

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

第一版

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



## 背景

放射性塩化ラジウム ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) 注射液 (以下、本剤という) は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌治療として開発された放射性医薬品である。このような非密封放射性同位元素による内部放射線治療を RI 内用療法という。本剤の使用にあたっては、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること、また、製剤的及び臨床的特徴に基づいた適正な臨床使用とともに、放射性同位元素としての取扱いに留意することが重要である。このため、本マニュアルは、放射性同位元素としての取扱い上の注意を中心とした安全管理編及び臨床使用を中心とした臨床編の 2 部構成とし、内容の充実及び利用者の便宜を図った。

すなわち安全管理編は、本剤の公共の被ばく防止等の放射線取扱いに関し、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号) を始めとする本邦独自の関連法規及び ICRP 等の国際勧告に基づき、放射性医薬品としての安全管理に関する遵守事項の徹底を図るために作成された。

また、臨床編は、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌等の治療用放射性医薬品に関し、本邦及び海外の適正使用ガイドラインを参考に、上記「放射性医薬品を投与された患者の退出について」及び本剤の添付文書における「使用上の注意」を基に作成された。

本剤の臨床使用に関し、医療従事者が本剤の特性及び関連法令に精通し、多くの医療分野の関係者の総合的な協議・協力によるチーム医療により患者への最大の利益がもたらされること、また、家族・介護者及び一般公衆の安全性が確保されるために、本マニュアルが活用されることが望まれる。

なお、本マニュアルは、平成 22 年度厚生労働科学研究助成補助金・地域医療基盤開発推進研究事業「医療放射線防護に関する研究」及び Ra-223 適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループにより検討後、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、日本アイソトープ協会医学・薬学部会アイソトープ内用療法専門委員会の協同で作成された。



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  
—安全管理編—



## 目 次

1	安全管理の目的	1
2	本剤を用いるRI内用療法の実施病院等における組織的取組み	2
2.1	本治療を実施する病院等の構造設備等に関する要件	2
2.2	本治療を実施する病院等における安全管理体制について	2
2.3	本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件	3
3	Ra-223の特性	4
3.1	Ra-223の放射性壊変	4
3.2	Ra-223及びRn-219等の物理的性質	4
4	本剤を臨床使用する場合の規制法令	6
4.1	診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	7
4.2	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	7
4.3	使用の場所等の制限	8
5	本剤を投与された患者の退出について	8
5.1	退出基準について	9
5.2	患者以外の第三者の被ばく線量について	13
5.3	患者・家族（介護者）に対する注意事項	17
5.4	本剤投与後の患者に関する注意事項	18
6	医療法に基づく届出等に係る手続きについて	19
6.1	診療用放射性同位元素の使用に係る届出事項等について	20
6.2	診療用放射性同位元素の使用数量の届出	21
6.3	診療用放射性同位元素の使用に係る構造設備等の基準の適合性に関する 書面の作成	22
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	23
7.1	使用記録簿等による管理	23
7.2	放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録	25
8	放射線の測定	25
8.1	Ra-223放射線測定に際しての一般的留意事項	25
8.2	アルファ線、ベータ線及びガンマ線の測定上の特徴	26
8.3	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	28

9	教育研修	33
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	33
10	放射線診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	33
10.1	本剤の取扱いに係る放射線防護対策	33
10.2	放射線診療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）	37
10.3	放射線診療従事者の注意事項に関する指導・説明について	38
11	医療用放射性汚染物（Ra-223により汚染された物）の廃棄について	39
12	参考文献	40
	用語集	42



## 1 安全管理の目的

安全管理編は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療に有効な治療薬である放射性塩化ラジウム ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) 注射液 (以下、本剤という) の適用にあたり、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 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知<sup>1)</sup>により改正された平成 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。以下、医薬安発第 70 号通知という) を確実に遵守し、本剤の安全取扱いを確保することを目的として取りまとめた。

この低侵襲的で良質な、本剤を用いた骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療(以下、本治療という) が広く普及するために、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はなく、一般公衆にも十分に配慮することが重要である。

本マニュアルは、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告等<sup>2-8)</sup>の趣旨も取り入れている。したがって、本治療を実施する病院又は診療所(以下、病院等という)においては、本マニュアルに従って放射線安全確保について留意する必要がある。他方、本剤はこれまで医療機関で扱ったことのないアルファ線放出の放射性同位元素であることが従来の治療用放射性医薬品とは異なる。それ故に、本治療を実施する病院等は、Ra-223 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。これらを踏まえて、本マニュアルの安全管理編では次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、本治療を実施する病院等は、国民の放射線安全を確保するために実施施設の基準に関して次の項目について満たしている必要がある。

- ① 本治療を実施する病院等は、関係法令に定める施設基準を満たし、かつ、法令上の使用に係る申請を終えていること。
- ② 本治療を実施する病院等には、放射性医薬品等の放射線取扱いについて所定の研修を受け、十分な知識・経験を持つ医師及び診療放射線技師が常勤しており、かつ、泌尿器の腫瘍に関する治療について十分な知識・経験を持つ医師が勤務していること。
- ③ 本治療に関する放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者は、本マニュアルに規定する所定の教育・講習を受講していること。

なお、本治療を実施する場合の臨床上の留意点については、本マニュアルの臨

床編を参照すること。

また、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（医薬安発第 70 号通知）<sup>9)</sup>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。本マニュアルは、関係学会により承認されたものであり、同指針に定めるガイドライン等として扱う。

本マニュアルの安全管理編は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療に本剤を用いる場合を想定して取りまとめられたものであるが、放射線安全取扱いに共通する基本事項が十分に含まれていることから、今後、放射性塩化ラジウム（ $^{223}\text{RaCl}_2$ ）注射液を用いて実施される他の治療においても、本マニュアルの安全管理編を適用する。ただし、それぞれの治療において投与対象とされる患者の特性や、用法・用量などを勘案し、適宜、取扱い方法や遵守項目の見直しを行うこと。

## 2 本剤を用いる RI 内用療法の実施病院等における組織的取組み

本治療は、本剤の特殊性に鑑みて、実施病院等の医師、放射性医薬品の取扱い及び放射線安全管理等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医療関係者によるチーム医療により達成される。そのため、本治療の実施病院等では、本項の 2.1 から 2.3 に掲げた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に関する要件

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則第 30 条の 8、同第 30 条の 9 及び同第 30 条の 11 に規定する使用室等の構造設備等が、同第 30 条の 13～第 30 条の 26 に規定する基準に適合していることを、所管の都道府県知事等から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について

本治療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に対して、あらかじめ日本核医学会及び関連学会が主催する「塩化ラジウム（ $\text{Ra-223}$ ）注射液を用いた RI 内用療法における適正使用に関する安全取扱講習会」（以下、安全取扱講習会という）を受講させなければならない。また、

本治療は、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の中に組み込まれた“Ra-223 注射液を用いる RI 内用療法”の実施体制により行うこと。

### **2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割**

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を取得したと認定された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を指名すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療に携わる医師等に対して教育を実施させるとともに、本治療の指揮・監督に当たるものとする。

### **2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割**

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を取得したと認定された診療放射線技師又は看護師等の中から病院等の状況に応じて放射線安全管理担当者を 1 名以上指名すること。当該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、本治療に係る医療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ものとする。

## **2.3 本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件**

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) 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤を投与することにより治療する場合。
- (2) 患者・家族（介護者）に対して事前に放射線安全管理に関する専門的知識を有する者から本治療上の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（介護者）により説明内容について実施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) 患者自身が自主的判断や行動等の生活を営むことができること。
- (5) 本剤の投与後 2～3 日間は、患者と小児及び妊婦との接触は必要最小限にすること。

### 3 Ra-223 の特性

#### 3.1 Ra-223 の放射性壊変

ラジウム-223 (Ra-223) の主な放射性壊変系列を図 1 に示す。

Ra-223 の放射性壊変は、比較的短い物理的半減期による 4 つのアルファ壊変と 2 つのベータ壊変を経て安定同位体鉛-207 (Pb-207) に至る。また、Ra-223 の放射性壊変系列ではアルファ線又はベータ線に付随してガンマ線も放出する。

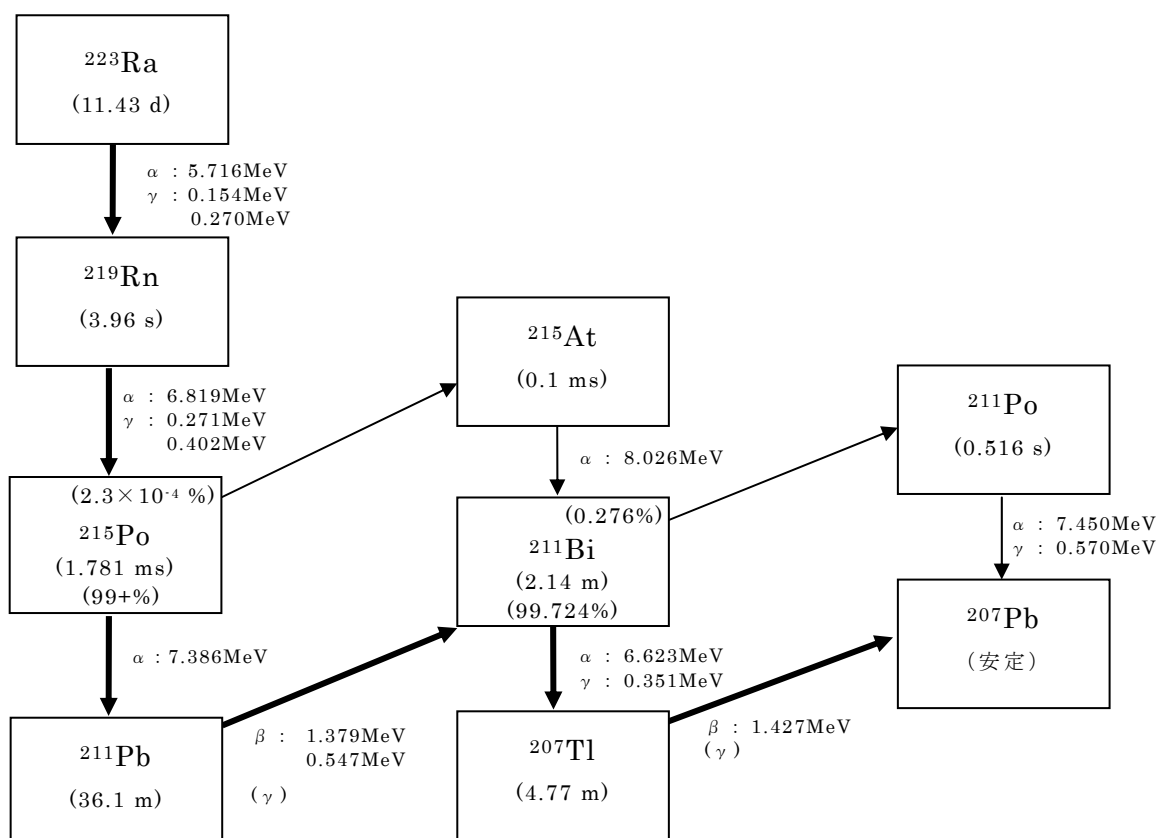


図 1 Ra-223 の放射性壊変

[アイソトープ手帳 (11 版), (社) 日本アイソトープ協会, 2011 年より抜粋]

#### 3.2 Ra-223 及び Rn-219 等の物理的性質

Ra-223 はアルファ壊変により希ガス元素のラドン-219 (Rn-219) を生じるが、注射液からの Rn-219 の揮散性について考察する。

ラドンは希ガス中最も重い元素である。また、Rn-219 は自然界に多く存在する Rn-222 の放射性同位体で、ラドンとしての特性は同じである。国際化学物質

安全性カード（ICSC 番号 1322）には Rn-222 の沸点： $-62^{\circ}\text{C}$ 、融点： $-71^{\circ}\text{C}$ 、密度： $9.73\text{g/L}$  と記載されている。また、 $25^{\circ}\text{C}$  の水に対するラドンの溶解度は  $100\text{mL}$  中に  $22.68\text{mL}$  ( $0.2268\text{mL/mL}$ )<sup>10)</sup> で、水に対する溶解度は、同じ希ガス元素のキセノンやクリプトンに比べて高く、また、酸素と比較しても高い。

### 3.2.1 本剤中の Rn-219 の存在量

1 MBq の本剤中の Rn-219 の存在量 ( $M$ ) は次のように算出できる。

Ra-223 と Rn-219 の物理的半減期は、それぞれ 11.43 日と 3.96 秒である (図 1)。このように、親核種の物理的半減期が子孫核種に比べて著しく長い放射平衡は永続平衡と定義され、次式の関係が成り立つ。

$$\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2 \quad (1)$$

$$A_1 = A_2 \quad (2)$$

$$N_1/T_1 = N_2/T_2 \quad (3)$$

ここで、

$$\lambda_1: \text{親核種の壊変定数} = 0.693/T_1$$

$$\lambda_2: \text{子孫核種の壊変定数} = 0.693/T_2$$

$N_1$  又は  $N_2$ : 永続平衡における親核種又は子孫核種の原子数

$A_1$  又は  $A_2$ : 時間  $t$  における親核種又は子孫核種の放射能

$T_1$  又は  $T_2$ : 親核種又は子孫核種の物理的半減期

Ra-223 1 MBq の放射平衡における Rn-219 の原子数は式 (1) ~ (3) を変形した式 (4) により算定される。

$$A_1 = \lambda_2 N_2, \quad N_2 = A_1/\lambda_2, \quad N_2 = A_1 \times T_2/0.693 \quad (4)$$

$$N_2 = 1 \times 10^6 \times (3.96/0.693) = 5.71 \times 10^6 \text{ [個]}$$

また、理想状態における Rn-219 の  $5.71 \times 10^6$  [個] の体積は、

$$\begin{aligned} M &= (5.71 \times 10^6 \text{ [個]} \div 6.02 \times 10^{23} \text{ [個/mol]}) \times 22.4 \text{ [L/mol]} \times 1000 \text{ [mL/L]} \\ &= 2.13 \times 10^{-13} \text{ [mL]} \end{aligned}$$

なお、

$6.02 \times 10^{23}$  [個/mol]: Rn-219 の 1 モル当たりの分子数 (アボガドロ数)

$22.4$  [L/mol]: 理想状態における Rn-219 の 1 モル当たりの体積。

このように、放射平衡状態における Ra-223 1 MBq 当たりの Rn-219 の体積は  $2.13 \times 10^{-13}$  mL と計算された。この数量は、 $25^{\circ}\text{C}$  の水に対する Ra-223 の溶解度、 $0.2268 \text{ mL/mL}$  の  $1.1 \times 10^{12}$  分の 1 である。したがって、Rn-219 ガスは、注射液中に完全に溶解していると結論される。また、注射液から Rn-219 ガスが揮散する可能性について、液面から気化した空気を 3 時間水及びチャコールに吸引捕集し、水及びチャコール中のガンマ線測定を行ったところ、バックグラウンド程度

であり、ほとんど揮散しないと考えられる。一方、Rn-219の子孫核種ポロニウム-215 (Po-215) については、ポロニウムの原子価は通常+4 価が安定で、酸化物の形で存在する。したがって、本剤は強制的に振とうなどを行わない限り、通常の使用状態では Ra-223 及びその子孫核種は、注射液中に溶解した状態で存在し、大気中へ揮散する可能性は少ないと思われる。以上のことから、Ra-223の子孫核種である Rn-219 の性質を考慮に入れても、本剤の取扱いに関して、医療法に基づく濃度限度等の評価で用いられている液体又は固体の飛散率 0.001<sup>11)</sup>が適用可能と結論される。

### 3.2.2 Ra-223 及び子孫核種の体内挙動

ラジウム元素は、周期表でカルシウムと同じくアルカリ土類金属に属する。それ故、生体内ではカルシウムと類似の挙動をとり、投与した Ra-223 の大部分が骨転移患部を含む骨組織に集積する。骨に集積した Ra-223 は 11.43 日の物理的半減期で Rn-219 に壊変するが、この Rn-219 は図 1 のように 3.96 秒と極めて短い物理的半減期で Po-215 に壊変する。この Rn-219 の物理的半減期 3.96 秒は、溶液から離脱する Rn-219 の拡散時間に比べて短い。一方、ポロニウム元素は多くの組織・臓器に強固に沈着する性質を有している。したがって、Ra-223 が沈着した骨に子孫核種 Po-215 として留まり安定同位体である Pb-207 に至ると予想される。また、これらのことは Ra-223 を投与した動物の骨からの *in vitro* の溶出試験において、放射性子孫核種の水溶液への溶出は微量で数パーセント以下とする結果<sup>12)</sup>からも裏付けられる。以上により、投与された Ra-223 及び子孫核種の大部分は骨組織に長期間留まり<sup>13)</sup>、呼気への排泄は比較的少ないと推察される。

## 4 本剤を臨床使用する場合の規制法令

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（以下、薬機法という）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に規制を受ける放射線障害防止関連の法令を次に示す。

- ① 医療法<sup>2)</sup>（医療法施行規則<sup>14)</sup>）：厚生労働省
- ② 薬機法：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 臨床検査技師等に関する法律：厚生労働省
- ⑦ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則<sup>15)</sup>（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 10-5<sup>16)</sup>)：人事院

本剤は、原子力規制庁所管の「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律 (以下、障害防止法という)」施行令第 1 条第 1 項第 2 号の規定 (「薬機法第 2 条第 1 項に規定する医薬品及びその原料又は材料であって同法第 13 条第 1 項の許可を受けた製造所に存するもの」) により、障害防止法の規制から除外されるので、医療法施行規則第 24 条第 1 項第 8 号に規定する「診療用放射性同位元素」として単独規制される<sup>14,17)</sup>。本剤を使用する病院等においては、医療法の届出だけで使用可能である。

#### 4.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準 (付録 a 参照)

本剤等の診療用放射性同位元素を診療の用 (以下、核医学診療という) 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等を備えていなければならない。

#### 4.2 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、4.1 項に掲げる各使用室等の構造設備が、表 1 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 1 診療用放射性同位元素使用室等の濃度限度等の基準

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)
管理区域*4)における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"><li>外部放射線の実効線量*5)：3 月間につき 1.3 mSv</li><li>空气中的放射性同位元素 (以下、RI という) の濃度*5)：3 月間の平均濃度が空气中における RI の濃度限度の 1/10</li><li>RI によって汚染された物の表面密度*5)：表面密度限度の 10 分の 1 (アルファ線を放出する RI ; 0.4 Bq/cm<sup>2</sup>、アルファ線を放出しない RI ; 4 Bq/cm<sup>2</sup>)</li></ul>
RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所*1-3)における線量及び濃度	<ul style="list-style-type: none"><li>画壁等の外側における実効線量：1 週間につき 1 mSv 以下</li><li>空气中的 RI 濃度：1 週間の平均濃度が空气中的 RI</li></ul>

使用室等	医 療 法
	の濃度限度*5) ・ RI によって汚染された物の表面密度*5)：表面密度限度（アルファ線を放出する RI； 4 Bq/cm <sup>2</sup> 、アルファ線を放出しない RI； 40 Bq/cm <sup>2</sup> ）
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）*6)	実効線量が 3 月間につき 250 μ Sv*5)を超えない
入院患者の被ばく線量*7)	実効線量が 3 月間につき 1.3 mSv 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 16：管理区域

\*5) 医療法施行規則第 30 条の 26：濃度限度等

\*6) 医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護

\*7) 医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

#### 4.3 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以外で使用してはならない。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、又は適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた上で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<sup>注 4-1)</sup>。

---

注 4-1) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医薬発第 188 号（平成 13 年 3 月 12 日厚生労働省医薬局長通知）<sup>11)</sup>（以下、医薬発第 188 号通知という）第二 個別事項（四） 管理義務に関する事項 1. (11) に具体的に記載されている。

---

#### 5 本剤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 項で、「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<sup>注 5-1)</sup>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への被ばくの低減を意図している。他方、同条文中のただし書きで、「適切な防護



措置及び汚染防止措置<sup>注 5-2)</sup>を講じた場合にあっては、この限りでない」として、一定の放射線防護が確保された場合は、治療患者等の QOL が考慮され、必ずしも当該放射線治療病室への入院を義務づけるものではないとしている。これが、“放射性医薬品を投与された患者の退出について”の安全指針の趣旨である。

---

注 5-1) 「治療を受けている」とは、医薬発第 188 号通知において、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入し又は治療目的の診療用放射性同位元素（放射性医薬品及び放射性治療薬（薬機法第 2 条第 17 項に規定する治療の対象とされる薬物））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放射線治療を受けている患者であって、当該放射線治療を受けている患者以外の患者への放射線の被ばく線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルを超えるおそれがある場合と示されている。

注 5-2) ただし書きの「適切な防護措置及び汚染防止措置」については、同通知のア) からウ) で具体的に示している。

ア) 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あること。

イ) 診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を体内に挿入して治療を受けている患者から当該診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具が脱落した場合等に伴う適切な措置を講ずること。

ウ) 放射性医薬品を投与された患者に対しては、放射線治療病室等からの退出に際し、医薬安発第 70 号通知の退出基準に係る患者およ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。

---

## 5.1 退出基準について

退出基準（医薬安発第 70 号通知）は、放射性医薬品により治療を受けている患者の QOL の確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出された。これは医療法施行規則第 30 条の 15 第 1 項に規定する“ただし書き”の解釈として通知されたものであり、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等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：「抑制すべき線量の基準」として安全基準を設けて、公衆は、1 年間につき 1 ミリシーベルト<sup>注 5-3)</sup>、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（1 患者）あたり 5 ミリシーベルト<sup>注 5-4)</sup>と定めた<sup>注 5-5)</sup>。

具体的には次の（１）から（３）の何れかに該当する場合、当該治療患者の退出・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。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から１メートル点における被ばく係数 0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

**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、患者の呼気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。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から１メートルの点における被ばく係数 0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算出したものである。

**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 ( $\mu$ Sv/h)
ヨウ素-131	30*)

\*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。

ア 各患者の状態にあわせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から１メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量が 5 ミリシーベルト、公衆については 1 ミリシーベルトを超えない場合とする。

イ この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

**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 <sup>*1)</sup>	1110 <sup>*2)</sup>
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 <sup>*3)</sup>	12.1 <sup>*4)</sup> (72.6 <sup>*5)</sup> )

\*1) 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。

\*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、患者の呼気とともに排出されたヨウ素-131 を第三者が吸入されたことによる内部被ばく線量を加算して導かれたもの。

\*3) 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。

\*4) 1 投与当たりの最大投与量。

\*5) 1 治療当たりの最大投与量。

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、放射線関連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。

---

注 5-3) 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<sup>4)</sup>（1年について1 mSv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1 mSv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）<sup>18)</sup>に記載されている値も1990年勧告を踏襲している。

注 5-4) 介護者の積算線量値：5 mSv

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」<sup>5)</sup>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）<sup>7)</sup>において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関する実際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5 mSv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1 mSv未満に抑制されなければならない。」と勧告している。

注 5-5) 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）<sup>19)</sup>において、当時わが国で頻度高く用いられている放射性医薬品に係る積算  $\gamma$  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1 m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1,110 MBq、被ばく係数=1）のみが20 mSvを超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02~0.28 mSv（被ばく係数=1）と算出されたことから、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。

---

### 5.1.1 退出基準の評価に係る諸因子について

1) 被ばく係数<sup>注 5-6)</sup>：患者（線源）との距離及び接する時間は、外部被ばく線量の要因となる。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、患者との関わりあいの程度によって設定されている。

#### (1) 介護者に対する被ばく係数：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<sup>20)</sup>。また、被ばく線量を測定した我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<sup>21)</sup>。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<sup>20)</sup>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 5-6) 被ばく係数：着目核種の点線源（この場合は患者）から1 mの距離の場所に無限時間（核種が全て壊変するまでの時間）滞在したときの積算線量と、実際に第三者が患者から受けると推定される積算線量との比。

---

## 5.2 患者以外の第三者の被ばく線量について

投与患者から患者以外の者が被ばくする外部放射線の線量は、次式で算出される。

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

ここで、 $I$ ：算定評価点における実効線量（ $\mu\text{Sv}$ ）、 $A$ ：放射能（MBq）、 $C$ ：線源核種の実効線量率定数（ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ）、 $F_a$ ：遮へい体を用いた場合の実効線量透過率（複数の遮へい体がある場合は、各遮へい体の透過率の積の値を全透過率とする）、 $t$ ：使用時間（h）、 $L$ ：線源から計算点までの距離（m）。

Ra-223の実効線量率定数（ $C$ ）は、表2に示すように、Ra-223の放射平衡状態を想定した合算値を用いる。なお、患者体内のRa-223からのガンマ線等による外部放射線の評価は、Ra-223の投与放射能の全てが排泄されず放射平衡の状態

で患者体内に存在し、最も長い物理的半減期に従って減少すると仮定して試算した。

本剤を投与して治療を受ける患者から第三者が被ばくする積算線量は、外部被ばくと内部被ばくの積算線量で評価する。

**表 2 放射平衡状態における Ra-223 の実効線量率定数**

(核種ごとの実効線量率定数：アイソトープ手帳 11 版による)

核 種	実効線量率定数 (10keV 以上) ( $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
Ra-223 及び平衡状態の Rn-219	0.0294
Po-215	2.51E-05
Pb-211	0.00882
Bi-211	0.00683
Tl-207	3.09E-04
合 計	0.0454 <sup>*)</sup>

\*) Ra-223 及び子孫核種の実効線量率定数の合計値は 0.0454。この値は、At-215 と Po-211 (図 1 参照) の関与は考慮していない。At-215 (壊変の割合：1%) と Po-211 (壊変の割合：0.27%) の当該放射平衡状態における全核種の実効線量率定数の合計への寄与は、当該実効線量率定数の  $3 \times 10^{-6}$  倍である。したがって、本ガイドラインでは、放射平衡状態における Ra-223 及び子孫核種の実効線量率定数は、Ra-223/Rn-219 と Po-215、Pb-211、Bi-211 及び Tl-207 の合計値とした。

### 5.2.1 本剤の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評価

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は次の通り求める。

#### 1) 介護者の被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 3.85 [\text{MBq/回}] \times 0.0454 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \\ &\quad \times 1.443 \times 24 [\text{h/d}] \times 11.43 [\text{d}] \times 0.5 \times 6 [\text{回/治療}] \\ &= 207.6 [\mu\text{Sv/治療}] \quad \text{注 5-7)} \end{aligned}$$

なお、

3.85 [MBq/回]：本剤の患者当たりの 1 回の平均投与量

0.5：介護者の被ばく係数

0.0454 [ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ]：放射平衡状態における Ra-223 の実効線量率定数

11.43 [d]：Ra-223 の物理的半減期

6[回/治療]：治療患者の投与回数

2) 公衆被ばく

$$\begin{aligned} \text{外部被ばくの積算線量} &= 3.85 \text{ [MBq/回]} \times 0.0454 \text{ [}\mu\text{ Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}\text{]} \\ &\quad \times 1.443 \times 24 \text{ [h/d]} \times 11.43 \text{ [d]} \times 0.25 \times 6 \text{ [回/治療]} \\ &= 103.8 \text{ [}\mu\text{ Sv/治療]} \end{aligned}$$

なお、

0.25：公衆の被ばく係数

---

注 5-7) 本剤の用法・用量が体重 1kg あたり 55 kBq により 4 週間間隔で最大 6 回投与であること。平成 24 年「国民健康・栄養調査」において、20 歳以上の成人の平均体重が  $65.9 \pm 10.8$  (標準偏差) kg (平成 24 年「国民健康・栄養調査」) に基づき、本マニュアルでは、投与患者の体重を 70kg と仮定し、本剤の投与放射能を、1 回につき 3.85 MBq ( $55 \text{ kBq/kg} \times 70 \text{ kg}/1000[\text{kBq/MBq}] = 3.85 \text{ MBq}$ ) とした。NIST 標準に基づく表示については、臨床編 p19 脚注 1 参照のこと。

---

### 5.2.2 本剤の投与患者からの介護者及び公衆の内部被ばく線量の評価

1) 評価モデルを用いた内部被ばく線量の推定

本剤を投与された患者の排泄物は、下水処理場を経て河川水に流出する。患者から排泄された Ra-223 の大部分は、ラジウムの化学的性質を考慮すると不溶性の化合物で存在すると推定される。しかしキレート物質などが混入した結果として、可溶性の形で存在する可能性も否定できない。したがって、第三者の経口摂取による内部被ばく線量の推定にあたっては、投与量の全てが河川に排出され、かつ、Ra-223 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が高い淀川水系を用いた。

- ・ 淀川水系の平均流量はおよそ 4.1 [TL/年]
- ・ 飲料水として利用している大阪圏の人口：約 1,280 万人 (大阪府+奈良県+和歌山県+1/2 兵庫県)
- ・ 我が国の総人口：約 12,500 万人 (平成 7 年)
- ・ 大阪圏の人口が、我が国の総人口に占める割合：10.2%
- ・ 我が国の前立腺癌による骨転移が予想される患者数 (2015～2019 年)：12,152 [人/年]
- ・ 上記のうち、本剤の投与患者を 3～4 割と推定  
→  $12,152 \text{ [人/年]} \times 0.4 \div 4,800 \text{ [人/年]}$
- ・ 大阪圏で治療対象となる患者数：  $4,800 \text{ [人/年]} \times 0.102 \div 490 \text{ [人/年]}$  (人口比で計算)

患者 1 人に対する Ra-223 の投与放射能が 3.85MBq、投与回数年間 6 回と仮定する。

- ・ 大阪圏の Ra-223 の総投与放射量： $3.85 \text{ [MBq/回]} \times 6 \text{ [回/人]} \times 490 \text{ [人/年]} = 11.32 \text{ [GBq/年]}$

投与量の全 Ra-223 が淀川水系に排出され、その Ra-223 の全てが水溶性で存在すると仮定する。

- ・ 河川水中の Ra-223 濃度： $0.01132 \text{ [TBq/年]} \div 4.1 \text{ [TL/年]} = 2.76 \times 10^{-3} \text{ [Bq/L]}$
- ・ 一般公衆の、1 人当たりの年間の Ra-223 の摂取量（1 日 2 リットルの水を飲用すると仮定<sup>23)</sup>）： $2.76 \times 10^{-3} \text{ [Bq/L]} \times 2 \text{ [L/日]} \times 365 \text{ [日/年]} = 2.02 \text{ [Bq/年]}$
- ・ 1 年間の内部被ばく線量の試算： $2.02 \text{ [Bq/年]} \times 1 \times 10^{-4} \text{ [mSv/Bq]} = 2.02 \times 10^{-4} \text{ [mSv/年]} \div 0.20 \text{ [}\mu \text{ Sv/年]}$

ただし、 $1 \times 10^{-4} \text{ [mSv/Bq]}$ は、Ra-223 を経口摂取した場合の実効線量係数<sup>22)</sup>

- ・ 1 年間における内部被ばく線量の  $0.20 \mu \text{ Sv}$  は、ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1 mSv の 5000 分の 1 である。

## 2) 第三者の摂取係数を用いた内部被ばく線量の推定

一方、投与された患者からの放射能汚染に起因する、第三者への内部被ばくについての評価法が試みられている。それによると、第三者の汚染による体内被ばくは、患者に対する投与放射能の  $10^6$  分の 1 以下と推定している<sup>24)</sup>。

それにより、患者以外の第三者の内部被ばく線量を算定した。結果は以下の通りである。

- ・ 内部被ばく線量の試算： $3.85 \text{ [MBq/回]} \times 10^6 \text{ [Bq/MBq]} \times 10^{-5} \times 1 \times 10^{-4} \text{ [mSv/Bq]} \times 6 \text{ [回/治療]} \times 10^3 \text{ [}\mu \text{ Sv/mSv]} = 23.1 \text{ [}\mu \text{ Sv/治療]}$

ただし、

$10^{-5}$ ：NUREG-1556 が想定している、患者の投与放射能に対する第三者の摂取係数<sup>24)</sup>

上記の通り第三者の汚染による体内被ばくは、患者に対する投与放射能の  $10^6$  分の 1 以下と推定されているが、計算では  $10^5$  が用いられている。

$1 \times 10^{-4} \text{ [mSv/Bq]}$ ：Ra-223 を経口摂取した場合の実効線量係数<sup>22)</sup>

- ・ 1 治療患者による第三者の内部被ばく線量の  $23.1 \mu \text{ Sv}$  は、公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1 mSv の 44 分の 1 である。

本剤を投与された患者が、投与後直ちに帰宅した場合の、第三者が被ばくする内部被ばく算定評価のうち、安全側で評価されている後者の  $23.1 \mu \text{ Sv}$  を、複合評価に対する内部被ばく線量の根拠とする。



### 5.2.3 本剤の投与患者からの介護者及び公衆の外部被ばくと内部被ばく線量の複合評価

介護者の被ばく線量 =  $207.6 [\mu \text{ Sv}] + 23.1 [\mu \text{ Sv}] = 230.7 [\mu \text{ Sv}]$

公衆の被ばく線量 =  $103.8 [\mu \text{ Sv}] + 23.1 [\mu \text{ Sv}] = 126.9 [\mu \text{ Sv}]$

このように、3.85 MBq の本剤を投与された患者から介護者及び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（介護者：5 mSv/件、公衆：1 mSv/年）を下回った。同様に計算を行った場合、患者体重 550kg（投与放射能として 30.25MBq）までであれば、介護者及び公衆の被ばく線量は、それぞれ 5 mSv 及び 1 mSv を超えないものと算出される。一方、本剤の 1 バイアルあたりの表示量は 6.16MBq/5.6mL であり、1 バイアル中の放射エネルギーは、体重約 110kg の患者の 1 回分の投与量に該当する。本剤については 1 人の患者に対して通常 2 バイアルまでの投与が想定されているが、体重 220kg（投与放射能として 1 回 12.1MBq）の患者を想定することにより、本邦における大多数の患者に適用可能であると考えられる。この場合、1 回の投与量が 12.1MBq 以下であれば、本剤を投与された患者の退出基準を満たすものとみなされる。したがって、この投与患者は、退出に関する安全指針に適合するので、本剤の投与後直ちに RI 管理されている施設等からの退出・帰宅が可能とされる。

ただし、退出・帰宅を認めた場合、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されている。したがって、家族及び患者に対して説明し、同意したことを示す記録の保管が必要となる。

### 5.3 患者・家族（介護者）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性物質が存在することがある。したがって、5.3.1 に例示した注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書をもって、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止措置に対して理解を得ておく必要がある。

#### 5.3.1 本剤の投与後 1 週間（各投与後の最初の 1 週間）の注意事項

##### 【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る場合は、ゴム製の使い捨て手袋を装着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けんでよく洗うこと。

- ④ 性行為は控えること。
- ⑤ 本剤の投与後 2～3 日間は、患者と小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
- ⑥ 患者の入浴は、その日の最後に行うことが望ましい。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。

**【洗濯物の取扱いに関する注意】**

投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の家族等の衣類とは別に行うこと。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すること。

**【排尿・排便・嘔吐時の注意】**

- ① 男性患者においても排尿は座位で行うこと。
- ② 使用後の便器等の洗浄水は 2 回程度流すこと。
- ③ 便器や床面等に糞・尿がこぼれて汚した場合は、トイレトペーパー等によく拭き取り、拭いたペーパーはトイレに流すこと。
- ④ 排尿・排便後の手は、石けんでよく洗うこと。
- ⑤ 患者の排泄物、嘔吐物等が手や皮膚に触れた場合は、速やかに石けんで洗って、十分水洗すること。

#### **5.4 本剤投与後の患者に関する注意事項**

本剤は投与後 1 週間以内で投与量の約 63%は糞を介して体外へ排出される。日本人の骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第 I 相試験において、本剤の単回投与 72 時間後の累積糞便中排泄率の平均値は 64%、本剤の単回投与 48 時間後の累積尿中排泄率の平均値は 0.9%であった。

##### **5.4.1 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、投与後初期（1 週間を目途）は、以下の注意が必要である。

なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿パックを取り扱う時は、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 導尿カテーテルを使用する場合の尿パック中の尿は、トイレに捨て、洗浄水を 2 回程度流して、処理後はよく手を洗うこと。
- ③ 入院患者のカテーテル蓄尿パック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 投与された **Ra-223** の多くは糞便中に移行するため、家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れて、糞等の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。
- ② 病院等で使用したオムツ等を感染性廃棄物として処理する場合は、「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)」<sup>25)</sup>を参考に(本編第 11 項参照)。

## 6 医療法に基づく届出等に係る手続きについて

病院等で本剤を使用する場合、医療法施行規則第 24 条第 8 号に、診療用放射性同位元素の使用に係る医療法第 15 条第 3 項について、あらかじめ、「医療法施行規則第 28 条第 1 項第 1 号から第 5 号に掲げる事項を記載した届出書を提出することによって行うものとする」と定めている<sup>注 6-1)</sup>。この場合、診療用放射性同位元素使用室<sup>注 6-2)</sup>、貯蔵施設<sup>注 6-3)</sup>、廃棄施設<sup>注 6-4)</sup>及び管理区域の境界<sup>注 6-5)</sup>等<sup>注 6-6)</sup>の構造設備等に関する濃度限度等の基準<sup>注 6-7)</sup>は、空間放射線量、空気中の濃度に係る基準に適合及び適合する能力等を備えていなければならない。また、放射線治療病室<sup>注 6-8)</sup>を設ける、又は設けている場合も同様に、当該治療病室の構造設備に係る濃度限度等の基準<sup>注 6-9)</sup>に適合する必要がある。以上のように、法で定めている構造設備等の基準に適合している旨を記載した届出書を所管の保健所等に申請して使用が認められる必要がある。

なお、診療用放射性同位元素等の使用に関する届出の様式は都道府県ごとに独自に定めている場合があるので、あらかじめ病院等の所在する保健所等に相談することが望ましい。

---

#### 注 6-1) 医療法施行規則第 28 条第 1 項

- (1) 病院又は診療所の名称及び所在地
  - (2) その年に使用を予定する診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の種類、形状及びベクレル単位をもって表した数量
  - (3) ベクレル単位をもって表した診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素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
  - (4) 診療用放射性同位元素使用室、陽電子断層撮影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又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

- (5) 診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素を使用する医師又は歯科医師の氏名及び放射線診療に関する経歴

- 注 6-2) 医療法施行規則第 30 条の 8  
注 6-3) 医療法施行規則第 30 条の 9  
注 6-4) 医療法施行規則第 30 条の 11  
注 6-5) 医療法施行規則第 30 条の 16  
注 6-6) 医療法施行規則第 30 条の 17  
注 6-7) 医療法施行規則第 30 条の 26  
注 6-8) 医療法施行規則第 30 条の 12  
注 6-9) 医療法施行規則第 30 条の 19
- 

## 6.1 診療用放射性同位元素の使用に係る届出事項等について

すでに開設許可を受けている病院等が新たに放射線施設を設けようとする場合、又は既存の放射線施設の構造設備の変更や新たに使用する放射線機器及び核種等の開設許可事項の変更が必要な場合は、使用に係る必要事項を記載した申請書をもって保健所等に届出する必要がある。なお、診療用放射性同位元素の使用に関する届出は、必要事項を記載した届出書の他、法の基準に適合している構造設備であることを示す根拠資料を書面に作成して、届出書に添付して申請する。準備すべき基本例を (1) ～ (4) に示す。

### (1) 許可関係

- ① 開設の許可に係る申請（医療法第 7 条第 1 項、医療法施行規則第 1 条の 14）又は開設の許可に係る申請事項の変更（医療法第 7 条第 2 項、医療法施行規則第 1 条の 14）
- ② 使用前検査等（医療法第 27 条）

### (2) 届出関係

- ① 開設後の届出（医療法施行令第 4 条の 2、医療法施行規則第 3 条第 1 項）
- ② 診療用放射性同位元素備付届（医療法施行規則第 24 条第 8 号、同第 28 条第 1 項）
- ③ 変更等の届出（医療法施行規則第 29 条第 1 項及び第 2 項）

### (3) 開設許可申請書（建築確認証(写) を添付）

### (4) 添付書類（例：各保健所等の書式による）

- ① 開設者が医師又は歯科医師であるときは、免許証（写）及び履歴書
- ② 開設者が法人であるときは、定款、寄付行為又は条例及び登記事項証明書
- ③ 土地及び建物の登記事項の証明書、公図（土地又は建物を賃借する場合は、

賃貸借契約書（写）を添付）

- ④ 敷地の平面図
- ⑤ 敷地周辺の見取図
- ⑥ 建物の平面図（縮尺 200 分の 1 以上のもの）
- ⑦ エックス線診療室等放射線防護に関する図面（縮尺 50 分の 1 以上の平面図及び側面図、壁及び鉛等の遮へい体の厚さを記入すること）
- ⑧ 外部放射線の線量及び空気中、排気中並びに排水中の濃度に係る基準の適合性を示す書面（次の 6.3 項に示す書面）

## 6.2 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、① 1 日の最大使用予定数量、② 3 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<sup>注 6-10</sup>、医薬発第 188 号通知<sup>11)</sup>）。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。なお、放射性医薬品の包装単位は、概ね 1 患者当たりの数量当たりとされているので、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、医療法で、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。

使用予定数量の設定はいずれの放射性医薬品も包装単位を考慮すると容易に決められる。

---

注 6-10) 医療法施行規則第 29 条第 2 項に規定する診療用放射性同位元素の使用に係る届出事項の変更等の届出は、同第 28 条第 1 項第 3 号から第 5 号までに掲げる事項を変更しようとする場合

---

### 6.3 診療用放射性同位元素の使用に係る構造設備等の基準の適合性に関する書面の作成

外部放射線の線量及び空気中、排気中並びに排水中の濃度に係る基準の適合性については、医療法施行規則第 28 条第 1 項第 4 号の規定「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」に該当する。また、外部放射線の線量、排気・排水中に係る濃度限度等（医療法では、使用施設等に係る線量限度と濃度限度を総称して「濃度限度等」という。）の評価は、診療用放射性同位元素の使用に係る届出が、同第 28 条にあらかじめの届出と規定しているので、届出数量（1 日の最大使用予定数量、3 月間の最大使用予定数量及び最大貯蔵予定数量）に基づいた算定評価が求められる（医薬発第 188 号通知第二（六）1（1）、2～4 を参照）。以下に算定評価について概説する。なお、算定方法の詳細は、「核医学診療施設における濃度限度等の評価に関するガイドライン」<sup>26)</sup>を参照のこと。

#### 6.3.1 外部放射線に関する基準の適合について

医療法施行規則第 30 条の 8 第 1 項第 3 号、同第 30 条の 9 第 1 項第 2 号及び同第 30 条の 11 第 1 項第 1 号に基づき、1 週間における外部放射線の実効線量の算出に当たっては、届出核種の 1 日の最大使用予定数量により、1 週間における線源の平均的な取扱時間、線源と作業者との距離を想定し、核種ごとの実効線量率定数を用いて、核種ごとの実効線量を算出する。次に届出された全ての核種についての実効線量を合算して、使用室内の評価点における、1 週間における線量が 1 mSv を超えなければ施設基準に適合している。このように算定評価した書面を届出書に添付する。また、管理区域及び敷地等の境界の実効線量の算出は、届出核種の 3 月間の最大使用予定数量に基づいて、1 日における線源の取扱時間、線源と管理区域及び病院等の敷地の境界の評価点までの距離をもとに算出する。3 月間の線量が 1.3mSv/3 月間（管理区域）及び 250  $\mu$  Sv/3 月間（敷地の境界等）を超えていなければ基準に適合している。管理区域及び敷地の境界等に関しても、使用室等の場合と同様に算出根拠に係る書面を届出書に添付する。

#### 6.3.2 空気、排気及び排水に関する基準の適合について

当該基準は医療法施行規則第 30 条の 26「第 30 条の 11 第 1 項第 2 号イ及び第 3 号イに規定する濃度限度は、排液中若しくは排水中又は排気中若しくは空気中の放射性同位元素の 3 月間についての平均濃度が次に掲げる濃度とする。」の適否を算定評価する。算定評価は、「医薬発第 188 号通知第二（六）線量等の算定等 4 排水・排気等に係る放射性同位元素の濃度の算定」の記載に従い、排気に

関しては 6.3.2.1、排水に関しては 6.3.2.2 に従って算定評価する。

#### **6.3.2.1 空気及び排気に係る放射性同位元素の濃度の算定**

医療法施行規則第 30 条の 11 第 1 項第 3 号ロ、同第 30 条の 18 第 1 項第 4 号及び同第 30 条の 22 第 2 項第 2 号の規定、同第 30 条の 11 第 1 項第 3 号イ及び同第 30 条の 22 第 2 項第 2 号の規定に基づく、空气中又は排気に係る放射性同位元素の濃度の算定式に従って、核種ごとに 1 週間又は 3 月間の平均濃度を求め、次に当該平均濃度を同別表第 3 の第 2 欄又は同別表第 3 の第 4 欄に示す濃度限度で除した核種ごとの割合を求め、この割合の和を算出する。なお、複数核種の濃度限度比の割合の和が 1 未満であれば、法に定める基準に適合している。

#### **6.3.2.2 排水に係る放射性同位元素の濃度の算定**

算定方法は、医薬発第 188 号通知第二（六）4（2）に従って、① 届出使用核種の種類毎の 3 月間の平均濃度を求める。② 核種の種類毎に排水口における平均濃度を対象核種としている濃度限度に対する比を求める。③ 核種毎の濃度限度に対する比を届出核種の全てについて集計した値が 1 未満であれば、法律で定めている排水設備の基準に適合している。この点を記載した書面を届出書に添付する。③で合算した値が 1 を超える場合は、「希釈槽の希釈能力を考慮しつつ、最高 10 倍希釈を行うこととして最終的な割合の和を算出して差し支えない」との医薬発第 188 号通知を適用して、10 倍以下の希釈による割合の和が 1 未満であれば、法の基準に適合するとしている。

## **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する。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<sup>27)</sup>。

#### **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、医薬発第 188 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定期的に、核種ごと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。

#### 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あっては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）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、1cm線量当量（率）（ $70\mu\text{m}$ 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、 $70\mu\text{m}$ 線量当量（率））について行い、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<sup>注7-1</sup>。ただし、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には、計算によってこれらの値を算出することができる<sup>注7-2</sup>。

---

注7-1) 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7-2) 「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、医薬発第188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<sup>22</sup>）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 放射性医薬品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 Ra-223 放射線測定に際しての一般的留意事項

Ra-223 は図 1 に示すように逐次壊変を繰り返して安定同位体である Pb-207 に至る。Ra-223 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 3 にまとめる。

**表 3 Ra-223 及び子孫核種から放出される放射線測定に關与する主な放射線**

[アイソトープ手帳 (11 版), (社) 日本アイソトープ協会, 2011 年より抜粋]

Ra-223 及び子孫核種*1	半減期	壊変形式	主な $\alpha$ 線のエネルギー (MeV) と放出割合		主な $\beta$ 線のエネルギー (MeV) と放出割合		主な $\gamma$ (X)線のエネルギー (MeV) と放出割合	
Ra-223	11.43 d	$\alpha$	5.435	2.2%			0.144	3.3%
			5.540	9.0%			0.154	5.7%
			5.607	25.2%			0.269	13.9%
			5.716	51.6%			0.324	4.0%
			5.747	9.0%			0.0831	41.7%*2
							0.0958	11.6%*2
				0.0132	24.1%*2			
Rn-219	3.96 s	$\alpha$	6.819				0.271	
						0.402		
Po-215	1.781 ms	$\alpha$	7.386	99.9%				
Pb-211	36.1 m	$\beta^-$			0.547	6.3%	0.405	3.8%
					0.974	1.5%	0.427	1.8%
					1.379	91.2%	0.832	3.5%
Bi-211	2.14 m	$\alpha$	6.279	16.2%			0.351	12.9%
			6.623	83.5%			0.0724	2.0%
						0.0114	1.0%	
Tl-207	4.77 m	$\beta^-$			0.529			
					0.27%			
					1.427	99.7%		

\*1 At-215 又は Po-211 を經由する壊変は、その確率が低いために除外した。

\*2 Rn の特性 X 線

表 3 で明らかなように Ra-223 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。すなわち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、このことは言い換えると、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、Ra-223 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。当然のことであるが、どの種類の放射線を計測しているかということは、どれくらいの計数効率で計数しているかがわかっていることであり、そうでなければ放射線量や放射能を定量することはできない。

すなわち、放射線の種類に係る測定器の特性を把握することに加えて、測定しようとしている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同時にわかっていないと放射能の定量はできない。アルファ線やベータ線を測定する場合には、自己吸収によって測定試料の形状に大きな影響を受けることになる。SPECT 核種の多くはガンマ線しか放出しないが、Ra-223 測定ではこの点を十分に留意しなければならない。例えば、バイアルに入っている Ra-223 試料からはガンマ線だけが溶液とガラス壁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。

Ra-223 の測定では、Ra-223 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つける必要がある。Ra-223 及びその子孫核種が放射平衡の状態であれば、それは永続平衡であり、全ての子孫核種の放射能は親核種の Ra-223 と同じになる。親核種である Ra-223 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、放射平衡が成立していても、成立していなくても、Ra-223 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、Ra-223 の放射能を算出することはできない。

3.2.1 項で述べたように、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 Rn-219 は注射液中に存在し、大気中へ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、Ra-223 又はその子孫核種のどの放射線を測定しても Ra-223 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 Ra-223 溶液が乾燥して形成された表面汚染などからは Rn-219 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。

## 8.2 アルファ線、ベータ線及びガンマ線の測定上の特徴

### 8.2.1 アルファ線測定による Ra-223 の検出

Ra-223 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 **50~100cpm** (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 **1cpm** 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 **Ra-223** に限定されるなら、得られた計数は全て **Ra-223** 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。8.1 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。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表面から放出される割合が低く、過少評価をする結果になるので、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付くこととなる。アルファ線測定の場合は入射窓面と汚染源表面との距離を **5mm** 程度に保って測定しなければならず、特に汚染放射能を定量するときには適切な治具を用いるなどして距離を一定にしなければならない。一方、空気による吸収を低くするために汚染源に近づけ過ぎると、検出部を汚染させたり、入射窓を破損する結果とな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。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不可能なことである。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適切な方法とは言い難く、**GM**サーベイメータなどを用いたベータ線測定が有効な検査となる。

### 8.2.2 ベータ線測定による Ra-223 の評価

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 ( $E_{MAX}$ ) で特徴づけられる、0 から  $E_{MAX}$  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。Ra-223 及びその子孫核種から放出されるベータ線のエネルギーは高エネルギー (最大エネルギー  $E_{MAX}$  : 1.379MeV 及び 1.427MeV 表 3 参照) であるといっても、低エネルギーのベータ線成分も含まれているため、そのような低エネルギーのベータ線は、アルファ線ほどではないにしても測定試料自身、試料容器、測定用治具、測定器入射窓 (遮光膜) などによる減弱は大きく、その検出効率に対する影響を把握しておく必要がある。また、放出割合は低いものの、最大エネルギー 500keV 程度のベータ線も放出されるので、定量するときにはこれらの影響にも注意が必要である。

### 8.2.3 ガンマ線測定による Ra-223 の評価

RI 内用療法に用いられている Sr-89 や Y-90 のベータ線最大エネルギーは、それぞれ約 1.5MeV、2.3MeV と高エネルギーであるため、制動放射線が放出される。いずれの核種も純ベータ核種ではあるが、投与量測定などにはこの制動放射線を利用して井戸形電離箱などのガンマ線測定器が利用されている。Ra-223 及び子孫核種から放出されるベータ線の最大エネルギーは約 1.4MeV であり、制動放射線を放出する。しかしながら Sr-89 や Y-90 がベータ線だけを放出するのに対して、Ra-223 及び子孫核種はガンマ線も放出するため、ガンマ線測定を実施するときにはこれらのガンマ線が優先的となり、Ra-223 の測定に当たっては制動放射線の影響は無視できる。

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。

Ra-223 の使用に当たって、表面汚染検査には通常ベータ線測定が用いられるが、その他の空間線量率、空気中濃度、排気・排水中濃度などの通常の放射線管理の測定は、SPECT 核種と同様にガンマ線測定が一般的である。

## 8.3 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、医薬発第 188 号通知第二 (三) 6 (6) に、「診療用放射性同位元素等の使用に際し、適宜、放射線測定器を用いて測定を行うことにより、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る

物による使用室内の汚染状況を確認すること」、また、同第二（六） 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（付録 b 参照）。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。さらに医薬発第 188 号通知には、7.1.2 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<sup>11)</sup>。

Ra-223 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 空气中、排気・排水中の放射能濃度測定
- ③ 投与量の測定
- 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から『放射線防護用設備・機器ガイド』<sup>28)</sup>が発行されており参考となる。

### 8.3.1 放射性表面汚染検査のための測定

汚染検査は可搬形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。Ra-223 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、表面汚染の面密度の定量性を含めて考えるとベータ線測定が一般的であり、最も有用性の高い測定法である。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が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もベータ線測定も直接測定法の場合の対象とする汚染源の面積は一般的な測定条件下では測定器の有効面積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、8.2.1 で述べたように、汚染源の物理的及び化学的状態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

注意を要することであり、通常の放射線管理には勧められない。

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、設置形の計数装置が用いられる。また、間接測定法にガンマ線測定を用いることに問題はない。

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 4504:2008「放射性表面汚染の測定方法—β線放出核種（最大エネルギー0.15MeV以上）及びα線放出核種」<sup>29)</sup>に詳しく述べられているので参考になる。

### 8.3.2 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 (Tl) シンチレーション検出器が多く用いられている。NaI (Tl) 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 (Tl) シンチレーション検出器が広く使われている。

Ra-223 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、連続的にあるいはバッチ処理によって排水の一部がサンプリングされ測定される。排水モニタにはガンマ線水モニタとベータ線水モニタとがある。ガンマ線水モニタには NaI (Tl) 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。Ra-223 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、多少の手間にかかるが、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 (Tl) 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、設置形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。

### 8.3.3 投与量（放射能）の測定

投与量に関する Ra-223 放射能の測定は、Ra-223 及びその子孫核種から放出さ

れるガンマ線を対象線種として、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Sr-89、Y-90 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のと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入された Ra-223 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。Ra-223 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 Ra-223 で校正されていない

(Ra-223 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 Ra-223 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせる校正定数を設定する必要がある。

#### 8.3.4 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)。Ra-223 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  $H_p(10)$  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、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、パッシブ形のは、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フィルムバッジが主流であったが、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。



## 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習得が必要である。したがって、本治療法に携わる医師等はあらかじめ関連学会が主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本マニュアルに基づいて次の内容を含む教育訓練を、安全取扱講習会を受けていない本治療に携わる医師等に実施する。医療機関で実施する教育研修は、関連学会が実施した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。

- 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 RI 内用療法用放射性医薬品 (Ra-223) の化学的及び物理的性質及び放射線防護
- ③ 放射線診療従事者の被ばく防止並びに患者・家族(介護者)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訓練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から指名されることが望ましい。

また、学会等で実施された「安全取扱講習会」を受講した者が転出等によって、当該病院等において講習会受講者がいなくなった病院等においては、当面の間、当病院等内で実施した教育研修を受けた核医学(放射線科)医師等の中から放射線安全管理責任者を決めることにより、本治療法を継続して実施できるものとする。ただし、この場合にあつて、当該放射線安全管理責任者は直近に開催される安全取扱講習会を受講することを必要条件とする。この例外条件は、本療法の実施経験のある施設においてのみ適用され、本療法の実施経験のない施設では、上記例外条件は適用されない。

なお、院内で実施される教育訓練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 放射線診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)：本剤を取り扱う過程で注射液が直接眼球を汚染する可

能性を想定して準備すること（本剤の主成分である Ra-223 はアルファ線放出核種であり、放射線加重係数はガンマ線やベータ線の 20 倍とされていることから注意する必要がある）。

- ② 防護手袋（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シート：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シート。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、鉛ブロックなども吸水性ポリエチレンシートで被覆する。
- 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が容易になる。
- 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シートを重ねて、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を起こさないことである。放射性医薬品は、比較的近距離で操作することが多いこと、また、投与後の患者も放射線源になることも考慮しておく必要がある。したがって、本剤を取り扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、遮へい体を設ける（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。

### (1) コールドランの履行（本剤を取り扱う操作の練習）

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、間違いの軽減に役立つ。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を減らすことができる。

表 4 に、遮へい体を用いない場合の線源からの距離と実測された線量率を示す。

表 4 本剤（Ra-223 を含む）\*からの距離と実測された線量率

バイアル表面からの距離	線量率（ $\mu$ Sv/h/MBq）
1m	< 0.1
10cm	< 5
表面	< 100

\* 本剤は無色澄明な水溶液で、1 バイアル当たり放射エネルギーとして 6.16MBq（検定日）を含有し、薬剤の放射能濃度は 1.1 MBq/mL。

## (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。したがって、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。
- 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。
- 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。
- ⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認する。
- ⑥ 放射性医薬品を取り扱う作業は、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室に移す。
- 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。
- 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管理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：**分注作業は安全キャビネット内で操作することが望ましい。

- ① 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。
- ② 安全キャビ

ネット内の作業面、正面奥や側面も吸水性ポリエチレンシートでカバーすること。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遮へい体を用いること。③ 安全キャビネット周囲の床面は汚染を拡大しないため、吸水性ポリエチレンシートを敷くこと。

**本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順：**本剤を取り扱う場合、防護メガネを用いること。また、作業衣や RI 専用の手袋等の防護用具を着用すること。本剤等を扱う作業は、吸水性ポリエチレンシート等で被覆したステンレス製バット等の中で行うこと。また、汚染物処理の作業も同様に行い、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、直ちに洗剤や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の作業中は、その場を離れたり、また、歩き回ったりしないこと。調製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：**Ra-223 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。

Ra-223 はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するため、表面汚染の検出には、Ra-223 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いること（8.3.1 項参照）。なお、準備室等で複数の医薬品核種を同時調製・分注を行うと、相互の汚染を引き起こしたり、薬剤を取り違えて投与する危険性がある。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。

**放射線測定器：**Ra-223 による汚染箇所を検出する際に用いるサーベイメータは、汚染箇所が明らかとなり、Ra-223 による汚染であることを決定する場合、アルファ線専用の測定器による測定も可能である。しかし、8.3.1 項で述べた通り、アルファ線の飛程距離が短いことから、汚染箇所を見出すことは容易でない。前述のように、Ra-223 はアルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出するので、本剤による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、まずは、ベータ線とガンマ線を高感度で分別測定が可能なことから、作業台や床面の汚染検査には GM サーベイメータによる探査が推奨される。汚染箇所が検出された場合、汚染された付近で扱った医薬品が明らかになれば、汚染核種が同定される。

**放射能汚染除去：**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。汚染箇所を比較的早く発見した場合は、直ちに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

用いての除染が有効である。仮に、本剤に由来する汚染で除去が十分にでない場合は、0.01Mのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）溶液で汚染場所を湿らして、ふき取ることも有効である。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、汚染箇所を吸水性ポリエチレンシート等で覆い、汚染の範囲、測定値及び汚染した月日を油性ペンなどで印を付けて、汚染部位を明確にする。また、ポールを立てるなどして人が近寄らないための措置も汚染の拡大防止に役立つ。

## 10.2 放射線診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、医薬発第188号通知第二（五）限度に関する事項1～2並びに第二（六）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。本剤の投与量は、患者の体重によって変わる。投与量、作業時間、線源との距離により、放射線診療従事者の外部被ばく線量を算出し、その結果を表5（放射線診療従事者の外部被ばく線量）に示す。なお、Ra-223は、図1に壊変系列を示しているように、親核種Ra-223と子孫核種の間で放射平衡（永続平衡）状態にある。線量評価に用いる実効線量率定数は、アイソトープ手帳11版掲載のRa-223の実効線量率定数に各子孫核種の定数を加算した値の0.0454 [ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ] を用いた（表2参照）。

表5 放射線診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	$1.17 \times 10^{-4}$	10	1	0.291	放射線診療従事者：50 mSv/年 100 mSv/5年 妊娠する可能性のある女性：5 mSv/3月	500mSv/年
投与	5	50	$5.83 \times 10^{-5}$	5	1	0.146		

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<sup>22)</sup>」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<sup>30)</sup>）

$$E = e \times I$$

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、

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

$1.2 \times 10^6$  : 成人が1時間に吸入する空気の摂取量 (cm<sup>3</sup>/h)

$C$  : 1週間当たりの空気中平均放射能濃度 (Bq/cm<sup>3</sup>)

$t$  : 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<sup>3</sup>/h)

排気量  $V$  (m<sup>3</sup>/h) で8時間/日運転するものとする。

本剤の場合、 $A$  : 3.85 MBq、飛散率 : 0.001、室内の排気量 : 560 (m<sup>3</sup>/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)、 $e$  (Ra-223を吸入摂取した場合の実効線量係数) :  $5.7 \times 10^{-3}$  (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。

$$C = 3.85 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5)$$

$$= 1.72 \times 10^{-7} \text{ (Bq/cm}^3\text{)}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.167 \times 1 = 0.034 \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 5.7 \times 10^{-3} \times 0.035 = 1.94 \times 10^{-4} \text{ (mSv)}$$

### 10.3 放射線診療従事者の注意事項に関する指導・説明について

本剤によるRI内用療法に携わる放射線診療従事者は、本マニュアル及びRa-223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(介護者)にわ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、放射線診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者は、投与後1週間は以下の点に注意する(5.3項参照)。

- (1) 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装着してから取り扱うこと。

- (2) 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けんでよく洗うこと。
- (3) 投与患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の家族等の衣類とは別に行うこと。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する事。

## 11 医療用放射性汚染物（Ra-223 により汚染された物）の廃棄について

Ra-223 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、日本アイソトープ協会に廃棄を委託することができる<sup>注 11-1)</sup>。

オムツや尿パック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』（(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、医療放射線防護連絡協議会)<sup>25)</sup>を参考にすること。

---

注 11-1) 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について（平成 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 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) ICRP Publication 94, Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides, Annals of the ICRP Vol.34, No.2, 2004
- 7) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, 1996
- 8) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金・地域医療基盤開発推進研究事業「医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究」
- 9) 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）
- 10) 化学便覧 基礎編 改訂 3 版 （社）日本化学会、1984 年、東京
- 11) 医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について（平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号）  
<http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/koserodo-20010312-iyakuhatsu188.pdf>
- 12) ICRP Publication 30, Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Part 1, Annals of the ICRP, Vol.2, No.3-4, 1972
- 13) Henriksen.G, Fisher.DR, et al. , Targeting of osseous sites with alpha-emitting  $^{223}\text{Ra}$ : comparison with the beta-emitter  $^{89}\text{Sr}$  in mice. J Nucl Med, 44(2), 252-259, 2003
- 14) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日 厚生省令第 50 号）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令（昭和 35 年 9



月 30 日 政令第 259 号)

- 18) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007
- 19) 放射性医薬品を投与された患者の退出について (平成 10 年 6 月 30 日 厚生省 医薬安全局安全対策課 事務連絡)  
[http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630\\_zimu\\_kanjya.pdf](http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf)
- 20) Draft Regulatory Guide DG-8015, US Nuclear Regulatory Commission, April 1997
- 21) 越田吉郎、古賀佑彦ら 外部被ばく線量に基づく  $^{131}\text{I}$  治療患者の帰宅基準及び一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 第 5 号, 591-599, 1989
- 22) 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 号平成 12 年 12 月 26 日)
- 23) W88g, Guidelines for drinking-water quality, Vol. I Recommendations, WHO (1993)
- 24) Consolidated Guidance About Materials Licenses, Program-Specific Guidance About Medical Use Licenses, NUREG-1556, Vol.9, Rev.2 (2008)
- 25) 核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン「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」(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、医療放射線防護連絡協議会  
<http://www.jsnm.org/files/paper/kaku/41-2/k-41-2-11.pdf>
- 26) 核医学診療施設における濃度限度等の評価に関するガイドライン  
<http://www.jsnm.org/guideline/2013/1101>
- 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  
[http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui\\_haiki\\_guideline.pdf](http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf)
- 28) 放射線防護用設備・機器ガイド—2014/2015 年版—、公益社団法人日本アイソトープ協会、2014 年、東京  
<http://www.jrias.or.jp/report/cat1/205.html>
- 29) 日本工業規格 JIS Z 4504:2008 「放射性表面汚染の測定方法— $\beta$  線放出核種 (最大エネルギー 0.15MeV 以上) 及び  $\alpha$  線放出核種」(対応国際規格: ISO 7503-1:1988 Evaluation of surface contamination - Part 1: Beta-emitters (maximum beta energy greater than 0,15 MeV) and alpha-emitters と一致)
- 30) 医療放射線管理の実践マニュアル、(社)日本アイソトープ協会、2004 年、東京

## 用語集

国際原子力機関（IAEA ; International Atomic Energy Agency）：原子力の平和利用を進めることを目的として、1957年に発足した国連の組織の1つ。開発途上国に対する援助や、核エネルギーの軍事利用への転用を防止する保障措置業務を行っている。IAEAはICRPの考え方を基に放射線防護と放射線源の安全に関する安全基準を作成しており、世界各国はこの安全基準を放射線防護関係法令に取り入れている。

国際放射線防護委員会（ICRP ; International Commission on Radiological Protection）：1928年に国際X線・ラジウム防護委員会（IXRPC）という名称で設立され、1950年に改組され現在の名称に変更された。ICRPは防護の考え方、数値基準等を検討し勧告で示している。勧告は世界各国の放射線防護関係法令の規範となっているばかりでなく、放射線管理の実務にも活用されている。

米国国立標準技術研究所（NIST ; National Institute of Standards and Technology）：1901年に設立された米国の国立の計量標準研究所。米国商務省配下の連邦機関である。NISTの使命は、米国の技術革新や産業競争力を強化するために、経済保障を強化して生活の質を高めるように計測学、規格、産業技術を促進することとされている。

物理的半減期：放射能が最初の1/2になるまでに要する時間。本マニュアルで単に半減期と言う場合は、物理的半減期を指すこととする。

生物学的半減期：生体系及びそのコンパートメントが、生物学的プロセスによって、その中に入った物質が半分に減少するまでに要する時間。

アルファ線（ $\alpha$ 線）：放射線の一種で、ヘリウム（He-4）の原子核と同じ構成の原子番号2、中性子数2の安定な粒子で、放射性壊変に伴い放出される。アルファ線は電離作用が強く、空気中でも線源から数cmで止まってしまうほど物質中の飛程が短い。そのため紙等でも十分遮ることができる。しかし、その電離作用の強さのため、アルファ線を出す物質を体内に取り込んだ場合の内部被ばくに注意する必要がある。

ベータ線（ $\beta$ 線）：放射線の種類で、 $\beta$ 壊変に伴って放出される高速電子。透過力は弱く、通常は数 mm のアルミ板や 1cm 程度のプラスチック板で十分遮へいできる。

ガンマ線（ $\gamma$ 線）：励起状態にある原子核がより安定な状態に移るときに生ずる電磁波。ガンマ線は核壊変あるいは核反応に付随して放出され、核種に固有な単一スペクトルのエネルギーをもつ。一回の壊変で異なるエネルギーのガンマ線を複数放出する核種もある。X線も電磁波であるが、便宜的に発生機構により原子核に基因するのがガンマ線、核外に基因するのはX線とされる。ガンマ線は透過力が強く、一般に鉛で遮へいする。

線量：放射線防護を目的とし、放射線の種類、被ばくの態様に共通の尺度で被ばくの影響を評価する量を定めたもの。線量の単位はシーベルト（Sv）。

被ばく線量：一般に、人体が放射線によって被ばくした時の放射線の量をいう。

外部被ばく：身体の外部からの放射線による被ばく。この場合、透過力の強いX線、ガンマ線、中性子線は、身体組織全体に影響を与えるが、ベータ線は透過力が弱いため、皮膚及び眼球への影響が主である。

内部被ばく：生体内に取り込まれた放射性物質により受ける被ばく。放射性物質が体内に入る経路は、呼吸によるもの、経口によるもの、皮膚を通じるものの3通りがある。

線量率：単位時間当たりの放射線の量をいう。

1cm線量当量（率）：実効線量は直接測定できないので、国際放射線単位測定委員会（ICRU）は一般の被ばく条件では常に実効線量より大きな値を示し、安全側に評価できる作業環境モニタリングのための周辺線量当量（ $H^*(d)$ ）及び個人モニタリングに用いる個人線量当量  $H_p(d)$  の2種類の実用的な外部被ばく測定に係わる量を提案し、我が国も含めて国際的に使用されている。X線又はガンマ線を人体組織が受けた場合、被ばく線量をもっとも高く影響を受けるのは人体表面ではなく人体組織のある深さである。体表面から 1cm の深さの被ばく線量を評価の基準とすれば、常に実効線量より高い値となり、安全側に余裕をもって被ばく管理を行うことができるとされ、

ICRP は  $d=10\text{mm}$  を勧告した。これに基づき我が国では ( $H^*(10)$ ) を場所にかかわる  $1\text{cm}$  線量当量、 $H_p(10)$  を個人にかかわる  $1\text{cm}$  線量当量と呼び、これらを  $1\text{cm}$  線量当量と総称している。ガラスバッジや放射線管理用のサーベイメータ等はこれに係る値を表示するように調整されている。

$70\ \mu\text{m}$  線量当量：弱透過性放射線に対しては、皮膚の線量当量（生物学的な影響を考慮した放射線量）として、身体表面から  $70\ \mu\text{m}$  の深さ ( $d=0.07\text{mm}$ ) の組織の線量当量が採用され、場所にかかわる  $70\ \mu\text{m}$  線量当量と個人にかかわる  $70\ \mu\text{m}$  線量当量を総称して  $70\ \mu\text{m}$  線量当量という。個人にかかわる量は、ガラスバッジ等の個人線量計によって評価される。

実効線量率定数：放射能  $1\text{MBq}$  の点線源が、遮へいするものがない状態に置かれているときの、距離  $1\text{m}$  における1時間当たりの実効線量を求めるための定数 ( $\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )。

線量限度：放射線防護の観点から、個人が受ける線量について、超えてはならない実効線量又は等価線量の値。現行法令は、ICRP 勧告（1990年）に基づき、線量限度が定められている。実効線量限度は、職業人に対し、 $50\text{mSv/}$ 年かつ5年間で $100\text{mSv}$ 、公衆に対し、 $1\text{mSv/}$ 年。これらの値は、外部被ばくと内部被ばくの合計であり、この線量限度には自然放射線による被ばくと医療行為による被ばくは含まれない。

等価線量：放射線によって受ける組織又は臓器の影響を評価するために考案された線量で、等価線量  $H_T$  は次の式で与えられる。

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

ここで、 $D_{T,R}$  は組織又は臓器  $T$  が放射線  $R$  から受ける平均吸収線量、 $w_R$  は放射線  $R$  の放射線加重係数である。放射線の種類が複数の場合は、それぞれの放射線についての総和が等価線量  $H_T$  となる。等価線量の単位は一般的にシーベルト ( $\text{Sv}$ ) が用いられる。

実効線量：人体の特定されたすべての組織及び臓器について、それぞれの等価線量を組織加重係数によって補正して積算した線量で、全身が均等に被ばくした場合の影響の大きさを表す線量に換算したもの。実効線量  $E$  は次の式で表される。

$$E = \sum_T w_T H_T$$

$$= \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R}$$

ここで、 $H_T$ は組織又は臓器  $T$  の等価線量、 $w_T$ は組織加重係数である。  
一般的に実効線量の単位はシーベルト (Sv) である。

飛散率：排気中もしくは、空気中の放射性同位元素の濃度の算定にあたって用いられる排気中又は空気中に含まれる割合。

気体 (ガストラップ装置を使用する場合)	$10^{-1}$
気体 (それ以外の場合)	1
液体又は固体	$10^{-3}$

(医薬発第 188 号：平成 13 年 3 月 12 日通知)

被ばく係数：RI 内用療法を受けている患者以外の第三者が受けると推定される線量を評価する場合、着目核種の点線源 (患者) から 1 m の距離の場所に無限時間 (核種が全て壊変するまでの時間) 滞在したときの積算線量との比。

(平成 22 年 11 月 8 日医政指発第 1108 第 2 号厚生労働省医政局指導課長通知により改正された平成 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)

医療用放射性汚染物：医療法施行規則において「診療用放射性同位元素、陽電子断層撮影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」と規定している。



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  
—臨床編—





## 目 次

1	「臨床編」の目的	1
2	本治療の概要	1
3	適応疾患について	3
3.1	適応疾患の概要	3
3.2	効能・効果	4
3.3	用法・用量	5
4	使用上の注意	7
4.1	慎重投与	7
4.2	重要な基本的注意	7
4.3	相互作用	9
4.4	有害事象	9
4.5	特別な患者集団	20
4.6	過量投与	21
5	取扱い上の注意	21
6	患者及び家族への説明・指導	21
6.1	一般的な注意事項	21
6.2	投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項	22
7	臨床データ	22
7.1	国内第Ⅱ相臨床試験	22
7.2	海外第Ⅲ相臨床試験	22
7.3	吸収線量	27
7.4	薬物動態	28
7.5	バイオマーカー	29
8	非臨床毒性	29
9	海外ガイドラインにおける本治療の位置付け	30
10	参考文献	32



## 1 「臨床編」の目的

放射性塩化ラジウム ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) 注射液 (以下、本剤という) は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC: Castration Resistant Prostate Cancer) の治療薬として開発された世界初のアルファ線放出放射性医薬品である。本剤を用いた RI 内用療法が安全に施行され、最大限の治療効果がもたらされるためには、本治療に関わる医療従事者が、本治療の放射線管理上並びに臨床使用上の注意点を十分理解し、患者・家族 (介護者) の安全性について十分に配慮することが重要である。

本マニュアルの臨床編は、本治療に関わる医療従事者が、本治療を適正に実施できるように、本治療の臨床上的特徴と注意点及び臨床試験データをまとめた実施要綱である。

本治療を実施する際の放射線管理上の注意点、並びに放射線防護に関する患者及び家族・介護者に対する注意点については、本マニュアルの安全管理編を参照されたい。

## 2 本治療の概要

本剤は、骨転移などの骨代謝の亢進した領域に集積し、アルファ線を放出することにより骨転移に対する抗腫瘍効果を発揮する<sup>1,2)</sup>。

本剤は、無色澄明で、pH 6.0~8.0 で等張の無菌の静脈内注射液である。1 バイアル (5.6mL) あたり放射能として 6.16MBq (検定日時) を含有し、薬剤の放射能濃度は 1.1MBq/mL である。塩化ラジウムの重量濃度は 0.76ng/mL である。添加物として、塩化ナトリウム (1 バイアル中 35.3mg)、クエン酸ナトリウム水和物 (46.5mg)、pH 調整剤が含まれる。本剤は、室温保存し、輸送時の収納容器又は同等の放射線遮へい容器に保存する。

有効成分である Ra-223 は、半減期 11.43 日のアルファ線放出核種である。Ra-223 は、短寿命の子孫核種を介して 6 段階の壊変を経て安定同位体 Pb-207 となり、アルファ線、ベータ線及びガンマ線を放出する (安全管理編 p4 図 1)<sup>3)</sup>。

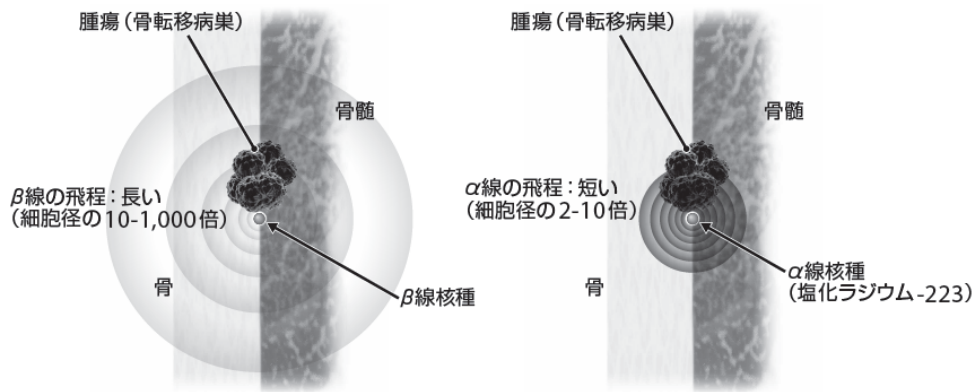
ラジウムは、カルシウムと類似した特性を有し、骨転移など骨代謝の亢進した部位に骨塩 (ヒドロキシアパタイト) 複合体を形成することで集積すると考えられている<sup>1,4)</sup>。

本剤のアルファ線の組織内飛程は 100  $\mu\text{m}$  未満と短いため、隣接する正常組織、特に骨髄への細胞毒性は小さく、腫瘍選択的に高い線量を与えることが可能である (図 1(a))<sup>4),5)</sup>。

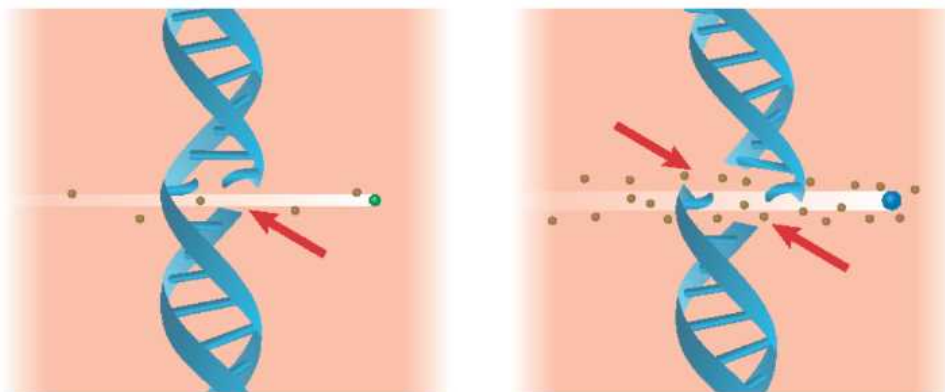
本剤は、アルファ線放出核種の高 LET (linear energy transfer : 線エネルギー付与) により、隣接する細胞において高頻度に DNA 二本鎖切断をもたらす、

骨転移に対して強力な抗腫瘍効果を発揮する（図 1(b)）<sup>5-7)</sup>。

アルファ線は酸素増感比が小さい、細胞周期依存性が低いなどの特徴を有しており、低酸素細胞や放射線感受性の低い S 期後期細胞にも有効性が期待できる<sup>8)</sup>。



(a) ベータ線 (左) とアルファ線 (右) の飛程



(b) ベータ線による DNA 一本鎖切断 (左) とアルファ線による DNA 二本鎖切断 (右)  
(緑の粒子は電子を、青色の粒子はアルファ粒子を、茶色の点は電離によるイオン対の生成をそれぞれ表す)

### 図 1 アルファ線内用療法の特徴 (概念図)

本剤は、静脈内投与後、血中から速やかに消失して骨に分布し、小腸壁を介して腸管内に排出される。主要排泄経路は糞便中であり、尿中排泄率は極めて低い<sup>9)</sup>。

本剤は、海外第 II 相臨床試験において、単回投与<sup>10)</sup>による用量依存的な疼痛緩和効果、反復投与<sup>11)</sup>による用量依存的な前立腺特異抗原 (PSA) 奏効 (ベースラインから 50%以上の低下)、骨型アルカリフォスファターゼ (ALP) 奏効が認められた。

本剤は、症候性骨転移を有する CRPC を対象とした海外のプラセボ対照無作為

化二重盲検第Ⅲ相臨床試験(ALSYMPCA:ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer 試験)において、主要評価項目である全生存期間(OS)の有意な延長効果が確認されており、副次評価項目であるALPの変化率及び増悪までの期間、症候性骨関連事象(SSE)発現までの期間、PSAの変化率及び増悪までの期間なども有意に改善した。本剤の安全性プロファイルは良好であり、骨髄抑制の発現率も比較的低かった<sup>12)</sup>。さらに国内の第Ⅱ相臨床試験<sup>13)</sup>においても、総ALPは低下し、海外の臨床試験のデータと一貫性が示された。

また、海外の第Ⅰ相<sup>9,15)</sup>、第Ⅱ相<sup>10,11,16,17)</sup>、第Ⅲ相<sup>12)</sup>臨床試験データから、骨転移を有するCRPCにおいて、本剤の安全性プロファイルは良好であることが確認された。国内の第Ⅰ相<sup>14)</sup>、第Ⅱ相<sup>13)</sup>臨床試験においても、忍容性は概して良好であった。

本剤による治療は、骨転移を有するCRPC患者に対する新たな治療選択肢として、高い有用性が期待される。

### 3 適応疾患について

#### 3.1 適応疾患の概要

進行前立腺癌に対するホルモン療法は、9割以上の患者に有効であるが、多くの症例は数年以内に再燃を来し、去勢抵抗性の状態となる<sup>18)</sup>。これまでCRPCに対する中心的治療は化学療法であり、ドセタキセルをベースとした治療が標準治療とされてきたが、2014年に新規ホルモン剤であるエンザルタミド、アピラテロン、新規抗癌剤であるカバジタキセルの計3剤が本邦で承認・上市されている<sup>19)</sup>。

前立腺癌は、骨転移の頻度が極めて高く、特に転移性CRPC(mCRPC)では90%以上の患者に骨転移が認められる<sup>12)</sup>。その骨転移は、脊椎、骨盤をはじめ全身の骨に発生し、疼痛の原因となるだけでなく、病的骨折、脊髓圧迫、高カルシウム血症等の原因となり、患者のADL(Activities of Daily Living)やQOL(Quality of Life)を大きく低下させる<sup>20,21)</sup>。また、前立腺癌による死亡は、他の癌種と異なり、骨疾患やその合併症が死因となることが少なくない<sup>22)</sup>。したがって、CRPCにおける骨転移のマネジメントは極めて重要である<sup>12)</sup>。

CRPCの骨転移並びに疼痛に対する治療としては、ホルモン療法や化学療法といった前立腺癌に対する一般的な薬物治療に加え、骨修飾薬(ビスホスホネート、抗RANKLモノクローナル抗体)、放射線療法(外照射及びSr-89)、手術療法、鎮痛薬、神経ブロックなど様々な選択肢がある。これらの中で骨修飾薬については、ビスホスホネート製剤の一つであるゾレドロン酸が骨転移を有するCRPCを対象としたプラセボ対照無作為化比較試験において、骨関連事象発現までの期間を有意に延長することが示されている<sup>23)</sup>。また、抗RANKLモノクローナル抗体

のデノスマブは、無症候性骨転移を有する CRPC を対象とした無作為化比較試験において、ゾレドロン酸を有意に上回る骨関連事象の抑制効果が示されている<sup>24)</sup>。しかし、これまでに骨修飾薬の中で、骨転移を有する CRPC に対して、生命予後延長効果が確認されている薬剤はない。

### 3.2 効能・効果

#### 効能・効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

患者選択に当たっては、以下の点に注意すること。

- ・ 前立腺癌の組織学的又は細胞学的な確定診断がなされていること。
- ・ 骨シンチグラフィ等の画像診断により骨転移が確認されていること。
- ・ CRPC は、『前立腺癌取扱い規約 第4版』\*では以下のように定義されている。

外科的去勢、薬物による去勢状態で、かつ血清テストステロンが 50ng/dL 未満であるにもかかわらず病勢の増悪、PSA の上昇をみた場合、抗アンドロゲン剤投与の有無にかかわらず、CRPC とする。

\* 日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会（2010）

### 3.3 用法・用量

#### 用法・用量

通常、成人には、1回 55kBq/kg を4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。

本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 に準じる。

#### (調剤上の注意)

投与前には不純物の混入及び変色がないか注射液の目視検査を行うこと。本剤は調製済みの注射液であるため、希釈や他の液剤との混合はしないこと。また、バイアルは繰り返して使用しないこと。

#### (血管外漏出の防止及び漏出時の対応)

血管外漏出の危険性を最小限にするために、本剤の投与に先立ち、カニューレ型静脈留置針を用いて、生理食塩液で静脈ラインを確保する。シリンジを少し引いて血液の逆流を確認した後に側管より薬液を約1分間かけてゆっくりと注入し、20mLを目途に生理食塩液でフラッシュする。血管外漏出が疑われたときには、

投与途中であれば直ちに投与を中断、抜針し、再度静脈ラインを確保した後に残りの量を投与する。投与後に疑われた場合には、吸収を促進して局所への滞留を防ぐために、腕を挙上し局所を加温する（他の放射性医薬品の血管外漏出に際して、加温により吸収を促進する効果があったとの報告<sup>25)</sup>がある）。

なお、動物実験<sup>26)</sup>において Ra-223 を血管周囲に投与した結果、溶媒（クエン酸を含む等張緩衝液）を血管周囲に投与した場合と比較し、局所反応（紅斑のみで、浮腫や出血はなかった）がやや目立つ程度であった。この局所反応は数日で消失し、投与7日後において組織学的な所見の差はみられなかった。

#### 投与量の算出方法

投与量の算出には、以下の因子を用いる。

- ・ 患者の体重（kg）
- ・ 体重 1kg 当たりの用量（55kBq）
- ・ 検定日の製剤の放射能濃度（1,100kBq/mL）
- ・ 減衰係数

投与量は下記の式で算出する：

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55 kBq/kg 体重)}}{\text{減衰係数} \times 1,100 \text{ kBq/mL}}$$

添付文書中の減衰係数表（表 1）と製品に記載された検定日に基づいて投与量を決定する。

適切に調整された井戸形電離箱（キュリーメータ等）でバイアルの放射エネルギーを測定し、患者への投与量を記録することが望ましい。詳しくは安全管理編（8.3.3 投与量（放射能）の決定）を参照のこと。



表 1 減衰係数表

経過日数	減衰係数	経過日数	減衰係数
-14	2.39	1	0.96
-13	2.24	2	0.90
-12	2.11	3	0.85
-11	1.99	4	0.80
-10	1.87	5	0.75
-9	1.76	6	0.71
-8	1.66	7	0.67
-7	1.56	8	0.63
-6	1.47	9	0.59
-5	1.38	10	0.56
-4	1.30	11	0.52
-3	1.22	12	0.49
-2	1.15	13	0.46
-1	1.08	14	0.44
0	1.02		

注) 経過日数は、検定日の前(－)又は後の日数を示す。この減衰係数表は、日本標準時正午を基準とし、製造所における中央ヨーロッパ時間(CET)正午と、日本標準時正午との時差の補正を含んでいる。

## 4 使用上の注意

### 4.1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

#### 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制のある患者では骨髄抑制が増強するおそれがある。詳しくは 4.2 重要な基本的注意 「骨髄抑制」の項を参照のこと。

#### 炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎等)の患者

本剤の主な排泄経路は糞中であるため、症状を増悪させるおそれがある。これらの患者における有効性及び安全性は検討されていない。

### 4.2 重要な基本的注意

#### 骨髄抑制

[骨髄抑制に関する投与の基準]

表 2 本剤投与時の血液学的検査値の基準

	好中球数	血小板数	ヘモグロビン
初回投与	1,500/ $\mu$ L 以上	10 万/ $\mu$ L 以上	10.0g/dL 以上
2 回目以降	1,000/ $\mu$ L 以上	5 万/ $\mu$ L 以上	8.0g/dL 以上

- ・ 治療開始前（ベースライン）及び本剤投与前には毎回、血液学的評価を実施すること。本剤の 2 回目以降の投与前の血液学的検査値は表 2 の値以上であること。また、初回投与前についても、表 2 の値以上であることが望ましい（初回投与前の基準は、国内添付文書からは削除されたが、世界的に投与基準として設定されているため、安全性確保の観点から遵守することが望ましい）。
- ・ 各回投与前（前回投与前の 4 週後）にこれらの値まで回復していない場合は、必要に応じて支持療法を行い、前回投与前の 6 週後まで回復を待つこと（6 週経過以前でも回復した場合は投与前とする。6 週後までは中止の判断は行わない）。それでも回復が認められない場合には、それ以降の投与前は中止すること。
- ・ 骨髄予備能低下の兆候がある、あるいは（前治療歴などから）その可能性が予測される患者に本剤を使用する際は、観察を十分に行い、支持療法の適応があれば実施すること。骨髄機能不全に対して支持療法を行ったにもかかわらず生命を脅かす合併症が発現した場合は、本剤の投与前を中止すること。
- ・ 本剤と骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤の併用に関する安全性及び有効性は確立していない。骨髄抑制が増悪する可能性があるため、本剤と骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されない。投与前期間中に骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤、その他の RI 内用療法、又は半身以上の広範囲の外部放射線照射治療を行った場合には、本剤の投与前を中止すること。半身未満の局所放射線照射治療は可能であるが、骨髄抑制の可能性に留意すること。

[関連する副作用の発現状況]<sup>27)</sup>

- ・ 海外第 III 相臨床試験では、本剤群の 13 例（2%）で骨髄機能不全又は汎血球減少を生じた。この 13 例のうち 7 例では死亡時に骨髄機能不全が継続していた。この 7 例中 2 例では骨髄機能不全が死因であった。また、骨髄機能不全を来した患者の 7 例（54%）で輸血が必要であった。骨髄抑制により中止された割合は、本剤群で 4%、プラセボ群で 2%であった。
- ・ 海外第 III 相臨床試験において、本剤群の 1%、プラセボ群の 0.3%に骨髄抑制に関連する出血に伴う死亡例が認められた。感染による死亡（2%）、重篤な

感染症（10%）、発熱性好中球減少症（<1%）の発現率は本剤群とプラセボ群と同等であった。本剤群で骨髄抑制、特に血小板減少症、好中球減少症、汎血球減少症、白血球減少症が認められた。同試験において、全血球計算値（CBC）を4週間ごと各投与前に測定したが、最低CBC及び回復までの期間の明確な特徴は示されなかった。別の海外第I相単回投与試験<sup>15)</sup>において、本剤推奨用量の1～5倍の投与量で投与後2～3週間に好中球数及び血小板数は最低値を示したが、ほとんどの患者が投与後6～8週間で回復した〔「7. 臨床データ」の項参照〕。

#### **脊髄圧迫のある患者への対応**

脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者には、本剤投与前に適切な処置を行うこと。

#### **妊孕性への影響**

本剤は放射性医薬品のため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

### **4.3 相互作用**

薬物間相互作用に関する正式な臨床試験は実施されていない。

#### **(1) 骨修飾薬、カルシウム拮抗薬**

海外第III相臨床試験<sup>12)</sup>の部分集団解析により、ビスホスホネートやカルシウム拮抗薬の併用は本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼさなかったことが示された。デノスマブについては、相互作用を検討したデータはない。

#### **(2) 骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤**

本剤と骨髄抑制作用を有する抗悪性腫瘍剤との併用は、骨髄抑制に関して相加作用を生ずる可能性があり、その安全性及び有効性は確立されていない。

#### **(3) 外部放射線治療**

本剤と外部放射線治療との併用により、骨髄抑制に関して相加作用が生じる可能性がある。半身照射より広範囲の外部放射線治療と本剤との併用の安全性及び有効性は確立されていない。

### **4.4 有害事象**

#### **4.4.1 国内第II相臨床試験<sup>13)</sup>**

国内第II相臨床試験において、本剤が投与された49例中43例（87.8%）に有害事象が認められた（表3）。主な有害事象は、貧血15例（30.6%）、悪心10例（20.4%）、リンパ球数減少13例（26.5%）、食欲減退12例（24.5%）、骨痛9例

(18.4%)、体重減少 8 例 (16.3%)、便秘 7 例 (14.3%)、下痢 7 例 (14.3%) 等であった。グレード 4 の有害事象は、リンパ球数減少で 1 例認められ、グレード 5 の有害事象の報告はなかった。

表 3 国内第Ⅱ相臨床試験における有害事象<sup>13)</sup>

器官別大分類/ 基本語 (有害事象名)	発現症例数 (%)		
	全グレード	グレード 3	グレード 4
<b>有害事象発現症例数</b>	43 (87.8)	15 (30.6)	1 (2.0)
<b>血液及びリンパ系障害*</b>	17 (34.7)	5 (10.2)	0
貧血	15 (30.6)	5 (10.2)	0
汎血球減少症	1 (2.0)	1 (2.0)	0
好中球減少症	1 (2.0)	0	0
血小板減少症	1 (2.0)	0	0
<b>心臓障害*</b>	1 (2.0)	0	0
洞性頻脈	1 (2.0)	0	0
<b>先天性、家族性及び遺伝性障害*</b>	1 (2.0)	0	0
表皮融解	1 (2.0)	0	0
<b>眼の障害*</b>	2 (4.1)	0	0
眼精疲労	1 (2.0)	0	0
視神経乳頭出血	1 (2.0)	0	0
<b>胃腸障害*</b>	24 (49.0)	2 (4.1)	0
悪心	10 (20.4)	0	0
下痢	7 (14.3)	0	0
便秘	7 (14.3)	0	0
嘔吐	4 (8.2)	0	0
齲歯	3 (6.1)	2 (4.1)	0
腹部不快感	1 (2.0)	0	0
痔瘻	1 (2.0)	0	0
嚥下障害	1 (2.0)	0	0
歯周病	1 (2.0)	0	0
口唇腫脹	1 (2.0)	0	0
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態*</b>	13 (26.5)	0	0
倦怠感	6 (12.2)	0	0
末梢性浮腫	2 (4.1)	0	0

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）		
	全グレード	グレード3	グレード4
発熱	2 (4.1)	0	0
適用部位皮膚炎	1 (2.0)	0	0
胸部不快感	1 (2.0)	0	0
浮腫	1 (2.0)	0	0
疲労	1 (2.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	0	0
注射部位硬結	1 (2.0)	0	0
<b>肝胆道系障害*</b>	1 (2.0)	0	0
肝機能異常	1 (2.0)	0	0
<b>感染症及び寄生虫症*</b>	11 (22.4)	1 (2.0)	0
帯状疱疹	2 (4.1)	0	0
鼻咽頭炎	2 (4.1)	0	0
肺炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0
蜂巣炎	1 (2.0)	0	0
副鼻腔炎	1 (2.0)	0	0
上気道感染	1 (2.0)	0	0
尿路感染	1 (2.0)	0	0
骨髄炎	1 (2.0)	0	0
歯冠周囲炎	1 (2.0)	0	0
アデノウイルス結膜炎	1 (2.0)	0	0
足部白癬	1 (2.0)	0	0
<b>傷害、中毒及び処置合併症*</b>	4 (8.2)	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (4.1)	0	0
挫傷	1 (2.0)	0	0
転倒	1 (2.0)	0	0
<b>臨床検査*</b>	24 (49.0)	7 (14.3)	1 (2.0)
リンパ球数減少	13 (26.5)	5 (10.2)	1 (2.0)
体重減少	8 (16.3)	0	0
血小板数減少	5 (10.2)	0	0
白血球数減少	4 (8.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.1)	1 (2.0)	0
好中球数減少	2 (4.1)	0	0

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）		
	全グレード	グレード3	グレード4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0
国際標準比増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0
好酸球数増加	1 (2.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.0)	0	0
肝酵素異常	1 (2.0)	0	0
<b>代謝及び栄養障害*</b>	14 (28.6)	6 (12.2)	0
食欲減退	12 (24.5)	5 (10.2)	0
低リン酸血症	3 (6.1)	2 (4.1)	0
低カルシウム血症	1 (2.0)	0	0
<b>筋骨格系及び結合組織障害*</b>	13 (26.5)	5 (10.2)	0
骨痛	9 (18.4)	5 (10.2)	0
関節痛	2 (4.1)	0	0
背部痛	1 (2.0)	0	0
筋骨格痛	1 (2.0)	0	0
骨粗鬆症	1 (2.0)	0	0
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物*</b>	3 (6.1)	1 (2.0)	0
前立腺癌	1 (2.0)	1 (2.0)	0
癌性リンパ管症	1 (2.0)	0	0
腫瘍疼痛	1 (2.0)	0	0
<b>神経系障害*</b>	5 (10.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (2.0)	0	0
めまい	1 (2.0)	0	0
感覚鈍麻	1 (2.0)	0	0
傾眠	1 (2.0)	0	0
咬舌	1 (2.0)	0	0
<b>精神障害*</b>	3 (6.1)	0	0
譫妄	1 (2.0)	0	0
うつ病	1 (2.0)	0	0
不眠症	1 (2.0)	0	0
<b>腎及び尿路障害*</b>	6 (12.2)	0	0
血尿	2 (4.1)	0	0

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）		
	全グレード	グレード 3	グレード 4
頻尿	1 (2.0)	0	0
蛋白尿	1 (2.0)	0	0
腎障害	1 (2.0)	0	0
腎機能障害	1 (2.0)	0	0
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害*</b>	2 (4.1)	0	0
咳嗽	1 (2.0)	0	0
鼻出血	1 (2.0)	0	0
<b>皮膚及び皮下組織障害*</b>	3 (6.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.0)	0	0
皮膚剥脱	1 (2.0)	0	0
そう痒症	1 (2.0)	0	0
<b>血管障害*</b>	2 (4.1)	0	0
末梢血管障害	1 (2.0)	0	0
低血圧	1 (2.0)	0	0

MedDRA Version 17.0

※印の行の発現症例数は、各器官別大分類内のいずれかの有害事象を発現した症例数を表す。

#### 4.4.2 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>12)</sup>

海外第Ⅲ相臨床試験における有害事象（いずれかの群で発現頻度 5%以上）を表 4 に示した。本剤群でプラセボ群に比して多くみられた有害事象（発現頻度 10%以上）は、悪心、下痢、嘔吐、末梢性浮腫、血小板減少症であった。

本剤群でプラセボ群に比して多くみられた血液学的臨床検査値異常（発現頻度 10%以上）は、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少であった（表 5）。

グレード 3 又は 4 の有害事象は、本剤群 57%、プラセボ群 63%に認められた。有害事象の発現により投与中止に至った患者は本剤群 17%、プラセボ群 21%であった。本剤群においてグレード 5 の血液学的有害事象が 1 例のみみられ、薬剤との関連性が疑われた（低酸素血症を伴う肺炎で死亡した症例に血小板減少症が認められていたものであるが、出血は認められていない）。本剤の中止に至った血液学的臨床検査値異常のうち最も頻度の高かった有害事象は、ヘモグロビン減少（2%）及び血小板減少（2%）であった。

表 4 海外第Ⅲ相臨床試験における有害事象（いずれかの群で 5%以上）<sup>12)</sup>

CTCAE カテゴリー 有害事象名	発現症例数 (%)							
	本剤群 (n = 600)				プラセボ群 (n = 301)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5*	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5*
血液学的事象								
貧血	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
血小板減少症	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
好中球減少症	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
非血液学的事象								
便秘	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
下痢	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
悪心	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
嘔吐	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
無力症	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
疲労	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
全身健康状態の悪化	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
末梢性浮腫	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
発熱	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
肺炎	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
尿路感染症	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
体重減少	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
食欲不振	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
食欲低下	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
骨の痛み	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
筋力低下	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
病的骨折	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
悪性新生物の増悪	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
眩暈	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
脊髄圧迫	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
不眠症	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
血尿	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
尿閉	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
呼吸困難	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)

CTCAE ver.3

\*グレード5の血液学的事象1例（本剤群での血小板減少症）は薬剤との関連性の可能性あり



表 5 海外第Ⅲ相臨床試験における血液学的臨床検査値異常<sup>27)</sup>

血液学的 臨床検査値異常	本剤群 (n=600)		プラセボ群 (n=301)	
	全グレード (%)	グレード 3-4 (%)	全グレード (%)	グレード 3-4 (%)
ヘモグロビン減少	93	6	88	6
リンパ球減少	72	20	53	7
白血球減少	35	3	10	<1
血小板減少	31	3	22	<1
好中球減少	18	2	5	<1

※ 臨床検査値はベースライン及び各 4 週間サイクルの前に測定した。

表 6 播種性血管内凝固症候群 (DIC) 診断基準

(厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 1988 より)

得点	1 点	2 点	3 点
血清 FDP 値 ( $\mu$ g/mL)	$10 \leq < 20$	$20 \leq < 40$	$40 \leq$
血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	$12 \geq > 8$	$8 \geq > 5$	$5 \geq$
血漿フィブリノーゲン濃度 (mg/dL)	$150 \geq > 100$	$100 \geq$	
プロトロンビン時間 (時間比)	$1.25 \leq < 1.67$	$1.67 \leq$	
基礎疾患	あり		
出血症状	あり		
臓器症状	あり		
合計点 : _____ 点	判定		
	7 点以上	DIC	
	6 点	DIC 疑い	
	5 点以下	DIC の可能性少ない	

(1) 臨床検査値異常

本剤群の頻度がプラセボ群よりも高く、かつ発現頻度が 10%以上であった血液学的臨床検査値異常を表 5 に示した。臨床検査値異常としてのグレード 3 又は 4 の血小板減少は本剤群で 3%、プラセボ群で 1%未満であったが (表 5)、有害事象としてのグレード 3 又は 4 の血小板減少症は、本剤群 6%、プラセボ群 2%で報告された (表 4)。本剤群の患者をドセタキセル治療歴の有無で分けると、グレード 3 又は 4 の血小板減少(臨床検査値異常)は、ドセタキセル治療歴ありで 4%、

治療歴なしで1%であった。グレード3又は4の好中球減少（臨床検査値異常）は、ドセタキセル治療歴ありで3%、治療歴なしで1%であった。なお、播種性血管内凝固症候群及びその疑いのある患者（表6参照）では本剤による血小板減少が遷延する可能性があるので注意すること。

(2) 体液状態

表4に記載しているほか、本剤群の3%、プラセボ群の1%の患者に脱水が認められた。本剤の投与により下痢、悪心、嘔吐などの副作用が生じ、脱水を起こすことがある。患者の水分摂取の状況や体液状態を注意深く観察し、脱水や体液量減少の症状があらわれた場合には直ちに処置を行うこと。

(3) 投与部位反応

表4に記載しているほか、本剤群の1%の患者で投与部位に紅斑、疼痛、浮腫が認められた。

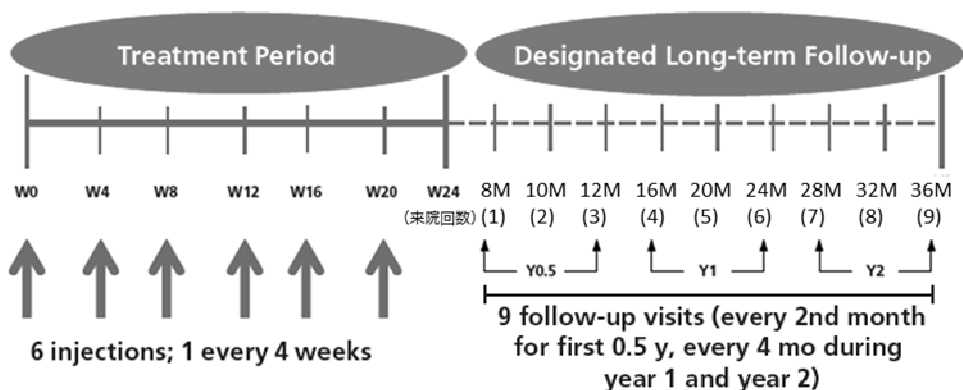


図2 海外第Ⅲ相臨床試験における長期フォローアップ期間と来院時期<sup>28)</sup>

フォローアップ期間は、本剤初回投与後3年間とした。

来院時期は、各被験者の初回投与の24週後から12ヵ月後までは2ヵ月に1回、初回投与1年後から3年後までは4ヵ月に1回とした。全被験者について、最終被験者のフォローアップ期間終了までの間、死亡日を収集した。

表 7 海外第Ⅲ相臨床試験の追跡調査における新たな原発癌の発現状況<sup>28)</sup>

本剤群 (n=600)	プラセボ群 (n=301)	クロスオーバー群 (n=24)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膀胱癌 (来院 1 回目:8M±7d)</li> <li>・ 前立腺癌由来でないリンパ節転移 (来院 6 回目:24M±14d)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 左手扁平上皮癌 (来院 2 回目:10M±7d)</li> <li>・ 直腸癌及び S 状結腸癌 (来院 4 回目:16M±14d)</li> <li>・ 皮膚癌 (来院 7、8 回目:28M±14d、32M±14d)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 皮膚扁平上皮癌 (来院 1 回目:8M±7d)</li> <li>・ 髄膜腫 (来院 2、4 回目:10M±7d、16M±14d)</li> </ul>

カッコ内の期間は本剤初回投与後の期間

#### (4) 二次発癌

本剤の投与は患者の長期にわたる累積放射線被ばくに影響を及ぼす。長期にわたる累積放射線被ばくにより悪性腫瘍や遺伝的異常のリスクが増加する可能性がある。本剤は、その作用機序並びに Ra-223 投与ラットで認められた骨肉腫などの腫瘍性変化により、骨肉腫や他の二次発癌のリスク増加をもたらす可能性がある〔「8 非臨床毒性」の項参照〕。海外第Ⅲ相臨床試験において、新たな悪性腫瘍の全発現率はプラセボ群 (2%) に比べて本剤群 (<1%) で低かったが、試験患者の追跡期間は二次発癌の発現の予測潜伏期間に満たない。

#### (参考) 海外第Ⅲ相臨床試験の長期追跡報告

海外第Ⅲ相臨床試験における本剤初回投与後 3 年間の長期追跡調査<sup>28)</sup>では、安全性評価対象 925 例において、急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群は報告されなかった (図 2)。また、原発性骨腫瘍の報告はなく、他臓器での原発癌が、本剤群で 2 例、プラセボ群で 3 例、クロスオーバー群 (プラセボから本剤へ移行した患者群) で 2 例報告されたが、薬剤との関連性はないと考えられた (表 7)。なお、本剤群で再生不良性貧血 1 例が報告され、薬剤とおそらく関連ありと判断されている。

#### (5) 後続治療としての化学療法

海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤群の 16% 及びプラセボ群の 18% の患者が、治験終了後に化学療法を受けた。後続の化学療法に対する本剤群の患者の忍容性を評価するのに十分な安全性モニタリング及び臨床検査は行われていない。

#### (参考) 本剤投与後の化学療法の安全性<sup>29)</sup>

海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群 614 例とプラセボ群 307 例における治験薬投与後に後続の化学療法の忍容性について検討が行われた (表 8)。主に使用された化学療法薬はドセタキセル (n=105)、ミトキサントロン (n=23)、シクロホスフ

アミド (n=19) であった。化学療法薬の投与開始までの期間 (中央値) は、本剤群が 80.0 日で、プラセボ群の 64.5 日と比較して、15.5 日間長かった。化学療法薬の投与期間 (中央値) は、プラセボ群が 112.5 日 (16.1 週)、本剤群が 120 日 (17.1 週) であった。

表 8 海外第Ⅲ相臨床試験における本剤又はプラセボ投与後の  
化学療法開始までの期間及び化学療法の投与期間<sup>29)</sup>

	本剤群 (n=614)	プラセボ群 (n=307)
本剤又はプラセボ後に化学療法を受けた患者	93	54
化学療法開始までの期間 (日) 中央値 (範囲)	80.0 (1-667)	64.5 (2-448)
化学療法の投与期間 (日) 中央値 (範囲)	120.0 (1-809)	112.5 (1-863)

化学療法開始後の OS (中央値) は、本剤群で 15.6 ヶ月、プラセボ群で 14.6 ヶ月であり (P=0.663)、本剤投与後の化学療法薬は OS に影響を及ぼさなかった。また、化学療法開始時 (ベースライン) から 12 ヶ月までのヘモグロビン、好中球、血小板 (中央値) は、本剤群とプラセボ群で同程度であった (表 9)。化学療法中及び治療後 30 日の死亡も本剤群とプラセボ群とで同程度で、その原因も同様であった (表 10)。

表 9 海外第Ⅲ相臨床試験における化学療法後の血液学的データの推移<sup>29)</sup>

	ヘモグロビン (g/dL)				好中球数 (絶対数、×10 <sup>3</sup> /μL)				血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)			
	本剤群 (n=93)		プラセボ群 (n=54)		本剤群 (n=93)		プラセボ群 (n=54)		本剤群 (n=93)		プラセボ群 (n=54)	
	例数	中央値 (範囲)	例数	中央値 (範囲)	例数	中央値 (範囲)	例数	中央値 (範囲)	例数	中央値 (範囲)	例数	中央値 (範囲)
ベースライン	93	11.2 (7.7-14.6)	54	11.4 (7.7-15.1)	91	3.6 (0.9-26.0)	49	4.6 (1.9-16.4)	93	21.4 (6.7-48.4)	54	24.1 (8.0-56.3)
2 ヶ月	51	10.6 (6.6-14.2)	34	10.8 (7.7-14.2)	47	4.4 (0.5-24.4)	30	5.7 (1.6-13.1)	51	19.7 (4.8-42.7)	34	25.6 (8.7-38.5)
4 ヶ月	42	11.0 (6.4-13.6)	20	10.6 (7.1-14.6)	42	3.9 (1.3-10.8)	19	4.6 (1.1-8.9)	42	24.1 (4.8-43.7)	20	22.1 (13.1-41.1)
6 ヶ月	24	11.1 (8.6-12.4)	14	11.1 (8.6-14.0)	23	3.5 (0.5-6.3)	12	4.7 (1.5-12.2)	24	21.6 (8.5-42.3)	14	21.7 (9.9-30.5)
8 ヶ月	13	10.5 (8.2-12.5)	7	10.8 (10.3-12.8)	12	3.5 (1.9-9.4)	7	3.9 (3.0-6.4)	13	20.2 (2.6-51.2)	7	28.8 (16.8-56.5)
10 ヶ月	14	10.2 (7.9-13.1)	9	11.8 (9.9-13.3)	13	3.6 (1.1-8.9)	8	4.6 (3.0-8.5)	14	25.5 (9.5-37.0)	9	25.9 (17.9-51.2)
12 ヶ月	8	10.5 (9.0-13.2)	6	10.7 (9.8-13.4)	8	5.0 (2.5-7.1)	6	5.6 (2.8-8.9)	8	30.5 (16.4-46.4)	6	26.4 (8.9-39.4)

表 10 海外第Ⅲ相臨床試験における化学療法後の死亡及びその原因<sup>29)</sup>

	本剤群 (n=93)	プラセボ群 (n=54)
化学療法期間中の死亡	14%	15%
死因		
前立腺癌と骨転移（他の転移を問わない）	10%	13%
前立腺癌と骨以外の転移（又は特定されない転移）	3%	0%
外傷による脳出血	1%	0%
心肺不全	0%	2%
化学療法後 30 日以内の死亡	6%	4%
死因		
前立腺癌と骨転移（他の転移を問わない）	4%	4%
気管支肺炎	1%	0%
呼吸不全＋肺水腫	1%	0%

#### (6) 心臓電気生理学

海外第Ⅲ相臨床試験において、部分集団 29 例（本剤群 21 例及びプラセボ群 8 例）で、本剤の 55kBq/kg<sup>注1</sup> 単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価したところ、投与後 6 時間までに QTc 間隔の平均値に大きな変化（例：20 ms 以上の変化）はみられなかった。投与 6 時間以降に QT 間隔に遅発性の影響を及ぼす可能性については評価を行っていない。

注 1 本剤の放射能の数量や濃度は、開発初期から 2013 年の海外上市を経て現在に至るまで、NIST（アメリカ国立標準技術研究所）が設定した標準に基づいて校正されてきたが、2015 年の 3 月に NIST 標準値の変更が公表された。新しい NIST 標準の下では、製剤中の放射能の数量や濃度、患者への投与量等が変更前に比べて約 10%高い値で表示される。ただし、変更前後では表示値が異なるだけであって、製剤中の放射能の数量や濃度、患者への投与量に実質的な変更はない。既に Ra-223 が流通している国・地域での混乱を避けるため、これらの国・地域における承認用量の変更申請に必要な経過期間を経た後に、2016 年 4 月 4 日製造分から、全世界の Ra-223 の製剤に一斉に新しい NIST 標準に基づいた値が表示された。日本での上市時期は国際的な表示の変更時期の後であるため、日本国内の添付文書や本マニュアルにおける表示は、新しい NIST 標準に基づく値を採用するが（例：用量＝55kBq/kg）、NIST 変更前に報告された論文等においては、旧 NIST 標準に基づく値が表示されている（例：用量＝50kBq/kg）。したがって、NIST 標準の変更前に実施された研究の報告書等を参照する場合には注意が必要である。

#### 4.5 特別な患者集団<sup>27)</sup>

##### 骨髄機能低下のある患者

骨髄機能低下のある患者では血液毒性が強くあらわれるおそれがある。

(4.2 重要な基本的注意 「骨髄抑制」の項を参照)

##### 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

##### 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

##### 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害患者における用量調節は必要ない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者における用量調節は確立されていない。

##### 腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者で用量調節は必要ない。重度の腎機能障害のある患者における用量調節は確立されていない。

##### 男性の生殖能

放射線照射に関連した精子形成への影響が考えられるため、本剤による治療中及び治療の6ヵ月後までは、妊娠の可能性のある女性との性行為にあたっては効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

投与後1週間は性行為を控えること。

#### (1) 骨髄機能低下のある患者

骨髄予備能低下の兆候がある、あるいは(前治療歴などから)その可能性が予測される患者に本剤を使用する際は、観察を十分に行い、支持療法の適応があれば実施すること。骨髄機能不全に対して支持療法を行ったにもかかわらず生命を脅かす合併症が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。詳しくは4.2 重要な基本的注意 「骨髄抑制」の項を参照のこと。

#### (2) 小児等

本剤の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。ラットの単回投与及び反復投与毒性試験において、骨所見(骨細胞、骨芽細胞及び破骨細胞の減少、線維骨性病変、骨端軟骨や成長線の損傷/破壊)及び歯に関する所見(欠損、不規則成長、骨臼における線維骨性病変)は、臨床用量レベル(22~88kBq/kg)<sup>注2</sup>で認められる骨形成の低下と相関していた。

注<sup>2</sup> p19 注1参照

### (3) 高齢者

海外第Ⅲ相臨床試験<sup>12)</sup>において本剤群 600 例中 75%が 65 歳以上、33%が 75 歳以上であった。これらの患者と若年患者で、安全性及び有効性に関して全体的な差は認められなかった。高齢者と若年患者における反応性の差は確認されていないが、生理機能が低下している高齢者では、慎重に投与すること。

### (4) 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。本剤は肝代謝を受けないため、肝機能障害が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い[「7.4 薬物動態」の項参照]。海外第Ⅲ相臨床試験<sup>12)</sup>における部分集団解析によると、軽度の肝機能障害患者における用量調節は必要ないと考えられた。臨床データが存在しないため、中等度又は重度の肝機能障害のある患者における用量調節は確立されていない。

### (5) 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていない。海外第Ⅲ相臨床試験<sup>12)</sup>における部分集団解析によると、既存の軽度（クレアチニン・クリアランス[CrCl] 60～89 mL/min）又は中等度（CrCl 30～59 mL/min）の腎機能障害患者で用量調節は必要ないと考えられた。入手可能なデータが限られているため（n=2）、重度（CrCl < 30 mL/min）の腎機能障害患者における用量調節は確立されていない[「7.4 薬物動態」の項参照]。

### (6) 男性の生殖能

放射線照射による精子形成への影響が懸念されるほか、本剤はヒトの妊孕性を傷害する潜在的リスクを有するが、ヒト妊孕性に及ぼす影響に関するデータは得られていない[「8 非臨床毒性」の項参照]。

## 4.6 過量投与

過量投与の場合は、血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

## 5 取扱い上の注意

安全管理編「10 放射線診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」を参照のこと。

## 6 患者及び家族への説明・指導

### 6.1 一般的な注意事項

患者に対し、本治療中は定期的に血球計数を行うことの重要性について説明し

た上で、出血や感染の兆候があれば、報告するよう指導すること。

本剤投与後は、十分に水分補給するように指導すること。脱水、体液量減少、尿閉、又は腎不全／腎機能不全の兆候があれば、報告するよう指導すること。

本剤の投与後 1 週間は性行為を控えること。各投与の 1 週間後から最終投与の 6 ヶ月後までの期間は、妊娠の可能性のある女性との性行為にあたっては効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

## 6.2 投与後 1 週間（各投与後の最初の 1 週間）の注意事項

安全管理編「5.3.1 本剤の投与後 1 週間（各投与後の最初の 1 週間）の注意事項」を参照のこと。

## 7 臨床データ

### 7.1 国内第Ⅱ相臨床試験<sup>13)</sup>

骨転移を有する症候性の CRPC（骨シンチグラフィで 2 ヶ所以上の骨転移が見られる患者）を対象に、標準的治療<sup>注 3</sup>の併用下で、本剤 55kBq/kg<sup>注 4</sup>を 4 週間ごとに 6 回投与する非盲検非対照試験を実施した。内臓転移及び短径 3cm を超えるリンパ節腫脹を有する患者、クローン病、潰瘍性大腸炎、半身照射以上の放射線治療歴、切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫を有する患者は除外した。有効性解析対象患者 49 例において、主要評価項目である投与開始後 12 週における総 ALP のベースラインからの変化率の平均値は -19.3%（95%信頼区間：-28.0～-10.7、Last Observation Carried Forward 法による）であった。6 ヶ月生存率は 0.98（95%信頼区間：0.85～1.00）であった。

### 7.2 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>12)</sup>

#### 7.2.1 試験デザイン

症候性骨転移を有し、既知の内臓転移がない CRPC 患者 921 例を対象に本剤とプラセボを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験が実施された。患者を 2:1 の割合で本剤群（n=614）及びプラセボ群（n=307）に無作為割付し、標準的治療<sup>注 5</sup>に加えて本剤（55kBq/kg<sup>注 6</sup>、静脈内投与）又はプラセボを 4 週間隔で計 6 回投与した。ベースラインの総 ALP 値（220 U/L 未満／220 U/L 以上）、

---

注<sup>3</sup> 標準的治療は各々の施設においてルーチンに行われる治療と定義された（例：緩和目的での局所照射、グルココルチコイド、抗アンドロゲン薬、ケトコナゾール、ジエチルスチルベステロールやエストラムスチンなどのエストロゲン薬による治療）。

注<sup>4</sup> p19 注 1 参照

注<sup>5</sup> p22 注 3 参照

注<sup>6</sup> p19 注 1 参照



ビスホスホネート併用（有／無）、ドセタキセルの投与歴（有／無）について層別化を行った。

主要評価項目は全生存期間（OS）で、主な副次的評価項目は、症候性骨関連事象（SSE：symptomatic skeletal event）の初回発現までの期間及び安全性であった。SSEは新たな症候性病的骨折、骨髄圧迫の発現、及び緩和治療のための放射線照射、腫瘍に関連した整形外科手術と定義された。

無作為化の前に、本剤群及びプラセボ群のそれぞれ 58%及び 57%の患者にドセタキセルが投与されていた。投与期間の中央値は本剤群で 20 週間（6 サイクル）、プラセボ群で 18 週間（5 サイクル）であった。

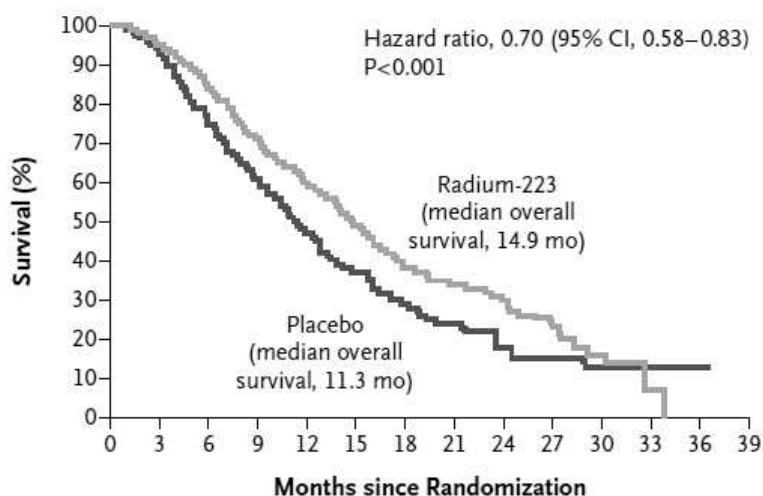
### 7.2.2 臨床成績

主要評価項目である OS（中央値）は本剤群において、プラセボ群に比べて有意に延長された（14.9 カ月 vs. 11.3 カ月、ハザード比 0.70、95%信頼区間 0.58～0.83、 $P<0.001$ 、図 3A）。副次評価項目である SSE 発現までの期間も、プラセボ群に比して本剤群で有意に延長することが示された（中央値 15.6 カ月 vs. 9.8 カ月、ハザード比 0.66、95%信頼区間 0.52～0.83、 $P<0.001$ 、図 3B）。本剤による OS 延長効果はドセタキセルの投与歴やビスホスホネートの併用の有無、ベースラインの ALP の値によらず一貫していた（図 4）。本剤群における疼痛の緩和（試験開始後 16 又は 24 週の時点）が認められる割合は、プラセボ群に対して有意に高かった（オッズ比 2.58、 $p=0.018$ ）。なお、海外で行われた第 II 相臨床試験において、55kBq/kg<sup>注 7</sup>を単回投与した患者における疼痛の緩和は投与後 2 及び 4 週間においてそれぞれ 55%、68%で認められた。

---

注 7 p19 注 1 参照

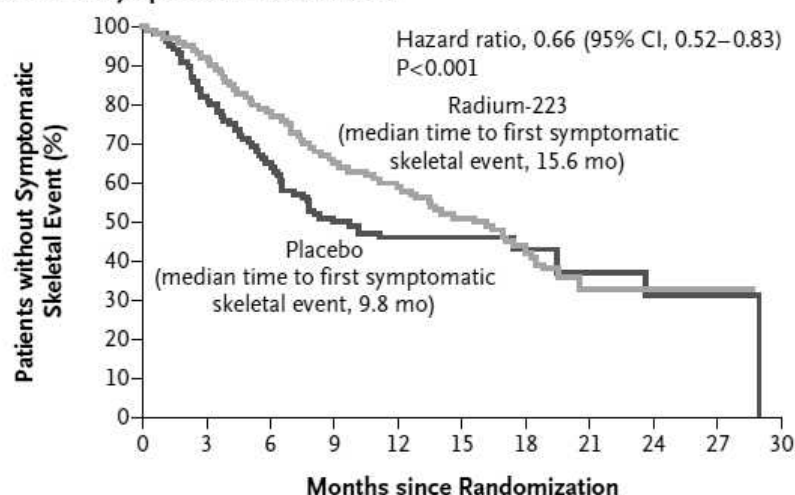
### A Overall Survival



#### No. at Risk

Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

### B Time to First Symptomatic Skeletal Event



#### No. at Risk

Radium-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Placebo	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

図 3 海外第Ⅲ相臨床試験における全生存率 (A) 及び症候性骨関連事象発生率 (B) <sup>12)</sup>

#### (参考) 患者選択

海外第Ⅲ相臨床試験において、ベースラインの ALP、ビスホスホネート併用、ドセタキセルの投与歴の有無、ベースラインの ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)、病変範囲、オピオイド使用の状況によらず、本剤の OS 延長効果が一貫して認められた (図 4)。

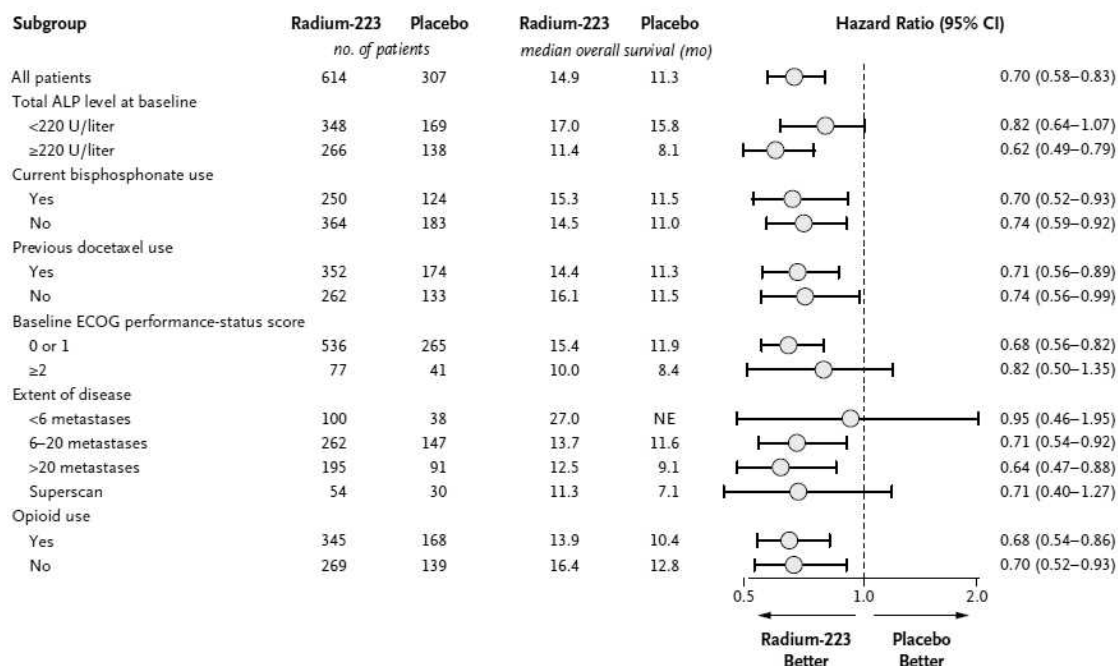


図 4 海外第Ⅲ相臨床試験における全死亡に対するハザード比のサブグループ解析<sup>12)</sup>

(参考) 効果予測

投与開始後 12 週の時点において、総 ALP 値の奏効（30%以上低下し、4 週以上の後に確認される）が認められた症例の割合、投与前に正常値を超えて上昇した総 ALP 値が正常化した症例の割合、投与前に比べて総 ALP の減少した症例の割合はいずれも本剤群がプラセボ群に比して高かった。また、投与前の総 ALP 値からの平均変化率は、プラセボ群では 37%であったのに対し、本剤群では-32%であった（表 11）。経時的には、プラセボ群の総 ALP 平均値は上昇し続けたのに対し、本剤群の総 ALP の平均値は、投与開始後 24 週まで減少し、その後再び上昇した（図 5）。

投与開始 12 週後における総 ALP 値が投与前に比べて減少した症例では、減少が認められない症例に比べて全生存期間の中央値が有意に長かった（17.8 ヶ月 vs 10.4 ヶ月、ハザード比=0.45、95%信頼区間 0.34-0.61、P<0.0001、図 6）。

表 11 海外第Ⅲ相臨床試験における総 ALP 値の変化<sup>30)</sup>

	本剤群 (n=614)	プラセボ群 (n=307)	P 値
総 ALP 奏効 (30%以上の低下)	233/497 (47%)	7/211 (3%)	<0.001
総 ALP 正常化	109/321 (34%)	2/140 (1%)	<0.001
総 ALP 減少	433/497 (87%)	49/211 (23%)	<0.001
総 ALP 平均変化率	-32%	37%	<0.001

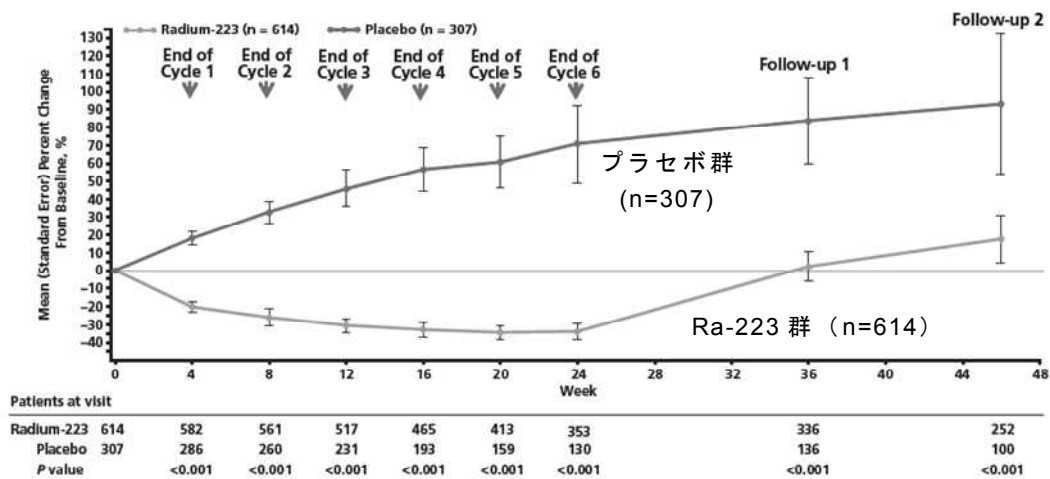


図 5 海外第Ⅲ相臨床試験における総 ALP 値の経時変化<sup>30)</sup>

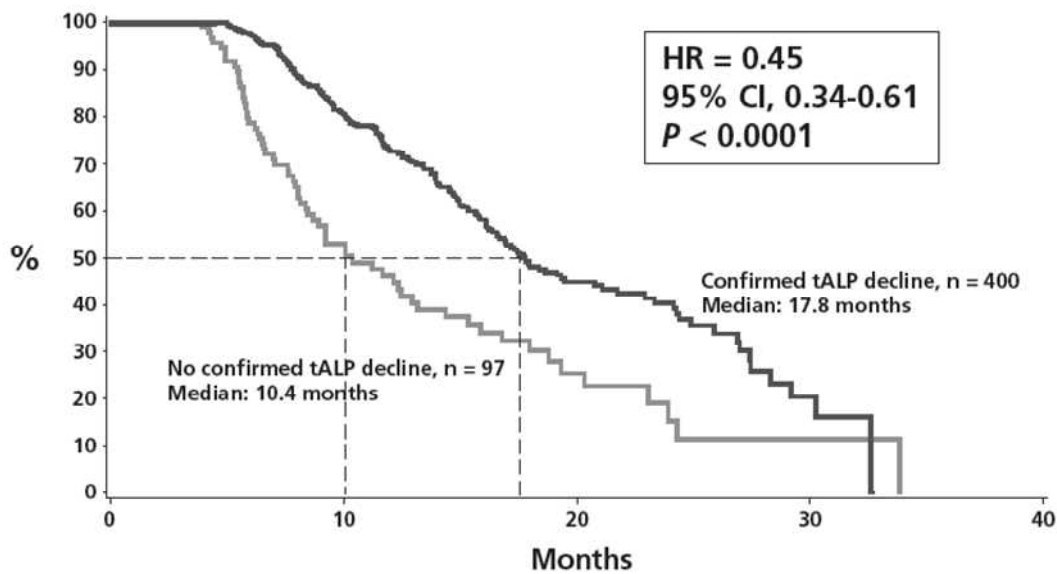


図 6 海外第Ⅲ相臨床試験における探索的解析:投与 12 週後の総 ALP 減少の有無別の全生存率<sup>30)</sup>

前立腺癌の病勢の評価に広く用いられる PSA は、前立腺癌細胞のアンドロゲン経路の応答の指標であり、既存の前立腺癌治療薬の多くがアンドロゲン経路への抑制作用を有するために、その経路の下流にある PSA が治療効果のモニタリングに用いられる。一方、本剤の作用機序は骨転移部位の腫瘍細胞に対する直接的な殺細胞効果であって、アンドロゲン経路への作用を示さないため、既存薬よりも

PSA の変化が生じにくい。したがって、本剤の治療効果を PSA のみを指標にモニタリングすることは適切ではなく、疼痛の有無、骨シンチグラフィなどの画像評価、ALP に代表される骨代謝マーカーなどから、総合的に評価することが望ましい。

### 7.3 吸収線量

日本人 CRPC 患者に本剤 55kBq/kg 及び 110 kBq/kg<sup>注8</sup>を単回投与後の体内分布データから MIRD 法に基づき吸収線量を算出した（4例）<sup>14)</sup>。

表 12 に種々の臓器における放射線吸収線量を示す。放射線吸収線量は、骨（骨形成細胞）、赤色骨髄、大腸壁上部、大腸壁下部で最高値を示し、その他の臓器では低かった。

表 12 国内第 I 相臨床試験における各臓器の放射線吸収線量

臓器・組織	平均値 (mGy/MBq)	変動係数 (%)	臓器・組織	平均値 (mGy/MBq)	変動係数 (%)
骨形成細胞	761 <sup>※</sup>	17	胃壁	0.0775	32
赤色骨髄	91.6	17	副腎	0.0635	20
大腸壁上部	24.4	41	筋肉	0.0605	25
大腸壁下部	18.8	44	膵臓	0.0604	26
全身	14.0	20	脳	0.0498	17
小腸壁	5.42	34	脾臓	0.0439	26
腎臓	2.00	17	精巣	0.0330	27
肝臓	1.87	17	肺	0.0323	18
膀胱壁	1.54	84	甲状腺	0.0318	17
心臓壁	0.954	34	皮膚	0.0313	21
卵巣	0.269	36	胸腺	0.0223	17
胆嚢壁	0.151	35	胸部	0.0169	18
子宮	0.144	33			

計算には OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling) をアルファ線対応に改良し用いた。

※Watchman らの方法 (J Nucl Med. 2005;46(7):1171-85) によって算出した骨内膜の線量を適用

注<sup>8</sup> p19 注 1 参照

## 7.4 薬物動態

### 7.4.1 血中濃度

日本人 CRPC 患者に本剤 55 または 110kBq/kg<sup>注9</sup> を単回投与後、血中放射能濃度は速やかに減少した（各々3例、図7）<sup>14</sup>。

また、海外第 I 相臨床試験において検討された用量範囲（51～276 kBq/kg）で薬物動態はおおむね線形性を示すと考えられた<sup>31</sup>。

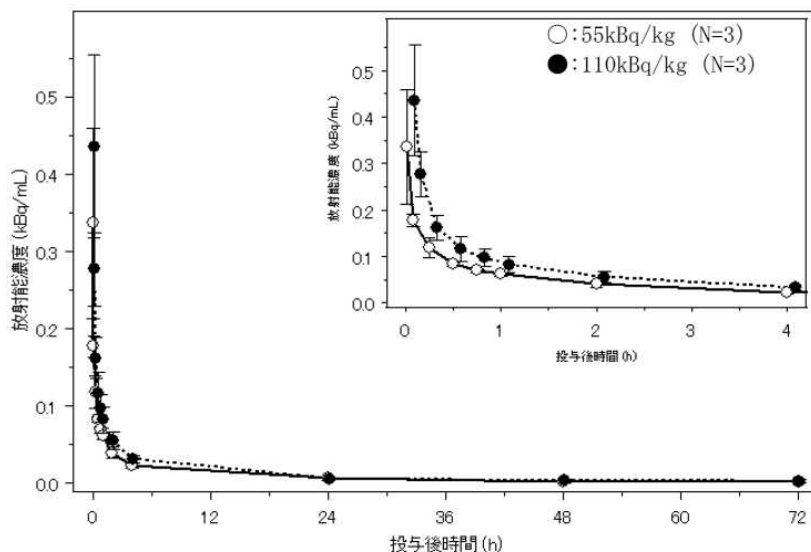


図7 日本人 CRPC 患者に本剤 55kBq/kg または 110kBq/kg<sup>注10</sup> を単回投与後の血中放射能濃度推移（算術平均値±標準偏差）

### 7.4.2 分布

本剤投与後、Ra-223 は主に骨及び骨転移部位に分布、又は腸管内に排出される。日本人 CRPC 患者に本剤 55kBq/kg または 110kBq/kg<sup>注11</sup> を単回投与後、骨への放射能の取り込みは投与 2 時間後までに最大となり、骨中放射能の投与放射能に対する割合の平均値は 52%であった。腸管内放射能は投与 6 時間後に最大となり、投与放射能に対する割合の平均値は 64%であった。心臓、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓等の臓器への特異的な取り込みは認められなかった（6例での検討）<sup>14</sup>。

### 7.4.3 代謝

Ra-223 は二価陽イオン ( $^{223}\text{Ra}^{2+}$ ) の放射性同位元素であり、アクチニウム系

注9 p19 注1参照

注10 p19 注1参照

注11 p19 注1参照

列の壊変により消失し、代謝は受けない。

#### 7.4.4 排泄

本剤投与後の Ra-223 の主要排泄経路は小腸壁を介した糞便中排泄である。日本人 CRPC 患者に本剤 55kBq/kg<sup>注12</sup>を単回投与 72 時間後の累積糞便中排泄率の平均値は 56%、単回投与 48 時間後の累積尿中排泄率の平均値は 1.5%であった (N=3)。肝胆道系排泄は認められなかった。日本人 CRPC 患者に本剤 55kBq/kg 又は 110kBq/kg<sup>注13</sup>を投与 7 日後の全身放射能の残存率の平均値は 22%であった (N=6)<sup>14)</sup>。消化管からの本剤の排泄率が腸管輸送速度に影響され、大きなばらつきがみられることが報告されている。

#### 7.5 バイオマーカー<sup>27)</sup>

海外第 II 相無作為化試験<sup>11)</sup>で検討した骨代謝の 5 つの血清バイオマーカー (骨形成マーカーとして骨型 ALP、総 ALP 及び I 型プロコラーゲン N-プロペプチド [P1NP]、骨吸収マーカーとして I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド [CTX] 及び I 型コラーゲン C-テロペプチド [1CTP] の全てにおいて、プラセボ群に比べて本剤群に有意な低下が認められた。

### 8 非臨床毒性<sup>24), 27)</sup>

本剤の発癌性を検討する動物試験は行っていないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床的な投与量 (28-110kBq/kg<sup>注14</sup>、4 週間隔での 12 ヶ月投与) で投与開始後 7~12 ヶ月後に、骨親和性放射性核種の作用として知られる骨肉腫が認められた。ラットを用いた 12~15 ヶ月の反復投与毒性試験において、リンパ腫、乳腺癌などの腫瘍性変化が認められた。

本剤を使用した遺伝毒性試験は実施されていないが、本剤の作用機序は、放射線照射の作用としてよく知られる DNA の二本鎖切断である<sup>6)</sup>。

雌及び雄の受胎能や生殖機能に対する Ra-223 の影響を評価する動物試験は実施していない。本剤はその作用機序により、ヒトで生殖障害や生殖機能障害を引き起こす可能性がある。

---

注<sup>12</sup> p19 注 1 参照

注<sup>13</sup> p19 注 1 参照

注<sup>14</sup> p19 注 1 参照

## 9 海外ガイドラインにおける本治療の位置付け

### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** <sup>32)</sup>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 1. 2015

National Comprehensive Cancer Network (NCCN; 全米総合がん情報ネットワーク) により作成されたガイドラインでは、本剤による治療について以下のように記載されている。

- ① 症候性の骨転移を有し、内臓転移のない mCRPC 患者に、本剤による初期治療を施行する (Category 1\*)。
- ② エンザルタミド/アビラテロン又はドセタキセルによる治療歴があり、内臓転移がなく bone-predominant な mCRPC 患者に、本剤による二次治療を施行する (Category 1\*)。

\* Category 1: 高いエビデンスレベルに基づき、当該治療による介入が適切であるとする NCCN の統一見解が得られている。

### **European Association of Urology (EAU)**

Guidelines on Prostate Cancer – Update March 2015<sup>19)</sup>

European Association of Urology (EAU; 欧州泌尿器科学会) により作成されたガイドラインにおいて、本剤は、初回ホルモン治療後に PSA 進行をみとめた mCRPC に対して、PS が 0~1 で、かつ内臓転移がない場合、PS が 2 以上の場合のいずれにおいても、治療オプションとして認められており、ドセタキセル不適、又はドセタキセル治療後に増悪のみられた症候性骨転移を有する mCRPC 患者に対して、本剤が生存のベネフィットを示す (エビデンスレベル 1b、推奨グレード A\*) ことが記載されている。

\* エビデンスレベル 1b: 1 件以上の無作為化試験に基づくエビデンス。

推奨レベル A: 1 つ以上の無作為化試験を含む、質が高く一貫性のある臨床試験に基づく明確な推奨。

### **American Urological Association (AUA)**

Guideline : Castration-resistant prostate cancer – Update April 2015<sup>33)</sup>

American Urological Association (AUA; 米国泌尿器科学会) により作成されたガイドラインでは、本剤による治療について以下のように記載されている。

Guideline Statement 8: ドセタキセルによる治療歴がなく、PS が良好で内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する mCRPC 患者に、本剤を使用すべきである (Standard, Grade B\*)。



Guideline Statement 13 : ドセタキセルの治療歴がなく、PS が不良で内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する mCRPC 患者で、特に PS の状態が直接骨転移の症状に関連している場合には、本剤の使用を考慮してもよい (Expert Opinion\*)。

Guideline Statement 18 : ドセタキセルの治療歴があり、PS が良好で、内臓転移がなく、症候性の骨転移を有する mCRPC 患者に、本剤を使用すべきである (Standard、Grade B)。

\* 本ガイドラインでは、Statement を Standard(標準治療)、Recommendation(推奨治療)、Option (治療選択肢) に分け、エビデンスレベルを Grade A (高)、B (中等度)、C (低) に分類している。十分なエビデンスがない場合の付加的な情報を Clinical Principle 及び Expert Opinion としている。

### European Society for Medical Oncology (ESMO)

Clinical practice guidelines : Prostate cancer – Update May 2015<sup>34)</sup>

European Society for Medical Oncology (ESMO; 欧州臨床腫瘍学会) により作成された 2015 年版のガイドラインでは、本剤による治療について以下のように記載されている。

- ・ 去勢抵抗性前立腺癌の一次治療において、Ra-223 は bone-predominant で、症候性の、内臓転移のない患者での使用が推奨されている (エビデンスレベル I、推奨グレード A\*)。
- ・ 転移性 CRPC のドセタキセル後の二次治療において、Ra-223 は内臓転移の無い患者での使用が推奨されている (エビデンスレベル I、推奨グレード A\*)

\* エビデンスレベル I: 1 件以上の質の高い大規模な無作為化比較試験か、無作為化試験のメタ解析から得られたエビデンス。

推奨グレード A : 実質的な臨床的ベネフィットを伴う有効性に関する強いエビデンスに基づき、強く推奨される。

## 10 参考文献

注意：公表済みの論文に対して、NIST 標準の変更に伴った塩化ラジウム-223 製剤の放射能の数量や濃度、臨床用量の変更は反映されないため、本マニュアルに記載された値と公表論文の値とが一致しない場合があることに留意のこと<sup>注15</sup>。

- 1) ØS. Bruland, S. Nilsson, et al., High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter  $^{223}\text{Ra}$ : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res*, 12, 6250s-6257s (2006)
- 2) G. Henriksen, K. Breistøl, et al., Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting ( $^{223}\text{Ra}$ ) demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res*, 62(11), 3120-3125 (2002)
- 3) アイソトープ手帳 (11 版) , (社) 日本アイソトープ協会, 東京 (2011)
- 4) G. Henriksen, DR. Fisher, et al., Targeting of osseous sites with alpha-emitting  $^{223}\text{Ra}$ : comparison with the beta-emitter  $^{89}\text{Sr}$  in mice. *J Nucl Med*, 44(2), 252-259 (2003)
- 5) AI. Kassis, SJ. Adelstein, Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med*, 46 Suppl 1, 4S-12S (2005)
- 6) MA. Ritter, JE. Cleaver, CA. Tobias, High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature*, 266, 653-655 (1977)
- 7) MI. Suominen, JP. Rissanen, et al., Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst*, 105(12), 908-916 (2013)
- 8) 細野 眞,  $\alpha$  線内用療法の現状と展望, *Isotope News*, No. 711, 2-7 (2013)
- 9) JA. Carrasquillo, JA. O'Donoghue, et al., Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(9), 84-93 (2013)
- 10) S. Nilsson, P. Strang, et al., A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 48(5), 678-686 (2012)

---

注 15 p19 注 1 参照

- 11) C. Parker, S. Pascoe, et al., A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra-223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 63(12), 189-197 (2013)
- 12) C. Parker, S. Nilsson, et al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 369, 213-223 (2013)
- 13) P. Schwarzenberger: バイエル薬品社内資料 [症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験] (2014)
- 14) C. Zurth: バイエル薬品社内資料 [去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験] (2015)
- 15) S. Nilsson, R.H. Larsen, et al., First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res*, 11(12), 4451-4459 (2005)
- 16) S. Nilsson, L. Franzén, et al., Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*, 11(1), 20-26 (2013)
- 17) S. Nilsson, L. Franzén, et al., Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*, 8(7), 587-594 (2007)
- 18) 鈴木 和浩, CRPC の定義と発症メカニズム, *泌尿器外科*, 24, 1707-1714 (2011)
- 19) European Association of Urology: Guidelines on Prostate Cancer – Update March 2015
- 20) IF. Tannock, R. de Wit, et al., Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, 1502-1512 (2004)
- 21) G.D. Roodman, Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*, 350, 1655-1664 (2004)
- 22) P.H. Lange, R.L. Vessella, Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev*, 17(4), 331-336 (1998-1999)
- 23) F. Saad, Y.M. Chen, et al., Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*, 5(6), 90-96 (2007)

- 24) K. Fizazi, M. Carducci, et al., Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 377(9768), 813-822 (2011)
- 25) FP. Castronovo, KA. Mckusick, et al. Dosimetric consequences of radiopharmaceutical infiltrations. *Invest Radiol*, 29(1), 59-64 (1994)
- 26) 塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液 申請資料概要 [2.6.6.7.1 ウサギの局所刺激性試験]
- 27) Xofigo 米国添付文書
- 28) C. Parker, NJ. Vogelzang, et al., 3-Year Safety Follow-up of Radium-223 Dichloride in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases From ALSYMPCA. *ASCO-GU Abstract* 195 (2015).  
[http://www.scistrategy.com/pdf/Parker\\_ASCOGU\\_2015.html](http://www.scistrategy.com/pdf/Parker_ASCOGU_2015.html) (2016年3月31日時点)
- 29) O. Sartor, R.E. Coleman, et al., Safety of Cytotoxic Chemotherapy Following Radium-223 Dichloride Therapy in the Phase 3 ALSYMPCA Study in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases. *ESMO Poster* 936P (2012). *Ann Oncol*, 23 Suppl 9, ix308-ix309 (2012)
- 30) O. Sartor, R. Amariglio et al., Correlation Between Baseline Variables and Survival in the Radium-223 Dichloride Phase 3 ALSYMPCA Trial With Attention to Total ALP changes. *ASCO Abstract* 5080 (2013)  
[http://www.scistrategy.com/PDF/Sartor\\_ASCO\\_2013.pdf](http://www.scistrategy.com/PDF/Sartor_ASCO_2013.pdf) (2016年3月31日時点)
- 31) G. O' Bryan-Tear: バイエル薬品社内資料 [骨転移を有する進行性がん患者を対象とした国外第 I 相臨床試験] (2012)
- 32) National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 1 (2015)
- 33) MS. Cookson, BJ. Roth, et al., CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE (2015)
- 34) C. Parker, S. Gillessen, et al., Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, E-pub ahead of print (2015)

# 付 録



## 付録 a (4.1 項)

---

### 1) 診療用放射性同位元素使用室 (医療法施行規則第 30 条の 8)

診療用放射性同位元素使用室の構造設備の基準は、次のとおりとする。

- (1) 主要構造部等は、耐火構造又は不燃材料を用いた構造とすること。
- (2) 診療用放射性同位元素の調剤等を行う室 (以下「準備室」という。) とこれを用いて診療を行う室とに区画すること。
- (3) 画壁等は、その外側における実効線量が 1 週間につき 1 ミリシーベルト以下になるようにしゃへいすることができるものとする。ただし、その外側が、人が通行し、又は滞在することのない場所である画壁等については、この限りでない。
- (4) 人\*が常時出入りする出入口は、1 箇所とすること。
- (5) 診療用放射性同位元素使用室である旨を示す標識を付すこと。
- (6) 内部の壁、床その他放射性同位元素によって汚染されるおそれのある部分は、突起物、くぼみ及び仕上材の目地等のすきまの少ないものとする。
- (7) 内部の壁、床その他放射性同位元素によって汚染されるおそれのある部分の表面は、平滑であり、気体又は液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料で仕上げる。
- (8) 出入口の付近に放射性同位元素による汚染の検査に必要な放射線測定器、放射性同位元素による汚染の除去に必要な器材及び洗浄設備並びに更衣設備を設けること。
- (9) 準備室には、洗浄設備を設けること。
- (10) 前 2 号に規定する洗浄設備は、第 30 条の 11 第 1 項第 2 号の規定により設ける排水設備に連結すること。
- (11) 準備室に気体状の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ひろがりを防止するフード、グローブボックス等の装置が設けられているときは、その装置は、第 30 条の 11 第 1 項第 3 号の規定により設ける排気設備に連結すること。

### 2) 貯蔵施設 (医療法施行規則第 30 条の 9)

診療用放射線照射装置、診療用放射線照射器具、診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素を貯蔵する施設 (以下「貯蔵施設」という。) の構造設備の基準は、次のとおりとする。

- (1) 貯蔵室、貯蔵箱等外部と区画された構造のものとする。
- (2) 貯蔵施設の外側における実効線量が 1 週間につき 1 ミリシーベルト以下になるようにしゃへいすることができるものとする。ただし、貯蔵施設の外側が、人が通行し、又は滞在することがない場所である場合は、この限りでない。
- (3) 貯蔵室は、その主要構造部等を耐火構造とし、その開口部には、建築基準法施行令第 112 条第 1 項に規定する特定防火設備に該当する防火戸を設けること。ただし、診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を耐火性の構造の容器に入れて貯蔵する場合は、この限りでない。
- (4) 貯蔵箱等は、耐火性の構造とすること。ただし、診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を耐火性の構造に入れて貯蔵する場合は、この限りでない。
- (5) 人\*が常時出入りする出入口は、1 箇所とすること。

---

\* 人とは、具体的には放射線診療従事者をいう。

- (6) 扉、ふた等外部に通ずる部分には、かぎその他閉鎖のための設備又は器具を設けること。
- (7) 貯蔵施設である旨を示す標識を付すること。
- (8) 貯蔵施設には、次に定めるところに適合する貯蔵容器を備えること。ただし、扉、ふた等を開放した場合において1メートルの距離における実効線量率が100マイクロシーベルト毎時以下になるようにしゃへいされている貯蔵箱等に診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を貯蔵する場合には、この限りでない。
  - イ 貯蔵時において1メートルの距離における実効線量率が100マイクロシーベルト毎時以下になるようにしゃへいすることができるものとする。
  - ロ 容器の外における空気を汚染するおそれのある診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素を入れる貯蔵容器は、気密な構造とすること。
  - ハ 液体状の診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素を入れる貯蔵容器は、こぼれにくい構造であり、かつ、液体が浸透しにくい材料を用いること。
  - ニ 貯蔵容器である旨を示す標識を付し、かつ、貯蔵する診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具に装備する放射性同位元素又は貯蔵する診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の種類及びベクレル単位をもって表した数量を表示すること。
- (9) 受皿、吸収材その他放射性同位元素による汚染のひろがり防止のための設備又は器具を設けること。

### 3) 廃棄施設（医療法施行規則第30条の11）

診療用放射性同位元素、陽電子断層撮影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（以下「医療用放射性汚染物」という。）を廃棄する施設（以下「廃棄施設」という。）の構造設備の基準は、次のとおりとする。

- (1) 廃棄施設の外側における実効線量が1週間につき1ミリシーベルト以下になるようにしゃへいすることができるものとする。ただし、廃棄施設の外側が、人が通行し、又は滞在することのない場所である場合は、この限りでない。
- (2) 液体状の医療用放射性汚染物を排水し、又は浄化する場合には、次に定めるところにより、排水設備（排水管、排液処理槽その他液体状の医療用放射性汚染物を排水し、又は浄化する一連の設備をいう。以下同じ。）を設けること。
  - イ 排水口における排液中の放射性同位元素の濃度を第30条の26第1項に定める濃度限度以下とする能力又は排水監視設備を設けて排水中の放射性同位元素の濃度を監視することにより、病院又は診療所の境界（病院又は診療所の境界に隣接する区域に人がみだりに立ち入らないような措置を講じた場合には、その区域の境界とする。以下同じ。）における排水中の放射性同位元素の濃度を第30条の26第1項に定める濃度限度以下とする能力を有するものであること。
  - ロ 排液の漏れにくい構造とし、排液が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料を用いること。
  - ハ 排液処理槽は、排液を採取することができる構造又は排液中における放射性同位元素の濃度が測定できる構造とし、かつ、排液の流出を調節する装置を設けること。
  - ニ 排液処理槽の上部の開口部は、ふたのできる構造とするか、又はさくその他の周囲



に人がみだりに立ち入らないようにするための設備（以下「さく等」という。）を設けること。

ホ 排水管及び排液処理槽には、排水設備である旨を示す標識を付すること。

- (3) 気体状の医療用放射性汚染物を排気し、又は浄化する場合には、次に定めるところにより、排気設備（排風機、排気浄化装置、排気管、排気口等気体状の医療用放射性汚染物を排気し、又は浄化する一連の設備をいう。以下同じ。）を設けること。ただし、作業の性質上排気設備を設けることが著しく困難である場合であって、気体状の放射性同位元素を発生し、又は放射性同位元素によって空気を汚染するおそれのないときは、この限りでない。

イ 排気口における排気中の放射性同位元素の濃度を第 30 条の 26 第 1 項に定める濃度限度以下とする能力又は排気監視設備を設けて排気中の放射性同位元素の濃度を監視することにより、病院又は診療所の境界の外の空気中の放射性同位元素の濃度を第 30 条の 26 第 1 項に定める濃度限度以下とする能力を有するものであること。

ロ 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の濃度を第 30 条の 26 第 2 項に定める濃度限度以下とする能力を有するものとする。

ハ 気体の漏れにくい構造とし、腐食しにくい材料を用いること。

ニ 故障が生じた場合において放射性同位元素によって汚染された物の広がりを急速に防止することができる装置を設けること。

ホ 排気浄化装置、排気管及び排気口には、排気設備である旨を示す標識を付すること。

- (4) 医療用放射性汚染物を焼却する場合には、次に掲げる設備を設けること。

イ 次に掲げる要件を満たす焼却炉

- ① 気体が漏れにくく、かつ、灰が飛散しにくい構造であること。
- ② 排気設備に連結された構造であること。
- ③ 当該焼却炉の焼却残さの搬出口が廃棄作業室（医療用放射性汚染物を焼却したのちその残さを焼却炉から搬出し、又はコンクリートその他の固型化材料により固型化（固型化するための処理を含む。）する作業を行う室をいう。以下この号において同じ。）に連結していること。

ロ 次に掲げる要件を満たす廃棄作業室

- ① 当該廃棄作業室の内部の壁、床その他放射性同位元素によって汚染されるおそれのある部分が突起物、くぼみ及び仕上材の目地等のすきまの少ない構造であること。
- ② 当該廃棄作業室の内部の壁、床その他放射性同位元素によって汚染されるおそれのある部分の表面が平滑であり、気体又は液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料で仕上げられていること。
- ③ 当該廃棄作業室に気体状の医療用放射性汚染物の広がりを防止するフード、グローブボックス等の装置が設けられているときは、その装置が排気設備に連結していること。
- ④ 廃棄作業室である旨を示す標識が付されていること。

ハ 次に掲げる要件を満たす汚染検査室（人体又は作業衣、履物、保護具等人体に着用している物の表面の放射性同位元素による汚染の検査を行う室をいう。）

- ① 人が通常出入りする廃棄施設の出入口の付近等放射性同位元素による汚染の検査を行うのに最も適した場所に設けられていること。
  - ② 当該汚染検査室の内部の壁、床その他放射性同位元素によって汚染されるおそれのある部分が口の①及び②に掲げる要件を満たしていること。
  - ③ 洗浄設備及び更衣設備が設けられ、汚染の検査のための放射線測定器及び汚染の除去に必要な器材が備えられていること。
  - ④ ③の洗浄設備の排水管が排水設備に連結していること。
  - ⑤ 汚染検査室である旨を示す標識が付されていること。
- (5) 医療用放射性汚染物を保管廃棄する場合（次号に規定する場合を除く。）には、次に定めるところにより、保管廃棄設備を設けること。
- イ 外部と区画された構造とすること。
  - ロ 保管廃棄設備の扉、ふた等外部に通ずる部分には、かぎその他閉鎖のための設備又は器具を設けること。
  - ハ 保管廃棄設備には、第30条の9第8号ロ及びハに定めるところ適合する耐火性の構造である容器を備え、当該容器の表面に保管廃棄容器である旨を示す標識を付すること。
  - ニ 保管廃棄設備である旨を示す標識を付すること。
- (6) (省略)
- 2 前項第2号イ又は第3号イに規定する能力を有する排水設備又は排気設備を設けることが著しく困難な場合において、病院又は診療所の境界の外における実効線量を1年間につき1ミリシーベルト以下とする能力を排水設備又は排気設備が有することにつき厚生労働大臣の承認を受けた場合においては、同項第2号イ又は第3号イの規定は適用しない。この場合において、排水口若しくは排水監視設備のある場所において排水中の放射性同位元素の数量及び濃度を監視し、又は排気口若しくは排気監視設備のある場所において排気中の放射性同位元素の数量及び濃度を監視することにより、病院又は診療所の境界の外における実効線量を1年間につき1ミリシーベルト以下としなければならない。
  - 3 前項の承認を受けた排水設備又は排気設備がその能力を有すると認められなくなったときは、厚生労働大臣は当該承認を取り消すことができる。
  - 4 第1項第6号の規定により保管廃棄する陽電子断層撮影診療用放射性同位元素又は陽電子断層撮影診療用放射性同位元素によって汚染された物については、同号の厚生労働大臣が定める期間を経過した後は、陽電子断層撮影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ではないものとする。

## 付録 b (8.3 項)

### 医薬発第 188 号通知第二 (六) 1.放射線の線量等の評価方法について (抜粋)

#### 1 放射線の線量等の評価方法について

放射線の量は、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方法があるが、それぞれの評価法に関し、考慮すべき点を列挙するので参考にされたい。

#### (1) 放射線測定器による実測値に基づく放射線の量の評価方法

放射線測定器には、場所に係る線量を測定するものと個人の被ばく線量を測定するものがあるが、それぞれの放射線測定器を校正する換算係数が異なることに留意すること。このことから、場所に係る線量の測定に用いる放射線測定器は、JIS 規格に基づいて適正に校正されたものを使用することを原則とすること。

ただし、標準線源等で定期的 (最低 1 年間を超えない期間) にチェック又はメーカーで性能等が確認された測定器も、校正された放射線測定器に準ずるとみなして差し支えないこと。この場合においては、放射線測定器のチェック等を実施した年月日及びチェック事項を記録すること。

なお、測定に際しての注意点及び測定結果の取り扱いについて次に示すので参考にされたいこと。

#### (ア) 測定開始時における放射線測定器の正常動作等の確認について

- ① 測定器の外観により破損等を確認すること。
- ② 電池の消耗をチェックすること。
- ③ ゼロ調整、時定数の切替え及び感度切替えを行って、適正に動作することの確認を行うこと。

(イ) 放射線取扱施設等における放射線量及び放射性同位元素の使用量が最大となる時間帯で測定することが望ましいこと。

(ロ) 測定に際し、従前の通り線量率測定を行うことも可能であるが、改正規則では管理区域境界に係る線量限度等が 3 月間当たりで規定されたことから、1 週間又は 1 月間等の一定期間における積算線量による測定も考慮されること。

(ハ) 測定結果等の記録については、測定年月日、測定場所、測定値及び 1 週間及び 3 月間当たりの線量 (測定値から積算線量を算定した場合の根拠)、測定に用いた測定器の型式、測定器の動作確認を行った事項、測定者の氏名及び管理責任者の確認について記載されていること。

#### (2) 計算により線量等を算定するに当たって考慮されるべきことについて

放射線取扱施設等の線量の算定に当たって、次に列挙することを考慮するものとされたい。

(ア) 線量の算定で用いる計算方法及びデータは、(六)2 以後に示した方法を原則とす

るが、これ以外にあっても、学会誌等（海外の学会誌も含む。）で公表された計算方法及びデータ等を用いてもよいこととすること。

なお、学会等で公表された根拠資料は、届出に際して添付することが望ましいこと。

- (イ) 線量の算定評価に用いた使用量及び保管量等が、放射線取扱施設等において実際に使用された量を担保していることを確認できるよう、使用簿及び保管簿を適切に整備すること。

また、使用簿等の記載に際し、計算に用いた線量、使用時間等の条件を満たしていることを明確に示しておくこと。

## 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  
各都道府県衛生主管部（局）長 宛  
厚生省医薬安全局安全対策課長 通知

〔改正経過〕

第一次改正（平成 22 年 11 月 8 日 医政発第 1108 第 2 号）

第二次改正（平成 28 年 5 月 11 日 医政地発 0511 第 1 号）

放射性医薬品を投与された患者の取扱いについては、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づき、対応してきたところであるが、近年、医学の進歩に伴い、我が国においても放射性医薬品を利用した適切な治療を可能とする環境を整える必要が生じたことから、標記について、「医薬放射線安全管理に関する検討会」に

おいて検討を行い、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（別添）をとりまとめたところである。今後、放射性医薬品を用いた治療を行う際には、この指針を参考に、安全性に配慮して実施するよう関係者への周知徹底方願いする。

〔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

#### 1. 指針の目的

わが国において、これまで、パセドウ病及び甲状腺癌に対して放射性ヨウ素-131を用いた放射線治療、放射性ストロンチウム-89を用いた前立腺癌、乳癌などの骨転移患者の疼痛緩和治療、放射性イットリウム-90を用いた非ホジキンリンパ腫の放射免疫療法及びラジウム-223を用いた骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌の治療が既に認められているところである。

放射性医薬品を利用した治療法の進歩により、癌患者の生存期間が著しく延長したことから、患者の延命のみならず、生活の質（QOL）も向上しているが、放射性医薬品を投与された患者が医療機関より退出・帰宅する場合、公衆及び自発的に患者を介護する家族等が患者からの放射線を受ける

ことになり、その安全性に配慮する必要がある。

以下のとおり放射性医薬品を用いた治療における退出基準等をまとめたので活用されたい。

#### 2. 適用範囲

この指針は、医療法に基づいて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する場合に適用する。

#### 3. 退出基準

本指針では、1 に述べた公衆及び介護者について抑制すべき線量の基準を、公衆については、1年間に付き1ミリシーベルト、介護者については、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して1件あたり5ミリシーベルトとし、退出基準を定めた

(注)。

具体的には、以下の(1)から(3)のいずれかの基準に該当する場合に、退出・帰宅を認めることとする。

(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。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数 0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

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、患者の呼気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。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数 0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

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 ( $\mu$ Sv/h)
ヨウ素-131	30 *)

\*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気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。

ア 各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から1メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は5ミリシーベルト、公衆については1ミリシーベルトを超えない場合とする。

イ この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

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 *1)	1110 *2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 *3)	12.1 *4) (72.6 *5))

\*1) 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。

- \*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、患者の呼気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) 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。
- \*4) 1投与当たりの最大投与量。
- \*5) 1治療当たりの最大投与量。

#### 4. 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(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
  - また、積算線量などの算出において以下に掲げる方法を用いた場合は、それぞれ用いた根拠
  - ア 投与量でなく体内残留放射エネルギーで判断する方法
  - イ 1メートルにおける被ばく係数を0.5未満とする方法
  - ウ 生物学的半減期あるいは実効半減期を考慮する方法
  - エ 人体（臓器・組織）の遮へい効果を考慮した線量率定数を用いる方法

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成22年11月8日医政指発第1108第2号各都道府県・各保健所

#### 5. 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。

(注) 公衆に対する線量値については、国際放射線防護委員会（ICRP）の Publication 60（1990年勧告）による公衆に対する線量限度が1年につき1ミリシーベルト（5年平均がこの値を超えなければ、1年にこの値を超えることが許される）であること、介護者に対する線量値については、ICRPが Publication 73（1996年勧告）において「1行為当たり数ミリシーベルトが合理的である」としていること、国際原子力機関（IAEA）が、Safety Series No.115「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準（BSS）」（1996年）において、病人を介護する者の被ばく線量について、「1行為あたり5mSv、病人を訪問する子供には、1mSv以下に抑制すべきである。」としていることなどを参考にして、それぞれ定めた。なお、1年に複数回の被ばくが起る可能性があれば、それを考慮しなければならない。

設置市・各特別区衛生主管部（局）長あて厚生労働省医政局指導課長通知）の前文

標記についてはこれまで、医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）第 30 条の 15 に基づき、「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。以下「通知」という。）、「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について」（平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号厚生労働省医薬局長通知）、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 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知。）をお示しし、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、平成 21 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）において、「医療放射線の安全確保に関する研究」（主任研究者：細野真近畿大学医学部

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）の前文

標記については、これまで医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）第 30 条の 15 に基づき、「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 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。）により、適切な対応をお願いしてきたところである。

放射線医学教室教授）を実施し、遠隔転移のない分化型甲状腺癌患者に対する甲状腺全摘後の残存甲状腺破壊療法について、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」3 の(3)で定める退出基準に適合する事例が明らかとなった。

このため、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」の一部を別紙のとおり改正することとした。貴職におかれては、改正の内容について御承知の上、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係者への周知徹底方お願いする。

なお、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知）については、本通知で含むこととしたため、廃止する。

今般、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する放射性医薬品として、塩化ラジウム（Ra-223）が薬事承認を受けたことに伴い、塩化ラジウムを投与された患者が、放射線治療病室等から退出するに当たっての基準が新たに必要となった。

このため、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」の一部を別紙のとおり改正する。貴職におかれては、改正の内容について御了知されるとともに、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知をお願いする。



2016年3月作成(第1版)

貯法：遮光して室温保存  
有効期間：検定日より14日間  
(ラベルにも記載)

劇薬  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

放射性医薬品・抗悪性腫瘍剤

**ゾーフィゴ<sup>®</sup> 静注**

放射性医薬品基準 塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)注射液

日本標準商品分類番号 874291	
承認番号	22800AMX00383
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2013年5月



Xofigo<sup>®</sup>

D1

### ■ 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

### ■ 組成・性状

販売名	ゾーフィゴ静注
成分	1バイアル(5.6mL)中、塩化ラジウム( <sup>223</sup> Ra)としてラジウム223を6,160kBq含有(検定日時において)
添加物	塩化ナトリウム：35.3mg クエン酸ナトリウム水和物：46.5mg pH調整剤
色・性状	無色澄明の注射液
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1
pH	6.0~8.0

### ■ 効能・効果

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- 内臓転移のある前立腺癌における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### ■ 用法・用量

通常、成人には、1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤の投与を延期又は中止すること。[[重要な基本的注意]、「重大な副作用」の項参照]

本剤の投与延期・中止の目安

副作用	処置
グレード3以上の好中球減少、貧血、血小板減少	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。前回投与から6週間以内にグレード2以下に回復しない場合には、投与を中止する。

副作用	処置
グレード3以上の下痢、悪心、嘔吐、便秘	グレード2以下に回復するまで投与を延期し、回復を確認後、投与を再開する。
グレード4のその他の事象	7日を超えて持続する場合は、投与を中止する。

グレードはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)v3.0に準じる。

### ■ 使用上の注意

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照]
- 炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎等)の患者[本剤の主な排泄経路は糞中であるため、症状を増悪させるおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。[[用法・用量に関連する使用上の注意]、「重大な副作用」の項参照]
- 脊髄圧迫のある患者又は脊髄圧迫の可能性のある患者には、本剤投与前に適切な処置を行うこと。
- 本剤は放射性医薬品のため、本剤投与中及び投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

#### 3. 副作用

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された49例中27例(55.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、貧血15例(30.6%)、リンパ球減少12例(24.5%)、血小板減少6例(12.2%)、下痢5例(10.2%)、悪心5例(10.2%)等であった。(承認時)

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された600例中386例(64.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心125例(20.8%)、貧血110例(18.3%)、下痢100例(16.7%)、骨痛95例(15.8%)、疲労73例(12.2%)等であった。(承認時)  
副作用の頻度は、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。

#### (1) 重大な副作用

骨髄抑制：好中球減少(3.9%)、血小板減少(7.4%)、貧血(19.3%)、白血球減少(3.2%)、リンパ球減少(2.0%)、汎血球減少(1.7%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止等の適切な処置を行うこと。[[用法・用量に関連する使用上の注意]、「重要な基本的注意」の項参照]

## (2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系		浮動性めまい、嗜眠、頭痛	
消化器	悪心、下痢、嘔吐、食欲減退	便秘、腹痛	上腹部痛
呼吸器		呼吸困難	咳嗽
肝臓			AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
筋・骨格系	骨痛	関節痛	筋骨格痛
その他	疲労	発熱、体重減少、無力症、味覚異常、末梢性浮腫、脱水	全身健康状態低下、倦怠感、尿路感染、注射部位反応、悪寒

## 4.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 5.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 6.過量投与

臨床試験において、本剤を過量投与した症例は報告されていない。国外第Ⅰ相臨床試験において、本剤単回投与の最高用量である276kBq/kgでは用量制限毒性は認められなかった。

本剤に特異的な解毒剤はない。過量投与の場合は血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

## 7.適用上の注意

- (1)投与速度：約1分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- (2)希釈又は他剤と混合しないこと。
- (3)バイアルは一回限りの使用とすること。
- (4)投与前に目視による確認を行い、注射液に変色や微粒子が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。
- (5)投与前後に、静脈ラインを生理食塩液でフラッシュすること。
- (6)投与量は以下の式で算出する。

$$\text{投与量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{用量 (55kBq/kg)}}{\text{減衰係数}^* \times 1,100\text{Bq/mL}}$$

※：「有効成分に関する理化学的知見」の項参照

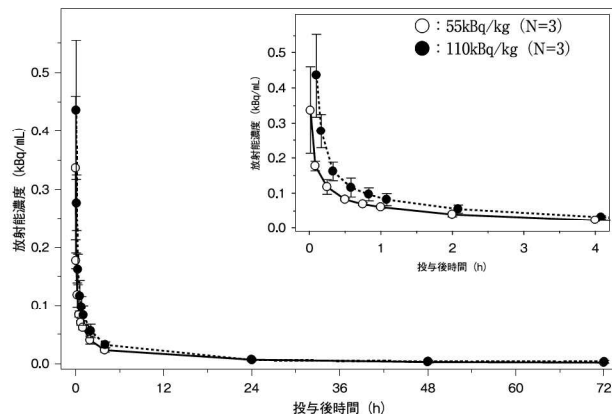
## 8.その他の注意

- (1)放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。
- (2)本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知(患者退出等を含む)等を遵守し、適正に使用すること。

## ■薬物動態

### 1.血中濃度

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kg又は110kBq/kgを単回投与後、血中放射能濃度は速やかに減少した(各々N=3)<sup>1)</sup>。



日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kg又は110kBq/kgを単回投与後の血中放射能濃度推移(算術平均値±標準偏差)

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kg又は110kBq/kgを単回投与後の血中放射能の薬物動態学的パラメータ(幾何平均値/幾何CV%)

投与量	55kBq/kg (N=3)	110kBq/kg (N=3)
AUC(kBq·h/mL)	0.674/13.9	0.812/21.2
Cmax(kBq/mL)	0.323/35.6	0.425/28.3
t <sub>1/2</sub> (h)	18.8/19.7	15.4/53.3

また、国外第Ⅰ相試験において検討された用量範囲(51～276kBq/kg)で薬物動態はおおむね線形性を示すと考えられた<sup>2)</sup>。国外第Ⅰ相試験の成績から反復投与による本薬の薬物動態への影響は認められず、蓄積性は臨床的に問題にならないと考えられた<sup>3)</sup>。(注：承認用法・用量：1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。)

### 2.分布

本剤投与後、ラジウム223は主に骨及び骨転移部位に分布、又は腸管内に排出される。日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kg及び110kBq/kgを単回投与後、骨への放射能の取り込みは投与2時間後までに最大となり、骨中放射能の投与放射能に対する割合の平均値は52%であった。腸管内放射能は投与6時間後に最大となり、投与放射能に対する割合の平均値は64%であった。心臓、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓等の臓器への特異的な取り込みは認められなかった(N=6)<sup>1)</sup>。(注：承認用法・用量：1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。)

### 3.代謝

ラジウム223は二価陽イオン(<sup>223</sup>Ra<sup>2+</sup>)の放射性同位元素であり、アクチニウム系列の壊変により消失し、代謝は受けない。

### 4.排泄

本剤投与後のラジウム223の主要排泄経路は糞中排泄である。日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kgを単回投与72時間後の累積糞中排泄率の平均値は56%、単回投与48時間後の累積尿中排泄率の平均値は1.5%であった(N=3)。肝胆道系排泄は認められなかった。日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kg及び110kBq/kgを単回投与7日後の全身放射能の残存率の平均値は22%であった(N=6)<sup>1)</sup>。(注：承認用法・用量：1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。)

### 5.吸収線量

日本人去勢抵抗性前立腺癌患者に本剤55kBq/kg及び110kBq/kgを単回投与後の体内分布データから、MIRD法に基づき吸収線量を算出した(N=4)<sup>1)</sup>。(注：承認用法・用量：1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで、緩徐に静脈内投与する。)

臓器・組織	平均値(mGy/MBq)	変動係数(%)
骨形成細胞	761	17
赤色骨髄	91.6	17
大腸壁上部	24.4	41
大腸壁下部	18.8	44
全身	14.0	20
小腸壁	5.42	34
腎臓	2.00	17
肝臓	1.87	17
膀胱壁	1.54	84
心臓壁	0.954	34
卵巣	0.269	36
胆嚢壁	0.151	35
子宮	0.144	33
胃壁	0.0775	32
副腎	0.0635	20
筋肉	0.0605	25
膵臓	0.0604	26
脳	0.0498	17
脾臓	0.0439	26
精巣	0.0330	27
肺	0.0323	18
甲状腺	0.0318	17
皮膚	0.0313	21
胸腺	0.0223	17
胸部	0.0169	18

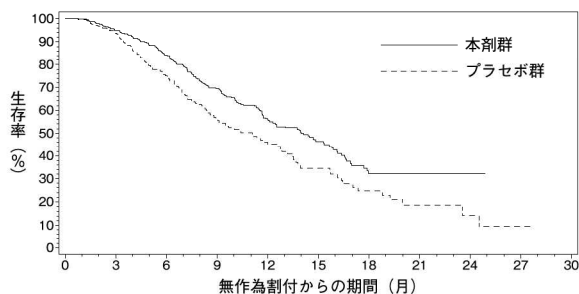
## ■ 臨床成績

### 1. 国内第Ⅱ相試験<sup>1)</sup>

ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>21)</sup>を対象に、標準的治療<sup>22)</sup>との併用で、本剤55kBq/kgを4週間間隔で6回投与する非盲検非対照試験を実施した。本剤が投与された49例において、主要評価項目である投与開始後12週時点における総ALPのベースラインからの変化率の平均値(95%信頼区間)は-19.3(-28.0~-10.7)%であった。

### 2. 国外第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>

ドセタキセル水和物に不応又は不耐で、内臓転移がなく、症候性の骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者<sup>21)</sup>を対象に、標準的治療<sup>22)</sup>との併用で、本剤55kBq/kg又はプラセボを4週間間隔で6回投与する二重盲検無作為化比較試験を実施した。主要評価項目である全生存期間(OS)の中間解析(本剤群541例、プラセボ群268例)において、プラセボ群と比較して本剤群で統計的に有意なOSの延長が認められた[中央値(95%信頼区間)：本剤群14.0(12.0~15.8)ヵ月、プラセボ群11.1(8.8~12.9)ヵ月、ハザード比(95%信頼区間)：0.681(0.542~0.857), p=0.00096(層別log-rank検定), 2010年10月14日データカットオフ]。



	541	450	329	208	115	70	28	14	3	0	0
本剤群	541	450	329	208	115	70	28	14	3	0	0
プラセボ群	268	218	146	86	47	27	15	7	3	1	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線

※1：内臓転移又は短径3cmを超えるリンパ節腫脹のある患者、クローン病又は潰瘍性大腸炎の患者、半身外部放射線治療歴のある患者、切迫状態にある又は明らかな脊髄圧迫のある患者は除外した。

※2：局所的な外部放射線治療、鎮痛剤、コルチコステロイド製剤、LH-RHアゴニスト製剤、LH-RHアンタゴニスト製剤、抗アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、ビスホスホネート製剤、デノスマブ(遺伝子組換え)等。なお、デノスマブ(遺伝子組換え)は国内第Ⅱ相試験でのみ併用が許容された。

## ■ 薬効薬理

ラジウム223は、カルシウムに類似した性質を有しており、骨転移のように骨代謝が亢進している部位に集積し、高エネルギーのアルファ線を放出することにより、近接する腫瘍細胞等に対してDNA二重鎖切断等を誘発し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>6-8)</sup>。

## ■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)

Radium(<sup>223</sup>Ra)chloride

化学名：塩化ラジウム(<sup>223</sup>Ra)

分子式：<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>

分子量：293.91

放射線核種の特性(<sup>223</sup>Raとして)

物理的半減期：11.43日

アルファ線エネルギー：5.0~7.5MeV(95.3%)

ベータ線エネルギー(平均)：0.445MeV, 0.492MeV(3.6%)

ガンマ線エネルギー：0.01~1.27MeV(1.1%)

減衰表

経過日数	減衰係数	経過日数	減衰係数
-14	2.39	1	0.96
-13	2.24	2	0.90
-12	2.11	3	0.85
-11	1.99	4	0.80
-10	1.87	5	0.75
-9	1.76	6	0.71
-8	1.66	7	0.67
-7	1.56	8	0.63
-6	1.47	9	0.59
-5	1.38	10	0.56
-4	1.30	11	0.52
-3	1.22	12	0.49
-2	1.15	13	0.46
-1	1.08	14	0.44
0	1.02		

注)経過日数は、検定日の前(-)又は後の日数を示す。

## ■ 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## ■ 包装

注射剤

6,160kBq 1バイアル

## ■ 主要文献

- 1) Zurth C：バイエル薬品社内資料[去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験] (2015)
- 2) O' Bryan-Tear G：バイエル薬品社内資料[骨転移を有する進行性がん患者を対象とした国外第Ⅰ相臨床試験] (2012)
- 3) O' Bryan-Tear G：バイエル薬品社内資料[去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅰ相臨床試験] (2012)
- 4) Schwarzenberger P：バイエル薬品社内資料[症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験] (2014)
- 5) Petrenciu O：バイエル薬品社内資料[症候性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験] (2015)

- 6) Bruland OS et al. : Clin Cancer Res, 12, 6250s (2006)  
7) Kassis AI et al. : J Nucl Med, 46, 4S (2005)  
8) Heier-Baardson H : バイエル薬品社内資料[塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ )  
のDNA分子二重鎖切断誘発作用] (2008)

■ **文献請求先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ **バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先**

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

平成 28 年 4 月

RIご利用者 各位

公益社団法人 日本アイソトープ協会  
環境整備部

$^{223}\text{Ra}$  によって汚染された医療RI廃棄物の分別収納についてのお願い

拝啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

平素より当協会の環境整備事業につきましては格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、平成 28 年 3 月 28 日に  $^{223}\text{Ra}$  を用いた「ゾーフイゴ静注(塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液)」が製造販売承認されました。 $^{223}\text{Ra}$  は  $\alpha$  線を放出する核種であることから、その使用に伴い発生するRI廃棄物は、従来ご使用の  $\gamma$  線放出核種 ( $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  等) によって汚染されたRI廃棄物とは放射能の評価など管理の方法が異なるため、発生段階で分別する必要があります。

このような状況を踏まえて  $^{223}\text{Ra}$  の使用に伴い発生する廃棄物につきましては分別収納をしていただくこととなりました。

ご利用者の皆様にはお手数をおかけすることとなりますが、上記諸事情をご賢察の上、格別のご理解ご協力をお願い申し上げます。

敬 具

追記: 詳細につきましては、別紙をご参照ください。

## $^{223}\text{Ra}$ によって汚染された医療RI廃棄物の分別収納方法等

### 1. 分別収納対象のRI廃棄物

「ゾーフィゴ静注(塩化ラジウム( $^{223}\text{Ra}$ )注射液)」の使用に伴って発生する  $^{223}\text{Ra}$  によって汚染された医療RI廃棄物(以下、「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物」という)であって、排気フィルタを除くもの。

### 2. $^{223}\text{Ra}$ 廃棄物の収納方法(付図参照)

#### (1) 専用の内容容器への収納

- ①  $^{223}\text{Ra}$  廃棄物の分別収納は内容容器単位になります。  $^{223}\text{Ra}$  廃棄物は  $^{223}\text{Ra}$  以外の核種( $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$  及び  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ 等)によって汚染されたものの混入が無いように分別し、専用の「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」(橙色)に収納してください。
- ②  $^{223}\text{Ra}$  廃棄物は、可燃物、難燃物、不燃物の種別ごとに分別する必要はありません。同一の「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」に収納してください。
- ③ 医薬品使用後にバイアル瓶中に薬液が残った場合、液をバイアル瓶から抜く必要はありません。残液が入ったバイアル瓶等は、そのまま「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」に収納することが可能です。

#### (2) 500ドラム缶(緑色)への収納方法

- ① 「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」は、500ドラム缶(緑色・難燃物)に収納してください。
- ② 「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」は、 $^{223}\text{Ra}$  以外の核種( $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ 等)によって汚染された難燃物を収納した廃棄物収納内容容器(白色)、または、 $^{89}\text{Sr}$  のみによって汚染された廃棄物を収納した「 $^{89}\text{Sr}$  廃棄物収納内容容器」(緑色)及び  $^{90}\text{Y}$  のみによって汚染された廃棄物を収納した「 $^{90}\text{Y}$  廃棄物収納内容容器」(青色)と同一の 500ドラム缶(緑色・難燃物)に収納することが可能です。

### 3. $^{223}\text{Ra}$ 廃棄物収納内容容器の借用方法

[RI廃棄物容器借用申込書(医療)]の「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」申込み欄に必要な数量をご記入の上、お申込みください。[RI廃棄物容器借用申込書(医療)]をお持ちでない場合は、下記の〈問い合わせ先〉までご連絡ください。

※「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」は2個単位(ダンボール箱入り)の貸与となります。

※「 $^{223}\text{Ra}$  廃棄物収納内容容器」の配送は、お申込みいただいてからお届けまで、1ヶ月程かかる場合があります。

### 4. 廃棄物料金

$^{223}\text{Ra}$  廃棄物の廃棄物料金は、難燃物の廃棄物料金を適用します。

### 5. その他

上記以外の事項については、当協会で定めた「RI廃棄物の廃棄委託規約」によるものとします。

\* 本件に関してご質問等がございましたら、下記までお問い合わせください。

〈問い合わせ先〉 公益社団法人日本アイソトープ協会

環境整備部 環境整備課

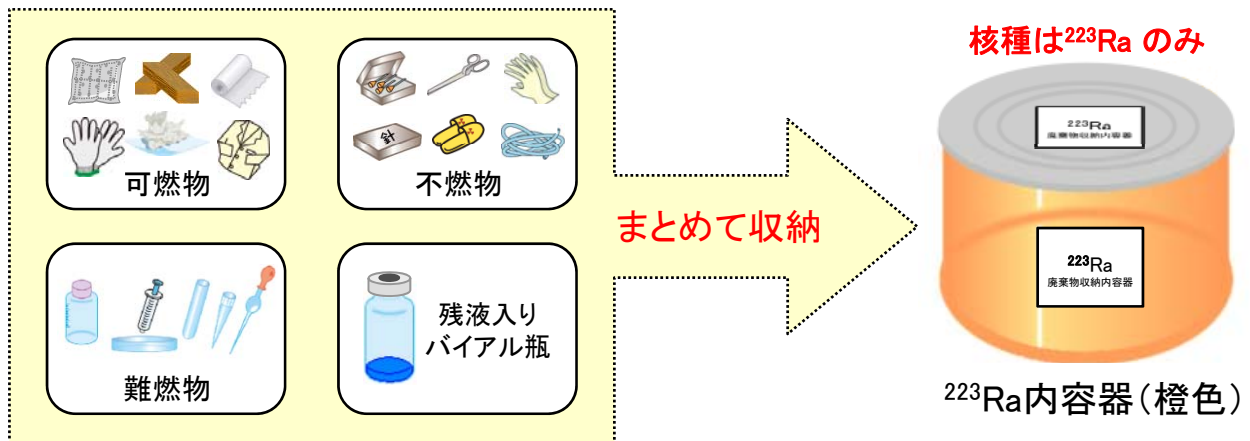
TEL: 03-5395-8030 FAX:03-5395-8630

E-mail: kankyo@jrias.or.jp

# $^{223}\text{Ra}$ によって汚染された廃棄物の収納方法

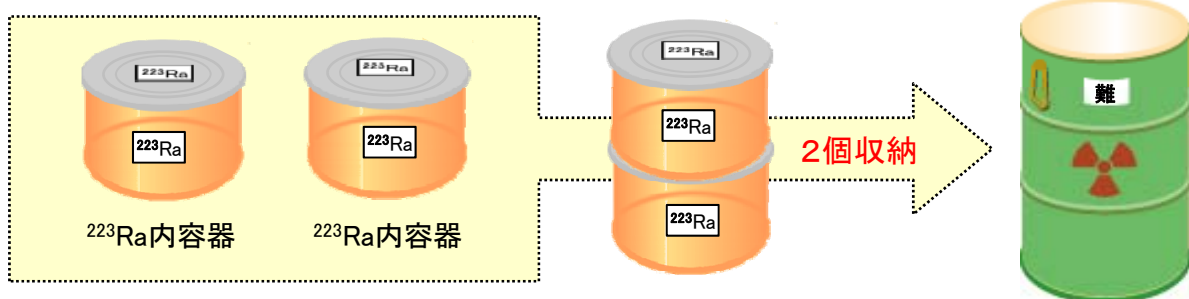
## (1) $^{223}\text{Ra}$ 廃棄物収納容器(以下「 $^{223}\text{Ra}$ 容器」という)への収納

- ◆  $^{223}\text{Ra}$ によって汚染された「可燃物」、「難燃物」、「不燃物」、「残液入りバイアル瓶」を分別せずに専用の容器(橙色)に収納してください。

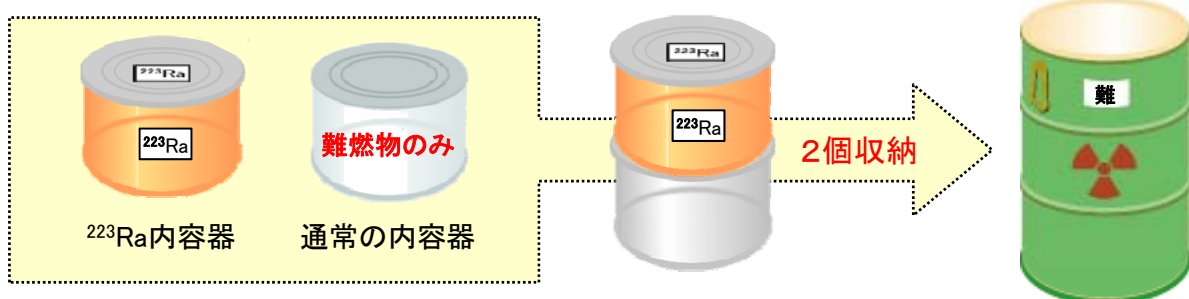


## (2) 難燃物用ドラム缶(緑色)への収納

- ◆  $^{223}\text{Ra}$ 容器のみの場合



- ◆  $^{223}\text{Ra}$ 容器とその他の核種が入った通常の内容器(白色・難燃物)の場合



※ $^{223}\text{Ra}$ 容器と組み合わせて同一のドラム缶(難燃物)に収納可能な内容器は次の通り。

- $^{223}\text{Ra}$  内容器(橙色)
- $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 以外の核種で汚染された難燃物を収納した内容器(白色)
- $^{89}\text{Sr}$  内容器(緑色)
- $^{90}\text{Y}$  内容器(青色)





日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 アイソトープ内用療法専門委員会  
委員名簿

委員長	遠藤 啓吾	(京都医療科学大学)
専門委員	江口 研二	(帝京大学医学部難治疾患支援学講座)
	小椋 美知則	(東海中央病院血液内科)
	絹谷 清剛	(金沢大学医薬保健研究域医学系核医学)
	斉藤 史郎	(独立行政法人国立病院機構東京医療センター泌尿器科)
	佐治 英郎	(京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野)
	飛内 賢正	(独立行政法人国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科)
	成田 浩人	(東京慈恵会医科大学附属病院放射線部)
	西山 佳宏	(香川大学医学部放射線医学教室)
	細野 眞	(近畿大学高度先端総合医療センター)
	山口 一郎	(国立保健医療科学院生活環境研究部)
	横溝 晃	(九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野)
	渡邊 浩	(横浜労災病院中央放射線部)
	池渕 秀治	(公益社団法人日本アイソトープ協会)
	中村 吉秀	(公益社団法人日本アイソトープ協会)

(所属は 2016 年 3 月現在)

## Ra-223 適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループ 委員名簿

舩森	直哉	(札幌医科大学泌尿器科学講座)
樋口	徹也	(群馬大学大学院医学系研究科放射線診断医学)
堀江	重郎	(順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学)
秋元	哲夫	(国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野)
渡辺	浩	(横浜労災病院中央放射線部)
絹谷	清剛	(金沢大学医薬保健研究域医学系核医学)
西村	和郎	(大阪府立成人病センター泌尿器科)
細野	眞	(近畿大学高度先端総合医療センター)
坂口	健太	(近畿大学高度先端総合医療センター)
横溝	晃	(九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野)

(順不同、所属は 2016 年 3 月現在)

※ Ra-223 適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループは、本マニュアル臨床編の原案作成のために組織され、作成のための資料、情報提供、運営の取りまとめ等についてはバイエル薬品株式会社が協力した。

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

2016年 5月 第一版 発行

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

日本アイソトープ協会 医学・薬学部会

アイソトープ内用療法専門委員会