日本核医学会承認（2021 年 2 月 8 日）

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
「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」
（１９ＩＡ１００４）

（研究代表者：細野 眞）
分担研究報告書

アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）注射液を用いた分化型甲状腺がん治療における治験適正使用マニュアル案の作成

研究代表者　細野　　眞　　近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者　渡部　直史　　大阪大学大学院医学系研究科 核医学
山田　崇裕　　近畿大学原子力研究所
柳田　幸子　　公益社団法人日本アイソトープ協会
難波　将夫　　公益社団法人日本アイソトープ協会
中村　吉秀　　株式会社千代田テクノル

研究要旨

現在、分化型甲状腺がんの治療において、ヨウ化ナトリウム（^{131}I）カプセル（^{131}I-NaI）を用いた核医学治療が行われている。しかし、転移症例の治療では医療法施行規則第 30 条の 15 に規定される放射線治療病室への入院が必要となることに加えて、十分な治療効果が得られないことがある。そこで、α線核種のアスタチン（^{211}At）を用いることで、より高い治療効果が見込まれ、外来治療として実施できることが期待されている。本研究では、α線核医学治療薬アスタチン化ナトリウム([^{211}At]NaAt)注射液による分化型甲状腺がん患者を対象とした第Ⅰ相医師主導型治験の開始に向けて、退出基準に関する検討を行い、治験適正使用マニュアル案の作成を行った。

A. 研究目的

現在、分化型甲状腺がんの治療において、ヨウ化ナトリウム（^{131}I）カプセル（^{131}I-NaI）を用いた核医学治療が行われている。しかし、多発転移症例においては、十分な治療効果が得られずに複数回の投与が必要となる患者が少なくない。特に放射性ヨウ素（^{131}I）が病変に取り込まれているにも関わらず、転移巣の縮小効果が得られない場合があることから、より治療効果の高いα線核種を用いた治療に期待が寄せられている。また転移症例に対する ^{131}I-NaI 核医学治療では医療法施行規則第 30 条の 15 に基づき、放射線治療病室への入院が必要となるが、γ線やＸ線の放出が少ないα線核種に切り替えることができた場合には、塩化ラジウム（^{223}Ra）注射液と同様に外来通院での治療が可能となることが期待される。一方、アスタチン（^{211}At）を用いた新たな核医学治療によって、難治性甲状腺分化がんに対するアンメット・メディカル・ニーズを解消するためには、患者・医療機関の両者にとって負担の少ない外来通院治療が実現できることの検証が必要である。本研究では、α線核医学治療薬[^{211}At]NaAt による分化型甲状腺がん患者を対象とした医師主導型治験における適切な安全管理を行うた

めに、治験適正使用マニュアル案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）注射液（以下、本剤という）を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第 1 版）案の作成にあたって、主に以下の点についての検討を行った。

・本剤を用いる病院等における安全管理体制の確立
・放射線安全管理責任者の配置と役割
・At-211 及び本剤の特性、体内動態
・本剤を投与された患者の退出について
・本剤投与患者から介護者及び公衆への外部被ばく線量及び内部被ばく線量の評価
・本剤投与後の患者及び家族への注意事項
・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
・本剤を投与された患者の退出に関する記録や放射線の測定
・本治験に携わる医療従事者への教育研修
・医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について
・医療用放射性汚染物（At-211 により汚染された物）の廃棄について

上記のうち、最も重要な検討事項の 1 つである介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量に関して、昨年度の研究では内部被ばくを中心に評価を行った。今年度は本剤投与後の患者の体内から放出される放射線による外部被ばくについても評価を行い、両者による複合的評価を行った。

これらの検討結果より、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準である、公衆の年間線量限度 1mSv（1000μSv）、介護者の 1 件あたりの線量拘束値 5mSv（5000μSv）を満たすことを確認した。

C. 研究結果及び考察

C1. 外部被ばく線量の推定

「本剤投与患者から 1 メートルにおける外部被ばくの実効線量率」

本剤を投与した患者から第三者が被ばくする外部被ばくの線量率の算出式

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

ここで、

I：算定評価点における実効線量率[μSv/h]
A：投与患者の体内残留放射能[MBq]
C：At-211 の実効線量率定数[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]；0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]
F_a：実効線量透過率（複数のしゃへい体がある場合は、各しゃへい体の透過率の積の値を全透過率とする）
L：線源から評価点までの距離[m]

「本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量」

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

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{\mathrm{T}}} dt \times C \times \mathrm{f}_0$$

ここで、

E：第三者が被ばくする積算実効線量[μSv]

A：投与患者の体内残留放射能[MBq]

C：At-211 の実効線量率定数[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]； 0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]

T：At-211 の物理的半減期

f_0：被ばく係数（介護者；0.5、介護者以外の公衆；0.25）

「本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について」

1）本剤を投与された患者の退出・帰宅後に第三者が被ばくする積算線量の算定は、患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率により評価する。

2）本剤を投与された患者体内の放射能の実態は、At-211 の物理的半減期と本剤の体内動態を加味した実効半減期に依存するが、ここでは安全側として、本剤は体内から排泄されないものとして、物理的半減期のみを考慮する。

3）本剤投与患者により第三者が被ばくする積算線量の試算に用いる因子のまとめ 1）と 2）により At-211 の体内放射能の推移を試算する。

① 本剤の最大投与量：1.0GBq

② At-211 の物理的半減期：7.214 時間

「本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算」

本剤投与後一定時間における、患者の体表面から 1 メートルの距離における外部被ばくの実効線量率の計算は以下の通りである。

本剤を最大投与量 1.0GBq（1,000MBq）で投与した直後の患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率は、

1,000[MBq]×0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]×1[m^{-2}]＝6.44[μSv・h^{-1}]

と表すことができる。(At-211 の実効線量定数：0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}])

さらに減衰曲線の無限大までの曲線下面積は半減期[h]/log 2 で求められることから、安全側に仮定して患者からの体外排泄がないものとした場合、患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率の無限大に減衰するまでの積算線量は、

6.44[μSv・h^{-1}]×(7.214/0.6931)[h]＝67.03[μSv]

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

被ばく係数を考慮すると、介護者及び公衆の積算線量は以下の結果となる。

・介護者の積算線量（被ばく係数＝0.5）；67.03[μSv/件]×0.5＝33.52[μSv/件]

・公衆の積算線量（被ばく係数＝0.25）；67.03[μSv/件]×0.25＝16.76[μSv/件]

C2.　外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

昨年度の検討より、介護者の１件あたり、公衆の１年間あたりの内部被ばく線量は、38.33[μSv] 、0.04[μSv/年]ととなっていた。

本治療のために、介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量と内部被ばく線量について複合的に評価した結果を以下に示す。

介護者	33.52[μSv]＋38.33[μSv]＝0.072[mSv]
公衆	16.76[μSv]＋0.04[μSv]＝0.017[mSv]

介護者の被ばく線量は 0.072[mSv]、及び公衆の被ばく線量は 0.017[mSv]と試算され、これらの値はいずれも介護者の１件当たりの線量拘束値 5mSv（5000μSv）、公衆の年間線量限度 1mSv（1000μSv）よりも十分に低い値となっており、基準を満たしている。

以上の結果は投与量 10MBq/kg（年１回）の想定としているが、今後の治験プロトコルによっては年間投与量が増えることも考えられる。その場合、最大投与量（見込み）で再度計算を行う必要はあるが、公衆及び介護者の推定被ばく線量はいずれも線量限度を大きく下回っていることから、大きな影響はないと考えられる。

D.　結論

[^{211}At]NaAt 投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室等から退出した場合においても、第三者の外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価においては、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医薬安発第 70 号通知）における退出基準の考え方を満たすことができる。このため、アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

さらに、本剤を用いる病院等における安全管理体制、放射線安全管理責任者の配置、本剤投与後の患者への注意事項、退出に関する記録や放射線の測定、医療従事者への教育研修、放射線防護及び汚染防止措置、汚染された物の廃棄について、全ての項目を網羅する形でアスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル（第 1 版）案の作成を行った。今後、医師主導治験を実施していく中で本マニュアル案に沿った運用を確認し、必要に応じて、改訂を行っていく予定である。

E.　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）

2)　放射性医薬品を投与された患者の退出について（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）

3)　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)

アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）
注射液を用いる核医学治療の
治験適正使用マニュアル（第１版）

2021/2/8

日本核医学会

目　次

1. 安全管理の目的 4
2. 本剤を用いる病院等における組織的取組み 5
2.1　本治療を実施する病院等の構造設備等 5
2.2　本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について 5
2.2.1　本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割 5
2.2.2　本治療に係る放射線安全管理担当者の配置と役割 6
2.3　本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項 6
3. At-211 及び本剤の特性 6
3.1　At-211 の特性 6
3.2　At 及び本剤の体内動態 7
3.2.1　At の体内動態 7
3.2.2　正常マウスを用いた本剤の体内動態とヒト吸収線量の推定 7
4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について 8
4.1　放射性医薬品を投与された退出基準について 8
4.2　退出基準の評価に係る諸因子について 11
5. 本剤投与患者の退出について 11
5.1　本剤投与患者から第三者の被ばく線量 11
5.2　外部被ばく線量の評価 11
5.2.1　本剤投与患者から１メートルにおける外部被ばくの実効線量率 11
5.2.2　本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量 12
5.2.3　本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について 12
5.2.4　本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算 12
5.3　内部被ばく線量の評価 13
5.3.1　公衆の被ばく線量の推定 13
5.3.2　介護者の被ばく線量の推定 14
5.4　外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価 14
5.5　本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出について 15
5.6　患者及び家族に対する注意事項 15
5.6.1　本剤投与後２日間の注意事項 15
5.6.2　本剤投与後１週間の注意事項 16
5.6.3　本剤投与後３ヶ月間の注意事項 16
5.6.4　オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する放射線安全管理 16
6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について 17
6.1　診療用放射性同位元素使用室等に係る基準 17
6.2　診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準 17

6.3　使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14） 18
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..... 19
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） 19
7.1.1　本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿）（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知） 19
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） 19
7.1.3　放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第 30 条の 18、電離則第 8 条） 20
7.1.4　電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条） 20
7.2　本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第 70 号通知） 20
8. 放射線の測定..... 20
8.1　投与量（放射能）の測定 20
8.2　使用場所等の線量測定 20
9. 教育研修..... 21
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 21
10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について..... 22
10.1　本剤の取扱いに係る放射線防護対策 22
10.2　医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく） 24
10.3　医療従事者に対する注意事項 26
11. 医療用放射性汚染物（At-211 により汚染された物）の廃棄について 26
12. 参考文献..... 26

1. 安全管理の目的

安全管理編は、分化型甲状腺がん治療（以下、「本治療」という。）に、アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）注射液（以下、「本剤」という。）を適用するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成28年5月11日、医政地発0511第1号、以下「医政地発0511第1号通知」）[1)]により改正された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日、医薬安発第70号、以下「医薬安発第70号通知」）[2)]に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いが確保されることを目的とする治験実施要綱の形で取りまとめた。

現在、分化型甲状腺がんの治療において、放射性ヨウ素（^{131}I-NaI）を用いた核医学治療が行われている。しかしながら、複数回の投与を行っても、十分な治療効果が得られない患者が少なくない。特に^{131}I-NaIが病変に取り込まれているにも関わらず、転移巣の縮小効果が得られない患者もいることから、より治療効果の高いα線核種を用いた治療に期待が寄せられている。α線は細胞数個分という短い飛程で大きなエネルギーを与えることから、がん細胞に選択的に集積させることで周囲組織への影響を抑えた上で、大きな治療効果を得ることができる。

また多発転移症例における^{131}I-NaIにおいては、専用の放射線治療病室への隔離的入院が必要となる。当病室への入院は患者の精神的・身体的な負担が大きく、多くの医療機関にとってもコスト面から放射線治療病室の維持が難しい状況となっている。これまでの検討から飛程の短いα線核種であるアスタチン（^{211}At）は外来治療が可能であることが明らかになっている。

このため、本治療を実施する医療従事者は、患者に適切な説明・指導を行うためにアスタチン（^{211}At）の物理的性質及び本剤の化学的性質を十分に理解している必要がある。

核医学治療の特徴は、投与した放射性医薬品を、患者体内に散在する転移性腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、放射線で局所的照射して治療する分子標的療法である。また、核医学治療のもう一つの特徴である低侵襲性で患者に優しい治療法が安全に施行されるためには、本剤の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。従って、患者や家族等の関係者に対して、当該核医学治療の特徴を十分に理解させることが重要である。

また、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[3~7)]の趣旨を取り入れているので、本治療を実施する病院等においては、本マニュアルに網羅されている放射線の安全確保の要件に従って実施されたい。このことから、本マニュアル（安全管理編）では下記の留意点を取りまとめた。

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

また、本治療の実施に当たって、実施施設の基準に関して以下の項目が達成されてい

ること。

① 本治療を実施する病院又は診療所（以下、「病院等」という。）は、関係法令で定めている診療放射線の防護に関する基準を満たし、かつ、法令上の手続きが完了していること。

② 本治療は放射性医薬品等の取り扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、甲状腺がんの治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務している病院等で実施すること。

2. 本剤を用いる病院等における組織的取組み

本治療を実施する病院等は、本剤の特殊性を考慮し、医師、放射線安全管理に携わる診療放射線技師並びに患者の介護・介助等に携わる看護師などの診療関係者によるチーム医療により本治療が達成されることを旨として、2.1～2.3 に掲げる要件を備えていなければならない。

2.1　本治療を実施する病院等の構造設備等

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則第 30 条の 8、同第 30 条の 9 及び同第 30 条の 11 に規定するそれぞれの使用室等について、構造設備等が同第 30 条の 13～第 30 条の 26 の各基準に適合していると、病院等を所管する都道府県知事等により認められた施設であること。

2.2　本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号の 2 の規定に基づいて、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる医師、放射線安全及び医療安全の確保に携わる診療放射線技師等に安全管理体制を確立させる必要がある。

2.2.1　本治療に係る放射線安全管理責任者の配置と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、本治療に関する放射線安全管理責任者を配置すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療の指揮・監督に当たること、及び本治療に携わる医師等の関係者に対する教育研修の実施を管理するものとする。

なお、本マニュアルに定める放射線安全管理責任者として、医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号の 2 に規定される責任者（医療放射線安全管理責任者）の兼務が適当である場合には、改めて配置する必要はない。別々に配置する場合は両者の関係性を明確にし、本治験が実施されるよう体制を整備すること。

2.2.2　本治療に係る放射線安全管理担当者の配置と役割

本治療を実施する病院等の管理者または治験責任医師は、病院等の状況に応じて放射線安全管理担当者を１名以上配置すること。放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下で、本治療の放射線の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事すること、並びに本治療に携わる教育研修の実施に携わるものとする。

2.3　本剤を用いて本治療を実施する場合の遵守事項

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

(1) 分化型甲状腺がんの患者を、本剤の投与により治療する場合。
(2) 対象患者・家族（又は介護者）に対して事前に放射線安全管理担当者等の専門家から本治療に関する注意事項等の説明を行った際、その内容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族（又は介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。
(3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
(4) 患者個人が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること。
(5) 患者が帰宅した場合、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にすること。

3. At-211 及び本剤の特性

3.1　At-211 の特性

アスタチン-211（At-211）の核種としての物理的性質は、以下の表 1 の通りである。

表 1　At-211 の物理的性質について

半減期	壊変形式	α線の最大エネルギー(MeV)と放出割合	おもな光子のエネルギー(MeV)と放出割合	内部転換電子の放出割合(%)	実効線量率定数(μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1})
7.214 h 娘 ^{207}Bi ＊^{211}Po	α EC	5.867－41.8% 他 58.20%	0.670－0.0035% 0.743－9.5×10^{-4}% 0.687－0.26% 0.0787－31.1% Po-K$_{\alpha}$ 0.0906－8.5% Po-K$_{\beta}$ 0.0124－18.9% Po-L	0.015	0.00580 0.00644*

＊　放射平衡となっている ^{211}Po からの寄与を含む。

［アイソトープ手帳（12 版）、(公社) 日本アイソトープ協会、2020 年発行、より引用］

At-211 は、物理的半減期 7.214 時間、α線を放出する。この放射性核種は、Bi-209（α,2n）At-211 反応により製造される。At は原子番号 85 のハロゲン元素の一つである。

3.2　At 及び本剤の体内動態

3.2.1　At の体内動態

At はハロゲン元素であり、ヨウ素と類似した体内動態を示す。アスタチンは、At^-、At^+、$At(OH)_2^-$、AtO_2^-、$AtO(OH)^{2-}$、AtO^+などのいくつかの化学形をとっているものと推測されている。本剤に含まれる At^-（１価の陰イオン）の生体内への分布としては、ナトリウムヨウ素シンポーターを介して、胃、甲状腺、唾液腺、精巣等に分布し、尿中に排泄される[8)]。

3.2.2　正常マウスを用いた本剤の体内動態とヒト吸収線量の推定

正常マウスを用いて、アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）注射液の静脈内投与 1、3、6、24 時間(h)後の体内分布を解剖法による各臓器の放射線量と重量の測定によって、評価した。さらに、時間放射能曲線の曲線下面積から滞留時間（residence time(h)）の算出を行い、ヒトでの体内分布をマウスと同様と仮定して、滞留時間を内部被ばく線量計算ソフト IDAC-Dose2.1 に入力し、各臓器の吸収線量（mGy/MBq）を推定した（表 2）[9)]。

表 2　成人男性における [^{211}At]NaAt 投与後の推定吸収線量

	吸収線量（mGy/MBq）
脳	0.0108
甲状腺	19.1
唾液腺	3.43
心筋	0.150
肺	0.0264
肝臓	0.145
胃	4.79
小腸	0.352
結腸	0.199
腎	0.417
膵	0.219
脾	0.433
精巣	2.01

膀胱	0.459
赤色骨髄	0.0901

4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について

4.1　放射性医薬品を投与された退出基準について

退出基準（医薬安発第 70 号通知）は、治療患者の QOL の確保、及び公衆ならびに介護者の放射線に対する安全確保に係る指針として発出された。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。退出基準の骨子は概ね次の通りである。

1）適用範囲：放射性医薬品を投与された患者が病院内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出・帰宅する場合。

2）退出基準：「抑制すべき線量基準」として、公衆は、1 年間につき 1mSv[注1)]。介護者は、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件当たり 5mSv[注2)] と定めた[注3)]。

具体的には、次の（1）から（3）の何れかに該当する場合、退出・帰宅を認めるとしている。

（1）投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射能量が表 3 に定める放射能量を超えない場合に退出・帰宅を認める。

表 3　放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射能量

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量 (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 の放射能量は、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表 4 の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。

表 4　放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

治療に用いた核種	患者の体表面から 1 メートルの点における 1 センチメートル線量当量率（μSv/h）
ヨウ素-131	30*3)

*3）線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼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。（以下省略）

表 5　患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する事例

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

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

*5）ヨウ素-131 の放射能量は、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。

*6）実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム（Ra-223）注射液 1 投与当たり 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで投与することにより実施する場合に限る。

*7）1 投与当たりの最大投与量。

*8）1 治療当たりの最大投与量。

3）退出の記録

退出を認めた場合は、下記の事項について記録し、退出後 2 年間保存すること。

(1) 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率

(2) 授乳中の乳児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

(3) 前項 2）の（3）に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法（以下省略）

4）注意事項

(1) 当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。

(2) 患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。

(3) 放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考に行うこと。

注 1）公衆被ばくの線量限度：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60（1990 年勧告）[4]（1 年について 1mSv の実効線量。ただし特別な事情においては、定められた 5 年間にわたる平均が年 1mSv を超えないという条件付きで、単年ではもっと高い値も容認されることがある）を採用する。なお、現在、国内法令には取り入れられていないが、新勧告の ICRP Publication 103（2007 年）[10] に記載されている値も変更されていない。また IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）[11]においても、公衆被ばくの線量限度は年間 1mSv とされている。

注 2）介護者の積算線量値：5mSv

介護者、志願者等に対する被ばく線量について、ICRP Publication 73（1996 年）「医学における放射線の防護と安全」[5] の 95 項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その「線量拘束値は一件当たり数 mSv 程度が合理的である。」と勧告している。一方、国際原子力機関（IAEA）の国際基本安全基準（1996 年）[7] 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 5mSv を超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に 1mSv 未満に抑制されなければならない。」と勧告している。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3（2014 年）[12]においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）[11]では、一行為当たり 5mSv を超えないように拘束されるべきであるとされている。

注 3）医薬安発第 70 号通知と同時に発出された事務連絡（退出基準算定に関する資料：平成 10 年 6 月 30 日厚生省医薬安全局安全対策課）[13] において、当時わが国でよく用いられている放射性医薬品に係る積算γ線量（投与患者からの放射性物質の体内における推移は、核種の物理的半減期のみ考慮した場合の、線源から 1m の距離における積算線量）は、放射性医薬品 8 核種のうち、I-131（投与量 1,110MBq、被ばく係数＝1）が 20mSv を超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02～0.28mSv（被ばく係数＝1）であったことから、治療目的に使用される放射性医薬品を投与された患者についての退出基準が設定された。

4.2　退出基準の評価に係る諸因子について

患者と接する時間、患者との距離及び放射線量は、外部被ばく線量の要素となる。

従って、第三者の被ばく線量を評価するうえで考慮すべき因子とされた被ばく係数[注)]は、患者と関わりあう程度によって設定されている。

(1) 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5 が合理的とする報告がある[13)]。また、投与患者からの被ばく線量を測定したわが国の調査研究においても、当該被ばく係数は 0.5 を用いるのが適当としている[14)]。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[13)]がある。患者の退出・帰宅後の、介護者以外の家族、及びその他の公衆に対する被ばく係数として 0.25 が採用された。

注)　被ばく係数：着目核種の点線源（この場合は患者）から 1m の距離の場所に無限時間（核種がすべて壊変するまでの時間）滞在したときの積算線量に対する、患者と接する時間と距離を考慮し、患者以外の第三者が実際に受けると推定される積算線量の比。

---

5. 本剤投与患者の退出について

5.1　本剤投与患者から第三者の被ばく線量

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

5.2　外部被ばく線量の評価

5.2.1　本剤投与患者から１メートルにおける外部被ばくの実効線量率

本剤を投与した患者から第三者が被ばくする外部被ばくの線量率の算出式

$$I = A \times C \times F_a / L^2 \qquad (5.2.1)$$

ここで、

I：算定評価点における実効線量率[μSv/h]

A：投与患者の体内残留放射能[MBq]

C：At-211 の実効線量率定数[$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$]；3.1 の表 1 の値 0.00644[$\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$]を用いる。

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

L：線源から評価点までの距離[m]

5.2.2　本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量

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

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{\mathrm{T}}} dt \times C \times \mathrm{f}_0 \qquad (5.2.2)$$

ここで、

E：第三者が被ばくする積算実効線量[μSv]

A：投与患者の体内残留放射能[MBq]

C：At-211 の実効線量率定数[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]；3.1 の表 1 の値 0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]を用いる。

T：At-211 の物理的半減期

f_0：被ばく係数（介護者；0.5、介護者以外の公衆；0.25）

5.2.3　本剤投与患者からの介護者及び公衆の積算線量評価の因子等について

1）本剤を投与された患者の退出・帰宅後に第三者が被ばくする積算線量の算定は、患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率により評価する。

2）本剤を投与された患者体内の放射能の実態は、At-211 の物理的半減期と本剤の体内動態を加味した実効半減期に依存するが、ここでは安全側として、本剤は体内から排泄されないものとして、物理的半減期のみを考慮する。

3）本剤投与患者により第三者が被ばくする積算線量の試算に用いる因子のまとめ 1）と 2）により At-211 の体内放射能の推移を試算する。

①　本剤の最大投与量：1.0GBq

②　At-211 の物理的半減期：7.214 時間

5.2.4　本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の試算

5.2.3 の 3）の条件での本剤投与後一定時間における、患者の体表面から 1 メートルの距離における外部被ばくの実効線量率の計算は以下の通りである。

表 1 から実効線量定数は 0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]である。

本剤を最大投与量 1.0GBq（1,000MBq）で投与した直後の患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率は、

1,000[MBq]×0.00644[μSv・m^2・MBq^{-1}・h^{-1}]×1[m^{-2}]＝6.44[μSv・h^{-1}]

と表すことができる。

さらに減衰曲線の無限大までの曲線下面積は半減期[h]/log 2 で求められることから、安全側に仮定して患者からの体外排泄がないものとした場合、患者の体表面から 1 メートルの距離における実効線量率の無限大に減衰するまでの積算線量は、

6.44[μSv・h^{-1}]×(7.214/0.6931)[h]＝67.03[μSv]

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

被ばく係数を考慮すると、介護者及び公衆の積算線量は以下の結果となる。

・介護者の積算線量（被ばく係数＝0.5）; 67.03[μSv/件]×0.5＝33.52[μSv/件]

・公衆の積算線量（被ばく係数＝0.25）; 67.03[μSv/件]×0.25＝16.76[μSv/件]

いずれも介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5mSv（5000μSv）、公衆の年間線量限度 1mSv（1000μSv）を大きく下回る値となっている。

5.3　内部被ばく線量の評価

本剤投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、再処理後に飲料水として利用される可能性がある。従って、内部被ばく線量の試算においては、患者に投与した放射能の全てが河川に流出するという仮定をおき、評価することとする。

公衆の被ばく線量については、これまでの退出基準の検討と同様に浄化処理水の利用率の高い大阪圏における淀川水系モデルを用いた検討を行う[13)]。介護者の被ばく線量については、アスタチンがヨウ素と同族元素であることから、厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡（平成 10 年 6 月 30 日）における「退出基準算定に関する資料」の「ヨウ素-131 投与患者から介護者が受ける線量の評価」を参照し、介護者の被ばく線量の推定を行う[13)]。これらの検討結果より、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準である公衆の年間線量限度 1mSv（1000μSv）、介護者の 1 件当たりの線量拘束値 5mSv（5000μSv）を満たすことを確認する。

5.3.1　公衆の被ばく線量の推定

^{131}I-NaI 治療の実施件数約 3000 件（2010 年時点）のうち難治例として 1 割（300 件）に[^{211}At]NaAt 治療が実施されると想定[15)]。

10MBq/kg で体重 70kg の患者に投与された場合、総投与量は 700[MBq/人]であり、大阪圏における総年間使用量は人口比で考えて、0.70×300×0.102＝21.4[GBq/年]となる[13)]。

安全側に評価するため、患者に投与された全ての At-211 が淀川水系に流れたと考えて、淀川水系における放射能濃度は 21.4[GBq/年]/4.1[T リットル/年]＝0.0052[Bq/リットル]となる。ただし、4.1T リットルは淀川水系の年間の平均流量（平成 3 年～平成 7 年までの年平均)。

公衆、一人当たりの1年間におけるAt-211摂取量（1日2リットルの飲料水を飲用すると仮定）は、0.0052[Bq/リットル]×2[リットル/日]×365[日/年]＝3.8[Bq/年]であり、上記の場合の1年間の内部被ばく線量は、3.8[Bq/年]×1.1×10^{-5}[mSv/Bq]＝0.04[μSv/年]となる。

なお、1.1×10^{-5}[mSv/Bq]はAt-211の経口摂取による実効線量係数である[16)]。

0.04[μSv]は公衆の年間線量限度 1mSv（1000μSv）を大きく下回る。

5.3.2　介護者の被ばく線量の推定

アスタチンはヨウ素と同族元素であり、化学的な性質が近いことから、厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡（平成10年6月30日）における「退出基準算定に関する資料」の「ヨウ素-131 投与患者から介護者が受ける線量の評価」を参照し、介護者の内部被ばく線量の推定を行う[13)]。

まずヨウ素-131の投与を受けた患者の呼気による空気汚染を検討した報告[17)]より、1時間当たりのヨウ素の最大揮散率1.4×10^{-5}をアスタチンに適用することとする。また患者のいる部屋の容積を30m^3、換気回数を1時間平均1回、介護者の1日当たりの呼吸量を20m^3と仮定し、さらに、介護者は患者と常時同室するとみなして試算を行う[13)]。

投与量1MBq当たりの介護者の体内摂取放射能は、1[MBq]×1.4×10^{-5}[h^{-1}]×(1/30[m^{-3}]×1[h]×20[m^3/d]×1/24[d/h]×10.41[h])＝4.05×10^{-6}[MBq]と算出される。

なお、10.41[h]は、At-211の平均寿命である。

1MBq当たりの吸入摂取に伴う内部被ばくの実効線量（被ばく係数0.5を適用[13)]）は、4.05×10^{-6}[MBq]×10^{6}[Bq/MBq]×2.7×10^{-5}[mSv/Bq]×0.5＝5.47×10^{-5}[mSv]＝0.0547[μSv]であり、1件につき、700MBqを患者に投与したとして、介護者の吸入摂取による内部被ばくは0.0547×700＝38.29[μSv]となる。

なお、2.7×10^{-5}[mSv/Bq]はAt-211の吸入摂取による実効線量係数である[16)]。

これに公衆の経口摂取による内部被ばくを加えて、介護者の内部被ばくは合計で38.29＋0.04＝38.33[μSv]となる。

38.33[μSv]は介護者の1件当たりの線量拘束値 5mSv（5000μSv）を大きく下回る。

5.4　外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量（5.2）と内部被ばく線量（5.3）について複合的に評価した結果を以下に示す。

介護者	33.52[μSv]＋38.33[μSv]＝0.072[mSv]
公衆	16.76[μSv]＋0.04[μSv]＝0.017[mSv]

介護者の被ばく線量は0.072[mSv]、及び公衆の被ばく線量は0.017[mSv]と試算され、これらの値はいずれもそれぞれの者の抑制すべき線量の基準を満たしている。

以上の結果は投与量 10MBq/kg（年1回）の想定としているが、今後の治験プロトコルによっては年間投与量が増えることも考えられる。その場合、最大投与量（見込み）で再度計算を行う必要はあるが、公衆及び介護者の推定被ばく線量はいずれも線量限度を大きく下回っていることから、大きな影響はないと考えられる。

5.5　本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出について

[^{211}At]NaAt 投与直後の患者が診療用放射性同位元素使用室あるいは放射線治療病室などから退出した場合においても、国際放射線防護委員会（ICRP）の勧告及び国際原子力機関（IAEA）の安全基準を満たしており、かつ「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（医薬安発第70号通知）における退出基準の考え方を満たすことができると考えられる。

このため、アスタチン化ナトリウム（[^{211}At]NaAt）を投与された患者については、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定されるような放射線治療病室への入院を必要としない。

5.6　患者及び家族に対する注意事項

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に微量の放射能が存在する。特に腫瘍に取り込まれなかった本剤の殆どは腎・尿路系から排泄されることから、5.6.1～5.6.4にて例示する注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書を以て、投与前に説明して理解を得ておく必要がある。

5.6.1　本剤投与後２日間の注意事項

【日常生活での注意】

① 患者が出血の際は、血液をトイレ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着用してから取り扱うこと。

③ 患者の血液等の体液が手や皮膚に触れた場合は、触れた個所を直ちに石鹸でよく洗うこと。

④ 性行為は禁じること。

⑤ 患者と同居する人は可能な限り離れること。少なくとも1メートル、長く留まる際は2メートル以上離れておくことが望ましい。特に小児及び妊婦との接触は最小限にすること。

⑥ 他の人と同じベッドで就寝することを避けること。少なくとも2メートル離れ、

可能であれば別室で就寝すること。

⑦　患者の入浴は最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。

⑧　公共の場（例えば、公共交通機関、スーパーマーケット、ショッピングセンター、映画館、レストラン、スポーツ観戦等）への外出は可能な限り控えること。

【洗濯物の取り扱いに関する注意】

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

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

①　男性患者の排尿は座位で行うこと。

②　便器及び床面に糞・尿がこぼれた場合、トイレットペーパー等できれいに拭き取り、トイレに流すこと。

③　使用後の便器等の洗浄水は2回流すこと。

④　排尿・排便後の手は石鹸でよく洗うこと。

⑤　患者の血液等の体液、排泄物、又は嘔吐物に触れた場合の手及び皮膚は、必ず石鹸で洗い、十分水洗すること。

5.6.2　本剤投与後1週間の注意事項

【日常生活での注意】

①　女性患者は授乳を1週間、避けること。

②　海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診断書等の診療証明書を携帯すること。

5.6.3　本剤投与後3ヶ月間の注意事項

【日常生活での注意】

本剤の投与を受けた患者は男女を問わず、投与後6ヶ月間、避妊すること。

5.6.4　オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する放射線安全管理

オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対しては、投与後早期（2 日間目途）では、以下の注意が必要である。

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

【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意（家庭内・院内）】

①　尿失禁がありオムツを使用する患者においては、ビニール製のシーツを使用させることも推奨されている。

② 患者が放射線治療病室等から退出後も導尿カテーテルを使用する場合、尿バッグ中の尿はトイレに捨て、水を 2 回流し、処理後はよく手を洗うこと。

③ 入院患者では導尿カテーテル・蓄尿バッグは退院前に交換すること。

④ 交換したオムツ等はビニール袋などに入れ、密閉された状態で本剤投与から 3 日後まで保管すること。

【オムツ・導尿カテーテル等を廃棄する場合の注意】

① 家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れ、内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理すること。但し、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。

② 院内においてオムツ等の感染性廃棄物を廃棄する場合には、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）（平成 13 年 3 月 初版, 平成 16 年 3 月 改訂 2 版）」[18] を参考にすること。

6. 本剤の治験を実施する場合の規制法令について

本剤の治験を実施する場合の放射線の障害防止に関する規制法令は概ね次の通りである。

① 放射性同位元素等の規制に関する法律：原子力規制委員会[19]

② 医療法[20]（医療法施行規則[21]）：厚生労働省

③ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律：厚生労働省

④ 医師法：厚生労働省

⑤ 薬剤師法：厚生労働省

⑥ 診療放射線技師法：厚生労働省

⑦ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則[22]（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[23]）：人事院

6.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤の診療用放射性同位元素を診療の用に供する病院等は、医療法施行規則第 30 条の 8、同第 30 条の 9 及び第 30 条の 11 に規定する放射線障害防止に関する基準に適合する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設及び廃棄施設を設けなければならない。

6.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、6.1 に示す各使用室等の構造設備が表 6 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 6　診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医　療　法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室*1)
	貯蔵施設*2)
	廃棄施設*3)
	放射線治療病室*4)
管理区域*5) における線量限度及び濃度限度	・外部放射線の実効線量*6) ：3 月間につき 1.3mSv ・空気中の放射性同位元素（以下、「RI」という。）の濃度*6) ：3 月間の平均濃度が空気中の RI の濃度限度の 1/10 ・RI によって汚染される物の表面密度*6) ：表面密度限度の 1/10（アルファ線を放出する RI；0.4Bq/cm^2、アルファ線を放出しない RI；4Bq/cm^2）
RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所*1~3) における線量限度及び濃度限度	・画壁等の外側における実効線量：1 週間につき 1mSv 以下 ・空気中の RI の濃度*6) ：1 週間の平均濃度が空気中の RI の濃度限度 ・RI によって汚染される物の表面密度*6) ：表面密度限度（アルファ線を放出する RI；4Bq/cm^2、アルファ線を放出しない RI；40Bq/cm^2）
病院等の境界における線量基準（院内の人が居住する区域も含む）*7)	実効線量が 3 月間につき 250μSv 以下*6)
入院患者の被ばく線量*8)	実効線量が 3 月間につき 1.3mSv を超えない

*1）医療法施行規則第 30 条の 8：診療用放射性同位元素使用室
*2）医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設
*3）医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設
*4）医療法施行規則第 30 条の 12：放射線治療病室
*5）医療法施行規則第 30 条の 16：管理区域
*6）医療法施行規則第 30 条の 26：濃度限度等
*7）医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護
*8）医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

6.3　使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室で取り扱わなければならない。ただし、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた上で、手術室において一時的

に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合についてはこの限りではないとされている[注)]。

注）　当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医政発 0315 第 4 号通知　第 4 管理義務に関する事項　1.（11）で具体的に記載されている。

7. 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

7.1　使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）

本剤を使用する場合は、放射線の安全を図るため適切な方法で使用し、また、所定の場所に保管することにより放射性物質の所在を明確にするなど、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために以下の事項に関して使用記録簿等を備えて、常時管理することを定めている[24)]。

7.1.1　本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿）（医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知）

使用記録簿には次の項目が必須である。

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

また、貯蔵医薬品の保管記録簿を作成し、当該施設の貯蔵数量について、核種毎に届出されている最大貯蔵予定数量を超えていないことを定期的に確認すること。

7.1.2　放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録（医療法施行規則第 30 条の 22、電離則第 54 条）

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備））、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後にあっては 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）ごとに 1 回放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 ㎝線量当量（率）（70μm 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、70μm 線量当量（率）について）で行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと[注 1)]。ただし、放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合には、計算によってこれらの値を算出することができる[注 2)]。

注 1）1cm 線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。

注 2）「放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発 0315 第 4 号通知に示しているように、安易にこの規定を適用することは容認されない。

7.1.3　放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第 30 条の 18、電離則第 8 条）

放射線診療従事者等の実効線量及び等価線量は外部被ばく及び内部被ばくによる線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（厚生省告示第 398 号[16]）により算定する。

7.1.4　電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条）

放射線診療業務に常時従事する労働者（放射線診療従事者）における「電離放射線健康診断」の結果を、「電離放射線健康診断個人票」に記録する。

7.2　本剤を投与された患者の退出に関する記録（医薬安発第 70 号通知）

退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後 2 年間保存する。

① 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率

② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

8. 放射線の測定

8.1　投与量（放射能）の測定

投与量に関する At-211 の放射能の測定は、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Y-90、I-131 及び Ra-223 などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータ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 At-211 を治具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。At-211 はこれまでに使用実績のない核種であるため、使用する井戸形電離箱が At-211 で校正されていない（At-211 の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、予め測定器を At-211 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

8.2　使用場所等の線量測定

診療用放射性同位元素の使用に当たっては、管理区域内の人が常時立ち入る場所、管理区域境界、敷地の境界、居住区域等における空間線量、あるいは患者の退出時の

放射線量や放射線診療従事者等の作業者の個人被ばく線量などを定期的若しくは必要に応じて測定しなければならない（7.1.2 参照）。At-211 の放射線管理上の線量測定は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 週間とか 3 月間などの一定期間における積算線量を評価するには、上記のサーベイメータで測定した一瞬の線量率（一般的に単位は μSv/h で表わされるが、実際は数～数十秒の時定数における積算線量）を基に期間中の積算線量を適切に算定すればよいが、積算線量を測定できる測定器を用いることもある。

個人線量計には直接被ばく線量を表示するものと一定期間装着の後に読み取り装置で被ばく線量を算定するもの（パッシブ形と呼ばれる。）があり、パッシブ形のものは、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読みとる。直接被ばく線量を表示するものはポケットなどに入れて測定するので、直読式ポケット線量計などとも言われ、最近は 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、最近は蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネセンス線量計などが使われている。

9. 教育研修

9.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修

本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する知識の習得が必要である。各医療機関における本マニュアルに基づく教育研修は、以下の項目について実施すること。

① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
② 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護
③ 医療従事者の被ばく防止並びに患者及び家族に対する指示事項について
④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

院内で実施される教育研修により専門的知識を習得した医師等は、当該療法の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所属する病院等の管理者または治験責任医師から指名されることが望ましい。

なお、院内で実施される教育研修の実施記録を作成すること。実施記録は少なくとも2年間保管することとする。

10. 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

10.1　本剤の取扱いに係る放射線防護対策

1）防護用具の準備

① 防護メガネ（必須）：本剤を取扱う過程で注射剤が直接眼球を汚染する可能性を想定して準備すること。

② 防護手袋を装着（必須）：本剤を取り扱う場合の指等の直接の汚染を防ぐため。

③ 吸水性ポリエチレン濾紙：放射性物質を含む水を吸収して汚染の広がりを防ぐためのポリエチレン濾紙。汚染の可能性がある安全キャビネット内、その周辺の作業面、鉛ブロックなどもポリエチレン濾紙で被覆する。

④ ピンセット：ピンセットの先端部にシリコンチューブ等を装着すると滑り止めの役割をして、ピンセットでバイアル瓶等をつかむことを容易にする。

⑤ 適切なサイズのバット：適当な大きさのステンレス製バット等の上に吸水性ポリエチレン濾紙を重ねて、その上で分注等を行うと、操作中に放射能を含む液体がこぼれた場合でも、放射能汚染はバット内に留めることができ、汚染の拡大防止に役立つ。

2）放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていないRIである放射性医薬品の取扱において注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくである。また、放射性医薬品は、密封RIと異なり至近距離で操作することが多いこと。さらに、投与後の患者も放射線被ばくの源になることも考慮する必要がある。従って、本剤を取扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、しゃへいを設ける（外部被ばく防護の3原則）ことにより被ばく軽減に努めることである。

(1) コールドランの履行（本剤を取扱う操作の練習）

本剤を含むバイアル瓶、分注器等を用いる実際の手順について、放射性物質（RI）を用いないで、RIを用いる場合と同じ手順で実施する行為をコールドランという。①この作業を繰り返して練習し熟練することによって作業手順の確認・把握ができる。②必要な器材や防護部品の準備の確認ができる。③実際の放射性物質を用いて操作する作業が素早くなり、間違いを減らすのに役立つ。すなわち、線源を取り扱う作業のスピード化（時間の短縮）、手順の手違い等の操作ミスを減らすことができる。

(2) 管理区域における注意事項

管理区域や検査室等へ出入りする際の注意事項は、出入り口付近に掲示することが医療法等での遵守事項になっている。従って、放射線作業に携わる放射線診療（医療）従事者は、この注意事項を周知徹底する必要がある。主な注意事項について次に示す。

① 入室記録をつける。
② 放射線診療従事者は管理区域専用のスリッパ、運動靴、安全靴などに履き替えること。
③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に着替えること。
④ ポケット線量計等の個人被ばく線量計を、男子は胸、女子は腹部に装着すること。
⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認すること。
⑥ 放射性医薬品を取扱う作業は、必ず防護メガネ、防護手袋を着用する。
⑦ 使用後の放射性医薬品や放射性物質で廃棄された物は、作業終了後直ちに保管廃棄室に移す。
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こと。
⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行うこと。汚染が見つかったら放射線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：本剤を減量投与する場合、本剤の分注作業が必要となり、この分注作業は原則として安全キャビネット内で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は除染しやすいようにポリエチレン濾紙を敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面もポリエチレン濾紙でカバーする。また、放射性医薬品を取り扱う場合、放射線診療従事者等の被ばくを低減するため鉛板やブロックなどのしゃへい体を用いる。

本剤の投与作業：本剤は緩徐に静脈内投与を行う。本剤の投与にあたっては放射線診療従事者等の被ばくや汚染を抑制するための措置を講じること。

本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順：本剤を取扱う場合、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具の着用を履行すること。本剤等を扱う作業は、吸水性のポリエチレン濾紙等で被覆したステンレスバット

の中で行うこと。また、汚染物処理の作業についても同様とする。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、医薬品の調製等の放射線作業を行っている間、その場を離れたり、また、歩き回ったりしないこと。作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄する。

本剤を使用した部屋等（壁・床等）の汚染検査及び汚染除去：本剤による汚染の有無は、安全キャビネット内や床などについて本剤を使用した動線に沿って、放射線測定器を用いて測定すること。

At-211 はα線及びエックス線を放出するため、表面汚染の検出には、At-211 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。なお、使用室内での他の医薬品核種の同時調製・分注は、誤投与等を招くおそれがあり、医療の安全確保の観点から極力避けること。

作業台や床面の At-211 による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、原則として ZnS（Ag）シンチレーションサーベイメータによるアルファ線を測定することが望ましいが、80keV 付近のエックス線に感度を有する計数率計数が可能な NaI(Tl)シンチレーションサーベイメータや 12.4keV の Po-L エックス線（表１参照）に感度をもつ GM サーベイメータも併用可能である。

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

10.2　医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

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

本治療における 1 回の最大投与用量は 1GBq であり、作業時間、線源との距離の関係により、医療従事者の外部被ばく線量は表 7 のように算出される。

表７　医療従事者の外部被ばく線量

作業の段階	実効線量（1 例当たり）			皮膚の線量*（1 例当たり）			線量限度	
	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	実効線量限度（全身）	等価線量限度（皮膚）
準備	10	50	0.0043	10	10	0.107	放射線診療従事者：50mSv/年 100mSv/5 年 妊娠する可能性のある女性： 5mSv/3 月	500mSv/年
投与	5	50	0.0021	5	5	0.215		

＊　実効線量率定数を用いた参考値。皮膚の等価線量の測定は、70 マイクロメートル線量当量により行うこと。

従事者の 1 週間当たりの内部被ばくによる実効線量（mSv/週）E は、「平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号[16]」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[25]）

$$E = e \times I$$

ここで、I は 1 週間につき吸入摂取した診療用放射性同位元素の数量（Bq）で、

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

1.2×10^6：成人が 1 時間に吸入する空気の摂取量（cm^3/h）

C：1 週間当たりの空気中平均放射能濃度（Bq/cm^3）

t：作業時間/週

C ＝ A×飛散率×1 週間の使用日数/（$V\times10^6\times8$（h）×1 週間の排気設備の稼働日数）

A：1 日の最大使用予定数量（Bq）

V：室内の排気量（m^3/h）

排気量 V（m^3/h）で 8 時間/日運転するものとする。

本剤の場合、A：1.0GBq、飛散率：0.001、1 日の室内の排気量：560（m^3/h）×8（h）、1 週間の使用日数：1 日（本剤の使用日数）、1 週間の排気設備の稼働日数：5 日、作業時間：10 分（0.167h）、e（At-211 を吸入摂取した場合の実効線量係数）：2.7×10^{-5}（mSv/Bq）とする。1 週間当たりの内部被ばくによる実効線量 E（mSv）は以下の通りとなる。

$$C = 1{,}000\times10^6\times0.001\times1/(560\times10^6\times8\times5) = 4.47\times10^{-5}\ (Bq/cm^3)$$

$$I = 1.2\times10^6\times C\times0.167\times1 = 8.96\ (Bq)$$

$$E = e \times I = 2.7\times10^{-5}\times8.96 = 2.4\times10^{-4}\ (mSv)$$

10.3　医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学治療に携わる医療従事者は、本マニュアル及び本剤の体内動態について十分理解した上で、前述の放射線防護に関する原則を患者・家族等に分かりやすく説明すること。また、本治療に関する専門知識を有する医師は、医療従事者に対して適切な教育・研修を実施し、当該医療機関における協力体制の充実に努めること。なお、緊急の医学的処置が必要な場合は患者等の人命確保を旨として、上記の放射線防護に関する遵守事項よりも、適切な医学的処置が優先される場合がある。

特に患者の介護に従事するものは、投与後 1 週間は以下の点に注意する。

(1) 患者の尿や糞便、又は血液に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等を取り扱う場合はゴム製の使い捨て手袋を着用する。

(2) 患者の排泄物や血液等に触れた場合は、手及び皮膚等の汚染した部分を必ず石鹸で直ちに洗浄し、かつ、十分に水洗すること。

(3) 患者の排泄物や血液等で汚染された衣類等は、他の人の衣類とは別に洗濯する。

11. 医療用放射性汚染物（At-211 により汚染された物）の廃棄について

本剤によって汚染された物は、医療法施行規則第 30 条の 11 に規定する「医療用放射性汚染物」に当たる。医療用放射性汚染物は同第 30 条の 11 の規定に基づく病院等内の「廃棄施設（保管廃棄設備）」で保管廃棄すること。また、当該汚染物は、同第 30 条の 14 の 2 第 1 項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受けることを指定された者に問い合せすること[注)]。

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」（日本核医学会、（社）日本医学放射線学会、（社）日本放射線技術学会、日本核医学技術学会、医療放射線防護連絡協議会）[18)] を参考にすること。

注）　医療法施行規則第 30 条の 14 の 2 第 1 項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成 13 年 9 月 28 日厚生労働省令第 202 号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

---

12. 参考文献

1)　放射性医薬品を投与された患者の退出について（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）

2)　放射性医薬品を投与された患者の退出について（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号　厚生省医薬安全局安全対策課長通知）

3)　ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol.18, No.1-4, 1988

4)　ICRP Publication 60, 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)　Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A et al. Enhancement of astatine-211 uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha therapy of thyroid cancer. J Nucl Med. 2019. Sep;60(9):1301-1307.

9)　Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Ooe K, Shirakami Y, Toyoshima A, Shimosegawa E, Nakano T, Shinohara A, Hatazawa J. Preclinical Evaluation of Radiation-induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy using [^{211}At] NaAt in Mice: A Revisit. Transl Oncol. 2020;13: 100757.

10)　ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007

11)　IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018

12)　IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3), 2014

13)　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

14)　越田吉郎，古賀佑彦ら，外部被曝線量に基づく ^{131}I 治療患者の帰宅基準および一般病室への帰室基準について，核医学，26，591-599，1989

15)　第6回がん診療提供体制のあり方に関する検討会　資料５：核医学治療（RI内用療法、RI治療、標的アイソトープ治療）に関する現状

16)　放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法（平成12年厚生省告示第398号）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80aa1708&dataType=0&pageNo=1

17)　K.Nishizawa et al. Monitoring of I Excretions and Used Materials of Patients Treated with 131I. Health Phys. 38,467(1980).

18)　「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）（平成13年3月初版，平成16年3月改訂2版）」，「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル（平成13年3月初版，平成16年3月改訂2版）」，日本核医学会，（社）日本医学放射線学会，（社）日本放射線技術学会，日本核医学技術学会，医療放射線防護連絡協議会
http://www.jsnm.org/archives/734/

19)　放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和32年6月10日法律第167号）

20)　医療法（昭和23年7月30日法律第205号）

21)　医療法施行規則（昭和23年11月5日厚生省令第50号）

22)　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）

23)　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）

24)　排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン，（社）日本医学放射線学会，（社）日本放射線技術学会，日本核医学会，日本核医学技術学会，2001 年 4 月 http://www.jrias.or.jp/pet/pdf/haisui_haiki_guideline.pdf

25)　改訂版 医療放射線管理の実践マニュアル，社団法人日本アイソトープ協会，2004 年