

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)

研究期間：令和4年4月1日から令和7年3月31日

分担研究報告書(令和6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}Ac) およびイットリウム 90(^{90}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 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)およびアクチニウム 225 (^{225}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

量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 協力研究員)

小原 哲 (国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 研究員)

西井龍一 (名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻 先端医療情報学領域 バイオメディカルイメージング情報科学 医用画像工学講座 教授)

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

量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部 協力研究員)

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

量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部 主任研究員)

谷本克之 (国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

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
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}Ac) およびイットリウム 90 (^{90}Y) 標識抗ポドプラニン抗体製剤 (^{225}Ac -PDPN-NZ-16 および ^{90}Y -PDPN-NZ-16) の適切な退出基準案の策定を目的とし、線量評価を行っている。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、一般公衆の ^{225}Ac の経口摂取実効線量係数 2.4×10^{-5} [mSv/Bq] を用いて検討した結果、一昨年度には、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 $0.00401[\mu\text{Sv/年}]$ と推定した。また、 ^{90}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。昨年度については、霊長類（カニクイザル）の調達困難などの世界情勢もあり、ヒトポドプラニン（Human Podoplanin：ヒト PDPN）ノックインラット（KI ラット）を用いた毒性試験に変更した。KI ラットの準備・作成に時間を要したため、今年度の非臨床試験（ヒト PDPN ノックインラットにおける ^{111}In -DOTA-GA-NZ-16 の単回投与体内動態試験および線量評価試験）は進捗が遅れ、2025 年 2 月現在試験そのものは終了したもののデータ未集計であり、非臨床データとしては未確定となっている。ヒトでの線量評価への外挿、退出基準の策定等を検討中である。

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、陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）/単一光子放射断層撮影（Single Photon Emission Computed：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 など）のみが用いられてきたが、最近では、 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 ）注射液（販売名：ゾーフィゴ静注）が承認された。今後 α 線 TRT 製剤の臨床応用の拡大が予想される中、量子科学技術研究開発機構（以下、量研機構）では ^{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、悪性褐色細胞腫を対象とした ^{211}At 標識 MABG（meta- ^{211}At astatobenzylguanidine）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}At -MABG の First-in-man 試験】が開始された。また、大阪大学でも ^{211}At 標識 TRT 製剤を用いた臨床試験が 2021 年度より

開始した。一方、世界的に注目されている α 線 TRT 製剤である ^{225}Ac 標識薬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、アスベスト曝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 1)。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}In 標識による診断と、 β 線放出核種の ^{90}Y や α 線放出核種の ^{225}Ac 標識による TRT/TAT(Targeted Alpha Therapy)、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放射性同位元素 (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概念の証明 (Proof of Concept : POC) を得た 3)。2021 年に日本医療研究開発機構 (以下、AMED) 令和 3 年度「橋渡し研究プログラム」preB、および 2022 年に AMED 令和 4 年度「革新的がん医療実用化研究事業：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。すでに医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) とのレギュラサイエンス (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ールが確定しており、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}Ac および ^{90}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 年度内の開始を目指して、非臨床試験を開始した。

いよいよ ^{90}Y や ^{225}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}Y や ^{225}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しての基準は、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されてきた。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構築を基にした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}Ac) およびイットリウム 90 (^{90}Y) 標識抗ポドプラニン抗体製剤 (^{225}Ac -PDPN-NZ-16 および ^{90}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

α 線核種のアクチニウム 225 (^{225}Ac) の子孫核種は短寿命であるので、親核種 ^{225}Ac のみ河川流出として一般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、 β 線のみを放出する β 線核種のイットリウム 90 (^{90}Y) に関しては、我が国ではすでに ^{90}Y 標識イブリツモマブチウキセタン、 ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体、 ^{90}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 γ 線放出核種であるインジウム-111 (^{111}In) も使用される。 ^{111}In の取扱いについては、従来の診断用 γ 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 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案について実施する予定である。一方、世界情勢により霊長類(カニクイザル)の調達が困難になっており、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(ICH-S6)では、トランスジェニックモデルの利用について言及されていることもあり、令和5年度にはヒトのポドプラニンをノックインしたトランスジェニックマウスを代用することとし、現在受託会社との連携によりノックインラットの作成を進めた。今年度令和6年度には、製造・製剤関連で、一昨年度製造した抗体の親和性の確認作業、標識抗体の開発を進め、試験の手順書作成を進めた。今年度の非臨床試験(ヒト PDPN ノックインラットにおける ^{111}In -DOTA-GA-NZ-16 の単回投与体内動態試験および線量評価試験)は進捗が遅れ、2025年2月現在試験そのものは終了したもののデータ未集計であり、非臨床データとしては未確定となっている。今年度中には、ヒトでの線量評価への外挿、退出基準の策定検討を終了する予定である。

すでに一昨年度には、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、一般公衆の摂取量の推定などを仮定した上で、 ^{225}Ac の経口摂取実効線量係数 2.4×10^{-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、

$0.167[\text{Bq/年}] \times 2.4 \times 10^{-5}[\text{mSv/Bq}] = 0.00401[\mu\text{Sv/年}]$ この値は公衆の年間線量限度 1mSv を大きく下回る。 ^{90}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。

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}Y と ^{225}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}In -PDPN-NZ-16 の投与回数は年間 2 回以上が想定される。 ^{90}Y による被ばく線量は $0.139[\mu\text{Sv/年}]$ 、 ^{111}In による公衆の内部被ばく線量は $0.00164 \times 2 = 0.00328[\mu\text{Sv/年}]$ 、また前述の ^{225}Ac による被ばく線量が $0.00401[\mu\text{Sv/年}]$ 、よって一般公衆の内部被ばく実効線量の合計値は約 $0.15[\mu\text{Sv/年}]$ となる。公衆被ばく線量は主に ^{90}Y に由来する。 ^{90}Y -PDPN-NZ-16 については、 ^{90}Y 標識イブリツモマブ チウキセタン、 ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体、 ^{90}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一般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 (International Commission on Radiological Protection : 国際放射線防護委員会) の勧告および IAEA (International Atomic Energy Agency : 国際原子力機関) 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 α 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(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}Ac 標識薬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は原子力規制庁から非密封の ^{225}Ac を対象とした RI 管理区域として、量研機構千葉地区における設置・ ^{225}Ac の使用許可を令和 4 年 6 月 30 日に取得した。 ^{225}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。令和 4 年からの医療法での利用に向けた千葉市保健所との行政相談を踏まえ、扉の位置変更、階段デッキの拡幅、排気口での線量監視システムの導入、排水口でのコネクタの利用、 ^{225}Ac 標識薬剤に加えて、 ^{223}Ra 標識薬剤の利用も併せた投与スケジュールの検討、医療法に則した RI 混入率・RI 飛散率による放射線防護上の計算の実施、排水設備の拡充・貯水槽の追加等、早期の実診療への利用・導入に向け対応を進めた。併せて患者利用時の Quality Of Life (QOL) や利便性、感染対策などについても検討を進めている。

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 1)、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」（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 ^{177}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、従来からある医療法にて退出基準を超える放射能が残存した患者を入院させ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）に加えて、核医学治療の目的で一般個室に養生等の放射線防護措置をした病室であり、2021 年 8 月医政局地域医療計画課長通知にルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 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 ^{177}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、 α 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 α 線放出核種標識薬剤である塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液が薬事承認され、臨床利用されているが、2016 年 Journal of Nuclear Medicine 誌での ^{225}Ac -PSMA-617 製剤

の転移性去勢抵抗性前立腺がん症例に対する著明な治療効果の報告 2)を契機とした、国内外での活発な ^{225}Ac 標識薬剤の研究開発状況を鑑みると、国内でも新規 ^{225}Ac 標識薬剤の臨床導入は近い。 α 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、同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、 ^{225}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 3)、 ^{225}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、 ^{225}Ac 標識薬剤等の α 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、 ^{225}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 4)。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。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 ^{225}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、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、MCAT 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、施設の建設・設営の際の建築費などの設備投資のみならず、施設の廃止の際に必要とされる解体工事や RI 関連廃棄物の処理に関わる高額の費用など、運用リスクも極めて高い診療分野である。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、一旦 RI 管理区域を解除する変更届を提出、受理されたのち、MCAT の導入、移設、その後移設先での再度の RI 管理区域としての許可申請により診療再開するという方法は経済的にも安価で有効であると期待される (トレーラーハウスそのもので RI 運搬を行うことはない)。第三の利点として、行政手続きの簡便化・簡素化への期待が挙げられる。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。MCAT は、

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・作業室として申請可能であり、「既製品」「レディーメード」の管理区域・作業室として容易に申請できる。医療法での行政手続き実績もできれば、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 ^{225}Ac 標識薬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 MCAT 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、一昨年度実施した、ヒトへ α 線放出核種を想定したコールド試験による TRT 模擬テストや、実臨床での TRT を想定した RI 投与量相当量の α 線放出核種 ^{225}Ac での実測試験等を踏まえて、漏洩線量の計測、排水・排気状況の検討結果を示す。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し、MCAT の改修や最適化を進める。現在は、原子力規制委員会からは、 ^{225}Ac のみに対して許可されているが、さらに ^{223}Ra 等その他の α 核種への利用拡大等も含めた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：

MCAT は、RI 法に基づく管理区域・作業室として、原子力規制委員会から、量研機構千葉地区に設置・ ^{225}Ac の使用の許可を令和 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、これまでの ^{225}Ac や ^{211}At の排気・排水等への移行率に関する文献 5,6)などを再評価しつつ、一昨年度実施した、ヒトへ α 線放出核種を想定したコールド試験による TRT 模擬テストや、実臨床での TRT を想定した RI 投与量相当量の ^{225}Ac での実測試験等を踏まえて、漏洩線量の計測、排水・排気状況の検討結果を示した。

一昨年度の実測研究結果：

トレーラーハウス型 RI 施設での許可量である 10MBq (^{225}Ac AcCl_3 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 (サンプリング流量率 $100\text{L}/\text{min}$ 、捕集時間 90min 、試料採取量 $9.00\text{E}+03\text{L}$ 、ろ過捕集方法 捕集効率 100% 、 α カウンタアロカ JDC-163 (検出器 ZnS , α 用) 測定時間 10min 、機器効率 62.9% (2π)、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 、

空気中濃度 $<1.1\text{E-}08\text{ Bq/cm}^3$ 、空気中濃度限度 $3.0\text{E-}06\text{ Bq/cm}^3$ 、

空気中濃度限度との比 <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 $7.5\text{E-}02\text{cpm}$ 、検出限界濃度 $8.3\text{E-}10\text{Bq/cm}^3$ 、排気中濃度限度 (Ac-225) $2.0\text{E-}08\text{Bq/cm}^3$)

バックグラウンド測定時間 120min、バックグラウンド $0.0\text{E+}00\text{cpm}$

本測定捕集時間 90min、平均流量 100 L/min、総捕集補修量 $9.0\text{E+}06\text{ cm}^3$

正味計数率 $0.0\text{E+}00\text{cpm}$ 、排気中濃度 N.D Bq/cm³ (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。

空気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・作業室として設置・²²⁵Ac使用の許可を取得しており、本MCATの放射線防護は排気に関して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。

昨年度の対応①：

令和5年4月の千葉市保健所担当者の量研機構千葉地区現地見学、意見交換を踏まえ医療法の観点から下記の対応を行った。

(1) 処置室において複数の動線を確保、(2) 排気口(煙突相当の直近)において常時線量を監視、(3) 排水処理ポートの設置(車体外から容易にアクセス・着脱可能なコネクタ仕様、弁機能付き)の3点であった。

(1)の対策： 管理区域に入室するための扉を1枚増やし(主に、患者入退出としての利用を想定)、扉に至るまでの階段幅を医療法の基準値を満たす1.8mに広げ、新設の扉に利用できるデッキを設置した。

(2)の対策： 機械室内にある排気配管のうち、排気口直近部位の常時(毎秒)線量を監視機器を設置し、一定値以上の線量を感知した場合、発報するシステムとした。

(3)トレーラーハウスの排水に用いる排出口に、弁機能が付いたワンタッチ式のコネクタを採用し、当該排出口は車体外側後尾に設け、容易にアクセス可能とする方法を採用した。排水処理を行う前には、車体内部のサンプリングポートから試料を採取し、基準値未満の放射能濃度であることを確認することで、医療法に適合すると考えた。下水が整備されている場所であれば、同コネクタ接続から延びる配管を当該下水系に導く予定だが、下水が整備されていない場所ではバキュームカー類似の排水回収装置の導入により、上記コネクタ接続を介して用時排水する方法の採用を想定している(現場の下水へ放流することはない)。

昨年度の対応②：

上記の改修・設置工事を令和5年11月に完了し、令和5年12月に千葉市保健所担当者

の量研機構千葉地区現地での意見交換を行った。上記の（１）－（２）の検討事項につき、千葉市保健所からは問題ないものとの意見を頂いた。

（３）排水設備に関して：当該トレーラーハウス型 RI 治療施設で設置されている排水設備は医療法上の「排水設備」として基本的には問題ないとの意見を頂いた。排出口における弁機能が付いたワンタッチ式のコネクタの利用にも医療法上の問題点はないとのご意見をいただいた。また、常時下水や排水ポートへの接続をする必要はないとの見解で、MCAT を常時接続不要な独立した管理区域として利用については認められた。排水先については「一般下水」系でよく、排水時のみの適宜連結でよい。トイレとの直結はないので、感染対策の考慮は不要。排水の度に当該トレーラーハウス型 RI 治療施設を移動させることは認められない（その都度新規の構造設備の変更許可申請手続きが必要となる）とのことであった。

なお、令和４年６月３０日に原子力規制委員会から使用の許可を取得した際には、 ^{225}Ac の使用のみでの許可であったが、 ^{225}Ac 標識薬剤は現在国内で承認された薬剤がないことから、本 MCAT の臨床利用方法が限定的となるため、すでに薬事承認を得られている ^{223}Ra 製剤（塩化ラジウム（ ^{223}Ra ）注射液、販売名：ゾーフイゴ静注）も合わせた利用を提案することとした。今年度（令和６年度）は、一旦 RI 法で許可を取得した使用施設を廃止し、MCAT の一部改造を進めるとともに、 ^{225}Ac 標識薬剤と ^{223}Ra 標識薬剤を合わせた排水計算等を行い、千葉市保健所と共有し、再度検討することとなった。

今年度の研究結果：

（４） ^{225}Ac 標識薬剤と ^{223}Ra 標識薬剤を合わせた臨床利用の条件を設定し、MCAT での RI 使用許可数量を検討、それに合わせて、（４－１）排水計算、（４－２）排気計算を行った。

（４）の対策： １週間で投与する患者は１名のみとし、 $^{223}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ のどちらかを投与すること、また、 ^{223}Ra 製剤（一回 55kBq/kg、最大体重 112kg までの患者への投与として、１患者あたり 6 投与）の投与は半年に１名のみ（あるいは 0 名）、年間 2 名に限ること、また ^{225}Ac 標識薬剤（一回 100kBq/kg、一回最大 10,000kBq まで、を 8 週間間隔で最大 3 回）は半年で最大 6 患者に 3 回投与として、両者の利用が可能であることを確認した。

^{223}Ra 標識薬剤については「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第二版」**7)**を参照し、ゾーフイゴ静注の添付文書記載の組成：「１バイアル中、塩化ラジウム(223)として、ラジウム 223 を 6160kBq 含有（検定日時において）」、用法及び用量：「成人には、一回 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで、緩徐に静脈内投与」に従い、MCAT では「A. １日最大使用数量 6.2 MBq、B. 3 か月最大使用数量 24.8 MBq」とした。A.については、「１バイアル中、6160kBq 含有」に従い、6.2 MBq とし、患者一人当たり一回 55kBq/kg であるため、 $6160\text{kBq} / 55\text{kBq} = \text{約 } 112\text{kg}$ となり、最大体重 112kg までの患者への投与とした。B.については、一患者が 6 回投与を完遂すると仮定した場合：3 か月に、１患者に対して、4 週間間隔で最大 4 回投与(カレンダー参照のこと)と想定。すなわち、「3 か月間にのべ 4 回投与」と想定。全患者の体重が最大値の 112kg であると仮定し

た場合でも、 $55\text{kBq} \times 112\text{kg} \times 4 \text{ 回} = 24,640\text{kBq} = 24.64\text{MBq}$ となり、3 か月間の許可数量 (24.8 MBq) を下回ることを確認した。

^{225}Ac 標識薬剤については、日本核医学会承認の「アクチニウム-225 標識 PSMA-617 注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル」(一回の予定最大投与量 10MBq、8 週間の間隔で最大 6 回投与)を 8 週間間隔で最大 3 回) **8)**や Kratochwil らの論文(JNM2016、JNM2018) (一回 100kBq/kg(一回最大 10MBq まで)を 8 週間間隔で最大 3 回まで) **2,9)**や Kratochwil らの論文(JNM2017) (一回 100kBq/kg(一回最大 10MBq まで)を 8 週間間隔で最大 3 回まで) **10)**を参照し、本 MCAT での利用を「一回 100kBq/kg(一回最大 10,000kBq まで)を 8 (～12) 週間間隔で最大 3 回」と仮定し、MCAT の許可数量を「A. 1 日最大使用数量 10 MBq、B. 3 か月最大使用数量 130 MBq」と想定した。A.については、患者一人当たり一回 100kBq/kg 程度で、最大体重 100kg までの患者への投与として最大 10,000kBq = 10 MBq と想定した。B.については、一患者が 3 回投与を完遂すると仮定した場合：① ^{223}Ra 患者が 1 名の場合(Ac-225 を投与しない週がある)場合でも、毎週患者を替えて、毎週一名の投与とし、「半年で最大 6 患者に 3 回投与」、併せて「6 か月間にのべ 18 回投与」よって「3 か月間に最大のべ 10 回投与」(カレンダー参照のこと)と想定。全患者の体重が最大値の 100kg であると仮定した場合でも、 $100\text{kBq} \times 100\text{kg} \times 10 \text{ 回} = 100\text{MBq}$ となり、3 か月間の許可数量 130 MBq を下回ることを確認した。また、② ^{223}Ra 患者が 0 名の場合(毎週 Ac-225 を投与)、毎週患者を替えて、毎週一名の投与とし、「半年で最大 8 患者にそれぞれ 3 回投与」、併せて「6 か月間にのべ 24 回投与」よって「3 か月間に最大のべ 12 回投与」と想定。全患者の体重が最大値の 100kg であると仮定した場合でも、 $100\text{kBq} \times 100\text{kg} \times 12 \text{ 回} = 120,000\text{kBq} = 120\text{MBq}$ となり、3 か月間の許可数量 130 MBq を下回ることを確認した。

RI 排水混入率、RI 飛散率は「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)に従い、それぞれ 0.01(1%)、0.001(0.1%)を採用し、排水計算、排気計算を行った。排水設備は追加拡充を行った。具体的には MCAT 本体内蔵タンク 1 基に加えて、コンパクトな外付けのサンプリングポートつきの貯水槽 (0.45m³) を 2 基追加した。

排水計算、排気計算は以下である。

(4-1) 排水計算

MCAT では廃液を放流することではなく、全ての廃液は排水タンクに貯留される。排水タンクの廃液は貯留後、排水タンクから運搬容器に廃液を移す。運搬容器の廃液は QST 千葉地区に設置されている廃棄処理施設 1 の低レベル受槽に移送することを想定した。廃棄処理施設 1 の低レベル受槽に移送する廃液(排水タンク)の排水中の RI 濃度が濃度限度以下となるかを評価した。排水評価に関わる計算には、「排気・排水に係わる放射性同位元素管理ガイドライン (平成 13 年 4 月)」**11)**内に示される次式を用い、濃度を評価した。

$$Cw_i = \frac{A_i \times Y_i \times \int_0^{t_1} [\exp(-\lambda_i t)] dt \times \exp(-\lambda_i t_2)}{Vw}$$

$$= \frac{A_i \times Y_i \times [(1 - \exp(-\lambda_i t_1)) / \lambda_i] \times \exp(-\lambda_i t_2)}{Vw} \quad \dots (9.5-1)$$

$$Iw = \sum_i (Cw_i / Mw_i) \quad \dots (9.5-2)$$

ただし、 Cw_i : 排水口の排水中放射性同位元素濃度 (Bq/cm³)

A_i : 使用数量 (Bq)

Y_i : 混入率

Vw : 貯留槽 1 基の貯水量 (cm³)

Vd : 1 日の排水量 (cm³)

t_1 : 貯留槽 1 基の満水期間における 1 日の最大使用予定数量の使用回数

$$= \frac{\text{3 月間の最大使用予定数量} / \text{1 日の最大使用予定数量}}{91 \text{ 日} / \text{貯留槽 1 基の満水日数}}$$

上式により算出した値は小数点以下を切り上げとする。

t_2 : 放置時間 (day)

λ_i : 壊変定数 (day⁻¹)

Iw : 排水口濃度限度に対する比の和

Mw_i : 排水中濃度限度 (Bq/cm³)

評価条件：

- (1) 1 日最大使用数量は、²²³Ra/²²⁵Ac それぞれ上述の通り。
- (2) 貯留槽 1 基の貯水量 (Vw) : 貯留槽 1 基の貯水量は、 $0.45\text{m}^3 = 4.5 \times 10^5 \text{ cm}^3$ とした。
- (3) 1 日の排水量 (Vd) と貯留槽 1 基の満水日数 : 排水は、①患者のトイレ使用後の手洗い 0.006m^3 、②従事者の洗浄行為 0.006m^3 に伴い発生し、一日の排水量は合計 $0.012\text{m}^3 = 1.2 \times 10^4 \text{ cm}^3$ とした。よって満水日数は、(Vw) / (Vd) = 37 日とした。
- (4) 混入率 (Y_i) : 排水への混入率は上述の通り、1/100 とした。
- (5) 放置日数 (t_2) : 放置日数 (満水後からの経過日数) は、貯留槽 3 基 ($0.45\text{m}^3 \times 3$) 設置により、74 日とした。
- (6) 壊変定数 : ²²³Ra/²²⁵Ac それぞれ $6.06\text{E}-02/6.99\text{E}-02$ とした。

評価結果 : 濃度限度比は上記の条件のもと計算され、

²²³Ra/²²⁵Ac それぞれ $4.82\text{E}-01/1.86\text{E}-01$ となり、濃度比の合計は $6.68\text{E}-01$ となった。濃度限度比は 1 を下回り、法定基準を満足することが分かった。

(4-2) 排気計算

MCAT の排気について、作業室から排出される空気はプレフィルター、HEPA フィルター及びチャコールフィルターを通して浄化された後、地上約 1.7m に位置する排気口より排出される。人が常時立ち入る場所における空気中の放射性同位元素濃度及び排気口における排気中放射性同位元素濃度の各評価を行った。

評価条件：

- (1) 1日最大使用数量は、 $^{223}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ それぞれ上述の通り。
- (2) 作業室についての計算条件：下記のように定めた。
- a. 密封されていない放射性同位元素（以下非密封 RI とする）は、フードのある作業室ではフード内で使用する。
 - b. 許可核種の1日最大使用数量全量が、作業室内にあるものとして評価する。
 - c. 飛散率については、気体状の非密封 RI は取り扱わないため、液体の非密封 RI を取り扱うことから、飛散率は0.01 とする。
 - d. 漏洩率についてはフードのある処置室については非密封 RI の取扱いはフードのみで行うこととし漏洩率を0.1 として評価する。

(3) 排気口についての計算条件

- a. 飛散率は液体の非密封 RI を取り扱うことから、飛散率は0.01 とする。
- b. フィルター透過率は、下記のとおりとする。

排気ダクト内で気体状となる恐れのある非密封 RI（希ガス、I、Cl、H）：1.0

上記以外の核種（液体、固体状の非密封 RI）：0.01

- c. 使用の方法について、1週間に作業室で使用する時間は24時間なので、3月間の評価する時間は312時間（24時間×13週）とする。

評価結果：排気口における排気中の放射性同位元素濃度は上記の条件のもと計算され、

- A. 人の常時立ち入る場所における空気中 RI 濃度(処置室（汚染検査コーナー及び安静室を含む）)では1週間40時間、換気量270(m^3/h)として、 $^{223}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ それぞれ $1.44\text{E}-01/3.09\text{E}-01$ となり、濃度比の合計は $4.52\text{E}-01=0.452$ となった。
- B. 排気口における排気中 RI 濃度では3か月間312時間、排気口風量1050(m^3/h)として、 $^{223}\text{Ra}/^{225}\text{Ac}$ それぞれ $3.79\text{E}-02/1.98\text{E}-01$ となり、濃度比の合計は $2.36\text{E}-01=0.236$ となった。すなわち、
 - A. 作業室における空気中の放射性同位元素濃度：濃度限度に対する比の和 $\rightarrow 0.452 < 1$
 - B. 排気口における排気中の放射性同位元素濃度：濃度限度に対する比の和 $\rightarrow 0.236 < 1$であり、いずれも1を超えないことが分かった。

上記の対策（4）（外付けのサンプリングポート付きの貯水槽（ 0.45m^3 ）を2基追加）・新規の計算書（4－1）（4－2）を含んだ当機構からの千葉市保健所への確認を2024年8月27日に行い、基本的に放射線防護に関連する事項については2024年9月11日・12月4日の保健所からのメール連絡にておおむね内諾を得られた状況である。

一方、（5）患者・医療従事者（医師、看護師、その他）の感染防止対策について、さらに追加で複数の指摘があったため、引き続き千葉市保健所と行政相談中である。

以上、基本的に放射線防護に関連する事項については2024年12月4日現在おおむね内諾を得られた状況だが、感染対策については現在も対応策を検討中である。

移動可能な MCAT という発想はこれまでになく独創的かつ前例がないため、RI 法での使用許可申請においても、原子力規制委員会との協議には長期間にわたる詳細な議論・やりとりを要し、現在管理区域・作業室の移動は認められていない。医療法においても行政との協議は容易ではないと考えている。引き続き、本研究班での活発な議論はもちろんのこと、厚生労働省の「医療放射線の適正管理に関する検討会」、量研機構の「標的アイソトープ治療に関する検討会」等に参画している有識者のご意見も参考にし、これまでの文献、報告書などを再評価していく。

D. 結論

本 MCAT はすでに原子力規制庁からは ^{225}Ac を対象とした管理区域・作業室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、 ^{223}Ra 標識薬剤使用時等でも排水中 RI 濃度についての実測研究なども含めて、さらなる普及に向けても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. 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
<https://www.aec.go.jp/kaigi/senmon/radioisotope/>
- 2) Kratochwil, et al. Journal of Nuclear Medicine 2016, 57 (12):1941-1944
- 3) 細野 眞, 絹谷清剛, 東 達也, 大西 洋. ^{177}Lu , ^{223}Ra 及び ^{131}I が利用される核医学治療薬の想定される投与患者数と医療機関における核種使用能力から導き出した治療環境の評価及び新規核種 ^{225}Ac の導入可能性について. RADIOISOTOPES, 2025, 74(1): 1-11
- 4) 量子科学技術研究開発機構ホームページ. 標的アイソトープ治療が可能な、世界初の移動型 RI 治療施設を製作 - 治療効果が高いアルファ線がん治療を身近に -
<https://www.qst.go.jp/site/press/20220707.html>
- 5) Yamamura, et al. Radiation Safety Management 2020. Vol.19 (35-48).
- 6) Toyoshima, et al. Radiation Safety Management 2019. Vol.18 (16-22).
- 7) 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第二版/日本医学放射線学会・日本核医学会・日本泌尿器科学会・日本放射線技術学会・日本放射線腫瘍学会 (2019.4)
https://www.jrias.or.jp/report/pdf/Ra-223manual_v2.pdf
- 8) アクチニウム-225 標識 PSMA-617 注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル/日本核医学会承認(2024/11/6)
https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2024/11/225Ac-PSMA-617_治験適正使用マニュアル_241111.pdf

- 9) Kratochwil C, et al. J Nucl Med. 2018; 59(5):795-802.
- 10) Kratochwil C, et al. J Nucl Med 2017; 58(10):1624-1631.
- 11) 排気・排水に係わる放射性同位元素管理ガイドライン（平成 13 年 4 月） / （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・日本核医学技術会
https://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf