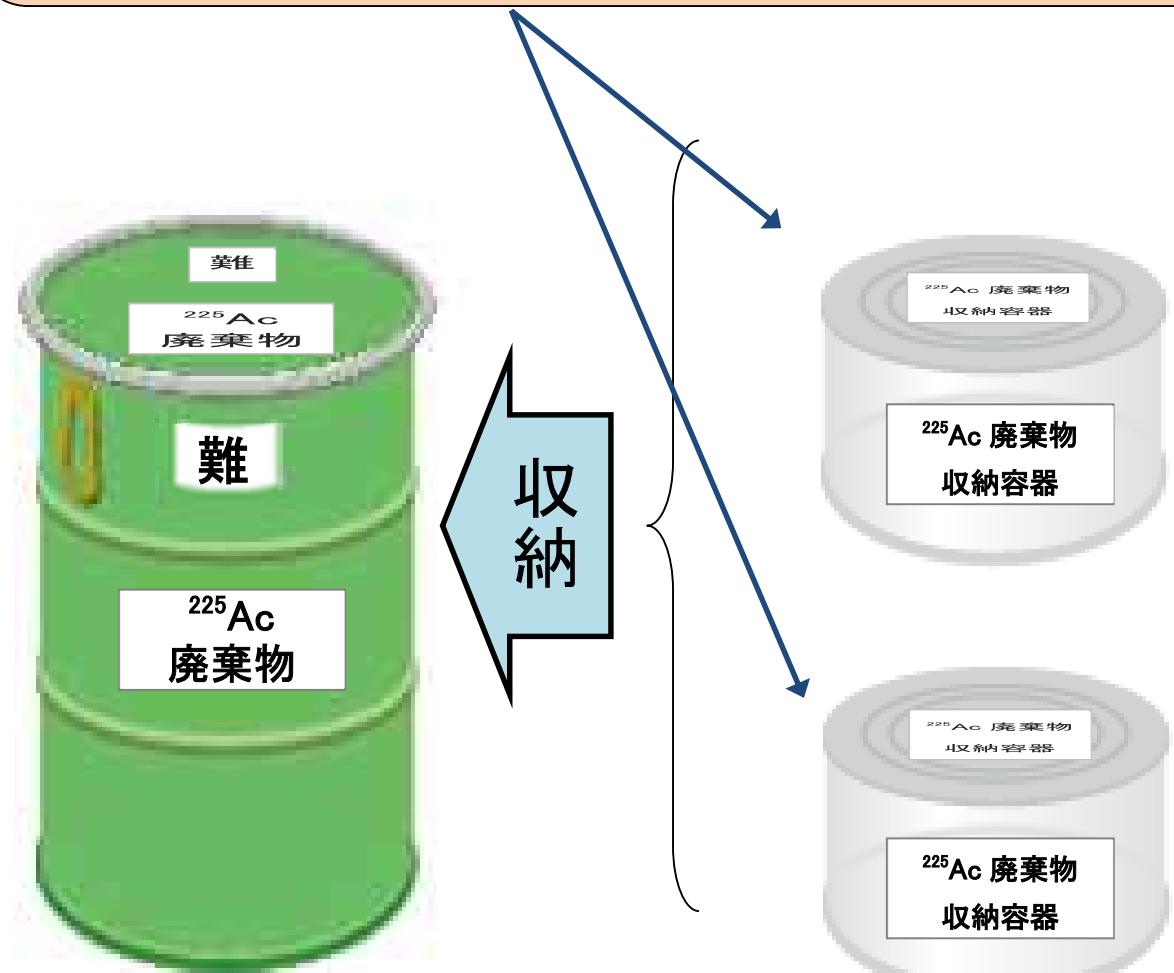


図 1. ^{225}Ac 廃棄物の収納方法【治験用】

令和2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）
新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究（19IA004）
(研究代表者：細野 眞)
分担研究報告書

医療に用いられる Th-227 に関する海外の規制状況の調査

研究代表者	細野 真	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	柳田 幸子	公益社団法人日本アイソトープ協会
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノル

研究要旨

近年、我が国でも 2016 年に α 線放出核種である Ra-223 による骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌の放射性治療薬である「ゾーフィゴ[®]静注」の製造販売承認がなされ、医療機関でも利用できるようになったところである。一方で世界的には抗腫瘍効果の高い α 線に期待して、様々な α 線放出核種を利用した放射性医薬品の開発が活発になってきており、Ac-225、Bi-213 などの α 線放出核種が利用されている。これらの核種以外にも Th-227 で標識された放射性医薬品の開発が進んできており、今後我が国でも国内導入に向けて当該医薬品の開発が進められることが想定される。我が国において Th-227 は核燃料物質もしくは核原料物質として、「核原料物質、核燃料物質及び原子炉の規制に関する法律（昭和 32 年法律第百 66 号）」（以下、炉規法）による規制を受け、管理が求められている。Th-227 を含むトリウムを用いた放射性医薬品が我が国に導入される際に、当該医薬品を使用する医療機関に対して従来の放射性医薬品の規制を行ってきた医療法だけでなく、炉規法による規制対応を行うこととなった場合、現実的に対応が難しく、このような医薬品の開発や導入に支障が出る可能性がある。海外で治験が進み有効性・安全性の検証が進む中、本邦における適切な規制に基づく利用環境が整わなければ、本剤の本邦への導入が遅れ、ドラッグラグにつながる。

そのため Th-227 を含む放射性医薬品の円滑な国内導入に資するべく、国内におけるトリウムなどの核燃料物質等の規制状況を整理するとともに、既に海外で臨床試験のような医療目的に用いられている Th-227 について利用及び規制状況に関する調査を行った。

本調査は既に Th-227 を用いた放射性医薬品の開発が進んでいる欧州や北米の規制状況を中心に行ったが、各国における Th-227 自体の規制の在り方は IAEA が定義する“原料物質”に該当するかどうかが重要な判断となっており、多くの国々では当局が Th-227 の利用目的や利用状況に応じて自国でどのような規制をすべきか独自の判断を行っていた。判断ポイントとして“原料物質”は「天然トリウム」、「Th-232」であること、また Th-227 自体はその親核種である Ac-227 から抽出、精製されて製造されることから、Th-227 を精製する施設や Th-227 を標識した放射性医薬品を使用する医療機関の規制については、核燃料物質等を想定した規制ではなく、Ra-223 や Ac-225 といった核種と同じ放射線安全規制体系の中で規制が行なわれている。

今回は医療に用いられる Th-227 について、すでに放射性医薬品の開発が進められている国の規制状況を中心に調査したが、引き続き、国内導入にあたって我が国の法令体系の中で医療に用いられる Th-227 をどのように規制すべきかについては、今後の検討に資する、より詳細な規制状況の調査継続が必要と考えられる。

A. 研究目的

Th-227 で標識された放射性医薬品（以下、Th-227 標識医薬品）の国内導入に向けて、トリウム、特に医療に用いられる Th-227 に関して、既に開発が進んでいる海外、特に欧州や北米を中心として、その中でも Th-227 の精製や Th-227 標識医薬品の臨床試験が実施されている国々における Th-227 に関する利用及び規制状況について調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

今回、トリウムに関する我が国の関連法令など規制状況を調査、整理した。また Th-227 標識医薬品の開発を世界的に実施しているバイエル社のグローバルネットワークを通じて、開発が進められている欧州や北米の Th-227 に関する規制状況を聴取し、調査を実施した。当該調査結果の資料（参考 1）に基づき各国の利用及び規制状況を整理すると共に、合わせて Th-227 を含む各国の放射線安全規制に関する法令及び Th-227 もしくは IAEA で発行されている国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）¹⁾ に示されているトリウムの規制免除レベル基準値がどのように各国の法令に採用されているかについて調査を実施した。

C. 研究結果及び考察

C1. 我が国における核燃料物質等の規制体系

我が国では「原子力基本法（昭和 30 年法律第 186 号）」においてウラン、トリウム、プルトニウム等を核燃料物質及び核原料物質と定義し、その物質や数量については、「核燃料物質、核原料物質、原子炉及び放射線の定義に関する政令（昭和 32 年政令第 325 号）」及び「核燃料物質、核原料物質、原子炉の規制に関する法律施行令（昭和 32 年政令第 324 号）」に詳細に規定されている。

核燃料物質、核原料物質の定義

<原子力基本法>

第3条

(2)「核燃料物質」とは、ウラン、トリウム等原子核分裂の過程において高エネルギーを放出する物質であつて、政令で定めるものをいう。

(3)「核原料物質」とは、ウラン鉱、トリウム鉱その他核燃料物質の原料となる物質であつて、政令で定めるものをいう。

<核燃料物質、核原料物質、原子炉及び放射線の定義に関する政令>
(核燃料物質)

第1条 原子力基本法第三条第二号の核燃料物質は、次に掲げる物質とする。

1 ウランニ三五のウランニ三八に対する比率が天然の混合率であるウラン及びその化合物

2 ウランニ三五のウランニ三八に対する比率が天然の混合率に達しないウラン及びその化合物

3 トリウム及びその化合物

4 前三号の物質の一又は二以上を含む物質で原子炉において燃料として使用できるもの

5 ウランニ三五のウランニ三八に対する比率が天然の混合率をこえるウラン及びその化合物

6 プルトニウム及びその化合物

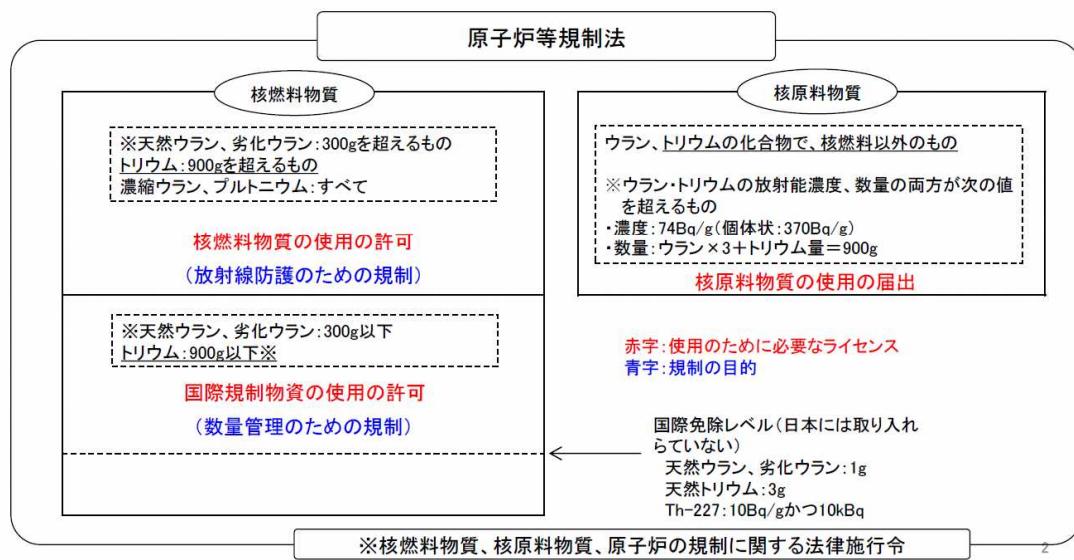
7 ウランニ三三及びその化合物

8 前三号の物質の一又は二以上を含む物質

(核原料物質)

第2条 原子力基本法第三条第三号の核原料物質は、ウラン若しくはトリウム又はその化合物を含む物質で核燃料物質以外のものとする。

トリウムに関する規制について



なお、Th-227 の放射能は 1 gあたり約 1.1PBq となることから、900g では約 1EBq (E (エクサ) = 10^{18}) になり、医療目的で用いられる放射能に鑑みると、Th-227 標識医薬品の製造施設においてさえ、核燃料物質の使用許可を必要とするには至らないと思料される。

また、「放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和 32 年法律第 167 号）」（以下、RI 法）ではその施行令並びに告示において、当該法律で規制する放射線を放出する同位元素の数量及び濃度を下限数量としてその種類ごとに定めており、当該下限数量を下回る同位元素は RI 法で規制はされない。当該下限数量は平成 17 年の法令改正において、IAEA で策定、出版して

いる「国際基本安全基準」²⁾で提唱されている免除レベルを導入したものである。

一方で炉規法では核燃料物質等について下限数量を取り入れていないために、たとえ微量であっても炉規法の規制下にある。

我が国においてもIAEAとの保障措置協定に基づき、対象となる国際規制物資が国際原子力機関憲章にて定められており、「トリウム」が含まれているものの、それ以上に明確化されていない。近年、原子力規制庁保障措置室ではいくつかの用途で利用される核燃料物質等については国際規制物資の使用の許可を要しない物質である可能性があるとして、取扱い者からの相談に応じるなどの対応を行っている。当該対象物質には医療薬中のトリウムが含まれている。

2 国際規制物資の規制

国際規制物資の定義⑤

一日IAEA保障措置協定の適用を受ける核燃料物質とは②一

○国際原子力機関憲章(昭和三十二年八月七日条約第十四号)(抄)

第二十条 定義

この憲章において、

- 1 「特殊核分裂性物質」とは、プルトニウム239、ウラン233、同位元素ウラン235又は233の濃縮ウラン、前記のものの1又は2以上を含有している物質及び理事会が隨時決定する他の核分裂性物質をいう。ただし、「特殊核分裂性物質」には、原料物質を含まない。
- 2 「同位元素ウラン235又は233の濃縮ウラン」とは、同位元素ウラン235若しくは233又はその双方を、同位元素ウラン238に対するそれらの2同位元素の合計の含有率が、天然ウランにおける同位元素ウラン238に対する同位元素ウラン235の率より大きくなる量だけ含有しているウランをいう。(略)
- 3 「原料物質」とは、次のものをいう。
 - ・ウランの同位元素の天然の混合率からなるウラン
 - ・同位元素ウラン235の劣化ウラン
 - ・トリウム
 - ・金属、合金、化合物又は高含有物の形状において前掲のいずれかの物質を含有する物質
 - ・他の物質で理事会が隨時決定する含有率において前掲の物質の1又は2以上を含有するもの
 - ・理事会が隨時決定するその他の物質

3 その他

国際規制物質の使用の許可を要しない物質

IAEAと協議中

次に示す態様の物質を取り扱う場合には、原子炉等規制法第61条の3第1項に基づく許可を要しない可能性がありますので、当該物質を保有している場合には、一度保障措置室に御相談ください。

1. ウランガラス中のウラン
2. ランタンマントル、溶接用電極棒、白熱電球、レンズ、光学部品、又は電子部品中のトリウム
3. 合金中の微量成分としての天然ウラン、劣化ウラン又はトリウム(非原子力利用に限る)
4. 染色剤中の天然ウラン、劣化ウラン又はトリウム
5. 医療薬中のトリウム又はウラン
6. ジヤイロスコープに使用される部品中のトリウム



27

出典：公益財団法人核物質管理センター 令和元年6月国規物講習会資料より抜粋

C2. 国際原子力機関 IAEA によるトリウムの定義

C2. 1. IAEA 保障措置用語集におけるトリウムの定義

IAEA では、国際社会における特別な保障措置に関連した専門用語の理解を促進する目的から、1980 年代に保障措置用語集の初版を出版し、以降何回かの改訂を重ねている。

「IAEA 保障措置用語集 2001 年版、国際原子力検証シリーズ No. 3」³⁾において、トリウムに関しては 4.4 項 “原料” でカバーされていると考えられる。

引用文：

4.4 「原料物質」 — 「ウランの同位体元素の天然の混合率からなるウラン。同位元素ウラン 235 の劣化ウラン。トリウム。金属、合金、化合物又は高含有物の形態において前掲のいずれかの物質を含有する物質。他の物質で理事会が即時決定する含有率において前掲の物質の 1 又は 2 以上を含有するもの。理事会が即時決定するその他の物質。」[国際原子力機関 (IAEA) 憲章第 20 条 3]。[153]の 112 項によれば「この原料物質には、鉱石及び鉱石の残さいは含まれないものとする。理事会がこの協定が効力を生じた後、同条の規定に基づき、原料物質又は特殊核分裂性物質とされる物質を追加する決定を行う場合には、その決定は、当事国が同意した後においてのみこの協約上効力を有する」。[540、第 18 条 h]も参照。但し、精鉱は原料物質とみなされる。(2.11 も参照)

「IAEA 保障措置用語集 2001 年版 対訳」(財団法人 核物質管理センター) より

上記文脈からの解釈に基づくとトリウムの同位体はすべて “原料物質” と見なされるが、

3.14 項に定義される“有意量”を確認しておくことも必要である。“有意量”とは核爆弾装置を製造する可能性を排除できない量のことであるが、その量は表 2 “有意量”において「間接利用物質」としてのトリウムは 20 トンとなっている。この量では短寿命の同位体ではなく、天然のトリウムを指し示しているものと解釈できる。

加えて、4.17 項“トリウム”では次の定義を提供している。

引用文：

4.17 「トリウム」—原子番号 90、元素記号 Th の放射性元素。天然に存在するトリウムは親物質同位体 ^{232}Th のみで構成されている。これが核変換によって核分裂性の ^{233}U になる。」

当該項から、「トリウム」、「 ^{232}Th 」、「天然トリウム」という各用語の互換性が認められる。

比較としてウランは 4.4 項“原料物質”に関連して、異なる同位体と濃縮グレードを区別するために 4.8 項から 4.14 項に至る 7 つの項で説明されている。

一方着目しておくべきこととして、4.6 項“核分裂可能物質”があるが、トリウムは核分裂可能物質として言及はないものの、次項の 4.7 項“親物質”では、 ^{232}Th それ自身は熱中性子による核分裂反応を起こさないが、中性子捕獲および核変換により核分裂性物質に変化することができる物質である“親物質”であるとされている。

単なる「トリウム」という用語だけでなく、実際のトリウム同位体にまで言及されている数少ない例の一つである。

以上から、IAEA 保障措置用語集において使用されている言語を考慮すると、「トリウム」という用語は、3.14 項“有意量”と 4.4 項“原料”で「天然トリウム」を指すことが示唆されている。更にウランの記載状況に鑑みると、「トリウム」は「天然トリウム」、または「 ^{232}Th 」を示していることがわかる。

C2.2. 「国際基本安全基準」におけるトリウムの免除レベル

IAEA が発行している「国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）」の別表 I には、約 400 種類の核種ごとの規制免除レベルが示されており、Th-227 の規制免除レベルは以下の通りとなっている。

核種	放射能濃度 (Bq/g)	放射能 (Bq)
Th-227	1×10^1	1×10^4

C3. その他に留意すべき国際規制

各国における Th-227 の規制面からの取扱い状況については、IAEA 保障措置以外にも国際協定に照らして精査、評価する必要があるが、その中で「EU 二重用途品目に対する規制」がある。

引用文：

「二重用途品目は、民生用民間および軍事用途の両方に使用できる商品、ソフトウェア、およびテクノロジーです。 EU は、二重用途品目アイテムの輸出、輸送、仲介を管理しているた

め、EUは国際の平和と安全に貢献し、大量破壊兵器(WMD)の拡散を防ぐことができます。二重用途のアイテム品目については、EU内で自由に取引できます。ただし、EU内で転送される特に機密性の高い品目アイテムは、事前の承認が必要です(規則の付録IVを参照)。この規制は、核物質の取引および核エネルギーの平和的利用に関する欧州原子力共同体(Euratom)の目標に貢献しています。

C4. 各国におけるTh-227の利用及びかかる規制状況の調査結果

様々な国の放射線防護機関はすでにTh-227の使用を許可しているが、その国の利用状況に応じて(たとえば、Th-227標識医薬品製造用のTh-227取扱いサイトまたは癌治療用の医療施設を保持しているなど)、取扱いと認められる許可の範囲は国によって異なっている。

一部の国では、大学などの研究サイトに対しては使用する核種を指定(限定)していない広域ライセンスを発行しているなど、付与されるライセンスにも違いがある。また、他の国では使用する核種が指定された核種固有のライセンスが発行されており、このようなライセンスは製造サイトに対して非常に一般的であることが多く、医療機関にも同様に発行されていることがある。

Th-227に関する規制状況の調査にあたり、Th-227が製造される工程でこの核種の親核種であるAc-227が必要となるために、各国の規制当局はAc-227並びにそこから抽出されるTh-227としての利用目的や環境下で、IAEA保障措置や関連の国際協定における「トリウム」の解釈に基づき、自国における規制の在り方を設定、運用しているようである。

以下にバイエル社が調査を行った欧州や北米のいくつかの国におけるTh-227の利用及び規制状況を示す。

C4.1. ノルウェーの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

ノルウェーにおけるTh-227の生産拠点(以下、IFE(ノルウェーエネルギー技術研究所))で製造されたTh-227標識医薬品製造の出発原料である塩化トリウム($^{227}\text{ThCl}_4$)は、当該国から例えスウェーデンや英国といった他の国に出荷される。IFEには、最大399GBqの処理と保管のための広範なライセンスが与えられている。

② ノルウェーの管轄当局(DSA)による規制状況

バイエル社はDSAと直接接触しており、以下確認が得られた。

DSAは、現在承認されているRa-223医薬品「ゾーフィゴ静注」の製造が計画されていたときにRa-223を製造するための大量のAc-227を必要とすることから、その娘核種であるTh-227の取扱いを考慮する必要があった。Ac-227は、半減期が長く(21.77年)、検出能が低い(実質的に γ 線放出がなく、軟 β 線放出)ため、実際には2つの核種の中より取扱いが困難な核種である(※)と考えられたことから、Ac-227、ひいてはTh-227の取扱い量は、サイト固有のリスク評価に基づいて399GBqに制限されており、輸出入や使用量などに関するすべてのレポートはTh-227ではなくAc-227に基づいて行われている。この国で製造された $^{227}\text{ThCl}_4$ としてのTh-227の輸出は、他の放射性物質に適用されるものを除いて、特別な要件もなく実施されている。

2019年3月6日付けのDSAからの書簡（参考2）に基づくと、DSAはAc-227から派生したTh-227を原料物質とは見なされないと結論付けており、したがって、原子力法ではなく、放射線安全規制の下で管理されている。

※検出が困難かつ半減期が長いために少量でも長期に渡る被ばくの影響が見込まれる。

C4.2. オランダの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

オランダでは、医薬品製造受託機関（以下、CMO）のTh-227標識医薬品の生産拠点が当初計画されていたが、CMOである広域ライセンス所有者のCuriumは、²²⁷ThCl₄が“核分裂可能物質”と見なされ、特に輸入に関連して特別な注意が必要になる可能性があるという懸念を持っていました。“核分裂可能物質”的重量が物質の総重量の3%未満の場合、“核分裂可能物質”はこれらの規制から免除される。バイエル社は、製造される²²⁷ThをICP質量分析測定に基づいて含有量の評価を行ったところ、²²⁷ThCl₄とラベル付けされた塩の重量の最大2%になる可能性があると結論付けたが、生産拠点の設立は実行されなかった。

現在、2つの病院がTh-227標識医薬品の臨床プログラムに参加しているが、これまでのところ、オランダでのこの臨床プログラムに関して実質的な異議は提起されていない。ただし、EU内からのTh-227標識医薬品の輸入は、二重用途品目に対する規制の対象となっている。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

上記のように、CMOである地元企業によると、オランダ当局は現在、いかなるトリウムも“核分裂可能物質”と見なしているようであるが、当局との連絡は当該CMOを介してのみ行われ、バイエル社はこれを確認するために当局とは連絡をしていない。しかし、原子力安全に関する条約（報告書、2013年）から引用されているように、Th標識医薬品に関する研究開発は、以下の理由により完全に可能であると見なされる。

「原子力法の枠組みの中で、核分裂可能物質は特定の割合までのウラン、プルトニウム、またはトリウムを含む（つまり、重量0.1%のウランまたはプルトニウムおよび重量3%のトリウム）および核分裂およびまたは核増殖の目的で使用される物質として定義されています。放射性核種を含み、免除レベルを超える他のすべての物質は、放射性物質として定義されます。」

したがって、トリウムが重量3%を超えない限り、“核分裂性物質”ではなく“核分裂可能物質”として扱うことができる。また、“核分裂可能物質”はIAEA保障措置用語集の4.5項“特殊核分裂性物質”で定義されている「特殊核分裂性物質」とは見なされないため、保障措置体制の下で取り扱われる必要はない。バイエル社は、Th-227標識医薬品の出発原料として使用される乾燥Th-227フィルムであるTh-227の重量含有量について別の報告（参考3）を作成した。ただし、Th-227標識医薬品の場合、Th-227の重量は常に3%よりはるかに小さいため、これはTh-227標識医薬品にとって問題ではなく、乾燥したTh-227フィルムの場合のみである。

C4.3. スウェーデンの規制状況

① Th-227の使用のタスクと範囲

ルンド市には CMO の Th-227 標識医薬品の生産拠点が開設されており、このサイトでは、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ が輸入されている。ルンドの生産拠点では、地元の患者治療用、そして例えばオランダ、イギリス、フィンランドといった他の国への出荷用の Th-227 標識医薬品を製造している。Th-227 標識医薬品の製造に関連して、スウェーデンの Inspektionen för Strategiska Produkter (公式の国家検査官である戦略製品の検査官) はバイエル社に書簡を発行し、二重用途品目に対する規制は Th-227 の輸出規制を意味しないと結論付けている。(参考 4)

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

スウェーデンでは、ルンド市の大学病院で保有している既存の広域ライセンスは、当局によって Th-227 標識医薬品の製造拠点として十分であると見なされた。以降、スウェーデンでの Th-227 の取り扱いと使用に関して質問は出されていない。当局は、一部は Th-227 のニーズや Ra-223 の取り扱いの経験に基づいて、一般的に α 放出核種の取り扱いに焦点を合わせている。当局とのすべての対話は、バイエル社の支援を受けて CMO によってローカルで管理されている。他の欧州諸国への Th-227 標識医薬品の輸出に関しては、二重用途品目に対する規制による輸出許可のトピックがバイエル社と関連するスウェーデン当局の間で議論され、輸出許可は不要であると結論付けられた。

C4.4. 英国の規制状況

① Th-227 の使用のタスクと範囲

CMO の Th-227 標識医薬品の生産拠点がサウサンプトン市に設立されており、このサイトでは、ノルウェーから出発材料 $^{227}\text{ThCl}_4$ が輸入されている。患者治療用の Th-227 標識医薬品は、英国の他のサイト、たとえばロンドンの Royal Free Hospital に提供されている。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

英国では、CMO のサウサンプトンの製造拠点 (Th-227 の取り扱いと保管のライセンス範囲は 3000 MBq) とロンドンの Royal Free Hospital が管轄当局に連絡し、Ra-223 の取扱いを含む既存のライセンスに加えて、Th-227 の取り扱いのライセンスを付与されている。英国で直面した主な課題は、地域の環境影響評価が求められたことであり、サイト固有のため非常に時間を要したことである。ライセンスと環境アセスメントに関するすべての対話は、バイエル社の支援を受けて CMO によってローカルで管理されている。

C4.5. ドイツの規制状況

① Th-227 の使用のタスクと範囲

ドイツでは、現在、複数の Th-227 標識医薬品関連の活動が進行中である。バイエル社は数年間、ドイツの 2 つの異なる場所で前臨床試験を行ってきており、Th-227 標識医薬品による臨床試験も計画されているが、最も重要なこととして、Th-227 標識医薬品を欧州市場に供給するための生産拠点の設立が現在進行中である。ドイツ当局は、Th-227 を Ra-223 と同様の医療用核種と定義しているため、生産拠点の設立とライセンスの取得は、Ra-223 の生産拠点の設立と同等である。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

課題となっている分野の1つは、Th-227 標識医薬品またはその他の Th-227 含有化合物の EU 以外の国（ノルウェーなど）への輸出である。前述の二重用途品目に対する規制は Th-227 の位置づけについて不明確であり、ドイツ当局はスウェーデンとは異なり、現在二重用途品目に対する規制の輸出規制に該当すると結論付けている。

したがって、EU 以外の国への輸出は、必要な事務処理のために予想よりも困難な状況となっているものの、現在、ドイツ国内においては特別な制限なしに Th-227 標識医薬品を取り扱うことができている状況である。

C4.6. 米国の規制状況

① Th-227 の使用のタスクと範囲

CMO の Th-227 標識医薬品の生産拠点（CMO : Curium LLC）がセントルイスに設立され、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ が輸入されている。Th-227 の取り扱いと保管に関する Curium のライセンス範囲は 2000MBq である。Curium サイトから、Th-227 標識医薬品は米国の臨床プログラムに参加している病院に配達される。病院は、既存のライセンスの拡張として、または新しいライセンスとして、Th-227 を取り扱うためのライセンスを容易に取得している。

② 今日の管轄当局との交流に基づく結論

米国では、バイエル社は Th-227 の法的位置づけに関して確認するために原子力規制委員会（以下、NRC）に接触した。議論の結果、NRC は、Ac-227 から生成された Th-227 は明らかに副生成物として定義できると結論付けた。これについては別のレポート（参考 5）で詳しく説明されているが、主な結論は次のとおりである（AEA および段落への参照は米国の国内規制によるものであることに注意すること）。

“After review, the NRC agrees that uranium (other than that deemed special nuclear material) yielded from reactions in a nuclear reactor or that is accelerator produced should be considered to be “byproduct material”; this would also be true for isotopes of thorium yielded in a nuclear reactor or that are accelerator produced. Historically, the few persons that have possessed these separated isotopes of uranium and thorium have held a specific license for both byproduct and source material that did not segregate the two types of materials and so a distinction was not necessary. Although the definition of “source material” by itself would appear to leave little question that any isotope of uranium or thorium would be considered to be source material, Section 62 of the AEA discusses requirements for licensing source material as beginning “after removal from its place in nature.” As isotopes of uranium and thorium yielded in a reactor or from an accelerator are not obtained from nature, the NRC believes that the intent of the AEA was for these isotopes to be considered byproduct material. However, the text of the final revision of § 40.22(a) remains as proposed because Th-228 is still considered to be source material and could be possessed under the general license, if § 40.22(a) were not revised in this way. In addition, because of the past ambiguity related to this issue, the revision would make it clear that these isotopes cannot be possessed under the general license in § 40.22. The notice of proposed rulemaking included a specific request for comment on whether the limitation to

natural or depleted uranium and natural thorium is the most appropriate way to prevent persons from obtaining source material radionuclides with high specific activities without applying for a specific license. In addition the specific request for comment asked if this approach would adequately protect public health and safety from, for example, thorium-230 (Th-230) extracted from ore high in uranium content.

「審査の結果、NRC は、原子炉での反応から生成された、または加速器で生成されたウラン（特殊核物質とみなされるものを除く）を「副生成物」と見なすべきであることに同意します。これは、原子炉で生成された、または加速器で生成されたトリウムの同位体にも当てはまります。歴史的に、これらの分離されたウランとトリウムの同位体を所有している少数の人々は、2 種類の物質を分離しなかったため、副生成物と原料の両方に対して特定のライセンスを保持していたため、区別する必要はありませんでした。「原料」の定義自体は、ウランまたはトリウムの同位体がソースマテリアルと見なされることにほとんど疑問を残さないように見えますが、AEA のセクション 62 では、「本来の場所にあるものから除去後の最初のものとして原料のライセンス供与」の要件について説明しています。原子炉または加速器で生成されたウランおよびトリウムの同位体は自然から得られないため、NRC は、AEA の意図はこれらの同位体を副生成物材料と見なすことであったと考えています。ただし、§ 40.22 (a) がこのように改訂されなかった場合、Th-228 は依然として原料と見なされ、一般ライセンスの下で所有される可能性があるため、§ 40.22 (a) の最終改訂のテキストは提案どおりのままです。さらに、この問題に関連する過去のあいまいさのために、改訂により、これらの同位体は § 40.22 の一般ライセンスの下で所有できないことが明確になります。提案された規則制定の通知には、天然または劣化ウランおよび天然トリウムへの制限が、特定の免許を申請せずに高い比放射能の原料放射性核種を入手することを防ぐための最も適切な方法であるかどうかについてのコメントについて特定の要求が含まれていました。さらに、コメントの具体的な要求は、このアプローチが、例えば、ウラン含有量の高い鉱石から抽出されたトリウム-230 (Th-230) から公衆の健康と安全を適切に保護するかどうかを尋ねました。

While this response does not specifically answer your question [i.e. whether ^{227}Th is a source material or a byproduct], I think it provides you the basis for concluding that the isotope of thorium that you are interested in would be considered “byproduct material”

この回答はあなたの質問に具体的に答えるものではありませんが[つまり ^{227}Th が原料であろうと副生成物であろうと]、あなたが興味を持っているトリウムの同位体が「副生成物」と見なされると結論付ける根拠を提供すると思います。

NRC との話し合いの出発点は、Th-227 が“原料物質”として分類され、広範な保障措置が必要になるのか、それとも“副生成物”として分類されるのかということであった。重要な点は、実際には最後の段落にあり、「関心のあるトリウムの同位体は“副生成物”と見なされる」と述べられていることである。

また、NRC が最近、バイエル社に 2019 年 8 月 22 日付の書簡を発行したことも注目する点であり、これは、一般に公開されている（参考 5）。この手紙では、Ac-227 からの Th-227 は“副生成物”であり、“原料物質”ではないと述べられている。Th-227 を取り扱う施設の申請

は、追加の保障措置要件や Th-227 によるその他の条件なしに承認されたため、現在明確に保持されている見解に一致している。

C4.7. 他の国々の規制状況

現在、Th-227 標識医薬品の治験臨床試験は、バイエル社によって、フランス、ドイツ、中国を含む他の多くの国で計画されている。これらの国の管轄当局とのやり取りはまだ非常に初期段階であるため、現時点では Th-227 に関する明確な評価はないが、現在 Th-227 の法的位置づけとしては、通常の医療用核種よりも輸入、取り扱い、使用を制限していないようである。

C5. 各国の放射線防護等に関する法令

本年度は調査の結果、Th-227 標識医薬品の開発を進める国々における放射線防護等に関する具体的な法令名が以下に判明した。

1. ノルウェー

(1) The Act on Radiation Protection and Use of Radiation (放射線防護及び放射線利用法)

<https://dsa.no/en/legislation/Act%20and%20Regulations%20on%20Radiation%20Protection%20and%20Use%20of%20Radiation.pdf>

(2) The Regulations on Radiation Protection and Use of Radiation (放射線防護及び放射線利用規則)

<https://dsa.no/en/legislation/Regulations%20on%20Radiation%20Protection%20and%20Use%20of%20Radiation%20-%202020.pdf>

本規則は医療及び医療目的以外の場合にも適用される。

2. スウェーデン

(1) The Strålskyddsleg (2018:396) (The Act on Radiation Protection) (放射線防護法)

https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfatningssamling/stralskyddsleg-2018396_sfs-2018-396

(2) The Strålskyddsförordning (2018:506) (The Regulations on Radiation Protection) (放射線防護規則)

https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfatningssamling/stralskyddsförordning-2018506_sfs-2018-506

3. ドイツ

(1) Atomic Energy Act: (原子力エネルギー法)

<http://www.gesetze-im-internet.de/atg/index.html>

(2) Radiation Protection Act: (放射線防護法)

<http://www.gesetze-im-internet.de/strlsgch/>

(3) Radiation Protection Ordinance: (放射線防護条例)

http://www.gesetze-im-internet.de/strlsvch_2018/

4. 米国

(1) The Atomic Energy Act of 1954 (1954 年原子力法)

<https://www.nrc.gov/docs/ML1536/ML15364A497.pdf#page=23>

(2) The Energy Reorganization Act of 1974 (1974 年エネルギー再編法)

<https://www.nrc.gov/docs/ML1327/ML13274A489.pdf#page=241>

(3) 10 CFR (Code of Federal Regulations) (連邦規則集 10 CFR)

<https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/index.html>

C6. 各国におけるトリウムの免除レベル採用状況

今回、調査を行った欧州及び北米のうち、ノルウェー、オランダ、スウェーデン、英国、ドイツ、フランス及びフィンランドでは、国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）におけるトリウムの免除レベルを採用していることがわかった。米国は本基準ではなく、米国と IAEA の間で結ばれた協定に基づく値が設定されているが、数値基準そのものは同一であった。

D. 調査結果

今回、「トリウム」に関する我が国の関連法令など規制状況を調査、整理した。また、Th-227 標識医薬品の開発を世界的に展開しているバイエル社のグローバルネットワークを通じて実施された、開発が進められている欧州や北米の Th-227 に関する規制状況に関する調査結果の資料提供に基づき各国の利用及び規制状況を整理した。

合わせて、可能な範囲で Th-227 を含む各国の放射線安全規制に関する法令及び Th-227 もしくは IAEA で発行されている国際基本安全基準（一般安全要件 GSR Part 3）に示されているトリウムの規制免除レベル基準値がどのように各国の法令に採用されているかについて調査を実施した。

世界における Th-227 の規制状況は、各国の国内規制の基礎として通常使用される IAEA 文書の文言はやや不明確であるため、さまざまな解釈の余地があり、これは、Th-227 のケースが各国の管轄当局によって個別にレビューされることを意味する。国の規制や解釈を調和させることができかどうかは、当面は未解決の問題となっているものの、Th-227 が国の当局によって医療核種として評価された 2 つのケースでは、米国 NRC とノルウェーDSA の両方が、Ac-227 から作られた Th-227 は、“原料物質”ではなく“副生成物”と見なされると結論付けている。

さらに、オランダ、スウェーデン、ドイツ、英国、フィンランドなど、Th-227 標識医薬品の開発が現在行われている他の国では、各国当局による解釈により、ライセンス要件におい

では Th-227 が Ra-223 と同様に医療目的の通常の放射性核種として分類されているように見える。

現在、我が国において Th-227 は炉規法で規制されるが、取り扱う濃度や数量に応じて核燃料物質若しくは核原料物質に分類され、かつ数量によっては使用許可を受ける必要があると考えられる。例えば国際規制物資としての $^{227}\text{ThCl}_4$ を医薬品原料として輸入し、Th-227 標識医薬品を製造する施設では炉規法の他、医薬品製造を規制する「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（昭和 35 年法律第 145 号）」（以下、薬機法）の両方の許可が必要になると考えられる。治験薬もしくは上市後に製造された Th-227 標識医薬品を使用する医療機関においても、Th-227 が国際規制物資に関する管理を求められることになると炉規法の規制を受けることになるが、現状の炉規法には Th-227 標識医薬品の使用施設に関する構造設備基準等は規定されておらず、患者に投与した場合の扱いについて基準がない中で医療機関において Th-227 標識医薬品を使用することは現実的に難しい。

我が国においても医療目的の Th-227 については、IAEA との保障措置協定に基づく“原料物質”としての核燃料物質であり、国際規制物資としての管理を要するかどうか所管する原子力規制庁の判断によるところとなるが、今後我が国に Th-227 標識医薬品を導入する際に、仮に個別相談を通じて得られた判断がいくつかの諸外国と同様に国際規制物資に該当せず、炉規法の規制による管理を必要としない場合には、Th-227 を医療目的としてすでに利用している各国の規制状況を参考にして、炉規法、薬機法、医療法等において適切な規制の在り方を整理することが求められる。

今回は医療に用いられる Th-227 について、すでに導入している各国の規制状況を調査したが、引き続き、国内への導入にあたって我が国の法令体系の中で医療に用いられる Th-227 をどのように規制すべきかの検討に資する、より詳細な規制状況の調査継続が必要と考えられる。

謝辞

本研究を進めるに当たり、バイエル薬品株式会社から海外調査における全面的な支援をいただいたことに感謝する。

E. 参考文献

1) IAEA Safety Standards GSR-Part3: Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards

https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf

2) IAEA International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources

https://gnssn.iaea.org/Superseded%20Safety%20Standards/Safety_Series_115_1996_Pub96_EN.pdf

3) IAEA Safeguards Glossary 2001 Edition

https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/nvs-3-cd/PDF/NVS3_scr.pdf

<参考 1>

Note on Bayer's current understanding of legislation and regulations for Thorium-227 globally

List of abbreviations

CMO: Contract Manufacturing Organisation; external partners

EU: European Union; International collaboration including Sweden, The Netherlands and UK, but not Norway

IAEA: International Atomic Energy Agency

IFE: Institute for Energy Technology; Norwegian CMO, production site for ^{227}Th

NRC: Nuclear Regulatory Commission; US competent authority

DSA: Norwegian Radiation and Nuclear Safety Agency; Norwegian competent authority

TAT: Targeted Alpha Therapy

TTC: Target Thorium Conjugate; pharmaceutical product containing ^{227}Th

AEA: Atomic Energy Act (USA)

世界的なトリウム 227 の法律と規制に関するバイエルの現在の理解に関する注記

略語のリスト

CMO : 医薬品製造受託機関;

EU : 欧州連合; スウェーデン、オランダ、英国を含むがノルウェーは含まない国際協力

IAEA : 国際原子力機関

IFE : エネルギー技術研究所; ノルウェーの CMO、 ^{227}Th の生産拠点

NRC : 原子力規制委員会; 米国の管轄当局

DSA : ノルウェーの放射線および原子力安全庁; ノルウェーの管轄当局

TAT : ターゲットアルファセラピー (アルファ線標的療法)

TTC : ターゲットトリウム共役 (標的トリウム 227 複合体); ^{227}Th を含む医薬品

AEA : 原子力法 (米国)

Introduction

Targeted thorium-227 conjugates (TTCs) are an emerging class of Targeted alpha therapy (TAT) that link targeting molecules (e.g. monoclonal antibodies or low-molecular-weight molecules) to the alpha emitter thorium-227 (^{227}Th). TTCs are designed to target various tumor-associated antigens (e.g., PSMA, MSLN, HER2) or targets in the tumor microenvironment.

In connection with the clinical development of TTCs for cancer therapy, the legal status of ^{227}Th is being discussed. The main reason for the discussion is that most legislations and regulations only refer to thorium as such, not to the specific thorium isotopes. Although legislation and regulations affecting the use of thorium as such are in agreement with the IAEA guidelines, i.e. the IAEA Safeguards Glossary, the interpretation as to how the nuclide thorium-227 is to be perceived and dealt with seemingly differs from country to country. This note aims at providing the current understanding Bayer has gained on this subject, based on direct interaction with national authorities and on indirect contact via local collaboration partners.

前書き

ターゲットトリウム-227 コンジュゲート (標的トリウム-227 複合体) (TTC) は、ターゲット分子 (モノクローナル抗体や低分子化合物など) にアルファ線放出核種トリウム-227 (^{227}Th) を結合するアルファ線標的治療 (TAT) の新しい分類です。 TTC は、さまざまな腫瘍関連抗原 (例: PSMA、MSLN、HER2 など) または腫瘍微小環境内の標的抗原に結合するように設計されています。

がん治療のための TTC の臨床開発に関連して、 ^{227}Th の法的位置づけが議論されています。議論の主な理由は、ほとんどの法律や規制が特定のトリウム同位体ではなく、トリウム自体にのみ言

及していることです。トリウム自体の使用に影響を与える法律や規制は IAEA 保障措置用語集のような IAEA ガイドラインと一致していますが、トリウム 227 がどのように認識され、取り扱われるかについての解釈は国によって異なるようです。この注記は、各国当局との直接的なやり取りと地元の協力パートナーを介した間接的な接触に基づいて、バイエルがこの主題に関して得た現在の理解を提供することを目的としています。

Thorium-227

The use of ^{227}Th as a medical nuclide is currently being investigated. The relevant properties of ^{227}Th include a relatively short half-life of 18.7 days and well-known behaviour of the daughters (^{223}Ra down to ^{207}Pb). The key question when handling ^{227}Th is whether it is viewed as an ordinary medical nuclide or if it is categorised as regular thorium, i.e. ^{232}Th .

トリウム-227

医療用核種としての ^{227}Th の使用は現在臨床試験中です。 ^{227}Th の関連する特性には、18.7 日という比較的短い半減期、および子孫核種 (^{223}Ra から壊変後最終的に安定同位体である ^{207}Pb となるまで) の既知となった挙動が含まれます。 ^{227}Th を取り扱う際の重要な問題は、それが通常の医療用核種と見なされるのか、それとも通常のトリウム、つまり ^{232}Th として分類されるのかということです。

Current situation

To enable manufacturing of clinical doses of TTCs, thorium-227 is currently exported as $^{227}\text{ThCl}_4$ from Norway into European countries on a regular basis, which includes, but is not limited to, Germany, the UK and Sweden. Outside these European countries, the USA is also being supplied with $^{227}\text{ThCl}_4$ from Norway. Bayer facilities in Germany are handling thorium-227 and do export small amounts of thorium-227. In addition, a production facility for $^{227}\text{ThCl}_4$ is currently being established in the USA, and this facility will primarily provide $^{227}\text{ThCl}_4$ domestically, but it will also be able to supply the European sites as needed.

現在の状況

臨床用量の TTC の製造を可能にするために、トリウム 227 は現在、ノルウェーから欧州諸国に $^{227}\text{ThCl}_4$ として定期的に輸出されています。これには、ドイツ、英国、スウェーデンが含まれますが、これらに限定されません。これらの欧州諸国以外では、米国にもノルウェーから $^{227}\text{ThCl}_4$ が供給されています。ドイツのバイエル施設はトリウム-227を扱っており、少量のトリウム-227を輸出しています。また、現在、米国に $^{227}\text{ThCl}_4$ の生産設備を建設中で、主に米国内で $^{227}\text{ThCl}_4$ を供給する予定ですが、必要に応じて欧州拠点への供給も可能となります。

Overview of countries currently involved in Bayer's clinical trials on TTCs

Currently, ^{227}Th and TTC are handled in several countries, and in each country, the situation is slightly different. Therefore, before looking at the international legal framework, a brief overview of the relevant countries is provided in Table 1. It is also important to note the difference between clinical trials, typically involving single doses of TTCs, and manufacturing of TTCs, which involve handling larger amounts of $^{227}\text{ThCl}_4$. As the latter case is more challenging, also from a license perspective, this is where the main focus will be in this document.

TTCに関するバイエルの臨床試験に現在関与している国の概要

現在、 ^{227}Th と TTC はいくつかの国で取り扱われており、各国で状況は少し異なります。したがって、国際的な法的枠組みを検討する前に、関連する国における概要を表 1 に示します。通常、一般的に 1 投与単位量の TTC が取り扱われる臨床試験と大量の $^{227}\text{ThCl}_4$ の取り扱いを伴う TTC の製造の違いに注意することも重要です。後者の場合は、ライセンスの観点からもより困難であるため、このドキュメントで主な焦点となるのはここです。

Table 1 Overview of situation for ^{227}Th in several countries

Country	Activity	Contact with national radiation safety authorities
Norway	Production site for ^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$)	Direct contact by Bayer
Sweden	Production site for TTC, clinical trial site	Contact via CMO
UK	Production site for TTC, clinical trial site	Contact via CMO
USA	Production site for TTC, clinical trial site, production site for ^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$) being set up	Direct contact by Bayer
The Netherlands	Clinical trial site	Contact via clinical trial site
Germany	Production site for TTCS being set up	Contact via CMO
Finland	Clinical trial site	Contact via clinical trial site

表1 諸外国における ^{227}Th に関する状況の概要

国	活動	当該国の放射線安全当局との協議
ノルウェー	^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$) の製造施設	Bayer 社による直接の協議
スウェーデン	TTC の製造施設, 臨床試験施設	CMO を介した間接的な協議
英国	TTC の製造施設, 臨床試験施設	CMO を介した間接的な協議
米国	TTC の製造施設, 臨床試験施設	Bayer 社による直接の協議
オランダ	^{227}Th ($^{227}\text{ThCl}_4$) の製造施設の立ち上げ中	臨床試験施設を介した協議
ドイツ	臨床試験施設	CMO を介した間接的な接觸
フィンランド	TTC の製造施設の立ち上げ中	臨床試験施設を介した協議
	臨床試験施設	

International treaties and agreements

Being a radioactive material, ^{227}Th needs to be assessed in the light of several international agreements, including the EU Dual Use Directive and the IAEA Safeguard.

In this context, it is also worth mentioning that an IAEA work group is currently working on a technical document on radionuclides for TAT use, due to be published later this year, in which ^{227}Th is included, along with ^{225}Ac , ^{211}At and ^{212}Pb [1].

国際条約と協定

放射性物質であるため、 ^{227}Th は、EU 二重用途品目に対する規制や IAEA 保障措置を含むいくつかの国際協定に照らして評価する必要があります。

これに関連して、IAEA 作業部会は、 ^{225}Ac 、 ^{211}At 、 ^{212}Pb とともに ^{227}Th が含まれる、今年後半に発行される予定の TAT 使用の放射性核種に関する技術文書に現在取り組んでいることにも言及する価値があります[1]。

Dual Use Directive

Quote:

“Dual-use items are goods, software and technology that can be used for both civilian and military applications. The EU controls the export, transit and brokering of dual-use items so the EU can contribute to international peace and security and prevent the proliferation of Weapons of Mass Destruction (WMD). Dual-use items may be traded freely within the EU, except for some particularly sensitive items, which transfer within the EU remains subject to prior authorisation (see Annex IV of the Regulation). The regulation contributes to goals of the European Atomic Energy Community (Euratom) with regard to trade in nuclear material and to the peaceful uses of nuclear energy.

The regulation is directly applicable throughout the EU. EU countries nevertheless need to take extra measures for implementing some of its provisions, e.g. enforcement and penalties.”

二重用途品目に対する規制

引用文：

「二重用途品目は、民生用および軍事用の両方に使用できる商品、ソフトウェア、およびテクノロジーです。EUは、二重用途品目の輸出、輸送、仲介を管理しているため、EUは国際の平和と安全に貢献し、大量破壊兵器（WMD）の拡散を防ぐことができます。

二重用途品目については、EU内で自由に取引できます。ただし、EU内で転送される特に機密性の高い品目は、事前の承認が必要です（規則の付録IVを参照）。この規制は、核物質の取引および核エネルギーの平和的利用に関する欧州原子力共同体（Euratom）の目標に貢献しています。この規制は、EU全体に直接適用されます。それにもかかわらず、EU諸国は、その規定のいくつかを実施するために追加の措置を講じる必要があります。例：執行と罰則。」

IAEA Safeguard Glossary 2001 Edition, International Nuclear Verification Series No.3

The status of thorium in general is normally considered to be covered by section 4.4. Source material, stating that:

Quote:

“Source material — “uranium containing the mixture of isotopes occurring in nature; uranium depleted in the isotope 235; thorium; any of the foregoing in the form of metal, alloy, chemical compound, or concentrate; any other material containing one or more of the foregoing in such concentration as the Board of Governors shall from time to time determine; and such other material as the Board of Governors shall from time to time determine” [ST, Article XX.3]. According to para. 112 of [153], “the term source material shall not be interpreted as applying to ore or ore residue. Any determination by the Board under Article XX of the Statute of the Agency after the entry into force of this Agreement which adds to the materials considered to be source material or special fissionable material shall have effect under this Agreement only upon acceptance by the State”; see also [540, Article 18.h]. However, ore concentrate is considered to be source material. (See also No. 2.11.)”

IAEA 保障措置用語集 2001 年版、国際原子力検証シリーズ No.3

一般にトリウムの状態はセクション4.4 “原料”でカバーされていると考えられ、次のように述べています。

引用文：

「原料物質」—「ウランの同位体元素の天然の混合率からなるウラン。同位元素ウラン235の劣化ウラン。トリウム。金属、合金、化合物又は高含有物の形状において前掲のいずれかの物質を含有する物質。他の物質で理事会が即時決定する含有率において前掲の物質の1又は2以上を含有するもの。理事会が即時決定するその他の物質。」[国際原子力機関（IAEA）憲章第20条3]。[153]の112項によれば「この原料物質には、鉱石及び鉱石の残さいは含まれないものとする。理事会がこの協定が効力を生じた後、同条の規定に基づき、原料物質又は特殊核分裂性物質とされる物質を追加する決定を行う場合には、その決定は、当事国が同意した後においてのみこの協約上効力を有する」。[540、第18条h]も参照。但し、精鉱は原料物質とみなされる。(2.11も参照)「IAEA 保障措置用語集 2001 年度版 対訳（財団法人 核物質管理センター）」より

Bayer's understanding as discussed with competent authorities

Based on this paragraph, it seems that any isotope of thorium is to be considered as source material. However, it is worthwhile to look at the whole situation, and in paragraph 3.14. Significant quantity, defining so-called significant quantities, the accompanying table shows that the significant quantity, *the approximate amount of nuclear material for which the possibility of manufacturing a nuclear explosive device cannot be excluded*, for thorium is 20 tonnes, as it is listed as “*indirect nuclear use material*”. These quantities do point to natural thorium, not the short-lived isotopes, which will never be available in such quantities.

In addition, paragraph 4.17. Thorium provides the following definition: *Thorium — a radioactive element with atomic number 90 and symbol Th. Naturally occurring thorium consists only of the fertile isotope ^{232}Th ,*

which through transmutation becomes the fissionable ^{233}U . Here it seems clear that the terms “thorium”, “ ^{232}Th ” and “natural thorium” are interchangeable terms. This is also the only paragraph describing thorium, whereas uranium is described in seven paragraphs (4.8. Uranium-4.14. Uranium-233) to differentiate between different isotopes and enrichment grades, in line with paragraph 4.4. Source material.

各国の管轄当局と話し合ったバイエルの理解

この段落に基づくと、トリウムの同位体はすべて原料物質と見なされるようです。ただし、状況全体、および IAEA 保障措置用語集 2001 年版の 3.14 項におけるいわゆる“有意量”と定義される有意量を確認することは価値があります。同用語集に添付の表 2 “有意量”は、核爆弾装置を製造する可能性を排除できない有意量は、「間接利用核物質」のリストにあるようにトリウムの場合は 20 トンであることを示しています。これらの量は、そのような量では決して入手できない短寿命の同位体ではなく、天然のトリウムを指し示しています。

さらに、4.17 項 “トリウム”は次の定義を提供しています。「トリウム—原子番号 90、元素記号 Th の放射性元素。天然に存在するトリウムは親物質同位体 ^{232}Th のみで構成されている。これが核変換によって核分裂性の ^{233}U になる。」ここで、「トリウム」、「 ^{232}Th 」、「天然トリウム」という用語は互換性のある用語であることは明らかです。これはトリウムを説明する唯一の項でもありますが、ウランはパラグラフ 4.4 “原料”に沿って、異なる同位体と濃縮グレードを区別するために 7 つの段落（4.8 項 “ウラン” -4.14 項 “ウラン-233”）で説明されています。

Looking at paragraph 4.6. Fissionable material, thorium is not mentioned as a fissionable material¹, although this is the case for ^{227}Th , as the cross-section for thermal neutron induced fission is approximately 200 barns². In paragraph 4.7. Fertile material, ^{232}Th is named as fertile material. The interesting point in that is that this is one of very few instances where the actual thorium isotope is mentioned, not just “thorium”.

Looking at the language used, it suggests that the term “thorium” frequently refers to “natural thorium”, in particular in paragraphs 3.14. Significant quantity and 4.4. Source material. In addition, comparing the situation for thorium and uranium does suggest that “thorium” normally refers to “natural thorium” or “ ^{232}Th ”.

With this in mind, the question is how this is interpreted by national authorities.

4.6 項 “核分裂可能物質”を見ると、トリウムは核分裂可能物質としては言及されていませんが、これは ^{227}Th の場合であり、熱中性子誘起核分裂の断面積は約 200 バーンであるためです。4.7 項 “親物質”、 ^{232}Th は親物質として名付けられています。その点で興味深いのは、これが単なる「トリウム」だけでなく、実際のトリウム同位体が言及されている数少ない例の 1 つであるということです。

使用されている言語を見ると、「トリウム」という用語は、特に 3.14 項 “有意量”と 4.4 項 “原料”で、しばしば「天然トリウム」を指すことが示唆されています。さらに、トリウムとウランの状況を比較すると、「トリウム」は通常「天然トリウム」または「 ^{232}Th 」を指していることがわかります。

¹ It should be underlined that ^{227}Th is by definition fissionable, but it is not so-called “special fissionable material” as defined in section 4.5 of the IAEA Safeguard Glossary. This term applies to ^{239}Pu , ^{233}U and ^{235}U and enriched uranium only.

² This is comparable to the cross-section of ^{235}U , which is 586 barns, and indicates the probability of a neutron-induced fission event.

^{227}Th は定義上核分裂性であるが、IAEA セーフガード用語集のセクション 4.5 で定義されているいわゆる「特別な核分裂性物質」ではないことを強調する必要があります。この用語は、 ^{239}Pu 、 ^{233}U 、 ^{235}U および濃縮ウランにのみ適用されます。

これは、586 バーンである ^{235}U の断面積に匹敵し、中性子によって誘発された核分裂イベントの確率を示しています。

これを念頭に置いて、問題はこれが国の当局によってどのように解釈されるかです。

Situation experienced so far in countries involved in the investigational clinical program of TTCs

Radioprotection agencies in various countries have already allowed for ^{227}Th use, however, depending on the involvement of the particular country (e.g. holding a ^{227}Th handling site for TTC production or a medical facility for cancer treatment) the scope of handling and permission granted differs from country to country. In the following the current status in the countries involved is described.

There are also differences for the licenses granted, as some countries issue broadscope licenses, which does not specify the nuclides to be used. Such licenses are quite typical for research sites like universities. Other countries issue nuclide specific licenses, where the nuclides to be used are specified. Such licenses are quite typical for such production sites and may be issued to hospitals as well.

TTC の治験臨床プログラムに関与している国でこれまでに経験した状況

さまざまな国の放射線防護機関はすでに ^{227}Th の使用を許可していますが、特定の国の関与に応じて（たとえば、TTC 製造用の ^{227}Th 取扱いサイトまたは癌治療用の医療施設を保持している）、取扱いと認められる許可の範囲は国によって異なります。以下に、関係国の現状を説明します。一部の国では、使用する核種を指定していない広域ライセンスを発行しているため、付与されるライセンスにも違いがあります。このようなライセンスは、大学などの研究サイトでは非常に一般的です。他の国では、使用する核種が指定されている核種固有のライセンスが発行されています。このようなライセンスは、このような製造サイトでは非常に一般的であり、医療機関にも同様に発行されていることでしょう。

Norway

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site (IFE) for ^{227}Th is located in Norway. The starting material for TTC drug production, thorium chloride ($^{227}\text{ThCl}_4$), is shipped from Norway to other countries, e.g. Sweden and the UK. IFE has a broadscope license for handling and storage of up to 399 GBq.

Conclusion based on interactions with competent authorities in Norway as of today

Bayer has been in direct contact with national authorities (DSA). The DSA had to consider ^{227}Th when the production of the now approved pharmaceutical Xofigo (based on ^{223}Ra) was being planned, as that production required substantial amounts of ^{227}Ac , the parent nuclide of ^{227}Th . The actinium was actually considered to be the more challenging nuclide of the two, due to a longer half-life (21.77 years) and low detectability (virtually no γ -emission and soft β -emission). The amount of ^{227}Ac and thus ^{227}Th has been limited to 399 GBq, based on a site-specific risk assessment, and all reporting is on ^{227}Ac , not ^{227}Th . The export of ^{227}Th as $^{227}\text{ThCl}_4$ has been accepted without any specific requirements, other than those that apply to other radioactive material.

Bayer has also received a letter from the Norwegian authorities, DSA, dated 06.03.2019, where DSA concludes that ^{227}Th derived from ^{227}Ac is not regarded as source material [2,3]. It is therefore considered under the radiation safety regulations, not the atomic energy law.

ノルウェー

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

^{227}Th の生産拠点 (IFE) はノルウェーにあります。TTC 医薬品製造の出発原料である塩化トリウム ($^{227}\text{ThCl}_4$) は、ノルウェーから例えスウェーデンや英国といった他の国に出荷されます。IFE には、最大 399GBq の処理と保管のための広範なライセンスがあります。

今日のノルウェーの管轄当局との交流に基づく結論

バイエルは国家当局 (DSA) と直接接觸しています。DSA は、現在承認されている医薬品 Xofigo

(^{223}Ra に基づく) の製造が計画されていたときに ^{227}Th を考慮する必要がありました。その製造には、 ^{227}Th の親核種である ^{227}Ac が大量に必要だったためです。アクチニウムは、半減期が長く(21.77年)、検出能が低い(実質的に γ 線放出がなく、軟 β 線放出)ため、実際には2つの核種の中より困難な核種である(※)と考えられていました。 ^{227}Ac 、ひいては ^{227}Th の量は、サイト固有のリスク評価に基づいて399GBqに制限されており、輸出入や使用量などに関するすべてのレポートは ^{227}Th ではなく ^{227}Ac に基づいています。 $^{227}\text{ThCl}_4$ としての ^{227}Th の輸出は、他の放射性物質に適用されるものを除いて、特別な要件なしに受け入れられています。

バイエルはまた、2019年3月6日付けのノルウェー当局DSAからの書簡を受け取りました。DSAは、 ^{227}Ac から派生した ^{227}Th は原料物質とは見なされないと結論付けています[2,3]。したがって、原子力法ではなく、放射線安全規制の下で考慮されます。

※検出が困難かつ半減期が長いために少量でも長期に渡る被ばくの影響が見込まれる

The USA

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site (CMO Curium LLC) for TTC drugs has been established in St. Louis and is importing the starting material $^{227}\text{ThCl}_4$ on a regular basis from Norway. Curium's license scope for handling and storage of ^{227}Th is 2000 MBq. From the Curium site TTCs are delivered to hospitals participating in the clinical TTC programs in the US. The hospitals have readily obtained license for handling thorium-227, either as an expansion of existing licenses or as new licenses.

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

In the USA, Bayer has approached the Nuclear Regulation Commission (NRC) regarding the legal status of ^{227}Th . After a review, the NRC concluded that ^{227}Th produced from ^{227}Ac could clearly be defined as a by-product. This is discussed in detail in a separate report [4], but the main conclusion is as follows (note that references to AEA and the paragraphs are from national US regulations):

アメリカ合衆国

Thorium-227の使用のタスクと範囲

TTC医薬品の生産拠点(CMO Curium LLC)がセントルイスに設立され、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ を輸入しています。 ^{227}Th の取り扱いと保管に関するCuriumのライセンス範囲は2000MBqです。Curiumサイトから、TTCは米国の臨床TTCプログラムに参加している病院に配送されます。病院は、既存のライセンスの拡張として、または新しいライセンスとして、トリウム227を取り扱うためのライセンスを容易に取得しています。

今日の管轄当局との交流に基づく結論

米国では、バイエルは ^{227}Th の法的地位に関して原子力規制委員会(NRC)にアプローチしました。検討の結果、NRCは、 ^{227}Ac から生成された ^{227}Th は明らかに副生成物として定義できると結論付けました。これについては別のレポート[4]で詳しく説明されていますが、主な結論は次のとおりです(AEAおよび段落への参照は米国の国内規制によるものであることに注意してください)。

"After review, the NRC agrees that uranium (other than that deemed special nuclear material) yielded from reactions in a nuclear reactor or that is accelerator produced should be considered to be "byproduct material"; this would also be true for isotopes of thorium yielded in a nuclear reactor or that are accelerator produced. Historically, the few persons that have possessed these separated isotopes of uranium and thorium have held a specific license for both byproduct and source material that did not segregate the two types of materials and so a distinction was not necessary. Although the definition of "source material" by itself would appear to leave little question that any isotope of uranium or thorium would be considered to be source material, Section 62 of the AEA discusses requirements for licensing source material as beginning "after removal from its place in nature." As isotopes of uranium and thorium yielded in a reactor or from an accelerator are not obtained from nature, the NRC believes that the intent of the AEA was for these isotopes to be considered byproduct material. However, the text of the final revision of § 40.22(a) remains as proposed because Th-228 is still considered to be source material and could be possessed under the general license, if § 40.22(a) were not revised in this way. In addition, because of the past ambiguity related to this issue, the

revision would make it clear that these isotopes cannot be possessed under the general license in § 40.22. The notice of proposed rulemaking included a specific request for comment on whether the limitation to natural or depleted uranium and natural thorium is the most appropriate way to prevent persons from obtaining source material radionuclides with high specific activities without applying for a specific license. In addition the specific request for comment asked if this approach would adequately protect public health and safety from, for example, thorium-230 (Th-230) extracted from ore high in uranium content.

「審査の結果、NRC は、原子炉での反応から生成された、または加速器で生成されたウラン（特殊核物質とみなされるものを除く）を「副生成物」と見なすべきであることに同意します。これは、原子炉で生成された、または加速器で生成されたトリウムの同位体にも当てはまります。歴史的に、これらの分離されたウランとトリウムの同位体を所有している少数の人々は、2 種類の物質を分離しなかったため、副生成物と原料の両方に対して特定のライセンスを保持していたため、区別する必要はありませんでした。「原料」の定義自体は、ウランまたはトリウムの同位体がソースマテリアルと見なされることにほとんど疑問を残さないように見えますが、AEA のセクション 62 では、「本来の場所にあるものから除去後の最初のものとして原料のライセンス供与」の要件について説明しています。原子炉または加速器で生成されたウランおよびトリウムの同位体は自然から得られないため、NRC は、AEA の意図はこれらの同位体を副生成物材料と見なすことであったと考えています。ただし、§ 40.22 (a) がこのように改訂されなかった場合、Th-228 は依然として原料と見なされ、一般ライセンスの下で所有される可能性があるため、§ 40.22 (a) の最終改訂のテキストは提案どおりのままであります。さらに、この問題に関連する過去のあいまいさのために、改訂により、これらの同位体は § 40.22 の一般ライセンスの下で所有できないことが明確になります。提案された規則制定の通知には、天然または劣化ウランおよび天然トリウムへの制限が、特定の免許を申請せずに高い比放射能の原料放射性核種を入手することを防ぐための最も適切な方法であるかどうかについてのコメントについて特定の要求が含まれていました。さらに、コメントの具体的な要求は、このアプローチが、例えば、ウラン含有量の高い鉱石から抽出されたトリウム-230 (Th-230) から公衆の健康と安全を適切に保護するかどうかを尋ねました。

While this response does not specifically answer your question [i.e. whether ^{227}Th is a source material or a byproduct], I think it provides you the basis for concluding that the isotope of thorium that you are interested in would be considered “byproduct material”

この回答はあなたの質問に具体的に答えるものではありませんが[つまり ^{227}Th が原料であろうと副生成物であろうと]、あなたが興味を持っているトリウムの同位体が「副生成物」と見なされると結論付ける根拠を提供すると思います。

The starting point of the discussion with NRC was whether ^{227}Th would be classified as “source material”, requiring extensive safeguards, or “by-product”. The key point is really in the last paragraph, where it is stated that “the isotope of thorium that you are interested in would be considered “by-product material”. It is also worth noting that the NRC recently has issued a letter to Bayer, dated 22. August 2019, which is publicly available [6]. In this letter ^{227}Th from ^{227}Ac is stated to be by-product material, not source material, in agreement with the view which clearly currently held, as applications for facilities handling ^{227}Th have been approved without any additional safeguard requirements or other conditions due to the ^{227}Th . Two such applications are known to Bayer.

NRC との話し合いの出発点は、 ^{227}Th が「原料物質」として分類され、広範な保障措置が必要になるのか、それとも「副生成物」として分類されるのかということでした。重要な点は、実際には最後の段落にあり、「関心のあるトリウムの同位体は「副生成物」と見なされる」と述べられています。また、NRC が最近、バイエルに 2019 年 8 月 22 日付の書簡を発行したことにも注目に値します。これは、一般に公開されています[6]。この手紙では、 ^{227}Ac からの ^{227}Th は副生成物であり、原料物質ではないと述べられています。 ^{227}Th を取り扱う施設の申請は、追加の保障措置要件や ^{227}Th によるその他の条件なしに承認されたため、現在明確に保持されている見解に同意します。そのような 2 つの適用がバイエルに知られています。

The Netherlands

Tasks and scope of Thorium-227 use

In the Netherlands a production site for TTC was originally planned, but not executed. The broadscope license of the CMO evaluated, Curium in Petten, appeared to be sufficient for possession and use. But a potential challenge was the assumption of the CMO that $^{227}\text{ThCl}_4$ is to be regarded as fissile material, potentially requiring special attention, in particular in connection with import. However, fissile material is exempt from these regulations if the weight of the fissile material is less than 3 % of the total weight of the substance. Bayer did an assessment of the content, based in ICP-MS measurements, concluding that ^{227}Th could be up to 2 % of the weight in the salt labelled $^{227}\text{ThCl}_4$, where chlorides of calcium, magnesium and chromium would be the major components by weight [5].

Currently two hospitals are participating the clinical program on TTCs. So far, no substantial objections have been raised concerning this clinical program in the Netherlands. Import of TTC from within the EU is therefore covered by the Dual Use Directive.

オランダ

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

オランダでは、TTC の生産拠点が当初計画されていましたが、実行されませんでした。評価された CMO の広域ライセンスであるペテンの Curium は、所有と使用に十分であるように見えました。しかし、潜在的な課題は、 $^{227}\text{ThCl}_4$ が核分裂可能物質と見なされ、特に輸入に関する特別な注意が必要になる可能性があるという CMO の想定でした。ただし、核分裂可能物質の重量が物質の総重量の 3%未満の場合、核分裂可能物質はこれらの規制から免除されます。バイエルは、ICP-MS 測定に基づいて含有量の評価を行い、 ^{227}Th は $^{227}\text{ThCl}_4$ とラベル付けされた塩の重量の最大 2%になる可能性があると結論付けました。ここでは、カルシウム、マグネシウム、およびクロムの塩化物が重量で主成分になります[5]。

現在、2つの病院が TTC の臨床プログラムに参加しています。これまでのところ、オランダでのこの臨床プログラムに関して実質的な異議は提起されていません。したがって、EU 内からの TTC の輸入は、二重用途品目に対する規制の対象となります。

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

As mentioned above, the Dutch authorities currently consider any thorium to be fissile material, according to local companies. Bayer has not approached the authorities to get this confirmed as the, contact with authorities was only via the CMO. However, work with TTCs has been deemed fully possible due to the following, as quoted from the Convention on Nuclear Safety (report, 2013):

“Within the framework of the Nuclear Energy Act, fissionable materials are defined as materials containing up to a certain percentage of uranium, plutonium or thorium (i.e. 0.1% uranium or plutonium and 3% thorium by weight) and used for the purpose of fission and/or breeding. All other materials containing radionuclides and exceeding the exemption levels, are defined as radioactive materials.” Thus, as long as thorium does not constitute more than 3% by weight, it is possible to handle the material as fissionable rather than fissile material. And as it is not considered as “Special fissionable material”, as defined in paragraph 4.5. Special fissionable material, in the IAEA Safeguard Glossary, it is not required to be handled under the safeguard regime. Bayer has made a separate report [4] on the weight content of thorium in dry thorium film, which is used as a starting material for TTC manufacturing. However, for TTCs, the weight of the thorium-227 will always be much smaller than 3 %, so this is not a challenge for TTCs, only for dry thorium film.

今日の管轄当局との交流に基づく結論

上記のように、地元企業によると、オランダ当局は現在、いかなるトリウムも核分裂可能物質と見なしています。バイエルは、当局との連絡は CMO を介してのみ行われたため、これを確認するためには当局に連絡していません。しかし、原子力安全に関する条約（報告書、2013 年）から引用されているように、TTC に関する研究開発は、以下の理由により完全に可能であると見なされています。

「原子力法の枠組みの中で、核分裂可能物質は特定の割合までのウラン、プルトニウム、またはトリウムを含む（つまり、重量 0.1% のウランまたはプルトニウムおよび重量 3% のトリウム）および核分裂およびまたは核増殖の目的で使用される物質として定義されています。放射性核種を

含み、免除レベルを超える他のすべての物質は、放射性物質として定義されます。」したがって、トリウムが重量 3%を超えない限り、核分裂性物質ではなく核分裂可能物質として扱うことができます。また、核分裂可能物質は 4.5 項“特殊核分裂性物質”で定義されている「特殊核分裂性物質」とは見なされないため、保障措置体制の下で取り扱われる必要はありません。バイエルは、TTC 製造の出発原料として使用される乾燥トリウムフィルムであるトリウムの重量含有量について別の報告[4]を作成しました。ただし、TTC の場合、トリウム 227 の重量は常に 3%よりはるかに小さいため、これは TTC にとっては問題ではなく、乾燥したトリウムフィルムの場合のみです。

Sweden

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site for TTC has been established in the city of Lund. The site imports the starting material $^{227}\text{ThCl}_4$ on a regular basis from Norway. Lund manufactures TTCs for local patient treatment, and for shipment from Sweden to other countries, e.g. The Netherlands, UK and Finland. In connection with the production of TTC, the Swedish Inspektionen för Strategiska Produkter (Inspectorate for Strategic Products, an official national inspectorate), has issued a letter to Bayer where they conclude that the Dual use directive does not imply export regulations on thorium-227, see Refs. [7,8].

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

In Sweden, a local manufacturing site for TTC was established at Lund (university hospital). The existing broadscope license they held was deemed as sufficient by the authorities. No questions have been raised concerning handling and use of thorium-227 in Sweden. The authorities have rather focused on handling of α -emitters in general, partly based on the needs for ^{227}Th and partly based on experience from handling of ^{223}Ra . All dialogue with the authorities was managed locally by the CMO with support provided by Bayer. As for export of TTCs to other European countries, the topic of export license due to the Dual use directive was discussed between Bayer and the relevant Swedish authorities. It was concluded that an export license was not required, as mentioned above.

スウェーデン

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

ルンド市に TTC の生産拠点を開設しています。このサイトは、ノルウェーから定期的に出発原料 $^{227}\text{ThCl}_4$ を輸入しています。ルンドは、地元の患者治療用、およびスウェーデンから例えばオランダ、イギリス、フィンランドといった他の国への出荷用の TTC を製造しています。TTC の製造に関連して、スウェーデンの Inspektionen för Strategiska Produkter（公式の国家検査官である Strategic Products の検査官）はバイエルに書簡を発行し、二重用途品目に対する規制はトリウム 227 の輸出規制を意味しないと結論付けています。参照[7,8]を参照してください。

今日の管轄当局との交流に基づく結論

スウェーデンでは、TTC の現地製造拠点がルンド（大学病院）に設立されました。彼らが保有していた既存の広域ライセンスは、当局によって十分であると見なされました。スウェーデンでのトリウム 227 の取り扱いと使用に関して質問は出されていません。当局は、一部は ^{227}Th のニーズや ^{223}Ra の取り扱いの経験に基づいて、一般的に α 放出核種の取り扱いに焦点を合わせています。当局とのすべての対話は、バイエルの支援を受けて CMO によってローカルで管理されました。他の欧州諸国への TTC の輸出に関しては、二重用途品目に対する規制による輸出許可のトピックがバイエルと関連するスウェーデン当局の間で議論されました。上記のように、輸出許可は不要であると結論付けられました。

UK

Tasks and scope of Thorium-227 use

Production site for TTC has been established in the city of Southampton. The site imports the starting material $^{227}\text{ThCl}_4$ from Norway. TTCs for patient treatment are provided to other sites in the UK, e.g the Royal Free Hospital in London.

Conclusion based on interactions with competent authorities as of today

In the UK, the manufacturing site in Southampton (license scope for handling and storage of ^{227}Th is 3000 MBq) and the Royal Free Hospital in London contacted the competent authorities and were granted license for ^{227}Th handling in addition to existing licenses, including the license for handling ^{223}Ra . The main challenges encountered in the UK was local environmental impact assessments, being very site specific and time-consuming. All dialogue regarding licenses and environmental assessment was managed locally by the CMOs with support provided by Bayer.

英國

Thorium-227 の使用のタスクと範囲

TTC の生産拠点がサウサンプトン市に設立されました。このサイトは、ノルウェーから出発材料 $^{227}\text{ThCl}_4$ を輸入しています。患者治療用の TTC は、英国の他のサイト、たとえばロンドンの Royal Free Hospital に提供されています。

今日の管轄当局との交流に基づく結論

英国では、サウサンプトンの製造拠点 (^{227}Th の取り扱いと保管のライセンス範囲は 3000 MBq) とロンドンの Royal Free Hospital が管轄当局に連絡し、 ^{223}Ra の取扱いを含む既存のライセンスに加えて ^{227}Th の取り扱いのライセンスを付与されました。英国で直面した主な課題は、地域の環境影響評価であり、非常にサイト固有のため時間がかかりました。ライセンスと環境アセスメントに関するすべての対話は、バイエルの支援を受けて CMO によってローカルで管理されました。

Germany

In Germany, multiple TTC-related activities are currently on-going. Bayer has for several years been doing pre-clinical studies at two different locations in Germany. Clinical studies with TTC are also being planned, and most significantly the set-up of a production site for TTC to supply the European market is currently in progress. The German authorities have defined ^{227}Th as a medical nuclide similar to ^{223}Ra , so setting up sites and obtaining licenses has been comparable to setting up sites for ^{223}Ra . However, the one area that has been challenging has been export of TTCs or other ^{227}Th containing compound to countries outside the EU (e.g. Norway). The Dual-use Directive described earlier is unclear on the status of ^{227}Th , and the German authorities have, unlike the Swedish, concluded that it currently falls under export regulations of the Dual-use Directive. An initiative to clarify this matter has been initiated but changing an EU directive is a cumbersome process. Thus we currently are able to work with TTCs in Germany without specific restrictions, although export to non-EU countries is more challenging than anticipated due to the required paperwork.

ドイツ

ドイツでは、現在、複数の TTC 関連の活動が進行中です。バイエルは数年間、ドイツの 2 つの異なる場所で前臨床試験を行ってきました。TTC による臨床試験も計画されており、最も重要なこととして、TTC を欧州市場に供給するための生産拠点の設立が現在進行中です。ドイツ当局は、 ^{227}Th を ^{223}Ra と同様の医療用核種と定義しているため、生産拠点の設立とライセンスの取得は、 ^{223}Ra の生産拠点の設立と同等です。ただし、課題となっている分野の 1 つは、TTC またはその他の ^{227}Th 含有化合物の EU 以外の国（ノルウェーなど）への輸出です。前述のデュアルユース品目に対する規制は ^{227}Th の位置づけについて不明確であり、ドイツ当局はスウェーデンとは異なり、現在デュアルユース品目に対する規制の輸出規制に該当すると結論付けています。この問題を明確にするための取り組みが開始されましたが、EU 指令の変更は面倒なプロセスです。したがって、EU 以外の国への輸出は、必要な事務処理のために予想よりも困難ですが、現在、ドイツ国内においては特別な制限なしに TTC を取り扱うことができます。

Other countries

Currently, clinical trials for TTC are being planned in a number of other countries. Interactions with competent authorities in these countries are yet in a very early phase, so no clear assessment on ^{227}Th is available as of now, but currently the legal status of ^{227}Th does not seem to restrict the import, handling and

use more than ordinary medical nuclides.

Summary

This note summarises the legal situation for ^{227}Th globally. As the wording of the IAEA documents typically used as a basis for national regulations is somewhat unclear, there is room for a number of different interpretations. This means that the case of ^{227}Th is reviewed by national competent authorities in each country individually. Whether it will be possible to harmonise the national regulations or interpretations is for the time being an open question. However, in the two cases where thorium-227 has been assessed as a medical nuclide by national authorities, both the US NRC and the Norwegian DSA concluded that ^{227}Th made from ^{227}Ac is to be considered as a by-product, not source material.

In addition, it is worth noting that in the other countries where ^{227}Th is currently being handled, which include Netherlands, Sweden, Germany, UK and Finland, the interpretation by the national authorities seems implicitly to classify ^{227}Th as a regular radioactive nuclide for medical purposes, by the license requirements. In addition, the countries currently planning to join the clinical trials of TTC have not raised any concern related to the legal status of ^{227}Th .

他の国々

現在、TTC の臨床試験は、他の多くの国で計画されています。これらの国の管轄当局とのやり取りはまだ非常に初期段階であるため、現時点では ^{227}Th に関する明確な評価はありませんが、現在 ^{227}Th の法的位置づけとしては、通常の医療用核種よりも輸入、取り扱い、使用を制限していないようです。

概要

この注記は、世界の ^{227}Th の法的状況をまとめたものです。国内規制の基礎として通常使用される IAEA 文書の文言はやや不明確であるため、さまざまな解釈の余地があります。これは、 ^{227}Th のケースが各国の管轄当局によって個別にレビューされることを意味します。国の規制や解釈を調和させることができかどうかは、当面は未解決の問題です。しかし、トリウム 227 が国の当局によって医療核種として評価された 2 つのケースでは、米国 NRC とノルウェーDSA の両方が、 ^{227}Ac から作られた ^{227}Th は、原料物質ではなく副生成物と見なされると結論付けました。

さらに、オランダ、スウェーデン、ドイツ、英国、フィンランドなど、 ^{227}Th が現在取り扱われている他の国では、各国当局による解釈により、ライセンス要件においては ^{227}Th が医療目的の通常の放射性核種として暗黙的に分類されているように見えることは注目に値します。さらに、現在 TTC の臨床試験への参加を計画している国々は、 ^{227}Th の法的地位に関する懸念を提起していません。

References³

- [1] Tech document from IAEA to be published; outcome of meeting “EVT1805039/Technical Meeting on the Production of Alpha Emitters and Radiopharmaceuticals”, Dec 9-13 2019, Vienna, Austria
- [2] Letter from DSA to Bayer, dated 06.03.2019 (Original, in Norwegian)
- [3] Translated version of Letter from DSA (translated by external consultant at Bayer’s request)
- [4] *Background information on ^{227}Th discussions with US-NRC (and more)*, H. Gausemel, J. Gay and S. Gleason, 05.01.17
- [5] *Note on composition of dry thorium-227 film*, H. Gausemel, 08.03.17
- [6] <https://www.nrc.gov/docs/ML1919/ML19197A327.pdf>
- [7] Letter from ISP to Bayer, dated 17.03.2020 (Original, in Swedish)
- [8] Translated version of Letter from ISP (translated by external consultant at Bayer’s request)

³ Some of these references are internal Bayer documents and are available upon request.

日本語は研究班による仮訳

<参考 2>

Logo DSA
Radiation

Norwegian
and Nuclear Safety Authority

Stamp: Received 12 March 2019

Bayer AS
P.O. Box 193
1325 Lysaker

Ref.:
17/00647-14 / 325.2

Date:
06.03.2019

Assessor:
Jan Frede Unhjem

Enquiry regarding classification of thorium-227

We refer to the enquiry about clarification of the medical use of thorium-227. According to the cover letter of 28.01.2019 from Bayer, the nuclide thorium-227 is routinely produced at IFE [*Institute for Energy Technology, Kjeller, Norway*] via decay of actinium-227 for use in research and in cancer therapy as an alpha-emitting nuclide bound to targeting conjugates.

As long as thorium-227 is derived from actinium-227 (which is not a "source material" according to IAEA's definition), we do not consider thorium-227 to be so either. In this particular context it is also our understanding that actinium-227 and thorium-227 will not be regulated by the atomic energy law, but rather by the radiation safety regulations.

Based on the information provided, the Norwegian Radiation and Nuclear Safety Agency considers thorium-227, produced via decay of actinium-227, to be an alpha-emitting nuclide for medical use in line with radium-223.

トリウム 227 の分類に関するお問い合わせ

トリウム 227 の医療利用の明確化についての問い合わせにお答えします。バイエルからの 2019 年 1 月 28 日のカバーレターによると、トリウム 227 核種は、標的複合体に結合したアルファ線放出核種として、研究や癌治療で利用するために、アクチニウム 227 の壊変によって IFE [エネルギー技術研究所、ノルウェー、ケラー] で日常的に生産されています。

トリウム 227 がアクチニウム 227 (IAEA の定義によると「原料物質」ではない) に由来する限り、トリウム 227 もうだとは考えていません。この特定の文脈において、アクチニウム 227 とトリウム 227 は原子力法ではなく、放射線安全規制によって規制されることも私たちの理解です。

提供された情報に基づいて、ノルウェーの放射線および原子力安全庁は、アクチニウム 227 の壊変によって生成されたトリウム 227 を、ラジウム 223 と同様、医療用のアルファ線放出核種であると見なしています。

Kind regards

Ingrid Espe Heikkilä
Section leader

Jan Frede Unhjem
Senior adviser

Copy: Harald Dugstad, Bayer AS
Jørgen Borrebæk, Bayer AS
Håvar Gausemel, Bayer AS

Postal address:
UNBANOKK
P.O. Box 329 Skøyen NO-0213
Oslo, Norway
T +47 67 16 25 00
01 00494
F +47 67 14 74 07

Office:
Grini næringspark 13, 1361
Østerås, Norway
dsa.no
dsa@dsa.no

Swift address:
Bank account:
8276 01 00494
IBAN: NO76 8276
Org.no: 867 668 292

<参考3>

Oslo, 08.03.2017

Note on composition of dry thorium-film

Håvar Gausemel, Bayer AS

乾燥トリウムフィルムの組成に関する注釈
ホーヴァル ガウスマエル AS

Introduction

In connection with the TTC-project, the composition of the dry thorium-film has been discussed. The main reason for this interest is the regulation on handling of fissile material in the Netherlands, where thorium is regarded as fissile material. The limit for handling such material without a special license is maximum 3 % by weight, which means that there is a need to justify whether or not the dry thorium-film is within this limit or not.

前書き

TTC プロジェクトに関連して、乾燥トリウムフィルムの組成が議論されている。この関心の主な理由は、トリウムが核分裂性物質とみなされるオランダにおける核分裂性物質の取り扱いに関する規制である。特別なライセンスなしでそのような材料を扱うための制限は、最大で重量 3%であり、これは乾燥したトリウムフィルムがこの制限内にあるかどうかを正当化する必要があることを意味する。

The composition of the dry thorium film containing ^{227}Th has not been determined in detail. What is known, is the activity of the ^{227}Th , which can be used to deduce the amount of thorium present. In addition, determination of the chloride content has been attempted, and the result was that the content was less than 0.5 mg. However, if chloride is present in excess compared to ^{227}Th , there must be a counter-ion, a common cation like Na, Mg, K or Ca, to name the most likely candidates.

^{227}Th を含有する乾燥トリウムフィルムの組成は詳細には確かめられていない。知られていることとしては、 ^{227}Th の放射能であり、これは存在するトリウムの量を推測するために使用することができる。また、塩化物含量の測定が試みられ、その結果、含量は 0.5mg 未満であった。しかし、塩化物が ^{227}Th と比較して過剰に存在する場合、最も可能性の高い候補を挙げるには、Na、Mg、K または Ca のような一般的な陽イオンである対イオンが存在する必要があります。

ICP-MS

To investigate this, ICP-MS measurements have been performed on the metal ions in a cold sample, i.e. a sample made in the same way and with the same chemicals as the normal solution, except for ^{227}Th which was not added. The 10 ml solution is therefore identical to the normal thorium-solution prior to evaporation to dry film. The cations found in solution ought therefore to be the same as the cations found in the dry film except for the cases where the chloride is volatile. The ICP-MS measurements were done at Karlsruhe Institute of Technology, Germany, and the results are included in Appendix 1.

ICP 質量分析法

これを調べるため、ICP 質量分析測定は、コールドサンプル、すなわち通常の溶液と同じ方法で作られ、同じ化学物質であるサンプル内の金属イオンに対して行われた。これは添加されなかった ^{227}Th にも同様に期待される。従って、10 ml 溶液は乾いたフィルムに蒸発する前の通常のトリウム溶液と同一である。つまり、溶液の中で見つかった陽イオンは、塩化物が揮発性である場合を除いて、乾燥膜に見られる陽イオンと同じであるはずである。ICP 質量測定はドイツのカールスルーエ工科大学で行われ、その結果は付録 1 に含まれています。

Calcium

Based on the ICP-MS results, one only need to include the results for calcium, Ca, as the content of Ca is fairly high, 2276 µg/l. It is well-known that the corresponding chloride, CaCl_2 , is not volatile.

To calculate the mass of the chloride, one may simply take the mass of Ca (40.08 g/mol), divide by the molar mass to obtain the number of moles, multiply by 2 to allow for the number of moles of Cl, and multiply by the molar mass of Cl (35.45 g/mol). This gives:

$$2276 \mu\text{g/l} \cdot (2 \cdot 35.45 \text{ g/mol}) / 40.08 \text{ g/mol} = 4026 \mu\text{g/l of Cl}$$

In total, the mass of CaCl_2 is therefore $(2276 + 4026) \mu\text{g/l} = 6302 \mu\text{g/l}$

Thus, in a 10 ml solution there will be 63.02 μg of CaCl_2 .

カルシウム

ICP 質量測定の結果に基づき、Ca の含有量が 2276 $\mu\text{g/l}$ とかなり高いため、カルシウムの結果のみを含める必要があります。同様の塩化物である CaCl_2 は揮発性でないことはよく知られている。塩化物の質量を計算するには、単に Ca(40.08 g/mol)の質量を取り、モル質量で割ってモル数を求め、2 を掛けて Cl のモル数を求め、そして Cl のモル質量(35.45g/mol)を掛けるだけです。これは以下の通りとなります。

$$2276 \mu\text{g/l} \cdot (2 \cdot 35.45 \text{ g/mol}) / 40.08 \text{ g/mol} = 4026 \mu\text{g/l}$$

したがって合計で CaCl_2 の質量は、 $(2276 + 4026) \mu\text{g/l} = 6302 \mu\text{g/l}$

つまり、10 ml 溶液では、 CaCl_2 の 63.02 μg があります。

Thorium

As for ^{227}Th , a maximum of 100 MBq is stored as dry film. 100 MBq corresponds to:

$$A = \lambda N; \text{ where } \lambda = \ln(2)/t_{1/2}$$

$$N = t_{1/2} A / \ln(2) = 18.68 \text{ days} \cdot 24 \text{ hours/day} \cdot 3600 \text{ s/hour} \cdot 100 \text{ MBq} / \ln(2) = 2.33 \cdot 10^{14}$$

The number of moles (M) is: $N/N_A = 2.33 \cdot 10^{14} / 6.022 \cdot 10^{23} = 0.388 \text{ nmol}$

The mass (m) is given as: $M \text{ m}_{\text{mol}} = 0.388 \text{ nmol} \cdot 227 \text{ g/mol} = 88.0 \text{ ng}$

As for thorium chloride, ThCl_4 , four times as many moles of chloride as thorium will be present, so the weight of ThCl_4 will be (calculation similar to CaCl_2 above):

$$(88 \text{ ng} + (88 \text{ ng} \cdot (4 \cdot 35.45 \text{ g/mol}) / 227 \text{ g/mol}) = 143 \text{ ng}$$

トリウム

^{227}Th に関しては、最大 100 MBq が乾燥膜として保存されます。100MBq は以下に相当します;

$$A = \lambda N; \text{ここで } \lambda = \ln(2)/t_{1/2}$$

$$N = t_{1/2} A / \ln(2) = 18.68 \text{ 日} \cdot 24 \text{ 時間/日} \cdot 3600 \text{ 秒/時間} \cdot 100 \text{ MBq} / \ln(2) = 2.33 \cdot 10^{14}$$

モル(M)数は次のとおりです: $N/N_A = 2.33 \cdot 10^{14} / 6.022 \cdot 10^{23} = 0.388 \text{ nmol}$

質量(m)は次のように与えられます: $M \text{ m モル} = 0.388 \text{ nmol} \cdot 227 \text{ g/mol} = 88.0 \text{ ng}$

塩化トリウム ThCl_4 については、トリウムの 4 倍の塩化物モルが存在するので、 ThCl_4 の重量は(上記の CaCl_2 と同様の計算)になります:

$$(88 \text{ ng} + (88 \text{ ng} \cdot (4 \cdot 35.45 \text{ g/mol}) / 227 \text{ g/mol}) = 143 \text{ ng}$$

Composition

Looking at the composition of the dry film, and taking only the three species Th, Ca and Cl into account, thus overestimating the contribution of at least the two first species, the total weight is:

$$(63.02 \mu\text{g} + 0.143 \mu\text{g}) = 63.16 \mu\text{g}$$

The contribution of Th is therefore:

$$0.088 \mu\text{g} / 63.16 \mu\text{g} = 0.0139, \text{ which is } 0.14 \%$$

Thus the composition of the dry film is 0.14 % ^{227}Th .

組成

乾燥したフィルムの組成を見て、3 種の Th、Ca、Cl のみを考慮に入れ、少なくとも 2 つの最初の種類の寄与を過大評価すると、総重量は次のとおりです。

$$(63.02 \mu\text{g} + 0.143 \mu\text{g}) = 63.16 \mu\text{g}$$

したがって、Th の寄与は次のとおりです。

$$0.088 \mu\text{g} / 63.16 \mu\text{g} = 0.0139, \text{ すなわち } 0.14 \%$$

したがって、乾燥フィルムの組成としては ^{227}Th が 0.14% である。

Discussion on validity of result

Based on the cation composition determined by ICP-MS, the contribution from ^{227}Th is less than 0.15 %. This contribution is significantly lower than the limit of 3 % by weight for fissile material. The sample analysed is expected to be representative for the typical solution used for production of dry thorium-film, and due to the results, a deviation of up to 20 times in the calcium concentration would be acceptable when looking at the weight limit for fissile material. As the procedure for thorium-film production is standardised, there is no reason to expect such deviations.

結果の妥当性に関する検討

ICP 質量分析によって確認された陽イオンの組成に基づくと、 ^{227}Th からの寄与は 0.15%未満である。この寄与は、核分裂性物質に対する重量 3%の制限よりも大幅に低い。分析されたサンプルは、乾燥トリウムフィルムの製造に使用される典型的な溶液の代表的なものであり、その結果、核分裂性物質の重量制限からするとカルシウム濃度の最大 20 倍の偏差は許容されるであろう。トリウムフィルムの生産の手順が標準化されているので、そのような偏差が予想される理由はありません。

Conclusion

The conclusion on the composition of the dry thorium-film is that it will contain 0.14 % ^{227}Th by weight. This is well below the limit of 3 % for permissible handling of fissile material.

結論

乾燥トリウムフィルムの組成に関する結論は、それが重量で 0.14% の ^{227}Th を含むこととなります。これは核分裂性物質の取扱いが許容される 3% の限度を大きく下回っています。

Appendix 1 ICP-MS results

Table1 ICP-MS results. Complete results (including blanks) are available. The relevant column is the column labelled “Kald_Th_3M HCL”, giving the concentration of the ion in $\mu\text{g/l}$.

付録 1 ICP 質量分析結果

表 1 ICP 質量分析測定の結果。完全な結果（ブランクを含む）が利用可能です。関連する欄は「Kald_Th_3M HCL」とラベル付けされた欄で、 $\mu\text{g/l}$ のイオン濃度となっています。

μg/L	IDL	SDL	Kald_Th_3M HCL	RSD [%]
Li	0,005	0,186	0,335	18,42
B	2,209	47,62	84,28	18,83
Na	2,568	51,35	<D.L.	
Mg	0,064	18,81	311,6	2,01
Al	0,300	1,664	77,63	0,71
K	2,694	53,87	<D.L.	
Ca	17,15	68,59	2276	1,00
Ti	0,052	36,53	100,4	12,12
V	0,046	69,73	269,9	8,61
Cr	0,051	262,1	455,0	19,21
Mn	0,005	0,481	4,099	3,91
Fe	6,516	46,65	<D.L.	
Co	0,005	0,088	<D.L.	
Ni	0,011	0,991	26,42	1,25
Cu	0,017	0,346	3,130	3,70
Zn	0,233	4,664	<D.L.	
As	0,027	15,98	155,2	3,43
Se	0,328	4,901	<D.L.	
Rb	0,004	0,073	<D.L.	
Sr	0,009	0,144	<D.L.	
Y	0,001	0,062	<D.L.	
Zr	0,002	0,106	0,541	6,57
Nb	0,001	0,020	<D.L.	
Mo	0,006	0,077	1,020	2,52
Ru	0,001	0,018	<D.L.	
Rh	0,007	0,000	<D.L.	
Pd	0,001	0,020	<D.L.	
Ag	0,001	0,011	<D.L.	
Cd	0,002	0,048	<D.L.	
Sn	0,003	0,147	0,738	6,63
Sb	0,001	0,020	<D.L.	
Cs	0,002	0,001	<D.L.	
Ba	0,003	1,302	<D.L.	
La	0,001	0,012	0,018	24,77
Ce	0,001	0,068	0,285	7,97
Pr	0,001	0,002	0,006	12,08
Nd	0,001	0,018	<D.L.	
Sm	0,001	0,024	<D.L.	
Eu	0,001	0,003	<D.L.	
Gd	0,001	0,005	<D.L.	
Tb	0,001	0,002	<D.L.	
W	0,001	0,010	0,061	5,43
Os	0,001	0,020	<D.L.	
Ir	0,001	0,014	<D.L.	
Pt	0,001	0,020	<D.L.	
Au	0,001	0,020	<D.L.	
Tl	0,001	0,075	0,189	13,42
Pb	0,004	0,414	7,406	1,86
Bi	0,001	0,011	0,041	9,17
Th	0,001	0,919	7,722	3,97
U	0,001	0,013	<D.L.	
Ra-226	0,001	0,004	<D.L.	
Ac/Th-227	0,001	0,004	<D.L.	

日本語は研究班による仮訳

<参考4>

A brief translation from Swedish to English of letter from the Inspectorate for Strategic Products
戦略製品担当監察官からの手紙のスウェーデン語から英語への簡単な翻訳

Executive officer: Linda Hinäs

2020-03-17

Bayer AS
Drammensveien 283
N-0283 Oslo

Product request for a medical product containing thorium-227

トリウム 227 を含む医療製品の製品要求

Background

Bayer AS has on 10 October 2019 submitted a product request regarding a medical product containing thorium-227 to the Inspectorate for Strategic Products ("Inspektionen för strategiska produkter, ISP). The company's assessment is that the product is not classified in accordance with Annex I to Council Regulation (EC) No 428/2009 (updated by EU 2019/2199) and that it is therefore not subject to authorization requirements.

背景

バイエル AS は 2019 年 10 月 10 日、トリウム 227 を含む医療製品に関する製品要求を戦略製品検査官 (Inspektionen för strategiska produkter, 以下 ISP) に提出しました。同社の評価は、製品が理事会付則 (EC)No 428/2009(EU 2019/2199 によって更新)に附属書 I に従って分類されていないため、承認要件の対象ではないということです。

Statement

The ISP considers that the medical product containing thorium-227 is not classified in accordance with Annex I to Council Regulation (EC) No 428/2009. The product is thus not covered by export authorization requirements under Article 3 (1) of the said Regulation.

This means that export of the product described in the product request containing thorium-227 can be carried out without an export authorization in accordance with Article 3 (1) of the said Regulation.

However, the ISP would point out that, if certain conditions are met, the ISP may decide that a product which is not subject to authorization requirements under Article 3 (1) of the said Regulation, shall still be subject to export authorization requirements under Article 4 of this Regulation, so-called catch-all.

In addition, special legislation may apply when exporting to certain destinations, for example countries that are subject to UN or EU embargo or sanctions. For more information on current embargo and sanctions, please refer to the ISP website. ISP recommends that you contact ISP for a statement in advance before any export to these countries takes place.

陳述

ISP は、thorium227 を含む医療製品は、理事会付則(EC)No 428/2009 への附属書 I に従って分類されていないと考えています。したがって、製品は、上記の規制の第 3 条(1)に基づく輸出承認要件の対象ではありません。

これは、トリウム 227 を含む製品要求に記載された医療製品の輸出が、当該付則の第 3 条(1)に従った輸出許可なしに行われることを意味します。

しかし、ISP は、もし特定の条件が満たされた場合、ISP は、当該付則の第 3 条(1)に基づく承認要件の対象ではない製品は、この付則の第 4 条、いわゆる全品目輸出管理制度に基づく輸出承認要件の対象となることを決定することができると指摘しています。

また、特定の目的地(例えば、国連や EU の禁輸措置または制裁の対象国)に輸出する場合、特別な法律

が適用される場合があります。現在の禁輸措置および制裁の詳細については、ISP のウェブサイトを参照してください。ISP では、これらの国への輸出が行われる前に、事前に ISP に連絡して意見を求めるをお勧めします。

Stefan Villa
Director PDA

日本語は研究班による仮訳

<参考5>



UNITED STATES
NUCLEAR REGULATORY COMMISSION
WASHINGTON, D.C. 20555-0001

August 22, 2019

Shaemus Gleason
Global Radiopharmaceutical Strategic
Operations Leader
Pharmaceuticals Division
Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.
Oncology SBU
Whippany, NJ 07981

SUBJECT: LICENSING OF TH-227 CHLORIDE

Dear Mr. Gleason:

Thank you for meeting with the U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC) staff concerning Bayer's Thorium-227 (Th-227) chloride treatment (TTC) last July. The purpose of our meeting was to obtain additional information regarding the Th-227 used to produce TTC, and the proper application of NRC requirements under the Atomic Energy Act of 1954, as amended (AEA) and NRC regulations with regard to this material, specifically, whether it constitutes "byproduct material" or "source material." We discussed targeted alpha therapy, the TTC manufacturing and administration processes, and radiation protection information for TTC.

件名：塩化トリウム-227のライセンス

グリーソン様：

昨年7月にバイエルの塩化トリウム-227 (Th-227) 療法 (TTC) について、米国原子力規制委員会 (NRC) のスタッフとお会いしていただきありがとうございます。私たちの会議の目的は、TTCの製造に使用されるTh-227に関する追加情報、およびこの物質が特に「副生成物物質」または「原料物質」のいずれの性質を有するかに関する、改正 (AEA) 及びNRC規制としての1954年の原子力法に基づくNRC要件への適切な適用について情報を取得することでした。私たちは、標的アルファ療法、TTCの製造および管理プロセス、およびTTCの放射線防護情報について議論しました。

The definition of byproduct material under AEA § 11e.1 includes "any radioactive material (except special nuclear material) yielded in or made radioactive by exposure to the radiation incident to the process of producing or utilizing special nuclear material." Because Th-227 is expressly a decay product of material produced in a nuclear reactor, this material falls squarely within this definition, and therefore constitutes byproduct material under the AEA and NRC regulations. Therefore, Th-227 in TTC would be licensed as byproduct material under Title 10 of the *Code of Federal Regulations* (10 CFR), Parts 30 and 35 or equivalent NRC Agreement State provisions for animal and bench research and for medical use. We previously communicated this information verbally subsequent to Bayer's visit in July 2018. Per your request, we are providing this response in writing to facilitate licensing of TTC at your clinical

trial sites.

AEA§11e.1に基づく副生成物質の定義には、「特殊な核物質の製造または利用のプロセスに付随する放射線照射によって生成された、または放射化した放射性物質（特殊な核物質を除く）」が含まれます。Th-227は明らかに原子炉で生成された物質の壊変生成物であるため、この物質はこの定義にまさに該当し、したがってAEAおよびNRC規制に基づく副生成物質の性質を有します。したがって、TTCのTh-227は、連邦規則集（10 CFR）のタイトル10、パート30および35、または動物および基礎研究並びに医療用途のための同等のNRC協定州の規定に基づいて副生成物として認可されます。2018年7月のバイエルの訪問後、既にこの情報を口頭で伝えました。ご要望に応じて、臨床試験サイトでのTTCのライセンス供与を容易にするために、この回答を書面で提供します。

In accordance with 10 CFR 2.390 of the NRC's "Agency Rules of Practice and Procedure," a copy of this letter will be available electronically for public inspection in the NRC Public Document Room or from the Publicly Available Records component of NRC's Agencywide Documents Access Management System (ADAMS). ADAMS is accessible from the NRC Web site at <https://www.nrc.gov/reading-rm/adams.html>. If you have any questions please contact myself or Said Daibes, Ph.D. at Said.DaibesFigueroa@nrc.gov or (301) 415-6863.

NRCの「機関の慣行および手順の規則」の10CFR 2.390に従って、この書簡のコピーは、NRC公開文書室において、またはNRCの機関全体の文書アクセス管理システム（ADAMS）の公開記録コンポーネントから電子的に一般閲覧が可能です。ADAMSには、NRC Webサイト（<https://www.nrc.gov/reading-rm/adams.html>）からアクセスできます。ご不明な点がございましたら、私自身もしくはSaid Daibes Ph.D.（Said.DaibesFigueroa@nrc.gov）または（301）415-6863までお問い合わせください。

Sincerely,

/RA/

Christian Einberg, Branch Chief
Medical Safety and Events Assessment Branch
Division of Materials Safety, Security, State
and Tribal Programs
Office of Nuclear Material Safety
and Safeguards

SUBJECT: LICENSING OF TH-227 CHLORIDE DATE August 22, 2019

ADAMS Accession No.: ML19197A327

***via email**

OFFICE	MSST	MSST	MSST	OGC	
NAME	SDaibes	CEinberg	LDimmick	AGendelman*	
DATE	7/17/19	8/22/19	7/17/19	8/13/19	

**OFFICIAL RECORD
COPY**

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）
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
(19IA1004) (研究代表者：細野 真)

令和2年度 分担研究報告書
「医療放射線防護の国内実態に関する研究」

研究分担者 山口 一郎 国立保健医療科学院生活環境研究部 上席主任研究官

研究協力者 清水 勝一 兵庫県立粒子線医療センター
田中 鐘信 理化学研究所 仁科加速器科学研究所センター
成田 浩人 一般社団法人 日本放射線治療専門放射線技師認定機構
能登 公也 金沢大学附属病院
鈴木 智和 大阪大学放射線科学基盤機構

研究要旨

【目的】

医療放射線防護の国内における実態を踏まえ、医療現場において法令の適用が課題となっている放射線診療行為について、最新の国際基準にも対応した合理的な放射線防護のあり方を提案し、放射線診療の進歩や医療環境の変化に対応した規制整備に資する。

【方法】

行政機関に相談される事例を中心に、医療現場への視察やインタビュー調査により実態を把握し、国際的な規制動向も踏まえて、合理的な放射線防護のあり方の提案を試みた。課題として対象としたのは、① 2019年度に発出された通知のフォローアップとしての粒子線治療施設での位置決め用X線CT装置の利用、② X線CT装置の遮蔽評価法、③ 自治体による医療機関支援のあり方、である。

【結果及び考察】

1. 粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用における安全の確保

放射線によるソフトエラーのリスクと機器の耐用年数の比較を行うために中性子線量を計算で求めた結果、迷路の出口に近づけると半導体への吸収線量は 1/100 から 1/1,000 程度は小さくなるので 10 年以上の耐久度を期待できると考えられた。

2. 高性能化に対応した X 線 CT 装置の遮蔽評価法の開発

通知に比べて測定値はほぼ安全側であったが、鉛を内側にした場合は、X 線 CT 装置では X 線エネルギースペクトルが硬くなっていることから、鉛の透過割合が現行通知では過小評価になることが効いて、非安全側になっていた。このため、NCRP Report No. 147 の X 線 CT 装置を想定した透過割合を用いるのがより適切であると考えられた。

3. 自治体による医療機関支援のあり方

- (1) 医療法施行規則が改正され、2020年度から、医療機関において医療安全の観点からの放射線安全対策の実施が求められることになった。

【結論】

1. 粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用における安全の確保

- (1) 医療機関で想定されている機器の使用方法で放射線診療従事者や医療機器の安全は確保されうると考えられた。
- (2) 使用開始より 1 年以上が経過し、ハード、ソフトともに重篤なエラーは現在までに確認されていない。今後は運用によるエラー回避にとどまらず、粒子線治療室内に設置される医療機器に対する損傷リスクや許容範囲を明らかにすべく検証を進めていく。
- (3) 移動型 X 線 CT 装置の迷路内退避も、本治療の供給可能量を決定する律速となっているので、今後、放射線診療の最適化のために、より安全評価の定量性を高める必要がある。

2. 高性能化に対応した X 線 CT 装置の遮蔽評価法の開発

壁の透過割合も含めて NCRP Report No. 147 の考え方で放射線安全は確保されうると考えられた。

- (1) 室内に労働者が滞在する場合には人体も遮へい体として働くので、測定ポイントの選定で配慮が必要になりうる。

3. 自治体による医療機関支援のあり方

- (ア) 生殖腺プロテクタの課題、(イ) 放射化した部品を含む医療機器の輸出の課題、
(ウ) 排水管内の線源に由來した放射線量の推計、(エ) 医療従事者の放射線防護、
(オ) 放射線診療における正当性の確保、のそれぞれの課題の整理を試みた。

A. 研究目的

医療放射線防護の国内における実態を踏まえ、医療現場において法令の適用が課題となっている放射線診療行為について、最新の国際基準にも対応した合理的な放射線防護のあり方を提案し、放射線診療の進歩や医療環境の変化に対応した規制整備に資する。

B. 研究方法

行政機関に相談される事例を中心に、医療現場への視察やインタビュー調査により実態を把握し、国際的な規制動向も踏まえて、合理的な放射線防護のあり方を提案する。

厚労科研で医療用リニアックの海外への輸出に向けての関係者の動きを確認し、規制整備上の課題として以下の課題の整理を試みた。

1. 2019年度に発出された通知のフォローアップ
 - (ア) 粒子線治療施設での位置決め用X線CT装置の利用
2. X線CT装置の遮蔽評価法
3. 自治体による医療機関支援のあり方
 - (ア) 生殖腺プロテクタの課題
 - (イ) 放射化した部品を含む医療機器の輸出の課題

(ウ) 排水管内の線源に由來した放射線量の推計

(エ) 医療従事者の放射線防護
(オ) 放射線診療における正当性の確保

本課題の検討では日本診療放射線技師会及び日本放射線公衆安全学会の協力を得た。

本研究のうち質問紙法及びインタビュー調査は、国立保健医療科学院の研究倫理審査委員会から承認を得て実施した (NIPH-IBRA# 12246)。

C. 研究結果

1. 2019年度に発出された通知のフォローアップ
 - (ア) 粒子線治療施設での位置決め用X線CT装置の利用
結果を別紙1で示す。
2. X線CT装置の遮蔽評価法
結果を別紙2で示す。
3. 自治体による医療機関支援のあり方
 - (ア) 生殖腺プロテクタの課題
生殖腺プロテクタの利用は従来から医療機関によって対応方針が異なっており、議論の対象になってきた¹²³。

¹ 石井里枝. 股関節撮影時の生殖腺防護の不必要性

<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902212179594349>

² 中山美保 (JA 北海道厚生連 旭川厚生病院 放射線技術部門) 小児股関節撮影における生殖腺防護の必要性について. 誌上討論「X線診断領域における患者防護衣は必要か」

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110003471582>

³ 濱川裕子, 山口玲子, 大川淳. 女児に対する股関節単純X線正面像撮影における性腺防護の検討. 第28回 日本小児整形外科学会学術集会 2017.12.07 新宿

医療での放射線防護は総合的な観点から考える必要がある。小児股関節撮影での生殖腺防護にも、メリットとデメリットがあり、その比較が必要となる。米国医学物理学会（AAPM）は2019年4月に生殖腺防護ではメリットがデメリットを下回るとして、その利用を控えることを勧告した⁴。

その理由は診断領域では生殖腺への線量が限られることで遺伝性の影響や胎児への影響が事実無視できるからとしている。もっとも、「hereditary effects」以外のアウトカムに关心があるのではないかと考えられた。

また、体表面を覆う防護衣は体内での散乱を防げないとしている。もっとも生殖腺に到達する放射線は体内散乱よりも体外からの散乱線の侵入によると考えられる。

米国放射線学会は、この声明の支持を表明した⁵。一方、米国放射線技師協会は、当初、より検討が必要として慎重な姿勢で

あったが⁶、その後、検討を重ねた結果、考え方を見直し、支持に転じた⁷。

米国放射線防護審議会（NCRP）もパブリックコメントを経て⁸、見解への支持を表明した⁹。

この資料を日本保健物理学会では「生殖腺防護に関するNCRP声明」翻訳ワーキンググループを設置して翻訳する予定となっている¹⁰。

これらの動きを受けて、日本放射線技術学会の小児股関節撮影における生殖腺防護に関する検討班では調査を行っている¹¹。

放射線防護に関するトレードオフなので、メリットとデメリットを比較して判断ができると考えられる。

(イ) 放射化した部品を含む医療機器の輸出の課題

⁴ <https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=468&type=PP¤t=true>

⁵ ACR Endorses AAPM Position on Patient Gonadal and Fetal Shielding
<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/Advocacy-News/Advocacy-News-Issues/In-the-June-8-2019-Issue/ACR-Endorses-AAPM-Position-on-Patient-Gonadal-and-Fetal-Shielding>

⁶ ASRT Board of Directors Provides Update on Gonadal and Fetal Shielding Position
<https://www.asrt.org/main/news-publications/news/article/2019/07/02/asrt-board-of-directors-provides-update-on-gonadal-and-fetal-shielding-position>

⁷ ASRT Statement on Fetal and Gonadal Shielding Jan 12, 2021
<https://www.asrt.org/main/news-publications/news/article/2021/01/12/asrt-statement-on-fetal-and-gonadal-shielding>

⁸ Statement for Review NCRP SC 4-11 DRAFT Statement on Routine Gonadal Shielding of Patients During Abdominal and Pelvic Radiography is ready for review & comment Comment Deadline: July 17, 2020
<https://ncrponline.org/>

⁹ Statement No. 13 – NCRP Recommendations For Ending Routine Gonadal Shielding During Abdominal And Pelvic Radiography (2021)
<https://ncrponline.org/publications/statements/>

<https://ncrponline.org/wp-content/themes/ncrp/PDFs/Statement13.pdf>

¹⁰ <http://www.jhps.or.jp/cgi-bin/info/page.cgi?id=81>

¹¹ <https://www.jsrt.or.jp/data/news/43849/>

これまでに示されていた考え方では、免除レベルを超える放射化物は事実上、輸出が困難としている例がある。

- 大阪大学 核物理研究センター 放射線管理室・放射線取扱主任者 鈴木智和氏による「加速器周辺の放射化とその放射線管理(自然科学研究機構 核融合科学研究所 放射線業務事従者に対する教育訓練) 2017/3/17 H29核融合研教育訓練¹²」

どの程度放射化したら放射化物として扱うべきかが放射線管理上の課題にある。現行規制では、放射化物は放射性汚染物の一種とされ閾値がない。

クリアランス制度の濃度基準は、放射化物であるかどうかを判断するための閾値ではない。このため、検出されたら放射化物の扱いとなりかねない。測定の質をよくすると全てが放射化物となりうる。何故なら、地表でも毎時数ナノシーベルト・レベルの中性子があり、常に放射化物が生成されているからである。従って、コストをかけて測定の質を上げると放射化物が検出されることになる。

輸出するものは廃棄物かどうかも法令適用上のポイントになると考えられる。放射性同位元素等規制法においては、「汚染物の輸出」は規定されていないが、廃棄物だと許可廃棄業者にしか引き渡せない。しかし、輸出が想定される加速器は有効に活用することが想定されており、廃棄物ではない。

一方、放射性物質を含むことからBSS
(国際原子力機関のBasic Safety

Standards) に規定されている免除レベルを超えているならばRIとして輸出するしかないとの考え方がなされていた。

現行法令上も免除レベルを超えていれば、RIとして扱う必要がある。

また、このような放射化物の管理は現実的かとの疑惑があった。放射化物を「密封されていない放射性同位元素」として管理するため、放射化物に含まれる全ての核種の非密封の許可が必要となる。このため、まったく非密封の許可がない施設では許可を得るのがかなり困難との懸念があった。

BSSの免除レベルを超えるか超えないかの判断は放射化物管理上の代表的な核種だけでなく、全ての核種のBSSとの比の和で評価する必要がある。

ここで免除レベルを超えるかどうかは、一定の質を担保して行う必要がある。判定の誤分類が起きないように測定の不確かさを制御する必要がある。この誤りが制御されているのであれば、必ずしも全ての核種で質のよい評価が必要ではなく、一定以上の寄与がある代表的な核種のみで評価すればよいのではないかと考えられた。

また、加速器の輸出の事例について検討した。

加速器の輸出は国策となっており、『協定に基づく支援事業は、粒子線治療装置の海外輸出拡大の効果的な手段の一つであることが、国(経済産業省)により認められ、本年度は補助金が交付されます¹³。』とされていた例や、『タイ王国への粒子線治療装置フルサポート輸出調査事業 報告

¹² <http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~tomokazu/slides-pdf/nifs-2017.pdf>

¹³ <https://www.hibmc.shingu.hyogo.jp/past/news/news34.pdf>

書¹⁴』、磯山 悟朗著『タイの放射光計画の顛末¹⁵』の事例報告があった。

行政機関の見解提示例としては、第3回放射性同位元素等規制法に係る審査ガイド等の整備に関する意見聴取¹⁶があった。

『事前に提示された意見への回答¹⁷』、『その場での追加質問への回答¹⁸』が公開されていた。ここでは、輸出の可否に関して規制庁として判断するものではないとの見解が示されていた。

この課題の類似例として、医療機関内の加速器の移設も輸送時の放射線安全確保の観点では同じ構造であると考えられた。

放射性廃棄物に区分される場合は、放射性廃棄物の輸出¹⁹の扱いを考えることになるが、特定有害廃棄物等の輸出入等の規制に関する法律では、目的で『第一条 この法律は、有害廃棄物の国境を越える移動及びその処分の規制に関するバーゼル条約

(以下「条約」という。) 等の的確かつ円滑な実施を確保するため、特定有害廃棄物

等の輸出、輸入、運搬及び処分の規制に関する措置を講じ、もって人の健康の保護及び生活環境の保全に資することを目的とする。』とされ、定義等で『第二条 この法律において「特定有害廃棄物等」とは、次に掲げる物（船舶の航行に伴い生ずる廃棄物であつて政令で定めるもの並びに放射性物質及びこれによって汚染された物を除く²⁰。）をいう。』とあり、放射性物質はそもそもこの法令の対象外ではあるが、廃棄物の輸出²¹は制限されており、特定有害廃棄物等の輸出入管理²²もなされている。具体的には、告示²³で示されている。

- 輸出貿易管理令別表第二の二一の項で定める廃棄物（平成15年告示第381号【最終改正】令和2年告示第58号）
- 輸出貿易管理令別表第二の二一の二の項で定める放射性同位元素（平成17年告示第334号）
- 輸出注意事項17第34号（H17. 12. 15）
「放射性同位元素の輸出承認について」

14

https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/iryou/downloadfiles/pdf/26fy_kameda_outbound.pdf

15 <http://www.pasj.jp/kaishi/cgi-bin/kasokuki.cgi?articles%2F2%2Fp523.pdf>

16 <https://www.nsr.go.jp/disclosure/committee/yuushikisya/RIGuide/260000035.html>

17 <https://youtu.be/FXi1TdQBAvs?t=9460>

18 <https://youtu.be/FXi1TdQBAvs?t=9152>

19

https://www.meti.go.jp/policy/external_economy/trade_control/02_export/05_nuclear/housyasei.html

20 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=404AC0000000108>

21

https://www.meti.go.jp/policy/external_economy/trade_control/02_exandim/02_haiki/haiki_ex.html

22

https://www.meti.go.jp/policy/external_economy/trade_control/02_exandim/01_basel/index.html

23

https://www.meti.go.jp/policy/external_economy/trade_control/01_seido/03_law/houreiitiran.html

て」（輸出注意事項2019第33号
(R1.7.26)）

一方、IAEAでは『Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material²⁴』を策定しており、医療用加速器の輸入を想定した輸入規制の事例もあった²⁵。

(ウ) 排水管内の線源に由来した放射線量の推計

この課題の背景として、医療機関内の放射線管理測定では排水設備周辺での線量率

の周期的な増加が観察されることがある（図1）。排水設備には放射性物質が集積するために関係者コミュニティで議論されているが²⁶、これまで提案されている評価モデルは排水設備中の水による自己吸収を見込んでいた^{27,28}。

本研究の目的は、I-131を用いた放射線治療病室からのトイレの排水管や排水設備内の線源からの線量を推計することである。

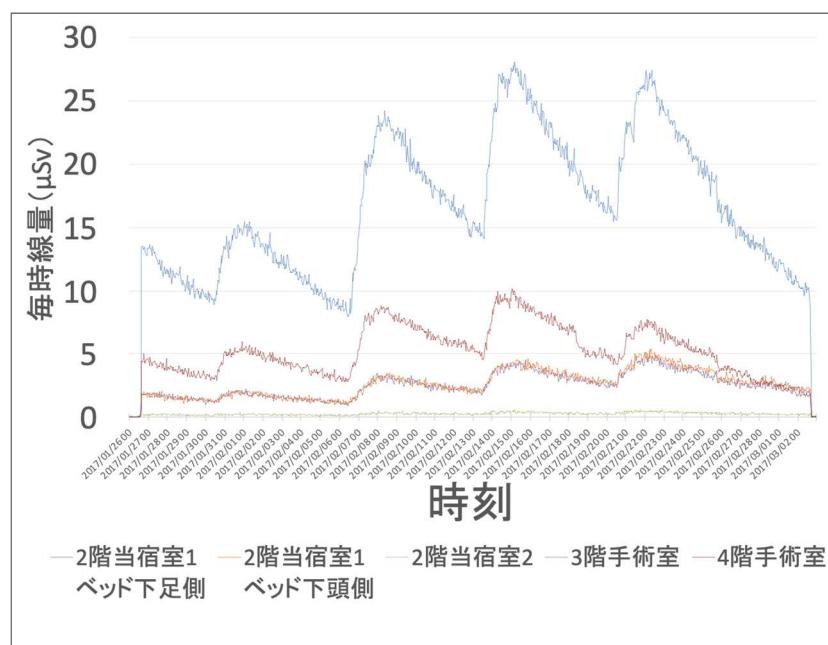


図1 医療機関内で観察された周期的な線量率の変化

²⁴ <https://www.iaea.org/publications/12288/regulations-for-the-safe-transport-of-radioactive-material>

²⁵ https://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2007/september/tradoc_136014.pdf

²⁶

<https://www.researchgate.net/post/For-Ablative-I-131-therapy-is-there-a-well-known-established-value-for-the-percentage-of-I-131-that-adheres-to-pipes-after-patient-excretion>

²⁷ 山本哲夫・木下富士美・草間経二・大場久照;貯留槽からの外部実効線量率の新しい計算方法、日本放射線技術学会雑誌、57(9),1128-1137(2001)。

²⁸ Ichiro Yamaguchi, Hisateru Ohba. Monte Carlo Calculation of External Dose Rate around a Radionuclide Reservoir Tank Using EGS4. Radiation Safety Management 2003, 2(1), 29-32

方法としては、線源として I-131 を考慮し、排水設備周辺の線量を PHITS により計算した。配管の長さ 5m、配管からの距離 1m、流速 50cm/min、排水管への付着は千分の 1、投与量は 1GBq、年間の治療件数は 20 件として計算を試みた。また汚泥処理槽周辺の線量率の推定も試みた。

得られた結果は以下の通りである。

- 排水管を流れる RI に由來した線量は 0.1mSv/y、流速 1cm/min だと、5.6 mSv/y
- 排水管に付着した RI からの線量は 0.2mSv/y
- 汚泥処理槽での線量率は貯留量 1 GBq あたり、 $6.4 \mu\text{Sv}/\text{h}$ で、2mm の鉄板で $5.3 \mu\text{Sv}/\text{h}$ と低下した（図 2）。
- タンクの容量を千分の 1 とすると、25 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ に増加した。

得られた結果から以下のように考察された。

排水管への付着が千分の 1 程度であれば、公衆の線量限度を超えないと考えられた。ただし、ピットなどでの放射性物質の貯留時間や付着量が増えると線量は増加する。サイズが小さい汚泥処理槽の線量率は高くなる可能性がある。

以上から得られた結論は、次の通りである。

I-131 治療施設の排水設備周辺の線量率は高くなる可能性があり、環境モニタリングの実施が推奨される。

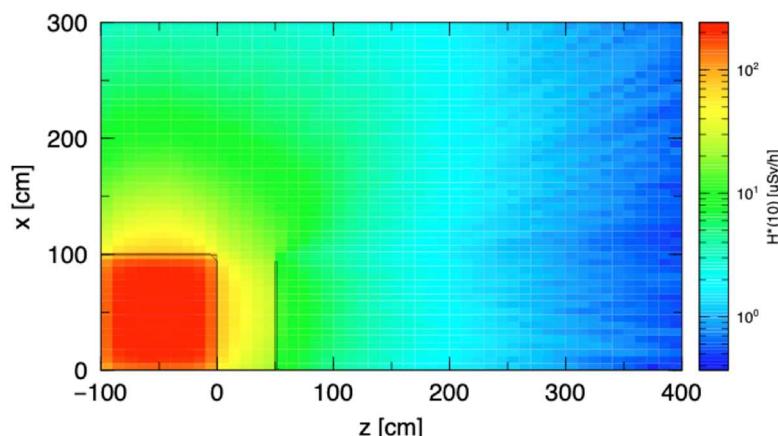


図 2 I-131 を 1 GBq 含む汚泥処理槽周囲の線量率

タンク容量:1m³ で 1 cm の鉄の板を遮へいに用いた場合(Z 軸上で 50 cm の位置)

(エ) 医療従事者の放射線防護

国際原子力機関（IAEA）は、原子力の平和利用に関する役割を担っている国際機関で、核エネルギーや放射線利用の安全を改善し、公衆・労働者・環境への潜在的な害を減らすことを目的としている。IAEAは様々な取り組みを行っているが、加盟国での労働者の放射線防護の取り組みの質を維持・向上させるために、職業放射線防護評価サービス（Occupational Radiation Protection Appraisal Service (ORPAS)）の機会を提供している²⁹。この事業は IAEA が求められている機能や目指すべきゴールに沿って実施されている。ORPASへの参加経験に関しては、労災疾病臨床研究事業費補助金研究令和元年度報告書報告書＜研究課題名＞不均等被ばくを伴う放射線業務における被ばく線量の実態調査と線量低減に向けた課題評価に関する研究に記述されている³⁰。

ORPAS で主に参照される文書は、IAEA General Safety Guide (GSG) -7 によりガイドダンスされる General Safety Requirements (GSR) Part 3 である。

IAEA では、より包括的なレビューとして総合規制評価サービス（Integrated Regulatory Review Service (IRRS)）を提供しており、日本では平成 28 年 1 月 11 日から 22 日の期間に実施され、その後の法令改正などにつながっているが、ORPAS はその対象分野を特化したものとなる。

ORPAS の目的は、自発的に望んだ加盟国

（ホスト国）に対して職業被ばく防護対策に関して客観的な評価を提供し、ホスト国が職業被ばく防護の対策に関して必要な措置を講じているかどうかを判断し、これらの措置が有効に機能し、全般的に最適化されているかどうかを判断するものである。

さらに、国際的なガイドラインに適合するために改善すべきところや良い取り組みであるところを明らかにし、防護の最適化に資するようにし、このような改善を達成するため取りるべき手立てを推奨するとともに、ホスト国での独自の取り組みで他でも参考になると考えられるものを指摘する仕組みである。このプロセスでは、過去に実施された IRRS の結果も参照され、そのフォローアップも行われるが、IRRS とは別の枠組みでの取り組みとなっている。

ORPAS は放射線に関わる全ての種類の事業所や活動を扱い、規制当局だけでなく、エンドユーザー（事業所）やそれらをサポートする技術支援組織（Technical and scientific support Services or Organisations (TSOs)）の全てを対象とする。また、放射線防護に関わる個人モニタリング、作業場モニタリング、助言サービスの全てを対象としている。

ORPAS は、自己評価、放射線防護での安全文化、事業所や放射線防護活動の品質管理システムを促進している。自己評価は Self-Assessment of Regulatory Infrastructure for Safety (SARIS) を活用している。³¹

²⁹ <https://gnssn.iaea.org/main/ORPAS/SitePages/Home.aspx>

³⁰

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_roudou/roudoukijun/rousai/hojokin_00034.html

³¹ <https://www.iaea.org/resources/software/saris>

ORPAS は、国際的枠組みで実施され、各加盟国の放射線安全制度やその適用の違いが配慮される。専門家チームによる活動成果は最終報告書としてまとめられ、そこに改善のための推奨や行動が示されることになる。

ORPAS は機能した取り組みとなっており、このような外部評価の仕組みを利用するにも有用であると考えられることから、自己評価用の質問紙票³²を一部翻訳し、国立保健医療科学院の Web ページ³³にて掲載した³⁴。

(オ) 放射線診療における正当性の確保

部門間の連携や職種間の連携が課題となっており、その課題の解決には、現場でのコミュニケーションの充実が必要であるが、扱うのが困難になっていたと考えられる放射線診療における正当性の確保の考え方の整理を試みた。作成した資料を（エ）と同じく、国立保健医療科学院の Web ページにて掲載した³⁵。

D. 考察

3. 自治体による医療機関支援のあり方

(ア) 生殖腺プロテクタの課題

X線検査時の生殖腺防護の見直しに関する勧告が米国の関係機関から連携してなされていた。当初は関係機関間での見解の不一致もあったが、議論が積み重ねられることで各機関間での合意形成に至っていた。

放射線防護の課題は主観的な価値観も関係するだけでなく立場によって利害が衝突するので、単純にメリットとデメリットを比較するトレードオフ分析だけでは解決が得られない。放射線防護コミュニティ以外も巻き込んだ関係者間での合意形成が挑戦的な課題となる³⁶。

未だに出口が得られていない放射性廃棄物の課題も同様の構造で解決策を模索する必要がある。

(イ) 放射化した部品を含む医療機器の輸出の課題

海外では中古の医療用加速器が流通している実態があり、資源の有効利用の観点か

³² <https://gnssn.iaea.org/main/ORPAS/questionnaires/SitePages/Home.aspx>

³³ <https://www.niph.go.jp/soshiki/09seikatsu/EMA/radiation/>

³⁴ https://www.niph.go.jp/soshiki/09seikatsu/EMA/radiation/pdf/orpas_module.pdf

³⁵ https://www.niph.go.jp/soshiki/09seikatsu/EMA/radiation/pdf/justification_jart.pdf

³⁶ 2018年9月28日 第7回医療放射線の適正管理に関する検討会

○大井参考人 大井です。先ほどの説明の中でフットスイッチといろいろあったと思うのですけれども、患者さんが被ばくするのは、動けば撮影回数がふえて、ふえてくるという問題があると思うので、それをどう抑えるかということの一つだったと思うのです。ただ、先生方や技師の方たちが中に入られると、またそれも被ばくすることになったりする。イギリスのNICEなどでは医療を評価していくこと、國民も参加してAll.Canというプロジェクトの中では、例えば子供たちが動かないでいられる方法はないかということで、CTの中にフィルムでジャングルの絵を書いてたりして、子供が楽しんでその時間を過ごせるようにしようとか、違った形の工夫に取り組まれて、そこに國民の目線が入ってくる、子供の目線が入ってくるということがあると思うので、患者の被ばくができるだけ抑えていく、あるいは医療者の被ばくを避けていくということの中で、ぜひそういういた、もっと総合的な議論の中で検討をいただけたらと思いました。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000209711_00004.html

らリスクベースでの規制適用が望まれると考えられる。

一方、医療用サイクロトロンを含む加速器の廃止措置に関して、ISO標準化計画が進行中となっており（CIB投票（Committee Internal Ballot：委員会内投票）の依頼を各国に送付：投票期間：2021年1月16日～4月10日）、日本原子力学会のISO/TC85国内対策委員会で対応を模索している（日本放射線安全管理学会が対応する見込みとなっている）³⁷。

医療用サイクロトロンの設置や廃止は日本が先行しており、この分野でも世界に貢献する必要がある。

（ウ）排水管内の線源に由來した放射線量の推計

放射線診療が集中化すると課題が顕在化する可能性がある。また、地域での集積では下水処理場への集積が原子力事故後に顕在化した。

下水処理場への集積は医療利用に伴う計画被ばくの扱いになるので、医療側は排出者責任として安全確保や説明責任を果たす必要がある。この課題でも医療機関間の連携が必要となりうるので、必要に応じて行政が介入することが求められるかもしれない。

（エ）医療従事者の放射線防護

医療法と労働安全衛生法のそれぞれによる管理がなされており、それぞれ保健所と

労働基準監督署が分担して業務を行っているが、保健所が行う医療機関への立入検査の業務では従来から、医療法第15条、第17条、第20条の規定なども勘案し、医療法以外の規定でも、病院の管理と密接な関係のあるものは、立入検査の対象とされ、その遵守が促され、医療機関側の対応が不十分な場合には行政指導を行い、さらなる対応は、担当部署に委ねることとされていた。

労働基準監督署と都道府県等（保健所）との連携が想定されている例としては、眼の水晶体の被ばく限度の見直し等に関する検討会での議論がある。ここでは、以下のような資料が提示されていた。

『また、労働基準監督署で、「医療現場において年20mSv超～50mSvの被ばく労働者がいる旨の情報」を把握した場合には、原則として労働基準監督署から都道府県等（保健所）に情報提供を行い、都道府県等（保健所）は、医療法に基づく立入検査等の際に、当該情報提供も踏まえ病院・診療所に指導を行い、結果等を適宜、労働基準監督署に情報提供を行う。このように、労働基準監督署と都道府県等（保健所）は、医療機関で医師等が適切に業務遂行できるよう連携を図ることが望ましい。』³⁸』

検討会での検討を経て、保健所と労働基準監督署の連携に関する通知が発出された。

³⁷ 日本産業標準調査会（経済産業省に設置されている審議会）からの付託を受けて、国内審議団体としてISO（International Organization for Standardization：国際標準化機構）の技術委員会TC85（Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection）の標準化活動対応を行っている。

³⁸ https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_06824.html

- 厚生労働省医政局地域医療計画課長通知「放射線障害防止対策に係る都道府県労働局との連携について」（医政地発0128第4号 令和3年1月28日）³⁹
- 厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課長通知「放射線障害防止対策に係る都道府県等衛生主管部局との連携について」（基安労発 0128 第1号 令和3年1月28日）⁴⁰

放射性同位元素等規制法では報告義務のある計画外被ばくを制度化しているが、計画的な業務の範囲内で何らかの逸脱があり診療用X線の利用において線量限度を超えた場合は、この規定の想定外としているように見受けられる。

これに対して海外ではIVRに従事する医療従事者の眼の水晶体の等価線量が年間で20 mSvを超えた場合などでも、法令に違反する逸脱事例として、国際原子力事象評価尺度（International Nuclear Event Scale : INES）のレベル2に該当すると判断

し、IAEAに報告すると共に⁴¹⁴²⁴³⁴⁴⁴⁵、詳細な調査がなされている例がある⁴⁶。

日本では実態把握も十分ではないと考えられ、段階的な管理でリソースを効率的に割り当てて、特に介入すべき事例に関して海外での取り組みにもあるように関係者による調査結果の情報共有を図ることが求められる。

線量計を付けていない場合の事後的な線量評価に関する技術の進歩が進んでいる。このうち、電子スピン共鳴法を用いた方法は非破壊的な方法で、原子力災害による放射線曝露による信号が被災牛で確認された⁴⁷。この方法は歯科放射線診療の繰り返しやERCPに長年従事した看護師でも信号検出に成功している。

国際原子力機関では労働者防護だけでなく包括的な自己評価用の資料を Self-Assessment of Regulatory Infrastructure for Safety (SARIS) として作成しており⁴⁸、参考となる。

³⁹ <http://www.jart.jp/news/ib0rgt0000006v9l.html>

⁴⁰ <http://www.jart.jp/news/ib0rgt0000006v9l.html>

⁴¹ <https://www-news.iaea.org/ErfView.aspx?mId=69a3d2a3-6f67-40a8-a972-691145e2b97e>

⁴² <https://www-news.iaea.org/ErfView.aspx?mId=13478410-38e4-453b-a563-9c1f6d44a443>

⁴³ <https://www-news.iaea.org/ErfView.aspx?mId=a232913d-b079-4277-b7ea-c842a7201cb0>

⁴⁴ <https://www-news.iaea.org/ErfView.aspx?mId=91bad547-30d4-4a11-9f41-f845e6337d26>

⁴⁵ <https://www-news.iaea.org/ErfView.aspx?mId=70741b5d-2d78-4660-80a4-46127b282181>

⁴⁶ <https://www.asn.fr/Informer/Actualites/Surexposition-d-un-radiologue-au-niveau-des-mains>

⁴⁷ Yamaguchi, I.; Inoue, K.; Natsuhori, M.; Gonzales, C.A.B.; Yasuda, H.; Nakai, Y.; Miyake, M.; Swartz, H.M. L-Band Electron Paramagnetic Resonance Tooth Dosimetry Applied to Affected Cattle Teeth in Fukushima. Appl. Sci. 2021, 11, 1187.

<https://doi.org/10.3390/app11031187>

⁴⁸ <https://www.iaea.org/resources/software/saris>

(オ) 放射線診療における正当性の確保

各診療科を援助するために放射線部の貢献が求められる。放射線診療の正当性を確保するためには放射線リスクとの比較が避けられない。このため放射線リスクの定量的な推計の提示も必要であると考えられる。

E. 結論

1. 粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用における安全の確保

(1) 医療機関で想定されている機器の使用方法で放射線診療従事者や医療機器の安全は確保されうると考えられた。

(2) 使用開始より 1 年以上が経過し、ハード、ソフトとともに重篤なエラーは現在までに確認されていない。今後は運用によるエラー回避にとどまらず、粒子線治療室内に設置される医療機器に対する損傷リスクや許容範囲を明らかにすべく検証を進めていく。

(3) 移動型 X 線 CT 装置の迷路内退避も、本治療の供給可能量を決定する律速となっているので、今後、放射線診療の最適化のために、より安全評価の定量性を高める必要がある。

2. 高性能化に対応した X 線 CT 装置の遮蔽評価法の開発

壁の透過割合も含めて NCRP Report No. 147 の考え方で放射線安全は確保されうると考えられた。

(1) 室内に労働者が滞在する場合には人体も遮へい体として働くので測定ポイントの選定で配慮が必要になります。

3. 自治体による医療機関支援のあり方

部門間の連携や職種間の連携が課題となっており、その課題の解決には、現場でのコミュニケーションの充実が必要であるが、扱うのが困難になっていたと考えられる放射線診療における正当性の確保の考え方を整理した。その他、以下の課題の整理を行った。

(ア) 生殖腺プロテクタの課題

(イ) 放射化した部品を含む医療機器の輸出の課題

(ウ) 排水管内の線源に由来した放射線量の推計

(エ) 医療従事者の放射線防護

(オ) 放射線診療における正当性の確保

謝辞

研究にご協力頂いた現場の方々やご協力頂いた日本診療放射線技師会及び日本放射線公衆安全学会に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - (1) Ichiro Yamaguchi, Kazuhiko Inoue, Masahiro Natsuhori, Chryzel Angelica B. Gonzales, Hiroshi Yasuda, Yasuhiro Nakai, Minoru Miyake and Harold Swartz. L-Band Electron Paramagnetic Resonance Tooth Dosimetry Applied to Affected Cattle Teeth in Fukushima. *Appl. Sci.* 2021, 11(3), 1187; <https://doi.org/10.3390/app11031187>
 - (2) Yamaguchi I. What can radiation protection experts contribute to the issue of the treated water stored in the damaged Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant? *J Radiat Prot Res* 2021;46(1): Publication Date (Web): 2021 March 09 (Note) <https://doi.org/10.14407/jrpr.2020.00206>
 - (3) 山口 一郎. 医療放射線の安全管理に責任を持つ担当者を国際原子力機関はどう規定しているか? *医療放射線防護*; 2020. (82), 44-46.
 - (4) 川口 勇生, 山口 一郎, 安東 量子, 甲斐 優明, 吉田 浩子, 佐々木 道也. JHPS 国際シンポジウム: トリチウム問題をいかに解決すべきか? —国際的視点および社会的視点から見た放射線防護 —. 保健物理; 2020 ; 55(4): 173-182.
2. 学会発表
 - (1) H. Hirata, Yamaguchi I, M. Miyake. Overview of electron paramagnetic resonance-based human tooth dosimetry. 4th Conference on Nuclear Analytical Techniques (NAT2020) Jointed with 6th Symposium on Radiation in Medicine, Space, and Power (RMSP-VI); 2020.11. 12-2020.11.13. 大韓民国 (オンライン) . R0-1.
 - (2) Yamaguchi I, Terada H, Shimura T, Inaba Y, Ushiyama A. Translation of scientific research into Public Health Action: in case of National Institute of Japan. Symposium1: Translation of scientific research into Public Health Action: An international perspectives ; ISEE2020; 2020. 8. 24-27. オンライン. ID 2413.
 - (3) 清水 勝一, 田中 鐘信, 山口 一郎, 細野 真. 粒子線治療室での患者位置決め用 X 線 CT 装置への中性子の線量評価. 第 19 回日本放射線安全管理学会 ; 2020. 12. 9-2021. 1. 8, オンライン, 講演要旨集. p. 34 (4A-3)
 - (4) 川村 慎二, 米内 俊祐, 藤淵 俊王, 大石 晃嗣, 松田 恵雄, 長押 松美, 木村 昇, 林 健一, 中山

- 優子, 岡本 裕之, 吉峰 正, 山口一郎, 小高 喜久雄. 医療用電子直線加速器設置施設における放射化物の管理状況に関する全国調査結果 (2020年). 第19回日本放射線安全管理学会; 2020. 12. 9–2021. 1. 8, オンライン, 講演要旨集. p. 49 (5A-4)
- (5) 角山 雄一, 佐瀬 卓也, 山口一郎, 保田 浩志. 海外の放射線施設の放射線事故に係る最新知見の収集. 第19回日本放射線安全管理学会; 2020. 12. 9–2021. 1. 8, オンライン, 講演要旨集. p. 57
- (6) 山口 一郎, 成田 浩人. 核医学施設での排水管内の線源に由来した放射線量の推計. 日本保健物理学会第53回研究発表会; 2020. 6. 29–30, オンライン, 講演要旨集. p. 106
- (7) 能登 公也, 山口 一郎, 成田 浩人. X線CT装置の遮蔽計算のための遮へい体での透過割合の推定. 日本保健物理学会第53回研究発表会; 2020. 6. 29–30, オンライン, 講演要旨集. p. 94
- (8) 秋吉 優史, Do Duy Khiem, 安藤 太一, 松本 亮, 宮川 俊晴, 掛布 智久, 岡本 泰弘, 伊藤 照生, 山口 一郎. 暫定ガイドラインによるクルックス管からの漏洩X線量抑制の検証. 日本保健物理学会第53回研究発表会; 2020. 6. 29–30, オンライン, 講演要旨集. p. 80
- (9) 山口 一郎, 南 佑子, 塚本 豊浩, 中井 康博, 三宅 実, ゴンザレス・クリーゼル, 廣田 誠子, 保田 浩志. スペシャルニーズ歯科での放射線管理. 日本保健物理学会第53回研究発表会; 2020. 6. 29–30, オンライン, 講演要旨集. p. 64
- (10) 山口 一郎, 藤淵 俊王. 医療法施行規則の改正は現場にどのようなインパクトを与えていましたか? FBNews. 523, 2020. P. 12–16

粒子線治療施設での位置決め用 X 線 CT 装置の利用に関する検討

— 2019 年度に発出された通知のフォローアップとして —

1. 課題検討の背景

放射線治療においては腫瘍位置の把握が重要である。治療中に患者の腫瘍が縮小するので、腫瘍部位を経時に把握する必要があることからも、近年、放射線治療室内において X 線 CT 装置を用いて撮影された画像より、治療当日の腫瘍やその周辺の正常臓器の位置を 3 次元的に確認し、放射線を照射する位置を補正することで、より正確な治療が可能となっている。放射線治療の一つである粒子線治療においても同様に X 線 CT 画像で治療部位を確認する方式が採用されつつある（図 1）。

先進医療 B における中リスク前立腺がんに対する多施設共同研究において、共通治療プロトコールに照射中心に対する位置決め精度は 5mm と記載されている。このため、前立腺の位置確認の手法確立および精度向上によるプロトコールの高度化が治療期間の短縮につながり、患者負担の軽減を期待できる。

前立腺に対する位置決めを可能にする装置として、移動型の X 線 CT 装置が利用可能であると考えられる。このような装置は想定される利用場面の多様化を反映した開発が進められており、本目的にも利用可能であると考えられる。

ここで腫瘍の部位を正確に把握することを考えると治療を受ける環境と腫瘍の位置を計測する環境の違いが計測の質に影響を与えることになる。このため、実際の治療台の上で、腫瘍の範囲を把握することなどに移動型 X 線 CT 装置を使用したいとのニーズが生じる。しかし、粒子線治療では X 線を用いた通常の放射線治療と異なり、多くの高エネルギー中性子が副次的に発生する。この中性子が X 線 CT 装置の電子部品内の半導体に悪影響をおよぼす恐れがある。

このため日本診療放射線技師会放射線治療分科会によると放射線治療に関する周辺機器等で粒子線や中性子線を当てない方が良いものについては、照射中は持ち込まないとか、当ててはいけない基板から照射野を外すなどの対応をしているとのことであった。また、医療現場からは、先進的な医療を行う場合にメーカーに責任を持ってはもらえないでの、リスクは医療機関が引き受けて対応するようにしているとの意見も寄せられた。



図 1 放射線治療室内での X 線 CT 利用（左：陽子線，右：X 線）

2. 本検討課題の問題意識

診療用粒子線照射装置使用室に X 線 CT 装置を移動して使用することは、現場からの要望に基づき検討会資料に反映され（第 8 回医療放射線の適正管理に関する検討会の資料 2）、2019 年 3 月に発出された医政発 0315 第 4 号「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」の第 4 「管理義務に関する事項」の 1 の「（3）エックス線装置を特別の理由により移動して使用することについて」において可能であるとされた。この結果、X 線 CT 装置を治療用の寝台が設置されている場所まで移動させ治療部位の位置情報を得ることが法令上も可能となった。

しかし、医療現場では作業の効率化も求められる。粒子線治療施設は長い迷路構造にあることから、X 線 CT 装置を操作する場所を室外に設けることや治療ビーム照射時に X 線 CT 装置等を室外に退避させることが難しい状況にあり、必要な治療の実施を確保する上でも照射中も迷路内に留める必要があると考えられる。また、放射線治療の質の確保のために、位置決めの X 線照射の際に放射線診療従事者が治療室外ではなく、迷路内の遮へいされた場所で X 線 CT 装置等を操作している実態にあった。

医療では放射線診療従事者の放射線安全だけでなく、患者を対象とする医療安全も重要であり、そのバランスを考える必要がある。一方、現行の通知¹で

¹ 医政発 0315 第 4 号 平成 31 年 3 月 15 日 厚生労働省医政局長通知
病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて

は、「移動型透視用エックス線装置及び移動型 CT エックス線装置」はその他の移動型エックス線装置より高線量であることから、放射線防護上の特別の考慮を求めている。他方、診療用粒子線照射装置使用室の場合は、遮へいが十分なされており、現場での運用で X 線 CT 装置を操作する場所を、最適化を模索するトレードオフ分析で決定するなど臨床上の工夫もなされている。よって、診療用粒子線照射装置使用室等においては、粒子線治療中の X 線 CT 装置の迷路内への退避が、X 線 CT 装置の使用中に X 線診療室と同等の X 線に対する安全の担保と両立しうる。

ただし、撮影後は粒子線照射時に発生する中性子の電子部品への放射線損傷（ハードエラー）やソフトエラーの影響を考慮する必要がある。それぞれの用語は、報告書の最後に解説している。また、X 線 CT 装置を機器更新などで搬出する際に、放射化の有無の判定等が必要とならないようにすることが好ましい。このため、治療中は装置を移動させ、治療室内の迷路部分で中性子（特に高速中性子）の影響が一定以下になる場所まで退避させることが想定されているが、その定量的な検討も課題となっている。

このように、高度な放射線診療を効率的に提供するために、医療安全の観点から装置の放射線損傷を防ぐとともにソフトエラーにも対応し、装置の放射化も考慮し、放射線診療従事者の安全も確保した合理的な評価法を提案する必要がある。

【目的】

そこで本研究は、シミュレーション計算により、機器及び放射線診療従事者の安全を確保した上で、よりよい方策の実現に資することを目的として実施した。研究の対象とした兵庫県立粒子線医療センターでは、設置にあたって特別な工事を必要としない可搬型 X 線 CT 装置を治療時の位置確認のために導入した。照射中に発生する中性子による影響を最小限とするため、撮影終了後は治療室迷路へ可搬型 X 線 CT を退避させ、装置への中性子線量を下げる運用をしている。治療室内に設置された X 線 CT 装置に対する中性子による影響を評価する。

3. 方法

PHITS (3.17)²を用いたシミュレーション計算で迷路内の中性子の線量を推計し、機器への影響の評価を試みた。計算は、実際の粒子線治療室を計算体系として入力し、治療照射中の室内環境を再現するため患者を模擬した直径 40cm 球の水に陽子線 210MeV を照射し、生成する中性子のフルエンスからハードエラー発生の指標となる半導体素子でのソフトエラー発生確率を計算した（図 2）。ソフトエラー発生確率は、中性子のエネルギーを考慮した換算係数を用いた。

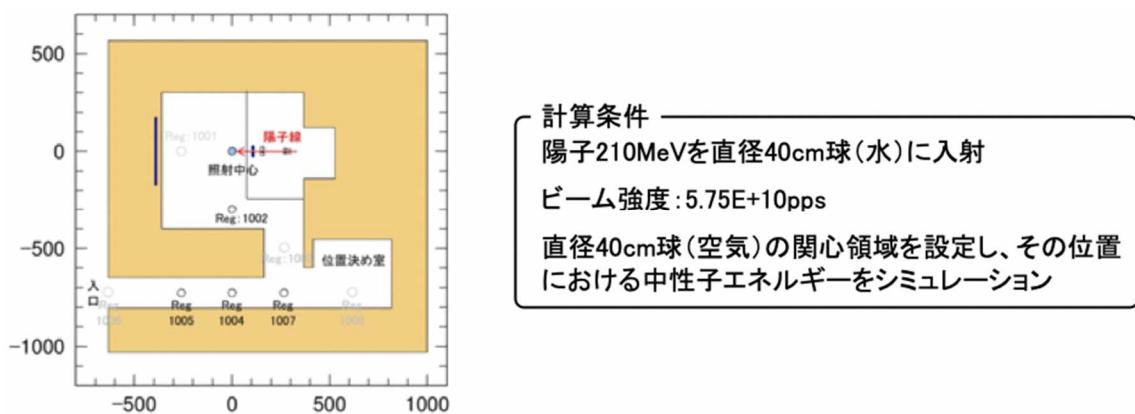


図 2 計算条件

4. 結果

- (1) (a)粒子線治療中に退避した X 線 CT 装置が迷路内に留まることと、(b) X 線照射中に迷路内で X 線 CT 装置を操作することが課題となりうることから、その計算評価を試みた。各場所の中性子エネルギースペクトルのうち、X 線 CT撮影位置と治療室内通路を図 3 に、X 線 CT 退避場所と退避場所より入口側を図 4 に示す。
- (2)前者では光子と中性子による曝露による放射線損傷、ソフトエラー、(中性子曝露による) 放射化が懸念されるが、光子による曝露では受ける線量は相対的に小さい。これに対して、中性子による曝露は迷路内でも 25

² Tatsuhiko Sato, et al. Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02, J. Nucl. Sci. Technol. 55, 684-690 (2018)

$\mu\text{Sv}/\text{h}$ 超となる可能性があるが、ハードエラー回避のため退避させている迷路内における治療 1 回あたりの線量は $1.1 \times 10^{-7}\text{Gy}$ となった（図 5）。ソフトエラーは高いエネルギーの中性子の寄与が大きくなることから、中性子線束分布（20MeV 以上）を計算した（図 6）。ソフトエラー確率は照射中心と比較し $1/10^7$ となった（図 7）。中性子エネルギーによる到達位置のちがいを図 8 に示す。

- (3) このため、放射線損傷に脆弱な半導体などの部品が耐えられるかどうかを検証する必要があると考えられた。
- (ア) 放射線損傷に脆弱な半導体に対して、どの程度の線量まで耐えうるか、日本画像医療システム工業会（JIRA）に照会したところ、知見が無いことが分かった。今後の検討課題としたいとの回答が得られたので、JIRA と協力して取り組んで行きたい。
- (イ) 大型装置であり複雑かつメーカー毎に使用部品も大きく異なるため、医療機器として放射線耐性に関して言及するのは容易ではないとも考えられる。そのため機器に用いている半導体素子の情報から推計するのがよいのではないかと考えられた。
- (ウ) ハードエラーに関しては、Photocoupler のような感受性が比較的高い部品でも 50 Gy 程度は耐えられそうなので、迷路に退避することで、高エネルギー中性子による損傷のリスクは十分に小さくできるのではないかと考えられた。
- (4) 放射線損傷のリスクと機器の耐用年数の比較を行うために中性子線量を計算で求めた結果、安全側に評価するとビームライン付近に装置があると 1 年もたないことになるが、迷路の出口に近づけると半導体への吸収線量は $1/100$ から $1/1,000$ 程度は小さくなるので少なくとも 10 年以上の耐久度を期待できると考えられた。
- (5) 放射化に関しては、これまでの研究成果を踏まえると材質が Fe では Mn-54 生成など、ステンレスでは Ni-63、Co-56、Co-58、Co-60 など、Al では Na-22 などの長寿命核種生成の制御がポイントになるとと考えられた。エネルギーの高い中性子は長寿命を含む多核種を生成しうるが、低エネルギー中性子ならば生成核種は限られる。

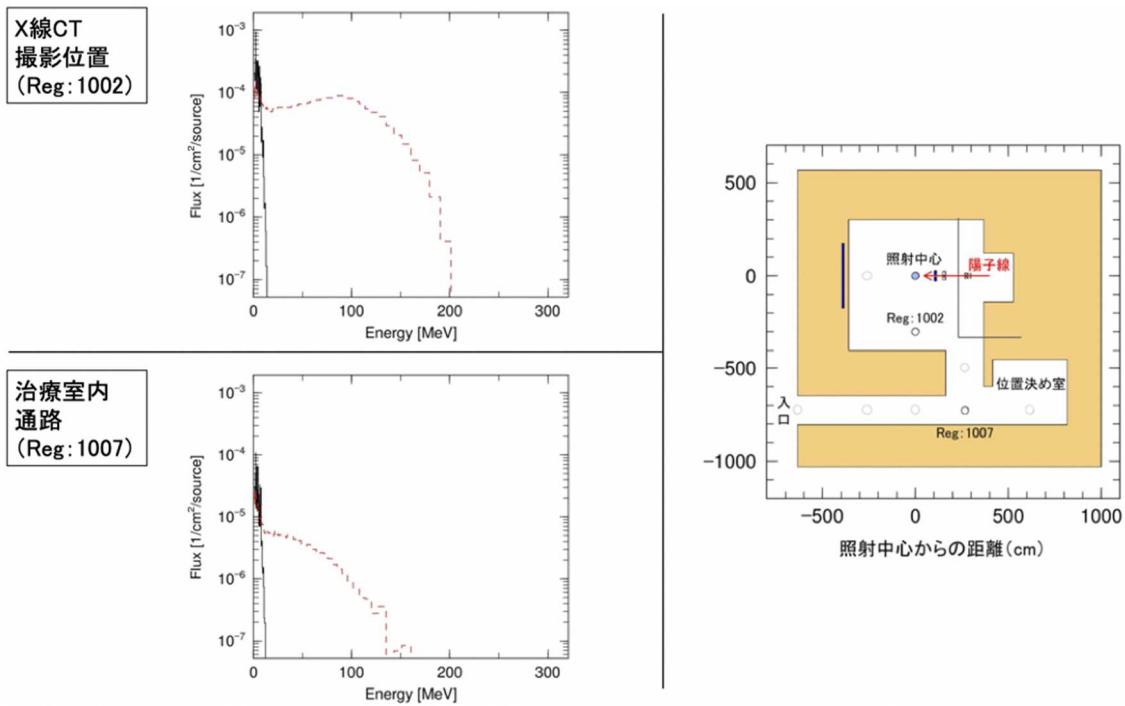


図 3 X 線 CT 撮影位置と治療室内通路での中性子エネルギースペクトル
黒の実線は光子を示し、赤の破線は中性子を示す。

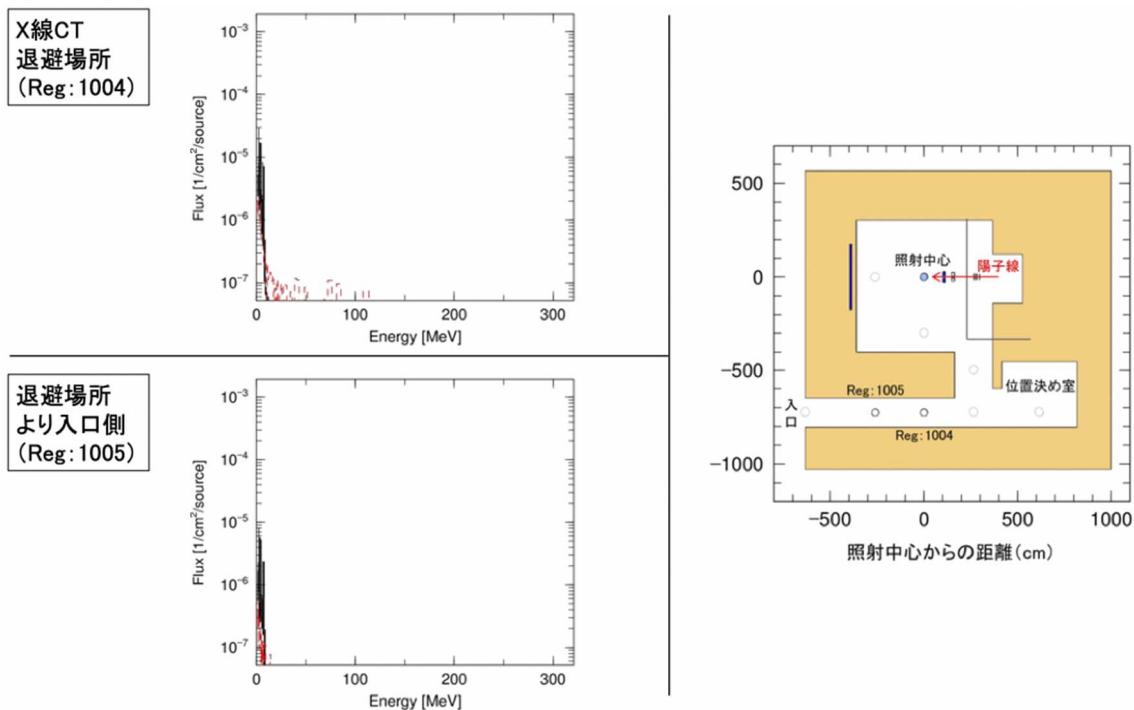


図 4 X 線 CT 退避場所と退避場所より入口側での中性子エネルギースペクトル
黒の実線は光子を示し、赤の破線は中性子を示す。

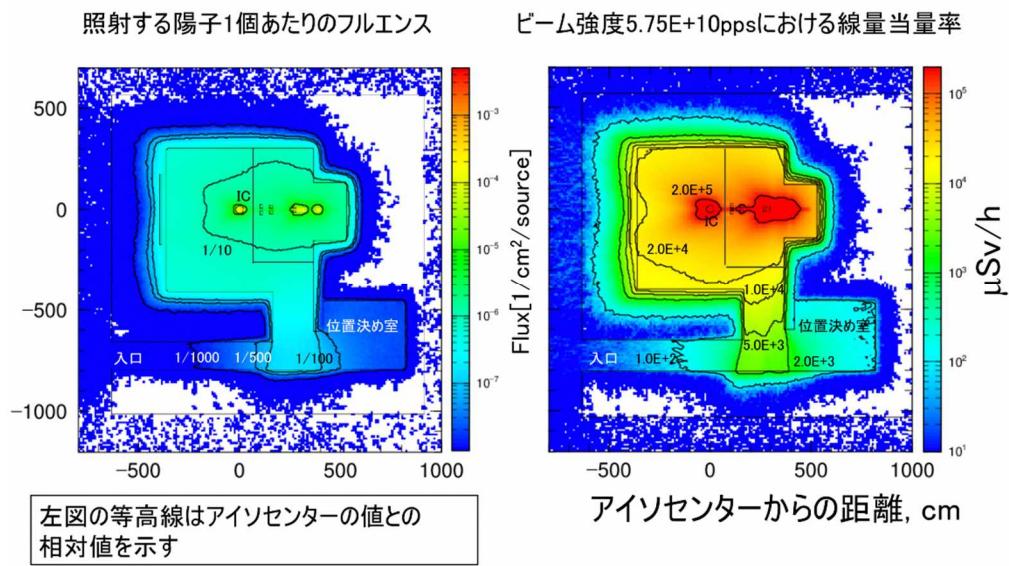


図 5 照射中の中性子分布 - 陽子線 210MeV -

図は中性子の飛跡のみを示し、光子等の飛跡は含まれていない。

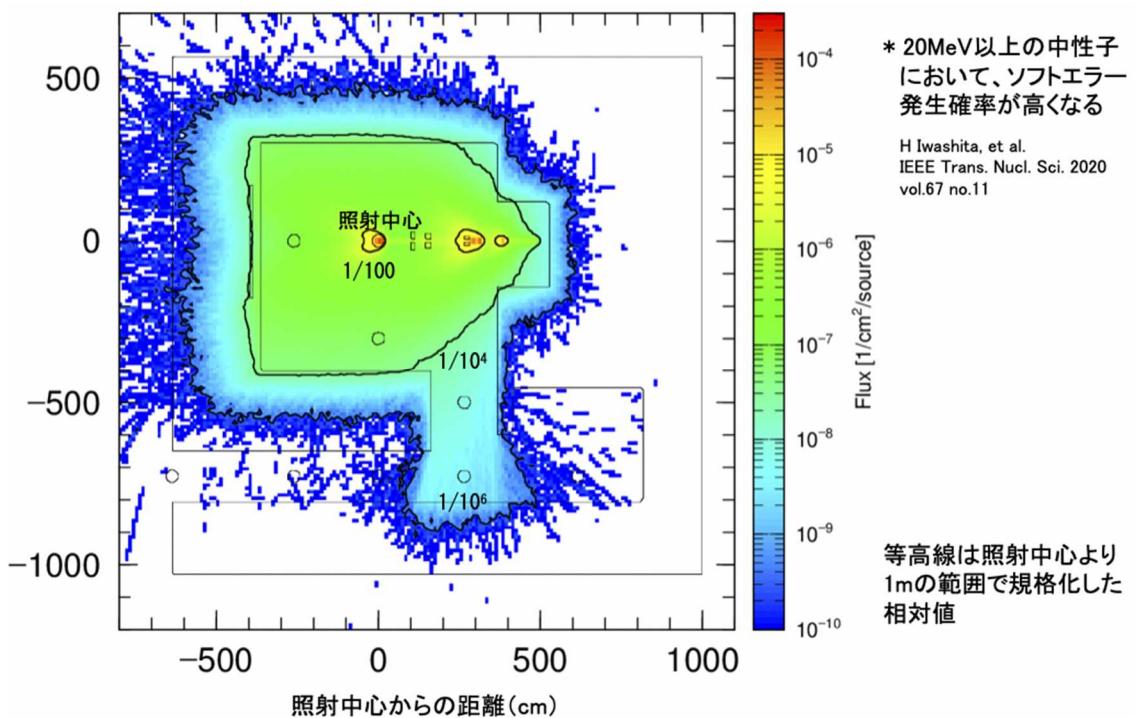


図 6 中性子線束分布 (20MeV 以上)

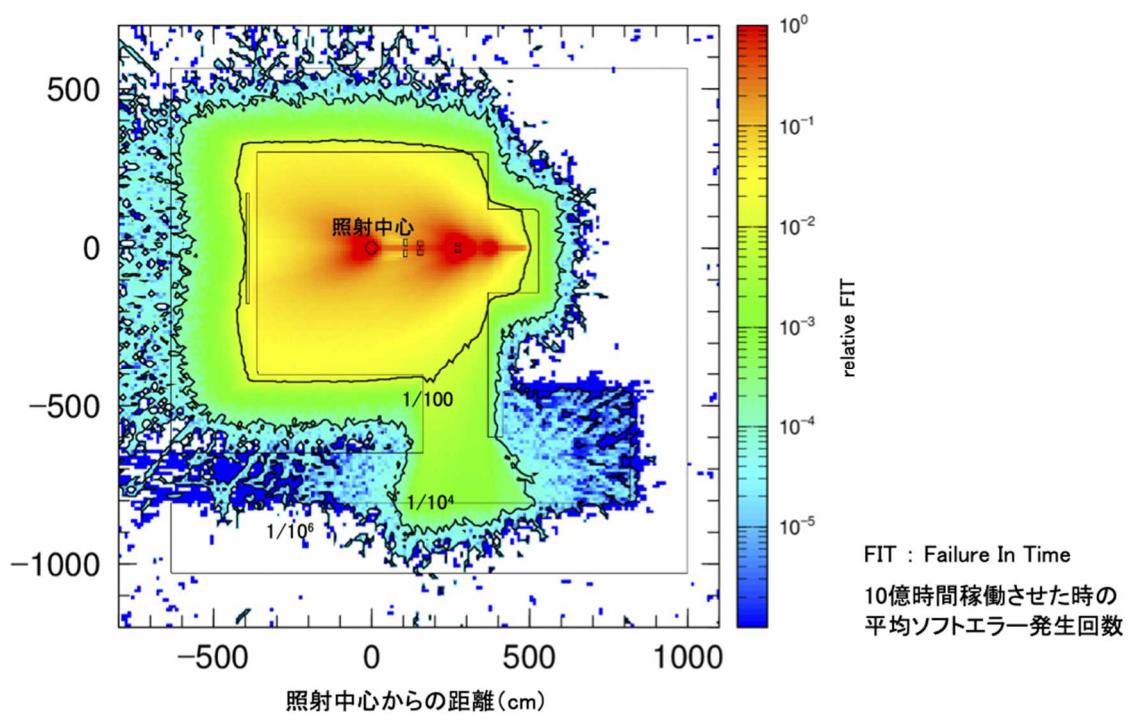


図 7 相対的ソフトエラー発生確率

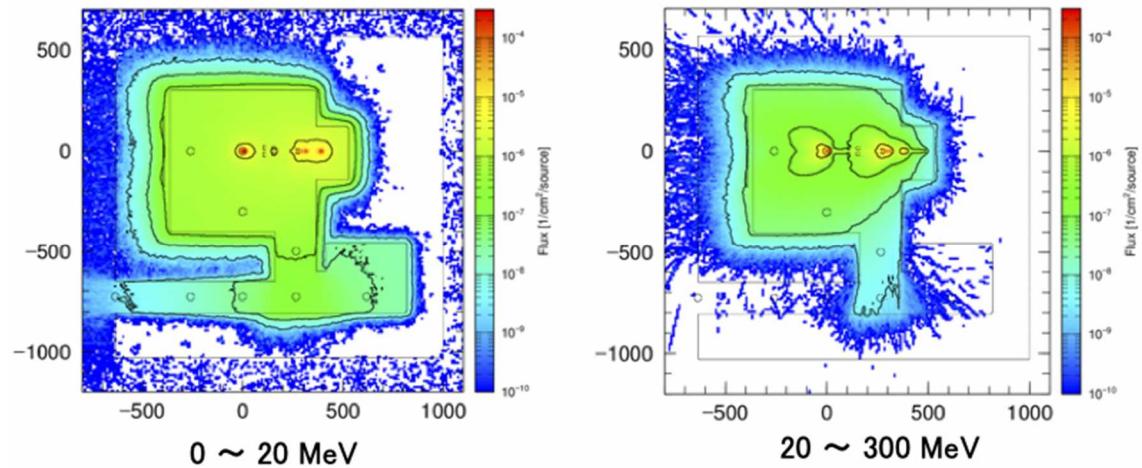


図 8 中性子エネルギーによる到達位置のちがい

5. 考察

- これまでに得られた結果から、医療機関で想定される X 線装置を粒子線の使用室内で移動する使い方に関しても、ソフトエラーを考慮した機器の放射線影響の観点からも安全が確保されうると考えられる。

- この結果が一般化できるかどうかの検証を進めるために、迷路内の特に中性子放射線量に関して実測値との比較も今後行いたい。
- PHITS ではバージョン 3.07 以降で『半導体ソフトエラー発生率を計算するための換算係数を[multiplier] のデフォルトデータとして追加』している。さらに新しい知見が公開されているが³、ここでは PHITS のデフォルトのデータを用いた評価を試みた。
 - 低エネルギー中性子は迷路内まで到達するが、わずかではあるが、高エネルギー中性子も到達していた。退避場所へ到達した高エネルギー中性子によって、ソフトエラーが発生する可能性が考えられることからその確率を求めた。
- 放射線による装置への影響はソフトエラーと放射線損傷によるハードエラーの双方があるが、前者は、これまでパルス状の放射線照射や二次的に発生した中性子によるものが観測されているが、一般に数十マイクロシーベルト以上の中性子線量率で頻発している。本研究成果は、報告書中でも試算結果を示したように中性子線量率の分布から、ソフトエラーリスク評価にもつながる。今後の詳細な研究により、医療機関での医療機器の健全性確保にも留意した手技の最適化を確立するうえで有益になると考える。
- ブート回路のソフトエラーや任意回路のハードエラーへの対応として、装置に自己診断機能を持たせ、異常が検出されたら、そのアセンブリを容易に交換できる設計とすることも考えられる。
- その他の懸念される事項に関しても安全が確保されうると考えられた。
 - 迷路内での X 線 CT 装置の操作は、放射化物の吸入も含めて問題がないことが作業環境管理で確認されていた。
 - 迷路は十分に長く操作場所は適切に遮へいされているため、X 線装置の操作時の放射線の曝露量が十分に小さいことが事前に確認されると共に、個人線量管理でも再確認されていた。
 - 原子力規制庁の第 1 回放射性同位元素等規制法に係る審査ガイド等の整備に関する意見聴取⁴でも、RI 規制法の対象外である 1 メガ電子ボルト未満の電子線及びエックス線による被ばくに関して評価の対象とすることや放射化物の取り扱いのように本件に関連した質疑があった

³ <https://doi.org/10.1109/TNS.2020.3025727>

⁴ http://www.nsr.go.jp/disclosure/committee/yuushikisya/RIfguide/20191220_01.html

が、この研究で得られた知見が、その課題解決にも役立てられると考えられた。

- ・ 今後の検討を以下に記す。
 - より高精度な放射線治療を行うための最適条件を探るトレードオフを分析し、国際的な指針策定への貢献を目指す。
 - 医療機関内で中性子が発生しうる場を想定し、放射線損傷を防ぐために医療機器を安全に用いる方策を明らかにする。
 - 粒子線治療装置の室内操作に関して、法令適用上の課題整理を試みる。
 - ✧ エックス線診療室と粒子線治療装置使用室を別に扱うアイデアを検討する。
 - ✧ エックス線診療室での室内操作に関して、国際的な考え方の法令への取り入れを検討する。
 - ✧ 「画壁」⁵のあり方を検討する。
 - 「その外側における実効線量が一週間につき一ミリシーベルト以下になるようにしやへい」できるのであれば、画壁の材質は問わなくてもよいのかという疑問への答えを出す。
 - 具体的な検討のアイデア
 - ✧ 治療の精度を確保するための位置決め照射において、時間の要因も重要であることの共通認識の確認
 - 必要な精度を確保するために、許容しうる時間的なロスについて、意思決定するための情報を得る。
 - 治療室外照射が医療安全上の問題にどの程度関連するかを検討する。
 - ✧ 行政側の問題意識の分析
 - ✧ RI 規制法の法令適用との調整を必要に応じて試みる。

⁵ 医療法施行規則 第三十条の四 エックス線診療室の構造設備の基準は、次のとおりとする。

一 天井、床及び周囲の画壁（以下「画壁等」という。）は、その外側における実効線量が一週間につき一ミリシーベルト以下になるようにしやへいすることができるものとすること。（以下、略）

6. 結論

- (1) 医療機関で想定されている機器の使用方法で放射線診療従事者や医療機器の安全は確保されうると考えられた。
- (2) 使用開始より 1 年以上が経過し、ハード、ソフトともに重篤なエラーは現在までに確認されていない。今後は運用によるエラー回避にとどまらず、粒子線治療室内に設置される医療機器に対する損傷リスクや許容範囲を明らかにすべく検証を進めていく。
- (3) 移動型 X 線 CT 装置の迷路内退避も、本治療の供給可能量を決定する律速になっているので、今後、放射線診療の最適化のために、より安全評価の定量性を高める必要がある。

用語解説

ソフトエラーとは

- 中性子や α 粒子による確率的事象.
- 放射線によりメモリの記憶素子の記憶内容が反転すること.
- 場合によっては、起動停止することもある.

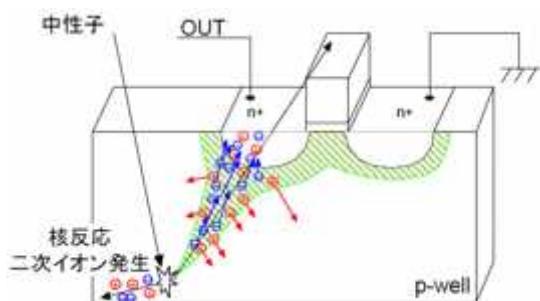


図 9 半導体内での中性子の影響

ハードエラーとは (今後の検討課題)

- 大量の放射線の電離作用によって引き起こされる確定的事象.
- 生成された電荷は固定電荷や界面順位を形成し、半導体素子の諸特性を劣化させ、時には復旧不可となるほどの重篤な故障となる.

高性能化に対応したX線CT装置のしやへい評価法の開発

1. 背景

2014（平成26）年3月31日にX線装置のしやへい計算も含めて改正通知が発出された。これまで日本でのX線施設のしやへい計算の指針は、米国のNational Council of Radiation Protection and Measurements（米国放射線防護審議会（民間団体））の刊行物を参考にして作成されてきた経緯がある。この改正通知でもX線装置のしやへい計算に関してNCRP Report No. 147に準拠した方法を示していた。NCRPは、放射線の防護及び放射線の測定方法についての調査、研究開発等を行い、その成果は、NCRP Reportにまとめられ連邦政府や社会に提供されている。NCRP Report No. 147以前に、NCRPによるX線装置のしやへい計算指針で日本の規制の参考とされてきたのは、1976年に発行されたReport No. 49 Structural Shielding Design and Evaluation for Medical Use of X Rays and Gamma The Rays Energies up to 10 MeVである。その後、NCRPは2004年にReport No. 49を改訂してReport No. 147を発行している。日本では、2001年にNo. 49を取り入れた。この際には管電流に照射時間を乗じた実効稼働負荷[mAs]が照射する放射線量を決定するパラメータの一つとされた。その後、2014年にNo. 147を取り入れたが、X線CT装置に関して、DLP (Dose length product) 法を取り入れなかつた。

NCRP Report No. 147は、X線CT装置に関するしやへい計算モデルも線源のパラメータとしてDLPを用いる方法を示しているが、体格差などに由来すると考えられる散乱係数の過小評価の懸念があったために、当時、X線CT装置に関するしやへい計算モデルの採用が見送られた経緯がある。このようにX線CT装置の特性の考慮が現場で課題になっていることから、2017年度に日本放射線技術学会とも連携し、DLPを用いた実測に基づき再評価した散乱係数を適用した放射線事前安全評価のガイドラインのドラフトを作成した。この取り組みは、日本画像医療システム工業会（以下、JIRAと略す。）でのX線診療室のしやへい計算マニュアルの作成とも連携したものであり、医療機関で必要に応じてより合理的な評価が行えるような方策を提案することを目指して検討が進められてきた成果である。

2. 課題

得られた成果物は日本放射線技術学会のウェブページで2019年1月に公開した。公開された計算手法は、NCRP Report No. 147を改良したもので、室内での実測値に基づいているが、壁での透過は従来の考え方をそのまま用いていた。一方、NCRP Report No. 147では、X線CT装置のしゃへい体の透過に関して、より安全側となる考え方を適用している（図1、図2）。

しかし、日本での計算手法では、その考慮がなされていないままであった。このため、ガントリによる減衰とビーム硬化によるしゃへい体外側での線量評価がトレードオフ関係になり、しゃへい体が厚くなると、ビーム硬化への配慮がより必要になると考えられることから、X線CT装置の性能向上による一次ビーム硬化への対応などが課題となっている。

これまでの検討で、非保守的にならないことを徹底するために、ガントリ方向ではビームの硬化の効果を考慮し、一次しゃへい体に関しても硬くなつたスペクトルを考慮した透過係数を用いる方法も2018年度の研究班で提案した。

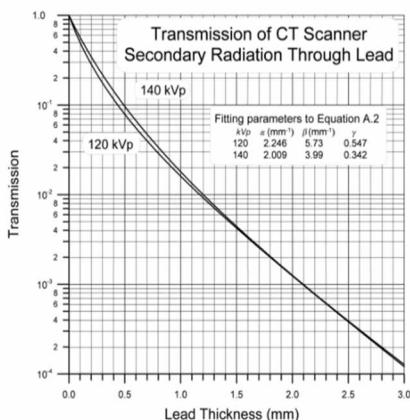


Fig. A.2. Transmission through lead of secondary radiation from CT scanners [data of Simpkin (1991) fitted to Equation A.2].

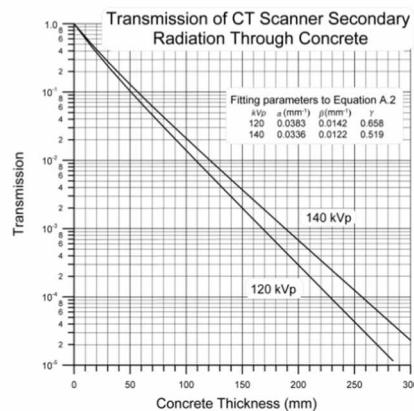


Fig. A.3. Transmission through concrete of secondary radiation from CT scanners [data of Simpkin (1991) fitted to Equation A.2].

図1 NCRP Report No. 147でのX線CT装置に対する鉛の透過割合

図2 NCRP Report No. 147でのX線CT装置に対するコンクリートの透過割合

DLP法がより合理的になっているのは、一次ビームのろ過に使われるフィルタの厚みが増したことでの単位実効稼働負荷あたりの空気カーマが減弱したことから従来法が対応していないことに対して、その要素が含まれているこ

ととの差異によると考えられる。一方、フィルタの厚みが増したことは透過率を増加させることになる。ここで用いられた評価法を現行の日本の通知で使われている透過率データと比較すると、硬くないビームデータを使うと半分以下の透過となり非安全側、硬くなったビームと仮定すると日本の方が倍程度、保守的な評価となっている。このため、ガントリによるビームの硬化に関して、現行の通知での硬くなったビームを仮定した透過率を用いることで十分に安全側になると考えられた。しゃへい体の透過率は光子のエネルギーに依存するが、フィルタが厚くなると、線質は硬くなる。それに伴い散乱線のエネルギーもより透過性が増すことになる。このため、今後、よりフィルタが厚い装置が使われるようになる場合には、用いる評価法が安全側になっているか、検証が求められることになる。また、この際に透過率の評価として鉛当量を用いると、鉛は蛍光X線を発生させるためにエネルギーに対して透過力が単調には変化しないことにも注意が求められる。

昨年度の検討では以下のことが明らかになった。

- (1) ガントリ透過後のX線は高度に硬化し、透過度が増していた。ただし、ガントリを透過する割合が小さく、ガントリ方向でもガントリ透過X線の寄与は限定的だと考えられたが、ガントリの構造の多様性を考慮すると現行通知の想定を超えることも想定すべきであり、NCRPのリポート147で提示している透過割合データを用いることが適切ではないかと考えられた。
- (2) 散乱線のスペクトルは、散乱体のサイズにも依存すると考えられ、体格が小さくなると硬くなるとの報告もあるが¹、確かに小さいファントムでは散乱線の透過割合が増加するものの、その程度は限定的であると考えられた。
- (3) ガントリ透過成分のX線エネルギーの線質は硬くなってしまっており、NCRPのX線CT装置に由來した透過割合データよりも透過度が増しているが、室内散乱線に比較すると、その寄与割合は0.3%未満であり、ガントリを透過する一次線の割合は少なく、ガントリ透過で線質が硬くなる効果の考慮は事実上不要であると考えられる。ただし、今後、しゃへい体がより厚くなるとコンクリートでは透過割合が想定以上に増す可能性がある。

¹

<https://pdfs.semanticscholar.org/d500/b55843afb30881040c6ea03db514239e63f0.pdf>

- (4) しゃへい体の透過割合を空気カーマと実効線量のどちらで表現するかで、透過割合が異なった。空気カーマによる透過割合は、実効線量のエネルギー依存性が考慮されておらず、非保守的となっていた。空気カーマから実効線量への換算係数が保守的に設定されていることで相殺されうると考えられるが、原子力安全技術センター編著発行の放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル（2007、2015）同様に、実効線量を指標とすることも考えられる。
- (5) 作業環境管理上は、室内で放射線診療従事者の線量推計も重要であり、そのモデル提示も必要ではないかと考えられた。
- (6) 現行通知のコンクリートの密度が実際に施工される建築材料より高いものとなっていると考えられコンクリートの密度補正法が示されているが、現行通知の参照文書が古いままであっており、参考先を放射線施設のしゃへい計算実務マニュアルの 2015 とすべきであると考えられる（2007 ではなく）。
- ① 放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2015 で用いられている放射線施設の遮蔽計算実務（放射線）データ集 2015 でコンクリート密度は 2.10 g/cm^3 と設定されているが（I-36）、医療法施行規則の通知では、米国 NCRP Report No. 147 で標準コンクリートが 2.4 g/cm^3 で軽量コンクリートが 1.8 g/cm^3 とあることもあり、 2.35 g/cm^3 と設定されている。
- ② 多くのしゃへい計算書では 2.10 g/cm^3 となっていることから、医療分野での評価法の標準も 2.10 g/cm^3 とすることが考えられた。なお、関係者からの情報では、エックス線診療室のしゃへい計算では通知に則って 2.10 g/cm^3 を用いているものが多いとのことであった。
- ③ もっとも現行の評価法で線量限度に近い施設が少なからずあるので、何らかの考慮が必要かもしれない。
- ④ 医療法の通知で提示している 2.35 g/cm^3 を 2.10 g/cm^3 （多くのしゃへい計算書の設定）にして密度補正すると²、コンクリート組成の違いを考慮しな

(1) ² mat[2] H 0.0056 0 0.4983 Na 0.0171 Mg 0.0024 Al 0.0456
 Si 0.3158 S 0.0012 K 0.0192 Ca 0.0826 Fe 0.0122 \$ Concrete
 2.35 g/cm^3

(2) mat[3] H 0.0103 C 0.001 0 0.5446 Mg 0.0022 Al 0.0348
 Si 0.346 Ca 0.0446 Fe 0.0143 \$ Concrete 2.10 g/cm^3

いと補正した厚みでは透過する線量が、1.3から1.7倍程度大きくなるという結果になった³が、コンクリート組成を考慮すると、この差異は圧縮された。

1. いずれにしても、コンクリートの密度に関しては、実態に応じた数値を示すようになるとが望ましいが、限界を理解した上で密度補正することも許されるところかもしれない。
 2. 加速器に関しては全国調査でしゃへい計算のパラメータ設定が主だったパターンに分類されることが確認されており、雛形が用いられていることが示唆されている⁴。
- ⑤ 地方によって、骨材など組成が異なり、統一的に評価するのは容易ではないと考えられる。また、X線は重い元素に敏感であり、組成の違いも効いていることが考えられる。
1. 実態調査としては、コンクリートの密度として2.1を採用している割合や地域別のコンクリート組成を調べることが考えられる。日本の現状をデータで示すことで通知の基準を 2.1g/cm^3 に変更するように働きかけることも考えられる。

これまでの検討では壁での透過に関して実測による評価が行えていなかったので、今年度は実測による壁での透過の検討を試みた。

3. 方法

(1) 鉛と石膏ボードの透過割合を実測で検証した。

- ① 一般撮影装置を用いて同じようなエネルギースペクトルになる照射条件を検討して、照射した。

³ 密度補正法での透過割合の計算結果（密度 2.35g/cm^3 を基準として厚みを変えた場合の相対的な透過割合）

10 cm: 1.34 (11.19 cm)

20 cm: 1.45 (22.38 cm)

30 cm: 1.69 (33.57 cm)

40 cm: 1.73 (44.76 cm)

⁴ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12194-010-0083-0>

- (2) 実際の X 線診療室での漏えい放射線の量を評価した。
- ① サーベイメータを用いた方法
 - ② OSL 線量計を用いた方法

4. 結果

- (1) 鉛と石膏ボードの透過割合の実測での検証
- (ア) 一般撮影装置を用いて同じようなエネルギースペクトルになる照射条件を目視で検討

X 線 CT 装置と照射する線質を合わせるためにスペクトルから求められる線質を比較した。比較した結果を図 3 に示す。探索された一般撮影装置での照射条件を表 1 に示す。

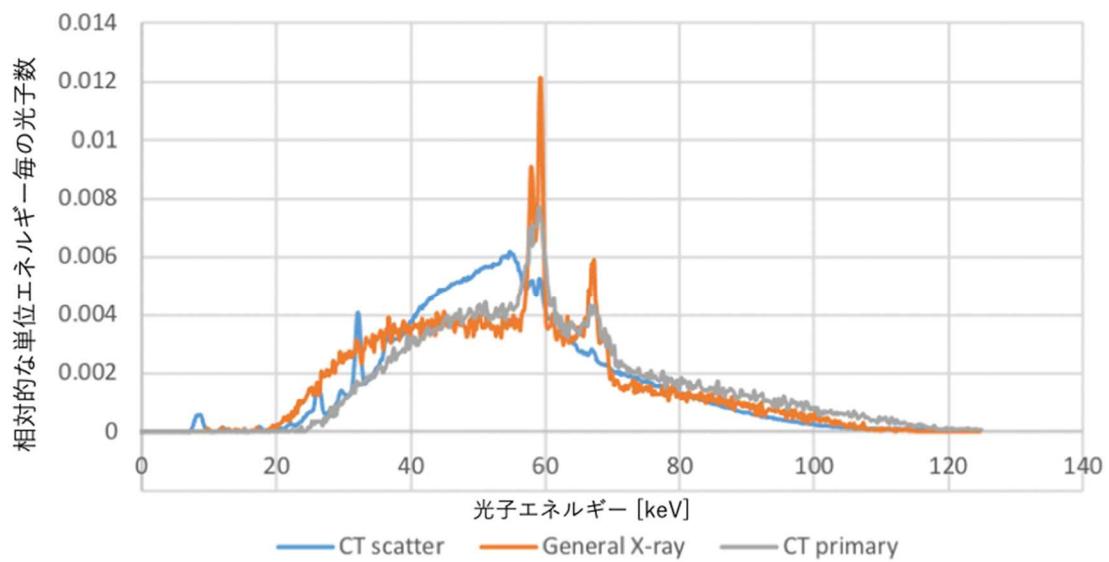


図 3 各照射条件でのエネルギースペクトルの比較

表 1 各照射条件の比較

	平均エネルギー keV	実効エネルギー keV	第1半価層 mmAl	第2半価層 mmAl
CT 散乱線 120kV	55.1	49.7	6.9	15
一般撮影 110kV	55.3	48.6	6.6	14.9
CT primary	61.2	54.7	8.0	17.2

得られた条件で一般撮影装置を使用し、100cm の位置で鉛 1、2、3mm と石膏ボード 9.5 mm - 50 mm の透過割合を実測した。

鉛での透過割合を図 4 と表 2 に示す。

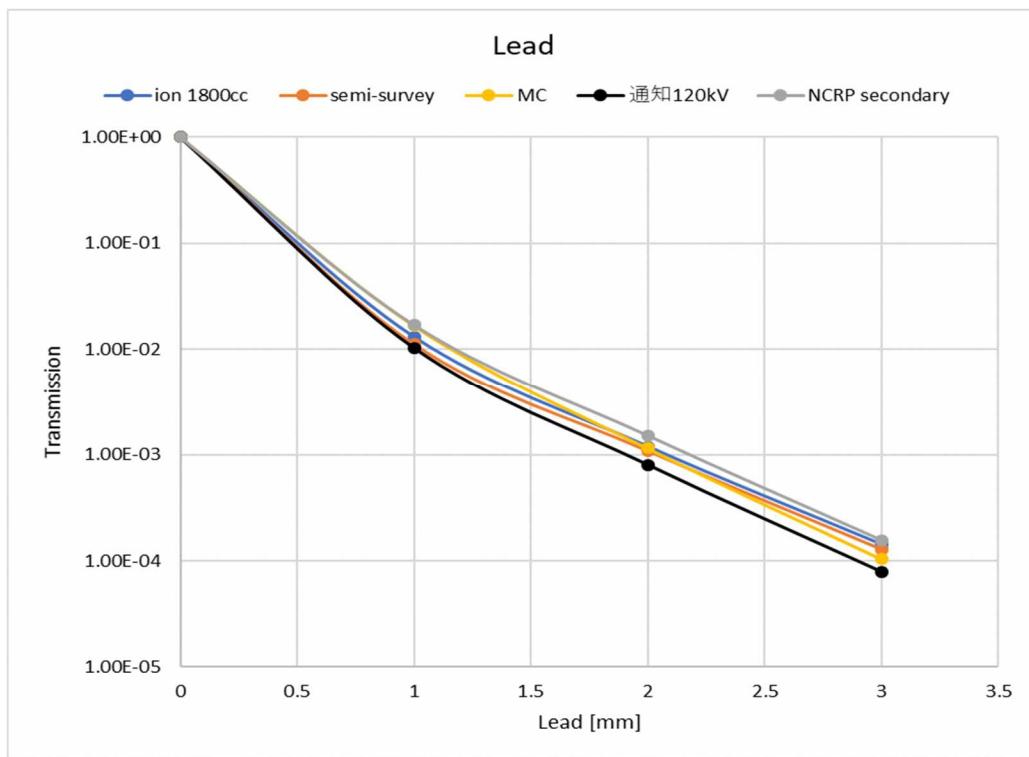


図 4 鉛の透過割合

表 2 鉛の透過割合

鉛の厚み mm	電離箱 1800 cc	半導体 survey	通知 120 kV	通知 110 kV
1	1.31E-02	1.11E-02	1.03E-02	9.44E-03
2	1.19E-03	1.08E-03	8.03E-04	7.58E-04
3	1.42E-04	1.28E-04	7.89E-05	7.30E-05

石膏ボードの透過割合の実験のレイアウトと実験の様子を図 5 と図 6 に示す。

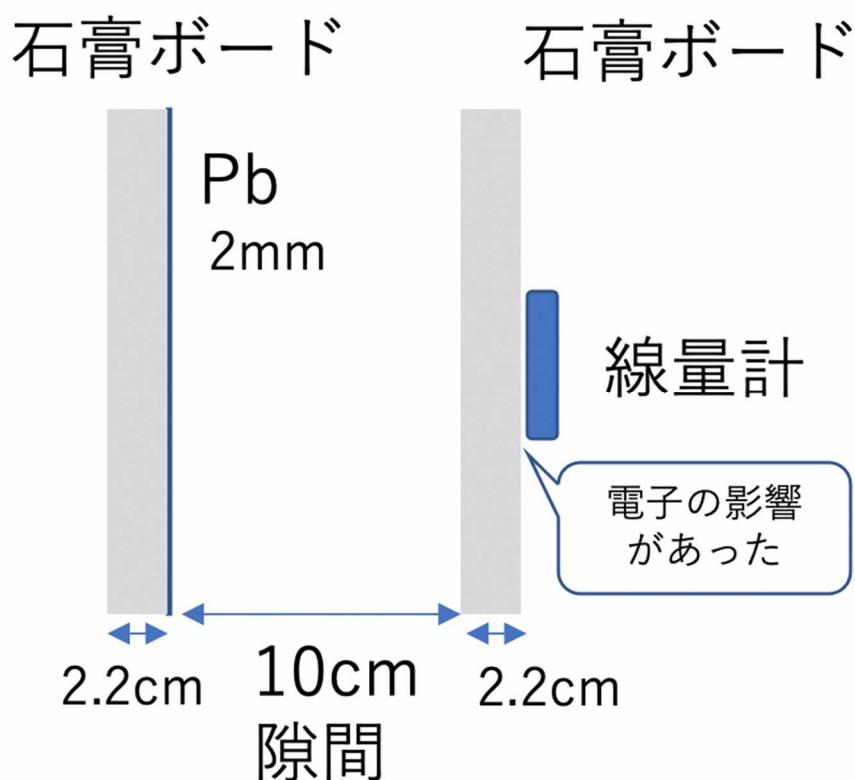


図 5 石膏ボードの透過割合実験レイアウト



図 6 石膏ボードの透過割合の実験の様子

得られた結果を図 7 と表 3、表 4 に示す。

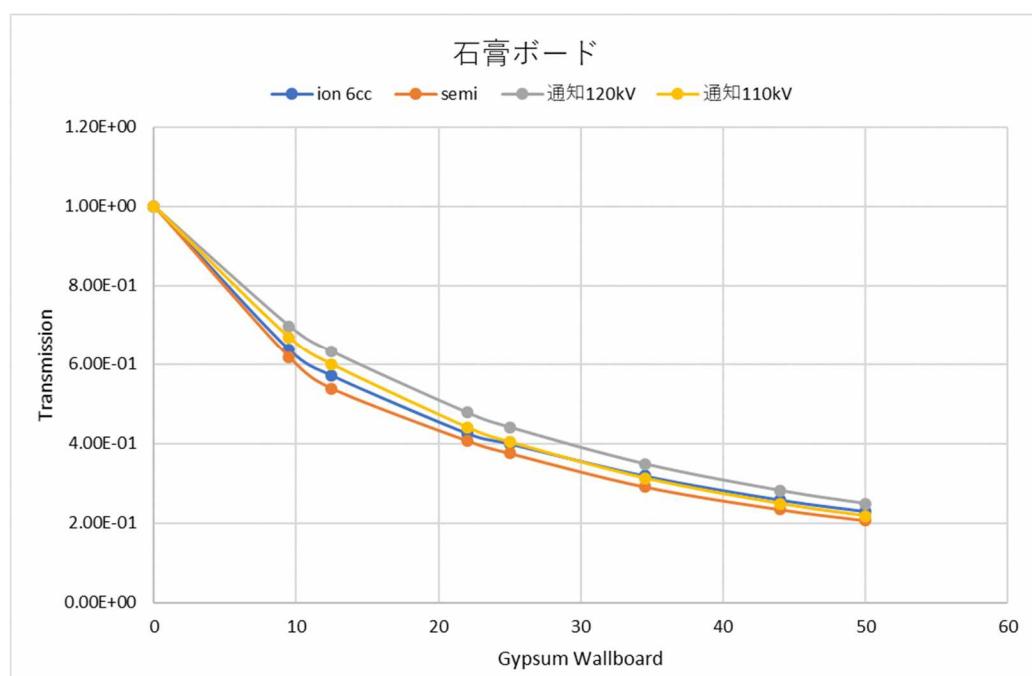


図 7 石膏ボードの透過割合

表 3 石膏ボードの透過割合

石膏ボードの 厚み mm	電離箱 1800 cc	半導体 survey	通知 120 kV	通知 110 kV
9.5	6.37E-01	6.18E-01	6.97E-01	6.68E-01
12.5	5.71E-01	5.39E-01	6.32E-01	5.99E-01
22.0	4.26E-01	4.07E-01	4.77E-01	4.40E-01
25.0	3.99E-01	3.75E-01	4.40E-01	4.03E-01
34.5	3.18E-01	2.91E-01	3.48E-01	3.12E-01
44.0	2.58E-01	2.34E-01	2.81E-01	2.48E-01
50.0	2.29E-01	2.07E-01	2.48E-01	2.17E-01

表 4 石膏ボードの透過割合測定結果

	電離箱 1800 cc	半導体 survey	通知 120 kV	通知 110 kV
石膏 22mm+Pb2mm+air10cm+ 石膏 22mm	4.36E-04	4.72E-04	3.80E-03	3.23E-03
Pb2mm+石膏 22mm+air10cm+ 石膏 22mm	4.35E-04	4.77E-04	4.66E-04	4.21E-04
石膏 22mm+air10cm+石膏 22mm+Pb2mm	4.52E-04	4.45E-04	3.80E-03	3.23E-03
石膏 22mm+Pb2mm+石膏 22mm(隙間なし)	4.69E-04	4.89E-04	3.80E-03	3.23E-03

(2) 実際の X 線診療室での漏えい放射線の量の評価

(ア) 半導体サーベイメータ

金沢大学附属病院の CT 室で人体ファントムを胸部ー骨盤スキャンを半導体サーベイメータを用いて実測したところ透過割合は、4.59E-04 と通知が安全側であることが確認できた。電離箱 1800 cc では感知しなかった。

(イ) OSL で 3 週間測定

- ① 金沢大学附属病院の 2 つの X 線 CT 室で 17 日間、素子を設置して測定した。測定の幾何学的な条件を図 8 と図 9 にそれぞれ示す。
 1. それぞれの X 線 CT 装置の実効稼働負荷と検査件数は以下の通りである。
 - (ア) 実効稼働負荷 : 4,481,294.1mAs, 601 件 (1 日平均 33.4 件)
 - (イ) 実効稼働負荷 : 4,443,241.0mAs, 635 件 (1 日平均 35.3 件)
- ② 金沢大学附属病院の 2 つの X 線 TV 室で 17 日間、素子を設置して測定した。測定の幾何学的な条件を図 10 と図 11 にそれぞれ示す。
 1. それぞれの X 線 TV 装置の平均管電圧と透視時間は以下の通りである。
 - (ア) 平均管電圧 82 kV, 透視時間 77.3 min
95 件 (1 日平均 5.3 件)
 - (イ) 平均管電圧 82 kV, 透視時間 511.9 min
49 件 (1 日平均 2.7 件)

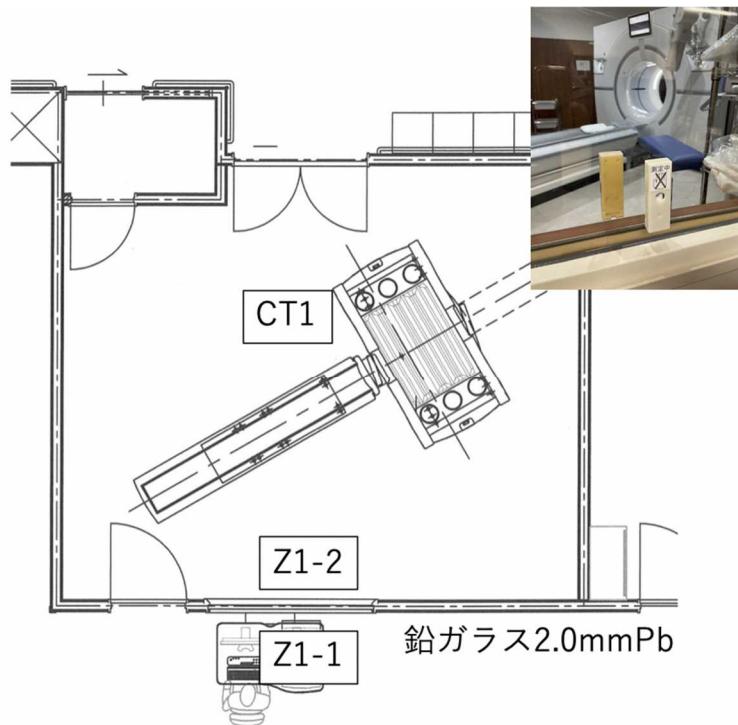


図 8 X 線 CT 室での測定の幾何学的な条件 1

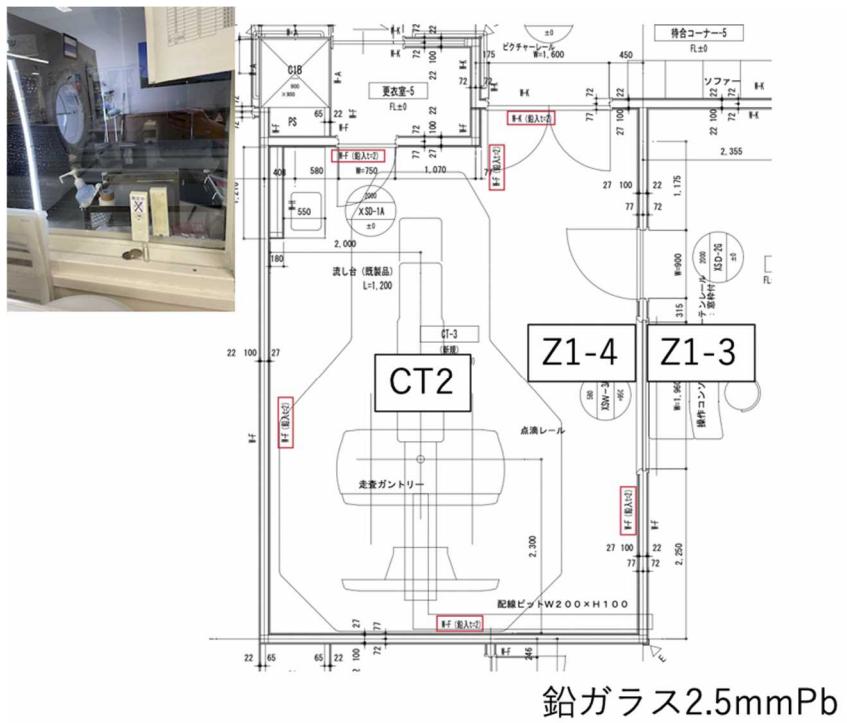


図 9 X 線 CT 室での測定の幾何学的な条件2

表 5 X 線 CT 室での測定結果

		測定部位	測定値(mSv)	計算(通知)(mSv)
X線CT室1	外	Z1-1	ND	0.6985
	内	Z1-2	24.76	786.3
X線CT室2	外	Z1-3	ND	0.2965
	内	Z1-4	19.28	1047.8



鉛ガラス2.0mmPb

図 10 X 線透視室 1 での素子の設置場所



鉛ガラス2.0mmPb

図 11 X 線透視室2での素子の設置場所

表 6 X 線透視室での測定結果

		測定部位	測定値(mSv)	計算(通知)(mSv)
透視室 1	外	Z1-5	ND	0.0009
	内	Z1-6	0.32	3.189
透視室 2	外	Z1-7	ND	0.0128
	内	Z1-8	0.47	45.872

測定結果をそれぞれ表 5 と表 6 に示す。

室内での実測値に対する計算の比は X 線 CT 室 1 で 31.75、X 線 CT 室 2 で 54.3、また、TV 室 1 で 9.96、TV 室 2 で 97.6 となった。

X 線 TV 室 1 の Z1-6 の線量率は $320 \mu\text{Sv}/(77.3 \text{ min}/60 \text{ min}/\text{h}) = 248.4 \mu\text{Sv}/\text{h}$ であり、壁での透過が 1/103 で $0.248 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 、壁での透過が 1/104 で $0.0248 \mu\text{Sv}/\text{h}$ となった。

X 線 TV 室 2 の Z1-8 の線量率は $470 \mu\text{Sv}/(511.9 \text{ min}/60 \text{ min}/\text{h}) = 55.1 \mu\text{Sv}/\text{h}$ であり、壁での透過が 1/103 で $0.055 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 、壁での透過が 1/104 で $0.0055 \mu\text{Sv}/\text{h}$ となった。

5. 考察

- (1) 2014(平成 26)年に X 線装置のしゃへい計算（米国 NCRP Report No. 147 が取り入れられた）も含めて改正通知が発出されたが、散乱係数への懸念のために X 線 CT 装置部分は先送りされていた。このため、日本放射線技術学会とも連携し、実測に基づき再評価した散乱係数を適用し、DLP を用いたマニュアルを 2019 年 1 月に公表した。このマニュアルは日本画像医療システム工業会で作成し 2019 年 4 月に公表された X 線診療室のしゃへい計算マニュアルとも調和が取れたものとなっているが、壁の透過割合に関して、装置の高性能化に対応した安全評価が必要だと考えられる。そこでしゃへい壁の透過割合を安全側で評価しつつ、より合理的な評価が行えるような方策を提案する必要があると考えられる。

- (2) X線CT室において壁の透過割合を実測したところ、壁は鉛2mmと石膏ボード22mm(9.5mm+12.5mm)が2面張り合わせて合計44mmとなっているが、実測で確認された透過割合は5.5E-04であった。通知では鉛2mmは8.03E-04の透過割合であり、石膏ボード分が効いて通知より低くなっていた。石膏ボードの分は、鉛が内側であれば、その硬化効果も計算では考慮する必要がある。
- (3) 計算ではしゃへい体での2次電子の扱いが結果に影響を与えていた。評価領域をしゃへい体から離すのが現実的であるが、しゃへい体直下を評価領域とした場合には、空気カーマから実効線量などへの換算で、空気カーマがどの範囲の放射線を対象としたかが結果に影響を与える。
- (ア) 実効線量への換算で、[Multiplier] を用いると、皮膚への電子線によるエネルギー付与の考慮が欠落することになる。
- ① 皮膚への電子線へのエネルギー付与を考慮するには、depositで皮膚の領域を作つて検討することも考えられる。
 - ② ただし、その影響は限定的であり、皮膚の等価線量限度と実効線量の比から考慮は不要であると考えられた。
- (4) 鉛と石膏ボードの透過割合の実測での検証
- (ア) 鉛
- ① 通知では 120 kV Pb 2mm : 8.03E-04 だが、測定で得られた鉛の透過割合は、電離箱が 1.19E-03、半導体検出器が 1.08E-03 と通知よりしゃへいする割合が小さくなつた。ほぼ同じエネルギーで、PHITSで計算したものは 2mmPb で 1.1E-03 だったので、電離箱では、それよりもしゃへいする割合は小さくなつた。測定においてしゃへい体の2次電子が影響を与えていたのかもしれない。
- (イ) 複合しゃへい
- ① 鉛、石膏それぞれ単体で測定したものを掛け合わせても実測とは一致しない。これは、しゃへい体を透過することでのスペクトルの変化が無視できることによる（単純に掛け合わせると 1/2 程度、透過する割合を過小評価する）。
 - ② 検出器のエネルギー応答 TCS-171 は、エネルギー補償がなされ、比較的フラットな応答となっていると考えられるが、それでも、100 keV 付近だと 1.3 倍程度の違いがありそうなので、しゃへい体を透

過することで、低いエネルギー成分がカットされることで単位線量あたりの応答が低下することも考えられる。

- (③) 室外の測定で、Cで検出できなかったのは、室内の測定からはガントリのしゃへいも効いていると考えられた。
- (④) 室外のAの地点で鉛ガラスの外側でも検出されなかったのは、室内の結果からは散乱線の量も計算値と比較して小さかったことが考えられた。

(5) X線 CT 室での OSL 線量計を用いた実測

- (ア) X線 CT 室内の散乱線の線量の計算値との差異は、これまでの研究成果とほぼ同程度であった。
- (イ) 短期間の計測では積算型の素子では漏えい線量の検出は困難であった。鉛ガラス外側では線量率計で漏えい放射線を検出したが、線源の移動に伴い線量率が変化した。このため線量率計を用いた線量の評価では、この線量率の変化を考慮する必要がある。また、3月間の線量を評価するには、品質管理照射も考慮する必要がある。

(6) X線 TV 室での OSL 線量計を用いた実測

- (ア) 室内での計算値の乖離が大きかったのは、TV 両部屋とも、スタッフ立ち位置がちょうど装置と鉛ガラスの間になっていることがその原因として考えられた。
- (イ) TV 室 2 では、検査室内に医師・看護師が入室して行う手技が多いためだと考えられた。素子の設置場所から半分の場所で鉛プロテクタの防護能力が 97%だとすると、この期間の線量は 5mSv 程度になり得ると考えられた。
- (ウ) 線量素子を設置した測定では、スタッフによる放射線吸収の考慮も必要になることがあるかもしれない。

6. 結論

- (1) 壁の透過割合も含めて NCRP Report No. 147 の考え方で放射線安全は確保されうると考えられた。
- (2) 室内に労働者が滞在する場合には人体もしやへい体として働くので測定ポイントの選定で配慮が必要になるかもしれない。

令和2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)
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
分担研究
「放射線治療における放射線防護の基準作成」研究報告書

研究分担者

高橋健夫 埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科
研究協力者

小高喜久雄 公益財団法人原子力安全技術センター
新保宗史 埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科
遠山尚紀 東京ベイ先端医療・幕張クリニック
川守田龍 多根総合病院医療技術部放射線治療部門

1. 研究目的

近年、がん治療において、低侵襲な高精度放射線治療(定位放射線照射ならびに強度変調放射線治療(IMRT、VMAT)等)が急速に普及してきている。安全で効果的な高精度放射線治療を実施する上では、放射線治療装置が出力する「正しい放射線量」を、がん病巣が存在する「正しい照射位置・範囲」へ正確に照射することが極めて重要になる。医療法・RI規制法の改正により、我々には放射線を利用した医療を安全に提供する管理体制の確保がより求められている。各施設において実施される放射線量出力の測定は、適切に校正された基準となる電離箱線量計・電位計(以下、基準線量計)を利用するが、現時点ではこの基準線量計の点検及び校正が医療法で義務付けられていない。

RI規制法においては、従前より、放射線施設に立ち入る者及び施設等の放射線測定並びにその記録が義務付けられているが、今般、RI規制法の規則改正により、放射線施設(放射線場)を測定する放射線測定器の信頼性確保に関する措置を求めることがされたが、基本的には、放射線の出力の信頼性なくして放射線施設の安全性は維持されないということを十分認識する必要がある。よって、RI規制法の改正事項を重く受け止め、「測定の信頼性を確保するための措置を講じること。」にあたっては、放射線出力の測定に使用される基準線量計の点検及び校正を医療法施行規則において義務づける等して、基準線量計が適切に運用されることが重要であろうと考える。放射線治療関連団体の日本放射線腫瘍学会(JASTRO)から、「外部放射線治療におけるQAシステムガイドライン 2016年版」が発刊されており、「放射線治療を行う施設では、投与する放射線の量を適正に管理するため、基準線量計(リファレンス線量計)の校正を年1回行う。」と記載されている。また、日本医学物理学会から、「放射線治

療用線量計に用いられる電位計のガイドライン」が発刊されており、「電離箱と電位計の一体校正を受ける線量計については、1年に1回以上、定期的に線量計の JCSS 校正をうけること。電離箱と電位計の分離校正をうける場合、電位計は3年に1回以上、電離箱は1年に1回以上、定期的に電位計の JCSS 校正を受けること。」と記載されているが、各医療施設の管理部門が十分理解しているか懸念される。

本研究では全国アンケート調査を実施し現状を把握した上で、基準線量計(リファレンス線量計)の適切な点検及び校正のあり方について検討することが目的である。

2. 研究方法

下記の5項目について検討を行う。

- ① 線量計の校正(出力線量測定用線量計:基準線量計(リファレンス線量計))
- ② 放射線治療装置の出力線量の第三者評価
- ③ 放射線治療使用室の線量測定と測定器(サーベイメータ)等の校正の実態
- ④ 放射線治療室における kV-IGRT 機器の管理区域境界の漏洩線量測定の省略
- ⑤ 放射線治療装置に対する診療放射線技師等の配置基準の検討

今年度は上記①～③についてアンケート調査を関連団体(日本放射線腫瘍学会、日本医学物理学会、日本放射線技術学会、日本放射線治療専門放射線技師認定機構、日本医学物理士会、日本診療放射線技師会)の会員に対して実施し、わが国の現状調査を行う。

3. 研究結果

放射線治療における基準線量計の校正、第三者評価、サーベイメータ校正に関するアンケートを日本放射線腫瘍学会、日本医学物理学会、日本放射線技術学会、日本放射線治療専門放射線技師認定機構、日本医学物理士会、日本診療放射線技師会のメーリングリスト等を通じ周知し、2020年12月18日から2021年2月28日にかけてアンケート調査を実施した。その結果 249名(241施設)から回答を得た。厚生労働省2017年医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況の診療等の状況の資料より、一般病院、診療所それぞれの放射線治療の実施状況のデータから、放射線治療(体外照射)を実施している施設を 846 施設とすると、今回のアンケートの回答率は 28.5%となる。

回答者 249 名の職種・資格・役割は、医師 2 名(0.8%)、診療放射線技師 217 名(87.1%)、医学物理士 83 名(33.3%)、選任された放射線取扱主任者 41 名(16.5%)、施設の放射線治療の品質管理について実務責任者として担当している者 90 名(36.1%)であった(複数回答あり)(資料 表1)。また、47 都道府県の医療機関で勤務する回答者から回答を得た(資料 表2)。

外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱線量計・電位計の校正についての回答の概要を以下に示す。外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電離箱線量計」の校正頻度は、毎年 94.4%、2 年に 1 度 5.6% であった(資料 図3)。外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電位計」の校正頻度は、毎年 61.4%、2 年に 1 度 8.0%、3 年に 1 度 28.1% であった(資料 図4)。電離箱線量計と電位計の校正は、分離校正 51.0%、一体校正 49.0% であった(資料 図5)。外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱線量計・電位計の校正費用の支出方法は、線量計・電位計の校正費用として計上し、実施している 75.9%、外部放射線治療装置等の保守契約の一部として契約し、実施している 17.3%、点検費用として計上 2.0%、修理費用として計上 4.0% であった(資料 図6)。外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱線量計・電位計の線量校正の法制化についての質問では、医療法等において法的に線量計・電位計の校正を義務づけるべきであるが 53.0%、法的ではなく、学会ガイドライン等での線量計・電位計の校正の推奨で十分であるが 45.4% であり、法的な義務付けを希望する回答が過半数を占めた(資料 図7)。

高線量率小線源治療装置における線源強度計測用電離箱線量計・電位計の線量校正の法制化についての質問では、医療法等において法的に線量計・電位計の校正を義務づけるべきであるが 47.0%、法的ではなく、学会ガイドライン等での線量計・電位計の校正の推奨で十分であるが 48.6% であった(資料 図8)。

外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の実施についての回答を以下に示す。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の実施頻度は、毎年 13.7%、2 年に 1 度 5.6%、3 年に 1 度 59.4%、実施していない 8.8% であった(資料 図9)。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の受審費用の支出方法は、第三者評価の受審費用として計上し、支出している 81.9%、無料の第三者評価を利用 2.8%、外部放射線治療装置等の保守契約の一部として契約し、支出している 1.2%、点検費用として計上 2.8%、修理費用として計上 0.8%、実施していない 8.0% であった(資料 図11)。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の法制化についての質問では、法的に出力線量の第三者評価を義務づけるべきであるが 22.9%、診療報酬の施設基準に含めるが 58.6% と過半数以上、法的ではなく、学会ガイドライン等での出力線量の第三者評価の受審の推奨で十分であるが 16.9% であった(資料 図12)。

RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用のサーベイメータ等の校正の回答を以下に示す。放射線治療室の漏洩線量測定用の電離箱サーベイメータの校正の実施頻度は、毎年 33.7%、2 年に 1 度 14.5%、3 年に 1 度 8.0% であり、測定を外部委託しており、外部委託先がサーベイメータの校正を確認しているが 24.5% であった(資料 図13)。放射線治療室の漏洩線量測定用の中性子線用サーベイメータの校正

の実施頻度は、毎年 13.7%、2 年に 1 度 6.8%、3 年に 1 度 6.4% であり、測定を外部委託しており、外部委託先がサーベイメータの校正を確認している 29.3%、所有していない 24.9% であった（資料 図 14）。外部放射線治療装置に関する放射化物測定用のシンチレーションサーベイメータの校正の実施頻度は、毎年 20.9%、2 年に 1 度 10.4%、3 年に 1 度 4.0% であり、測定を外部委託しており、外部委託先がサーベイメータの校正を確認している 13.3%、所有していない 28.9% であった（資料 図 15）。放射線治療室入室時に利用するポケット線量計の校正の実施頻度は、毎年 8.0%、2 年に 1 度 4.8%、3 年に 1 度 4.4%、校正していない 47.0%、所有していない 19.7% であった（資料 図 16）。サーベイメータ等の校正費用の支出方法は、サーベイメータ等の校正費用として計上し、支出している 64.7%、外部放射線治療装置等の保守契約の一部として契約し、支出している 4.4%、エリアモニタ等の放射線モニタリングシステム等の保守契約の一部として契約し、支出している 3.6%、校正していない 15.7% であった（資料 図 17）。

4. 考察

回答者の大多数は診療放射線技師であった。また、医学物理士からの回答が全体の 1/3 であり、これは、施設の放射線治療の品質管理について実務責任者として担当している者とほぼ同等の回答者数であった。

外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計（リファレンス線量計）の電離箱線量計・電位計の校正については、全ての回答者の施設で校正が実施されていた。しかし、学会等で推奨されている基準線量計（リファレンス線量計）の毎年の校正を実施できていない施設が 5.6% 存在した。電位計の校正は、医用原子力技術研究振興財団による分離校正が平成 30 年 2 月から開始され、電位計の分離校正においては、3 年に 1 度以上の頻度が推奨されている。一体校正・分離校正あわせ、3 年に 1 度以上の頻度で校正を実施している施設は 97.6% であった。内訳は分離校正を実施している施設が 51.0% と過半数を超えていた。校正費用については、外部放射線治療装置等の保守契約の一部として契約し、実施しているが 17.3% 存在し、費用の支出に難渋している施設があることが明らかになった。外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計（リファレンス線量計）の電離箱線量計・電位計の校正の法制化を希望している回答者が 53.0% であり、過半数を超えた結果であった。以上より、外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計（リファレンス線量計）の電離箱線量計・電位計の校正については、線量計は 1 年に 1 度以上の頻度、電位計については 3 年に 1 度以上の頻度で確実に実施されることが望ましいと考えられる。

外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の実施については、日本放射線腫瘍学会等が作成した「放射線治療における第三者機関による出力線量評価に関するガイドライン 2019」において推奨されている。3 年に 1 回以上の頻度で実施してい

る施設が 78.7%であったが、8.8%の施設で実施されていなかった。第三者評価については、がん診療連携拠点病院等においては施設要件となっているため、これらの病院では実施されていると考えられる。また、遠隔放射線治療計画加算の施設基準となっているが、本加算の施設基準届出施設はかなり少ない。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の受審費用の支出は、81.9%が第三者評価の受審費用として支出していた。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の法制化については、医療法等での法制化を希望は 22.9%と、線量計校正の法制化より低い結果となった。診療報酬の施設基準での義務づけが 58.6%となり過半数を占めていた。外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価については、診療報酬において、医療機器安全管理料2や高エネルギー放射線治療などの施設基準の一つとして追加するなどの対策が望ましいと考えられる。

RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用のサーベイメータ等の校正については、医療法においても平成 13 年 3 月 12 日付け医薬発第 188 号厚生労働省医薬局長通知から改正された、平成 31 年 3 月 15 日付け医政発 0315 第 4 号第 6 線量等の算定等1(1)に「放射線測定器による実測値に基づく放射線の量の評価方法について」として、校正に関しては、「場所に係る線量を測定する放射線測定器は、原則として JIS 規格に基づいて適正に校正されたものを使用すること。ただし、標準線源等で定期的(最低1年間を超えない期間)に性能等が確認された測定器又はメーカーで性能等が確認された測定器については、適正に校正された放射線測定器に準ずるものとして差し支えないこと」とされているが、電離箱サーベイメータ、中性子サーベイメータ、シンチレーションサーベイメータ、ポケット線量計において、医療法の周知徹底とは異なる結果となった。どのサーベイメータも、測定を外部委託し、外部委託メーカーがサーベイメータの校正の確認を実施している施設が一定数存在したが、サーベイメータの使用頻度によって校正の実施頻度が異なる結果となったと考えられる。RI 規制法の改正により、「測定に用いる放射線測定器については、点検及び校正を、1年ごとに、適切に組み合わせて行うこと」とされているが、医療法の求める校正の徹底を含め、各医療機関へ十分に周知されていないことが予想される。

5. 結論

放射線治療における線量計校正、第三者評価、サーベイメータ校正に関するアンケート調査結果について報告した。外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱線量計・電位計の校正については、線量計は1年に1度以上の頻度、電位計については 3 年に1度以上の頻度で確実に実施されることが望ましいと考えられる。

外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価については、診療報酬において、医療機器安全管理料2や高エネルギー放射線治療などの施設基準の一つとして追

加するなどの対策が望ましいと考えられる。

RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用のサーベイメータ等の校正については、RI 規制法の改正による、測定に用いる放射線測定器の点検及び校正について、周知することが必要であるとともに、医療法においても、上述の外部放射線治療装置の出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱線量計・電位計の他、RI 規制法で規定するサーベイメータ等の放射線測定器の点検及び校正について、その実施頻度を含め周知するなどし、適切な運用がなされることが望ましいと考えられる。

資料

放射線治療における線量計の校正、第三者評価、サーベイメータ校正に関するアンケート結果

- アンケート実施期間

2020年12月18日(金)～2021年2月28日(日)

- アンケート案内方法

Google フォームの機能を利用して作成した本アンケートは、日本放射線腫瘍学会、日本医学物理学会、日本放射線技術学会、日本放射線治療専門放射線技師認定機構、日本医学物理士会、日本診療放射線技師会のメーリングリストを通じ周知を図り、アンケートを収集した。

- 収集したアンケート情報の取り扱いについて

アンケート案内において、以下の文章についてアンケート回答者に許諾を得た。

「本アンケート調査において収集した情報については、以下のように管理させていただきます。収集したデータについては、当該目的範囲内で利用し、いかなる場合も施設および個人の情報が特定される形で公開されることはありません。解析した結果は、研究班報告書に掲載する他、本アンケートを案内させていただきましたメーリングリストを用いて公開させていただきます。また、関連学会等における研究報告や論文発表等、放射線治療に関わる線量の安全確保の活動に利用させていただく場合があります。」

- 回答者の職種・資格・役割(複数選択可)

表1:回答者の職種・資格・役割

回答	回答数
診療放射線技師	217
医学物理士	83
医師	2
選任された放射線取扱主任者	41
施設の放射線治療の品質管理について 実務責任者として担当している者	90

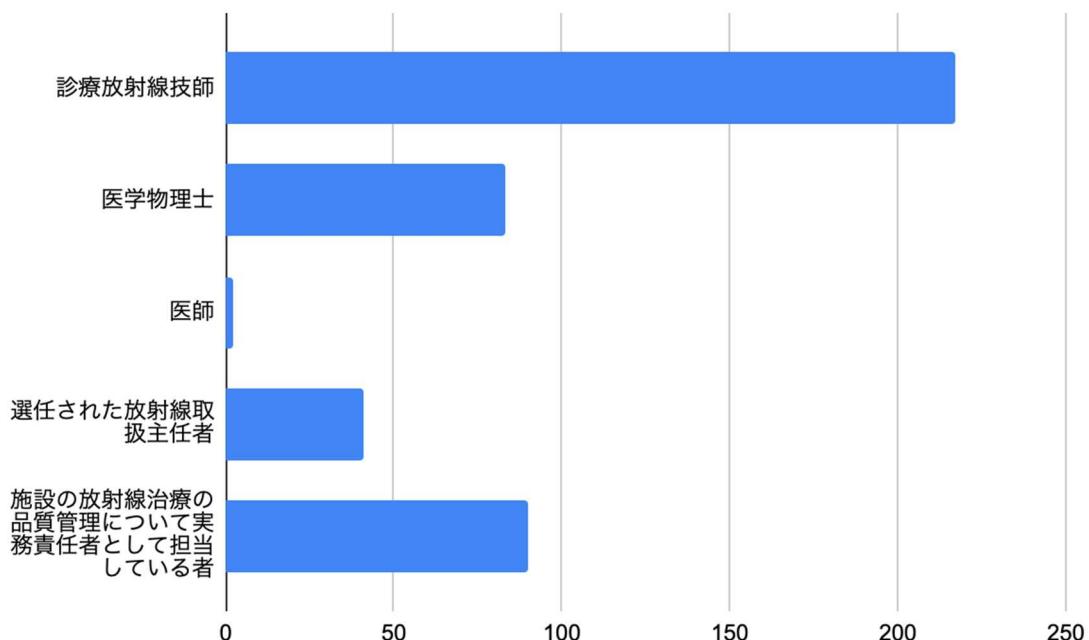


図1:回答者の職種・資格・役割

- 回答者の所属施設の都道府県名
以下の 47 都道府県から回答を得た

表2:回答者の所属施設の都道府県

都道府県名	回答数	都道府県名	回答数	都道府県名	回答数	都道府県名	回答数	都道府県名	回答数
01 北海道	15 (40)	11 埼玉県	9 (26)	21 岐阜県	2 (15)	31 鳥取県	2 (6)	41 佐賀県	4 (5)
02 青森県	6 (13)	12 千葉県	11 (39)	22 静岡県	8 (26)	32 島根県	1 (5)	42 長崎県	2 (9)
03 岩手県	3 (11)	13 東京都	28 (86)	23 愛知県	14 (41)	33 岡山県	2 (12)	43 熊本県	5 (13)
04 宮城県	3 (13)	14 神奈川県	9 (46)	24 三重県	5 (13)	34 広島県	6 (21)	44 大分県	1 (12)
05 秋田県	2 (10)	15 新潟県	7 (16)	25 滋賀県	5 (10)	35 山口県	4 (14)	45 宮崎県	0 (8)
06 山形県	6 (6)	16 富山県	4 (10)	26 京都府	2 (17)	36 徳島県	1 (6)	46 鹿児島県	3 (14)
07 福島県	6 (12)	17 石川県	4 (10)	27 大阪府	17 (67)	37 香川県	2 (9)	47 沖縄県	2 (9)
08 茨城県	7 (18)	18 福井県	0 (7)	28 兵庫県	6 (38)	38 愛媛県	5 (12)		
09 栃木県	3 (12)	19 山梨県	1 (5)	29 奈良県	1 (9)	39 高知県	2 (5)		
10 群馬県	5 (12)	20 長野県	4 (14)	30 和歌山県	3 (10)	40 福岡県	11 (34)		

※括弧内 都道府県別高エネルギーX線放射線治療実施施設

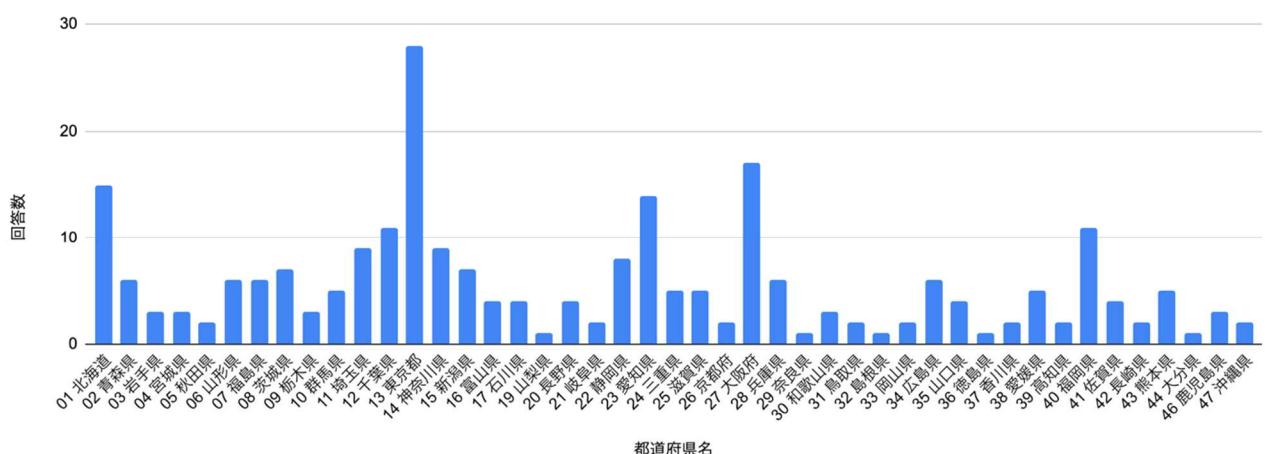


図2:回答者の所属施設の都道府県

- 外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電離箱線量計」の校正頻度について教えてください

表3:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電離箱線量計」の校正頻度

回答	回答数
毎年	235
2年に一度	14

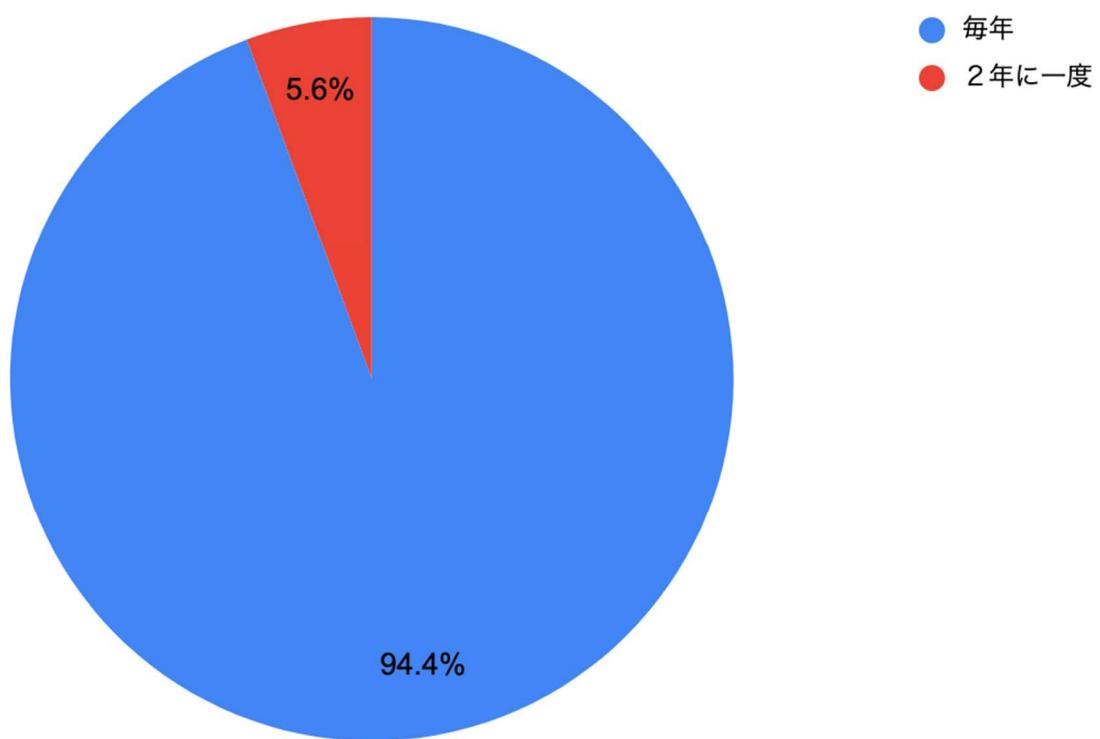


図3:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電離箱線量計」の校正頻度

- 外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電位計」の校正頻度について教えてください

表4:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電位計」の校正頻度

回答	回答数
毎年	153
2年に一度	20
3年に一度	70
4年に一度	1
5年に一度	2
その他	2
校正していない	1

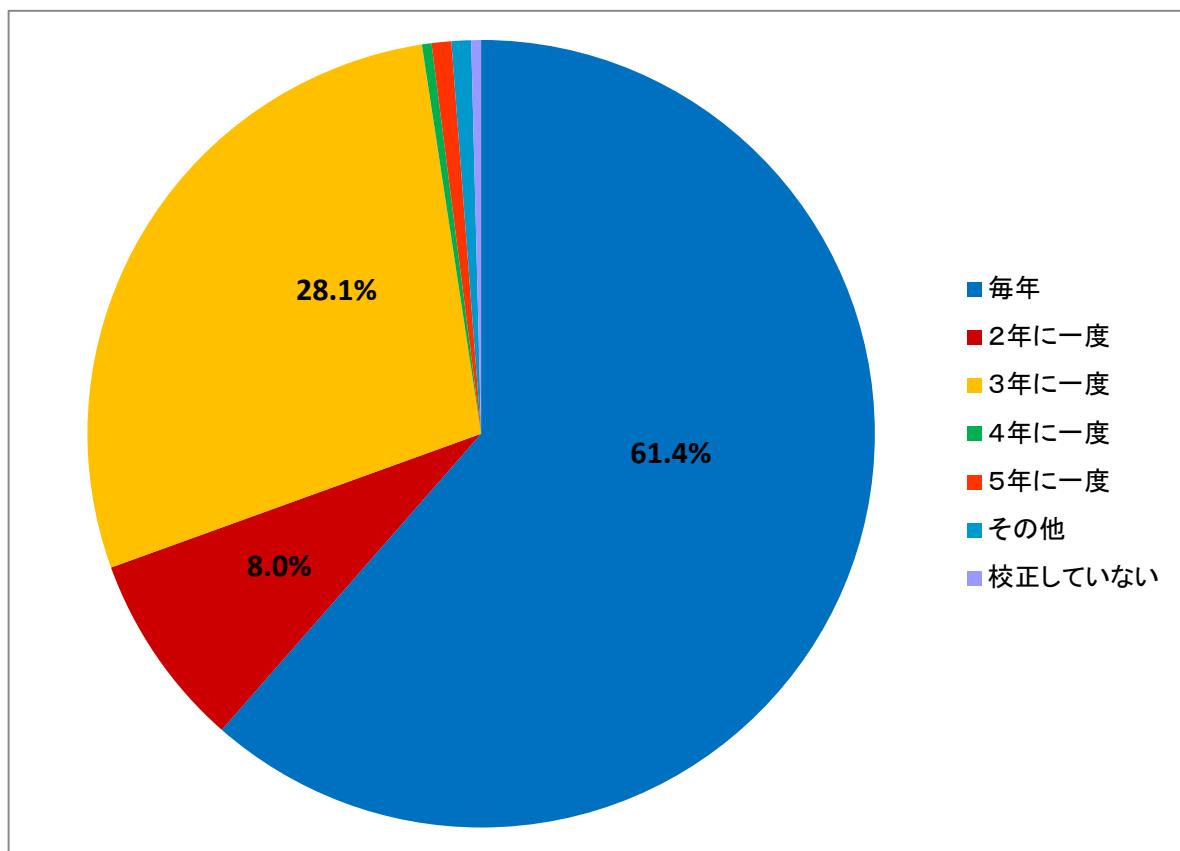


図4:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の「電位計」の校正頻度

- 電離箱線量計と電位計の校正は一体校正・分離校正のどちらですか

表5:電離箱線量計と電位計の一体校正・分離校正

回答	回答数
分離校正	127
一体校正	122

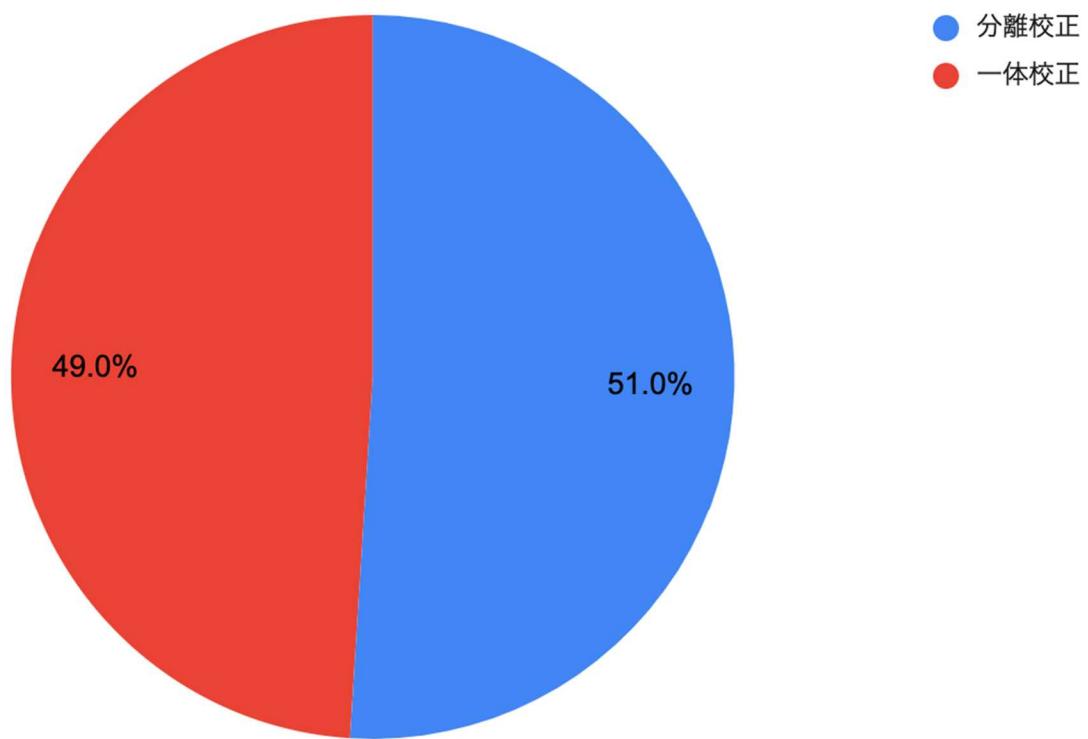


図5:電離箱線量計と電位計の一体校正・分離校正

- 外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱・電位計の校正費用はどのように支出していますか

表6:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱・電位計の校正費用

回答	回答数
線量計・電位計の校正費用として計上し、実施している。	189
放射線治療装置等の保守契約の一部として契約し、実施している。	43
線量計・電位計の点検費用として計上し、実施している。	5
線量計・電位計の修理費用として計上し、実施している。	10
委託費	1
様々な要件(拠点病院、医療監査、機能評価)で義務付けられているため、当院としては十分。費用捻出する事務が把握できる要件が望ましい。	1

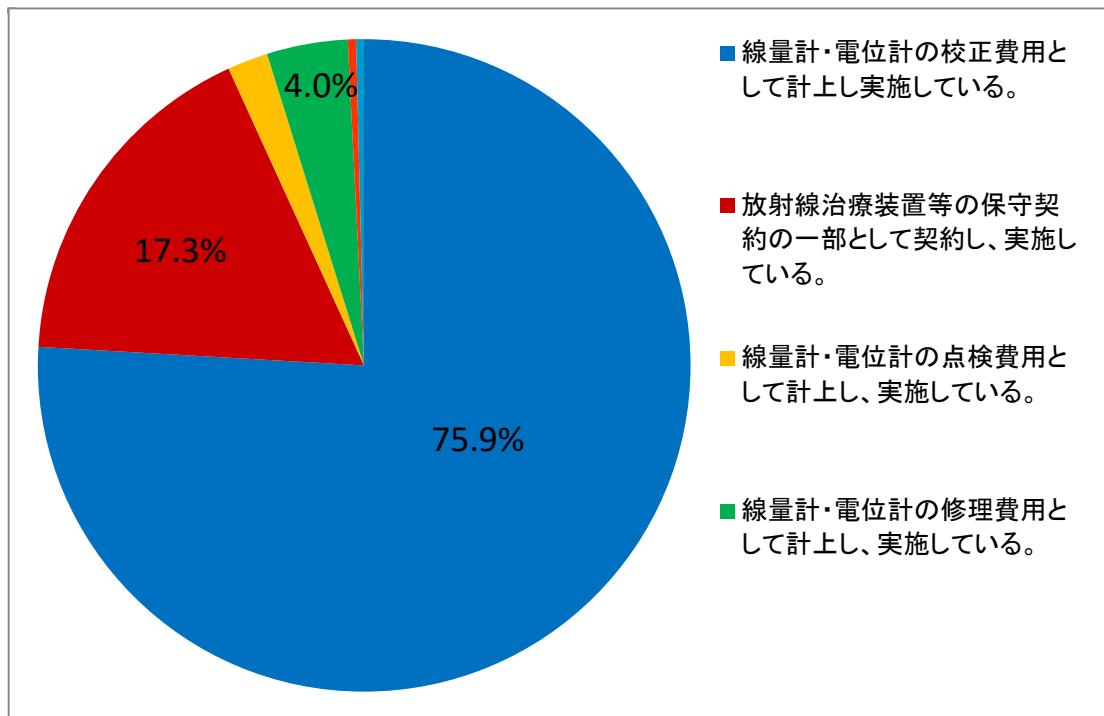


図6:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱・電位計の校正費用

- 外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱・電位計の線量校正の法制化について

表7:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱・電位計の線量校正の法制化

回答	回答数
医療法等において法的に線量計・電位計の校正を義務づけるべきである。	132
法的ではなく、学会ガイドライン等での線量計・電位計の校正の推奨で十分である。	113
必要性を病院経営側が認識でき、金額的に妥当であればいすれでも構わないと思う。	1
様々な要件(拠点病院、医療監査、機能評価)で義務付けられているため、当院としては十分。費用捻出する事務が把握できる要件が望ましい。	1
法制化されるのであれば、校正費用の減額が必要。校正未実施施設があると思うが、常勤の治療医がないことが一要因であると思う。法制化よりもそちらの方が重要。	1
法的にも、ガイドラインなどでも記載する必要がない。	1

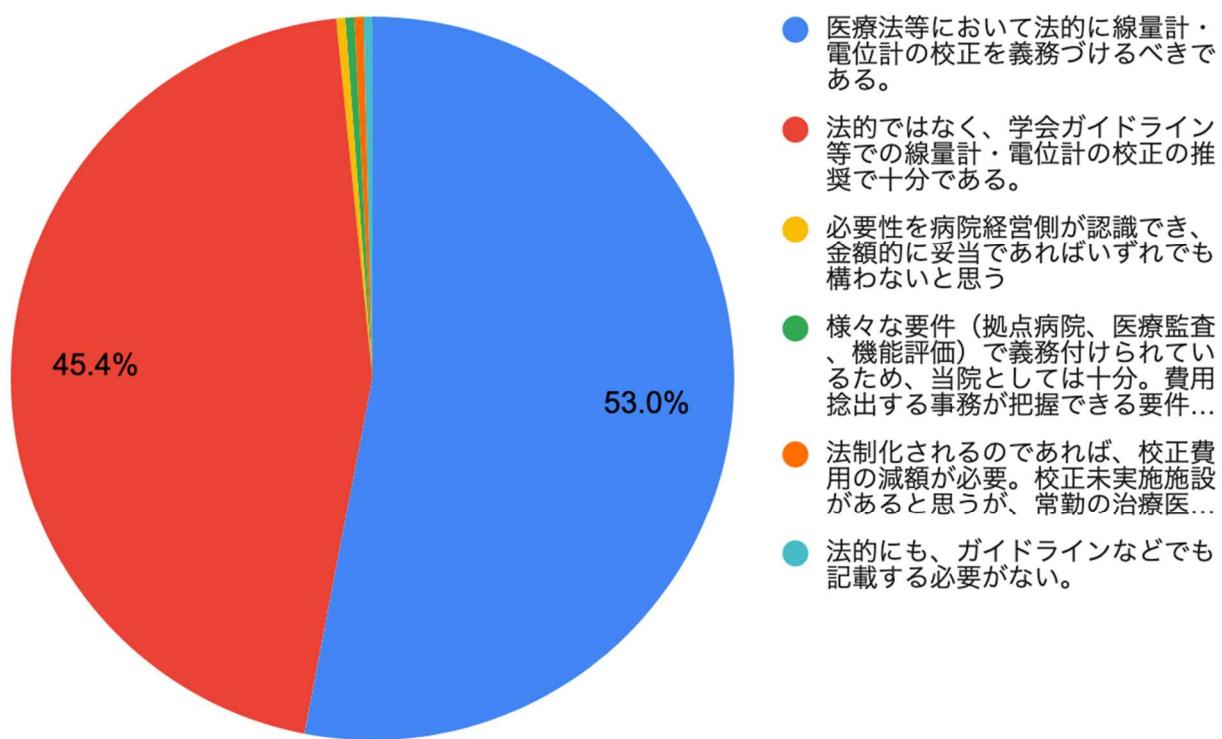


図7:外部放射線治療装置出力線量測定用の基準線量計(リファレンス線量計)の電離箱・電位計の線量校正の法制化

- 高線量率小線源治療装置における線源強度計測用電離箱・電位計の線量校正の法制化について

表8:高線量率小線源治療装置における線源強度計測用電離箱・電位計の線量校正の法制化

回答	回答数
医療法等において法的に線量計・電位計の校正を義務づけるべきである。	117
法的ではなく、学会ガイドライン等での線量計・電位計の校正の推奨で十分である。	121
使用していないので、回答を保留します。	1
使用していない為、わからない。	1
小線源を扱っていないので回答できません。	1
小線源治療を行っていません。	1
当施設は小線治療を行っておりません。	1
所持していないのでわからない。	1
所有していない。	1
様々な要件(拠点病院、医療監査、機能評価)で義務付けられているため、当院としては十分。費用捻出する事務が把握できる要件が望ましい。(選択するなら、上から1つ目)	1
法的にも、ガイドラインなどでも記載する必要がない。	1
装置がないため判断できません。	1
高線量率小線源治療装置を使用していないのでわからない。	1

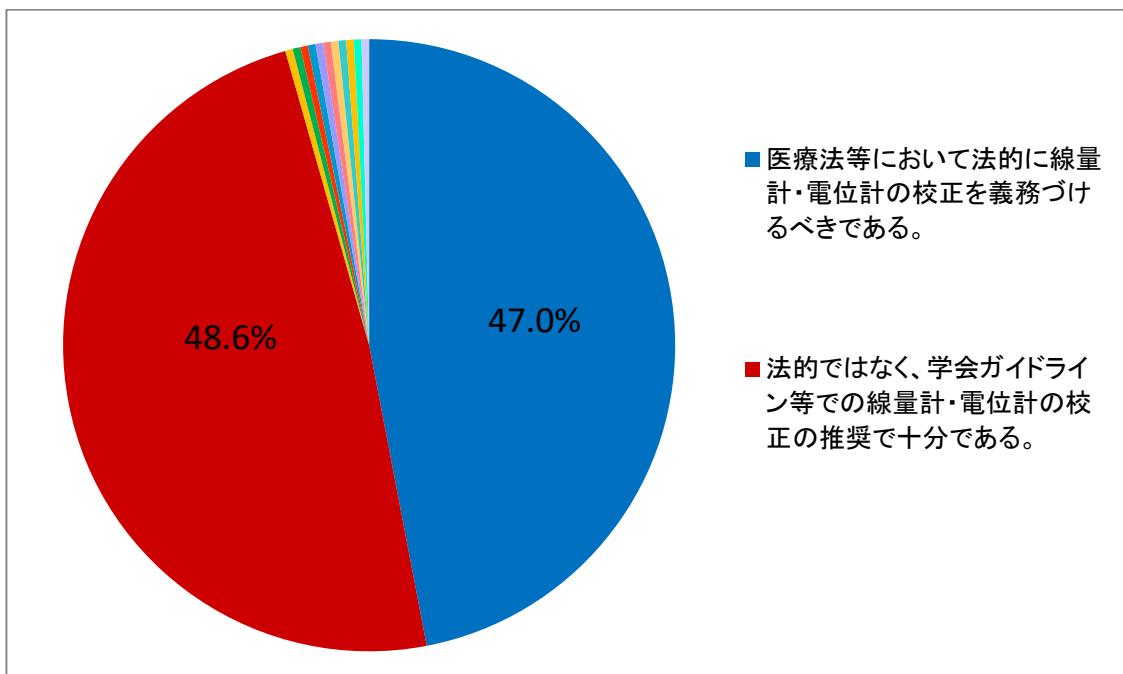


図8:高線量率小線源治療装置における線源強度計測用電離箱・電位計の線量校正の法制化

- 放射線治療装置出力線量測定用電離箱・線量計の校正についてご意見がございましたらお聞かせ頂ければ幸いです
 - ・ 校正については診療報酬上の要件となっていることが望ましいと考えます。
 - ・ 治療の質の均霑化以前の問題と見て、出来ていない施設があること、野放しにされている事が理解しづらいです。ただお金の問題がある事も重々承知しておりますので、法的な(車検?)整備があれば良いのにと思います。
 - ・ もっと安価にして欲しい。
 - ・ 頻度は毎年である必要はないと思いますが、絶対に必要と考えます。
 - ・ 高精度・小照射野に治療は向かっているので、小容積の線量計の校正もお願いしたい。(今年度はcc01,Pinpoint 等は、していただけないという話を聞きました。)
 - ・ 毎年費用交渉が必要であり、義務化(法律)していただけだと交渉しやすい。
 - ・ 分離校正が可能になり、ガイドラインが作成されたことで電位計に求められる性能が明確になり、購入する側として安心できるようになった。各機器に於いて表示桁数が異なることで機器間の誤差の桁数を少ない方に合わせなければならず、代替として使用する場合に影響がある。表示桁数をユーザーが自由に設定できる事が一般的になればありがたい。
 - ・ 法制化による負担よりも、事務方へ予算取りで毎年説明するほうが負担であるため、法制化したほうがありがたい。
 - ・ 義務付けも 1 年にするか 2 年にするかで差が大きいと思います。それに 1 年にした場合、校正する側のキヤバが足りなくなると思います。
 - ・ 施設基準に組み込み診療報酬での費用補填を行うべきと考えます。
 - ・ 病院に費用を請求するには、法的に決まっている方が良い。
 - ・ 義務づけして保健所の監査対象とする。訪問確認、書類提出等で指導強化する。
 - ・ 放射線治療にとって必要な行為。病院に予算申請するときの根拠が必要。
 - ・ 予約が入りにくい。
 - ・ 法令化されることで予算が通りやすい印象がある。
 - ・ 定期的に校正・管理するよう努力することで十分であると思います。
 - ・ 法的に義務にすれば病院側に説明しやすいです。
 - ・ 高精度な照射が増えて、標準条件での校正だけでは、相互校正しても小照射野において、マイクロチエンバーなどの計測において期待値と乖離が目立つように感じます。荷電粒子平衡が成立していないので仕方ないのですが、これはこれで、個別の条件下で校正值が与えられ、検証がもっと合うようにわかりやすくできないものでしょうか？
 - ・ 保健所監査にて、校正用電離箱の校正実施の有無を聞かれるので、病院側も理解があります。法的な根拠があれば、校正の実施や頻度も増えると思います。
 - ・ 電位計のガイドラインの順守が推奨されるが、経営側には全く通じず、年数を経過しメンテナンスも終了する通達があったとしても故障するまで使用することを通達される。法的な措置があれば(あるいは施設基準があれば)、経営側も必要なコストとして認めてもらえるのではとも思う。
 - ・ 電離箱等、数が多いと毎年の校正が困難なため、校正費用低減をお願いします。

- ・ 保健所、原子力規制庁の監査で求められる事ならば、法制化した方が良い。
- ・ 法的に決めて行うのが望ましいが、今回のCovid-19の感染拡大で期限内（当院では一年以内）と決めても校正してもらえない場合があるので、そのあたりを臨機応変な対応が望ましいと考えている。
- ・ 全ての治療施設で適正に実施できるよう法を整備してほしい。
- ・ 法制化していただけすると毎年の交渉が必要なくなり助かる。
- ・ 施設によっては毎年校正の予算が出ないため、事務を説得するための法的整備やガイドラインが必要。
- ・ 法的義務化により予算要求しやすくなる。
- ・ 今後、ガイドラインでの推奨だけでは、病院との交渉するときに難しくなるかも。
- ・ 校正時期が年度末に集中するため予約が取りづらい様です。
- ・ 校正はもちろん必要であるが費用は高く継続が困難になる可能性は大いにある。さらにこういったニッチな領域では独占業務であり言い値価格でのやり取り、独占企業独占財団が潤うシステムである。本当に必要な工程であるだけにクリアなシステムを望む。
- ・ 事務方に校正の重要性を理解してもらうのが難しい。医療法等において法的に義務づけていただきたい。

- 外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の実施頻度について教えてください

表9:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の実施頻度

回答	回答数
毎年	34
2年に一度	14
3年に一度	148
4年に一度	1
5年に一度	8
それ以外の頻度	22
実施していない	22

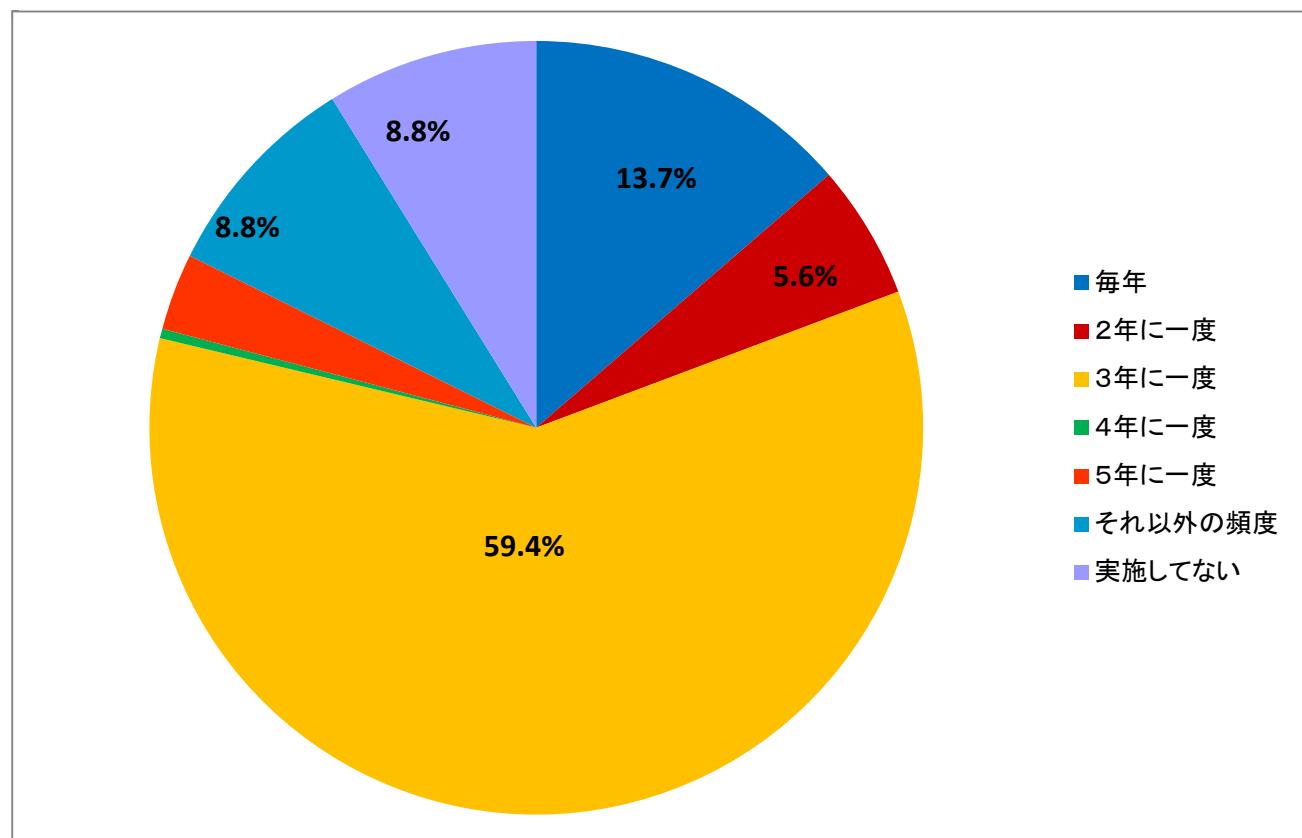


図9:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の実施頻度

- 外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価を受審しているのはどの団体ですか

表 10:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価を受審している団体

回答	回答数
医用原子力技術研究振興財団による出力線量測定事業	185
実施していない	26
国立がん研究センターがん対策情報センターによる郵送第三者評価	20
IROC(Imaging and Radiation Oncology core)・RDS(Radiation Dosimetry Services)による Off-site Audits	9
日本臨床腫瘍研究グループ放射線治療グループ医学物理ワーキンググループによる 郵送第三者評価	7
広島がん高精度放射線治療センター運営協議会技術支援 WG	6
日本臨床腫瘍研究グループ放射線治療グループ医学物理ワーキンググループによる 訪問第三者評価	2
IROC(Imaging and Radiation Oncology core)による On-site Audits	2
都立病院医学物理士が外部委員として毎年評価している。	1
3年以内に実施していない。	1
装置立ち上げ時平成 18 年 9 月に技術学会学術委員会の訪問調査と QA 指導を受けている。	1
国立がん研究センターがん対策情報センターによる訪問第三者評価	0
MD アンダーソン	2

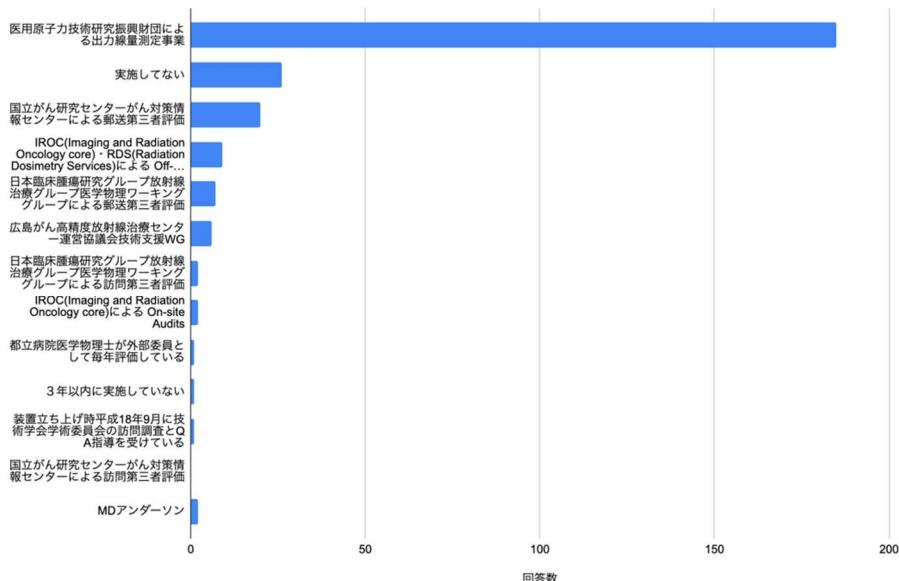


図 10:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価を受審している団体

- 外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の受審費用はどのように支出していますか

表 11:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の受審費用

回答	回答数
第三者評価の受審費用として計上し、支出している。	204
無料の第三者評価を利用している。	7
放射線治療装置等の保守契約の一部として契約し、支出している。	3
線量計・電位計の点検費用として計上し、支出している。	7
線量計・電位計の修理費用として計上し、支出している。	2
実施していない。	20
NRG Oncology-Japan が支出している。	1
上記に同じ(費用発生はない)。	1
他科登録のため不明。	1
臨床試験登録の一環として。	1
装置導入費用に含んでいる。	1
都度、ばらばらで前回は治験実施企業に費用を見て頂けた。	1

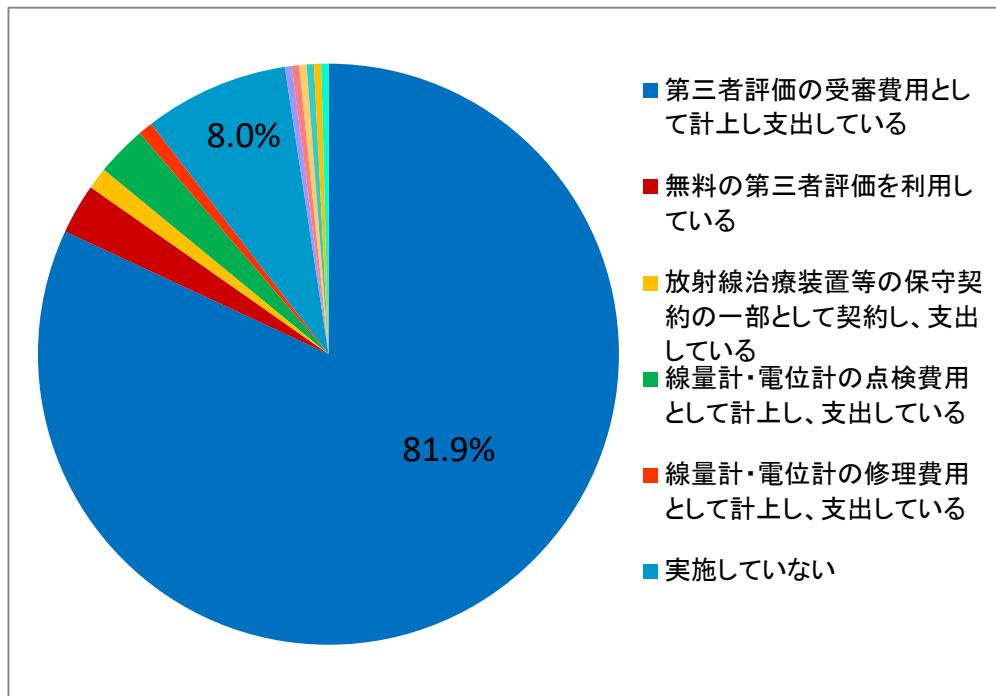


図 11:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の受審費用

- 外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の法制化について

表 12:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の法制化

回答	回答数
医療法等において法的に出力線量の第三者評価を義務づけるべきである。	57
診療報酬の施設基準として含めることで多くの施設が実施する体制を構築すべきである。	146
法的ではなく、学会ガイドライン等での出力線量の第三者評価の受審の推奨で十分である。	42
法的にも、ガイドラインなどでも記載する必要がない。	2
様々な要件(拠点病院、医療監査、機能評価)で義務付けられているため、当院としては十分。費用捻出する事務が把握できる要件が望ましい。	1
義務とする場合は、費用は一律でできれば安く。	1

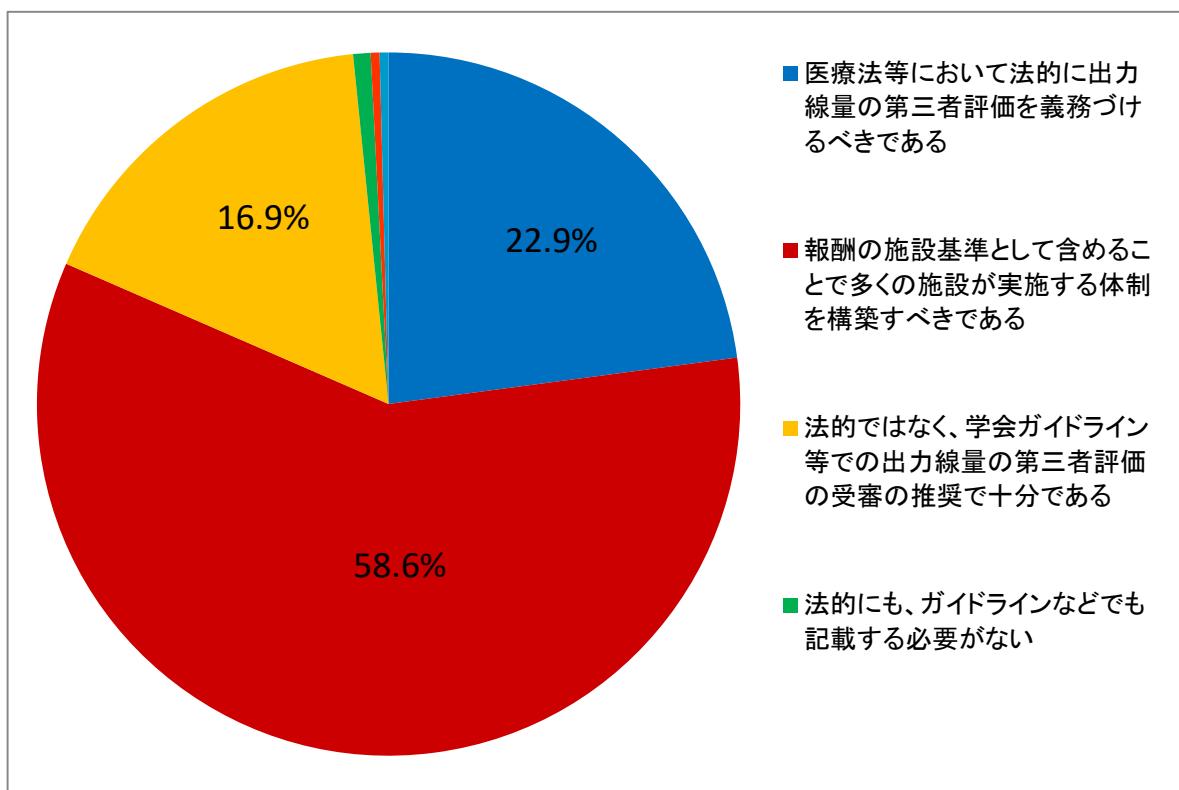


図 12:外部放射線治療装置の出力線量の第三者評価の法制化

- 放射線治療装置の出力線量の第三者評価についてご意見がございましたらお聞かせ頂ければ幸いです
 - ・ IMRT の評価の金額が高いので、もう少し安い金額になるとよいと考えている。
 - ・ がん拠点病院の必須要件として定めることを望む。
 - ・ がん拠点病院の要件であるので実施している。こちらも根拠があれば、増加すると思う。診療報酬への反映が一番よいのではないかと思う。
 - ・ これも費用が高いと思います。幅広く行うためには安価か無償であるべき。財団や学会など潤沢な資金を持っていれば、無償で行うことは可能だとおもいます。
 - ・ これも車検と同様の考え方で法的な整備や診療報酬の条件に加えていければ良いと思います。
 - ・ ただし、3年毎が妥当かは検討を要すると思います。施設の QA にもよりますが。
 - ・ もっと低価格にして欲しい。
 - ・ 予約が入りにくい。評価体制を充実させるべきである。
 - ・ 事務方に出力線量の第三者評価の重要性を理解してもらうのが難しい。医療法等において法的に義務づけていただきたい。
 - ・ 事務方に第三者評価の重要性を説明したうえで申請したが、却下されました。報酬の施設基準とすることで交渉がスムーズになると考えます。
 - ・ 今後、ガイドラインでの推奨だけでは、病院との交渉するときに難しくなるかも。
 - ・ 値段が高価でたくさんの施設が受けにくいのではないでしょうか？
 - ・ 出力は、各施設のスキルの問題が入るため校正とは別問題。法的義務化は何か問題が起こったときの賠償問題に発展しかねないので、そこまですべきでないと考えます。
 - ・ 実施している放射線治療が線量的に問題が無いことが確認できる為、患者、医療者ともに安心につながります。
 - ・ 実測による第3者評価を医療用リニアックを稼働させている施設に義務付けるべき。管理料等に紐付けて診療報酬に反映させる。
 - ・ 放射線治療の質的保証ため、第三者評価は必須と考える。
 - ・ 放射線治療を行うのであれば、必ず第三者による出力測定を行うことが共通認識となってほしいと思います。
 - ・ 普及を望むのであれば、コスト低下が必須。海外評価と同等以上のコストは受け入れられない。診療報酬が充実してきているが、依然として常勤医がない施設では収益増になっていない。コスト低下が望めないのであれば、施設間評価等の基準を設けるべき。
 - ・ 標準化を図る上で重要と考えるが、保険点数が増加出来れば尚良いと考える。
 - ・ 民間病院の場合、診療報酬につながらない予算申請を院長等上層部に理解してもらうのが大変である。法制化してもらえると予算申請しやすくなります。
 - ・ 測定条件をある程度標準化した組合せがあると良い。
 - ・ 現状、複数の団体にて申込み可能であるため実施しやすいと考える。継続して実施する場合、同じ団体に申込むことが望ましいが「第三者評価施設間の相互比較」をしてもらえるならば、どこに申し込んでも変わらないであろう。

- ・ 病院機能評価、がん拠点等の必須条件とならないと受審予算が認められなかつた。事務方を納得させる方策が必要。
- ・ 第三者評価の受審費用になる程度の診療報酬上での加点をするべき。
- ・ 第三者評価を受けた場合に診療報酬なり、施設基準に反映しもらいたい。
- ・ 第三者評価を実施できる団体・企業を増やすことが望まれる。
- ・ 第三者評価団体に校正と同様に、病院上層部に対する認知度を上げてほしい。
- ・ 経営側に訴える体制(診療報酬、施設基準)を整備してもらえると、受審率が上がると思います。また、新規導入、更新導入した場合は義務並みの措置でもよいと考えます(導入の施設基準のようなものとして)。
- ・ 線量計校正の実施が望ましいが、少なくとも出力線量の第三者評価のどちらか一方は受けなければならないよう、制度化すべき。
- ・ 義務化して値段下げてくれたら良い。
- ・ 自施設の精度確認であるため実施の可否は施設の判断で良いと考えます。
- ・ 興味はあるのですが、費用がかかるので積極的に取り入れたいとは思いません。
- ・ 診療報酬に係ると予算要求しやすくなる。
- ・ 評価用照射条件のバリエーションを増やしてほしい。
- ・ 費用が出しやすいように法的か施設基準で点数をつ。けてもらいたい。
- ・ 費用が高額過ぎる。
- ・ 近隣の大学病院を活用すべき。
- ・ 電離箱線量計や電位計の校正頻度が毎年の施設は3年に1回第三者評価を受け、少ない(期間が長い)ほど、第三者評価を受けるまでの期間を毎年にするなどの関連性を持たしてもいいかもしれません。

- RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用の電離箱サーベイメータの校正の実施頻度について教えてください

表 13:RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用の電離箱サーベイメータの校正の実施頻度

回答	回答数
毎年	84
2年に一度	36
3年に一度	20
4年に一度	3
5年に一度	11
それ以外の頻度	18
測定を外部委託しており、外部委託先がサーベイメータの校正を確認している。	61
校正していない。	5
所有していない。	2
今後校正頻度を検討する予定。	1
外部委託しているが、自前のサーベイメータは5年に一度校正を実施。	1
少し前に校正しました。その後は不明です。	1
決まった実施頻度は設定していない。	1
測定は外部委託しているがサーベイメータも所有しており、その校正頻度は2年に一度行っている。	1
測定を外部委託しており、外部委託先サーベイメータと同時に測定して感度の確認をしている。	1
測定を外部委託しており、電離箱式を使用していない。	1
電離箱、シンチレーション、GM、中性子を順番に実施。	1
頻度は決まっておらず、複数のサーベイメータを順番に校正している。基本的には(3年に1度程度で実施している。)	1

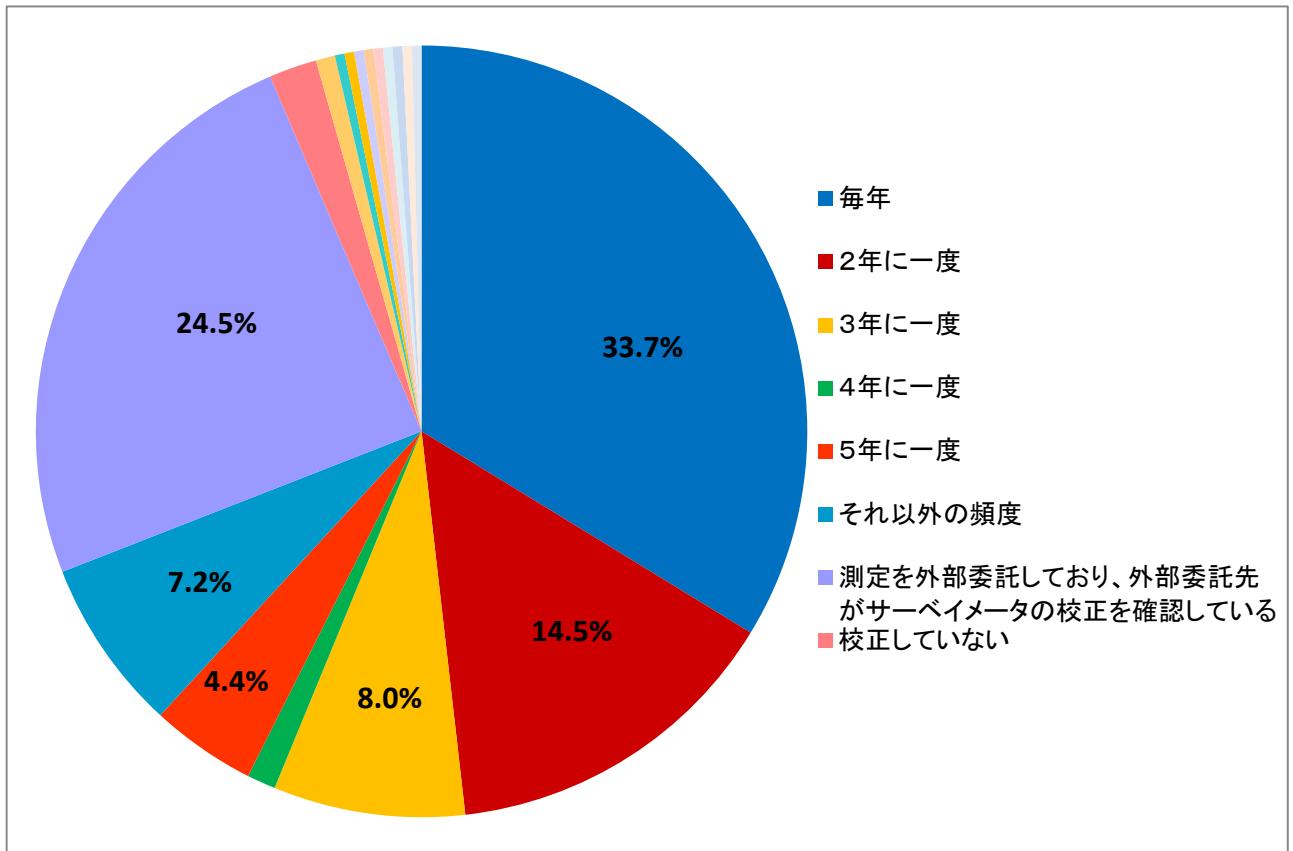


図 13:RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用の電離箱サーベイメータの校正の実施頻度

- RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用の中性子線用サーベイメータの校正の実施頻度について教えてください

表 14:RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用の中性子線用サーベイメータの校正の実施頻度

回答	回答数
毎年	34
2年に一度	17
3年に一度	16
4年に一度	2
5年に一度	8
それ以外の頻度	9
測定を外部委託しており、外部委託先がサーベイメータの校正を確認している。	73
校正していない。	16
所有していない。	62
今年度まで2年に一度、来年度より毎年実施する予定。	1
古くてメーカーより校正できないとの回答あり。	1
外部委託しているが、自前のサーベイメータは5年に一度校正を実施。	1
少し前に校正しました。その後は不明です。	1
校正されたものをメーカーよりレンタル。	1
毎年校正された測定器を他施設から借用し、使用している。	1
決まった実施頻度は設定していない。	1
測定を外部委託しており、電離箱式を使用していない。	1
県内他施設のサーベイメータを借用している。	1
購入時のみ。	1
電離箱、シンチレーション、GM、中性子を順番に実施。	1
6MV のサイバーナイフのみのため所有していない。	1

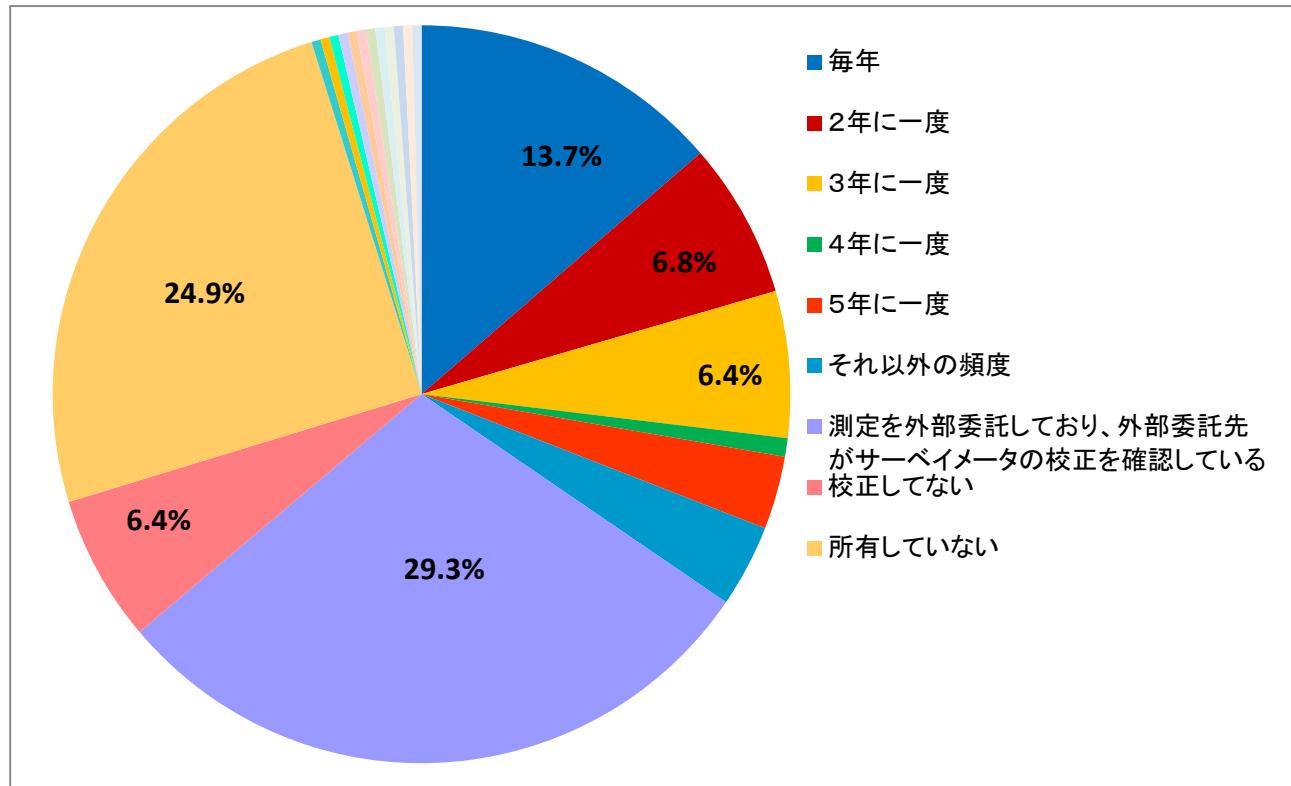


図 14:RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用の中性子線用サーベイメータの校正の実施頻度

- RI 規制法による外部放射線治療装置に関する放射化物測定用のシンチレーションサーベイメータの校正の実施頻度について教えてください

表 15:RI 規制法による外部放射線治療装置に関する放射化物測定用の
シンチレーションサーベイメータの校正の実施頻度

回答	回答数
毎年	52
2年に一度	26
3年に一度	12
4年に一度	0
5年に一度	8
それ以外の頻度	15
測定を外部委託しており、外部委託先がサーベイメータの校正 を確認している。	33
校正していない。	25
所有していない。	72
先の電離箱サーベイメータと同様。	1
所有しているが、使用していないため校正は行っていない。	1
放射化物発生時に外部委託予定。	1
放射線治療システムのベンダが所有しているものを必要に 応じて借りている。	1
購入時のみ。	1
電離箱、シンチレーション、GM、中性子を順番に実施している。	1

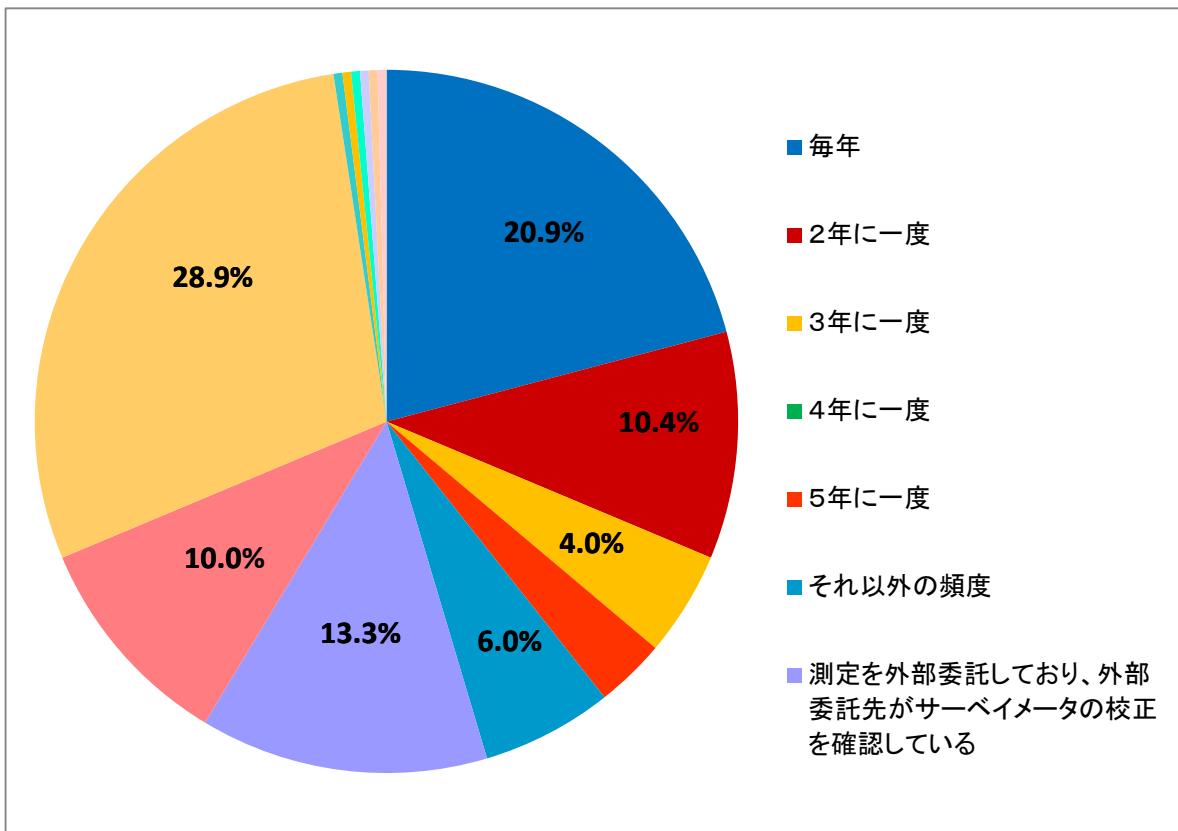


図 15:RI 規制法による外部放射線治療装置に関する放射化物測定用の
シンチレーションサーベイメータの校正の実施頻度

- RI 規制法による放射線治療室入室時に利用するポケット線量計の校正の実施頻度について教えてください

表 16:RI 規制法による放射線治療室入室時に利用するポケット線量計の校正の実施頻度

回答	回答数
毎年	20
2年に一度	12
3年に一度	11
4年に一度	1
5年に一度	7
それ以外の頻度	20
校正していない。	117
所有していない。	49
1年に1回、自施設で簡易的に行っている。	1
3年に一度、校正はせず、新規購入している。	1
Checking source によるチェック。	1
Ir 線源を用いた自主校正を毎年実施。	1
RI 規制法による放射線治療室にリニアックは入らないと思いますが。	1
今年より毎年実施予定。	1
先の電離箱サーベイメータと同様。	1
外部委託(ガラスバッジ)	1
放射線業務従事者以外の医療従事者も全てガラスバッジで管理。	1
本年度校正済みのポケット線量計を購入。校正の実施はまだない。	1
校正せずに劣化したら新規購入しています。	1
校正を行っていないので、現在検討中である。	1

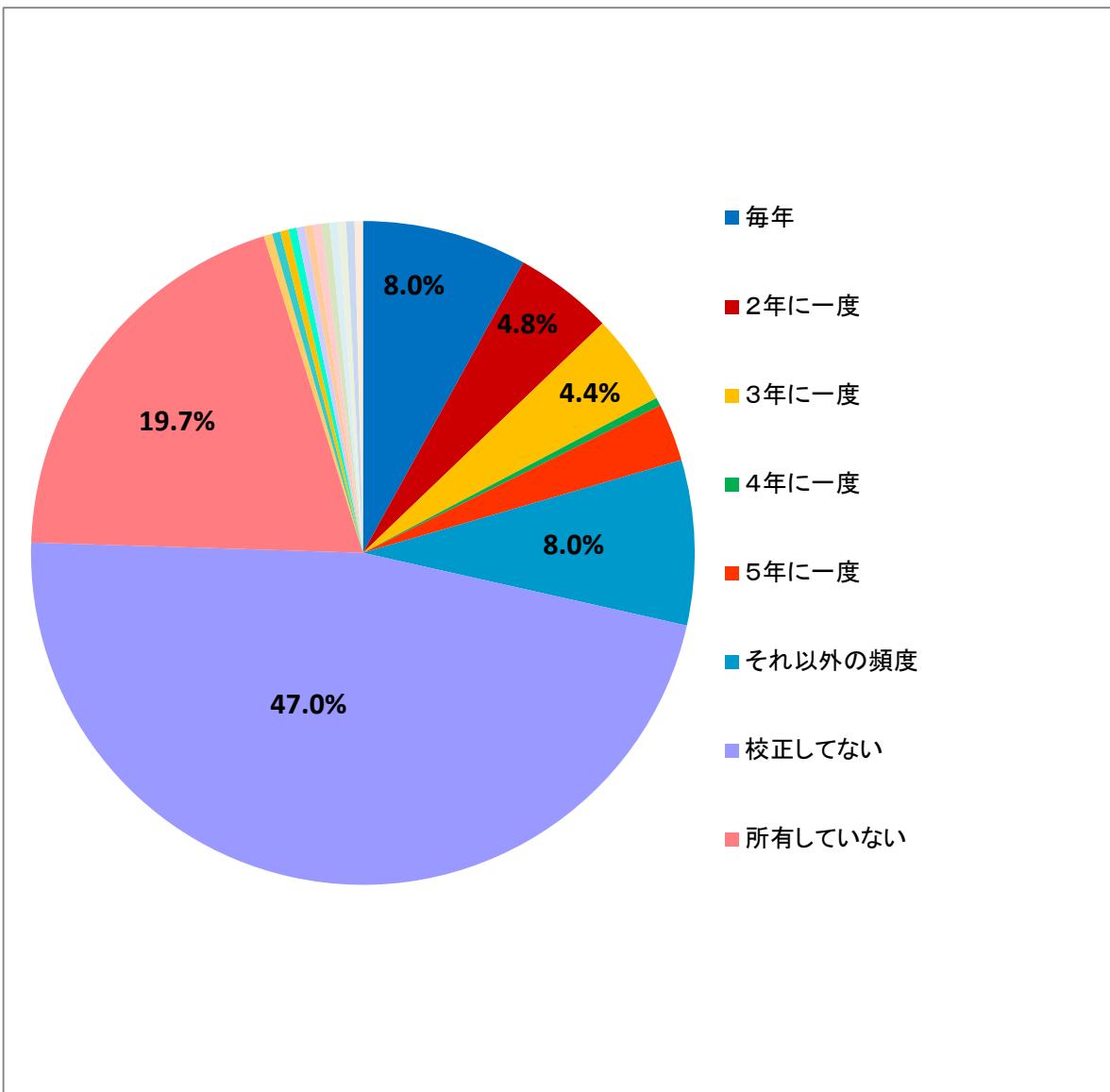


図 16:RI 規制法による放射線治療室入室時に利用するポケット線量計の校正の実施頻度

- サーベイメータ等の校正費用はどのように支出していますか

表 17: サーベイメータ等の校正費用はどのように支出

回答	回答数
サーベイメータ等の 校正費用 として計上し支出している。	161
放射線治療装置等の 保守契約 の一部として契約し、支出している。	11
エリアモニタ等の放射線モニタリングシステム等の 保守契約 の一部として契約し、支出している。	9
その他線量計・電位計の 点検費用 として計上し、支出している。	6
その他線量計・電位計の 修理費用 として計上し、支出している。	10
校正していない。	39
中国四国地区の国立病院機構グループとして無料の校正活動をしている。	1
今後検討予定。	1
外部委託なのでなし。	1
外部委託費として計上。	1
委託会社が校正して使うので病院としては校正費として支出はない。	1
委託費	1
当院所有のコバルト線源による比較校正実施。	1
技師会事業に参加し校正用線源を使用し実施している(無料)。	1
校正実習を含む講習会に持ち込んで校正している。	1
業者のものを使用しているので、当院で所有しているサーベイメータは校正していない。	1
治療室測定は外部委託しているが、自施設にある電離箱サーベイメーターについては、国立病院機構東海北陸ブロックの事業として毎年 $10 \mu\text{Sv}/\text{h}$ のレンジのみ行っている。(R2 年度はコロナの影響で行っていない)	1
測定を外部委託している。	1
県予算の一部。	1

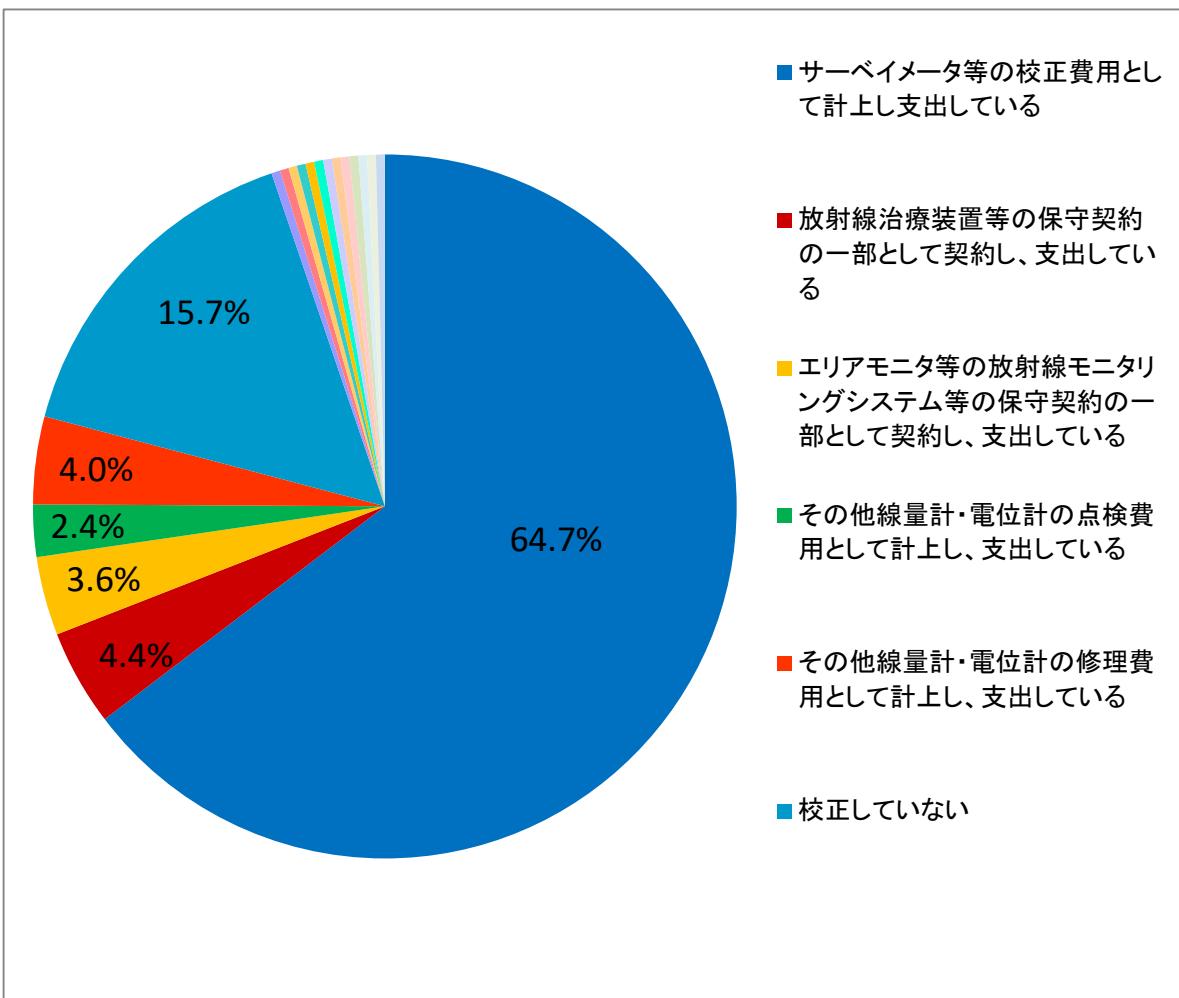


図 17: サーベイメータ等の校正費用はどのように支出

- RI 規制法による放射線治療室の漏洩線量測定用のサーベイメータ等の校正についてご意見がございましたらお聞かせ頂ければ幸いです

- ・ これも点数をつけてほしい。
- ・ その都度の発議になるため、必要性の説明が担当者(事務)によって変えなければならない。
- ・ サーベイメータも車検同様の法的な整備が必要と思われる。が、診療報酬が付かないとなかなか費用の捻出が出来ないのも事実でしょう。
- ・ サーベイ用であれば校正はあまり必要ないと思っています。
- ・ ポケット線量計の校正の校正は実施せず、およそ3年毎に購入している。
- ・ 委託している場合でも、報告書に校正記録を添付してくれるので確認できる。
- ・ 当院は、漏えい線量測定を外注しているが保健所より線量計の所持、校正を求められている。
- ・ 施設に一台は校正済みのサーベイメータの所有を義務づける。校正は2年に1回ぐらいで良いとおもう。
- ・ 校正費用の予算要求がしやすくなる環境の構築。
- ・ 毎年は必要ないと思うが、複数年に一度とかの場合予算化できない。
- ・ 法改定により、頻度を検討しなければならないと考えておりますが、適切な管理体制が構築されると思っています。
- ・ 法的に縛りがないと施設は費用を出すのを渋ります。法令を作っていただくことが必要だと思います。
- ・ 漏洩線量測定は外部委託しています。
- ・ 線量計等の校正も法制化してもらえると助かります。
- ・ 義務づけしたのであれば監査が必要。機種用途を明確にして指導をする。施設内にない期間(校正の期間)がないよう校正機関を増やし、校正費の報酬に付加するべき。
- ・ 費用の面で、サーベイメータやポケット線量計を毎年校正するのは難しい。毎年校正しなくても自施設で確認できる方法や手順等をガイドラインに載せて、各施設で実施するのが望ましい。
- ・ 震災後、県のほうからサーベイ、ポケット線量計の校正の予算がつき助かっている。

- 今回のアンケートに関する内容についてご質問がありましたら記載ください
 - ・ どれか一つを法制化する場合、第三者評価の法制化は安全性向上に最も有効と思います。
 - ・ アンケートの目的、今後の線量に関する方向性をお聞かせいただけたら幸いです。
 - ・ サーベイメータは様々な形態があり一様に規定するのは難しいと考える。漏洩線量の測定を主たるものと捉えるなら、電離箱のような基準となる形状や電離体積を定めて規格化するのもありかとおもう。
 - ・ 反映をよろしくお願ひいたします。
 - ・ 治療および公共の安全を担保するものであり、報酬については必要である。また、医療職種が実施もしくは管理するものである以上、職種についても明確にして欲しい。
 - ・ 結果をどのように今後訴えていくか知りたいです。
 - ・ 線量計校正、第三者評価、等の体制をもっと充実させる必要がある。今後の方針を教えてください。
 - ・ 計測される線量の正確性を担保する上で、校正の実施の有無は重要である。そのため、校正の必要性を病院側に理解してもらうための一つの方法としては、法的なあるいは診療報酬上のメリットであると考えるので、そのような流れになればよいと考える。
 - ・ 該当しない項目があるので、まず、そこを聞いていただきたいと思います。

令和2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）
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
(研究代表者:細野 眞)

分担研究報告書
「放射線診断・IVRにおける放射線防護の基準策定」

研究分担者 赤羽 正章 国際医療福祉大学医学部 放射線医学

研究協力者 小林 育夫 長瀬ランダウア株式会社

塚本 篤子 NTT 東日本関東病院放射線部

1. 研究目的

2011年4月に国際放射線防護委員会（ICRP）が発表したソウル声明では、水晶体のしきい線量が従来考えられていたよりも低いこと、職業被ばくについて水晶体の等価線量限度を5年間の平均で20mSv/年かつ年間最大50mSvまで引き下げる事が述べられている。これを受けて、2012年には ICRP Publication 118 “ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context”が発行され、国際原子力機関や欧州連合の新しい安全基準にも、新たな水晶体等価線量限度が盛り込まれる流れとなっている。

我が国においても新たな水晶体等価線量限度を法令へ取り入れ、令和3年4月の施行へ向けて実務レベルでの検討が進められており、特に水晶体等価線量の高さが懸念されるX線透視を用いた治療手技の術者について、水晶体等価線量を推測する手段について基礎的データ集積の重要性が更に高まっている。防護メガネ着用時の水晶体線量実態調査が国内で進められているが、その結果を正しく解釈し、防護メガネ着用を前提とした水晶体等価線量推定に利用するためには、防護メガネの種類や線量計の位置によるばらつきの程度を知る必要がある。

昨年度までの検討で、X線防護メガネの種類により被ばく低減効果が異なること、頭部の方向が防護メガネの効果に影響を与えること、防護メガネ内面から水晶体にかけての線量分布が不均一となるため線量の実測値が線量計の位置に影響されること、実臨床における防護メガネの効果はばらつきが大きいこと、防護グラスと顔面の隙間が大きいと遮蔽効果が低下すること、防護グラスと顔面の隙間を減らすデザインは遮蔽効果を向上すること、サージカルマスクを着用すると防護メガネの遮蔽効果が損なわれる傾向にあること、がわかった。今年度は、防護メガネと顔面の間の空間線量分布の実測方法について検討する。

2. 防護メガネと顔面の間の空間線量分布の測定方法の検討

2.1. 方法

頭部人体ファントムと防護メガネの間の空間線量分布を測定するためには、頭部人体ファントムと防護メガネの間に立体的に複数の線量計を配置する必要がある。防護メガネの有無の比較や複数の異なる防護メガネの比較における信頼性を確保するためには、線量計配置の再現性を高めることが望ましい。防護メガネ周囲の空間線量分布は急激な変化が想定されるので、線量計配置の密度はできるだけ高いことが望ましい。再現性確保のために、スポンジ、OHPシート、スチレンボードを用いて線量計配置位置を規定し、これを頭部ファントムに貼り付ける方法と、頭部ファントムに複数の線量計を重ねて貼り付ける方法を比較した。

2.2. 結果

スポンジ、OHPシート、スチレンボードにマークを付け、マークの位置に毎回同じように線量計を貼り付けることは容易であった。一方、スポンジ、OHPシート、スチレンボードのいずれも、頭部ファントムの複雑な形状に沿って毎回同じように貼り付けることは難しかった。従って、スポンジ、OHPシート、スチレンボードを用いて線量計の配置の再現性を高めることは困難であった。

頭部ファントムに複数の線量計を重ねて貼り付ける方法は、頭部ファントムの眼の表面、眼窩内縁、眼窩外縁、などの解剖学的構造やペンによるマーキングを基準として1層目の線量計を配置し、これに2層目以降の線量計を積み重ねることで、比較的良好な再現性が得られた。

3. 防護メガネ周囲の線量分布

3.1. 方法

3.1.1. 人体ファントム、患者ファントム

頭部人体ファントムに防護メガネを取り付け、右大腿動脈経由の体幹部透視手技を模して配置した。透視時の術者医師の立ち位置にアクリルの台を設置、身長170cm相当の位置に頭部人体ファントムを配置し、頸部プロテクタを装着した。患者を模したファントムとして、血管撮影装置の寝台にJIS水ファントム（楕円）を置いた。術者から見てX線管や患者ファントムは左側に位置する。防護メガネはパノラマシールドHF-380（東レ）を用いた。テンプル角度調整は0度に設定した。



3.1.2. 線量計の配置

防護メガネ装着状態の測定における線量計は、左眼の周囲11箇所（目頭、眼窩上縁、眼球表面、眼窩下縁、目尻上、目尻、目尻下、こめかみ上、こめかみ、こめかみ下、こめかみ外側）に4



層の nanoDot を積み上げ、加えて右眼球表面、右こめかみ、眉間、グラス眉間の内面、グラス左下の内面、グラス左側面の内面、の合計 50 個を配置した。

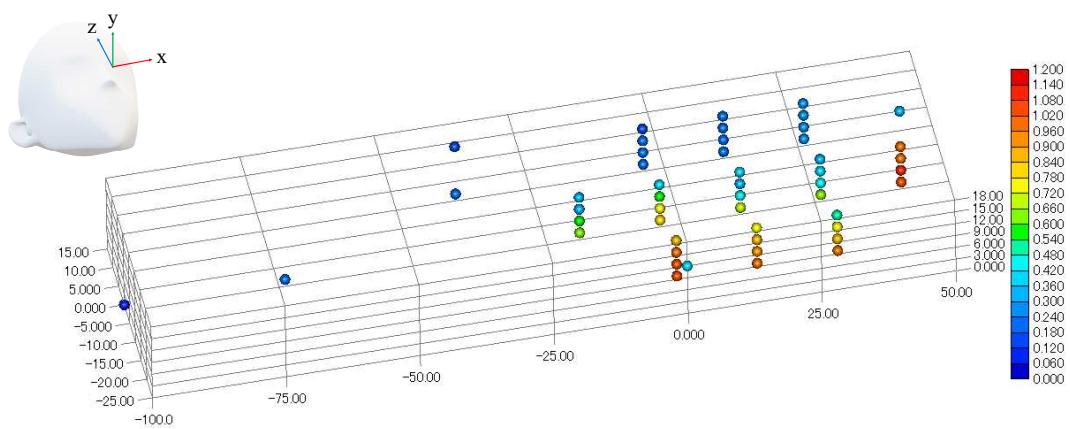
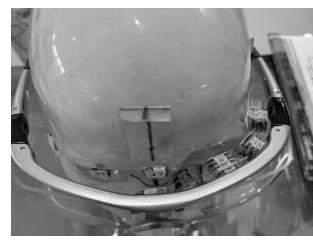
防護メガネ無し状態の測定における線量計は、左眼の周囲 11 箇所（目頭、眼窩上縁、眼球表面、眼窩下縁、目尻上、目尻、目尻下、こめかみ上、こめかみ、こめかみ下、こめかみ外側）に 4 層の nanoDot を積み上げ、右眼球表面、右こめかみ、眉間、まではメガネ装着時と同様で、他に左頸部、右鼻翼、左鼻翼、の 3 箇所、合計 50 個を配置した。

3.1.3. X 線照射

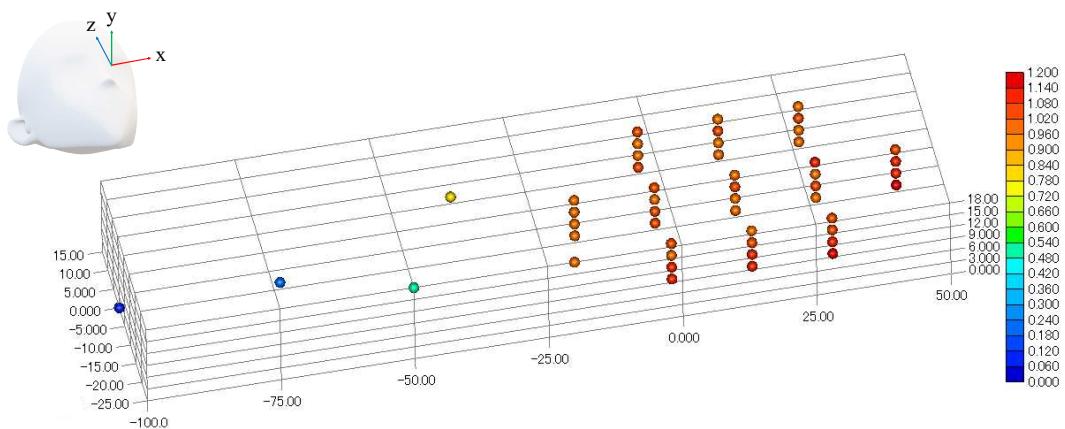
使用した血管撮影装置は シーメンス社 Artis Q TA、照射条件は撮影 30 フレーム/秒 × 20 秒 × 20 回（総装置表示空気カーマ 1035 mGy）。頭部ファントムの方向は正面 1 方向とした。

3.2. 結果

防護メガネ装着状態の各線量計の測定値をカラースケールで表現し、線量計の空間的な位置を 3D で表示した。x 軸が左右（-がファントムの右眼方向、+がファントムの左眼方向）、y 軸が前後（0 がファントムの表面、+が nanoDot の積み上げ方向）、z 軸が頭尾方向（-がファントムの首方向、+がファントムの頭方向）。本来は頭部表面に沿って湾曲した配置であるが、平面に均した状態として表示している。左こめかみ ($x=30, z=0$) の線量は左眼表面 ($x=0, y=0, z=0$) の線量よりやや低いが、左こめかみの 15mm 外側 ($x=45, z=0$) の線量はむしろ高く、こめかみ付近 ($x=40, z=0$) で急激に線量が変化している。一方、グラス内面の線量は、左下 ($x=0, y=12, z=-25$) も左側面 ($x=45, y=18, z=0$) も、左眼表面の線量より低い。眉間 ($x= -35, z=15$) の線量は、皮膚面 ($x= -35, y=0, z=15$) でもグラス内面 ($x= -35, y=12, z=15$) でも、左眼表面の線量より低い。右眼表面 ($x= -70$) や右こめかみ ($x= -100$) の線量は低い。



防護メガネ無し状態について同様に表示した。nanoDot 自体の吸収や、頭部ファントムからの二次散乱線などの影響は、それほど大きくないことがわかる。右眼表面や右こめかみの線量は低い。



4. 考察

防護メガネのグラスの下縁および外縁に近付くと線量が上昇する傾向と、顔面からグラス側へ近付くと線量が低下する傾向が観察された。眼球表面の線量を上下左右の線量と比較すると、左右の方が上下よりも誤差が少なかった。線量計は眼球の高さで、グラスよりも顔面にできるだけ近付けることが、水晶体等価線量算定の誤差を減らすだろう。

左こめかみ付近の線量分布がグラス外縁付近で急激に変化することから、こめかみ付近に装着する水晶体専用線量計はできるだけ眼球に近付けることが望ましいことが示唆される。

グラス内面の線量は左眼表面の線量よりも低く、グラス内面に装着する水晶体専用線量計は水晶体等価線量を過小評価するであろうことが示唆される。

今回は頭部ファントムの向きが正面 1 方向のみ、防護メガネも 1 種類のみの検討であった。結果を一般化して解釈するためには、頭部の方向や防護メガネの種類を増やして検討を重ねる必要がある。線量の変化が急激な部分の線量計配置密度を高めることで、より正確な評価が可能となるだろう。

5. 参考文献

- ICRP Statement on Tissue Reactions. <http://www.icrp.org/page.asp?id=123>
- ICRP, 2012. ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. Ann. ICRP 41(1/2).

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
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
(19IA1004)

(研究代表者：細野 眞)
分担研究報告書

分担研究課題名：
「アスタチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療 (RI 内用療法) における治験適正使用マニュアル案の作成」

研究分担者：
東 達也 (国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部 部長)
研究協力者：
右近直之 (公立大学法人福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 先端臨床研究センター 助教)

研究要旨：
近年、核医学治療 (RI 内用療法) あるいは標的アイソトープ治療 (Targeted Radioisotope Therapy/ TRT) が盛んとなり、 α 線核種を標識した製剤による TRT が大きな注目を浴びている。世界的には α 線 TRT 製剤が多数開発されており、国内でも次世代 α 線核種としてアスタチン-211 (^{211}At) の医学利用に期待が寄せられ、アスタチン-211 (^{211}At) 化ナトリウムによる転移性甲状腺癌に対する TRT 製剤や、 ^{211}At 標識 MABG による転移性悪性褐色細胞腫に対する TRT 製剤が開発中である。本研究では、 ^{211}At 標識 MABG による転移性悪性褐色細胞腫に対する TRT の第 1 相医師主導治験の開始に当たって、退出基準に関する検討を行い、治験適正使用マニュアル案の作成を行った。

A. 研究目的：
核医学診療の分野では近年「theranostics」概念に基づいた、PET/SPECT 核種による診断と治療用核種への置換による治療である核医学治療 (RI 内用療法) あるいは標的アイソトープ治療 (Targeted Radioisotope Therapy/ TRT) が盛んに行われている。また、従来 TRT には β 線核種 (^{131}I 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y) のみが用いられてきたが、最近 α 線 TRT 製剤が臨床応用され急速に広がっている。 α 線核種 TRT はその高い治療効果 (高い線エネルギー付与/ Linear Energy

Transfer/ LET、高い生物学的効果比/ Relative Biological Effectiveness/ RBE) から大きな注目を浴びており、2016年には我が国でも塩化ラジウム (^{223}Ra) 製剤(商品名ゾーフィゴ)が保険承認された。

^{223}Ra 製剤は世界初の α 線 TRT 製剤として前立腺癌を対象に臨床応用され、従来の類似 β 線 TRT 製剤の塩化ストロンチウム (^{89}Sr) 注射液では達成できなかった予後の延長を示し、欧米では2013年保険承認後、ブロックバスター薬(1千億円規模の売り上げを誇る製剤)となっている。国内でも ^{223}Ra 製剤は2016年承認の翌年2017年には国内治療件数年間4000件超と甲状腺癌のヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセルによる治療に匹敵する件数に達している。今後 α 線 TRT 製剤はさらに広がっていくものと予想されている。

国内では、量研機構において ^{211}At 標識 TRT 製剤を用いた動物モデルでの前臨床検討にて成果を挙げており、とくに悪性褐色細胞腫を対象とした ^{211}At 標識 MABG では著明な治療効果を示して、従来の β 線 TRT 製剤である ^{131}I 標識 MIBG を凌駕する成果が期待されている。現在、福島県立医科大学との共同で臨床研究を準備中である。また、大阪大学でも ^{211}At 標識 TRT 製剤を用いた動物モデルでの治療検討の報告があり、その他複数の国内の機関でも ^{211}At 標識製剤の研究開発が始まっている。

いよいよ ^{211}At 標識 MABG を用いた TRT の臨床試験が近づく中、臨床試験の開始に先立ち、放射性治療薬である ^{211}At 標識 MABG を投与された患者の医療機関の管理される区域からの退出に関しての退出基準案を策定しておく必要がある。放射性治療薬を投与された患者の退出に関しての退出基準は、放射性ヨウ素 (^{131}I) 等に対する医薬安発第70号(平成10年6月30日)があり、介護者・公衆の積算線量計算を基に基準が策定してきた。これは α 線核種でも同様に必要であり、それぞれの核種、それぞれの製剤に対して、安全かつ適切な投与量を検討し、積算線量計算などを行う必要がある。

一方、飛程が一般的に数ミリメートル程度を有する β 線核種と異なり、 α 線核種では飛程が一般的に数十マイクロメートル程度しかないため、一臓器内の分布においても均一に線量分布すると仮定できないため、その線量計算は非常に複雑なものとなる。 α 線核種においては、介護者・公衆の積算線量計算に使用される係数等の考え方、これまで安全寄りのモデル計算が用いられてきたが、これまでの文献、報告書などを再評価し、より臨床利用を念頭にした計算モデル構築を基にした退出基準の策定を行っていくことが必要である。

本研究では、既存の α 線核種製剤である塩化ラジウム ^{223}Ra 製剤の退出基準を参考しながら、新規の α 線核種製剤、 ^{211}At 標識 MABG の線量評価を行い、これまでの文献、報告書などを再評価し、量研機構と福島県立医科大学での実測

データを加えて、TRT の第 1 相医師主導治験の開始に当たって、退出基準に関する検討を行い、治験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 :

^{211}At 標識 MABG ($[^{211}\text{At}]\text{MABG}$) 注射液（以下、本剤という）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第 1 版）案の作成にあたって、主に以下の点についての検討を行った。

- ・本剤を用いる病院等における安全管理体制の確立
- ・放射線安全管理責任者の配置と役割
- ・At-211 及び本剤の特性、体内動態
- ・本剤を投与された患者の退出について
- ・本剤投与患者から介護者及び公衆への外部被ばく線量及び内部被ばく線量の評価
- ・本剤投与後の患者及び家族への注意事項
- ・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
- ・本剤を投与された患者の退出に関する記録や放射線の測定
- ・本治験に携わる医療従事者への教育研修
- ・医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について
- ・医療用放射性汚染物（At-211 により汚染された物）の廃棄について

上記のうち、最も重要な検討事項の 1 つである公衆及び介護者等の第三者の被ばく線量に関して、昨年度の研究では内部被ばくを中心に評価を行った。今年度は本剤投与後の患者の体内から放出される放射線による外部被ばくについても評価を行い、両者による複合的評価を行った。

これらの検討結果より、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準である、公衆の年間線量限度 1mSv ($1000 \mu\text{Sv}$)、介護者の 1 件あたりの線量拘束値 5mSv ($5000 \mu\text{Sv}$) を満たすことを確認した。

C. 研究結果及び考察 :

C1. 外部被ばく線量の評価

「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

$$I = A \times C \times Fa / L^2$$

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率 [$\mu\text{Sv}/\text{h}$]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C : At-211 の実効線量定数 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ;

0.00644 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]

Fa : 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]

「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の体表面から 1 メートルの距離における第三者が継続して被ばくする場合の外部被ばくの積算線量は次の通り求める。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 1 メートルの距離における実効線量率により評価する。本剤は体内から排泄されないものとして、物理的半減期のみを考慮する。

介護者 及び介護者以外の公衆 の被ばく

外部被ばくの積算線量 = 540 [MBq/回] × 0.00644 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]

× 1.443 × 7.214 [h] × f_0 × 4 [回/治療]

なお、

540 [MBq/回] : 本剤の患者当たりの最大投与量

0.00644 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] : At-211 の実効線量定数

1.443 : 核種の半減期から平均寿命を求めるための係数

7.214 [h] : At-211 の物理的半減期

4[回/治療] : 治療患者の年間最大投与回数

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

従って、介護者の被ばくは 72.40 [$\mu\text{Sv}/\text{治療}$]、介護者以外の公衆の被ばくは 36.20 [$\mu\text{Sv}/\text{治療}$] となる。いずれも介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5mSv (5000 μSv)、公衆の年間線量限度 1mSv (1000 μSv) を大きく下回る値となっている。

C2. 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

昨年度の検討より、介護者の 1 件あたり、介護者以外の公衆の 1 年間あたりの内部被ばく線量は、29.55 [μSv]、0.05 [$\mu\text{Sv}/\text{年}$]となっていた。

これらをあわせて、本治療のために介護者又は介護者以外の公衆が被ばくする外部被ばく線量と内部被ばく線量について複合的に評価した結果を以下に示す。

$$\text{介護者} \quad 72.40 \text{ } [\mu\text{Sv}] + 29.55 \text{ } [\mu\text{Sv}] = 0.102 \text{ } [\text{mSv}]$$

$$\text{公衆} \quad 36.20 \text{ } [\mu\text{Sv}] + 0.05 \text{ } [\mu\text{Sv}] = 0.036 \text{ } [\text{mSv}]$$

介護者の被ばく線量は 0.102 [mSv]、及び公衆の被ばく線量は 0.036 [mSv] と試算され、これらの値はいずれも介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5mSv (5000 μ Sv)、公衆の年間線量限度 1mSv (1000 μ Sv) よりも十分に低い値となっており、基準を満たしている。

以上の結果は最大投与量 540MBq (年間最大 4 回) の想定としているが、今後の治験プロトコルによっては年間投与量が増えることも考えられる。その場合、最大投与量 (見込み) で再度計算を行う必要はあるが、公衆及び介護者の推定被ばく線量はいずれも線量限度を大きく下回っていることから、大きな影響はないと考えられる。

D. 結論 :

以上の結果より、 ^{211}At 標識 MABG ($[^{211}\text{At}]$ MABG) 注射液の投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室等から退出した場合においても、第三者の外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価においては、国際放射線防護委員会 (ICRP) の勧告及び国際原子力機関 (IAEA) の安全基準を満たしており、かつ「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 10 年 6 月 30 日付け医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知) における退出基準の考え方を満たすことができると考えられる。

このため、本剤を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

さらに、本剤を用いる病院等における安全管理体制、放射線安全管理責任者の配置、本剤投与後の患者及び家族への注意事項、退出に関する記録や放射線の測定、医療従事者への教育研修、放射線防護及び汚染防止措置、汚染された物の廃棄について、全ての項目を網羅する形で *meta-[^{211}At]astato-benzylguanidine (^{211}At -MABG)* 注射液を用いる核医学治療 (RI 内用療法) の治験適正使用マニュアル (第 1 版) (案) の作成を行った。今後、日本核医学会の承認を得て、治験適正使用マニュアル (第 1 版) として確定する予定としている。また、医師主導治験を実施していく中で本マニュアル案に沿った運用を確認し、必要に応じて、改訂を行っていく予定である。

参照文献：

- 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）
- 2) 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）
- 3) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No. 1-4, 1988
- 4) ICRP Publication 60, 1990 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) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol. 34, No. 2, 2004
- 7) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No. 115, (1996)

meta-[²¹¹At]astato-benzylguanidine (²¹¹At-MABG)

注射液を用いる核医学治療（RI 内用療法）の

治験適正使用マニュアル（第 1 版）

（案）

目 次

1. 安全管理の目的	4
2. 本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み	5
2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等に関する要件	5
2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について	5
2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割	5
2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割	6
2.3 本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項	6
3. At-211 及び本剤の特性	6
3.1 At-211 の特性	6
3.2 At 及び本剤の体内動態	7
3.2.1 At の体内動態	7
3.2.2 正常マウスを用いた本剤の体内動態とヒト吸収線量の推定	7
4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について	8
4.1 放射性医薬品を用いた治療における退出基準について	8
4.2 退出基準の評価に係る諸因子について	11
5. 本剤投与患者の退出について	12
5.1 本剤投与患者から第三者の被ばく線量	12
5.2 外部被ばく線量の評価	12
5.2.1 本剤投与患者から 1 メートルにおける外部被ばくの実効線量率	12
5.2.2 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量	12
5.3 内部被ばく線量の評価	13
5.3.1 公衆の被ばく線量の推定	13
5.3.2 介護者の被ばく線量の推定	14
5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価	14
5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出について	15
5.6 患者及び家族に対する注意事項	15
5.6.1 本剤投与後 2 日間（各投与後の最初の 2 日間）の注意事項	15
5.6.2 本剤投与後 1 週間（各投与後の最初の 1 週間）の注意事項	16
5.6.3 本剤投与後 3 ヶ月間（各投与後の最初の 3 ヶ月）の注意事項	16
5.6.4 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	16
6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について	17
6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	17
6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準	17
6.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）	18
7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について	19

7.1 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第30条の23）	19
7.1.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿） （医療法施行規則第30条の23第2項、厚生省医務局通知昭和49年指第 51号、医政発0315第4号通知）	19
7.1.2 放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録（医療法施行規則 第30条の22、電離則第54条）	19
7.1.3 放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則 第30条の18、電離則第8条）	20
7.1.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第57条）	20
7.2 本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第70号通知）	20
8. 放射線の測定	20
8.1 投与量（放射能）の測定	20
8.2 使用場所等の線量測定	20
9. 教育研修	21
9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知 識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修	21
10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について	22
10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策	22
10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）	24
10.3 医療従事者に対する注意事項	26
11. 医療用放射性汚染物（At-211により汚染された物）の廃棄について	26
12. 参考文献	26

1. 安全管理の目的

安全管理編は、神経内分泌腫瘍に対する治療（以下、「本治療」という。）に、*meta-[²¹¹At]astato-benzylguanidine* (²¹¹At-MABG) 注射液（以下、「本剤」という。）を適用するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 28 年 5 月 11 日、医政地発 0511 第 1 号、以下「医政地発 0511 第 1 号通知」）¹⁾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」という）²⁾を確実に遵守し、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。

悪性神経内分泌腫瘍の転移病巣への治療は効果的な化学療法は確立されておらず、これまで *meta-[¹³¹I]iodo-benzylguanidine* (¹³¹I-MIBG) を用いた核医学治療が行われてきた。¹³¹I-MIBG は現在国内では未承認のため、海外製造薬を個人輸入にて国内数施設のみで限局的に治療されてきたが、2016 年から先進医療 B が開始、2017 年には企業治験も開始、2020 年 1 月に治験終了し、2021 年 1 月 28 日に国内製造販売承認申請が行なわれた。2014 年吉永らの国内施設での悪性褐色細胞腫 50 例の観察研究では、完全寛解 CR は 0 例、部分寛解 PR は 1 例、安定 SD が 40 例、進行 PD が 9 例とその治療効果は増殖抑制にとどまり限局的と報告されている³⁾。一方で、量研機構において悪性褐色細胞腫の動物モデルを対象とした α 線製剤の ²¹¹At-MABG 治療では著明な治療効果を示しており⁴⁾、従来の β 線製剤である ¹³¹I-MIBG を凌駕する成果が期待されている。 α 線は細胞数個分という短い飛程で大きなエネルギーを与えることから、がん細胞に選択的に集積することで周囲組織への影響を抑えた上で、大きな治療効果を得ることができる。

また ¹³¹I-MIBG 治療においては、専用の放射線治療病室への隔離的入院が必要となる。当病室への入院は患者の精神的・身体的な負担が大きく、多くの医療機関にとってもコスト面から治療病室の維持が難しい状況となっている。これまでの検討から飛程の短い α 線核種であるアスタチン (²¹¹At) は外来治療が可能であることが明らかになっている。

本治療を実施する医療従事者は、患者に適切な説明・指導を行うためにアスタチン (²¹¹At) の物理的性質及び本剤の化学的性質を十分に理解している必要がある。

核医学治療の特徴は、投与した放射性医薬品を、患者体内に散在する転移性腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、放射線で局所的照射して治療する分子標的療法である。また、核医学治療のもう一つの特徴である低侵襲性で良質な本治療法が安全に施行され広く普及するためには、本剤の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止措置を徹底することが不可欠である。特に、患者や家族等の関係者だけでなく、公衆にも十分に配慮し当該核医学治療の特徴を十分に理解させることが重要である。

また、本マニュアルは、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告⁵⁻⁹⁾の趣旨を取り入れているので、本治療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安全確保について留意する必要がある。これらを踏まえて、本マニュアル（放射線安全管理編）では下記の留意点を取りまとめた。

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

また、本治療を実施する病院等は、国民の放射線安全を確保するために実施施設の基準に関して以下の項目が達成されていること。

- ① 本治療を実施する病院等は、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、法令上の使用に係る申請を終えていること。
- ② 本治療は放射性医薬品等の取り扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤しており、かつ、神経内分泌腫瘍の治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。

2. 本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み

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

2.1 本治療を実施する病院等の構造設備等に関する要件

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

2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号の 2 の規定に基づいて、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる医師、診療放射線技師等の組織的な安全管理体制を確立させる必要がある。

2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号の 2 規定する責任者（医療放射線安全管理責任者）を指名し、本治療に関する放射線安全管理責任者を配置すること。当該放射線安全管理責任者は、本治療の指揮・監督に当たるとともに、当該施設において本治療に携わる医師等の関係者に対する教育研修を実施させるものとする。

2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、病院等の状況に応じて放射線安全管理担当者を1名以上指名すること。放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下で、本治療の放射線の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事するとともに本治療に携わる教育研修の実施に携わるものとする。

2.3 本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項

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

- (1) 悪性神経内分泌腫瘍の患者を、本剤の投与により治療する場合。
- (2) 患者・家族（介護者）に対して事前に放射線安全管理に関する専門的知識を有する者から本治療に関する注意事項等の説明を行った際、その内容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族（介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。
- (3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
- (4) 患者個人が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 本剤の投与後3日間は、患者と小児及び妊婦との接触は必要最小限にすること。

3. At-211 及び本剤の特性

3.1 At-211 の特性

アスタチン-211 (At-211) の核種としての物理的性質は、以下の表1の通りである。At-211は、物理的半減期7.214時間、 α 線を放出する。この放射性核種は、Bi-209 (α , 2n) At-211反応により製造される。アスタチン元素は原子番号85のハロゲンの一つである。At-211においては α 壊変およびEC壊変により2種類の子孫核種へ壊変することが知られている（表1）が、 ^{211}Po は半減期0.516sで安定核種である ^{207}Pb へ壊変するため ^{211}At の動態と同じであると考えられ、 ^{207}Bi は半減期31.20yの長半減期核種である。

表1 At-211の物理的性質について

半減期	壊変形式	α 線の最大エネルギー(MeV)と放出割合	おもな光子のエネルギー(MeV)と放出割合	内部転換電子の放出割合(%)	実効線量率定数($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)
7.214 h 娘 ^{207}Bi $*^{211}\text{Po}$	α EC	5.867–41.8% 他 58.20%	0.670–0.0035% 0.743– $9.5\times 10^{-4}\%$ 0.687–0.26% 0.0787–31.1% Po-K $_{\alpha}$ 0.0906–8.5% Po-K $_{\beta}$ 0.0124–18.9% Po-L	0.015	0.00580 0.00644*

* 放射平衡となっている ^{211}Po からの寄与を含む。

[アイソトープ手帳(12版)、(公社)日本アイソトープ協会、2020年発行、より引用]

3.2 At及び本剤の体内動態

3.2.1 Atの体内動態

アスタチン元素は、周期表でヨウ素と同じくハロゲンに属し、類似した挙動をとる。アスタチンは、At $^-$ 、At $^+$ 、At(OH) $_2^-$ 、AtO $_2^-$ 、AtO(OH) $^{2-}$ 、AtO $^+$ などのいくつかの化学形をとっているものと推測されている。本剤に含まれるアスタチン元素の生体内への分布としては、ナトリウムヨウ素シンポーター等を介して、胃、肺、甲状腺、唾液腺、精巣等に分布し、尿中に排泄される¹⁰⁻¹²⁾。

3.2.2 正常マウスを用いた本剤の体内動態とヒト吸収線量の推定

正常マウスを用いて、 ^{211}At -MABGの静脈内投与5 min、1、3、6、24 h後の体内分布を解剖法による各臓器の放射線量と重量の測定によって、評価した。さらに、時間放射能曲線の曲線下面積から滞留時間(h)の算出を行い、ヒトでの体内分布をマウスと同様と仮定して、滞留時間を内部被ばく線量計算ソフト IDAC-Dose2.1に入力し、各臓器の吸収線量(mGy/MBq)を推定した(表2)。¹²⁾

表2 成人男性における [^{211}At]MABG投与後の推定吸収線量

吸収線量 (mGy/MBq)	
脳	0.0068
甲状腺	1.140
唾液腺	0.438
心筋	0.443
肺	0.00924

肝臓	0.137
胃	0.211
小腸	0.195
結腸	0.100 0.135*
腎	0.115
副腎	0.517
胰	0.0924
脾	0.182
精巣	0.0678
赤色骨髓	0.00968

※令和3年9月24日に訂正

4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について

4.1 放射性医薬品を用いた治療における退出基準について

退出基準（医薬安発第70号通知）²⁾は、放射性医薬品により治療を受けている患者のQOLの確保、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”的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」として安全基準を設けて、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、当該治療患者の退出・帰宅を認めるとしている。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射能量が表3に示す放射能量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。

表3 放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量 (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 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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表 4 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。

表 4 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 ($\mu\text{Sv}/\text{h}$)
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、患者の呼気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。

- (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。

表 5 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（アブレーシヨン）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 の放射能量は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。

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)⁶⁾ (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)¹³⁾ に記載されている値も変更されていない。また IAEA Safety Standards Series No. SSG-46 (2018 年)¹⁴⁾においても、公衆被ばくの線量限度は年間 1mSv とされている。

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」⁷⁾ 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)⁹⁾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。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3 (2014 年)¹⁵⁾においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46 (2018 年)¹⁴⁾では、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とされている。

- 注 3) 医薬安発第 70 号通知²⁾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）¹⁶⁾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。

4.2 退出基準の評価に係る諸因子について

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^{注)}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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。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 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。

5. 本剤投与患者の退出について

5.1 本剤投与患者から第三者の被ばく線量

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。

5.2 外部被ばく線量の評価

5.2.1 本剤投与患者から1メートルにおける外部被ばくの実効線量率

本剤を投与した患者から第三者が被ばくする外部被ばくの線量率の算出式

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

ここで、

I : 算定評価点における実効線量率 [$\mu\text{Sv}/\text{h}$]

A : 投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C : At-211 の実効線量率定数 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] ; 3.1 の表 1 の値

$0.00644 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ 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]

5.2.2 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の体表面から 1 メートルの距離における第三者が継続して被ばくする場合の外部被ばくの積算線量は次の通り求める。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 1 メートルの距離における実効線量率により評価する。本剤は体内から排泄されないものとして、物理的半減期のみを考慮する。

1) 介護者の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 540 [\text{MBq}/\text{回}] \times 0.00644 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times \\ &1.443 \times 7.214 [\text{h}] \times 0.5 \times 4 [\text{回}/\text{治療}] \\ &= 72.4 [\mu\text{Sv}/\text{治療}] \end{aligned}$$

なお、

540 [MBq/回] : 本剤の患者当たりの最大投与量

$0.00644 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$: At-211 の実効線量率定数

1.443 : 核種の半減期から平均寿命を求めるための係数

7.214 [h] : At-211 の物理的半減期

4[回/治療] : 治療患者の年間最大投与回数

0.5 : 介護者の被ばく係数である。

2) 公衆の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 540 \text{ [MBq/回]} \times 0.00644 \text{ [}\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}\text{]} \times \\ &1.443 \times 7.214 \text{ [h]} \times 0.25 \times 4 \text{ [回/治療]} \\ &= 36.2 \text{ [\mu Sv/治療]} \end{aligned}$$

なお、

0.25 : 公衆の被ばく係数である。

いずれも介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv (5000 μ Sv)、公衆の年間線量限度 1mSv (1000 μ Sv) を大きく下回る値となっている。

5.3 内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、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、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、評価することとする。

公衆の被ばく線量については、これまでの退出基準の検討と同様に浄化処理水の利用率の高い大阪圏における淀川水系モデルを用いた検討を行う¹⁶⁾。介護者の被ばく線量については、アスタチンがヨウ素と同族元素であることから、厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡（平成10年6月30日）における「退出基準算定に関する資料」の「ヨウ素-131 投与患者から介護者が受ける線量の評価」を参考し、介護者の被ばく線量の推定を行う¹⁶⁾。これらの検討結果より、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準である公衆の年間線量限度 1mSv (1000 μ Sv)、介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv (5000 μ Sv) を満たすことを確認する。

5.3.1 公衆の被ばく線量の推定

我が国での褐色細胞腫の年間新患数は約1,000例/年（平成10年）と報告されている。その中で悪性と診断される割合は、11%とされており、全例に²¹¹At-MIBG治療が実施されると想定する¹⁸⁾。

最大投与量として540 [MBq/人]が想定され、¹³¹I-MIBG治療における治療の間隔は、少なくとも3~4ヶ月は空けることが好ましいとされている。したがって同様の治療プロトコルと仮定すると最大で年4回の投与となり、大阪圏での使用量は人口比で考えて、 $540 \times 4 \times 12.1 = 26,136$ [MBq/年] (26.136 GBq/年) となる^{16, 19)}。

安全側に評価するため、患者に投与された全てのAt-211が淀川水系に流れたと考えて、淀川水系における放射能濃度は $26,136$ [MBq/年] $\div 4.1$ [Tリットル/年] = 6.375×10^{-3} [Bq/リットル] となる。ただし、4.1Tリットルは淀川水系の年間の平均流量（平成3年～平成7年までの年平均）。

公衆、一人当たりの1年間におけるAt-211摂取量（1日2リットルの飲料水を飲用

すると仮定) は、 $6.375 \times 10^{-3} [\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2 [\text{リットル}/\text{日}] \times 365 [\text{日}/\text{年}] = 4.654 [\text{Bq}/\text{年}]$ であり、上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量は、 $4.654 [\text{Bq}/\text{年}] \times 1.1 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}] \times 1,000 [\mu\text{Sv}/\text{mSv}] = 0.05 \mu\text{Sv}$ となる。

なお、 $1.1 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}]$ は At-211 の経口摂取による実効線量係数である²⁰⁾。

$0.05 [\mu\text{Sv}]$ は公衆の年間線量限度 1mSv ($1000 \mu\text{Sv}$) を大きく下回る。

5.3.2 介護者の被ばく線量の推定

アスタチンはヨウ素と同族元素であり、化学的な性質が近いことから、厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡 (平成 10 年 6 月 30 日) における「退出基準算定に関する資料」の「ヨウ素-131 投与患者から介護者が受けける線量の評価」を参照し、介護者の内部被ばく線量の推定を行う¹⁶⁾。

まずヨウ素-131 の投与を受けた患者の呼気による空気汚染を検討した報告²¹⁾ より、1 時間当たりのヨウ素の最大揮散率 1.4×10^{-5} をアスタチンに適用することとする。また患者のいる部屋の容積を 30m^3 、換気回数を 1 時間平均 1 回、介護者の 1 日当たりの呼吸量を 20m^3 と仮定し、さらに、介護者は患者と常時同室するとみなして試算を行う¹⁶⁾。

投与量 1MBq 当たりの介護者の体内摂取放射能は、 $1[\text{MBq}] \times 1.4 \times 10^{-5} [\text{h}^{-1}] \times (1/30 [\text{m}^{-3}] \times 1[\text{h}] \times 20[\text{m}^3/\text{d}] \times 1/24[\text{d}/\text{h}] \times 1.443 \times 7.214 [\text{h}]) = 4.05 \times 10^{-6} [\text{MBq}]$ と算出される。

1MBq 当たりの吸入摂取に伴う内部被ばくの実効線量 (被ばく係数 0.5 を適用¹⁶⁾) は、 $4.05 \times 10^{-6} [\text{MBq}] \times 10^6 [\text{Bq}/\text{MBq}] \times 2.7 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}] \times 0.5 = 5.47 \times 10^{-5} [\text{mSv}] = 0.0547 [\mu\text{Sv}]$ であり、1 件につき、 540 MBq を患者に投与したとして、介護者の吸入摂取による内部被ばくは $0.0547 \times 540 = 29.5 [\mu\text{Sv}]$ となる。

なお、 $2.7 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}]$ は At-211 の吸入摂取による実効線量係数である²⁰⁾。

これに公衆の経口摂取による内部被ばくを加えて、介護者の内部被ばくは合計で $29.5 + 0.05 = 29.55 [\mu\text{Sv}]$ となる。

$29.55 [\mu\text{Sv}]$ は介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5 mSv ($5000 \mu\text{Sv}$) を大きく下回る。

5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量 (5.2) と内部被ばく線量 (5.3) について複合的に評価した結果を以下に示す。

$$\text{介護者} \quad 72.4 [\mu\text{Sv}] + 29.55 [\mu\text{Sv}] = 0.102 [\text{mSv}]$$

$$\text{公衆} \quad 36.2 [\mu\text{Sv}] + 0.05 [\mu\text{Sv}] = 0.036 [\text{mSv}]$$

介護者の被ばく線量は 0.102 [mSv]、及び公衆の被ばく線量は 0.036 [mSv] と試算され、これらの値はいずれもそれぞれの者の抑制すべき線量の基準を満たしている。

以上の結果は最大投与量 540 MBq（最大年 4 回）の想定としているが、今後の治験プロトコルによっては年間投与量が増えることも考えられる。その場合、最大投与量（見込み）で再度計算を行う必要はあるが、公衆及び介護者の推定被ばく線量はいずれも線量限度を大きく下回っていることから、大きな影響はないと考えられる。

5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出について

^{211}At -MABG 投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室あるいは放射線治療病室などから退出した場合においても、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医薬安発第 70 号通知）における退出基準の考え方を満たすことができると言えられる。

このため、 ^{211}At -MABG を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

5.6 患者及び家族に対する注意事項

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に微量の放射能が存在する。特に腫瘍に取り込まれなかった本剤の殆どは腎・尿路系から排泄されることから、5.6.1～5.6.4 にて例示する注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書を以て、投与前に説明して理解を得ておく必要がある。

5.6.1 本剤投与後 2 日間（各投与後の最初の 2 日間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血の際は、血液を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鹼でよく洗うこと。
- ④ 性行為は控えること。
- ⑤ 患者と同居する人は可能な限り離れること。少なくとも 1 メートル、長く留まる際は 2 メートル以上離れておくことが望ましい。特に小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
- ⑥ 他の人と同じベッドで就寝することを避けること。少なくとも 2 メートル離れ、可能であれば別室で就寝すること。

- ⑦ 患者の入浴は最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。
- ⑧ 公共の場（例えば、公共交通機関、スーパーマーケット、ショッピングセンター、映画館、レストラン、スポーツ観戦等）への外出は可能な限り控えること。

【洗濯物の取り扱いに関する注意】

投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時に洗濯は避けること。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。

5.6.2 本剤投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 女性患者は授乳を1週間、避けること。
- ② 海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診断書等の診療証明書を携帯すること。

5.6.3 本剤投与後3ヶ月間（各投与後の最初の3ヶ月）の注意事項

【日常生活での注意】

本剤の投与を受けた患者は男女を問わず、投与後6ヶ月間、避妊すること。

5.6.4 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（2日間目途）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 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 入院患者では導尿カテーテル・蓄尿バッグは退院前に交換すること。
- ④ 交換したオムツ等はビニール袋などに入れ、密閉された状態で本剤投与から3日後まで保管すること。

【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封入して、一般ごみとして処理すること。但し、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。
- 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）」²²⁾ を参考にすること。

6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について

本剤の治験を実施する場合の放射線の障害防止に関する規制法令を次に示す。

- ① 放射性同位元素等の規制に関する法律：原子力規制委員会²³⁾
- ② 医療法²⁴⁾（医療法施行規則²⁵⁾：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 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則²⁶⁾（以下、「電離則」という。）、作業環境測定法）：厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法（人事院規則10-5²⁷⁾）：人事院

6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤の診療用放射性同位元素を診療の用に供する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9及び第30条の11に規定する放射線障害防止に関する基準に適合する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設及び廃棄施設を設けなければならない。

6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、6.1に示す各使用室等の構造設備が、表6に示す濃度限度等の基準に適合していなければならない。

表6 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ヶ月につき 1.3mSv 空気中の放射性同位元素（以下、「RI」という。）の濃度^{*6)} : 3ヶ月の平均濃度が空気中の 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 (アルファ線を放出する RI ; 0.4Bq/cm²、アルファ線を放出しない RI ; 4Bq/cm²)
RI 使用施設内の人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 空気中の RI の濃度^{*6)} : 1週間の平均濃度が空気中の 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 (アルファ線を放出する RI ; 4Bq/cm²、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ヶ月につき 250 μSv 以下 ^{*6)}
入院患者の被ばく線量 ^{*8)}	実効線量が 3ヶ月につき 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

6.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室で取り扱わなければならぬ。ただし、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた上で、手術室において一時的

に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合についてはこの限りではないとされている^{注)}。

注) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医政発 0315 第 4 号通知 第 4 管理義務に関する事項 1. (11) で具体的に記載されている。

7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

7.1 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）

本剤を使用する場合は、放射線の安全を図るために適切な方法で使用し、また、所定の場所に保管することにより放射性物質の所在を明確にするなど、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために以下の事項に関して使用記録簿等を備えて、常時管理することを定めている²⁸⁾。

7.1.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿）

（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知）

使用記録簿には次の項目が必須である。

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

また、貯蔵医薬品の保管記録簿を作成し、当該施設の貯蔵数量について、核種毎に届出されている最大貯蔵予定数量を超えていないことを定期的に確認すること。

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

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備）、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後にあっては 1 月を超えない期間（指定された場所については 6 月を超えない期間）ごとに 1 回放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 cm 線量当量（率）（70 μm 線量当量（率）が 1 cm 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）で行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと^{注1)}。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^{注2)}。

-
- 注 1) 1cm 線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。
- 注 2) 「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」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発 0315 第 4 号通知に示しているように、安易にこの規定を適用することは容認されない。
-

7.1.3 放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第 30 条の 18、電離則第 8 条）

放射線診療従事者等の実効線量及び等価線量は外部被ばく及び内部被ばくによる線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（厚生省告示第 398 号²⁰⁾）により算定する。

7.1.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条）

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

7.2 本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第 70 号通知）

- 退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後 2 年間保存する。
- ① 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
 - ② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

8. 放射線の測定

8.1 投与量（放射能）の測定

投与量に関する At-211 の放射能の測定は、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Y-90、I-131 及び Ra-223 などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータやキュリーメータなどと呼ばれる井戸形電離箱を用いて測定される。測定法は放射性診断薬等の従来のものと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入された At-211 を、治具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。At-211 はこれまでに使用実績のない核種であるため、使用する井戸形電離箱が At-211 で校正されていない（At-211 の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、予め測定器を At-211 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

8.2 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に入る場所、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（7.1.2 参照）。At-211 の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。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週間とか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 $\mu\text{Sv}/\text{h}$ 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、パッシブ形のものは、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。

9. 教育研修

9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修

本治療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。各医療機関における本マニュアルに基づく教育研修は、以下の項目について実施すること。

- ① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
- ② 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護
- ③ 医療従事者の被ばく防止並びに患者及び家族に対する指示事項について
- ④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

院内で実施される教育研修により専門的知識を習得した医師等は、当該療法の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所属する病院等の管理者または治験責任医師から指名されることが望ましい。

なお、院内で実施される教育研修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。

10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策

1) 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。

2) 放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていないRIである放射性医薬品の取扱において注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくである。また、放射性医薬品は、密封RIと異なり至近距離で操作することが多いこと。さらに、投与後の患者も放射線被ばくの源になることも考慮する必要がある。従って、本剤を取扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、しゃへいを設ける（外部被ばく防護の3原則）ことにより被ばく軽減に努めることである。

(1) コールドランの履行（本剤を取扱う操作の練習）

本剤を含むバイアル瓶、分注器等を用いる実際の手順について、放射性物質（RI）を用いないで、RIを用いる場合と同じ手順で実施する行為をコールドランという。①この作業を繰り返して練習し熟練することによって作業手順の確認・把握ができる。②必要な器材や防護部品の準備の確認ができる。③実際の放射性物質を用いて操作する作業が素早くなり、間違いを減らすのに役立つ。すなわち、線源を取り扱う作業のスピード化（時間の短縮）、手順の手違い等の操作ミスを減らすことができる。

(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着替えること。
- 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管理者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。

(3) 本剤の取扱いについて

本剤の分注作業：本剤を減量投与する場合、本剤の分注作業が必要となり、この分注作業は原則として安全キャビネット内で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は除染しやすいようにポリエチレン濾紙を敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面もポリエチレン濾紙でカバーする。また、放射性医薬品を取り扱う場合、放射線診療従事者等の被ばくを低減するため鉛板やブロックなどのしゃへい体を用いる。

本剤の投与作業：本剤は緩徐に静脈内投与を行う。本剤の投与にあたっては放射線診療従事者等の被ばくや汚染を抑制するための措置を講じること。

本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順：本剤を取扱う場合、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具の着用を履行すること。本剤等を扱う作業は、吸水性のポリエチレン濾紙等で被覆したステンレスバット

の中で行うこと。また、汚染物処理の作業についても同様とする。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、医薬品の調製等の放射線作業を行っている間、その場を離れたり、また、歩き回ったりしないこと。作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄する。

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。

At-211 は α 線及びエックス線を放出するため、表面汚染の検出には、At-211 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。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極力避けること。

作業台や床面の At-211 による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、原則として ZnS (Ag) シンチレーションサーベイメータによるアルファ線を測定することが望ましいが、80keV 付近のエックス線に感度を有する計数率計数が可能な NaI(Tl) シンチレーションサーベイメータや 12.4keV の Po-L エックス線（表 1 参照）に感度をもつ GM サーベイメータも併用可能である。

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、縄張りなどにより人が近寄らないように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。

10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

病院等の管理者は、医療法施行規則第 30 条の 18 及び同第 30 条の 27、医政発 0315 第 4 号通知第 5 限度に関する事項 1~2 並びに第 6 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。

本治療における 1 回の最大投与用量は 540 MBq であり、作業時間、線源との距離の関係により、医療従事者の外部被ばく線量は表 7 のように算出される。線量評価に用いる実効線量率定数は、アイソトープ手帳 12 版記載の At-211 の実行線量率定数に子孫核種の定数を加算した値の $0.00644 [\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]$ を用いた。

表7 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	10	50	0.0023	10	10	0.058	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	
投与	5	50	0.0012	5	5	0.116		500mSv/年

* 実効線量率定数を用いた参考値。皮膚の等価線量の測定は、70マイクロメートル線量当量により行うこと。

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²⁰⁾」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²⁹⁾）

$$E = e \times I$$

ここで、 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 ：540 MBq、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：10分 (0.167h)、 e (At-211を吸入摂取した場合の実効線量係数)： 2.7×10^{-5} (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。

$$C = 540 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 2.41 \times 10^{-5} (\text{Bq}/\text{cm}^3)$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.167 \times 1 = 4.83 (\text{Bq})$$

$$E = e \times I = 2.7 \times 10^{-5} \times 4.83 = 1.3 \times 10^{-4} (\text{mSv})$$

10.3 医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学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・研修を実施し、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。

特に患者の介護に従事するものは、投与後1週間は以下の点に注意する。

- (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ゴム製の使い捨て手袋を着用する。
- (2) 患者の排泄物や血液等に触れた場合は、手及び皮膚等の汚染した部分を必ず石鹼で直ちに洗浄し、かつ、十分に水洗すること。
- (3) 患者の排泄物や血液等で汚染された衣類等は、他の人の衣類とは別に洗濯する。

11. 医療用放射性汚染物（At-211により汚染された物）の廃棄について

本剤によって汚染された物は、医療法施行規則第30条の11に規定する「医療用放射性汚染物」に当たる。医療用放射性汚染物は同第30条の11の規定に基づく病院等内の「廃棄施設（保管廃棄設備）」で保管廃棄すること。また、当該汚染物は、同第30条の14の2第1項の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の廃棄の委託を受けることを指定された者に問い合わせすること^{注)}。

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」（日本核医学学会、（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）²²⁾を参考にすること。

注) 医療法施行規則第30条の14の2第1項の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の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成13年9月28日厚生労働省令第202号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

12. 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）

- 2) 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）
- 3) Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, Tomiyama Y, Jinguiji M, et al. Effects and safety of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: Results from a multicenter observational registry. *Endocrine J.* 2014;61(12):1171-80.
- 4) Ohshima Y, Sudo H, Watanabe S, Nagatsu K, Tsuji AB, et al. Antitumor effects of radionuclide treatment using α -emitting *meta*- ^{211}At -astato-benzylguanidine in a PC12 pheochromocytoma model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:999-1010.
- 5) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No. 1-4, 1988
- 6) ICRP Publication 60, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 21, No. 1-3, 1991
- 7) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol. 26, No. 2, 1996
- 8) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol. 34, No. 2, 2004
- 9) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No. 115, (1996)
- 10) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, et al. Enhancement of astatine-211 uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha therapy of thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2019. Sep;60(9):1301-1307.

- 11) Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Ooe K, Shirakami Y, Toyoshima A, Shimosegawa E, Nakano T, Shinohara A, Hatazawa J. Preclinical Evaluation of Radiation-induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy using [^{211}At] NaAt in Mice: A Revisit. *Transl Oncol.* 2020. Apr;13(4):100757.
- 12) Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Tan C, et al. Human dosimetry of free ^{211}At and *meta*-[^{211}At]astatobenzylguanidine (^{211}At -MABG) estimated using preclinical biodistribution from normal mice. *EJNMMI physics.* 2020. Sep 22;7(1):58.
- 13) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, Vol. 37, No. 2-4, 2007
- 14) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018
- 15) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3), 2014
- 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.jriias.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帰室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 18) 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会 ^{131}I -MIBG 内照射療法検討委員会. 神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 -2014年改訂-. 核医学 52(1): 1-48, 2015.
- 19) 厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進事業「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」令和元年度分担研究報告書「アステチン-211 (^{211}At) 標識 MABG 療法：転移性悪性褐色細胞腫に対する新規核医学治療（RI 内用療法）における安全管理に関する研究（退出基準の作成）」

- 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 年厚生省告示第 398）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80aa1708&dataType=0&pageNo=1
- 21) Nishizawa K, Ohara K, Ohshima M, Maekoshi H, Orito T, et al. Monitoring of I Excretions and Used Materials of Patients Treated with ^{131}I . Health Phys. 1980 Apr;38(4), 467-81.
- 22) 「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/archives/734/>
- 23) 放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和 32 年 6 月 10 日法律第 167 号）
- 24) 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）
- 25) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) 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、2001 年 4 月
http://www.jriias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf
- 29) 改訂版 医療放射線管理の実践マニュアル、社団法人日本アイソトープ協会、2004 年

令和 2 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）
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
令和 2 年度 分担研究報告書

放射線診療従事者等に対する研修プログラムの作成

研究分担者	松原 孝祐	金沢大学医薬保健研究域保健学系
研究協力者	稻木 杏吏	金沢大学附属病院核医学診療科
	郷田紗弥香	滋賀県立総合病院研究所
	作原 祐介	国家公務員共済組合連合会斗南病院放射線診断科
	藤淵 俊王	九州大学大学院医学研究院保健学部門

研究要旨

各医療機関において放射線診療に従事する者に対する診療用放射線の安全利用のための研修を実施するにあたり、より有効性の高い研修を実施するために活用できるコンテンツを作成した。研修動画は、研修を独自に開催することが難しい診療所等で、研修を実施する際に用いていただくためのものであり、2020年版A, B, Cの3通りを作成し、それぞれ異なる確認問題を収載した。公開後は多くの医療機関で活用されている。また、日本放射線技術学会に本分担研究が協力する形で、研修用サンプルスライドの作成および公開を進めた。これらのコンテンツが、各医療機関において有効性の高い研修を実施するために活用されることが期待される。本研究の成果に基づき、引き続き研修プログラムの作成を進めていく必要がある。

1. 背景

我が国では国際放射線防護委員会の基本勧告に基づいた放射線防護体系の整備が行われてきている。国際放射線防護委員会は、放射線防護の目的を達成するために、正当化、防護の最適化、線量限度の適用の3つを放射線防護体系の三原則として導入することを勧告している¹⁾。患者の医療被ばくが他の被ばくと大きく異なるのは、その被ばくによって患者に便益がもたらされるという点である。つまり、被ばくを伴う検査や治療を受けることによって、病気の診断ができる、もしくは病気が治癒するという便益がもたらされる。

平成24年（2012年）にIAEA（International Atomic Energy Agency）とWHO（World Health Organization）の共同声明として、Bonn Call-for-Actionが発表された²⁾。その中では、正当化および防護の最適化の原則の実行や、専門家への教育・訓練の強化、医療放射線防護に関する戦略的研究課題の促進、医療被ばくと医療における

る職業被ばくに関する有益な包括的情報の利用可能性の向上、放射線による便益・リスクに関する対話の促進などが述べられており、Awareness（放射線リスクの正しい認識）、Appropriateness（検査の適切性の保証）、Audit（点検・評価）の「3つのA」を導入する必要性についても述べられている。

一方で、患者の医療被ばくに線量限度を設けることは、放射線診療の中止・制限や放射線量の過度な低減につながり、結果的に診断の質の低下や、本来治癒するはずの病気が治癒しないという状況が生じる可能性があるため、放射線防護体系の三原則のうちの線量限度の適用については患者の医療被ばくには適用されず、他の原則である正当化と防護の最適化により重点が置かれている¹⁾。そのような背景の中で、正当化と防護の最適化をより効果的に推進するとともに、各医療機関において診療用放射線の利用に係る安全な管理を行っていくために、医療法施行規則に診療用放射線に係る安全管理体制に関する規定が追加され、令和2年（2020年）4月1日より施行された。その中には、放射線診療に従事する者に対する診療用放射線の安全利用のための研修（以下、研修）を行うことが規定されている。この研修の実施は、放射線診療を受ける者の被ばく線量の管理を適切に行っていくためには必要不可欠である。

しかしながら、必ずしも全ての放射線診療従事者が放射線管理に関する適切な教育を受けているわけではないことから、研修を単なる“義務”として済ませるのではなく、放射線診療従事者にとって有効性の高い研修を実施していく必要がある。そのためには多職種の放射線診療従事者に対応した、効果的な研修プログラムを作成する必要がある。

そこで本分担研究では、研修プログラムの一環として、より有効性の高い研修を実施するために活用できるコンテンツとして、研修動画および研修用サンプルスライドを作成し、公開を進めた。

2. 方法および結果

2.1. コンテンツに含めるべき項目・内容の整理

医療法施行規則に追加された診療用放射線に係る安全管理体制に関する規定では、①患者の医療被ばくの基本的な考え方に関する事項、②放射線診療の正当化に関する事項、③患者の医療被ばくの防護の最適化に関する事項、④放射線の過剰被ばくその他の放射線診療に関する事例発生時の対応等に関する事項、⑤患者への情報提供に関する事項の5項目を含む研修を行うことが要求されている。そこで研修動画および研修用サンプルスライドの作成にあたり、①～⑤のそれぞれ取り扱うべき項目・内容について抽出を行った。

抽出した結果を資料1に示す。5項目のそれぞれに関する項目・内容を幅広く抽出することができた。

2.2. 研修動画の作成および公開

研修動画は、研修を独自に開催することが難しい診療所等で、研修を実施する際に用いていただきたためのものである。そこで、2.1で抽出した項目・内容のうち、動画に含めるべき内容を診療所向けに絞り込んだ上で、動画の作成を開始した。動画はPowerPointをベースに作成し、ノート欄には説明用の原稿を記載した上で、その原稿を音声変換し、スライドショーとして記録を行ったものを動画形式で保存した。

また、動画の閲覧を証明するための確認問題（五者択一形式）を作成した。確認問題はそれぞれの項目について1問ずつの計5問を1つの動画に含めた。動画は3通り作成し、それぞれに異なる確認問題を収載することにより、複数年度の研修で活用できるようにした。

動画の完成後は、日本医師会の監修を受けた上で、日本医師会公式チャンネル（YouTubeサイト）および日本歯科医師会Eシステムに掲載されており、無償で閲覧することができるようになっている。動画の元となっているスライドを資料2に示す。日本医師会公式チャンネルに公開されている動画は、2021年2月末現在、2020年版A, B, Cの3通りで合計80,000回程度の再生回数となっており、多くの診療所等でご活用いただいている現状をうかがい知ることができた。

2.3 研修用サンプルスライドの作成および公開

日本放射線技術学会に本分担研究が協力する形で、研修用サンプルスライドの作成を進めた。2.1で抽出した項目・内容をベースにして、主に中規模～大規模病院における研修で用いることを想定したサンプルスライドをPowerPointをベースに作成した。また、ノート欄には担当する講師が説明の際に活用できるよう、詳しい説明文を記載した。研修時に使用できる確認問題例も併せて作成した。

作成したスライドはPDF形式に変換した上で、ノート欄付きとノート欄無しの2種類を用意した。ここでノート欄無しは研修時の投影スライドとして、ノート欄付きは講師の手持ち資料として活用いただくことを想定したものである。

日本放射線技術学会2020年度第4回理事会（令和2年（2020年）11月23日開催）において、②放射線診療の正当化に関する事項を除く4項目に関する研修用サンプルスライドおよび確認問題例の公開について承認が得られ、令和3年（2021年）3月に同学会ウェブサイトにおける公開が開始された。公開されたスライドを資料3に示す。公開範囲に制限はなく、同学会員はもちろんのこと、同学会員以外でも無償でダウンロードが可能である。また、②放射線診療の正当化に関する事項に関しても、研修用サンプルスライドの作成を進めているところである。

3. 考察

研修動画は、当初は研修を独自に開催することが難しい診療所等で、研修を実施す

る際に用いていただくことを想定して作成したが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響等により、実際には診療所以外の病院等の医療機関でも広く使用されているのが現状である。本分担研究で作成した研修動画は、その使用対象を診療所に限定しているわけではないが、病院向けの研修動画としては内容が不十分な可能性がある。令和3年（2021年）3月に研修用サンプルスライドの公開を開始し、こちらは中規模～大規模病院における研修で用いることを想定していることから、今後は自施設で講師を手配して研修を開催できる施設に関しては、研修動画ではなく、研修用サンプルスライドを活用いただくよう、宣伝活動を進めていきたい。

研修動画および研修用サンプルスライドについては、実際に使用された方を対象とした調査を行い、これらの有効性の検証を行うとともに、この有効性の検証を踏まえ、研修動画や研修用サンプルスライドの改良、研修実施マニュアルの作成などを視野に入れた、研修の有効性を高めるための取り組みを行っていく必要があると考えている。

4. 結語

より有効性の高い研修を実施するために活用できるコンテンツとして、研修動画および研修用サンプルスライドの作成を行い、ウェブサイトに無償で公開した。これらのコンテンツが、各医療機関において有効性の高い研修を実施するために活用されることが期待される。本研究の成果に基づき、引き続き研修プログラムの作成を進めていく必要がある。

参考文献

- 1) International Commission on Radiological Protection (ICRP). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann ICRP 2007;37(2-4)
- 2) World Health Organization, Bonn call for action, 10 Actions to Improve Radiation Protection in Medicine in the Next Decade
https://www.who.int/ionizing_radiation/medical_radiation_exposure/BonnCallforAction2014.pdf?ua=1

資料1 研修にて取り扱うべき項目・内容の抽出結果

I. 医療被ばくの基本的な考え方に関する事項

対象者：

- ①放射線検査を依頼する医師および歯科医師
- ②IVR や X 線透視・撮影等を行う医師および歯科医師
- ③放射線科等放射線診療に広く従事する医師、医療放射線安全管理責任者
- ④診療放射線技師
- ⑤放射線診療を受ける者への説明等を実施する看護師
- ⑥放射性医薬品を取り扱う薬剤師

含めるべき項目・内容：

1.1 放射線に関する基本的知識

1.1.1 放射線の種類と特徴

(1) 放射線の種類と透過力の違い

α 線, β 線, γ 線, X 線, 中性子線, 陽子線, 重粒子線

(2) 放射線発生装置より発生させる放射線

放射線発生装置・照射装置の種類, 放射線の特徴

(3) 放射性物質より発生する放射線

放射性物質の定義, 物理学的半減期・生物学的半減期・実効半減期

1.1.2 放射線管理に用いられる諸線量

(1) 物理量

放射能, 吸收線量

(2) 防護量

等価線量, 実効線量, 預託線量

(それぞれの概念, 医療被ばくの説明で使う際の注意事項などを含む)

(3) 実用量

周辺線量当量・方向性線量当量・個人線量当量

1cm 線量当量・70μm 線量当量・3mm 線量当量

1.1.3 放射線被ばくの種類

(1) 放射線源による分類

自然放射線による被ばく・人工放射線による被ばく

(2) 被ばくの内容による分類

医療被ばく・職業被ばく・公衆被ばく

(3) 被ばくの形態による分類

外部被ばく（体外照射）・内部被ばく（体内照射）

(4) 被ばくの範囲による分類

全身被ばく（全身照射）・局所被ばく（部分照射）

(5) 被ばくの間隔による分類

急性被ばく・分割被ばく・遷延被ばく・慢性被ばく

1.2 放射線の生物学的影響に関する基本的知識

1.2.1 放射線によるDNAの損傷

(1) DNA損傷の機序・種類

間接作用と直接作用

塩基脱離・塩基修飾・架橋形成・鎖切断（一本鎖切断、二本鎖切断）

(2) 二本鎖切断の修復機構

非相同末端結合・相同組換え

(3) 線量率効果

1.2.2 放射線による生物学的影響の分類

(1) 影響が発生する個体に着目した分類

身体的影響・遺伝的影響

(2) 影響の現れ方・現れる機序による分類

確率的影響・組織反応（確定的影響）

(3) 影響が発生する時期に着目した分類

急性障害・晚発（性）障害

1.3 組織反応（確定的影響）のリスク

(1) 組織反応の線量—反応関係

(2) しきい線量の定義

(3) 各種組織反応のしきい線量

1.4 確率的影響のリスク

(1) 確率的影響の線量—反応関係

(2) 直線しきい値なしモデル、その他のモデル

1.5 放射線防護の基本的な考え方

(1) 放射線防護の三原則

正当化・防護の最適化・線量限度の適用

(2) 患者の医療被ばくにおける放射線防護の考え方

正当化・防護の最適化

II. 放射線診療の正当化に関する事項

対象者：

- ①放射線検査を依頼する医師および歯科医師
- ②IVR や X 線透視・撮影等を行う医師および歯科医師
- ③放射線科等放射線診療に広く従事する医師、医療放射線安全管理責任者

含めるべき項目・内容：

2.1 科学的背景

- (1) 放射線診療の標準的な線量
- (2) 放射線発がんに関するエビデンス
- (3) 小児への放射線影響に関するエビデンス

2.2 放射線診療における正当化の原則

- (1) 正当化の基本的な考え方
- (2) 放射線診療によるベネフィット
- (3) 放射線診療によるリスク

2.3 正当化のプロセス

- (1) 患者の医療被ばくにおける正当化
- (2) 定義された放射線医学的手法に関する正当化のプロセス
- (3) 個々の患者への放射線利用に関する正当化のプロセス
- (4) 画像診断検査の照会ガイドラインとその活用
- (5) 臨床判断決定支援 (CDS : Clinical Decision Support)

III. 医療被ばくの防護の最適化に関する事項

対象者：

- ②IVR や X 線透視・撮影等を行う医師および歯科医師
- ③放射線科等放射線診療に広く従事する医師、医療放射線安全管理責任者

- ④診療放射線技師
- ⑥放射性医薬品を取り扱う薬剤師

含めるべき項目・内容：

- 3.1 放射線診療における防護の最適化の原則
 - (1) ALARA (as low as reasonably achievable) の原則
 - (2) 画像診断検査における ALARA の考え方
 - (3) 画質と線量・投与量の関係

3.2 診断参考レベル

- (1) 診断参考レベルの概念
- (2) 本邦における診断参考レベル
- (3) 診断参考レベルによる最適化のプロセス

IV. 放射線の過剰被ばくその他の放射線診療に関する事例発生時の対応等に関する事項

対象者：

- ①放射線検査を依頼する医師および歯科医師
- ②IVR や X 線透視・撮影等を行う医師および歯科医師
- ③放射線科等放射線診療に広く従事する医師、医療放射線安全管理責任者
- ④診療放射線技師
- ⑤放射線診療を受ける者への説明等を実施する看護師
- ⑥放射性医薬品を取り扱う薬剤師

含めるべき項目・内容：

- 4.1 放射線障害が生じたおそれのある事例
 - (1) IVR による放射線障害の事例
 - 皮膚障害など
 - (2) CT による放射線障害の事例
 - CT 透視による皮膚紅斑、Perfusion CT による脱毛など
 - (3) 核医学検査による放射線障害の事例
 - 小児への過剰投与、血管外漏出
 - (4) その他の検査による放射線障害の事例

4.2 有害事例等が生じた場合の対応

- (1) 想定される有害事例等
- (2) 当該医療機関内における報告体制
- (3) 有害事例等と医療被ばくの関連性の検証方法
- (4) 有害事例発生時の処置方法
- (5) 改善、再発防止の方策の立案方法

V. 放射線診療を受ける者への情報提供に関する事項

対象者：

- ①放射線検査を依頼する医師および歯科医師
- ②IVR や X 線透視・撮影等を行う医師および歯科医師
- ③放射線科等放射線診療に広く従事する医師、医療放射線安全管理責任者
- ④診療放射線技師
- ⑤放射線診療を受ける者への説明等を実施する看護師（受付担当者も含む）
- ⑥放射性医薬品を取り扱う薬剤師

含めるべき項目・内容：

5.1 当該医療施設における情報提供の方針

- (1) 当該医療施設における説明行為の対応者
- (2) 診療実施前における当該医療施設の説明方針
- (3) 診療実施後における当該医療施設の説明方針

5.2 診療実施前の説明に関する事項

- (1) 説明の目的
- (2) リスク・ベネフィットを考慮した検査・治療の必要性の伝え方
- (3) 当該検査・治療により想定される被ばく線量およびその影響の伝え方
- (4) 当該医療施設で実施している医療被ばくの低減に関する取り組みの伝え方
- (5) 説明の具体的な事例

5.3 診療実施後の説明に関する事項

- (1) 説明の目的
- (2) リスク・ベネフィットを考慮した検査・治療の必要性の伝え方
- (3) 当該検査・治療により想定される被ばく線量およびその影響の伝え方
- (4) 有害事例等が確認された場合の対応方法
- (5) 説明の具体的な事例

以上

令和2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）
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」（19IA1004）
(研究代表者：細野 真)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤羽 正章	放射線防護	吉川 公彦 荒井 保明	IVRのすべて	メジカル ビュー	東京	2021年	
松原 孝祐	放射線防護 の基本概念	岩元 新一郎	診療放射線基礎 テキストシリーズ6 放射線安全管理学	共立出版	東京	2021年	85-127

令和2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）
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」（19IA1004）
（研究代表者：細野 真）

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi S, Nishida T, Takenaka M, Hosono M, et al.	A Questionnaire Survey on Radiation Protection among Medical Staff from Endoscopy-Fluoroscopy Departments in Japan	DEN Open	in press		2021
Kanda R, Akahane M, Koba Y, Chang W, Akahane K, Okuda Y, Hosono M	Developing diagnostic reference levels in Japan	Japanese Journal of Radiology	39(4)	307-314	2021
Satoh Y, Kawamoto M, Kubota K, Murakami K, Hosono M, Senda M, Sasaki M, Momose T, Ito K, Okamura T, Oda K, Kuge Y, Sakurai M, Tateishi U, Fujibayashi Y, Magata Y, Yoshida T, Waki A, Kato K, Hashimoto T, Uchiyama M, Kinuya S, Higashi T, Magata Y, Machitorii A, Maruno H, Minamimoto R, Yoshinaga K	Clinical practice guidelines for high-resolution breast PET, 2019 Edition	Ann Nucl Med	35(3)	406-414	2021
Hayashi S, Nishida T, Osugi N, Yamaoka S, Sugimoto A, Mukai K, Nakamatsu D, Matsumoto K, Yamamoto M, Fukui K, Takenaka M, Hosono M, Inada M	Time trend of the radiation exposure dose in endoscopic retrograde cholangiopancreatography over an 8-year period: a single-center retrospective study	American J Gastroenterology	116(1)	100-105	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi S, Nishida T, Kuriki S, Chang LS, Aochi K, Meren E, Sakamoto T, Tomita R, Higaki Y, Osugi N, Sugimoto A, Takahashi K, Mukai K, Matsumoto K, Nakamatsu D, Yamamoto M, Fukui K, Takenaka M, <u>Hosono M</u> , Inada M	Radiation exposure dose of fluoroscopy-guided gastrointestinal procedures: A single-center retrospective study	Endoscopy International Open	8(12)	E1872-E1877	2020
Abe K, <u>Hosono M</u> , Igarashi T, Iimori T, Ishiguro M, Ito T, Nagahata T, Tsushima H, Watanabe H	The 2020 national diagnostic reference levels for nuclear medicine in Japan	Ann Nucl Med	34(11)	799–806	2020
Nishida T, Hayashi S, Takenaka M, <u>Hosono M</u> , Kogure H, Hasatani K, Yamaguchi S, Maruyama H, Doyama H, Ihara H, Yoshio T, Nagaike K, Yamada T, Yakushijin T, Takagi T, Tsumura H, Kurita A, Asai S, Ito Y, Kuwai T, Hori Y, Maetan I, Ikezawa K, Iwashita T, Matsumoto K, Inada M	Multicentre prospective observational study protocol for radiation exposure from gastrointestinal fluoroscopic procedures (REX-GI study)	BMJ Open	10(e033604)	1-8	2020
山口一郎	医療放射線の安全管理に責任を持つ担当者を国際原子力機関はどう規定しているか？	医療放射線防護	82	44-46	2020
Soda R, Hatanaka S, Hariu M, Shimbo M, Yamano T, Nishimura K, Kondo S, Utsumi N, <u>Takahashi T</u>	Evaluation of geometrical uncertainties on localized prostate radiotherapy of patients with bilateral metallic hip prostheses using 3D-CRT, IMRT and VMAT: A planning study	J Xray Sci Technol	28(2)	243-254	2020
針生 将嗣, 畠中 星吾, 近藤 修一, 新保 宗史, 齊藤 美音、後藤 俊, 惣田 梨加奈, 山野 貴史, 西村 敬一郎, 高橋 健夫	Virtual Realityを用いたAndroid/iOS端末対応型放射線治療擬似体験アプリケーションの開発	医学物理	40(4)	119-125	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubota H, Nakamura N, Shikama N, Tonari A, Wada H, Harada H, Nagakura H, Heianna J, Ito K, Nozaki M, Tago M, Fushiki M, Uchida N, Araki N, Sekii S, Kosugi T, <u>Takahashi T</u> , Kawamoto T, Saito T, Yamada K	Practice patterns for postoperative radiation therapy in patients with metastases to the long bones: a survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group	Journal of Radiation Research	62(2)	356-363	2021
Kaneyasu Y, Fujiwara H, Nishimura T, Sakurai H, Kazumoto T, Ikushima H, Uno T, Tokumaru S, Harima Y, Gomi H, Toita T, Kita M, Noda S, <u>Takahashi T</u> , Kato S, Ohkawa A, Tozawa-Ono A, Ushijima H, Hasumi Y, Hirashima Y, Niibe Y, Nakagawa T, Akita T, Tanaka J, Ohno T	A multi-institutional survey of the quality of life after treatment for uterine cervical cancer: a comparison between radical radiotherapy and surgery in Japan. the Working Group of the Gynecological Tumor Committee of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG)	Journal of Radiation Research	62(2)	269-284	2021
赤羽 正章	日本の診断参考レベル2020年改定	画像診断	41(5)	517-521	2021
赤羽 正章	医療法施行規則改正に対応したJapan DRLs 2020の活用	医療放射線防護	84	40-47	2021
赤羽 正章	Japan DRLs 2020改定の経緯と今後の展望	Innervision	35(10)	2-3	2020
Tanaka T, <u>Matsubara K</u> , Kobayashi S	Evaluation of peak skin dose during percutaneous coronary intervention procedures: relationship with fluoroscopic pulse rate and target vessel	Radiol Phys Technol	14(1)	34-40	2021
Furukawa Y, <u>Matsubara K</u> , Miyati T	Inadequate object positioning and improvement of automatic exposure control system calculations based on an empirical algorithm	Phys Eng Sci Med	44(1)	37-44	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukunaga M, <u>Matsubara K</u> , Ichikawa S, Mitsui H, Yamamoto H, Miyati T	CT dose management of adult patients with unknown body weight using an effective diameter	Eur J Radiol	135	109483	2021
<u>Matsubara K</u> , Yoshida S, Hirosawa A, Chusin T, Furukawa Y	Characterization of small dosimeters used for measurement of eye lens dose for medical staff during fluoroscopic examination	Diagnostics	11(2)	150	2021
<u>Matsubara K</u> , Kawashima H, Kobayashi M, Fukuda A	Performance evaluation of near-real time angular tube current modulation in X-ray computed tomography using real-time dosimeter: A phantom study	Health and Technol	10	1437-1443	2020
<u>Matsubara K</u> , Takei Y, Mori H, Kobayashi I, Noto K, Igarashi T, Suzuki S, Akahane K	A multicenter study of radiation doses to the eye lenses of medical staff performing non-vascular imaging and interventional radiology procedures in Japan	Phys Med	74	83-91	2020
Kuriyama K, <u>Matsubara K</u> , Hisahara S, Nagata Y, Nosaka R, Goto R, Yanano N, Shimizu K, Shohji T	Effect of Table Height Displacement and Patient Center Deviation on Size-Specific Dose Estimates Calculated from CT Localizer Radiographs	Phys Eng Sci Med	43(2)	665-672	2020
酒向 健二, <u>松原 孝祐</u> , 松本 真	胸部CT撮影におけるWide volume scan使用時の被ばく特性評価	日放技学誌	77(3)	284-292	2021
鈴木 千晶, 畠山 雅行, 野沢 滋幸, 石原 和浩, 影山 善彦, <u>松原 孝祐</u>	低線量肺がんCT検診における位置決め画像撮影の線量評価	CT検診学会誌	27	17-23	2020
福永 正明, <u>松原 孝祐</u> , 竹井 泰孝, 光井 英樹, 亀井山 弘晃, 田中 孝尚, 市川 翔太	移動型整形外科用イメージング装置を用いた腰椎後方固定術時における室内散乱線量分布の測定	日放技学誌	76(6)	572-578	2020
木寺 信夫, <u>松原 孝祐</u> , 藤岡 知加子, 横町 和志, 西丸 英治, 木口 雅夫, 森本 章, 石風呂 実, 栗井 和夫	頭部CT撮影における水晶体被ばくの低減を目的とした管電流変調技術の性能特性	日放技学誌	76(4)	366-374	2020

令和 3 年 4 月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 細井 美彦

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理についてのとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業

2. 研究課題名 新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 細野 真・ホソノ・マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月29日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院
 所属研究機関長 職名 院長

氏名 宮寄 雅則



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業

2. 研究課題名 新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活環境研究部・上席主任研究官

(氏名・フリガナ) 山口 一郎・ヤマグチ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)			未審査 (※ 2)
		審査済み	審査した機関		
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※ 3)	■ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	■	国立保健医療科学院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 :)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック。一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 魔止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■	未受講 □
-------------	------	-------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
 •分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4月 6日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美

次の職員の 令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業／厚生労働科学研究費

2. 研究課題名 新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 高橋 健夫・タカハシ タケオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学総合医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック
クレー部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大友 邦

次の職員の令和2年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業

2. 研究課題名 新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 赤羽 正章 (アカハネ マサアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 魔止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ■ 無 □ (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4月13日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人
量子科学技術研究開発機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 平野 俊夫

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 令和2地域医療基盤開発推進研究事業

2. 研究課題名 新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究 (19IA1004)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 部長

(氏名・フリガナ) 東 達也 ヒガシ タツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4月 1日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学学院長)

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業

2. 研究課題名 新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域保健学系 教授

(氏名・フリガナ) 松原 孝祐 (マツバラ コウスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック。一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
 •分担研究者の所属する機関の長も作成すること。