

2021年9月作成（第1版）

| 日本標準商品分類番号 |
|------------|
| 874291 |

貯 法：-15℃以下で保存
有効期間：検定日時から30時間

| 承認番号 | 30300AMX00452000 |
|------|------------------|
| 販売開始 | |

放射性医薬品／褐色細胞腫・パラガングリオーマ治療薬
放射性医薬品基準3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）注射液

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ライアットMIBG-I 131静注

Raiatt MIBG-I 131 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、15.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ライアットMIBG-I 131静注 | |
|------|---|---------|
| | 1バイアル中 | 5.0mL |
| 有効成分 | 3-ヨードベンジルグアニジン（ ¹³¹ I）（検定日時） | 1.85GBq |
| 添加剤 | ベンジルアルコール | 52mg |
| | 氷酢酸 | 適量 |
| | 酢酸ナトリウム水和物 | 適量 |
| | 水酸化ナトリウム | 適量 |
| | 生理食塩液 | 4.3mL |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ライアットMIBG-I 131静注 |
|------|-------------------|
| 外観 | 無色～淡黄色澄明の液 |
| pH | 4.0～6.0 |
| 浸透圧比 | 1～2（生理食塩液に対する比） |

4. 効能又は効果

MIBG集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ

5. 効能又は効果に関連する注意

「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。 [17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）として1回5.55～7.4GBqを1時間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量、投与回数等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。 [17.1.1参照]

7.2 本剤の投与にあたっては、遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、本剤投与前からヨード剤を投与すること。 [17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び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。 [11.1.1参照]

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、16.6.1参照]

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。 [15.1.1参照]

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。 [15.1.1参照]

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、15.1.1参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び投与終了後一定期間は、授乳を避けさせること。 [15.1.1参照]

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 |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| ラベタロール塩酸塩 ^{1),2)} | 本剤の有効性が減弱するおそれがあるのと、併用を避けることが望ましい。 | これらの薬剤により、本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。 |
| レセルピン ³⁾ | | |
| 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等 ⁴⁾ | | |

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（81.3%）、血小板減少（62.5%）、白血球減少（43.8%）、好中球減少（25.0%）等があらわれることがある。 [8.参照]

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 10%未満 | 頻度不明 |
|-----|------------------------|------------------------|----------|
| 消化器 | 悪心（68.8%）、食欲減退、便秘、唾液腺炎 | 嘔吐、口内炎、消化不良、唾液腺痛、腹部不快感 | — |
| 循環器 | 高血圧、BNP増加 | 左室機能不全、動悸 | — |
| その他 | 頭痛、倦怠感 | 関節炎、血中ビリルビン増加、疼痛、月経障害 | 甲状腺機能低下症 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は解凍開始後4時間以内に投与開始すること。また、解凍後に再凍結しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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]
- 15.1.2 海外の臨床試験等において、本剤投与後に骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある⁵⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の褐色細胞腫患者12例（疑診例8例を含む）に¹³¹I-MIBG 18.5MBqを単回静脈内投与^{*}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 ¹³¹I-MIBGの血液中放射能濃度推移

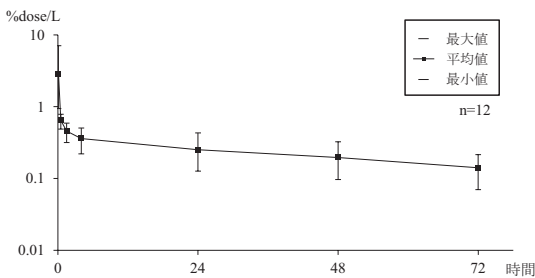


表 ¹³¹I-MIBGの放射能の薬物動態パラメータ

| C _{max} (%dose/L) | AUC _{inf} (%dose · h/L) | t _{1/2} ^{注)} (h) | V _{ss} (L) | CL (L/h) | MRT (h) |
|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------|------------|
| 2.85 | 30 | 58 | 261 | 3.4 | 78 |

平均値

注) 消失相におけるt_{1/2}

16.3 分布

16.3.1 吸収線量

成人に¹³¹I-MIBG 1MBqを投与したときの各組織における吸収線量⁶⁾に基づき、本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの各組織における吸収線量を算出した結果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) |
|--------------------|---------------------|------|---------------------|
| 副腎 | 1.258 | 肺 | 1.406 |
| 膀胱壁 | 4.366 | 卵巣 | 0.4884 |
| 骨表面 | 0.4514 | 脾臓 | 0.74 |
| 乳房 | 0.5106 | 唾液腺 | 1.702 |
| 胃壁 | 0.5698 | 赤色骨髄 | 0.4958 |
| 小腸 | 0.5476 | 脾臓 | 3.626 |
| 上部大腸 | 0.592 | 精巣 | 0.4366 |
| 下部大腸 | 0.5032 | 甲状腺 | 0.37 |
| 心臓 | 0.5328 | 子宮 | 0.592 |
| 腎臓 | 0.888 | その他 | 0.4588 |
| 肝臓 | 6.142 | | |
| 実効線量当量 (Sv/7.4GBq) | | 1.48 | |

16.3.2 血漿タンパク結合

¹²³I-MIBGのヒト血漿タンパク非結合形分率は12.4%であったとの報告がある (*in vitro*)⁷⁾。

16.3.3 血球移行性

褐色細胞腫患者3例に¹²³I-MIBG 0.19~0.20GBqを単回静脈内投与^{*}したとき、投与2分、2時間及び24時間後の血液中放射能に対する血漿画分の放射能の割合は、それぞれ46.6、28.0及び20.5%であったとの報告がある（外国人データ）⁸⁾。

16.5 排泄

日本人の褐色細胞腫患者12例（疑診例8例を含む）に¹³¹I-MIBG 18.5MBqを単回静脈内投与^{*}したとき、投与72時間後までに投与した放射能の72.0%が尿中に排泄された。

神経芽腫患者3例に¹³¹I-MIBG（投与量不明）を単回静脈内投与^{*}したとき、投与41時間後までの尿中において、主に未変化体が検出された（尿中総放射能に対する割合は87%）。また、主な代謝物として3-ヨード馬尿酸（¹³¹I）及び遊離¹³¹Iが検出された（尿中総放射能に対する割合は、3-ヨード馬尿酸（¹³¹I）及び遊離¹³¹Iの合計で10%）との報告がある（外国人データ）⁹⁾。[9.2参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

褐色細胞腫患者9例に¹³¹I-MIBG 15.5~19.6MBqを単回静脈内投与^{*}したとき、腎機能が正常であった患者（6例）及び腎機能の低下が認められた患者（3例）（尿素窒素：23.7~27mg/dL、血清クレアチニン：1.1~1.5mg/dL）の投与3日後までの放射能の尿中排泄率は、それぞれ70~80%及び25~60%であったとの報告がある（外国人データ）¹⁰⁾。[9.2参照]

※本剤の承認用法及び用量は「通常、成人には3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）として1回5.55~7.4GBqを1時間かけて点滴静注する。」である。

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Ⅱ相臨床試験（P-1614-21）

MIBG集積陽性^{注1)}の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ（PPGL）^{注2)}患者（17例）を対象に、本剤7.4GBq単回静脈内投与^{注3)}（投与可能な1回投与量の上限が7.4GBqを下回る施設では、5.55GBqを最低量として当該1回投与量の上限を超えない最大量を投与^{注4)}）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試験を実施した。

主要評価項目とされた尿中カテコールアミン（CA）類^{注5)}の奏効率^{注6)} [90%信頼区間]（%）は23.5 [8.5, 46.1]（4/17例）であった。副次評価項目とされたRECIST ver1.1に基づく独立中央判定による奏効率 [90%信頼区間]（%）は5.9 [0.3, 25.0]（1/17例）であった。

副作用は16例全例（100%）に認められた。主な副作用は、リンパ球数減少81.3%（13/16例）、悪心68.8%（11/16例）、血小板数減少62.5%（10/16例）であった。[5.、7.1、7.2参照]

注1) ¹²³I-MIBGシンチグラフィにおいて、スクリーニング時のCT又はMRIにより確認された標的病変のうち1つ以上に集積が確認された患者が対象とされた。

注2) 治癒切除不能かつ根治的放射線外照射療法の適応とならない、局所進行のPPGL患者、遠隔転移を有するPPGL患者及び再発PPGL患者が対象とされた。

注3) 本剤から遊離した¹³¹Iの甲状腺への集積を阻害することを目的として、本剤投与の1~3日前（少なくとも24時間前）から投与7日後まで、ヨウ化カリウムを300mg/日で経口投与することとされた。また、本剤投与前に制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤）を投与することとされた。

注4) 本剤の用量について、7.4GBqが選択された患者が14例、5.55GBqが選択された患者が2例であり、1例は本剤が投与されなかった。

注5) 尿中CA（アドレナリン及びノルアドレナリン）並びにその代謝産物（メタネフリン及びノルメタネフリン）
注6) スクリーニング時に尿中CA類のいずれかが基準値上限の3倍以上であった患者が対象とされ、基準値上限の3倍以上であったすべての尿中CA類について、最良総合効果がCR（効果判定の対象とされたすべての尿中CA類の値が基準値内まで減少）又はPR（効果判定の対象とされたすべての尿中CA類の値がベースライン時と比較して50%を超えて減少）の場合に奏効と判定することとされた。

18. 薬効薬理

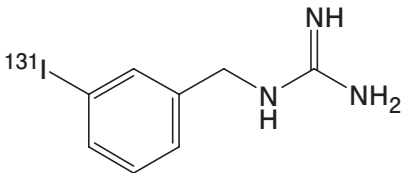
18.1 作用機序

3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）は、ノルアドレナリンに類似した構造を有するMIBGのヨウ素原子を放射性同位体（¹³¹I）に置換した放射性化合物であり、主にノルアドレナリントランスポーターを介した再摂取機構（uptake-1）により腫瘍細胞内に取り込まれ、¹³¹Iから放出されるベータ線により細胞を傷害し、腫瘍の増殖を抑制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 3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）

一般名：3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）
（3-Iodobenzylguanidine（¹³¹I））（JAN）
分子式：C₈H₁₀¹³¹IN₃
分子量：279.09
化学構造式：



核物理学的特性（¹³¹Iとして）

- ・物理的半減期：8.0252日
- ・崩壊形式：β⁻
- ・主なβ線エネルギー：606keV（89.5%）
- ・主なγ線エネルギー：365keV（81.7%）
- ・減衰表：

| 経過時間 (時間) | 残存放射能 (%) | 経過時間 (時間) | 残存放射能 (%) | 経過時間 (時間) | 残存放射能 (%) |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| -6 | 102.2 | 7 | 97.5 | 20 | 93.1 |
| -5 | 101.8 | 8 | 97.2 | 21 | 92.7 |
| -4 | 101.4 | 9 | 96.8 | 22 | 92.4 |
| -3 | 101.1 | 10 | 96.5 | 23 | 92.1 |
| -2 | 100.7 | 11 | 96.1 | 24 | 91.7 |
| -1 | 100.4 | 12 | 95.8 | 25 | 91.4 |
| 0 | 100 | 13 | 95.4 | 26 | 91.1 |
| 1 | 99.6 | 14 | 95.1 | 27 | 90.7 |
| 2 | 99.3 | 15 | 94.7 | 28 | 90.4 |
| 3 | 98.9 | 16 | 94.4 | 29 | 90.1 |
| 4 | 98.6 | 17 | 94.1 | 30 | 89.8 |
| 5 | 98.2 | 18 | 93.7 | | |
| 6 | 97.9 | 19 | 93.4 | | |

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

5.0mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Khafagi FA, et al : J Nucl Med. 1989 ; 30 : 481-489
- 2) Apeldoorn L, et al : Neth J Med. 1995 ; 46 : 239-243
- 3) Nakajo M, et al : J Nucl Med. 1986 ; 27 : 84-89
- 4) Sisson JC, et al : J Nucl Med. 1987 ; 28 : 1625-1636
- 5) Gonias S, et al : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 4162-4168
- 6) The International Commission on Radiological Protection : ICRP Publication 53, Ann ICRP. 1988 ; 18 : 331
- 7) Zhang H, et al : Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 ; 41 : 322-332
- 8) Shulkin BL, et al : J Nucl Med. 1986 ; 27 : 1138-1142
- 9) Rutgers M, et al : Int J Cancer. 2000 ; 87 : 412-422
- 10) Mangner TJ, et al : J Nucl Med. 1986 ; 27 : 37-44

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

