

イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法 の適正使用マニュアル

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本血液学会

日本放射線腫瘍学会

2009年9月 第2版

イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル

1. 適正使用マニュアル（以下、本マニュアル）の目的

放射性核種イットリウム-90(以下、 ^{90}Y) で標識した抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法（以下、本療法）は、治療用放射線を標的腫瘍細胞に直接照射することにより抗腫瘍効果を得ることを目的とし、「CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を適用として開発された本邦で初めての治療法である。本マニュアルは、本療法の臨床使用にあたり、医師、看護師、薬剤師、放射線技師などの医療従事者が本療法の特徴を理解し、患者及びその家族、介護者の安全性について十分に配慮された上で、本療法が安全に実施され、かつ最大の治療効果がもたらされることを目的として、アイソトープ内用療法専門委員会により作成された。

本療法による治療にあたっては、使用する放射性核種の取扱いに留意するとともに、本療法の製剤的及び臨床的特徴を十分理解した上で適正に臨床使用することが重要である。そのため、本マニュアルは、使用する放射性核種である ^{90}Y の取扱い上の注意を中心とした安全管理編及び本療法の臨床での使用時における注意点を中心とした臨床編の 2 部構成とし、また、それぞれを補完するための付録よりなる。

なお、本療法では、イメージングを目的としてガンマ線放出核種であるインジウム-111(以下、 ^{111}In)も使用される。 ^{111}In の取扱いについては、従来の診断用ガンマ線放出核種の取扱いに準じること。

2. 本マニュアルの構成

安全管理編

臨床編

付録

- 安全管理編および臨床編共通の付録（本マニュアルには添付せず、メーカーから提供されます。）

付録 1 『ゼヴァリン[®]による RI(アイソトープ) 標識抗体療法』について

付録 2 「ゼヴァリン[®]による RI(アイソトープ) 標識抗体療法」を受ける患者さんやご家族の方へ

付録 3 ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの標識調製手順書

付録 4 ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セットの標識調製手順書

別刷り 再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫 (B-NHL) における ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan 第 Ⅱ 相試験における ^{111}In -ibritumomab tiuxetan のシンチグラムの読影判定：織内 昇，他：核医学，45，99 (2008)

- 安全管理編の付録

- 付録 A 線の特徴と放射線量の測定
 - 付録 B ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン治療開始に係る手続きについて
 - 付録 C 使用場所の制限等：医療法施行規則ならびに医薬発第 188 号
 - 付録 D 放射線障害が発生するおそれのある場所の測定：医療法施行規則ならびに医薬発第 188 号
 - 付録 E 排気・排水中の濃度限度等：医療法施行規則ならびに医薬発第 188 号
 - 付録 F 業務の委託
 - 付録 G 放射性医薬品使用記録簿の見本
 - 付録 H 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録の見本
 - 付録 I 排気管理記録簿の見本
 - 付録 J 排水濃度記録簿の見本
 - 付録 K 放射性医薬品を投与された患者の退出について
 - 付録 L 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）「医療放射線分野における法令整備等含めた管理体制に関する研究」「医療機関における適切な放射線防護及び関係する制度についての研究」課題（5）：放射性医薬品を投与された患者の退出基準
 - 付録 M 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）
 - 付録 N ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの使用に係る教育訓練
 - 付録 O ⁹⁰Y 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
 - 付録 P 添付文書
- 安全管理編 Q & A 補遺

3. 「イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の適正使用マニュアル作成アイソトープ内用療法専門委員会」

日本アイソトープ協会（JRIA）内に設けられたアイソトープ内用療法専門委員会（本委員会）は、以下の 4 つの学会の協力を得てメンバーが選出された。また、本適正使用マニュアルはこれらの学会の関連委員会によってレビューされた。

- 日本医学放射線学会
- 日本核医学会
- 日本血液学会
- 日本放射線腫瘍学会

4. 教育訓練

本療法は放射性医薬品の取扱いについて十分な知識・経験を持つ医師が勤務している施設、及び造血器腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師が勤務している施設で実施されるべきものである。そのため、本療法ならびに標識調製に携わる医師および薬剤師は、あらかじめ関連学会ならびに日本アイソトープ協会が共催する講習会に参加する必要がある。また、本マニュアルの内容を理解すると共に、各医療施設においてその内容を周知、徹底することを要望する。

5. アイソトープ内用療法専門委員会 名簿

委員長	遠藤 啓吾	(群馬大学大学院医学系研究科)
委員	油野 民雄	(旭川医科大学)
	江口 研二	(帝京大学医学部附属病院)
	岡本真一郎	(慶應義塾大学医学部)
	小椋美知則	(名古屋第二赤十字病院)
	絹谷 清剛	(金沢大学大学院医薬保健研究域)
	日下部きよ子	(東京女子医科大学)
	久保 敦司	(慶應義塾大学医学部)
	佐治 英郎	(京都大学大学院薬学研究科)
	飛内 賢正	(国立がんセンター中央病院)
	成田 浩人	(東京慈恵会医科大学附属病院)
	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)
	山下 孝	(癌研有明病院)

(50音順、所属は2009年5月現在)

池淵 秀治	(日本アイソトープ協会)
中村 吉秀	(日本アイソトープ協会)

イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法
の適正使用マニュアル

-安全管理編-

目次

1. 安全管理編の目的	1
2. 施設管理の指針	2
2.1 特徴と法的位置づけ	
2.1.1 ⁹⁰ Y の物理的特性	
2.1.2 関連する法令	
2.1.3 法的定義	
2.2 実施施設の基準	
2.2.1 実施施設の基準（法的要件）	
2.2.2 届出の実際 診療用放射性同位元素の届出	
2.3 ⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタンの安全管理	
2.3.1 台帳管理	
2.3.2 使用場所の制限	
2.3.3 排気・排水・使用場所の管理と濃度限度	
3. 被ばく防護	6
3.1 投与前（標識調製作業時）並びに投与時の放射線防護	
3.1.1 基本的事項	
3.1.2 標識調製時の被ばく防護	
3.1.3 投与時の被ばく防護	
3.2 医療従事者の被ばく（外部被ばくと内部被ばく）	
3.3 教育訓練	
3.4 投与後の注意事項	
3.4.1 退出基準	
3.4.2 退出基準の算定に関する考え方	
3.4.3 外部被ばくの算出式	
3.4.4 医政指発第0319001号通知における外部被ばくの評価	
3.4.5 家族（介護者）及び一般公衆への外部被ばくの評価例	
3.4.6 患者・家族(介護者)への指導	
3.4.7 医療従事者への注意事項	
4. 医療用放射性汚染物の廃棄について	13
参考文献	
用語集	

1. 安全管理編の目的

安全管理編は、イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法（以下、本療法）を行うにあたり、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 20 年 3 月 19 日、医政指発第 0319001 号、以下「医政指発第 0319001 号通知」¹⁾、付録 K) が確実に遵守されること、また ⁹⁰Y の取扱い時の安全性が確保されることを目的としてまとめた実施要綱である。この新しい療法が安全に実施され、広く普及されるためには、放射性医薬品の安全取扱い及び被ばく防止対策を徹底することが不可欠であり、国民や関係者に十分な説明と理解を得ることが最も重要である。これら本療法に携わる医療従事者が十分に理解することを目的として、この安全管理編を定めた。

治療用放射性医薬品に関する退出基準は、医療法²⁾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から退出する際に適用されるものである。国際放射線防護委員会（ICRP）勧告や国際原子力機関（IAEA）の国際基本安全基準で述べられている放射線防護に関する要件³⁻⁶⁾を基本とし、欧米において実施されている事例を参考にして退出基準が定められた。実施施設においてはこれらの意図を十分に理解して精細な配慮をされるよう要望する。

本療法では、抗腫瘍効果を目的としてイットリウム-90（以下、⁹⁰Y）で標識した ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを投与するが、これに先立って生体内分布を予測するためのイメージングを目的としてガンマ線放出核種インジウム-111（以下、¹¹¹In）で標識した ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンを投与する。このうち、従来から画像診断に用いられている ¹¹¹In の取扱いについては、診断用ガンマ線放出核種に準じる。一方、⁹⁰Y は、ほとんどの医療機関で取扱ったことのない 線のみを放出する非密封の放射性核種であることが、これまでの診断用放射性医薬品と大きく異なる点である。そのため、本療法の実施にあたっては、⁹⁰Y の一部が尿から排泄されることや本剤が医療施設内で標識調製されること及び 線の特性を考慮し測定する必要があること（付録 A 参照）を理解し、その取扱いについて十分に配慮して行なわなければならない。このことから、本安全管理編では以下の ⁹⁰Y の取扱いに関する留意点をまとめた。

施設管理の指針

被ばく防護

医療用放射性汚染物の保管廃棄について

また、本委員会は本治療の実施にあたって、国民の安全を担保するために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が望ましいとした。

本療法の実施にあたって関係法令に定められている施設基準が満たされていること及び法令上の手続きを終えていること。

本療法は放射性医薬品の取扱いについて十分な知識・経験を持つ医師が勤務している施設及び造血器腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師が勤務している施設で行うこと。

本療法に携わる者について本マニュアルが規定する所定の教育・講習を受けていること。

なお、本療法を使用するに際しての臨床上の注意点については、本マニュアルの臨床編を参照して頂きたい。

2. 施設管理の指針

2.1 特徴と法的位置づけ

2.1.1 ^{90}Y の物理的特性

^{90}Y の物理的特性については表 1 に示すとおりである。

^{90}Y は β 崩壊により崩壊し、物理的半減期は 64.1 時間 (2.7 日) で β 線のみを放出する。 β 線の最大エネルギーは 2.28MeV である。 ^{90}Y からの β 線は比較的エネルギーが高いため、この β 線に由来する制動放射線を考慮しなければならない。組織内の平均飛程はおおよそ 5.3mm (最大飛程は約 11mm) である。(表 1 参照)

表 1 ^{90}Y の物理的特性 (アイソトープ手帳 改訂 10 版を一部改変)

核種	半減期	崩壊形式	β 線の最大エネルギー (MeV) と放出割合	光子のエネルギー (MeV) と放出割合	実効線量率定数 ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
^{90}Y	64.1 時間 (2.7 日)	β	2.28 - 100%	なし	0.00263 *

* 制動放射線の寄与による (ターゲットを Ca (実効原子番号 20) として算出) (放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2007 編集・発行 財団法人原子力安全技術センター)

2.1.2 関連する法令

本療法の実施は、医療法の規制を受ける。

さらに、本療法に携わる医療従事者については、国立機関の場合は人事院規則 10-5 (職員の放射線障害の防止)⁷⁾ (国家公務員法)、公立・私立・民間の場合は電離放射線障害防止規則⁸⁾ (労働安全衛生法) などの法令も関係する。

2.1.3 法的定義

本療法で使用される ^{90}Y は、法令によって用語が異なる。

医療法では「診療用放射性同位元素」、人事院規則 10-5 や、電離放射線障害防止規則では「放射性物質」に分類されている。

医療法施行規則⁹⁾ 第 24 条 (7) : 診療用放射性同位元素

人事院規則 10-5 第 3 条 2 : 放射性物質

電離放射線障害防止規則 第 2 条 2 : 放射性物質

2.2 実施施設の基準

2.2.1 実施施設の基準（法的要件）（付録B参照）

^{90}Y は、医療法及び医療法施行規則等で規定される「診療用放射性同位元素」である。

医療法第15条及び医療法施行規則第24条、第28条において、病院又は診療所に診療用放射性同位元素を備えようとする場合、あるいは備えている場合には、病院又は診療所所在地の都道府県知事に、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等のほか、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、放射線治療病室の構造設備を届出なければならない。

また、医療法施行規則第30条の8、第30条の9、第30条の10、第30条の11、第30条の12において（付録C参照）、各構造設備の放射線障害の防止に関連した基準が規定されている。さらに、医療法施行規則第30条の13～25において、診療用放射性同位元素の取扱いにあたっての病院又は診療所の管理者の遵守事項が規定されている。

^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの投与後は、退出基準の要件に適合する場合には、放射線管理区域外への退出が可能である。（医政指発第0319001号通知）

表 2 施設及び線量限度等の基準

	医療法
必要な施設	診療用放射性同位元素使用室 ^{a) b)}
	貯蔵施設 ^{c)}
	廃棄施設 ^{d)}
	（放射線治療病室） [*]
管理区域にかかる線量限度等 ^{e)}	実効線量：3月間につき1.3mSv以下 表面密度：4Bq/cm ² 以下（アルファ線を放出しない核種） 空気中の濃度：3月間の平均濃度が限度の1/10以下
使用施設内の人が常時立ち入る場所	画壁等は、その外側における実効線量が1週間につき1mSv以下 ^{b)}
事業所の境界（院内の人が居住する区域も含む）	3月間につき250μSv以下 ^{f)}
入院患者の被ばく	3月間につき1.3mSv以下 ^{g)}

* 当該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1.3mSv以下の場合には必要とされない。（医薬発第188号¹⁰⁾）

[法令出典]

a) 医療法施行規則第30条の14：使用の場所等の制限

- b) 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施設の基準
- c) 医療法施行規則第 30 条の 9：貯蔵施設
- d) 医療法施行規則第 30 条の 11：廃棄施設
- e) 医療法施行規則第 30 条の 26：濃度限度等
- f) 医療法施行規則第 30 条の 17：敷地の境界等における防護
- g) 医療法施行規則第 30 条の 19：患者の被ばく防止

2.2.2 届出の実際 診療用放射性同位元素の届出

各施設は医療法施行規則第 28 条で規定されている診療用放射性同位元素の使用に関する届出にあたって、実効線量、外部漏洩線量、排水、排気の濃度により評価された 1 日の最大使用予定数量、3 月間の最大使用予定数量、年間の最大使用予定数量、最大貯蔵予定数量を届出する。各施設ではこの使用予定数量を超えてはならない。（医療法施行規則第 28 条、29 条、医薬発第 188 号）

1 日の最大使用予定数量：1 患者あたりの最大投与量 × 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。

3 月間の最大使用予定数量：年間の最大使用予定数量の 1/4 を 3 月間の最大使用予定数量とするか、1 週間の投与予定数 × 13 週として設定する。

4 月 1 日、7 月 1 日、10 月 1 日、1 月 1 日を始期とする。

年間の最大使用予定数量：1 週間の投与予定数より予測し、週予定数 × 50 週を年間の最大予定数量とするか、または月予定数 × 12 月に設定する。

最大貯蔵予定数量：1 日の最大使用予定数量の数倍をその核種の最大貯蔵予定数量とする。

いずれにおいても使用する診療用放射性同位元素の包装単位（⁹⁰Y の場合は 1,850MBq/バイアル）を考慮して計算する。

2.3 ⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの安全管理

2.3.1 台帳管理

⁹⁰Y の使用にあたっては、関連法令の定める規制に従い、安全管理に努める必要がある。適切な方法で取扱い、保管し、所在を明らかにしておかなければならない。そのために以下の事項に関して台帳による管理が定められている。（医療法施行規則第 30 条の 23）

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

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) 保管廃棄時放射能の量

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

「放射線障害の発生するおそれのある場所の測定及び記録」

使用に係わる場所（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、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）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線量当量率又は1cm線量当量（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）で行ない、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。ただし、放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合には、計算によってこれらの値を算出することができる。（医療法施行規則第30条の22、電離放射線障害防止規則第54条）

「放射線診療従事者被ばく線量当量の測定及び算出の記録」

医療法施行規則第30条の18に基づき、放射線診療従事者等の外部被ばく及び内部被ばくによる実効線量及び等価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¹¹）により算定する。（電離放射線障害防止規則第8条）

「電離放射線健康診断個人票」

放射線診療業務に常時従事する労働者（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。（電離放射線障害防止規則第57条）

「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録」（付録H 参照）

医政指発第0319001号通知に基づき退出・帰宅を認めた場合には（⁹⁰Yの場合は投与量が1184MBq以下）、下記の事項について記録し、退出後2年間保存する。

投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率

授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

2.3.2 使用場所の制限（付録C参照）

診療用放射性同位元素（放射性医薬品）の使用は医療法施行規則（第30条の14）により診療用放射性同位元素使用室あるいは放射線治療室で行うことが義務づけられており、⁹⁰Y-イブリツモマブチウキセタンは診療用放射性同位元素使用室での使用を原則とする。また、診療用放射性同位元素（放射性医薬品）の使用にあたっては、貯蔵施設並びに廃棄施設を設ける必要がある。

（2.2.1 実施施設の基準 表2 参照）

これらの構造設備については、以下のとおり、医療法施行規則 第30条及び関連通知である医薬発第188号に、その基準が示されている。（付録C 参照）

診療用放射性同位元素使用室の基準：（第30条の8）

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）

貯蔵施設（貯蔵箱）の基準：

医療法施行規則 第 30 条の 9（貯蔵施設）

廃棄施設（排水設備、排気設備、保管廃棄設備の基準）：

医療法施行規則 第 30 条の 11（廃棄施設）

診療用放射性同位元素により治療を受けている患者が入院する病室の構造設備の基準：

医療法施行規則 第 30 条の 12（放射線治療病室）

2.3.3 排気・排水・使用場所の管理と濃度限度（付録 A、D、E、F、I、J 参照）

放射性医薬品の使用場所、排気及び排水の管理について、医療法施行規則第 30 条の 22 及び 26、並びに医薬発第 188 号（六）線量等の算定等 1）～5）に基づいて使用し、放射線安全管理を確保する。

⁹⁰Y の使用にあたっては、以下のように排水、排気の管理、使用場所における放射性物質濃度・線量率等の測定が必要である。

診療用放射性同位元素使用室など、放射性医薬品の使用にかかわる場所については、1 月を超えない期間（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、以下の項目に関する汚染の状況や空間線量や空气中濃度を測定し（表面汚染測定、1 cm 線量当量率測定、空气中の放射性物質濃度測定）、その結果に関する記録を 5 年間保存しなければならない。

汚染の生じるおそれのある部分は、あらかじめ吸水性のポリエチレンシート等で被覆するなどの万一の汚染に対する備えを行う。汚染した場合には直ちに汚染の除去を行ない、確実に汚染除去が行なわれたかどうかを測定し確認する。

排水に関しては、排水口における ⁹⁰Y の濃度が濃度限度以下（⁹⁰Y が排水中に 0.3Bq/cm³ 以下）であることを確認して排水するとともに、その記録を作成する。

排気に関しても同様であるが、実測により排気中の濃度限度以下であることが測定できない時は、計算により濃度限度との比を求めることができる。

詳しくは「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）¹²⁾を参照されたい。

なお、排気・排水の測定にあたっては、外部の信頼しうる測定を専門の業とする企業に委託することも可能である。ただし、委託の際は、医療法第 15 条の 2（付録 F 参照）に規定する基準を遵守すること。各組織下の中で管理体制を明確にした放射線安全管理責任者は、当該放射線測定を外部委託した場合においても、得られた測定結果等の記録を保管し、管理状況を把握し施設はその内容について管理する責任がある。

3. 被ばく防護

3.1 投与前（標識調製作業時）並びに投与時の被ばく防護

本療法に用いる薬剤の放射性同位元素による標識作業及び標識した薬剤の投与にあたっては、以下の放射線防護の注意事項に十分に配慮し、放射線防護措置及び汚染防止対策を講じる必要がある。

3.1.1 基本的事項

放射性同位元素を取扱う場合には出来るだけ作業時間を短くし、距離をとること、遮へいをすることにより被ばくの軽減につとめる必要がある。

あらかじめ本マニュアルが規定する放射線安全取扱いに関する所定の講習会に参加し、コールドラン(放射性同位元素を用いない操作行程の試行)を繰り返し実施するなどして手順を熟知する。

作業衣や手袋を着用し、適切な遮へい器具を準備して調製や投与を行う。なお、通常の手袋の厚みでは⁹⁰Y から放出される 線はほとんどさえぎれないことを理解する。

汚染の生じるおそれのある部分は、あらかじめ吸水性のポリエチレンシート等で被覆するなどの汚染に対する準備を行う。

万一、手や顔などの皮膚に付着した場合は直ちに拭き取り、流水で十分洗浄する。また、眼に入った場合、直ちに生理食塩水液や流水で十分に洗眼する。

作業後は、必ず 線用サーベイメータで周囲を測定し、汚染がないことを確認する。

3.1.2 標識調製時の被ばく防護

標識準備・操作は標識調製手順書(付録3、付録4)に従う。

標識操作の前にはコールドランを実施する。

標識作業環境を整備し、標識調製手順書を熟知することによって、事故のないよう心がける。また、標識操作は1人だけで実施しない。

標識作業を行う場所及び高濃度放射能溶液を取扱っている場所には不用意に人が近づかないように配慮する。

作業中においても適宜サーベイメータを用いて汚染の確認をする。

汚染が確認されたら、周囲への拡散を防止する措置を施し、直ちに除染する。

3.1.3 投与時の被ばく防護

あらかじめ患者の体重及び放射能減衰表を基に⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与放射エネルギーを決定しておく。

バイアルや注射器には適切な遮へい器具をつけて作業を行う。線に対して不十分な厚さの金属製遮へい器具は制動放射線の放出を伴うため注意する。遮へいには線の遮へいに十分な厚さのアクリル等を用いるか、もしくは内側にアクリル等を外側にタンゲステンや鉛等を組み合わせた遮へい器具を用いることが望ましい。

放射エネルギーを確認する際、遮へい器具から取り出したバイアルを校正された測定装置にてすばやく測定し、直ちに遮へい器具に戻す。

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与については血管外漏出を防ぐため、翼状針等で静脈を確保した後、緩徐に（10分かけて）直接静脈内に投与し、三方活栓を用いて生理食塩液で静注ラインをフラッシュする。また、術者手指の被ばく防止のため、持続注入ポンプ等を用いることが望ましい。

投与時に血管内への穿刺を誤った場合、穿刺部位からの放射能の漏出を防ぐため、反対側の腕の血管に投与する。

万一、血管外漏出に気づいたら、ただちに注射を中断し、漏洩部位にマーキングを行うとともに、加温及びマッサージにより拡散を促す。作業後は、必ず線専用サーベイメータなどを用いて周囲を測定し、汚染が無いことを確認する。

3.2 医療従事者の被ばく（外部被ばくと内部被ばく）

医療法施行規則第30の18及び27、医薬発第188号「（四）管理義務に関する事項6、（五）限度に関する事項2（1）～（2）並びに（六）線量等の算定等」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。

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与量は最大1,184MBqであるが、安全側として標識調製操作時に取扱う1,850MBqで計算した場合、医療従事者の被ばく線量は表3のように算出される。

表3 従事者の外部被ばく線量

	実効線量（全身）			皮膚			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）	皮膚等価 線量限度
準備	10	50	0.00109*	10	1.0	2.73 *	男性 100mSv/5年 50mSv/年 女性** 100mSv/5年 50mSv/年 5mSv/3月	500mSv/年
投与	10	50	0.00109*	10	1.0	2.73 *		

放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル 2007 より

* ⁹⁰Y の制動放射線の実効線量率定数は、ターゲットをアクリルとした場合の数値（0.000886 μSv・m²・MBq⁻¹・h⁻¹）を使用。

** 妊娠する可能性がないと診断された女性及び妊娠する意思がない旨を管理者に書面で申し出た女性に関しては男性と同値（医療法施行規則第30条の27）

内部被ばくに関しては「平成12年12月26日厚生省告示第398号」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 日本アイソトープ協会編）

実効線量（mSv） E は、下式で求める。

$$E = e \times I$$

ここで、 e は実効線量係数（mSv/Bq）を、 I は吸入摂取された診療用放射性同位元素量（Bq）を意味する。

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times t \quad (1.2: \text{成人が1時間に吸入する空気の平均摂取量 (cm}^3/\text{h)}、$$

$$C: \text{空气中放射能濃度 (Bq/cm}^3)、t: \text{作業時間)}$$

$$C = A \times \text{飛散率} \times 1 \text{ 週間の平均使用日数} / (V \times 10^6 \times \text{部屋の使用時間} \times 1 \text{ 週間の使用日数})$$

$$A = 1 \text{ 日の最大使用予定数量 (Bq)}$$

$$V = \text{室内の排気量 (m}^3/\text{h)}$$

^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの場合、 A : 1,850MBq (使用最大量)、飛散率 0.001、1 週間の平均使用日数 : 1 日 (本剤の使用日数)、部屋の使用時間 : 8 (h)、 V : 560 (m³/h)、1 週間の使用日数 : 5 日 (施設の使用日数)、作業時間を 10 分 (0.167h)、 $e = 1.6 \times 10^{-6}$ mSv/Bq として算出すると、内部被ばく (実効線量 (mSv) : E) は以下のとおりとなる。

$$E = 0.00002643\text{mSv} = 0.026 \mu\text{Sv}$$

3.3 教育訓練 (付録 N 参照)

本治療に係る放射線の安全取扱いを習得するため、本療法に携わる医療従事者はあらかじめ日本核医学会、日本医学放射線学会、日本放射線腫瘍学会、日本血液学会、日本アイソトープ協会 医学・薬学部のアイソトープ内用療法専門委員会が共催する安全取扱い講習会 (下記 ~ の内容を含む) を受講する。の内容は標識調製法の実技指導を中心とした講習であることから、実際に標識調製を担当される医師又は薬剤師の受講が求められる。また、各医療機関では本マニュアルに基づいて次の内容を含む教育訓練を本治療に携わる医療従事者に実施する。教育訓練は安全取扱い講習会を受講した本療法の実施責任者の下で行う。

放射線安全管理

- a) 法令、届出事項及び退出基準
- b) 内用療法用放射性医薬品の安全管理
- c) 放射線測定及び放射性廃棄物の安全管理について

臨床応用

読影・判定について

実習 : ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの標識調製法、標識率の確認、放射性廃棄物の処理方法等について

院内で実施される教育訓練により専門知識や標識の技術的手技を習得された医師又は薬剤師は、標識調製の実施者になることができるものとする。

受講者の転出によって施設要件の対象となる受講者が存在しなくなる病院等においては、当該院内で実施された教育訓練を受けた血液内科、核医学 (放射線科) 医師の中から実施責任者を定めることにより、本療法を継続して実施できるものとする。但し、当該実施責任者は直近に開催される安全取扱い講習会を受講する。

何れの場合においても、院内で実施される教育訓練の実施記録 (付録 N) を作成し、少なくとも 2 年間は保管すること。

本療法に携わる医療従事者のなかでも診療放射線技師等は、放射線の安全取扱いの専門家として深く携わることが要求される。一方、上記の安全取扱い講習会は診療放射線技師等を対象としてはいないため、これとは別に、診療放射線技師等を対象として線放出核種の安全管理を広く普及することを目的とした講習会を開催する。

3.4 投与後の注意事項

3.4.1 退出基準（付録K、L参照）

厚生労働省より「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（医政指発第0319001号通知）がなされた。本マニュアルではこの通知を踏まえて実際にどのように運用するのかについて解説する。

3.4.2 退出基準の算定に関する考え方

医政指発第0319001号通知では公衆及び介護者、患者を訪問する子供について守らなければならない線量の基準を公衆に対し1年間につき1mSv、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5mSvとして退出基準が定められた。

この基準は以下の根拠に基づくものである。

公衆被ばくの線量限度：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度は、ICRP Publication 60（1990）で勧告にされている、1年につき1mSvを超えないこととしている。

介護者の積算線量値：5mSv/年

介護者、志願者等に対する被ばくについては、ICRP Publication 73(1996年)勧告「医学における放射線の防護と安全」の95項において、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おり、その線量拘束値は一件あたり数mSv程度が合理的であるとしている。一方、国際原子力機関（IAEA、1996）は、国際基本安全基準（パラグラフ 9）の中で、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値およ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」としている。

本試算においては、上記の諸勧告を参考にして、5mSvを採用する。

病人を訪問する子供には、IAEAの国際基本安全基準で述べられている放射線防護に関する要件に基づき1mSv以下とされている。

3.4.3 外部被ばくの算出式

外部被ばく線量は、次式において算出される。

$$I = A \times C \times Fa \times t / L^2 \quad (\text{参考：医療放射線管理の実践マニュアル})^{13)}$$

ここで、 I ：計算地点における実効線量（ $\mu\text{Sv}/\text{週}$ 、 $\mu\text{Sv}/3\text{月}$ ）、 A ：放射能（MBq）、 C ：線源の実効線量率定数（ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2/\text{MBq}/\text{h}$ ）、 Fa ：実効線量透過率、 t ：使用時間（h）、 L ：線源から計算点までの距離（m）。

3.4.4 医政指発第0319001号通知における外部被ばくの評価（付録K、L参照）

医政指発第0319001号通知では、イットリウム-90の投与を受けた患者からの一般人の被ばく線量（ I ）は、投与量（ A ）=1200MBq、（ C ）：線源の実効線量率定数 $0.00263 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ 、物理的半減期 2.7日、患者からの距離を1m、被ばく係数0.25として、以下のように算出された。

$$I = 1200 [\text{MBq}] \times 0.00263 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 2.7 [\text{d}] \times (24 [\text{h/d}] / 0.693 / 1 [\text{m}^2]) \times 0.25 = 75 [\mu\text{Sv}]$$

上記の結果は、患者からの家族（介護者）及び一般公衆への線量拘束値（それぞれ、5mSv/年及び1mSv/年）を下回る。従って、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタンを非ホジキンリンパ腫の治療に用いた場合は、投与量又は体内残留放射能が1184MBq以下のときに退出・帰宅が認められること。また、退出・帰宅を認める場合は、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこととされている。

3.4.5 家族（介護者）及び一般公衆への外部被ばくの評価例

日常的な様々な状況における患者からの外部被ばく線量を以下の条件で算出し、表4に示した。ここでは、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタンの投与量を $I = 1184\text{MBq}$ （最大投与量）、実効線量率定数： $C = 0.00263 \mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ （⁹⁰Yにおける、ターゲットの原子番号が20の際の制動放射線の実効線量率定数）¹⁴⁾、実効半減期は2.7日とした。

表4に示されるように、家族（介護者）における線量は、1mの距離で毎日6時間（被ばく係数0.25）接した場合は0.075mSv/年となり、通常の接触では一般公衆の許容線量である1mSv/年を超えないと見積もられる。

表4 様々な状況における患者からの外部被ばく線量の算出例

	距離 (m)	時間 (時間/日)	頻度 (回/週)	被ばく線量 (mSv)
家庭内で接触	1	6	7	0.075
同室での就寝	1	8	7	0.099
職場の第三者	1	8	5	0.071
通勤時の第三者	0.3	1	5	0.099

3.4.6 患者・家族(介護者)への指導（付録2参照）

本療法を受けた患者並びに家族へは臨床的な情報提供や注意を行うとともに、退出にあたって本療法に伴う不必要な患者の家族・公衆への被ばくを防止させることが必要である。なお、投与された放射能による周囲への影響は、通常患者への身体的接触や身近での介護を行なっても、家族または介護者への外部被ばく線量は、それぞれの基準線量以下である。

ただし、投与後の一定期間は、長時間にわたる接触や近距離での接触は避けるように指導する。これは医政指発第0319001号通知で定められている放射能及び線量率による基準は、たとえば一般公衆と患者の接触を、1m離れた地点で第三者が1年間で患者から受ける放射線被ばくの25%である

との仮定の基に定められたものであるためである（1日6時間1mの距離で接した場合として計算している）。これを超えるような時間や近距離での接触は避けるように指導する。以下に具体的な患者への注意点を示す。

〔投与後3日以内の患者及び家族（介護者）への注意〕

投与後3日間は、血液、尿に比較的高い放射能が存在するため、以下の注意点を患者に指導し徹底させる。

- 家族、配偶者、子供、一般公衆と長時間にわたる接触や近距離での接触をできるだけ避けること（特に子供との接触、だっこ等は、握りこぶし1つ程度の距離〔10cm〕で時間は1日30分程度にする）。
- 血液や尿が付着したシャツ類や下着類は、他の衣類とは区別して洗濯し、十分にすすぐこと。
- 排尿・排便後や血液が付いた場合は、必ず手をよく洗うこと。
- 十分な水分を摂取すること。
- 男性は座位で排尿すること。
- 尿や血液がこぼれた場合には、トイレトペーパーできれいに拭き取り、トイレに流すこと。
- 使用後のトイレの洗浄は2回流すこと。
- けがをした場合には、こぼれた血液をきれいに拭き取り洗い流すこと。
- できるだけ毎日シャワーを浴びる。なお、入浴する場合は1人で最後に入浴し、入浴後は直ちに浴槽などを洗浄すること。
- 着用した衣類などの洗濯は、患者以外の人の衣類と別にすること。
- 性交渉は控えること。

3.4.7 医療従事者への注意事項（付録1 参照）

本治療に携わる医療従事者は、この安全管理編とともに臨床編、特に放射能の体内動態を理解し、上述の退出基準で定められた放射線防護の原則を患者・家族へ十分説明するとともに、医療機関の安全管理を徹底することが重要である。また、本治療に関する教育を受けた医師は、医療従事者に対して適切な教育を実施し、医療機関内での協力体制を構築することが必要である。

緊急の医学的処置が必要な場合には、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。

特に患者の介護に従事するものは、投与後3日間は血液、尿に比較的高い放射能が存在するため、以下の点に注意すること。

- 患者の尿や糞便、また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扱う場合には手袋を着用する。

- 患者の排泄物や血液等に触れた場合や作業後はよく手を洗う。
- 患者の血液、排泄物で汚染された衣類は他の衣類とは別に洗濯する。

4. 医療用放射性汚染物の廃棄について

^{90}Y で汚染された物は、医療法施行規則第30条の11に規定される「医療用放射性汚染物」に該当する。医療用放射性汚染物は医療法施行規則第30条の11の規定に基づいた各施設の廃棄施設に保管廃棄し、同施行規則第30条の14の2第1項の規定に基づいて厚生労働省令で指定されたものに廃棄を委託することができる。現在は廃棄の委託を受ける者として、日本アイソトープ協会が唯一指定されている。日本アイソトープ協会では、医療用放射性汚染物の各施設からの受託にあたって、RI廃棄物の廃棄委託規約¹⁵⁾に基づいて集荷を行っている。

^{90}Y で汚染された物については、他の核種が混入しないように、青色の ^{90}Y 廃棄物収納内容容器に収納すること。なお、可燃物、難燃物、不燃物等に分けて収納する必要はない。一次廃液である ^{90}Y のバイアル残液や ^{90}Y イブリツモマブ チウキセタンのバイアル残液についても、RI排水設備に流さないで、そのままバイアルごと青色の ^{90}Y 廃棄物収納内容容器に収納する。内容容器は緑色のドラム缶に収納し保管廃棄設備で保管廃棄する。詳しくは日本アイソトープ協会のパンフレット「RI廃棄物の集荷について」および「 ^{90}Y 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」（付録O参照）を参照すること。

オムツや尿パックなどの人体からの排泄物や血液などの付着したものは、日本アイソトープ協会では集荷できないので注意が必要である。なお、患者が使用したオムツなどの取扱いについては、『放射性医薬品を投与された患者のオムツ等の取扱いについて』（核医学診療を行う医師等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）¹⁶⁾を参考にする。（付録M参照）

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20年3月19日医政指発第0319001号) http://www.jrias.or.jp/index.cfm/6,670,102,pdf/iseisihatu0319001_20080319.pdf
2. 医療法 (昭和23年7月30日法律第205号)
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23H0205.html>
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.20, No.1-3 (1991)
5. ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol. 26, 1996
6. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series No.115, (1996)
7. 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)
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S38/S38F04510005.html>
8. 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)
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47F04101000041.html>
9. 医療法施行規則 (昭和23年11月5日厚生省令第50号)
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000050.html>
10. 医療法施行規則の一部を改正する省例の施行について (平成13年3月12日医薬発第188号)
<http://www.jrias.or.jp/index.cfm/6,102,102,154,pdf/koserodo-2001312-iyakuhatsu188.pdf>
11. 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) http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi
12. 排気・排水に係る放射性同位元素濃度管理ガイドライン ((社)日本医学放射線学会、(社)日本放射線技術学会、日本核医学会、日本核医学技術学会)
<http://www.jrias.or.jp/index.cfm/6,108,107,140,pdf/guideline2web.pdf>
13. 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
14. 放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル(財)原子力安全技術センター、東京、2000年
15. RI 廃棄物パンフレット「RI 廃棄物の集荷について」日本アイソトープ協会
<http://www.jrias.or.jp/index.cfm/6,1633,106,129.html>
16. 核医学診療を行う医師等のためのガイドライン「放射性医薬品を投与した患者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.nv-med.com/jsrt/pdf/2001/57_5/543.pdf

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。

国際放射線防護委員会（ICRP）：International Commission on Radiological Protection

放射線防護の考え方や基本となる数値基準を検討し勧告する委員会、1928年に設立された。委員会には、関連する各分野の専門家から構成される主委員会と4つの専門委員会及びタスクグループなどがある。ICRP勧告で示された防護の考え方、数値基準等は、世界各国の放射線防護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。

物理的半減期（ $T_{p1/2}$ ）：放射性物質において、放射エネルギーが最初の1/2になるまでに要する時間をいう。

ベータ線（ β 線）：放射線の一種で、電子又は陽電子であるが、普通「 β 線」という場合は、負電荷を持った電子の流れを指す。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。

制動放射線：電子などの荷電粒子が原子核の近傍を通過するとき、その電界によって減速され、その際失ったエネルギーを電磁波（X線）として放出する。このように電子と強い電磁界との相互作用によってX線が放出される現象を制動放射といい、放出される電磁波を制動放射線または制動X線という。線の遮へいを行う場合、遮へい材の原子番号が大きくなる程、制動放射線エネルギーが高くなるので、内側に原子番号の小さい遮へい体を、外側に原子番号の大きい遮へい体を置く。

線量当量：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ための単位（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量を表す用語。通常、線量等量（Sv）を用いるが、吸収線量（Gy）を用いることもある。

外部被ばく：放射線を身体の外部から受けること。この場合、透過力の大きいX線、 β 線、中性子線は、身体組織全体に影響を与えるが、 α 線は透過力が小さいため、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照射。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：単位時間あたりの放射線の線量をいう。

1cm線量当量（率）：放射線被ばくによる、がん、白血病の発症及び遺伝的影響を評価する基本量は実効線量当量であるが、この値は直接測定できないので、ICRU（国際放射線単位測定委員会）は1cm線量当量を提案し、我が国も含めて国際的に使用されている。放射線管理上もっとも重要なX線及び β 線を人体組織が受けた場合、被ばく線量が高くな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、常に実効線量当量より高い値となり、安全余裕をもって被ばく管理を行うことができる。ガラスバッジや放射線管理用のサーベイメータ等はこの値を表示するように調整されている。

70 μm 線量当量：皮膚の線量当量（生物学的な影響を考慮にいたした照射された放射線量）として、身体表面から 70 μm の深さの組織の線量当量であり、ガラスバッジ等の個人線量測定用具によって評価する。ICRU（国際放射線単位測定委員会）は、人体の代わりに人体と同様な組織の物質の直径 30cm の球（ICRU 球）を考え、その球の表面から 70 μm の深さの点における線量当量であるとしている。

実効線量率定数：線源強度 1MBq の点線源から 1m の距離における実効線量率（μSv/h）

線量限度：放射線被ばくの制限値として、設定された線量の限度。現行法令は、ICRP 勧告（1990 年）に基づき、線量限度が定められており、実効線量の限度が、職業人に対し、50mSv/年、5 年間で 100mSv、一般公衆に対し、1mSv/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：放射線の種類やエネルギーを問わず、共通の尺度で放射線の人体影響を表現できる量として国際放射線防護委員会（ICRP）が 1990 年勧告で導入した量が、等価線量（Equivalent dose）。等価線量は、臓器・組織の放射線による平均吸収線量に、放射線の種類とエネルギーによる生物学的影響を補正する荷重係数を掛けたもの。放射線の種類が複数ある場合は、その総和をとる。単位は、Sv（シーベルト）。

実効線量：身体の放射線被ばくが均一又は不均一に生じたときに、被ばくした臓器・組織で吸収された等価線量を相対的な放射線感受性の相対値（組織加重係数）で加重して、組織・臓器にかかる全ての線量を加算したもの（Sv）。

通知（医薬発第 188 号（平成 13 年 3 月 12 日通知））で定められているところによると、

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係数。
排気中及び空気中の両算定ともに以下の係数を使用。

気体	ガストラップ装置を使用する場合	10 ⁻¹
	それ以外のとき	1
液体・固体		10 ⁻³

透過率：排気中の放射性同位元素の濃度算定にあたって用いられるフィルタを透過する係数。

HEPA フィルタ	
気体（含ヨウ素）	1
液体又は固体	10 ⁻²
チャコールフィルタ	
ヨウ素（厚さ 5cm）	0.1
（厚さ 2.5cm 以上 5cm 未満）	0.2

実効線量透過率：遮へい体がない場合の実効線量に対する遮へい体がある場合の実効線量の比で定義される。

被ばく係数：実際の場合に第三者が患者から受けると推定される線量と、着目核種の点線源（患者）から 1m の距離の場所に無限時間（核種がすべて崩壊するまでの時間）滞在したときの積算線量との比。

医療用放射性汚染物：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。

Bq（ベクレル）：放射能の強さを表す単位で、1秒間に崩壊する原子核の数で表す。放射能の強さには、かつてはラジウム 1g の放射能の強さを表すキュリー（記号 Ci）という単位が用いられていた。1キュリーは 3.7×10^{10} ベクレルに等しい。

イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の
適正使用マニュアル

- 臨床編 -

目次

1. 臨床編の目的	1
2. 本療法について	2
2.1 本療法の概要	
2.2 本療法の適応疾患について	
2.3 投与スケジュール	
3. 本療法実施のために注意すべき点	7
3.1 施設内での協力体制の構築	
3.2 標識調製について	
3.3 本療法適用に際しての注意点	
3.4 投与時の注意点	
3.5 有害事象	
3.6 イメージングによる生体内分布の予測	
3.7 投与後の注意事項	
4. 臨床データ	17
4.1 有効性	
4.2 吸収線量	
4.3 薬物動態	
5. 参考文献	21

1. 臨床編の目的

放射性核種イットリウム-90(以下、 ^{90}Y) で標識した抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法(以下、本療法)は、純 β 線放出核種である ^{90}Y を結合したモノクローナル抗体(以下、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン)を投与し、腫瘍細胞に β 線を照射させることによって抗腫瘍効果を発揮する治療法である。

本療法が安全に実施され、かつ最大の治療効果がもたらされるためには、医師、看護師、薬剤師、放射線技師等の本療法に携わる医療従事者が、本療法の放射線管理上及び臨床使用上の注意点を十分に理解し、患者及びその家族(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。

臨床編は、本療法に携わる医療従事者が本療法の臨床上的特徴及び注意点を十分に理解して、本療法(^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与)を適正に実施するために、実施上の注意すべき点及び臨床試験で得られたデータに関する解説を記載した。

なお、本療法を実施する際の放射線管理上の注意点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、本マニュアルの安全管理編を参照すること。また ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与の7~9日前に、生体内分布予測のためのイメージングを目的として投与される放射性核種インジウム-111(以下、 ^{111}In)で標識した抗 CD20 抗体(以下、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン)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、従来の診断用ガンマ線放出核種の取扱いに準じること。

2. 本療法について

2.1 本療法の概要

本療法は、放射性核種である ^{90}Y から照射される治療用放射線（ β 線）を標的腫瘍細胞に直接照射することにより抗腫瘍効果を得ることを目的とした放射免疫療法である。放射性核種を標的細胞であるCD20抗原陽性のB細胞腫瘍に集積させるため、イブリツモマブ（CD20抗原に対するマウス型IgG1鎖モノクローナル抗体）とキレート剤であるMX-DTPA¹⁾とを共有結合させた修飾抗体であるイブリツモマブ チウキセタンに β 線源である ^{90}Y をキレート結合させ、 ^{90}Y によって標識された ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを調製し、投与する。

β 線は、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンが結合した腫瘍細胞のみではなく、近傍にある腫瘍細胞にも照射され、従来の生体免疫システムの活性化によって抗腫瘍効果を発揮する非飽和型抗体療法では十分な抗腫瘍効果が期待できない、腫瘤径の大きな腫瘍や血管分布の少ない腫瘍及び細胞表面にCD20抗原の発現が少ない腫瘍に対する効果も期待される^{i, ii)}。このように、本療法は従来の化学療法や抗体療法等とは異なる作用機序を有する革新的な治療法である（図1及び図2参照）。

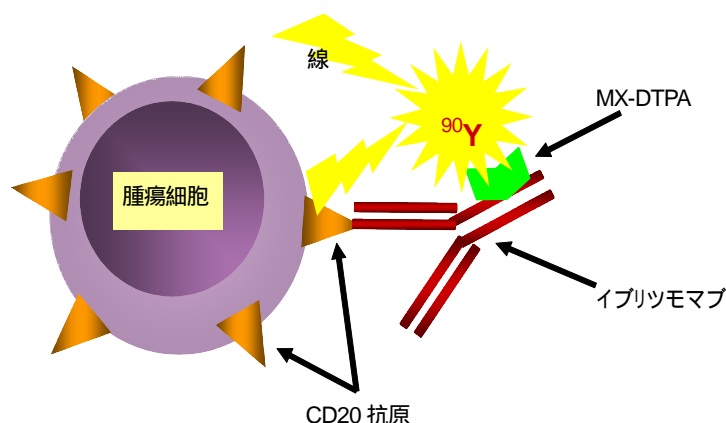


図1 ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法

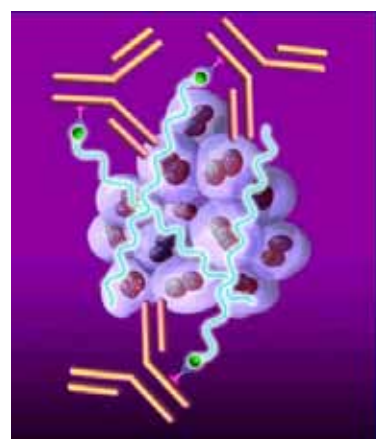


図2 近傍腫瘍細胞への照射

本療法において抗腫瘍効果発揮を目的として使用される放射性核種である ^{90}Y は、半減期64.1時間（2.7日）の β 線放出核種であり、放出 β 線の最大エネルギーは2.28MeV、組織内飛程は平均5.3mm（最大飛程は約11mm）である。

^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与の7~9日前に、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの生体内分布を事前に予測するため、ガンマ線放出核種である ^{111}In によって標識された ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンを投与する。 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン投与後、ガンマカメラによりシンチグラムを撮像し、異常な生体内分布が認められた場合は、予定した ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの投与を中止する。このシンチグラム診断により、骨髄への著明な取込みによる強い骨髄抑制発現が予想される患者への ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与や、腫瘍の浸潤が見られない正常組織（肺、腎臓、腸管等）への取込みがあった場合の正常臓器に対する放射線障害のリスクを回避できる。

¹⁾ *N*-{2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル}-*N*'-{2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]プロピル}グリシン

また、 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの投与直前には、それぞれマウス - ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを投与する。この前投与の目的は、放射性核種で標識されたイブリツモマブ チウキセタンの非標的細胞・臓器に対する結合を抑制し、標的腫瘍細胞に効率的に集積させることである。

なお、本療法において使用される放射性核種 (^{111}In 、 ^{90}Y) の物理学的半減期が短く、標識調製後も直ちに使用する必要があることから、イブリツモマブ チウキセタンは各医療機関において各々の放射性核種で標識調製される。各施設にはそれぞれゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット[イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液調製用]及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット[インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液調製用]として供給される。

2.2 本療法の適応疾患について

2.2.1 本療法の適応疾患の概説

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (以下、低悪性度 B-NHL) の約 85 ~ 90% は診断時点で、すでに進行した状態 (Ann Arbor 分類²⁾ の 又は 期) であり、残りの 10 ~ 15% は、腫瘍部位が比較的限局している初期段階 (Ann Arbor 分類で 又は 期) である。低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対して一般的に選択される治療方法は、患者の病期によって異なっており、 期の患者に対しては、病変が存在する部位への放射線照射が一般的であり、その 50% 弱の患者に 10 年無病生存が期待できる。しかしながら、残りの 50% 強の患者は再発するため、本疾患は初期段階といえども治癒が期待できる相対頻度は高くない。一方、 期の患者に対しては、アルキル化剤単剤、アルキル化剤を含む多剤併用化学療法、プリン誘導体、CHOP 療法³⁾ 等が主に選択されてきた。しかしながら、低悪性度 B-NHL は、これら従来の化学療法では、症状の改善や腫瘍縮小効果は比較的高率に得られるものの、生存期間の明らかな延長は認められず、難治性悪性リンパ腫の代表的疾患群とされる。

1990 年代になって、休止期の腫瘍細胞にも殺細胞効果を示して奏効をもたらし、また、奏効期間を維持させる等の特徴を有するマウス - ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体医薬品リツキシマブが開発され、わが国でも 2001 年から臨床に用いられている。

現在では、リツキシマブと CHOP 療法等の化学療法を組み合わせた併用療法 (R-CHOP 療法等) が、初発進行期患者に対する第一選択的な治療法としての地位を確立しつつある。しかしながら、約 3 年で半数の患者に増悪が認められ、R-CHOP 療法に対する治療抵抗例や再発・再燃例の低悪性度 B-NHL 患者の治癒を得ることは困難である。ⁱⁱⁱ⁾

一方、マントル細胞リンパ腫 (以下、MCL) は約 90% の患者が診断時に、すでに進行した状態 (Ann Arbor 分類の 又は 期) であり、生存期間中央値は 3 ~ 5 年ときわめて予後不良で、従来の化学療法では治癒が期待できないリンパ腫である。MCL の標準治療法は確立されておらず、種々の研究的治療が検討されている現状である。低悪性度 B-NHL に対する第一選択治療薬となりつつある R-CHOP 療法

²⁾ NHL の病期分類として一般的に使用される分類。腫瘍の広がり、各臓器への浸潤及び全身状態の進行度により、期から 期の病期に分類される

³⁾ シクロホスファミド、ドキソルピシン、ピンクリスチン、ブレドニゾロン

の実施により比較的高い奏効率が得られるものの、無増悪生存期間中央値は約1年半と短く、治癒を得ることは極めて困難である。)

2.2.2 効能・効果

<ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット> (添付文書より)

【効能・効果】

イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認

<効能・効果に関連する使用上の注意>

インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) は、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位を確認するものであり、腫瘍に対する有効性は得られない。

<ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット> (添付文書より)

【効能・効果】

CD20 陽性の再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) リツキシマブ (遺伝子組換え) 又はリツキシマブ (遺伝子組換え) と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位の確認の結果、異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと。

【解説】

本邦の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する薬物療法は、リツキシマブ (遺伝子組換え) 又はリツキシマブ (遺伝子組換え) と化学療法剤の併用療法 (R-Chemo) が広く使われています。 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の効能・効果にリツキシマブ (遺伝子組換え) 又はR-Chemo治療歴のある患者という限定はありませんが、このような治療歴のない再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者における本品の臨床的な位置づけは明らかでないことから、本項を設定しました。

なお、CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 相及び第 相臨床試験で、有効性評価対象50例中43例に、リツキシマブ

(遺伝子組換え)又はリツキシマブ(遺伝子組換え)と化学療法剤の併用療法による治療歴がありました。

2.2.3 用法・用量

<ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セット> 添付文書より

【用法・用量】

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化インジウム (^{111}In) 溶液 145MBq を入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液 1.0mL を加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液とする。

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) を点滴静注後、速やかに、インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) として 130MBq を、静脈内に 10 分間かけて投与する。

<ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット> 添付文書より

【用法・用量】

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム (^{90}Y) 溶液 1500MBq を入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液 1.3mL を加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液とする。

通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) を点滴静注後、速やかに、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) として 14.8MBq/kg (最大 1184MBq) を 10 分間かけて静脈内投与する。また、患者の状態に応じて 11.1MBq/kg に減量する。

なお、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与に先立ち、イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布の有無を確認すること。

用法・用量に関連する使用上の注意は、各添付文書を参照

2.3 投与スケジュール

まず、第1日目にリツキシマブを点滴静注後、速やかにインジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液 (以後、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン)⁴⁾を投与する。その3～4日目に ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンの体内分布を撮像する。また、必要な場合は1日以上の間隔をあけ追加撮像を行う。 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンの体内分布が適切であると確認された患者に対して、第7～9日目のいずれかの日に、再度リツキシマブを点滴静注後、速やかにイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液 (以後、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン)⁴⁾を投与する。

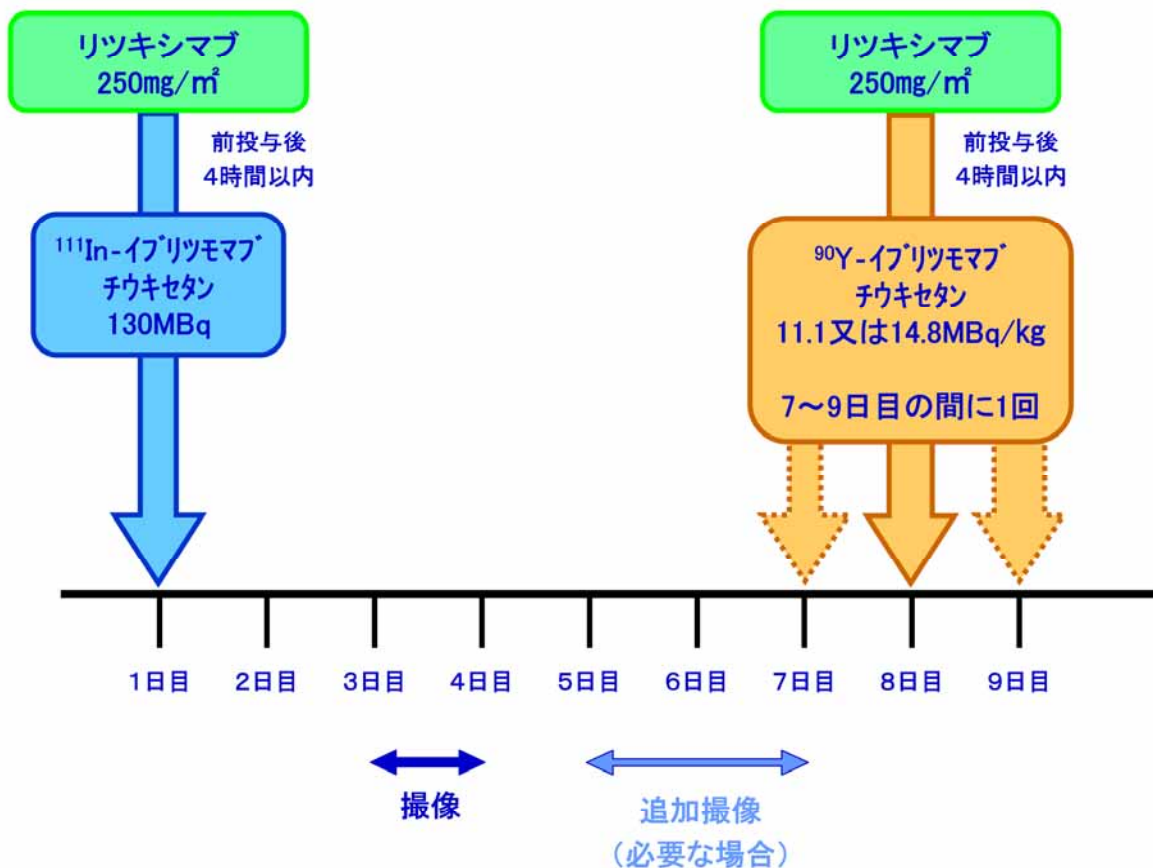


図 3 投与スケジュール

⁴⁾ 本マニュアルでは、特定する必要のある場合を除き、インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液は ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液は ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンと表記した。

3. 本療法実施のために注意すべき点

本療法の実施にあたっては、適正に行なわれるよう以下の点に十分に留意すること。

3.1 施設内での協力体制の構築

本療法は本邦初の放射免疫療法であり、その実施にあたっては、図4に示すように、標識調製、投与、患者管理等に際して、血液内科、臨床腫瘍科、放射線科、核医学等の複数の診療科の医師、看護師、薬剤師、放射線技師等の医療従事者による協力体制構築が不可欠である。

また、本療法に携わる全ての医療従事者が、本マニュアル臨床編の記載内容を十分に理解するとともに、必要に応じて安全管理編についても熟読しておくことが肝要である。

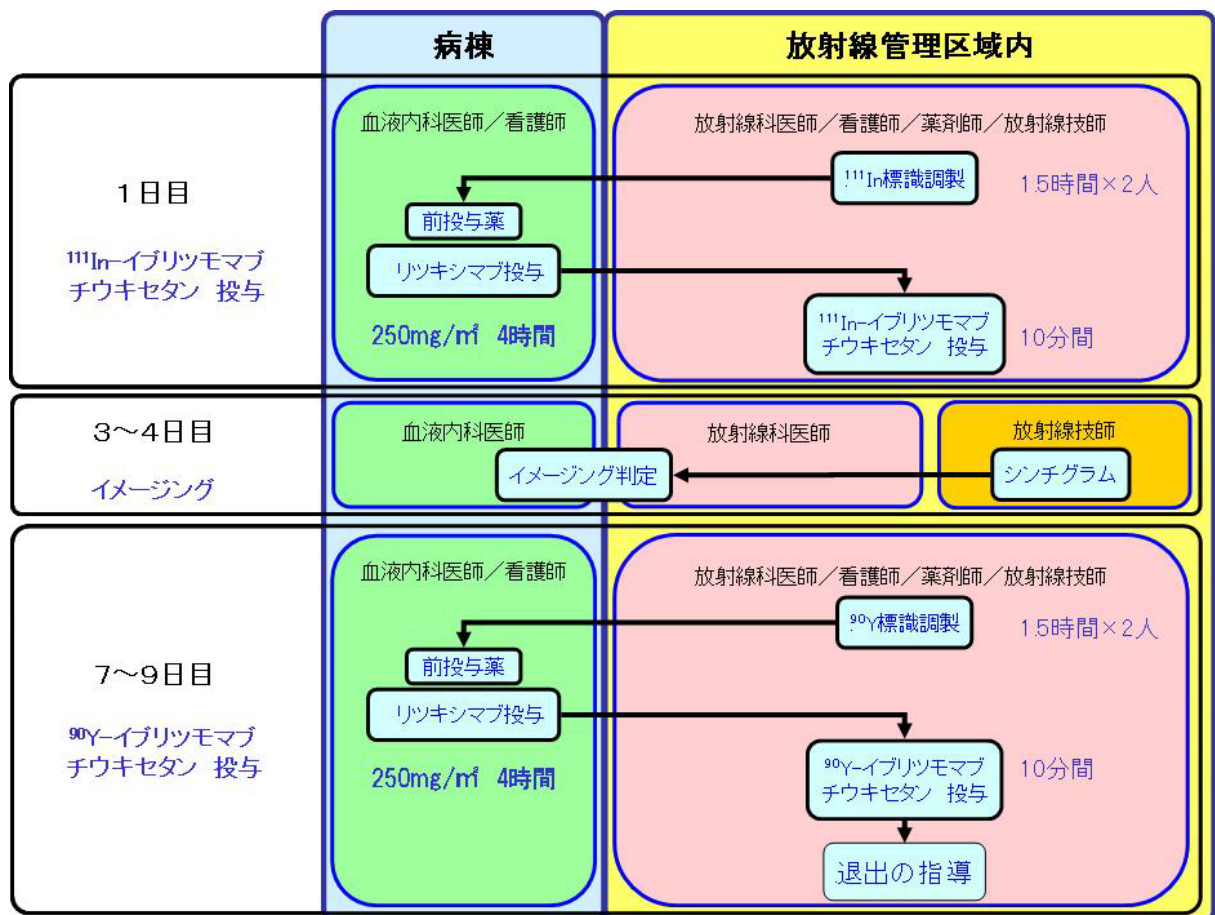


図4 投与における各診療科の医師及び他の職種との連携（例）

注：矢印は治療の流れを示す。

3.2 標識調製について

^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンは本療法の実施医療機関で標識する必要がある。標識調製は、医師又は薬剤師が、本マニュアルの安全管理編に基づく教育訓練を受け、十分な知識を得てコールドランを繰り返し実施するなどして手順を習得した上で行うこと。標識調製の概略について図 5 に示す。標識調製方法及び調製時の注意点については、標識調製手順書を参照のこと（付録 3、付録 4）。

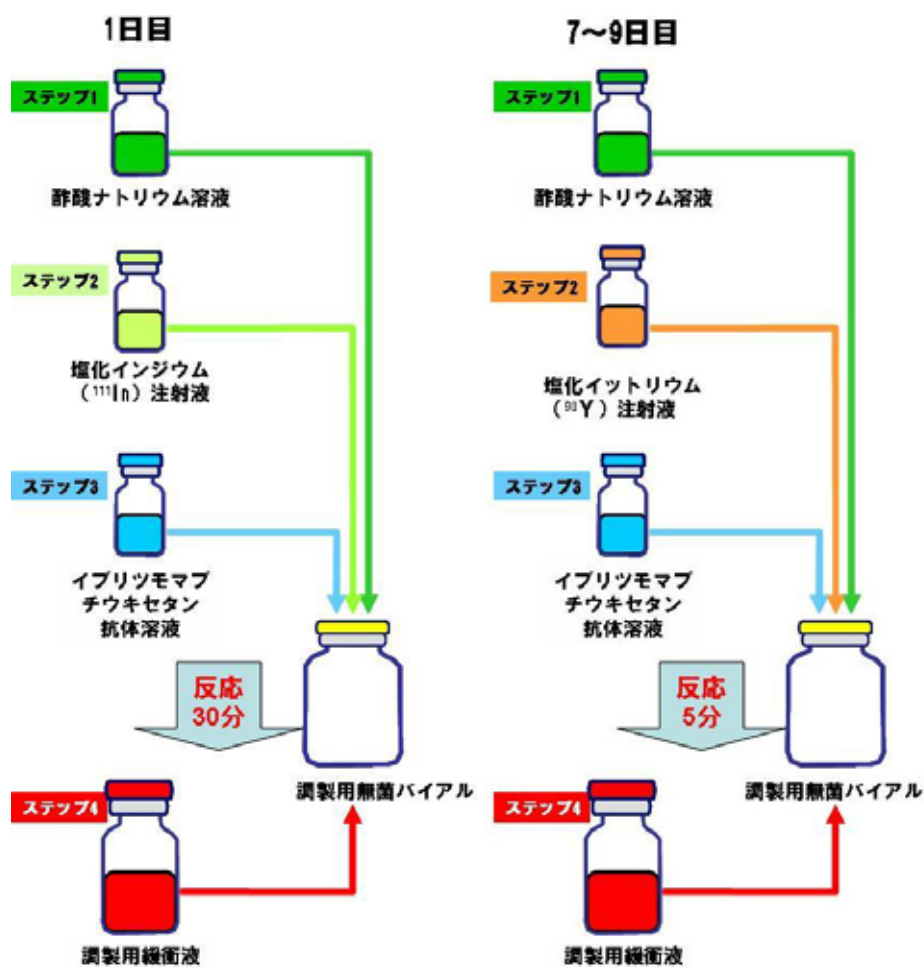


図 5 標識の概略図

3.2.1 使用場所の制限（本マニュアル 安全管理編 2-3-2 使用場所の制限 参照）

^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの標識調製及び投与は、診療用放射性同位元素使用室で行うこと。

3.3 本療法適用に際しての注意点

本療法適用にあたっては、以下の点に注意する。

3.3.1 警告

<ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット> 添付文書より

- (1) 本品の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (2) イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与に先立ち、ゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布が認められた患者には本品を用いた治療は行わないこと。
- (3) 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びゼヴァリン インジウム (^{111}In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【解説】

- (1) 本療法は放射性同位元素を使用した治療法であり、また、好中球減少や血小板減少等の重篤な血液毒性が発現することがあるので、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切に処方される必要があります。そのため、造血器悪性腫瘍を効能・効果とする他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。なお、本品投与にあたっては、患者又はその家族に本品を使用する有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- (2) 正常な骨髄、肺、腎臓、腸管などの臓器に ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンが過剰に集積分布した場合、重篤な副作用が現れる可能性があります。従って、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン投与後のガンマカメラによる撮像により事前に生体内分布を推定して、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与の適格性を確認することから、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました(「用法・用量に関連する使用上の注意」の2項参照)。 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンの不適格生体内分布が認められた患者には、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与しないでください。
- (3) ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与にあたっては、リツキシマブ (遺伝子組換え) による前投与、及び ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンによる生体内分布の確認が必要であるため、本項を設定しました。

3.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

<ゼヴァリン イットリウム（⁹⁰Y）静注用セット> 添付文書より

- (1) 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ（遺伝子組換え）に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

【解説】

- (1) 本品の成分又はマウスタンパク質由来製品に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者は、投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため、海外の添付文書の記載を参考に本項を設定しました。また、本療法では、リツキシマブ（遺伝子組換え）を前投与するため、リツキシマブ（遺伝子組換え）に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者についても本項に設定しました。
- (2) ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン及び⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの生殖発生毒性試験は実施されていませんが、ヒト IgG が胎盤関門を通過すること、本療法が放射性同位元素を用いた治療法であることを鑑み、海外の添付文書等の記載を参考に本項を設定しました（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

3.3.3 慎重投与

以下の患者については、副作用が強く現れるおそれがあるため、慎重に投与することが必要です。

<ゼヴァリン イットリウム（⁹⁰Y）静注用セット> 添付文書より

- (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が 25%以上の患者 [血液毒性が強くあらわれるおそれがある。]
- (2) 骨髄機能低下のある患者 [血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者における投与経験はない。]
- (3) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]
- (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の 25%以上に外部放射線照射を受けた患者 [骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者 [出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]
- (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者 [ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。]
- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8) アレルギー素因のある患者

3.3.4 重要な基本的注意

<ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット> 添付文書より

- (1) インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液による集積部位の確認において、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与が適切と判断された場合であっても、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- (2) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後 12 ヶ月間は避妊させること。
- (4) イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので、患者の前治療の内容を十分に確認し、投与経験を有する患者に対して再投与しないこと。

3.3.5 相互作用

併用注意 (併用に注意すること) <ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット> 添付文書より

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症 (細菌及びウイルスなど) に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

3.3.6 妊婦・授乳時の使用及び避妊

妊娠及び授乳時の影響に関する臨床試験は行われていない。また、 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンによる発がん性及び変異原性を検証する動物試験あるいは男女の生殖能への影響を結論づける動物試験は行われていない。ただし、ヒト IgG が胎盤関門を通過すること、放射線が生殖発生毒性を誘発することは広く知られており、また、精巣については吸収線量が比較的高く、 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンが男女の生殖腺に悪影響を及ぼす潜在的なリスクがあると考えられる。したがって、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与後 12 カ月間は、有効な避妊を行うべきである。

イブリツモマブ チウキセタンが乳汁中に排泄されるかどうかは明らかでない。しかし、ヒト IgG はヒト乳汁中に排泄されるため、授乳は中止すべきである。

3.4 投与時の注意点

3.4.1 軽度血小板減少例に対する減量投与 <用法・用量に関連する使用上の注意> 参照

<ゼヴァリン イットリウム (^{90}Y) 静注用セット> 添付文書より

3. 投与前血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 未満の患者には、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液の投与量は $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ に減量すること。

投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) 患者を対象として実施された米国 / 相オープン試験結果から、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの推奨用量は $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ と推定されました。しかしながら、投与前血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上 $150,000/\text{mm}^3$ 未満の軽度血小板減少例では、骨髓予備能が低下していると予想されたことから用量は $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ に減量することが妥当と考えられました。これらの結果から、以降の米国臨床試験では、軽度血小板減少例に $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ 、投与前血小板数 $150,000/\text{mm}^3$ 以上の患者には $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ が投与され、それぞれ十分な有効性及び安全性が確認されたので、これらの用量が ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの海外承認用量となりました。

国内臨床試験は、先行する米国臨床試験結果をもとに計画されました。国内第 相試験及び国内第 相試験成績の結果から、本邦においても ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの通常用量は $14.8\text{MBq}/\text{kg}$ とし、骨髓予備能の低下が予想される軽度血小板減少例では $11.1\text{MBq}/\text{kg}$ に減量することが妥当と判断されました。

3.4.2 リツキシマブ(前投与薬)投与

^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与に先立ち前投与されるリツキシマブの投与時には infusion reaction を軽減させるために、リツキシマブ点滴静注開始 30 分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。

リツキシマブ投与時には、血管外漏出を防ぐため、翼状針等で静脈を確保した後、緩徐に直接静脈内に投与し、三方活栓を用いて生理食塩液で静脈ラインをフラッシュする。また、リツキシマブの調製方法、投与方法等については、「リツキサン注 $10\text{mg}/\text{mL}$ 」添付文書、「リツキサン注使用ガイド」等を参照のこと。

3.4.3 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの投与

投与に際しては、以下の点に留意する。

投与液の標識率が 95% 以上であることを確認する。

バイアルから投与液を注射器へ抜き取る際、適切な遮へい器具を注射筒につけて行う (安全管理編参照)。

投与する放射エネルギーを校正された測定装置で測定する。

投与は 0.22 ミクロン径の静注フィルター (蛋白低吸着性) を介して 10 分間かけて静注する。

投与は、血管外漏出を防ぐため、リツキサン投与時に設置したラインから行い、三方活栓を用いて 10mL 以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを用いて静注する。

投与時に血管内への穿刺を誤った場合、穿刺部位からの放射能の漏出を防ぐため、反対側の血管に投与する。

3.4.4 ^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与時の過敏反応

^{111}In -及び ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンは、いずれもマウス由来抗体を使用しているため、これらの投与時には、薬物過敏反応に対する治療が即時に行えるよう解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤等を予め準備しておくこと。なお、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与時の抗体蛋白としての投与量は、14.8MBq/kg の場合、患者体重を 60kg として換算すると約 0.02mg/kg である。また、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンを投与する場合は、患者体重にかかわらず、抗体蛋白としての投与量は 1.12mg であり、同様に計算すると抗体投与量は約 0.02mg/kg となる。

3.4.5 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与後の患者の退出について

^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン投与後の診療用放射性同位元素使用室からの患者の退出にあたっては「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（安全管理編 付録 K 参照）を遵守すること。

3.5 有害事象

3.5.1 血液毒性の管理

本療法による主な有害事象は血液毒性である。本療法による血液毒性は遅延性（最低値への到達時期は本療法開始のおおむね 2 ヶ月後）であるものの、最低値到達から 1~3 週間で軽快し、投与患者の大半において可逆的である。本療法による血液毒性を管理するため、最低値から回復し安定するまで（一般には本療法開始後 2 ヶ月後まで）、少なくとも週 1 回は一般血液学的検査及び臨床症状をモニタリングすることが望ましい。重度の好中球減少及び血小板減少に対しては、G-CSF 投与及び血小板輸血により、多くの場合臨床的に管理可能である。

3.5.2 血液毒性以外の有害事象

国内臨床試験で認められた血液毒性以外の本療法の有害事象は、頭痛、倦怠感、発熱、悪心、口内炎、便秘及び下痢等であり、ほとんどがグレード 1 又は 2 の臨床的に管理可能な有害事象であった。

3.5.3 重篤な皮膚障害

紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、そう痒、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3.6 イメージングによる生体内分布の予測

¹¹¹In-イブリットモマブ チウキセタン投与後に行われるシンチグラフィは、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタン投与時の生体内分布を予測し、骨髄への著明な取り込みによる強い骨髄抑制が予想される患者への投与を中止することができるのみならず、肺、腎臓及び腸管等の放射線感受性が高い重要な正常臓器に対する放射線障害のリスクを回避できる。

¹¹¹In-イブリットモマブ チウキセタン投与後のシンチグラフィは、以下の手順により、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタン投与の適格性を判定する^{iv)} (付録の別刷り 織内 昇 他、:核医学 45:99, 2008 参照)。なお、以下の基準によって、骨髄、網内系、肺、腎臓、腸管等への強い取り込みが認められ、異常な生体内分布であると判定された場合、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタンの投与は行うべきでない。

表 1 撮像条件と生体内分布の判定基準

¹¹¹In-イブリットモマブ チウキセタン投与後の生体内分布は、¹¹¹In-イブリットモマブ チウキセタン投与の 48~72 時間後にガンマカメラにより撮像した全身像（前・後面プラナー像）を読影することにより評価する。評価が不確定の場合は、一日以上の間隔をあけて追加撮像を行う。撮像条件の例：

マトリックスサイズ	: 256 x 1024
エネルギーピーク	: 172、247 keV
ウインドウ	: 15 %
全身スキンスピード	: 10 cm/min

適格生体内分布

通常、¹¹¹In-イブリットモマブ チウキセタン投与 48~72 時間後における生体内分布の読影所見は以下のとおりである。

- 1) 血液プール領域（心臓、腹部、頸部、及び四肢）における放射能が認められる。
- 2) 肝臓と脾臓に取り込みが認められる。
- 3) 腎臓、膀胱及び腸管における取り込みは比較的弱い。
- 4) 腸管壁に限局的な取り込みがみられる場合がある（腸壁のリンパ集族への局在）。
- 5) 経時的に変化する腸管内への取り込みについて確認するために追加撮像が必要な場合がある。
- 6) ¹¹¹In-イブリットモマブ チウキセタンのイメージングによる腫瘍の描出は、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタン投与実施の必要要件ではない。

不適格生体内分布

読影の結果、以下のいずれかの所見が認められた場合を不適格な生体内分布とする。

不適格生体内分布の場合には、⁹⁰Y-イブリットモマブ チウキセタンの投与を行うべきでない。

- 1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる（長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像）。
- 2) 網内系への取り込みを示す肝臓、脾臓及び骨髄への強い局在化。
- 3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強：
 - 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み。
 - 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み。
 - 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み（経時的変化がみられないもの）。

図 6 に国内臨床試験で認められた適格生体内分布例と不適格生体内分布例を共に示す。図 6(a)は適格生体内分布を示した症例の投与 24 時間後のシンチグラムである。放射能は主に血管プールに分布し、心臓、肝臓、脾臓に放射能の集積が認められる。(b)では、放射能が骨髄の分布(骨盤、大腿骨上部、肋骨)に一致した集積を示し、骨シンチで認められるようなスーパースキャン様の像が得られている。この例の場合は、骨髄への強い被ばくが懸念されるので ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンは投与すべきではない。

(a) 適格生体内分布

(b) 不適格生体内分布

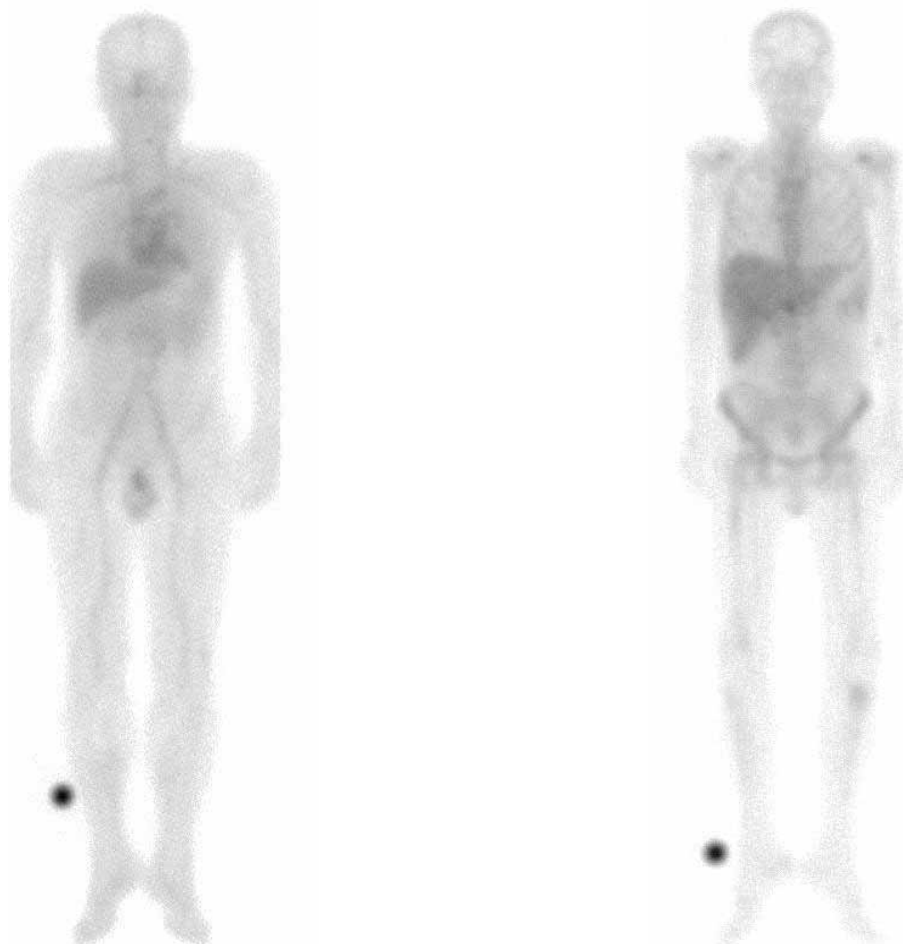


図 6 日本における第 相臨床試験で認められた適格生体内分布(a)と不適格生体内分布(b)

(a)主に血液プール、肝臓、脾臓に放射能の集積が認められる。

(b)骨髄の分布に一致した放射能の集積(骨盤、大腿骨上部及び肋骨)が顕著である。

¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタン投与後の画像に関して、Conti Pら¹⁾は、2002年3月から2003年3月までの間に米国で本療法を実施した953例の調査結果を報告している。この報告では953例中16例(1.7%)がシンチグラフィの結果により⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与が中止され、これらの症例のうち確実に「不適格な生体内分布」と判断される症例は6例(0.6%)であり、このうち4例(0.4%)が骨髄への著明な取り込みによるものであったと報告している。一方、国内臨床試験では、骨髄浸潤率が25%未満かつ投与前血小板数100,000/mm³以上の患者を対象としたものの、55例中3例に¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンの骨髄への著明な取り込みが認められた。このうちの1例では、治験実施時の判定基準に照らし合わせると投与不適格例にはならなかったため、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与が行われたが、投与後に強い骨髄抑制により遷延する重度の血液毒性と重篤な感染症を発現した。

著明な骨髄への取り込み及びその他の「不適格な生体内分布」を特異的にかつ確実に予見する方法はなく、¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンによるシンチグラフィによる生体内分布の予測は、安全に⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンによる治療を患者に適用する上で極めて重要である。

本邦の読影判定基準は、海外で得られた知見および国内臨床試験で得られた知見を元に作成した。

3.6.1 ¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンによるシンチグラムを評価する際の注意点

- 著明な骨髄への取り込みは、リンパ腫による骨髄への浸潤、直近の造血成長因子投与による骨髄活性の増加、HAMA および HACA が出現している患者での網内系への取り込みの増加等により起こる可能性が考えられる。考えられる原因を除いた後に実施された生体内分布の再評価でも、著明な骨髄への取り込みが確認された患者には⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを投与すべきでない。
- 肺、腎臓及び腸管等の放射線感受性の高い臓器に隣接した腫瘍に強い取り込みのある患者では、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与に際して十分に注意しなければならない。なお、表1「撮像条件と生体内分布の判定基準」の不適格生体内分布の3)に記載したとおり、正常な肺、腎臓及び腸管に肝臓よりも強い取り込みが認められている場合は不適格な生体内分布とみなし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを投与すべきでない。

3.6.2 「不適格な生体内分布」を判断する際に参考となる情報

- 著明な骨髄への取り込みを明確に判定することが困難な場合には、骨髄生検及び骨髄穿刺(細胞形態学的判定に加えて、フローサイトメトリー検査、クロット標本の病理組織学的検査の実施が望ましい)の両方による骨髄浸潤の評価が参考となる。
- 「不適格な生体内分布」が否定できないような事例では、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与は、そのリスクを十分に考慮して行うべきであり、必要に応じて他の治療選択肢を検討すべきである。

3.7 投与後の注意事項

3.7.1 患者・家族(介護者)への指導

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを投与された患者を診療用放射線同位元素使用室から退出させる際には、本療法に伴う、患者の家族・公衆への不必要な被ばくを防止する必要がある。国内臨床試験結果から、⁹⁰Yの主な排出経路は尿中排泄であり、投与後1週間の⁹⁰Yの尿中排泄率は約7%であるが、適切な被ばく防護措置を取るべきである。なお、放射線管理上の注意点については、付録2「ゼヴァリン®によるRI(アイソトープ)標識抗体療法」を受ける患者さんやご家族の方へを用いて患者に指導すること。

3.7.2 医療従事者への指導

医療従事者に対しても、患者・家族(介護者)への指導と同様に、患者の退出に際して注意点を十分に理解させておく必要がある。実際の注意事項については、本マニュアル安全管理編 3.4 投与後の注意事項を参照のこと。

4. 臨床データ

4.1 有効性

再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCLを対象とした国内第 相試験^{vi)}及び国内第 相試験^{vii)}における奏効率及び完全寛解率と、米国において実施された3つの臨床試験(リツキシマブ不応例を対象とした第 相試験を含む)の有効性を表2に示した。

長期奏功例の奏功期間を図7に示した。12ヶ月以上奏功した患者の平均奏功期間は、28.1ヶ月であった。

表2 有効性

	投与量	奏効率		完全寛解率	
国内第 相試験	11.1もしくは 14.8MBq/kg	70%	7/10例	50%	5/10例
国内第 相試験	11.1もしくは 14.8MBq/kg	83%	33/40例	68%	27/40例
国内臨床試験全体	11.1もしくは 14.8MBq/kg	80%	40/50例	64%	32/50例
	11.1MBq/kg	77%	17/22例	59%	13/22例
	14.8MBq/kg	82%	23/28例	68%	19/28例
米国の3臨床試験		72.5～83.3%		34.2～51.0%	

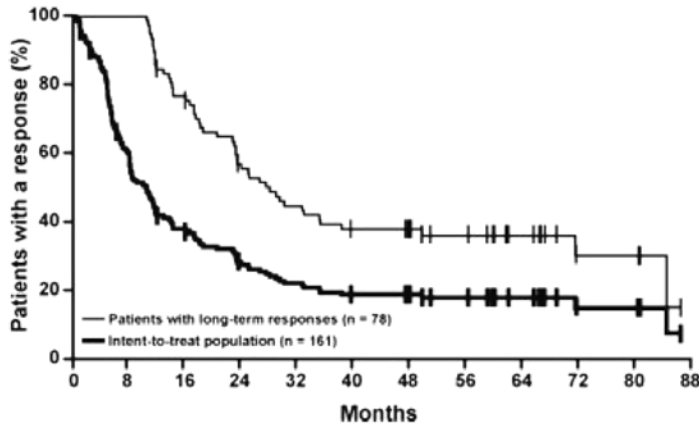


図7 米国での長期奏功例の奏功期間

4.2 吸収線量

国内臨床試験における⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン又は¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンを低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に静注したときの各臓器の平均吸収線量を表 3 に示す。吸収線量はMIRD 法に従って計算した。

表 3 ⁹⁰Y-又は¹¹¹In-イブリツモマブ チウキセタンを投与したときの吸収線量

臓器・組織	mGy/MBq					
	⁹⁰ Y-イブリツモマブ チウキセタン			¹¹¹ In-イブリツモマブ チウキセタン		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
副腎	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.23	0.2 - 0.3
脳	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.10	0.1 - 0.2
胸部	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.11	0.1 - 0.2
胆嚢壁	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.27	0.2 - 0.4
下部大腸	9	2.0	1.4 - 3.6	9	0.34	0.2 - 0.4
小腸	9	1.7	1.1 - 3.2	9	0.29	0.2 - 0.4
胃	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.19	0.1 - 0.3
上部小腸	9	2.0	1.2 - 3.6	9	0.34	0.2 - 0.5
心臓壁	9	1.8	1.0 - 3.6	9	0.31	0.2 - 0.6
腎臓	9	2.3	1.4 - 4.3	9	0.34	0.2 - 0.5
肝臓	9	3.3	2.7 - 6.4	9	0.50	0.4 - 0.9
肺	9	2.8	1.8 - 4.6	9	0.30	0.2 - 0.5
筋肉	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.14	0.1 - 0.2
卵巣	5	0.6	0.5 - 0.7	5	0.26	0.2 - 0.3
膵臓	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.23	0.2 - 0.3
赤色骨髄	9	1.9	1.7 - 3.2	9	0.24	0.2 - 0.4
骨表面	9	1.4	1.2 - 2.1	9	0.27	0.2 - 0.4
皮膚	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.08	0.1 - 0.1
脾臓	9	2.3	1.0 - 5.3	9	0.35	0.1 - 0.6
精巣	4	3.6	2.8 - 5.1	4	0.30	0.2 - 0.4
胸腺	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.16	0.1 - 0.2
甲状腺	9	0.5	0.3 - 0.7	9	0.12	0.1 - 0.2
膀胱壁	9	0.7	0.5 - 0.9	9	0.19	0.1 - 0.2
子宮	5	0.6	0.5 - 0.7	5	0.22	0.2 - 0.3
全身	9	0.8	0.5 - 1.1	9	0.16	0.1 - 0.2

^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの臨床用量（11.1MBq/kg もしくは 14.8MBq/kg）を投与したときの正常な臓器及び骨髄に対する吸収線量は、全て臨床試験で規定された線量上限値（正常臓器 20Gy、赤色骨髄 3Gy）未満であった。このときの正常臓器の吸収線量は米国臨床試験の結果^{viii), ix)}とほぼ同程度であった。

米国臨床試験結果の解析において、赤色骨髄の吸収線量又は全身の吸収線量と血液毒性との相関は認められておらず、これらの吸収線量結果から本療法の血液毒性は予測できないことが示唆されている^{x)}。また、国内臨床試験においても、赤色骨髄の吸収線量と血液毒性との相関は認められなかった。したがって、本療法の安全性及び有効性の予測に線量評価は不要であることが示唆された。

国内臨床試験で評価可能であった患者における腫瘍の吸収線量は、正常臓器の吸収線量と比して高く、最も高い吸収線量を示す肝臓の1~5.6倍であった（表4参照）。

表4 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与したときの腫瘍と正常臓器の吸収線量(mGy/MBq) の比

	11.1MBq/kg		14.8MBq/kg		全例	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
甲状腺	14.6	6.8 -42.3	11.9	8.3 -23.9	13.8	6.8 -42.3
肺	3.1	1.4 -9.0	1.9	1.4 -4.8	2.9	1.4 -9.0
肝臓	1.6	1.0 -5.6	1.5	1.1 -4.9	1.5	1.0 -5.6
腎臓	2.7	1.5 -8.8	3.5	2.2 -6.7	3.2	1.5 -8.8
赤色骨髄	3.1	1.8 -9.9	2.7	2.5 -8.5	2.7	1.8 -9.9
全身	9.5	4.9 -29.7	8.3	5.9 -18.8	8.3	4.9 -29.7

吸収線量の比 = 腫瘍の吸収線量 (mGy/MBq) / 正常臓器の吸収線量 (mGy/MBq)

4.3 薬物動態

4.3.1 血中動態

国内臨床試験において、低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン 129.5MBq ~ 185MBq を投与した場合の ^{111}In 放射能の血中濃度推移から推定した ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与したときの ^{90}Y 放射能の実効 AUC と半減期を表5に示す。

表5 ^{90}Y の実効 AUC と半減期

放射性核種	投与量	パラメータ	患者数	平均(時間)	標準偏差	中央値(時間)
^{90}Y	11.1 MBq/kg	実効 AUC	4	38.0	4.2	39.4
		実効半減期	4	34.7	2.1	34.8
^{90}Y	14.8 MBq/kg	実効 AUC	5	38.2	6.0	36.3
		実効半減期	5	39.3	4.3	37.9
^{90}Y	全患者	実効 AUC	9	38.1	5.0	38.8
		実効半減期	9	37.2	4.1	37.1

実効 AUC、半減期：生物学的半減期及び物理学的半減期の両方で消失する血中放射能濃度の AUC、半減期

血液中における⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの実効半減期の中央値は37.1時間であった。患者血液中の放射エネルギーは、最大投与量である1,184MBqの⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンが投与された場合、実効半減期の2倍(74.2時間：投与後3日目)の時点における血液中放射能濃度は、成人の循環血液量を4,000mLと仮定すると、75 kBq/mLとなる。そのため、採血や外傷等の出血で接触する可能性のある血液量程度では、外部被ばくが問題になることはない。ただし、血液のついたシリンジ、脱脂綿等は医療機関の手順書に則って適切に処理すること。

4.3.2 尿中排泄

国内臨床試験において、低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者に、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン投与後、7日間の尿中⁹⁰Y放射能を測定した場合の尿中排泄率を表6に示す。

表6 ⁹⁰Yの尿中排泄率

尿中排泄	患者数	平均(%)	標準偏差	中央値(%)	範囲
⁹⁰ Y	9	7.0	1.4	7.5	4.6 - 9.2

半減期補正をしない放射能の排泄率で示した。

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの主な排出経路は尿中排泄である。但し、尿中⁹⁰Y排泄率は投与量の7.0%であり、投与量の大部分が体内に残存した。7日間で投与放射エネルギーの7.0%が尿中排泄されると仮定すると、最大投与量である1,184MBqの⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンが投与された場合においても、総尿中排泄量は84MBqである。

したがって、排尿量及び排尿の頻度を考慮すると1回あたりの排尿に含まれる放射エネルギーは、外部被ばくが問題となる放射エネルギーではないが、投与後3日間は適切な防護措置をとり、尿が付着した尿バケツ、オムツ等は各医療機関の規則に則って適切に処理すること。

5. 参考文献

- i) Grossbard, M.L. et al. : Blood, 80(4), 863-878 (1992)
- ii) Vose, J.M. et al. : Seminars in Hematology, 36(4, Suppl.6), 15-20 (1999)
- iii) Ogura, M. et al. : Cancer Science, 97, 305-312 (2006)
- iv) 織内 昇, 他 : 核医学, 45, 99 (2008)
- v) Conti, P.S. et al. : J. Nucl. Med., 46(11), 1812-1818 (2005)
- vi) Watanabe, T. et al. : Cancer Sci., 96(12), 903-910 (2005)
- vii) Ogura, M. et al. : Blood, 108(11), 783a-784a (2006)
- viii) Wiseman, G.A. et al. : Eur. J. Nucl. Med., 27(7), 766-777 (2000)
- ix) Wiseman, G.A. et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol. : 39(1-2), 181-194 (2001)
- x) Wiseman, G.A. et al. : Blood, 39, 181-194 (2001)

付 録

線の特徴と放射線量の測定

線測定の概要

これまで核医学診断に用いられてきた放射性医薬品のほとんどは線だけを放出する核種であり、このため放射線管理等に用いられる放射線測定器も線測定用のものが主体となっている。これに対して⁹⁰Yは線だけを放出する核種であり、放射線測定も線測定に適したものを用いなければならない。また、線の物質に対する透過力はそのエネルギーに大きく依存するため、同じ線であっても高エネルギー線と低エネルギー線とでは選択する測定器、測定方法等に相違点が多い。⁹⁰Yが放出する線の最大エネルギーは2.28MeVであり、高エネルギー線である。ここでは⁹⁰Yあるいはそれと同等のエネルギーの線測定に利用できる放射線測定器とその使用にあたっての留意点等について記述する。

なお、放射線防護機器全般にわたる測定機器の一覧としては、日本アイソトープ協会発行の放射線防護用設備・機器ガイド(2008/09版)がある。

線測定の特徴

線は放射性核種の壊変に伴って原子核から放出される高エネルギーの電子線であり、マイナスの電荷を持った荷電粒子である。線のエネルギーは核種に固有の最大エネルギー(E_{MAX})で表わされるのが一般的であるが、実際に放出される電子のエネルギーは、0から E_{MAX} までの間に広がる連続スペクトルである。このことは線のエネルギーがひろがりのない線スペクトルであることと異なり、測定上においても十分に留意しなければならないことである。すなわち、高エネルギー線といっても、低エネルギーの線成分(中には0に近いものもある)も含まれているわけであり、そのような低エネルギーのものは、測定試料自身、試料容器、測定用ジグ、測定器入射窓等による減弱が大きい。同じ試料を測定しても、試料容器を変えただけで全く違った結果となることもある。

線(荷電粒子)が原子と相互作用を起して十分なエネルギーを原子に与えると、軌道電子が原子から飛ばされて電子と陽イオン(電子を失った残りの原子)の対となり(電離)、線の軌跡に沿って多数の電子と陽イオンの対が生成される。また、原子または分子を基底状態からエネルギーの高い状態におしあげることがあり(励起)、励起された原子または分子は極めて短時間の内に基底状態に戻るが、そのとき余剰のエネルギーが光として放出される(発光)。このような荷電粒子の電離現象から生じる電子-イオン対の電荷と発光現象から生じる光が放射線検出の基本となり、それを応用したGM計数管、比例計数管、液体シンチレーション検出器、プラスチックシンチレーション検出器等が線検出器として一般的に利用されている。

線の物質との相互作用には電離、励起の他、荷電粒子が原子核のクーロン場の影響を受けると進行方向を曲げ、エネルギーを失う。失われたエネルギーは電磁波(制動放射線)として放出される。制動放射線放出によるエネルギー損失の割合は入射粒子の質量の2乗に反比例し、入射粒子のエネルギーに比例する。すなわち、⁹⁰Yのように高エネルギーの軽い粒子(電子)を放出する場合には、制動放射線放出によるエネルギー損失の寄与がかなりの割合を占めることとなる。このことは放射線検出にも利用できることであり、本来(X)線測定用にデザインされた電離箱やNaI(Tl)シンチレーション検出器等も制動放射線を測定することにより線測定にも有効な測定器となる。それでも線放出核種の線放出割合(分岐比)と比較すると線の制動放射線への変換率は低いため、検出感度が高いとは言い難いが、数十MBqの放射能を測定する場合には十分な感度を有している。すなわち電離箱は汚染検査や排水放射能濃度測定等の低放射能測定には不向きであるが、投与数量の測定等には、測定試料調整が簡単で、測定再現性が極めて安定していることからも利便性の高い測定器である。

測定器の種類と特性

⁹⁰Y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を

- 1) 施設、設備、物品等の放射性表面汚染検査
- 2) 排気、排水中の放射能濃度測定

3) 投与数量の測定

4) 標識率の測定

の場合に分類して以下に示す。

1) 放射性表面汚染検査に用いる放射線測定器

^{90}Y による放射性表面汚染の測定には、線用サーベイメータ等の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。間接測定法による測定には、GM 計数管やプラスチックシンチレーション検出器等の線用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タ計数装置等、設置形の計数装置が一般的に用いられる。

GM 計数管

GM 計数管に線が入射すると十分なガス増幅を起し、低いエネルギーの線でも大きなパルス出力を生じるため、高効率で入射粒子を計測することができる。ただし、特にサーベイメータに用いられるものは、取扱いを容易にするために端窓形計数管が用いられるが、その市販品の入射窓厚は $2 \sim 4\text{mg}/\text{cm}^2$ 程度のマイカ（雲母）であり、低エネルギー線は入射できない。

^{90}Y 等の高エネルギー線検出には優れた性能を有するが、一方、分解時間が長く（ $100 \mu\text{s}$ 程度）、計数が高くなると数え落としが無視できなくなる。分解時間が $100 \mu\text{s}$ の場合、 500cps で 5% の数え落としとなる。更に高計数領域になると計数管が窒息状態になって全く計測不能となるので注意が必要である。また充填ガスが分解するため、GM 計数管には寿命（時間ではなく、計数の総数に依存）があり、定期的なチェック等の保守に配慮が必要である。印加電圧の上げ過ぎや無意味な高計数率、長時間計測は計数管の寿命を早めるので避けるべきである。

市販の端窓形 GM 計数管には入射窓の直径が 25mm （1 インチ）のものや 50mm （2 インチ）のものがある。直接測定法の表面汚染測定には大口径の方が有利である。また、サーベイメータには専用の金属キャップを着脱することによって線兼用としたものもあるが、キャップは入射線に二次電子を生じさせるためのものであるから、線を測定する時は必ずキャップをはずさなければならない。

シンチレーション検出器

放射線からエネルギーを吸収したときに蛍光を放出する物質をシンチレータといい、 $\text{NaI}(\text{TI})$ シンチレータに代表される無機結晶シンチレータとプラスチックシンチレータや液体シンチレータ等の有機シンチレータとがある。

$\text{NaI}(\text{TI})$ シンチレーション検出器は線用スペクトロメータとして広く利用されているが、検出部がアルミニウム製の容器に収納されているため、線は入射できず、線測定には不適切である。

プラスチックシンチレータはスチレンに PPO や bis-MSB 等の蛍光体を溶かして高分子化したものであり、加工もし易く、大面積の検出器も製作可能である。元素組成が低原子番号の原子であることから線に対する感度は低く、専ら線検出用として設置形計数装置やサーベイメータに利用されている。プラスチックシンチレーション検出器のしゃ光用の保護膜は一般的に薄く作られているため、破損し易く、破損すると光が入射して偽計数の原因となるほか、ときとして検出器を破壊することにもなりかねないので、直接測定等の際の取扱いには十分な注意が必要である。

液体シンチレータはトルエン、キシレン等の有機溶媒に蛍光体、波長変換体等を溶かし込んだものである。測定試料をシンチレータに直接溶かして測定するため、放射線の自己吸収、外部吸収がほとんどなく、また 4 計測が可能である。このためトリチウムや ^{14}C からの低エネルギー線を高効率で検出できる特徴がある。測定試料の状態によるが、クエンチングと呼ばれる消光作用による計数効率の低下やケミルミネセンスと呼ばれる化学蛍光の発生による偽計数が生じることがあるので注意が必要である。本来、液体シンチレーション計数装置は他の検出器では検出が困難な低エネ

ルギー線のために開発された測定器であるが、 ^{90}Y のような高エネルギー線に対しても十分に適した測定器であり、特にクエンチングに対する影響は小さく、よほど状態の悪い試料でない限り100%に近い計数効率を得られる。

電離箱

電離箱中の気体（外気通気形とガス封入形とがある）と放射線との相互作用で生じた電子・イオン対を電流（電離電流）として計測する測定器である。このため、入射放射線の数を実測するのではなく、(X)線の照射線量や吸収線量の測定に適した測定器であり、線の放射線管理には一般的には利用されない。しかしながら、前述のごとく高エネルギーの線の場合には制動放射線を測定できるので、比較的高レベルの放射能を測定するには有効な測定器といえる。

一般的な電離箱サーベイメータは(X)線による場の空間線量を測定するためのものであり、電離箱の周囲は空気に近い原子番号の材質で適当な厚さの壁で覆われている（空気等価壁形空洞電離箱と呼ばれる）。このようなサーベイメータでは線は検出部に入射できず測定できないが、入射窓を薄くして線による $70\mu\text{m}$ 線量当量を測定できるサーベイメータも市販されている。

2) 排気・排水の放射線管理に用いる放射線測定器

2-1) 排水中の放射能濃度測定

排水中の濃度測定には排水モニタが用いられ、連続的にあるいはバッチ処理によってサンプリングされ測定される。しかしながら、多くの医療施設ではこれまで線放出核種を取り扱ってこなかったため、線用排水モニタだけを設置しているところが大半である。そのような場合には線用モニタを追加設置する必要がある。

排水モニタを新設、あるいは増設するにしても、かなりの高額費用が発生する。自動モニタリングシステムと比較して多少の手間はかかるが、廃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がある。サンプリングから測定試料作製まで、取扱いには十分注意して放射能汚染をきたさないようにしなければならないが、防疫上の管理にも留意する必要がある。

この場合の放射線測定器としては、上述の液体シンチレーション計数装置、GM計数装置、比例計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置等が利用できる。液体シンチレーション計数装置を用いる場合、シンチレータは乳化シンチレータ等の親水性の高いものを選択しなければならない。その他の測定器を利用する場合には、水試料中の線を測定することから、試料容器、試料容量、検出器との幾何学的条件（ジオメトリ）等の測定条件を特定して校正し、実際に測定するときも常にそれと同一条件で測定しなければならない。この問題を解消するために、GM計数管又はプラスチックシンチレーション検出器を用いた、排水中の放射能濃度測定専用の計測装置が開発され、市販されている。

2-2) 排気中の放射能濃度測定

排気中の濃度測定は()線ガスモニタ及び/又は線ダストモニタにより測定する。放射線測定器を用いて測定することが著しく困難な場合は計算によって求めることができるが、その場合には、使用数量、使用条件、排気能力等を確認しておかなければならない。

3) 投与数量（放射能）の測定に用いる放射線測定器

1)及び2)は放射線防護上の測定であるから、事故がない限り放射能は極めて低い。これに対して投与数量等を対象とする放射能は 100MBq を超えるものであり、同じ線測定であっても、使用する測定器は異なる。また、放射線防護における測定では、濃度限度を超えていないことを確認することが目的であるように、それほど高い測定精度は求められないのに対して投与数量の測定には、ある程度の測定精度が要求される。このため、GM計数装置、比例計数装置、プラスチックシンチレーション計数装置は原則的に不向きである。 ^{90}Y の線を直接測定する液体シンチレーション計数装置と、二次的に発生する制動放射線を測定する井戸形電離箱（放射能キャリブレータ）及び NaI(Tl) シンチレー

シオン計数装置が有効であり、以下にその概要を説明する。

液体シンチレーション計数装置

液体シンチレーション検出器の基本原理は、1) で述べたとおりである。4) 計測のため計数効率が高く、測定試料中の放射能は数 kBq 以下にしなければならない。そのため、投与する放射能を測定するには 1/1,000 ~ 1/10,000 に希釈しなければならない。これほど高い希釈率での希釈操作では均質に希釈することに注意を要し、1 回希釈では難しく、2 回希釈が必要なこともある。前述の如く、高エネルギー線のクエンチングに対する影響は低いため、クエンチング補正に起因する不確かさよりも、むしろ希釈による不確かさの方が大きくなることもある。希釈倍率を決定するには、採取原液と希釈溶媒の数量を容量 (mL) 又は重量 (g) で測定する方法があるが、天秤で重量を秤る方が高い精度が得られる。

クエンチング補正は、外部線源照射法、効率トレーサ法等を用いる。⁹⁰Y のように高エネルギー線の場合には、クエンチングがそれほど大きくなければ 100% 近い計数効率を得られる。

井戸形電離箱 (放射能キャリブレーション)

高エネルギー線が二次的に発生する制動放射線を測定することにより、(X) 線測定用に開発された井戸形電離箱を用いて投与量を測定する。井戸形電離箱は放射能キャリブレーション等の名称で SPECT 核種の放射能測定用に医療施設でも広く利用されている。

制動放射線は線と異なり連続スペクトルであり、低エネルギー成分も含まれるため放射能を定量するためには、測定容器、試料容量、測定ジグ、幾何学的条件 (ジオメトリ) 等の測定条件を常に一定に保たなければならない。また、測定器の井戸形内壁の材質、厚さも影響するので、現在医療施設で広範に使われている放射能キャリブレーションと呼ばれるものは測定可能であるが、それ以外のものはメーカー等に測定の可否を問い合わせる必要がある。

この方法の最大の短所は、試料中に線放出核種が不純物として含まれる場合である。測定対象とする線から制動放射線への変換率は不純物の線放出率 (分岐比) と比較して桁違いに低いいため、放射性不純核種の混入率が低くてもそれによる電離電流寄与は多大なものになってしまう。線不純核種の混入率を正確に測定して、その電離電流値への寄与を適切に補正しなければならない。一般の井戸形電離箱で定量可能な線放出核種の混入率は放射能比で 0.1% 以下が目安である。それを超えると補正による不確かさが大きなものになってしまう。

このような測定上の注意点を十分に心がければ、井戸形電離箱は SPECT 核種測定に用いられている汎用性の高い測定器であるし、測定の再現性 (安定性) は極めて高いものである。

NaI (TI) シンチレーション計数装置

二次的に発生する制動放射線を測定するため、井戸形電離箱と同様に測定条件を常に一定に保たなければならないが、線放出核種からの制動放射線を測定する専用の計測システムも市販されている。電離箱と違い、NaI (TI) シンチレーション検出器がエネルギー spektrometer であることに注意しなければならない。単に測定ジオメトリだけでなく、電子回路上の条件にも注意が必要であり、計数領域が校正時と一致していなければならない。そのためには測定の都度、適切な放射線源等を用いてエネルギー校正を確認しなければならない。

4) 標識率の測定

⁹⁰Y 標識抗体は医療現場において標識調製後に投与されるので、抗体に結合しなかった ⁹⁰Y を TLC で分離操作後、TLC ストリップを 2 つに切断し、各々の放射能を測定する。抗体に結合した ⁹⁰Y 放射能の全放射能に対する割合 (標識率) を算出し、標識率が規格に適合していることを確認した上で使用することにより、有効かつ安全な投与が可能になる。

この場合に用いる放射線測定器としては、NaI (TI) シンチレーション計数装置、プラスチック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等がある。TLC ストリップに滴下できる放射能は最大でも 500kBq 程度であり、低放射能測定になることから、井戸形電離箱は不向きである。どの測定器を用いる場合でも常に同じ条件で測定することが必要であるが、特に NaI (TI) シンチレーション計数装置を用いる場合には、二次的に発生する制動放射線を測定するため、エネルギー校正は測定の

都度確認しなければならない。また、ウエルカウンタのような井戸形の計数装置は計数効率が高く、数え落としが発生する場合があるので、適切に希釈された試料を用いる。一般的に使用されているウエルカウンタを用いる場合には、標識調製液を生理食塩液で 10～100 倍程度に希釈する必要がある。

標識率を精度高く求めるには、放射能溶液を段階的に正確に希釈した試料を測定し、放射能数量と計数値の直線性を確認しておく方法がある。標識率は、二分割した TLC ストリップを同一条件で測定した計数値の比から計算されるので、二分割した TLC ストリップの両方の計数値が直線性を示す範囲内で収まるように、標識調製液の希釈倍数を設定しなければならない。

プラスチックシンチレーション計数装置や液体シンチレーション計数装置を用いる場合は、線を直接測定するのでより高い希釈倍数が必要になるが、一般的に使用されている測定器を用いる場合には、100 倍程度までの希釈で計測可能である。

^{90}Y 標識抗体による治療が実施されるには、事前に ^{111}In 標識抗体を投与してシンチグラムを得ることが必要になり、 ^{90}Y 標識抗体の場合と同様に ^{111}In 標識抗体調製液の標識率を測定し、標識率が規格に適合していることを確認する必要がある。この場合に用いる放射線測定器としては、ウエルカウンタが適当である。TLC ストリップに滴下できる放射能は最大でも 50kBq 程度であり、低放射能測定になることから、井戸形電離箱は不向きである。ウエルカウンタを用いて適切な計数領域を設定した場合、試料の希釈は 10 倍程度が適当である。

イットリウム - 90 放射線測定器

放射性表面汚染検査に用いる放射線測定器

直接測定法(サーベイメータ使用)					間接測定法(スミア法)			
GM 計数管式			シンチレータ式		電離箱式	サーベイメータ	シンチレータ式	
線用	線用	() 兼用	プラスチックシンチレータ	Nal(Tl)シンチレータ		() 兼用	プラスチックシンチレータ	液体シンチレータ
×				×	×			

排気・排水の放射線管理に用いる放射線測定器

排水の測定					排気の測定		
連続測定		適宜測定			連続測定		
線用水モニタ	線用水モニタ	GM 計数装置	プラスチック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	ガスモニタ		ダストモニタ
					()線用	線用	線用
×						×	

投与数量(放射能)の測定に用いる放射線測定器

線測定装置				制動放射線測定	
液体シンチレーション計数装置	GM 計数装置	比例計数装置	プラスチックシンチレーション計数装置	Nal(Tl)シンチレーション計数装置	ウエル型電離箱計数装置
	×	×	×		

標識率の測定に用いる放射線測定器

線測定装置				制動放射線測定	
液体シンチレーション計数装置	GM 計数装置	比例計数装置	プラスチックシンチレーション計数装置	ウエル型 Nal(Tl)シンチレーション計数装置	ウエル型電離箱計数装置
					×

低放射能測定になるので、ウエル型電離箱は不向きです。

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタン治療開始に係る手続きについて

初めて本治療に用いる診療用放射性同位元素を使用開始する場合の手続き

医療法上の、「診療用放射性同位元素使用室」が必要である。新しく「診療用放射性同位元素使用室」を設置する場合、病院開設の構造設備の変更となるので、あらかじめ、変更申請をする必要がある。

例として、医療機関で初めて「診療用放射性同位元素使用室」を設置する場合に必要な手続きの概略を医療法、労働安全衛生法について示す。

(手続き関係)

医療法

診療用放射性同位元素使用届(医療法第 15 条第 3 項、医療法施行規則第 24 条(8)、第 28 条)

- 都道府県知事へあらかじめ届出る(所轄の保健所が窓口)

病院・診療所開設許可事項

- 都道府県知事への変更許可申請(医療法第 7 条第 2 項、医療法施行規則第 1 条第 14 項)

労働安全衛生法

- 機械等設置届(添付書類:放射線装置室等適用書、管理区域の図面)
- 労働基準監督署へ工事開始の 30 日前までに届出る

人事院規則 10 5

- 上記と同様の手続きが必要

(医療法で必要な施設)

- 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)、貯蔵施設(同 30 条の 9)、排気設備(同 30 条の 11)

消防法関係

- 放射性同位元素を貯蔵したり取扱おうとしたりする場合、あらかじめ最寄りの消防署長へ届出る。具体的には各都道府県の火災予防条例にあたること

核医学検査を施行している施設が新たに本治療を開始する際の手続き

使用を届出ている診療用放射性同位元素に ^{90}Y を追加する場合、全核種を合算した「排水に係る放射性同位元素の濃度計算書」を作成して、水中の濃度限度基準(医療法施行規則第 30 条の 11 第 1 項第 2 号イ)を満たすことを確認する。ないしは、排水設備を改造や増設の対策を講じた上で使用核種の追加届出があらかじめ必要である。(医療法第 15 条、医療法施行規則第 24 条(10)、同 29 条第 2 項)。

^{90}Y の半減期は比較的短い(半減期:2.7 日)ので、 ^{90}Y の使用を追加することによる既存の排水設備での医療法施行規則第 30 条の 11 第 1 項第 2 号イの規定に適合することが出来なくなる可能性は少ない。しかし担当保健所に提出済みの現行「診療用放射性同位元素備付届」に添付した「排水に係る放射性同位元素の濃度計算書」から、現在の使用を届出ている放射性医薬品に ^{90}Y の使用を追加した場合、規定に適合するかを事前に確認する。計算の結果不適合となった場合は、使用を届出ている他の放射性医薬品も含めて 1 日最大使用予定数量・3 月間使用予定数量の見直しを行うか、排水設備を改造・増設といった対策を講ずる必要がある。

使用を届出ている診療用放射性同位元素に ^{111}In を追加、増量する場合、使用場所の制限等を定めた医療法施行規則(診療用放射性同位元素使用室:第 30 条の 8 第 3 号、貯蔵施設:第 30 条の 9 第 2 号第 8 号、廃棄施設:第 30 条の 11 第 1 号第 2 号イ)を満たすことを遮へい計算書により確認する。ないしは、設備の改造や増設の対策を講じた上で使用核種の追加変更届出があらかじめ必要である。(医療法第 15 条、医療法施行規則第 24 条(10)、同 29 条第 2 項)。計算の結果不適合となった場合は、使用を届出ている他の放射性医薬品も含めて 1 日最大使用予定数量・3 月間使用予定数量の見直しを行うか、設備を改造・増設といった対策を講ずる必要がある。

使用場所の制限等：医療法施行規則ならびに医薬発第 188 号

医療法施行規則

(診療用放射性同位元素使用室)

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ること。
- (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、くぼみ及び仕上げ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。
- (9) 準備室には、洗浄設備を設ける。
- (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。

【関係通知 医療法施行規則の一部を改正する省令の施行 平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号】

第二個別事項(三) エックス線診療室等の構造設備に関する事項 6 診療用放射性同位元素使用室(第 30 条の 8)

- (1) 第 1 号の規定は、従前通り、診療用放射性同位元素が火災に際して近隣を汚染することの可能性にかんがみ、防火上の安全を図るために設けられたものであること。
- (2) 第 2 号については、準備室(小分け、分注、調剤等を行う室をいう。)と診療を行う室の画壁は、準備室の診療用放射性同位元素によって汚染された空気、水等による診療を行う室の汚染を防ぐためのものであること。
- (3) 第 3 号の区画等の外側における放射線の量の測定に当たっては、1 週間等の一定期間における積算線量を測定することが望ましいが、これが困難な場合には、使用実態を考慮し、通常の使用量による 1 時間当たりの線量率を測定し、1 週間当たりの時間(40 時間)を乗じて算出して差し支えないこと。なお、核医学撮像装置に装備する吸収補正用線源として診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具を使用する場合における線量率の測定に当たっては、通常の使用状態における場所に吸収補正用線源が存在するものとして行うこと。
- (4) 第 10 号の規定は、準備室に設けられている洗浄設備について、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水等を安全に廃棄するために排水施設に連結すべきことであること。

- (5) 第 11 号の規定は、フード、グローブボックス等の装置の設置を義務付けたものではないが、これを設けた場合は排気設備に連結すべきであること。
- (6) 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(準備室を含む)の汚染状況を確認すること。

医療法施行規則

(貯蔵施設)

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、又は停在することのない場所である場合は、この限りではない。
- (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、この限りではない。
- (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の容器に入れて貯蔵する場合は、この限りではない。
- (5) 人が常時出入する出入口は、1 箇所とすること。
- (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は、この限りではない。
 - 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するための設備又は器具を設けること。

【関係通知医療法施行規則の一部を改正する省令の施行 平成13年3月12日医薬発第188号】

第二個別事項（三）エックス線診療室等の構造設備に関する事項 7 貯蔵施設（第30条の9）

- (1) 第1号の規定は、貯蔵施設の基準として、貯蔵室又は貯蔵箱を設けることを定めたものであること。
- (2) 第3号については、特定防火設備に該当する防火戸（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いう。）を設けることとされたこと。
- (3) 第6号及び第7号の規定は、貯蔵室又は貯蔵箱等に適用されるものであること。
- (4) 第8号に規定する、「次に定めるところに適合する貯蔵容器を備えること」とは、貯蔵施設として貯蔵室又は貯蔵箱を設けた場合の基準を定めたものであること。この場合における1時間当たりの線量率は、使用状態を考慮し、通常貯蔵する量において測定すること。なお、ただし書の「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」とは、体内に挿入して治療を行うため又は吸収補正用線源として用いられる診療用放射線照射装置の使用実態に鑑み、「診療用放射線照射装置」が追加されたこと。
- (5) 第8号二の規定において、「貯蔵する診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具に装備する」とされたことは、体内に挿入して治療を行うために用いられる診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具及び吸収補正用線源として用いられる診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射装置を貯蔵する場合に適用されること。

医療法施行規則

（廃棄施設）

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なければならない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、この限りではない。
- (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閉口部は、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
 - 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。
 - 排気設備に連結された構造であること。
 - 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
 - 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、くぼみ及び仕上げ材の目地等のすきまの少ない構造であること。
 - 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。
 - 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。
 - 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。）

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。

当該汚染検査室の内部の壁、床その他の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 及び に掲げる要件を満たしていること。

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。

の洗浄設備の排水管が排水設備に連結していること。

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に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) 陽電子断層撮影診療用放射性同位元素(厚生労働大臣の定める種類ごとにその 1 日最大使用数量が厚生労働大臣の定める数量以下であるものに限る。以下この号において同じ。)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を保管廃棄する場合には、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以外の物が混入し、又は付着しないように封及び表示をし、当該陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の原子の数が一を下回ることが確実な期間として厚生労働大臣が定める期間を超えて管理区域内において行うこと。

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廃棄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。

【関係通知 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】

第二個別事項（三）エックス線診療室等の構造設備に関する事項 9 廃棄施設（第 30 条の 11）

- (1) 第 1 項第 1 号については、従前通り、他の使用室等と同様にその外側における放射線の量は、1 週間当たりの実効線量によること。また、排液処理槽、保管廃棄設備等の継続的に放射線を放出するものについては、その防護について留意されたい。
- (2) 患者の排泄物及び汚染物を洗浄した水等については、その放射性同位元素の濃度が別表第 3 又は別表第 4 に定める濃度を超える場合は本条の適用を受けるものであり、排水設備により廃棄することとされたい。なお、診療用放射性同位元素を投与された患者に伴う固体状の汚染物については、適切な放射線測定器を用いて測定することにより、放射線管理に関する適切な取り扱いを行うこと。
- (3) 第 1 項第 2 号イ及び同項第 3 号イの規定に基づき、排水監視設備又は排気監視設備を設けて排水中又は排気中の放射性同位元素の濃度を監視すること。また、これらの濃度を限度値以下とする能力を有する排水設備又は排気設備を廃棄施設とすること。なお、排水監視設備及び排気監視設備において測定された濃度は、第 30 条の 23 の規定により記載し、帳簿を保存することとされたいこと。
- (4) 第 2 項の規定は、第 1 項第 2 号イ及び同項第 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当該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は第 1 項第 2 号イ及び同項第 3 号イの規定を適用しないこととされたものであるが、承認は厚生労働大臣が個別に行うものであるので、病院又は診療所の開設許可申請又は施設設備の使用許可申請に当たり、本項の規定に該当する排水設備又は排気設備がある場合には、許可申請者に対して、あらかじめ厚生労働大臣から当該能力の承認を受けることとされたいこと。

医療法施行規則

(放射線治療病室)

第 30 条の 12 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により治療を受けている患者を入院させる病室（以下「放射線治療病室」という。）の構造設備の基準は、次のとおりとする。

- (1) 画壁等の外側の実効線量が 1 週間につき 1 ミリシーベルト以下になるように画壁等その他必要なしゃへい物を設けること。ただし、その外側が、人が通行し、若しくは滞在することのない場所であるか又は放射線治療病室である画壁等については、この限りでない。
- (2) 放射線治療病室である旨を示す標識を付すること。
- (3) 第 30 条の 8 第 6 号から第 8 号までに定めるところに適合すること。ただし、第 30 条の 8 第 8 号の規定は、診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具により治療を受けている患者のみを入院させる放射線治療病室については、適用しない。

【関係通知 医療法施行規則の一部を改正する省令の施行 平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号】

第二個別事項（三）エックス線診療室等の構造設備に関する事項 10 放射線治療病室（第 30 条の 12）

- (1) 本条において、従前は、「診療用放射線照射器具又は診療用放射性同位元素により治療を受けている」とされていたが、今回の改正により、「診療用放射線照射装置、診療用放射線照射器具又は診療用放射性同位元素により治療を受けている」とされたこと。

この場合における「治療を受けている」とは、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へ挿入又は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をいうこと。

なお、この場合であっても、診療用放射線照射装置及び診療用放射線照射器具の使用に当たっては、防止法の適用を受けることに留意されたい。

- (2) 第 1 号の画壁等の防護については、使用実態を考慮し、通常の診療に用いる放射線の量において、患者の数及び患者の病床から画壁までの距離を考慮して測定すること。

なお、第 1 号ただし書により放射線治療病室相互の画壁等については、本号に規定するしゃへいを必要とされないこととされているが、この場合にあっても隣室の患者が不必要な放射線に被ばくすることのないよう適切な防護措置を講ずることとされたい。

また、2 人以上を入院させる病室についても、各患者の間に適切なしゃへい物を設け、又は、適当な距離をとる等患者が不必要な放射線に被ばくすることのないこととされたい。

- (3) 第 3 号において、今回の改正により、「ただし、第 30 条の 8 第 8 号の規定は、診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具により治療を受けている患者のみを入院させる放射線治療病室については、適用しない」が追加されたこと。

この場合において、体内に挿入して治療を行うために用いられる診療用放射線照射装置又は診療用放射線照射器具の放置等の発見を容易にするための措置として、これ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のみで治療されている患者を入院させる放射線治療病室であっても、内部の壁、床等について、第 30 条の 8 第 6 号及び同条第 7 号の規定を適用すること。

なお、当該患者のみを入院させる放射線治療病室にあつては、放射性同位元素により汚染されるおそれがないので、第 30 条の 8 第 8 号の適用を除外するものであること。

- (4) 第 3 号の規定は、従前通り、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放射線治療病室における当該患者の嘔吐物、排せつ物等による放射性同位元素による汚染の除去を容易にするために設けられたものであること。

放射線障害が発生するおそれのある場所の測定：医療法施行規則ならびに医薬発第 188 号

医療法施行規則

(放射線障害が発生するおそれのある場所の測定)

第 30 条の 22 病院又は診療所の管理者は、放射線障害の発生するおそれのある場所について、診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後には 1 月を超えない期間ごとに 1 回（第 1 号に掲げる測定にあつては 6 月を超えない期間ごとに 1 回、第 2 号に掲げる測定にあつては排水し、又は排気する都度（連続して排水し、又は排気する場合は、連続して））放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存しなければならない。

- (1) エックス線装置、診療用高エネルギー放射線発生装置、診療用放射線照射装置又は放射性同位元素装備診療機器を固定して取り扱う場合であつて、取扱いの方法及びしゃへい壁その他しゃへい物の位置が一定している場合におけるエックス線診療室、診療用高エネルギー放射線発生装置使用室、診療用放射線照射装置使用室、放射性同位元素装備診療機器使用室、管理区域の境界、病院又は診療所内の人が居住する区域及び病院又は診療所の敷地の境界における放射線の量の測定
 - (2) 排水設備の排水口、排気設備の排気口、排水監視設備のある場所及び排気監視設備のある場所における放射性同位元素による汚染の状況の測定
- 2 前項の規定による放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、次の各号に定めるところにより行う。
- (1) 放射線の量の測定は、1 センチメートル線量当量率又は 1 センチメートル線量当量について行うこと。ただし、70 マイクロメートル線量当量率が 1 センチメートル線量当量率又は 1 センチメートル線量当量の 10 倍を超えるおそれのある場所においては、70 マイクロメートル線量当量率について行うこと。
 - (2) 放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、これらを測定するために最も適した位置において、放射線測定器を用いて行うこと。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。
 - (3) 前 2 号の測定は、次の表の左欄に掲げる項目に応じてそれぞれ同表の右欄に掲げる場所について行うこと。

項 目	場 所
放射線の量	イ エックス線診療室、診療用高エネルギー放射線発生装置使用室、診療用放射線照射装置使用室、診療用放射線照射器具使用室、放射性同位元素装備診療機器使用室、診療用放射性同位元素使用室及び陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室 ロ 貯蔵施設 ハ 廃棄施設 ニ 放射線治療病室 ホ 管理区域の境界 ヘ 病院又は診療所内の人が居住する区域 ト 病院又は診療所の敷地の境界
放射性同位元素による汚染の状況	イ 診療用放射性同位元素使用室及び陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室 ロ 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放射線治療病室 ハ 排水設備の排水口 ニ 排気設備の排気口 ホ 排水監視設備のある場所 ヘ 排気監視設備のある場所 チ 管理区域の境界

【関係通知 医療法施行規則の一部を改正する省令の施行 平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号】

第二 個別事項 (四) 管理義務に関する事項

10 放射線障害が発生するおそれのある場所の測定(第 30 条の 22)

- (1) 第 2 項第 1 号で規定する放射線の量の測定については、今回の改正により、「1 センチメートル線量当量率又は 1 センチメートル線量当量について行うこと。ただし、70 マイクロメートル線量当量率が 1 センチメートル線量当量率の 10 倍を超えるおそれのある場所においては、70 マイクロメートル線量当量率について行うこと」と規定し、3 ミリメートル線量当量率を測定する義務を課さないこととしたこと。なお、この場合において、管理区域の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、場所に係る測定に適した積算型の放射線測定器で測定を行う場合が想定されるため、場所に係る測定の項目に 1 センチメートル線量当量が追加されたこと。この場合において、1 時間当たりの線量率を測定した場合の線量は、使用実態を考慮し、8 時間/日、40 時間/週、500 時間/3 月とし、算定して差し支えないものとする。また、1 週間又は 1 月間等の一定期間における積算線量を測定した場合は、3 月間当たりの線量は、1 週間の積算線量の 13 倍、1 月間の積算線量の 3 倍とすること。
- (2) 同項第 2 号の放射線の量及び放射性同位元素による汚染の測定について「最も適した位置において」とは、通常使用する頻度の最も高い場所及び位置において、適切な方法により測定を行うという趣旨であること。また、「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。

排気・排水中の濃度限度等：医療法施行規則ならびに医薬発第 188 号

医療法施行規則

濃度限度等

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。

- (1) 放射性同位元素の種類（別表第 3 に掲げるものをいう。次号及び第 3 号において同じ。）が明らかで、かつ、1 種類である場合にあっては、別表第 3 の第一欄に掲げる放射性同位元素の種類に応じて、排液中又は排水中の濃度については第三欄、排気中又は空気中の濃度については第四欄に掲げる濃度
- (2) 放射性同位元素の種類が明らかで、かつ、排液中若しくは排水中又は排気中若しくは空気中にそれぞれ 2 種類以上の放射性同位元素がある場合にあっては、それらの放射性同位元素の濃度のそれぞれの放射性同位元素についての前号の濃度に対する割合の和が 1 となるようなそれらの放射性同位元素の濃度
- (3) 放射性同位元素の種類が明らかでない場合にあっては、別表第 3 の第三欄又は第四欄に掲げる排液中若しくは排水中の濃度又は排気中若しくは空気中の濃度（それぞれ当該排液中若しくは排水中又は排気中若しくは空気中に含まれていないことが明らかである放射性物質の種類に係るものを除く。）のうち、最も低いもの
- (4) 放射性同位元素の種類が明らかで、かつ、当該放射性同位元素の種類が別表第 3 に掲げられていない場合にあっては、別表第 4 の第一欄に掲げる放射性同位元素の区分に応じて排液中又は排水中の濃度については第三欄、排気中又は空気中の濃度については第四欄に掲げる濃度

2 第 30 条の 11 第 1 項第 3 号ロ及び第 30 条の 18 第 1 項第 4 号に規定する空気中の放射性同位元素の濃度限度は、1 週間についての平均濃度が次に掲げる濃度とする。

- (1) 放射性同位元素の種類（別表第 3 に掲げるものをいう。次号及び第 3 号において同じ。）が明らかで、かつ、1 種類である場合にあっては、別表第 3 の第一欄に掲げる放射性同位元素の種類に応じて、第二欄に掲げる濃度
- (2) 放射性同位元素の種類が明らかで、かつ、空気中に 2 種類以上の放射性同位元素がある場合にあっては、それらの放射性同位元素の濃度のそれぞれの放射性同位元素についての前号の濃度に対する割合の和が 1 となるようなそれらの放射性同位元素の濃度
- (3) 放射性同位元素の種類が明らかでない場合にあっては、別表第 3 の第二欄に掲げる濃度（当該空気中に含まれていないことが明らかである放射性物質の種類に係るものを除く。）のうち、最も低いもの
- (4) 放射性同位元素の種類が明らかで、かつ、当該放射性同位元素の種類が別表第 3 に掲げられていない場合にあっては、別表第 4 の第 1 欄に掲げる放射性同位元素の区分に応じてそれぞれ第二欄に掲げる濃度

- 3 管理区域に係る外部放射線の線量、空気中の放射性同位元素の濃度及び放射性同位元素によって汚染される物の表面の放射性同位元素の密度は、次のとおりとする。
 - (1) 外部放射線の線量については、実効線量が3月間につき1.3ミリシーベルト
 - (2) 空気中の放射性同位元素の濃度については、3月間についての平均濃度が前項に規定する濃度の10分の1
 - (3) 放射性同位元素によって汚染される物の表面の放射性同位元素の密度については、第6項に規定する密度の10分の1
 - (4) 第1号及び第2号の規定にかかわらず、外部放射線に被ばくするおそれがあり、かつ、空気中の放射性同位元素を吸入摂取するおそれがあるときは、実効線量の第1号に規定する線量に対する割合と空気中の放射性同位元素の濃度の第2号に規定する濃度に対する割合の和が1となるような実効線量及び空気中の放射性同位元素の濃度
- 4 第30条の17に規定する線量限度は、実効線量が3月間につき250マイクロシーベルトとする。
- 5 第1項及び前項の規定については、同時に外部放射線に被ばくするおそれがあり、又は空気中の放射性同位元素を吸入摂取し若しくは水中の放射性同位元素を経口摂取するおそれがあるときは、それぞれの濃度限度又は線量限度に対する割合の和が1となるようなその空気中若しくは水中の濃度又は線量をもって、その濃度限度又は線量限度とする。
- 6 第30条の18第1項第5号並びに第30条の20第1項第2号及び第3号に規定する表面密度限度は、別表第5の左欄に掲げる区分に応じてそれぞれ同表の右欄に掲げる密度とする。

【関係通知医療法施行規則の一部を改正する省令の施行 平成13年3月12日医薬発第188号】

第二 個別事項 (六) 線量等の算定等

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

測定器の外観により破損等を確認すること。

電池の消耗をチェックすること。

ゼロ調整、時定数の切替及び感度切替等を行って、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。
- (ウ) 測定に際し、従前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。
- (エ) 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) 線量の算定に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、これ以外であっても、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、学会誌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。

2 放射線取扱施設等及び管理区域の境界における線量等の算定

- (1) 線量の算定に当たっては、放射線診療装置等の使用状態に従い、使用時、保管時又は使用時及び保管時の合計の線量を計算すること。また、内部被ばくがある場合は、その数値を加算すること。新たに放射線診療装置等を備えようとする場合は、従前通り推定によること。なお、使用時及び保管時の線量の算定は以下のように行うこと。

- (ア) 使用時における線量は、次のように算出すること。

第 30 条の 23 の規定により記帳されている放射線取扱施設にあっては、記帳された 1 週間当たりの延べ使用時間数に線量率を乗じて算出すること。また、当該施設に係る管理区域にあっては 3 月間当たりの延べ使用時間数に線量率を乗じて算出すること。なお、計算に用いる時間数は、時間数を定めて届出する場合はその時間数とし、それを定めない場合は、年間の実労働時間を考慮した 500 時間（以上）/3 月間（40 時間（以上）/1 週間）とすること。また、1 週間当たりで示されている時間数を 3 月間当たりに換算する場合は、13 倍するものとする。

エックス線装置にあっては、装置ごとの 3 月間当たりの延べ実効稼働負荷を定めて届出する場合はその値を用い、その値を定めず届出する場合であって次表の左欄に掲げるエックス線装置の種類に応じて右欄に掲げる 3 月間の実効稼働負荷未満である場合は、この数値を用いて計算すること。

エックス線装置	3 月間の実効稼動負荷 (ミリアンペア秒)
骨、胸部、腹部撮影用、 胸部集検用間接撮影	4×10^4
消化器系透視用	3×10^5
血管系透視用	2×10^6
CT 撮影用	5×10^6
口内法撮影用	7×10^3
歯科用パノラマ断層撮影	7×10^2

診療用放射性同位元素使用室に係る管理区域にあっては、3 月間の最大使用予定数量を使用するものとして算出すること。

複数の放射線取扱施設に係る管理区域にあっては、各施設の 3 月間当たりで算出した線量の和とすること。

(イ) 保管時における線量などの評価は、次のように算出すること。

3 月間当たりの保管時間数は、保管時間数を定めて届出する場合はその時間数とし、定めていない場合は、年間の実労働時間を考慮した時間数から使用時間数を減じたものとする。

複数の放射線取扱施設に係る管理区域にあっては、各施設の保管時間数に当該施設の線量率を乗じて算出した線量を合計すること。

(2) 線量の算定評価は、告示第 398 号を参考にされたい。

3 病院又は診療所の敷地の境界等における線量の算定

線量の算定に当たっては、従前のとおり病院等の敷地の境界等における 3 月間当たりの全ての放射線診療装置等の使用時及び保管時の線量の合計するものとする。この場合の 3 月間とは、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 月間とすること。なお、算定に当たって用いる 3 月間の保管時間数は、時間数を定めて届出する場合はその時間数とし、それを定めず届出する場合は、2,184 時間から使用時間数を減じたものとする。

4 排水・排気等に係る放射性同位元素の濃度の算定

(1) 第 30 条の 11 第 1 項第 3 号口、第 30 条の 18 第 1 項第 4 号及び第 30 条の 22 第 2 項第 2 号の規定に基づく、人が常時立ち入る場所の空气中放射性同位元素の濃度の算定に当たっては、次式により、核種ごとに 1 週間の平均濃度を求め、次に当該平均濃度を規則別表第 3 の第 2 欄に示す濃度限度^{注 1)}で除して核種ごとの割合を求め、これらの割合の和を算出すること。

(1 週間の平均濃度)

$$\begin{aligned} & (1 \text{ 日の最大使用予定数量}) \times (1 \text{ 週間当たりの使用日数})^{\text{注2)}} \times (\text{飛散率})^{\text{注3)}} \times (\text{従事係数})^{\text{注4)}} \\ = & \\ & (1 \text{ 週間の総排気量}) \end{aligned}$$

- (2) 第 30 条の 11 第 1 項第 2 号イ及び第 30 条の 22 第 2 項第 2 号の規定に基づく、排水に係る放射性同位元素の濃度の算定に当たっては、次式により、核種ごとの 3 月間の平均濃度を求め、次に当該濃度を規則別表第 3 の第 3 欄に示す濃度限度^{注1)}で除して核種ごとの割合を求め、これらの割合の和を算出すること。なお、この割合が 1 を超える場合にあっては、従前通り希釈槽の希釈能力を考慮しつつ、最高 10 倍の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こと。

(3 月間の平均濃度)

$$\begin{aligned} & (\text{貯留時の放射能量}) \\ = & \\ & (\text{貯留槽 1 基の貯留量}) \\ & (1 \text{ 日の最大使用予定数量}) \times (\text{混入率})^{\text{注5)}} \times [(1 - \exp(-\lambda t_1)) / \lambda] \times \exp(-\lambda t_2) \\ = & \\ & (\text{貯留槽 1 基の貯留量}) \end{aligned}$$

λ : 核種の崩壊定数(/日) (= 0.693 / T)

T : 核種の物理的半減期(日)

t_1 : (貯留槽 1 基の満水期間当たりの 1 日の最大使用予定数量の使用日数)(日)

なお、 t_1 は次式により求め、小数点以下を切り上げた値とする。

$$t_1 = \frac{(\text{3 月間の最大使用予定数量}) \div (\text{1 日の最大使用予定数量})}{91 (\text{日}) \div (\text{貯留槽 1 基の満水日数 (日)})}$$

t_2 : 放置期間(日)

- (3) 第 30 条の 11 第 1 項第 3 号イ及び第 30 条の 22 第 2 項第 2 号の規定に基づく、排気に係る放射性同位元素の濃度の算定に当たっては、次式により、核種ごとに 3 月間の平均濃度を求め、次に当該平均濃度を規則別表第 3 の第 1 欄に掲げる核種について第 4 欄に示す濃度限度^{注1)}で除して核種ごとの割合を求め、これらの割合の和を算出すること。

(3 月間の平均濃度)

$$= \frac{(\text{3 月間の最大使用予定数量}) \times (\text{飛散率})^{\text{注3)}} \times (\text{透過率})^{\text{注3)}}}{(\text{3 月間の総排気量})^{\text{注6)}}$$

- 注1) 同一核種につき化学形が不明な場合にあっては、規則別表第 3 の第 1 欄により使用核種中最も厳しい値となる化学形等の濃度限度を用いること。ただし、薬事法に基づいて承認されている放射性医薬品についての空気、排水及び排気濃度の算定に当たっては、当該医薬品核種の化学形の濃度限度を用いても差し支えないこと。
- 注2) 診療用放射性同位元素使用室においては、1 週間当たりの使用日数とすること。ただし、放射線治療病室については、使用条件が注 4) の場合にあっては、1 週間の使用日数に 1 日が適用できること。
- 注3) 飛散率及び透過率は、原則として従前通り次のとおりとする。ただし、使用する核種、化学形及びその物質の物性等に関し明確な根拠資料等を有している場合には、個別の飛散率又は透過率を用いてもよいこと。

第 30 条の 11 第 1 項第 3 号の口及び第 30 条の 18 第 1 項第 4 号に定める場所における飛散率

気体(ガストラップ装置を使用する場合)	10^{-1}
気体(上記以外のとき)	1
液体又は固体	10^{-3}

排気口においてフィルターを用いるときの透過率

- HEPA フィルター

気体(含ヨウ素)	1
液体又は固体	10^{-2}
- チャコールフィルター

ヨウ素	10^{-1} (厚さ 5cm)
	2×10^{-1} (厚さ 2.5cm 以上 5cm 未満)

注4) 従事係数は次のとおりとすること。

放射線治療病室以外の診療用放射性同位元素使用室等における空気中の濃度の算定に当たっては 1 を適用すること。

診療用放射性同位元素で治療する患者を入院させる放射線治療病室の空気中濃度の算定に当たって従事係数を考慮する場合は、次の使用条件とすること。

- 放射線治療病室の入院患者は、1 週間当たり 1 室 1 名。
- 放射線治療病室の 1 週間の総排気量は、排気設備の 1 日当たりの稼働時間は 24 時間と

し、次の式により求めること。

1 週間の総排気量 = 1 時間当たりの排気量 × 24 時間 × 放射線治療病室における患者の入院日数

- 従事係数（放射線治療病室における患者 1 人当たりの入院日数における放射線診療従事者等の従事時間）= 1 週間の最大従事時間 / (8 時間 × 患者の入院日数)

なお、放射線治療病室が複数あって、同一放射線診療従事者等が同じ期間に複数の放射線治療病室で従事する場合は、当該各治療病室における従事係数の和とすること。

- 放射線診療従事者等の内部被ばくの算定に当たっては、放射線治療病室と診療用放射性同位元素使用室のそれぞれで算出した濃度の和とすること。
- 放射線治療病室ごとに放射線診療従事者等の従事記録簿を備え、記録簿は 1 年ごとに閉鎖し、5 年間保存すること。

注5) 混入率については、原則として従前通り 10^{-2} とする。ただし、合理的な理由又は明確な証拠資料を有している場合は、資料等の根拠に基づき、これ以外の数値を用いても差し支えないものとする。

注6) 3 月間の総排気量については、放射線治療病室と診療用放射性同位元素使用室の排気系統が連結している場合、それぞれの室の 3 月間の排気量の和とすること。

医療法

(業務の委託)

第十五条の二

病院、診療所又は助産所の管理者は、病院、診療所又は助産所の業務のうち、医師若しくは歯科医師の診療若しくは助産師の業務又は患者、妊婦、産婦若しくはじょく婦の入院若しくは入所に著しい影響を与えるものとして政令で定めるものを委託しようとするときは、当該病院、診療所又は助産所の業務の種類に応じ、当該業務を適正に行う能力のある者として厚生労働省令で定める基準に適合するものに委託しなければならない。

放射性医薬品使用記録簿

病院

製品名 ⁹⁰ Yイブリツモマブチウキセタン		核種 ⁹⁰ Y
総放射能 1850MBq	濃度 185MBq/mL	容量 10mL
検定日時	有効期限 製造日から7日間	
製造(Lot)番号	会社名	

入荷日	受領者	備考 廃棄容器
保管廃棄		
放射能	担当者	
保管 廃棄日		

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

核種:

年/月/日	使用量		残量		所属	使用者	診療科	患者名	使用目的及び備考
	MBq	ml	MBq	ml					
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									

確認者

印

付録H 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する記録の見本

イットリウム-90 を投与された患者の退出に関する記録の見本

退 出 記 録 表

(平成 年度-No.)

※この帳簿は最終記載日から2年間保存すること。

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

1) イットリウム-90 投与後の退出基準 (平成 20 年 3 月 19 日 医政指発第 0 3 1 9 0 0 1 号「放射性医薬品を投与された患者の退出について」)

「イットリウム-90 を投与された患者の退出・帰宅を認める基準は以下の通りとする：1 回あたりの最大投与量が 1184MBq である患者」

2) 患者用パンフレットを用いて、イットリウム-90 を用いた治療に関する薬剤の説明 (効果、副作用を含む) 及び投与前後の注意、投与後の患者の遵守事項について説明を行った場合に、口をチェック (✓) する。

排気管理記録簿

平成 年 月 日(月 1日 ~ 月 日)

核種	3月間の実際の 使用数量 (MBq)	3月間の 総排気量(m ³)	排気中の3月間 平均濃度(Bq/cm ³)	排気中濃度限度 との比
備考				比の和 (< 1)

確認者

印

排水濃度記録簿

サンプリング及び放射能測定	試料採取測定	番号						
		排水貯留槽名(採水場所)						
		採水量						
		採水日 ¹⁾	平成	年	月	日	時	分
		採水者						
		測定日 ¹⁾	平成	年	月	日	時	分
		測定者						
	3) 試料	核種						
		化学形 ⁴⁾						
		測定試料の調整 ²⁾						
		測定試料の形状						
	測定条件・結果	測定器の試料・形式						
		計数効率(%)						
		測定時間(min)						
		検出限界計数率(cpm)						
		計数値(count)						
		バックグラウンド計数値(count)						
		正味計数値(cpm)						
		放射能濃度(Bq/cm ³)						
		濃度限度との比の合計 ⁵⁾						
記事	排水日							
	排水方法 ⁶⁾							
	排水の場所							
	排水量							
	排水操作者							
		確認者 ⁷⁾	印					

入



医政指発第0319001号
平成20年3月19日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医政局指導課長



放射性医薬品を投与された患者の退出について

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、「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)や、「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)をお示しし、適切な対応をお願いしてきたところです。

また、平成18年度厚生労働科学研究費補助金(医療安全・医療技術評価総合研究事業)においては、「医療放射線分野における法令整備等含めた管理体制に関する研究」(主任研究者:油野民雄旭川医科大学医学部教授)を実施し、新たな放射性医薬品の臨床応用に対応するための検討を行ってきたところです。

今般、放射性イットリウム-90が新医薬品として承認されたことから、当該研究を基に、「放射性イットリウム-90を投与された患者の退出に関する指針」を別添のとおりまとめましたので、これを参考とし、安全性に配慮して実施するよう、関係者への周知徹底方お願いします。

放射性イットリウム-90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、パセドウ病および甲状腺癌に対して放射性ヨウ素-131を用いる放射線治療、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が既に認められており、この度、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が認められたところである。

放射性医薬品を投与された患者が退出・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ことから、以下のとおり放射性イットリウム-90を用いた治療における退出基準等をまとめたものである。

2. 適用範囲

本指針は、医療法に基づいて放射性イットリウム-90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年間につき1ミリシーベルト、介護者については、患者およ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た（注1）。

以下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。また、退出・帰宅を認める場合には、書面および口頭で日常生活等の注意・指導を行うこととする。なお、(1)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、実効線量率定数に基づいて算定したものである。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量が表に示す放射エネルギーを超えない場合には、退出・帰宅を認める。

(2) 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・帰宅を認めることができる。

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、介護者については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。

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。

**放射性イットリウム-90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)
イットリウム-90	1184*)

*) 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) 患者が授乳中の乳幼児がいる母親である場合は、注意・指導した内容
- (3) 3.(2)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
- (4) 積算線量等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能量で判断する方法
 - 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

5. 注意事項

- (1) 退院後の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の注意及び指導を口答および書面で行うこと。
- (2) 患者が授乳中の乳幼児がいる母親である場合は、十分な説明、注意および指導を行うこと。
- (3) イットリウム-90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2)。

(注1)

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Publication60(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Publication73（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るれば、それを考慮しなければならない。

（注2）

放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等については、「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日医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）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」に注意事項として掲げられてはいないが、当該通知発出の後に作成されたものもあるため、放射性ヨウ素-131、放射性ストロンチウム-89を用いた放射線治療を実施する際には、同様に参考とされたい。

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
「医療放射線分野における法令整備等含めた管理体制に関する研究」

主任研究者： 油野民雄 旭川医科大学放射線医学教室教授

分担研究報告書

「医療機関における適切な放射線防護及び関係する制度についての研究」

課題（5）：放射性医薬品を投与された患者の退出基準

分担研究者

山口 一郎 国立保健医療科学院生活環境部 主任研究官

研究協力者

天野 昌治	日本画像医療システム工業会 (株) 島津製作所 医療機器事業部技術部
池淵 秀治	(社) 日本アイソトープ協会 医療情報室
岩永 哲雄	(社) 日本アイソトープ協会 医療情報室
大山 昇次	全国保健所技師会(東京都台東保健所)
金谷 信一	東京女子医科大学病院 核医学・PET検査室
迫 義知	大阪府健康福祉部医務・福祉指導室
高橋美保子	(社) 日本アイソトープ協会 医療情報室
中沢 敦	東京都福祉保健局医療政策部 医療安全課
中村 吉秀	(社) 日本アイソトープ協会 医薬品部
並木 宣雄	日本メジフィジックス(株)
成田 浩人	東京慈恵会医科大学附属病院放射線部
藤村 洋子	日本メジフィジックス(株)
堀越亜希子	日本メジフィジックス(株)
諸澄 邦彦	埼玉県立循環器・呼吸器病センター放射線技術部

研究要旨 ヨウ素-131（甲状腺がん及び甲状腺機能亢進症の治療）またはストロンチウム-89（悪性腫瘍の骨転移を有する患者の疼痛緩和）を投与された患者の退出については、医療法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 50 号）第 30 条の 15 の規定に基づき、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合、「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課長通知）により診療用放射性同位元素使用室または放射線治療病室からの退出・帰宅についての具体的な基準が示されている。

一方、イブリツモマブ チウキセタン（以下「ゼヴァリン」という。）による B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するアイソトープ内療法は、放射性同位元素（ ^{90}Y ）をマウス型抗 CD20 抗体に標識した薬剤を用いる放射免疫療法であり、既に欧米を含めた世界 30 カ国以上の国々で B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として販売されている。わが国においても、同疾患に対する治療薬であるゼヴァリンが希少疾病用医薬

品（平成 17 年 1 月 13 日 指定番号 176）に指定され、また、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議（平成 17 年 10 月 31 日）においても米国の臨床試験において高い有効性を示したことから、「早期に承認申請されることが望ましい」と判断されている。当該放射免疫療法は、わが国において速やかな臨床適用が望まれる一方、高放射能の放射性同位元素（ ^{90}Y ）を安全、かつ適切に取り扱う必要があり、治療を受けている患者からの放射線による診療従事者および介護者、ならびに一般公衆の安全確保が重要な課題である。

本課題においては、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するイットリウム-90（ ^{90}Y ）を用いた放射免疫療法（ ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン療法）を、わが国において導入する場合に、治療を受けている患者からの放射線による診療従事者および介護者ならびに公衆の安全確保に必要な退出基準の作成に資することを目的として検討した。

A 研究目的

厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において、米国の臨床試験で ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンが B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する高い有効性を示したことから、「早期に承認申請されることが望ましい」と判断され、わが国において速やかな臨床適用が望まれた。このため、治療を受けている患者からの放射線による、診療従事者および介護者ならびに一般公衆の安全確保のために必要な退出基準の作成に資することを目的とする。

B 研究方法

「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 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課長通知）国際原子力機関（以下「IAEA」という。）が刊行した「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための放射線防護」（1996 年）¹⁾（以下「BSS」という。）、「電離放射線に対する医療被ばくのための放射線防護」(RS-G-1.5)(2002 年)²⁾、「核医学における放射線安全基準の適用」(No.40)および国際放射線防護委員会（以下「ICRP」という。）の報告書「医学における放射線の防護と安全（Publication 73(1996)）⁵⁾（以下「Pub.73」という。）」ならびに「密封されていない放射性同位元素により治療された患者の退出（Publication 94(2004)）⁴⁾（以下「Pub.94」という。）」等の文献と資料を収集・翻訳を行い、わが国における退出基準への取り入れに関する検討を行った。

C & D 結果及び考察

^{90}Y を投与した患者の退出基準の作成にあたって、患者を介護する者、訪問者および家族等について考慮されるべき線量について以下の通りに検討した。

1. 線量限度と線量拘束値

患者からの被ばく線量は、ICRP の 1990 年勧告³⁾に示されている、公衆被ばくや診療従事者の職業被ばくについての線量限度が適用される。一方、このような線量限度の対象とされない家族、訪問者等の介護に係わる者に対して、患者の診療 1 件

当たり数 mSv が線量拘束値として適用できるとされている。この線量拘束値は、個々の人に対する関連の被ばく管理システムに相当するものであり、拘束値以下で最適化が遂行される必要がある。

一方、Pub.94⁴⁾において、直接の介護又は慰撫に関与していない訪問者や家族である小児や幼児は、一般公衆の線量限度が適用されるべきと勧告している。以上の観点から、退出基準を検討する際の線量限度と線量拘束値について詳述する。

(1) 線量限度

1990年にICRPは、線量限度と線量拘束値に関して勧告(以下「Pub.60」という。)³⁾しており、線量限度について表1に要約する。

表1 ICRP 1990 勧告に示されている線量限度^a

適用	職業	公衆
実効線量	決められた5年間の平均が20mSv/年 ^b	1年間に1mSv ^c
年の等価線量		
眼の水晶体	150mSv	15mSv
皮膚 ^d	500mSv	50mSv
手及び足	500mSv	

国際放射線防護委員会 Pub.60³⁾

- ^a 線量限度は、指定された期間に外部被ばくからの当該線量及び同じ期間の摂取による50年間の線量(子供に関しては70歳になるまで)の合計に適用される。
- ^b 如何なる1年間においても実効線量が50mSvを超えてはならないとする、さらなる規定によるもの。
- ^c 特殊な状況においては、5年間で平均が1mSv/年を上回らないという条件で、1年間により高い実効線量値が可能である。
- ^d 実効線量の限度は、確率的影響に対し皮膚への十分な防護を与える。確定的影響を防ぐためには、局部被ばくに関して付加的限度が必要である。

(2) 医療被ばく

ICRP Pub.60において、「職業あるいは公衆被ばくに適用される線量限度との適合性を見る際に、診断又は治療の過程で患者が受ける線量を含めるのは適切ではない」と述べている。この勧告には、「医療被ばくは、自己の診断又は治療の一部として個人が受ける被ばくと、診断又は治療中の患者の付添や介護をする個人が、承知の上で自発的に受ける被ばく(職業被ばく以外)に限られる。」と明記されている(ICRP、1991)³⁾。また、Pub.73⁵⁾では、医療における自発的に被ばくする問題点について以下のように記述している。「患者の介護と慰撫を助ける友人や親族も志願者であるが、患者と患者を介護する人々の双方に直接の便益がある。このような人々の被ばくは医療被ばくと定義されているが、患者の訪問者および

核医学診療を受けた患者が退院した時に自宅にいる家族との両方に対する防護方針を明確にするために線量拘束値を設定すべきである。こうしたグループには小児が含まれることがある。委員会はこのような人々に対して拘束値を勧告しなかったが、症例当たり数 mSv 程度の値が合理的と思われる。この線量拘束値が厳密に使用すべきものではない。例えば、重症の子供の両親にとって、もっと高い線量でも恐らく適切であろう。」(ICRP 73)⁵⁾としている。このように、線量拘束値に関する従来勧告は、患者と暮らす幼児や小児を含んでいる。しかし、幼児と小児はインフォームドコンセントをしても守らせることが難しく、さらに、彼らは通常、患者の介護や慰撫に関係することはないと思われるが、放射線誘発性甲状腺癌の影響を受けやすいので、患者の介護や慰撫にとって欠かせない訪問者が一般公衆として扱われるように、彼らも一般公衆として扱われるべきであると思われる。これらのグループは年間 1mSv とする公衆被ばくの線量限度の対象にする。

(3) 線量拘束値

線量拘束値は個人への被ばく管理の関連システムであり、線量拘束値以下で最適化が行われることを強調される必要がある。線量拘束値に従った後に最適化が行われなければならない。最適化の基本原則は、線量の規模、被ばくした人数および異常な状況で被ばくを受ける可能性を含む判断手順である。

IAEA が 1996 年に刊行した BSS¹⁾ のパラグラフ -9 の中で、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値および線量限度に関する実際的な値を提示しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を（雇用上、又は職業上ではなく）自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはそのような患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、彼らの線量が 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 未満に制限されなければならない。」としている。この IAEA の要件には、放射性物質の摂取について記述しているが、この記述は、放射性物質の静脈内注射を受ける患者にも適用されることを意味している。従って、職業上ではなく、複数の放射線治療患者の慰撫と介護を行う個人への過剰な被ばくを避けることであり、ICRP 勧告に示されている放射線防護の基本原則に沿ったものである。

以上に述べたことを踏まえて⁹⁰Y を投与された患者の退出に係る基準を定める場合の抑制すべき線量として、医薬発第 70 号通知で採用した値（1 件当たり 5mSv）が適当と考える。以上に述べた根拠から、介護者の抑制すべき線量とその他の者の線量基準を次の通りとするのが適当とした。

- ・ 介護者：被ばくを承知の上で自発的に患者を介護する者の抑制すべき線量は、症例 1 件当たり 5mSv
- ・ その他の被ばく対象とする者（職業被ばくを除く）：この対象となる者は、介護者以外の家族（幼児及び小児を含む）、患者を訪問する者及び一般公衆に対しては、公衆被ばくの線量限度である 1 年間につき 1mSv

なお、これらの防護基準の原則は、平成10年の「医療放射線安全管理に関する検討会」における退出基準の審議過程で了承されており、また、現在の国際基準に照らしても何ら矛盾するものではないと考える。

(4) 減衰のための保持

患者が管理区域内の放射線治療病室に入院させることの正当性は、尿を保管し減衰後に放射性排水設備中に排水できることである。多くの国において放射性医薬品で治療を受けた患者は、家族と第三者に対する外部被ばくを軽減するために入院させるが、多くの病院では患者の尿を保存することなく、尿を濃度限度以下になるように管理区域内で減衰・適切に希釈したのち放流している。

3. 患者の管理区域から退出する判断について

(1) 退出の一般的な考え方

密封されていない放射性核種により治療を受けた患者の退出基準は、多くの国々で異なるが、基準とされている例を以下に示す。

- (i) ICRP 勧告の線量限度及び線量拘束値
- (ii) 患者の体内残留放射能（外部被ばく測定による推定）
- (iii) 患者からの特定の距離において測定される線量率
- (iv) (i) ~ (iii) の基準値を超える特定疾患（甲状腺機能亢進症又は甲状腺癌のどちらか）患者が放射性ヨウ素-131 治療を受けた場合、一定期間入院することなどである。

実際上は、患者が放射線管理区域から退出する際、患者の体内残留放射能を適応すると便利である（表2）。この基準が設けられていない場合は、最近の刊行物や線量率測定による現実的なモデルを採用している。問題は、多くの患者が必要でない入院をさせられているという点である。この見解は、ロシア、英国及び米国の著者によって指摘されている（Barrington ら、1996⁶⁾；deKlerk、2000⁷⁾；NCRP、1995⁸⁾；Shishkanov ら、2001⁹⁾；Siege、1999¹⁰⁾）。さらに、Saener および Kereiake (1980)¹¹⁾ は、放射能に基づく入院は、患者を入院させないために、医師が必要投与量よりも少ない放射能を投与する可能性を指摘している。退出を認める基準として、体内残留放射能のみを適用することは、退出後の患者の行動や家族や公衆の被ばく線量にはあまり影響がないかもしれないので問題があるかもしれない。

患者の退出に関して米国で考慮されている基準を表2に示す。

表2 患者の退出基準となる他者への外部線量（mSv）に関する放射能（MBq）

放射性核種	半減期	5mSv に対する MBq	1mSv に対する MBq
¹¹¹ Ag	8d	19,000	3,800
¹⁹⁸ Au	65h	3,500	690
⁵¹ Cr	28d	4,800	960
⁶⁴ Cu	13h	8,400	1,700
⁶⁷ Cu	61h	14,000	2,900

⁶⁷ Ga	78h	8,700	1,700
¹²³ I	13h	6,000	1,200
¹²⁵ I	60d	250	50
¹³¹ I	8d	1,200	240
¹¹¹ In	67h	2,400	470
³² P	14d	a	a
¹⁸⁶ Re	90h	28,000	5,700
¹⁸⁸ Re	17h	29,000	5,800
⁴⁷ Sc	80h	11,000	2,300
⁷⁵ Se	120d	89	18
¹⁵³ Sm	47h	26,000	5,200
^{117m} Sn	14d	1,100	210
⁸⁹ Sr	51d	a	a
^{99m} Tc	6h	28,000	5,600
²⁰¹ Tl	74h	16,000	3,100
⁹⁰ Y	64h	a	a
¹⁶⁹ Yb	31d	370	73

情報源：米国原子力規制委員（1997）^{1 2)}

a 公衆への最低限の被ばく故に値が挙げられていない。

(2) 患者の退出に係る判断について

患者は以下に挙げる何れかの理由で、非密封放射性核種により治療を受けた後に入院する可能性があり、それらの問題点を表3にて示す。

- (i) 患者を病院内で隔離することは、公衆と家族の被ばく線量を軽減する一方で、医療スタッフの職業被ばく線量を増加させる。外部被ばくの低減に関しては、¹³¹Iのみに関係する課題であり、純線放出核種で治療を受けている患者は入院する必要がないかもしれない
- (ii) 病院では、下水システムへの放射能放出を軽減するために、尿の収集や保管を行うことが可能である。また、病院で患者を隔離する行為は、実用的でなく費用がかかり、職業被ばく線量の増加をまねくが、次の症例の患者は、病院で隔離する必要があるかもしれない
 - (iii) 特殊な介助装置が必要な重症患者
 - (iv) 放射線安全指示や警告に従うことができない精神的無能者及び/又は失禁患者
 - (v) 身体的及び社会的制限により、子供が近くで接触するという家庭環境である場合

表3 非密封放射性核種の治療後、患者を退出又は入院かの判断についての問題点

問題	入院	退出
患者の環境の管理	厳しい	厳しくない
職業被ばくの可能性	存在する	少ない
身内への被ばくの可能性	少ない	存在する
公衆への被ばくの可能性	少ない	存在する
廃棄物の処分方法	下水又は貯蔵所	下水
廃棄物からの公衆被ばく	保管されない限り存在する	同様
財政上の問題	場合によっては高い	少ない
精神的問題	隔離により深刻	少ない

(3) 病院の従事者への職業被ばく

患者が病院内に止められたときの診療従事者の被ばく線量の主なものは、外部被ばくである(Castronovoら(1986)¹³⁾; Ho及びShearer, 1992¹⁴⁾。Barringtonら(1996)¹⁵⁾は、甲状腺癌切除または経過観察のため¹³¹I投与後7日間介護をした看護師の職業被ばく線量を計算した。結果は、表4に示した通りである。実際の測定は、Barringtonら(1996)¹⁵⁾による計算が実際よりかなり保守的であったことを示した。例えば、Denman及びMartin(2001)¹⁶⁾は、800MBqの放射性ヨウ素を受けた末期患者の介護した者の実測値を報告し、看護師が最大250μSvの実効線量の被ばくがあることを示した。

また、転移性甲状腺癌あるいは心臓に問題のある甲状腺機能亢進症の患者等、一部の患者は、医学的に不安定なので、非密封放射性ヨウ素で治療したのち解放させることは好ましくない。そのような患者が通常は個室に入院する一方で、手術および蘇生法を行うまでの手順が必要な緊急性を要する。Griffithsら(2000)¹⁷⁾は、そのような事例における職業人の被ばく線量および放射能汚染について報告している。その患者は3,011MBqの¹³¹Iを投与され、手術は6日後に実施された。この患者は死亡したが、剖検が行われて最終的に火葬された。この患者に立ち会った診療従事者の被ばく線量は、外科医は20μSv、集中介護看護師は40μSvであった。¹³¹Iの投与直後に難しい手術を施行した診療従事者の測定値は、0.8mSvと評価された。

表4 ¹³¹Iでの甲状腺癌切除術治療*後7日間における患者から看護従事者へ計算された累積線量(mSv)

放射能 (MBq)	介助のない患者	部分的介助	寝たきり患者	半外来患者	外来患者
1,850	6.2	2.4	1.0-1.1	0.2	0.08
3,700	12.6	4.8	2.1	0.4	0.16
5,550	19.0	7.1	3.1	0.6	0.25
7,400	25.3	9.5	4.2	0.8	0.33

病院で隔離された患者は、彼らが触れた表面、特にトイレの周辺を汚染させることが考えられる。これらの区域は、他の患者が部屋を使用する前に頻繁に除染する必要がある。 ^{131}I は、唾液中に含まれ、看護師は患者の嘔吐、咳やくしゃみに対処する際に注意する必要がある。 ^{131}I で治療された患者が部屋の空気中にも吐き出すであろう。

少なくとも一つの報告において、甲状腺癌患者が、治療後最初の日に規制の濃度限度を超えるに十分な量を吐き出した (Ibis ら、1992¹⁸⁾)。時々、放射性ヨウ素で治療された患者は、彼らの血液 (特に血液透析) に関する処置を必要とする。 ^{131}I で処置された患者の血液透析の後、透析装置の有意な放射能汚染については報告されていない。これは、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のような治療以外の放射性同位元素を投与された患者でも確認されている。 ^{131}I で処置された患者の血液透析後の使い捨ての管、廃棄バッグやフィルタにもわずかな汚染があった。これらを処分するためには、減衰のために保管する必要があるかもしれない。 ^{131}I を投与した甲状腺機能亢進症患者のうち、血液透析した場合の平均実効半減期は約 7 日間で、血液透析を行わない患者の平均実効半減期に比べると長い (Homer 及び Smith、2002¹⁹⁾)。

(4) 入院による患者の心理的負担

病院での隔離は、患者の退出に関してはあまり考慮されてこなかったが、独特で憂鬱な状況を招く訴えがある。患者を放射線治療病室で隔離することは、実際の治療よりも危険性が高いことを暗示する訴えがある。防護方法がより厳しいほど、患者がより強い懸念を抱くようになる。多数の患者は、隔離の主な理由が診療従事者の職業被ばくおよび ALARA の原則により制限されると認識しておらず、また、放射性核種により治療後の長い入院制限を示すリストを渡された患者は、非常に大きな放射線による危険があるに違いないと感じ取る。放射線治療病室等に入院する理由を明確に説明されない限り、心理的な不安は高まる (Moreno Garcia 2001²⁰⁾)。従って、患者を入院させるか、または退出させるかを決定する場合には、患者の心理状態も十分に考慮する必要がある。

放射性ヨウ素により治療を受けた患者の家族に幼児や小児がいる場合、外部被ばく及び患者の唾液による内部被ばくの両方からのリスクがある。しかし、親による子供の支援は非常に重要であり、子供が親と離れることは、精神的な負担が生じるということを考慮に入れる必要がある。

4. 諸外国における実態

腔内治療は通常、限定された形態学的空間に広範囲に転移した腫瘍又は関節炎及び滑膜炎の治療に使用される。欧米諸国では、様々な放射性医薬品がこのような種類の治療に使用されている。

腫瘍治療に関しては、胸膜空間或いは腹膜空間のような限定された形態学的空間にリン酸 (^{32}P) ナトリウムまたはクロムリン酸 (^{32}P) あるいは、 ^{198}Au (金コロイド) 抗体に標識された ^{131}I または ^{90}Y の直接的注入が行われている。関節炎および滑膜炎の治療に関しては、関節空間に ^{90}Y -FHMA (粗大凝集水酸化第二鉄)

^{165}Dy -FHMA あるいは ^{169}Er -コロイドの直接的な注入が行われる。これらは線のみを放出する核種なので、患者の死あるいは身体からの放射性核種の漏えいがない限り、放射線防護に対する予防策は殆ど必要がないとされている。

欧州の刊行物の多くで線量拘束値が提案された。例えば、小児と胎児に 1mSv、60 歳までの成人に 3mSv、60 歳を超える高齢者に 15mSv 及び第 3 者/一般公衆に 0.3mSv (欧州委員会、1998 年²¹⁾) が提案されている。この例は、スウェーデンにおける規則とほぼ同じであるが、患者の放射能が ^{131}I の 600MBq、 ^{32}P の 1200MBq および ^{90}Y の 1200MBq より少なければ、スウェーデンでは管理区域内に入院する必要はない (スウェーデン放射線防護協会 2000²²⁾) とされている。

5. 妊婦に対する注意

2000 年に ICRP は妊娠と職業被ばくに関係する問題について資料を発行し、「胎児に対する線量限度は、一般公衆に対する線量限度と概ね比較可能である」と指摘した (ICRP 2000)²³⁾。妊娠していることが告げられた後は、受胎産物への線量は、残りの妊娠期間中に約 1mGy を超えるべきではないことが言及されている。また、ヨウ素として ^{131}I およびリンとして ^{32}P を含む放射性医薬品は速やかに胎盤を通過する。従って、放射性医薬品による治療または甲状腺癌のため、ヨウ素-131 による全身スキャンを実施する前に、妊娠の可能性について十分に考慮されなければならない。概して、妊婦の命を守るために放射性核種治療が必要とする場合を除いて、妊婦に対して放射性物質による治療をするべきではないとしている。これについては、わが国の退出基準にも十分考慮されるべき事項と思われる。

6. 放射性医薬品を投与された患者からの外部線量率の評価

放射性医薬品により治療を受けた患者からの第三者の被ばく線量は、主に外部被ばくによる。放射性物質を投与された患者から第三者への吸収線量の多くの算定評価に関して、投与された患者の放射能分布は、非減衰点線源を仮定している。近くの線源からの外部放射線の評価は通常、逆二乗則によって計算される。これは、甲状腺機能亢進症患者または、局在性転移のある甲状腺癌患者に対して基本的に正しいと思われる。

放射能が患者の体内に広く分布されるならば、生物学的減衰を考慮しないモデルの使用は、近くの者に対する被ばく線量を過大評価する。しかし、放射性同位元素の生物学的挙動には多くの因子が含まれる。従って、非減衰補正モデルは、物理的半減期が長い核種 (例えば、 ^{89}Sr (物理的半減期: 50.53 日)) による骨転移の疼痛緩和治療あるいは放射免疫治療を受けた患者にとってはより現実的 (Lubin、2002²⁴⁾; Siegel ら、2002²⁵⁾) な評価とされている。また、 ^{131}I の一定放射能を投与した患者からの外部被ばくの積算線量は、患者が甲状腺機能正常、甲状腺中毒、または甲状腺癌の治療を受けているかによって、一つ、二つまたは三つの素因により異なることを示している。以上のことから、第三者の被ばく線量の評価にあたっては、物理的減衰のみを考慮した点線源モデルを適用して評価することにした。

以上のファクターを含めて患者からの被ばく線量について、外部被ばくと内部被ばくを評価するが、このうち、外部被ばく線量は、被ばく対象者が患者との間の距

離が1メートルで、核種のすべてが崩壊するまでの無制限時間滞在したと仮定したときの積算線量を求める。この場合、前述のように排泄等による生理的消失は一切考慮せずに物理的半減期により減衰することだけを考慮して評価した。

7. 第三者に対する被ばく線量評価する場合のその他の因子について

被ばく線量の評価法として、投与放射能、実効線量率定数、被ばく係数について考慮するものとする。

(1) 投与放射能

ゼヴァリンは、薬事法に基づく医薬品としての承認申請を行っているところであり、イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体の投与量は、1184MBq としている。ここでは、第三者の被ばく線量の算定評価においては、最大投与量を ^{90}Y の1200MBq と仮定した。

(2) 実効線量率定数²⁶⁾、²⁷⁾

実効線量率定数は、線源(MBq)から1メートルの距離の位置における実効線量率を表す定数である。 ^{90}Y は高エネルギーの線放出核種である。従って、考慮すべき外部放射線は制動エックス線である。この制動エックス線のエネルギーは、線が衝突するターゲット物質の原子番号の大きさに依存する。また、ゼヴァリンは、主に軟組織の非ホジキンリンパ腫の細胞表面 CD20 に結合・集積される。一方、ゼヴァリンの抗原認識領域はマウス由来の抗体であるため、遊離の標識抗原は貪食細胞等により分解され、結果として ^{90}Y は、低分子量化合物に消化される可能性がある。この遊離型イットリウムは、主に骨に沈着することが示されている²⁸⁾、²⁹⁾ ので、 ^{90}Y の実効線量率定数は、ターゲット物質をカルシウムと仮定し、その原子番号 20 に起因する制動エックス線の実効線量率定数として、MBq 当たり 0.00263 μSv を適用する²⁶⁾。

(3) 被ばく係数

第三者の被ばく線量は、線源と接する時間と距離に大きく関係する。従って、第三者の被ばく線量を合理的に評価する場合に考慮される因子として、患者との距離と時間を考慮した係数として被ばく係数を用いることが合理的である。Pub.94 では Occupancy Factor が用いられ、「居住係数」を用いる場合もある。医薬安第 70 号(平成 10 年 6 月 30 日)で発出された退出基準に用いられている被ばく係数は、米国原子力規制委員会(以下「NRC」という。)¹²⁾とわが国の研究者が独自に行った実測データ³⁰⁾を参考にして、患者の介護者に対して 0.5、その他、家族を含めた一般公衆に対して 0.25 を適用している。本検討においては、先の退出基準に用いられている被ばく係数をそのまま採用することとした。

8. 算定評価の結果

(1) 介護者が患者から受ける線量

介護者が患者から受ける線量を評価する際、介護者と患者の距離を 1m として、患者の体内残留放射能が完全に消失するまで（核種がすべて崩壊するまで）滞在すると仮定する。なお、患者と介護者のかかわりの程度から被ばく係数を 0.5 として試算した。

- ・体内残留放射能 1MBq あたりの患者から 1m の距離における外部被ばくの積算線量の算定

$$0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times (2.7[\text{d}]/0.693) \times 24[\text{h/d}] \times (1[\text{m}])^{-2} = 0.25[\mu\text{Sv/MBq}]$$

ここで、

0.00263[$\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$] : ^{90}Y のターゲット物質（原子番号 20）に起因する制動エックス線の実効線量率定数

2.7[d] : ^{90}Y の物理的半減期（日）

- ・介護者の積算線量（1件当たりの投与量：1200MBq（なお、当該医薬品の最大投与量が 1184MBq で承認されている；「以下同様。」）被ばく係数を 0.5 と仮定）

$$0.25[\mu\text{Sv/MBq}] \times 1200[\text{MBq}] \times 0.5 \div 1000 = 0.15[\text{mSv}]$$

上の試算により得られた介護者の被ばく線量 0.15mSv は、介護者の抑制すべき線量である 5mSv を十分に担保している。

（2）患者の退出に伴う公衆の被ばく線量

1）公衆の外部被ばくによる積算線量

患者から一般公衆が受ける線量を評価する際、患者が投与後直ちに管理区域から退出・帰宅し、その際、患者と一般公衆の第三者との間が 1m の距離で、患者体内の放射能が完全に減衰するまで（核種がすべて崩壊するまで）滞在すると仮定した。また、患者と一般公衆のかかわりの程度から被ばく係数を 0.25 とした。

- ・体内残留放射線量 1MBq あたりの患者から 1m の距離における外部被ばくの積算線量： $0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times (2.7[\text{d}]/0.693) \times 24[\text{h/d}] \times (1[\text{m}])^{-2} = 0.25[\mu\text{Sv/MBq}]$

- ・一般公衆の積算線量（1件当たりの投与量：1200MBq、被ばく係数を 0.25 と仮定）

$$0.25[\mu\text{Sv/MBq}] \times 1200[\text{MBq}] \times 0.25 \div 1000 [\text{mSv}/\mu\text{Sv}] = 0.075[\text{mSv}]$$

以上の算定評価により得られた ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン 1200MBq の投与された患者が退出・帰宅する際、一般公衆が被ばくする積算線量は、いずれも公衆被ばくの線量限度の 1mSv を担保している。

2）公衆の内部被ばく線量の評価

患者から排泄されたイットリウム-90 は、糞・尿の形で下水処理場を経て河川に放出され、飲料水として再利用される可能性がある。したがって、内部被ばく線量の試算においては、患者に投与した放射エネルギーの全てが河川に流出するという仮定をおき、その際の評価のモデルとしては、浄化処理水の利用率が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年～平成7年までの年平均）
- ・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）
- ・わが国の総人口：約12,500万人（平成7年）
- ・大阪圏の人口が、わが国の総人口に占める割合：10.2%
- ・低悪性度非ホジキンリンパ腫患者の、わが国における総数：7,700人（平成14年患者調査）
（これらの患者の全てが⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与を受けると仮定）
- ・大阪圏で、治療対象となる患者数：7,700人 × 0.102 = 785人（人口比で計算）
ただし、0.102は大阪圏の人口比、患者一人あたり1200MBqのイットリウム-90を、投与すると仮定する。
- ・大阪圏の患者に対する、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの総投与放射能量：1200[MBq/回] × 1[回/人] × 785人 ÷ 10⁶ [MBq/TBq] = 0.94[TBq]
- ・全てのイットリウム-90が淀川水系に排出され、このイットリウム-90の全てが水溶性の形で存在すると仮定する。
- ・河川中のイットリウム-90濃度：0.94[TBq/年] ÷ 4.1[Tリットル/年] = 0.23[Bq/リットル]
ただし、4.1Tリットルは淀川水系の年間の平均流量
- ・一般公衆の、一人当たりの年間のイットリウム-90摂取量（1日2リットル飲用すると仮定^{3 1)}）：0.23[Bq/リットル] × 2[リットル/日] × 365[日/年] = 168[Bq/年]
- ・上記の場合の1年間の内部被ばく線量：168[Bq/年] × 2.7 × 10⁻⁹[Sv/Bq] × 10³ = 0.00045[mSv/年]
ただし、2.7 × 10⁻⁹[Sv/Bq]は、イットリウム-90の経口摂取による実効線量係数（ICRP Publication 68、1994）^{3 2)}。
以上の算定評価により得られた飲料水を介した1年間の内部被ばく線量0.00045mSvは、公衆の被ばくの線量限度の1mSvを十分に担保する。

3) 待合室等で患者と同席した場合に一般公衆が受ける被ばく線量の推定

⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンを用いた放射免疫療法を受けた患者が退出した後、会計、薬局等で他の患者、あるいは一般公衆と接触する場合を想定した線量評価を行った。ここでは、放射性物質を投与された患者が他の患者と1時間同席すると仮定する。また、患者身体の中心部（線源の位置）から他の患者の中心部までの距離を50cmとして試算を行う。

$$1200[\text{MBq}] \times 0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1[\text{h}] \times (1/0.5[\text{m}])^2 \div 10^3 = 0.0126[\text{mSv}]$$

以上の算定により得られた待合室等における患者以外の第三者の被ばく線量0.0126mSvは、公衆の被ばくの線量限度の1mSvを十分に担保する。

4) 帰宅時に公共交通機関を利用する場合の、乗務員等の受ける被ばく線量

退出後の注意として、バス、電車等、他人と接触する可能性がある交通機関を利用しての帰宅は、可能な限り避けるよう患者に指導する必要がある。しかし、ここでは、患者が放射性医薬品を投与されたのち退出・帰宅する際の交通機関を、タクシーなどを利用した場合の運転手を被ばく対象者と仮定して、被ばく線量の算定を行う。その際、患者との距離は1m、患者の帰宅に要する時間は1時間と仮定した。

$$1200[\text{MBq}] \times 0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 1[\text{h}] \times (1[\text{m}])^2 \div 10^3 = 0.0032[\text{mSv}]$$

以上の算定評価により得られた公共交通機関の関係者に対する被ばく線量の0.0032 mSvは、公衆被ばくの線量限度の1mSvを十分に担保する。

(3) 患者が一般病室に入室した場合の、同室者に対する線量評価

放射性医薬品を投与された患者が一般病室に入院した場合に同室者が受ける線量を評価する。評価の条件として、病室のベッド間の距離が2m、同室の他の患者がゼヴァリンで治療を受けている患者の体内残留(物理的減衰による)放射能が完全に減衰するまで(核種がすべて崩壊するまで)滞在すると仮定した。

・体内残留放射線量1MBqあたりの患者から2mの距離における外部被ばくの積算線量: $0.00263[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times (2.7[\text{d}]/0.693) \times 24[\text{h}/\text{d}] \times (2[\text{m}])^{-2} \div 10^3 = 0.0000625[\text{mSv}/\text{MBq}]$

・同室患者の積算線量(1件当たりの投与量:1200MBqと仮定): $0.0000625[\text{mSv}/\text{MBq}] \times 1200[\text{MBq}] \times 1[\text{回}] = 0.075[\text{mSv}]$

この結果、患者に ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの1200MBqを投与した場合に、隣のベッドの患者が被ばくする積算線量は、0.08mSvと算定され、この線量は病院又は診療所内の病室に入院している患者の被ばく線量が3月間につき1.3mSvを担保することが確認された。

以上より、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与された患者が投与直後に、一般の病室に入室することは差し支えないと判断される。

(4) ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンに係る線量評価

非ホジキンリンパ腫の内用療法による治療にあたっては、治療薬である ^{90}Y 標識ゼヴァリンの適用1週間前に、実施の可否について判定するために、施行患者に対して ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンにより検査を実施する。それ故に、介護者や家族を含めた一般公衆の被ばくする可能性のある者の ^{111}In -による被ばく線量を評価する必要がある。

^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン130MBqを投与して診断するが、規格用量が185MBqであるので、この全量を投与すると仮定して評価した。

$$185[\text{MBq}] \times 1.433 \times 2.805[\text{d}] \times 24[\text{h}/\text{d}] \times 0.0553[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \times 0.5 \div 10^3 = 0.50[\text{mSv}]$$

なお、 ^{111}In の物理的半減期:2.805[d]

^{111}In の実効線量率定数： $0.0553 [\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}]$

である。

同様に、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン 185MBq 投与患者から公衆被ばく線量を試算したところ、0.25mSv と算定された。

介護者の被ばく線量は、0.50mSv、一般公衆は、0.25mSv である。この結果、 ^{111}In -185MBq と ^{90}Y 1200MBq を適用した患者から第三者への被ばく線量は、何れの場合も ICRP 勧告の線量限度及び線量拘束値を満していると結論される。

(5) ^{90}Y -ゼヴァリンを投与された患者の退出に関する結論

以上の結果から、非ホジキンリンパ腫の治療目的に 1200MBq (最大投与量) の ^{90}Y -ゼヴァリン、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン 185MBq 投与された患者から、介護者又は一般公衆が被ばくする外部線量の総合的に評価した結果を示す。

^{90}Y 由来	^{111}In 由来	合算線量
介護者：0.15 [mSv]	+ 0.50 [mSv]	= 0.65 [mSv]
その他の者：0.075 [mSv]	+ 0.25 [mSv]	= 0.325 [mSv]

介護者の被ばく線量は、0.65 [mSv]、一般公衆を対象とした被ばく線量の試算値は大凡 0.32 [mSv] と試算された。これら被ばくする実効線量は、何れも公衆被ばくの線量限度を担保している。ただし、治療に適用する ^{90}Y -ゼヴァリン 1200MBq からの被ばく線量に比べて、 ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン 185MBq からの被ばく線量が3倍程度高い値となった。何れの場合でも、<5mSv で 1mSv 以下であった。従って、介護者等の抑制すべき線量は勿論、一般公衆の線量限度も十分満たすものと結論される。従って、放射性医薬品としての ^{90}Y -ゼヴァリンの最大投与量 1184MBq を投与された患者が、病院内の管理区域から直ちに退出・帰宅しても差し支えないものとする。

E 結論

以上の通り、B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療における ^{90}Y -ゼヴァリンの臨床用量 (最大投与量 1184MBq) の投与により、投与後直ちに退出・帰宅 (帰室) することは、放射線防護の観点から放射線安全確保において許容される範囲であると考えられる。従って、退出の基準をその投与量によって、以下のように規定することは妥当であると結論される。

1) ^{90}Y -ゼヴァリンの臨床上的最大投与量：1184MBq (^{111}In -イブリツモマブ チウキセタン 185MBq) も含む。

F. 研究発表

なし

G 参考文献

- 1) IAEA, International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series No. 115, Vienna (1996).
- 2) IAEA, Radiological Protection for Medical Exposure to Ionizing Radiation, IAEA Safety Standards Series No. RS-G-1.5, Vienna (2002).
- 3) ICRP (1991), Recommendation, Publication 60, Annals of the ICRP 21:1-3, Pergamon, Oxford. UK
- 4) ICRP (2004), Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides, Publication 94, Elsevier press
- 5) ICRP (1996), Radiological Protection and Safety in Medicine, Publication 73, Annals of the ICRP 26(2), Pergamon, Oxford. UK
- 6) Barrington SF, Kettle AG, Thompson WH, Burrell, DN., et. al. (1996) RCP Guidelines on Radiation Protection following Radioiodine Therapy for Thyrotoxicosis: Are they appropriate ?, Nuc. Med. Communic. 1996, 17, 275 (abstract).
- 7) deKlerk, J.M.H., (2000) Iodine-131 Therapy: Inpatient or Outpatient?, J. Nuc. Med 2000, 41(11) 1876-1878
- 8) National Council on Radiation Protection and Measurements, (1995) Dose Limits for individuals who receive exposure from radionuclide therapy patients, NCRP Commentary No.11, Bethesda, Maryland.
- 9) Shishkanov NG, Bakun YM, Roziyev RA et. al. (2001) Radiation Protection of Members fo the Public, Contacting Patients after Therapeutic Treatment with Radioiodine, 2001, Medical Radiology and Radiation Protection 5: 34-46 (In Russian)
- 10) Siegel J.A., Outpatient Radionuclide Therapy, Proceedings of the Thirty-Fifth Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection and Measurements, Proceedings No. 21, April 7-8, 1999, Arlington VA. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda MD.,
- 11) Saenger EL, Kereiakes JG, (1980) Reflections on cancer treatment and the federal agency regulations, Radiology 137: 865-866
- 12) NUREG-1492 Regulatory Analysis on Criteria for the Release of Patients Administered Radioactive Material. US Nuclear Regulatry Commission. February

(1997)

- 13) Castronovo, F.P., Beh, R.A., and Veilleux, N.M.(1986), Iodine-131 Therapy Patients: Radiation Dose to Staff, Radiat. Prot. And Dosimetry 1986, 15(1), 45-49
- 14) Ho, S.Y., Shearer, D.R.,(1992) Radioactive Contamination in Hospitals from Nuclear Medicine Patients, Health Phys. 1992, 62(3)
- 15) Barrington, S.F., Kettle A.G., O'Dogherty M.J. et. al.(1996) Radiation Dose Rates from Patients Receiving Iodine-131 Therapy for Carcinoma of the Thyroid, Eur. J. Nuc. Med., 23(2): 123-30
- 16) Denman AR, Martin S.,(2001) Care of a terminally ill patient following a thyroid ablation dose of ¹³¹I sodium iodide. 2001, Br.J., Radiol. 74(887): 1077-8
- 17) Griffiths PA, Jones GP, Marshall IC, Powley SC, (2000) Radiation Protection Consequences of the Care of a Terminally Ill Patient Having Received a Thyroid Ablation Dose of ¹³¹I Sodium Iodide, Brit. J. Radiol 2000, 73, 1209-1212
- 18) Ibis E, Wilson CR, Collier BD. Et. al. (1992) Iodine-131 Contamination from thyroid cancer patients. J. Nuc. Med. 33:2110-2115
- 19) Homer L, Smith AH, Radiation Protection issues of treating hyperthyroidism with ¹³¹I in patients on haemodialysis, 2002, Nuc. Med. Communic. 23:261-264
- 20) Moreno Garcia L, Expectations of Patients Advocates, Radiological Protection of Patients in Diagnostic and Interventional Radiology, Nuclear Medicine and Radiotherapy, Proceedings of an international conference, Malaga, Spain 26-30 March 2001, International Atomic Energy Agency, Vienna
- 21) European Commission (1998), Radiation Protection 97, Radiation Protection Following Iodine-131 (Exposures due to outpatients or discharged inpatients), European Commission, Luxembourg
- 22) Swedish Radiation Protection Institute, (2000) Regulations and General Advice on Nuclear Medicine SSI FS 2000-3

- 23) ICRP(2000), Pregnancy and Medical Radiation, Publication 84, Annals of the ICRP30(1), Pergamon
- 24) Lubin E, Definitive Improvement in the Approach to the Treated Patient as a Radioactive Source, Invited Commentary, 2002 J. Nuc. Med. 43:364-365
- 25) Siegel, J.A., Marcus, C.S., Sparks, R.B., Calculating the Absorbed Dose from Radioactive Patients: The Line-Source Versus Point-Source Model, 2002, J. Nuc. Med.43:1241-1244
- 26) 放射線施設のしゃへい計算実務マニュアル：財団法人原子力安全技術センター編集・発行(2007)
- 27) アイソトープ手帳(改定10版) 社団法人日本アイソトープ協会(2001年)
- 28) ICRP(1968)、Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Publication 30、Pergamon、Ann. ICRP 4 (3/4)、Oxford
- 29) Durbin、Pm W., Metabolic characteristics within an Chemical Family. Health Phys., 2、225-238(1960)
- 30) K. Koshida、S. Kiga、et al., Levels for discharge to home and return to general ward of patients who received. Therapeutic dose of I-131 based on external exposure dose. 核医学、26、591-599 (1989)
- 31) W88g、Guidelines for drinking-water quality、vol.1 Recommendations、WHO (1993)
- 32) ICRP (1994), Dose Coefficients for Intakes of Radionuclide by Workers、Publication 68、Annals of the ICRP、vol. 24、No. 4

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

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会

「廃棄物処理および清掃に関する法律」では、放射性物質および放射性物質により汚染された物は産業廃棄物業者の集荷対象から除外されています。そのため放射性医薬品を投与された患者のオムツ等の感染性廃棄物から放射線が検出されると産業廃棄物業者に引き取りを拒否されることとなります。

放射線診療従事者は、核医学診療が安全であることを事前の安全確認と作業中の計測により確認しています。しかし、国民の中には「放射線」というだけで不安を感じる方がいることも事実です。

したがって、医療における放射線管理に携わる放射線診療従事者は、核医学診療の有用性を示すだけでなく、日常診療の現場はもとより、廃棄物に至るまで放射線を安全に管理していることを具体的に示すことで国民の理解を得る必要があります。放射線診療従事者が放射線を適切に管理していることを示すことは、長い間の懸案である固体状放射性廃棄物のクリアランス（廃棄物に含まれる放射性物質が一定レベル以下であることが検認できた場合には、規制の範囲外とする）の制度化についての社会の理解を得るために不可欠です。

そこで関連学会等が中心になって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を作成しました。

つきましては、各医療機関におかれましては、放射性医薬品の使用に係わる放射線管理に関して、下記の基本的事項を再確認するとともに、別紙の「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」を参考にして、貴院において必要な措置を講じることをお勧めします。

記

I. 汚染防止の基本

核医学診療に携わる医療従事者は、放射性医薬品を投与された患者さんからの廃棄物は、放射能によって汚染されている可能性があることを認識する必要があります。廃棄物処理施設において、感染性廃棄物に含まれるオムツ、尿パック、三方活栓などから放射線が検出され、その引き取りが拒否された事例もありますので、核医学診療を行う医療従事者は、関係者に廃棄物の取扱い上の注意を徹底し、そのことを認識させ、適切な対応を指示して下さい。

II. 放射線管理の基本

放射線管理の基本は、事前の安全評価とその測定による確認です。「病院から出された感染性廃棄物からは放射線が検出されない」ことを示すために、放射能の有無をきちんと測定して下さい。また、測定結果を記録し、その記録を 2 年間保存しておいて下さい。

III. 放射線安全管理システムの構築

施設内に適切な放射線管理組織を置き、放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の管理を含め、核医学診療の安全確保に必要な事項を定めて、確実に実施して下さい。

IV. 核医学検査の安全性

1年間継続して、オムツなどの患者さんから出される廃棄物を取り扱ったとしても、医療廃棄物からの放射線被ばくはごく微量で、看護師など職員の安全性は担保されており、たとえ妊娠していたとしても健康への心配はありません。

また、このことによる一般公衆への被ばくも無視できる線量です。

以上

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

1. はじめに

本マニュアル作成の目的は，放射線が検出される可能性があるオムツ等の具体的な管理の手法を示すことにより「放射線が検出される廃棄物を医療施設から外に出さない」ことにあります。

核医学検査を実施している施設は，本マニュアルを参考にして，関係者のコンセンサスを得た上で，施設の状況に合わせた管理手順を定めて対応されることをお勧めします。

2. 核医学の検査の前に

2.1 オムツ使用の有無

放射性医薬品を投与する際，必要に応じて，オムツの使用の有無を適切な方法でおたずね下さい(患者さんに不快感を与えないように配慮して下さい)。検査依頼書に患者のオムツ使用に関する記入欄を設け，診療科の協力をお願いする方法もあります。

2.2 Tc-99m 製剤等への変更

患者の診断，治療に支障のない場合は，オムツをしている患者の核医学検査は，短半減期の Tc-99m 製剤等を用いた検査に変更して下さい。また，他病院等よりの紹介患者さんのオムツにも注意してください。* これまでの報告では廃棄物から検出されたのは Tl-201，Ga-67 がほとんどです。

* 別紙 1 に検査の依頼をした施設(患者さんを送ってくれた施設)への放射線管理指導書の一例を示しました。

3. 放射性医薬品の投与

放射性医薬品の静脈内投与は留置した点滴路(三方活栓を含むライン)を用いず新しい血管を使用して下さい。使用した点滴路は放射性廃棄物になると考えられます。

4. 核医学検査の後で

オムツ等の感染性廃棄物から明らかにバックグランドレベルを超える放射線が検出されないことを確認して廃棄して下さい。オムツのみならず尿パックからも放射線が検出されることがあります。

5. 廃棄物管理の方法

管理手法には「集中管理(出口管理)」と「個別管理」のふたつがあります。施設の事情に合わせて、どちらかを選択して下さい。場合によっては、ふたつの手法を併用することも考えられます。なお、「個別管理」の場合には、もれが生ずる可能性がありますのでご注意下さい。

5.1 集中管理(出口管理)

この手法は、病院全体で発生する感染性廃棄物のすべてについて、廃棄業者に引き渡す前の放射能の有無をチェックする方法で、多くの施設に適しています。以下に管理手順の一例を示します。

- (1) 廃棄物業者へ引き渡す予定のすべての廃棄物収納箱(感染性)を、引き渡す前に放射線機器で測定し、バックグランドレベルであることを確認の上、その結果を記載する。確認した廃棄物収納箱は、通常の手順に従い業者へ引き渡す。
- (2) バックグランドレベルであることが確認できない廃棄物収納箱は、確認できるまで保管し、(1)の手順に従う。

5.2 個別管理

5.2.1 この手法は、個々の患者さんの状況を個別に把握し、オムツ等をしている患者さん、すなわち廃棄物中に放射性物質の混入が予想される患者さんのみを対象として、看護スタッフ等の協力を得て行う方法です。

- (1) 病院内で定めた一定期間(要回収期間)は、放射性医薬品投与患者から出される感染性廃棄物回収袋に入れて、病棟内の一時保管場所(人が立ち入ることの少ない汚物室などとし、職員および患者さんへの被ばく防護にご配慮下さい)に保管する。
- (2) 一時保管した廃棄物回収袋を、院内で定めた廃棄物保管場所に回収し、廃棄物収納箱に入れ保管する。
- (3) 一定期間の保管後、廃棄物収納箱を放射線測定器で測定し、バックグランドレベルであることを確認の上、その結果を記録する。確認した廃棄物収納箱は通常の手順に従い業者に引き渡す。
- (4) バックグランドレベルであることが確認できない廃棄物収納箱は、確認できるまで保管し、(3)の手順に従う。

5.2.2 回収期間の目安

実際の取扱いに当たっては、オムツ等の回収期間の目安が必要であることから、廃棄物の管理を実施した数施設の実測経験に基づき、下表に核種ごとの回収期間の目安を示します。ただし、患者さんの排泄物等にバックグランド以上の放射性物質が混入する期間は、投与した放射性医薬品の種類、投与量、体内動態、個人差等によって相当のバラツキがありますので、放射能測定機器にて測定して下さい(医療廃棄物から検出された放射能は、ほとんどが Tl-201, Ga-67 でした)。

オムツ等の病棟における回収期間の目安

核種	期間
Tc-99m	投与した日
I-123	24 時間
Tl-201	7 日
Ga-67	7 日

5.2.3 保管場所

個別回収した廃棄物の保管場所や、バックグラウンドレベルであることが確認できない廃棄物収納箱の保管場所、保管方法および管理手法等は施設の状況によって各施設で定めて下さい。

6. 放射線測定時の留意点

6.1 推奨する測定器

(1) シンチレーション式サーベイメータ

この測定器は、カットオフレベルが 50keV のものを使用して下さい。

(カットオフレベルが 100keV のものは、Tl-201 に対して感度が数分の一になっていることを考慮して、測定値を換算・評価して下さい。)

(2) GM 管式サーベイメータ

この測定器は、GM 管自体が破損しやすいため必ず外観を確認してから、過去のデータと比較するなど正常に作動しているか確認して下さい。

(3) 半導体式サーベイメータ

この測定器は、半導体検出器を用いており、小型で軽量です。なお、カットオフレベルが 50keV のものを使用してください。

(4) 電離箱式サーベイメータ

この測定器は、応答に時間がかかるため時間をかけて測定して下さい。

(5) 出口管理用測定装置

出口管理用測定装置が数社から発売されました。簡便に測定できます。

6.2 測定器の確認とバックグラウンド

(1) 電池容量、HV 確認し、次に実際の放射性物質を測定し、正常に作動するか確認して下さい。

(2) 測定場所のバックグラウンド等を測定して、過去のデータと比べて異常な値になっていないかなど、正常に測定できているかを確認して下さい。

(3) バックグラウンドは、一般的に 0.04 ~ 0.15 $\mu\text{Sv/h}$ 程度ですが、測定する場所や測定器によっても異なります。測定する近くに他の放射性物質がないことを確認した上で測定し、変動範囲を考慮し、バックグラウンドを決定して下さい。

(4) 出口管理用測定装置では、装置の使用説明書に従って下さい。

6.3 測定上の注意点

(1) 6.1 で推奨する測定器のうち、できる限りシンチレーション式サーベイメータ、GM 管式サーベイメータまたは半導体式サーベイメータを使用して下さい。

(2) 測定は可能な限り廃棄物収納箱の表面で行って下さい。汚染防止のため測定器の検出器部分をビニール等で被覆して用いることをお勧めします。

(3) 時定数を適度に長く設定し、時間をかけて(時定数の 3 倍程度)測定して下さい。早く移動させると検出できない場合や誤った値を表示する場合があります。

7. 記録

感染性廃棄物等の測定・管理状況を記録し、その記録を 2 年間保存して下さい。

「廃棄物処理確認表」の一例(別紙 2 参照)を示しておきます。

8. 看護師等の病院職員の理解と協力を得るために

看護師等の職員の方々に対しては、参考になる資料を提供するなどして、適切な説明を行って下さい。その際、以下の基本的な事項については、よく理解されるまで説明することをお勧めします。

(1) 核医学検査の有用性

核医学検査は、画像診断および治療の一分野として高い評価を得ており、患者さんにとっ

- て有益な検査であること。
- (2) 放射線の基礎知識
 - (3) 放射線の影響

オムツ等の取扱いによって受ける放射線量は、ごく微量で 病院職員、一般公衆への放射線の影響はないこと。*

* オムツをしている患者さんの核医学検査が毎日 2 件あるとして、看護師などの病院職員の受ける放射線量は、多く見積もっても 1 年間に 26 μ Sv です。自然放射線による被ばくの 5 日分にも満たない線量です。このガイドライン（マニュアル）に従い適切に取り扱った場合には、オムツ等の取扱いによる看護師等の病院職員や廃棄物業者、一般公衆への被ばくについてはまったく心配ありません。

9. 注意事項

放射性医薬品を投与された患者さんから生じる廃棄物（オムツ等）を管理するに当たっては、以下の点に注意して下さい。特に、個別管理を採用する場合には注意が必要です。

- (1) 看護師等の職員に十分な教育を行って下さい。
- (2) オムツ等を回収される患者さんが差別されないように配慮して下さい。
- (3) 患者さん、家族（介護者）および他の患者さんに無用な誤解や不安を与えないように配慮して下さい。

10. 各施設における対応

このマニュアルを参考として各施設において対応を図るに当たっては、放射線診療の実務担当者だけでは困難ですので、何らかの組織（例えば放射線安全委員会等）を設け、施設全体としての取り組みが必要です。

(別紙 1)

他の施設入院オムツ使用患者さんの核医学検査後の連絡書 (案)

本日、貴院からご紹介戴きました入院患者 川 雄 様の核医学検査を行いました。

川 雄 様は、オムツ等 (尿パック) を使用していました。

検査には放射性医薬品を使用しました。使用した放射性医薬品の一部が患者さんの排泄物に含まれます。

微量の放射能ですので安全ですが、以下の点に留意されますようお願いいたします。

1. 今回の検査に使用しました放射性医薬品には、放射性核種が含まれます。しかし、これらの放射性核種は比較的短い半減期であるため、減衰保管が放射線防護上有効です。下に示す日数を目安にオムツ等 (尿パック) を回収し、保管した後、十分放射能が減衰したことを確認して通常の処理を行ってください。
2. オムツ交換等による看護師等の被ばくはごく微量で健康への心配はありませんが、感染なども考えられますので、必ず手袋を使用して処理を行ってください。
3. 交換したオムツ等はビニール袋などに入れ保管してください。オムツ等を保管のため集める期間は、下記に示す回収期間 (放射性医薬品投与時より) の目安に従ってください。
4. また、保管の期間の目安 (放射性医薬品投与時より) に従い、廃棄物の放射能レベルがバックグラウンドを超えないことを確認後は通常の方法により処理してください。

核種	回収期間 (投与時より)	保管期間 (投与時より)
Tc-99m	投与当日	3 日
I-123	24 時間	3 日
Tl-201	7 日	14 日
Ga-67	7 日	14 日

なお、本件に関してのご質問等は、下記までご連絡ください。

病院 核医学検査部門 電話

^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの使用に係る教育訓練

放射免疫療法に用いる医薬品（以下「 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタン」という。）は、これまで医療機関で扱ったことのない高エネルギー純線放出核種である。当該放射性医薬品の使用にあたって安全に実施するためには、医薬品の化学的性質および物理特性に適した放射線管理および取扱い（以下「放射線防護等」という）を行うと同時に、標識調製作業に習熟する必要がある。

そのため、本マニュアルでは、前もって放射線防護等および標識調製作業に関する所定の研修を受けて、専門的な知識を取得した者が当該治療に携わることを条件としている。また、各医療機関で行う教育研修においても、当該研修を受講して一定レベルの放射線防護等に関する知識を獲得した者が行うことにより、放射線診療従事者、介護者、患者および家族等の関係者全ての安全確保を図ることを目的としている。

研修で必要とされる教育訓練の項目についての概要は以下の通りである。

1. 放射線安全管理

a) 法令、届出事項及び退出基準

塩化イットリウム (^{90}Y) を使用する施設においては、主に医療法施行規則の診療放射線の防護基準およびその他関係法令（電離放射線防止規則及び放射線障害防止法など）に適合する必要があるため、これらの法令を周知する。また、塩化イットリウム (^{90}Y) は、非ホジキンリンパ腫の放射免疫療法に用いられる新規の放射性医薬品である。従って、当該放射性医薬品を使用する医療機関においては、医療法施行規則第 28 条により届出を行う場合の設備基準および届出事項の具体的な記載（放射線障害の防止および予防措置の概要、外部放射線、排水及び排気に係る線量限度等の適合性）について習熟する。更に、塩化イットリウム (^{90}Y) を投与された患者が管理区域から退出する基準の考え方、当該治療患者、介護者および家族等に対して説明するための指導・注意事項内容等を習熟する。

b) 内用療法用放射性医薬品の安全管理

診断又は治療に用いられる放射性医薬品は、非密封の放射性同位元素であり、法的には、薬事法第 2 条第 1 項に規定される医薬品で、原子力基本法第 3 条第 5 号に規定する放射線を放出するものである。ここでは、これらの化合物およびそれらの医薬品としての特性および特徴についての知識を取得すること。また、診断用放射性医薬品と治療用放射性医薬品の特徴についても理解する。

c) 放射線測定及び放射性廃棄物の安全管理

塩化イットリウム (^{90}Y) は、高エネルギー線の放出核種である。この放射線の測定に適した放射線測定器の選択、その測定機器の測定原理及び測定法について習熟する。また、放射性廃棄物中に含まれる RI の放射線測定による汚染の確認、汚染の拡大防止および汚染除去の原則を習熟する。また、放射性固体廃棄物の分類および他の核種との分別収集の徹底。ま

た、廃棄施設にかかる排水及び排気設備の放射線の安全管理について習熟する。

2. 臨床応用

本療法の適用疾患、投与スケジュール、本療法実施のために注意すべき点、更に、臨床試験で得られた臨床データについて習熟する。

3. 読影・判定について

^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンによるイメージングの撮像条件、イメージングによる生体内分布の判定基準、シンチグラムを評価する際の注意点について習熟する。

4. 実習： ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの標識調製法、標識率の確認、放射性廃棄物の処理方法等について

塩化イットリウム (^{90}Y) は、エネルギーの高い 線放出核種である。特に、当該医薬品を使用するにあたり、標識調製法などの手順について、医薬品核種を扱う操作を前もって RI を用いないで行い (コールドラン)、それらの操作手順に慣れておく。このことにより、外部被ばくと内部被ばくの低減に役立つ。その上で、実際の治療の前に、投与を前提としないで、RI を用いた全ての操作 (ホットラン) を体験しておく。これらにより、管理区域での作業で必須な個人被ばく線量の測定、汚染防止用手袋の着用、汚染の検出と拡大防止対策などの遵守事項について具体的に学び取る。

教育訓練研修の実施記録

報告日: 年 月 日

報告者:

教育訓練の目的	初期教育・訓練	講習会受講医師の転勤・留学	講習会受講薬剤師の転勤・留学	再教育・訓練	その他()
研修実施年月日	年 月 日		実施総時間数	時間	

実施内容	使用したテキスト、教材	時間	講師名
放射線安全管理 : 法令、届出事項及び退出基準			
: 内用療法用放射性医薬品の安全管理			
: 放射線測定及び放射性廃棄物の安全管理			
臨床応用			
読影・判定について			
内用療法用放射性医薬品の安全取扱い (標識調製操作の実習)	: コールドラン : ホットラン	標識率測定結果(%)	

教育訓練講習受講者			
所属	氏名	所属	氏名

年 月 日 管理者承認: _____

実施責任者承認: _____

イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の安全取扱講習会 受講記録(例)

確認日：_____年 _____月 _____日

講習会受講年月日：_____

所属	氏名	職種*
		血液・放射線・薬剤調製
		血液・放射線・薬剤調製
		血液・放射線・薬剤調製
		血液・放射線・薬剤調製
		血液・放射線・薬剤調製
		血液・放射線・薬剤調製

*) 「造血器悪性腫瘍の治療に係る医師」、「放射線治療に係る医師」、「左記以外の方が抗体の標識調製に携わる場合における抗体の標識調製に携わる医師又は薬剤師」の受講区分を記して下さい。

確認者：_____

イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法 実施責任者名の記録(例)

年 月 日 確認者: _____

	所属	氏名	安全取扱講習会受講(予定)日
イットリウム-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射免疫療法の実施責任者			受講・受講予定
			受講・受講予定
			受講・受講予定
			受講・受講予定
			受講・受講予定

平成20年8月

RI ご利用者 各位

社団法人 日本アイソトープ協会

環境整備部

TEL : 03-5395-8030

FAX : 03-5395-8630

^{90}Y 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20年8月4日より ^{90}Y を用いた「ゼヴァリン イットリウム（抗悪性腫瘍剤・放射標識抗CD20モノクローナル抗体）」の受注が開始されました。 ^{90}Y は β 線のみ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 γ 線放出核種（ ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I , ^{201}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 ^{90}Y 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。

⁹⁰Y 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

「ゼヴァリン イットリウム（抗悪性腫瘍剤・放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体）」の使用に伴って発生する ⁹⁰Y によって汚染された医療 RI 廃棄物（以下、「⁹⁰Y 廃棄物」という）であって、排気フィルタを除くもの。

2. ⁹⁰Y 廃棄物の収納方法（付図参照）

(1) 専用の内容器への収納

⁹⁰Y 廃棄物の分別収納は内容器単位になります。⁹⁰Y 廃棄物は ⁹⁰Y 以外の核種（⁸⁹Sr, 及び ⁶⁷Ga, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹²³I, ²⁰¹T 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「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」（青色）に収納してください。

⁹⁰Y 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「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」に収納してください。

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「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」に収納することが可能です。

(2) 50 ドラム缶（緑色）への収納方法

「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」は、50 ドラム缶（緑色・難燃物）に収納してください。

「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」は、⁹⁰Y 以外の核種（⁶⁷Ga, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹²³I, ²⁰¹T 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器、または、⁸⁹Sr のみによって汚染された廃棄物を収納した「⁸⁹Sr 廃棄物収納内容器」と同一の 50 ドラム缶（緑色・難燃物）に収納することが可能です。

3. ⁹⁰Y 廃棄物収納内容器の借用方法

[RI 廃棄物容器借用申込書（医療）]の「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」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。

「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」は 2 個単位（ダンボール箱入り）の貸与となります。

「⁹⁰Y 廃棄物収納内容器」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

⁹⁰Y 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。

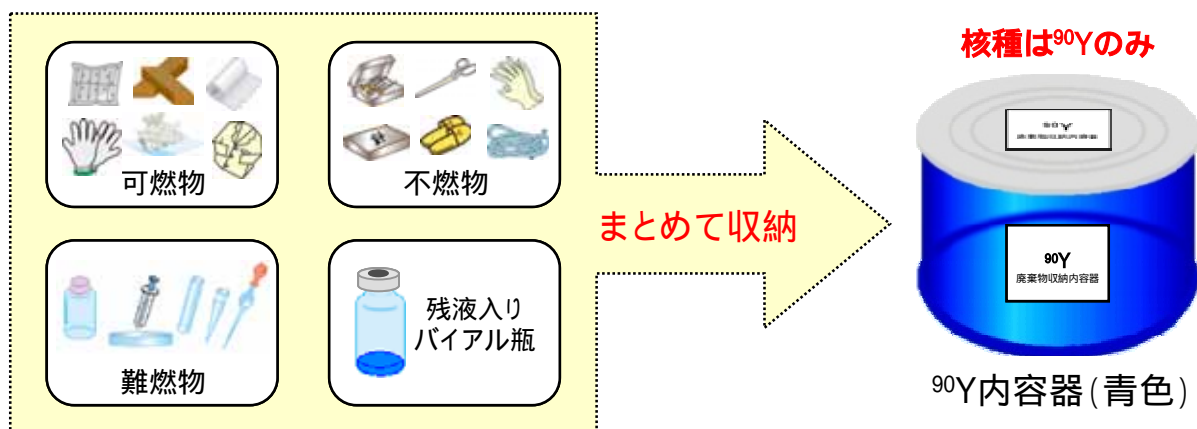
<問い合わせ先> (社)日本アイソトープ協会 環境整備一課

TEL: 03-5395-8030 E-mail: kankyo@jrias.or.jp

^{90}Y によって汚染された廃棄物の収納方法

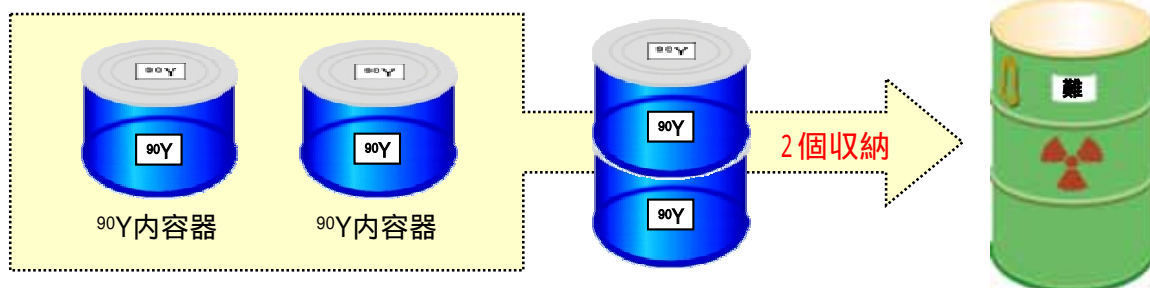
(1) ^{90}Y 廃棄物収納容器 (以下「 ^{90}Y 容器」という) への収納

- ◆ ^{90}Y 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」は分別せずに専用の容器 (青色) に収納してください。

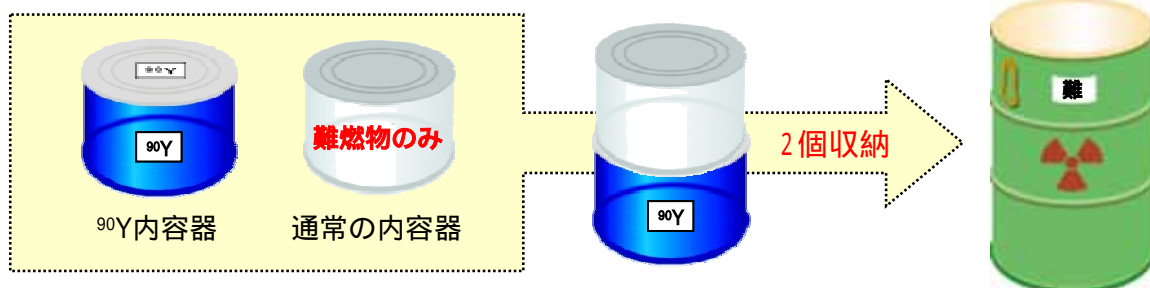


(2) 難燃物用ドラム缶 (緑色) への収納

- ◆ ^{90}Y 容器のみの場合



- ◆ ^{90}Y 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



^{90}Y 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。

^{90}Y 容器 (青色)

^{90}Y 及び ^{89}Sr 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}Sr 内容器 (緑色)



貯法：凍結を避け冷所
(2-8℃)に遮
光保存
有効期間：検定日時(製造
日から7日後)
から1日間(ラ
ベルにも記載)

放射性医薬品
生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

放射性医薬品・放射標識抗CD20モノクローナル抗体

ゼヴァリン® (¹¹¹In) 静注用セット

インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン
(遺伝子組換え)注射液調製用

承認番号	22000AMX00028
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2002年2月



Zevalin® indium injection

D1

■ 警告

- (1)本品の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、投与開始に先立ち、患者又はその家族に本品を使用する意義及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (2)本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ(遺伝子組換え)及びゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セットの添付文書についても熟読すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ(遺伝子組換え)に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

■ 組成・性状

1. 組成

1セットは下記の組合せよりなる。

1セット中

名称	容量	1バイアル中の成分含量		
		有効成分	添加物	
イブリツモマブ チウキセタン溶液*	2 mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)	3.2mg
		添加物	塩化ナトリウム	17.6mg
注射液調製用酢酸ナトリウム溶液	2 mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物	13.6mg
注射液調製用緩衝液	10mL	添加物	人血清アルブミン	749.7mg
			塩化ナトリウム	75.6mg
			リン酸水素ナトリウム水和物	27.5mg
			ジェチレントリアミン五酢酸	4.0mg
			リン酸二水素カリウム	1.9mg
			塩化カリウム	1.9mg
		pH調整剤(水酸化ナトリウム, 塩酸)	適量	
注射液調製用無菌バイアル	内容物を含まない無菌のガラスバイアル(10mL)			
放射性医薬品基準塩化インジウム(¹¹¹ In)溶液	0.5mL	有効成分	塩化インジウム(¹¹¹ In)	185MBq(検定日時)
		添加物	pH調整剤(塩酸)	適量

*本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてヒトインスリン(遺伝子組換え)、精製カラムの充填剤としてプロテインA(遺伝子組換え)を使用している。

2. 調製後注射液：インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の性状

性状	緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液
pH	5.9~7.9
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

■ 効能・効果

イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認

効能・効果に関連する使用上の注意

インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)は、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位を確認するものであり、腫瘍に対する有効性は得られない。

■ 用法・用量

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化インジウム(¹¹¹In)溶液145MBqを入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液1.0mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてインジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液とする。(「適用上の注意」の項参照)

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)を点滴静注後、速やかに、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)として130MBqを、静脈内に10分間かけて投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1.ゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セットを用いた治療における本品の使用は、通常、以下のスケジュールで実施する。

- (1)1日目：リツキシマブ(遺伝子組換え)250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内に、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液として130MBqを静脈内に10分間かけて1回投与する。
- (2)3~4日目：インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の48~72時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。

- (3) 7～9日目：リツキシマブ(遺伝子組換え)250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内にイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を静脈内に10分間かけて1回投与する。
2. 標識率が95%未満のインジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]
3. インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。
- (1) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与量は、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
- (2) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与は0.22ミクロン径の静注フィルター(蛋白低吸着性)を介して10分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。
4. インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与48～72時間後の撮像にて、以下のいずれかの所見が認められた場合は、異常な生体内分布とみなす。異常な生体内分布が明らかになった場合にはイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与しないこと。
- (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる(長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像)。
- (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
- (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。
- ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
- ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
- ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み(経時的変化がみられないもの)

■ 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)

- (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が25%以上の患者[血液毒性が強くあらわれるおそれがある。]
- (2) 骨髄機能低下のある患者[血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数1,200/mm³未満又は血小板数100,000/mm³未満の患者における投与経験はない。「臨床成績」の項参照]
- (3) 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]
- (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の25%以上に外部放射線照射を受けた患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者[出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]
- (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者[ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。]
- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後12ヶ月間は避妊させること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒性ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症(細菌及びウイルスなど)に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

4. 副作用

インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例55例中53例に認められた。主な副作用は、倦怠感13例(23.6%)、頭痛11例(20.0%)、便秘、口内炎、発熱 それぞれ10例(18.2%)、悪心9例(16.4%)、下痢、食欲不振 それぞれ7例(12.7%)、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ6例(10.9%)などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ47例(85.5%)、ヘモグロビン減少38例(69.1%)、ヘマトクリット減少37例(67.3%)、赤血球数減少35例(63.6%)、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加15例(27.3%)、血中ビリルビン増加12例(21.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加8例(14.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、尿中血陽性 それぞれ7例(12.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査を行うなど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G-CSF製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約2ヵ月後に最低値となり、1～3週間で軽快する。(「臨床成績」の項参照)
- 2) 重篤な皮膚障害(頻度不明)：紅皮症(剥脱性皮膚炎)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、痒疹、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛, 浮動性めまい, 不眠症		不安
消化器	便秘, 口内炎, 悪心, 下痢, 胃不快感, 嘔吐, 上腹部痛, 消化不良, 食欲不振	腹痛, 肛門周囲痛	
循環器		高血圧	頻脈
呼吸器	咳嗽, 上気道の炎症, 呼吸困難, 咽喉頭疼痛, 咽頭不快感, 鼻咽喉炎	アレルギー性鼻炎, 咽頭炎	鼻炎, 肺炎, 咽喉刺激感
血液	ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 発熱性好中球減少症, 皮下出血, 点状出血	紫斑	出血
泌尿器	膀胱炎		尿路感染
皮膚		帯状疱疹, 毛包炎	多汗
肝臓	血中ビリルビン増加, ALT(GPT)上昇, AST(GOT)上昇		
腎臓	血尿		
過敏症		発疹, 蕁麻疹, 潮紅	痒痒症
その他	発熱, 疲労, 倦怠感, 鼻出血, 低アルブミン血症, LDH上昇	熱感, 単純ヘルペス, 高カルシウム血症, ほてり, 血中アルブミン減少	悪寒, インフルエンザ症候群, 疼痛, 背部痛, 頸部痛, 腫瘍痛, 関節痛, 筋痛, 口腔内モニリア症, 末梢性浮腫

5.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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦,産婦,授乳婦等への投与

- (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- (2)授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

7.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。]

8.適用上の注意

(1)調製時:

1)インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の調製

①準備

本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表(表1)及び表示された検定日時における放射能から、塩化インジウム(¹¹¹In)溶液の放射能濃度(MBq/mL)を算出し、145MBqとなる溶液量を求める。

表1 ¹¹¹In減衰表

経過時間(時間)	残存放射能(%)	経過時間(時間)	残存放射能(%)	経過時間(時間)	残存放射能(%)
-60	185	-40	151	-20	123
-59	184	-39	149	-19	122
-58	182	-38	148	-18	120
-57	180	-37	146	-17	119
-56	178	-36	145	-16	118
-55	176	-35	143	-15	117
-54	174	-34	142	-14	116
-53	173	-33	140	-13	114
-52	171	-32	139	-12	113
-51	169	-31	138	-11	112
-50	167	-30	136	-10	111
-49	166	-29	135	-9	110
-48	164	-28	133	-8	109
-47	162	-27	132	-7	107
-46	161	-26	131	-6	106
-45	159	-25	129	-5	105
-44	157	-24	128	-4	104
-43	156	-23	127	-3	103
-42	154	-22	125	-2	102
-41	153	-21	124	-1	101
				0	100

②ステップ1

適切な容量の注射筒を用い、ステップ2で使用
する塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液量の1.2倍量の注
射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射
液調製用無菌バイアルのバイアル壁に静かにつ
たわせ分注する。

③ステップ2

遮蔽された1 mL用注射筒を用い、145MBqの塩化
インジウム (¹¹¹In) 溶液を遮蔽された注射液調製
用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌しな
いよう静かに混和する。

④ステップ3

2.5mL用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセ
タン溶液1.0mLを分取し、注射液調製用無菌バイ
アルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静か
に混和した後、30分間放置する。

⑤ステップ4

ステップ1～3で加えた注射液調製用酢酸ナト
リウム溶液、塩化インジウム (¹¹¹In) 溶液及びイ
ブリツモマブ チウキセタン溶液の液量の合計を
10mLから引いた値を注射液調製用緩衝液の液量
とする。10mL用注射筒を用い、計算された液量
の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用
無菌バイアルに注入し、泡立てたりしないよう
静かに転倒混和する。患者に投与するまで2～
8℃にて保存する。

2) 標識率の算出(図1 標識率の算出方法 参照)

本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出
し、標識率が95%未満である場合には投与しない
こと。

①ステップ1

薄層クロマトグラフィー・キット(Biodex Medical
Systems社製：Tec-Control, Ref. 151-770又は同
等のもの)の展開溶媒(0.9% NaCl溶液)適量を展
開用バイアルに分注する。

②ステップ2

室温下、1 mL用注射筒を用いてインジウム (¹¹¹In)
イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注
射液を少量分取し、1～100倍に適宜希釈する。
希釈したインジウム (¹¹¹In)イブリツモマブ チウ
キセタン(遺伝子組換え)注射液約3 μLを薄層ク
ロマトグラフィー・キットの3枚の薄層板の原
点(薄層板の下端から1 cm)にスポットする。

③ステップ3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、
展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置
(薄層板の下端から5 cm)まで溶媒を展開する。
展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触
しないよう注意する。

④ステップ4

展開後、薄層板を切断位置(薄層板の下端から
3 cm)で切断する。分離された薄層板No.1(下側)
と薄層板No.2(上側)を各々測定用チューブに入
れ、ガンマカウンターなど適切な放射線測定機
器(測定エネルギー範囲：例えば140～550keV)
により1分間のカウント数を計測する。

⑤ステップ5

得られたカウント数から以下の式を用いて標識
率を算出し、3枚の平均値として95%以上の値
が得られた場合に適合とする。標識率が95%未
満の場合には再度測定を行う。再測定の結果、
標識率が95%未満の場合には投与に用いない。

$$\text{標識率}(\%) = \frac{\text{薄層板No.1のカウント数}}{\text{薄層板No.1のカウント数} + \text{薄層板No.2のカウント数}} \times 100$$

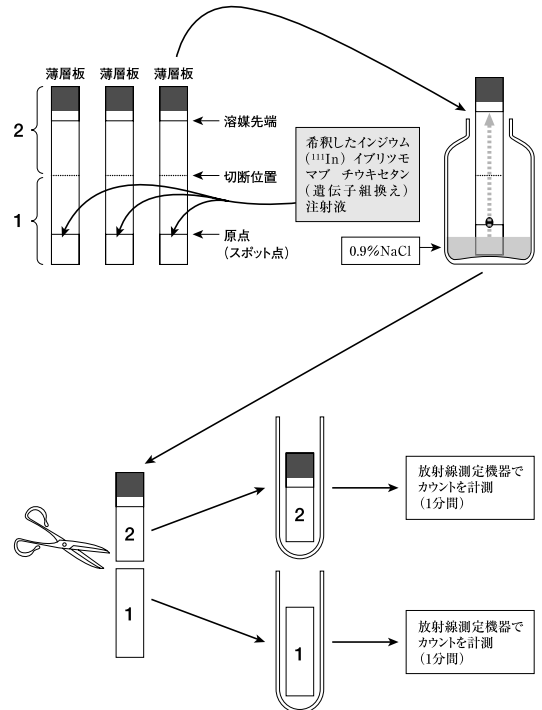


図1 標識率の算出方法

(2) 投与时：

- 1) インジウム (¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン
(遺伝子組換え)注射液は、標識調製後直ちに使用
しない場合は2～8℃にて保存し、12時間以内に
使用すること。
- 2) 他剤との混注はしないこと。
- 3) 血管外に漏出させないように注意すること。血管外
漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中
止すること。

9. その他の注意

- (1) 海外において、本品を投与された患者に、急性骨髄
性白血病、骨髄異形成症候群が発生したとの報告が
ある。
- (2) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与
後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、
インジウム (¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺
伝子組換え)注射液及びイットリウム (⁹⁰Y)イブリツ
モマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与後に
マウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過
敏反応に注意すること。
- (3) 本品は、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. 血中動態

非ホジキンリンパ腫患者に、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液129.5MBq~185MBqを投与した場合の¹¹¹Inの放射能の薬物動態パラメーター、並びに⁹⁰Yの放射能の血中濃度推移から推定したイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与したときの⁹⁰Yの放射能の薬物動態パラメーターを以下に示す。

放射性核種	投与量	パラメーター	N	平均±SD	中央値
¹¹¹ In	129.5-185MBq	実効AUC[h]	9	39.3±5.2	40.0
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	11.1MBq/kg	実効AUC[h]	4	38.0±4.2	39.4
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	14.8MBq/kg	実効AUC[h]	5	38.2±6.0	36.3
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	全患者	実効AUC[h]	9	38.1±5.0	38.8
		実効t _{1/2} [h]			

実効AUC及び実効t_{1/2}: 生物学的半減期と物理学的半減期の両方で消失する血中放射能濃度のAUC及びt_{1/2}

2. 吸収線量

MIRD法により計算した吸収線量は次のとおりである。

臓器・組織	mGy/MBq					
	イットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)			インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
副腎	9	0.5	0.3-0.7	9	0.23	0.2-0.3
脳	9	0.5	0.3-0.7	9	0.10	0.1-0.2
胸部	9	0.5	0.3-0.7	9	0.11	0.1-0.2
胆嚢壁	9	0.5	0.3-0.7	9	0.27	0.2-0.4
下部大腸	9	2.0	1.4-3.6	9	0.34	0.2-0.4
小腸	9	1.7	1.1-3.2	9	0.29	0.2-0.4
胃	9	0.5	0.3-0.7	9	0.19	0.1-0.3
上部小腸	9	2.0	1.2-3.6	9	0.34	0.2-0.5
心臓壁	9	1.8	1.0-3.6	9	0.31	0.2-0.6
腎臓	9	2.3	1.4-4.3	9	0.34	0.2-0.5
肝臓	9	3.3	2.7-6.4	9	0.50	0.4-0.9
肺	9	2.8	1.8-4.6	9	0.30	0.2-0.5
筋肉	9	0.5	0.3-0.7	9	0.14	0.1-0.2
卵巣	5	0.6	0.5-0.7	5	0.26	0.2-0.3
膀胱	9	0.5	0.3-0.7	9	0.23	0.2-0.3
赤色骨髄	9	1.9	1.7-3.2	9	0.24	0.2-0.4
骨表面	9	1.4	1.2-2.1	9	0.27	0.2-0.4
皮膚	9	0.5	0.3-0.7	9	0.08	0.1-0.1
脾臓	9	2.3	1.0-5.3	9	0.35	0.1-0.6
精巣	4	3.6	2.8-5.1	4	0.30	0.2-0.4
胸腺	9	0.5	0.3-0.7	9	0.16	0.1-0.2
甲状腺	9	0.5	0.3-0.7	9	0.12	0.1-0.2
膀胱壁	9	0.7	0.5-0.9	9	0.19	0.1-0.2
子宮	5	0.6	0.5-0.7	5	0.22	0.2-0.3
全身	9	0.8	0.5-1.1	9	0.16	0.1-0.2

■ 臨床成績¹⁾

CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験における安全性に関する成績は以下のとおりであった。対象は、投与前血小板数100,000/mm³以上及び好中球数1,200/mm³以上の患者とされた。以下の情報は、リツキシマブ(遺伝子組換え)、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与後のものである。

1. 安全性(血液毒性)

		白血球数 (×10 ³ /mm ³)	好中球数 (×10 ³ /mm ³)	血小板数 (×10 ³ /mm ³)	ヘモグロビン量 (g/dL)
患者数		50	50	50	50
最低値	中央値 [範囲]	135 [0.30-4.50]	0.60 [0.01-3.75]	37 [7-185]	10.3 [5.6-14.0]
		49.0日 [36-132日]	54.0日 [23-174日]	42.0日 [32-60日]	62.0日 [1-115日]
投与前値から 最低値までの 期間	中央値 [範囲]	23.5日 [4-122日]	8.0日 [2-49日]	13.5日 [2-42日]	18.0日 [2-112日]
グレード3以上の血液毒性					
発現率	例(%)	38(76.0%)	37(74.0%)	32(64.0%)	12(24.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	17.5日 [4-105日]	15.0日 [4-50日]	28.0日 [12-62日]	8.5日 [4-42日]
グレード4の血液毒性					
発現率	例(%)	15(30.0%)	20(40.0%)	2(4.0%)	2(4.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	10.0日 [3-32日]	13.5日 [4-50日]	4.5日 [4-5日]	16.0日 [8-24日]

<最低値から回復までの期間>

白血球数及びヘモグロビン量はグレード2以上の最低値から、グレード1以下(≥3×10³/mm³, ≥10.0g/dL)まで、好中球数及び血小板数はグレード3以上の最低値から、グレード2以下(≥1×10³/mm³, ≥50×10³/mm³)まで回復した期間(日数)

<持続期間>

グレード3以上(又はグレード4)を示した最初の測定日の直前の測定日から、最低値を示した後グレード2以下(又はグレード3以下)に回復した最初の測定日までの期間(日数)、ただし、観察期間内に回復が見られなかった症例は最後の測定日までの期間(日数)

グレード分類はNCI-CTC(National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria, Version 2.0)による

2. ヒト抗マウス抗体の生成

(1)日本人における成績

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において55例中、ヒト抗マウス抗体は2例で投与後に検出された。

(2)外国人における成績(参考)

米国臨床試験において211例中、ヒト抗マウス抗体は3例で投与後に検出された。

■ 薬効薬理

1. CD20抗原

ヒトCD20抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したB細胞に発現している分化抗原(リンタンパク質)であり、B細胞以外の細胞には発現していない²³⁾。

2. 作用機序

イブリツモマブはB細胞上のCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示す⁴⁾。キレート剤であるチウキセタン(¹¹¹Inと強力に結合)は、露出したリジンアミノ基及び抗体内のアルギニンと共有結合する。ガンマ線放出核種の¹¹¹Inで抗体を標識することにより、抗体の生体内分布をガンマカメライメージングにより確認できる⁵⁾。

■ 有効成分に関する理化学的見聞

一般名: イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)

Ibritumomab Tiuxetan(genetical recombination) [JAN]

本質: マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1の重鎖(γ1鎖)及び軽鎖(κ鎖)をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される213個のアミノ酸残基(C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇; 分子量: 23,221.42)からなる軽鎖2分子と445個のアミノ酸残基(C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁; 分子量: 48,888.57)からなる重鎖2分子からなる糖たん白質をN-[2(S)-2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル]-N-[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]プロピル]グリシン(C₂₃H₃₀N₄O₁₀S; 分子量: 554.57)に結合させた修飾糖タンパク質(遺伝子組換え)である。

分子量：148kDa (daltons)

放射性核種の特徴：

¹¹¹Inとして

物理化学的半減期：67.3時間

主ガンマ線エネルギー：171keV(90.2%)，245keV(94.0%)

■ 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)使用患者の背景情報を把握するとともに、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の適正使用に必要な措置を講じること。

■ 包 装

ゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セット 1セット

■ 主要文献

- 1) Watanabe, T. et al. : *Cancer Sci.*, **96**, 903 (2005)
- 2) Anderson, K. C. et al. : *Blood*, **63**, 1424 (1984)
- 3) Tedder, T. F. et al. : *J. Immunol.*, **135**, 973 (1985)
- 4) Chinn, P. C. et al. : *Int. J. Oncol.*, **15**, 1017 (1999)
- 5) Spies, S. M. : *Semin. Nucl. Med.*, **34** (1 Suppl 1), 10 (2004)

■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36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

発 売 元 富士フイルム RIファーマ株式会社
東京都中央区京橋1-17-10 内田洋行京橋ビル

製造販売元(輸入) **バイエル薬品株式会社**
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

Bayer Schering Pharma

貯法：凍結を避け冷所
(2-8℃)に遮光保存
有効期間：製造日から7日
間(ラベルにも記載)

放射性医薬品
生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

抗悪性腫瘍剤・放射標識抗CD20モノクローナル抗体

ゼヴァリン[®] イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン
(遺伝子組換え)注射液調製用

承認番号	22000AMX00027
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2002年2月



Zevalin[®] yttrium injection

D1

■ 警告

- (1)本品の使用においては、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (2)イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に先立ち、ゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布が認められた患者には本品を用いた治療は行わないこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]
- (3)本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ(遺伝子組換え)及びゼヴァリン インジウム(¹¹¹In)静注用セットの添付文書についても熟読すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ(遺伝子組換え)に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]

■ 組成・性状

1. 組成

1セットは下記の組合せよりなる。

1セット中

名称	容量	1バイアル中の成分含量	
イブリツモマブ チウキセタン溶液*	2 mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え) 3.2mg
		添加物	塩化ナトリウム 17.6mg
注射液調製用酢酸ナトリウム溶液	2 mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物 13.6mg
注射液調製用緩衝液	10mL	添加物	人血清アルブミン 749.7mg
			塩化ナトリウム 75.6mg
			リン酸水素ナトリウム水和物 27.5mg
			ジエチレントリアミン五酢酸 4.0mg
			リン酸二水素カリウム 1.9mg
			塩化カリウム 1.9mg
			pH調整剤(水酸化ナトリウム、塩酸) 適量

名称	容量	1バイアル中の成分含量	
注射液調製用無菌バイアル		内容物を含まない無菌のガラスバイアル(10mL)	
放射性医薬品基準塩化イットリウム(⁹⁰ Y)溶液	1 mL	有効成分	塩化イットリウム(⁹⁰ Y) 1850MBq(検定日時)
		添加物	pH調整剤(塩酸) 適量

*本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてヒトインスリン(遺伝子組換え)、精製カラムの充填剤としてプロテインA(遺伝子組換え)を使用している。

2. 調製後注射液：イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の性状

性状	緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液
pH	5.6~7.6
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

■ 効能・効果

CD20陽性の再発又は難治性の下記疾患

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫

効能・効果に関連する使用上の注意

1. リツキシマブ(遺伝子組換え)又はリツキシマブ(遺伝子組換え)と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の有効性及び安全性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照]
2. イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認の結果、異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと。

■ 用法・用量

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液1500MBqを入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液1.3mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液とする。〔適用上の注意〕の項参照)

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)を点滴静注後、速やかに、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)として14.8MBq/kg(最大1184MBq)を10分間かけて静脈内投与する。また、患者の状態に応じて11.1MBq/kgに減量する。

なお、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に先立ち、イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布の有無を確認すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本品を用いた治療は、通常、以下のスケジュールで実施する。
 - (1) 1日目：リツキシマブ(遺伝子組換え) 250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内に、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液として130MBqを静脈内に10分間かけて1回投与する。
 - (2) 3～4日目：インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の48～72時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。
 - (3) 7～9日目：リツキシマブ(遺伝子組換え) 250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内にイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を静脈内に10分間かけて1回投与する。
2. インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与48～72時間後の撮像にて、以下のいずれかの所見が認められた場合は、異常な生体内分布とみなす。異常な生体内分布が明らかになった場合にはイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与しないこと。
 - (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる(長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像)。
 - (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
 - (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。
 - ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
 - ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
 - ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み(経時的変化がみられないもの)
3. 投与前血小板数が100,000/mm³以上150,000/mm³未満の患者には、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与量は11.1MBq/kgに減量すること。
4. 投与前血小板数が100,000/mm³未満の患者におけるイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]
5. 標識率が95%未満のイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]
6. イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。
 - (1) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与量は、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
 - (2) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与は0.22ミクロン径の静注フィルター(蛋白低吸着性)を介して10分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。

7. イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていない。〔重要な基本的注意〕の項参照)

■ 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)
 - (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が25%以上の患者[血液毒性が強くあらわれるおそれがある。]
 - (2) 骨髄機能低下のある患者[血液毒性が強くあらわれるおそれがある。なお、好中球数1,200/mm³未満又は血小板数100,000/mm³未満の患者における投与経験はない。〔臨床成績〕の項参照]
 - (3) 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]
 - (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の25%以上に外部放射線照射を受けた患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
 - (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者[出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]
 - (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者[ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。]
 - (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - (8) アレルギー素因のある患者
2. 重要な基本的注意
 - (1) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液による集積部位の確認において、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与が適切と判断された場合であっても、重篤な副作用が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
 - (2) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。〔重大な副作用〕の項参照)
 - (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後12ヶ月間は避妊させること。
 - (4) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので、患者の前治療の内容を十分に確認し、投与経験を有する患者に対して再投与しないこと。
3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒性ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
免疫抑制剤	発熱などの感染症(細菌及びウイルスなど)に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

4. 副作用

インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例55例中53例に認められた。主な副作用は、倦怠感13例(23.6%)、頭痛11例(20.0%)、便秘、口内炎、発熱 それぞれ10例(18.2%)、悪心9例(16.4%)、下痢、食欲不振 それぞれ7例(12.7%)、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ6例(10.9%)などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ47例(85.5%)、ヘモグロビン減少38例(69.1%)、ヘマトクリット減少37例(67.3%)、赤血球数減少35例(63.6%)、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加15例(27.3%)、血中ビリルビン増加12例(21.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加8例(14.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、尿中血陽性 それぞれ7例(12.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液検査を行うなど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G-CSF製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約2ヵ月後に最低値となり、1～3週間で軽快する。〔臨床成績〕の項参照)

2) 重篤な皮膚障害(頻度不明)：紅皮症(剥脱性皮膚炎)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、痒痒、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、不眠症		不安
消化器	便秘、口内炎、悪心、下痢、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、消化不良、食欲不振	腹痛、肛門周囲痛	
循環器		高血圧	頻脈
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症、呼吸困難、咽喉頭疼痛、咽頭不快感、鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎、咽頭炎	鼻炎、肺炎、咽喉刺激感

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、発熱性好中球減少症、皮下出血、点状出血	紫斑	出血
泌尿器	膀胱炎		尿路感染
皮膚		帯状疱疹、毛包炎	多汗
肝臓	血中ビリルビン増加、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		
腎臓	血尿		
過敏症		発疹、蕁麻疹、潮紅	痒痒症
その他	発熱、疲労、倦怠感、鼻出血、低アルブミン血症、LDH上昇	熱感、単純ヘルペス、高カルシウム血症、ほてり、血中アルブミン減少	悪寒、インフルエンザ症候群、疼痛、背部痛、頸部痛、腫瘍痛、関節痛、筋痛、口腔内モニリア症、末梢性浮腫

5. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。〕

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。〕

7. 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。〕

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

1) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の調製

① 準備

本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表(表1)及び表示された検定日時における放射能から、塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液の放射能濃度(MBq/mL)を算出し、1,500MBqとなる溶液量を求める。

表1 ⁹⁰Y減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-60	191	-40	154	-20	124
-59	189	-39	152	-19	123
-58	187	-38	151	-18	121
-57	185	-37	149	-17	120
-56	183	-36	148	-16	119
-55	181	-35	146	-15	118
-54	179	-34	144	-14	116
-53	177	-33	143	-13	115
-52	175	-32	141	-12	114
-51	174	-31	140	-11	113
-50	172	-30	138	-10	111
-49	170	-29	137	-9	110
-48	168	-28	135	-8	109
-47	166	-27	134	-7	108
-46	164	-26	132	-6	107
-45	163	-25	131	-5	106
-44	161	-24	130	-4	104
-43	159	-23	128	-3	103
-42	157	-22	127	-2	102
-41	156	-21	125	-1	101
				0	100

②ステップ1

適切な容量の注射筒を用い、ステップ2で使用
する塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液量の1.2倍量の注
射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射
液調製用無菌バイアルのバイアル壁に静かにつ
たわせ分注する。

③ステップ2

遮蔽された1 mL用注射筒を用い、1,500MBqの塩
化イットリウム(⁹⁰Y)溶液を遮蔽された注射液調
製用無菌バイアルに分注し、泡立てたり攪拌し
ないように静かに混和する。

④ステップ3

2.5mL用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセ
タン溶液1.3mLを分取し、注射液調製用無菌バイ
アルに分注し、泡立てたり攪拌しないよう静か
に混和した後、5分間放置する。

⑤ステップ4

ステップ1～3で加えた注射液調製用酢酸ナト
リウム溶液、塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液及びイ
ブリツモマブ チウキセタン溶液の液量の合計を
10mLから引いた値を注射液調製用緩衝液の液量
とする。10mL用注射筒を用い、計算された液量
の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用
無菌バイアルに注入し、泡立てたりしないよう
静かに転倒混和する。患者に投与するまで2～
8℃にて保存する。

2) 標識率の算出(図1 標識率の算出方法 参照)

本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出
し、標識率が95%未満である場合には投与しない
こと。

①ステップ1

薄層クロマトグラフィー・キット(Biodex Medical
Systems社製:Tec-Control, Ref. 151-770又は同
等のもの)の展開溶媒(0.9% NaCl溶液)適量を展
開用バイアルに分注する。

②ステップ2

室温下、1 mL用注射筒を用いてイットリウム(⁹⁰Y)
イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注
射液を少量分取し、1～100倍に適宜希釈する。
希釈したイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チ
ウキセタン(遺伝子組換え)注射液約3 μLを薄層
クロマトグラフィー・キットの3枚の薄層板の
原点(薄層板の下端から1 cm)にスポットする。

③ステップ3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、
展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置
(薄層板の下端から5 cm)まで溶媒を展開する。
展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触
しないよう注意する。

④ステップ4

展開後、薄層板を切断位置(薄層板の下端から
3 cm)で切断する。分離された薄層板No.1(下側)
と薄層板No.2(上側)を各々測定用チューブに入
れ、ガンマカウンターなど適切な放射線測定機器
(測定エネルギー範囲:例えば140～1,000keV)に
より1分間のカウント数を計測する。

⑤ステップ5

得られたカウント数から以下の式を用いて標識
率を算出し、3枚の平均値として95%以上の値
が得られた場合に適合とする。標識率が95%未
満の場合には再度測定を行う。再測定の結果、
標識率が95%未満の場合には投与に用いない。

$$\text{標識率}(\%) = \frac{\text{薄層板No.1のカウント数}}{\text{薄層板No.1のカウント数} + \text{薄層板No.2のカウント数}} \times 100$$

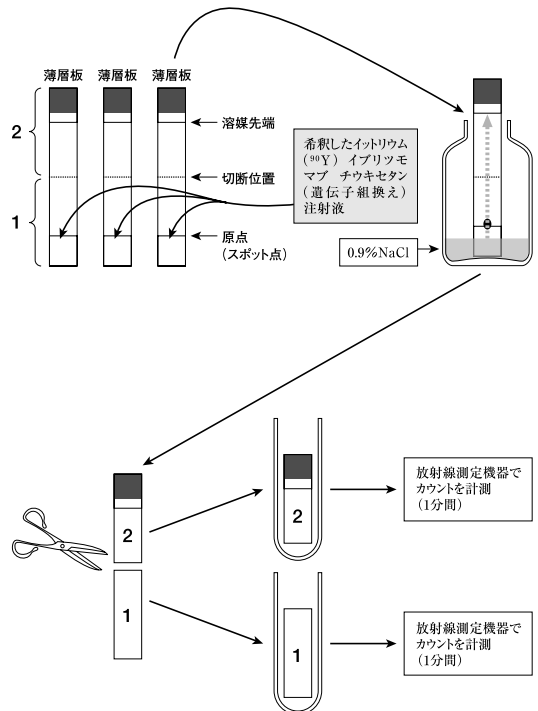


図1 標識率の算出方法

(2)投与時：

- 1) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液は、標識調製後直ちに使用しない場合には2～8℃にて保存し、8時間以内に使用すること。
- 2) 他剤との混注はしないこと。
- 3) 血管外に漏出させないよう注意すること。血管外漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中止すること。

9. その他の注意

- (1) 海外において、本品を投与された患者に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が発生したとの報告がある。
- (2) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏反応に注意すること。
- (3) 本品は、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. 血中動態

非ホジキンリンパ腫患者に、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液129.5MBq～185MBqを投与した場合の¹¹¹Inの放射能の薬物動態パラメーター、並びに¹¹¹Inの放射能の血中濃度推移から推定したイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与したときの⁹⁰Yの放射能の薬物動態パラメーターを以下に示す。

放射性核種	投与量	パラメーター	N	平均±SD	中央値
¹¹¹ In	129.5-185MBq	実効AUC[h]	9	39.3±5.2	40.0
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	11.1MBq/kg	実効AUC[h]	4	38.0±4.2	39.4
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	14.8MBq/kg	実効AUC[h]	5	38.2±6.0	36.3
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	全患者	実効AUC[h]	9	38.1±5.0	38.8
		実効t _{1/2} [h]			

実効AUC及び実効t_{1/2}：生物学的半減期と物理学的半減期の両方で消失する血中放射能濃度のAUC及びt_{1/2}

2. 吸収線量

MIRD法により計算した吸収線量は次のとおりである。

臓器・組織	mGy/MBq					
	イットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)			インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
副腎	9	0.5	0.3-0.7	9	0.23	0.2-0.3
脳	9	0.5	0.3-0.7	9	0.10	0.1-0.2
胸部	9	0.5	0.3-0.7	9	0.11	0.1-0.2
胆嚢壁	9	0.5	0.3-0.7	9	0.27	0.2-0.4
下部大腸	9	2.0	1.4-3.6	9	0.34	0.2-0.4
小腸	9	1.7	1.1-3.2	9	0.29	0.2-0.4
胃	9	0.5	0.3-0.7	9	0.19	0.1-0.3
上部小腸	9	2.0	1.2-3.6	9	0.34	0.2-0.5
心臓壁	9	1.8	1.0-3.6	9	0.31	0.2-0.6
腎臓	9	2.3	1.4-4.3	9	0.34	0.2-0.5
肝臓	9	3.3	2.7-6.4	9	0.50	0.4-0.9
肺	9	2.8	1.8-4.6	9	0.30	0.2-0.5
筋肉	9	0.5	0.3-0.7	9	0.14	0.1-0.2
卵巣	5	0.6	0.5-0.7	5	0.26	0.2-0.3
脾臓	9	0.5	0.3-0.7	9	0.23	0.2-0.3
赤色骨髄	9	1.9	1.7-3.2	9	0.24	0.2-0.4
骨表面	9	1.4	1.2-2.1	9	0.27	0.2-0.4

臓器・組織	mGy/MBq					
	イットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)			インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
皮膚	9	0.5	0.3-0.7	9	0.08	0.1-0.1
脾臓	9	2.3	1.0-5.3	9	0.35	0.1-0.6
精巣	4	3.6	2.8-5.1	4	0.30	0.2-0.4
胸腺	9	0.5	0.3-0.7	9	0.16	0.1-0.2
甲状腺	9	0.5	0.3-0.7	9	0.12	0.1-0.2
膀胱壁	9	0.7	0.5-0.9	9	0.19	0.1-0.2
子宮	5	0.6	0.5-0.7	5	0.22	0.2-0.3
全身	9	0.8	0.5-1.1	9	0.16	0.1-0.2

■臨床成績¹⁾

CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第I相及び第II相臨床試験における有効性及び安全性(血液毒性)は以下のとおりであった。対象は、投与前血小板数100,000/mm³以上及び好中球数1,200/mm³以上の患者とされた。以下の情報は、リツキシマブ(遺伝子組換え)、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与後のものである。

1. 有効性

有効性評価対象例(50例)のうち、43例はリツキシマブ(遺伝子組換え)又はリツキシマブ(遺伝子組換え)と化学療法剤の併用療法による治療歴を有していた。奏効率(部分寛解以上)は80.0%(40例/50例)、完全寛解率(不確定完全寛解以上)は64.0%(32例/50例)であった。有効性評価対象例のうち3例がマンツル細胞リンパ腫であり、奏効例は1例(部分寛解)であった。

適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 (90%信頼区間)	完全寛解率 (90%信頼区間)
50例	32例	8例	80.0% (68.4-88.7%)	64.0% (51.4-75.3%)

奏効率：部分寛解以上

2. 安全性(血液毒性)

		白血球数 (×10 ³ /mm ³)	好中球数 (×10 ³ /mm ³)	血小板数 (×10 ³ /mm ³)	ヘモグロビン量 (g/dL)
患者数		50	50	50	50
最低値	中央値	1.35	0.60	37	10.3
	[範囲]	[0.30-4.50]	[0.01-3.75]	[7-185]	[5.6-14.0]
投与前値から最低値までの期間	中央値	49.0日	54.0日	42.0日	62.0日
	[範囲]	[36-132日]	[23-174日]	[32-60日]	[1-115日]
最低値から回復までの期間	中央値	23.5日	8.0日	13.5日	18.0日
	[範囲]	[4-122日]	[2-49日]	[2-42日]	[2-112日]
グレード3以上の血液毒性					
発現率	例(%)	38(76.0%)	37(74.0%)	32(64.0%)	12(24.0%)
持続期間	中央値	17.5日	15.0日	28.0日	8.5日
	[範囲]	[4-105日]	[4-50日]	[12-62日]	[4-42日]
グレード4の血液毒性					
発現率	例(%)	15(30.0%)	20(40.0%)	2(4.0%)	2(4.0%)
持続期間	中央値	10.0日	13.5日	4.5日	16.0日
	[範囲]	[3-32日]	[4-50日]	[4-5日]	[8-24日]

<最低値から回復までの期間>

白血球数及びヘモグロビン量はグレード2以上の最低値から、グレード1以下(≧3×10³/mm³, ≧10.0g/dL)まで、好中球数及び血小板数はグレード3以上の最低値から、グレード2以下(≧1×10³/mm³, ≧50×10³/mm³)まで回復した期間(日数)

<持続期間>

グレード3以上(又はグレード4)を示した最初の測定日の直前の測定日から、最低値を示した後グレード2以下(又はグレード3以下)に回復した最初の測定日までの期間(日数)、ただし、観察期間内に回復が見られなかった症例は最後の測定日までの期間(日数)

グレード分類はNCI-CTC(National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria, Version 2.0)による

3. ヒト抗マウス抗体の生成

(1) 日本人における成績

国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において55例中、ヒト抗マウス抗体は2例で投与後に検出された。

(2) 外国人における成績(参考)

米国臨床試験において211例中、ヒト抗マウス抗体は3例で投与後に検出された。

■ 薬効薬理

1. CD20抗原

ヒトCD20抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したB細胞に発現している分化抗原(リンタンパク質)であり、B細胞以外の細胞には発現していない^{2,3)}。

2. 抗腫瘍効果

Ramos腫瘍細胞を移植したマウス腫瘍モデルにおいてイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)を投与した場合、殺腫瘍効果が認められた(*in vivo*)。

3. 作用機序

イブリツモマブはB細胞上のCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示す⁴⁾。キレート剤であるチウキセタン(⁹⁰Yと強力に結合)は、露出したリジンアミノ基及び抗体内のアルギニンと共有結合する。イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)は、リツキシマブ(遺伝子組換え)と同様にCD20抗原に結合し、アポトーシスの誘発及び⁹⁰Yからのベータ線放出により、細胞傷害を誘発する⁵⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)

Ibritumomab Tiuxetan(genetical recombination) [JAN]

本質：マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1の重鎖(γ1鎖)及び軽鎖(κ鎖)をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される213個のアミノ酸残基(C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇; 分子量：23,221.42)からなる軽鎖2分子と445個のアミノ酸残基(C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁; 分子量：48,888.57)からなる重鎖2分子からなる糖たん白質をN-[2S]-2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル]-N-[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]プロピル]グリシン(C₂₃H₃₀N₄O₁₀S; 分子量：554.57)に結合させた修飾糖タンパク質(遺伝子組換え)である。

分子量：148kDa(daltons)

放射性核種の特徴：

⁹⁰Yとして

物理化学的半減期：64.1時間

ベータ線エネルギー：2.281MeV(99.98%)

■ 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の適正使用に必要な措置を講じること。

■ 包装

ゼヴァリン イットリウム(⁹⁰Y)静注用セット 1セット

■ 主要文献

- 1) Watanabe, T. et al. : *Cancer Sci.*, **96**, 903(2005)
- 2) Anderson, K. C. et al. : *Blood*, **63**, 1424(1984)
- 3) Tedder, T. F. et al. : *J. Immunol.*, **135**, 973(1985)
- 4) Chinn, P. C. et al. : *Int. J. Oncol.*, **15**, 1017(1999)
- 5) Chakrabarti, M. C. et al. : *J. Nucl. Med.*, **37**, 1384(1996)

■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36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

発売元 富士フイルムRIファーマ株式会社
東京都中央区京橋1-17-10 内田洋行京橋ビル

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

Bayer Schering Pharma

イットリウム-90標識 抗CD20抗体を用いた放射免疫療法の 適正使用マニュアル

安全管理編 Q & A 補遺(案)

2009年4月

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

1. 本治療の実施施設の基準について

Q.1-1 本治療の開始にあたり、血液内科、核医学（放射線科）医師の他に、薬剤師は必須ですか？

A.1-1 必須ではありません。血液内科と核医学（放射線科）医師の2名がいらっしゃって、どちらかの医師が標識調製を行えば、治療を開始することが出来ます。

Q.1-2 安全取扱い講習会を受講していない医師、薬剤師または診療放射線技師が標識調製作業の補助をすることはできますか？

A.1-2 手順を熟知して、実際に補助できるスキルを持っている方なら、どなたが行ってもかまいません。スキルは院内で行われる教育訓練を通して、身につけて下さい。

Q.1-3 実施責任者には誰になることができますか？

A.1-3 安全取扱い講習会を受講した血液内科、核医学（放射線科）医師が実施責任者になることができます。同時に複数名が実施責任者となることもできます。安全取扱い講習会を受講していない血液内科、核医学（放射線科）医師も実施責任者になることはできますが、直近の次回、安全取扱い講習会を受講していただくこととなります。

Q.1-4 薬剤師は実施責任者になることができますか？

A.1-4 薬剤師は実施責任者になることはできません。安全取扱い講習会を受講した血液内科、核医学（放射線科）医師は実施責任者になることができます。

Q.1-5 安全取扱い講習会を受講していない医師、薬剤師が実際に標識調製を行うことは可能ですか？

A.1-5 院内での教育訓練を終えていれば、標識調製作業を実施することは可能ですが、実施責任者の指示のもとで行うのが原則です。メーカー側からダミーキットが提供されますので、これを用いて標識の練習を行ってから実施して下さい。

Q.1-6 血液内科、核医学（放射線科）医師の両方の実施責任者が一度に転勤になった場合はどうしたらよいですか？

A.1-6 院内の教育訓練を終えた血液内科、核医学（放射線科）医師の中から実施責任者を指名して下さい。メーカー側からダミーキットが提供されますので、これを用いて標識の練習を行ってから実施して下さい。なお、新たに指名された実施責任者が安全取扱い講習会を受講していない場合は、直近の講習会を受講するのが必要条件です。

2. 安全取扱い講習会について

Q.2-1 開催の回数を増やして欲しい。

A.2-1 年間3回程度の開催を基本とし、回数は応募者数により調整する予定です。

Q.2-2 既に講習会を受講している医師や薬剤師が転勤や留学をした場合、治療が継続できなくなってしまうため、次に開催される講習会を受講させて欲しい。

A.2-2 安全取扱い講習会を受講した医師は、院内における教育実施の資格を得て、実施責任者になります。この実施責任者の下で教育訓練を受け、一定の専門的知識を享受した医師又は薬剤師は、本治療薬の標識調製の実務を担当することが出来ます。その場合は、必ず、教育訓練の実施記録を作成し、保存願います。

実施責任者となった医師の転出によって、実施施設の基準を満たさなくなってしまう施設においては、その施設における管理者が当該施設内の教育訓練を受けた者の中から次の実施責任者を指名することにより、本治療を継続して実施できます。但し、当該実施責任者は、直近で開催される講習会を受講することを必要条件とします。

Q.2-3 放射性医薬品やその廃棄物の安全管理は、通例、診療放射線技師が担っているので、技師向けの講習会を開催して欲しい。

A.2-3 純線放出核種の安全管理を徹底するために、診療放射線技師等を対象とした講習会が開催されます。安全管理編3.3を参照下さい。

Q.2-4 実施責任者が直近の次回講習会を受けようとしたときに、人数が一杯で受講出来ませんでした。その場合の対応は？

A.2-4 次々回の講習会を受けて下さい。

Q.2-5 実施責任者が直近の次回講習会を受けようとしたときに、日程が合わずに受講出来ませんでした。その場合の対応は？

A.2-5 次々回の講習会を受けて下さい。

3. 各医療機関で実施される教育訓練について

Q.3-1 院内で行う教育訓練とはどんなものですか？

A.3-1 安全取扱い講習会に準じたものです。即ち、適正使用マニュアルを用いて、放射線安全管理、臨床応用、読影・判定、等について、本治療に携わる方々を対象として実施していただきます。メーカー側からダミーキットが提供されますので、コールドランやホットランにより標識調製の訓練も行って下さい。

Q.3-2 院内で行う教育訓練に用いるテキストはありますか？

A.3-2 安全取扱い講習会で配布される適正使用マニュアルとその付録（標識調製手順書等）をお使い下さい。

Q.3-3 教育訓練は誰が行いますか？

A.3-3 安全取扱い講習会を受講した方が行って下さい。血液内科、核医学（放射線科）医師の他に、薬剤師でも実施可能です。

Q.3-4 実施責任者に指名されたことは、どのように記録しておくのですか？

A.3-4 適正使用マニュアル 安全管理編 付録Nに「教育訓練研修の実施記録」が添付されておりますので、そちらにお名前を記載して保管して下さい。

Q.3-5 院内で行う教育訓練を実施した際の記録は必要ですか？

A.3-5 適正使用マニュアル 安全管理編 付録Nに「教育訓練研修の実施記録」が添付されておりますので、そちらに記載していただき、少なくとも2年間は保管して下さい。

イットリウム-90標識抗CD20抗体を用いた
放射免疫療法の適正使用マニュアル

2008年 3月 第一版 発行

2009年 9月 第二版 発行

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本血液学会

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