

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07576

研究課題名（和文）新規RI内用療法の導入に向けた線量評価に基づく標準的な実施指針の開発

研究課題名（英文）Development of standard guidelines based on dosimetry for the introduction of new radionuclide therapies

研究代表者

細野 眞（Hosono, Makoto）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00281303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：放射性医薬品を用いた標的治療であるRI内用療法が国内外で急速に発展している。本研究ではRI内用療法において、線量計測や線量シミュレーション手法を用いることにより、腫瘍や臓器のマクロな線量評価の手法と微小な組織の線量評価の手法を開発し、その結果を織り込んで標準的な実施指針を提案し、RI内用療法の臨床研究への導入を推進することを目的とした。第3者の被ばくについても検討を取り入れた標準的な実施指針を検討した。ベータ核種およびアルファ核種を用いるRI内用療法において、線量計測や線量シミュレーション手法を用いることにより、患者、一般公衆および介護者、放射線診療従事者の被ばく線量を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義や社会的意義については、本研究で計画している新規核種の線量評価に基づいた手法の検討は、通常の医療施設やアイソトープ研究施設では実施困難であるが、アルファ核種を初めとする新規核種を使用できる設備を持っているおり、また臨床医である研究代表者と放射線計測と線量分析を専門とする研究分担者が共同研究したことから学術的意義があると考えられる。また本研究で得られる新規核種のデータを通じたRI内用療法の個別化を含めた実施指針の提案し現に新しいRI内用療法の臨床研究実施に貢献していることから、その社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Targeted Radionuclide Therapy (TRT), which is a targeted therapy using radiopharmaceuticals, is rapidly developing in Japan and overseas. In this research, by using dosimetry and dose simulation methods in TRT, we developed a method for macroscopic dose assessment of tumors and organs and a method for microscopic tissue dose assessment, and incorporated the results into a standard guide. The purpose of this study was to propose implementation guides and promote the introduction of TRT into clinical research. We considered standard practice guides that also take into consideration the exposure of third parties. In TRT using beta and alpha nuclides, we evaluated the exposure doses to patients, the general public, caregivers, and radiology workers by using dosimetry and dose simulation methods.

研究分野：腫瘍核医学

キーワード：RI内用療法 ルテチウム-177 アスタチン-211 線量評価 TRT

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射性医薬品を用いた標的治療である RI 内用療法が国内外で急速に発展している。ベータ線放出核種で標識された放射性医薬品としては、ルテチウム-177 (Lu-177) が神経内分泌腫瘍に対するソマトスタチン受容体標的治療 (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT) において、欧州を中心に用いられて大きな成果を上げている。また従来からのベータ線放出核種に加えてアルファ線放出核種であるラジウム-223 (Ra-223) が前立腺癌骨転移において治療薬として有効性と安全性を示すに至り、他のアルファ線放出核種への期待が高まっている。アルファ線放出核種について国内では加速器を設置してアスタチン-211 (At-211) の臨床導入に向けた研究が開始され、海外ではアクチニウム-225 (Ac-225) 標識 PSMA リガンドによる前立腺癌治療の報告が注目を集めている。本研究代表者は、厚生労働科学研究において Ra-223 と Lu-177 PRRT に関する臨床使用指針を策定した。

さて従来は RI 内用療法で放射性医薬品の投与放射量は経験的に決められたり、あるいは慣習的プロトコルに沿って決められたりすることが多かった。しかし、新しい RI 内用療法が臨床導入されるにつれて、投与される放射性薬剤の投与量を個々の患者の病態や腫瘍及び臓器の吸収線量に基づいて処方する考え方が萌芽してきた。例えば、Dewaraja et al. (MIRD Pamphlet No. 23, J Nucl Med 2012;53:1310-1325) は、RI 内用療法において SPECT の画像データを取得し、臓器の吸収線量を biologically effective dose (生物学的実効線量、線量率や fractionation を考慮した線量) などの指標で計算するための手法を提示している。ただし、このような先駆的な取り組みがあっても、線量評価に基づいて投与量・投与プロトコルを個別の症例で最適化して安全で有効な治療に結びつけようとの考え方は緒に就いたばかりである。とりわけ、腫瘍やリスク臓器における微小な生体構造における線量評価が、アルファ線放出核種や比較的組織内飛程の短いベータ線を放出する核種を用いる際に重要となり、今後の検討を待っている。

2. 研究の目的

本研究では RI 内用療法において、線量計測や線量シミュレーション手法を用いることにより、腫瘍や臓器のマクロな線量評価の手法と微小な組織の線量評価の手法を開発し、その結果を織り込んで標準的な実施指針を提案し、RI 内用療法の臨床研究への導入を推進することを目的とする。第3者の被ばくについても検討を取り入れた標準的な実施指針とする。

本研究の目的に加え、独自性と創造性については、本研究で計画している新規核種の線量評価に基づいた手法の検討は、通常の医療施設やアイソトープ研究施設では実施困難である。アルファ線核種を初めとする新規核種を使用できる設備を持っていること、また臨床医である研究代表者と放射線計測と線量分析を専門とする研究分担者が共同研究することが本研究の特徴である。本研究で得られる新規核種のデータを通じた RI 内用療法の個別化を含めた実施指針の提案は RI 内用療法の研究開発のうえで重要であり創造性を持つと考えられた。

3. 研究の方法

本研究で、RI 内用療法において放射性薬剤による生体内臓器の吸収線量を評価するにあたって、既に確立されているいくつかの手法を用いて実施した。その一つとして MIRD (Medical Internal Radiation Dose Committee) 法に基づくソフトウェア OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling, Stabin et al., J Nucl Med 2005;46:1023-1027) を用いて、標準ファントムにおける男女別複数の年齢層における吸収線量の手法を検証した。これは体内に投与された放射性薬剤の体内動態に基づいて、線源となる臓器から放出される放射線により臓器が吸収する線量を求める手法で、本研究施設に導入済みである。また、ICRP から公開されている IDAC Dose も標準ファントムを用いた臓器の吸収線量のソフトウェアである。このような標準ファントムによる計算は、個々の患者の吸収線量を求めるものでなく、標準ファントムのうえでの吸収線量である、という制約を知ったうえで用いれば有効で現実的な手法である。また腫瘍に与える吸収線量は標準ファントムの手法とは別に計算する必要があった。個々の生体における吸収線量計算としては、本研究からは、従来からさまざまな粒子の吸収線量評価法を開発している実績がある。このように本研究において画像データや他の体内動態データに基づいて線量評価を行った。これらの検討を RI 内用療法の実施指針のテンプレートに取り入れた。

さらに第3者(介護者や公衆)の被ばくの評価も RI 内用療法のうえで欠かせない。第3者の被ばくの評価について、At-211 のアルファ線核種、Lu-177、Y-90 のベータ核種について、患者の RI 体内分布、患者と第3者の行動様式を考慮して、第3者の外部被ばく・内部被ばくを評価した。既に評価され公表されている Ra-223 や I-131 の適正使用マニュアルの手法・データを参考とする。例えば、ヨウ素-131 の投与を受けた患者の呼気による空気汚染を検討した報告の手

法を At-211 に適用することによって、第 3 者の内部被ばくを評価することができた。また、Lu-177 はガンマ線をかなり放出するので、患者と第 3 者の行動様式から外部被ばくを評価して、実測と照合して検討するプロセスを示すことにより実施指針に取り入れた。

4. 研究成果

本研究は、ベータ核種およびアルファ核種を用いる RI 内用療法において、線量計測や線量シミュレーション手法を用いることにより、患者、一般公衆（介護者以外の家族を含む）および介護者、放射線診療従事者の被ばく線量を評価した。これにより RI 内用療法における実施指針を示すことができた。

(1) $[^{211}\text{At}]$ アスタチドナトリウムによる甲状腺癌治療

標的アルファ療法における $[^{211}\text{At}]$ アスタチドナトリウム (NaAt) の使用に関する実施指針を検討した。 $[^{211}\text{At}]$ NaAt は放射線治療室への入院が必要なく外来での治療が可能であり、投与を受けた患者からの被ばく線量は一般公衆（介護者以外の家族を含む）および介護者、放射線診療従事者に対する ICRP および IAEA 勧告の安全基準内にあることがわかった。介護者・患者とそご家族への注意事項、使用に伴う安全管理と教育訓練、医療用放射性汚染物質の廃棄も検討した。

(2) メタ- $[^{211}\text{At}]$ アスタトベンジルグアニジン ($[^{211}\text{At}]$ MABG)

アルファ線を放出する放射性医薬品を用いる標的アルファ療法 (TAT) として、メタ- $[^{211}\text{At}]$ アスタトベンジルグアニジン ($[^{211}\text{At}]$ MABG) の使用に関する実施指針を検討した。第 3 者の線量を評価した結果、 $[^{211}\text{At}]$ MABG を投与された患者が放射線治療室に入院する必要はないこと、それゆえに、 $[^{211}\text{At}]$ MABG 治療は外来でできることがわかった。一般公衆（介護者以外の家族を含む）および介護者、放射線診療従事者への患者からの放射線被ばく量は ICRP および IAEA 示す安全基準の範囲であった。実施指針とした、患者とその家族に対する注意事項、安全管理、使用における教育と訓練、医療用放射性汚染物質の処分について検討した。実施指針は医学的根拠および放射線安全上の根拠に基づいた。国際的にも有用な実施指針と思われた。

(3) ルテチウム-177 (^{177}Lu) から放出される放射線の遮へい

RI 内用療法の実実施指針のうえで、 ^{177}Lu 放射線源からの放射線の遮へいは重要であり、さまざまな距離にあるさまざまな遮蔽材の線量低減を検証した。鉛相当厚さ 0.25 mm および 0.35 mm の 2 枚の保護エプロンとタングステン含有ゴム (TCR) をシールド材として使用した。 ^{177}Lu の入ったバイアルを鉛の容器に密閉し、直径 3mm の穴から細いビームが出るようにした。NaI シンチレーションサーベイメータを用いて線源から 0、10、50、100、200cm の距離で線量率を測定し、線量減少率を求めた。TCR は、0.1 mm 間隔で 0.3 ~ 1.0 mm、0.5 mm 間隔で 1.0 ~ 4.0 mm の範囲の厚さで検討した。距離 0、10、50、100、および 200 cm では、鉛相当厚さ 0.25 mm の線量減少はそれぞれ 32.7%、54.5%、93.1%、97.9%、および 99.6% であった。鉛相当厚さ 0.35 mm の場合は、それぞれ 53.4%、70.6%、95.6%、98.9%、99.6% であった。遮蔽物がない場合、線量率は放射線源から 10 cm のところで 34.4%、50 cm のところで 88.8% 減少した。TCR 厚さ 3.5 mm の場合の線量減少は、0 cm で 89.8%、10 cm で 93.3% であった。0.4 mm の TCR 厚さは、0.25 mm 鉛同等物と同等以上の線量低減をもたらし、一方、1.0 mm 以上の TCR 厚さは、0.35 mm 鉛同等物と同等の線量低減をもたらした。以上の結果から以下のように結論した。95% 以上の削減を達成するには、距離 100 cm の場合はリード 0.25 mm、50 cm の場合はリード 0.35 mm、100 cm の場合は TCR 厚さ 0.3 mm、または距離 100 cm の場合は TCR 厚さ 0.9 mm が必要です。50 センチメートル。保護エプロンを着用しない場合、100 cm を超える距離では約 95% の減少が観察された。これらの知見は特に ^{177}Lu 標識放射性医薬品を扱う医療スタッフにとってたいへん有用であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hayashi S, Takenaka M, Kogure H, Yakushijin T, Nakai Y, Ikezawa K, Yamaguchi S, Fujisawa T, Hosono M, Nishida T, Egawa S, Nishihara A, Ohnita K, Minami R, Tada N, Kobayashi K, Kato M	4. 巻 3:e227
2. 論文標題 A follow up questionnaire survey 2022 on radiation protection among 464 medical staff from 34 endoscopy/fluoroscopy departments in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 DEN Open	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/deo2.227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Inada M, Nishimura Y, Hanaoka K, Nakamatsu K, Doi H, Uehara T, Komanishi N, Ishii K, Kaida H, Hosono M	4. 巻 24
2. 論文標題 Visualization of tumor hypoxia and re-oxygenation after stereotactic body radiation therapy in early peripheral lung cancer: a prospective study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 109491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2023.109491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inagaki T, Doi H, Inada M, Ishida N, Ri A, Tatsuno S, Wada Y, Uehara T, Nakamatsu K, Hosono M, Nishimura Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Difference in failure patterns after stereotactic body radiotherapy for lung cancer according to the clinical T stage based on 4D computed tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Strahlentherapie und Onkologie	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00066-022-02030-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oguma Y, Hosono M, Okajima K, Inoue E, Nakamatsu K, Doi H, Matsuura T, Inada M, Uehara T, Wada Y, Ri A, Yamamoto Y, Yoshimura K, Uemura H, Nishimura Y	4. 巻 2
2. 論文標題 Investigation into the optimal strategy of radium-223 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation	6. 最初と最後の頁 273-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/radiation2030021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ukon N, Higashi T, Hosono M, Kinuya S, Yamada T, Yanagida S, Namba M, Nakamura Y	4. 巻 36
2. 論文標題 Manual on the proper use of meta-[211At] astatobenzylguanidine ([211At] MABG) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 695-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-022-01765-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki Takaya, Doi Hiroshi, Ishida Naoko, Ri Aritoshi, Tatsuno Saori, Wada Yutaro, Uehara Takuya, Inada Masahiro, Nakamatsu Kiyoshi, Hosono Makoto, Nishimura Yasumasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Escalated Maximum Dose in the Planning Target Volume Improves Local Control in Stereotactic Body Radiation Therapy for T1-2 Lung Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 933 ~ 933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14040933	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kudo Atsushi, Tateishi Ukihide, Yoshimura Ryoichi, Tsuchiya Junichi, Yokoyama Kota, Takano Shoko, Kobayashi Noritoshi, Utsunomiya Daisuke, Hata Masaharu, Ichikawa Yasushi, Tanabe Minoru, Hosono Makoto, Kinuya Seigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Safety and response after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors in phase 1/2 prospective Japanese trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.1101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Noritoshi, Takano Shoko, Ito Kenichi, Sugiura Madoka, Ogawa Matsuyoshi, Takeda Yuma, Okubo Naoki, Suzuki Akihiro, Tokuhisa Motohiko, Kaneta Tomohiro, Utsunomiya Daisuke, Hata Masaharu, Inoue Tomio, Hosono Makoto, Kinuya Seigo, Ichikawa Yasushi	4. 巻 35
2. 論文標題 Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate in combination with amino acid solution infusion in Japanese patients with somatostatin receptor-positive, progressive neuroendocrine tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1332 ~ 1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01674-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Shuichi, Hosono Makoto, Kawabata Kazuna, Kawamura Hitomi, Ishikawa Masaaki, Kanagaki Mitsunori	4. 巻 16
2. 論文標題 Inverted papilloma originating from the lacrimal sac and the nasolacrimal duct with marked FDG accumulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 3577 ~ 3580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.08.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka Mamoru, Hosono Makoto, Hayashi Shiro, Nishida Tsutomu, Kudo Masatoshi	4. 巻 94
2. 論文標題 The radiation doses and radiation protection on the endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20210399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Hosono Makoto, Kawabata Kazuna, Kageyama Goichi, Yamashita Mai	4. 巻 47
2. 論文標題 FDG-Avid Tracheal Mass and Cartilage Involvements in ANCA-Negative Granulomatosis With Polyangiitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 83 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.00000000000003848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosono Makoto, Takenaka Mamoru, Monzen Hajime, Tamura Mikoto, Kudo Masatoshi, Nishimura Yasumasa	4. 巻 94
2. 論文標題 Cumulative radiation doses from recurrent PET/CT examinations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20210388	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Hosono M
2. 発表標題 Radiation Protection in Cardiovascular Imaging. International Conference on Integrated Medical Imaging in Cardiovascular Diseases
3. 学会等名 IAEA（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kamp A, Andersson M, Giussani A, Hosono M, Kang KW, Leide-Svegborn S, Mattsson S, Nosske D, Ocampo Ramos JC, Petoussi-Henss N
2. 発表標題 Revision of the reference biokinetic models for dosimetry in diagnostic nuclear medicine
3. 学会等名 2022 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM'22)（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hosono M
2. 発表標題 Recent Efforts to Expand Radionuclide Therapy from Beta to Alpha in Japan. Joint Symposium 21. Beyond Beta - Effort to Expand Radionuclide Therapy in Japan and Europe
3. 学会等名 EANM Multidisciplinary Days（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細野 眞
2. 発表標題 RI内用療法のガイドライン
3. 学会等名 日本核医学会春季大会2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uehara T, Doi H, Ishikawa K, Tatsuno S, Wada Y, Oguma Y, Inada M, Nakamatsu K, Hosono M, Nishimura Y
2. 発表標題 Serum Lactate Dehydrogenase is a Predictive Biomarker in Oropharyngeal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy
3. 学会等名 ASTRO (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuno S, Doi H, Okada W, noue E, Nakamura K, Sano K, Wada Y, Uehara T, Inada M, Nakamatsu K, Monzen K, Hosono M, Matsumoto K, Tanooka M, Tanaka M, Nishimura Y
2. 発表標題 Previous pneumectomy is a risk factor of severe radiation pneumonitis after IMRT for lung cancer
3. 学会等名 ESTRO (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Giussani A, Mattsson Giussani A, Mattsson S Nosske D, Hosono M, Andersson M
2. 発表標題 G 36: The Revision of Dose Coefficients in Diagnostic Nuclear Medicine
3. 学会等名 Future of Radiological Protection Digital Workshop ICRP (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学 https://www.kindai.ac.jp/medicine/research/teachers/introduce/hosono-makoto-33c.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	門前 一 (Monzen Hajime) (10611593)	近畿大学・大学病院・教授 (34419)	
研究分担者	田村 命 (Tamura Mikoto) (60810968)	近畿大学・医学部・研究員 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 11th Meeting of JNETS	開催年 2022年～2022年
---------------------------------	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関