

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)
分担研究報告書

アクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ (Ac-225 DOTATATE) 注射液を用いる
治験における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	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
	石田 奈緒子	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	植原 拓也	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
	竹中 孝子	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	伊原 智一	公益社団法人日本アイソトープ協会
	三好 昌史	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
	田中 真吾	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
	新谷 昌恒	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
	五月女 達也	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノ

研究要旨

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「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）において、神経内分泌腫瘍（NET）に対する核医学治療として検討されているアクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ（Ac-225 DOTATATE）注射液（以下、「本剤」）による治療法の国内開発に向けて、想定される用法・用量の面から、本剤の国内治験での使用にあたって、放射線防護関連法令に関する安全確保として第三者の放射線防護に係る検討を行った。その結果、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づく「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日付医薬安発第 70 号）の基準に照らして、本剤の国内臨床試験で想定される用法・用量〔10.2 MBq/回、8 週間間隔で原則 4 回静脈内投与する（最大 40.8 MBq を想定）〕においては、投与患者の退出・帰宅にあたって放射線安全上、投与後に放射線治療病室への入院を必要とせずに病院の管理区域から退出及び帰宅可能と結論された。また、本剤の複数回投与が想定される国内治験に向けて、本剤を使用する場合の医療機関にお

ける安全管理面からの治験適正使用マニュアル（案）の作成を行った。本剤の使用にあたっては、当該マニュアル（案）を遵守して治験を適正に実施する必要がある。さらに、今後、国内治験で得られたデータや経験、及び国際動向を考慮して当該マニュアル（案）における放射線安全の確保に係る防護対策等を再検討し、必要に応じて改訂していくことが重要であると考えられる。

A. 研究目的

核医学治療は、放射性同位元素を組み込んだ薬剤を患者に経口又は静脈内投与し、標的臓器や標的悪性腫瘍に対して体内での放射線照射により治療効果をもたらす放射線治療である。核医学治療で使用される代表的な放射性同位元素としては、ヨウ素-131 (^{131}I)、イットリウム-90 (^{90}Y)、ラジウム-223 (^{223}Ra)、ルテチウム-177 (^{177}Lu) などがある。

海外では新しい核医学治療の開発に向けて多くの臨床試験が実施されている。これら開発中の核医学治療の一つとして、膵・消化管神経内分泌腫瘍（Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor ; GEP-NET）患者を対象とした、アクチニウム-225 (^{225}Ac) 標識ソマトスタチンアナログ（以下、「 (Ac-225 DOTATATE) 」）注射液（以下、「本剤」）を用いた第3相臨床試験が海外において進行中であり、GEP-NETに対する核医学治療として検討されている。今後、本邦で本剤に対する臨床試験を実施するにあたり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日、医薬安発第70号、以下「医薬安発第70号通知」）¹⁾に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いが確保されることが必要である。

本研究は、今後、本剤の開発にあたって、本邦においても可能な限り早期に臨床試験を開始できるように、施設管理の指針、被ばく防護及び医療用放射性汚染物の保管廃棄等について、安全管理面からの治験適正使用マニュアル（案）の新規作成を目的とする。

B. 研究方法

今回、本剤による核医学治療の適応として、本邦で検討されている神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine Tumor ; NET）に関して、最近の知見を含めて調査を行った。また、本剤による海外第1相臨床試験結果に基づき、今後の国内開発において想定される用法・用量の面から、治験で本剤が投与された患者の退出にかかる基準の考え方について、医薬安発第70号通知¹⁾、IAEAのBSS²⁾、ICRP勧告の「医学における放射線の防護と安全」（Publication 73(1996)）³⁾、及び「非密封放射性核種による治療を受けた患者の解放」（Publication 94(2004)）⁴⁾等を参考として検討を行い、本剤を治験において使用する場合の医療機関における安全管理面からの治験適正使用マニュアル（案）の検討も行った。

C. 研究結果及び考察

C.1 神経内分泌腫瘍（NET）の概要

C.1.1 神経内分泌腫瘍（NET）

NETは内分泌細胞や神経細胞から発症する腫瘍の総称であり、稀な腫瘍と考えられている。米国国立がん研究所（NCI）のSurveillance, Epidemiology and End Results（SEER）データベースに基づいた疫学研究によると、1973年から2012年におけるNET新規罹患率は10万人あたり年間6.98人、2000年から2012年におけるGEP-NETの罹患率は10万人あたり年間3.56人、肺NETの罹患率は10

万人あたり年間 1.49 人と報告されている⁵⁾。一方、日本では 2005 年の膵 NET の罹患率が 10 万人あたり年間 1.27 人から 2010 年には 2.69 人と約 1.2 倍に増加し、消化管 NET の罹患率は 2005 年の 10 万人あたり年間 3.45 人から 2010 年には 6.42 人に増加したことが報告されている⁶⁾。また、肺 NET の罹患数は 2009 年では 113 人から 2015 年には 285 人と 2.5 倍に増加したことが報告されている⁷⁾。国内外のいずれにおいても年々増加傾向にある^{5,6,7,8,9,10)}。

発生臓器は膵臓や消化管のほか、肺や甲状腺など多岐にわたるが、好発部位には民族間で差が認められている^{11,12)}。アメリカ白人では肺が最も多いのに対して、北欧では小腸、アジア人やアフリカ系アメリカ人、アメリカ先住民では直腸が最も多いことが知られている¹³⁾。また、米国の NET 患者における原発腫瘍の好発部位は、消化管 (51%)、肺 (27%)、膵臓 (6%) であり、GEP-NET 患者においては、直腸 (28.6%)、小腸 (28.1%) 及び膵臓 (16.4%) であることが報告されている¹⁴⁾。一方、日本の GEP-NET 患者における原発腫瘍の好発部位は、直腸 (53%)、膵臓 (20%)、胃 (13%) であることが報告されている¹⁵⁾。

NET の多くはソマトスタチン受容体 (Somatostatin Receptor : SSTR) が高発現しており¹⁶⁾、SSTR は NET 治療薬の有効な標的の一つとされている。

C.1.2 主な薬剤の神経内分泌腫瘍 (NET) における治療

「膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン第 2 版」¹⁷⁾では、GEP-NET の治療の第一選択となるのは外科処置による根治的切除である。切除可能な遠隔転移を有する膵、消化管 NET も、原発巣及び遠隔転移巣の手術適応となる。局所進行性又は転移性病変が確認された根治的切除不能症例では、各種モダリティを駆使した集学的治療が推奨され、抗腫瘍薬による薬物療法を中心に、肝転移巣に対する局所療法として肝動脈化学塞栓術や腫瘍焼灼術、骨転移には症状緩和を目的とした放射線外部照射が行われる。切除不能 GEP-NET に有効性が示された抗腫瘍薬としては、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド (消化管、膵は症状緩和のみ) およびランレオチド (膵・消化管)、分子標的治療薬であるエベロリムス (膵・消化管)、スニチニブ (膵) が推奨され、他に治療の選択肢がない場合には、細胞傷害性抗がん剤であるストレプトゾシン (膵・消化管) も選択肢の一つとなっている。肺 NET の治療法について「肺癌診療ガイドライン 2024 年度版」¹⁸⁾では、高分化型 NET である肺カルチノイドの場合、切除可能な腫瘍では非小細胞肺癌に準じた外科治療を行うことが推奨されており、一般的に予後は良好である。一方で、手術の適応とならない場合には薬物療法や放射線療法などがあるが、確立された治療法は少ない。日本で承認されている放射性核種標識ペプチド治療 (Peptide Receptor Radionuclide Therapy ; PRRT) 以外の治療薬は、分子標的治療薬であるエベロリムスのみである。

NET に対する PRRT は、SSTR に結合するペプチド (ソマトスタチンアナログ) を、細胞殺傷性を有する放射性同位体 (Radioisotope ; RI) で標識した、ソマトスタチンアナログを用いる治療法である。投与された RI 標識ソマトスタチンアナログは、腫瘍細胞内に取り込まれ、RI から放出される放射線によって腫瘍細胞に傷害を与える。¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ルテチウムオキソドトロオチド) はソマトスタチンアナログにキレート剤を付加した DOTATATE を放射性ルテチウム 177 (¹⁷⁷Lu) で標識した、PRRT に使用する放射性薬剤である。

本邦における ^{177}Lu -DOTATATE の適応は、転移性または局所進行性で根治切除不能であり、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ等の画像検査にて、ソマトスタチン受容体が陽性と判定された膵・消化管を含めたすべての NET の症例である¹⁹⁾。オクトレオチド LAR 30mg/月にて増悪を認めた中腸 NET に対して、ルタテラとオクトレオチド LAR 60mg/月を比較した第 III 相臨床試験で有意に良好な無増悪生存期間が示された²⁰⁾。加えて、膵を含むその他の NET の他剤無効例に対して良好な抗腫瘍効果が示されたことから、中腸 NET に限定せず、あらゆる部位の NET に対して保険適用となった。また、新規に診断された高分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍で Ki-67 指数が 10%-55%の NET G2 および G3 で初回治療例に対するルタテラの有効性が 2024 年に報告された²¹⁾。これにより、NET G2 および G3 症例では初回治療からルタテラを施行することは推奨され、原則として二次治療以降の他剤無効例に対する代替治療としても推奨されている²²⁾。

しかしながら、NET G1 および G2 (10%未満) 症例における初回治療としてのエビデンスはなく、ルタテラとオクトレオチド LAR の併用投与は有意な無増悪生存期間 (PFS) ベネフィットを示したが、全奏効率 (ORR) が比較的 low²⁰⁾、治療効果が得られても投与後の疾患進行が数年以内に認められているとの報告もある^{23,24)}。

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

C.2 ^{225}Ac 標識 DOTATATE 注射液概要

C.2.1 本剤について

本剤は有効成分として ^{225}Ac -DOTATATE を含有する放射性医薬品であり、アルファ線を放出する放射性同位元素 ^{225}Ac 、キレート剤 DOTA (tetraxetan) 及び TATE (SSA octreotate) の 3 つの成分で構成される。SSTR 陽性の悪性細胞を含む SSTR 発現細胞の表面に高い親和性で結合後、細胞内に取り込まれ、 ^{225}Ac のアルファ粒子放出により二本鎖 DNA を切断して細胞を死に至らしめる。

C.2.2 臨床試験結果

C.2.2.1 本剤の臨床試験

^{177}Lu -DOTATATE による前治療に反応しない又は前治療後に進行した SSTR 陽性 GEP-NET 患者を対象としたプロスペクティブな単施設コホート研究では、 ^{225}Ac -DOTATATE の安全性及び予備的な抗腫瘍効果が認められた^{25,26)}。予備的な抗腫瘍効果は最初の 32 例の使用経験に関する最初の公表論文で報告された²⁵⁾。評価可能症例 24 例中 15 例 (62.5%) に部分奏効 (PR) が認められ、このうち 7 例は ^{177}Lu -DOTATATE による前治療後に病勢進行 (PD) が認められた。

^{177}Lu -DOTATATE による前治療後に進行した SSTR 陽性 GEP-NET 患者を対象とした第 1 相試験の結果²⁷⁾、開始用量の 120 kBq/kg (3.2 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) において、用量制限毒性 (DLT) は発生せず、本剤に関連する重篤な有害事象や投与中止に至る有害事象も認められなかった。なお、頻度の高いグレード 3 以上の本剤に関連する有害事象は貧血 3 例 (17.6%)、リンパ球減少 3 例 (17.6%)、クレアチニンクリアランス減少 2 例 (11.8%) であった。また、有効性評価においては、17 例中 5 例に PR、8 例に安定 (SD) が認められ、ORR が 29.4%であった。海外で実施された第 1 相臨床試験の結果を踏まえて、10.2 MBq の固定用量にて第 3 相臨床試験が海外で実施中である。

C.3 本剤の対象患者と治療

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

(1). 治療対象

神経内分泌腫瘍 (NET)

(2). 用法・用量

10.2 MBq/回、8 週間間隔で原則 4 回静脈内投与する

(最大投与量 10.2 MBq/回で最大 4 回、40.8 MBq を想定)

(3). 標識

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

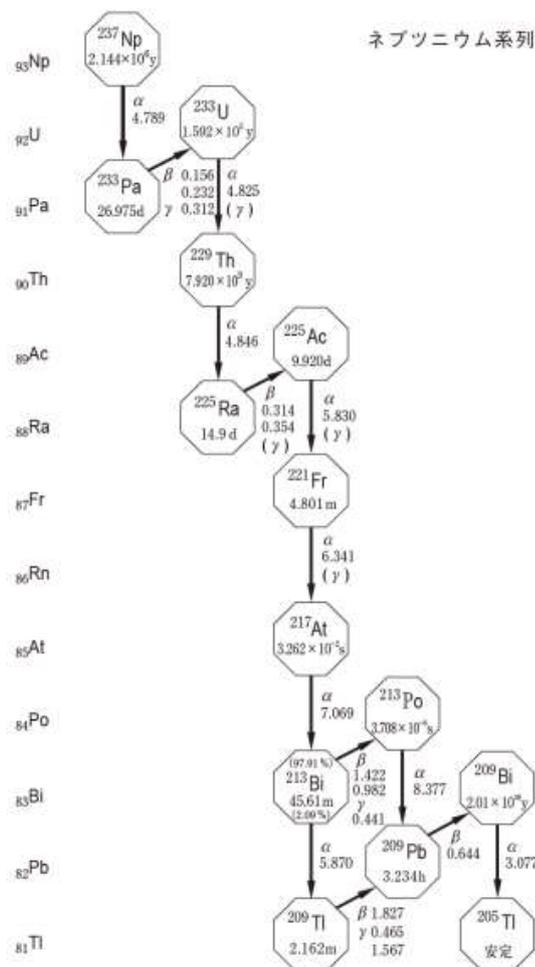
(4). 投与方法

合成終了から投与開始予定時刻までの所要時間に基づき、 ^{225}Ac の放射能減衰表を用いて本剤の用量を決定し、静脈内投与する。

C.4 ^{225}Ac の物理的特性と体内分布

^{225}Ac の物理的特性については図 1 に示す通りである。 ^{225}Ac は非常に短い飛程を有するアルファ線放出核種である。 ^{225}Ac は子孫核種であるフランシウム-221 (^{221}Fr)、アスタチン-217 (^{217}At)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、ポロニウム-213 (^{213}Po)、タリウム-209 (^{209}Tl)、鉛-209 (^{209}Pb)、及びビスマス-209 (^{209}Bi) に順次壊変する。壊変のほとんどはアルファ線を放出するが、一部ベータ線も放出する。アルファ線は高い運動エネルギーを持つため細胞傷害性が高く、1~3 個のアルファ線のみで細胞殺傷効果がある一方で、ベータ線は同等の効果のために 1,000~5,000 個が必要である²⁸⁾。なお、親核種である ^{225}Ac と系列の子孫核種は放射平衡 (永続平衡) の状態にあると考えられる。平衡状態では、各子孫核種の放射能は親核種の放射能に等しい。本試算では、被ばく線量の評価において、アイソトープ手帳 12 版に掲載された ^{225}Ac の実効線量率定数に各子孫核種の実効線量率定数を加算した $0.03059[\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]^*$ を平衡状態の ^{225}Ac に対する値として採用することとする。

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



出典:アイソトープ手帳 12版²⁹⁾

図1 ^{225}Ac の放射性壊変

<生体内の ^{225}Ac >

現時点でヒトにおける本剤の生体内分布は評価していない。

C.5 退出にかかる基準の算定に関する考え方

本剤予定最大投与量 10.2 MBq/回による複数回投与（最大 4 回投与）を前提としたときの、本剤を投与された患者が医療機関から退出・帰宅する場合の考え方について今回検討を行った。

本剤を投与された患者が医療機関から退出・帰宅する場合の基準は、ICRP 及び IAEA の国際勧告における放射線防護の基本原則に則って、公衆は 1 年間につき 1 ミリシーベルト、介護者は患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して被ばく事象の一行為当たり 5 ミリシーベルトを抑制すべき線量の基準とし、患者からの被ばく線量が上記の対象者の抑制すべき線量を担保する場合に、本剤の投与により治療を受けている患者が医療機関の管理する区域から退出及び帰宅を可能とする。この基準を退出基準としている。

そこで、医薬安発第 70 号通知¹⁾の“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”の「3. 退出基準(1)から(3)」の適用に関しては、本剤を用いた国内開発において想定される最大用量レベルである 1 回当たり 10.2 MBq を 8 週間間隔で 4 回投与（最大 40.8 MBq を想定）による治療が計画

されており、患者の状態に応じて投与量や投与回数が見直される可能性もあることから、本剤を投与された患者の退出基準として、オーダーメイド治療を反映できる「3.退出基準(3)患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」が適切と考える。

以下に退出にかかる線量基準と線量評価の諸因子について列挙する。

C.5.1 公衆被ばくの線量限度: 1 mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60 (1990年勧告)³⁰⁾ (1年について1mSvの実効線量、ただし特殊な状況下では、5年間にわたる平均が年当たり1mSvを超えなければ、1年で1 mSv よりも高い値が許されることがある) の値を採用する。なお、上記勧告の後継となる主勧告であるICRP Publication 103 (2007年勧告)³¹⁾においても公衆被ばくの実効線量限度は1990年勧告を踏襲している。

C.5.2 介護者の積算線量値: 5mSv

介護者、志願者等に対する被ばく線量については、ICRP Publication 73 (1996年)「医学における放射線の防護と安全」³⁾の第95項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その線量拘束値は一件当たり数 mSv 程度が合理的であると勧告している。一方、国際原子力機関 (IAEA) の国際基本安全基準 (BSS)(1996年)²⁾において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関して勧告しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を(雇用上、又は職業上ではなく)自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはそのような患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、彼らの線量が一行為当たり 5mSv を超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に 1mSv 未満に抑制されなければならない。」を採用して、本邦における被ばく対象者としての介護者の退出基準の指標、“抑制すべき線量”を一行為当たり 5 mSv としている。

C.5.3 被ばく係数¹⁾

患者と接する時間、患者との距離及び放射線量は、外部被ばく線量の要素となる。したがって、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子とされた被ばく係数は、患者と関わりあう程度によって設定されている。

(1) 介護者に関する被ばく係数:0.5

ヨウ素-131を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5が合理的とする報告がある¹⁾。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³²⁾。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¹⁾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。

¹ 実際に第三者が患者から受けると推定される線量と、着目核種の点線源(この場合は患者)から 1m の距離の場所に無限時間(核種がすべて壊変するまでの時間)滞在したときの積算線量との比。

C.5.4 体内残留放射能について

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

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

C.5.5 第三者が被ばくする外部放射線による実効線量の試算について

本剤を投与された患者が退出・帰宅した後、第三者(患者の体表面から 1m の距離)が被ばくする外部放射線の実効線量率は、式(1)により試算する。

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

ここで、

I: 算定評価点における実効線量率[μSv/h]

A: 投与患者の体内残留放射能[MBq]

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

C.5.6 第三者の内部被ばくによる実効線量の試算について

本剤を投与された患者の放射能は、尿、糞便を介して体外に排泄される可能性があり、その排泄物が公衆、家族や介護者等の内部被ばくの原因になるが、一般的な衛生上の注意により第三者の内部被ばくを極力防ぐことができる。なお、²²⁵Ac は患者の体内からの呼気等を介しての空気中への排出は微量であると想定されることから、呼気由来する第三者の内部被ばくは考慮しないこととした。

ただし、本剤を投与された患者に起因する第三者の内部被ばくによる実効線量の算出は、「放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法(厚生省告示第 398 号)」³³⁾に基づいて、次式(2)より求める。

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

ここで、

E_i: 内部被ばくによる実効線量(単位: ミリシーベルト(mSv))

e :告示第 398 号別表第 3 の第 1 欄に掲げる放射性同位元素の種類に応じて、経口摂取の場合
にあつては同表の第 3 欄に掲げる実効線量係数(単位:ミリシーベルト毎ベクレル(mSv/Bq))

I :経口摂取した放射性同位元素の摂取量(単位:ベクレル(Bq))

C.6 患者からの介護者及び公衆の被ばく線量

本剤を投与された患者から第三者が被ばくする線量は、外部被ばく線量と内部被ばく線量を合算する複合評価により行う。なお、今回の評価にあたっては、国内臨床試験として想定される 1 回当たりの最大投与量は 10.2 MBq、8 週間間隔で 4 回投与を想定した場合の最大の投与量である 40.8 MBq で試算を行った。

C.6.1 外部放射線により第三者が被ばくする実効線量の試算

本剤を投与された患者から 1 メートルの距離における公衆及び介護者の外部放射線による積算線量は次の通り試算される。

C.6.1.1 介護者の外部放射線による積算線量の試算

外部放射線による積算線量=本剤の患者当たりの 1 回の最大投与量×核種の実効線量率定数×核種の半減期から平均寿命を求めるための係数×物理的半減期×患者からの距離の-2 乗×被ばく係数×投与回数……………(3)

介護者が被ばくする積算線量は、式(3)により、

外部被ばくの積算線量

$$=10.2[\text{MBq/回}] \times 0.03059 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1.443 \times 9.920[\text{d}] \times 24[\text{h/d}] \div (1[\text{m}])^2 \times 0.5 \times 4 [\text{回/治療}] \\ \doteq 0.21439 [\text{mSv/治療}]$$

なお、

- 10.2 [MBq/回]:本剤の患者当たりの 1 回の最大投与量
- 0.03059 [$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]:²²⁵Ac の実効線量率定数
- 1.443:核種の半減期から平均寿命を求めるための係数
- 9.920[d]:²²⁵Ac の物理的半減期
- 0.5:介護者の被ばく係数
- 4[回/治療]:治療における治療患者の最大投与回数

C.6.1.2 公衆の外部放射線による積算線量の試算

C.6.1.1 と同様、式(3)により求める。

外部被ばくの積算線量

$$=10.2 [\text{MBq/回}] \times 0.03059 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1.443 \times 9.920[\text{d}] \times 24[\text{h/d}] \div (1[\text{m}])^2 \times 0.25 \times 4[\text{回/年間}] \\ \doteq 0.10719 [\text{mSv/年間}]$$

なお、

- 0.25:公衆の被ばく係数
- 4 [回/年間]:治療における一治療当たりの最大投与回数

C.6.1.3 家族(介護者)及び公衆への外部被ばくの評価例

日常の様々な状況における患者からの外部被ばく線量を以下の条件で算出し、表 1 に示した。ここでは、本剤の投与量(A)を 10.2 MBq (1 回当たりの最大投与量)、実効線量率定数(C)を $0.03059\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、物理的半減期を 9.920 日とした。

表 1 に示されるように、家族(介護者)の被ばく線量は、患者から 1 m の距離で毎日 6 時間接した場合で 0.027 mSv/回(最大 4 回投与された場合 0.107 mSv)、毎日 8 時間同室で就寝した場合で 0.036 mSv/回(最大 4 回投与された場合 0.143mSv)となり、物理的半減期に基づく試算においても、通常の接触では公衆の許容線量である 1mSv/年を超えないと見積もられる。

表 1 様々な状況における患者からの外部被ばく線量の算出例

	距離 (m)	時間 (/日)	頻度 (/週)	被ばく線量 (mSv)	
				1 回当たり	4 回/年
家庭内で接触	1	6	7	0.027	0.107
同室での就寝	1	8	7	0.036	0.143
職場の第三者	1	8	5	0.026	0.102
通勤時の第三者	0.3	1	5	0.035	0.141

C.6.2 内部被ばくによる実効線量の評価

C.6.2.1 わが国の退出基準に適用されている評価モデルによる内部被ばく実効線量の算定

本剤投与患者からの排泄物は、下水処理場を経て河川に流出する。本剤はほとんどが体内で代謝されると考えられるが、本剤からキレート化合物の形で分離し排泄される可能性があり、再処理後に飲料水として利用される可能性も否定できない。したがって、第三者の経口摂取による内部被ばく線量の推定にあたっては、患者に投与した放射能の全てが河川に流され、かつ、 ^{225}Ac が水溶性の状態が存在すると仮定して試算した。なお、評価モデルとしては、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を用いた。

- 淀川水系の平均流量:およそ 4,100[G リットル/年]
- 飲料水として利用している大阪圏の人口:約 12,100 千人 (令和 2 年) ³⁴⁾
- わが国の総人口:約 126,146 千人 (令和 2 年) ³⁵⁾
- 淀川水系人口が、わが国の総人口に占める割合:9.6 %(0.096)
- わが国での NET の患者数:約 7,000[人/年] ^{7,36)}
- 保守的に全例に本剤が投与された場合の患者数:7,000[人/年]
- 大阪圏で、治療対象となる患者数: $7,000\times 0.096=672$ 人 (人口比で計算)

ただし、0.096 は淀川水系人口比。さらに、10.2 MBq の本剤を患者 1 人当たり年 4 回 (当該治療当たり最大 4 回と想定しているため、最大 4 回) 投与すると仮定する。

- 大阪圏の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能量:

$$10.2 [\text{MBq}/\text{回}]\times 4[\text{回}/\text{人}]\times 672[\text{人}]=27.42[\text{GBq}]$$

全ての本剤が淀川水系に排出され、これが全て水溶性の形態で存在すると仮定する。

- 河川中の本剤濃度:
- $27.42 [\text{GBq}/\text{年}]\div 4,100[\text{G リットル}/\text{年}]=0.0067 [\text{Bq}/\text{リットル}]$

ただし、4,100 G リットルは淀川水系の年間の平均流量。

- 公衆の、1人当たりの年間の本剤の摂取量（1日 2.65 リットル飲用すると仮定）³⁷⁾：
 $0.0067 [\text{Bq}/\text{リットル}] \times 2.65 [\text{リットル}/\text{日}] \times 365 [\text{日}/\text{年}] = 6.48 [\text{Bq}/\text{年}]$
- 上記の場合の1年間の内部被ばく線量：
 $6.48 [\text{Bq}/\text{年}] \times 2.4 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}] = 1.5552 \times 10^{-4} [\text{mSv}/\text{年}]$
ただし、 $2.4 \times 10^{-5} [\text{mSv}/\text{Bq}]$ は、 ^{225}Ac の経口摂取による実効線量係数。
- 1年間における内部被ばく線量の $1.5552 \times 10^{-4} \text{mSv}$ は、ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である1年間につき 1mSv の約 0.016%である。

C.6.2.2 本剤を投与された患者から第三者（介護者・公衆）が被ばくする積算線量の複合評価

介護者の被ばく線量 = $0.21439 [\text{mSv}] + 1.5552 \times 10^{-4} [\text{mSv}] \doteq 0.21455 [\text{mSv}]$

公衆の被ばく線量 = $0.10719 [\text{mSv}] + 1.5552 \times 10^{-4} [\text{mSv}] \doteq 0.10735 [\text{mSv}]$

このように、10.2 MBqの本剤を本治療にあたって最大4回投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量の基準（介護者: 5 mSv/件、公衆: 1 mSv/年）を下回った。したがって、この投与患者は、“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”の考え方に適合するので、本剤投与後は放射線治療病室への入院を必要とせず、医療機関における放射線管理されている区域等からの退出・帰宅が可能とされる。ただし、退出・帰宅を認めた場合、退出に係る所定の事項を記録し、退出後2年間保存する必要がある。また、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活等における放射線安全の確保を図る注意・指導をすることが義務付けられている。

C.7 退出にかかる基準の適合性にかかる検討

新しい核医学治療として NET への適応を目指して開発を予定している本剤の国内第1相臨床試験では、投与量として、本剤 10.2 MBq/回、最大4回投与（40.8 MBq）を想定している。ここで、“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”には、「(1)投与量に基づく退出基準」、「(2)測定線量率に基づく退出基準」及び「(3)患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」による考え方が示されているが、今回の検討においては、オーダーメイド治療を反映できる「(3)患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用することが適当と考えられる。国内治験における本剤の用法・用量として、本剤 10.2 MBq/回、最大4回投与を想定したときの、本剤を投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする積算線量について、 ^{225}Ac の物理的半減期を用いて試算した結果、介護者及び公衆の抑制すべき線量の基準を下回ることから、投与患者の退出・帰宅にあたっては「(3)患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し、本剤の国内第1相臨床試験で想定される投与1回当たり最大 10.2 MBq、年間最大4回までと設定することは妥当と考えられる。

D. 結論

今回、新しい核医学治療の開発を目指して、海外で第3相臨床試験が開始されており、今後、本剤の国内臨床試験で想定される用法・用量に基づき、患者以外の者の放射線防護対策の確立に資する検討を行った。その結果、医療法施行規則第30条の15に基づく「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付医薬安発第70号）¹⁾の基準に照らして、想定する用法・用量〔10.2 MBq/回、8週間間隔で原則4回静脈内投与する（最大40.8MBq）〕においては、本剤が投与された患者の退出・帰宅にあたって、放射線治療病室への入院を必要とせず、病院の管理された区域から退出及び帰宅可能と結論された。さらに、国内治験の実施にあたっては、別添の治験適正使用マニュアル（案）を遵守して治験を適正に実施する必要がある。

E. 今後の予定

本剤による核医学治療の開発は、海外で第3相臨床試験が開始された段階であり、今後の国内での第1相臨床試験を含め、国内外で試験が進むにつれてデータが蓄積されていくものと考えられる。今後、治験で本剤を使用して得られたデータや知見及び国際動向を考慮して、治験適正使用マニュアル（案）における放射線安全の確保に係る防護対策等を再検討し、必要に応じて改訂していくことが重要であると考えられる。

F. 参考文献

- 1) 放射性医薬品を投与された患者の退出について(平成10年6月30日医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知)
- 2) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series No.115, 1996
- 3) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2, 1996
- 4) ICRP Publication 94, Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2, 2004
- 5) Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
- 6) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *Journal of gastroenterology* 2015;50(1):58-64.
- 7) Matsuoka S, Koizumi T, Otsuki K, et al. Epidemiological analysis of lung and mediastinal neuroendocrine neoplasms in Japan based on the national database. *Cancer Epidemiol.* 2022 Apr;77:102116.
- 8) Lee MR, Harris C, Baeg KJ, et al. Incidence trends of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(11):2212-2217.e1.
- 9) Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine tumors-less well known, often misunderstood, and rapidly growing in incidence. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):21-22.
- 10) Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: Are there global differences? *Curr Oncol Rep.* 2021;23(4):43.

- 11) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
- 12) Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113(10):2655-64.
- 13) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after“carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):3063–72.
- 14) Xu Z, Wang L, Dai S, *et al.* Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2124750.
- 15) Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. *BMC Cancer* 2020; 20(1):1104
- 16) Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471-487.
- 17) 日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）, 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン作成委員会, 診療ガイドライン第2 班作成委員会. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年【第2版】. Available from: <http://jnets.umin.jp/guideline.html>
- 18) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2024年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3.
- 19) ノバルティスファーマ(株). ルタテラ静注 添付文書.
- 20) Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135.
- 21) Singh S, Halperin DM, Myrehaug S, et al. [¹⁷⁷Lu] Lu-DOTA-TATE in newly diagnosed patients with advanced grade 2 and grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Primary analysis of the phase 3 randomized NETTER-2 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807-2817. (レベル II)
- 22) 日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）, 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン作成委員会, 診療ガイドライン第2 班作成委員会. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年【第2版】 内科・集学的治療 CQ9 膵・消化管 NEN に対して放射線治療は推奨されるか？ 2024年7月10日改訂版. Available from: <http://jnets.umin.jp/guideline.html>
- 23) Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The first FDA- and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(3):114.
- 24) Tafreshi NK, Tichacek CJ, Pandya DN, et al. Preclinical evaluation of [²²⁵Ac]Ac-DOTA-TATE for treatment of lung neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3408-21.
- 25) Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(4):934-46.

- 26) Ballal S, Yadav M, Tripathi M, *et al.* Survival outcomes in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients receiving concomitant ²²⁵Ac-DOTATATE-targeted alpha therapy and capecitabine: A real-world scenario management-based long-term outcome study. *J Nucl Med.* 2023; 64(2) 211-18.
- 27) Strosberg J, Ulaner G, Halperin D, *et al.* Phase Ib portion of the ACTION-1 phase Ib/3 trial of RYZ101 in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) progressing after ¹⁷⁷Lu somatostatin analogue (SSA) therapy: preliminary safety and efficacy. Poster presented at: ESMO congress; Madrid, Spain; 20-24Oct2023.
- 28) Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Curr Radiopharm.* 2013;6(2):57-71.
- 29) 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)
- 30) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, Vol.21, No.1-3, 1991
- 31) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, Vol.37, Nos.2-4, 2007
- 32) 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
- 33) 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)
- 34) 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
- 35) 令和 2 年国勢調査 総務省統計局
- 36) Masui T, Ito T, Komoto I, *et al.* Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. *BMC Cancer* 2020; 20(1):1104
- 37) 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方法に係る技術的指針、平成 11 年 4 月

別添

アクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ (Ac-225 DOTATATE) 注射液を用いる
核医学治療の治験適正使用マニュアル (案)

目次

1. 安全管理の目的	4
2. 施設管理の指針	5
2.1. 特徴と法的位置づけ	5
2.1.1. ^{225}Ac の物理的特性	5
2.1.2. ^{225}Ac の体内動態	6
2.1.3. 本剤の被ばく線量	7
2.1.4. 関連する法令	7
2.1.5. 法的定義	7
2.2. 実施施設の基準（法的要件）	7
2.2.1. 実施施設の基準	7
2.2.2. 診療用放射性同位元素の使用数量の届出	9
2.3. 実施施設の基準（安全管理体制要件）	9
2.3.1. 安全管理体制	9
2.4. 実施施設の基準（その他遵守事項）	11
2.5. 本剤の安全管理	11
2.5.1. 投与量（放射能の測定）	11
2.5.2. 帳簿管理	12
2.5.3. 放射線障害の発生するおそれのある場所の測定及び記録	12
2.5.4. 放射線の測定	13
2.5.5. アルファ線、ベータ線及びガンマ線の測定上の特徴	15
2.5.6. 放射線管理に用いられる放射線測定器の種類と測定原理について	16
2.5.7. 使用の場所等の制限	19
2.5.8. 排気、排水、使用場所の管理と濃度限度	20
3. 被ばく防護	21
3.1. 本剤使用時の被ばく防護	21
3.2. 投与後の汚染検査及び汚染除去	21
3.2.1. 本剤を使用した部屋等(壁・床等) の汚染検査及び汚染除去	21
3.2.2. 医療従事者の被ばく(外部被ばくと内部被ばく)	22
3.3. 教育研修	23
3.3.1. 治験での教育研修	23
3.3.2. 本剤の承認後に実施されることが望ましい教育研修	23
3.3.3. 本剤の調製に関する教育研修	23

3.3.4.	教育研修の記録	24
3.4.	放射性医薬品を投与された患者の退出について	24
3.4.1.	放射性医薬品を投与された患者の退出基準について	24
3.4.2.	退出基準の評価に係る諸因子について	27
3.5.	投与後の注意事項	28
3.5.1.	本剤投与患者の退出について	28
3.6.	患者・家族(介護者) への指導	32
3.6.1.	本剤投与後 3 日間(各投与後最初の 3 日間) の注意事項	32
3.6.2.	オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する放射線安全管理 ...	33
3.7.	医療従事者への注意事項	33
4.	医療用放射性汚染物の廃棄について	34

1. 安全管理の目的

本治験適正使用マニュアルは、アクチニウム-225(^{225}Ac) 標識ソマトスタチンアナログ (Ac-225 DOTATATE) 注射液 (以下、「本剤」) を用いた神経内分泌腫瘍 (NET) に対する治験 (以下、「本治験」) の実施に当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日、医薬安発第 70 号、以下「医薬安発第 70 号通知」¹⁾) に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いが確保されることを目的として取りまとめた。

治験において、本剤による核医学治療 (以下、「本治療法」) を安全に実施するためには、放射性医薬品の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止措置を徹底することが不可欠である。特に放射線の安全に関して、患者及び家族等の関係者だけでなく、公衆にも十分に配慮することが重要である。

また、本マニュアルは医療法²⁾ 及び国際機関の放射線防護に関する勧告等^{3)、4)、5)、6)} の趣旨を取り入れているので、本治験を実施する病院又は診療所 (以下、「病院等」とする) においては、本マニュアルに従って放射線の安全確保について留意する必要がある。すでに骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌治療において、塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液がアルファ線を放出する核種であるラジウム-223 (^{223}Ra) を成分として臨床で用いられており、 ^{225}Ac は ^{223}Ra と同様にアルファ線を放出する核種であることから、本治験を実施する病院等は、 ^{225}Ac の物理的・化学的性質を周知した上で取り扱うことが重要である。以上を踏まえ、本治験適正使用マニュアルでは下記の留意点を取りまとめた。

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

また、本治験の実施に当たって、実施施設の基準に関して以下の項目が達成されている必要がある。

- ① 本治験を実施する病院等は、関係法令で定めている診療放射線の防護に関する基準を満たし、かつ、法令上の手続きが完了していること。
- ② 本治験は放射性医薬品等の取り扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、本治験で対象とする NET に関する治療について十分な知識経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。
- ③ 本治験は、本マニュアルが規定する所定の教育研修を終了した医師が勤務している病院等で実施すること。

なお、医薬安発第 70 号通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」5.注意事項 (3) に、“放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと”とされている。

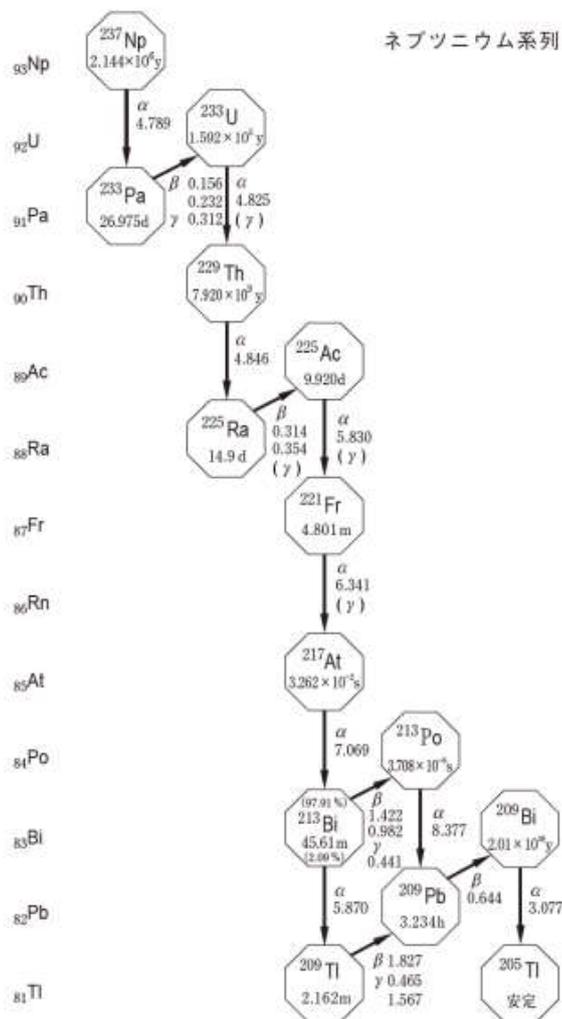
2. 施設管理の指針

2.1. 特徴と法的位置づけ

2.1.1. ^{225}Ac の物理的特性

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

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



出典: アイソトープ手帳 12 版

図 1 ^{225}Ac の放射性壊変

2.1.2. ^{225}Ac の体内動態

マウスにおける遊離 ^{225}Ac (ガンマカウンターを用いて放射能を測定する) の生体内分布が報告されている。遊離 ^{225}Ac の大部分は肝臓 (20% ID/g 以上)、骨 (5~15% ID/g) に分布し、程度は低いですが心臓 (5% ID/g) にも分布した⁸⁾。

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

2.1.3. 本剤の被ばく線量

現時点でヒトにおける本剤の体内分布は評価していない。

2.1.4. 関連する法令

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第1項に規定する医薬品を診療目的に使用する場合の放射線の障害防止に関する規制法令は概ね次の通りである。

- ① 医療法²⁾ (医療法施行規則¹⁰⁾ :厚生労働省
- ② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律:厚生労働省
- ③ 医師法:厚生労働省
- ④ 薬剤師法:厚生労働省
- ⑤ 診療放射線技師法:厚生労働省
- ⑥ 労働安全衛生法 (電離放射線障害防止規則¹¹⁾、以下「電離則」) :厚生労働省
- ⑦ 作業環境測定法:厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法 (人事院規則 10-5¹²⁾) :人事院

2.1.5. 法的定義

本治療法で使用される ^{225}Ac は、法令によって用語が異なる。医療法では「診療用放射性同位元素」、人事院規則 10-5 や、電離則では「放射性物質」に分類されている。

- ① 医療法施行規則第24条第8号の2:診療用放射性同位元素
- ② 人事院規則 10-5 第3条第2項:放射性物質
- ③ 電離則第2条第2項:放射性物質

2.2. 実施施設の基準 (法的要件)

2.2.1. 実施施設の基準

本剤は、医療法及び医療法施行規則等で規定される「診療用放射性同位元素」である。病院又は診療所に診療用放射性同位元素を備えようとする場合は、医療法第15条第3項及び医療法施行規則第24条、第28条により、病院又は診療所所在地の都道府県知事にあらかじめ、次の事項を届け出る。

- 病院又は診療所の名称及び所在地
- その年に使用を予定する診療用放射性同位元素の種類、形状及び数量
- 診療用放射性同位元素の種類ごとの最大貯蔵予定数量、1日の最大使用予定数量及び3月間の最大使用予定数量
- 診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、運搬容器及び廃棄施設並びに診療用

放射性同位元素により治療を受けている患者を入院させる病室の放射線障害の防止に関する構造設備及び予防措置の概要

- 診療用放射性同位元素を使用する医師の氏名及び放射線診療に関する経歴

また、核医学検査を実施している施設が使用を届け出ている診療用放射性同位元素に²²⁵Acを新たに追加しようとする場合は、²²⁵Acの使用を開始しても、外部放射線の量及び空気中、排気中並びに排水中の濃度に係る基準に適合するかを確認し、使用核種の変更をあらかじめ届け出る。医療法施行規則別表第三には、²²⁵Acの化学形等により、3種類の空気中濃度限度、排液中又は排水中の濃度限度、及び排気中又は空気中の濃度限度が設定されている。本剤は、「ハロゲン化物、硝酸塩、酸化物及び水酸化物以外の化合物」に該当するため、その濃度限度を用いて基準に適合するかを確認する必要がある。

また、医療法施行規則第30条の8~第30条の12において、各構造設備の放射線障害の防止に関連した基準が規定されている。さらに、医療法施行規則第30条の13~第30条の25において、診療用放射性同位元素の取扱いにあたっての病院又は診療所の管理者の遵守すべき義務が規定されている（表1参照）。

本剤の投与患者は、「3.5.1.5 本剤投与患者のRI管理されている施設等からの退出に係る基準」の要件に適合する場合には、放射線管理区域外への退出・帰宅が認められる。

表1 診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医療法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室*1) 貯蔵施設*2) 廃棄施設*3) 放射線治療病室*4)
管理区域*5)における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> ● 外部放射線の実効線量*6) :3月間につき 1.3mSv ● 空気中の放射性同位元素（以下、「RI」という。）の濃度*6) :3月間の平均濃度が空気中のRIの濃度限度の1/10 ● RIによって汚染される物の表面密度*6) : 表面密度限度の1/10（アルファ線を放出するRI:0.4 Bq/cm²）
RI使用施設内の人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:4 Bq/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

2.2.2. 診療用放射性同位元素の使用数量の届出

医療法施行規則第 28 条に規定する「診療用放射性同位元素の使用数量」は、①1 日の最大使用予定数量、②3 月間の最大使用予定数量、③年間使用予定数量、④最大貯蔵予定数量を届出ると規定している。なお、病院等においては届出された使用数量を超えて使用することは認められない（医療法施行規則第 28 条、同 29 条第 2 項、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成 31 年 3 月 15 日、医政発 0315 第 4 号、以下「医政発 0315 第 4 号通知」）¹³⁾）。なお、診療用放射性同位元素の使用数量は、医療法施行規則に基づく施設及び構造設備の基準の適合性を考慮して定めなければならない。一般的な届出数量の決め方の例を次に示す。

- (1) 1 日の最大使用予定数量:1 患者当たりの最大投与量×1 日の最大投与患者数より 1 日の最大使用予定数量を設定する。投与計画に基づき週又は月当たりの診療数を考慮して 1 日及び 1 週間当たりの検査数又は治療実施数を定めることにより、1 日の最大使用予定数量が設定できる。
- (2) 3 月間の最大使用予定数量:1 週間の最大使用予定数量（1 週間に予定する最大患者数 ×1 患者当たりの最大投与量）×13（週/3 月）により設定できる。なお、3 月間は、医政発 0315 第 4 号通知で、4 月 1 日、7 月 1 日、10 月 1 日及び 1 月 1 日を始期とする 3 月間と規定している。
- (3) 年間使用予定数量:3 月間の最大使用予定数量×4 とするのが一般的である。
- (4) 最大貯蔵予定数量:1 日の最大使用予定数量の数倍をその核種の最大貯蔵予定数量とする。

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

2.3. 実施施設の基準（安全管理体制要件）

2.3.1. 安全管理体制

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

2.3.1.1. 安全管理体制の確立について

本治験を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治験に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者に対して、本マニュアルの内容を熟知させなければならない。また、本治験は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制により行うこと。

2.3.1.2. 放射線安全管理に係る教育研修

本治験を実施するにあたっては、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治験に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者（以下、「放射線安全管理責任者等」という。）は、本マニュアルの「3.1.3.3 教育研修」に示す教育研修を終了していなければならない。

2.3.1.3. 放射線安全管理責任者の指名及び責務

本治験を実施する病院等の管理者は、本治験を遂行しうる専門知識を有し、かつ教育研修を修了した医師の中から本治験に関する放射線安全管理責任者を指名すること。通常、核医学科又は放射線科の治験分担医師がその責務を負う。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治験に携わる医師等に対して放射線安全管理に係る教育を実施するとともに、本治験における放射線安全管理面から指揮・監督に当たるものとする。

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

2.3.1.4. 放射線安全管理担当者の指名及び責務

本治験を実施する病院等の管理者は、本治験を遂行しうる専門知識を有し、かつ教育研修を修了した診療放射線技師又は看護師等の中から放射線安全管理担当者を指名すること。放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下で、本治験の放射線の安全確保及び放射線の安全管理等に携わるものとする。

2.3.1.5. 本剤を用いた治験に係る被ばく線量の管理及び記録等

本剤は医療法施行規則第 24 条第 8 号の 2 に規定される「診療用放射性同位元素」であることから、本治療を実施する病院等においては、同第 1 条の 11 第 3 号の 2 に規定される「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その他の診療用放射線の安全利用を目的とした改善のための方策の実施」が求められる。その内容については「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」（平成 31 年 3 月 12 日付け医政発 0312 第 7 号厚生労働省医政局長通知）¹⁴⁾において示されており^注、病院等の状況に合わせて、適切に管理する必要がある。

注) 平成31年3月12日付け医政発0312第7号では、第1の4において以下のように示されている。

(1) 線量管理について

ア (略)

イ 放射線診療を受ける者の医療被ばくの線量管理とは、関係学会等の策定したガイドライン等を参考に、被ばく線量の評価及び被ばく線量の最適化を行うものであること。

ウ 放射線診療を受ける者の医療被ばくの線量管理の方法は、関係学会等の策定したガイドライン等の変更時、管理・記録対象医療機器等の新規導入時、買換え時、放射線診療の検査手順の変更時等に合わせ、必要に応じて見直すこと。

(2) 線量記録について

ア 管理・記録対象医療機器等を用いた診療に当たっては、当該診療を受ける者の医療被ばくによる線量を記録すること。

イ 医療被ばくの線量記録は、関係学会等の策定したガイドライン等を参考に、診療を受ける者の被ばく線量を適正に検証できる様式を用いて行うこと。なお、医師法(昭和23年法律第201号)第24条に規定する診療録、診療放射線技師法(昭和26年法律第226号)第28条に規定する照射録又は新規則第20条第10号に規定するエックス線写真若しくは第30条の23第2項に規定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使用の帳簿等において、当該放射線診療を受けた者が特定できる形で被ばく線量を記録している場合は、それらを線量記録とすることができること。

(3) その他の放射線診療機器等における線量管理及び線量記録について

(略)

(4) 診療用放射線に関する情報等の収集と報告

医療放射線安全管理責任者は、行政機関、学術誌等から診療用放射線に関する情報を広く収集するとともに、得られた情報のうち必要なものは、放射線診療に従事する者に周知徹底を図り、必要に応じて病院等の管理者への報告等を行うこと。

2.4. 実施施設の基準(その他遵守事項)

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

- (1) 適切に検討された計画書に基づく治験であること。
- (2) 患者・家族(又は介護者)に対して事前に放射線安全管理責任者等の専門家から本治験に関する注意事項等の説明を行った際、その内容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族(又は介護者)により説明内容について実行可能と同意された場合。
- (3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
- (4) 患者個人が自主的に判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 本剤投与後2~3日間は、患者と小児及び妊婦との接触を必要最小限にすること。

2.5. 本剤の安全管理

2.5.1. 投与量(放射能の測定)

投与量に関する ^{225}Ac の放射能の測定は、 ^{225}Ac 及びその子孫核種から放出されるガンマ線を対象線種として、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{123}I などの放射性診断薬や ^{90}Y 、 ^{131}I 及び ^{223}Ra などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレーションやキュリーメータなどと呼ばれる井戸型電離箱を用いて測定される。測定法は放射性診断薬等の従来のもと同じで、定められた容器(バイアル瓶)に封入された ^{225}Ac を器具を用いて井戸型電離箱の測定位置に設置して測定する。 ^{225}Ac はこれまでに使用実績の少ない核種であるため、使用する井戸

型電離箱が ^{225}Ac 放射能標準溶液等で校正されていない (^{225}Ac の校正定数をもっていない) 場合がある。初めて測定するときは、あらかじめ測定器を ^{225}Ac 放射能標準溶液等で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。 ^{225}Ac 放射能標準溶液等を使用する施設には放射性同位元素等の規制に関する法律に基づく使用の許可が必要であり、当該許可を持たない施設で治験を行う場合は許可を持つ施設において校正を行った測定器を治験実施施設へ持ち込むことも可能である。

2.5.2. 帳簿管理

本剤の使用にあたっては、関連法令の定める規制に従い、安全管理に努める必要がある。適切な方法で取り扱い、保管し、所在を明らかにしておかなければならない。そのために以下の事項に関して帳簿による管理が定められている。

1) 入手、使用、廃棄に関する帳簿（放射性医薬品使用記録簿）（付録 A 参照）

使用記録簿には次の項目が必須である（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知）。

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

また、保管記録に関する帳簿を作成し、当該施設の貯蔵量が最大貯蔵予定数量を超えていないことを確認する。

2.5.3. 放射線障害の発生するおそれのある場所の測定及び記録

放射線障害の発生するおそれのある場所について、診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後には 1 月を超えない期間（指定された場所については 6 月を超えない期間）ごとに 1 回、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存しなければならない。

放射線の量は、使用に係わる場所（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵施設、廃棄施設、放射線治療病室、管理区域の境界、病院又は診療所内の人が居住する区域、病院又は診療所の敷地の境界）について測定する。放射線の量の測定は、1 cm 線量当量（率）(70 μm 線量当量（率）が 1 cm 線量当量（率）の 10 倍を超えるおそれのある場所においては、70 μm 線量当量（率）) について行う。

放射性同位元素による汚染の状況は、使用室、放射線治療病室、排水設備の排水口、排気設備の排気口、排水監視設備のある場所、排気監視設備のある場所及び管理区域の境界について測定する。

放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、これらを測定するために最も適した位置において、放射線測定器を用いて行う。ただし、放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合には、計算によってこれらの値を算出することができる（医療法施行規則第30条の22、電離則第54条）。

1) 放射線診療従事者の被ばく線量の測定及び実効線量、等価線量の算定

医療法施行規則第30条の18に基づき、放射線診療従事者等の外部被ばく及び内部被ばくによる線量を測定した結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（平成12年12月26日厚生省告示第398号¹⁵⁾）により実効線量及び等価線量を算定する（電離則第8条）。

2) 電離放射線健康診断個人票

放射線診療業務に常時従事する労働者であって管理区域に立ち入るもの（放射線診療従事者）に対して実施した健康診断の結果を「電離放射線健康診断個人票」に記録し、30年間保存しなければならない（ただし、5年間保存した後に、厚生労働大臣が指定する機関に引き渡したときは保存が免除される）（電離則第57条）。

3) 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録（付録B参照）

医薬安発第70号通知に基づき退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後2年間保存する。

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

2.5.4. 放射線の測定

^{225}Ac は図1に示すように逐次壊変を繰り返して ^{209}Bi （物理的半減期： 2.01×10^{19} 年）に至る。 ^{209}Bi は物理的半減期が極めて長く、 ^{225}Ac の壊変により生じる ^{209}Bi は、事実上安定な同位体として扱うことができる。 ^{225}Ac 及びその子孫核種が放出する放射線のうち、放射線管理の測定に関係する放射線の種類とエネルギーを表2にまとめる。

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

放射能の定量には、放射線の種類に係る測定器に加えて、測定試料からどのような放射線がどのくらいの割合で放出されているかも把握している必要がある。ガンマ線と比較して、アルファ線やベータ線の測定は、測定試料が封入されているバイアルや試料自体の自己吸収によって大きな影響を受けるため、 ^{225}Ac 測定ではこの点に十分留意しなければならない。例えば、バイアルに入っている ^{225}Ac 試料からはガンマ線だけが溶液と本剤のバイアルを透過して測定することができるが、床や器具などの表面汚染

の場合にはガンマ線の他にアルファ線やベータ線（子孫核種から放出される）も放出される。

^{225}Ac の測定では、 ^{225}Ac とその子孫核種の放射平衡が保たれているかという点にも気を付ける必要がある。 ^{225}Ac 及びその子孫核種が放射平衡にある場合、子孫核種と ^{225}Ac の放射能の比は表 3 のようになる。親核種である ^{225}Ac から放出されるアルファ線又はガンマ線だけを測定するのであれば、放射平衡成立に関わらず、 ^{225}Ac の放射能を算定することができるが、子孫核種が放出する放射線を測定対象とする場合は、放射平衡が成立している条件下でなければ、 ^{225}Ac の放射能を算出することはできない。

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

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

Ac-225 及び子孫核種	物理的半減期	壊変形式	主な α 線のエネルギー (MeV) と放出割合		主な β 線の最大エネルギー (MeV) と放出割合		主な γ (X) 線のエネルギー (MeV) と放出割合	
Ac-225	9.920d	α	5.637	4.4%			0.0630	0.45%
			5.732	8.0%			0.0996	0.62%
			5.792	8.6%			0.0999	1.0%
			5.794	18.1%			0.150	0.80%
			5.830	50.8%			0.188	0.54%
							0.0854	3.0%
							0.0138	19.8%
Fr-221	4.801m	α	6.126	15.0%			0.0995	0.11%
			6.243	1.3%			0.218	11.6%
			6.341	82.7%			0.411	0.14%
							0.0809	2.4%
							0.0130	2.1%
At-217	$32.3 \times 10^{-3}\text{s}$	α	7.1996	99.932%			0.25788	0.0287%
							0.5931	0.0115%
Bi-213	45.61m	α	5.552	0.15%	0.982	31.0%	0.324	0.16%
		β^-	5.870	1.9%	1.422	65.9%	0.440	26.1%
							0.807	0.29%
							0.0787	3.2%
							0.0124	1.7%
Po-213	$3.708 \times 10^{-6}\text{s}$	α	8.377	100%			0.779	0.0048%
Tl-209	2.162m	β^-			0.587	0.46%	0.117	84.3%
					0.906	0.61%	0.465	96.9%
					1.827	98.8%	1.567	99.8%
					1.944	0.10%	0.0744	17.0%
							0.0857	4.6%
							0.0117	8.9%
Pb-209	3.234h	β^-			0.644	100%		

表 3 ^{225}Ac との放射能比

核種	Ac-225	Fr-221	At-217	Bi-213	Po-213	Tl-209	Pb-209
Ac-225 との放射能比	-	1.0	1.0	1.0	0.98	0.021	1.0

2.5.5. アルファ線、ベータ線及びガンマ線の測定上の特徴

2.5.5.1. アルファ線測定による ^{225}Ac の検出

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

このように表面汚染検査においてアルファ線を測定対象とすることに確かに利点はあるものの、自己吸収について十分に注意しなければならない。2.5.4 でも触れたように、アルファ線の物質に対する透過力が極端に弱いため、表面汚染源からアルファ線がどのくらい放出されているか (線源効率) を十分に把握しておかなければならない。汚染層が厚いなど表面汚染源の状態によってはアルファ線の自己吸収が大きく、ほとんど汚染源表面からは放出されないこともある。また、汚染層が薄くても汚染源の表面が他の物質で覆われていることもある。このようにアルファ線は一般的に汚染源の放射能に対して表面から放出されるアルファ線の割合が低く、過少評価のおそれがあるので、注意が必要である。また、汚染源表面からはアルファ線が放出されていても、汚染源と検出部の距離が離れていると、その間の空気層での吸収が大きくなり、これも過少評価に結びつくこととなる。一般的に表面汚染測定の場合はアルファ線に限らず入射窓面と汚染源表面との距離をできるだけ 3mm 程度に近づけて測定しなければならない。ただし、汚染源に近づけ過ぎると、検出部を汚染させたり、入射窓を破損することもあるので注意しなければならない。このようにアルファ線を測定するときには、検出部と線源との位置関係 (ジオメトリ) だけでなく、その間におけるアルファ線の吸収を十分に把握して、測定ごとに異なる計数効率を評価しておかなければならない。ただし、汚染源の形状、形態がいつも一定であることはなく、測定の度に計数効率を求めることは、通常の汚染検査ではほぼ不可能である。したがって、アルファ線を測定対象としたアルファ線放出核種の表面汚染検査には前述のような利点も確かにあるが、医療現場での通常の表面汚染検査には必ずしも最善な方法とは言い難い場合もある。

り、GM サーベイメータなどを用いたベータ線測定も有効な検査手段となりうる。

2.5.5.2. ベータ線測定による ^{225}Ac の検出

ベータ線のもつエネルギーはアルファ線やガンマ線と違って単色のエネルギーではなく、核種固有の最大エネルギー（EMAX）で特徴づけられる、0 から EMAX までの間に広がる連続エネルギースペクトルである。このことは測定に当たって十分に留意しなければならない。

2.5.5.3. ガンマ線測定による ^{225}Ac の検出

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

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

2.5.6. 放射線管理に用いられる放射線測定器の種類と測定原理について

診療用放射性同位元素の使用場所は、医政発 0315 第 4 号通知第 3 の 6 (7) に、「診療用放射性同位元素の使用に当たっては、適宜、放射線測定器を用いた測定を通じて、診療用放射性同位元素又は放射性同位元素により汚染される物による使用室内（準備室を含む）の汚染状況を確認すること」、また、同第 6 の 1 「放射線の線量等の評価方法について」においては、測定された実測値に基づく評価方法と、計算により算定された値に基づく評価法について考慮すべき点が具体的に列挙されている。このように実際の放射線管理における放射線量等の評価には適切な測定器を選択して測定することが必要であるとされている。さらに医政発 0315 第 4 号通知には、2.5.3 でも述べたように『「放射線測定器等を用いて測定することが著しく困難である場合」とは、物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。』とされ、実際の現場で測定の重要性が強調されている。 ^{225}Ac の使用に伴って実施する放射線管理、品質管理に有効な放射線測定器の種類とその概要について、

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

の場合に分類して示す。

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

2.5.6.1. 放射性表面汚染検査のための測定

汚染検査は可搬型測定器を用いて測定対象表面を走査しながら測定する直接測定法と、表面をろ紙等でふき取り、ろ紙等に付着した放射能から表面汚染を定量的に推定する間接測定法とがある。 ^{225}Ac とその子孫核種による放射性表面汚染の測定には、アルファ線、ベータ線又はガンマ線のいずれを測定対象としても可能ではあるが、表面汚染の測定・評価に一般に用いられるベータ線測定が有効である。ガンマ線は一般的に計数効率が低いことに加え、直接測定法の場合に汚染源の広がりかわかっていなければどの汚染部位からのガンマ線を計数しているかわからないため、直接測定法によるガンマ線測定での表面汚染の面密度の定量評価は難しい。これに対してアルファ線測定とベータ線測定は直接測定法の場合、一般的な測定条件下では測定器に入射されるこれらの放射線は、測定器の有効面積に等しい面積の汚染源からと考えられるので汚染面密度の定量評価が容易である。

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

ベータ線測定を利用した直接測定法には、GM 計数管やプラスチックシンチレーション検出器などのサーベイメータが一般的に用いられる。間接測定法の場合にもこのようなサーベイメータを用いてもよいが、検出感度を上げるために液体シンチレーション計数装置、ガスフロー計数装置、GM 計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置など、設置型の計数装置が用いられる。間接測定法では測定対象がふき取りに用いるろ紙などの測定試料に限定され、かつバックグラウンドが低い環境下に移動して測定することができるため、ガンマ線測定を用いることも可能である。アルファ線を対象とした直接測定法を実施する場合には、通常 ZnS (Ag) シンチレーションサーベイメータが用いられており、間接測定法には液体シンチレーション計数装置やガスフロー計数装置などの設置型計数装置が有効である。

放射性表面汚染の評価法については、JIS Z 4504-1:2023「放射能測定－放射性表面汚染の測定及び評価－第1部:一般」に詳しく述べられているので参考になる。

2.5.6.2. 空気中、排気、排水中の放射能濃度測定

1) 空気中の放射能濃度の測定

人が常時立ち入る場所における空気中の放射能濃度の測定は、通常ルームガスモニタやルームダストモニタと呼ばれる可搬型のモニタが用いられる。部屋の空気をサンプラーと呼ばれる吸引器を用いてサンプリングし、吸引した空気をそのまま通気式の電離箱に取り込んで測定するものがルームガスモニタと呼ばれ、吸引した空気中のダスト(塵埃)をフィルタに捕集して、フィルタに捕集された放射能を測定するものが通称ルームダストモニタと呼ばれる。ルームガスモニタでは電離箱の中に空気試料を取

り込むために、アルファ線及びベータ線に対して高い感度を示し、感度は低いもののガンマ線に対しても感度がある。それに対してルームダストモニタと呼ばれる市販の製品にはプラスチックシンチレーション検出器が搭載されているものが多く、ガンマ線にも感度はあるが主たる測定対象はベータ線である。

2) 排気中の放射能濃度の測定

排気中の放射能濃度測定はガスモニタやダストモニタと呼ばれる排気モニタを中央監視装置と組み合わせて管理する方法が一般的に行われている。ガスモニタは排気の一部をサンプリングして自動測定を行うものであり、検出部に通気式電離箱を利用したものはアルファ線、ベータ線に高効率であるが、ガンマ線には感度が低いため、ベータ線（用）ガスモニタと言えばこの形式のガスモニタを指す。ベータ線ガスモニタには通気式電離箱の他にプラスチックシンチレーション検出器を利用したものも市販されている。これに対してガンマ線測定用にデザインされたモニタはガンマ線に対する感度が高い NaI (TI) シンチレーション検出器が多く用いられている。NaI (TI) シンチレーション検出器を用いたガンマ線ガスモニタはアルファ線やベータ線に感度はない。ダストモニタは前述のルームダストモニタと同じで、排気中に浮遊するダストをフィルタに捕集して測定するものである。検出器としては、アルファ線用に ZnS (Ag) シンチレーション検出器が、ベータ線用にはプラスチックシンチレーション検出器や GM 計数管が、ガンマ線用には NaI (TI) シンチレーション検出器が広く使われている。²²⁵Ac 及びその子孫核種はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するので、いずれのタイプのガスモニタ、ダストモニタでも対応可能である。

3) 排水中の放射能濃度の測定

排水中の濃度測定には、排気モニタと同様に中央監視装置に連結した排水モニタが広く用いられ、連続的あるいはバッチ処理によって排水の一部がサンプリングされ測定される。排水モニタにはガンマ線水モニタとベータ線水モニタとがある。ガンマ線水モニタには NaI (TI) シンチレーション検出器を利用したものが多く、波高弁別器を備えてある程度の核種が弁別できるものもある。ベータ線水モニタの多くはプラスチックシンチレーション検出器を利用している。²²⁵Ac 及びその子孫核種はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するので、いずれのタイプの排水モニタでも対応可能である。

自動モニタリングシステムを整備しなくても、多少の手間はかかるが、排水槽から測定試料をサンプリングして適切な放射線測定器で排水中の放射能濃度をマニュアル測定する方法もある。この場合の放射線測定器としては、NaI (TI) シンチレーション計数装置、液体シンチレーション計数装置、ガスフロー計数装置、GM 計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置など、設置型の計数装置が利用される。ガンマ線を測定する場合には、所定の容器に試料水を適切量採取して測定すればよいが、ベータ線測定をする場合にはベータ線の試料中における自己吸収に配慮して、蒸発乾固などの適切な処理をする必要がある。

排気・排水などの測定を行う場合には、放射線管理・測定を専門とする外部業者にその部分を委託することも可能である。ただし、病院等の管理者により組織された管理体

制における放射線安全管理責任者は、当該放射線測定を外部委託した場合においても、測定結果等の記録を保管し、管理状況を把握するとともに施設がその内容について管理責任を有するものである。

2.5.6.3. 使用場所等の線量測定

診療用放射性同位元素の使用に当たっては、管理区域内の人が常時立ち入る場所、管理区域境界、敷地の境界、居住区域等における空間線量、あるいは患者の退出時の放射線量や放射線診療従事者等の作業者の個人被ばく線量などを定期的若しくは必要に応じて測定しなければならない（2.5.3 項参照）。²²⁵Ac の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。場の空間線量については周辺線量としての 1cm 線量当量 H*（10）で、被ばく線量は個人線量当量としての 1cm 線量当量 Hp（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（TI）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（TI）シンチレーションサーベイメータが有効である。また、1 週間、3 月間などの一定期間における積算線量を評価するには、上記のサーベイメータで測定した一瞬の線量率（一般的に単位は $\mu\text{Sv/h}$ で表わされるが、実際は数~数十秒の時定数における積算線量）を基に期間中の積算線量を適切に算定すればよいが、積算線量を測定できる測定器を用いることもある。個人線量計には直接被ばく線量を表示するもの（直読式と呼ばれる。）と一定期間装着の後に読み取り装置で被ばく線量を算定するもの（パッシブ形と呼ばれる。）があり、パッシブ形のもの、一般的に個人線量測定サービス機関に依頼して被ばく線量を算定してもらう。直読式のもの、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、最近では蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネセンス線量計などが普及している。

2.5.7. 使用の場所等の制限

診療用放射性同位元素の使用は診療用放射性同位元素使用室において行うことが義務づけられており（医療法施行規則第 30 条の 14）、本剤は診療用放射性同位元素使用室での使用を原則とする。ただし、手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合はこの限りではないとされている（適切な防護措置及び汚染防止措置ⁱを講じた場合に限る。）。また、診療用放射性同位元素の使用にあたっては、貯蔵施設並びに廃棄施設を設ける必要がある（2.2.1 項、表 1 参照）。

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

これらの構造設備については、以下のとおり、医療法施行規則第 30 条の 8、9、11、12 及び関連通知である医政発 0315 第 4 号通知に、その基準が示されている。

- ① 診療用放射性同位元素使用室の基準:
医療法施行規則第 30 条の 8 (診療用放射性同位元素使用室)
- ② 貯蔵施設 (貯蔵箱) の基準:
医療法施行規則第 30 条の 9 (貯蔵施設)
- ③ 廃棄施設 (排水設備、排気設備、保管廃棄設備の基準) :
医療法施行規則第 30 条の 11 (廃棄施設)
- ④ 診療用放射性同位元素により治療を受けている患者を入院させる病室の構造設備の基準:
医療法施行規則第 30 条の 12 (放射線治療病室)

2.5.8. 排気、排水、使用場所の管理と濃度限度

放射性医薬品の使用に際しては、使用場所の放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、また、排水中又は排気中の放射性同位元素の数量及び濃度を濃度限度以下とし、放射線安全を確保する (医療法施行規則第 30 条の 22 及び 26、並びに医政発 0315 第 4 号通知第 6 (線量等の算定等) の 1~5)。

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

診療用放射性同位元素使用室など、放射性医薬品の使用にかかわる場所については、1 月を超えない期間ごとに 1 回、表面汚染、1cm 線量当量率、空気中の放射性同位元素濃度を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存しなければならない。汚染の生じるおそれのある部分は、あらかじめ吸水性のポリエチレンシート等で被覆するなど万一の汚染に対する備えを行う。汚染した場合には直ちに汚染の除去を行い、測定により確実に汚染除去が行われたかどうかを確認する。排水に関しては、排液中又は排水中の ^{225}Ac を含む使用核種の濃度と濃度限度との比の和が 1 を超えないことを測定により確認して排水する。

排気に関しても同様に、排気中又は空気中の ^{225}Ac を含む使用核種の濃度と濃度限度との比の和が 1 を超えないことを測定により確認する。放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器を用いて行うことが原則であり、計算による算出は、放射線測定器を用いて測定することが物理的に困難な場合に限定されている^{13)、16)}。

なお、排気、排水の測定にあたっては、外部の信頼しうる測定を専門の業に委託することも可能である。ただし、委託の際は、医療法第 15 条の 2 に規定する基準を遵守すること。各組織下の中での管理体制における放射線安全管理責任者は、当該放射線測定を外部委託した場合においても、得られた測定結果等によって法令が遵守されていることを確認の上でそれらの記録を保管するなど、管理状況を把握し、施設はその内容について管理する責任がある。

3. 被ばく防護

3.1. 本剤使用時の被ばく防護

本治験に用いる薬剤を取り扱う場合には、できるだけ作業時間を短くする、距離をとる、遮蔽をするなど、外部被ばく防護の3原則を守り被ばくの軽減に努める。バイアルを取り出す際にピンセット等の器具を用いる場合は、バイアルの取り落とし、作業時間が不必要に長くなるようにする等、気をつける。本剤の投与は被ばく防護のため鉛遮蔽体内で実施する。表4に遮蔽体のない本剤の取扱い時に実測された線量率を記す。

表4 遮蔽体のない本剤 (^{225}Ac を含む) のバイアルから測定された線量率*1)

バイアルからの距離	線量率 ($\mu\text{Sv/h/MBq}$)
1m	0.028
10cm	4.29
表面	63.6

*1) 治験に供する本剤は無色～微黄色澄明水溶液で、20mL バイアルで供給される。1 バイアル当たり放射能として最大投与量時 10.2MBq (検定日) を含有し、薬液の放射能濃度は約 0.85 MBq/mL である。

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

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

3.2. 投与後の汚染検査及び汚染除去

3.2.1. 本剤を使用した部屋等 (壁・床等) の汚染検査及び汚染除去

本剤による汚染の有無は、安全キャビネット内や床などについて本剤を使用した動線に沿って、放射線測定器を用いて測定し、確認すること。

^{225}Ac はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するため、2.5 項に既述した通り、作業後は ^{225}Ac の測定に有効、かつ効果的な放射線測定器を用いて周囲を測定し、表面汚染がないことを確認する。なお、使用室内での他の医薬品核種の同時調製・分注は、誤投与等を招くおそれがあり、医療の安全確保の観点からこれらの行為は極力避けること。

作業台や床面等に放射能汚染が発見された場合には、迅速に除染を行う必要がある。汚染を比較的早く発見した場合は、ペーパ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。この手順が一般的である。なお、除染作業に当たっては使用手袋の亀裂やピンホールなどに注意して、身体への二次汚染を起こさないようにすること。完全な汚染除去ができない場合は、汚染の範囲、測定値及び汚染した月日をマジックインクなどで印して、汚染している部位を明確にする。また、人が近寄らないように縄張りなどをして汚染の拡大を防ぐことも、放射線被ばく防止、汚染防止措置の適切な方法である。

3.2.2. 医療従事者の被ばく（外部被ばくと内部被ばく）

医療法施行規則第30条の18及び同第30条の27、医政発0315第4号通知第5（限度に関する事項）の1~2並びに第6（線量等の算定等）の1~5に基づき、医療従事者（放射線診療従事者等）の被ばく防止に努めなければならない。

国内治験における1回の最大投与用量は10.2 MBqであり、8週間の間隔で4回投与（最大40.8 MBqと想定）とした場合、作業時間、線源との距離の関係により、医療従事者の外部被ばく線量は表5のように算出される。なお、 ^{225}Ac の場合、図1に示すとおり壊変系列をつくり、親核種である ^{225}Ac と系列の子孫核種は放射平衡（永続平衡）の状態にある。そのため、本試算では、2.1.1項（ ^{225}Ac の物理的特性）で既述した通り、 $0.03059[\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]$ を平衡状態の ^{225}Ac に対する実効線量率定数として採用することとする。

表5 医療従事者の外部被ばく線量

作業段階	実効線量（1回当たり）			皮膚の等価線量（1回当たり）*2)			線量限度	
	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	実効線量限度（全身）	等価線量限度（皮膚）
準備	30	50	6.2×10^{-4}	30	1.0	2.39	放射線診療従事者:50mSv/年 100mSv/5年 妊娠する可能性のある女性:5mSv/3月	500mSv/年
投与	30	50	6.2×10^{-4}	30	1.0	2.39		

*2) モンテカルロシミュレーション PHITS¹⁷⁾ を用いた実効線量率定数を用いた参考値。シリンジ等の模擬として点線源から9mmの位置に厚さ1mmのアクリルを設置し、 ^{221}Fr 以降の核種は放射平衡の状態として計算した。線量換算係数はICRP Publ.116に示されているISO（等方）照射に対する皮膚の線量換算係数を使用し、男女の平均とした。

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¹⁵⁾」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¹⁸⁾）

$$E = e \times I$$

ここで、 e は実効線量係数（mSv/Bq）、 I は1週間につき吸入摂取した診療用放射性同位元素の数量（Bq）で、

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times t$$

1.2×10^6 :成人が1時間に吸入する空気の摂取量（ cm^3/h ）

C :1週間当たりの空気中平均放射能濃度（ Bq/cm^3 ）

t :作業時間/週

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

A :1日の最大使用予定数量（Bq）

V :室内の排気量（ m^3/h ）（排気量 V （ m^3/h ）で8時間/日運転するものとする）

る。)

本剤の場合、 A :10.2 MBq、飛散率:0.001、1日の室内の排気量:560 (m³/h) ×8 (h)、1週間の使用日数:1日 (本剤の使用日数)、1週間の排気設備の稼働日数:5日、作業時間 (準備+投与):約60分 (1.0 h)、 e (²²⁵Acを吸入摂取した場合の実効線量係数): 1.0×10^{-3} (mSv/Bq) とする。1週間当たりの内部被ばくによる実効線量 E (mSv) は以下の通りとなる。

$$C = A \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \text{ (h)} \times 5) = 4.55 \times 10^{-7} \text{ (Bq/cm}^3\text{)}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 1 = 5.5 \times 10^{-1} \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 1.0 \times 10^{-3} \times 5.5 \times 10^{-1} = 5.5 \times 10^{-4} \text{ (mSv)}$$

3.3. 教育研修

3.3.1. 治験での教育研修

本剤による治験は、対象となる癌患者の治療及び放射線治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切と判断される患者のみに実施されるものである。そのため、放射線安全管理を指揮・監督する責任者は、本治験に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する十分な知識を修得していることとし、責任者は他の医療従事者に対して適切な教育研修を実施すること。

3.3.2. 本剤の承認後に実施されることが望ましい教育研修

本治療を実施する場合、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する知識の修得が必要である。したがって、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者は、あらかじめ日本核医学会及び関連学会が開催する「安全取扱講習会」を受講すること。また、各医療機関においては、安全取扱講習会及び適正使用マニュアルに基づいて次の内容を含む教育研修を、安全取扱講習会を受けていない本治療に携わる医師等を実施する。なお、医療機関で実施する教育研修は、安全取扱講習会を受講した本治療の放射線安全管理責任者の下で、以下の項目について実施することを原則とする。

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

放射線安全管理責任者は、本剤による治療を実施する医師又は薬剤師に対しては、本治療を理解し、放射線の安全管理や患者への対応等についての知識を深めるための教育研修を実施しておくこと。

3.3.3. 本剤の調製に関する教育研修

²²⁵Acを用いた核医学治療の放射線安全管理に係る院内研修に加え、本剤を調製する前に、放射線安全管理責任者等及び調製を担当する医師又は薬剤師は、治験依頼者に

よる治験薬の調製に関する手順書等に基づいた薬剤調製のトレーニングを受けておく必要がある。

3.3.4. 教育研修の記録

放射線安全管理責任者は、本治験で実施した教育研修の実施記録を作成すること。実施記録は少なくとも2年間保管することとする。

3.4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について

医療法施行規則第30条の15（患者の入院制限）第1項は「病院又は診療所の管理者は、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入して治療を受けているⁱⁱ患者又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素により治療を受けているⁱⁱ患者を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。」と規定し、当該治療患者以外の第三者の被ばく低減を意図して設けられている。また、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」は「治療を受けている患者等の取扱い」を示したものとされているⁱⁱⁱ。

3.4.1. 放射性医薬品を投与された患者の退出基準について

退出基準（医薬安発第70号通知）は、治療患者のQOLの確保、及び公衆並びに介護

ⁱⁱ 「治療を受けている」とは、医政発0315第4号通知第3の11の(1)において、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具の体内への挿入又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の投与により治療を受けている患者であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えるおそれがある場合と示されている。

ⁱⁱⁱ 「治療を受けている患者等の取扱い」について、同通知の第4の3の(5)で示している。

(5) 治療を受けている患者等の取扱いについては、次のとおりであること。

放射線治療病室から一般病室等に退出させる場合には、他の患者が被ばくする実効線量が3月間につき1.3ミリシーベルト以下でなければならないこと。また、国際放射線防護委員会の勧告等に鑑み次の退出基準を示しており、それぞれの退出基準を参照し、患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。なお、診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いは「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「医薬品退出基準」という。）を、診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出に係る取扱いは「診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出及び挿入後の線源の取扱いについて」（平成30年7月10日付け医政地発0710第1号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知。以下「照射器具退出基準」という。）をそれぞれ参照し、患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。なお、規則第24条第8号の2で準用する同条第8号ハ及びニに該当する診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いについては、医薬品退出基準及び「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡）（以下「事務連絡」という。）における退出基準算定に関する資料を参考とすること。

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 :放射線治療用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^{iv}。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^vと定めた^{vi}。

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次の表に示す放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。

表6 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)}

^{iv} 公衆被ばくの線量限度:1mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60(1990年勧告)⁴⁾(1年について1mSvの実効線量。ただし特別な事情においては、定められた5年間にわたる平均が年1mSvを超えないという条件付きで、単年ではもっと高い値も容認されることがある)を採用する。なお、現在、国内法令には取り入れられていないが、新勧告のICRP Publication 103(2007年)¹⁹⁾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)²⁰⁾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。

^v 介護者の積算線量値:5mSv

介護者、志願者等に対する被ばく線量について、ICRP Publication 73(1996年)「医学における放射線の防護と安全」⁵⁾の95項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その「線量拘束値は一件当たり数mSv程度が合理的である。」と勧告している。一方、国際原子力機関(IAEA)の国際基本安全基準(1996年)⁶⁾において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関する実地的な値を勧告しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を(雇用上、又は職業上ではなく)自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはその患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、一行為当たり5mSvを超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に1mSv未満に抑制されなければならない。」と勧告している。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3 (2014年)²¹⁾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)²⁰⁾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。

^{vi}) 医薬品発第70号通知と同時に発出された事務連絡²²⁾において、当時わが国でよく用いられている放射性医薬品に係る積算γ線量(投与患者からの放射性物質の体内における推移は、核種の物理的半減期のみ考慮した場合の、線源から1mの距離における積算線量)は、放射性医薬品8核種のうち、¹³¹I(投与量1,110MBq、被ばく係数=1)が20mSvを超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02~0.28mSv(被ばく係数=1)であったことから、治療目的に使用される放射性医薬品を投与された患者についての退出基準が設定された。

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次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。

表 7 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 (μSv/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 8 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊 (アブレーション) 治療 ^{*4)}	1110 ^{*5)}
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 ^{*6)}	12.1 ^{*7)} (72.6 ^{*8)})

*4) 実施条件 : 関連学会が作成した実施要綱 (「残存甲状腺破壊を目的とした I-131 (1,110MBq) による外来治療」) に従って実施する場合に限る。

*5) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、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 (「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 9 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 1m の点における 1 センチメートル線量当量率 ($\mu\text{Sv/h}$)
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（「ルテチウムオキソドトロチド (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、ルテチウムオキソドトロチド (¹⁷⁷Lu) 注射液 1 投与当たり 7.4 GBq 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) 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容
- (3) 前項 2) の (3) に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法（以下省略）

4) 注意事項

- (1) 当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。
- (2) 患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。
- (3) 放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと。

3.4.2. 退出基準の評価に係る諸因子について

- 1) 被ばく係数^{vii)}:患者と接する時間、患者との距離及び放射線量は、外部被ばく線量の要素となる。したがって、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子とされた被ばく係数は、患者と関わりあう程度によって設定されている。

(1) 介護者に関する被ばく係数:0.5

ヨウ素-131 を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5 が合理的とする報告がある²²⁾。また、投与患者からの被ばく線量を測定したわが国の調査研究においても、当該被ばく係数は 0.5 を用いるのが適当としている²³⁾。以上より、患者の退出・帰宅後の介護者の線量評価における被ばく係数として 0.5 が採用された。

^{vii)} 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

(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²²⁾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。

3.5. 投与後の注意事項

3.5.1. 本剤投与患者の退出について

本マニュアルでは、「3.4 放射性医薬品を投与された患者の退出について」を踏まえて、本治験において本剤の投与患者を RI 管理されている施設等から実際にどのように退出させるのかの基準について解説する。医薬安発第 70 号通知の“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”の「3.退出基準 (1) から (3)」の適用に関しては、本剤を用いた国内開発において想定される最大用量レベルである 1 回当たり 10.2 MBq を 8 週間間隔で 4 回投与 (最大 40.8 MBq を想定) による治療が計画されており、患者の状態に応じて投与量や投与回数が見直される可能性もあることから、本剤を投与された患者の退出基準については、オーダーメイド治療を目指している「3.退出基準 (3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」が適切と考える。

3.5.1.1. 本剤投与患者から第三者への被ばく線量

介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量は、本剤投与患者体内の放射性物質から放出される放射線による外部被ばくと、患者の排泄物等の汚染による内部被ばくの両方からの被ばくがある。以下に第三者が被ばくする線量の複合的評価を行う。

3.5.1.2. 外部被ばく線量の評価

3.5.1.2.1. 本剤投与患者から 1 メートルにおける外部被ばくの実効線量率

本剤を投与した患者からの第三者が被ばくする外部被ばくの線量率の算出式

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

ここで、

I:算定評価点における実効線量率[$\mu\text{Sv/h}$]

A:投与患者の体内残留放射能[MBq]

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

F_a :実効線量透過率 (複数のしゃへい体がある場合は、各しゃへい体の透過率の積の値を全透過率とする)

L:線源から評価点までの距離[m]

3.5.1.2.2. 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量

本剤を投与した患者からの第三者が継続して被ばくする場合の積算実効線量の算出式

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

ここで、
 E : 第三者が被ばくする積算実効線量[μSv]
 A : 投与患者の体内残留放射能[MBq]
 T : ^{225}Ac の物理的半減期
 C : ^{225}Ac の実効線量率定数; $0.03059 [\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]$
 f_0 : 被ばく係数 (介護者; 0.5 、介護者以外の公衆人; 0.25)

3.5.1.2.3. 本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について

- 1) 本剤を投与された患者の退出・帰宅後に第三者が被ばくする積算線量の算定は、患者の体表面から 1m の距離における実効線量率により評価する。
- 2) 本剤を投与された患者体内の放射能の実態は、 ^{225}Ac の物理的半減期と本剤の体内動態を加味した実効半減期に依存する。放射性医薬品を投与された患者の体内放射能は、核種固有の物理的半減期と生体の代謝・排泄 (生物学的半減期) に依存して減少する。したがって、この両方の減少を加味した実効半減期で評価するのが実際的であるといえる。しかしながら、放射性物質の生物学的半減期は個体差が大きく、また疾病等でも変動しうる。したがって、体内残留放射能の評価にあたっては、以下のことを考慮する。
 介護者、公衆に関する評価: 個体差や疾病ごとに実効半減期が異なることから、これらの被ばくの線量評価を行う際の体内残留放射能の推定については、 ^{225}Ac の物理的半減期 (9.920 日) のみを適用し、安全側での評価を行うものとする。
- 3) 国内治験における 1 回当たりの最大投与量は 10.2 MBq であり、8 週間の間隔で 4 回投与した場合に、最大の投与量は 40.8 MBq が想定される。

3.5.1.2.4. 本剤投与患者からの介護者及び公衆の外部被ばく積算線量の試算

本剤の投与患者から 1 メートルの距離における介護者及び公衆の外部被ばくによる積算線量の推定

- 1) 介護者の被ばく
 外部被ばくの積算線量
 $= 10.2 [\text{MBq}/\text{回}] \times 0.03059 [\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}] \times 1.443 \times 9.920 [\text{d}] \times 24 [\text{h}/\text{d}] \div (1 [\text{m}])^2 \times 0.5 \times 4$
 $[\text{回}/\text{治療}]$
 $\approx 0.21439 [\text{mSv}/\text{治療}]$
 なお、
 $10.2 [\text{MBq}/\text{回}]$: 本剤の患者当たりの 1 回の最大投与量
 $0.03059 [\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]$: ^{225}Ac の実効線量率定数
 1.443 : 核種の物理的半減期から平均寿命を求めるための係数
 $9.920 [\text{d}]$: ^{225}Ac の物理的半減期
 0.5 : 介護者の被ばく係数
 $4 [\text{回}/\text{治療}]$: 治験における治療患者の最大投与回数

2) 公衆の被ばく

外部被ばくの積算線量

$$=10.2[\text{MBq/回}] \times 0.03059[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1.443 \times 9.920[\text{d}] \times 24[\text{h/d}] \div (1[\text{m}]^2 \times 0.25 \times 4 [\text{回/年間}])$$

$$\approx 0.10719 [\text{mSv/年間}]$$

なお、

0.25:公衆の被ばく係数

4 [回/年間]:治療における一治療当たりの最大投与回数

3.5.1.3. 内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、下水処理場を経て河川に流出する。本剤はほとんどが体内で代謝されると考えられるが、本剤からキレート化合物の形で分離し排泄される可能性があり、再処理後に飲料水として利用される可能性も否定できない。したがって、第三者の経口摂取による内部被ばく線量の推定にあたっては、患者に投与した放射能の全てが河川に流出され、かつ、 ^{225}Ac が水溶性の状態が存在すると仮定して試算した。なお、評価モデルとしては、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を用いた。

- 淀川水系の平均流量:およそ 4,100[G リットル/年]
- 飲料水として利用している大阪圏の人口:約 12,100 千人 (令和 2 年) ²⁴⁾
- わが国の総人口:約 126,146 千人 (令和 2 年) ²⁵⁾
- 淀川水系人口が、わが国の総人口に占める割合:9.6 % (0.096)
- わが国での NET の患者数:約 7,000[人/年]^{26)、27)}
- 保守的に全例に本剤が投与された場合の患者数:7,000[人/年]
- 大阪圏で、治療対象となる患者数: $7,000 \times 0.096 = 672$ 人 (人口比で計算)
ただし、0.096 は淀川水系人口比。さらに、10.2 MBq の本剤を患者 1 人当たり年 4 回 (当該治療当たり最大 4 回と想定しているため、最大 4 回) 投与すると仮定する。
- 大阪圏の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能量:
 $10.2 [\text{MBq/回}] \times 4 [\text{回/人}] \times 672 [\text{人}] = 27.42 [\text{GBq}]$
全ての本剤が淀川水系に排出され、これが全て水溶性の形態で存在すると仮定する。
- 河川中の本剤濃度:
- $27.42 [\text{GBq/年}] \div 4,100 [\text{G リットル/年}] = 0.0067 [\text{Bq/リットル}]$
ただし、4,100 G リットルは淀川水系の年間の平均流量。
- 公衆の、1 人当たりの年間の本剤の摂取量 (1 日 2.65 リットル飲用すると仮定) ²⁸⁾ :
 $0.0067 [\text{Bq/リットル}] \times 2.65 [\text{リットル/日}] \times 365 [\text{日/年}] = 6.48 [\text{Bq/年}]$
- 上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量:
 $6.48 [\text{Bq/年}] \times 2.4 \times 10^{-5} [\text{mSv/Bq}] = 1.5552 \times 10^{-4} [\text{mSv/年}]$
ただし、 $2.4 \times 10^{-5} [\text{mSv/Bq}]$ は、 ^{225}Ac の経口摂取による実効線量係数。
- 1 年間における内部被ばく線量の $1.5552 \times 10^{-4} \text{mSv}$ は、ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1mSv の約 0.016 % である。

3.5.1.4. 外部及び内部被ばく線量の複合的評価

介護者の被ばく線量 = $0.21439 \text{ [mSv]} + 1.5552 \times 10^{-4} \text{ [mSv]} \doteq 0.21455 \text{ [mSv]}$

公衆の被ばく線量 = $0.10719 \text{ [mSv]} + 1.5552 \times 10^{-4} \text{ [mSv]} \doteq 0.10735 \text{ [mSv]}$

このように、10.2 MBqの本剤を本治療にあたって最大4回投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量の基準（介護者: 5 mSv/件、公衆: 1 mSv/年）を下回った。したがって、この投与患者は、“放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針”の考え方に適合するので、本剤投与後は放射線治療病室への入院を必要とせず、医療機関における放射線管理されている区域等からの退出・帰宅が可能とされる。ただし、退出・帰宅を認めた場合、退出に係る所定の事項を記録し、退出後2年間保存する必要がある。また、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活等における放射線安全の確保を図る注意・指導をすることが義務付けられている。

3.5.1.5. 本剤投与患者のRI管理されている施設等からの退出に係る基準

本剤を用いたNETを対象とした治験においての本剤投与患者の退出に係る基準は、以下の条件が満たされている場合とする。

1) 治療に用いた核種: ^{225}Ac

2) 投与量: 10.2 MBq

1回の最大投与量。ただし、本治療法は患者の疾患状態に応じて、最大4回投与することが想定される。

3.5.1.6. 家族（介護者）及び公衆への外部被ばくの評価例

日常的な様々な状況における患者からの外部被ばく線量を以下の条件で算出し、表10に示した。ここでは、本剤の投与量(A)を10.2 MBq(1回当たりの最大投与量)、実効線量率定数(C)を $0.03059 \mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、物理的半減期を9.920日とした。家族(介護者)の被ばく線量は、患者から1mの距離で毎日6時間接した場合で0.027 mSv/回(最大4回投与された場合0.107 mSv)、毎日8時間同室で就寝した場合で0.036 mSv/回(最大4回投与された場合0.143 mSv)となり、物理的半減期に基づく試算においても通常の接触では公衆の許容線量である1mSv/年を超えないと見積もられる。

表10 様々な状況における患者からの外部被ばく線量の算出例

	距離 (m)	時間 (/ 日)	頻度 (/ 週)	被ばく線量 (mSv)	
				1回当たり	4回/年
家庭内で接触	1	6	7	0.027	0.107
同室での就寝	1	8	7	0.036	0.143
職場の第三者	1	8	5	0.026	0.102
通勤時の第三者	0.3	1	5	0.035	0.141

3.6. 患者・家族（介護者）への指導

本治療を受けた患者並びに家族へは臨床的な情報提供や注意を行うとともに、退出にあたって患者の家族（介護者）・公衆への本治療に伴う不要な被ばくを防止することが必要である。なお、投与された放射能による周囲への影響は、患者への身体的接触や身近での介護を行っても、家族（介護者）の外部被ばく線量は、抑制すべき線量の基準以下である。

ただし、投与後の一定期間は、長時間にわたる接触や近距離での接触は避けるように指導する。これは、医薬安発第 70 号通知で定められている投与量及び線量率による退出基準が患者との接触条件に基づいているためである。例えば、公衆の被ばくは、患者との接触条件を 1m 離れた地点で第三者が 1 年間で患者から受ける放射線被ばくの 25%（患者から 1m の距離で 1 日 6 時間接した場合に相当する）であるとしている。これを超えるような時間や近距離での接触は避けるように指導する。

したがって、以下に示す注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書を以て、投与前に説明し、第三者に対する放射線被ばく低減策や汚染防護措置に対して理解を得ておく必要がある。

3.6.1. 本剤投与後 3 日間（各投与後最初の 3 日間）の注意事項

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に多少の放射能が存在するため、以下のような注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書で説明し、理解を得る必要がある。

【日常生活での注意】

- ① 患者が出血した場合の血液は、トイレットペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ② 患者の尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、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、触れた箇所を直ちに石鹸でよく洗うこと。
- ④ 性行為は禁じる。また、投与後 5 カ月間は精子提供及び凍結保存を行わないこと。
- ⑤ 家族、配偶者、子供、公衆と長時間にわたる接触や近距離での接触をできるだけ避けること（特に小児及び妊婦との接触は最小限にすること）。
- ⑥ できるだけ毎日シャワーを浴びること。なお、入浴する場合は 1 人で最後に入浴し、入浴後は直ちに浴槽などを洗浄すること。
- ⑦ 十分な水分を摂取すること。

【洗濯物の取り扱いに関する注意】

- ① 投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時洗濯はさけること。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗い

を行うこと。

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 男性患者の排尿は座位で行うこと。
- ② 便器及び床面に糞・尿がこぼれた場合、トイレットペーパー等できれいに拭き取り、トイレに流すこと。
- ③ 使用後の便器等の洗浄水は2回流すこと。
- ④ 排尿・排便後の手は石鹸でよく洗うこと。
- 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。

3.6.2. オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する放射線安全管理

オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対しては、投与後早期（1週間を目途）では、以下の注意が必要である。

なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿バッグを取り扱う時には、バイオハザード予防に関する注意事項と同様に、使い捨て手袋を着用する。

【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意（家庭内・院内）】

- ① 尿失禁がありオムツを使用する患者においては、ビニール製のシートを使用させることも推奨されている。
- ② 患者が放射線治療病室等から退出後も導尿カテーテルを使用する場合、尿バッグ中の尿はトイレに捨て、水を2回流し、処理後はよく手を洗うこと。
- ③ 入院患者ではカテーテル蓄尿バッグは退院前に交換すること。

【オムツ・導尿カテーテル等を廃棄する場合の注意】

- ① 家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れ、内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理すること。但し、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。
- ② 院内においてオムツ等の感染性廃棄物を廃棄する場合には、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）（平成13年3月初版、平成16年3月改訂2版）」²⁹⁾を参考にすること。

3.7. 医療従事者への注意事項

本治療に携わる医療従事者は、本マニュアル及び本剤の体内動態について十分理解した上で、前述の放射線防護に関する原則を患者・家族等に分かりやすく説明すること。また、本治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使い捨ての手袋を着用する。
- (2) 患者の排泄物や血液等に触れた場合や作業後は、よく手を洗う。
- (3) 患者の排泄物や血液等で汚染された衣類等は、他の人の衣類と別に洗濯する。

4. 医療用放射性汚染物の廃棄について

^{225}Ac で汚染された物は、医療法施行規則第 30 条の 11 に規定される「医療用放射性汚染物」に該当する。医療用放射性汚染物は同施行規則第 30 条の 11 の規定に基づいた各施設の廃棄施設に保管廃棄し、同施行規則第 30 条の 14 の 2 第 1 項の規定に基づいて厚生労働省令で指定されたものに廃棄を委託することができる。現在は廃棄の委託を受ける者として、日本アイソトープ協会が唯一指定されている。日本アイソトープ協会では、医療用放射性汚染物の廃棄を各施設から受託するにあたって、RI 廃棄物の廃棄委託規約に基づいて集荷を行っている。

しかし、 ^{225}Ac の使用に伴い発生する廃棄物は、現在、日本アイソトープ協会が定常的に廃棄の委託を受けておらず、廃棄を委託するためには個別の相談が必要となるので、治験を開始する前に必ず日本アイソトープ協会に相談すること。

オムツや尿バッグなどの人体からの排泄物や血液などの付着したものは、日本アイソトープ協会では集荷できないので注意が必要である。なお、患者が使用したオムツなどの取扱いについては、関係学会が取りまとめた「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」（日本核医学会、（社）日本医学放射線学会、（社）日本放射線技術学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会）²⁹⁾を参考にすること。

参考文献

- 1) 放射性医薬品を投与された患者の退出について（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）
- 2) 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）
- 3) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol. 18, No.1-4, 1988
- 4) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol. 21, No.1-3, 1991
- 5) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol. 26, No.2, 1996
- 6) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, 1996
- 7) Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Curr Radiopharm.* 6(2):57-71, 2013
- 8) Jiang Z, Revskaya E, Fisher DR, et al. In vivo Evaluation of Free and Chelated Accelerator-produced Actinium- 225 - Radiation Dosimetry and Toxicity Results. *Curr Radiopharm.* 11(3):215-222, 2018
- 9) Song H, Hobbs RF, Vajravelu R, et al. Radioimmunotherapy of Breast Cancer Metastases with alpha-Particle Emitter 225Ac: Comparing Efficacy with 213Bi and 90Y. *Cancer Res.* 69(23):8941-8948, 2009
- 10) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 11) 電離放射線障害防止規則（昭和 47 年 9 月 30 日労働省令第 41 号）
- 12) 人事院規則 10-5（職員の放射線障害の防止）（昭和 38 年 9 月 25 日人事院規則 10-5）
- 13) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号）
- 14) 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（平成 31 年 3 月 12 日医政発 0312 第 7 号厚生労働省医政局長通知）
- 15) 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）
- 16) 排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン（(社)日本医学放射線学会、(社)日本放射線技術学会、日本核医学会、日本核医学技術学会）
http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf
- 17) T. Sato, Y. Iwamoto, S. Hashimoto, T. Ogawa, T. Furuta, S. Abe, T. Kai, Y. Matsuya, N. Matsuda, Y. Hirata, T. Sekikawa, L. Yao, P.E. Tsai, H.N. Ratliff, H. Iwase, Y. Sakaki, K. Sugihara, N. Shigyo, L. Sihver and K. Niita, Recent improvements of the Particle and Heavy Ion Transport code System - PHITS version 3.33, *J. Nucl. Sci. Technol.* 61,127-135, 2024
- 18) 医療放射線管理の実践マニュアル、日本アイソトープ協会、東京（2004）
- 19) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007
- 20) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018
- 21) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR

- Part3), 2014
- 22) 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）。
https://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf
 - 23) 越田吉郎、古賀佑彦ら。外部被曝線量に基づく¹³¹I治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について、核医学、26、591-599、1989
 - 24) 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
 - 25) 令和2年国勢調査 総務省統計局
 - 26) Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. BMC Cancer 20(1):1104, 2020
 - 27) Matsuoka S, Koizumi T, Otsuki K, et al. Epidemiological analysis of lung and mediastinal neuroendocrine neoplasms in Japan based on the national database. Cancer Epidemiol. 77:102116, 2022
 - 28) 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方法に係る技術的指針、平成11年4月
 - 29) 放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）（平成13年3月初版、平成16年3月改訂2版）、放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル（平成13年3月初版、平成16年3月改訂2版）、日本核医学会、（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/>

付録 A 放射性医薬品使用記録簿の見本

放射性医薬品使用記録簿

〇〇〇〇病院

製品名		入荷	
核種	^{225}Ac	入荷日	
総放射能		受領者	
濃度		保管廃棄	
容量		保管廃棄日	
検定日時		放射能	
製造 (Lot 番号)		担当者	
有効期限		備考	廃棄容器 No.:
会社名			

期間	届出最大使用予定数量	合計使用数量	予定数量との%
1 日	MBq	MBq	%
1 月間 (月)	MBq	MBq	—
3 月間 (月 ~ 月)	MBq	MBq	%
年間	MBq	MBq	%

	年/月/日	使用量		残量		所属	診療科	患者名	使用目的 及び備考
		MBq	mL	MBq	mL				
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									

確認者： _____ 印

付録 B 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録の見本

アクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ注射液を投与された患者の退出に関する記録の見本

退出記録表

(令和 年度-No.)

※この帳簿は最終記載日から 2 年間保存すること。

	患者名	年齢 性別	投与日時	投与量 ¹⁾	退出日時	線量率 計数率	患者等への説明内容 ²⁾	確認者	備考
1		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
2		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
3		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
4		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
5		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
6		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
7		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
8		男・女 歳	月 日 :	MBq	月 日 :	μSv/h cpm	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		

1) アクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ注射液投与後の退出に係る基準: 10.2 MBq/回を最大 4 回 (アクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアルより)

2) 被験者用の説明資料を用いて、アクチニウム-225 標識ソマトスタチンアナログ注射液を用いた治療に関する薬剤の説明及び投与前後の注意、投与後の患者の遵守事項について説明を行った場合に、をチェック (✓) する。