

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 チウセキタン（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 治療をうけた場合、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) 患者の退院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。¹³¹I 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。¹³¹I 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。¹³¹I 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、^{99m}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。¹³¹I 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。¹³¹I 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 (³²P) ナトリウムまたはクロムリン酸 (³²P) あるいは、¹⁹⁸Au (金コロイド) 抗体に標識された ¹³¹I または ⁹⁰Y 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 ⁹⁰Y-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 及び第三者/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⁹⁰Y 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。⁹⁰Y 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⁹⁰Y 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、⁹⁰Y 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

$2.7[\text{d}]$: ^{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線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⁹⁰Y-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、⁹⁰Y-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) ¹¹¹In-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⁹⁰Y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¹¹¹In-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¹¹¹In-による被ばく線量を評価する必要がある。

¹¹¹In-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、¹¹¹In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 -イブリツモバブ セウキセタン 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 -イブリツモバブ セウキセタン 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 -イブリツモバブ セウキセタン 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、 $<5\text{mSv}$ 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 -イブリツモバブ セウキセタン 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 NuclearMedicine Patients, Health Phys. 1992, 62(3)
- 15) Barrington, S.F., Kettle A.G., O Dogherty M.J. et. al.(1996) Radiation Dose Ratesfrom 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 C, 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 thyroidcancer 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