

令和 5 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）

「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」

（研究代表者：細野 眞）

分担研究報告書

アスタチン標識 PSMA リガンド（ $[^{211}\text{At}]$ PSMA-5）

の医師主導治験での適正使用に関する検討

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	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
	立野 沙織	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	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
	吉田 修平	近畿大学病院中央放射線部
	宇山 久美子	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	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】

前立腺がんは、我が国における男性のがん罹患患者数として最多のがんである。進行性の前立腺がんに対する治療の中心は新規アンドロゲン受容体シグナル阻害剤を含むホルモン療法、化学療法であるが、多発転移を伴う去勢抵抗性前立腺がんは予後不良である。前立腺がんの細胞膜には高頻度で前立腺特異的膜抗原（Prostate specific membrane antigen, PSMA）が発現している。PSMA は前立腺がんの原発巣及び転移巣のいずれにも発現し、特に転移巣で高発現する。PSMA を標的とした核医学治療薬としては、 β 線放出核種のルテチウム標識 PSMA リガンド（ $[^{177}\text{Lu}]$ PSMA-617）が米国および欧州で既に承認されており、国内でも治験適正使用マニュアルに基づき治験が実施されている。今回、PSMA を標的とした新たな α 線治療薬として、アスタチン標識 PSMA リガンド（ $[^{211}\text{At}]$ PSMA-5）が開発され、今後、難治性前立腺がんに対する医師主導治験が開始予定である。

アスタチン（ ^{211}At ）を用いた治療については、既にアスタチン化ナトリウム（ $[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ ）やアスタチン標識 MABG（ $[^{211}\text{At}]\text{MABG}$ ）を用いた医師主導治験が既に国内で実施されており、それぞれの治験適正使用マニュアルに従って、医療機関内で適切に取扱いが行われている。本治験適正使用マニュアルは、 $[^{211}\text{At}]$ PSMA-5 注射液を用いるに当たり、関連する法令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、治験実施要綱の形で別添のとおり取りまとめた。

退出基準の試算にあたっては、従前どおり「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）¹⁾に沿った手法を用いた。これまで、公衆の内部被ばくを計算する際に、淀川水系の流量には4.1TL/年、成人の飲水量には2L/日を用いてきたが、この2つのパラメータは見直しを行ってこなかったことから、最新の知見に基づき更新することを検討した。

（公財）琵琶湖・淀川水質保全機構の「BYQ水環境レポート」から淀川水系の年間流量を計算すると、平成29年～令和2年の平均が約8.1TL/年であり²⁾、従来の平成3年～平成7年の年平均4.1TL/年は2倍程度の保守的な試算に寄与することがわかった。我が国は梅雨という雨期があることから、より保守的なケースとして最も流量が少ない月が12ヶ月続いたと仮定したところ、平成29年～令和2年の平均が約3.7TL/年となった。従来の値に比べて10%程度少ない流量が試算されたが、前述のとおり4.1TL/年が十分に保守的な見積もりとなっていることから、従来どおり淀川水系の流量は4.1TL/年の使用を継続することとした。

成人の飲水量については、WHOの「Guidelines for drinking-water quality, 2nd edition: Volume 1 - Recommendations (1993)」に従い2L/日³⁾を用いてきた。厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2020年版）」（「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書）の中に日本人の平均飲水量として2,230g/日（文献値）が記載されているが⁴⁾、定期的な調査等は確認できず、継続的に更新を検討するパラメータの参照元には好ましくないと考えた。一方で、「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）によると、現行法令の排水濃度限度の算出にはICRP Publ. 23における2.65L/日を採用しており⁵⁾、こちらの値の方が30%程度保守的になること及び法令との整合性の観点から、成人の飲水量は2.65L/日を採用することとした。

【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) BYQ水環境レポート ―琵琶湖・淀川の水環境の現状― 令和3年度（2021）、（公財）琵琶湖・淀川水質保全機構
- 3) WHO. 1993 . Guidelines for drinking-water quality, 2nd edition: Volume 1 - Recommendations
- 4) 日本人の食事摂取基準（2020年版）（「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書）
- 5) 放射線審議会基本部会，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

アスタチン標識 PSMA リガンド ($[^{211}\text{At}]\text{PSMA-5}$)

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)

(2023 年●月●日)

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	7
3.1 At-211 の特性	7
3.2 本剤の体内分布について	7
3.2.1 本剤の体内動態	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	12
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	13
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	13
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	13
5.3 内部被ばく線量の評価	14
5.3.1 公衆の被ばく線量の推定	14
5.3.2 介護者の被ばく線量の推定	15
5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価	16
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	16
5.6 患者及び家族に対する注意事項	16
5.6.1 本剤投与後2日間の注意事項	16
5.6.2 本剤投与後1週間の注意事項	17
5.6.3 本剤投与後3ヶ月間の注意事項	17
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	17
6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について	18
6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	18
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	18

6.3	使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）	19
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	20
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）	20
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）	20
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）	20
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）	21
7.1.4	電離放射線健康診断個人票（電離則第57条）	21
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）	21
8.	放射線の測定	21
8.1	投与量（放射能）の測定	21
8.2	使用場所等の線量測定	21
9.	教育研修	22
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	22
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	23
10.1	本剤の取扱いに係る放射線防護対策	23
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）	25
10.3	医療従事者に対する注意事項	27
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	27
12.	参考文献	27

1. 安全管理の目的

本治験適正使用マニュアルは、前立腺がん治療（以下、「本治療」という。）に、アスタチン標識 PSMA リガンド（ ^{211}At PSMA-5）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等について」（令和3年8月19日、医政地発0819第1号）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。

前立腺がんは、我が国における男性のがん罹患患者数としては最も多く、年間の国内新規罹患数は94,748人（2019年）、年間死亡者数は12,759人（2020年）である³⁾。進行は比較的緩徐であるが、患者数が多いこともあり、比較的短い期間で転移・再発を認める進行性の症例もしばしば認められる。進行性の前立腺がんに対する治療の中心は新規アンドロゲン受容体シグナル阻害剤を含むホルモン療法、化学療法であるが、多発転移を伴う去勢抵抗性前立腺がんは予後不良である。前立腺がんの細胞膜には高頻度で前立腺特異的膜抗原（Prostate specific membrane antigen, PSMA）が発現している。PSMAは前立腺がんの原発巣及び転移巣のいずれにも発現し、特に転移巣で高発現する。

PSMAを標的とした核医学治療薬としては、 β 線放出核種のルテチウム標識 PSMA リガンド（ ^{177}Lu PSMA-617）が米国および欧州で既に承認されており、国内でも治験適正使用マニュアル（第2版）⁴⁾に基づき治験が実施されている。今回、PSMAを標的とした新たな α 線治療薬として、 ^{211}At PSMA-5が開発され、難治性前立腺がんに対する医師主導治験を開始予定となっている。 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、大きな治療効果が得られることが期待される。

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。

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（ ^{211}At ）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。アスタチン（ ^{211}At ）を用いた治療については、既にアスタチン化ナトリウム（ ^{211}At NaAt）やアスタチン標識 MABG（ ^{211}At MABG）を用いた医師主導治験が既に国内で開始されており、それぞれの治験適正使用マニュアルに従って、各医療機関で適切に取扱いが行われている。

本マニュアルにおいても、これまで同様に医療法及び国際機関の放射線防護に関する

勧告^{6~9)}の趣旨を取り入れており、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、前立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¹⁰⁾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療責任医師は、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) 前立腺がんの患者を、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	α	5.867—41.8%	0.670—0.0035%	0.015	0.00580
		他	0.743— $9.5 \times 10^{-4}\%$		
	EC	58.20%	0.687—0.26%		
		0.0787—31.1% Po-K $_{\alpha}$			
		0.0906—8.5% Po-K $_{\beta}$			
0.0124—18.9% Po-L					
娘 ^{207}Bi * ^{211}Po					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 ($\alpha, 2n$) 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 本剤の体内分布について

3.2.1 本剤の体内動態

本剤を用いたマウスにおける薬物動態、またコンパニオン PET 診断薬である [^{18}F]PSMA-1007 のヒトでの体内動態をふまえて、本剤のヒトでの分布を推定した。本剤は PSMA を標的としているため、生理的に PSMA を発現する臓器として、腎臓 (近位尿管) や唾液腺・涙腺に高集積を呈することが想定される。また排泄臓器としては、尿排泄ならびに胆汁排泄に伴う腸管への排泄が想定される。¹¹⁾

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、アスタチン標識 PSMA リガンド (^{211}At]PSMA-5) 注射液の静脈内投与 10 分 (min)、1、3、6、24 時間 (h) 後の体内分布を解剖法によって各臓器の放射線量と重量を測定し、評価した。さらに、物理半減期で減衰する指数関数で内挿した時間放射能曲線の曲線下面積から滞留時間 (residence time (h)) の算出を行った。次に、ヒトでの体内分布をマウスと同様と仮定して、マウスの各臓器重量を ICRP (Pub 110) の reference 臓器重量に換算した上で、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 [²¹¹At]PSMA-5 投与後の推定吸収線量

	吸収線量 (mGy/MBq)
脳	0.012
甲状腺	1.82
唾液腺	0.218
心筋	0.232
肺	0.0479
肝臓	0.0708
胃	0.258
小腸	0.089
結腸	0.0873
腎	4.05
膵	0.105
脾	0.242
精巣	0.0866
前立腺	0.170
膀胱	0.147
赤色骨髄	0.0548

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。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エネルギーが表 3 に定める放射エネルギー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・帰宅における放射エネルギー

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射エネルギー (MBq)
ストロンチウム-89	200 ^{*1)}
ヨウ素-131	500 ^{*2)}
イットリウム-90	1184 ^{*1)}

*1) 最大投与量

*2) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼吸とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から 1 メートルの点で測定された線量率が表 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 (μ Sv/h)
ヨウ素-131	30 ^{*3)}

*3) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼吸とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

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

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放射エネルギーの事例

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	12.1 ^{*7)}

	立腺癌治療*6)	(72.6) *8)
--	----------	------------

- *4) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「残存前立腺破壊を目的とした I-131 (1,110MBq) による外来治療」）に従って実施する場合に限る。
- *5) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼吸とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。
- *6) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム (Ra-223) 注射液 1 投与当たり 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで投与することにより実施する場合に限る。
- *7) 1 投与当たりの最大投与量。
- *8) 1 治療当たりの最大投与量。

表 6 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

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 (μ Sv/h)
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

- *1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 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、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 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。

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すること。

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年)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の値を勧告しており、「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[μ Sv/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[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。

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 : 400MBq
 - 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 から実効線量率定数は 0.00644[μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹]である。

本剤を最大投与量 400MBq 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、

$$400[\text{MBq}] \times 0.00644[\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1[\text{m}^2] = 2.58[\mu \text{ Sv} \cdot \text{h}^{-1}]$$

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、 $2.58[\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}]\times(7.214/0.6931)[\text{h}]=26.85[\mu\text{Sv}]$

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

本剤を3回投与する場合、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）； $26.85[\mu\text{Sv}/\text{件}]\times 3\times 0.5=40.28[\mu\text{Sv}/\text{件}]$

・公衆の積算線量（被ばく係数=0.25）； $26.85[\mu\text{Sv}/\text{件}]\times 3\times 0.25=20.14[\mu\text{Sv}/\text{件}]$

いずれも介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv（5,000 μSv ）、公衆の年間線量限度 1mSv（1,000 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」を参照し、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（1,000 μSv ）、介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv（5,000 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

前立腺がんの年間死亡数 12,759 人（2020 年時点）のうち約 1 割（1,300 件）に²¹¹At]PSMA-5 治療が実施されると想定。

5.0MBq/kg の用量で体重 80kg の患者に 3 回投与された場合、総投与量は 1,200[MBq/人]であり、淀川水系流域人口における総年間使用量は人口比（淀川水系流域人口/我が国の総人口：約 12,100 千人¹⁸⁾/約 126,146 千人¹⁹⁾ ≈ 0.096 （令和 2 年））で考えて、 $1.2\times 1,300\times 0.096\approx 150[\text{GBq}/\text{年}]$ となる。

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、淀川水系における放射能濃度は $150 \text{ [GBq/年]}/4.1 \text{ [T リットル/年]} \approx 0.037 \text{ [Bq/リットル]}$ 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2.65リットルの飲料水を飲用すると仮定²⁰⁾）は、 $0.037 \text{ [Bq/リットル]} \times 2.65 \text{ [リットル/日]} \times 365 \text{ [日/年]} \approx 35.8 \text{ [Bq/年]}$ であり、上記の場合の1年間の内部被ばく線量は、 $35.8 \text{ [Bq/年]} \times 1.1 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]} \approx 0.39 \text{ [}\mu\text{Sv/年]}$ となる。

なお、 $1.1 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]}$ は At-211 の経口摂取による実効線量係数である²¹⁾。

$0.394 \text{ [}\mu\text{Sv]}$ は公衆の年間線量限度 1mSv（1,000 μSv ）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²²⁾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 30 m^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 20 m^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、 $1 \text{ [MBq]} \times 1.4 \times 10^{-5} \text{ [h}^{-1}\text{]} \times (1/30 \text{ [m}^{-3}\text{]} \times 1 \text{ [h]} \times 20 \text{ [m}^3\text{/d]} \times 1/24 \text{ [d/h]} \times 10.41 \text{ [h]}) = 4.05 \times 10^{-6} \text{ [MBq]}$ と算出される。

なお、10.41[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¹⁶⁾）は、 $4.05 \times 10^{-6} \text{ [MBq]} \times 10^6 \text{ [Bq/MBq]} \times 2.7 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]} \times 0.5 = 5.47 \times 10^{-5} \text{ [mSv]} = 0.0547 \text{ [}\mu\text{Sv]}$ であり、1件につき、合計最大量 1,200MBq（3回投与分）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 $0.0547 \times 1,200 = 65.64 \text{ [}\mu\text{Sv]}$ となる。

なお、 $2.7 \times 10^{-5} \text{ [mSv/Bq]}$ は At-211 の吸入摂取による実効線量係数である²¹⁾。

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 $65.64 + 0.39 = 66.03 \text{ [}\mu\text{Sv]}$ となる。

$66.03 \text{ [}\mu\text{Sv]}$ は介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv（5,000 μSv ）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。

$$\text{介護者} \quad 40.28[\mu\text{Sv}] + 66.03[\mu\text{Sv}] = 0.106[\text{mSv}]$$

$$\text{公衆} \quad 20.14[\mu\text{Sv}] + 0.39[\mu\text{Sv}] = 0.021[\text{mSv}]$$

介護者の被ばく線量は0.106[mSv]、及び公衆の被ばく線量は0.021[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。

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]PSMA-5 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、アスタチン標識 PSMA リガンド（[²¹¹At]PSMA-5）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鹸でよく洗うこと。
- 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を行うこと。

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 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・排便後の手は石鹸でよく洗うこと。
- 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、必ず石鹸で洗い、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】

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、投与後3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）」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²³⁾
- ② 医療法²⁴⁾（医療法施行規則¹⁰⁾）：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²⁵⁾（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 10-5²⁶⁾）：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7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7 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；0.4Bq/cm²、アルファ線を放出しないRI；4Bq/cm²）
RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所 ^{*1~3)} における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> 画壁等の外側における実効線量：1週間につき1mSv以下 空気中の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

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ない。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²⁷⁾。

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 μ 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 μ m 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²¹⁾)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ション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標準溶液で校正する必要がある。

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エックス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 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、一般的に個人線量測定サービス機関に依頼して被ばく線量を読みとる。直接被ばく線量を表示するものはポケットなどに入れて測定するので、直読式ポケット線量計などとも言われ、最近では Si などの半導体を利用したものが多く使われている。パッシブ形線量計は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*。
※ 揮発性のある放射性核種はポリエチレン濾紙に対して透過性を持つことが知られているが、揮発性の高い状態の At-211 溶液はポリエチレン濾紙を特に透過する報告があることから²⁸⁾、本剤が付着したポリエチレン濾紙の裏側の汚染には十分に注意すること。
- 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

の操作ミスが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設備に移す。
- ⑧ 使用後は室内の放射能の汚染検査を行い、汚染していることを発見した場合は直ちに汚染除去（除染）する。
- ⑨ 洗剤及び流水で手を洗う。
- ⑩ 手、足、袖口、衣服表面、履き物などを汚染検査すること。
- ⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行うこと。汚染が見つかったら放射線安全管理責任者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 8 のように算出される。

表 8 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	500mSv/年
投与	5	50	0.0021	5	5	0.215		

* 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²¹⁾」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 : 400MBq、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。

$$C = 400 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 1.79 \times 10^{-5} \text{ (Bq/cm}^3\text{)}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.167 \times 1 = 3.58 \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 2.7 \times 10^{-5} \times 3.58 = 9.7 \times 10^{-5} \text{ (mSv)}$$

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鹸で直ちに洗浄し、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)³⁰⁾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）

- 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) 国立がん研究センターがん情報サービス
- 4) ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第 2 版）
- 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) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 11) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Kadonaga Y, Ooe K, Wang Y, Haba H, Toyoshima A, Cardinale J, Giesel FL, Tomiyama N, Fukase K. Targeted α -therapy using astatine (^{211}At)-labeled PSMA1, 5, and 6: a preclinical evaluation as a novel compound. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Feb;50(3):849-858.
- 12) Watabe T, Sato T, Kaneda K, Kadonaga Y, Ooe K, Haba H, Toyoshima A, Giesel FL, Fukase Koichi, Tomiyama N, Shirakami Y. Pharmacokinetic study of [^{211}At]PSMA5 and estimation of absorbed dose in human ([^{211}At]PSMA5 の薬物動態試験ならびにヒト吸収線量の推定)、第 63 回日本核医学会学術総会 抄録(2023 年)

- 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.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
- 17) 越田吉郎, 古賀佑彦ら, 外部被曝線量に基づく¹³¹I治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 591-599, 1989
- 18) BYQ水環境レポート ―琵琶湖・淀川の水環境の現状― 令和3年度(2021), (公財)琵琶湖・淀川水質保全機構
- 19) 令和2年国勢調査 総務省統計局
- 20) 放射線審議会基本部会, 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
- 21) 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
- 22) K.Nishizawa et al. Monitoring of I Excretions and Used Materials of Patients Treated with ¹³¹I. Health Phys. 38, 467(1980).
- 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) 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）
- 26) 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）
- 27) 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.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf
- 28) Kazunobu Ohnuki et al. Protection from contamination by ^{211}At , an enigmatic but promising alpha-particle-emitting radionuclide. EJNMMI Physics. 9, 39(2022).
- 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
- 30) 「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/>