

平成 30 年度
放射線対策委託費
(放射線安全規制研究戦略的推進事業費)
短寿命 α 核種等の RI 利用における
合理的な放射線安全管理のあり方に関する研究

主任研究者 細野 眞
近畿大学医学部

研究体制



- 主任研究者 細野眞（近畿大学医学部）
- 研究協力者 織内昇（福島県立医科大学先端臨床研究センター）
 右近直之（福島県立医科大学先端臨床研究センター）
 永津弘太郎（QST放射線医学総合研究所）
- 外部有識者 蜂須賀暁子（国立医薬品食品衛生研究所）
- 研究参加者 伊藤哲夫（近畿大学原子力研究所）
 山西弘城（近畿大学原子力研究所）
 松田外志朗（近畿大学原子力研究所）
 山田崇裕（近畿大学原子力研究所）
- プログラムオフィサー 中村吉秀（日本アイソトープ協会）
- 同 補佐 永崎博子（原子力規制庁）

研究概要

- 本研究は、医療において放射性同位元素を用いた診断・治療が発展し続けている現在において、短寿命 α 核種等を用いた内用療法を含む研究開発が、科学的知見に基づく合理的な安全管理の下に促進されるために、放射線防護を関連法令や指針の上でどのように確保するか、防護の最適化の観点から検討を進めた。
- 平成30年度は、平成29年度の成果に基づき、今後研究を進めるに当たって、具体的に規制に生かす視点から、調査の成果を具体的に示すことを目的に、更なる海外調査を進める必要が生じたため、短寿命 α 核種等の製造・利用に係わる各分野専門性を有する研究協力者とも連携し、短寿命 α 核種等の利用実態に関する情報収集及び研究交流を実施した。
- 国内における短寿命 α 核種等の研究利用の利用実態や今後の利用ニーズ、並びにそれに応じた実態に応じた合理的規制の要望についてより詳しく調査するため、平成29年度の研究成果を踏まえ、実際に α 核種等の研究用短寿命RI製造が可能な施設（将来の「日本発の治療薬」開発に向けた拠点）に対して、調査票を基にヒアリング調査を実施した。

研究概要

方法1 海外における実態調査

- 諸外国においても実際に α 核種を利用して医療における研究開発に取り組んでいる高度な施設は限られている。 α 核種の臨床応用の研究開発に世界的な業績を持つ施設を訪問し、施設責任者を含めた研究者との対面での質疑応答、施設・設備の詳細な確認によって、利用実態を踏まえた規制の妥当性の観点からそれぞれの施設において調査を実施した。
 - ✓ヨーテボリ大学（H29、30）、ARRONAX（H29）、JRCカールスルーエ（H30）
- 本研究に関連する施設として空气中濃度モニタリング手法やその品質保証に関連した知見。
 - ✓IRSNエアロゾル計量物理学研究所（H29）

研究概要

方法2 国内における実態調査

- 国内における実態調査は、当該核種の利用状況や利用における放射線防護措置に関して調査（H29）
 - 短寿命 α 核種等を実際に利用して研究に取り組んでいる先進的な施設
 - ✓ 放射線医学総合研究所、福島県立医科大学
 - 医療用核種の利用について先進的な知見を持っている施設
 - ✓ 国立医薬品食品衛生研究所
- 国内における短寿命 α 核種等の研究利用の利用実態や今後の利用ニーズ、並びに実態に応じた合理的規制の要望についてより詳しく調査（H30）

調査施設(五十音順)：

- 大阪大学（医学部附属病院、ラジオアイソトープ総合センター）
 - 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（放射線医学総合研究所、高崎量子応用研究所）
 - 東北大学（サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター）
 - 福島県立医科大学
 - 横浜市立大学附属病院
 - 理化学研究所 仁科加速器科学研究センター
- （赤字：実施済み、青字：実施予定）

研究概要

国内調査質問票（H30年度）（訪問によるヒアリング調査）

調査項目

- ①排気/排水/空気中の放射性同位元素の濃度限度（mpc：最大許容空気中濃度）について
Ex)計算条件（評価シナリオ）が実態と乖離していることにより困っている点
- ②日／月／3か月の制限について
Ex)医用短寿命核種の使用量、使用頻度はどの程度か。実際に使用したい量を確保出来ているか。
- ③遮蔽計算について
- ④廃棄物管理に関して困っている点はあるか。
- ⑤動物実験について（研究者向け質問）
Ex)RI投与動物の管理区域外持ち出し等のニーズはあるか？
- ⑥運用上実際に困っている点
Ex)実際のRI使用において実測計算/検証により何か問題を把握し、困っていることがあるか。
- ⑦施設ごとの実測に基づく管理条件（実態を反映したシナリオでの線量評価）が認められるなら、利用するか。適切な（測定）管理が可能か。

研究進捗 米国調査

1. 米国核医学会におけるICRPのアイソトープ治療に関するセッション（CE73）にて、関係者から聞き取り調査
2. 同セッションにおいて、米国の短半減期 α 核種等の臨床応用に向けた研究の動向調査
3. 他関連セッション（CE22）での情報収集

セッション：

- I. CE73: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals; Prospects from ICRP TG101
- II. CE22: Alpha-Emitting Radiopharmaceuticals

研究進捗

米国核医学会におけるICRPのアイソトープ治療に関するセッション（CE73）にて、関係者から聞き取り調査

ICRPのアイソトープ治療に関する企画セッションに出席の主要関係者Darrell Fisher博士*1に、下記の項目について、調査を実施した

*1 Darrell Fisher博士：元米国保健物理学会（放射線安全の科学と実践を専門とする約5000名の会員からなる国際的な科学機関）会長

① 短半減期核種を用いた前臨床研究の実施の有無

→ ^{223}Ra 、 ^{211}At 、 ^{225}Ac 、 $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ を用いた動物実験により、線量評価研究を実施

② 短寿命核種を用いた臨床試験の実施の有無

→ ^{223}Ra 、 ^{211}At 、 ^{213}Bi 、 $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ を投与した患者に対して、線量評価研究を実施

③ RI投与動物の管理区域外への持ち出しの可否

→ 持ち出しを可能としている

④ Decay-in-Storage：DISの適用の有無

→ Pacific Northwest National Laboratoryでは、適用していた。

当該施設では、 $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ 、 ^{223}Ra 、 ^{227}Ac を製造し他施設に供給

⑤ 米国における他の短寿命 α 核種の研究機関/研究者について

→ Tom Quinn教授 コロンビア州ミズーリ大学、Scott Wilbur教授 ワシントン大学シアトル校

米国の短半減期 α 核種等の臨床応用に向けた研究の動向調査

セッション：

CE73: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals; Prospects from ICRP TG101

テーマ / 演者：

Evaluation of Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals / Wesley E. Bolch, PhD*2

*2 Wesley E. Bolch博士：画像診断や放射線療法後の患者に対する放射線臓器線量および関連する二次的な癌リスクの評価用計算ツールの開発など線量評価を専門としている

- 診断用放射性薬剤の生態動態モデル等をまとめたICRP53(1988), 89(1998), 106(2008), 128(2015)が挙げられ、ICRPの個人被ばく評価に関わる組織及び実効線量係数の基礎となっていることが紹介された。また、評価指標に関わるBiologically Effective Dose (BED：生物効果線量) や内部被ばく線量評価に用いられるMedical Internal Radiation Dose (MIRD)、リファレンスファントムの変遷の説明がなされた。

Dosimetry-Guided Personalized Molecular Radiotherapy / Darrell R. Fisher, PhD

- “分子標的放射線治療”の個別化には、患者毎の特別な線量評価と、腫瘍（標的組織）/正常組織の耐用線量が治療効果と安全に必要であることが挙げられたが、より詳細な吸収線量を計算するためには、経時的な臓器活動の定量的測定、臓器質量が不可欠であり、さらに放射性医薬品の治療計画および患者の安全性のため、通常、腫瘍の線量評価よりも**正常組織の線量を正確に評価することが重要**であると言及された。

Radiological Protection for Innovative Targeted Therapy / **Makoto Hosono**, MD, PhD

- ICRP Task Group 101の紹介がされ、内用療法の新しい治療法の正当化と最適化のために、線量計算の枠組み等を定めることが目的であることが紹介され、また内用療法の最新の研究について言及され、⁹⁰Yや¹⁷⁷Lu、²²⁵Acなど世界の臨床現場で使用が増加している核種に対して、より正確な線量評価のため臓器毎のBED値算出などの研究が、多く実施されていることが取り上げられた。

米国の短半減期 α 核種等の臨床応用に向けた研究の動向調査

セッション：

CE22: Alpha-Emitting Radiopharmaceuticals

テーマ / 演者：

Safe Handling and Use of Alpha Particle Producing Radioisotopes in a Clinical and Research Setting / Brian Serencsits*3

*3 Brian Serencsits : スローン・ケタリング記念がんセンターの保健物理学者であり、臨床と研究における放射性物質の安全利用の専門家

米国原子力規制委員会NRCによる医療用アルファ線放出放射性同位体（以下、医療用 α 核種）を含めたRIの管理を定めるNUREG-1556 Vol 9 Rev 2及び、内部被ばくの計算法等が示されているNUREG -1400の紹介がなされた。

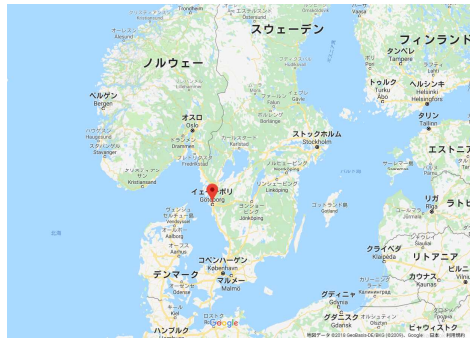
セッション内容として、近年、使用量が増加している医療用 α 核種の一般的な情報（半減期、飛程など）から、 α 核種特有のリスク、つまり内部被ばくに関する評価基準としてRadiation Weighting Factors 放射線加重係数 (= Quality Factor) やAnnual Limits on Intake年間摂取限度（以下、ALI値）、また実際の現場における適切な α 核種利用環境や設備などの紹介がなされた。ALI値は、上記規制の評価指標の一つで、吸引や経口摂取によるRI被ばくの限度値を示したものであり、以下、紹介された医療用 α 核種と括弧内はALI値(μ Ci)であるが、 ^{18}F と比べると他の α 核種が、高いリスクで設定されている。核種(ALI値 μ Ci) — ^{18}F (50000), ^{227}Th (0.3), ^{225}Ac (0.3), ^{224}Ra (2), ^{223}Ra (0.7), ^{211}At (50)

また、上記規制を考慮した適切な利用環境・設備として、非密封 α 核種の内部被ばくを軽減するための化学用フード性能(推奨 陰圧風量80-120 LFPM)や、PPE (Personal Protective Equipment) として使用者の装備、サーベイメータの種類・性能まで示された。

研究進捗

ヨーテボリ大学における短寿命 α 核種等の利用

Göthenburg, Sweden. 2018/09/17-18



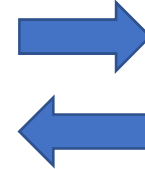
- 1回の実験あたりに許可を受けている量
 - 最大20 GBqのClass A核種（ α 線放出核種）
 - 最大200 GBqのClass B核種（その他の核種）
- 基礎および臨床実験での使用量は、放射線管理・防護を専門とするPh.D.スタッフ（医学物理士）と当局の協議のもと核種ごとに1回最大使用数量を定めている。
 - At-211 ($T_{1/2} = 7.2 \text{ h}$) \rightarrow 1.2 GBq
 - Bi-213 ($T_{1/2} = 46 \text{ min}$) \rightarrow 10 GBq
- 1回使用あたりの上限という項目のみがいわゆる規制量

研究進捗

ヨーテボリ大学における短寿命α核種等の利用

大学・病院側

RI利用者の意思を元に限度値及び運用規則を定めることができる



規制当局側

1回に使用できる限度値、運用方法等について承認する

規制値や運用の考え方

EURATOM
ICRP勧告
IAEA勧告



医学物理士の裁量に
よって具体的管理を
策定

- わが国では各RI施設の責任者には放射線取扱主任者が充てられるが、スウェーデンでは放射線防護を専門とする医学物理士が担当。
- 施設側が準備するものは線量評価のための資料（例えば公衆・成人男性に対する²¹¹At吸収時の線量換算係数: 1.1×10^{-7} Sv/Bq）と実測結果であり、職業被ばく並びに公衆被ばくとして、それぞれ 5 mSv/a、1 mSv/a以下が担保されることを示したうえで、規制当局（放射線安全機関 Strål säkerhets myndigheten、SSM）が許可を与える。

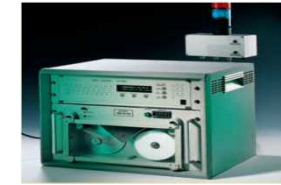
研究進捗

ヨテボリ大学における短寿命 α 核種等の利用

被ばく評価・防護対策・放射線管理



ホールボディカウンター (WBC)



エリアモニター、エアロゾルモニタ (常時)



ドラフト、グローブボックス

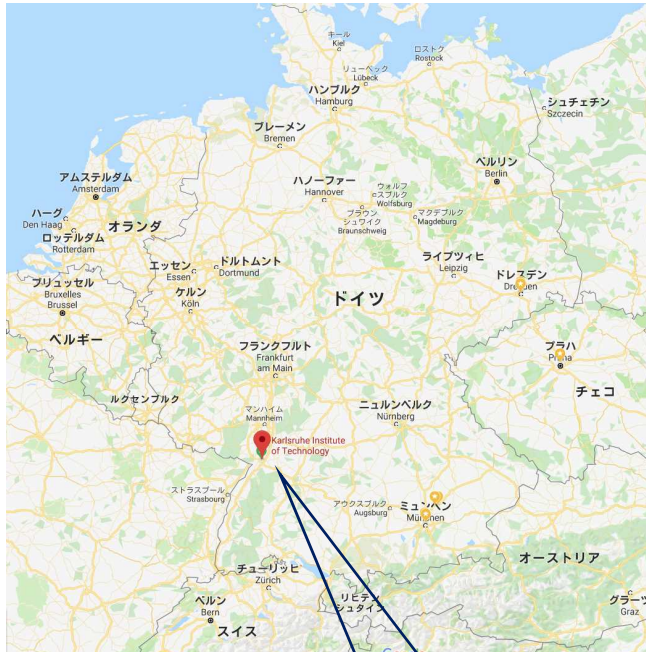
- 我が国では、原則としていわゆる計算モデル評価によって、管理区域内の複合値が1 mSv/週を超えないことを示し、許認可を受ける。
- 同施設では実測による評価を行い、年間被ばく線量限度を超えないことを示したデータをもとに許可を受けている。
 - 実測例：500 - 600 MBq程度のAt-211を扱った作業員4名に対して、WBCにより内部被ばくを複数回（20回程度）測定し、吸引や付着の程度を評価
- 実測例は許可を与えるうえでは十分な証拠として扱われ、施設設計にきわめて有効な働きをしている。
- 放射線安全機関SSMと施設（医学物理士）は対等な関係にあり、実測値を元にした科学的な協議のうえで許認可が与えられる。

研究進捗

JRCカールスルーエにおける短寿命 α 核種の利用

2018/ 10/ 4

European Commission DG Joint Research Centre,
Karlsruhe Directorate G, Germany
(超ウラン元素研究所カールスルーエ)



(核セキュリティ対策のため写真撮影禁止)

- EUが運営する共同研究センターのひとつ。原子力関連の研究拠点
- **アルファ線の医療応用における世界的中心**
- **Ac-225製造拠点**のひとつ (世界に3拠点：米・露・独)

[目的]

- 施設視察 (α 線 RI 取扱いの実際) を含む実態調査
- 日本の α 線医療の現状を紹介
- Ac-225、At-211等の医療応用について意見交換

[成果]

- ⊕ 独国内病院は**州当局と個別協議**し、承認を得て臨床。
- ⊕ 独核医学会が中心となり州当局と協調。**安全利用のためのガイドライン**を制定。各州の承認基準となっている。
- ⊕ Th-229に由来するAc-225製造ラボを視察 (250 mCi/y)。
- ⊕ 臨床研究用に225Ac-PSMAをハイデルベルグ大学病院に月に1 GBq、ミュンヘン大学にも (月にないし年に) 数GBqを供給。
- ★ EU-Directive/Euratomの新基準で州当局から認可を受ける。核燃料の取扱いも含め、桁違いの施設。我が国にも同様の α 線核医学研究拠点が望まれた。

研究進捗

国内実態調査（ヒアリング）における意見等

- 空气中放射性同位元素の濃度限度に関して：
 - ドラフトチャンバーを用いたときに適用する飛散率（ ^{211}At ： 10^{-3} ）が厳しく、また気密性の高いグローブボックスの逆流率について指針がなく、通常のドラフトチャンバーよりも小さい値を使うことも容易でない。
- RI投与動物の持ち出しについて：
 - 前臨床では毒性試験が必要であり、外部機関に委託する。現行では投与RIが減衰してしまっ
てからでもRI法の許可を持たない外部機関に持ち出せない。
- 排水について：
 - 排水について減衰待ちのために1ヶ月放置せざるを得ないケースがある。病院からの一般排水は大量であり、その分で希釈されることの評価を認めてもらいたい。仮に現状で計算すると、内用療法患者1人に付き、病院全体の排水による希釈でクリアできる。
- 施設ごとの実測に基づく管理条件（実態を反映したシナリオでの線量評価）の利用に関して
 - グローブボックスやフードなどの設備を利用し飛散率等が軽減できるのならば、各種設備を保有しているため管理可能である。
- 短寿命核種へのDIS適用に関して：
 - 短寿命核種へのDIS適用について規制当局と学協会で協議すべき。α核種であることから廃棄物が事業所保管となる為、将来的には廃棄物の保管が困難となることが懸念される。

成果 考察

- 国内で今後短寿命 α 核種の研究を進めるために合理的な管理を導入することが不可欠と考えられる。
- ヨーテボリ大学では90年代半ばから短寿命 α 核種の研究が進められ、科学的知見に基づいて管理されていることが分かった。
- 施設の運用にあたっては、施設と行政の間で合理的な管理について議論し、合理的な規制の下で安全を確保しつつ利用されていることが確認できた。
- JRCカールスルーエでは州当局から治療量の ^{225}Ac を許可されており、他施設に供給している。
- 各国において短寿命核種についてDIS (Decay-In-Storage) (例：フランスでは半減期100日以下の核種が適用範囲) が運用されていた。

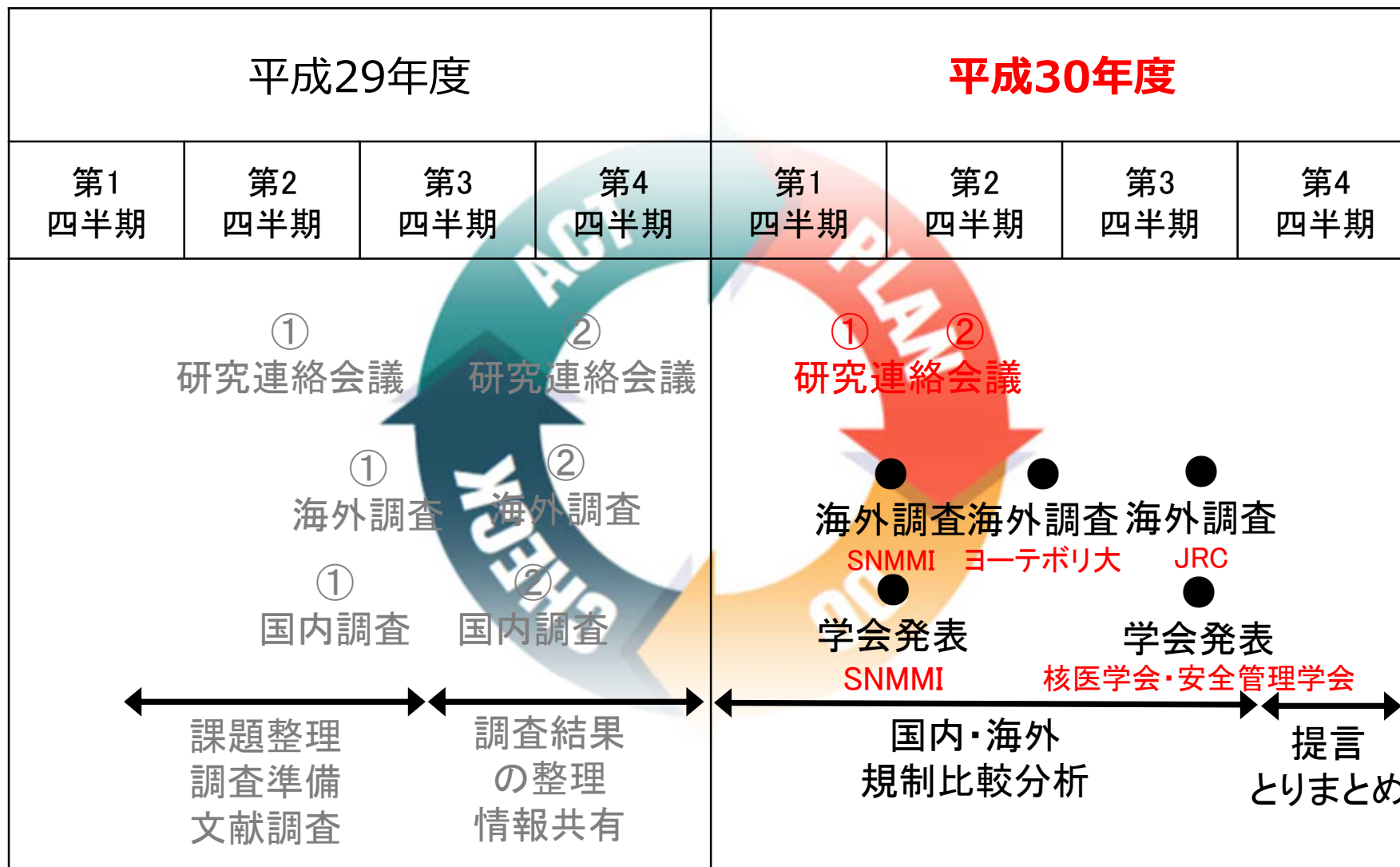
成果 結論

- 実際に α 核種を利用して研究開発を実施している高度な施設を対象に研究者との質疑応答、施設設備の確認によって調査を実施し、短寿命 α 核種等の利用に対する合理的規制、安全管理等について研究を進めた。
- 本研究によって臨床応用に向けた短寿命 α 核種を用いた研究が国内外で行われ、我が国においても短寿命 α 核種を用いた日本発の放射性治療薬開発に向けた研究等の医療応用において臨床応用規模の将来の利用ニーズがあることが分かった。
- 各施設が短寿命 α 核種の利用にあたって合理的な安全管理を行ううえで、実際にどのような評価を行うべきか、規制当局が要求している事項は何かなどの具体的な詳細事項が重要であると思われた。

成果 提言の取りまとめに向けて

- 現在の利用及び実態に応じた合理的規制の要望において、法令（法律・政令・省令・告示レベル）改正に及ぶような優先事項はないと思われるが、事業者と行政の間でそれぞれの課題を認識し、合理的な管理について共通認識の下に議論するための指針等を定めるのが有効ではないか。
- 我が国では、いわゆる計算モデル評価によって、管理区域内の複合値（実効線量と空气中濃度限度との比から算出される線量）が1 mSv/週を超えないことを示し、許認可を受ける。例えば、「ICRP Pub.60の取り入れによる放射線障害防止法関係法令の改正について（通知）」においては、適用できる一律の数値とともに個別の値を用いてもよいとされているが、実際の運用は容易ではなく、事実上一律の値を用いた評価となっている。
- このような方法は、多重な安全ファクタをかけることによって、使用者、公衆の安全を確保しつつ、RIを利用させることに有効に働いた。
- 一方で、短寿命α核種の将来の医療応用のためには、実測等による科学的知見に基づく合理的な管理方法を認める道筋をつけなければ、従来の事実上の一律的な計算モデル評価では、国内でのα核種の医療応用は極めて困難になる恐れがある。
- 従来の計算モデル評価による許認可は今後も維持しつつ、管理レベルの高い事業者に対して、申請者が使用目的・方法の実態とその管理方法等施設の状況を踏まえ科学的見地から設定した数値（実測等によるデータと実態を踏まえた線量評価による）の使用が容認されるのがよい。
- このような方法の導入には、事業者・規制側の双方に品質保証上の課題がある（事業者側での許認可条件遵守の確保、規制側の担当官による許認可判断のばらつきの排除）。

自己評価 研究ロードマップ



自己評価 達成度自己評価

評価の視点	自己評価	コメント
評価時点までの研究の実施が研究計画に沿って行われているか	概ね計画どおり	研究連絡会議を2回予定していたが、昨年度の評価委員からのご指摘を踏まえ、 さらに海外調査を充実化 すべく、事前に十分な議論をするため計画より前倒し、 詳細な質問票 を予め作成して調査を実施した。特にヨーテボリ大の調査によって 実態がより具体的明らか になり、 今後の合理的な安全管理・規制のあり方に大変有益 なものとなりうる。また、同テーマで研究を進める大阪大学チーム（研究代表者：篠原氏）とPO、原子力規制庁放射線規制部門ご担当の参加の下、 合同会議を2回開催 し、研究成果の共有、情報交換を行った。
今年度の進捗や達成度を踏まえて、次年度の研究計画に変更が必要か	必要ない（今年度で終了）	本研究は本年度が最終年度である。2か年の研究を通じて明らかになったことを元に、課題解決に向け、提言の具体化のための RI・放射線利用の実態を踏まえた安全管理の合理化・体系化に係わる新たな研究計画を立案 する予定である。

主な研究成果

原著論文

- Hosono M. Radiation protection in therapy with radiopharmaceuticals. International Journal of Radiation Biology 2019 in press
- Hosono M., Ikebuchi H、 Nakamura Y、 Yanagida S、 Kinuya S. Introduction of the targeted alpha therapy (with Radium-223) into clinical practice in Japan: learnings and implementation. Annals of Nuclear Medicine 2019 in press
- Uemura H、 Uemura H、 Nagamori S、 Wakumoto Y、 Kimura G、 Kikukawa H、 Yokomizo A、 Mizokami A、 Kosaka T、 Masumori N、 Kawasaki Y、 Yonese J、 Nasu Y、 Fukasawa S、 Sugiyama T、 Kinuya S、 Hosono M.、 Yamaguchi I、 Akagawa T、 Matsubara N. Three year follow up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Int J Clin Oncol 2019 in press
- Hosono M. Perspectives for Concepts of Individualized Radionuclide Therapy、 Molecular Radiotherapy、 and Theranostic Approaches. Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2019 in press
- Hosono M.、 Ikebuchi H、 Nakamura Y、 Nakamura N、 Yamada T、 Yanagida S、 Kitaoka A、 Kojima K、 Sugano H、 Kinuya S、 Inoue T、 Hatazawa J. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). Ann Nucl Med 2018;32(3): 217–235.

招待講演

- Hosono M. Radiological Protection for Innovative Targeted Therapy. CE73: Radiological Protection in Therapy with Radiopharmaceuticals; Prospects from ICRP TG101. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2018、 (Tuesday、 June 26) June 23-26、 2018、 Philadelphia、 Pennsylvania、 USA.

一般演題

- Hosono M.、 Oriuchi N、 Ukon N、 Nagatsu K、 Ito T、 Yamanishi H、 Matsuda T、 Yamada T、 Hachisuka A、 Nakamura Y. Evidence-based safety management for short-lived alpha emitters by grant of Nuclear Regulatory Agency of Japan. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. Düsseldorf、 October 13-17、 2018. EP-1062. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(Suppl.1):S735.