

ルテチウムオキシドトロオチド (Lu-177) 注射液を用いる  
核医学治療の適正使用マニュアル

第 1 版

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本核医学技術学会

日本神経内分泌腫瘍研究会

日本内分泌学会

日本放射線技術学会

日本放射線腫瘍学会



## 背景

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液 (以下、本剤という) は、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する治療薬として開発された放射性医薬品である。このような非密封放射性同位元素による内部放射線治療を核医学治療 (RI 内用療法) という。本剤の使用に当たっては、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等を遵守すること、また、製剤的及び臨床的特徴を理解した上で放射性同位元素としての取扱いに留意することが重要である。このため、本マニュアルは、放射性同位元素としての取扱い上の注意を中心とした安全管理編及び臨床使用を中心とした臨床編の 2 部構成とし、内容の充実及び利用者の便宜を図った。

安全管理編は、本剤の公共の被ばく防止等の放射線取扱いに関し、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(令和 3 年 8 月 19 日医政地発 0819 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号通知) を始めとする本邦独自の関連法規及び ICRP 等の国際勧告に基づき、放射性医薬品としての安全管理に関する遵守事項の徹底を図るために作成された。

また、臨床編は、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍の治療用放射性医薬品に関し、本邦及び海外の適正使用ガイドラインを参考に、上記「放射性医薬品を投与された患者の退出について」及び本剤の添付文書における「使用上の注意」を基に作成された。

本剤の臨床使用に関し、医療従事者が本剤の特性及び関連法令に精通し、多くの医療分野の関係者の総合的な協議・協力によるチーム医療により患者への最大の利益がもたらされること、また、家族・介護者及び一般公衆の安全性が確保されるために、本マニュアルが活用されることが望まれる。

なお、本マニュアルは、令和 2 年度厚生労働科学研究助成補助金・地域医療基盤開発推進研究事業「新規及び既存の放射線診療に対応する放射線防護の基準策定のための研究」及び Lu-177 適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループにより検討後、日本医学放射線学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本内分泌学会、日本放射線技術学会、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の協同で作成された。



ルテチウムオキシドトロチド (Lu-177) 注射液を用いる

核医学治療の適正使用マニュアル

—安全管理編—



## 目 次

1	放射線安全管理の目的	1
2	本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み	2
2.1	本治療を実施する病院等の構造設備	2
2.2	本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について	2
2.2.1	本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割	2
2.2.2	本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割	3
2.2.3	本治療に係る被ばく線量の管理及び記録等	3
2.3	本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件	4
3	Lu-177及び本剤の特性	5
3.1	Lu-177の特性	5
3.2	ルテチウム及び本剤の体内動態	5
3.2.1	ルテチウムの体内動態	5
3.2.2	本剤の体内動態	5
4	本剤を臨床使用する場合の規制法令	8
4.1	診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	9
4.2	診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準	9
4.3	使用の場所等の制限	10
5	放射性医薬品を投与された患者の退出について	11
5.1	放射性医薬品を用いた治療における退出基準について	12
5.1.1	退出基準の評価に係る諸因子について	15
6	本剤を投与された患者の退出について	16
6.1	本剤投与患者の退出基準の考え方	16
6.2	本剤投与患者からの第三者の外部被ばく線量の評価	16
6.2.1	外部被ばく積算線量の算出	16
6.2.2	外部被ばく積算線量の評価因子等について	17
6.2.3	外部被ばく積算線量の評価	17
6.3	本剤投与患者からの第三者の内部被ばく線量の評価	19
6.4	外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価	20
6.5	本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準	21
6.6	患者及び家族に対する注意事項	22
6.6.1	管理区域内での患者に関する注意事項	22

6.6.2	本剤投与後3日間（各投与後の最初の3日間）の注意事項	22
6.6.3	本剤投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項	23
6.6.4	本剤投与後3ヶ月間（各投与後の最初の3ヶ月間）の注意事項	23
6.6.5	本剤投与後6ヶ月間（各投与後の最初の6ヶ月間）の注意事項	23
6.6.6	オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対する 放射線安全管理	24
7	本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について	24
7.1	管理区域内での本剤投与患者の管理	24
7.1.1	管理区域内での投与	24
7.1.2	管理区域内での尿等の取扱い	24
7.2	使用記録簿等による管理	25
7.2.1	本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録 （放射性医薬品使用記録簿）	25
7.2.2	放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録	25
7.2.3	放射線診療従事者等の被ばく線量の測定及び算出の記録	26
7.2.4	電離放射線健康診断個人票	26
7.3	本剤投与患者の退出に関する記録	26
8	放射線の測定	26
8.1	投与量（放射能）の測定	26
8.2	使用場所等の線量測定	26
9	教育研修	27
9.1	本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等の教育研修	27
10	医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について	28
10.1	本剤の取扱いに係る放射線防護対策	28
10.2	医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）	32
10.3	医療従事者に対する注意事項	33
11	医療用放射性汚染物（Lu-177により汚染された物）の廃棄について	34
12	参考文献	34

## 1 放射線安全管理の目的

安全管理編は、ルテチウムオキソドトロオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液 (以下、本剤という) を用いたソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法 (以下、本治療という) を実施するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(令和 3 年 8 月 19 日医政地発 0819 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号通知<sup>1)</sup>)。以下、医薬安発第 70 号通知という) に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いを確保することを目的として取りまとめた。

切除不能又は転移性の神経内分泌腫瘍 (以下、NET という) は予後不良の場合が多く、また、膵臓や消化管の NET はソマトスタチン受容体 (以下、SSTR という) を高率に発現しており、本剤は、2017 年 9 月に EU、2018 年 1 月に米国、そして 2019 年 1 月にカナダにおいて、SSTR 陽性の胃腸膵 NET に対する治療薬として承認されている<sup>2)</sup>。

核医学治療の特徴は、投与した放射性薬剤を患者体内に散在する転移性腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、局所的に放射線を照射して治療する分子標的療法であるという点である。また、核医学のもう一つの特徴である低侵襲性で患者に優しい治療法が安全に施行されるためには、本剤の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。したがって、本治療を実施する医療従事者は、Lu-177 の物理的性質及び本剤の化学的性質を十分に理解している必要があり、さらに、患者や家族等の関係者に対して、当該核医学治療の特徴を十分に理解させることが重要である。

また、本マニュアルは医療法<sup>3)</sup>及び国際機関の放射線防護に関する勧告<sup>4~8)</sup>の趣旨も取り入れている。したがって、本治療を実施する病院又は診療所 (以下、病院等という) においては、本マニュアルに従って放射線安全確保について留意する必要がある。これらを踏まえて、本マニュアルの安全管理編では次の留意点を取りまとめた。

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

また、本治療等を実施する病院等は、国民の放射線安全を確保するために実施施設の基準に関して次の項目について満たしている必要がある。

- ① 関係法令で定める施設基準を満たし、かつ、法令上の使用に係る手続きが完了していること。
- ② 放射性医薬品等の取扱いについて十分な知識と経験を有する医師及び診療

放射線技師が常勤しており、かつ、NET の治療に関して専門的知識と経験を有する医師が勤務していること。

- ③ 本治療に係る放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者は、本マニュアルに規定する所定の教育・講習を受講していること。また、本治療を実施する病院等には、これら教育・講習を受講した医師と診療放射線技師が最低 1 名ずつ常勤していること。

## 2 本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み

本治療は、本剤の特殊性に鑑みて、実施病院等の医師、放射性医薬品の取扱い及び放射線安全管理等に携わる診療放射線技師並びに患者の介護・介助等に携わる看護師などの医療関係者によるチーム医療により達成される。そのため、本治療の実施病院等では、2.1～2.3 項に掲げた要件を備えていなければならない。

### 2.1 本治療を実施する病院等の構造設備

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則<sup>9)</sup>第 30 条の 8、同第 30 条の 9、同第 30 条の 11 及び同第 30 条の 12 に規定するそれぞれの使用室等の構造設備が、同第 30 条の 13～第 30 条の 26 に規定する基準に適合していることを、所管の都道府県知事等から認められた施設であること。

### 2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について

本治療を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者に対して、あらかじめ日本核医学会及び関連学会等が主催する「ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いた核医学治療の安全取扱講習会」(以下、安全取扱講習会という)を受講させなければならない(9.1 項参照)。また、本治療は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制に組み込まれた“ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いる核医学治療”の体制下で実施すること。

#### 2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を指名すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療に携わる医師等に対して教育研修を実施するとともに、本治療の指揮・監督に当た

るものとする。

本マニュアルに定める放射線安全管理責任者は医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号の 2 に規定される責任者（医療放射線安全管理責任者）との兼務が可能であるが、別々に指名する場合は両者の関係性を明確にした上で、本治療が実施されるよう体制を整備すること。

### 2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された診療放射線技師又は看護師等の中から放射線安全管理担当者を 1 名以上指名すること。当該放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事し、また、本治療に携わる医師等に対する教育研修の実施に携わるものとする。

### 2.2.3 本治療に係る被ばく線量の管理及び記録等

本剤は医療法施行規則第 24 条第 8 号の 2 に規定される「診療用放射性同位元素」であることから、本治療を実施する病院等においては、同第 1 条の 11 第 3 号の 2 に規定される「放射線診療を受ける者の当該放射線による被ばく線量の管理及び記録その他の診療用放射線の安全利用を目的とした改善のための方策の実施」が求められる。その内容については「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行等について」（平成 31 年 3 月 12 日付け医政発 0312 第 7 号厚生労働省医政局長通知）において示されており<sup>注 2-1)</sup>、病院等の状況に合わせて、適切に管理する必要がある。

---

注 2-1) 平成 31 年 3 月 12 日付け医政発 0312 第 7 号では、第 1 の 4 において以下のように示されている。

(1) 線量管理について

ア (略)

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

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

(2) 線量記録について

---

---

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

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

(3) その他の放射線診療機器等における線量管理及び線量記録について  
(略)

(4) 診療用放射線に関する情報等の収集と報告

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

---

### 2.3 本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件

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

- (1) SSSTR 陽性の NET 患者に本剤を投与することにより治療する場合。
- (2) 患者・家族（介護者）に対して事前に放射線安全管理責任者等の専門知識を有する者から本治療に関する注意事項等の説明を行った際に、その内容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族（介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。
- (3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
- (4) 患者自身が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 本剤の投与後 1 週間は、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にすること。

### 3 Lu-177 及び本剤の特性

#### 3.1 Lu-177 の特性

Lu-177 の核種としての物理的性質は、以下の表 1 の通りである。

表 1 Lu-177 の物理的性質について

半減期	壊変方式	おもなβ線のエネルギー(MeV)と放出割合	おもな光子のエネルギー(MeV)と放出割合	内部転換電子の放出割合	実効線量率定数 1cm線量当量率定数 ( $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
6.6457 日	$\beta^-$	0.176—12.2%	0.113—6.4%	14.5%	0.00517
		0.385—9.1%	0.208—11.0%	0.73%	0.00627
		0.498—78.6%	他		
		他	0.0555—4.5%		
			Hf-K $\alpha$		
			0.0637—1.2%		
			Hf-K $\beta$		

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

Lu-177 は、物理学的半減期 6.6457 日、軟部組織内の飛程が短いベータ線（平均：0.67mm、最大：約 2.2mm）とガンマ線を放出する。この放射性核種は、主に Lu-176 (n,  $\gamma$ ) 反応により製造される。ルテチウムは原子番号 71 の希土類元素の一つである<sup>10)</sup>。

#### 3.2 ルテチウム及び本剤の体内動態

##### 3.2.1 ルテチウムの体内動態

ルテチウムの人による生体内動態に関するデータは示されていない。一方、ルテチウムの無機化合物による実験動物のデータでは、骨組織に 60%、肝臓に 2% 及び腎臓には 0.5%と、それぞれの組織・臓器に集積することが明らかにされている。また、ルテチウムの生物学的半減期は、骨と肝臓で 3,500 日、腎臓では 10 日と報告されている<sup>11)</sup>。したがって、体内に取り込まれたルテチウムの大部分は骨に集積し、当該部位で長期間貯留する。

##### 3.2.2 本剤の体内動態

日本人患者を対象として、SSTR 陽性の進行性膵、消化管又は肺 NET 患者を対象とした第 1 相臨床試験（被験者数：6 名）、その後、SSTR 陽性の進行性中腸カ

ルチノイド患者及びその他の NET 患者を対象とした第 1/2 相臨床試験（被験者数：15 名）の 2 つの臨床試験（治験）が実施され、2.5%アミノ酸輸液併用下で本剤 7.4GBq が患者の静脈内に単回投与され、8 週ごとに最大 4 回投与された。そして、これら臨床試験において、日本人患者に対する単回投与における本剤の体内動態データ（第 1 相臨床試験：測定症例数 6 名、第 1/2 相臨床試験：測定症例数 3 名）が得られている<sup>12)</sup>。

(1) 本剤の体内残存率

国内臨床試験において、投与患者の全身プランナー画像の ROI カウントから算出された本剤の生物学的放射能分布率（生物学的体内残存率）及び実効放射能分布率（実効体内残存率）<sup>注 3-1)</sup> の推移を表 2 に示した。本剤投与後の体内の残存放射能は 2 つの臨床試験においてほぼ同様な結果であり、本剤の体内残存放射能は投与後 24 時間までに急速に減少していった。また、臓器ごとの放射能分布率は肝臓が最も高く、次いで腎臓、脾臓の順であった。

表 2 体内残存率の推移

本剤投与後	生物学的放射能分布率 (%dose) *		実効放射能分布率 (%dose) *	
	第 1 相試験	第 1/2 相試験	第 1 相試験	第 1/2 相試験
1 時間	71.9±4.97	70.7±9.13	71.4±4.91	70.2±9.08
4 時間	40.4±5.81	42.1±12.8	39.5±5.68	41.3±12.6
24 時間	17.7±3.87	19.3±10.8	16.0±3.49	17.4±9.70
48 時間	14.6±3.41	16.6±9.91	11.9±2.78	13.5±8.06
5 日	—	13.2±9.41	—	8.69±6.22
6 日	9.73±2.25	—	5.82±1.25	—

\* 平均値±標準偏差

注 3-1) 体内残存率は、通常、実効半減期に従って減少するが、本マニュアルでは、物理学的半減期を考慮せず、生物学的半減期による減衰だけを考慮した場合の体内残存率を生物学的体内残存率といい、これに対して、実効半減期による一般的な体内残存率を実効体内残存率という。生物学的体内残存率は実効体内残存率に物理学的半減期による減衰を補正することによって求められる。以下、「実効尿中放射能濃度」、「生物学的尿中放射能濃度」、「実効血中放射能濃度」も同様。

(2) 尿中放射能濃度及び尿中累積排泄率

第1相臨床試験において、本剤投与開始から投与後48時間までの蓄尿(5区間)された尿サンプルをウェルカウンタ(CAPINTEC、CAPRAC-t型ウェルカウンタ)を用いて測定された投与患者の実効尿中放射能濃度及び生物学的累積尿中放射能排泄率をそれぞれ表3及び表4に示した。2つの臨床試験においてほぼ同様な結果が得られ、本剤は投与後速やかに尿中へ排泄され、最終的には投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。

表3 実効尿中放射能濃度の推移(第1相臨床試験)

本剤投与後	実効尿中放射能濃度(GBq/L)*
投与後1時間	4.7±1.9
投与後1~4時間	1.7±0.7
投与後4~6時間	1.3±1.1
投与後6~24時間	0.3±0.1
投与後24~48時間	0.07±0.03

\* 平均値±標準偏差

表4 生物学的累積尿中放射能排泄率の推移

本剤投与後	生物学的累積尿中放射能排泄率(%dose)*	
	第1相臨床試験	第1/2相臨床試験
投与後~1時間	28.1±4.97	29.3±9.13
投与後~4時間	53.7±7.39	54.9±12.2
投与後~6時間	60.1±7.90	61.8±11.6
投与後~24時間	71.2±6.99	74.4±11.3
投与後~48時間	73.8±6.52	76.9±10.7
投与後~∞	80.0±7.22	85.7±12.0

\* 平均値±標準偏差、∞:無限大時間

(3) 実効半減期

第1相臨床試験において、本剤投与後に採取した静脈血を測定した実効血中放射能濃度(%dose/g)のデータを用いてノンコンパートメントモデル解析を実施した結果、本剤投与後のLu-177の体内動態は二相性(分布相及び消失相)で推移し、その実効半減期は分布相で2.37±0.300時間(平均値±標準偏差)及び消失相で42.7±2.44時間であった。また、第1/2相臨床試験においては、分布相は2.06±0.382時間及び消失相は37.1±0.751時間とほぼ同様な結果であった。

(4) 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率の推移

第1相臨床試験において、本剤投与終了後に電離箱式サーベイメータ（アロカ、ICS-311 16R376、1センチメートル線量当量率測定範囲； $1\mu\text{Sv/h}\sim 10\text{mSv/h}$ ）を用いて測定された投与患者（6名、各1回目の投与後）の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率（ $\mu\text{Sv/h}$ ）の経時的推移を表5に示した。本剤投与終了2時間後の1センチメートル線量当量率は $27.58\pm 3.84\mu\text{Sv/h}$ （平均値±標準偏差）であり、投与終了6時間後には $16.07\pm 2.00\mu\text{Sv/h}$ 、そして投与翌日には $6.53\pm 1.12\mu\text{Sv/h}$ と減少していった。また、第1/2相臨床試験において一部の症例（7名、1回目～4回目の治療において測定されたデータ（N=24））について、2.5%アミノ酸輸液投与終了後（本剤投与終了約6時間後）に測定された1センチメートル線量当量率は $17.84\pm 7.35\mu\text{Sv/h}$ （平均値±標準偏差）であり、第1相臨床試験で測定された1センチメートル線量当量率（ $16.07\pm 2.00\mu\text{Sv/h}$ ）とほぼ同様の値であった。

表5 本剤投与患者の1センチメートル線量当量率（第1相臨床試験）

投与終了後*	1センチメートル線量当量率（ $\mu\text{Sv/h}$ ）			
	平均値（標準偏差）	中央値	最小値	最大値
2時間	27.58（3.84）	27.74	23.20	33.20
4時間	21.13（7.49）	18.20	16.00	36.00
6時間	16.07（2.00）	15.80	13.64	18.80
2日（投与翌日）	6.53（1.12）	6.20	5.20	8.40
3日	4.94（1.53）	5.42	2.00	6.40
7日	2.11（1.11）	2.00	0.60	4.00

\* 本剤7.4GBq投与終了後からの経過時間

#### 4 本剤を臨床使用する場合の規制法令

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第1項に規定する医薬品を診療目的に使用する場合に規制を受ける放射線障害防止関連の法令を次に示す。

- ① 医療法<sup>3)</sup>（医療法施行規則<sup>9)</sup>）：厚生労働省
- ② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律：厚生労働省
- ③ 医師法：厚生労働省
- ④ 薬剤師法：厚生労働省

- ⑤ 診療放射線技師法：厚生労働省
- ⑥ 臨床検査技師等に関する法律：厚生労働省
- ⑦ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則<sup>13)</sup>（以下、電離則という）、作業環境測定法）：厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法（人事院規則 10-5<sup>14)</sup>）：人事院

本剤は、原子力規制庁所管の「放射性同位元素等の規制に関する法律」<sup>15)</sup>（以下、放射性同位元素等規制法という）施行令第1条第1項第2号の規定（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第2条第1項に規定する医薬品及びその原料又は材料であって同法第13条第1項の許可を受けた製造所に存するもの）により、放射性同位元素等規制法の規制から除外されるので、医療法施行規則第24条第8号の2に規定する「診療用放射性同位元素」として単独規制される<sup>9, 16)</sup>。本剤を使用する病院等においては、医療法の届出だけで使用可能である。

#### 4.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤等の診療用放射性同位元素を診療の用（以下、4.2 項において核医学診療という）に供する病院等は、医療法施行規則第30条の8、同第30条の9、第30条の11及び同第30条の12に規定する基準に適合する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設、廃棄施設、放射線治療病室等を備えていなければならない。

#### 4.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、4.1 項に掲げる各使用室等の構造設備が表 6 に示す濃度限度等の基準に適合していなければならない。

表 6 診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医 療 法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室* <sup>1)</sup>
	貯蔵施設* <sup>2)</sup>
	廃棄施設* <sup>3)</sup>
	放射線治療病室* <sup>4)</sup>
管理区域* <sup>5)</sup> における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外部放射線の実効線量*<sup>6)</sup>：3月間につき 1.3mSv</li> <li>・空気中の放射性同位元素（以下、RI という）の濃度*<sup>6)</sup>：3月間の平均濃度が空気中における RI の濃度限度の 1/10</li> <li>・RI によって汚染される物の表面密度*<sup>6)</sup>：表面密度限度</li> </ul>

使用室等	医 療 法
	の 1/10 (アルファ線を放出しない RI ; 4Bq/cm <sup>2</sup> )
RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所*1~3) における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 画壁等の外側における実効線量 : 1 週間につき 1mSv 以下</li> <li>・ 空気中の RI の濃度*6) : 1 週間の平均濃度が空気中の RI の濃度限度以下</li> <li>・ RI によって汚染される物の表面密度*6) : 表面密度限度 (アルファ線を放出しない RI ; 40Bq/cm<sup>2</sup>)</li> </ul>
病院等の境界における線量基準 (院内の人が居住する区域も含む) *7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実効線量 : 3 月間につき 250 μ Sv*6)</li> </ul>
入院患者の被ばく線量*8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実効線量 : 3 月間につき 1.3mSv を超えない</li> </ul>

\*1) 医療法施行規則第 30 条の 8 : 診療用放射性同位元素使用室

\*2) 医療法施行規則第 30 条の 9 : 貯蔵施設

\*3) 医療法施行規則第 30 条の 11 : 廃棄施設

\*4) 医療法施行規則第 30 条の 12 : 放射線治療病室

\*5) 医療法施行規則第 30 条の 16 : 管理区域

\*6) 医療法施行規則第 30 条の 26 : 濃度限度等

\*7) 医療法施行規則第 30 条の 17 : 敷地の境界等における防護

\*8) 医療法施行規則第 30 条の 19 : 患者の被ばく防止

#### 4.3 使用の場所等の制限 (医療法施行規則第 30 条の 14)

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室以外で使用してはならない。ただし、手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合 (適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合に限る。) についてはこの限りではないとされている<sup>注 4-1)</sup>。

---

注 4-1) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」(平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号厚生労働省医政局長通知<sup>17)</sup>。以下、医政発 0315 第 4 号通知という) 第 4 (管理義務に関する事項) の 1 の (11)、(12) に具体的に記載されている。

---

## 5 放射性医薬品を投与された患者の退出について

医療法施行規則第 30 条の 15（患者の入院制限）第 1 項は「病院又は診療所の管理者は、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入して治療を受けている患者又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素により治療を受けている患者<sup>注 5-1)</sup>を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。」と規定し、当該治療患者以外の第三者への被ばくの低減を意図している。一方、同条文中のただし書きで、「適切な防護措置及び汚染防止措置<sup>注 5-2)</sup>を講じた場合にあっては、この限りでない。」として、一定の放射線防護が確保された場合は、治療患者等の QOL が考慮され、放射線治療病室以外の病室での入院も可能と考えられる。これが“放射性医薬品を投与された患者の退出について”の安全指針の趣旨である。

---

注 5-1) 「治療を受けている患者」とは、医政発 0315 第 4 号通知の第 4 の 3 の (1) において、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具の体内への挿入又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の投与により治療を受けている患者であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えるおそれがある場合と示されている。

注 5-2) ただし書きの「適切な防護措置及び汚染防止措置」については、同通知の第 4 の 3 の (3) のアからウで具体的に示している。

ア 放射線治療病室から一般病室等に退出させる場合には、他の患者が被ばくする実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルト以下であること。

なお、診療用放射性同位元素を投与された患者の退出に係る取扱いは「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成 10 年 6 月 30 日付け医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「医薬品退出基準」という。）を、診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出に係る取扱いは「診療用放射線照射器具を永久的に挿入された患者の退出及び挿入後の線源の取扱いについて」（平成 30 年 7 月 10 日付け医政地発 0710 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知。以下「照射器具退出基準」という。）をそれぞれ参照し、患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。

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

イ 省略

---

## 5.1 放射性医薬品を用いた治療における退出基準について

退出基準（医薬安発第 70 号通知）は、放射性医薬品により治療を受けている患者の QOL の確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出された。これは医療法施行規則第 30 条の 15 第 1 項に規定する“ただし書き”の解釈として通知されたものであり、退出基準の骨子は概ね次の通りである。

- 1) 適用範囲：この指針は、医療法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等から退出する場合に適用する。
- 2) 退出基準：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<sup>注 5-3)</sup>、介護者は、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件あたり 5 ミリシーベルト<sup>注 5-4)</sup> とし、退出基準を定めた<sup>注 5-5)</sup>。

具体的には次の (1) から (3) のいずれかの基準に該当する場合、当該治療患者の退出・帰宅を認めるとしている。

### (1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射エネルギーが次の表に示す放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、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、1 センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

#### 放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射エネルギー

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

\*1) 最大投与量

\*2) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

### (2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から 1 メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、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、

1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

**放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率**

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

<sup>\*</sup>) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

患者毎に計算した積算線量に基づいて、以下のような場合には、退出・帰宅を認める。

ア 各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から1メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は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。

イ この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

**患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する放射エネルギーの事例**

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）治療 <sup>*1)</sup>	1110 <sup>*2)</sup>
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 <sup>*3)</sup>	12.1 <sup>*4)</sup> (72.6 <sup>*5)</sup> )

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

<sup>\*2)</sup> ヨウ素-131の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

<sup>\*3)</sup> 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム（Ra-223）注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム（<sup>223</sup>Ra）注射液1投与当たり55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで

投与することにより実施する場合に限る。

\*4) 1 投与当たりの最大投与量。

\*5) 1 治療当たりの最大投与量。

#### 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

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

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

### 3) 退出の記録

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

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

### 4) 注意事項

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

---

注 5-3) 公衆被ばくの線量限度：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60（1990 年勧告）<sup>5)</sup>（1 年につ

---

---

いて 1mSv の実効線量。ただし特別な事情においては、定められた 5 年間にわたる平均が年 1mSv を超えないという条件付きで、単年ではもっと高い値も容認されることがある)を採用する。なお、現在、国内法令には取り入れられていないが、新勧告の ICRP Publication 103 (2007 年勧告)<sup>18)</sup>に記載されている値も変更されていない。また IAEA Safety Standards Series No. SSG-46 (2018 年)<sup>19)</sup>においても、公衆被ばくの線量限度は年間 1mSv とされている。

注 5-4) 介護者の積算線量値：5mSv

介護者、志願者等に対する被ばく線量について、ICRP Publication 73 (1996 年)「医学における放射線の防護と安全」<sup>6)</sup>の 95 項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その「線量拘束値は 1 件当たり数 mSv 程度が合理的である。」と勧告している。一方、国際原子力機関 (IAEA) の国際基本安全基準 (1996)<sup>8)</sup>において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関する実際的な値を勧告しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を (雇用上、又は職業上ではなく) 自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはその患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、一行為当たり 5mSv を超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に 1mSv 未満に抑制されなければならない。」と勧告している。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3 (2014 年)<sup>20)</sup>においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46 (2018 年)<sup>19)</sup>では、一行為当たり 5mSv を超えないように拘束されるべきであるとされている。

注 5-5) 医薬安発第 70 号通知と同時に発出された事務連絡 (退出基準算定に関する資料：平成 10 年 6 月 30 日厚生省医薬安全局安全対策課)<sup>21)</sup>において、当時わが国で頻度高く用いられている放射性医薬品に係る積算ガンマ線量 (投与患者からの放射性物質の体内における推移は、核種の物理学的半減期のみ考慮した場合の、線源から 1m の距離における積算線量) は、放射性医薬品 8 核種のうち、I-131 (投与量 1,110MBq、被ばく係数=1) が 20mSv を超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02~0.28mSv (被ばく係数=1) と算出されたことから、治療目的に使用される放射性医薬品を投与された患者についての退出基準が設定された。

---

### 5.1.1 退出基準の評価に係る諸因子について

- 1) 被ばく係数<sup>注 5-6)</sup>：患者 (線源) との距離及び接する時間は、外部被ばく線量の要因となる。したがって、第三者の被ばく線量を評価する上で考慮すべき因子とされた“被ばく係数”は、患者との関わりあいの程度によって設定さ

れている。

(1) 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5 が合理的とする報告がある<sup>22)</sup>。また、投与患者からの被ばく線量を測定した我が国の調査研究においても、当該被ばく係数は0.5を用いるのが適当としている<sup>23)</sup>。以上より、患者の退出・帰宅後の介護者の線量評価における被ばく係数として0.5が採用された。

(2) 公衆に関する被ばく係数：0.25

一般家庭における、患者の家族の被ばく線量の実測値に基づき、被ばく係数0.25の採用が妥当とする報告がある<sup>24)</sup>。患者の退出・帰宅後の、介護者以外の家族、及びその他の公衆に対する被ばく係数として0.25が採用された。

---

注 5-6) 被ばく係数：着目核種の点線源（この場合は患者）から1mの距離の場所に無限時間（核種が全て壊変するまでの時間）滞在したときの積算線量と、実際に第三者が患者から受けると推定される積算線量との比。

---

## 6 本剤を投与された患者の退出について

### 6.1 本剤投与患者の退出基準の考え方

投与患者の退出基準の考え方としては、これまでの考え方と同じく、介護者及び公衆等の第三者の被ばく線量として、投与患者体内の放射性物質から放出される放射線による外部被ばくと、患者の排泄物等の汚染による内部被ばくの両方からの被ばくが考えられることから、これら線量に関して複合的評価を行う。

### 6.2 本剤投与患者からの第三者の外部被ばく線量の評価

#### 6.2.1 外部被ばく積算線量の算出

投与患者の体表面から1メートルの点における介護者及び公衆等の第三者の外部被ばくによる積算実効線量は、次式で算出される。

$$E = A \times \int_0^{\infty} \left( \frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T}} dt \times C \times f_0 \quad (6.1)$$

ここで、

$E$ ：第三者が被ばくする積算実効線量 [ $\mu$  Sv]

$A$ ：投与患者の体内残留放射能 [MBq]

$T$  : Lu-177 の物理学的半減期 ; 6.6457 [d] 又は実効半減期 [d]

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

$f_o$  : 被ばく係数 (介護者 ; 0.5、介護者以外の公衆 ; 0.25)

### 6.2.2 外部被ばく積算線量の評価因子等について

- 1) 第三者の外部被ばくによる積算線量の評価に当たっては、日本人患者を対象とした国内臨床試験で測定された投与患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率 ( $\mu\text{ Sv/h}$ ) を参考として評価する。また、実効線量率については Lu-177 の実効線量率定数と 1センチメートル線量当量率定数を参照して評価した。
- 2) 投与患者体内の放射能の実態は、Lu-177 の物理学的半減期と本剤の体内動態を加味した実効半減期 (次式) に依存する。

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{phys}}} + \frac{1}{T_{\text{biol}}} \quad (6.2)$$

$T_{\text{eff}}$  : 実効半減期

$T_{\text{phys}}$  : 物理学的半減期

$T_{\text{biol}}$  : 生物学的半減期

日本人患者を対象とした国内臨床試験の結果、本剤投与後の Lu-177 の体内動態は二相性 (分布相及び消失相) で推移し、第 1 相臨床試験では実効半減期は分布相で  $2.37 \pm 0.300$  時間 (平均値  $\pm$  標準偏差) 及び消失相で  $42.7 \pm 2.44$  時間であった。また、第 1/2 相臨床試験においては、分布相は  $2.06 \pm 0.382$  時間及び消失相は  $37.1 \pm 0.751$  時間とほぼ同様な結果であった。本評価に当たっては、薬剤が臓器や組織に移行する分布相については考慮せず、投与された薬剤が体外から消失・排泄される消失相の実効半減期の最大値に基づき保守的に評価する。

- 3) 投与患者による第三者の外部被ばく積算線量の試算に当たっては、以下の因子により評価する。
  - ① 投与量 : 7.4GBq/回
  - ② 投与後患者の実効半減期 : 消失相 : 45.7 時間 (国内臨床試験での最大値)
  - ③ 投与回数 : 4 回
  - ④ 被ばく係数 : 0.5 (介護者)、0.25 (公衆)

### 6.2.3 外部被ばく積算線量の評価

上記の評価因子を前提として、投与患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率に基づいて患者を退出させた場合の第三者の外部被

ばくの積算線量について、式(6.1)を用いて算出し、評価結果を図1に示した。

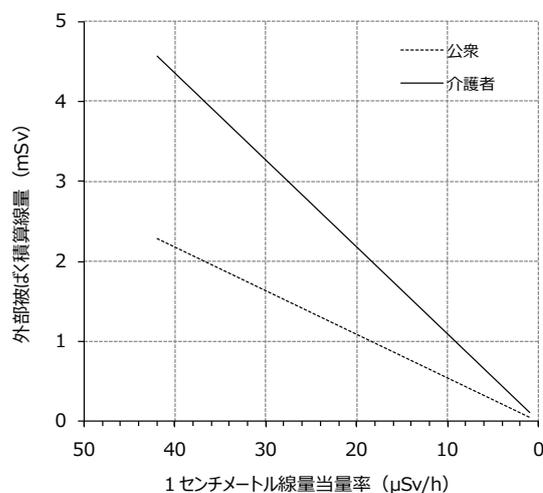


図1 患者の退出時における1センチメートル線量当量率と第三者が受ける積算実効線量の関係

また、第1相臨床試験によって得られた患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率の経時的な推移値(表5)の範囲を参考として、段階的に想定したいくつかの1メートルの点における1センチメートル線量当量率に基づいて、公衆及び介護者に対する抑制すべき線量<sup>\*</sup>に係る外部被ばく線量の検討を目的として試算した結果を表7に示した。

例えば、国内臨床試験に当たって「ルテチウム-177標識ソマトスタチンアナログ(Lu-177-DOTA-TATE)注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル(第2版)」(日本核医学会承認)<sup>25)</sup>で示されていた値である1センチメートル線量当量率が10μSv/hであった場合の外部被ばくの積算線量は次の通り試算される。

1) 介護者の被ばく

外部被ばくの積算線量

$$\begin{aligned}
 &= 10 [\mu\text{Sv/h}] \div (0.00627 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]) \times 45.7 [\text{h}] \div 24 [\text{h/d}] \times 1.443 \times 24 [\text{h/d}] \times 0.5 \\
 &\quad \times 4[\text{回/治療}] \\
 &= 1088 [\mu\text{Sv/治療}] = 1.088 [\text{mSv/治療}]
 \end{aligned}$$

<sup>\*</sup> 退出基準(医薬安発第70号通知)は、放射性医薬品により治療を受けている患者のQOLの確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出され、この中で、放射性医薬品を投与された患者が病院等内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出・帰宅する場合に抑制すべき線量の基準として、公衆は1年間につき1ミリシーベルト、介護者は患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して1件あたり5ミリシーベルトと示されている。

なお、

0.00627 [ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ] : Lu-177 の 1 センチメートル線量当量率定数

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

45.7 [h] : 本剤の消失相の実効半減期 (国内臨床試験での最大値)

0.5 : 介護者の被ばく係数

4 [回/治療] : 本治療の投与回数

## 2) 公衆の被ばく

外部被ばくの積算線量

$$= 10 [\mu\text{Sv/h}] \div (0.00627 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}] \div 0.00517 [\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]) \times 45.7 [\text{h}] \div 24 [\text{h/d}] \times 1.443 \times 24 [\text{h/d}] \times 0.25 \times 4 [\text{回/治療}]$$

$$= 544 [\mu\text{Sv/治療}] = 0.544 [\text{mSv/治療}]$$

なお、

0.25 : 公衆の被ばく係数

表 7 本剤投与患者から第三者が受ける外部被ばくの積算実効線量

	患者退出時における 1 センチメートル線量当量率 ( $\mu\text{Sv/h}$ )					
	35	30	20	18	15	10
介護者 (mSv/件)	3.81	3.26	2.18	1.96	1.63	1.09
公衆 (mSv/年)	1.90	1.63	1.09	0.98	0.82	0.54

今回試算した結果、第三者に対して抑制すべき線量に対して外部被ばく線量の観点から評価した場合、投与患者の体表面から 1 メートルの点における 1 センチメートル線量当量率が  $18 \mu\text{Sv/h}$  を下回る必要があると考えられる。

### 6.3 本剤投与患者からの第三者の内部被ばく線量の評価

投与患者からの排泄物は、主に尿の形で下水処理場を経て河川に流出し、再処理後に飲料水として利用される可能性がある。したがって、内部被ばく線量の試算においては、患者に投与した放射能の全てが河川に流出するという仮定をおき、その際の評価モデルとして、浄化処理水の利用率の高い淀川水系を採用することとする。

- ・淀川水系の平均流量は 1 年におよそ 4.1 [T リットル] (平成 3~7 年までの年平均)

- ・飲料水として利用している大阪圏の人口：約 13,935 千人（平成 27 年）（大阪府＋奈良県＋和歌山県＋1/2 兵庫県）<sup>26)</sup>
- ・我が国の総人口：約 127,095 千人（平成 27 年）<sup>26)</sup>
- ・大阪圏の人口が、我が国の総人口に占める割合：10.96%（0.11）
- ・我が国での胃腸膵管系の NET の患者数：11,578 人（人口 10 万人当たりの患者数：膵 NET（2.69 人）、消化管 NET（6.42 人））<sup>27)</sup>
- ・上記のうち、遠隔転移がある患者数：1,170 人（遠隔転移率：膵 NET（19.9%）、消化管 NET（6.0%））<sup>27)</sup>

（これらの患者の全てが本剤の投与を受けると仮定）

- ・大阪圏で、治療対象となる患者数： $1,170 \times 0.11 = 129$  人（人口比で計算）ただし、0.11 は大阪圏の人口比。さらに、本剤 7.4GBq を患者 1 人当たり年 4 回投与すると仮定する。
- ・大阪圏の患者に対する、本剤の総投与放射能量：  
 $7.4 \text{ [GBq/回]} \times 4 \text{ [回/人]} \times 129 \text{ [人]} = 3.82 \text{ [TBq]}$   
 全ての本剤が淀川水系に排出され、これが全て水溶性の形態で存在すると仮定する。

- ・河川中の本剤の濃度：  
 $3.82 \text{ [TBq/年]} \div 4.1 \text{ [T リットル/年]} = 0.93 \text{ [Bq/リットル]}$   
 ただし、4.1T リットルは淀川水系の年間の平均流量。
- ・公衆の、一人当たりの本剤の年間摂取量（1 日 2 リットル飲用すると仮定）<sup>28)</sup>：  
 $0.93 \text{ [Bq/リットル]} \times 2 \text{ [リットル/日]} \times 365 \text{ [日/年]} = 678.90 \text{ [Bq/年]}$
- ・上記の場合の 1 年間の内部被ばく線量：

$$678.90 \text{ [Bq/年]} \times 5.3 \times 10^{-7} \text{ [mSv/Bq]} = 0.36 \text{ [}\mu\text{ Sv/年]}$$

ただし、 $5.3 \times 10^{-7} \text{ [mSv/Bq]}$  は、Lu-177 の経口摂取による実効線量係数<sup>29)</sup>。

以上から、1 年間における内部被ばく線量  $0.36 \mu\text{ Sv}$  は、公衆被ばくの線量限度である  $1\text{ mSv}$  を大きく下回る。

#### 6.4 外部被ばく線量と内部被ばく線量の複合的評価

本治療のために、7.4GBq（最大投与量）の本剤を年間で最大 4 回投与された患者から介護者又は公衆が被ばくする外部被ばく線量と内部被ばく線量について複合的に評価した結果、投与患者の体表面から 1 メートルの点において測定された 1 センチメートル線量当量率が  $18 \mu\text{ Sv/h}$  を超えない場合、本治療を受けた患者から介護者及び公衆の被ばく積算線量は、介護者及び公衆の抑制すべき線量（介護者： $5\text{ mSv/件}$ 、公衆： $1\text{ mSv/年}$ ）が担保されるものと考えられる。

介護者	$1.96 \text{ [mSv]} + 0.36 \text{ [}\mu\text{ Sv]} = 1.96 \text{ [mSv]}$
公衆	$0.98 \text{ [mSv]} + 0.36 \text{ [}\mu\text{ Sv]} = 0.98 \text{ [mSv]}$

## 6.5 本剤投与患者の放射線治療病室等からの退出に係る基準

本剤 7.4GBq を投与された患者が病院等の放射線管理された区域からの退出・帰宅を可能とする基準としては、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針 3. 退出基準 (3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準」を適用し、次の条件が満たされる場合に公衆及び介護者に対する“抑制すべき線量”が担保されるものと考えられる。

- ① 治療に用いた核種：ルテチウム-177
- ② 適用範囲：ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療
- ③ 投与患者の体表面から1メートル離れた地点における1センチメートル線量当量率が  $18 \mu\text{ Sv/h}$  を超えない場合

また、上記指針の退出基準の (3) を適用する場合の患者の医学的及び放射線防護に係る安全確保の面から、関連学会が作成した当該注射液による治療に係る実施要綱に従って実施する場合とする。

そして、この実施要綱での退出に係る考え方としては、以下の事項が挙げられる。

- 1) 本剤投与時には、本剤の腎臓への放射線量を減少させることを目的として投与される 2.5%アミノ酸輸液の投与終了までも含め、他の患者等に対する被ばくを抑制するための適切な措置を講じること。また、本剤は投与後速やかに尿中に排泄されることから、本剤投与後の早い段階における排尿の処置については放射線安全管理に十分留意すること。
- 2) 本治療を受けた患者の退出に係る記録等は、実施要綱に基づき作成し、一定期間保存すること。
- 3) 投与患者が退出に係る基準を満たすまでの入院が必要な場合は、医療法施行規則第 30 条の 12 に規定する放射線治療病室に入院させること。なお、医療法施行規則第 30 条の 15 に規定する「適切な防護措置及び汚染防止措置」が講じられた病室を入院する場所として運用する場合も可能とする。その場合にあっては、「特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」(付録参照) に適合して管理・運営されると病院等の管理者が認めた病室に限定すること。

## 6.6 患者及び家族に対する注意事項

治療開始前に、患者及び家族に対して本治療の有効性、起こりうる副作用等について説明を行うこと（臨床編 2 項、4.4 項参照）。

本剤の投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に微量の放射能が存在する。腫瘍に取り込まれなかった本剤のほとんどは腎・尿路系から排泄され、投与後早期の尿中には高い放射能が含まれており、投与後 48 時間頃まで比較的高レベルの放射能が尿中に検出されることから、6.6.1～6.6.6 項にて例示する注意事項を患者・家族（介護者）に対して文書をもって、投与前に説明して理解を得ておく必要がある。

### 6.6.1 管理区域内での患者に関する注意事項

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

### 6.6.2 本剤投与後 3 日間（各投与後の最初の 3 日間）の注意事項

#### 【日常生活での注意】

- ① 患者の血液又は尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を着用してから取り扱うこと。
- ② 患者が出血した場合の血液はトイレットペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ③ 患者の血液等の体液に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。
- ④ 患者の入浴は家族の中で最後に行うこと。また、入浴後の浴槽は洗剤を用いてブラッシング等によりよく洗うこと。
- ⑤ 排尿を促すため、水分を多めに摂取すること。

#### 【洗濯物の取扱いに関する注意】

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

#### 【排尿・排便・嘔吐時の注意】

- ① 男性患者においても排尿は座位で行うこと。

- ② トイレ使用後は、便器の蓋を閉めて2回水洗すること。
- ③ 排尿・排便後は、手を石けんでよく洗うこと。
- ④ 便器及び床面に尿や糞便がこぼれた場合は、トイレットペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ⑤ 患者の排泄物又は嘔吐物等に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。

#### 6.6.3 本剤投与後1週間（各投与後の最初の1週間）の注意事項

##### 【日常生活での注意】

- ① 性行為は禁じること。
  - ② 小児を抱いたり、添い寝しないこと。小児及び妊婦との接触は最小限にすること。
  - ③ 患者と同居する人は可能な限り（少なくとも1m）離れて患者と接すること。なお、患者と長い時間接する必要がある場合は2m以上離れておくことが望ましい。
  - ④ 他の人と同じベッドで就寝することは避けること。別室で就寝することが望ましいが、同室で就寝する必要がある場合は少なくとも2m離れること。
  - ⑤ 公共の場（例えば、スーパーマーケット、ショッピングセンター、映画館、レストラン、スポーツ観戦等）への外出は可能な限り控えること。
- また、公共交通機関で移動する場合は、できるだけ他の人との距離をあけ（1m以上）、同一公共交通機関内で6時間以上過ごさないようにし、同じ車両当たりの乗車時間を減らすこと。タクシーで移動する場合は、運転手からできるだけ離れて座り、同じ運転手当たりの乗車時間を減らすこと。

#### 6.6.4 本剤投与後3ヶ月間（各投与後の最初の3ヶ月間）の注意事項

##### 【日常生活での注意】

- ① 原則として、授乳を避けること。
- ② 海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診断書等の診療証明書を携帯すること。

#### 6.6.5 本剤投与後6ヶ月間（各投与後の最初の6ヶ月間）の注意事項

##### 【日常生活での注意】

- ① 本剤の投与を受けた患者は男女を問わず、避妊すること。

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

オムツ・導尿カテーテル等を使用している患者に対しては、投与後早期（3日間を目途）では、以下の注意が必要である。

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

##### 【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意（家庭内・院内）】

- ① 尿失禁がありオムツを使用する患者においては、ビニール製のシートを使用させることも推奨されている。
- ② 患者が放射線治療病室等から退出後も導尿カテーテルを使用する場合、尿バッグ中の尿はトイレに捨て、水を2回流し、処理後はよく手を洗うこと。
- ③ 入院患者では導尿カテーテル・蓄尿バッグは退院前に交換すること。

##### 【オムツ・導尿カテーテル等を廃棄する場合の注意】

- ① 家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れ、内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理すること。ただし、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。
- ② 病院等で使用したオムツ等を感染性廃棄物として処理する場合には、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」<sup>30)</sup>を参考にすること。

## 7 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

### 7.1 管理区域内での本剤投与患者の管理

#### 7.1.1 管理区域内での投与

診療用放射性同位元素使用室のある管理区域内での本剤投与に当たっては、投与患者のベッドの周辺等に必要に応じて鉛の遮へい板を設置する等、医療従事者や他の患者等への放射線防護措置を講じること。また、投与時における放射能汚染を防止するために適切な箇所を吸水性ポリエチレンシートで覆う等の措置を講じること。

#### 7.1.2 管理区域内での尿等の取扱い

診療用放射性同位元素使用室のある管理区域内で発生した投与患者の尿等の液体状の感染性の医療用放射性汚染物を、管理区域内の排水設備に廃棄する際は、排水時において法令で定める排水濃度限度を超えないように考慮し、必要に応じて管理区域内で一定期間適切に保管・管理するなどの措置を講じる必要がある。

## 7.2 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）

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

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

使用記録簿には次の項目が必須である。

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

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

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

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備）、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後には 1 月を超えない期間（指定された場所については 6 月を超えない期間）ごとに 1 回、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 センチメートル線量当量（率）（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<sup>注 7-1</sup>。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<sup>注 7-2</sup>。

---

注 7-1) 1 センチメートル線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。

注 7-2) 「放射線測定器を用いて測定することが著しく困難である場合」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発 0315 第 4 号通知に示しているように、安易にこの規定を適用

---

---

することは容認されない。

---

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

放射線診療従事者等の実効線量及び等価線量は外部被ばく及び内部被ばくによる線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（厚生省告示第 398 号<sup>29)</sup>）により算定する。

### 7.2.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第 57 条）

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

### 7.3 本剤投与患者の退出に関する記録（医薬安発第 70 号通知）

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

- ① 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
- ② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

## 8 放射線の測定

### 8.1 投与量（放射能）の測定

投与量に関する Lu-177 の放射能の測定は、Tc-99m や I-123 などの放射性診断薬や Y-90、I-131 及び Ra-223 などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータやキュリーメータなどと呼ばれる井戸形電離箱を用いて行う。測定法は放射性診断薬等の従来のもと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入された Lu-177 を治具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。Lu-177 はこれまでに使用実績がない核種であることから使用する井戸形電離箱が Lu-177 で校正されていない（Lu-177 の校正定数をもっていない）場合がある。初めて測定するときは、あらかじめ測定器を Lu-177 で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

### 8.2 使用場所等の線量測定

診療用放射性同位元素の使用に当たっては、管理区域内の人が常時立ち入る場所、管理区域境界、敷地の境界、居住区域等における空間線量、あるいは患者の退出時の放射線量や放射線診療従事者等の作業者の個人被ばく線量などを定期的

若しくは必要に応じて測定しなければならない(7.2.2項参照)。Lu-177の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。場の空間線量については周辺線量としての1センチメートル線量当量  $H^*(10)$  で、被ばく線量は個人線量当量としての1センチメートル線量当量  $H_p(10)$  で校正された測定器を用いて測定する。

空間線量を測定対象とする測定器は、電離箱又はNaI(Tl)シンチレーション検出器などのシンチレーション検出器を検出部としたサーベイメータが利用される。使用場所など、比較的線量率の高い場所での測定には電離箱式サーベイメータが向いており、管理区域境界や敷地境界などの線量の低いところでは感度の高いNaI(Tl)シンチレーションサーベイメータが有効である。また、1週間、3月間などの一定期間における積算線量を評価するには、上記のサーベイメータで測定した一瞬の線量率(一般的に単位は $\mu\text{Sv/h}$ で表されるが、実際は数~数十秒の時定数における積算線量)を基に期間中の積算線量を適切に算定すればよいが、積算線量を測定できる測定器を用いることもある。

個人線量計には直接被ばく線量を表示するものと一定期間装着の後に読み取り装置で被ばく線量を算定するもの(パッシブ形と呼ばれる)があり、パッシブ形のもの、一般的に個人線量測定サービス機関に依頼して被ばく線量を読み取る。直接被ばく線量を表示するものはポケットなどに入れて測定するので、直読式ポケット線量計などとも言われ、最近ではSiなどの半導体を利用したものが多く使われている。パッシブ形線量計はフィルムバッジが主流であったが、最近では蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネセンス線量計などが普及している。

## 9 教育研修

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

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

- ① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
- ② 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護

③ 医療従事者の被ばく防止並びに患者・家族（介護者）に対する指示事項について

④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

院内で実施される教育研修により専門的知識を修得した医師等は、本治療の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所属する病院等の管理者から指名されることが望ましい。

また、安全取扱講習会を受講した医師が転出等によって、当該病院等において講習会受講者がいなくなった病院等においては、当面の間、当該病院等で実施した教育研修を受けた核医学（放射線科）医師等の中から放射線安全管理責任者を決めることにより、本治療法を継続して実施できるものとする。ただし、この場合にあつて、当該放射線安全管理責任者は直近に開催される安全取扱講習会を受講することを必要条件とする。安全取扱講習会を受講した診療放射線技師等が転出等により不在となった場合も同様に、当該病院等で教育研修を受けた技師等の中から放射線安全管理担当者を指名することができることとし、当該放射線安全管理担当者は、直近に開催される安全取扱講習会を受講するものとする。この例外条件は、本治療の実施経験のある施設においてのみ適用され、本治療の実施経験のない施設では、この例外条件は適用されない。

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

## 10 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

### 10.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策

#### 1) 防護用具の準備

- ① 防護メガネ（必須）：本剤が直接眼球を汚染する可能性を想定して準備する（本剤は、1回の投与当たり7.4GBqと高レベルの放射能を有することから注意する必要がある）。
- ② 防護手袋（必須）：手指等への直接の汚染を防ぐため着用する。
- ③ 吸水性ポリエチレンシート：放射性物質を含む水を吸収して汚染の広がりを防ぐため、汚染の可能性のある箇所をあらかじめ吸水性ポリエチレンシートで被覆する。
- ④ ピンセット：バイアル瓶等をつかむことが容易になるよう、滑り止めの役割として、ピンセットの先端部にシリコンチューブ等を装着する。
- ⑤ 適切なサイズのステンレス製バット：減量投与に当たって本剤を分注する必要がある場合は、バットの上に吸水性ポリエチレンシートを重ねて、そ

の上で分注等を行う。操作中に放射能を含む液体がこぼれた場合でも、放射能汚染はバット内に留めることができ、汚染の拡大防止に役立つ。

## 2) 放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていない RI である放射性医薬品の取扱いにおいて注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくを起こさないことである。放射性医薬品は比較的近距离で操作することが多いこと、また、投与後の患者も放射線源になることも考慮しておく必要がある。したがって、本剤を取り扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、遮へい体を設ける（外部被ばく防護の3原則）ことにより被ばく軽減に努める。

### (1) コールドランの履行（本剤を取り扱う操作の練習）

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

表 8 に遮へい体を用いずに本剤を取り扱った場合の線量率を示す。

表 8 本剤\*からの距離と実測された線量率

バイアル表面からの距離	線量率 ( $\mu\text{Sv} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
1m	0.00676
10cm	0.541~0.676
表面	> 1.351

\* 1 バイアル当たり放射能として 7.4GBq（検定日）を含有

### (2) 管理区域における注意事項

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

- ① 入室記録をつける。
- ② 放射線診療従事者は管理区域専用のスリッパ、運動靴、安全靴などに履き替える。
- ③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に替える。
- ④ ポケット線量計等の個人被ばく線量計を、男子は胸、女子は腹部に

装着する。

- ⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認する。
- ⑥ 放射性医薬品を取り扱う作業は、必ず防護メガネ、防護手袋を着用する。
- ⑦ 使用後の放射性医薬品や放射性物質で汚染された物は、作業終了後直ちに保管廃棄室に移す。
- ⑧ 使用後は室内の放射能の汚染検査を行い、汚染している箇所を発見した場合は直ちに汚染除去（除染）する。
- ⑨ 洗剤及び流水で手を洗う。
- ⑩ 手、足、袖口、衣服表面、履き物などを汚染検査する。
- ⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行う。汚染が見つかった場合は放射線管理者の指示に従って除染する。
- ⑫ 退室記録をつける。
- ⑬ 個人被ばく線量計の値を読み取り記録する。

### （3）本剤の取扱いについて

#### 【本剤の分注作業】

減量投与に当たって本剤を分注する必要がある場合は、分注作業は原則として安全キャビネット内、かつ、吸水性ポリエチレンシートを重ねたステンレス製バットの上で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は汚染を拡大しないために吸水性ポリエチレンシートを敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面も吸水性ポリエチレンシートでカバーする。また、分注作業時の被ばくを低減するため鉛板やブロックなどの遮へい体を用いる。

#### 【本剤及び 2.5%アミノ酸輸液投与方法】

本剤の用法・用量は、本品 1 回 7.4GBq を 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注することとなっている（臨床編「3.3 用法及び用量」参照）。

本剤投与開始 30 分前より 2.5%アミノ酸輸液の点滴静脈内投与を開始し、投与約 30 分後から本剤を通常 30 分かけて点滴静脈内投与する。2.5%アミノ酸輸液（1,000mL）の投与終了まで約 4 時間を要する（図 2）。また、2.5%アミノ酸輸液の投与開始前に、適当な制吐剤を投与する。

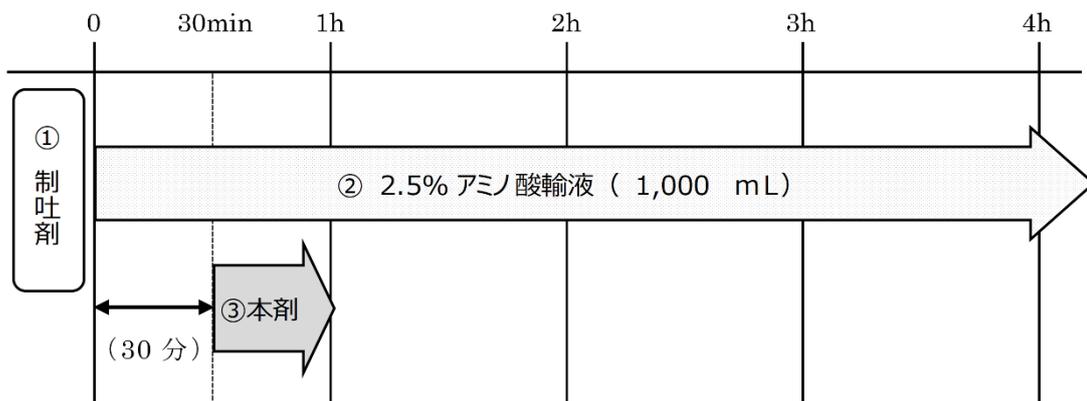


図 2 本剤及び 2.5%アミノ酸輸液投与の流れ

【本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する注意事項】

本剤の取扱い時には、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具の着用を履行すること。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、本剤の投与準備等に係る放射線作業を行っている間、その場を離れたり、歩き回ったりしないこと。

作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄すること。汚染物処理の作業時にも、本剤取扱い時と同様に、防護メガネ、白衣や手袋等の防護具の着用すること。

【本剤を使用した部屋等（壁・床等）の汚染検査及び汚染除去】

本剤による汚染の有無は、安全キャビネット内や床などについて本剤を使用した動線に沿って、放射線測定器を用いて測定すること。

Lu-177 はベータ線及びガンマ線を放出するため、表面汚染の検出には、Lu-177 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。なお、準備室等で複数の医薬品核種を同時調製・分注等を行うと、相互の汚染を引き起こしたり、医薬品を取り違えて投与するおそれがあることから、医療の安全確保の観点から極力避けること。

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

作業台や床面等に放射能汚染が発見された場合には、迅速に除染を行う必要がある。汚染を比較的早く発見した場合は、ペーパータオル等で吸い取り、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬などを用いて段階的に除

染する手順が一般的である。なお、除染作業に当たっては使用手袋の亀裂やピンホールなどに注意して、身体への二次汚染を起こさないようにすること。完全な汚染除去ができない場合は、汚染の範囲、測定値及び汚染した月日を油性ペンなどで印を付けて、汚染部位を明確にする。また、ポールを立てるなどして人が近寄らないための措置を行い汚染の拡大を防止する。

## 10.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

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

本剤 1 回当たりの投与量は 7.4GBq であることから、本剤を投与した際の作業時間、線源との距離により、医療従事者の外部被ばく線量を算出し、その結果を表 9 に示す。線量評価に用いる実効線量率定数は、表 1 の 0.00517 [ $\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ] を用いた。作業時には 10.1 項に従って、外部被ばく線量を低減するための防護措置を必ず講じること。

表 9 医療従事者の外部被ばく線量

作業	実効線量（1 例当たり）			皮膚の線量（1 例当たり）*			線量限度	
	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	実効線量限度（全身）	等価線量限度（皮膚）
準備	5	50	0.013	5	10	0.319	放射線診療従事者： 50mSv/年、 100mSv/5年 妊娠する可能性のある女性： 5mSv/3月	500mSv/年
投与	30	150	0.009	30	100	0.019		

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

従事者の 1 週間当たりの内部被ばくによる実効線量（mSv/週） $E$ は、「平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号」<sup>29)</sup> に基づき、次式により算出される<sup>31)</sup>。

$$E = e \times I$$

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

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

$1.2 \times 10^6$  : 成人が1時間に吸入する空気の摂取量 ( $\text{cm}^3/\text{h}$ )

$C$  : 1週間当たりの空気中平均放射能濃度 ( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ )

$t$  : 1週間当たりの作業時間

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

$A$  : 1日の最大使用予定数量 ( $\text{Bq}$ )

$V$  : 室内の排気量 ( $\text{m}^3/\text{h}$ )

排気量  $V$  ( $\text{m}^3/\text{h}$ ) で8時間/日運転するものとする。

本剤の場合、 $A$  :  $7.4 \text{ GBq}$ 、飛散率 :  $0.001$ 、1日の室内の排気量 :  $560$  ( $\text{m}^3/\text{h}$ )  $\times 8$  (h)、1週間の使用日数 : 1日 (本剤の使用日数)、1週間の排気設備の稼働日数 : 5日、作業時間 : 5分 ( $0.083 \text{ h}$ )、 $e$  (Lu-177を吸入摂取した場合の実効線量係数) :  $1.0 \times 10^{-6}$  ( $\text{mSv}/\text{Bq}$ ) とする。1週間当たりの内部被ばくによる実効線量  $E$  ( $\text{mSv}$ ) は以下の通りとなる。

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

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

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

### 10.3 医療従事者に対する注意事項

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

特に患者の介護に従事する者は、投与後3日間は以下の点に注意する。

- (1) 患者の血液又は尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を装着してから取り扱うこと。
- (2) 患者の血液等の体液、排泄物又は嘔吐物等に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。
- (3) 患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時洗濯は避けること。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いを行うこと。

## 11 医療用放射性汚染物（Lu-177により汚染された物）の廃棄について

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

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」<sup>30)</sup>を参考にすること。

---

注11-1) 医療法施行規則第30条の14の2第1項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成13年9月28日厚生労働省令第202号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

---

## 12 参考文献

- 1) 放射性医薬品を投与された患者の退出について（令和3年8月19日医政地発0819第1号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成10年6月30日医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）
- 2) 製品添付文書  
[https://www.lutathera.com/wp-content/uploads/2020/06/Lutathera\\_USPI-20200528.pdf](https://www.lutathera.com/wp-content/uploads/2020/06/Lutathera_USPI-20200528.pdf)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004123/WC500241595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004123/WC500241595.pdf)
- 3) 医療法（昭和23年7月30日法律第205号）
- 4) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol.18, No.1-4 (1988)
- 5) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3 (1991)
- 6) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2 (1996)

- 7) ICRP Publication 94, Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2 (2004)
- 8) International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115 (1996)
- 9) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 10) 日本化学会，化学便覧 基礎編 改訂 5 版，丸善出版（2004）
- 11) ICRP Publication 30 (Part 3) , Limits for Intakes of Radionuclides by Workers, Annals of the ICRP, Vol.6, No.2-3 (1981)
- 12) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ（第 1 相臨床試験：JapicCTI-173650、第 1/2 相臨床試験：JapicCTI-183869）
- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和 32 年 6 月 10 日法律第 167 号）
- 16) 放射性同位元素等の規制に関する法律施行令（昭和 35 年 9 月 30 日政令第 259 号）
- 17) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて（平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号厚生労働省医政局長通知）
- 18) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4 (2007)
- 19) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46) (2018)
- 20) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3) (2014)
- 21) 放射性医薬品を投与された患者の退出について（平成 10 年 6 月 30 日厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡）  
[http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630\\_zimu\\_kanjya.pdf](http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf)
- 22) Draft Regulatory Guide DG-8015 RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIALS, US Nuclear Regulatory Commission, June 1994.
- 23) 越田吉郎，古賀佑彦，折戸武郎，平木辰之助ら，外部被曝線量に基づく

- <sup>131</sup>I 治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について，核医学，26， 591-599（1989）
- 24) Regulatory Guide 8.39 Revision 1 RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIAL, US Nuclear Regulatory Commission, April 2020.
  - 25) ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル（第 2 版）日本核医学会承認 2016 年 5 月 20 日
  - 26) 平成 27 年国勢調査，総務省統計局  
<https://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/index.html>
  - 27) T Ito, H Igarashi, K Nakamura, H Sasano, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis, J Gastroenterol, 50, 58-64(2015)
  - 28) Guidelines for drinking-water quality, Vol.1 Recommendations, WHO (2008)
  - 29) 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）
  - 30) 「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）(平成 13 年 3 月初版，平成 16 年 3 月改訂 2 版)」，「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル（平成 13 年 3 月初版，平成 16 年 3 月改訂 2 版)」，日本核医学会，（社）日本医学放射線学会，（社）日本放射線技術学会，日本核医学技術学会，医療放射線防護連絡協議会  
<http://www.jsnm.org/archives/734/>
  - 31) 改訂版 医療放射線管理の実践マニュアル，社団法人日本アイソトープ協会（2004）

ルテチウムオキシドトロチド (Lu-177) 注射液を用いる

核医学治療の適正使用マニュアル

—臨床編—



## 目 次

1 「臨床編」の目的	1
2 本治療の概要	1
3 適応疾患について	3
3.1 適応疾患の概要	3
3.2 効能又は効果	4
3.2.1 本剤の効能又は効果	4
3.2.2 2.5%アミノ酸輸液の効能又は効果	5
3.3 用法及び用量	5
3.3.1 本剤の用法及び用量	5
3.3.2 2.5%アミノ酸輸液の用法及び用量	6
3.3.3 本剤及び2.5%アミノ酸輸液の投与方法	6
4 使用上の注意	7
4.1 禁忌	7
4.1.1 本剤の禁忌	7
4.1.2 2.5%アミノ酸輸液の禁忌	7
4.2 本剤の重要な基本的注意	7
4.3 相互作用	7
4.3.1 併用注意	8
4.4 有害事象	8
4.4.1 重大な副作用	8
4.4.2 国内臨床試験	8
4.4.3 海外第3相臨床試験（NETTER-1試験）	13
4.4.4 海外第1/2相臨床試験（Erasmus MC試験）	16
4.4.5 造血・リンパ系組織の二次性悪性腫瘍	16
4.5 特定の背景を有する患者に関する注意	16
4.6 臨床使用に基づく情報	17
4.7 過量投与	18
5 取扱い上の注意	18
6 患者及び家族への説明・指導	18
6.1 入院	18
6.2 一般的な注意事項	18

7	臨床データ	19
7.1	国内第1/2相臨床試験	19
7.1.1	試験デザイン	19
7.1.2	臨床成績（奏効率・無増悪生存割合）	19
7.2	国内第1相臨床試験	20
7.2.1	試験デザイン	20
7.2.2	臨床成績（有効性）	21
7.3	海外第3相臨床試験（NETTER-1試験）	21
7.3.1	試験デザイン	21
7.3.2	臨床成績（有効性）	22
7.4	海外第1/2相臨床試験（Erasmus MC試験）	25
7.4.1	試験デザイン	25
7.4.2	臨床成績（奏効率・奏効期間）	25
7.5	アミノ酸輸液の併用効果	26
7.5.1	海外第1/2相臨床試験（Erasmus MC試験）での被ばく線量評価	26
7.5.2	国内第1相臨床試験	27
7.5.3	国内第1/2相臨床試験	27
7.6	吸収線量	27
7.7	薬物動態	28
7.7.1	血中濃度	28
7.7.2	分布	29
7.7.3	代謝	30
7.7.4	排泄	30
8	非臨床毒性	30
9	海外ガイドラインにおける本治療の位置付け	30
10	参考文献	32

## 1 「臨床編」の目的

ルテチウムオキソドトロオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液 (以下、本剤という) は、ソマトスタチンアナログであるドータオクトレオテートを放射性ルテチウム 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) で標識した、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法 (以下、PRRT という) で使用されるベータ線放出放射性医薬品である。本剤を用いたソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法 (以下、本治療という) が安全に施行され、最大限の治療効果がもたらされるためには、本治療に関わる医療従事者が、本治療の放射線管理上並びに臨床使用上の注意点を十分理解し、患者・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。

本マニュアルの臨床編は、本治療に関わる医療従事者が、本治療を適正に実施できるように、本治療の特徴と臨床上の注意点及び主な臨床試験データをまとめた実施要綱である。

本治療を実施する際の放射線管理上の注意点、並びに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されたい。

## 2 本治療の概要

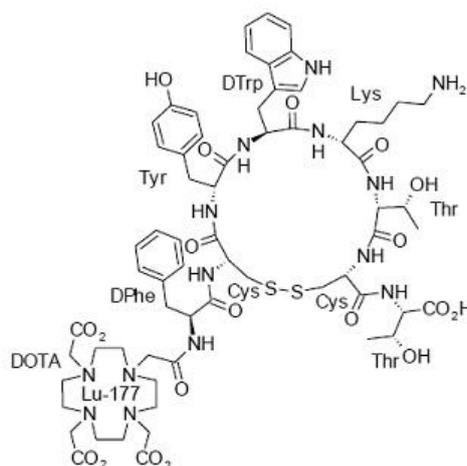
本剤は、神経内分泌腫瘍 (以下、NET という) の細胞表面に高発現しているソマトスタチン受容体 (以下、SSTR という) に結合し、腫瘍細胞内に取り込まれ  $^{177}\text{Lu}$  から放出される放射線 (ベータ線) によって腫瘍細胞を破壊する。また、本剤は、腎臓の糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収され、尿細管細胞内に保持される性質を有する。そのため、腎臓の被ばくが増大し、腎障害が発生する懸念がある。これを防ぐため、本剤の投与と同時に 1 袋 (1,000mL) 中に各 25g の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を含む輸液 (以下、2.5% アミノ酸輸液という) を併用し、本剤の尿細管再吸収を阻害して尿中排泄を促進する必要がある。

本剤は、無色～淡黄色澄明で、pH4.5～6.0 の注射剤であり、検定日時において、1 バイアル 25mL 中に  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate (図 1、表 1) を  $^{177}\text{Lu}$  の放射能として 7.4GBq、ペプチド量 (ドータオクトレオテート : DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate) として 0.25mg 含む。添加剤として、ゲンチジン酸 16mg、アスコルビン酸 70mg、ジエチレントリアミン五酢酸 1.3mg、酢酸 12mg、酢酸ナトリウム 17mg、水酸化ナトリウム 16mg 及び生理食塩液 19mL が含まれる。本剤は、25℃以下で保存し (凍結を避ける)、放射線を安全に遮へいできる貯蔵設

備（貯蔵箱）に保存する。

Lu-177 は、物理学的半減期 6.6457 日のベータ線及びガンマ線を放出する核種であり、腫瘍細胞に照射されたベータ線が DNA 損傷を引き起こすことによって抗腫瘍効果を発揮する。Lu-177 の放出するベータ線の最大エネルギーは 498 keV<sup>1)</sup>、組織中での飛程は最大約 2.2mm（平均 0.67mm）である<sup>2)</sup>。これまで本邦で核医学治療として使用されてきたベータ線放出核種である <sup>89</sup>Sr、<sup>90</sup>Y、<sup>131</sup>I から放出されるベータ線よりも最大エネルギーは低く、最大飛程が比較的短い特徴を有していることから、周辺の正常組織への障害が抑えられ、腫瘍への効率的な放射線照射が可能となる。

化学構造式：



一般名	: ルテチウムオキソドトレオチド ( <sup>177</sup> Lu) Lutetium ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotide (INN)
分子式	: C <sub>65</sub> H <sub>87</sub> N <sub>14</sub> O <sub>19</sub> S <sub>2</sub> <sup>177</sup> Lu
分子量	: 1609.6
物理的半減期	: 6.647 日
崩壊形式	: β <sup>-</sup>
主な β 線エネルギー	: 0.498 MeV (78.6%), 0.385 MeV (9.1%), 0.176 MeV (12.2%)
主な γ 線エネルギー	: 0.208 MeV (11.0%), 0.113 MeV (6.4%)

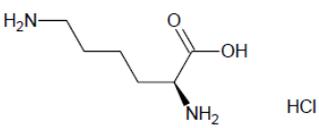
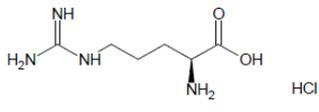
図 1 <sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate<sup>3)</sup>

2.5%アミノ酸輸液は、無色澄明で、pH5.1~6.1 の輸液であり、1 袋 (1000mL) 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を各 25g 含む (表 1)。2.5%アミノ

酸輸液は、室温保存する。

本剤の基本構造はペプチドであり、本剤の尿細管再吸収を阻害し、尿中排泄を促進させるには、正電荷アミノ酸のリシン、アルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与が有効である。正電荷アミノ酸は、正電荷ペプチドである本剤と競合することで、近位尿細管での再吸収を阻害し、その排泄を促進する。この結果、腎臓の被ばくが低減されることで、腎障害のリスクを抑えることが可能となる。

表 1 2.5%アミノ酸輸液の有効成分の構造式

一般名	化学構造式	分子式／分子量
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride		$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 182.65
L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride		$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 210.66

本剤は、静脈内投与後、血中から速やかに消失して、主に腎排泄され、投与 24 時間後までに投与量の 60～70%が未変化体として排泄される。

欧米で実施された SSTR 陽性の進行性中腸 NET 患者を対象とした無作為化比較第 3 相臨床試験（NETTER-1 試験）において、高用量徐放性オクトレオチド酢酸塩製剤治療群に比べ、本剤治療群での無増悪生存期間（PFS）の延長が認められ、治療効果及び安全性プロファイルが確認された。また、国内での臨床試験において薬物動態及び被ばく線量について海外臨床試験での結果と明確な差異は認められず、治療効果及び安全性プロファイルが確認された。これら海外臨床試験及び国内臨床試験の結果から、日本人の SSTR 陽性の NET 患者において生命予後の改善が期待される。

本剤は、SSTR 陽性の NET に対する新たな治療選択肢としての有用性が期待される。

### 3 適応疾患について

#### 3.1 適応疾患の概要

「膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン 第 2 版」<sup>4)</sup>では、膵、消化管 NET の治療の第一選択となるのは外科処置による根治的切除である。切除可能な遠隔転移を有する膵、消化管 NET も、原発巣及び遠隔転移巣の手術適

応となる。局所進行性又は転移性病変が確認された根治的切除不能症例では、各種モダリティを駆使した集学的治療が推奨され、抗腫瘍薬による薬物療法を中心に、肝転移巣に対する局所療法として肝動脈化学塞栓術や腫瘍焼灼術、骨転移には症状緩和を目的とした放射線外部照射が行われる。薬物療法として内分泌症状の緩和治療には膵、消化管 NET とともにソマトスタチンアナログ（オクトレオチド酢酸塩）の他、症状に応じた対症療法薬が用いられる。腫瘍増大が認められる場合は抗腫瘍効果を目指した全身薬物治療の適応となり、膵 NET ではソマトスタチンアナログ（ランレオチド酢酸塩）、分子標的治療薬（エベロリムス及びスニチニブリンゴ酸塩）が推奨されるが、他に治療の選択肢がない場合には細胞傷害性抗がん剤（ストレプトゾシン）も選択肢の一つとなっている。また、消化管 NET では、ソマトスタチンアナログ（オクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩）、分子標的治療薬（エベロリムス）が推奨され、これらが適応とならない場合には、細胞傷害性抗がん剤（ストレプトゾシン）も選択肢の一つとなっている。

肺 NET の治療法について「肺癌診療ガイドライン 2019 年度版」<sup>5)</sup>では、切除可能な腫瘍では非小細胞肺癌に準じた外科治療を行うことが推奨されており、一般的に予後は良好である。一方で、手術の適応とならない場合には薬物療法や放射線療法などがあるが、確立された治療法は少ない。日本で承認されている治療薬は、分子標的治療薬であるエベロリムスのみである。

## 3.2 効能又は効果

### 3.2.1 本剤の効能又は効果

#### 効能又は効果

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

#### 効能又は効果に関連する注意

臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、ソマトスタチン受容体陽性の判定方法、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

国内第 1/2 相臨床試験において、「ソマトスタチン受容体陽性」とは、インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) を用いたシンチグラフィにおいて、CT 又は MRI により確認されたすべての標的病変に、正常肝実質以上の集積が認められることとされた。その他、本剤添付文書「17. 臨床成績」の項については、本マニュアル

付録を参照のこと。

### 3.2.2 2.5%アミノ酸輸液の効能又は効果

#### 効能又は効果

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減

### 3.3 用法及び用量

#### 3.3.1 本剤の用法及び用量

##### 用法及び用量

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### 用法及び用量に関連する注意

- (1) 本剤投与による腎被曝の低減のため、1000mL 中にアミノ酸として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25g のみを含有する輸液製剤を本剤投与 30 分前から投与すること。
- (2) 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

##### 本剤の減量・投与延期・中止の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
血小板数減少	Grade2 以上の場合	・ 3.7GBq に減量する。
腎機能障害	・ クレアチンクリアランス (Ccr) が 40mL/min 未満の場合 ・ Ccr がベースラインから 40%以上低下し、かつ血清クレアチニン値がベースラインから 40%以上上昇した場合	・ 減量後に再発が認められない場合、7.4GBq に再増量することができる。 ・ 前回投与から 16 週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合、投与中止する。
上記以外の副作用	Grade3 以上の場合	

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

(薬剤投与時の注意)

本剤は、バイアルの内容液を生理食塩液により投与ラインへ押し出し、希釈しながら投与する。本剤 3.7GBq を投与する場合には、バイアル内容液を抜き取り、液量を 12.5mL に事前に調整する。

また、血管外に漏出させないように注意すること。血管外に漏出した場合は直ちに中断し適切な処置を行ったうえ、別の血管を確保して投与すること。

### 3.3.2 2.5%アミノ酸輸液の用法及び用量

#### 用法及び用量

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。

(薬剤投与時の注意)

血管外に漏出させないように注意すること。血管外に漏出した場合は直ちに中断し適切な処置を行ったうえ、別の血管を確保して投与すること。

### 3.3.3 本剤及び 2.5%アミノ酸輸液の投与方法

本剤は、常温に戻した後、管理区域内で投与すること。

2.5%アミノ酸輸液の投与開始前に、適当な制吐剤を投与する。本剤投与開始 30 分前より 2.5%アミノ酸輸液の点滴静注を開始し、本剤を 30 分かけて点滴静注する。2.5%アミノ酸輸液 (1,000mL) の投与終了まで約 4 時間を要する (図 2)。

また、本剤の減量投与 (3.3.1 項 (2)) においても、腎臓の被ばく低減を目的として 2.5%アミノ酸輸液は全量 (1,000mL) を投与すること。

本剤及び 2.5%アミノ酸輸液の投与速度については、臨床編の Q&A 3-1 を参照すること。

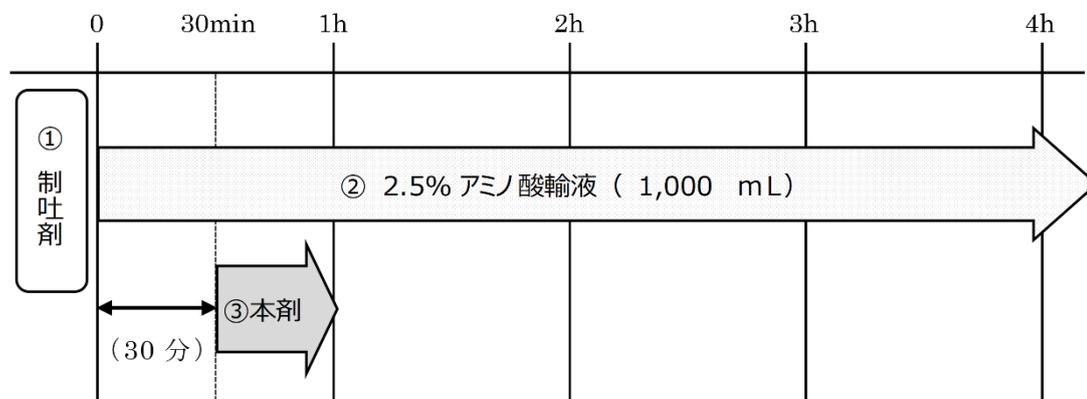


図 2 本剤及び 2.5%アミノ酸輸液投与の流れ

## 4 使用上の注意

### 4.1 禁忌

#### 4.1.1 本剤の禁忌

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- （１）本剤の成分に対し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

#### 4.1.2 2.5%アミノ酸輸液の禁忌

禁忌（次の患者には投与しないこと）

アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化する可能性がある。]

### 4.2 本剤の重要な基本的注意

- （１）骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- （２）腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- （３）骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与後は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

### 4.3 相互作用

薬物間相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

非臨床試験でのヒト CYP 酵素の阻害能又は誘導能評価、P 糖タンパク質を介した薬物相互作用及びトランスポーター阻害の評価の結果から、本剤は他の薬物と重要な薬物相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆されている。

### 4.3.1 併用注意

#### 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
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用する場合は、臨床試験におけるこれらの薬剤の休薬期間について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、投与すること。	これらの薬剤がソマトスタチン受容体で競合することにより、本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。

オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤を併用する場合の休薬期間については、本剤の添付文書（本マニュアル付録）を参照のこと。

### 4.4 有害事象

#### 4.4.1 重大な副作用

- (1) 骨髄抑制  
リンパ球減少（28.3%）、血小板減少（22.8%）、貧血（11.8%）等があらわれることがある。
- (2) 腎機能障害  
急性腎不全（4.7%）、血中クレアチニン増加（3.1%）等があらわれることがある。
- (3) 骨髄異形成症候群（1.6%）、急性骨髄性白血病（頻度不明）

#### 4.4.2 国内臨床試験

##### (1) 比較的良好にみられる有害事象

2つの国内臨床試験（第1相臨床試験：6名、第1/2相臨床試験：15名；計21名）を併合した結果、本剤が投与された21名すべてに有害事象が認められた<sup>6)</sup>。最も多く認められた有害事象は悪心66.7%（14名）、次いで下痢及び食欲減退がそれぞれ52.4%（11名）、リンパ球数減少47.6%（10名）、倦怠感38.1%（8名）、脱毛症28.6%（6名）及び味覚障害23.8%（5名）であった（表2）。

また、副作用も21名すべてに認められた。2名以上に認められた副作用は、悪心、食欲減退、リンパ球数減少、倦怠感、脱毛症、味覚障害、白血球減少症、リンパ球減少症、下痢、嘔吐、血小板減少症、腹部膨満、腹痛、胸部不快感、

発熱、ALT 増加、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、アシドーシス及び頭痛であった。副作用の最大重症度はグレード 3 が 42.9% (9 名)、グレード 4 が 4.8% (1 名) であり、グレード 5 の報告はなかった。

表 2 有害事象の発現被験者数 (併合解析)

器官別大分類/ 基本語 (有害事象名)	発現症例数 (%)		
	全グレード	グレード 3	グレード 4
有害事象発現症例数	21 (100)	10 (47.6)	1 (4.8)
血液およびリンパ系障害 *	8 (38.1)	3 (14.3)	0
貧血	2 (9.5)	0	0
白血球減少症	4 (19.0)	0	0
リンパ球減少症	4 (19.0)	3 (14.3)	0
血小板減少症	2 (9.5)	0	0
内分泌障害 *	1 (4.8)	0	0
カルチノイド症候群	1 (4.8)	0	0
眼障害 *	2 (9.5)	0	0
結膜出血	1 (4.8)	0	0
眼脂	1 (4.8)	0	0
胃腸障害 *	19 (90.5)	1 (4.8)	0
腹部膨満	3 (14.3)	0	0
腹痛	4 (19.0)	0	0
便秘	3 (14.3)	0	0
下痢	11 (52.4)	0	0
おくび	1 (4.8)	0	0
白色便	1 (4.8)	0	0
悪心	14 (66.7)	0	0
小腸閉塞	1 (4.8)	1 (4.8)	0
歯痛	1 (4.8)	0	0
嘔吐	3 (14.3)	1 (4.8)	0
痔出血	1 (4.8)	0	0
軟便	2 (9.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 *	13 (61.9)	0	0
胸部不快感	3 (14.3)	0	0

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）		
	全グレード	グレード3	グレード4
胸痛	1 (4.8)	0	0
悪寒	1 (4.8)	0	0
倦怠感	8 (38.1)	0	0
発熱	4 (19.0)	0	0
口渇	1 (4.8)	0	0
注入部位血管外漏出	1 (4.8)	0	0
肝胆道系障害 ※	1 (4.8)	0	0
胆管炎	1 (4.8)	0	0
免疫系障害 ※	2 (9.5)	0	0
季節性アレルギー	1 (4.8)	0	0
造影剤アレルギー	1 (4.8)	0	0
感染症および寄生虫症 ※	8 (38.1)	0	0
膀胱炎	1 (4.8)	0	0
歯肉炎	1 (4.8)	0	0
麦粒腫	1 (4.8)	0	0
インフルエンザ	1 (4.8)	0	0
上咽頭炎	4 (19.0)	0	0
咽頭炎	1 (4.8)	0	0
上気道感染	1 (4.8)	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症 ※	2 (9.5)	0	0
癍痕ヘルニア	1 (4.8)	0	0
挫傷	1 (4.8)	0	0
臨床検査 ※	15 (71.4)	7 (33.3)	1 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.5)	0	0
血中コレステロール増加	1 (4.8)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (9.5)	1 (4.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	0
血圧上昇	1 (4.8)	0	0

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）		
	全グレード	グレード3	グレード4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (4.8)	0	0
リンパ球数減少	10 (47.6)	5 (23.8)	1 (4.8)
血小板数減少	1 (4.8)	0	0
白血球数減少	1 (4.8)	1 (4.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.8)	0	0
代謝および栄養障害 ※	14 (66.7)	0	0
アシドーシス	2 (9.5)	0	0
高尿酸血症	1 (4.8)	0	0
低アルブミン血症	1 (4.8)	0	0
低カルシウム血症	1 (4.8)	0	0
低血糖	1 (4.8)	0	0
食欲減退	11 (52.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害 ※	3 (14.3)	0	0
背部痛	1 (4.8)	0	0
肩径部痛	1 (4.8)	0	0
筋骨格痛	1 (4.8)	0	0
四肢痛	1 (4.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） ※	1 (4.8)	0	0
癌疼痛	1 (4.8)	0	0
神経系障害 ※	10 (47.6)	0	0
浮動性めまい	1 (4.8)	0	0
味覚異常	1 (4.8)	0	0
頭痛	4 (19.0)	0	0
嗅覚錯誤	1 (4.8)	0	0
味覚障害	5 (23.8)	0	0
精神障害 ※	1 (4.8)	0	0
不眠症	1 (4.8)	0	0
腎および尿路障害 ※	1 (4.8)	0	0
頻尿	1 (4.8)	0	0

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）		
	全グレード	グレード 3	グレード 4
呼吸器、胸郭および縦隔障害 ※	3 (14.3)	0	0
咳嗽	2 (9.5)	0	0
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害 ※	9 (42.9)	0	0
脱毛症	6 (28.6)	0	0
異汗性湿疹	1 (4.8)	0	0
紅斑	1 (4.8)	0	0
発疹	2 (9.5)	0	0
蕁麻疹	1 (4.8)	0	0
皮脂欠乏症	1 (4.8)	0	0
血管障害 ※	1 (4.8)	0	0
高血圧	1 (4.8)	0	0

MedDRA ver.23.0

※印の行の発現症例数は、各器官別大分類内のいずれかの有害事象を発現した症例数を表す。

## （２）死亡

国内の 2 つの臨床試験において死亡例は認められなかった。

国内第 1/2 相臨床試験において、データカットオフ以降、2020 年 6 月末までに 1 名が死亡したが、疾患の悪化によるものとして被験薬との因果関係は関連なしと判定された。

## （３）その他の重篤な有害事象

国内第 1 相臨床試験では、本剤投与後の重篤な有害事象は認められなかった。

国内第 1/2 相臨床試験では、本剤投与後の重篤な有害事象として小腸閉塞（グレード 3）及びインフルエンザ（グレード 2）がそれぞれ 1 名（6.7％）に認められた。両事象とも治験薬との因果関係は否定されており、入院期間の延長により重篤な有害事象として取り扱われた。

## （４）その他の重要な有害事象

国内第 1 相臨床試験では、本剤投与後に試験中止を伴う有害事象、及び用量調整毒性に該当する有害事象は認められなかった。

国内第 1/2 相臨床試験では、本剤投与後に試験中止を伴う有害事象は認められなかった。なお、用量調整毒性に該当する有害事象としてグレード 2 の血小板数減少が 1 名（6.7％）に認められ、本事象により、本剤が減量され、投与が

延期された。

#### 4.4.3 海外第3相臨床試験 (NETTER-1 試験)

##### (1) 比較的よくみられる有害事象

SSTR 陽性の進行性中腸 NET 患者を対象に、徐放性オクトレオチドを併用した本剤治療 (本剤群) 及び高用量徐放性オクトレオチド治療 (対照群) を比較する海外第3相臨床試験 (NETTER-1 試験) におけるデータカットオフ時点での安全性解析対象 223 名 (本剤群 112 名、対照群 111 名) のうち、本剤群の 98.2% (110 名) に有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は、悪心 64.3% (72 名)、次いで嘔吐 52.7% (59 名)、疲労 37.5% (42 名)、下痢及び腹痛がそれぞれ 25.9% (29 名)、食欲減退 20.5% (23 名) であった (表 3)。

一方、対照群の 92.8% (103 名) に有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は疲労 26.1% (29 名)、次いで腹痛 18.9% (21 名)、下痢 18.0% (20 名)、腹部膨満 12.6% (14 名)、悪心 11.7% (13 名)、食欲減退 10.8% (12 名) であった。

副作用は、本剤群の 91.1% (102/112 名) に認められ、発現率 5%以上の治験薬と関連のある有害事象は、悪心、嘔吐、下痢、腹部膨満、疲労、血小板減少症、リンパ球減少症、貧血、血小板数減少、リンパ球数減少、白血球数減少、好中球減少症、食欲減退、脱毛症、浮動性めまい及び味覚異常であった。また、対照群においては、40.5% (45/111 名) に副作用が認められた。最大重症度別の副作用は、本剤群の被験者でグレード 4 が 3.6% (4 名)、グレード 3 が 26.8% (30 名)、グレード 2 が 39.3% (44 名)、グレード 1 が 21.4% (21 名) に認められた。これらのうちグレード 2 から 4 の副作用は、対照群と比較して本剤群の割合が高かった。

表 3 有害事象の発現被験者数 (NETTER-1 試験：本剤群で発現率 10%以上)

器官別大分類／ 基本語 (有害事象名)	発現症例数 (%)			
	本剤群 (112 名)		対照群 (111 名)	
	全グレード	グレード 3～5	全グレード	グレード 3～5
有害事象発現症例数	110 (98.2)	64 (57.1)	103 (92.8)	41 (36.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	18 (16.1)	0	9 (8.1)	0
リンパ球減少症	20 (17.9)	13 (11.6)	0	0
血小板減少症	16 (14.3)	3 (2.7)	0	0
胃腸障害				
悪心	72 (64.3)	5 (4.5)	13 (11.7)	2 (1.8)
嘔吐	59 (52.7)	8 (7.1)	11 (9.9)	1 (0.9)
腹痛	29 (25.9)	3 (2.7)	21 (18.9)	3 (2.7)
下痢	29 (25.9)	3 (2.7)	20 (18.0)	1 (0.9)
腹部膨満	18 (16.1)	0	14 (12.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	42 (37.5)	1 (0.9)	29 (26.1)	2 (1.8)
末梢性浮腫	18 (16.1)	0	10 (9.0)	1 (0.9)
臨床検査				
血小板数減少	13 (11.6)	0	2 (1.8)	0
リンパ球数減少	12 (10.7)	6 (5.4)	2 (1.8)	1 (0.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	23 (20.5)	0	12 (10.8)	3 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	14 (12.5)	2 (1.8)	11 (9.9)	0
関節痛	12 (10.7)	0	11 (9.9)	0
四肢痛	12 (10.7)	0	6 (5.4)	0
神経系障害				
浮動性めまい	19 (17.0)	0	9 (8.1)	0
頭痛	19 (17.0)	0	6 (5.4)	0
精神障害				
不安	13 (11.6)	1 (0.9)	6 (5.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				

器官別大分類／ 基本語（有害事象名）	発現症例数（％）			
	本剤群（112名）		対照群（111名）	
	全グレード	グレード 3～5	全グレード	グレード 3～5
呼吸困難	12 (10.7)	0	9 (8.1)	0
咳嗽	12 (10.7)	1 (0.9)	7 (6.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	13 (11.6)	0	2 (1.8)	0
血管障害				
潮紅	16 (14.3)	1 (0.9)	10 (9.0)	0
高血圧	13 (11.6)	2 (1.8)	8 (7.2)	2 (1.8)

## （2）死亡

NETTER-1試験において本剤群に割り付けられた1名が本剤投与前に疾患の悪化により死亡した。また、本剤投与後に本剤群で7名（6.3%）、対照群で9名（8.1%）が死亡したが、すべて治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

## （3）その他の重篤な有害事象

NETTER-1試験では、本剤投与後の有害事象として、本剤群の31.3%（35名）に重篤な有害事象が認められ、11.6%（13名）は重篤な副作用として報告された。

本剤群で最も多く認められた重篤な有害事象は、急性腎不全3.6%（4名）、次いで腹痛2.7%（3名）、リンパ球減少症、大腿骨骨折、嘔吐、全身健康状態低下及び悪性新生物進行がそれぞれ1.8%（2名）であった。これらのうち重篤な副作用は、リンパ球減少症（グレード3）、好中球減少症（グレード4）、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症（グレード4）、腹水（グレード3）、腸閉塞（グレード3）、嘔吐（グレード1）、注射部位過敏反応（グレード2）、肝性脳症（グレード3）、気道感染（グレード3）、脱水（グレード3）、急性腎不全（グレード1、2、3）、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（グレード3）及び失神（グレード3）であった。また、アミノ酸輸液に関連すると報告されたのは、肝性脳症、嘔吐、脱水（2件）及び失神であった。一方、対照群の24.3%（27名）に対照薬投与後の重篤な有害事象が認められた。

## （4）その他の重要な有害事象

NETTER-1試験では、本剤投与後に本剤群の12.5%（14名）で治験の中止を伴う有害事象が認められた。そのうち治験の中止を伴う副作用は7.1%（8名）であり、汎血球減少症1.8%（2名）、並びに血小板減少症、悪心、腹水、注射

部位過敏症、血中クレアチニン増加、食欲減退、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症及び睡眠障害がそれぞれ 0.9%（1名）であった。

また、8.9%（10名）で本剤の減量を伴う有害事象、2.7%（3名）で本剤の投与延期を伴う有害事象、12.5%（14名）で本剤の投与中止を伴う有害事象が認められた。多く認められた本剤の減量を伴う有害事象は血小板減少症 3.6%（4名）、本剤の投与延期を伴う有害事象は腹痛、下痢、嘔吐及び肝細胞障害がそれぞれ 0.9%（1名）、本剤の投与中止を伴う有害事象は急性腎不全 2.7%（3名）及び血小板減少症 1.8%（2名）であった。

#### 4.4.4 海外第 1/2 相臨床試験（Erasmus MC 試験）

Erasmus MC 試験（安全性解析；811名）では、本剤投与後に 62.6%（508名）に重篤な有害事象、そして 20.1%（163名）に重篤な副作用が認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、汎血球減少症 10.5%（85名）、次いで下痢 6.4%（52名）、腹痛 5.8%（47名）、貧血 5.3%（43名）、死亡 5.1%（41名）であった。また、骨髄異形成症候群（以下、MDS という）が 2.0%（16名）で認められた。MDS の 16名は本剤による初回治療から 2～4年後に MDS と診断された。

#### 4.4.5 造血・リンパ系組織の二次性悪性腫瘍

NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験では、一定の割合で二次性悪性腫瘍が認められたが、これらの発現頻度は、他の化学療法及び放射性ヨウ素(<sup>131</sup>I)を用いた核医学治療で報告されている発現頻度の範囲内であった。なお、2つの国内臨床試験においては 2020年8月時点においては二次性悪性腫瘍に関する報告は得られていない。

#### 4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

##### 生殖能を有する者

- ・生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。
- ・妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

### 妊婦

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。放射線による胎児の発育や遺伝子への影響が懸念される。

### 授乳婦

投与中又は投与終了後一定期間は、授乳を避けさせること。

### 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (1) 腎機能障害患者

本剤は主に腎排泄されるため、重度の腎機能障害のある患者へ投与した場合には腎臓の被ばくが増大し、腎障害が悪化するリスクが懸念される。なお、国内外の臨床試験では、重度の腎機能障害患者は除外されているため使用経験について報告されていない。

#### (2) 生殖能を有する者

本剤の生殖発生毒性試験は実施されていない。

放射線被ばくを考慮し、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とされている。また、男性患者に対しても本剤の投与中及び投与終了後の一定期間は適切な避妊を行う指導を行うこととされている。本剤投与後6ヶ月間は、女性患者は妊娠を避け、男性患者に対しては効果の高い避妊法を使用するように指導すること(安全管理編「6.6 患者及び家族に対する注意事項」参照)。

#### (3) 妊婦

本剤からの被ばくを考慮すると本剤を投与すべきではない。

#### (4) 授乳婦

本剤の乳汁移行は不明である。本剤からの被ばくを考慮すると本剤を投与すべきではない。なお、治療上の有益性から本治療を行う場合には、本剤投与後3ヶ月間は子供を離乳させる等の措置が必要である。

#### (5) 小児等

小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

## 4.6 臨床使用に基づく情報

### (1) 本剤

放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。

### (2) 2.5%アミノ酸輸液

ペプチド受容体放射性核種療法において、L-リシン塩酸塩とL-アルギニン塩酸塩を含む輸液の投与により、高カリウム血症が発現したとの報告があり、臨床

症状（動悸、胸痛、全身倦怠感）や心電図異常（flattened P waves、highpeaked T waves）を伴う症例も報告されている。

#### 4.7 過量投与

過量投与の場合は、血液毒性や胃腸障害が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、症状に応じて一般的な対症療法を行うこと。

### 5 取扱い上の注意

#### （１）本剤

本剤は、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。

#### （２）2.5%アミノ酸輸液

液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

この他、安全管理編「10 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について」を参照のこと。

### 6 患者及び家族への説明・指導

#### 6.1 入院

患者に対し、本剤及び2.5%アミノ酸輸液投与終了後に患者からの1センチメートル線量当量率を測定し、その結果が厚生労働省が示している退出基準の値（18  $\mu$  Sv/h：患者の体表面から1mの距離）を下回っていない場合は、当該基準を下回るまでの期間、入院が必要となる旨を説明しておくこと。

#### 6.2 一般的な注意事項

患者に対し、本剤投与後に、発熱、悪寒、めまい、息切れ、出血及びあざの増加などの骨髄抑制や感染を疑う兆候や症状、並びに重度の紅潮、下痢、気管支痙攣、低血圧などの神経内分泌ホルモン分泌異常（クリーゼ）を疑う症候や症状がみられた場合は、担当医師に連絡するように指導しておくこと。

また、本剤の投与までに、患者に対して本療法に伴う患者の家族（介護者）・公衆への不要な被ばくを防止するため、安全管理編「6.6 患者及び家族に対する注意事項」に示す行動を遵守するよう説明し、理解を得ること。

## 7 臨床データ

### 7.1 国内第 1/2 相臨床試験

#### 7.1.1 試験デザイン

国内第 1/2 相臨床試験は、SSTR 陽性の進行性中腸 NET 患者及びその他の NET 患者を対象に、2.5%アミノ酸輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩製剤（以下、徐放性オクトレオチドという）併用下で薬物動態、被ばく線量、有効性及び安全性を評価するため実施された（単群、非盲検、多施設共同）。本剤 7.4GBq を 8 週ごとに最大 4 回点滴静脈内投与し、中腸 NET 患者（5 名）に対しては本剤の各投与翌日に徐放性オクトレオチド 30mg を投与し、治療終了後は 28 日ごとに本剤初回投与後 60 週まで投与した。

#### 7.1.2 臨床成績（奏効率・無増悪生存割合）

主要評価項目である中腸 NET 患者を対象とした客観的奏効率（ORR）は、データカットオフ時点で中腸 NET 患者 5 名中、最良総合効果において完全奏効（CR）が 1 名、及び部分奏効（PR）が 2 名及び安定（SD）が 2 名認められ、ORR は 60.0%（90%信頼区間（CI）：18.9～92.4）であった（表 4）。

表 4 中腸 NET 患者を対象とした最良総合効果及び ORR  
（国内第 1/2 相臨床試験）

Parameter	The number of subjects n = 5
CR	1 (20.0)
PR	2 (40.0)
SD	2 (40.0)
Non-CR/non-PD	0
PD	0
NE	0
ORR (CR+PR)	3 (60.0)
Two-sided 90% confidence interval*	18.9, 92.4

\* Clopper-Pearson's exact confidence interval (%)

また、本試験のすべての NET 患者（膵 NET 8 名、中腸 NET 5 名、及び肺 NET 2 名の計 15 名）において、データカットオフ時点で腫瘍縮小効果判定を 60 週まですべて終了した被験者が 6 名、48 週まで終了した被験者が 2 名、36 週まで終了した被験者が 4 名、24 週まで終了した被験者が 2 名、及び中止時に 1 回腫瘍縮

小効果判定が実施された被験者が1名であった。これら全NET患者15名中、最良総合効果においてデータカットオフ時点でCRが1名、PRが6名、SDが6名、Non-CR/non-PDが1名及び進行(PD)が1名認められ、ORRは46.7%(90%CI: 24.4~70.0)であった。腫瘍タイプ別では、膵NET 8名中3名(37.5%)、中腸NETを含む消化管NET 5名中3名(60.0%)及び肺NET 2名中1名(50.0%)にCR又はPRが認められた(表5)。

表5 全NET患者を対象とした最良総合効果及びORR(国内第1/2相臨床試験)

Parameter	The number of subjects n = 15
CR	1 (6.7)
PR	6 (40.0)
SD	6 (40.0)
Non-CR/non-PD	1 (6.7)
PD	1 (6.7)
NE	0
ORR (CR+PR)	7 (46.7)
Two-sided 90% confidence interval*	24.4, 70.0
* Clopper-Pearson's exact confidence interval	(%)

中腸NET患者(5名)において、中央判定で確認された増悪又は死亡のイベント数は0件であり、本剤初回投与後52週までの無増悪生存割合は100%(90%CI: 100~100)であった。また、全NET患者(15名)において、データカットオフ時点で中央判定により確認された増悪又は死亡のイベント数は1件であり、本剤初回投与後52週までの無増悪生存割合は93.3%(90%CI: 69.9~98.7)であった。

## 7.2 国内第1相臨床試験

### 7.2.1 試験デザイン

国内第1相臨床試験は、SSTR陽性の根治切除不能な進行性の膵、消化管又は肺NET患者を対象に、2.5%アミノ酸輸液及び徐放性オクトレオチド併用下で本剤を7.4GBq単回投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び被ばく線量を評価するため実施された(単群、非盲検、単施設)。本剤7.4GBqを8週ごとに最大4回投与し、本剤の各投与翌日に徐放性オクトレオチド30mgを投与した。

### 7.2.2 臨床成績（有効性）

6名の被験者（膵NET3名、消化管NET3名）中、最良総合効果においてPRが4名（66.7%）、SDが1名（16.7%）、PDが1名（16.7%）であり、ORRは66.7%（90%CI：27.1～93.7）であった。標的病変の径和は、新病変が出現したためPDと判定された1名を含め、6名すべてで縮小していた。腫瘍タイプ別では、膵NET3名中2名（66.7%）に、消化管NET3名中2名（66.7%）にPRが認められた（表6）。

表6 最良総合効果及びORR（N=6）（国内第1相臨床試験）

Parameter	The number of subjects n = 6
CR	0
PR	4 (66.7)
SD	1 (16.7)
Non-CR/non-PD	0
PD	1 (16.7)
NE	0
ORR (CR+PR)	4 (66.7)
Two-sided 90% confidence interval*	27.1, 93.7
* Clopper-Pearson's exact confidence interval (%)	

### 7.3 海外第3相臨床試験（NETTER-1試験）

#### 7.3.1 試験デザイン

手術不能、進行性、SSTR陽性の高分化型中腸NET患者を対象として、本剤と徐放性オクトレオチド併用治療及び徐放性オクトレオチド治療後の有効性を比較する第3相臨床試験が実施された（多施設共同、層別、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較）。本剤群では、アミノ酸輸液の有効成分を十分量含む市販の総合アミノ酸輸液（Vamin 18又はAminosyn II 10%）併用下で本剤7.4GBqを8週ごとに最大4回投与され、本剤の各投与翌日に徐放性オクトレオチド30mgを4週ごとに投与された。また、対照群では徐放性オクトレオチド60mgを4週ごとに投与された（図4）。

有効性の主要評価項目は、データカットオフ時点におけるRECIST規準ver.1.1に基づく客観的な腫瘍縮小効果で判定する無増悪生存期間（PFS）で、副次的評価項目は、客観的奏効率（ORR）、全生存期間（OS）、無増悪期間（TTP）及び生活の質（QOL）の評価とされた。

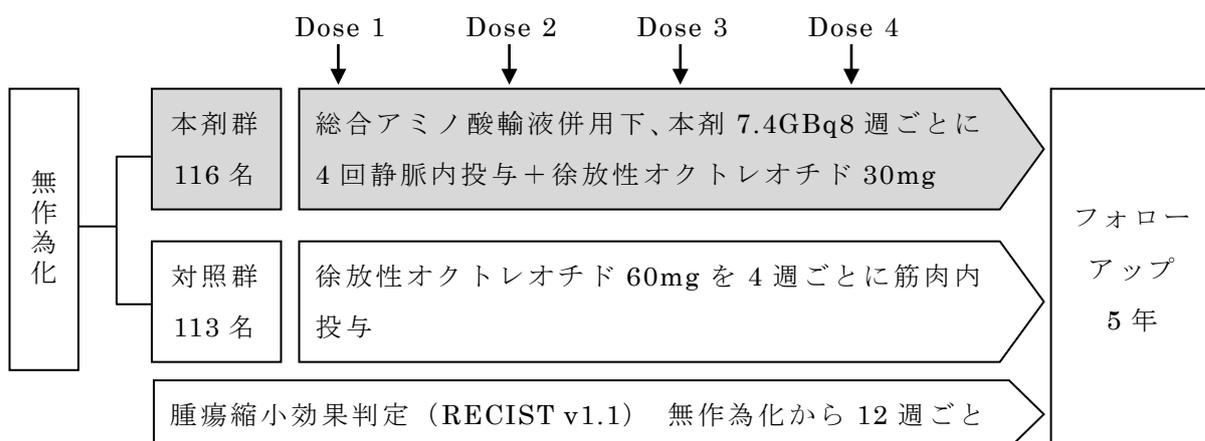


図 4 NETTER-1 試験デザイン

### 7.3.2 臨床成績（有効性）

#### （1）無増悪生存期間（PFS）

本試験における有効性主要評価のデータカットオフまでに無作為化された 229 名（本剤群 116 名、対照群 113 名）を対象とし、中央判定で確認された増悪又は死亡イベント数は本剤群が 21 件、対照群が 70 件であった。最大の解析対象集団（FAS）における PFS 中央値は、本剤群では未到達、対照群では 8.5 ヶ月（95%CI：5.8～9.1）であり、ハザード比 0.177（95%CI：0.108～0.289）で統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）（表 7）。このことから本剤による治療（ARM A）が、対照群（ARM B）である徐放性オクトレオチドによる治療に比べ、PFS イベント発生のリスクを 82%低減することが示された（図 5）。

表 7 無増悪生存期間（PFS）の解析の要約（NETTER-1 試験）

	Treatment	
	本剤群 (n=116)	対照群 (n=113)
Patients with events (%)	21 (18.1)	70 (61.9)
Censored patients (%)	95 (81.9)	43 (38.1)
Median (95%-CI)	not reached	8.5 (5.8 ; 9.1)
p-value of Log-rank test	<0.0001	
Hazard ratio* (95%-CI)	0.177 (0.108 ; 0.289)	

\* Based on unstratified analysis; N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval

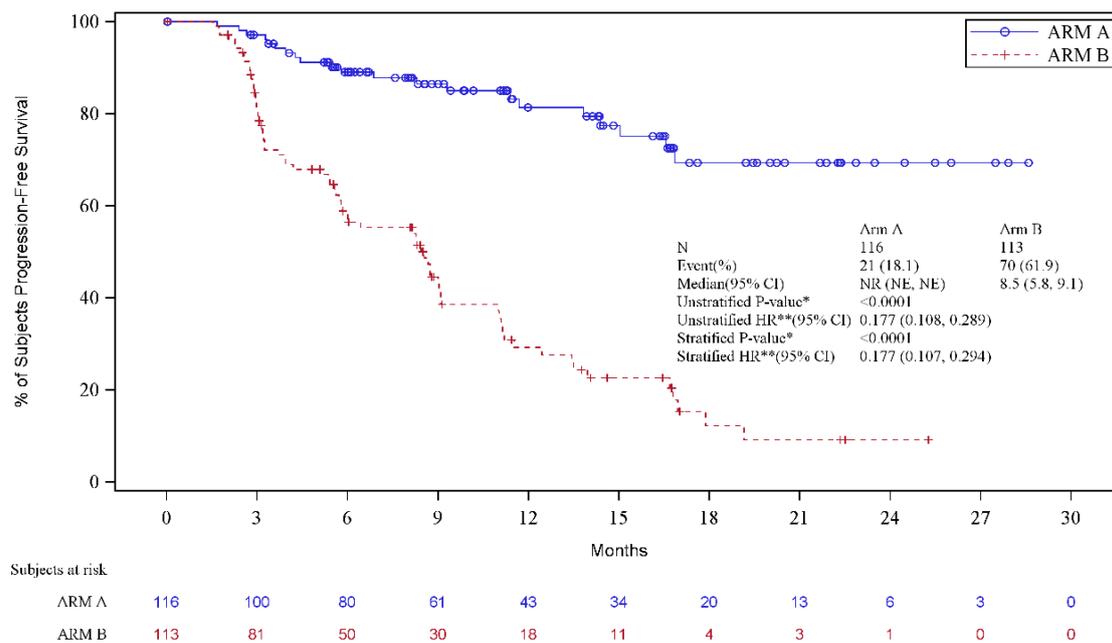


図 5 無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線 (NETTER-1 試験) 7)

(2) 客観的奏効率 (ORR)

FAS における中央判定結果の欠落がない被験者 (202 名) における有効性解析カットオフ時点の中央判定結果に基づく ORR (CR+PR) は、本剤群が 14.7% (95%CI : 7.8~21.6)、対照群が 4.0% (95%CI : 0.2~7.8) であり、二群間で統計学的に有意な差 (p = 0.0141、Fisher's exact test) が認められた (表 8)。

表 8 客観的奏効率 (NETTER-1 試験)

	本剤群 (N = 102)	対照群 (N = 100)
CR (%)	1 (0.9)	0
PR (%)	14 (12.1)	4 (3.5)
SD (%)	80 (69.0)	71 (62.8)
PD (%)	7 (6.0)	25 (22.1)
ORR : CR + PR (%)*	15 (14.7)	4 (4.0)
[95% CI] (lower limit to upper limit)	[7.8 to 21.6]	[0.2 to 7.8]
Fisher's exact test	<i>P</i> = 0.0141	

\* N number of patients, n: number of patients per treatment group. Patients without post-baseline scans were excluded from the analysis.

(3) 全生存期間 (OS)

データカットオフ時点における全生存期間 (OS) 解析の結果 (本剤群: 116 名、対照群: 113 名)、FAS における OS の中央値は本剤群が未到達、対照群が 27.4 ヶ月 (95%CI: 20.1~NE、Not evaluable) であった。OS のハザード比は 0.459 (95%CI: 0.254~0.830) と、本剤群が対照群と比較して全死亡の発生リスクは低い傾向にあることが示唆された (表 9、図 6)。

表 9 全生存期間 (OS) (NETTER-1 試験)

	Treatment	
	本剤群 (n=116)	対照群 (n=113)
Patients with events (%)	17 (14.7)	31 (27.4)
Censored patients (%)	99 (85.3)	82 (72.6)
Median (95%-CI)	not reached	27.4 (20.1, NE)
p-value of Log-rank test*	0.0083	
Hazard ratio (95%-CI)*	0.459 (0.254 ; 0.830)	

\* Based on unstratified analysis; N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval, NE: not evaluable.

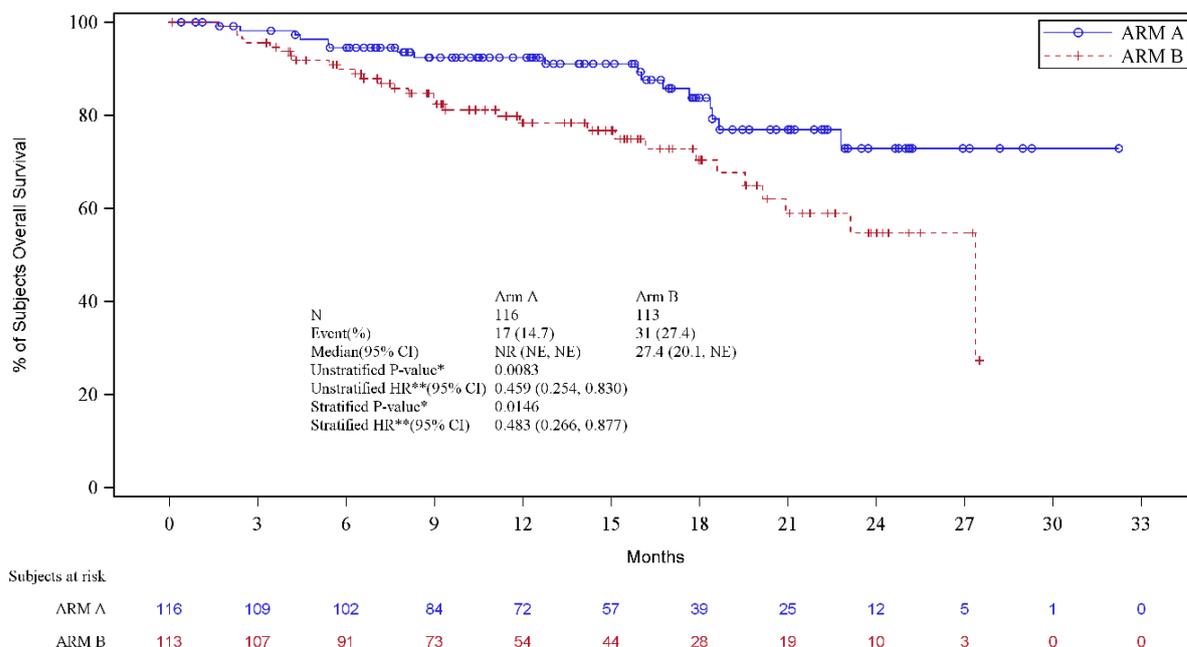


図 6 全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (NETTER-1 試験) 7)

#### (4) 生活の質 (QOL) の評価

QOLは、EORTC QLQ-C30及びQLQ-G.I.NET21調査票を用いて、合計で24の健康関連ドメインに整理された上でベースラインスコアからの個々の変化について評価が行われた(解析対象231名)。ベースラインからの変動を見ると、本剤群ではGlobal health statusにおいて改善の傾向が84週まで認められ、60週では対照群との比較で統計学的に有意( $p=0.0240$ 、Wilcoxon rank sum test)となった。対照群では改善は認められなかった。

### 7.4 海外第1/2相臨床試験 (Erasmus MC 試験)

#### 7.4.1 試験デザイン

オランダのErasmus Medical Centerによる医師主導臨床試験であり、2000年1月から2012年12月までに登録された患者1214名を対象に、アミノ酸輸液併用下で7.4GBqの $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ が6~13週ごとに4回投与され、有効性及び安全性が評価された。

オランダ人の肺NETを含む膵・消化管NET被験者に対して $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ が少なくとも1回投与された559名のうち、ベースラインでの腫瘍の評価がCRFデータベースに記録されていなかった199名を除外した360名を有効性解析対象集団(FAS)とした。

#### 7.4.2 臨床成績 (奏効率・奏効期間)

有効性の主要評価項目はRECIST規準 ver.1.1に従ったORRとし、奏効期間(DOR)についても評価した。

全GEP-NETのORRは45.0%であった。腫瘍タイプ別のORRでは、肺NETが36.8%、膵NETが60.9%、肺NET及び膵NETを除く前腸NET(以下、前腸NETという)が58.3%、中腸NETが33.3%及び後腸NETが46.2%であった(表10)。

また、Kaplan-Meier法に基づいたGEP-NETのDORの中央値は22.9ヶ月(95%CI: 17.0~25.3)であった。腫瘍タイプ別では、肺NETが27.1ヶ月(1.7~ND(Not determined))、膵NETが23.2ヶ月(16.7~32.6)、前腸NETが未到達、中腸NETが17.7ヶ月(15.3~24.1)及び後腸NETが17.8ヶ月(6.2~ND)であった。

表 10 全 GEP-NET 患者を対象とした ORR

(海外第 1/2 相臨床試験：Erasmus MC 試験)

Tumor type	ORR : CR+PR (%)	95% CI
GEP-NET (N=360)	162 (45.0)	39.8%, 50.3%
Bronchial (N=19)	7 (36.8)	16.3%, 61.6%
Pancreatic (N=133)	81 (60.9)	52.1%, 69.2%
Foregut (N=12)	7 (58.3)	27.7%, 84.8%
Midgut (N=183)	61 (33.3)	26.6%, 40.7%
Hindgut (N=13)	6 (46.2)	19.2%, 74.9%

※ FAS 解析対象症例数：360 名

## 7.5 アミノ酸輸液の併用効果

### 7.5.1 海外第 1/2 相臨床試験 (Erasmus MC 試験) での被ばく線量評価

Erasmus MC 試験において、腫瘍量の少ない被験者 5 名に対して同一の被験者に 2.5% L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩輸液 (2.5%Lys-Arg 輸液) を併用下及び非併用下で  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  を 1.85GBq 投与し、腎臓の吸収線量へアミノ酸輸液の併用が及ぼす影響について検討された (図 7)。その結果、2.5%Lys-Arg 輸液の併用投与により  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  の腎臓での滞留時間が 26%短縮し、腎臓の吸収線量が平均 47% (範囲：34%~59%) 減少して、被ばくの低減に有用であることが確認された。

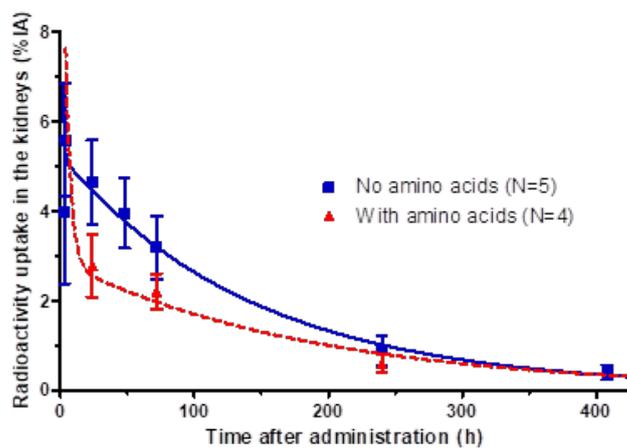


図 7  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  の腎臓の集積放射能の推移 <sup>7)</sup>

(参考)

国際原子力機関 (IAEA; International Atomic Energy Agency)、欧州核医学会 (EANM; European Association of Nuclear Medicine)、米国核医学会 (SNMMI; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) が参画した神経内分泌腫瘍治療での PRRT 実施ガイドライン<sup>8)</sup>及び欧州神経内分泌腫瘍学会の神経内分泌腫瘍治療での PRRT 実施ガイドライン<sup>9)</sup>には、正電荷アミノ酸を含む輸液を併用することで、RI 標識ソマトスタチンアナログの近位尿細管再吸収を競合的に阻害し、腎臓の被ばくを低減することが可能であると明記されている。

### 7.5.2 国内第 1 相臨床試験

国内第 1 相臨床試験において、膵及び消化管 NET 患者 4 例を対象として被ばく線量について評価された結果、腎臓及び骨髄の 29.6GBq 当たりの推定吸収線量 (平均±SD) は  $16.8 \pm 3.80\text{Gy}$  及び  $0.722 \pm 0.0876\text{Gy}$  であり、被ばく線量は Erasmus MC 試験の結果に基づいて設定されていた毒性発現の閾値 (腎臓 30Gy、骨髄 3.7Gy) を下回っていた。

### 7.5.3 国内第 1/2 相臨床試験

国内第 1/2 相臨床試験において、中腸 NET 患者 3 例を対象として被ばく線量について評価された結果、腎臓及び骨髄の 29.6GBq 当たりの推定吸収線量 (平均±SD) は  $20.7 \pm 5.29\text{Gy}$  及び  $0.631 \pm 0.103\text{Gy}$  であり、被ばく線量は Erasmus MC 試験の結果に基づいて設定されていた毒性発現の閾値 (腎臓 30Gy、骨髄 3.7Gy) を下回っていた。

## 7.6 吸収線量

国内第 1 相臨床試験 (4 名)において、2.5%アミノ酸輸液併用下で本剤 7.4GBq 単回投与の体内分布データから MIRD 法 (Medical Internal Radiation Dose method)を用いて吸収線量について評価した結果、臓器ごとの吸収線量は、腎臓、脾臓、膀胱壁及び肝臓において高く、その他の臓器では比較的低かった (表 11)。

表 11 単回投与における各臓器の吸収線量

臓器	吸収線量 (Gy/7.4GBq)	臓器	吸収線量 (Gy/7.4GBq)
脳	0.14	下部大腸壁	0.16
甲状腺	0.14	副腎	0.18
胸腺	0.15	腎臓	4.20
肺	0.15	膀胱壁	3.43
乳房	0.14	睾丸	0.15
心臓壁	0.16	卵巣	0.16
肝臓	1.83	子宮	0.17
胆嚢壁	0.19	皮膚	0.14
膵臓	0.18	筋肉	0.15
脾臓	4.14	赤色骨髄	0.18
胃壁	0.16	骨形成原細胞	0.49
小腸	0.16	全身	0.23
上部大腸壁	0.16		
実効線量 (Sv/7.4GBq)		0.49	

## 7.7 薬物動態

### 7.7.1 血中濃度

膵又は消化管 NET 患者を対象とした国内第 1 相臨床試験及び中腸 NET 患者を対象に薬物動態を評価した国内第 1/2 相臨床試験において、本剤は投与後に血液循環から急速に消失した (図 8、9)。

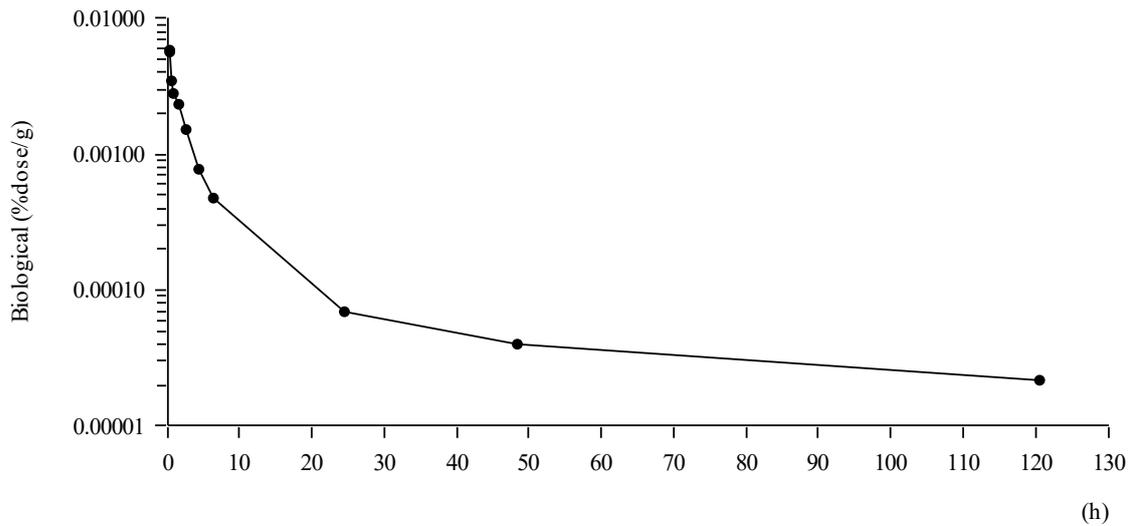


図 8 国内第 1 相臨床試験にて本剤 7.4GBq 単回投与後の平均血中放射能濃度の推移（生物学的放射能、6 名）

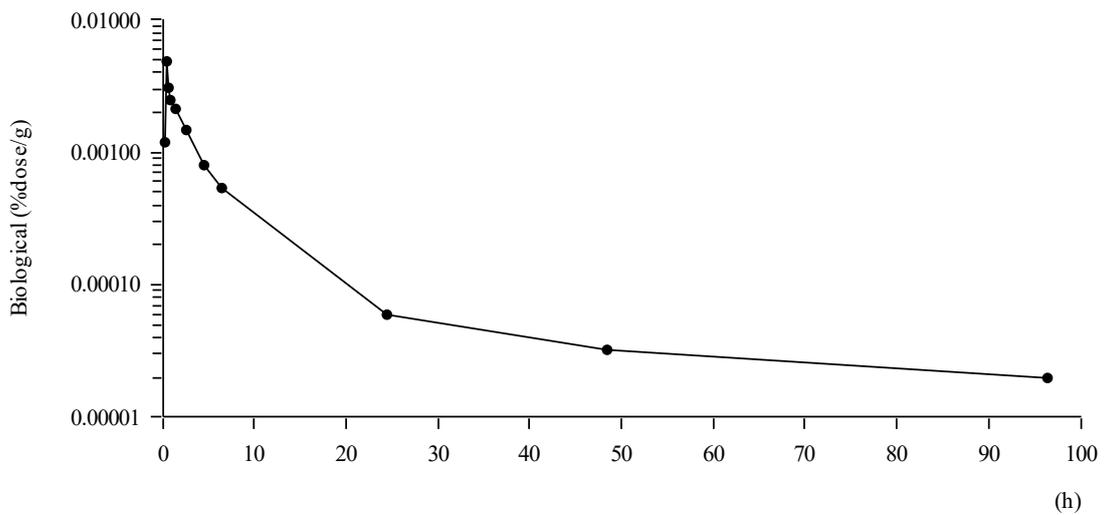


図 9 国内第 1/2 相臨床試験にて本剤 7.4GBq 単回投与後の平均血中放射能濃度の推移（生物学的放射能、3 名）

### 7.7.2 分布

国内臨床試験において、全身の生物学的放射能分布率の平均から体内の残存放射能の推移を検討した結果、投与後 24 時間までに急速な減少が認められた。また、肝臓、脾臓及び腎臓の生物学的放射能分布率の平均から、各臓器の残存放射能の推移を検討した結果、放射能分布率は肝臓が最も高く、以下、腎臓、脾臓の順となった。

### 7.7.3 代謝

国内第 1 相臨床試験において、投与後 6～24 時間までに尿中排泄された放射能の 87.3%は未変化体であったが、24～48 時間では未変化体が 0.0%であった。

### 7.7.4 排泄

国内第 1 相臨床試験において、本剤は、投与後 24 時間までに投与量の平均 71.2%dose が尿中に排泄された。48 時間までの累積排泄率は平均 73.8%dose であり、24 時間以降の排泄はわずかであることが示された。国内第 1/2 相臨床試験での中腸 NET 患者を対象とした薬物動態解析において、中腸 NET 患者における累積尿中排泄率は、投与後 24 時間後までには 74.4%dose、48 時間後までには 76.9%dose であった。

## 8 非臨床毒性

本剤の発癌性を検討する動物試験は行っていない。<sup>175</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate を用いた遺伝毒性試験では、S9 代謝活性化の有無に関わらず、*in vitro* でマウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座での突然変異、及びネズミチフス菌及び大腸菌の復帰突然変異を誘発しなかった。

2.5%アミノ酸輸液は既に海外の臨床で使用され安全性が確認されており、有効成分である L-リシン及び L-アルギニン是一般に安全と認められる物質であるため、2.5%アミノ酸輸液に関する毒性試験は実施されていない。L-リシン及び L-アルギニンは、天然に存在する生体分子である。両アミノ酸は一般に安全と認められる (GRAS; Generally Recognized As Safe) 添加剤と判断されており、非経口栄養法の輸液として広く使われている。

## 9 海外ガイドラインにおける本治療の位置付け

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Neuroendocrine and Adrenal Tumors、Version 2.2020 <sup>10)</sup>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN ; 全米総合がん情報ネットワーク) により作成されたガイドラインでは、進行性及び/又は転移性の消化管 NET に対して、ソマトスタチンアナログによる治療後に増悪した場合の二次治療としてエベロリムス、又は SSTR イメージングが陽性の場合には本剤による PRRT、肝転移に対する局所療法、骨転移の緩和的放射線治療、他に実行可能な

選択肢がない場合には化学療法が推奨されている。そして、膵 NET に関しては、ソマトスタチンアナログが第一選択となるが、腫瘍の進行が認められた場合にはエベロリムス又はスニチニブ、テモゾロミド+カペシタビン療法、SSTR イメージングが陽性であれば本剤による PRRT、その他として化学療法や肝転移に対する局所療法、骨転移の緩和的放射線治療などが考慮されるとされている。また、肺 NET に対しては、腫瘍量が大きい低悪性度患者、進行例、中悪性度患者及び症候性患者ではソマトスタチンアナログ（SSTR イメージングが陽性又は症状を有する場合）又はエベロリムス、本剤による PRRT（SSTR イメージングが陽性でソマトスタチンアナログで増悪した場合）、シスプラチン+エトポシドもしくはカルボプラチン+エトポシドの化学療法、テモゾロミド±カペシタビン療法、肝転移に対する局所療法の治療が考慮されると示されている。

### **European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)**

Consensus Guideline 2016 <sup>11)</sup>

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS; 欧州神経内分泌腫瘍学会) により作成されたガイドラインでは、進行性及び/又は転移性の消化管 NET に対して、ソマトスタチンアナログで増悪が認められた場合の二次治療としてエベロリムス又は PRRT が推奨されており、PRRT は SSTR 陽性の場合にはエベロリムスに代わる二次治療として位置づけられている。そして、膵 NET に関しては、進行性でソマトスタチンアナログや化学療法での効果が認められない場合、エベロリムス又はスニチニブといった分子標的薬が二次治療として用いられるが、増悪した場合には PRRT が次の選択肢として挙げられている。また、肺 NET に対しては、進行性で切除不能の肺 NET において、SSTR の発現が高い場合には薬物療法後に増悪した場合の選択肢として PRRT が推奨されている。

### **European Society for Medical Oncology (ESMO)**

Clinical Practice Guideline 2020 <sup>12)</sup>

European Society for Medical Oncology (ESMO; 欧州臨床腫瘍学会) により作成されたガイドラインでは、ソマトスタチンアナログ難治性の機能性の膵 NET に対して症状改善に効果があるとされ、SSTR イメージング陽性の進行性 NET に対する治療オプションとして位置づけられている。また、進行性及び/又は転移性の中腸 NET に対する二次治療として推奨されており、膵 NET に関しては、承認された治療法で増悪した場合に PRRT を実施するとされている。

## 10 参考文献

- 1) アイソトープ手帳 12 版, (公社) 日本アイソトープ協会, 丸善出版 (2020)
- 2) Lutathera package insert, Revised: 5/2020.  
[https://www.lutathera.com/wp-content/uploads/2020/06/Lutathera\\_USPI-20200528.pdf](https://www.lutathera.com/wp-content/uploads/2020/06/Lutathera_USPI-20200528.pdf)
- 3) ルタテラ® 静注添付文書
- 4) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019 年【第 2 版】, 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS), 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第 2 版作成委員会, 金原出版 (2019)  
Available from: <http://jnets.umin.jp/guideline.html>
- 5) 肺癌診療ガイドライン 2020 年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む, 日本肺癌学会, 金原出版 (2021)  
Available from: [https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)
- 6) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ (第 1 相臨床試験: JapicCTI-173650、第 1/2 相臨床試験: JapicCTI-183869)
- 7) P Hall, J D Boice Jr, G Berg, G Bjelkengren, et al., Leukaemia incidence after iodine-131 exposure, *Lancet*, 340, 1-4 (1992)
- 8) L Bodei, J Mueller-Brand, R P Baum, M E Pavel, et al., The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 800-816 (2013)
- 9) D J Kwekkeboom, E P Krenning, K Scheidhauer, V Lewington, et al., ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*, 90, 184-189 (2009)
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors.  
Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
- 11) M Pavel, D O'Toole, F Costa, J Capdevila, et al., ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site, *Neuroendocrinology*, 103, 172-185 (2016).
- 12) K Öberg, U Knigge, D Kwekkeboom, A Perren, Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 23, vii124-130 (2012)

## 付 録

- ・ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル 安全管理編 Q&A
- ・ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル 臨床編 Q&A
- ・特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範マニュアル
- ・(補遺) 隣室患者の実効線量に関する評価参考例
- ・放射性医薬品を投与された患者の退出について (医薬安発第 70 号通知)
- ・添付文書 (ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ )、アミノ酸輸液)
- ・Lu-177 によって汚染された廃棄物の収納方法について



ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いる  
核医学治療の適正使用マニュアル

安全管理編 Q&A



## 1. 放射線防護措置

**Q.1-1** ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液の投与時には、どのような放射線防護措置が必要でしょうか。

**A.1-1** ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液 (以下、本剤といいます) は、1回の投与当たり 7.4GBq と高レベルの放射能を有することから、投与準備、投与中及び入院中の対応について適切な放射線防護措置を講じる必要があります。

(1) 投与準備／投与中

安全管理編 10.1 項に示されている放射線防護対策が必要です。

本剤バイアルは鉛容器に収められており、バイアル内の放射能測定時以外には鉛容器から取り出さずに取り扱います。また、バイアルの上部には鉛遮へいが施されていないため、注射針をバイアルへ挿入する際に指の被ばくが増大するリスクがあります。速やかに操作を実施できるように、あらかじめコールドランで作業に習熟しておいてください。

本剤投与準備から患者への投与中においては、医療従事者に対する被ばくを低減するために患者と医療従事者との間に遮へい板を設置する等の方策を講じておくことが望まれます。また、本剤投与が開始された後、医療従事者は、可能な限り投与患者から距離を置いて対応するように努めます。投与患者との距離を取ることが難しい場合は、放射線防護衣及び防護用メガネ等を着用して接するようしてください。

(2) 入院中

投与患者が退出基準を満たすまでの期間、放射線治療病室等に入院する場合も同様に、投与患者と接する医療従事者の被ばくを低減するための措置が必要です。具体的には、投与患者との接触を医療上、必要最小限とし、例えば、体温や血圧については患者自身で測定していただくような方策が考えられます。また、投与患者への薬剤や食事の受け渡しも病室内に用意したテーブルを介して行うことで被ばく低減につながります。特に、入院患者の急変対応時には、放射線防護衣を着用して行うことが被ばく低減の観点からは重要です。

## 2. 管理区域内での患者対応

**Q.2-1** 管理区域内で投与している間、同区域内で検査等を行っている他の患者に対してはどのような点に注意したらよいでしょうか。

A.2-1 本剤及び 2.5%アミノ酸輸液を投与中の患者は体内残留放射能が高いことから、管理区域内の他の患者や医療従事者に対する外部被ばく線量を軽減するために以下のような措置を講じる必要があります。なお、国内臨床試験（6名）においては、投与患者の体表面から1メートルの距離における1センチメートル線量当量率の平均値±標準偏差は、本剤投与終了後2時間で  $27.58 \pm 3.84 \mu\text{Sv/h}$ 、4時間で  $21.13 \pm 7.49 \mu\text{Sv/h}$ 、6時間後で  $16.07 \pm 2.00 \mu\text{Sv/h}$  と報告されています（安全管理編 3.2.2 項参照）。

- ・本剤の投与は、管理区域内で診療を受けている他の患者とは別の室で行います。また、投与している室の入口付近に、関係者以外立ち入り禁止の旨を掲示するようにします。
- ・本剤投与中の患者の周りや隣室との壁側に放射線防護衝立を設置する必要性について考慮します。
- ・本剤投与終了後の 2.5%アミノ酸輸液の投与についても、管理区域内の他の患者とは別の室で行います。また、投与患者の周り等に放射線防護衝立を設置する等、適切な放射線防護措置を講じます。

**Q.2-2** 管理区域内での投与患者のトイレ使用時にはどのような点に注意したらよいでしょうか。

A.2-2 本剤は静脈内投与 48 時間後までには血中から速やかに消失します。国内臨床試験（6名）においては、本剤投与後の実効尿中放射能濃度の平均値は、投与後1時間で  $4.7 \pm 1.9 \text{ GBq/L}$ 、投与後1～4時間で  $1.7 \pm 0.7 \text{ GBq/L}$ 、投与後4～6時間で  $1.3 \pm 1.1 \text{ GBq/L}$  と報告されているように（安全管理編 3.2.2 項参照）、管理区域内での投与患者の尿中には高濃度の放射能が含まれています。投与中の患者の管理区域内のトイレ使用に当たっては、他の患者がトイレを使用していないことを確認後、他の患者や医療従事者との接触が可能な限り少なくなるように距離を取りながら速やかに移動させます。また、男性患者も座位にて排尿させ、使用後は便器の蓋を閉めて2回水洗するよう患者に指導します。

**Q.2-3** 管理区域内で、本剤及び 2.5%アミノ酸輸液の投与終了までに約 4 時間を必要としますが、その間に患者が飲食することは可能でしょうか。

A.2-3 医療法施行規則では、廃棄物詰替施設（第 30 条の 14 の 3）及び放射線診療従事者等の被ばく防止（第 30 条の 18）として「放射性同位元素を経口摂取するおそれのある場所での飲食又は喫煙を禁止すること」とされていますが、患者の飲食を禁止することについては示されていないことから、患者の健康上、又は医療上必要な場合に限り、医師の判断に基づき患者が必要とする程度の飲食は可能と考えられます。なお、管理区域内に持ち込んだ飲食物の容器等は、使用后、サーバイメータを用いて汚染していないことを確認した上で搬出します。

### 3. その他

**Q.3-1** 本剤投与後の患者の尿は、どのように取り扱えばよいでしょうか。

A.3-1 A.2-2 に記載しているように、投与患者の尿中には高濃度の放射能が含まれていることから、本剤及び 2.5%アミノ酸輸液投与中の患者の排尿に当たっては管理区域内のトイレを使用させます。

また、退出基準を満たすまで特別な措置を講じた病室内に滞在している間の投与患者の尿については、付録に示した「特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」を参照して、適切に取り扱ってください。



ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いる  
核医学治療の適正使用マニュアル

臨床編 Q&A



## 1. 治療

**Q.1-1** ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液 (以下、本剤といいます) を用いたソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法 (以下、本治療といいます) は、どのような体制で実施したらよいでしょうか。

**A.1-1** 本治療は、神経内分泌腫瘍 (以下、NET とといいます) の診療に係る臨床医、核医学治療に係る放射線科医及び診療放射線技師、並びに患者ケアに係る看護師等の複数の医療専門職が連携したチーム医療として実施する必要があります。また、本治療を開始する前に、本治療を担う医療チームスタッフに対して、本治療の概要、放射線安全管理 (放射線防護及び汚染防止措置の内容) 及び準備等に関する教育を行い、各部門間の連携体制について確認しておくことが重要です。

**Q.1-2** 本治療は、どのようなタイミングで実施するのが適切ですか。また、転移や再発に対するファーストライン治療として実施してもよいでしょうか。

**A.1-2** 国内では、NET の治療薬としてソマトスタチンアナログである徐放性オクトレオチド及びランレオチド、分子標的治療薬であるエベロリムス及びスニチニブ、並びに細胞障害性抗がん剤であるストレプトゾシンが承認されていますが、これらの薬剤を用いた薬物療法において本治療をどのようなタイミングで実施すべきかを示すエビデンスについては、現在、構築されていません。

また、国内外では、徐放性オクトレオチド以外の NET 治療薬と比較した試験や、再発・転移の際のファーストライン治療としての試験はこれまでに実施されていません。なお、海外では、2021 年 4 月現在、Advanced Accelerator Applications 社により、進行性の膵、消化管 NET 患者を対象とした、ファーストライン治療としての有効性及び安全性を徐放性オクトレオチドと比較する第 3 相臨床試験 (A Phase III Multi-center, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lutathera in Patients With Grade 2 and Grade 3 Advanced GEP-NET (NETTER-2 試験)) が進行中です。また、医師主導試験として、進行性膵 NET 患者を対象に、セカンドライン以降の治療としての有効性をスニチニブと比較する第 2 相臨床試験 (Antitumor Efficacy of Peptide Receptor

Radionuclide Therapy With <sup>177</sup>Lutetium-Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II (OCCLURANDOM 試験) 及び進行肺 NET 患者を対象に、セカンドライン以降の治療としての有効性をエベロリムスと比較する第 2 相臨床試験 (Randomized Phase II Trial of Lutetium Lu-177 Dotatate Versus Everolimus in Somatostatin Receptor Positive Bronchial Neuroendocrine Tumors) が実施されているところです。

**Q.1-3** 本治療の予後因子は何ですか。また、NET に対して、本治療がより有効と考えられる病態 (肝転移、肺転移、機能性腫瘍など) はありますか。

**A.1-3** 治療開始時の個々の腫瘍の大きさが 30 mm 以下の場合には本治療がより有効である可能性が考えられますが<sup>1,2)</sup>、それ以外で予後及び有効性に影響を与え得る因子は、現在のところ明確にはなっていません。

海外第 3 相臨床試験 (NETTER-1 試験) では、年齢 (≤ 65 歳、> 65 歳)、性別 (男性、女性)、腫瘍の悪性度 (ENETS グレード 1、ENETS グレード 2)、クロモグラニン A (≤ 基準値上限 (以下、ULN といいます) × 2、> ULN × 2)、5-HIAA (≤ ULN × 2、> ULN × 2)、ソマトスタチン受容体イメージングのスコア (グレード 4 (非常に高い集積が認められる (腎臓や脾臓集積より高い))、グレード 4 未満)、アルカリホスファターゼ (≤ ULN、> ULN) 及び肝臓以外の転移巣 (あり、なし) でサブグループ解析が実施されましたが、いずれも無増悪生存期間 (以下、PFS といいます) の中央値に明確な差は認められませんでした<sup>3)</sup>。また、肝転移の腫瘍量 (Low (< 25%)、Moderate (25-50%)、High (> 50%))、アルカリホスファターゼ (≤ ULN、> ULN) 及び登録時の腫瘍の大きさ (30 mm を超える腫瘍がない、1 個以上ある) でもサブグループ解析が実施されており、PFS の中央値の比較から、30 mm より大きい腫瘍がない群では治療効果がより高いことが示唆されています<sup>2)</sup>。

Erasmus Medical Center による臨床試験では、機能性及び非機能性の膵 NET 患者で有効性の解析が実施されていますが、腫瘍縮小効果、PFS 及び全生存期間に明確な差は認められていません<sup>4)</sup>。

**Q.1-4** 本治療の効果判定としてソマトスタチン受容体イメージングは有用でしょうか。

A.1-4 本治療の効果判定として単独でのソマトスタチン受容体イメージングは推奨されていませんが、CT 又は MRI 等の形態学的検査のサポートとして有用と考えられます。

IAEA のガイドンスでは、ソマトスタチン受容体イメージングのような機能イメージングは、形態学的な奏効を予測できるため治療中の評価として有用な手段ではありますが、治療効果判定の形態学的検査の代替えとしては容認されていないと記載されています<sup>5)</sup>。また、NANETS/SNMMI ガイドラインでは、すべての治療サイクル完了後の 1~3 ヶ月、6 ヶ月、及び 12 ヶ月に画像検査によるフォローアップについて示されています<sup>6)</sup>。

## 2. 適応

**Q.2-1** 本剤の効能又は効果は、「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」とされていますが、ソマトスタチン受容体（以下、SSTR といいます）の存在の確認に当たって注意しておくべき点はありますか。

A.2-1 SSTR 陽性の判定は、国内外の臨床試験では、「インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) を用いたシンチグラフィにおいて、CT 又は MRI により確認されたすべての標的病変に、正常肝実質以上の集積が認められること」とされていました。SSTR 陽性の確認に当たっては、以下の点に留意しておく必要があります。

(1) ソマトスタチン受容体イメージング剤

2021 年 9 月現在、国内において承認されているソマトスタチン受容体イメージング剤は、放射性医薬品／神経内分泌腫瘍診断薬のインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液（販売名：オクトレオスキャン<sup>®</sup> 静注用セット）です。

(2) 他薬剤使用中のソマトスタチン受容体イメージングの留意事項

オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログ製剤は、これらの薬剤がソマトスタチン受容体で競合することによりソマトスタチン受容体イメージング剤の腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性があるため、オクトレオチド酢酸塩等による治

療が行われている患者においてはソマトスタチン受容体イメージング剤の投与前にオクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましいとされています。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、ソマトスタチン受容体イメージングに当たっての休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決める必要があります。

(3) 病理組織検査

国内外の臨床試験では、病理組織検査による SSTR の存在確認は実施されていません。本剤の適応に当たって、病理組織検査により SSTR の存在を確認する場合は、以下の留意点を踏まえて判断する必要があります。

- ・複数の病変が認められる場合、病理組織検査ではすべての病変の SSTR の存在を確認することができない。
- ・生検による病理組織検査では、穿刺部位によっては SSTR の存在確認が適切になされていない可能性がある。

**Q.2-2** 本剤の効能又は効果は、「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」とされていますが、SSTR 陽性の確認に当たってソマトスタチン受容体イメージング検査を行う場合はいつ頃行うべきでしょうか。

また、本剤の用法及び用量は「8週間間隔で最大4回まで点滴静注する」とされていますが、投与ごとにソマトスタチン受容体イメージングによる SSTR 陽性の確認が必要ですか。

**A.2-2** ソマトスタチン受容体イメージングは、本治療時の SSTR 発現の状態を推定するため、本治療前のより近い時期に実施することが望ましいです。また、本治療前に NET に対する他の治療が実施されている場合には、SSTR の発現状況が変化している可能性もあるため、当該治療終了後に実施することが望ましいです。

また、本治療は通常、「8週間間隔で最大4回まで点滴静注する」とされていることから、本治療の適応確認を目的とした、投与ごとのソマトスタチン受容体イメージングによる SSTR 陽性の確認は、基本的には不要と考えられます。

**Q.2-3** 本治療の適応に当たって、神経内分泌腫瘍病変の存在部位としての施行基準はありますか。

A.2-3 本治療において、病変の存在部位により何らかの障害が懸念されるような報告は確認されていません。なお、脳転移を有する患者は臨床試験で除外されていたことから、脳転移への有効性は確認されていません。このため欧州の添付文書（Summary of Product Characteristics）<sup>1)</sup> では、脳転移に対し本治療を行う場合には、個々にリスク・ベネフィットを評価することが必要とされています。

**Q.2-4** 本治療の適応に当たって、ソマトスタチン受容体イメージングによるSSTR 陽性の確認の以外に血液検査等で確認しておくべき基準はありますか。

A.2-4 本剤は、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」及び「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与は禁忌とされています。また、本治療の適応に当たって、EMA の添付文書（Summary of Product Characteristics）<sup>1)</sup> においては、本剤の投与前及び治療中に以下の臨床検査を行い患者の状態を評価することについて示されています。

- ・ 肝臓機能：アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アルブミン、ビリルビン
- ・ 腎臓機能：クレアチニン、クレアチニンクリアランス
- ・ 血液学：ヘモグロビン、白血球数、血小板数

また、骨髄抑制に関連して以下の注意喚起がなされています。

- ・ ベースライン時と治療中、及び最終的な毒性が解消されるまで血球数を監視する必要がある。
- ・ 血液機能に障害のある患者、及び以前に化学療法又は外部放射線照射療法（骨髄の 25%以上を含む）を受けた患者は、本剤による治療中に血液毒性のリスクが高くなる可能性がある。
- ・ ベースラインで血液学的機能が著しく損なわれている患者（例：Hb <4.9mmol/L 又は 8g/dL、血小板 <75g/L 又は  $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、又は白血球 <2g/L 又は  $2000/\text{mm}^3$ ）では、治療の開始は推奨されない（リンパ球減少症を除く）。

### 3. 投与

**Q.3-1** 本剤の用法及び用量は、1回 7.4GBq を 30 分かけて点滴静注し、また、2.5%アミノ酸輸液は、本剤の投与開始 30 分前より 1,000mL を 4 時間かけて点滴静注することとなっています。具体的には、どのような方法で投与することが推奨されますか。

**A.3-1** 本剤及び 2.5%アミノ酸輸液の投与方法は、本剤及び 2.5%アミノ酸輸液を患者の一方の腕の静脈内に投与する方法（図 1）と、それぞれの腕の静脈内に投与する方法（図 2）があります。

- (1) 本剤（25℃以下で保存、凍結を避ける）を常温に戻す。
- (2) 患者の静脈に留置針を留置する。
- (3) 2.5%アミノ酸輸液投与開始前より、適当な制吐剤を投与する。
- (4) 本剤バイアルにあらかじめ 2.5%アミノ酸輸液のラインと三方活栓で連結しておいた長針の注射針をその先端がバイアルの底面に接触する位置まで挿す。
- (5) 本剤バイアルに、生理食塩液（250mL）の輸液ラインと接続した短針の注射針をその先端がバイアル内の液面に触れないように挿す。
- (6) 2.5%アミノ酸輸液のライン（長針側）を患者の留置針と接続する。
- (7) 本剤の投与開始 30 分前から 2.5%アミノ酸輸液（1,000mL）の点滴静脈内投与を開始する。2.5%アミノ酸輸液投与中に、吐き気や嘔吐の兆候が認められた場合には、制吐剤の追加投与について考慮する。
- (8) 生理食塩液の輸液ラインを開放しバイアル内に生理食塩液を流し込むことにより、バイアル内の圧力平衡によって本剤が長針のラインを介して患者の静脈内に投与される。

各薬剤の投与に当たっては、以下の投与速度・投与時間を目安とします。

薬剤	投与開始 *	点滴速度の目安	投与時間
2.5%アミノ酸輸液 (1,000mL/袋)	0 分	250mL/h	約 4 時間
本剤 (25mL/本)	30 分	50mL/h 200mL/h	約 10 分間 約 20 分間 (計約 30 分間)

\* 2.5%アミノ酸輸液の投与開始を起点として

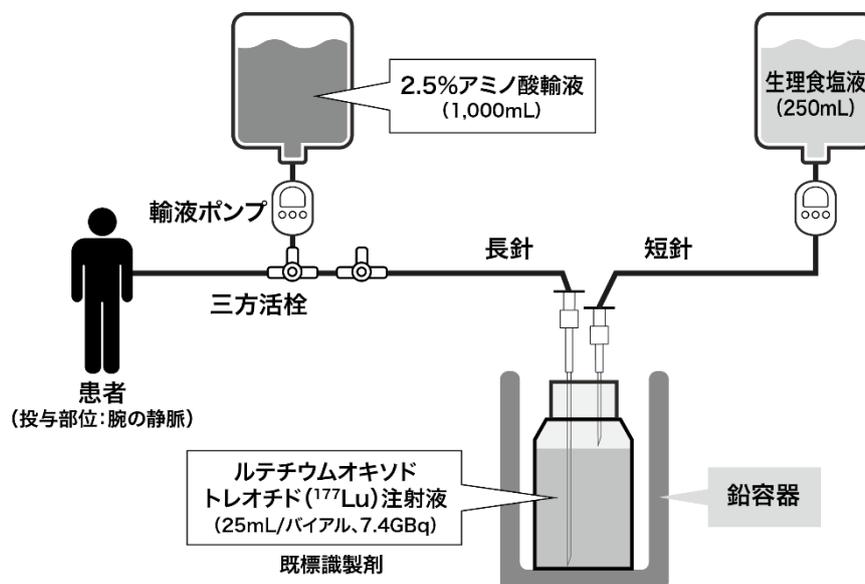


図 1 投与方法のイメージ (シングルルート)

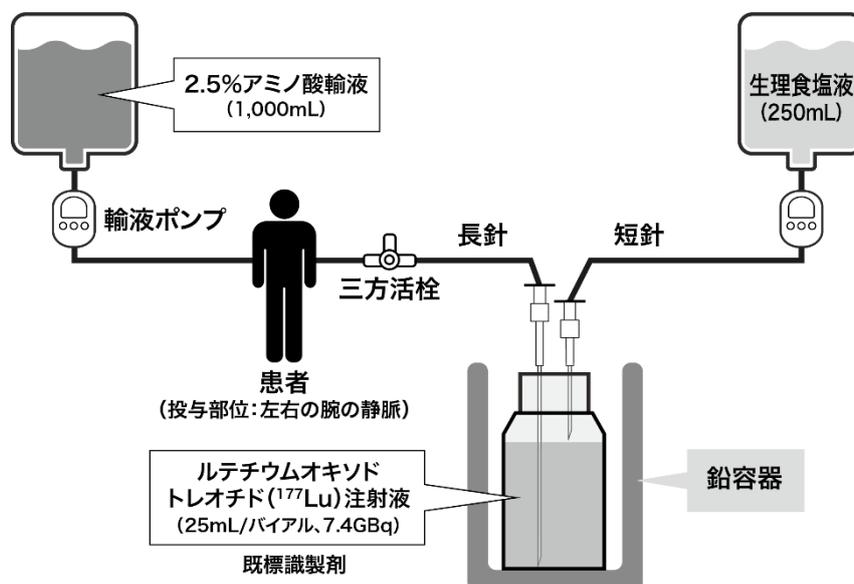


図 2 投与方法のイメージ (ダブルルート)

また、その他の投与方法として、NANETS (The North American Neuroendocrine Tumor Society) /SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) による Procedure Guidelines では pump method with vial 及び pump method with syringe も紹介されています<sup>6)</sup>。

**Q.3-2** 本剤の用法及び用量では、「副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること」とされていますが、本剤を減量投与する場合はどのようにして投与量を調整すればよいでしょうか。また、患者の体重によって減量投与する必要はありますか。

**A.3-2** 本剤の減量投与に当たっては、例えば、本剤バイアルから、投与しない液量をシリンジ又は空バイアルに抜き取ることにより本剤バイアル内の放射エネルギーを事前に調整してから投与する方法が考えられます。

なお、本剤の用量変更としては、最初の治療後の副作用の重症度等に応じて減量投与することとされていますが、患者の体重を考慮した減量については指示されていません。

**Q.3-3** 本剤の用法及び用量では、「通常、成人にはルテチウムオキソドトロオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する」とされていますが、計 4 回の治療終了後に再発した患者に対する再投与は可能でしょうか。

**A.3-3** 本治療については、骨髄及び腎臓の吸収線量に基づき、投与回数は 4 回と設定されています。また、国内外の臨床試験は、いずれも投与回数 4 回による本治療の有効性及び安全性について示されていますが、計 4 回の治療終了後の再投与に関するエビデンスはありません。海外においては 5 回以上の投与について報告されているケースもありますが、計 4 回の治療終了後に再発し、本剤による再治療が患者にとって有益と考えられる場合には、安全性に十分に配慮した上で、実施の可否について判断する必要があります。

#### 4. 併用

**Q.4-1** オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩を使用している患者の場合、本剤投与の何日前までにこれら薬剤の使用を中止しておけばよいでしょうか。

**A.4-1** ソマトスタチンとその類似体は、本剤とソマトスタチン受容体に競合的に

結合し、本剤の有効性を妨げる可能性があります。国内の臨床試験においてはオクトレオチド製剤を併用する場合は、以下の期間は避けることとされています。

薬剤	併用中止期間
長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤	本剤投与の 6 週間前から投与日まで
短時間作用型オクトレオチド製剤	本剤投与の 24 時間前から 4 時間後まで

**Q.4-2 本治療に当たって、放射線外部照射、化学療法や肝臓局所療法などの併用療法は可能でしょうか。**

A.4-2 国内外の臨床試験のいずれにおいても、本治療中に、放射線外部照射、分子標的療法、化学療法又は肝臓局所療法などの治療は併用されていません。このため、当該治療を本治療と併用することの有効性及び安全性のエビデンスはありません。なお、本治療は骨髄毒性の発現割合が高いため、同様に骨髄毒性が発現する割合が高い放射線外部照射、分子標的療法及び化学療法では、併用によりリスクが増大する懸念があります。また、本治療は骨髄及び腎臓の吸収線量に基づき投与回数が 4 回と設定されているため、放射線外部照射で照射野に骨髄又は腎臓が含まれる場合には、当該組織・臓器の被ばくによるリスクが増大する懸念があります。

## 5. その他

**Q.5-1 本剤投与後の患者の血液や尿検体を用いた検査は、いつ頃から可能でしょうか。**

A.5-1 放射線による被ばくを避けるために、採血・採尿は可能な限り本剤投与前に行うことが望ましいです。本剤は静脈内投与 48 時間後までには血中から速やかに消失します。また、本剤投与後 14 日以内には Lu-177 の 99%以上が体内から消失されるとの報告があります<sup>7)</sup>。本剤投与後に行う採血・採尿を必要とする検査については、医療上、早急に検査を行う必要のある場合を除き、本剤投与後 1 週間以降に行う場合においては、通常の検査方法

に従って検査を行うことで支障ないものと考えられます。

#### 参考文献

- 1) Lutathera® Product information, Last updated: 27/01/2021, ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-e-par-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-e-par-product-information_en.pdf)
- 2) J Strosberg, P L Kunz, A Hendifar, J Yao, et al., Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with <sup>177</sup>Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47, 2372-2382 (2020)
- 3) J Strosberg, G El-Haddad, E Wolin, A Hendifar, et al., Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors, *N Engl J Med*, 376, 125-135 (2017)
- 4) T Brabander, W A van der Zwan, J J M Teunissen, B L R Kam, et al., Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors, *Clin Cancer Res*, 23, 4617-4624 (2017)
- 5) Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) for Neuroendocrine Tumours. IAEA HUMAN HEALTH SERIES No. 20. IAEA  
[https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560_web.pdf)
- 6) T A Hope, A Abbott, K Colucci, D L Bushnell, et al., NANETS/SNMMI Procedure Guidelines for Somatostatin Receptor Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. NANETS, *J Nucl Med*, 60, 937-943 (2019)
- 7) Lutathera® package insert, Revised: 5/2020.  
[https://www.lutathera.com/wp-content/uploads/2020/06/Lutathera\\_USPI-20200528.pdf](https://www.lutathera.com/wp-content/uploads/2020/06/Lutathera_USPI-20200528.pdf)

特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用  
及び行動規範に関するマニュアル

2021年9月

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本核医学技術学会

日本神経内分泌腫瘍研究会

日本内分泌学会

日本放射線技術学会

日本放射線腫瘍学会

## 目 次

1	はじめに	1
1.1	目的	1
1.2	適用	1
2	特別な措置を講じた病室	1
2.1	特別な措置を講じた病室の要件	1
2.2	特別な措置を講じた病室の汚染防止措置	2
2.3	特別な措置を講じた病室の指定	2
2.4	特別な措置を講じた病室における投与患者への対応	2
2.5	特別な措置を講じた病室からの投与患者の退出及び当該病室の 指定解除	3
2.6	特別な措置を講じた病室の放射線安全管理（記録の作成・保管）	4
3	患者への事前説明（投与前まで）	4
4	投与患者の管理	5
4.1	投与患者の特別な措置を講じた病室への移動	5
4.1.1	当該病室への移動経路の事前確認	5
4.1.2	投与患者の移動における注意点	5
4.2	特別な措置を講じた病室に入院する投与患者への指導	5
4.2.1	家族等の面会	5
4.2.2	特別な措置を講じた病室外への移動	6
4.2.3	排泄等	6
5	医療用放射性汚染物の病院内の移動	7
5.1	廃棄施設への移動経路の事前確認	7
5.2	医療用放射性汚染物の移動における注意点	7

## 1 はじめに

### 1.1 目的

診療用放射性同位元素を投与された患者（以下、投与患者という）が病院等の放射線管理区域から退出・帰宅するに当たって、その退出基準を満たしていない場合は、医療法施行規則第 30 条の 12 に規定する放射線治療病室への入院が必要となる。本マニュアルは、厚生労働省「医療放射線の適正管理に関する検討会」（令和 3 年 6 月 24 日開催）における議論を踏まえ、この入院に当たって、放射線治療病室ではなく、医療法施行規則第 30 条の 15 のただし書きに規定されている「適切な防護措置及び汚染防止措置」を講じた病室（以下、特別な措置を講じた病室という）を使用する場合に、当該病室の要件、基準及び患者の入院中における管理・運用、並びに当該診療用放射性同位元素を用いた核医学治療に係わる者の行動規範を定めたものである。

### 1.2 適用

本マニュアルは、投与患者の呼気等による病室内の空気中の放射性同位元素の濃度が、核種ごとに別表第 3 第 2 欄（空气中濃度限度）の濃度を超えない患者を対象とし、退出に係る基準を満たすまでの期間、特別な措置を講じた病室に入院する場合に限り適用する。

## 2 特別な措置を講じた病室

### 2.1 特別な措置を講じた病室の要件

退出に係る基準を満たすまで、投与患者を特別な措置を講じた病室に入院させる場合、当該病室は以下の要件を満たしている必要がある。

- 1) 当該病室以外に入院している患者が被ばくする実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えないこと（医療被ばくを除く）。また、必要に応じて、遮へい物を設ける等の措置を講じていること。
- 2) 当該病室を一時的な管理区域に設定すること。
- 3) 当該病室における表面汚染密度は、核種ごとに医療法施行規則別表第 5 に掲げる密度を超えないこと。
- 4) 当該病室は、トイレが設置された個室であること。
- 5) 当該病室に汚染拡大を防止するために適切な措置を講じていること。
- 6) 当該病室の出入口付近の目につきやすい場所に、関係する医療従事者以外の人がみだりに立ち入らないための注意事項を掲げる等の措置を講じていること。

- 7) 投与患者からの医療従事者の被ばく低減のため、当該病室内の出入口付近に、食事や薬剤等の受け渡し等に利用できるテーブル等を用意すること。
- 8) オムツや導尿カテーテル等を使用している投与患者においては、これらを当該病室内で適切に保管しておくための措置を講じていること。

## 2.2 特別な措置を講じた病室の汚染防止措置

投与患者を当該病室に入院させる前に、当該病室には以下のような適切な汚染防止措置を講じておく。

- ・床・壁等のうち、投与患者の尿等によって汚染されるおそれのある場所をあらかじめ吸水性ポリエチレンシートでカバーしておくこと。
- ・当該病室内に放射性同位元素による汚染の検査に必要な GM 計数管式サーベイメータ等の放射線測定器を備えておくこと。可能であれば、当該病室の出入口付近に設置しておくこと。
- ・当該病室において放射性同位元素の除染に必要な以下の器材をあらかじめ準備しておくこと。これらの器材は当該病室の出入口付近に設置しておくことが望ましい。

- ・作業衣 ・ ゴム製の使い捨て手袋 ・ 吸水性ポリエチレンシート
- ・ビニール袋 ・ ペーパータオル ・ 中性洗剤 ・ 除染剤
- ・専用のゴミ入れ、等

- ・当該病室内で投与患者が使用するスリッパ又は運動靴等を準備しておくこと。
- ・オムツや導尿カテーテル等を使用している投与患者に対しては、患者の状態から、通常のシーツの代わりにビニール製シーツの使用を考慮すること。

## 2.3 特別な措置を講じた病室の指定

当該病室に投与患者を入院させる場合、病院等の管理者は、2.1 項の要件を満たし、かつ、2.2 項の汚染防止措置が講じられている病室をあらかじめ当該病室として指定し、その記録を作成・保存しておくこと。なお、病院等の管理者は、当該病室の指定及び解除について、必要に応じて、当該診療用放射性同位元素を用いた核医学治療に関する放射線安全管理責任者に委任することができるものとする。

## 2.4 特別な措置を講じた病室における投与患者への対応

当該病室に入院中の投与患者への対応は、原則として、当該診療用放射性同位元素を用いた核医学治療に関する教育研修を受けた医療従事者が実施するものとする。医療従事者等の被ばくを低減させるため、投与患者との接触は、医療上又

は介護上必要な場合に限定することが望ましい。その際は、接触時間をできるだけ短くするとともに、説明等に当たっては投与患者からできるだけ離れて（可能な場合、2 m 以上）行うこととし \*1、必要に応じて、放射線防護衣を着用すること。また、投与患者への食事の配膳、薬剤の提供等においては、可能な限り、直接の手渡しは避け、当該病室内の所定のテーブル等での間接的な受け渡しが望ましい。なお、当該病室は一時的な管理区域であることから、入室する医療従事者については入室記録をつけるとともに、適切な被ばく管理を行うこと。

## 2.5 特別な措置を講じた病室からの投与患者の退出及び当該病室の指定解除

当該診療用放射性同位元素の退出基準を満たしていることを確認した後、投与患者を当該病室から退出させること。投与患者の退出に当たっては、以下の対応を行うこと。

- ・当該病室から投与患者の所持品、履物、衣類、シーツ及びゴミ箱等を搬出する際には、必ず、放射線測定器で汚染検査を行い、汚染されていないことを確認する。
- ・医療用放射性汚染物は二重のビニール袋に封入し、廃棄施設内に移動させて適切に管理を行う。なお、投与患者の所持品に放射能汚染が認められた場合には、適切な除染等を行い、汚染がないことを確認してから返却等の方策を取る。
- ・当該病室から投与患者が退出した後、当該病室内の床、ベッド、備付家具・備品、カーテン、窓及び壁等の汚染の有無を放射線測定器で検査し、汚染されていないことを確認する。汚染が発見された場合は、油性ペン等で汚染箇所を明確にし、汚染を拡大させないために汚染区域への立ち入り制限等の措置を講じると同時に、ペーパータオル、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬等を用いて、核種ごとに医療法施行規則別表第 5 に掲げる濃度の 10 分の 1 以下になるよう直ちに汚染を除去する。
- ・当該病室が汚染されていないことを確認した後、病院等の管理者は当該病室の指定を解除し（一時的な管理区域の解除も含まれる）、直ちに当該病室の

---

\*1 医療従事者の被ばく低減のため、患者に対する当該病室での過ごし方や注意点に関する説明は投与開始前に行うなど、当該病室に入院している投与患者への接触は、可能な限り、短時間かつ距離をとって対応する必要がある。  
例えば、ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液を用いた国内臨床試験のデータによると、本剤投与終了 4 時間後の投与患者の体表面から 1 メートルの距離における 1cm 線量当量率の平均値は  $21.1 \mu\text{Sv/h}$  であり、投与患者から 1m 離れた位置で 30 分かけて説明を行った場合、この間の医療従事者の被ばく線量は約  $8.7 \mu\text{Sv}$  と試算される。また、当該病室に入院している患者対応として、投与患者から 2 m 離れた位置で 1 回 10 分間、1 日 5 回接した場合、医療従事者の被ばく線量は約  $3.6 \mu\text{Sv/日}$  と試算され、1 m の距離で接した場合は約  $14 \mu\text{Sv/日}$  となる。

注意事項等を取り外すとともに、当該病室の清掃を行う。そして当該病室の指定解除に関する記録を作成・保管する。

## 2.6 特別な措置を講じた病室の放射線安全管理（記録の作成・保管）

当該病室の使用に係る放射線安全管理として、以下の項目に係る記録（特別な措置を講じた病室に係る記録（例）参照）を作成し、当該投与患者の退出後、少なくとも2年間保存する。

- ・ 投与患者の氏名
- ・ 診療用放射性同位元素の名称、投与量、治療日時、当該病室の指定日時・解除日時
- ・ 当該病室の室内線量（指定前の室内線量（バックグラウンド）、解除時の室内線量）
- ・ 投与患者が当該病室を退出する際の投与患者の体表面から1メートルの距離における最大の1センチメートル線量当量率
- ・ 当該病室への立入記録（日時、目的、立入者氏名、線量）
- ・ 当該病室の汚染の有無の確認、除染した場合の措置

## 3 患者への事前説明（投与前まで）

本マニュアルに従い特別な措置を講じた病室を使用する場合、医療従事者は核医学治療を実施する前に患者に対して、当該病室内での過ごし方や以下のような放射線安全管理上の注意点について文書により説明し、理解及び了承を得ておく。

- ・ 公衆・家族（介護者）及び他の患者に対する外部被ばく線量を抑制するために、一定期間（退出に係る基準を満たすまで）、当該病室への入院が必要であること。
- ・ 当該病室への入院に当たっては、所持品は必要最小限にすること。また、持ち物に放射能汚染が認められた場合は、退出直後の持ち出しはできないこと。
- ・ 当該病室に入院中の投与患者との面会は、止むを得ない事情がありかつ医療従事者の事前許可を得ている場合を除き、原則として禁止されていること。
- ・ 当該病室に入院中の投与患者は水分を多く摂取するよう努めること。
- ・ 当該病室から退出した後の注意事項について遵守すること。

## 4 投与患者の管理

### 4.1 投与患者の特別な措置を講じた病室への移動

#### 4.1.1 当該病室への移動経路の事前確認

投与患者を当該病室へ移動させる場合の移動経路を事前に確認しておく。なお、投与患者の移動に当たっては、他の患者や一般の人への被ばくを軽減するために時間帯及び経路を選んで移動させることが望ましい。また、エレベーターを使用する際には、投与患者が一時的に占有できるような措置を講じておくことが望ましい。

#### 4.1.2 投与患者の移動における注意点

投与患者を当該病室へ移動させる際は、放射線防護衣を着用した医療従事者が同行する。投与患者の病院内の移動に当たっては、事前に確認しておいた時間帯や経路に従うこと。なお、予定していた経路等が利用できない場合においても病院内の混雑する時間帯や混雑する場所を避けることが望ましい。また、自らの歩行で移動が難しい投与患者を移動させる場合は、車椅子ではなくストレッチャーを使用することが望ましい \*2。

### 4.2 特別な措置を講じた病室に入院する投与患者への指導

医療従事者は、投与患者が退出に係る基準を満たすまで当該病室に入院している間、投与患者に対して放射線安全管理の面から以下の行動規範を遵守して行動するように説明・指導する。

#### 4.2.1 家族等の面会

当該病室に入院中の投与患者は、止むを得ない事情がありかつ医療従事者の事前許可を得ている場合を除き、原則として、医療従事者以外の者との面会は避けること（この旨を当該病室の入口等に掲げる注意事項として明記しておくこと）。

---

\*2 ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液を例に、投与患者の移動にストレッチャー又は車椅子を使用する場合の医療従事者の被ばく実効線量を、逆二乗則によって安全側に評価すると次のようになる。

国内臨床試験のデータによると、本剤投与終了4時間後の投与患者の体表面から1メートルの距離における1cm線量当量率の平均値は $21.1\ \mu\text{Sv/h}$ である。ストレッチャーを使用し、投与患者と50cmの距離をとりつつ、当該病室への移動に20分を要すると仮定すると、医療従事者の被ばく実効線量は約 $23\ \mu\text{Sv}$ と試算される。一方、移動に車椅子を使用した場合、投与患者と医療従事者の距離が近くなり、例えば、距離が10cmとなると医療従事者の被ばく実効線量は約 $580\ \mu\text{Sv}$ となる。

#### 4.2.2 特別な措置を講じた病室外への移動

原則として、退出に係る基準を満たすまで、投与患者は当該病室に留まること。医療上の理由等、止むを得ない事情により一時的に当該病室から出る必要がある場合は、医療従事者の許可を得た上で、可能な限り短時間の退出とすること（病院内の移動等に当たっては放射線防護衣を着用した医療従事者が同行すること）。

#### 4.2.3 排泄等

主に腎排泄により速やかに尿中排泄される診療用放射性同位元素にあつては、退出に係る基準を満たすまでの期間、当該病室に入院している投与患者の排泄等に関しては以下のように対応する。

- ・投与患者の糞便は、当該病室内のトイレに流すことができる。
- ・投与患者の排尿は、患者の状態及び医療機関の設備等を考慮した上で、管理区域内のトイレ、医療法施行規則第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措置を行った当該病室内のトイレ、当該病室内に一時的に設置した簡易トイレ又は蓄尿等により行う。
- ・当該病室内に一時的に設置した簡易トイレや蓄尿容器（排尿容器を介して蓄尿させる場合は排尿容器についても）の周辺を吸水性ポリエチレンシートで覆う等、十分な汚染防止措置を講じておくこと。
- ・簡易トイレや蓄尿容器の周辺に鉛遮へい体を置く等、特に、隣室に対する放射線防護措置を講じておくことが望ましい。
- ・投与患者の血液等の体液、排泄物又は嘔吐物等に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんで洗い、十分すすぐこと。

また、投与患者に対しては以下のように指導する。

- ・トイレ使用後は、便器の蓋を閉めて2回水洗すること。
- ・排尿・排便後は、手を石けんでよく洗うこと。
- ・トイレ等での手洗い後は、原則として、ハンカチ、タオル等を使用せず、ペーパータオルを使用して手を拭き、使用後は指定されたゴミ箱に捨てること。
- ・便器及び床面に尿や糞便がこぼれた場合は、トイレトーパー等で拭き取り、当該病室内のトイレに流すこと。

なお、投与患者の糞便中に排泄される放射性同位元素が多い診療用放射性同位元素を用いる場合にあつては、排尿に関する本措置を参考にする等の適切な措置を講じること。

## 5 医療用放射性汚染物の病院内の移動

### 5.1 廃棄施設への移動経路の事前確認

当該病室内で発生した医療用放射性汚染物を廃棄施設に移動させる場合の移動経路を事前に確認しておく。なお、医療用放射性汚染物の移動に際しては、他の患者や一般の人への無用な被ばくを避けるために時間帯及び経路を選んで移動させることが望ましい。

### 5.2 医療用放射性汚染物の移動における注意点

当該病室内で発生した医療用放射性汚染物は、廃棄施設に移動させて適切に管理を行う。

病院内での廃棄施設への移動においては、医療用放射性汚染物が容易に飛散又は漏えいしないよう、以下のような適切な放射線防護措置を講じる。

- ・医療用放射性汚染物及び投与患者の尿が入った蓄尿容器等は、二重のビニール袋で封入した上で適切な大きさの金属製容器等に入れて、台車などを用いて移動させること。移動に際しては、必要に応じて鉛遮へい体等の利用を考慮すること。
- ・台車等での移動に当たっては、可能な限り他の患者や一般の人が近づかないよう留意するとともに、移動させる物が転倒、転落等しないように行うこと。また、移動させる物の核種、数量、日付等を封入したビニール袋や金属製容器等に表示しておくことが望ましい。

特別な措置を講じた病室に係る記録（例）

病室名	病院管理者	放射線安全管理責任者

患者氏名	薬剤名	投与量	治療日時
	(Lot.                    )	GBq	年 月 日 ( ) 投与終了時刻 ( : )
病室の指定日時	指定前の室内線量		担当者名
年 月 日 ( ) ( : )	$\mu$ Sv/h		印

退出基準の確認：投与患者の体表面から1メートルの点における1cm線量当量率が退出基準を満たしていること。

測定日時	1cm線量当量率	担当者
年 月 日 ( ) ( : )	$\mu$ Sv/h	印
病室の解除日時	解除時の室内線量	担当者
年 月 日 ( ) ( : )	$\mu$ Sv/h cpm	印
線量測定に用いた測定器	メーカー・型番	管理番号
退出時の説明	説明文書名 (版数)	
	(第 版)	
備考：		

特別な措置を講じた病室への立入記録：

立入日	入室時刻	退室時刻	目的	所属	立入者氏名	線量	備考
/	:	:				$\mu$ Sv	
/	:	:				$\mu$ Sv	
/	:	:				$\mu$ Sv	
/	:	:				$\mu$ Sv	
/	:	:				$\mu$ Sv	

汚染検査の記録：

検査日	年 月 日 ( )	担当者名	印
<input type="checkbox"/> 汚染箇所なし			
<input type="checkbox"/> 汚染箇所あり 汚染場所：		<input type="checkbox"/> 除染確認 除染措置：	

ルテチウムオキソドトロオチド (Lu-177) 注射液を用いる核  
医学治療の適正使用マニュアル

(補遺) 隣室患者の実効線量に関する評価参考例

## 目次

1	はじめに	1
2	隣室患者の実効線量評価例	1
2.1	外部被ばくによる積算実効線量の算出	1
2.2	単回投与時の隣室患者の積算実効線量	2
2.3	翌日退出する場合の隣室患者の積算実効線量	3
2.4	隣室の積算実効線量の評価に当たっての留意事項	4
3	参考文献	7

## 1 はじめに

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液 (以下、本剤という) を用いる核医学治療の際に、「特別な措置を講じた病室に係る基準、管理・運用及び行動規範に関するマニュアル」(付録参照) に示す特別な措置を講じた病室を利用する場合、病室の要件の一つとして医療法施行規則第 30 条の 19 (患者の被ばく防止) に規定されている通り、「病院又は診療所内の病室に入院している患者の被ばくする放射線の実効線量が 3 月間につき 1.3 ミリシーベルトを超えない」こととされている。このことから退出基準を満たしていない本剤投与患者の放射線治療病室以外の病室への入院に当たって特別な措置を講じた病室を使用する場合には、事前に本要件を満たすことを確認しておかなければならない。

投与患者が入院している隣室患者の実効線量評価に当たっては、施設ごとに、病室やベッド等の配置、本剤による治療の実施スケジュール及び隣室患者の入院予定期間等を総合的に考慮した上で評価を行い、必要に応じて、放射線防護衝立などの遮へい体を設置する等、適切な放射線防護措置を講じる必要がある。

本補遺は、参考として本剤投与患者が放射線治療病室以外の病室に入院する際の隣室患者に与える実効線量の評価例を示したものである。

## 2 隣室患者の実効線量評価例

### 2.1 外部被ばくによる積算実効線量の算出

投与患者から任意の距離における介護者及び公衆等の第三者の外部被ばくによる積算実効線量は、次式で算出される。

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

ここで、

$E$  : 第三者が被ばくする積算実効線量 [ $\mu\text{Sv}$ ]

$A$  : 投与患者の体内残留放射能 [ $\text{MBq}$ ]

$T$  :  $\text{Lu-177}$  の物理学的半減期 ; 6.6457 [ $\text{d}$ ] 又は実効半減期 [ $\text{d}$ ]

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

$f_0$  : 被ばく係数 (介護者 ; 0.5、介護者以外の公衆 ; 0.25)

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

$L$  : 線源から評価点までの距離 [ $\text{m}$ ]

## 2.2 単回投与時の隣室患者の積算実効線量

本剤 7.4GBq の投与直後（患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率が  $46 \mu \text{Sv/h}$ ）又は患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率が 30、20 又は  $15 \mu \text{Sv/h}$  である患者が特別な措置を講じた病室に入院した際の隣室患者の積算実効線量（mSv）について式（1）を用いて試算した結果を表 1 に示した。この試算に当たっては、投与患者が特別な措置を講じた病室に入院している期間については考慮せず入院から無限大時間までの累積とした。さらに、投与患者及び隣室患者の両患者とも、終日、同じ距離で滞在しているものと仮定し、本剤の消失相の実効半減期の最大値（45.7 時間）を用いた。また、投与直後の放射能 7.4GBq を除き、投与患者の体内残留放射能については、患者の体表面から 1メートル離れた点における 1センチメートル線量当量率を Lu-177 の 1センチメートル線量当量率定数（ $0.00627 [\mu \text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ ）で除することにより推定した値を用いた。そして、投与患者が入院している病室と隣室患者の間が遮へい体で隔てられている場合における線量の減弱に関しては、実効線量透過率（別表 1）を用いて試算した。

表 1 単回投与における隣室患者の積算線量 \*

1センチメートル 線量当量率 ( $\mu \text{Sv/h}$ )	体内残留 放射能 (MBq)	距離	遮へい		
			なし	コンクリート (厚さ：5cm)	鉛 (厚さ：2mm)
			積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)
46	7,400	1 m	2.523	1.984	0.291
		2 m	0.631	0.496	0.073
		3 m	0.280	0.220	0.032
30	4,785	1 m	1.631	1.283	0.188
		2 m	0.408	0.321	0.047
		3 m	0.181	0.143	0.021
20	3,190	1 m	1.088	0.855	0.126
		2 m	0.272	0.214	0.031
		3 m	0.121	0.095	0.014
15	2,392	1 m	0.816	0.641	0.094
		2 m	0.204	0.160	0.024
		3 m	0.091	0.071	0.010

\* 評価条件

- ・ 投与患者：入院期間（入院から無限大時間）、終日、病室内に滞在。
- ・ 隣室患者：投与患者が入院している間、隣室の病室内に終日滞在（被ばく係数：1）。

投与患者が本剤 7.4GBq の投与直後から特別な措置を講じた病室に入院する場合は、投与患者と隣室患者のベッド位置を少なくとも 2m 以上離しておく又は両患者の間に放射線防護衝立（鉛の厚さ：2mm）を設置しておく必要があるものと考えられた。

患者の体表面から 1メートル離れた点における 1センチメートル線量当量率に基づいて評価する場合、その線量が  $30\mu\text{Sv/h}$  の投与患者の場合においても投与直後からの入院と同様な措置を講じておく必要があるが、 $20\mu\text{Sv/h}$  以下の患者においては、投与患者と隣室患者のベッド位置を少なくとも 1m 以上離しておくことで、隣室患者の積算実効線量が 1.3mSv を下回るものと試算された。

なお、この試算結果は、本剤による 1回の治療における推定値である。隣室患者が入院中に複数回被ばくすることが想定される場合には、本剤による治療の実施スケジュール及び隣室患者の入院予定期間等を踏まえて総合的に評価する必要がある（2.4 項参照）。

### 2.3 翌日退出する場合の隣室患者の積算実効線量

2.2 項での被ばく線量評価においては、投与患者が特別な措置を講じた病室から退出するまでの入院期間については考慮していない。実際の入院に当たっては、特別な措置を講じた病室への入院は、第三者に対する抑制すべき線量（公衆：1mSv/年、介護者：5mSv/件）を下回ることを目的とした入院であり、通常、1～数日間の入院をもって本剤の退出基準を満たすようになるものと想定される。このような場合の参考例として、投与患者が特別な措置を講じた病室に入院した翌日（24 時間後）に退出したケースで、退出までの 24 時間における隣室患者の被ばく線量の試算結果を表 2 に示した（入院期間以外の評価因子は表 1 と同じ）。

表 2 翌日退出の場合の単回投与における隣室患者の積算線量 \*

1センチメートル 線量当量率 ( $\mu$ Sv/h)	体内残留 放射能 (MBq)	距離	遮へい		
			なし	コンクリート (厚さ: 5cm)	鉛 (厚さ: 2mm)
			積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)	積算実効線量 (mSv)
46	7,400	1 m	0.770	0.605	0.089
		2 m	0.192	0.151	0.022
		3 m	0.086	0.067	0.010
30	4,785	1 m	0.498	0.391	0.057
		2 m	0.124	0.098	0.014
		3 m	0.055	0.043	0.006
20	3,190	1 m	0.332	0.261	0.038
		2 m	0.083	0.065	0.010
		3 m	0.037	0.029	0.004
15	2,392	1 m	0.249	0.196	0.029
		2 m	0.062	0.049	0.007
		3 m	0.028	0.022	0.003

\* 評価条件

- ・ 投与患者: 入院期間 (入院の翌日 (24 時間後) に退出)、終日、病室内に滞在。
- ・ 隣室患者: 投与患者が入院している間、隣室の病室内に終日滞在 (被ばく係数: 1)。

投与患者が特別な措置を講じた病室から入院した翌日 (24 時間後) に退出するケースにおいては、投与患者と隣室患者の間の壁の遮へいの有無に関係なく、隣室患者の積算実効線量が 1.3 mSv を下回るものと試算された。

なお、この試算結果は、本剤による 1 回の治療における推定値である。隣室患者が入院中に複数回被ばくすることが想定される場合には、本剤による治療の実施スケジュール及び隣室患者の入院予定期間等を踏まえて総合的に評価する必要がある (2.4 参照)。

## 2.4 隣室の積算実効線量の評価に当たっての留意事項

### (1) 治療実施スケジュール及び隣室患者の入院予定期間

長期間同一患者が入院している間に、投与患者が複数回入院する場合が想定される。例えば、隣室に 1 ヶ月入院している患者に対して、その期間中に、投与患者が 4 回入院する場合においては、隣室患者の積算線量は、個々の投与患

者からの外部被ばく線量の累積となる。この場合も、隣室患者に対しては「被ばくする放射線（診療により被ばくする放射線を除く。）の実効線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えない」ことを担保する必要がある。治療実施施設においては、本剤による治療の実施スケジュール及び隣室患者の入院予定期間等を踏まえて、隣室患者に対する実効線量が法令基準を下回るように、適切な放射線防護措置（病室やベッド等の配置、隣室患者と投与患者のベッド間の距離、遮へい体設置の有無等）について検討しておくとともに、実際の診療においてはその状況について管理しておく必要がある。

## (2) 病室内での投与患者の蓄尿

隣室患者に対する外部被ばくとしては、投与患者から直接放出される放射線以外の主な要因として、投与患者の排尿中に含まれている核種（Lu-177）からの放射線による影響が考えられる。特に、投与患者が入院している病室内において、患者の尿を一時的に蓄尿する場合は、隣室患者に対する積算実効線量の評価に当たって、蓄尿から受ける隣室患者に対する外部被ばく線量も合わせて評価する必要がある。

本剤の国内第1相臨床試験の結果、投与患者の実効尿中放射能濃度は、投与後1時間で $4.7 \pm 1.9$  GBq/L（平均値±標準偏差）、投与後1～4時間で $1.7 \pm 0.7$  GBq/L、投与後4～6時間で $1.3 \pm 1.1$  GBq/L、投与後6～24時間で $0.3 \pm 0.1$  GBq/Lであった<sup>1)</sup>。このように投与患者の尿中放射能濃度は時間とともに減少していくが、患者間での変動が大きいことから蓄尿からの外部被ばく線量の評価に当たっては、蓄尿中の放射能について保守的に評価しておくことが重要である。そして、この評価に当たっては、病室内に一時的に保管している蓄尿容器の場所と隣室患者の位置関係、及び蓄尿容器に対する遮へいの有無等を考慮して行う必要がある。

(別表 1) Lu-177 の実効線量透過率 2)

厚さ (cm)	実効線量透過率 Fa			
	コンクリート	水	鉄	鉛
0	1.000E+00	1.000E+00	1.000E+00	1.000E+00
0.2			8.109E-01	1.155E-01
0.4			7.189E-01	1.667E-02
0.6			6.347E-01	2.395E-03
0.8			5.497E-01	3.456E-04
1	1.006E+00	1.026E+00	4.798E-01	4.963E-05
2	1.019E+00	1.099E+00	2.218E-01	2.937E-09
3	9.494E-01	1.158E+00	9.845E-02	1.708E-13
4	8.886E-01	1.213E+00	4.203E-02	9.800E-18
5	7.864E-01	1.230E+00	1.746E-02	5.578E-22
6	6.983E-01	1.245E+00	7.072E-03	3.174E-26
7	6.169E-01	1.240E+00	2.815E-03	1.806E-30
10	4.020E-01	1.181E+00	1.634E-04	3.321E-43
20	7.053E-02	7.657E-01	8.289E-09	—
30	9.727E-03	3.765E-01	—	—
40	1.199E-03	1.627E-01	—	—
50	1.341E-04	6.571E-02	—	—
60	1.482E-05	2.494E-02	—	—
70	1.522E-06	9.039E-03	—	—
100	1.433E-09	3.648E-04	—	—

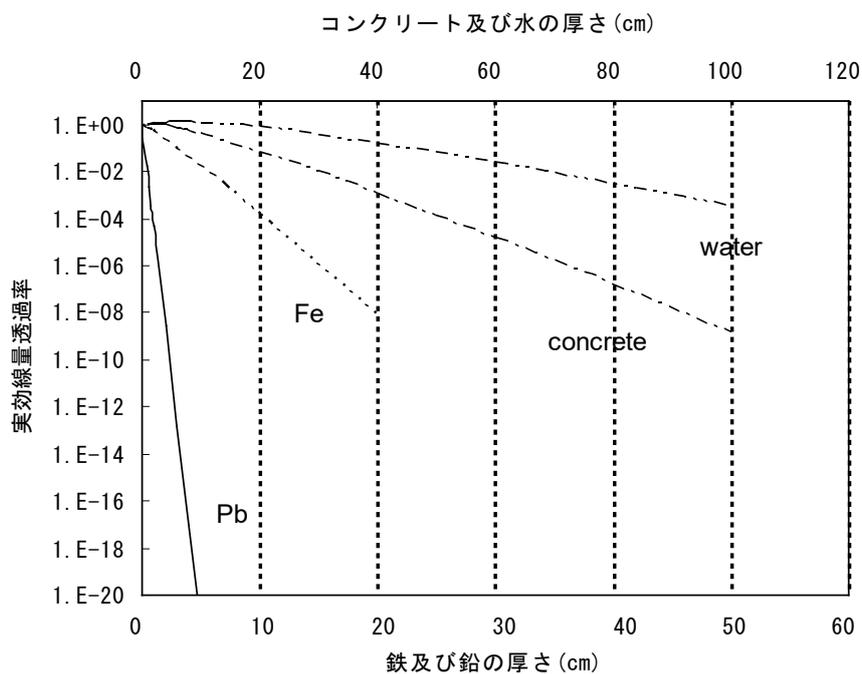


図 Lu-177 の実効線量透過率  $F_a$ <sup>2)</sup>

### 3 参考文献

- 1) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ (第 1 相臨床試験 : JapicCTI-173650)
- 2) 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業) 「医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究 (H26-医療-一般-019)」分担研究報告書「ルテチウム-177 標識ソマトスタチンアナログ (Lu-177-DOTA-TATE) 注射液の適正使用に関する検討」



## 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  
各都道府県衛生主管部（局）長 宛  
厚生省医薬安全局安全対策課長 通知

## 〔改正経過〕

第一次改正(平成 22 年 11 月 8 日 医政発第 1108 第 2 号)  
第二次改正(平成 28 年 5 月 11 日 医政地発 0511 第 1 号)  
第三次改正(令和 3 年 8 月 19 日 医政地発 0819 第 1 号)

放射性医薬品を投与された患者の取扱いについては、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づき、対応してきたところであるが、近年、医学の進歩に伴い、我が国においても放射性医薬品を利用した適切な治療を可能とする環境を整える必要が生じたことから、標記について、「医薬放射線安全管理に関する検討会」に

おいて検討を行い、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」（別添）をとりまとめたところである。今後、放射性医薬品を用いた治療を行う際には、この指針を参考に、安全性に配慮して実施するよう関係者への周知徹底方願います。

## 〔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

## 1. 指針の目的

わが国において、これまで、ヨウ素-131、ストロンチウム-89、イットリウム-90、ラジウム-223 及びルテチウム-177 を用いた放射性医薬品による癌等の治療が既に認められているところである。

放射性医薬品を利用した治療法の進歩により、癌患者の生存期間が著しく延長したことから、患者の延命のみならず、生活の質（QOL）も向上しているが、放射性医薬品を投与された患者が医療機関より退出・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。

以下のとおり放射性医薬品を用いた治療

における退出基準等をまとめたので活用されたい。

## 2. 適用範囲

この指針は、医療法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、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件あたり 5 ミリシーベルトとし、退出基準を定めた（注）。

具体的には、以下の(1)から(3)のいずれか

退出基準

の基準に該当する場合に、退出・帰宅を認めることとする。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射エネルギーが次の表に示す放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、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、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射エネルギー

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

\*1) 最大投与量

\*2) ヨウ素-131の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から1メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、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、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

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

\*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく

線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

患者毎に計算した積算線量に基づいて、以下のような場合には、退出・帰宅を認める。

ア 各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から1メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は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。

イ この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する放射エネルギーの事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊 (アブレーション) 治療 *1)	1110 *2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 *3)	12.1 *4) (72.6 *5))

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

- \*2) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。
  - \*3) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 注射液 1 投与当たり 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで投与することにより実施する場合に限る。
  - \*4) 1 投与当たりの最大投与量。
  - \*5) 1 治療当たりの最大投与量。
- 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

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

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

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) 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

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

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

(注) 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 Publication 60 (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 Publication 73 (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、それを考慮しなければならない。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 22 年 11 月 8 日医政指発第 1108 第 2 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区衛生主管部(局)長あて厚生労働省医政局指導課長通知)の前文  
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、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。)、  
「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)、及び「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知。)をお示しし、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)にお

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知)の前文

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、「放射性医薬品を投与され

いて、「医療放射線の安全確保に関する研究」(主任研究者：細野真近畿大学医学部放射線医学教室教授)を実施し、遠隔転移のない分化型甲状腺癌患者に対する甲状腺全摘後の残存甲状腺破壊療法について、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」3の(3)で定める退出基準に適合する事例が明らかとなった。

このため、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」の一部を別紙のとおり改正することとした。貴職におかれては、改正の内容について御承知の上、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係者への周知徹底方お願いする。

なお、「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 号厚生労働省医政局指導課長通知)については、本通知で含むこととしたため、廃止する。

た患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日付医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。)により、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する放射性医薬品として、塩化ラジウム(Ra-223)が薬事承認を受けたことに伴

い、塩化ラジウムを投与された患者が、放射線治療病室等から退出するに当たっての基準が新たに必要となった。

このため、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」の一

部を別紙のとおり改正する。貴職におかれては、改正の内容について御了知されるとともに、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知をお願いする。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（令和3年8月19日 医政地発0819第1号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知）の前文

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。以下「規則」という。）第30条の15に基づき、また、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（平成10年6月30日付け医薬安発第70号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。）により、適切な対応をお願いしてきたところです。

今般、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する放射性医薬品として、ルテチウムオキシドトレオチド（ $^{177}\text{Lu}$ ）が薬事承認を受けたことに伴い、下記の改正等を行うこととしましたので、内容を御了知の上、医療機関における治療が安全に配慮して実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知方お願いします。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項に規定する技術的助言であることを申し添えます。

## 記

### 1. 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針の一部改正について

ルテチウムオキシドトレオチド（ $^{177}\text{Lu}$ ）を投与された患者が放射線治療病室等から退出するに当たっての基準の設定等のため、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」の一部を別紙のとおり改正しました。

### 2. 放射線治療病室以外の病室への入院について

当該医薬品を投与された患者については、規則第30条の15第1項に基づき、放射線治療病室以外の病室に入院させてはならないこととされていますが、同項ただし書に基づき、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合には、一般病室等に入院させることも可能です。当該医薬品の使用を念頭に置いた適切な防護措置及び汚染防止措置の具体的な内容については「医療放射線の適正管理に関する検討会」（令和3年6月24日開催）で専門的な御議論をいただいたところであり、今般、関係学会において、当該議論も踏まえつつ、より詳細な内容をまとめたガイドラインが作成されていますので、これを踏まえた適切な対応をお願いします。

## 退出基準

なお、厚生労働省では、「医療放射線の適正管理に関する検討会」の議論を踏まえ、当該医薬品等を投与された患者が入院す

る一般病室等の手続や基準等を定めるための規則改正を行う予定です。

2021年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

874290

貯 法：25℃以下で保存、凍結を避ける

有効期間：製造日時から72時間

承認番号 30300AMX00289000

販売開始

放射性医薬品／ペプチド受容体放射性核種療法剤  
ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ )劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>**ルタテラ® 静注**

LUTATHERA® Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5、15.1参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ルタテラ静注	
	1バイアル中	25mL
有効成分	ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) (検定日時)	7.4GBq
添加剤	ゲンチジン酸	16mg
	アスコルビン酸 (EP)	70mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	1.3mg
	酢酸	12mg
	酢酸ナトリウム	17mg
	水酸化ナトリウム	16mg
	生理食塩液 (FFTC)	19mL

**3.2 製剤の性状**

販売名	ルタテラ静注
外観	無色～淡黄色澄明の液
pH	4.5～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

**4. 効能又は効果**

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

**5. 効能又は効果に関連する注意**

臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、ソマトスタチン受容体陽性の判定方法、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1、17.1.2参照]

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) として1回7.4GBqを30分かけて8週間間隔で最大4回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 本剤投与による腎被曝の低減のため、1000mL中にアミノ酸としてL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩をそれぞれ25gのみを含有する輸液製剤を本剤投与30分前から投与すること。  
7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]  
副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
血小板数減少	Grade2以上の場合	・ 3.7GBqに減量する。 ・ 減量後に再発が認められない場合、7.4GBqに再増量することができる。 ・ 前回投与から16週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合、投与中止する。
腎機能障害	・ クレアチニンクリアランス (Ccr) が40mL/min未満の場合 ・ Ccrがベースラインから40%以上低下し、かつ血清クレアチニン値がベースラインから40%以上上昇した場合	
上記以外の副作用	Grade3以上の場合	

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.0に準じる。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.1参照]  
8.2 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2参照]  
8.3 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与後は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.2 腎機能障害患者**

本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.5参照]

**9.4 生殖能を有する者**

- 9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。[15.1参照]  
9.4.2 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.1参照]

**9.5 妊婦**

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。放射線による胎児の発育や遺伝子への影響が懸念される。[2.2、15.1参照]

## 9.6 授乳婦

投与中又は投与終了後一定期間は、授乳を避けさせること。  
[15.1参照]

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

### 10.2 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
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩、ラレオチド酢酸塩等 [17.1.1、17.1.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用する場合は、臨床試験におけるこれらの薬剤の休薬期間について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、投与すること。	これらの薬剤がソマトスタチン受容体で競合することにより、本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄抑制

リンパ球減少（28.3%）、血小板減少（22.8%）、貧血（11.8%）等があらわれることがある。[7.2、8.1参照]

#### 11.1.2 腎機能障害

急性腎不全（4.7%）、血中クレアチニン増加（3.1%）等があらわれることがある。[7.2、8.2参照]

#### 11.1.3 骨髄異形成症候群（1.6%）、急性骨髄性白血病（頻度不明）

[8.3参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症	-	過敏症、蕁麻疹、紅斑、発疹	-
循環器	-	心房細動、動悸、心電図QT延長、低血圧、失神、潮紅、血管拡張、ほてり、高血圧、高血圧クリーゼ	-
腎臓	-	血中尿素増加、血尿、頻尿、蛋白尿、尿失禁、白血球尿	-
肝臓	-	肝性脳症、ALP増加、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP増加、トランスアミナーゼ上昇	-
代謝・内分泌	食欲減退	糖尿病、甲状腺機能低下症、グリコヘモグロビン増加、高血糖、低血糖、アシドーシス、低マグネシウム血症、低リン酸血症、脱水、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、血中カリウム減少	ホルモン分泌異常

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	悪心（60.6%）、嘔吐（42.5%）、下痢、腹部膨満、腹痛	胃炎、便秘、腸閉塞、腹部不快感、消化不良、おくび、鼓腸、消化器痛、軟便、口内炎、腹水、腓酵素減少	-
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚障害	嗅覚錯誤、蟻走感、嗜眠、錯感覚、失神、不安、幻覚、睡眠障害	-
呼吸器	-	胸水、咳嗽、呼吸困難、喀痰増加、口腔咽頭痛	-
筋骨格系	-	骨痛、関節痛、筋痙縮、筋肉痛、背部痛、側腹部痛、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛、筋骨格系胸痛	-
投与部位	注射部位反応（過敏反応、硬結、腫瘤、疼痛、腫脹）	注入部位血管外漏出	-
その他	脱毛症、疲労	回転性めまい、眼の障害、眼脂、結膜出血、結膜炎、気道感染、発熱、無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、倦怠感、末梢性浮腫、口渇、体重減少、皮膚乾燥	-

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

以下の方法等により投与すること。

バイアルの内容液を生理食塩液により投与ラインへ押し出し、希釈しながら投与する。本剤3.7GBqを投与する場合には、バイアル内容液を抜き取り、液量を12.5mLに事前に調整する。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。[2.2、9.4.1、9.4.2、9.5、9.6参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する日本人の消化管、膵又は肺神経内分泌腫瘍患者（6例）に本剤7.4GBqを単回投与したときの血液中放射能濃度推移及び放射能の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

図1 本剤7.4GBqを単回投与した際の血液中放射能濃度の推移（n=6）

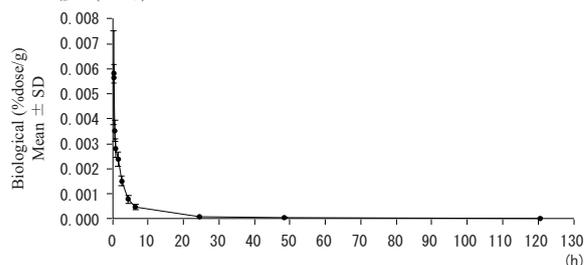


表1 本剤7.4GBqを単回投与した際の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (%dose/g)		T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (%dose·h/g)	
0.00639±0.00107		0.34±0.09	0.0191±0.0029	
t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	CL (kg/h)	V <sub>z</sub> (kg)	
2.40±0.309	58.4±4.55	4.88±0.738	410±68.6	

平均値±標準偏差

### 16.3 分布

#### 16.3.1 吸収線量

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する日本人の消化管、膵又は肺神経内分泌腫瘍患者（6例）に本剤7.4GBqを単回投与したときの各組織における吸収線量は以下のとおりであった。

臓器	吸収線量 (Gy/7.4GBq)	臓器	吸収線量 (Gy/7.4GBq)
脳	0.14	下部大腸壁	0.16
甲状腺	0.14	副腎	0.18
胸腺	0.15	腎臓	4.20
肺	0.15	膀胱壁	3.42
乳房	0.14	睪丸	0.15
心臓壁	0.16	卵巣	0.16
肝臓	1.83	子宮	0.17
胆嚢壁	0.19	皮膚	0.14
膵臓	0.18	筋肉	0.15
脾臓	4.13	赤色骨髄	0.18
胃壁	0.16	骨形成原細胞	0.49
小腸	0.16	全身	0.23
上部大腸壁	0.16		
実効線量 (Sv/7.4GBq)		0.49	

#### 16.3.2 血漿タンパク結合

非放射性ルテチウムオキソドトロチドのヒト血漿タンパク非結合率は56.9～72.3%であった (*in vitro*)。

### 16.5 排泄

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する日本人の消化管、膵又は肺神経内分泌腫瘍患者（6例）に本剤7.4GBqを単回投与したとき、投与48時間後までに投与した放射能の73.8%が尿中に排泄された。[9.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第I/II相臨床試験 (P-1515-12)

ソマトスタチン受容体陽性<sup>注1)</sup>の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺神経内分泌腫瘍患者<sup>注2)</sup>を対象に、リシン/アルギニン含有輸液<sup>注3)</sup>併用下で本剤（7.4GBqを8週間間隔で最大4回まで点滴静脈内投与）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照国内第I/II相試験を実施した<sup>注4)、5)</sup>。

主要評価項目とされた全体集団（15例）及び中腸神経内分泌腫瘍集団（5例）における奏効率 [90%信頼区間] (%) はそれぞれ46.7 [24.4, 70.0] 及び60.0 [18.9, 92.4] であった。なお、全体集団のうち膵神経内分泌腫瘍患者及び肺神経内分泌腫瘍患者における奏効率はそれぞれ37.5% (3/8例) 及び50% (1/2例) であった。

副作用は15例に認められた。主な副作用は悪心11例 (73.3%)、リンパ球減少11例 (73.3%) であった。[5.、10.2参照]

注1) インジウムペンテトトロチド (<sup>111</sup>In) を用いたシンチグラフィにおいて、CT又はMRIにより確認されたすべての標的病変に、正常肝実質以上の集積が認められることとされた。

注2) 標準的治療の施行後に増悪した又は標準的治療の適応がない、かつKi-67 index ≤ 20%の患者が対象とされた。

注3) 注射用水1000mL中にL-リシン塩酸塩25g及びL-アルギニン塩酸塩25gのみを含有する輸液。

注4) オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤を併用する場合は、以下の期間は避けることとされた。

- ・長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤：本剤投与の6週間前から投与日まで。
- ・短時間作用型オクトレオチド製剤：本剤投与の24時間前から4時間後まで。

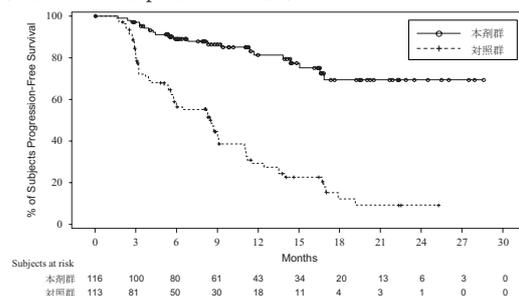
注5) 原発部位が中腸の神経内分泌腫瘍患者は徐放性オクトレオチド製剤30mgを本剤投与の翌日及び本剤投与終了後は4週間間隔で初回投与から最大60週間筋肉内投与することとされた。

#### 17.1.2 海外第III相臨床試験 (NETTER-1)

オクトレオチド投与中に増悪した<sup>注6)</sup>ソマトスタチン受容体陽性<sup>注1)</sup>の切除不能又は遠隔転移を有する消化管神経内分泌腫瘍患者<sup>注7)</sup> (229例) を対象に、本剤（7.4GBqを8週間間隔で最大4回まで点滴静脈内投与）とリシン/アルギニン含有輸液<sup>注8)</sup>との併用投与<sup>注9)、10)</sup>と高用量オクトレオチド（徐放性オクトレオチド60mgを4週間間隔で筋肉内投与）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化海外第III相試験を実施した。

主要評価項目とされた無増悪生存期間 (PFS) の中央値 [95%信頼区間] (カ月) は、本剤群で未到達、対照群で8.5 [5.8, 9.1] であり、本剤群で対照群と比較して統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.177 [0.108, 0.289] p (両側) < 0.0001、非層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.05)。

図1 PFSのKaplan-Meier曲線



本剤が投与された112例において、副作用は102例 (91.1%) に認められた。主な副作用は悪心66例 (58.9%)、嘔吐51例 (45.6%) であった。[5.、10.2参照]

注6) 徐放性オクトレオチド製剤20又は30mgを3～4週間間隔で投与中に疾患進行が認められた患者が対象とされた。

注7) 原発部位が中腸かつKi-67 index ≤ 20%の患者が対象とされた。

注8) 市販のアミノ酸輸液製剤（2000mL以下）のうち、L-リシン及びL-アルギニンの含有量の合計が36g以上、かつそれぞれの含有量が24gを上限として最も多いものを用いることとされた。

注9) オクトレオチド製剤の併用投与は、以下の期間は避けることとされた。

- ・長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤：本剤投与の6週間前から投与日まで。
- ・短時間作用型オクトレオチド製剤：本剤投与の24時間前から4時間後まで。

注10) 徐放性オクトレオチド製剤30mgを本剤投与の翌日及び本剤投与終了後は4週間間隔で無作為化から最大72週間筋肉内投与することとされた。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) は、ソマトスタチン誘導体であるDOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate と $^{177}\text{Lu}$  (ルテチウムの放射性同位体) の錯体である。ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) はソマトスタチン受容体サブタイプ1~5 (SSTR1~5) のうち主にSSTR2との結合を介して腫瘍細胞に集積し、 $^{177}\text{Lu}$ から放出されるベータ線により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 18.2 抗腫瘍効果

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) は、SSTR2陽性のラット膀胱癌由来CA20948細胞株を皮下移植したラットにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ )

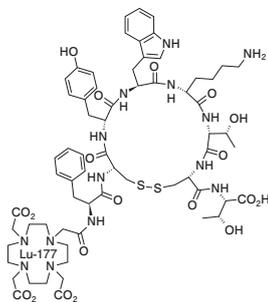
一般名：ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ )

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide (INN)

分子式：C<sub>65</sub>H<sub>87</sub>N<sub>14</sub>O<sub>19</sub>S<sub>2</sub><sup>177</sup>Lu

分子量：1609.6

化学構造式：



核物理学的特性 ( $^{177}\text{Lu}$ として)

- ・物理的半減期：6.647日
- ・崩壊形式： $\beta^-$
- ・主な $\beta$ 線エネルギー：0.498MeV (78.6%)、0.385MeV (9.1%)、0.176MeV (12.2%)
- ・主な $\gamma$ 線エネルギー：0.208MeV (11.0%)、0.113MeV (6.4%)
- ・減衰表：

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
0	100
8	96.6
16	93.3
24	90.1

## 20. 取扱い上の注意

本剤は、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。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

25mL [1バイアル]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-502-620

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**FUJIFILM**

製造販売元

富士フイルム富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

### 26.2 輸入先

Advanced Accelerator Applications社

日本標準商品分類番号
87325

貯 法：室温保存  
有効期間：2年

承認番号	30300AMX00288000
販売開始	

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

アミノ酸輸液

# ライザケア<sup>®</sup> 輸液

LYSAKARE<sup>®</sup> Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化する可能性がある。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ライザケア輸液	
	1袋中	1000mL
有効成分	L-リシン塩酸塩	25g
	L-アルギニン塩酸塩	25g

### 3.2 製剤の性状

販売名	ライザケア輸液	
外観	無色澄明の液	
pH	5.1～6.1	
浸透圧比	約1.5～1.7（生理食塩液に対する比）	

## 4. 効能又は効果

ルテチウムオキシドトレオチド (<sup>177</sup>Lu) による腎被曝の低減

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (<sup>177</sup>Lu) 投与開始30分前より1回1000mLを4時間かけて点滴静注する。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
過敏症	—	紅斑
腎臓	—	頻尿
消化器	悪心	—
その他	—	注入部位血管外漏出

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

ペプチド受容体放射性核種療法において、L-リシン塩酸塩とL-アルギニン塩酸塩を含む輸液の投与により、高カリウム血症が発現したとの報告があり、臨床症状（動悸、胸痛、全身倦怠感）や心電図異常（flattened P waves、high peaked T waves）を伴う症例も報告されている<sup>1),2)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（P-1515-12）

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管神経内分泌腫瘍患者3例に本剤投与下においてルテチウムオキシドトレオチド (<sup>177</sup>Lu) を投与し、被曝線量を

評価した。腎臓のルテチウムオキシドトレオチド (<sup>177</sup>Lu) 29.6GBqあたりの推定吸収線量（平均±SD）は、20.7±5.29Gyであった<sup>注)</sup>。

副作用は消化管、膝又は肺神経内分泌腫瘍患者全15例中、4例（26.7%）に認められた。主な副作用は悪心2例（13.3%）であった。

注) 腎臓の最小耐容線量（TD5/5：5年間で5%に副作用を生じる線量）及び最大耐容線量（TD50/5：5年間で50%に副作用を生じる線量）はそれぞれ23Gy及び28Gyとされている<sup>3)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、塩基性アミノ酸のL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有し、ルテチウムオキシドトレオチド (<sup>177</sup>Lu) の腎臓における再吸収を競合的に阻害することで腎被曝を低減すると考えられている。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 L-リシン塩酸塩

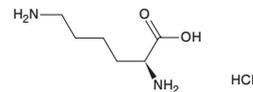
一般名：L-リシン塩酸塩（JAN）

L-Lysine Hydrochloride（INN）

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl

分子量：182.65

化学構造式：



### 19.2 L-アルギニン塩酸塩

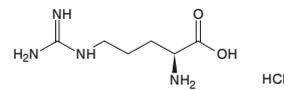
一般名：L-アルギニン塩酸塩（JAN）

L-Arginine Hydrochloride（INN）

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl

分子量：210.66

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等避けること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

1000mL×1袋（ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ。ラミネートフィルムで覆われている。）

## 23. 主要文献

- 1) Lapa C, et al. : EJNMMI Research 2014 ; 4 : 46-51
- 2) Lapa C, et al. : EJNMMI Research 2014 ; 4 : 74-81
- 3) 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン2016 総論

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-502-620

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**FUJIFILM** 製造販売元  
富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

### 26.2 輸入先

Advanced Accelerator Applications社

## Lu-177 によって汚染された廃棄物の収納方法について

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) (ルタテラ静注) の使用に伴って発生する  $^{177}\text{Lu}$  によって汚染された医療 RI 廃棄物は、通常の SPECT 製剤による RI 廃棄物と同様の廃棄方法となります (素材分別要、核種分別不要)。

詳細は、「RI 廃棄物の集荷について」の「RI 廃棄物の収納について」をご参照ください。

(<https://www.jrias.or.jp/waste/cat1/202-01.html>)

<お問合せ先>

公益社団法人日本アイソトープ協会

環境整備部 環境整備課

TEL : 03-5395-8030 FAX : 03-5395-8630

E-mail : [kankyo@jrias.or.jp](mailto:kankyo@jrias.or.jp)



日本アイソトープ協会 第 28 期医学・薬学部会  
アイソトープ内用療法専門委員会 委員名簿

委員長	細野 眞	(近畿大学医学部)
委員	尾川 松義	(横浜市立大学附属病院)
	織内 昇	(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター)
	小林 規俊	(横浜市立大学大学院医学研究科)
	絹谷 清剛	(金沢大学医薬保健研究域医学系)
	佐治 英郎	(京都大学学術研究支援室)
	茂松 直之	(慶應義塾大学医学部)
	立石 宇貴秀	(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)
	成田 浩人	(日本放射線治療専門放射線技師認定機構)
	西村 和郎	(大阪国際がんセンター)
	花岡 宏史	(関西医科大学新医学研究所)
	馬場 眞吾	(九州大学大学院医学研究院)
	棟方 理	(国立がん研究センター中央病院)
	山口 一郎	(国立保健医療科学院)
	横溝 晃	(原三信病院)
	吉村 真奈	(東京医科大学)

(2021 年 9 月現在)

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液適正使用マニュアル臨床編  
作成ワーキンググループ 委員名簿

立石 宇貴秀 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)  
稲木 杏吏 (金沢大学附属病院)  
尾川 松義 (横浜市立大学附属病院)  
田辺 晶代 (国立国際医療研究センター病院)  
右近 直之 (福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター)  
飯塚 裕介 (静岡市立静岡病院)  
細野 眞 (近畿大学医学部)

(順不同、所属は 2021 年 4 月現在)

※ ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 注射液適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループは、本マニュアル臨床編の原案作成のために組織され、作成のための資料、情報提供、運営の取りまとめ等については富士フイルム富山化学株式会社が協力した。

ルテチウムオキシドトレオチド (Lu-177) 注射液を用いる  
核医学治療の適正使用マニュアル

2021年 9月

第1版 発行

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本核医学技術学会

日本神経内分泌腫瘍研究会

日本内分泌学会

日本放射線技術学会

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

