

ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド (Lu-177-PSMA-I&T) を用いる
核医学治療の治験適正使用マニュアル (第 1 版)

日本核医学会承認
(2025 年 7 月 17 日)

本治験適正使用マニュアルは、令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究」（22IA1010）（研究代表者：細野 眞）の分担研究「ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド (Lu-177-PSMA-I&T) の治験における適正使用に関する検討」の分担研究報告書の別添として案が作成され、日本核医学会によって承認されたものである。

目 次

1. 本マニュアル（安全管理編）について.....	4
2. Lu-177 及び本剤の特性	4
2.1 Lu-177 の特性	5
2.2 Lu 無機化合物の体内動態	5
2.3 本剤の薬物動態	5
2.4 本剤の臨床試験結果	6
3. 本剤を用いた治験を実施する施設の要件.....	6
3.1 本剤を用いた治験を実施する病院等の構造設備等	7
3.2 本剤を用いた治験を実施する病院等での安全管理体制	7
3.2.1 本剤を用いた治験での安全管理体制の確立について	7
3.2.2 本剤を用いた治験に係る放射線安全管理責任者の配置と役割	7
3.2.3 本剤を用いた治験に係る放射線安全管理担当者の配置と役割	7
3.2.4 本剤を用いた治験に係る被ばく線量の管理及び記録等	7
3.3 本剤を用いた治験を実施する際の患者及び家族（又は介護者）の条件	8
4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について.....	9
4.1 放射性医薬品を投与された患者の退出基準について	10
4.2 退出基準の評価に係る諸因子について	13
5. 本剤投与患者の退出について	14
5.1 本剤投与患者から第三者の被ばく線量	14
5.2 外部被ばく線量の評価	14
5.2.1 本剤投与患者から 1 m の距離での外部被ばくの実効線量率.....	14
5.2.2 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量	14
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	15
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推算	15
5.3 内部被ばく線量の評価	17
5.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価	18
5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準	19
5.6 患者及び家族に対する注意事項	19
5.6.1 本剤投与後の患者に関する注意事項	19
5.6.2 オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対する放射線安全管理 ...	19
5.6.3 管理区域内での患者に関する注意事項	20
5.6.4 本剤投与後 1 週間（各投与後の最初の 1 週間）の注意事項	20
5.6.5 本剤投与後 3 ヶ月間（各投与後の最初の 3 ヶ月間）の注意事項	21
5.6.6 本剤投与後 6 ヶ月間（各投与後の最初の 6 ヶ月間）の注意事項	21
6. 本剤を臨床使用する場合の規制法令について.....	21

6.1	診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	22
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	22
6.3	使用の場所等の制限（医療法施行規則第 30 条の 14）	23
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（医療法施行規則第 30 条の 23）	23
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）	24
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）	24
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）	24
7.1.4	電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条）	25
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）	25
8.	放射線の測定	25
8.1	投与量（放射能）の測定	25
8.2	使用場所等の線量測定	25
9.	教育研修	26
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	26
9.1.1	本剤を用いた治験での教育研修	26
9.1.2	本剤の承認後に実施されることが望ましい教育研修	26
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	27
10.1	本剤の取扱いに係る放射線防護対策	27
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）	30
10.3	医療従事者に対する注意事項	31
11.	医療用放射性汚染物（Lu-177 により汚染された物）の廃棄について	32
12.	参考文献	32

1. 安全管理の目的

核医学治療は、投与した放射性薬剤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、放射線で局所的に照射して治療する分子標的療法である。核医学治療が安全に施行されるためには、本剤の安全取扱い、放射線被ばく及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。核医学治療を実施する病院等は、当該放射性薬剤の物理的・化学的性質を理解している必要があり、被ばく防護及び汚染防止のためには、医療従事者だけでなく、患者や家族等の関係者に対し、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。

本マニュアルは、ルテチウム-177 標識 PSMA（前立腺特異的膜抗原）特異的リガンド（Lu-177-PSMA-I&T）（以下、「本剤」という。）を用いた転移性の前立腺癌に対する治療（以下、「本剤を用いた治療」という。）を適切な放射線安全管理下で実施するために、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告¹⁻⁵⁾の趣旨を取り入れて作成された実施要綱である。

また、本マニュアルは、本剤を用いた治療で、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号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。）⁶⁾に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いを確保することであり、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

なお、本剤投与に先立ち PSMA 陽性腫瘍を確認するための PET イメージングを目的として投与される、Cu-64 で標識された PSMA 特異的リガンド（Cu-64-PSMA-I&T）の放射線管理上の取扱い及び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、従来の PET 核種の取扱いに準じることとする。ただし、Cu-64 の RI 廃棄物は、医療法施行規則第 30 条の 11 第 1 項第 6 号及び第 4 項は適応されないことに留意すること。

2. Lu-177 及び本剤の特性

本剤を用いた治療を実施する医療従事者は、Lu-177 及び本剤の特性と体内動態を十分に理解している必要がある。

2.1 Lu-177 の特性

Lu は原子番号 71 の希土類元素の一つである⁷⁾。ルテチウム-177 (Lu-177) の核種としての物理的性質は、以下の表 1 の通りである。

Lu-177 は、物理的半減期 6.6457 日、軟部組織内の飛程が短い β 線（平均：0.67 mm、最大：2.2 mm）と γ 線を放出する。この放射性核種は、主に Lu-176 (n, γ) 反応により製造される。

表 1 Lu-177 の物理的性質について

半減期	壊変形式	おもな β 線のエネルギー (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 1cm 線量当量率定数 (μ Sv \cdot m ² \cdot MBq ⁻¹ \cdot h ⁻¹)
6.6457 日	β^-	0.176—12.2% 0.385—9.1% 0.498—78.6% 他	0.113—6.4% 0.208—11.0% 他 0.0555—4.5% $\text{Hf-K } \alpha$ 0.0637—1.2% $\text{Hf-K } \beta$	14.5% 0.73%	0.00517 0.00627

[アイソトープ手帳 (12 版)、日本アイソトープ協会、2020 年、より引用⁸⁾]

2.2 Lu 無機化合物の体内動態

ルテチウムの人についての生体内動態に関するデータは示されていないが、動物実験データによると、ルテチウムの無機化合物は骨組織に 60%、肝臓に 2%及び腎臓には 0.5%と、それぞれの組織・臓器に集積することが明らかになっている。また、ルテチウムの無機化合物の生物学的半減期は、骨と肝臓で 3,500 日、腎臓では 10 日と報告されている⁹⁾。したがって、体内に取り込まれたルテチウムの無機化合物の大部分は骨に集積し、当該部位で長期間貯留する。なお、本剤に含まれる Lu-177 は、リガンドとキレート体を形成しており、フリー体はほぼ存在しない。

2.3 本剤の薬物動態

本剤を mCRPC (転移性去勢抵抗性前立腺癌: metastatic castration-resistant prostate cancer) 患者に静脈投与した後の Lu-177 は、腎臓より速やかに尿中排泄される。Baum らは本剤投与患者の全身の実効半減期の中央値は 37 時間 (最小値: 21 時間、最大値: 91 時間、標準偏差 (SD): 19 時間) であったことを報告している¹⁰⁾。

2.4 本剤の臨床試験結果

mCRPC は予後不良の場合が多く、また、PSMA はほぼすべての前立腺癌に高発現していることが知られている¹¹⁻¹³⁾。近年実施されたアンドロゲン受容体経路阻害剤投与後に病勢が進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 SPLASH (ClinicalTrials.gov 番号：NCT04647526) の結果、主要評価項目とされた本剤治療群の画像診断による無増悪生存期間 (rPFS) 中央値は本剤 9.5 か月に対して、比較対照のアンドロゲン受容体経路標的治療薬群は 6.0 か月であり、radiographic progression 又は死亡のリスクを統計的に有意に 29%減少したこと ([HR] 0.71; p=0.0088) が報告されている¹⁴⁾。また、現在、転移性の去勢抵抗性前立腺癌を対象とした本剤の無作為比較第Ⅲ相海外臨床試験 ECLIPSE (ClinicalTrials.gov 番号：NCT05204927) が実施中であり、途中結果として、主要評価項目を達成し、rPFS はアンドロゲン受容体経路標的治療薬群に比べて本剤治療群が統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善がなされた報告がされている¹⁵⁾。なお、現在のところ、国内治験においては治療 1 回あたり本剤 7.4GBq を最大投与量として最大 6 回 (約 6 週間隔) で投与することが計画されている。これら 2 つの海外第Ⅲ相臨床試験及び国内治験における本剤の用法を表 2 に示した。

表 2 第Ⅲ相海外臨床試験及び国内治験における本剤の投与量など

試験タイトル	単回投与量	投与回数	投与間隔
SPLASH	6.8 GBq	4 回	8 週間隔
ECLIPSE	7.4 GBq	最大 6 回	6 週間隔
国内治験	7.4 GBq	最大 6 回	6 週間隔

3. 本剤を用いた治験を実施する施設の要件

本剤を用いた治験を実施する施設は、下記の要件を満たすことが必要である。

- (1) 本剤を用いた治験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 (3.1 項参照)。
- (2) 本剤を用いた治験は、放射性医薬品等の取扱いについて、十分な知識と経験を有する医師及び診療放射線技師が常勤している病院等で実施すること。また、前立腺癌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。
- (3) 本剤を用いた治験は、本マニュアルが規定する所定の教育研修を修了した医師が勤務している病院等で実施すること。
- (4) 本剤を用いた治験は、放射線安全管理上で必要な条件を満たした患者に対して治療を実施すること (3.3 項参照)。

3.1 本剤を用いた治験を実施する病院等の構造設備等

本剤を用いた治験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こと、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。

3.2 本剤を用いた治験を実施する病院等での安全管理体制

3.2.1 本剤を用いた治験での安全管理体制の確立について

本剤を用いた治験を実施する病院等の管理者は、医療法施行規則第1条の11の規定に基づいて、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本剤を用いた治験に携わる医師、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。

3.2.2 本剤を用いた治験に係る放射線安全管理責任者の配置と役割

本剤を用いた治験を実施する病院等の管理者は、本剤を用いた治験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剤を用いた治験の指揮・監督にあたること、及び治験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。本剤を用いた治験での放射線安全管理責任者の配置に関しては記録を残す必要があるが、治験分担医師・治験協力者リスト等の治験文書に記録を残すことで差し支えない。

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に規定される診療用放射線の利用に係る安全管理のための責任者（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、治験が実施されるよう体制を整備すること。

3.2.3 本剤を用いた治験に係る放射線安全管理担当者の配置と役割

本剤を用いた治験を実施する病院等の管理者は、本治験を遂行しうる専門知識を有し、かつ教育研修を修了した診療放射線技師又は看護師等の中から放射線安全管理担当者を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、本剤を用いた治験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、並びに教育研修の実施に携わるものとする。

3.2.4 本剤を用いた治験に係る被ばく線量の管理及び記録等

本剤は医療法施行規則第24条第8号の2に規定される「診療用放射性同位元素」であることから、本剤を用いた治験を実施する病院等においては、同第1条の11第2項

第3号の2のハに規定される「放射線診療を受ける者の当該放射線による被ばく線量の管理及び記録その他の診療用放射線の安全利用を目的とした改善のための方策の実施」が求められる。その内容については「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行等について」（平成31年3月12日付け医政発0312第7号厚生労働省医政局長通知）において示されており^{注3-1)}、病院等の状況に合わせて、適切に管理する必要がある。

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

(1) 線量管理について

ア (略)

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

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

(2) 線量記録について

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

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

(3) その他の放射線診療機器等における線量管理及び線量記録について

(略)

(4) 診療用放射線に関する情報等の収集と報告

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

3.3 本剤を用いた治験を実施する際の患者及び家族（又は介護者）の条件

本剤を用いた治験を実施する際は、下記の条件が満たされていることとする。

- (1) 患者及び家族（又は介護者）に対して事前に放射線安全管理責任者等の専門家から本治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、患者及び家族（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。

- (2) 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。
- (3) 患者が帰宅した際、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にできること。

4. 放射性医薬品を投与された患者の退出について

医療法施行規則第30条の15（患者の入院制限）第1項は「病院又は診療所の管理者は、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入して治療を受けている^{注4-1)}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^{注4-1)}患者を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。」と規定し、当該治療患者以外の第三者の被ばく低減を意図している。また、“放射性医薬品を投与された患者の退出について”は「治療を受けている患者等の取扱い」を示したものとされている^{注4-2)}。

注4-1) 「治療を受けている」とは、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成31年3月15日医政発0315第4号厚生労働省医政局長通知）¹⁶⁾（以下、「医政発0315第4号通知」という。）の第3の11の(1)において、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具の体内への挿入又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の投与により治療を受けている患者（以下「放射線治療を受けている患者」という。）であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えるおそれがある場合と示されている。

注4-2) 「治療を受けている患者等の取扱い」について、同通知の第4の3の(5)で示している。

(5) 治療を受けている患者等の取扱いについては、次のとおりであること。

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なければならないこと。また、国際放射線防護委員会の勧告等に鑑み次の退出基準を示しており、それぞれの退出基準を参照し、患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。

(ア) 診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いは「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下、「医薬品退出基準」という。）を参照すること。

(イ) (略)

(ウ) 規則第24条第8号の2で準用する同条第8号ハに該当する診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いについては、医薬品退出基準及び「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡）における退出基準算定に関する資料を参考とすること。

イ・ウ (略)

4.1 放射性医薬品を投与された患者の退出基準について

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

- 1) 適用範囲：放射性医薬品を投与された患者が病院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、公衆については、1年間につき1 mSv^{注4-3)}。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 mSv^{注4-4)}と定めた^{注4-5)}。具体的には次の(1)から(3)のいずれかの基準に該当する場合に、退出・帰宅を認めるとしている。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射エネルギーが表3に定める放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。

表3 放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射エネルギー

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

*1) 最大投与量

*2) ヨウ素-131の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼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 m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1mの点における 1センチメートル線量当量率 (μ Sv/h)
ヨウ素-131	30 ^{*)}

*) 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 1m 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 5mSv、公衆については 1mSv 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り扱う。

表 5 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する放射エネルギーの事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）治療 ^{*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（1,110 MBq）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（223Ra）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 回の最大投与量。

*5) 1 治療あたりの最大投与量。

表 6 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

治療に用いた核種	適用範囲	患者の体表面から 1 m の点における 1 センチメートル線 量当量率 (μ Sv/h)
ルテチウム-177	ソマトスタチン受容体陽性 の神経内分泌腫瘍治療 ^{*1)}	18

^{*1)} 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムオキシドトレオチド（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウムオキシドトレオチド（¹⁷⁷Lu）注射液 1 投与当たり 7.4GBq を 8 週毎に計 4 回まで投与することにより実施する場合に限る。

3) 退出の記録

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

- (1) 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
- (2) 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容
- (3) 前項 2) の (3) に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法（以下省略）

4) 注意事項

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

注 4-3) 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）²⁾（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 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 年勧告）¹⁷⁾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）¹⁸⁾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 4-4) 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」³⁾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1件につき数mSv程度の値が合理的と思われる。」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）⁵⁾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、一行為あたり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）¹⁹⁾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）¹⁸⁾では、一行為あたり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4-5) 医薬安発第70号通知⁶⁾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）²⁰⁾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

退出基準の評価に係る諸因子として、被ばく係数が挙げられる。被ばく係数とは、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、患者以外の第三者が実際に患者から受けると推定される積算線量の比である。

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

本剤を用いた治験では、2種類の被ばく係数を採用する。

(1) 介護者に関する被ばく係数：0.5

ヨウ素-131を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5が合理的とする報告がある²⁰⁾。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²¹⁾。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²⁰⁾がある。以上より、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。

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 m の距離での外部被ばくの実効線量率

本剤を投与した患者から患者以外の第三者が被ばくする外部被ばくの実効線量率の算出式

$$I = A \times C \times f_a \div L^2 \quad (\text{式 5.2.1})$$

ここで、

I：算定評価点における実効線量率 [μ Sv/h]

A：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C：Lu-177 の実効線量率定数；2.1 項 表 1 の値 $0.00517 [\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$

Fa：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）

L：線源から評価点までの距離 [m]

5.2.2 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量

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

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \quad (\text{式 5.2.2})$$

ここで、

E：第三者が被ばくする積算実効線量 [μ Sv]

A：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

T：Lu-177 の物理的半減期

C：Lu-177 の実効線量率定数；2.1 項 表 1 の値 $0.00517 [\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$

f₀：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

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推算は、患者の体表面から 1 m の距離での実効線量率により評価する。本剤を投与された患者体内の放射能分布は、Lu-177 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。本剤投与後の第三者の積算線量の評価にあたって、実効半減期については、データが正規分布する場合、平均値及び中央値は一致すること、及び平均+1SD は 84 パーセントाइルに相当することを考慮し、2.3 項で述べた Baum ら¹⁰⁾の報告を参照して全身の実効半減期の中央値 (37 時間) と SD (19 時間) の合算値 (56 時間) を使用した。

本剤投与患者により第三者が被ばくする積算線量は、下記条件を用いて算出した Lu-177 の体内放射能の推移を基に推算する。

- ① 本剤の投与量：7,400 MBq
- ② 本剤投与後患者の実効半減期：56 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推算

(1) 本剤投与後の投与患者の体表面から 1 m の距離での経時的な実効線量率の推定

本剤投与後一定時間における、患者の体表面から 1 m の距離での外部被ばくの実効線量率を式 5.2.4 より求める。

$$I_t = 7,400 \left[\frac{\text{MBq}}{[\text{Bq}]}\right] \times \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times t\right)} \right] \times 0.00517 \left[\mu\text{Sv} \cdot \frac{\text{m}^2}{\text{MBq} \times \text{h}} \right] \div (1[\text{m}])^2$$

(式 5.2.4)

I_t ：投与 t 時間後の実効線量率 (投与 1 回あたり) [$\mu\text{Sv/h} \cdot \text{回}$]

例として投与後 1 時間の実効線量率を算出すると、

$$I_0 = 7,400 \left[\frac{\text{MBq}}{[\text{Bq}]}\right] \times \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times 1\right)} \right] \times 0.00517 \left[\mu\text{Sv} \cdot \frac{\text{m}^2}{\text{MBq} \times \text{h}} \right] \div (1[\text{m}])^2$$

$$= 37.79 \quad [\mu\text{Sv/h} \cdot \text{回}]$$

となる。

表 7 に、本剤 7,400 MBq 投与時の患者の体表面から 1m の距離での外部被ばくの実効線量率を推算した結果をまとめる。

表 7 本剤 7,400MBq 投与時の患者の体表面から 1m の距離での外部被ばくの実効線量率

投 与 後 経 過 時 間 (h)	0	1	4	24	48	72	96	120	132	144
実 効 線 量 率 (μ Sv/h)	38.26	37.79	36.41	28.43	21.12	15.69	11.66	8.66	7.47	6.44

(2) 本剤 7,400 MBq 投与患者から被ばくする第三者の積算線量の推算

$$E_t = I_t \left[\frac{\mu Sv}{h} \cdot \square \right] \times \int_t^{\infty} \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times t\right)} \right] \times 0.00517 [\mu Sv \cdot m^2 / (MBq \times h)] \\ \div (1[m]) 2 \times 6 [\text{回/件}]$$

Et : 投与 t 時間後からの積算線量 [μSv/件]

例として投与直後 (0 時間) に患者が退出した場合の被ばく係数 1 を用いた第三者の積算線量を算出すると、

$$E_t = I_t \left[\frac{\mu Sv}{h} \cdot \square \right] \times \int_t^{\infty} \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times t\right)} \right] \times 0.00517 [\mu Sv \cdot m^2 / (MBq \times h)] \\ \div (1[m]) 2 \times 6 \text{ 回/件} \\ = 18546 [\mu Sv/\text{件}]$$

となる。

表 8 に本剤 7,400 MBq を 6 回投与された患者の入院時間ごとに、当該入院時間以降に患者から第三者が被ばくする積算線量を異なる被ばく係数で算出した結果をまとめる。

表 8 本剤 7,400 MBq を 6 回投与された患者から第三者が被ばくする積算線量 (mSv)

	被ばく 係数	投与後の患者の入院時間 (h)							
		0	24	48	72	96	120	132	144
—	1	18.55	13.79	10.24	7.61	5.66	4.20	3.63	3.13
介護者	0.5	9.28	6.90	5.12	3.81	2.83	2.10	1.82	1.57
公衆	0.25	4.64	3.45	2.56	1.91	1.42	1.05	0.91	0.79

表 8 の結果より、投与 132 時間後の患者から被ばくする公衆の外部被ばく線量の積算値の 0.91 mSv は、ICRP 勧告の公衆被ばく線量限度である 1 mSv/年を下回る。また、投与 132 時間後の介護者の外部被ばく線量の積算値は 1.82 mSv であり、退出基準の「抑制すべき線量の基準」である 1 件あたり 5 mSv を満たしている。

以上より、本剤 7,400 MBq が 6 回投与された患者から被ばくする公衆の外部被ばくの積算線量は、投与 132 時間後の時点で、内部被ばくを含まない条件では 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 を下回る。

また、本剤投与後の退出基準は、患者の体表面から 1 m の距離での放射線測定器による実測を前提として、1 cm 線量当量率に基準値を設定することが必要となる。患者は投与 132 時間後に退出することで公衆被ばくは 1 mSv/年を下回り、この時点での患者の体内に残存している放射能 A_{132} は以下のように計算される。

$$A_{132} = 7,400[\text{MBq}] \times \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times 132\right)} \right] = 1,445[\text{MBq}]$$

したがって、この時点における患者の体表面から 1m の距離での 1cm 線量当量率 $H^*(10)_{132}$ は

$$H^*(10)_{132} = 1,445[\text{MBq}] \times 0.00627 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 / (\text{MBq} \times \text{h})] \times 1 / (1\text{m})^2 = 9.1 [\mu\text{Sv/h}]$$

0.00627 $[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ ⁸⁾ : Lu-177 の 1 cm 線量当量率定数

となり、外部被ばくのみを考慮した場合、1 cm 線量当量率の退出基準は 9 $\mu\text{Sv/h}$ と設定することが妥当であると考ええる。

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。したがって、内部被ばく線量の推算においては、患者に投与した放射能のすべてが河川に流出するという仮定をおき、その際の評価モデルとして、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用することとする。

- ・ 淀川水系の平均流量は 1 年におよそ 4.1 [T リットル] (平成 3～7 年までの年平均)
- ・ 飲料水水系流域人口 : 約 12,100 千人 (令和 2 年)²²⁾
- ・ 国内総人口 : 約 126,146 千人 (令和 2 年)²³⁾
- ・ 淀川水系流域人口が、わが国の総人口に占める割合 : 9.6%
- ・ わが国での本剤の治療対象と想定される PSMA 陽性の転移性ホルモン感受性前立腺

癌及び転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者数：約 15,506 人/年^{24, 25)}

- ・淀川水系流域で、治療対象となる患者数：15,506 人/年× 9.6 [%] = 1,489 人/年

- ・7,400 MBq の本剤を患者 1 人あたり年 6 回投与すると仮定する。

- ・淀川水系流域の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能：

$$7,400 \text{ MBq/回} \times 6 \text{ 回/人} \times 1,489 \text{ 人/年} = 66.1 \text{ TBq/年}$$

すべての Lu-177-PSMA-I&T が淀川水系に排出され、これがすべて水溶性の形態で存在すると仮定する。

- ・河川中の Lu-177-PSMA-I&T 濃度：

$$66.1 \text{ TBq/年} \div 4.1 \text{ T リットル/年} = 16.1 \text{ Bq/リットル}$$

- ・公衆の、一人あたりの年間の Lu-177-PSMA-I&T 摂取量（1 日 2.65 リットル飲用すると仮定）²⁶⁾：

$$16.1 \text{ Bq/リットル} \times 2.65 \text{ リットル/日} \times 365 \text{ 日/年} = 15,573 \text{ Bq/年}$$

- ・上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量：

$$15,573 \text{ Bq/年} \times 5.3 \times 10^{-7} [\text{mSv/Bq}] = 8.25 \text{ } \mu \text{Sv/年}$$

ただし、 $5.3 \times 10^{-7} [\text{mSv/Bq}]$ は、Lu-177 の経口摂取による実効線量係数²⁷⁾。

算出された $8.25 \text{ } \mu \text{Sv/年}$ は、公衆の年線量限度 1 mSv 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

(1) 介護者の被ばく

本治療のために、7,400 MBq（最大投与量）の本剤を年最大 6 回投与され、各投与 132 時間後に退出した患者から、介護者が被ばくする外部被ばく線量（表 8）と内部被ばく線量（5.3 項）について複合的に評価した結果を以下に示す。

$$\text{介護者 } 1.82 [\text{mSv}] + 8.25 [\mu \text{Sv}] = 1.83 [\text{mSv}]$$

この値は、介護者の抑制すべき線量の基準（1 件あたり 5 mSv）を満たしている。

(2) 公衆の被ばく

本治療のために、7,400 MBq（最大投与量）の本剤を年最大 6 回投与され、各投与 132 時間後に退出した患者から、公衆が被ばくする外部被ばく線量（表 8）と内部被ばく線量（5.3 項）について複合的に評価した結果を以下に示す。

$$\text{公衆 } 0.91 [\text{mSv}] + 8.25 [\mu \text{Sv}] = 0.92 [\text{mSv}]$$

この値は、公衆の抑制すべき線量の基準（1 mSv/年）を満たしている。

5.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準

本剤（7,400 MBq）を投与した転移性前立腺癌治療患者の放射線治療病室等からの退出・帰宅を可能とする基準としては「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針 3. 退出基準（3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し⁶⁾、下記の条件が満たされる場合に公衆及び介護者に対する“抑制すべき線量の基準”が担保されるものと考えられる。

- ・退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から 1 m の距離での 1 cm 線量当量率を測定し、9 μ Sv/h を超えない場合。

上記指針の退出基準（3）を適用する場合は、患者の医学的及び放射線防護に係る安全確保の面から、関連学会が作成した本剤による治療に係る実施要綱としての本マニュアルに従って実施する場合とする。

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可能性がある。腫瘍に取り込まれなかった本剤のほとんどは腎・尿路系から排泄されることが報告されていることから、5.6.1～5.6.6 項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 本剤投与後の患者に関する注意事項

本剤は投与後速やかに尿中に排泄されるが、投与後早期の尿中には高い放射能が含まれていることから、投与後早期の尿の取扱いに注意する。

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

オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対しては、投与後早期（1 週間を目途）では、以下の注意が必要である。なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿バッグを取り扱う時には、バイオハザード対策と同様に、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は、ビニール製のシートを使用することを推奨する。
- 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、処理後は石鹸でよく手を洗うこと。
- 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。

【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）」²⁸⁾を参考にすること。

5.6.3 管理区域内での患者に関する注意事項

診療用放射性同位元素使用室のある管理区域内にて本剤の投与を受けた患者は、管理区域内での待機の間、医療従事者及び他の患者等との接触を可能な限り避けるようにすること。また、本剤投与患者からの第三者への被ばく線量を低減させるために、本剤投与後、管理区域内で待機の間には排尿を促すことが望ましい。そして、管理区域内のトイレで投与患者に排尿させる場合は、必ず座位にて排尿させ、トイレ使用後は便器の蓋を閉めて、2回水洗させること。

5.6.4 本剤投与後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 患者の血液又は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、ゴム製等の使い捨て手袋を着用してから取り扱うこと。
- ③ 患者の血液等の体液が手や皮膚に触れた場合は、触れた箇所を直ちに石鹸でよく洗うこと。
- ④ 性行為は禁じること。
- 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 m、長く留まる際は2 m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 m離れ、可能であれば別室で就寝すること。
- ⑦ 患者の入浴は家族の中で最後に行うこと。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（たとえば、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。また、公共交通機関で移動する場合は、できるだけ他の人との距離をあけ（1 m以上）、同一公共交通機関内で6時間以上過ごさないようにし、同じ車両あたりの乗車時間を減らすこと。タクシーで移動する場合は、運転手からできるだけ離れて座

り、同じ運転手あたりの乗車時間を減らすこと。

【洗濯物の取扱いに関する注意】

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

【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 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・排便後の手は石鹼でよく洗うこと。
- ⑤ 患者の血液等の体液、排泄物、又は嘔吐物に手や皮膚が触れた場合は、必ず石鹼で洗い、十分水洗すること。

5.6.5 本剤投与後3ヵ月間（各投与後の最初の3ヵ月間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 海外で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。

5.6.6 本剤投与後6ヵ月間（各投与後の最初の6ヵ月間）の注意事項

【日常生活での注意】

- ① 避妊すること。

6. 本剤を臨床使用する場合の規制法令について

薬機法第2条第1項に規定する医薬品を診療目的に使用する場合の放射線の障害防止に関する規制法令は概ね次の通りである。

- ① 医療法²⁹⁾（医療法施行規則³⁰⁾）：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 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則³¹⁾（以下、「電離則」という。）：厚生労働省
- ⑦ 作業環境測定法：厚生労働省

⑧ 国家公務員法（人事院規則 10-5³²⁾）：人事院

本剤は、原子力規制庁所管の「放射性同位元素等の規制に関する法律」（以下、「RI 規制法」という。）施行令第 1 条第 1 項第 3 号の規定（医療法第 1 条の 5 第 1 項に規定する病院又は同条第 2 項に規定する診療所において行われる医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 2 条第 17 項に規定する治験の対象とされる薬物）により、RI 規制法の規制から除外されるため、医療法施行規則第 24 条第 8 号の 2 に規定する「診療用放射性同位元素」として医療法で単独規制される。本剤を使用する病院等においては、医療法の届出だけで可能である。

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、第 30 条の 11 及び第 30 条の 12 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、廃棄施設及び放射線治療病室を備えていなければならない。

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 項に示す各使用室等の構造設備が表 9 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 9 診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医 療 法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室 ^{*1)}
	貯蔵施設 ^{*2)}
	廃棄施設 ^{*3)}
	放射線治療病室 ^{*4)}
管理区域 ^{*5)} における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> ・外部放射線の実効線量^{*6)}：3 月間につき 1.3 mSv ・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（アルファ線を放出しない RI：4Bq/cm²）

RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所 ^{*1-3)} における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> ・画壁等の外側における実効線量：1 週間に付き 1 mSv 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（アルファ線を放出しない RI；40 Bq/cm²）
病院等の境界における線量基準（院内の人が居住する区域も含む） ^{*7)}	実効線量が 3 月間に付き 250 μ Sv 以下 ^{*6)}
入院患者の被ばく線量 ^{*8)}	実効線量が 3 月間に付き 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 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、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（第三十条の十二第一項第三号ただし書に規定する放射線治療病室及び特別措置病室を除く。）において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合（適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合に限る。）についてはこの限りではないとされている^{注 6-1)}。

注 6-1) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、医政発 0323 第 21 号通知の第 4 の 1 の (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等、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために医療法施行規則では、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。

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 0323 第 21 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こと。

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

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備））、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後には 1 月を超えない期間（指定された場所については 6 月を超えない期間）ごとに 1 回、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 cm 線量当量（率）〔70 μ m 線量当量（率）が 1cm 線量当量（率）の 10 倍を超えるおそれのある場所においては、70 μ m 線量当量（率）について〕で行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと^{注 7-1)}。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^{注 7-2)}。

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 0323 第 21 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²⁷⁾）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 Lu-177 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 等の放射性治療薬と同様にドーズキャリブレーションメータ等と呼ばれる井戸形電離箱を用いて行う。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 Lu-177 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。なお、使用する井戸形電離箱が Lu-177 で校正されていない（Lu-177 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 Lu-177 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせる必要がある。

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 項参照）。Lu-177 の放射線管理上の線量測定は γ 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等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。使用場所等、比較的線量率の高い場所での測定には電離箱式サーベイメータが向いており、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 $\mu\text{Sv/h}$ 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読みとる。直読被ばく線量を表示するものはポケット等に入れて測定するので、直読式ポケット線量計等とも言われ、最近ではSi等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等が使われている。

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

本剤を用いた治療に関わる医療従事者は、治療での本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する知識の修得が必要である。

9.1.1 本剤を用いた治療での教育研修

本剤を用いた治療での放射線安全管理の指揮・監督をする放射線安全管理責任者は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十分な知識を修得していることとし、当該放射線安全管理責任者は他の医療従事者に対して適切な教育研修（9.1.2項を準用）を実施すること。

9.1.2 本剤の承認後に実施されることが望ましい教育研修

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

- 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・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研修により専門的知識を習得した医師等は、当該治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。

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（本治療は、高レベルの放射能（7,400MBq/回）の本剤を投与することから注意する必要がある。）。
- ② 防護手袋を装着（必須）：本剤を取り扱う場合の手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、汚染の可能性がある箇所をあらかじめ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を容易にする。
- ⑤ 適切なサイズのステンレス製バット：適当な大きさのステンレス製バット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、外部被ばくのほか、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と異なり比較的近距离で操作することが多いこと、さらに、投与後の患者から出る放射線による被ばくも考慮する必要がある。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 RI 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。したがって、放射線作業に携わる放射線診療（医療）従事者へ、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、安全靴等に履き替える。
- ③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に着替える。
- 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汚染された物は、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、汚染している箇所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、履物等を汚染検査する。
- ⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行う。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：

本剤の減量投与にあたって本剤をあらかじめ分注する必要がある場合の分注作業は、原則として安全キャビネット内、かつ、吸水性ポリエチレンシートを重ねたステンレス製バットの上で行う。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汚染を拡大させない

ように吸水性ポリエチレンシートを敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面も吸水性ポリエチレンシートでカバーする。また、本剤を取り扱う場合、分注作業時の被ばくを低減するため鉛板やブロック等の遮へい体を用いる。

本剤の投与作業：

本剤を用いた治験の治験実施計画書で規定された方法に従って、放射線診療従事者等の被ばくを抑制するために距離や遮へいを利用できるような注入システムを用いること。

本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順：

本剤を取り扱う場合、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。本剤を取り扱う作業は、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、本剤の投与準備等に係る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等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。

Lu-177 は β 線及び γ 線を放出するため、表面汚染の検出には、Lu-177 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、準備室等での他の医薬品核種の同時調整・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。

Lu-177 による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、 β 線と γ 線が高感度で分別測定が可能なこと等から、作業台や床面の汚染検査には GM 計数管式サーベイメータによる探査が最も有効である。

作業台や床面等に放射能汚染が発見された場合には、迅速に除染を行う必要がある。汚染を比較的早く発見した場合は、ペーパータオル等で吸い取り、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬等を用いて段階的に除染する。この手順が一般的である。なお、除染作業に当たっては使用手袋の亀裂やピンホール等に注意して、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

ク等で印して、汚染している部位を明確にする。また、縄張り等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 0323 第 21 号通知の第 5（限度に関する事項）の 1～2 並びに第 6（線量等の算定等）の 1～5 に基づき、医療従事者（放射線診療従事者等）の被ばく防止に努めなければならない。本剤の投与量は通常 7,400 MBq であるが、患者の状態によって減らす場合もある。ここでは、安全側を想定して通常投与量である 7,400 MBq で計算した場合の、作業時間、線源との距離から算出した外部被ばく線量を表 10 に示す。線量評価に用いる実効線量率定数は、表 1 の $0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ を用いた。10.1 項に従って、外部被ばく線量を低減するための防護措置を必ず講じること。

表 10 医療従事者の外部被ばく線量

作業	実効線量（1 例当たり）			皮膚の等価線量（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	5	50	0.013	5	10	0.19	放射線診療従事者：50mSv/年 100mSv/5 年 妊娠する可能性のある女性：5mSv/3 月	500mSv/年
投与	30	150	0.009	30	100	0.021		

* モンテカルロシミュレーション PHITS³³⁾を用いた参考値。シリンジ等の模擬として点線源から 9mm の位置に厚さ 1mm のアクリルを設置して計算した。線量換算係数は ICRP Publ. 116 に示されている ISO（等方）照射に対する皮膚の線量換算係数を使用し、男女の平均とした。

従事者の 1 週間当たりの内部被ばくによる実効線量[mSv/週] E は、「平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号²⁷⁾」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³⁴⁾）

$$E = e \times I$$

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]

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

ここで、

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 週間あたりの空气中平均放射能濃度 [Bq/cm^3]

t：1 週間あたりの作業時間 [h]

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

ここで、

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 : 7,400MBq、飛散率 : 0.001、1 日の室内の排気量 : 560 [m^3/h] \times 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 : 5 分 (=0.083h)、 e (Lu-177 を吸入摂取した場合の実効線量係数) : 1.0×10^{-6} [mSv/Bq] とする。1 週間あ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。

$$C = 7,400 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 3.30 \times 10^{-4} \text{ [Bq/cm}^3\text{]}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.083 \times 1 = 32.87 \text{ [Bq]}$$

$$E = e \times I = 1.0 \times 10^{-6} \times 32.87 = 3.29 \times 10^{-5} \text{ [mSv]}$$

10.3 医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学治療に携わる医療従事者は、本マニュアル及び本剤の体内動態について十分理解した上で、前述の放射線防護に関する原則を患者・家族（介護者）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者は、投与後 1 週間は以下の点に注意する。

- (1) 投与患者の尿や糞便、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に触る場合は、水等が染み込まないゴム製の使い捨て手袋等を装着してから取り扱うこと。
- (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) 患者が着用した衣類等の洗濯は、他の人の衣類等とは別個に洗濯する。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いをを行うこと。

11. 医療用放射性汚染物（Lu-177 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」にあたる。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、当該汚染物の取扱いは、同第 30 条の 14 の 2 第 1 項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受けることを指定された者に問い合わせること^{注 11-1)}。

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）²⁸⁾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) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol.18, No.1-4, 1988
- 2) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3, 1991
- 3) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2, 1996
- 4) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2, 2004
- 5) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, 1996
- 6) 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）
- 7) 化学便覧 基礎編 改訂 5 版、日本化学会、2004 年
- 8) アイソトープ手帳（12 版）、日本アイソトープ協会、2020 年
- 9) ICRP Publication 30 (Part 3), Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Annals of the ICRP, Vol.6, No.2-3, 1981
- 10) Richard P. Baum, Harshad R. Kulkarni, Christiane Schuchardt, et al. ¹⁷⁷Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. J

- Nucl Med 57(7):1006-1013, 2016
- 11) Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer. 82(11):2256-61, 1998
 - 12) Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem 91(3):528-39, 2004
 - 13) Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. Pathology&Oncology Research. 15(2):167-72, 2009
 - 14) Lantheus and POINT Biopharma Announce Positive Topline Results from Pivotal SPLASH Trial in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. December 18, 2023
Available from:
<https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/148602-lantheus-and-point-biopharma-announce-positive-topline-results-from-pivotal-splash-trial-in-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer.html>
 - 15) Curium Announces ECLIPSE Trial Has Met Primary Endpoint, Demonstrating a Statistically Significant and Clinically Meaningful Benefit for Patients With PSMA-Positive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. November 13, 2024
Available from:
<https://www.curiumpharma.com/2024/11/13/eclipse-trial-psma-prostate-cancer>
 - 16) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号厚生労働省医政局長通知）
 - 17) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4, 2007
 - 18) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46), 2018
 - 19) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part 3), 2014
 - 20) 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）
 - 21) 越田吉郎、古賀佑彦ら、外部被曝線量に基づく 131I 治療患者の帰宅基準および一般

- 病室への帰室基準について、核医学、26、591-599、1989
- 22) BYQ 水環境レポート琵琶湖・淀川の水環境の現状－令和 3 年度（2021）、（公財）琵琶湖・淀川水質保全機構
 - 23) 令和 2 年国勢調査 総務省統計局
 - 24) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）
 - 25) Scher HI, Solo K, Valant J, et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLOS ONE 10(10): e0139440, 2015
 - 26) 放射線審議会基本部会、外部被ばく及び内部被ばくの評価方法に係る技術的指針、平成 11 年 4 月
 - 27) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法（平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号）
 - 28) 「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
 - 29) 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）
 - 30) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
 - 31) 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）
 - 32) 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）
 - 33) Sato, T., Iwamoto, Y., Hashimoto, S., Ogawa, T., Furuta, T., Abe, S. I., Kai, T., Matsuya, Y., Matsuda, N., Hirata, Y., Sekikawa, T., Yao, L., Tsai, P. E., Ratliff, H. N., Iwase, H., Sakaki, Y., Sugihara, K., Shigyo, N., Sihver, L., & Niita, K. Recent improvements of the Particle and Heavy Ion Transport code System - PHITS version 3.33, J. Nucl. Sci. Technol. 61, 127-135, 2024
 - 34) 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

令和 6 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究（22IA1010）
（研究代表者：細野 眞）
分担研究報告書

ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド（Lu-177-PSMA-I&T）の
治験における適正使用に関する検討

研究代表者	細野 眞	近畿大学医学部放射線医学教室
研究協力者	山田 崇裕	近畿大学原子力研究所
	立野 沙織	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	石田 奈緒子	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	植原 拓也	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	吉田 修平	近畿大学病院 中央放射線部
	竹中 孝子	近畿大学医学部放射線医学教室放射線腫瘍学部門
	難波 将夫	公益社団法人日本アイソトープ協会
	伊原 智一	公益社団法人日本アイソトープ協会
	高木 哲也	PDRファーマ株式会社
	菅野 宏泰	PDRファーマ株式会社
	中村 吉秀	株式会社千代田テクノル

研究要旨

厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野（地域医療基盤開発推進研究事業）
「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究（22IA1010）」において、
転移性の前立腺癌の優れた抗悪性腫瘍剤として海外で開発が行われており、国内治験が計画
されている、 β 線放出核種ルテチウム-177 標識 PSMA（前立腺特異的膜抗原）特異的リガンド
（Lu-177-PSMA-I&T）（以下、「本剤」という）について、国内治験での使用を想定した場合の
患者以外の第三者の放射線防護対策を検討した。

医療法施行規則第 30 条の 15 に基づく「放射性医薬品を投与された患者の退出について」
（平成 10 年 6 月 30 日付医薬安発第 70 号。以下「医薬安発第 70 号通知」という。）¹⁾の基準
及び過去に検討した類似製剤（ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617））
の検討事例に照らして検討した結果、本剤投与患者の退出・帰宅にあたって、放射線治療病
室等の適切に管理された区域で投与後最長で約 6 日間の入院が必要であることが推定された。
このような検討結果を踏まえ、患者が適切な治療を受けられる体制の整備を目的に、「治験適
正使用マニュアル（第 1 版）（案）」を提案した。

また、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成 31 年 3 月 15 日医
政発 0315 第 4 号厚生労働省医政局長通知）²⁾に示されている関係学会等が作成するガイドライ
ンを参考として「排気設備を設ける必要がない」とされる特別措置病室への本剤投与患者の入院
可否については、本剤の治験において空气中放射能濃度等に関するデータ取得を行った後に
検討予定である。

今後、治験で得られたデータや経験及び国際動向を考慮して「治験適正使用マニュアル（第1版）」での放射線安全の確保に係る防護対策等を再検討し、必要に応じて改訂していくことが重要であるとする。

A. 研究目的

転移性の前立腺癌の治療に用いられる本剤の有効性・安全性を評価する本邦での治験実施に伴い、本剤を投与された患者が放射線治療病室等から退出・帰宅する場合における第三者の放射線安全の確保に係る防護対策について検討することが目的である。

本邦では本剤を用いた臨床試験は未実施であるが、海外では転移性の去勢抵抗性前立腺癌を対象とした無作為比較第Ⅲ相臨床試験（SPLASH）が実施され有望な有効性及び安全性の結果が報告されており、さらに、現在、同様の ECLIPES 試験も実施中である。この度、本剤の国内開発による有効性・安全性評価の治験が計画されていることから、以前、Lu-177-PSMA-617 の国内治験の実施にあたって検討した、令和3年度/4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）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）/放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究（22IA1010）（研究代表者：細野 眞）分担研究報告書『ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）の治験適正使用に関する検討』（以下、「Lu-177-PSMA-617 研究報告書」という）³⁻⁴⁾を参考に検討した。

B. 研究方法

海外で実施されている本剤の臨床試験結果を調査し、今後の国内開発で想定される用法・用量から、本剤を用いた治験での患者の退出に係る基準の考え方について、医薬安発第70号通知¹⁾、IAEAの「放射線防護と放射線源の安全：国際基本安全基準」（BSS）⁵⁾、ICRP勧告の「医学における放射線防護と安全」（Publication 73（1996））⁶⁾、及び「非密封放射性核種による治療を受けた患者の解放」（Publication 94（2004））⁷⁾等を参考として、本剤を用いた治験を適切な放射線安全管理下で実施するために、医療法及び国際機関の放射線防護に関する勧告の趣旨を取り入れた実施要綱として「治験適正使用マニュアル（第1版）（案）」を検討した。

C. 研究結果及び考察

C1. 本剤の概要

PSMAは前立腺癌に高発現している一方で、正常組織における発現レベルは低く、限定的であることから、PSMAは有望な核医学治療の標的になると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。Lu-177-PSMA-617はDOTAキレートを紹介してルテチウム（Lu-177）を標識したPSMA製剤であり、欧米では進行性PSMA陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する治療薬として承認されている。一方、本剤は、PSMAに結合親和性を有するPSMA-I&TとDOTAGAキレートがリンカーを紹介して結合した化合物で、Lu-177-PSMA-617と同様に臨床的な有用性が期待される製剤であり、現在、欧米で開発が進められている。

本剤を患者に投与した後のLu-177は、腎臓より速やかに尿中排泄される。Baumらは、本剤投与患者の全身の実効半減期の中央値は37時間（最小値：21時間、最大値：91時間、

標準偏差（SD）：19 時間）であったことを報告している¹¹⁾。また、Schuchardt らは、本剤の全身の実効半減期の中央値（35 時間）は Lu-177-PSMA-617 の実効半減期（42 時間）よりも短いことを報告している¹²⁾。

また、近年実施されたアンドロゲン受容体シグナル阻害薬投与後に病勢が進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 SPLASH（ClinicalTrials.gov 番号：NCT04647526）の結果、主要評価項目とされた本剤治療群の画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）中央値は本剤 9.5 カ月に対して、比較対照のアンドロゲン受容体シグナル阻害薬群は 6.0 カ月であり、radiographic progression 又は死亡のリスクを統計的に有意に 29%減少したこと（[HR] 0.71; p=0.0088）が報告されている¹³⁾。また、現在、転移性の去勢抵抗性前立腺癌を対象とした本剤の無作為比較第Ⅲ相海外臨床試験 ECLIPSE（ClinicalTrials.gov 番号：NCT05204927）が実施中であり、途中結果として、主要評価項目を達成し、rPFS はアンドロゲン受容体シグナル阻害薬群に比べて本剤治療群が統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善がなされた報告がされている¹⁴⁾。なお、現在のところ、国内治験においては治療 1 回あたり本剤 7.4GBq を最大投与量として最大 6 回（約 6 週間隔）で投与することが計画されている。これら 2 つの海外第Ⅲ相臨床試験及び国内治験における本剤の用法を表 1 に示した。

表 1 第Ⅲ相海外臨床試験及び国内治験における本剤の投与量など

試験タイトル	単回投与量	投与回数	投与間隔
SPLASH	6.8 GBq	4 回	8 週間隔
ECLIPSE	7.4 GBq	最大 6 回	6 週間隔
国内治験	7.4 GBq	最大 6 回	6 週間隔

C2. 本剤を投与された患者の退出基準の設定

本剤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・帰宅する際の退出基準は、抑制すべき線量の基準を、公衆は 1 年間につき 1mSv、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 件あたり 5mSv とした検討を踏まえて設定した。

C2.1 退出基準の評価に係る諸因子

退出基準の評価に係る諸因子として、被ばく係数が挙げられる。被ばく係数とは、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である。

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

(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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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¹⁵⁾がある。以上より、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。

C2.2 本剤投与患者から第三者の被ばく

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。

C2.2.1 外部被ばく線量の評価

本剤投与患者から1mの距離での外部被ばくの実効線量率

本剤を投与した患者から患者以外の第三者が被ばくする外部被ばくの実効線量率の算出式

$$I = A \times C \times f_a \div L^2 \quad (\text{式 1})$$

ここで、

I ：算定評価点における実効線量率 [μ Sv/h]

A ：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

C ：Lu-177 の実効線量率定数；0.00517 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] ¹⁷⁾

f_a ：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）

L ：線源から評価点までの距離 [m]

C2.2.1.1 本剤投与患者から第三者が被ばくする積算線量

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

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

ここで、

E ：第三者が被ばくする積算実効線量 [μ Sv]

A ：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

T ：Lu-177 の物理的半減期

C ：Lu-177 の実効線量率定数；0.00517 [μ Sv \cdot m² \cdot MBq⁻¹ \cdot h⁻¹] ¹⁷⁾

f_0 ：被ばく係数（介護者；0.5、介護者以外の公衆；0.25）

C2.2.1.2 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

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推算は、患者の体表面から 1m の距離での実効線量率により評価する。本剤を投与された患者体内の放射能分布は、Lu-177 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。本剤投与後の第三者の積算線量の評価にあたって、実効半減期については、データが正規分布する場合、平均値及び中央値は一致すること、及び平均+1SD は 84 パーセンタイルに相当することを考慮し、Baum ら¹¹⁾ の報告 (C1. 項参照) を参照して全身の実効半減期の中央値 (37 時間) と SD (19 時間) の合算値 (56 時間) を使用した。

本剤投与患者により第三者が被ばくする積算線量は、下記条件を用いて算出した Lu-177 の体内放射能の推移を基に推算する。

- ① 本剤の投与量：7,400 MBq
- ② 本剤投与後患者の実効半減期：56 時間

C2.2.1.3 本剤投与患者から第三者の外部被ばくの積算線量の推算

1. 本剤投与後の投与患者の体表面から 1m の距離での経時的な実効線量率の推定

本剤投与後一定時間における、患者の体表面から 1m の距離での外部被ばくの実効線量率を式 3 より求める。

$$I_t = 7,400 \left[\frac{\text{MBq}}{\text{kg}} \right] \times \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times t\right)} \right] \times 0.00517 \left[\mu\text{Sv} \cdot \frac{\text{m}^2}{\text{MBq} \times \text{h}} \right] \div (1[\text{m}])^2 \quad (\text{式 3})$$

I_t : 投与 t 時間後の実効線量率 (投与 1 回あたり) [$\mu\text{Sv/h} \cdot \text{回}$]

例として投与 1 時間後の実効線量率を算出すると、

$$I_1 = 7,400 \left[\frac{\text{MBq}}{\text{kg}} \right] \times \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times 1\right)} \right] \times 0.00517 \left[\mu\text{Sv} \cdot \frac{\text{m}^2}{\text{MBq} \times \text{h}} \right] \div (1[\text{m}])^2$$

=37.79 [$\mu\text{Sv/h} \cdot \text{回}$]
となる。

表 2 に、本剤 7,400 MBq 投与時の患者の体表面から 1m の距離での外部被ばくの実効線量率を推算した結果をまとめる。

表 2 本剤 7,400 MBq 投与時の患者の体表面から 1m の距離での外部被ばくの実効線量率

投与後経過 時間 (h)	0	1	4	24	48	72	96	120	132	144
実効線量率 ($\mu\text{Sv/h}$)	38.26	37.79	36.41	28.43	21.12	15.69	11.66	8.66	7.47	6.44

2. 本剤 7400 MBq 投与患者から被ばくする第三者の積算線量の推算

$$E_t = I_t \left[\frac{\mu Sv}{h} \cdot \overline{d} \right] \times \int_t^{\infty} \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times t\right)} \right] \times 0.00517 [\mu Sv \cdot m^2 / (MBq \times h)]$$

$$\div (1 [m])^2 \times 6 [\text{回/件}]$$

E_t : 投与 t 時間後からの積算線量 [μ Sv/件]

例として投与直後 (0 時間) に患者が退出した場合の被ばく係数 1 を用いた第三者の積算線量を算出すると、

$$E_t = I_t \left[\frac{\mu Sv}{h} \cdot \overline{d} \right] \times \int_t^{\infty} \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times t\right)} \right] \times 0.00517 [\mu Sv \cdot m^2 / (MBq \times h)]$$

$$\div (1 [m])^2 \times 6 [\text{回/件}]$$

$$= 18546 [\mu Sv/\text{件}]$$

となる。

表 3 に本剤 7,400 MBq を 6 回投与した患者の入院時間ごとに、当該入院時間以降に患者から第三者が被ばくする積算線量を異なる被ばく係数で算出した結果をまとめる。

表 3 本剤 7,400 MBq を 6 回投与された患者から第三者が被ばくする積算線量 (mSv)

	被ばく 係数	投与後の患者の入院時間 (h)							
		0	24	48	72	96	120	132	144
—	1	18.55	13.79	10.24	7.61	5.66	4.20	3.63	3.13
介護者	0.5	9.28	6.90	5.12	3.81	2.83	2.10	1.82	1.57
公衆	0.25	4.64	3.45	2.56	1.91	1.42	1.05	0.91	0.79

表 3 の結果より、投与 132 時間後の患者から被ばくする公衆の外部被ばく線量の積算値の 0.91mSv は、ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である 1 mSv/年を下回る。また、投与 132 時間後の介護者の外部被ばく線量の積算値は 1.82 mSv であり、退出基準の「抑制すべき線量の基準」である 1 件あたり 5mSv を満たしている。

以上より、本剤 7,400 MBq が 6 回投与された患者から被ばくする公衆の外部被ばくの積算線量は、投与 132 時間後の時点で、内部被ばくを含まない条件では ICRP 勧告の公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1mSv を下回る。

また、本剤投与後の退出基準は、患者の体表面から 1m の距離での放射線測定器による実測を前提として、1cm 線量当量率に基準値を設定することが必要となる。投与 132 時間後に退出することで公衆の被ばくは 1mSv を下回り、この時点での患者の体内に残存している放射能 A_{132} は以下のように計算される。

$$A_{132} = 7,400[MBq] \times \left[e^{-\left(\frac{\ln 2}{56} \times 132\right)} \right] = 1,445[MBq]$$

したがって、この時点における患者の体表面から 1m の距離での 1cm 線量当量率 $H^*(10)_{132}$ は、

$$H^*(10)_{132} = 1,445[MBq] \times 0.00627[\mu Sv \cdot m^2 / (MBq \times h)] \times 1 / (1m)^2 = 9.1[\mu Sv/h]$$

0.00627 $[\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}]$ ¹⁷⁾ : Lu-177 の 1 cm 線量当量率定数 $[\mu Sv \cdot m^2 \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}]$

となり、外部被ばくのみを考慮した場合、1 cm 線量当量率の退出基準は $9 \mu Sv/h$ と設定することが妥当であると考ええる。

C2.2.2 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。したがって、内部被ばく線量の推算においては、患者に投与した放射能のすべてが河川に流出するという仮定をおき、その際の評価モデルとして、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用することとする。

- ・淀川水系の平均流量は 1 年におよそ 4.1 [T リットル] (平成 3～7 年までの年平均)
- ・飲料水水系流域人口：約 12,100 千人 (令和 2 年)¹⁸⁾
- ・国内総人口：約 126,146 千人 (令和 2 年)¹⁹⁾
- ・淀川水系流域人口が、わが国の総人口に占める割合：9.6%
- ・わが国での本剤の治療対象と想定される PSMA 陽性の転移性ホルモン感受性前立腺癌及び転移性去勢抵抗性前立腺癌の患者数：約 15,506 人/年^{20、21)}
- ・淀川水系流域で、治療対象となる患者数：15,506 人/年 \times 9.6 [%] = 1,489 人/年
- ・7,400 MBq の本剤を患者 1 人あたり年 6 回投与すると仮定する。
- ・淀川水系流域の患者に対する、本剤の年間の総投与放射能：
7,400 MBq/回 \times 6 回/人 \times 1,489 人/年 = 66.1 TBq/年
すべての Lu-177-PSMA-I&T が淀川水系に排出され、これがすべて水溶性の形態で存在すると仮定する。
- ・河川中の Lu-177-PSMA-I&T 濃度：
66.1 TBq/年 \div 4.1 T リットル/年 = 16.1 Bq/リットル
- ・公衆の、一人あたりの年間の Lu-177-PSMA-I&T 摂取量 (1 日 2.65 リットル飲用すると仮定)²²⁾：
16.1 Bq/リットル \times 2.65 リットル/日 \times 365 日/年 = 15,573 Bq/年
- ・上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量：
15,573 Bq/年 \times 5.3×10^{-7} [mSv/Bq] = 8.25 μSv /年
ただし、 5.3×10^{-7} [mSv/Bq] は、Lu-177 の経口摂取による実効線量係数²³⁾。

算出された $8.25 \mu\text{Sv}/\text{年}$ は、公衆の年線量限度 1mSv を大きく下回る。

C2.2.3 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

(1) 介護者の被ばく

本治療のために、 $7,400 \text{ MBq}$ （最大投与量）の本剤を年最大 6 回投与され、各投与 132 時間後に退出した患者から、介護者が被ばくする外部被ばく線量（表 2）と内部被ばく線量（C2.2.2 項）について複合的に評価した結果を以下に示す。

介護者： $1.82 [\text{mSv}] + 8.25 [\mu\text{Sv}] = 1.83 [\text{mSv}]$

この値は、介護者の抑制すべき線量の基準（1 件あたり 5 mSv ）を満たしている。

(2) 公衆の被ばく

本治療のために、 $7,400 \text{ MBq}$ （最大投与量）の本剤を年最大 6 回投与され、各投与 132 時間後に退出した患者から、公衆が被ばくする外部被ばく線量（表 2）と内部被ばく線量（C2.2.2 項）について複合的に評価した結果を以下に示す。

公衆： $0.91 [\text{mSv}] + 8.25 [\mu\text{Sv}] = 0.92 [\text{mSv}]$

この値は、公衆の抑制すべき線量の基準（1 年間につき 1 mSv ）を満たしている。

C2.2.4 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準

本剤（ $7,400 \text{ MBq}$ ）を投与した転移性前立腺癌治療患者の放射線治療病室等からの退出・帰宅を可能とする基準としては「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針 3. 退出基準（3）患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し¹⁾、下記の条件が満たされる場合に公衆及び介護者に対する“抑制すべき線量の基準”が担保されるものと考えられる。

- ・退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から 1m の距離での 1cm 線量当量率を測定し、 $9 \mu\text{Sv}/\text{h}$ を超えない場合。

上記指針の退出基準（3）を適用する場合は、患者の医学的及び放射線防護に係る安全確保の面から、関連学会が作成した本剤による治療に係る実施要綱としての治験適正使用マニュアルに従って実施する場合とする。

なお、欧州及び米国の核医学会が共同作成した本剤及び Lu-177-PSMA-617 を含む Lu-177 標識 PSMA 標的核医学治療に係るガイドライン²⁴⁾には、国の法律により、投与患者が退出基準に達するまで最大 48～72 時間の隔離が必要となりえること、外来治療が可能な場合も最初の排尿までの約 2 時間は隔離が必要なこと、患者に他者への被ばくを最小限に抑える方法（妊婦や乳児との長期にわたる濃厚接触を避ける等）を指導すべきであることが示されており、これら第三者への被ばくを最小限に抑えるための患者や家族に対する注意事項に関しては、本剤の治験適正使用マニュアル（C3. 項）として取り入れた。

C3. 治験適正使用マニュアル

今回、C2 で検討した退出基準に加え、 Lu-177-PSMA-617 研究報告書を参考に、本剤の放射線安全の確保に資する検討を行った上で、別添の「治験適正使用マニュアル（第 1 版）（案）」を提案した。

D. 今後の予定

今回検討した「治験適正使用マニュアル（第1版）（案）」は、本剤の海外臨床試験での情報及び Lu-177-PSMA-617 研究報告書並びに欧米のガイドライン等を参考に作成した。今後、本邦で行われる治験で得られた本剤及び放射線安全管理に係るデータ及び知見、並びに本剤を用いた治療に係る国際的な退出の考え方等を参考としながら、必要に応じて退出基準等の見直し、及び本剤投与患者の入院病室の空气中放射能濃度の測定に基づき特別措置病室への入院可否について検討を行い、適宜、「治験適正使用マニュアル（第1版）」を改訂することが合理的と考える。

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) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（平成31年3月15日医政発0315第4号厚生労働省医政局長通知）
- 3) 令和3年度厚生労働科学研究費補助金 研究代表者 細野 眞（「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」分担研究報告書「ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）の治験適正使用に関する検討」），2021年3月
- 4) 令和4年度厚生労働科学研究費補助金 研究代表者 細野 眞（「放射線診療の発展に対応する放射線防護の基準策定のための研究」分担研究報告書「ルテチウム-177 標識 PSMA 特異的リガンド（Lu-177-PSMA-617）の治験適正使用に関する検討」），2022年3月
- 5) International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115, 1996
- 6) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2, 1996
- 7) ICRP Publication 94, Release of patients after therapy with unsealed radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2, 2004
- 8) Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer. 82(11):2256-61, 1998
- 9) Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem 91(3):528-39, 2004
- 10) Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. Pathology&Oncology Research. 15(2):167-72, 2009
- 11) Richard P. Baum, Harshad R. Kulkarni, Christiane Schuchardt, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. J Nucl Med57(7): 1006-1013, 2016
- 12) Christiane Schuchardt, Jingjing Zhang, Harshad R. Kulkarni, et al. Prostate-

Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using ^{177}Lu -PSMA I&T and ^{177}Lu -PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *J Nucl Med* 63(8):1199-1207, 2022

- 13) Lantheus and POINT Biopharma Announce Positive Topline Results from Pivotal SPLASH Trial in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. December 18, 2023

Available from:

<https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/148602-lantheus-and-point-biopharma-announce-positive-topline-results-from-pivotal-splash-trial-in-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer.html>

- 14) Curium Announces ECLIPSE Trial Has Met Primary Endpoint, Demonstrating a Statistically Significant and Clinically Meaningful Benefit for Patients With PSMA-Positive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. November 13, 2024
Available from:

<https://www.curiumpharma.com/2024/11/13/eclipse-trial-psma-prostate-cancer/>

- 15) 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）
- 16) 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入室基準について，核医学，26，591-599，1989
- 17) アイソトープ手帳（12 版），日本アイソトープ協会，2020 年
- 18) BYQ 水環境レポート琵琶湖・淀川の水環境の現状－令和 3 年度（2021），（公財）琵琶湖・淀川水質保全機構
- 19) 令和 2 年国税調査 総務省統計局
- 20) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）
- 21) Scher HI, Solo K, Valant J, et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLOS ONE* 10(10):e0139440, 2015
- 22) 放射線審議会基本部会、外部被ばく及び内部被ばくの評価方法に係る技術的指針、平成 11 年 4 月
- 23) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法（平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号）
- 24) Clemens Kratochwil, Wolfgang P. Fendler, Matthias Eiber, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 50(9):2830-2845, 2023