

**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**

「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究」

(22IA1010)

研究代表者：細野 眞（近畿大学医学部放射線医学教室 教授）

**分担研究報告書（令和4年度）**

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 量子生命・医学部門 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）

**分担研究課題名：**

「アクチニウム 225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) およびイットリウム 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) 標識抗ポドプラニン抗体放射免疫療法：悪性中皮腫等に対する新規核医学治療における安全管理に関する研究（退出基準案の作成）およびアクチニウム 225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) 標識薬剤におけるトレーラーハウス型 RI 治療施設の医学利用に関する研究」

**研究協力者：① 退出基準案の作成**

辻 厚至（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 グループリーダー）

山崎香奈（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 研究員）

小原 哲（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 研究員）

**研究協力者：② トレーラーハウス型 RI 治療施設の医学利用**

辻 厚至（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 グループリーダー）

山崎香奈（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 研究員）

永津弘太郎（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部 グループリーダー）

鈴木 寿（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部 主任研究員）

田口 萌（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 技術安全部 放射線安全課 技術員）

谷本克之（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 QST 病院 医療技術部診療放射線技術室 室長）

前田貴雅（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 QST 病院 医療技術部診療放射線技術室 診療放射線技師）

## ① 退出基準案の作成

研究要旨：

難治性悪性腫瘍である悪性中皮腫に対する新規の標的アイソトープ治療薬、アクチニウム 225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) およびイットリウム 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) 標識抗ポドプラニン抗体製剤 ( $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16 および  $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16) の適切な退出基準案策定を目的とし、線量評価を行った。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し、公衆の  $^{225}\text{Ac}$  の経口摂取実効線量係数  $2.4 \times 10^{-5}$  [mSv/Bq] を用いて検討した結果、1年間の内部被ばく線量を公衆の年間線量限度 1mSv を大きく下回る  $0.00413$  [ $\mu\text{Sv}/\text{年}$ ] と推定した。 $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16 についても同様に計算し、公衆の年間線量限度 1mSv を大きく下回ると推定した。

### 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  $\beta$  線核種 ( $^{131}\text{I}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ ) のみが用いられてきたが、最近では、 $\alpha$  線 TRT 製剤が臨床応用され急速に広がっている。 $\alpha$  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 ( $^{223}\text{Ra}$ ) 注射液 (商品名ゾーフィゴ静注) が保険承認された。今後  $\alpha$  線 TRT 製剤の臨床応用の拡大が予想される中、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 (以下、量研機構) では  $^{211}\text{At}$  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、悪性褐色細胞腫を対象とした  $^{211}\text{At}$  標識 MABG では量研機構と福島県立医科大学との共同で 2022 年から第 1 相臨床試験【 $^{211}\text{At}$ -MABG の First-in-man 試験】が開始された。また、大阪大学でも  $^{211}\text{At}$  標識 TRT 製剤を用いた治験が 2021 年度より開始した。一方、世界的に注目されている  $\alpha$  線 TRT 製剤である  $^{225}\text{Ac}$  標識製剤の研究開発は国内ではまだまだ進んでいない。

悪性中皮腫は胸膜を中心に発生する難治性の悪性腫瘍で、日本を含む先進国だけでも年間 1 万人を超える新規患者が発生するとされ、国内でも 2005 年のクボタショック以来、アスベスト暴露と悪性中皮腫罹患の関係が取り沙汰され、国も 2006 年に「石綿による健康被害の救済に関する法律」を定めて、健康被害への対策に努めている<sup>1)</sup>。しかし、悪性中皮腫は難治性であり、病状が進行すると既存の化学療法 (ペメドレキセド+シスプラチン併用化学療法等) では効果が薄く、効果的な治療法の開発が臨まれている。

量研機構では東北大学加藤幸成らが開発した抗ポドプラニン（PDPN）抗体を利用した  $^{111}\text{In}$  標識による診断と、 $\beta$  線核種  $^{90}\text{Y}$  や  $\alpha$  線核種  $^{225}\text{Ac}$  標識による TRT、いわゆる放射免疫療法の研究開発を開始した 2)。PDPN は正常組織では肺胞上皮細胞、腎上皮細胞、リンパ管内皮等に発現しており、血小板凝集惹起蛋白として知られるが、悪性中皮腫等の多数のがんにも発現することがわかり、抗腫瘍剤への応用が検討されている。加藤らは腫瘍に発現している PDPN は認識するが、正常組織に発現している PDPN は認識しない抗体 NZ シリーズを開発し、親和性、安定性の特に高い NZ-16 抗体の開発に成功、量研機構ではこれを用いた RI 標識腫瘍特異的抗 PDPN 抗体による治療の担癌マウスでの POC (Proof Of Concept) を得た 3)。2021 年に AMED の、令和 3 年度「橋渡し研究プログラム」preB、および 2023 に AMED の、令和 4 年度革新的がん医療実用化研究事業 (AMED) : 悪性中皮腫を対象としたポドプラニン標的放射免疫療法実用化に向けた非臨床試験に採択され、非臨床試験を開始した。すでに PMDA との RS 戦略相談事前面談、対面助言を済ませ、非臨床試験のプロトコルが確定しており、臨床試験に向けて着実に準備を進めている状況である。量研機構と東北大学は共同で  $^{225}\text{Ac}$  および  $^{90}\text{Y}$  標識抗ポドプラニン抗体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、悪性中皮腫を対象とした第 1 相臨床試験の 2025 年度開始を目指して、非臨床試験を開始した。

いよいよ  $^{90}\text{Y}$  や  $^{225}\text{Ac}$  標識 NZ-16 抗体を用いた 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  $^{90}\text{Y}$  や  $^{225}\text{Ac}$  標識 NZ-16 抗体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する退出基準案を策定しておく必要がある 4, 5)。放射性治療薬を投与された患者の退出に関する退出基準は、放射性ヨウ素 ( $^{131}\text{I}$ ) 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されてきた。これは  $\alpha$  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  $\beta$  線核種と異なり、 $\alpha$  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。 $\alpha$  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は、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を構築し、退出基準案の策定を行っていくことが必要である。

本研究は、新規の標的アイソトープ治療薬として臨床試験申請の準備を進めているアクチニウム 225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) およびイットリウム 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) 標識抗ポドプラニン抗体製剤 ( $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16 および  $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16) の線量評価を行

い、適切な退出基準案の策定を行っていくことを目的とする。

## B. 研究方法

$\alpha$ 線核種のアクチニウム ( $^{225}\text{Ac}$ )の子孫核種は短寿命であるので、親核種  $^{225}\text{Ac}$ のみ河川流出として公衆の内部被ばくを評価する。ここで患者に投与した放射能のすべてが河川に流出するという仮定をおき、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し検討する。また、 $\beta$ 線のみを放出する $\beta$ 線核種のイットリウム 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) に関しては、我が国ではすでに $^{90}\text{Y}$  標識イブリツモマブ チウキセタン、 $^{90}\text{Y}$  標識抗 P-カドヘリン抗体に対する適正使用の検討がなされており、今回も同様の検討を行う。なお、本療法では、イメージングを目的として $\gamma$ 線放出核種であるインジウム-111 ( $^{111}\text{In}$ ) も使用される。 $^{111}\text{In}$  の取扱いについては、従来の診断用 $\gamma$ 線放出核種の取扱いに準じて検討を行う。

## C. 研究結果および考察：

量研機構量子医科学研究所では、PDPN-NZ-16 医師主導治験の準備のための医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 対面助言 (RS 戦略相談・戦 P459) を受けた。これにより PMDA の同意を得た非臨床安全性試験および一般毒性試験計画について実施する予定である。

淀川水系モデルを使用し、患者数の推定、治療投与量の推定、投与回数の推定、公衆の摂取量の推定などを仮定した上で、 $^{225}\text{Ac}$  の経口摂取実効線量係数  $2.4 \times 10^{-5}$  [mSv/Bq] を用い、このモデルでの 1 年間の内部被ばく線量を計算すると、 $0.167[\text{Bq}/\text{年}] \times 2.4\text{E}-5[\text{mSv}/\text{Bq}] = 0.00401[\mu\text{Sv}/\text{年}]$ 。この値は公衆の年間線量限度 1mSv を大きく下回る。 $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16 についても同様に計算し、公衆の年間線量限度 1mSv を大きく下回ると推定した (添付資料参照のこと)。

本剤の臨床使用で投与方法やその順序等は今後の非臨床試験の結果により変更となる可能性があるが、現時点では 1 人の患者に対して  $^{90}\text{Y}$  と  $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16 の両薬剤の治療を適切な間隔を空けて最大で年間に一回ずつ実施すると想定され、その場合イメージング薬剤  $^{111}\text{In}$ -PDPN-NZ-16 の投与回数は年間 2 回以上が想定される。 $^{90}\text{Y}$  による被ばく線量は  $0.139[\mu\text{Sv}/\text{年}]$ 、 $^{111}\text{In}$  による公衆の内部被ばく線量は  $0.00164 \times 2 = 0.00328[\mu\text{Sv}/\text{年}]$ 、また前述の  $^{225}\text{Ac}$  による被ばく線量が  $0.00401[\mu\text{Sv}/\text{年}]$ 、よって公衆の内部被ばく実効線量の合計値は約  $0.15[\mu\text{Sv}/\text{年}]$  となる。公衆の被ばく線量は主に  $^{90}\text{Y}$  に由来する。 $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16 については、 $^{90}\text{Y}$  標識イブリツモマブ チウキセタン、 $^{90}\text{Y}$  標識抗 P-カドヘリン抗体と同様に検討を行う予定であるが、予想される投与量では、これらの過去の検討結果から公衆および介護者への被ばくは許容線量以下となると想定されている。

#### D. 結論

現時点では、ICRP の勧告および IAEA の国際基本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ため、本剤投与直後の患者は、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、と現時点では考えている。

#### 参考文献：

- 1) 環境再生保全機構ホームページ。石綿による健康被害の救済制度。  
<https://www.erca.go.jp/asbestos/relief/seido/seido.html>
- 2) 量子科学技術研究開発機構ホームページ。悪性中皮腫に対する新しい  $\alpha$  線標的アイソトープ治療薬候補を開発。  
<https://www.qst.go.jp/site/press/20210923.html>
- 3) Sudo H, Tsuji AB, Sugyo A, et al. Preclinical Evaluation of Podoplanin-Targeted Alpha-Radioimmunotherapy with the Novel Antibody NZ-16 for Malignant Mesothelioma. *Cells*. 2021;10:2503.
- 4) 放射性医薬品を投与された患者の退出等について（令和 3 年 8 月 19 日医政地発 0819 第 1 号 厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）
- 5) 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 トレーラーハウス型 RI 治療施設の医学利用

#### 研究要旨：

新規の標的アイソトープ治療薬として国内への導入が期待されている  $^{225}\text{Ac}$  標識製剤の臨床利用を目的として量研機構千葉地区に導入したトレーラーハウス型管理区域 (Mobile Controlled Area for TRT, MCAT) は原子力規制委員会から非密封の  $^{225}\text{Ac}$  を対象とした管理区域として、量研機構千葉地区における設置・ $^{225}\text{Ac}$  の使用許可を令和 4 年 6 月 30 日に取得した。 $^{225}\text{Ac}$  線源を用いた実測研究では、空気中濃度、排気中濃度ともに計算結果の 2 桁低い値であり、1 センチメートル線量当量率についても計算値以下の値であった。今後は医療法での利用に向けて、患者利用時の QOL や利便性などにつき、さらに検討を進め、 $^{223}\text{Ra}$  標識製剤での利用も含めて、さらなる普及に向けて検討を進める予定である。

## A. 研究目的

2022年原子力委員会より「医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン」が公表され<sup>1)</sup>、国策としての核医学治療全般への取り組みが示された。さらに臨床での治療体制の充実を目指した厚労科研費「地域医療基盤開発推進研究事業」（研究代表者：近畿大学細野眞教授）や日本核医学会健保委員会（委員長：名古屋大学加藤克彦教授）の活動成果により、医療法施行規則改正や診療報酬上の改定等も進み、「特別措置病室」や「放射線治療病室管理加算の見直し」による<sup>177</sup>Lu標識薬剤の国内普及が期待されている。「特別措置病室」は、従来医療法にて退出基準を超える線量を投与する場合にその利用が定められた専用の放射線治療病室（RI治療病室）に替わって、核医学治療の目的で一般個室を養生し放射線防護措置をした病室であり、2021年8月厚生労働省医政局地域医療計画課長通知に<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE治療において使用可能と示された。さらに、2022年4月の診療報酬改定において放射線治療病室管理加算が見直しされ、放射線治療病室管理加算（一律一日2,500点）が、密封線源用と非密封線源用に区別されることとなり、非密封の場合は「治療用放射性同位元素による治療の場合」として一日6,370点に増点され、さらに非密封線源放射線治療病室では従来のRI治療病室のみならず、「特別措置病室」でも同点数での算定が可能となった。

このように<sup>177</sup>Lu標識薬剤を中心とした核医学治療の臨床治療体制の充実、とくに「治療の場」の準備は進みつつあるが、 $\alpha$ 線放出核種標識薬剤に対する準備は十分ではない。国内ではすでに $\alpha$ 線放出核種標識薬剤<sup>223</sup>Ra-RaCl<sub>2</sub>が薬事承認され、臨床利用されているが、2016年JNM誌での<sup>225</sup>Ac-PSMA-617製剤のホルモン不応性転移性前立腺がん症例に対する著明な治療効果の報告<sup>2)</sup>を契機とした、国内外での活発な<sup>225</sup>Ac標識薬剤の研究開発状況を鑑みると、国内でも新規<sup>225</sup>Ac標識薬剤の臨床導入は近い。 $\alpha$ 線放出核種標識薬剤は一般に入院治療は不要、外来診療が可能だが、投与に関しては診療用放射性同位元素使用室が不可欠であり、診療用放射性同位元素使用室の最大使用予定数量の不足が問題となる可能性が高い。最近行われた日本核医学会内用療法戦略会議・新規核種導入作業部会のアンケート調査では空気中濃度限度などの点が問題となり、<sup>225</sup>Ac標識薬剤を新規導入、増量することが困難と見込まれる医療機関が多数存在すると判明しており（未公開資料）、<sup>225</sup>Ac標識薬剤の国内臨床導入に向けた抜本的な解決策が望まれている。

このような背景から、量研機構では、<sup>225</sup>Ac標識薬剤等の $\alpha$ 線放出核種標識薬剤の国内臨床導入に備えた「治療の場」の確保に備え、<sup>225</sup>Ac標識薬剤専用の核医学治療用「トレーラーハウス型RI治療施設」を開発した<sup>3)</sup>。我々はこの「トレーラーハウス型RI治療施設」を、移動型の管理区域：MCAT（Mobile Controlled Area for TRT）と名付け、実証機の開発を進めている。この「ト

トレーラーハウス」は、従来の管理区域やRI治療病室では当然とされてきた建屋・建築物という概念を捨て、移動可能な簡易な構造物として「トレーラーハウス」をRI治療施設として用いるというコンセプトに基づくものである。本「トレーラーハウス型RI治療施設」MCATの特徴はMobility:移動性（容易な管理区域の導入と解除）、Compact:独立した最小の管理区域（わずか3台分の駐車スペースで設置可能）、Access-friendly:身近な治療施設（これから臨床利用が期待される<sup>225</sup>Ac標識薬剤の利用に適する、100 kBq/kgとして週一回程度の投与が可能）、Trailer:トレーラーとしての設備構造（建屋と比較して、約1/10程度のコスト、予想以上の静寂性、快適性）に集約される。

第一の利点は低コストでの導入、運営、廃棄である。高コストの建築物に比し、本「トレーラーハウス型RI治療施設」は安価な製造が可能である（初期投資として数千万円程度と予想）。また、維持、廃棄・廃止の際にも従来のコスト問題（個別の医療機関が維持運営に年間数千万円規模、建屋の廃棄・廃止に際し数億円規模の予算が必要）が払拭できる可能性が高い。第二の利点として、臨床業務運用の機動性・低リスク化が上げられる。高コスト体質が避けられない核医学診療は管理区域の導入見送りや廃止に至る例も多く、採算上極めて不利な診療分野である。核医学治療を主たる専門とする医師は極めて少数で、担当医師が異動すれば、たちまち核医学治療診療の継続に問題が生じる。このような場合でも本「トレーラーハウス型RI治療施設」の導入、移設は有効であると期待される。第三の利点として、行政手続きの簡便化・簡素化への期待が上げられる。従来のオーダーメイド型の建屋での管理区域では、建築図面などを詳細に検討し、現地視察も交えた行政手続きが必要となり、申請・届出側の医療機関にも、許可・受理側の原子力規制委員会・保健所（都道府県等）にも労務的・時間的負荷が大きい。本「トレーラーハウス型RI治療施設」は、量研機構が完全独立型の管理区域・作業室として原子力規制委員会から許可されており、すでに非密封RIに関する管理区域を有する医療機関であれば、別個に追加の管理区域として申請可能であり、「既製品」「レディーメイド」の管理区域として容易に申請できる。医療法での行政手続きの実績もできれば、申請・届出側、許可・受理側ともに労務的・時間的負荷が軽減され、核医学治療の国内普及に大いに貢献出来ると考えている。

本研究は、新規の標的アイソトープ治療薬として国内への導入が期待されている<sup>225</sup>Ac標識製剤の臨床利用を目的として量研機構千葉地区に導入したトレーラーハウス型管理区域(Mobile Controlled Area for TRT, MCAT)の、医療法における臨床使用を可能とするための、放射線防護や患者の安全管理等の基準策定を行っていくこと目的とする。

## B. 研究方法

本研究ではヒトへ $\alpha$ 線放出核種を想定したコールド試験による TRT 模擬テスト等を実施、さらに実臨床での TRT を想定した RI 投与量相当量の $\alpha$ 線核種 $^{225}\text{Ac}$ での実測試験を実施し、漏洩線量の計測、排水・排気状況を検討し、医療法での放射線防護上の管理区域としての規制適合、患者の TRT 診療における安全性の担保等について検証する。本 MCAT は、現在は、原子力規制委員会から、 $\alpha$ 線核種 $^{225}\text{Ac}$ のみに対して許可されているが、さらにその他の $\alpha$ 線核種への適応拡大等についても原子力規制委員会との折衝を行いつつ、医療法での幅広い使用に向けて、検討を進める。

## C. 研究結果および考察：

本 MCAT は、RI 法に基づく管理区域として、原子力規制委員会から、量研機構千葉地区に設置・ $^{225}\text{Ac}$ の使用許可を令和 4 年 6 月 30 日に取得した。さらに、令和 4 年 12 月 1 日には管理区域として量研機構千葉地区内の変更登録手続きや放射線業務従事者の教育訓練、区域変更申請を進め、漏洩線量の計測、排水・排気の実測研究の開始に向けて準備を進めた。

さらに、令和 4 年 11 月 29 日に量研機構の「標的アイソトープ治療研究に関する検討会（委員長：畑澤順公益社団法人日本アイソトープ協会専務理事）」において、標的アイソトープ治療分野における有識者に本 MCAT を紹介し、この取り組みに対し前向きなご意見をいただいた。

これまでの文献、報告書などを再評価しつつ、医療法における適切な設置基準等の制定を目指して、 $^{225}\text{Ac}$ 使用時の空气中濃度や空間線量の測定、および臨床模擬試験などを実施した。

### C-1. 実測研究結果：

トレーラーハウス型 RI 治療施設での許可量である 10MBq ( $^{225}\text{Ac}$ ]AcCl<sub>3</sub>水溶液)を車内のドラフト内に設置して以下の項目の実測を行った。

- ・ 空气中濃度測定（サンプル流量率 100/min、捕集時間 90min、試料採取量 9.00E+03 L、ろ過捕集方法 捕集効率 100%、 $\alpha$  カウンタ アロカ JDC-163（検出器 ZnS,  $\alpha$  用）測定時間 10min、機器効率 62.9% ( $2\pi$ )、線源効率 0.25)  
バックグラウンド 0.0cpm、試料計数率 0.4cpm、  
正味計数率 0.4cpm、検出限界計数率 0.9cpm、  
空气中濃度 <1.1E-08 Bq/cm<sup>3</sup>、空气中濃度限度 ( $^{225}\text{Ac}$ の中で最も値の厳しいもの) 3.0E-06 Bq/cm<sup>3</sup>、  
空气中濃度限度との比 <0.01



- ・排気中濃度測定（ $\alpha$   $\beta$  低バックグラウンド他サンプル自動測定装置 Aloka 製 LBC-4351、機器効率 66.8%、線源効率 0.25、検出限界計数率 7.5E-02cpm、検出限界濃度 8.3E-10Bq/cm<sup>3</sup>、排気中濃度限度 (<sup>225</sup>Ac) 2.0E-08Bq/cm<sup>3</sup>)  
バックグラウンド測定時間 120min、バックグラウンド 0.0E+00cpm  
本測定捕集時間 90min、平均流量 100 L/min、総捕集量 9.0E+06 cm<sup>3</sup>  
正味計数率 0.0E+00cpm、排気中濃度 N.D. Bq/cm<sup>3</sup> (N.D. 検出限界以下)  
濃度限度との比の和 <0.1
- ・1センチメートル線量当量率測定も行った。

空气中濃度については計算結果の 2 桁低い値であり、排気中濃度に関しては N.D.、1センチメートル線量当量率についても計算値以下の値であった。

本 MCAT は、原子力規制委員会からすでに管理区域として設置・<sup>225</sup>Ac 使用許可を取得しており、本 MCAT の放射線防護は十分に臨床使用に利用可能な基準を有すると考えられており、実測研究でもそれが確認できた。今後はさらに漏洩線量の計測、排水・排気の実測研究を進める。さらに医療法での使用を念頭に、患者利用時の QOL や利便性などの観点から入り口や階段などの付帯する設備などについての検討を進めるため、千葉県保健所担当者との相談を開始した。また現在原子力規制委員会からの許可は <sup>225</sup>Ac のみであるため、さらなる臨床普及を考えると、すでに国内で薬事承認を得ている  $\alpha$  線核種 <sup>223</sup>Ra 標識製剤での利用を念頭に、MCAT の 2 号機の検討を進める必要があり、合わせて検討を進める。

#### D. 結論

本 MCAT はすでに原子力規制委員会からは <sup>225</sup>Ac を対象とした管理区域として許可されており、医療法での使用が大いに期待されている。患者利用時の QOL や利便性などにつき、さらに検討を進め、<sup>223</sup>Ra 標識製剤での使用も含めて、さらなる普及に向けて検討を進める予定である。

#### 参考文献：

- 1) 内閣府原子力委員会ホームページ  
<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/radioisotope/kettei/kettei220531.pdf>
- 2) Kratochwil C, et al. Journal of Nuclear Medicine 2016, 57 (12) 1941-1944
- 3) 量子科学技術研究開発機構ホームページ  
<https://www.qst.go.jp/site/press/20220707.html>

## 添付資料

### 「公衆の被ばく線量の推定」量研機構・抗ポドプラニン抗体について

本剤投与患者の排泄物に含まれる  $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}/^{225}\text{Ac}$  は、下水処理を経て河川に放出され、上流水再生処理後に飲料水に利用される可能性がある。このような公衆の内部被ばく線量評価として、既に公布されている退出基準を参考に以下のとおり試算した。

仮定) 患者に投与した放射エネルギーの全てが河川に流出する

評価モデル) 浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用する<sup>1</sup>

淀川水系が跨がる府県は、大阪、京都、滋賀、三重、兵庫、奈良の2府4県。大阪府では中皮腫による死亡数(2021年)及び累計数が都道府県別1位となっており、本剤使用に係る公衆被ばくモデル地域として適切と考えられる。

- (1) 淀川水系の年間流量はおよそ平均4.1[TL/年](平成3~7年までの年平均)
- (2) 淀川水系流域人口 飲料水として利用する流域人口は約12,100千人(令和2年)<sup>2</sup>
- (3) 淀川水系流域における悪性胸膜中皮腫患者数の推定

我が国の悪性中皮腫の発生ピークは2030年頃、罹患者数は年間約3,000人と予測されている。悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であり、胸膜に80~85%発症する<sup>3</sup>。

- 悪性胸膜中皮腫と診断される年間新患者数： $3,000 \times 0.85 = 2,550$ [人/年]

全例に本剤の治療が実施されると想定する。

- 全国人口(約126,146千人<sup>4</sup>)に対する淀川水系流域人口(約12,100千人)の割合は9.60%。
- 淀川水系流域の年間新患者数： $2,550 \times 0.0960 = 244$ [人/年]

- (4) 淀川水系流域における  $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}/^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16 の総投与放射エネルギー

投与経路は肘静脈内注射、投与方法は単回投与とする。

投与間隔は  $^{111}\text{In}$ -PDPN-NZ-16 投与から14日間後に、治療薬 ( $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16 または  $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16) を投与とする。

- $^{111}\text{In}$ -PDPN-NZ-16 投与量：先行薬剤「ゼヴァリン インジウム( $^{111}\text{In}$ )」の臨床用量(130MBq)を参考とする。

$^{111}\text{In}$  の総投与放射エネルギー： $130\text{MBq} \times 1[\text{回/人}] \times 244[\text{人/年}] = 31.7[\text{GBq/年}]$

- $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16 投与量：先行薬剤「ゼヴァリン イットリウム( $^{90}\text{Y}$ )」の臨床用量(14.8MBq/kg体重、最大1184MBq)を参考とする。

$^{90}\text{Y}$  の総投与放射エネルギー： $1184\text{MBq} \times 1[\text{回/人}] \times 244[\text{人/年}] = 289[\text{GBq/年}]$

- $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16 投与量：先行薬剤「ゾーフイゴ( $^{223}\text{RaCl}_2$ )」の臨床用量(55kBq/kg体重)を参考とする。

投与患者体重を 70kg と仮定すると、 $55 \text{ kBq/kg} \times 70 \text{ kg} = 3.85 \text{ MBq}$

$^{225}\text{Ac}$  の総投与放射エネルギー： $3.85 \text{ MBq} \times 1[\text{回/人}] \times 244[\text{人/年}] = 939[\text{MBq/年}]$

(5) 河川水中濃度

投与量の全ての  $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}/^{225}\text{Ac}$  が淀川水系に排出され、さらに全てが水溶性で存在すると仮定する。

- $^{111}\text{In}$  濃度： $0.0317[\text{TBq/年}] \div 4.1[\text{TL/年}] = 7.73 \times 10^{-3}[\text{Bq/L}]$
- $^{90}\text{Y}$  濃度： $0.289[\text{TBq/年}] \div 4.1[\text{TL/年}] = 70.5 \times 10^{-3}[\text{Bq/L}]$
- $^{225}\text{Ac}$  濃度： $0.939 \times 10^{-3}[\text{TBq/年}] \div 4.1[\text{TL/年}] = 0.229 \times 10^{-3}[\text{Bq/L}]$

(6) 公衆 1 人当たりの年間摂取量

1 日 2 リットルの水を飲用すると仮定

- $^{111}\text{In}$  年間摂取量： $7.73 \times 10^{-3}[\text{Bq/L}] \times 2[\text{L/日}] \times 365[\text{日/年}] = 5.64[\text{Bq/年}]$
- $^{90}\text{Y}$  年間摂取量： $70.5 \times 10^{-3}[\text{Bq/L}] \times 2[\text{L/日}] \times 365[\text{日/年}] = 51.47[\text{Bq/年}]$
- $^{225}\text{Ac}$  年間摂取量： $0.229 \times 10^{-3}[\text{Bq/L}] \times 2[\text{L/日}] \times 365[\text{日/年}] = 0.167[\text{Bq/年}]$

(7) 核種ごとの 1 年間の内部被ばく線量

経口摂取した場合の実効線量係数( $\text{mSv/Bq}$ )<sup>5</sup>を用いて、

- $^{111}\text{In}$  被ばく線量： $5.64[\text{Bq/年}] \times 2.9 \times 10^{-7}[\text{mSv/Bq}] = 0.00164[\mu\text{Sv/年}]$
- $^{90}\text{Y}$  被ばく線量： $51.47[\text{Bq/年}] \times 2.7 \times 10^{-6}[\text{mSv/Bq}] = 0.139[\mu\text{Sv/年}]$
- $^{225}\text{Ac}$  被ばく線量： $0.167[\text{Bq/年}] \times 2.4 \times 10^{-5}[\text{mSv/Bq}] = 0.00401[\mu\text{Sv/年}]$

(8) 臨床使用方法を想定した公衆内部被ばく線量

本剤投与方法は、イメージング診断薬 ( $^{111}\text{In}$ -PDPN-NZ-16) 投与後、治療薬 ( $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16 または  $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16) を投与する。治療薬は単剤使用もしくは ( $^{90}\text{Y}$ -PDPN-NZ-16) 投与後の奏効割合を判断し、( $^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16) の追加治療が想定される。線量評価モデルとして全患者への最大使用量を想定し、( $^{90}\text{Y}/^{225}\text{Ac}$ -PDPN-NZ-16) の両剤使用、イメージング診断薬 ( $^{111}\text{In}$ -PDPN-NZ-16) は両治療薬へ前投与と仮定する。公衆の内部被ばく実効線量の合計値は、

$$\begin{aligned} & [(^{111}\text{In} \text{ 被ばく線量}) + (^{90}\text{Y} \text{ 被ばく線量})] + [(^{111}\text{In} \text{ 被ばく線量}) + (^{225}\text{Ac} \text{ 被ばく線量})] \\ & = 0.00164 \times 2 + 0.139 + 0.00401 \\ & = 0.146[\mu\text{Sv/年}] = \text{約 } 0.15[\mu\text{Sv/年}] \end{aligned}$$

(9) 線量限度

以上に試算した内部被ばくによる実効線量値  $0.15[\mu\text{Sv/年}]$  は、ICRP 勧告の公衆被ばく年間線量限度  $1\text{mSv}(1000\mu\text{Sv})$  に対して  $0.015\%$  と下回る。

---

<sup>1</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 厚生省医薬安全局 安全対策課 事務連絡)

[http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630\\_zimu\\_kanjya.pdf](http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf)

---

<sup>2</sup> (公) 琵琶湖・淀川水質保全機構 HP

琵琶湖・淀川流域の水環境情報 | 琵琶湖・淀川流域の水環境の現状 | 人口

[http://www.byq.or.jp/kankyo/k\\_02.html](http://www.byq.or.jp/kankyo/k_02.html)

<sup>3</sup> 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2020 年版 - 日本肺癌学会

[肺癌診療ガイドライン 2020 年版 \(haigan.gr.jp\)](http://haigan.gr.jp)

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であり、胸膜が 80～85%、腹膜が 10～15%、その他の部位での発生は 1%以下とされる。

<sup>4</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>5</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 12 月 26 日厚生省告示第 398 号)

別表第三(第二条関係)

(令 2 厚労告 166・一部改正)

放射性同位元素を吸入摂取又は経口摂取した場合の実効線量係数等

[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=80aa1708&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80aa1708&dataType=0&pageNo=1)