

令和3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 眞）  
分担研究報告書

国内における Th-227 を用いた診療用放射性同位元素の安全利用に関する検討

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	李 在俊	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	坂口 健太	近畿大学病院 中央放射線部
	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

研究要旨

令和2年度の研究においては、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（以下、Th-227 標識医薬品）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、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。

特に重要なこととして、Th-227 自体はその親核種である Ac-227 から抽出、精製により製造されることから、Th-227 を精製する施設や Th-227 標識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ということが判明した。

本年度においては、現在世界的に Th-227 標識医薬品の治験や臨床開発などがどのように進められているのか調査した。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から提供された情報によると、すでに欧州や北米エリアにて非ホジキンリンパ腫を対象とした CD22-TTC (epratuzumab-TTC)、中皮腫、卵巣がん、すい臓がんなどを対象とした MSLN-TTC、前立腺がんを対象とした PSMA-TTC、そして乳がん、胃がん等を対象とした HER2-TTC と 4 つの第一相治験が終了または進行中である。その状況から間もなく国内でも治験の実施は予想されるが、Th-227 はこれまでに国内で利用のない新たな核種なので、必要に応じて速やかに法令整備をし、かつ法令に求められる要件や基準を遵守するための適切な放射線安全管理手法の整備が求められる。

実際に我が国で Th-227 標識医薬品を医療機関で使用する場合、各国の規制と同様に 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するとすれば、規制法令としては医療法及び関連規則となる。これら関連規則で定める各施設や構造設備要件が当該医薬品を使用するにあたって患者や医療従事者等に対する放射線安全を適切に担保できるものかどうか、現行の要件を整理し、新たに Th-227 標識医薬品を医療現場で利用する場合に問題となりえるものがあるか検証を試みた。

結果、Th-227 標識医薬品の特性にも鑑みて検証したところ、現行の施設や構造設備で十分な放射線安全が担保できることが判明した。

一方で、Th-227 はこれまで我が国ではほとんど利用されてこなかった核種であるために、表面汚染検査手法の確立、並びに、医療機関から排気、排水する場合に医療法施行規則別表第 3 に定める排液中又は排水中の濃度限度以下、排気中又は空気中の濃度限度以下であることを確認する設備が Th-227 を測定できる環境に整備されることが求められる。また、Ra-223 をはじめ、これまで治療に用いられる放射性医薬品の多くは投与が予定される患者により医療機関において投与放射能を調整する必要があるが、その場合放射能測定が可能なドーズキャリブレーションを用いて放射能を定量し、投与プロセスに進む。当該ドーズキャリブレーションは核種毎に校正定数を定める必要があり、そのためには Th-227 の基準線源を用いて各ドーズキャリブレーションの校正を実施する必要がある。しかしながら、Th-227 の核種の特性上、放射能の定量方法について課題があり、それらを整理した。

また、我が国ではまだ Th-227 標識医薬品の治験は開始されていないが、近々に国内でも治験が実施される場合には当該医薬品を投与された患者の退出基準の値を見積もっておくことが必要になる。そこで海外における臨床研究や治験に関連する論文から用法・用量を設定し、これまでに退出基準を評価する上で利用されてきたシナリオや国際的な基準に基づき、Th-227 標識医薬品の退出基準の値を求めた。

結果、設定した用量・用法による Th-227 標識医薬品投与患者が投与後すぐに退出・帰宅した場合でも、第三者(介護者・公衆)が被ばくする積算線量は、介護者が 2,248 $\mu$ Sv、公衆は 259 $\mu$ Sv と試算され、介護者の抑制すべき線量 5mSv/行為及び公衆の年間線量限度 1mSv/年を下回ることが確認できた。

#### A. 研究目的

アルファ線放出核種を利用した放射性医薬品の開発が活発になる中、Th-227 を用いた放射性医薬品の世界的な開発や利用状況を公開された情報に基づいて調査し、我が国で今後利用が見込まれる Th-227 標識医薬品に関する諸課題を把握する。

医療機関で放射性医薬品(放射性治療薬を含む)を使用する場合に適用される医療法及び関連規則で規定される施設や構造設備要件が、新たに Th-227 標識医薬品を使用する場合に、それらの要件を適用する上での妥当性や使用室等に関する技術基準に問題が

ないか検証し、課題を取りまとめる。

Th-227 はその壊変系列における子孫核種との関係において、Ra-223 とは異なり一定期間は放射平衡にはならない。その特性を踏まえて医療法施行規則で求める表面汚染密度検査や排気、排水に関する濃度限度測定を実施する上での懸念点を洗い出す。

また、我が国では具体的な治験の開始は予定されていないが、今後退出基準に関する通知改正に資するべく、海外における臨床研究や治験に関連する論文から用法・用量を設定し、これまでに退出基準を評価する上で利用されてきたシナリオや国際的な基準に基づき、Th-227 標識医薬品の退出基準の値を求める。

## B. 研究方法

Th-227 標識医薬品の世界的な開発や利用状況を、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による情報提供の協力に基づき調査する。

医療機関で放射性医薬品（放射性治験薬を含む）を使用する場合に適用される医療法及び関連規則で規定される施設や構造設備要件を抽出、整理し、上記調査に基づき新たに Th-227 標識医薬品を使用する場合に、これら要件の適用の妥当性や使用室等に関する技術基準の課題を取りまとめる。

Th-227 の放射性物質としての物理的特性を調査し、当該特性に鑑みて医療法施行規則で求める表面汚染密度検査や排気、排水に関する濃度限度測定の実施に関する懸念点を洗い出す。

海外における臨床研究や治験に関連する論文を調査し、その中で示される用法・用量を参考にした値を仮定し、これまでに退出基準を評価する上で利用されてきたシナリオや国際的な基準に基づき、Th-227 標識医薬品の退出基準値の算出を行う。

## C. 研究結果

### C1 Th-227 標識医薬品の世界的な開発や利用状況

#### C1.1 Th-227 原料について

Th-227 の物理的特性については C3.1 の通りであるが、Th-227 標識医薬品製造のための Th-227 医薬品原料としては固体の 4 塩化物(塩化トリウム 227)で供給され、製剤化に用いられる。

Th-227 は高いエネルギーを持つアルファ線放出により、がん細胞に対し直接的かつ局所的な殺細胞機能を有する可能性がある物質であり、放射性治療薬に選択される核種として以下の通りいくつかの理由がある。

- ・ 供給や医療利用にも適切な物理学的半減期（約 18.5 日）であること
- ・ Th-227 標識医薬品として利用可能なキレーターが存在すること
- ・ 放射標識後の Th-227 標識医薬品の安定性が良好であること
- ・ 安定供給が可能であること

Th-227 を標識するキレーターがあることにより、Th-227 とキレーターを結合させた様々な種類の抗体を結合させることができ、かつ結合する抗体の組み合わせを変えることも可能なので、様々な種類のがんに対する抗腫瘍効果が期待される薬剤の開発を進めることができる。

#### C1.2 Th-227 標識医薬品の利用状況について

現在、欧州や北米エリアにおいては以下の第一相治験が進められている。

- ① 非ホジキンリンパ腫を対象とした CD22-TTC
- ② 中皮腫、卵巣がん、すい臓がんなどを対象とした MSLN-TTC
- ③ 前立腺がんを対象とした PSMA-TTC
- ④ 乳がん、胃がん等を対象とした HER2-TTC

現在はこの 4 つの治験のみだが、Th-227 と抗体の組み合わせにより様々ながんに対して用いられることを考えると利用範囲の拡大が見込まれる。

#### C2 診療用放射性同位元素の使用前に求められている要件

病院及び診療所を開設する場合、医療法（昭和 23 年法律第 205 号）第 7 条に従い、開設地の都道府県知事の許可を受けなければならない。当該許可を受けるにあたって診療用放射性同位元素を使用する場合には、それらを使用するために法令で定められている各施設要件や構造設備上の基準を遵守する必要がある、医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）に詳細が規定されている。

事前の許可を必要とする医療機関の開設において診療のための放射性同位元素を使用することを計画する場合、予定する放射性同位元素を使用する上で求められる構造設備が十分なものであるか、当該医療機関で診療を受ける患者や医療に従事する者達が当該放射性同位元素の使用にあたって不必要な被ばくをしないように法令で定める線量基準を適切に遵守できるような使用方法や安全管理が整備されているかなど、開設許可申請の中でこれらの要件や基準が担保できているのか評価し、妥当であることを記した書面を準備する必要がある。

また、新たな放射性同位元素を使用するために、施設等の改修などにより現行の構造設備に影響がある場合にも同様に評価を行い、医療法第 7 条第 2 項に基づく開設許可事項変更許可申請を行う必要がある。

Th-227 標識医薬品を治験も含めて新たに使用する場合は、医療機関での状況に応じてこれらの各申請を行い、事前に許可を得ておかなければならない。

#### C2.1 医療法で求められる施設及び構造設備

医療法施行規則では密封されていない放射性同位元素を使用する場合に必要な構造設備を規定している。

必要な構造設備	該当法令
診療用放射性同位元素使用室	医療法施行規則第 30 条の 8
貯蔵施設	医療法施行規則第 30 条の 9
運搬容器	医療法施行規則第 30 条の 10
廃棄施設	医療法施行規則第 30 条の 11
放射線治療病室	医療法施行規則第 30 条の 12

### C2.1.1 各施設等に求められる構造設備基準

医療法施行規則では各診療用放射線装置等に必要な構造設備の基準を個別に定めているが、当該構造設備基準は次に示す①～⑦の目的別に分類することができる。

#### ① 外部及び内部被ばく防護

基準	規定の目的	対象施設
画壁等は、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。ただし、その外側が、人が通行し、又は滞在することのない場所である画壁等については、この限りでない。	放射線診療従事者等の線量限度 50mSv/年の担保。	診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、廃棄施設、放射線治療病室
洗浄設備は、第三十条の十一第一項第二号の規定により設ける排水設備に連結すること。		診療用放射性同位元素使用室、廃棄施設（汚染検査室）
気体状の放射性同位元素又は放射性同位元素によつて汚染された物のひろがりを防止するフード、グローブボックス等の装置が設けられているときは、その装置は、第三十条の十一第一項第三号の規定により設ける排気設備に連結すること。		診療用放射性同位元素使用室、廃棄施設（焼却炉、廃棄作業室）
貯蔵施設には、次に定めるところに適合する貯蔵容器を備えること。ただし、扉、ふた等を開放した場合において一メートルの距離における	放射性輸送物に関する基準を準用。	貯蔵施設

<p>実効線量率が百マイクロシーベルト毎時以下になるようにしやへいされている貯蔵箱等に診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を貯蔵する場合は、この限りでない。</p>		
<p>貯蔵時において一メートルの距離における実効線量率が百マイクロシーベルト毎時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。</p>	<p>同上</p>	<p>貯蔵施設、運搬容器</p>
<p>排水口における排液中の放射性同位元素の濃度を第三十条の二十六第一項に定める濃度限度以下とする能力又は排水監視設備を設けて排水中の放射性同位元素の濃度を監視することにより、病院又は診療所の境界（病院又は診療所の境界に隣接する区域に人がみだりに立ち入らないような措置を講じた場合には、その区域の境界とする。以下同じ。）における排水中の放射性同位元素の濃度を第三十条の二十六第一項に定める濃度限度以下とする能力を有するものであること。</p>	<p>濃度限度は、公衆の70年間預託線量を計算し、年平均が1mSvとなるように算出されている。</p>	<p>廃棄施設</p>
<p>排気口における排気中の放射性同位元素の濃度を第三十条の二十六第一項に定める濃度限度以下とする能力又は排気監視設備を設けて排気中の放射性同位元素の濃度を監視することにより、病院又は診療所の境界の外の空気中の放射性同位元素の濃度を第三十条の二十六第一項に定める濃度限度以下とする能力を有するものであること。</p>	<p>濃度限度は、公衆の70年間預託線量を計算し、年平均が1mSvとなるように算出されている。</p>	<p>廃棄施設</p>

<p>人が常時立ち入る場所における空气中の放射性同位元素の濃度を第三十条の二十六第二項に定める濃度限度以下とする能力を有するものとする。</p>	<p>濃度限度は、1mSv/週に相当する濃度が規定されている（放射線診療従事者等の線量限度 50mSv/年の担保）。</p>	<p>廃棄施設</p>
<p>前項第二号イ又は第三号イに規定する能力を有する排水設備又は排気設備を設けることが著しく困難な場合において、病院又は診療所の境界の外における実効線量を一年間につき一ミリシーベルト以下とする能力を排水設備又は排気設備が有することにつき厚生労働大臣の承認を受けた場合においては、同項第二号イ又は第三号イの規定は適用しない。この場合において、排水口若しくは排水監視設備のある場所において排水中の放射性同位元素の数量及び濃度を監視し、又は排気口若しくは排気監視設備のある場所において排気中の放射性同位元素の数量及び濃度を監視することにより、病院又は診療所の境界の外における実効線量を一年間につき一ミリシーベルト以下としなければならない。</p>	<p>公衆被ばく限度 1mSv/年の担保。</p>	<p>廃棄施設</p>

② 汚染防止、汚染除去

基準	対象施設
<p>人が常時出入する出入口は、一箇所とすること。</p>	<p>診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設</p>
<p>内部の壁、床その他放射性同位元素によって汚染されるおそれのある部分は、突起物、くぼみ及び仕上材の目地等のすきまの少ないものとする。</p>	<p>診療用放射性同位元素使用室、廃棄施設（廃棄作業室、汚</p>

	染検査室)
内部の壁、床その他放射性同位元素によつて汚染されるおそれのある部分の表面は、平滑であり、気体又は液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料で仕上げること。	診療用放射性同位元素使用室、廃棄施設（廃棄作業室、汚染検査室）
出入口の付近に放射性同位元素による汚染の検査に必要な放射線測定器、放射性同位元素による汚染の除去に必要な器材及び洗浄設備並びに更衣設備を設けること。	診療用放射性同位元素使用室、廃棄施設
準備室には、洗浄設備を設けること。	診療用放射性同位元素使用室、廃棄施設
容器の外における空気を汚染するおそれのある診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素を入れる貯蔵容器は、気密な構造とすること。	貯蔵施設（貯蔵容器）、運搬容器
液体状の診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素を入れる貯蔵容器は、こぼれにくい構造であり、かつ、液体が浸透しにくい材料を用いること。	貯蔵施設（貯蔵容器）、運搬容器
受皿、吸収材その他放射性同位元素による汚染のひろがり防止するための設備又は器具を設けること。	貯蔵施設（貯蔵容器）
人が通常出入りする廃棄施設の出入口の付近等放射性同位元素による汚染の検査を行うのに最も適した場所に設けられていること。	廃棄施設（汚染検査室）
洗浄設備及び更衣設備が設けられ、汚染の検査のための放射線測定器及び汚染の除去に必要な器材が備えられていること。	廃棄施設（汚染検査室）

③ 火災など災害による被ばく防止（汚染拡大防止等）

基準	対象施設
診療用放射性同位元素の調剤等を行う室（以下「準備室」という。）とこれを用いて診療を行う室とに区画すること。	診療用放射性同位元素使用室



貯蔵室、貯蔵箱等外部と区画された構造のものとする こと。	貯蔵施設、廃棄施設 (保管廃棄設備)
主要構造部等は、耐火構造又は不燃材料を用いた構造 とすること。	診療用放射性同位 元素使用室
貯蔵室は、その主要構造部等を耐火構造とし、その開 口部には、建築基準法施行令第百十二条第一項に規定 する特定防火設備に該当する防火戸を設けること。た だし、診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器 具を耐火性の構造の容器に入れて貯蔵する場合は、こ の限りでない。	貯蔵施設 (貯蔵室)
貯蔵箱等は、耐火性の構造とすること。ただし、診療 用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を耐火 性の構造の容器に入れて貯蔵する場合は、この限りで ない。	貯蔵施設 (貯蔵箱)
保管廃棄設備には、第三十条の九第八号ロ及びハに定 めるところにより、耐火性の構造である容器を備え、 当該容器の表面に保管廃棄容器である旨を示す標識 を付すること。	廃棄施設 (保管廃棄 設備)

④ 無断立入、盗難等防止

基準	対象施設
扉、ふた等外部に通ずる部分には、かぎその他閉鎖の ための設備又は器具を設けること。	貯蔵施設
排液処理槽の上部の開口部は、ふたのできる構造とす るか、又はさくその他の周囲に人がみだりに立ち入ら ないようにするための設備 (以下「さく等」という。) を設けること。	廃棄施設
外部と区画された構造とすること。	廃棄施設 (保管廃棄 設備)
保管廃棄設備の扉、ふた等外部に通ずる部分には、か ぎその他閉鎖のための設備又は器具を設けること。	廃棄施設 (保管廃棄 設備)

⑤ 環境中への放出基準を満たすための構造設備

基準	対象施設
液体状の医療用放射性汚染物を排水し、又は浄化する場合には、次に定めるところにより、排水設備（排水管、排液処理槽その他液体状の医療用放射性汚染物を排水し、又は浄化する一連の設備をいう。以下同じ。）を設けること。	廃棄施設
排液の漏れにくい構造とし、排液が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料を用いること。	廃棄施設
排液処理槽は、排液を採取することができる構造又は排液中における放射性同位元素の濃度が測定できる構造とし、かつ、排液の流出を調節する装置を設けること。	廃棄施設
気体状の医療用放射性汚染物を排気し、又は浄化する場合には、次に定めるところにより、排気設備（排風機、排気浄化装置、排気管、排気口等気体状の医療用放射性汚染物を排気し、又は浄化する一連の設備をいう。以下同じ。）を設けること。ただし、作業の性質上排気設備を設けることが著しく困難である場合であつて、気体状の放射性同位元素を発生し、又は放射性同位元素によつて空気を汚染するおそれのないときは、この限りでない。	廃棄施設
気体の漏れにくい構造とし、腐食しにくい材料を用いること。	廃棄施設
故障が生じた場合において放射性同位元素によつて汚染された物の広がりを急速に防止することができる装置を設けること。	廃棄施設
気体が漏れにくく、かつ、灰が飛散しにくい構造であること。	廃棄施設（焼却炉）
当該焼却炉の焼却残さの搬出口が廃棄作業室（医療用放射性汚染物を焼却したのちその残さを焼却炉から搬出し、又はコンクリートその他の固型化材料により固型化（固型化するための処理を含む。）する作業を行う室をいう。以下この号において同じ。）に連結していること。	廃棄施設（焼却炉）

⑥ 表示

基準	対象施設
診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、排水・排気設備、廃棄作業室、汚染検査室、保管廃棄設備、放射線治療病室である旨を示す標識を付すること。	診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、排水・排気設備、廃棄作業室、汚染検査室、保管廃棄設備、放射線治療病室
貯蔵容器（運搬容器）である旨を示す標識を付し、かつ、貯蔵する（運搬する）診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具に装備する放射性同位元素又は貯蔵する（運搬する）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種類及びベクレル単位をもつて表した数量を表示すること。	貯蔵施設（貯蔵容器）、運搬容器

⑦ その他

基準	対象施設
陽電子断層撮影診療用放射性同位元素（厚生労働大臣の定める種類ごとにその一日最大使用数量が厚生労働大臣の定める数量以下であるものに限る。以下この号において同じ。）又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素によつて汚染された物を保管廃棄する場合には、陽電子断層撮影診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素によつて汚染された物以外の物が混入し、又は付着しないように封及び表示をし、当該陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の原子の数が一を下回る事が確実な期間として厚生労働大臣が定める期間を超えて管理区域内において行うこと。	廃棄施設（保管廃棄設備）

C2.2 Th-227 標識医薬品の使用における、これら要件の適用の妥当性や使用室等に関する技術基準の課題

すでに放射性医薬品を用いた診療を行っている医療機関においては、上記に整理した構造設備要件はすでに整備されており、Th-227 標識医薬品を新たに追加使用する場合でも、当該医薬品は既存の放射性医薬品が有する物理的かつ化学的な特性の

点で大きく異なることはないので、現行の構造設備で適切に使用することで問題なく、新規に構造設備要件を追加整備する必要はないと思料される。

ただし、医療機関においては、医療従事者や公衆への放射線被ばく防護を目的とした各基準への適合性について、新たに使用を予定する Th-227 の放射能や頻度を設定し、既に使用している各核種の使用状況に Th-227 を追加して計算評価を行い、これらの基準を遵守できるかどうか証明しなければならない。

#### C2.2.1 外部被ばく防止に係る線量限度の担保

外部被ばく防止に関して前述の構造設備要件には含まれていないが、その他にも法令で以下の線量限度が規定されているので、同様に評価し、これらの線量限度を超えないことを証明する必要がある。

法令条文	該当エリア及び対象	規定されている線量限度
医療法施行規則第 30 条の 16	管理区域境界	1.3mSv/3 ヶ月間
医療法施行規則第 30 条の 17	病院の敷地境界	250 $\mu$ Sv/3 ヶ月間
医療法施行規則第 30 条の 19	病室に入院している患者	1.3mSv/3 ヶ月間

外部被ばくに関する各線量限度の評価には、Th-227 の実効線量率定数及び遮へい体による実効線量透過率の数値が必要となる。

Th-227 の実効線量率定数は今回退出基準評価に必要なため、C3.3.1 の通り試算した。一方で実効線量透過率は、通常、公益財団法人原子力安全技術センター（以下、原安センター）が発行している 2015 年版「放射線施設の遮蔽計算実務（放射線）データ集」が参照されるが、Th-227 に関するデータは掲載されていない。その場合、同じく原安センターが発行している 2015 年版「放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル」を基に、計算に必要な遮へい体の実効線量透過率を求めることが可能である。

#### C2.2.2 内部被ばく防止に係る濃度限度の担保

放射線診療従事者等の被ばく防止の観点から医療法施行規則第 30 条の 18 第 1 項第 4 号では、診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、廃棄施設又は放射線治療病室において放射線診療従事者等が呼吸する空気に含まれる放射性同位元素の濃度が第 30 条の 26 第 2 項に定める濃度を超えないようにしなければならないとされている。

また、第 30 条の 11 第 1 項第 2 号では、液体状の医療用放射性汚染物を排水し、又は浄化する場合には排水設備を設けることとしており、排水口における排液中の放射性同位元素の濃度を第 30 条の 26 第 1 項に定める濃度限度以下としなければ

ばならないとされている。

同様に第 3 号では、気体状の医療用放射性汚染物を排気し、又は浄化する場合には排気設備を設け、排気口における排気中の放射性同位元素の濃度を第 30 条の 26 第 1 項に定める濃度限度以下としなければならないとされている。

診療用放射性同位元素使用室等の空气中放射能濃度、排気、排水に係る放射性同位元素の濃度の算定にあたっては、「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）の第 6（線量等の算定等）の 4 に記載されており、別表第 1 に算定のための計算式並びに計算に必要な因子が明記されている。これらの計算式で算出された値を医療法施行規則別表第 3 の各核種における空气中濃度限度等に比較して評価する必要があるが、Th-227 については以下の通り濃度限度等がすでに整備されており、問題ない。

なお、Th-227 は図 2 に示す壊変図の通りいくつかの壊変を経て最後に安定核種である Pb-207 に至る。アルファ線放出核種の多くはガンマ線、ベータ線放出核種と異なり、このような多くの壊変系列を伴うために内部被ばく評価にはこれらの壊変系列核種の寄与も考慮すべきである。

医療法施行規則別表第 3 に示される各核種の濃度限度は「ICRP1990 年勧告（Pub.60）の国内制度等への取入れについて」（平成 10 年 6 月放射線審議会意見具申）によるものであるが、ICRP 勧告の取入れに際して、より詳細が検討された「外部被ばく及び内部被ばくの評価法に係る技術的指針」（平成 11 年 4 月放射線審議会基本部会）には、各濃度限度の算出に必要な線量係数として ICRP Publication 68 に示される値を用いることが適当とされている。

算出根拠として採用されている ICRP Publication 68 の (34) では以下の通り壊変系列核種の寄与も含まれていることが記載されており<sup>1</sup>、対象とする核種の濃度限度値のみを評価することによい。

「ある核種がそれ自身放射性の壊変生成物を形成するときには、その壊変生成物の線量への寄与を、壊変生成物についての同様の一組の式を用いて評価する。」

---

<sup>1</sup> ICRP Publication 68, Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers, Annals of the ICRP, Vol.24, No.4, 1994

医療法施行規則別表第3より

第1欄		第2欄	第3欄	第4欄
放射性同位元素の種類		空気中濃度 限度 (Bq/cm <sup>3</sup> )	排液中又は 排水中の濃 度限度 (Bq/cm <sup>3</sup> )	排気中又は 空気中の濃 度限度 (Bq/cm <sup>3</sup> )
核種	化学形等			
Th-227	酸化物及び水酸化物以外の化 合物	3 X 10 <sup>-6</sup>	8 X 10 <sup>-2</sup>	1 X 10 <sup>-8</sup>
Th-227	酸化物及び水酸化物	3 X 10 <sup>-6</sup>	8 X 10 <sup>-2</sup>	1 X 10 <sup>-8</sup>

### C2.2.3 測定に関する課題

#### C2.2.3.1 表面汚染検査

医療法施行規則第30条の22に基づき、医療機関では放射線障害の発生するおそれのある場所について定期的に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なければならない。診療用放射性同位元素については1月を超えない期間ごとに1回の測定が求められている。

C3.1に示したようにTh-227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が、Th-227とその子孫核種は200日過ぎないと放射平衡にはならない<sup>2</sup>ことから、Th-227標識医薬品が製造された後に医療機関で使用され、表面汚染測定を実施するまでの経過日数によっては、Th-227から放出される放射線のみを考慮して測定しなければならない。Th-227からはアルファ線とガンマ線が放出されるので、どちらかの線種に有効な測定器を選択することになる。

どの測定器を選択し使用しても、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、Th-227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を把握する必要がある。

表面汚染検査の際に、例えばアルファ線測定にZnS(Ag)シンチレーションサーベイメータを用いる場合、バックグラウンド計数率はZnS(Ag)シンチレーションサーベイメータのほうがGMサーベイメータよりも1/50~100程度と低く、汚染の検出が容易で、低い検出限界値での検査が可能となる。

一方でアルファ線を測定対象とする場合は、自己吸収により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りえるため、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。

<sup>2</sup> S.M. Collins et al. Applied Radiation and Isotopes 145 (2019) 240-250

### C2.2.3.2 濃度限度測定

C2.1.1 で述べたように気体状の医療用放射性汚染物を排気し、又は浄化する場合には排気設備を設け、排気口における排気中の放射性同位元素の濃度を第 30 条の 26 第 1 項に定める濃度限度以下としなければならない。

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が一般的に使用されている。ガスモニタはアルファ線、ベータ線に感度が高く、ガンマ線には低いが、ガンマ線測定用モニタもあることから、Th-227 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、ダストモニタでもすでに設置されているもので対応可能である。

また、液体状の医療用放射性汚染物を排水し、又は浄化する場合には排水設備を設け、排水口における排水中の放射性同位元素の濃度を第 30 条の 26 第 1 項に定める濃度限度以下としなければならない。

排水中の濃度測定には、排水モニタが広く用いられ、連続的に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やベータ線水モニタがある。Th-227 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がなくても排水槽から測定試料をサンプリングして、排水中の放射能濃度をマニュアル測定する方法もある。この場合自施設で測定するケースもあるが、医療機関では、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していることが多いので、新たに Th-227 を利用する場合にはその旨を外部業者に伝えて適切な測定を実施してもらうのがよい。

### C2.2.3.3 ドーズキャリブレータ

投与量に関する放射能の測定は、同じアルファ線放出核種である Ra-223 の場合、Ra-223 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、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Y-90、I-131 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が用いられる。

Ra-223 とその子孫核種は平衡状態にあることから、その他の核種と同様に測定対象の医薬品について通常のドーズキャリブレータによる測定方法で放射能の確認が可能であるが、Th-227 は製造された直後に Ra-223 に続く子孫核種と平衡状態にないために測定方法に工夫が必要となる。

前述の通り Th-227 も製造から 200 日経過すればその子孫核種が放射平衡になるが、製造から医療機関で実際に使用されるまでの期間は数日間と想定されるため、Th-227 から放出されるガンマ線を対象線種として測定することになる。

ただし、時間の経過とともに Th-227 から Ra-223 に壊変し、その生成量も増加

していくことから、ドーズキャリブレータでガンマ線による放射能測定をする場合、Th-227 及び Ra-223 の双方から放出されるガンマ線を測定することになり、かつ測定日時によって Th-227 と Ra-223 との比率が異なるために、そのままでは測定時における Th-227 のみの正確な放射能を求めることはできない。

Th-227 のみが純粋に分離製造され、その製造時刻が明らかであれば、図 1 に示すように、経過時間から Ra-223 と Th-227 の比率が求められるので、ドーズキャリブレータを用いた測定によっても測定時間に応じた Th-227 のみの放射能を求めることが可能である。

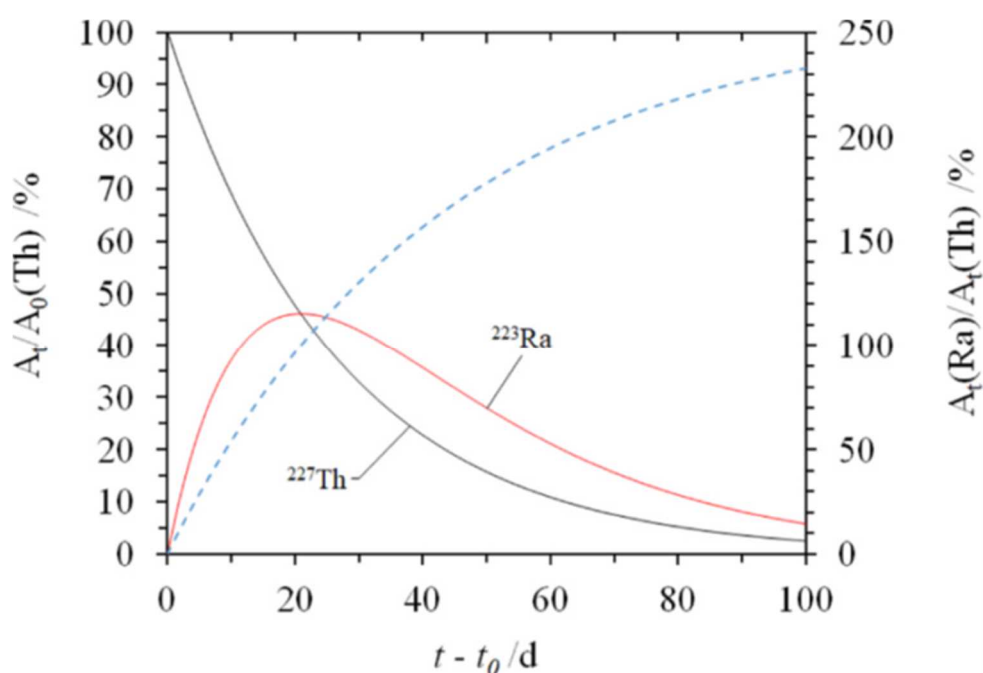


図 1 完全に分離した後の Th-227 の壊変と Ra-223 の内部生成の関係<sup>2</sup>

現在、海外で実施されている治験では、まず、治験実施施設に NPL (National Physical Laboratory: 英国国立物理学研究所) の一次標準にトレーサブルな Th-227 の校正用サンプル並びに理論的な Ra-223 等子孫核種の存在比の推移及び校正用サンプルの製造国とサンプル提供された国の時差を考慮した地域別の壊変 - 生成補正係数表を提供し、治験実施前に当該校正用サンプルと補正係数表を用いて、使用するドーズキャリブレータの校正定数をセットする。これら一連の手順の記録表をバイエル社に提出し、妥当であるかの確認が行われている。次に、校正されたドーズキャリブレータを用いて、Th-227 標識医薬品の放射能測定値及びその製造日、さらに地域別の壊変 - 生成補正係数表を用いて投与薬剤の放射能を測定する手順が実施されている。



Th-227 標識医薬品の海外治験における放射能測定に関するドーズキャリブレーションの校正方法	
1	校正用サンプルが製造された日時からドーズキャリブレーションの校正定数を決める日時との日数差を確認し、地域別の壊変-生成補正係数表から施設のある地域の部分より日数差に対する補正係数を確認する。
2	校正用サンプルの基準放射能に補正係数を乗じて校正日時における理論放射能値を求める。
3	校正用サンプルをドーズキャリブレーション内の適切な位置に配置し、測定された値が先ほど求めた理論放射能値に一致するように校正定数を決める。ドーズキャリブレーションのダイヤルをセットする。
4	決められた校正定数において、投与する薬剤を3回測定する。その測定値はそれぞれ5%以内になっているようにし、もし外れているようであれば、校正定数を定める手順を繰り返す。
5	これらの一連の手順及び測定値を記載した表をバイエル社に送り、妥当性を確認する。

測定法は放射性診断薬等の従来のもと同じで、定められた容器(バイアル瓶)に封入された Th-227 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。Th-227 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 Th-227 で校正されていない(Th-227 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 Th-227 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせる必要がある。

これまでは新たな放射性治療薬が上市される際には、医療機関で所有されているドーズキャリブレーションの供給業者が所有する同型のドーズキャリブレーションで産業技術総合研究所とトレーサブルのある該当核種の基準線源を実際に測定し、それぞれ校正定数を求めた上で医療機関に校正定数を提供してきた。今般 Th-227 の特性から、従来の方法のように最初に Th-227 の校正定数を提供しただけでは医療機関で経過時間により変化する Th-227 と Ra-223 の放射能比率に応じたその時の Th-227 のみの正確な放射能を測定するには不十分である。現在海外の治験で実施されている校正方法を採用することが望ましいが、Th-227 校正サンプル自体が保障措置対象となるのかによっても採用できるかどうか判断が必要となる。

仮に保障措置対象となる場合は医療機関で受け入れることは難しく、別の方法で校正定数を求めることを検討しなければならない。

### C3 退出基準の検討

Th-227 標識医薬品を投与された患者の退出基準（案）の作成にあたって、介護する者等の患者からの被ばく線量について、考慮されるべき点を以下に検討した。

#### C3.1 Th-227 に関する物理的特性

Th-227 の放射性壊変図を図 2 に、Th-227 と子孫核種の物理的特性及び実効線量率定数を表 1 に示す。Th-227 の主要な放射性壊変は、5 回のアルファ壊変（アルファ線放出）と 2 回のベータ壊変（ベータ線放出）を経て安定同位体（放射線放出がない同位体） $^{207}\text{Pb}$  に至る。

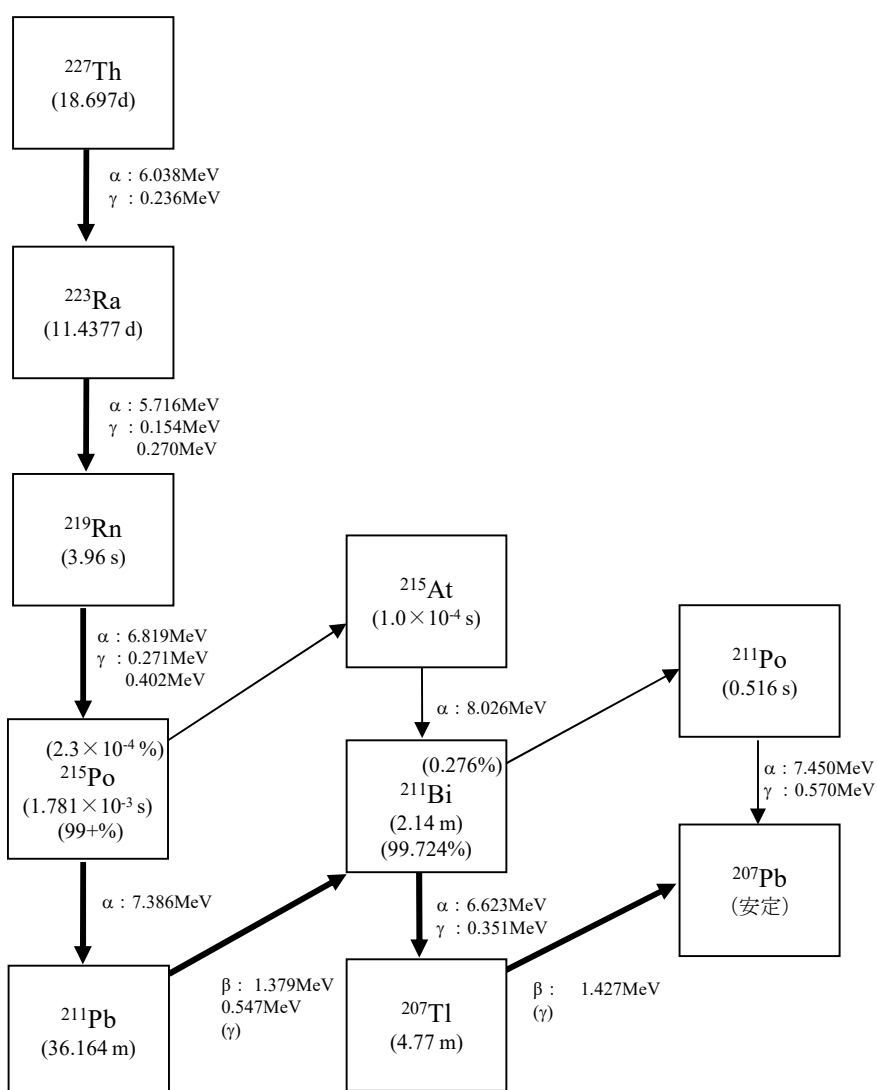


図 2 Th-227 の放射性壊変図<sup>3</sup>

<sup>3</sup> 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）

### C3.2 退出基準の算定に関する考え方

放射性医薬品を投与された患者が医療機関から退出・帰宅する場合の基準は、公衆、または自発的に患者を介護する者が、患者からの被ばく線量に関して、ICRP 及び IAEA の国際勧告における放射線防護の基本原則に則って、公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1 ミリシーベルト、介護者の被ばく線量は（患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して）被ばく事象の一行為あたり 5 ミリシーベルトを“抑制すべき線量”とし、患者からの被ばく線量が上記の対象者の線量が担保される場合に、放射性医薬品の投与により治療を受けている患者が医療機関の管理される区域から退出及び帰宅を可能とする。この基準を退出基準としている<sup>4</sup>。

以下に退出に係る線量基準と線量評価の諸因子について列挙する。

#### C3.2.1 公衆被ばくの線量：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60（1990 年）勧告<sup>5</sup>（1 年について 1mSv の実効線量、ただし特殊な状況下では、5 年間の年平均が 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、後継の本勧告である ICRP Publication 103（2007 年）勧告<sup>6</sup>においても公衆被ばくの実効線量限度は 1990 年勧告を踏襲している。また、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）<sup>7</sup>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。

#### C3.2.2 介護者の被ばく線量：5mSv/行為

介護者、志願者等に対する被ばく線量については ICRP Publication 73（1996 年）「医学における放射線の防護と安全」<sup>8</sup>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「線量拘束値は一件あたり数 mSv 程度が合理的である。」と勧告している。また、IAEA の BSS<sup>9</sup>において患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関して、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている

---

<sup>4</sup> 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）

<sup>5</sup> ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3, 1991

<sup>6</sup> ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007

<sup>7</sup> IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018

<sup>8</sup> ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2, 1996

<sup>9</sup> International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, 1996

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、一行為あたり 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。これらを参考にして、本邦における被ばく対象者としての介護者の退出基準の指標“抑制すべき線量”を一行為あたり 5mSv とした。

また、近年の国際動向として、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3 (2014年)<sup>10</sup>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)<sup>7</sup>では、一行為あたり 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。

### C3.2.3 被ばく係数

放射性医薬品を投与された患者からの第三者の被ばく線量は、患者と接する時間と距離に直接関係する。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しての被ばく係数は、患者との関わりの程度を勘案して設定される。

#### ① 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の身体からの放射線の測定に基づき、手厚い看護を必要とする場合は、被ばく係数 0.5 を適用するのが合理的とする報告がある<sup>11</sup>。また投与患者からの被ばく線量を測定した我が国の調査結果からも、当該係数として 0.5 が適当とされている<sup>12</sup>。

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 を採用することとした。

#### 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 の採用が妥当とする報告がある<sup>11</sup>。

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。

<sup>10</sup> IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3), 2014

<sup>11</sup> NUREG-1492 Regulatory Analysis on Criteria for the Release of Patients Administered Radioactive Material. U.S. Nuclear Regulatory Commission. February (1997)

<sup>12</sup> 越田吉郎, 古賀佑彦ら 外部被曝線量に基づく <sup>131</sup>I 治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 第 5 号, 591-599, (1989)

### C3.2.4 体内残留放射能

放射性医薬品を投与された患者の体内残留放射能は投与直後が最も高い。その後の放射能の推移は、核種固有の物理的半減期と生体の代謝・排泄（生物学的半減期）により減少する。したがって、放射性医薬品を投与された患者の体内残留放射能は、物理的半減期と生物学的半減期を加味した実効半減期により評価するのが実際的である。しかし、生物学的半減期はヒトの個体差や疾病の程度にも大きく影響されるので、体内残留放射能の算定にあたっては、投与した Th-227 標識医薬品の全放射能が体内に残留すると仮定した。また、Th-227 とその子孫核種は半減期の関係から、99%放射平衡に至るまで約 200 日を要し<sup>2</sup>、使用されるまでの間に放射平衡に至らないが、保守的な見積もりを行うため、放射平衡と仮定し、Th-227 又は子孫核種の中で最も長い物理的半減期に依存して減少すると仮定する。なお、Th-227 又は子孫核種中で最も長い物理的半減期は、親核種の Th-227（物理的半減期：18.697 日）である（表 1 第 2 欄参照）。

### C3.3 外部被ばく線量の推定

退出基準の推定にあたっては、投与量等の情報が必要になる。本研究ではバイエル社が海外にて開発を行っている Th-227 標識医薬品の中から、第一相臨床試験が終了している、再発または難治性の CD22 陽性の非ホジキンリンパ腫を対象とした薬物（BAY1862864）<sup>13</sup>（以下「本剤」という。）の情報を基に試算を行った。

#### C3.3.1 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実効線量率は次式により算出される。

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

ここで、

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

$A$ ：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

$C$ ：Th-227 の実効線量率定数  $0.0653 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$

$F_a$ ：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]

Th-227 及び子孫核種の実効線量率定数 (0.0653) は、塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ ) 注射

<sup>13</sup> Safety and Tolerability of BAY1862864 Injection in Subjects With Relapsed or Refractory CD22-positive Non-Hodgkin's Lymphoma, ClinicalTrials.gov  
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581878>)

液を投与された患者の退出基準に関する試算<sup>14</sup>を参考に <sup>215</sup>At 及び <sup>211</sup>Po の寄与は考慮していない。それ故に、放射平衡状態の Th-227 及び子孫核種の実効線量率定数は、Th-227、<sup>223</sup>Ra/<sup>219</sup>Rn、<sup>215</sup>Po、<sup>211</sup>Pb、<sup>211</sup>Bi 及び <sup>207</sup>Tl の総和の値を用いることにした。

表 1 Th-227 及び子孫核種の物理的特性

(アイソトープ手帳 12 版<sup>3</sup>による)

核種	半減期	壊変形式	おもなβ線（またはα線）のエネルギー（MeV）と放出割合	おもな光子のエネルギー（MeV）と放出割合	実効線量率定数 ( $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
<sup>227</sup> Th	18.697 日	α	5.710 8.3% 5.757 20.3% 5.978 23.4% 6.038 24.1% 他	0.00650 0.090% 0.0501 8.4% 0.0797 1.9% 0.0939 1.5% 0.236 12.9% 0.256 7.0% 0.286 1.7% 0.2896 1.9% 0.300 2.2% 0.330 2.9% 他 0.0877 6.9% Ra-K <sub>α</sub> 0.101 1.9% Ra-K <sub>β</sub> 0.0142 54.9% Ra-L	0.0199
<sup>223</sup> Ra	11.4377 日 子孫核種 * <sup>219</sup> Rn (3.96 秒)	α	5.435 2.2% 5.540 9.0% 5.607 25.2% 5.716 51.6% 5.747 9.0% 他	0.144 3.3% 0.154 5.7% 0.269 13.9% 0.324 4.0% 他 0.0831 41.7% Rn-K <sub>α</sub> 0.0958 11.6% Rn-K <sub>β</sub> 0.0132 24.1% Rn-L	*0.0294

<sup>14</sup> 放射性医薬品（放射性塩化ラジウム（<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>）注射液）を投与された患者の退出基準について（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）（研究代表者：細野 眞））

$^{215}\text{Po}$	$1.781 \times 10^{-3}$ 秒	$\alpha$	7.386 99.9% 他	0.439 0.040%	$2.51 \times 10^{-5}$
$^{211}\text{Pb}$	36.164 分	$\beta^-$	0.547 6.3% 0.974 1.5% 1.379 91.2% 他	0.405 3.8% 0.427 1.8% 0.832 3.5% 他 0.0765 0.65% Bi-K $_{\alpha}$ 0.0881 0.18% Bi-K $_{\beta}$ 0.0121 0.54% Bi-L	0.00882
$^{211}\text{Bi}$	2.14 分	$\alpha$	6.279 16.2% 6.623 83.5%	0.351 12.9% 0.0724 2.0% Tl-K $_{\alpha}$ 0.0114 1.0% Tl-L	0.00683
		$\beta^-$	0.575 0.28%		
$^{207}\text{Tl}$	4.77 分	$\beta^-$	0.529 0.27% 1.427 99.7% 他	0.898 0.26% 他 0.0744 0.0043%Pb-K $_{\alpha}$ 0.0857 0.0012%Pb-K $_{\beta}$ 0.0117 0.0022% Pb-L	$3.09 \times 10^{-4}$
総和の値					0.0653

\*のある数値は、「半減期」欄で\*を付した子孫核種が親核種と放射平衡にあるときの値である。

### C3.3.2 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

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

ここで、

$E$  : 第三者が被ばくする積算実効線量[ $\mu\text{Sv}$ ]

$A$  : 投与患者の体内残留放射能[MBq]

$T$  : Th-227 の物理的半減期

$C$  : Th-227 (子孫核種による寄与を含む) の実効線量率定数[ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ];  $0.0653[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$

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

$N$  : 1 治療あたりの投与回数

### C3.3.3 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、Th-227 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、ここでは安全側評価として、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 Th-227 の体内放射能の推移を試算する。
  - ① 本剤の最大投与量：6.1[MBq/回]×4[回/治療]<sup>13</sup>
  - ② Th-227 の物理的半減期：18.697 日

### C3.3.4 本剤投与患者からの第三者の外部被ばくの積算線量の試算

#### C3.3.4.1 介護者の外部放射線による積算線量の試算

$$\text{外部放射線による積算線量は } (E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \times N \quad (\text{式 1}))$$

により求まるが、ここで、

- ・患者の体内残留放射能  $A$ ：6.1[MBq/回]
- ・核種の実効線量率定数  $C$ ：0.0653[ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ] (表 1 の値)
- ・1 治療あたりの投与回数  $N$ ：4[回/治療]
- ・Th-227 の物理的半減期  $T$ ：Th-227 及び子孫核種のうち最も長い核種の物理的半減期[h]：18.697[d] (Th-227 の物理的半減期)
- ・被ばく係数  $f_0$ ：介護者の被ばく係数 0.5

以上により、

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量} &= 6.1 \text{ [MBq/回]} \times 0.0653 \text{ [}\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}\text{]} \\ &\times 1.443 \times 24 \text{ [h/d]} \times 18.697 \text{ [d]} \times 0.5 \times 4 \text{ [回/治療]} \doteq 515.9 \text{ [}\mu\text{Sv/治療]} \end{aligned}$$

#### C3.3.4.2 公衆の外部放射線による積算線量の試算

$$\text{C.3.3.4.1 と同様 } (E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \times N \quad (\text{式 1})) \text{ により求める。}$$

$$\begin{aligned} \text{外部放射線による積算線量} &= 6.1 \text{ [MBq/回]} \times 0.0653 \text{ [}\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}\text{]} \\ &\times 1.443 \times 24 \text{ [h/d]} \times 18.697 \text{ [d]} \times 0.25 \times 4 \text{ [回]} \doteq 258.0 \text{ [}\mu\text{Sv]} \end{aligned}$$

ここで、

- ・被ばく係数  $f_0$ ：公衆の被ばく係数 0.25



#### C3.3.4.3 待合室等において患者と同席した場合の公衆が受ける被ばく線量の試算

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

$$6.1 \text{ [MBq/回]} \times 0.0653 \text{ [\mu Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}] \times 1 \text{ [h]} \\ \times (1/0.5 \text{ [m]})^2/10^3 \doteq 0.00160 \text{ [mSv]}$$

仮に、同じ投与患者と投与の後の毎回同席（4回）すると仮定した場合の第三者の被ばく線量： $0.00160[\text{mSv/回}] \times 4[\text{回}] = 0.0064[\text{mSv}]$ は、公衆被ばくの線量限度の1mSvを十分担保する。

#### C3.3.4.4 帰宅時に公共の交通機関を利用する場合の乗務員等が受ける被ばく線量の試算

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

$$6.1 \text{ [MBq/回]} \times 0.0653 \text{ [\mu Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}] \times 1 \text{ [h]} \\ \times (1 \text{ [m]})^2/10^3 \doteq 0.000399 \text{ [mSv]}$$

仮に、同一投与患者と投与後毎回（4回）同じ運転手のタクシーに同乗したと仮定した場合の運転手の被ばく線量は、 $0.000399[\text{mSv/回}] \times 4[\text{回}] = 0.00160[\text{mSv}]$ であり、公衆被ばくの線量限度の1年間につき1mSvは十分担保される。

### C3.4 内部被ばく線量の推定

本剤を投与された患者の放射能は、一般に呼気、尿、糞便、汗、唾液や母乳等を介して体外に排出され、その排泄物が公衆、家族や介護者の内部被ばくの原因になる。そのうち、母乳を介して乳児等の体内への摂取は、多くの場合一定期間授乳を停止することにより、また、他の摂取経路については一般的な衛生上の注意により第三者の内部被ばくを極力防ぐことができる。なお、Th-227及び子孫核種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（告示第 398 号）」<sup>15</sup>に基づいて、次式より求める。

$$E_i = e \times I \quad (\text{式 2})$$

$E_i$ ：内部被ばくによる実効線量[mSv]

$e$ ：告示第 398 号別表第 3 第 1 欄に掲げる放射性同位元素の種類に応じて、経口摂取の場合の第 3 欄に掲げる実効線量係数[mSv/Bq]

$I$ ：経口摂取した放射性同位元素の摂取量[Bq]

#### C3.4.1 経口摂取（飲水）による内部被ばくの評価

本剤を投与された患者の排泄物は、下水処理を経て河川水に流出する。患者から排泄された Th-227 の大部分は、ラジウムの化学的性質を考慮すると不溶性の化合物として存在することが推定される。しかしながら、キレート物質などが混入した結果として、可溶性の形に変化す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、投与量の全てが河川に排出し、かつ Th-227 が水溶性の状態均一に存在すると仮定して試算する。なお、評価モデルとしては、浄化处理水の利用率が高い淀川水系を用いた。

- ・淀川水系の平均流量はおよそ 4.1 [TL/年（テラリットル/年）]
- ・飲料水として利用している大阪圏の人口：約 13,817 千人（令和 2 年）（大阪府＋奈良県＋和歌山県＋1/2 兵庫県）<sup>16</sup>
- ・我が国の総人口：約 126,146 千人（令和 2 年）<sup>16</sup>
- ・大阪圏の人口が、我が国の総人口に占める割合：10.96%（0.109）
- ・我が国における非ホジキンリンパ腫の罹患者は（2016～2018 年）：約 33,200[人/年]<sup>17</sup>
- ・上記のうち、本剤の投与患者を 3～4 割と推定  
→33,200 [人/年]×0.4≒13,280 [人/年]
- ・大阪圏で治療対象となる患者数：13,280 [人/年]×0.109≒1,448 [人/年]（人口比で計算）
- ・大阪圏の Th-227 の総投与放射能：6.1[MBq/回]×4 [回/人]×1,448[人/年]  
≒35.34[GBq/年]

安全側を考慮し、投与量の全 Th-227 が淀川水系に排出し、その Th-227 の全ての放射能が水溶性で存在すると仮定すると、

<sup>15</sup> 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）

<sup>16</sup> 令和 2 年国勢調査 総務省統計局 (<https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2020/index.html>)

<sup>17</sup> 国立がん研究センター がん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）

河川水中の Th-227 濃度： $0.03534[\text{TBq}/\text{年}] \div 4.1[\text{TL}/\text{年}] \doteq 8.6 \times 10^{-3}[\text{Bq}/\text{L}]$   
1 人あたりの年間の Th-227 の摂取量（1 日で 2 リットルの水を飲用すると  
仮定）：

1 年間における Th-227 の摂取量  $= 8.6 \times 10^{-3}[\text{Bq}/\text{L}] \times 2[\text{L}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}]$   
 $\doteq 6.278[\text{Bq}/\text{年}]$

1 年間の内部被ばく線量  $= 6.28[\text{Bq}/\text{年}] \times 8.9 \times 10^{-6}[\text{mSv}/\text{Bq}] = 5.59 \times 10^{-5}[\text{mSv}/\text{年}]$   
 $\doteq 0.056[\mu\text{Sv}/\text{年}]$

なお、

・  $8.9 \times 10^{-6} [\text{mSv}/\text{Bq}]$ ：Th-227 を経口摂取した場合の実効線量係数<sup>15</sup>

以上のように算定された内部被ばくによる実効線量の  $0.056\mu\text{Sv}$  は、ICRP 勧告  
の公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1 mSv の約 17,900 分の 1 である。

#### C3.4.2 第三者が患者から直接のばく露を受ける場合の内部被ばくの評価

本剤を投与された患者に起因することを想定して放射能汚染による第三者の内部被ばく線量の評価が下記のように試みられている<sup>18</sup>。

$$D_i = Q \times 10^{-5} \times DCF$$

$D_i$ ：患者にばく露された個人に相当する最大可能性の内部被ばく実効線量  
[ $\mu\text{Sv}$ ]

$Q$ ：患者に投与される放射能

$10^{-5}$ ：想定される患者の投与放射能に対する第三者の摂取係数

DCF：摂取量を内部被ばく実効線量当量に換算するための線量変換係数

上記の第三者の体内汚染は、安全係数 10 により患者の投与放射能の  $10^6$  分の 1  
以下と仮定している（ただし、算定にあたっての汚染係数は、安全側の  $10^{-5}$  として  
いる。）。このモデルは、通常の職場で作業中の労働者の摂取、偶発的なばく露による  
労働者の摂取及び施設からの偶発的な空中放出による公共の摂取を想定しており、  
投与患者と触れ合う個人には特に適用されないとされているが、最も被ばくの  
多い個人の保守性を加味するための仮定とされていることから、介護者の内部  
被ばくに関する見積もりとして用いる。

このモデルを用いて投与患者から、第三者の内部被ばく線量を算定した。結果  
は次の通りである。

---

<sup>18</sup> U.S. NUCLEAR REGULATORY COMMISSION, REGULATORY GUIDE 8.39  
“RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIAL” REVISION 1,  
Washington, DC, April 2020

吸入摂取による線量： $6.1[\text{MBq/回}] \times 10^6 [\text{Bq/MBq}] \times 10^{-5} \times 6.2 \times 10^{-3} [\text{mSv/Bq}] \times 4 [\text{回/治療}] \times 10^3 [\mu\text{Sv/mSv}] \doteq 1,513 [\mu\text{Sv/治療}]$

・  $6.2 \times 10^{-3} [\text{mSv/Bq}]$ ：Th-227 を吸入摂取した場合の実効線量係数<sup>15</sup>

経口摂取による線量： $6.1[\text{MBq/回}] \times 10^6 [\text{Bq/MBq}] \times 10^{-5} \times 8.9 \times 10^{-4} [\text{mSv/Bq}] \times 4 [\text{回/治療}] \times 10^3 [\mu\text{Sv/mSv}] \doteq 217.16 [\mu\text{Sv/治療}]$

・  $8.9 \times 10^{-6} [\text{mSv/Bq}]$ ：Th-227 を経口摂取した場合の実効線量係数<sup>15</sup>

患者から直接のばく露による介護者の内部被ばく線量

$$= 1,513 [\mu\text{Sv/治療}] + 217.16 [\mu\text{Sv/治療}] \doteq 1,731 [\mu\text{Sv/治療}]$$

C3.5 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

	外部被ばく	内部被ばく	
介護者の被ばく線量	$= 515.9 [\mu\text{Sv}] +$	$(0.056 [\mu\text{Sv}] + 1,731 [\mu\text{Sv}])$	$= 2,247 [\mu\text{Sv}]$
公衆の被ばく線量	$= 258.0 [\mu\text{Sv}] +$	$0.056 [\mu\text{Sv}]$	$= 259 [\mu\text{Sv}]$

以上の結果、本剤投与患者が、投与後すぐに退出・帰宅した場合の第三者（介護者・公衆）が被ばくする積算線量は、介護者が  $2,247 [\mu\text{Sv}]$ 、公衆は  $259 [\mu\text{Sv}]$  と試算された。これは、介護者の抑制すべき線量  $5 \text{mSv/行為}$  及び公衆の年間線量限度  $1 \text{mSv/年}$  を下回る。

#### D. 考察

Th-227 標識医薬品の世界的な開発や利用状況に関する調査において、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からの情報提供により整理を行った。すでに欧州や北米エリアにて 4 つの第一相試験が進行中であり、間もなく国内でも試験が実施されることが予想される。Th-227 はこれまでに国内で医療利用のない新たな核種であり、必要に応じて速やかに法令整備をし、かつ法令に求められる要件や基準を遵守するための適切な放射線安全管理手法の整備が求められる。

医療機関で放射性医薬品（放射性治療薬を含む）を使用する場合に適用される医療法及び関連規則で規定される施設や構造設備要件を抽出し、要件を目的ごとに整理した。整理した要件の目的を踏まえて、新たに Th-227 標識医薬品を使用する場合に、これら要件の適用の妥当性を検証し、使用室等に関する技術基準上の課題があるかどうか検討した。

Th-227 の製造は親核種である Ac-227 からの分離精製で行われるが、抽出された Th-227 自体も、Ra-223 に続くその後の子孫核種から考慮しても、Ra-223 や Ac-225 といったその他の  $\alpha$  線放出核種と比較して放射線安全管理面で大きく懸念があるような特別な物理的、化学的性質を有しているものではない。その意味から、昨年度の関連調査

で判明したように海外で行われているような一般的な放射性同位元素の放射線安全規制体系で規制することに問題はなく、医療法による受入れにも問題はないと考えられる。

医療機関において Th-227 標識医薬品を新たに追加使用する場合でも、Th-227 の核種特性と合わせて当該医薬品は既存の放射性医薬品が有する物理的かつ化学的な特性の点で大きく異なるものではなく、すでに放射性医薬品を用いた診療を行っている医療機関においては、上記に整理した現行の構造設備要件はすでに整備されており、その中で適切に使用することで問題なく、新規に構造設備要件を追加整備する必要はないと思料される。

ただし、医療従事者や公衆への放射線被ばく防護を目的とした各基準への適合性については、医療機関側で新たに使用を予定する Th-227 の放射能や頻度を設定し、既に使用している各核種の使用状況に Th-227 を追加して計算等評価を行い、これらの基準を遵守できるかどうか証明しなければならない。

Th-227 の放射性物質としての物理的特性に鑑みて医療法施行規則で求める表面汚染密度の測定や排気、排水に関する濃度測定の実施に関しても懸念点を洗い出した。

Ra-223 と異なり、放射平衡に達するまでにはある程度時間を要することから、放射線安全管理上測定を行う場合には、測定時期や測定器を含む測定手法の選択もさることながら、測定対象を認識して法令に求められる適切な測定を行うことが求められる。

特に放射性治療薬においては投与患者に応じて投与放射能を調整することが求められることが多く、また、平成 31 年 3 月 12 日に発出された医政発 0312 第 7 号通知「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行等について」では、診療用放射性同位元素を含む放射線診療を受ける者の当該放射線による被ばく線量の管理及び記録が義務付けされたことから、Th-227 標識医薬品においても医療現場で放射能測定が求められる。この際、ドーズキャリブレーションといった多くの医療現場で備えられている測定器を用いる際には Th-227 の物理的特性を踏まえて正しい放射能を測定するための技術的な課題をクリアする必要がある、必要に応じてインフラの整備が早急に必要である。

また、海外における臨床研究や治験に関連する論文を調査し、その中で示される用法・用量を参考にした値を仮定し、これまでに退出基準を評価する上で利用されてきたシナリオや国際的な基準に基づき、Th-227 標識医薬品の退出基準値の試算を行った。

本剤の最大投与量を  $6.1[\text{MBq}/\text{回}] \times 4[\text{回}/\text{治療}]$  と設定し、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、投与した患者からの被ばく線量が公衆については 1 年間につき 1 ミリシーベルト、介護者については一行為あたり 5 ミリシーベルトを超えないことが担保されるかどうか評価した。

Th-227 標識医薬品投与患者が、設定した量を投与後すぐに退出・帰宅した場合でも第三者（介護者・公衆）が被ばくする積算線量は、介護者が 2,248 $\mu$ Sv、公衆は 259 $\mu$ Sv と試算され、介護者の抑制すべき線量 5mSv/行為及び公衆の年間線量限度 1mSv/年を下回ることが確認されたことから、少なくとも設定量を超えない場合においては投与患者を放射線治療病室に入院させる必要はなく、外来で対応可能である。

しかしながら、今後海外における治験等の状況により投与放射能及び投与回数も変わってくることがありえるため、実際に国内において治験が予定される際には改めて退出基準を再評価する必要がある。

#### 謝辞

本研究を進めるにあたり、バイエル薬品株式会社から海外における利用状況の調査における全面的な支援をいただいたことに感謝を表す。