

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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 (^{131}I) 注射液

ライアット MIBG-I 131 静注

Raiatt MIBG-I 131 Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 1.85GBq（検定日時）
一般名	和名：3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)（JAN） 洋名：3-Iodobenzylguanidine (^{131}I)（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フイルム富山化学株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 ホームページ： https://www.fujifilm.com/fftc/

本 IF は 2021 年 9 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新 の 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医薬 品 情報 検索 ページ で 確認 して ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報.....	33
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率.....	33
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者.....	33
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..	2	1. 警告内容とその理由.....	34
6. RMPの概要	3	2. 禁忌内容とその理由.....	34
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	34
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..	34
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	35
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	36
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	36
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	37
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	6	12. その他の注意	37
3. 有効成分の確認試験法，定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	38
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	38
1. 剤形	7	2. 毒性試験	39
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	41
4. 力価	7	2. 有効期間	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法.....	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	8	6. 同一成分・同効薬.....	41
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	41
10. 容器・包装	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基	41
11. 別途提供される資材類	8	準収載年月日，販売開始年月日.....	41
12. その他	8	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加	41
V. 治療に関する項目	9	等の年月日及びその内容.....	41
1. 効能又は効果	9	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びそ	41
2. 効能又は効果に関連する注意	9	の内容	41
3. 用法及び用量	9	11. 再審査期間	42
4. 用法及び用量に関連する注意	10	12. 投薬期間制限に関する情報.....	42
5. 臨床成績	10	13. 各種コード	42
VI. 薬効薬理に関する項目	24	14. 保険給付上の注意.....	42
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	XI. 文献.....	43
2. 薬理作用	24	1. 引用文献	43
VII. 薬物動態に関する項目	30	2. その他の参考文献.....	44
1. 血中濃度の推移	30	XII. 参考資料	45
2. 薬物速度論的パラメータ	30	1. 主な外国での発売状況.....	45
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31	2. 海外における臨床支援情報.....	45
4. 吸収	31	XIII. 備考	48
5. 分布	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	48
6. 代謝	32	あたっての参考情報.....	48
7. 排泄	33	2. その他の関連資料.....	48

略語表

略語・用語	英語	日本語・内容
ALT	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{inf}	—	血漿中濃度時間曲線下面積
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
Bq	—	放射能の単位（ベクレル）。1秒間に1個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が1Bq
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	—	最高濃度
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CVD	Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DBH	Dopamine Beta Hydroxylase	ドーパミンβ・水酸化酵素
DC	DOPA decarboxylase	ドーパ脱炭酸酵素
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ECOG PS	ECOG performance status	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	—
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
hERG	—	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
H-KRG 液	—	125mmol/L NaCl、4.8mmol/L KCl、2.6mmol/L CaCl ₂ 、1.2mmol/L MgSO ₄ 、5.6 mmol/L グルコース、25 mmol/L HEPES 及び 1mmol/L アスコルビン酸を含む pH7.35 の溶液
³ H-NE	—	ノルアドレナリン (³ H)
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamine 3	5-ヒドロキシトリプタミン 3
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
%ID	—	放射能分布率、臓器放射能/投与放射能×100
I _{Kr}	—	急速に活性化する遅延整流カリウム電流
K _m	—	ミカエリス・メンテン定数（親和性の指標）
LDH	Lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLC-GA5-COL150	—	LLC-PK1にヒト Multiple drug resistance 1 (MDR1) cDNAを導入し、頂端膜側にP-糖蛋白質を発現させたもの
LLC-PK1	—	ブタ腎臓由来細胞株
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	Meta-iodobenzylguanidine 又は 3-Iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン又は 3-ヨードベンジルグアニジン
¹²³ I-MIBG	—	3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³ I)
¹²⁵ I-MIBG	—	3-ヨードベンジルグアニジン (¹²⁵ I)
¹³¹ I-MIBG	—	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I)
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮影法
MRT	—	平均滞留時間
NE	Not evaluable	評価不能

NE	—	ノルアドレナリン又は norepinephrine
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
PC12	—	ラット褐色細胞腫由来細胞株
PD	Progressive disease	進行
PNMT	Phenylethanolamine N-Methyltransferase	フェニルエタノールアミン-N-メチルトランスフェラーゼ
PPGL	Pheochromocytoma・Paraganglioma	褐色細胞腫・パラガングリオーマ
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）
RECIST (guideline)	Response evaluation criteria in solid tumours (guideline)	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO ₂	Saturation of percutaneous oxygen	血中酸素飽和度
SRBC	—	ヒツジ赤血球
Sv	—	実効線量の単位（シーベルト）。生体が放射線を受けたときその影響の度合いを測る物差しとして使われる単位で、吸収線量から放射線の種類や性質、臓器・組織の種類を考慮して算出される
TH	Tyrosine Hydroxylase	チロシン水酸化酵素
t _{1/2}	—	血中濃度半減期
VMAT	Vesicular monoamine transporter	小胞モノアミン輸送体
V _{max}	—	最大取り込み速度
V _{ss}	—	定常状態における分布容積
WHO	World health organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (^{131}I -MIBG) は、交感神経遮断性降圧剤であるグアニチジン類似の 3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) のヨウ素を放射性ヨウ素 (^{131}I) で置換した化合物で¹⁾、ノルアドレナリンと同様に、受動的拡散と uptake-1 による能動的なメカニズムで副腎髄質や交感神経終末に取り込まれる。

MIBG は、標識に用いる放射性ヨウ素の核物理学的特性が異なる ^{123}I 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (以下、 ^{123}I -MIBG) が臨床使用されている。 ^{123}I は物理的半減期が約 13 時間と短く、放射線はガンマ線のみを放出するため、診断用途に適している。国内では、 ^{123}I -MIBG を有効成分とする診断薬「ミオ MIBG[®]-I 123 注射液」を富士フイルム富山化学株式会社が販売している。一方で、 ^{131}I は物理学的半減期が約 8 日と長く、ガンマ線に加えて、細胞傷害能力の高いベータ線も放出するため、治療用途にも適している。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ (PPGL) は、神経堤を起源とするクロム親和性細胞から発生し、MIBG を取り込む性質を有することから、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィにより MIBG の腫瘍への集積状況を確認することができる。そのため、集積の確認後に高用量の ^{131}I -MIBG を投与することで腫瘍特異的な集積に基づく抗腫瘍効果が期待できる。

^{131}I -MIBG による核医学治療は、国内外のガイドライン^{iv)} において外科的切除不能例、遠隔転移例及び外科的切除後の局所再発例など、外科的切除による治療が困難な症例 (いわゆる、難治性 PPGL) の治療選択肢として推奨されているが、国内では未承認のため、海外で薬事承認されている治療用 ^{131}I -MIBG を患者が個人輸入する必要があり、さらに、自由診療となることから、ごく一部の患者でのみ行われていた。

このような背景から、2011 年に厚生労働省からの医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望募集に呼応し、日本癌治療学会、日本内分泌学会、患者会等が治療用 ^{131}I -MIBG の開発を要望した。翌年 12 月に開催された「第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、治療用 ^{131}I -MIBG は「医療上の必要性が高い」と評価され、2013 年に開発企業の公募が行われた。

一方、2016 年に開催された「第 38 回先進医療会議」では、難治性 PPGL を対象とした治療用 ^{131}I -MIBG による核医学治療に関する研究計画及び薬事承認申請に向けたロードマップが示され、医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療 B²⁾ として了承された。

富士フイルム富山化学株式会社は、治療用 ^{131}I -MIBG の開発の意思を厚生労働省に表明し、 ^{131}I -MIBG を有効成分とするライアット MIBG-I 131 静注 (以下、本剤) の承認取得に向けて、難治性の PPGL 患者を対象とした第 II 相臨床試験³⁾ を実施した。第 II 相臨床試験において、主要評価項目である尿中カテコールアミン類 (アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン、ノルメタネフリン) の減少がみられ、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから製造販売承認申請を行い、2021 年 9 月に「MIBG 集積陽性の治療切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」を効能又は効果として承認された。

なお、本剤は 2020 年 12 月に希少疾病用医薬品指定を受けた [指定番号 (R2 薬) 第 500 号]。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、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 (^{131}I) に置換した、ベータ線を放出する放射性医薬品である。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、ベータ線により細胞を傷害することで、腫瘍の増殖を抑制すると考えられており、PPGL に対して、腫瘍特異的な集積に基づく抗腫瘍効果が認められた⁴⁾。(「III. 1. (7) その他の主な示性値」、「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- (2) ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験³⁾ において尿中カテコールアミン類の奏効*率は 23.5% (4/17 例) であり、奏効率の閾値を 5% とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果、本剤投与により有意に高い奏効率が認められた ($p=0.009$)。また、RECIST 規準 (Ver. 1.1) による独立中央判定の客観的奏効*率 (ORR) は 5.9% (1/17 例) であり、腫瘍縮小効果の評価対象となった 10/14 例に腫瘍径の「縮小」が認められた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験³⁾ において、本剤が投与された 16 例全例 (100%) に副作用が認められた。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。

I. 概要に関する項目

^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ患者を対象とした先進医療 B²⁾ の臨床試験において、本剤が投与された 20 例全例 (100%) に副作用が認められた。全コースを通して発生した主な副作用は、血小板数減少 75.0% (15/20 例)、食欲減退 70.0% (14/20 例)、リンパ球数減少 65.0% (13/20 例) であった。(「V. 5. (4) 検証的試験」、(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

- (4) 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が求められている。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

*完全奏効+部分奏効

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は被曝軽減のため、バイアルは鉛容器に梱包されている。(「IV. 10. (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照)
- (2) 本剤は解凍開始後 4 時間以内に投与を開始すること。また、解凍後に再凍結しないこと。(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有/無
RMP	有 (「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料 「ライアット MIBG-I 131 静注を適正にご使用いただくために」 ・患者向け資料 「ライアット MIBG による治療を受ける患者さんとご家族の方へ」	作成中
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は 2020 年 12 月に「3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) シンチグラフィ陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品指定を受けた* [指定番号 (R2 薬) 第 500 号]。

*本剤は「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」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

「使用の制限あり」

本剤は放射性医薬品であることから、以下の制限事項を考慮すること。

- ・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。

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍 甲状腺機能低下症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査(全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ライアット MIBG-I 131 静注

(2) 洋名

Raiatt MIBG-I 131 Injection

(3) 名称の由来

Radio Active Iodine ATtacks Tumors の頭文字に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I) (JAN)

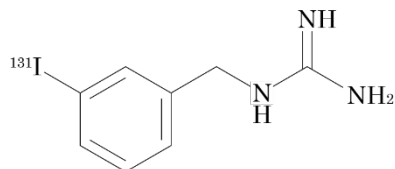
(2) 洋名 (命名法)

3-Iodobenzylguanidine (¹³¹I) (JAN)

(3) ステム (s t e m)

io(d)/-io-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₁₀¹³¹IN₃

分子量 : 279.09

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-Iodobenzylguanidine (¹³¹I)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : ヨーベングアン I 131、m-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I)、¹³¹I-m-ヨードベンジルグアニジン

略称 : ¹³¹I-MIBG、MIBG (¹³¹I)

開発番号 : F-1614

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末

注)

本剤は、硫酸3-ヨードベンジルグアニジンとヨウ化ナトリウム (^{131}I) を原料として、3-ヨードベンジルグアニジンのヨウ素原子を ^{131}I で置換することにより得られる。 ^{131}I は短寿命の放射性同位元素であり、原薬を単離せずに原料から製剤まで一貫して製造するため、本剤原薬の物理化学的特性に関する知見はない。そのため、「1. 物理化学的性質 (1) ~ (6)」については、原薬の標識前駆体である「硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン」について記載する。

(2) 溶解性

(室温)

メタノール : 27.5mg/mL

水 : 10.6mg/mL

エタノール : 0.49mg/mL

n-プロパノール : 0.18mg/mL

アセトニトリル : 0.09mg/mL

アセトン : 0.07mg/mL

トルエン : 0.06mg/mL

酢酸エチル : 0.04mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

核物理学的特性 (^{131}I 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		

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～淡黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.0～6.0

浸透圧比：1～2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

本剤は注射剤であり、内容液は無菌である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤を二次包装した状態での安定性は次のとおりであった。なお、加速試験は実施しなかった。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	ガラスバイアルを二次包装である鉛容器に入れた状態	検定日時（製造日翌日12時）の31時間後	規格内。
苛酷試験（冷蔵）	5±3℃		製造24時間後	いずれの保存条件でも放射化学的異物が経時的に増加し、製造9時間後には規格（7%以下）を逸脱した。製造24時間後には黄褐色に着色が認められた。その他の項目は規格内。
苛酷試験（室温）	25±2℃			

<試験項目>

長期保存試験：性状、確認試験（1）（2）、pH、純度試験、エンドトキシン、無菌、定量法、浸透圧比、実容量、不溶性異物、純度試験、比放射能、定量法

苛酷試験：性状、確認試験（2）、pH、純度試験、定量法、浸透圧比、不溶性異物、純度試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

被曝軽減のため、バイアルは鉛容器に梱包されている。

(2) 包装

5.0mL [1バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	
容器	ガラスバイアル
施栓系	ゴム栓
シール	アルミキャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

MIBG 集積陽性の治療切除不能な褐色細胞腫・パラングリオーマ

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験³⁾で設定された組み入れ基準や実施方法に従った上で、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の適応患者の選択にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知して実施する必要があるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

忍容性

先進医療 B²⁾ では忍容性評価を目的とし、1回あたり 7.4GBq (¹³¹I の施設基準数量が 7.4GBq を下回る施設においては、5.55GBq) の治療用 ¹³¹I-MIBG を投与したときの用量制限毒性 (DLT) が評価された。その結果、治療用 ¹³¹I-MIBG が投与された 20 例全例に DLT の発現は認められなかった。なお、本剤の国内第Ⅱ相臨床試験³⁾ では先進医療 B²⁾ と同じ用量で実施していることから、本用量での忍容性が確認されたと考えた。

有効性及び安全性

国内第Ⅱ相臨床試験³⁾ では、申請予定の用法・用量である 7.4GBq (¹³¹I の施設基準数量が 7.4GBq を下回る施設においては、5.55GBq) の本剤を約 1 時間かけて投与した結果、尿中カテコールアミン類の奏効率は 23.5%、RECIST 規準による独立中央判定の ORR は 5.9%であった。また、治療効果の持続の観点では、本剤による単回の治療で、投与 24 週後においても多くの症例で尿中カテコールアミン類の減少及び標的病変の縮小が認められた。これらより、本剤の単回投与で、カテコールアミンの減少効果及び腫瘍縮小効果が確認された。先進医療 B²⁾ では、治療用 ¹³¹I-MIBG の 1 回あたりの投与量として 7.4GBq (¹³¹I の施設基準数量が 7.4GBq を下回る施設においては、5.55GBq) を 1 コースとして、症例が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに最大 3 回繰り返し投与された。治療の継続基準としては、症例の骨髄機能、腎機能、肝機能及び全身状態が確認された。その結果、RECIST 規準による ORR は 10.0%であり、腫瘍縮小効果が認められた。

国内第Ⅱ相臨床試験³⁾ の結果から、申請予定の用法・用量で本剤を単回投与した際の安全性プロファイルは概して良好であった。先進医療 B²⁾ 及び国内外の公表文献から、申請予定の用法・用量で繰り返し投与した際の安全性は、概ね Grade 3 以下の骨髄抑制や放射線宿酔症状がみられる程度であり、許容可能であることが示された。また、1 回あたりの投与量として、7.4GBq (最小投与量は 5.55GBq) を少なくとも 3 カ月以上の間隔をあけて、約 20~40GBq の累積投与量まで投与を繰り返し実施した場合でも、安全性上の新たな懸念はないと考えた。

これらを踏まえ、本剤の用法・用量を設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

(解説)

国内第Ⅱ相臨床試験³⁾で設定された用法及び用量で、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の投与量、投与回数等については、「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必要があるため設定した。

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]

(解説)

本剤から遊離した放射性ヨードは甲状腺に集積する性質があり、甲状腺の被曝により甲状腺機能低下症等の副作用が発現する可能性がある。放射性ヨードの甲状腺への集積を防止するために設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名 [試験番号]	試験 デザイン	対象	試験薬	概要 (主要評価項目)	評価資料/ 参考資料
国内第Ⅱ相臨床試験 [P-1614-21] ³⁾	多施設共同 単群非盲検	難治性 PPGL*1 17 例	本剤	尿中カテコールア ミン類の奏効率	評価資料
先進医療 B 臨床研究 [iCREK2014-10] ²⁾	多施設共同 単群非盲検	難治性 PPGL*1 20 例	海外承認 ¹³¹ I-MIBG 製剤	忍容性 (用量制限 毒性の発現率)	参考資料
診断用 ¹³¹ I-MIBG 注射液*2 の第Ⅰ相臨床試験 ⁵⁾	多施設共同 単群非盲検	褐色細胞腫 4 例 及びその疑診 例 8 例	診断用 ¹³¹ I-MIBG 注射液*2	薬物動態 (血中放 射能濃度推移、尿 中排泄)	参考資料

*1 下記 1) ~4) のいずれかを満たし、かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものを難治性 PPGL と定義した。

- 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL
- 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL
- 3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL
- 4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL

*2 本剤と同一有効成分の ¹³¹I-MIBG を含む放射性診断薬。診断用量の ¹³¹I-MIBG を有効成分として、シンチグラフィによる褐色細胞腫等の診断に用いられていたが、「ミオ MIBG®-I 123 注射液」に同診断の効能を追加したことに伴い、2016 年に承認を整理した。

(2) 臨床薬理試験²⁾

先進医療 B [iCREK2014-10]

【試験概要】

目的	¹²³ I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として、 ¹³¹ I-MIBG による核医学治療を実施した時の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同単群非盲検試験
対象	20 歳以上の難治性 PPGL 患者 20 例 最大の解析集団 (FAS) : 20 例 安全性解析対象集団 (SAF) : 20 例
主な登録基準	(1) PPGL、悪性 PPGL のいずれかと診断されている患者。 (2) 以下に定義する難治性 PPGL と診断されている患者。 下記 1) ~4) のいずれかを満たし、かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものを難治性 PPGL と定義する。 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL

V. 治療に関する項目

	<p>3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL</p> <p>4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL</p> <p>(3) 1 つ以上の病変（原発病変、再発病変を問わない）において ^{123}I-MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す患者。</p> <p>(4) ECOG Performance Status で 0 又は 1、Karnofsky Performance Scale で 80%以上である患者。</p>
主な除外基準	<p>(1) 活動性の重複がんを有する患者。</p> <p>(2) これまでに実施した ^{131}I-MIBG による核医学治療で、治療後半年以内に実施された治療効果判定で明らかな増悪を認めている患者。</p> <p>(3) これまでに実施した ^{131}I-MIBG による核医学治療で、治療時あるいは治療後に ^{131}I-MIBG による核医学治療との因果関係を否定出来ない Grade2 以上の非血液毒性あるいは Grade3 以上の血液毒性の出現を認めている患者。</p>
試験方法	<p>・「7.4GBq の ^{131}I-MIBG を 1 時間以上かけて静注する」レジメンを 1 コースとし、患者が継続基準を満たした場合、24 週ごとに繰り返した。ただし、^{131}I の施設基準数量が 7.4GBq を下回る施設に限り、それを超えない最大量を投与するが、5.55GBq を最低量とした。各コースとも ^{131}I-MIBG の用法用量は一定とした。</p> <p>・甲状腺ブロックとして、本剤投与の 1~3 日前から投与後 7 日までヨウ化カリウム 300mg/日を経口投与した。</p> <p>・放射線宿酔予防のために 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の使用を推奨した。</p> <p>・継続基準をすべて満たさなかった場合は治療を休止し、治療休止後 84 日以内に継続基準をすべて満たした場合は治療再開を検討することとした。また、本試験で定めたいずれかの治療中止基準に抵触した場合はプロトコル治療を中止した。</p>
主要評価項目	<p>用量制限毒性 (DLT) の発現率</p> <p><DLT の定義></p> <p>重篤な副作用に対する厳密な経過観察を含む何らかの追加の介入を必要とする副作用として、Grade3 以上の非血液毒性又は Grade4 以上の血液毒性を DLT とした。DLT が発現した患者の割合を DLT 発現率とした。DLT の評価期間は、第 1 コースの投与日から第 1 コースのコース治療 12 週後の安全性評価終了時までとした。ただし、悪心については除外することとした。</p> <p>また、以下の非血液毒性については、その重篤度を考慮して Grade4 以上を含め、Grade3 以下を含めない。</p> <p>1) 嘔吐、2) 食欲不振、3) 高血圧</p>
副次評価項目 (安全性)	<p>有害事象及び副作用*1 の種類と頻度*2</p> <p>*1 有害事象は、全コース中の最悪の Grade によって評価した。副作用は、有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係が否定できないか不明と判断されるすべての有害事象とした。</p> <p>*2 評価は各コース ^{131}I-MIBG 投与後 4 日以内は連日、その後は投与後 2、4、6、8、12、16、20 週、及び最終コース終了後 12 週（治療終了）に実施した。</p>
副次評価項目 (有効性) *3	<p>(1) RECIST 規準 (Ver. 1.1) による ORR</p> <p>(2) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率</p> <p>(3) 全生存期間</p> <p>(4) 無増悪生存期間</p> <p>*3 検査は ^{131}I-MIBG 投与前及び ^{131}I-MIBG 投与日から 12 週後に実施した。</p>
解析方法	<p>主要評価項目は、DLT 発現の有無を求め、その割合により DLT 発現率を推定した。区間推定は二項分布に基づく正確な方法を用いた。また、有害事象及び副作用の種類と頻度を求め、必要に応じて 95%信頼区間 (CI) を求めた。95%CI は二項分布に基づく正確な方法により算出した。有効性については、RECIST 規準 (Ver. 1.1) における ORR 及び ^{123}I-MIBG シンチグラフィにおける奏効率を求め、それぞれの 95%CI は二項分布に基づく正確な方法により算出した。Kaplan-Meier 法を用いて全生存曲線及び無増悪生存曲線を求め、中央値や年次率を算出した。なお、全生存期間は登録日を起算日としてあらゆる原因による死亡日までの期間*4、無増悪生存期間は登録日を起算日として増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間*5 とした。</p> <p>*4 生存例では最終生存確認日、追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとした。</p> <p>*5 増悪は [RECIST 総合効果] 又は [MIBG シンチグラフィ総合効果] の画像診断に基づく進行により判断した。増悪と判断されていない生存例では画像診断に基づいて増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとした。</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

<主要評価項目>

本剤が投与された 20 例全例に DLT は認められなかった。

<副次評価項目（安全性）>

本剤が投与された 20 例全例（100%）に副作用が認められた。全コースをとおして発生した主な副作用は、血小板数減少 75.0%（15/20 例）、食欲減退が 70.0%（14/20 例）、リンパ球数減少 65.0%（13/20 例）であった。転帰が死亡となった有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象の発現はなかった。試験中止に至る有害事象の発現はなかった。

全コースをとおして本試験で認められた有害事象及び副作用について、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で分類した発現数及び割合は下表のとおりであった。

有害事象及び副作用の種類と発現率

有害事象及び副作用の種類	有害事象 発現例数 (%)	副作用 発現例数 (%)
全体	20	20
いずれかの有害事象・副作用あり	20 (100)	20 (100)
臨床検査	19 (95.0)	19 (95.0)
血小板数減少	15 (75.0)	15 (75.0)
リンパ球数減少	13 (65.0)	13 (65.0)
白血球数減少	10 (50.0)	10 (50.0)
好中球数減少	8 (40.0)	8 (40.0)
血圧上昇	2 (10.0)	2 (10.0)
体重減少	2 (10.0)	2 (10.0)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (5.0)
単球数増加	1 (5.0)	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.0)	0
胃腸障害	17 (85.0)	15 (75.0)
悪心	11 (55.0)	10 (50.0)
便秘	9 (45.0)	6 (30.0)
嘔吐	5 (25.0)	5 (25.0)
唾液管の炎症	3 (15.0)	3 (15.0)
下痢	3 (15.0)	1 (5.0)
腹部不快感	2 (10.0)	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)	1 (5.0)
非感染性唾液腺炎	1 (5.0)	1 (5.0)
口内乾燥	1 (5.0)	1 (5.0)
胃炎	1 (5.0)	1 (5.0)
食道炎	1 (5.0)	1 (5.0)
非感染性歯肉炎	1 (5.0)	0
代謝および栄養障害	15 (75.0)	14 (70.0)
食欲減退	14 (70.0)	14 (70.0)
低アルブミン血症	2 (10.0)	1 (5.0)
低蛋白血症	1 (5.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (60.0)	11 (55.0)
倦怠感	9 (45.0)	8 (40.0)
注入部位反応	3 (15.0)	1 (5.0)
末梢性浮腫	2 (10.0)	1 (5.0)
注射部位反応	1 (5.0)	1 (5.0)
注入部位血管外漏出	1 (5.0)	1 (5.0)
疼痛	1 (5.0)	0
血液およびリンパ系障害	9 (45.0)	9 (45.0)
貧血	9 (45.0)	9 (45.0)

V. 治療に関する項目

神経系障害	8 (40.0)	4 (20.0)
傾眠	5 (25.0)	1 (5.0)
頭痛	4 (20.0)	2 (10.0)
味覚異常	1 (5.0)	1 (5.0)
感覚鈍麻	1 (5.0)	1 (5.0)
心臓障害	4 (20.0)	4 (20.0)
心不全	3 (15.0)	3 (15.0)
動悸	1 (5.0)	1 (5.0)
上室性期外収縮	1 (5.0)	0
血管障害	4 (20.0)	2 (10.0)
高血圧	2 (10.0)	1 (5.0)
低血圧	2 (10.0)	1 (5.0)
起立性低血圧	1 (5.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (20.0)	1 (5.0)
皮下出血	1 (5.0)	1 (5.0)
多汗症	1 (5.0)	0
そう痒症	1 (5.0)	0
皮膚炎	1 (5.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (20.0)	1 (5.0)
筋肉痛	1 (5.0)	1 (5.0)
背部痛	1 (5.0)	0
頸部痛	1 (5.0)	0
筋骨格系胸痛	1 (5.0)	0
感染症および寄生虫症	4 (20.0)	0
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	0
歯肉炎	1 (5.0)	0
インフルエンザ	1 (5.0)	0
皮膚感染	1 (5.0)	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	2 (10.0)	1 (5.0)
咳嗽	1 (5.0)	1 (5.0)
湿性咳嗽	1 (5.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.0)	1 (5.0)
転倒	1 (5.0)	1 (5.0)
腎および尿路障害	1 (5.0)	1 (5.0)
血尿	1 (5.0)	1 (5.0)
精神障害	1 (5.0)	0
不眠症	1 (5.0)	0

MedDRA/J ver.23.0、SAF

有害事象は、全コース中の最悪の Grade によって評価した。副作用は、有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係が否定できないか不明と判断されるすべての有害事象とした。

<副次評価項目（有効性）>

(1) RECIST 規準 (Ver. 1.1) による客観的奏効率

RECIST 規準 (Ver. 1.1) による ORR は下表のとおりであった。

RECIST 規準による客観的奏効率

最良総合効果 (confirmation あり)	n=20
奏効率 (CR+PR)	2 (10.0)
[95%信頼区間] ^{a)}	[1.2、31.7]
CR	2 (10.0)
PR	0 (0.0)
SD	13 (65.0)
PD	3 (15.0)
NE	2 (10.0)
不明	0 (0.0)

例数 (%), a) 二項分布に基づく正確信頼区間

V. 治療に関する項目

(2) ¹²³I-MIBG シンチグラフィによる奏効率

¹²³I-MIBG シンチグラフィによる奏効率は下表のとおりであった。

¹²³I-MIBG シンチグラフィによる奏効率

最良総合効果	第1コース n=20
奏効率 (CR+PR) [95%信頼区間] a)	7 (35.0) [15.4、59.2]
CR	2 (10.0)
PR	5 (25.0)
SD	8 (40.0)
PD	4 (20.0)
Non-CR/Non-PD	1 (5.0)
NE	0 (0.0)
不明	0 (0.0)

例数 (%)

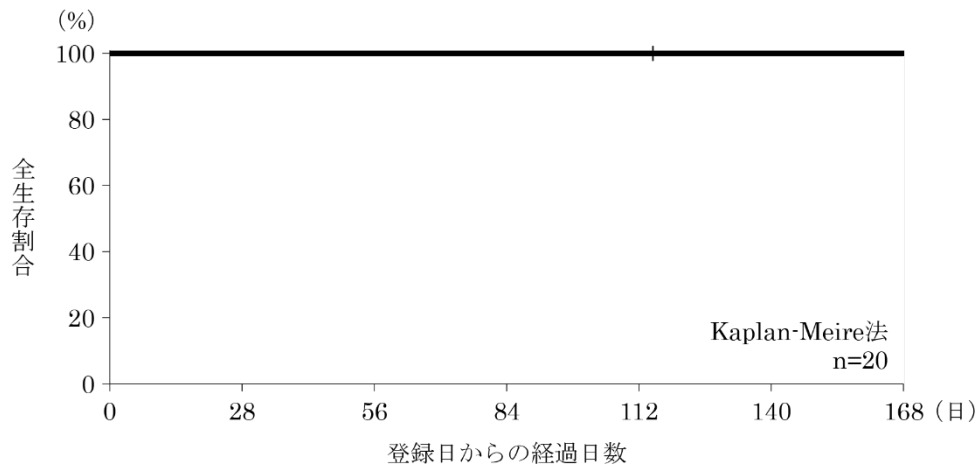
a) 二項分布に基づく正確信頼区間

(3) 全生存期間

全生存期間は下図のとおりであった。

全生存期間について、登録から6か月(168日)以内に死亡イベントは認められず、6か月生存率は100.0%と推定された。追跡期間中に認められた死亡は1例のみであったため、全生存期間中央値(点推定値)は算出できなかった。

全生存期間



統計量	登録日からの経過日数							全生存期間 中央値 (日)
	0	28	56	84	112	140	168	
全生存率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	点推定値：－
全生存例数	20	20	20	20	20	19	19	95%CI 下限：－
イベントあり例数	0	0	0	0	0	0	0	95%CI 上限：－
打ち切り例数	0	0	0	0	0	1	1	
観察期間 (日) %値 最小値：115、25%値：281、中央値：368.5、75%値：512.5、最大値：619								

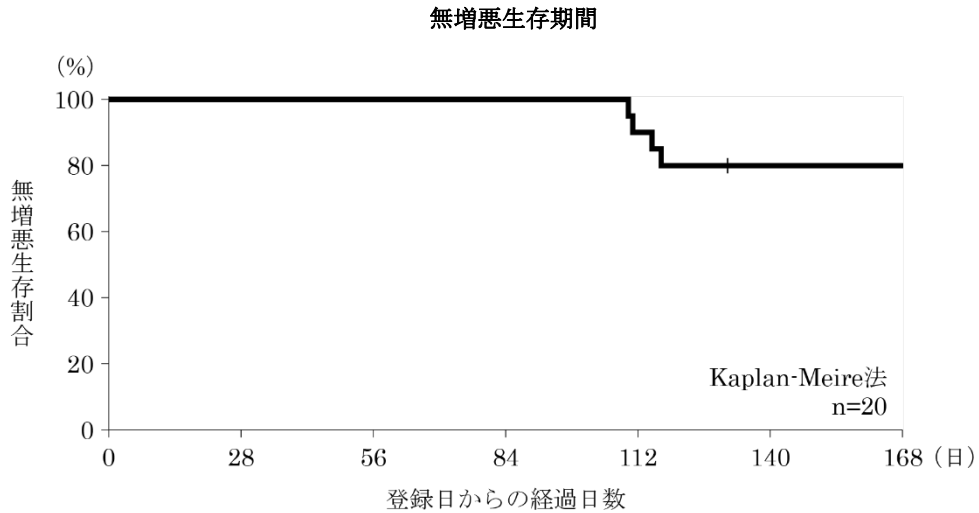
※追跡期間中に1例死亡(死亡理由：原発死、死亡日229日目)

V. 治療に関する項目

(4) 無増悪生存期間

無増悪生存期間は下図のとおりであった。

無増悪生存期間について、登録から 6 カ月（168 日）以内に 4 例の増悪イベントが認められ、6 カ月無増悪生存率は 80.0%と推定された。増悪は 5 例のみであったため、無増悪生存期間中央値（点推定値）は算出できなかった。



統計量	登録日からの経過日数							無増悪生存期間 中央値（日）
	0	28	56	84	112	140	168	
無増悪生存率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	90.0	80.0	80.0	点推定値：－
無増悪生存例数	20	20	20	20	18	15	15	95%CI 下限：301
イベントあり例数	0	0	0	0	2	4	4	95%CI 上限：－
打ち切り例数	0	0	0	0	0	1	1	
観察期間（日）%値	最小値：110、25%値：165.5、中央値：297.5、75%値：470、最大値：619							

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験³⁾

国内第Ⅱ相臨床試験 [P-1614-21]

【試験概要】

目的	¹²³ I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として、本剤による核医学治療を実施した時の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同単群非盲検試験
対象	20 歳以上の難治性 PPGL 患者 17 例 FAS : 17 例 SAF : 16 例
主な登録基準	<p>(1) PPGL、悪性 PPGL のいずれかと診断されている患者。</p> <p>(2) 以下に定義する難治性 PPGL と診断されている患者。 下記 1) ~4) のいずれかを満たし、かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものを難治性 PPGL と定義する。</p> <p>1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL</p> <p>2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL</p> <p>3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL</p> <p>4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL</p> <p>(3) RECIST 規準 (Ver. 1.1) に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者。</p> <p>(4) スクリーニング時に実施された CT (又は MRI) 画像で確認された標的病変の 1 つ以上で、スクリーニング時に実施された ¹²³I-MIBG シンチグラフィで集積陽性が確認されている患者。</p> <p>(5) スクリーニング時の尿中カテコールアミン類について、いずれかの検査値が基準値上限の 3 倍以上を示す患者。なお、検査値については、2 回の検査のいずれも基準値上限の 3 倍以上を示す必要がある。</p> <p>(6) スクリーニング時の検査値が以下のすべての基準を満たす患者。</p> <p>1) 骨髄機能</p> <p>a) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤非投与下で白血球数$\geq 3000/\text{mm}^3$</p> <p>b) 非輸血下でヘモグロビン$\geq 9.0\text{g/dL}$</p> <p>c) 非輸血下で血小板数$\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$</p> <p>※「G-CSF 製剤非投与下」とは、G-CSF 使用歴がない、もしくは使用歴がある場合は最後の使用から 8 日以上経過。</p> <p>※「非輸血下」とは、輸血歴がない、もしくは輸血歴がある場合は最後の輸血から 29 日以上経過。</p> <p>2) 腎機能 推定糸球体濾過量 (eGFR) $\geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$</p> <p>3) 肝機能</p> <p>a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) $< 100\text{IU/L}$</p> <p>b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) $< 100\text{IU/L}$</p> <p>c) 乳酸脱水素酵素 (LDH) $< 400\text{IU/L}$</p> <p>4) 心機能 NYHA 心機能分類が I 度以下</p> <p>5) 糖尿病・内分泌疾患 HbA1c$< 8.0\%$ (NGSP)</p> <p>6) 呼吸状態 大気中における血中酸素飽和度 (SpO₂) $\geq 96\%$</p> <p>(7) 標準的な治療法で効果がなかった、又は他に適切な治療法がない患者。</p> <p>(8) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。</p>
主な除外基準	<p>(1) 活動性の重複がんを有する患者。</p> <p>(2) これまでに MIBG 核医学治療を受けたことのある患者。</p> <p>(3) ¹³¹I-MIBG の集積を抑制する薬剤を所定の期間、中止することができない患者。</p> <p>(4) スクリーニング検査の 7 日前から本剤投与後 24 週までα-メチルパラチロシンの服用を中止することができない患者。</p> <p>(5) 登録前 8 週以内に、手術療法、CVD 療法、肝転移に対する経カテーテル肝動脈塞栓術、骨転移に対する薬物療法、又は放射線外照射療法を受けたことがある患者。</p>
試験方法	<p>・本剤 7.4GBq を約 1 時間かけて静注する (単回投与)。投与量について、¹³¹I の施設基準数量が 7.4GBq を下回る施設に限り、5.55GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。</p> <p>・甲状腺ブロックとして、本剤投与の 1~3 日前 (少なくとも投与前 24 時間より早く) から投与後 7 日までヨウ化カリウム 300mg/日を経口投与した。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>・本剤投与による悪心・嘔吐・食欲不振などの上部消化管症状を緩和するため、投与日の投与前に5-HT₃受容体拮抗型制吐剤を投与した。</p>
主要評価項目	<p>尿中カテコールアミン類*1の奏効率 尿中カテコールアミン類の最良減少効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された症例の割合とした。 *1 アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン及びノルメタネフリン。検査は本剤投与前、本剤投与日から12及び24週後に実施した。</p>
副次評価項目 (有効性)	<p>(1) 尿中カテコールアミンの奏効率 尿中カテコールアミンの最良減少効果がCR又はPRと判定された症例の割合とした。</p> <p>(2) 尿中カテコールアミン代謝産物*2の奏効率 尿中カテコールアミン代謝産物の最良減少効果がCR又はPRと判定された症例の割合とした。 *2 メタネフリン及びノルメタネフリン</p> <p>(3) 尿中カテコールアミン類の経時推移 各尿中カテコールアミン類について、ベースラインと各評価時点での検査値とした。</p> <p>(4) 尿中カテコールアミン類の最大減少率 スクリーニング時の2回の検査でいずれも基準値上限の3倍以上であった尿中カテコールアミン類について、症例ごとに変化率が最大減少を示すカテコールアミン類を抽出した。</p> <p>(5) 独立中央判定による客観的奏効率（ORR）及び施設判定によるORR 独立中央判定：読影委員会によりRECIST規準（Ver 1.1）の最良総合効果がCR又はPRと判定された症例の割合とした。 施設判定：治験責任医師又は治験分担医師によりRECIST規準（Ver. 1.1）の最良総合効果がCR又はPRと判定された症例の割合とした。</p> <p>(6) 標的病変の腫瘍径和の最大減少率 独立中央判定及び施設判定による標的病変の腫瘍径和の最大減少率とした。</p> <p>(7) ¹²³I-MIBGシンチグラフィによる奏効率*3 治験責任医師又は治験分担医師により¹²³I-MIBGシンチグラフィの最良総合効果がCR又はPRと判定された症例の割合とした。</p> <p>(8) EORTC QLQ-C30及びEQ-5DによるQOL評価*3 症例が回答したEORTC QLQ-C30及びEQ-5Dの質問票の、ベースラインと各評価時点での尺度又はインデックススコアとした。 *3 画像検査及びQOL調査は本剤投与前、本剤投与日から12及び24週後に実施した。</p>
安全性評価項目	<p>(1) 有害事象 登録日から治験薬投与後24週（169±7日）又は治験中止時の検査（治験中止時の検査が行えなかった場合は中止を決定した日）までに発現した有害事象</p> <p>(2) 体重</p> <p>(3) ECOG Performance Status</p> <p>(4) 自覚症状及び他覚所見</p> <p>(5) バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）</p> <p>(6) 血中酸素飽和度（SpO₂）</p> <p>(7) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）</p> <p>(8) 心臓超音波検査</p> <p>(9) 12誘導心電図検査</p>
解析方法	<p>主要評価項目は尿中カテコールアミン類の奏効率とその正確な両側90%CIを算出し、奏効率の閾値を5%とした正確な二項検定（有意水準片側5%）を実施した。その他、尿中カテコールアミン及び尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率、独立中央判定及び施設判定によるORR、¹²³I-MIBGシンチグラフィによる奏効率は、それぞれの奏効率とそれらの正確な両側90%CIを算出した。尿中カテコールアミン類の経時推移は、各尿中カテコールアミン類の測定値について、評価時点ごと及び各評価時点におけるベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。尿中カテコールアミン類の最大減少率は、症例ごとに減少率が最大となるカテコールアミン類を抽出し、Waterfall Plotを作成した。また、標的病変の腫瘍径和の最大減少率は、独立中央判定及び施設判定における標的病変の腫瘍径和の最大減少率に対してWaterfall Plotを作成した。QOL評価では、EORTC QLQ-C30は症例により記録された各尺度について、EQ-5Dは症例により記録された各尺度に基づき得られるインデックススコアについて、評価時点ごと及び各評価時点におけるベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。安全性については、発現した有害事象の種類、重症度及び発現率について集計した。バイタルサイン、SpO₂、臨床検査等は記述統計量を算出し、尿検査等については頻度集計を実施した。</p>

V. 治療に関する項目

【結果】

<主要評価項目>

尿中カテコールアミン類の奏効率*

ベースライン時に基準値上限の3倍以上であった尿中カテコールアミン類（アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン、ノルメタネフリン）の最良減少効果（confirmation なし）の判定に基づいて算出した奏効率は下表のとおりであった。

奏効率は 23.5%（4/17 例）[90%CI：8.5、46.1%] で、奏効率の閾値を 5%とした正確な二項検定を実施した結果、奏効率は有意に高かった（p=0.009）。

尿中カテコールアミン類の奏効率

最良減少効果（confirmation なし）	n=17
奏効率（CR+PR） [90%信頼区間] ^{a)} 二項検定 ^{b)}	4 (23.5) [8.5、46.1] p=0.009
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	8 (47.1)
PD	4 (23.5)
NE	1 (5.9)

例数 (%)

a) Clopper-Pearson の正確信頼区間

b) 帰無仮説（奏効率≤5%）に基づく片側検定（有意水準片側 5%）

*尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準

国内第Ⅱ相臨床試験では、WHO 基準^{v)}及び海外臨床研究^{vi-x)}で広く使用されている基準をもとに、尿中カテコールアミン類の減少効果の判定規準を下記のとおり設定した。

CR（完全奏効）：対象としたカテコールアミン類の値がすべて正常化。

PR（部分奏効）：対象としたカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し、すべて 50%を超えて減少。

SD（安定）：対象としたいずれかのカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し 50%を超えて減少していない、かつ対象としたすべてのカテコールアミン類の値が 25%以上の上昇をしていない。

PD（進行）：対象としたいずれかのカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し、25%以上上昇。

NE（評価不能）：何らかの理由により、上記のいずれにも判定できない。

<副次評価項目（有効性）>

(1) 尿中カテコールアミンの奏効率

ベースライン時に尿中カテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン）が基準値上限の3倍以上であった症例を対象とし、尿中カテコールアミンの最良減少効果について検討した結果は下表のとおりであった。

尿中カテコールアミンの奏効率

最良減少効果（confirmation なし）	n=6 ^{a)}
奏効率（CR+PR） [90%信頼区間] ^{b)}	1/6 例 [0.9、58.2]
CR	0
PR	1 (16.7)
SD	2 (33.3)
PD	3 (50.0)
NE	0

例数 (%)

a) ベースライン時に尿中カテコールアミンが基準値上限の3倍以上であった症例

b) Clopper-Pearson の正確信頼区間

V. 治療に関する項目

(2) 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率

ベースライン時に尿中カテコールアミンの代謝産物（メタネフリン、ノルメタネフリン）が基準値上限の3倍以上であった症例を対象とし、尿中カテコールアミン代謝産物の最良減少効果について検討した結果は下表のとおりであった。

尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率

最良減少効果 (confirmation なし)	n=17 ^{a)}
奏効率 (CR+PR) [90%信頼区間] ^{b)}	4 (23.5) [8.5、46.1]
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	9 (52.9)
PD	3 (17.6)
NE	1 (5.9)

例数 (%)

a) ベースライン時に尿中カテコールアミンが基準値上限の3倍以上であった症例

b) Clopper-Pearson の正確信頼区間

(3) 尿中カテコールアミン類の経時推移

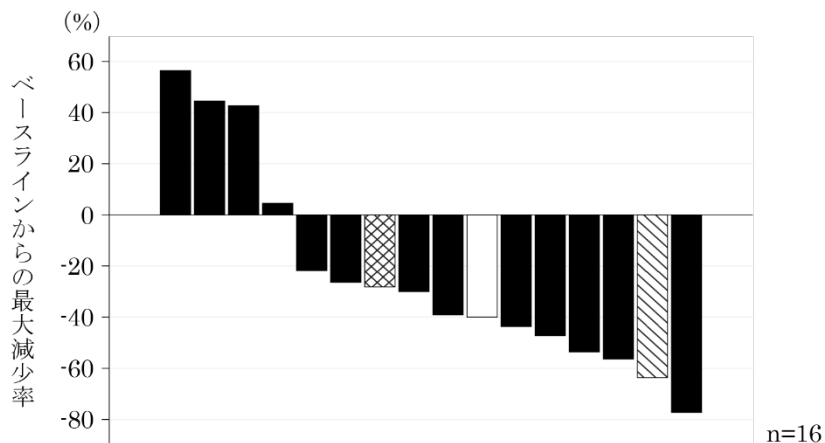
減少効果判定の評価対象となった尿中カテコールアミン類（アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン及びノルメタネフリン）の経時推移は、症例によるばらつきが大きかったが、経時的に減少する傾向が認められた。

(4) 尿中カテコールアミン類の最大減少率

減少効果判定の評価対象となった尿中カテコールアミン類について、症例ごとに変化率が最大減少を示すカテコールアミン類を抽出した Waterfall Plot は下図のとおりであった。

データが得られた16例中12例で尿中カテコールアミン類が「減少」を示し、その内訳はノルメタネフリンが9例、アドレナリン、ノルアドレナリン及びメタネフリンが各1例であった。50%以上の「減少」は4例であり、内訳は1例がノルアドレナリン、3例がノルメタネフリンであった。

尿中カテコールアミン類の最大減少率 (Waterfall Plot)



□ アドレナリン ▨ ノルアドレナリン ▩ メタネフリン ■ ノルメタネフリン

(5) 独立中央判定による客観的奏効率 (ORR) 及び施設判定による ORR

独立中央判定及び施設判定における、RECIST 規準 (Ver. 1.1) による ORR は下表のとおりであった。

独立中央判定では、ベースライン評価において14例が標的病変ありと判定され、2例が非標的病変のみと判定された。また、1例は本剤投与前に治験中止となったため評価不能であった。最良総合効果は、17例中CRが0例、PRが1例であり、ORRは5.9% (1/17例) [90%CI : 0.3、25.0] であった。

V. 治療に関する項目

施設判定では、ベースライン評価において 17 例が標的病変ありと判定されたが、1 例は本剤投与前に治験中止となったため評価不能であった。最良総合効果は、17 例中 CR が 0 例、PR が 2 例であり、ORR は 11.8% (2/17 例) [90%CI : 2.1、32.6] であった。

RECIST 規準による客観的奏効率 [独立中央判定、施設判定]

最良総合効果 (confirmation なし)	独立中央判定 n=17	施設判定 n=17
奏効率 (CR+PR) [90%信頼区間] a)	1 (5.9) [0.3、25.0]	2 (11.8) [2.1、32.6]
CR	0	0
PR	1 (5.9)	2 (11.8)
SD	12 (70.6)	12 (70.6)
Non-CR/Non-PD	2 (11.8)	0
PD	1 (5.9)	2 (11.8)
NE	1 (5.9)	1 (5.9)

例数 (%)

a) Clopper-Pearson の正確信頼区間

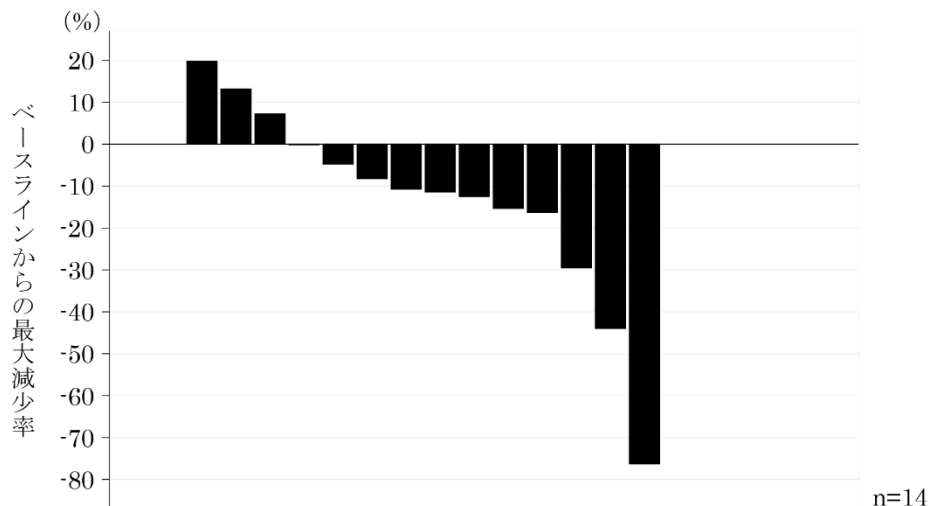
(6) 標的病変の腫瘍径和の最大減少率

独立中央判定及び施設判定における標的病変の腫瘍径和の最大減少率の Waterfall Plot は下図のとおりであった。

独立中央判定では、データの得られた 14 例中 10 例が腫瘍径和の「縮小」を示し、30%以上の縮小が 2 例 (うち 1 例は新病変が出現し、最良総合効果は PD と判定された) にみられた。また 3 例に 20%未満の「増大」がみられ、1 例については変化が認められなかった。

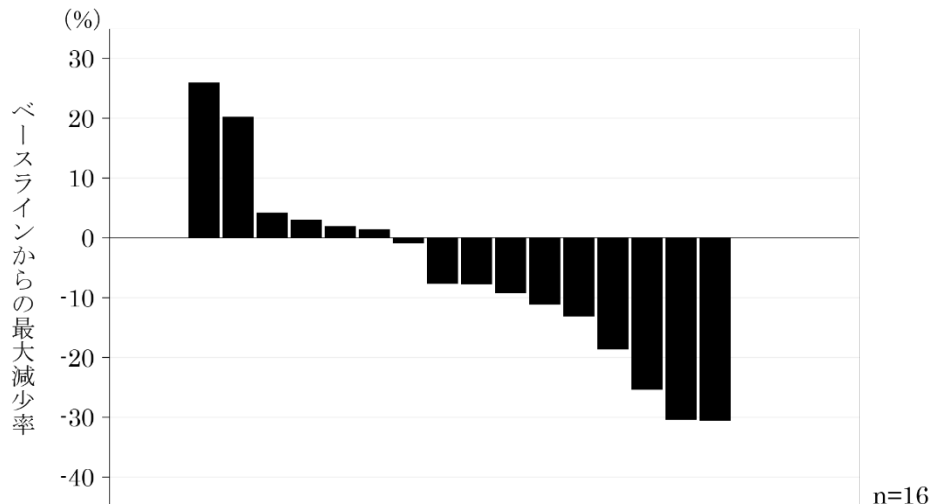
施設判定では、データの得られた 16 例中 10 例が腫瘍径和の「縮小」を示し、30%以上の「縮小」が 2 例にみられた。また、20%以上の「増大」が 2 例に、20%未満の「増大」が 4 例に認められた。

腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) [独立中央判定]



V. 治療に関する項目

腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) [施設判定]



(7) ^{123}I -MIBG シンチグラフィによる奏効率
 治験責任医師又は治験分担医師による ^{123}I -MIBG シンチグラフィの最良総合効果 (confirmation なし) について検討した結果は下表のとおりであった。

^{123}I -MIBG シンチグラフィによる奏効率

最良総合効果 (confirmation なし)	n=17
奏効率 (CR+PR) [90%信頼区間] a)	5 (29.4) [12.4, 52.2]
CR	0
PR	5 (29.4)
SD	8 (47.1)
PD	3 (17.6)
NE	1 (5.9)

a) Clopper-Pearson の正確信頼区間

(8) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL 評価 (参考情報)
 EORTC QLQ-C30 による全般的健康状態に関する症例ごとの推移、EQ-5D によるインデックススコア及び VAS スコアの症例ごとの推移については、両評価方法とも症例間のばらつきが大きく、各症例での評価時点間の変動は一定の方向性を示しておらず、本剤の投与によると考えられる特徴的な傾向は認められなかった。

<安全性評価項目>

本剤が投与された 16 例全例 (100%) に副作用が認められた。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。転帰が死亡となった有害事象 (悪性褐色細胞腫) が 1 例に発現したが、治験責任医師は原疾患の進行によるものであり、本剤との因果関係は「関連なし」と判断した。その他に、重篤な有害事象の発現はなかった。また、治験の中止に至る有害事象はなかった。

本治験で認められた有害事象及び副作用について、SOC 及び PT で分類した発現数及び割合は下表のとおりであった。

V. 治療に関する項目

有害事象及び副作用の種類と発現率

有害事象及び副作用の種類	有害事象発現例数 (%)	副作用発現例数 (%)
全体	16	16
いずれかの有害事象・副作用あり	16 (100)	16 (100)
心臓障害	4 (25.0)	2 (12.5)
動悸	3 (18.8)	1 (6.3)
左室機能不全	1 (6.3)	1 (6.3)
胃腸障害	16 (100)	15 (93.8)
腹部不快感	1 (6.3)	1 (6.3)
腹痛	1 (6.3)	0
下腹部痛	1 (6.3)	0
便秘	7 (43.8)	5 (31.3)
齲歯	1 (6.3)	0
下痢	1 (6.3)	0
消化不良	1 (6.3)	1 (6.3)
胃潰瘍	1 (6.3)	0
鼠径ヘルニア	1 (6.3)	0
悪心	11 (68.8)	11 (68.8)
唾液腺痛	1 (6.3)	1 (6.3)
口内炎	2 (12.5)	1 (6.3)
嘔吐	2 (12.5)	1 (6.3)
非感染性唾液腺炎	2 (12.5)	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (43.8)	6 (37.5)
胸部不快感	1 (6.3)	0
倦怠感	5 (31.3)	5 (31.3)
疼痛	2 (12.5)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	6 (37.5)	0
胃腸炎	1 (6.3)	0
麦粒腫	1 (6.3)	0
上咽頭炎	4 (25.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (18.8)	0
靭帯捻挫	1 (6.3)	0
肋骨骨折	1 (6.3)	0
挫傷	1 (6.3)	0
熱傷	1 (6.3)	0
臨床検査	14 (87.5)	14 (87.5)
血中ビリルビン増加	1 (6.3)	1 (6.3)
リンパ球数減少	13 (81.3)	13 (81.3)
好中球数減少	4 (25.0)	4 (25.0)
血小板数減少	10 (62.5)	10 (62.5)
白血球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (12.5)	2 (12.5)
肝酵素上昇	1 (6.3)	0
代謝および栄養障害	6 (37.5)	6 (37.5)
食欲減退	6 (37.5)	6 (37.5)
筋骨格系および結合組織障害	7 (43.8)	1 (6.3)
関節炎	1 (6.3)	1 (6.3)
背部痛	4 (25.0)	0
側腹部痛	1 (6.3)	0
四肢痛	1 (6.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (6.3)	0
筋骨格硬直	1 (6.3)	0
悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2 (12.5)	0
皮膚の肉腫	1 (6.3)	0
悪性褐色細胞腫	1 (6.3)	0

V. 治療に関する項目

神経系障害	8 (50.0)	6 (37.5)
浮動性めまい	2 (12.5)	0
起立性めまい	1 (6.3)	0
頭痛	6 (37.5)	6 (37.5)
生殖系および乳房障害	2 (12.5)	1 (6.3)
無月経	1 (6.3)	1 (6.3)
子宮出血	1 (6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8)	0
咳嗽	2 (12.5)	0
胸水	1 (6.3)	0
血管障害	2 (12.5)	2 (12.5)
高血圧	2 (12.5)	2 (12.5)

MedDRA/J ver. 23.0、SAF

本剤の投与開始から24週（又は治験の中止）までの有害事象を集計した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（全例調査）[予定]

目的	承認条件に基づく全例調査として、使用実態下における安全性を確認し、以下の事項を把握する。 ・骨髄抑制の発現状況 ・甲状腺機能低下症の発現状況
期間	調査予定期間：販売開始～承認条件解除日 [7年5カ月：2022年1月～2029年5月] 登録予定期間：販売開始～承認条件解除日 [7年5カ月：2022年1月～2029年5月] 観察期間：本剤初回投与日から最終投与日の3カ月後まで
目標症例数	70例
方法	全例登録方式

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

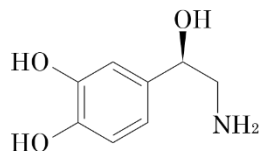
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

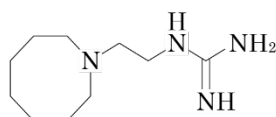
自社で実施していない試験については、各種論文から該当するデータを集約した。

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ・ノルアドレナリン（神経伝達物質）
- ・グアネチジン（交感神経遮断性降圧剤）



ノルアドレナリン

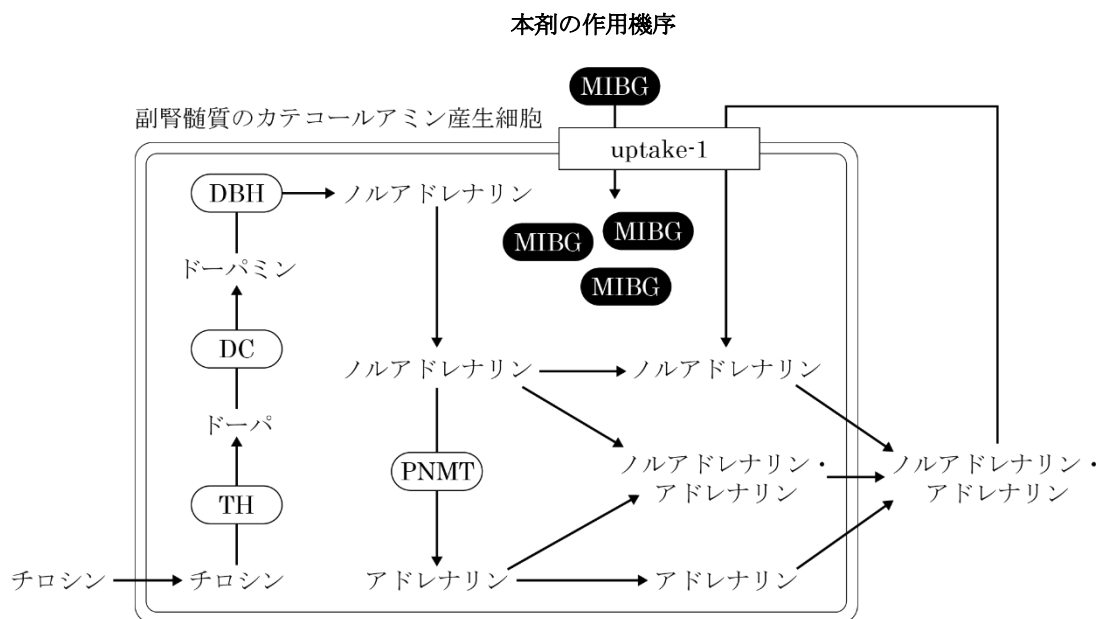


グアネチジン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

本剤は、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。



DBH: ドーパミンβ・水酸化酵素 DC: ドーパ脱炭酸酵素 TH: チロシン水酸化酵素
PNMT: フェニルエタノールアミン-N-メチルトランスフェラーゼ

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 集積機序⁶⁾

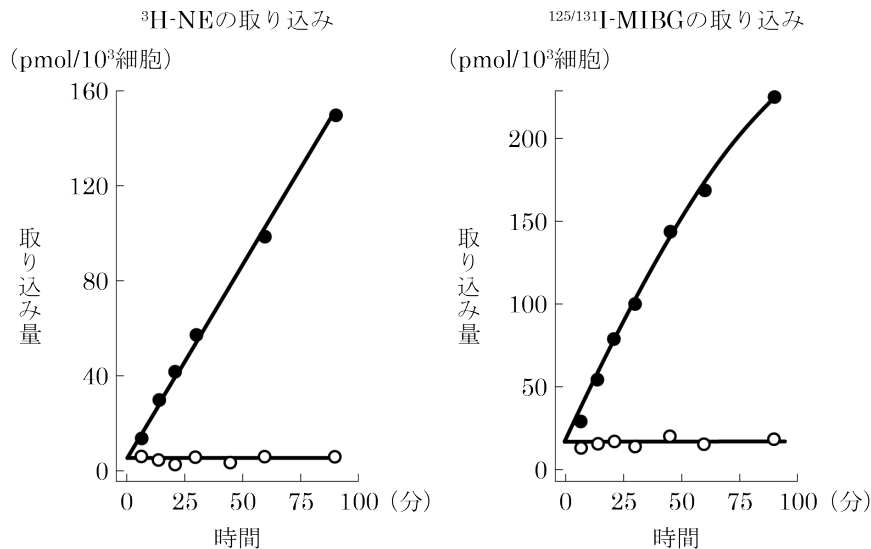
ヒト褐色細胞腫由来細胞における MIBG の集積機序を検討した (*in vitro*)。

① ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する MIBG の取り込み (*in vitro*)

¹²⁵I-MIBG 又は ¹³¹I-MIBG (^{125/131}I-MIBG) は温度依存的にヒト褐色細胞腫由来細胞に取り込まれること、その取り込み速度はノルアドレナリン (³H) (³H-NE) の取り込み速度と相関することが示された。

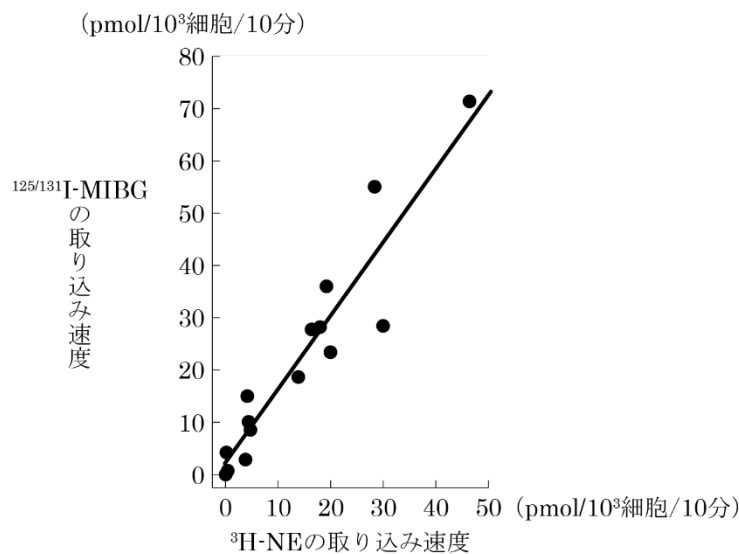
VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する ^3H -NE 又は $^{125/131}\text{I}$ -MIBG の取り込み：時間及び温度 (*in vitro*)



方法：H-KRG 液中でヒト褐色細胞腫由来細胞を 15 分間プレインキュベート後、 ^3H -NE 又は $^{125/131}\text{I}$ -MIBG [ノルアドレナリン (NE) 又は MIBG として $1.0\mu\text{mol/L}$] 含有 H-KRG 液に置き換えて、 37°C (●：n=4) 又は 0°C (○：n=2) でインキュベートした。インキュベート終了後、細胞に取り込まれた放射性物質をトリクロロ酢酸で抽出し、放射能を測定した。

ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する ^3H -NE 又は $^{125/131}\text{I}$ -MIBG の取り込み速度：相関図 (*in vitro*)



方法： ^3H -NE 又は $^{125/131}\text{I}$ -MIBG (NE 又は MIBG として $1.0\mu\text{mol/L}$) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加することで ^3H -NE 及び $^{125/131}\text{I}$ -MIBG の取り込み速度を測定した。測定には患者 15 例分のヒト褐色細胞腫由来細胞を利用した。

②MIBG の集積機序 (*in vitro*)

ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み速度パラメータ (K_m 及び V_{max}) を算出した結果、 ^3H -NE 又は $^{125/131}\text{I}$ -MIBG の添加濃度増加と共に取り込み速度が飽和する取り込み機序 (飽和機序) と、 ^3H -NE 又は $^{125/131}\text{I}$ -MIBG の添加濃度増加と共に取り込み速度が直線的に増加する取り込み機序 (非飽和機序) の 2 つの機序を利用して、 ^3H -NE 及び $^{125/131}\text{I}$ -MIBG はヒト褐色細胞腫由来細胞に取り込まれていることが示唆された。

解析ソフトを用いて飽和機序のみの解析をしたところ、15 例中 7 例の患者より得られた細胞で取り込み速度パラメータの算出が可能であり、飽和機序は高親和性、低容量の取り込みであることが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み速度パラメータ：飽和機序 (*in vitro*)

患者	$^3\text{H-NE}$		$^{125/131}\text{I-MIBG}$	
	K_m ($\mu\text{mol/L}$)	V_{max} ($\text{pmol}/10^6$ 細胞/10分)	K_m ($\mu\text{mol/L}$)	V_{max} ($\text{pmol}/10^6$ 細胞/10分)
3	1.41±0.46	76.7±8.2	0.73±0.06	90.3±2.6
6	1.04±0.07	79.9±2.3	0.90±0.07	113.4±2.8
7	1.21±0.10	77.1±2.0	0.70±0.07	68.0±2.1
9	2.80±0.26	69.9±3.4	1.44±0.15	58.9±1.4
10	0.17±0.09	5.2±0.3	0.59±0.13	18.4±0.9
13	0.71±0.14	49.0±2.1	1.28±0.25	61.5±3.4
14	—	—	1.65±0.31	95.3±4.7

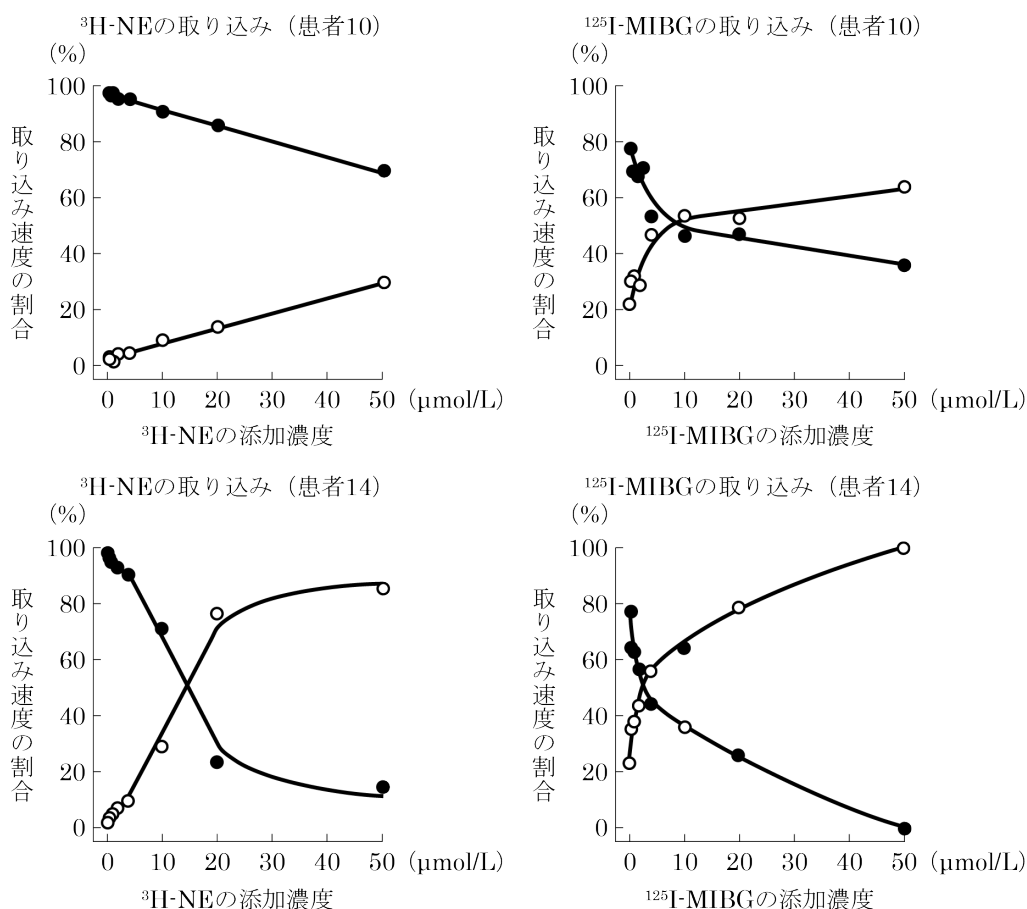
平均値±標準偏差

—：データなし

方法：ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み速度パラメータ (K_m 及び V_{max}) を算出するため、 $^3\text{H-NE}$ 又は $^{125/131}\text{I-MIBG}$ の添加濃度を 0.15~50 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で変化させた条件で取り込みを測定した。

神経終末に対する NE の能動的な再摂取機序として uptake-1 が知られており、飽和機序は uptake-1 である可能性が示唆される。Uptake-1 は Na 依存的な取り込み機序であることから、 $^3\text{H-NE}$ と $^{125}\text{I-MIBG}$ の取り込みに対する Na の影響を検討した結果、低濃度条件では、 $^3\text{H-NE}$ 及び $^{125}\text{I-MIBG}$ 共に主な取り込み機序は Na 依存的であるが、 $^3\text{H-NE}$ 及び $^{125}\text{I-MIBG}$ 添加濃度の増加に伴って Na 非依存的取り込みの割合が増加する傾向がみられた。これらの結果から、高親和性の取り込みである飽和機序は Na 依存的な取り込みであり、非飽和機序は Na 非依存的な取り込みであることが示唆された。

ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する $^3\text{H-NE}$ 及び $^{125/131}\text{I-MIBG}$ の取り込み機序：Na 依存性 (*in vitro*)



方法： $^3\text{H-NE}$ 又は $^{125}\text{I-MIBG}$ (NE 又は MIBG として 0.15~50 $\mu\text{mol/L}$) 含有 Na 非添加 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加し、Na 非依存的取り込み速度 (○) を測定した。同様に $^3\text{H-NE}$ 又は $^{125}\text{I-MIBG}$ (NE 又は MIBG として 0.15~50 $\mu\text{mol/L}$) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加し、全取り込み速度を測定した。Na 依存的取り込み速度 (●) は、全取り込み速度から Na 非

VI. 薬効薬理に関する項目

依存的取り込み速度を減ずること算出した。それぞれの図は、ヒト褐色細胞腫由来細胞（患者 10 より抽出）に対する ^3H -NE の取り込み、ヒト褐色細胞腫由来細胞（患者 10 より抽出）に対する ^{125}I -MIBG の取り込み、ヒト褐色細胞腫由来細胞（患者 14 より抽出）に対する ^3H -NE の取り込み及びヒト褐色細胞腫由来細胞（患者 14 より抽出）に対する ^{125}I -MIBG の取り込みを示す。

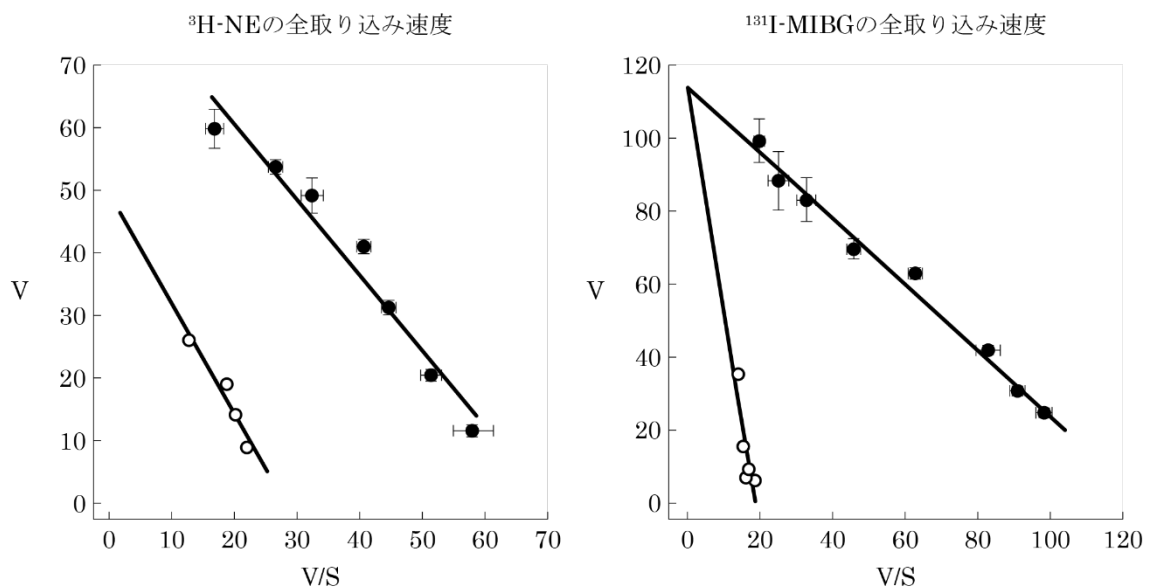
③集積機序：ヒト褐色細胞腫由来細胞による ^{131}I -MIBG の取り込みに対する NE 阻害様式 (*in vitro*)

NE と MIBG の取り込み機序を確認するため、 ^3H -NE 及び ^{131}I -MIBG に対する取り込み阻害実験を行い、Eadie-Hofstee プロットにて解析した。

その結果、 ^3H -NE の取り込みに対して MIBG は混合型阻害剤として作用し、 ^{131}I -MIBG の取り込みに対して NE は競合阻害剤として作用することが示された。

MIBG の混合型阻害作用のうち、非競合的阻害はカテコールアミン輸送たん白に対する MIBG の非特異的作用が影響しているものと考えられたことから、 ^{131}I -MIBG は NE と共通の機序でヒト褐色細胞腫由来細胞に取り込まれることが示された。

Eadie-Hofstee プロット (*in vitro*)



方法：ヒト褐色細胞腫由来細胞（患者 6 より抽出）に対する ^3H -NE (NE として $0.2\sim 3.5\mu\text{mol/L}$) の全取り込み速度を、MIBG 存在条件 (○： $1.0\mu\text{mol/L}$) 又は MIBG 非存在条件 (●： $0\mu\text{mol/L}$) で測定した時の Eadie-Hofstee プロットと、ヒト褐色細胞腫由来細胞（患者 6 より抽出）に対する ^{131}I -MIBG (MIBG として $0.25\sim 5.0\mu\text{mol/L}$) 全取り込み速度を、NE 存在条件 (○： $10\mu\text{mol/L}$) 又は NE 非存在条件 (●： $0\mu\text{mol/L}$) で測定したときの Eadie-Hofstee プロットを示す。エラーバーは標準偏差を示す。

V：取り込み速度 ($\text{pmol}/10^6$ 細胞/10分)。S：薬物濃度 ($\mu\text{mol/L}$)。

2) 抗腫瘍効果⁷⁾

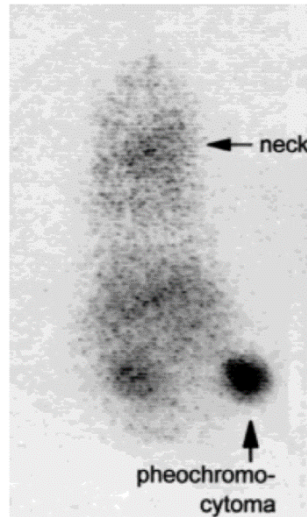
ラット褐色細胞腫由来細胞株である PC12 を用いて、 ^{131}I -MIBG 静脈内投与による抗腫瘍効果を検討した (マウス)。

①皮下移植モデルにおける体内分布 (マウス)

放射性物質は PC12 腫瘍に $0.9\%ID$ (投与放射能に対する腫瘍放射能の割合) 集積し、明瞭に腫瘍を描出した。 ^{131}I -MIBG を静脈内投与したときの放射性物質は、褐色細胞腫に高集積することが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

褐色細胞腫皮下移植モデルマウスに ^{131}I -MIBG を投与した時のイメージング (マウス)

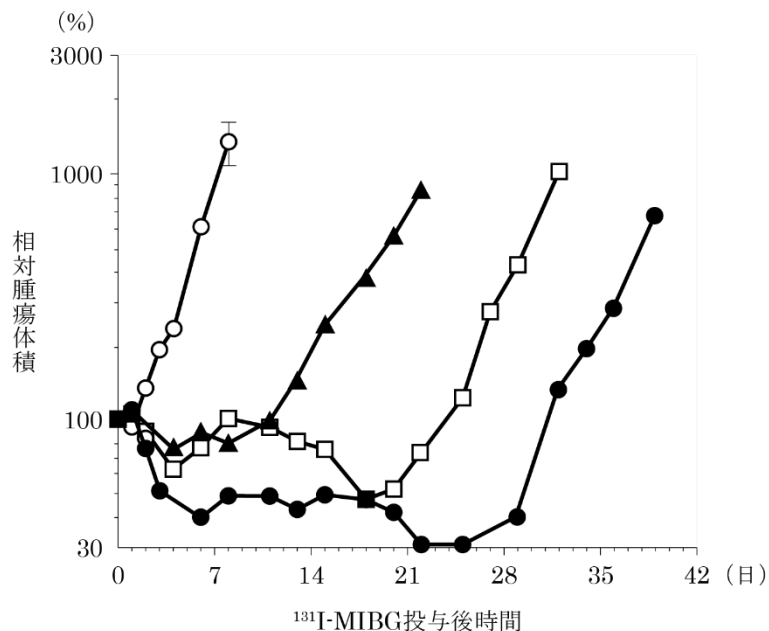


方法：PC12 を皮下移植したヌードマウスに、 ^{131}I -MIBG (比放射能 1.1~2.0GBq/mL) を 5MBq 投与し、投与後 20~24 時間における放射性物質の体内分布をガンマカメラで撮像した。ピンホールコリメータを用いて、20 分間撮像したときの背面全身プランナー像を示す。

②皮下移植モデルに対する抗腫瘍効果 (マウス)

相対腫瘍体積 (薬剤投与時の腫瘍体積を 100%) が 400%に達するまでの日数は、コントロール群と比べて ^{131}I -MIBG 投与群で有意に延長され [Student's t-test : $p < 0.04$ (11MBq 投与)、 $p < 0.01$ (24MBq 投与) 及び $p < 0.001$ (57MBq 投与)]、褐色細胞腫皮下移植モデルに対する ^{131}I -MIBG の抗腫瘍効果が示された。

褐色細胞腫皮下移植モデルに対する ^{131}I -MIBG の抗腫瘍効果 (マウス)



方法：PC12 を皮下移植したヌードマウスに ^{131}I -MIBG を 11MBq (▲ : n=4)、24MBq (□ : n=4) 及び 57MBq (● : n=4) 静脈内投与し、経時的に腫瘍体積を測定した。○はコントロール群を示し、 ^{131}I -MIBG の代わりに非放射性 MIBG を静脈内投与した (n=4)。値は平均値±標準誤差 (ただし、一部省略) を示す。 ^{131}I -MIBG 投与後、初めの一週間は毎日ヨウ化カリウムを腹腔内投与し、甲状腺に対する放射性ヨウ素の取り込みをブロックした。

③転移モデルに対する抗腫瘍効果 (マウス)

褐色細胞腫転移モデルに対して ^{131}I -MIBG の静脈内投与による生存期間の延長効果が示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

褐色細胞腫転移モデルに対する ^{131}I -MIBG の抗腫瘍効果 (マウス)

治療法	例数	生存期間の延長 ^{a)} (%)	Mann-Whitney test p 値 (vs.未治療)
未治療 (生理食塩液投与)	15	100	—
^{131}I -MIBG (25.5MBq) 静脈内投与	14	131	0.002
^{131}I -MIBG (59.1MBq) 静脈内投与	8	135	0.027
X線全身照射 (4Gy)	6	120	0.059

a) 未治療群の生存期間 (平均値) に対する割合

—: データなし。

方法: ノードマウスに PC12 を静脈内投与した褐色細胞腫転移モデルに対し、 ^{131}I -MIBG (比放射能 1.1~2.0GBq/mg) の静脈内投与 (25.5 及び 59.1MBq) 又は X線全身照射 (4Gy) による治療を PC12 投与 17 又は 18 日後に行い、生存期間を未治療群と比較した。

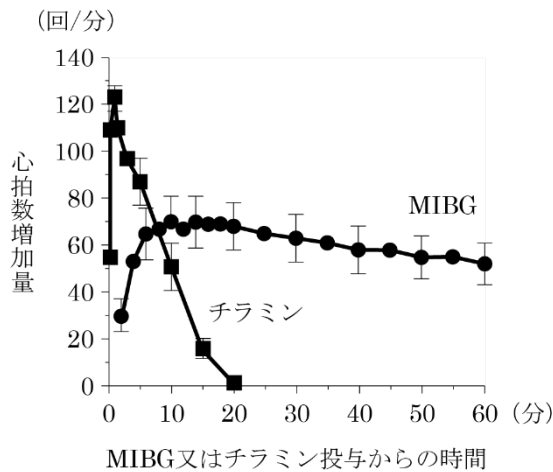
(3) 作用発現時間・持続時間⁸⁾

ウサギより作製した摘出灌流心を用いて MIBG の交感神経作動作用を確認した (*in vitro*)。

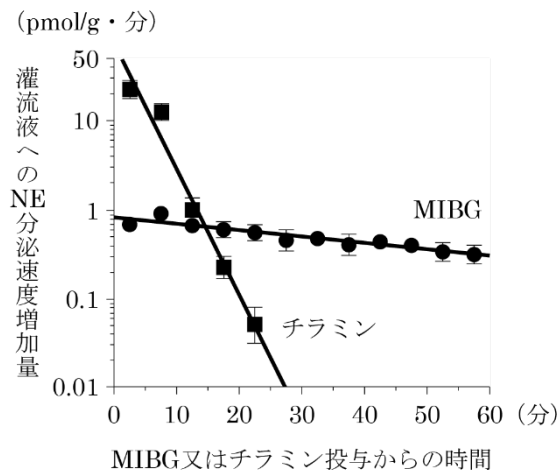
MIBG の作用持続時間は、モノアミン酸化酵素 (MAO) による代謝反応性を反映して下図のとおりであった。

MIBG 及びチラミンの交感神経作動作用持続時間 (*in vitro*)

(A)



(B)



方法: 改変タイロド液を 37°C、26mL/分で灌流させたウサギ摘出心に対し、MIBG 又はチラミンを 10 μmol 作用させた時の心拍数増加量 (A) 又は灌流液への NE 分泌速度増加量 (B) の経時変化を示す。値は平均値 \pm 標準誤差を示す (各 n=8)。薬剤負荷前における心拍数は 165 \pm 7bpm (n=16)、灌流液への NE 分泌速度は 0.36 \pm 0.07pmol/g/分 (n=16) を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

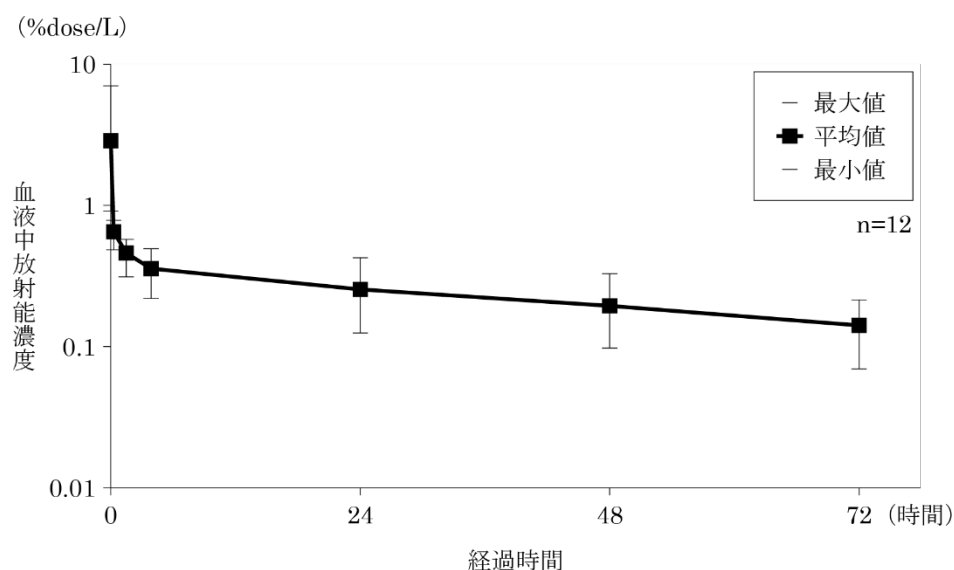
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{5,9)}

本剤の血液中放射能濃度の推移について、診断用 MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験データにより推測した。日本人の褐色細胞腫患者 12 例（疑診例 8 例を含む）を対象に 18.5MBq の ¹³¹I-MIBG を単回静脈内投与した際の血液中放射能濃度の推移及び薬物動態パラメータを検討した。結果は下記のとおりであった。

¹³¹I-MIBG の血液中放射能濃度の推移



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} [*] (h)	MRT (h)
2.85	30	58	78

平均値

*消失期における t_{1/2}

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス^{5,9)}

3.4L/h*

*診断用 MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験において、日本人の褐色細胞腫患者 12 例（疑診例 8 例を含む）を対象に 18.5MBq の ¹³¹I-MIBG を単回静脈内投与した際の平均値。

(5) 分布容積^{5,9)}

261L*

*診断用 MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験において、日本人の褐色細胞腫患者 12 例（疑診例 8 例を含む）を対象に 18.5MBq の ¹³¹I-MIBG を単回静脈内投与した際の平均値。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ホピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

本剤は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは 100%である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性¹⁰⁻¹²⁾

妊娠前及び妊娠中の雌性ラットにグアネチジン（10 又は 25mg/kg/day）を 2 週間投与した結果、催奇形性（ただし、10 週齢までに催奇形性の影響はほとんど消失した）が観察された。また、高用量のグアネチジンを反復投与した結果、¹³¹I-MIBG はグアネチジン類似の放射性ヨウ素標識化合物として見出されていることから、本剤もグアネチジンと同様に胎盤を通過する可能性は否定できない。なお、¹³¹I-MIBG の主要放射性代謝物の一つである遊離ヨウ素 131 については、容易に胎盤を通過する。

(3) 乳汁への移行性¹³⁾

褐色細胞腫が疑われる患者（帝王切開による出産後 5 日）に ¹³¹I-MIBG を 9.8MBq 投与した結果、126 時間までに投与した放射性物質のおよそ 0.03%が乳汁中に排泄された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

吸収線量

健康成人に ¹³¹I-MIBG 1MBq を投与したときの各組織における吸収線量^{x1)}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。

VII. 薬物動態に関する項目

各組織における吸収線量（健康成人、外国人データ）

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	膵臓	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

血球移行性¹⁴⁾

褐色細胞腫患者 3 例に ^{123}I -MIBG 0.19~0.20GBq を単回静脈内投与して血球移行性を測定した結果、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（平均値±標準偏差）は、それぞれ 46.6 ± 25.7%、28.0 ± 2.8% 及び 20.5% であった（外国人データ）。

(6) 血漿蛋白結合率¹⁵⁾

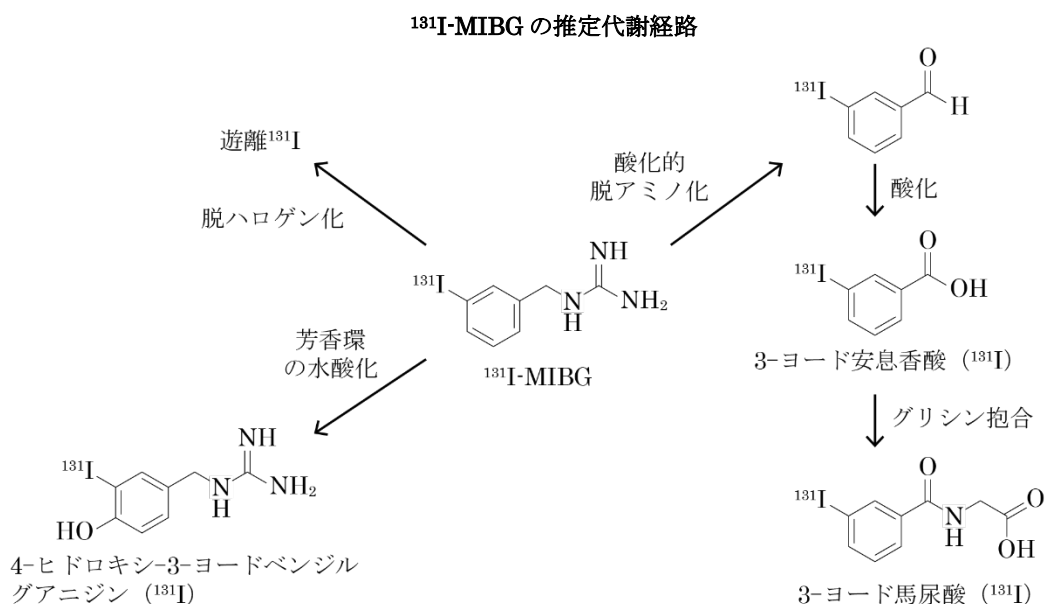
ヒト血漿（190 μL ）に最大 3.7kBq（10 μL ）の ^{123}I -MIBG（比放射能：最大 0.31GBq/ μmol ）を添加し（MIBG として 0.060 $\mu\text{mol/L}$ ）、37 $^{\circ}\text{C}$ で 0.5 時間インキュベートした後、限外ろ過することで蛋白非結合形分率を測定した結果、 ^{123}I -MIBG のヒト血漿蛋白非結合形分率（平均値±標準偏差）は 12.4 ± 0.5% であった（*in vitro*）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁶⁻¹⁷⁾

本剤は主に未変化体のまま尿中に排泄されると考えられる。また、本剤の主要な放射性代謝物としては、遊離 ^{131}I 、3-ヨード馬尿酸 (^{131}I)、3-ヨード安息香酸 (^{131}I) 及び 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) が想定される。各代謝反応に寄与する代謝酵素は特定されていないが、酸化的又は還元的な薬物代謝反応が関与していると推察される。

検出された放射性代謝物から、 ^{131}I -MIBG の酸化的脱アミノ化によるメタヨードベンズアルデヒド (^{131}I) を経て 3-ヨード安息香酸 (^{131}I) が生成し、次いでグリシン抱合を受けた分が 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) になったと考えられることから、主要代謝臓器は腎臓と推察される。推定代謝経路及び代謝物を下図に示す。



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率¹⁸⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて MIBG の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する阻害作用を検討した結果、MIBG は CYP2D6 を阻害した ($IC_{50}=3.57\mu\text{mol/L}$) が、それ以外の分子種も含め時間依存的阻害作用はみられなかった (*in vitro*)。

また、ヒト肝細胞を用いて MIBG の CYP1A、2B6、2C9、2C19 及び 3A に対する誘導能を検討した結果、MIBG は CYP 酵素誘導作用を示さないと考えられた (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄^{5, 9, 19)}

本剤の排泄について、診断用 MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験データに海外文献のデータを補完することにより推測した。

診断用 MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験において、日本人の褐色細胞腫患者 12 例（疑診例 8 例を含む）を対象に 18.5MBq の ¹³¹I-MIBG を単回静脈内投与した結果、投与量における累積尿中排泄率 [平均値 (最小値～最大値)] は 24 時間後で 48.1 (22.3～74.3) %、48 時間後で 64.3 (32.2～95.1) %、72 時間後には 72.0 (41.1～100.0) % であった。

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結果、投与 41 時間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%] (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報²⁰⁾

ブタ腎臓由来細胞株 LLC-PK1 (P-糖蛋白質非発現) と、LLC-PK1 にヒト Multiple drug resistance 1 (MDR1) cDNA を導入し、頂端膜側に P-糖蛋白質を発現させた LLC-GA5-COL150 を用いて、P-糖蛋白質による MIBG の輸送を評価した (*in vitro*)。結果、MIBG は P-糖蛋白質で輸送されないことが示唆された。また MIBG の輸送は、頂端膜側から基底膜側への輸送と比べ、基底膜側から頂端膜側への輸送の方が速かった。

9. 透析等による除去率

該当しない

10. 特定の背景を有する患者

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)¹⁶⁾。[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。

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

本剤による核医学治療の実施においては、関連学会のガイドライン等に従い、適切な施設及び医師の下で、適切な患者へ投与される必要がある。また、患者又はその家族から、本剤の有効性及び危険性について十分理解が得られた後に投与する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由

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]

（解説）

2.1 本剤の成分で過敏症を起こした患者では、本剤の再投与により再び過敏症を起こす危険性があるため設定した。

2.2 胎児への被曝を避けるため設定した。なお、本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

本剤による骨髄に対する急性毒性として血液毒性が認められているため、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

本剤は主に腎臓から排泄される。また、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ため記載した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

本剤投与による放射線曝露により、生殖細胞及び生殖機能への影響が懸念されるため、設定した。

なお、本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

(5) 妊婦

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]

(解説)

胎児への被曝を避けるため設定した。

なお、本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) 授乳婦

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]

(解説)

本剤の乳汁中排泄については検討されていないが、¹³¹I-MIBG 投与後に乳汁中に放射能が検出されたとの報告があることから、本剤が乳汁中に排泄される可能性があり、授乳による児への被曝を避けるため設定した。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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 ^{21,22)}	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、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 ²³⁾		
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等 ²⁴⁾		

（解説）

本剤の腫瘍への集積が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。

8. 副作用

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. 副作用」の項に共通する注意事項として記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

リンパ球数減少（81.3%）、血小板数減少（62.5%）、白血球数減少（43.8%）、好中球数減少（25.0%）等があらわれることがある。[8.参照]

（解説）

骨髄の細胞は放射線に対する感受性が高く、傷害された場合は造血機能が低下し、複数の系統の血球が減少する。国内臨床試験^{2,3)}で重篤な血液毒性は認められなかったものの、リンパ球数減少等の非重篤な血液毒性が高頻度で認められたことから、「骨髄抑制」を「重大な副作用」に設定した。

本剤投与後は定期的に血液学的検査を実施し骨髄機能を観察するほか、繰り返し投与する場合は、3～6カ月を目安に間隔をあげ、投与前には骨髄機能を確認することが重要である。

(2) その他の副作用

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

（解説）

国内第Ⅱ相臨床試験³⁾で認められた副作用及び発現頻度に基づき設定した。

ただし、「甲状腺機能低下症」は上記試験で認められなかったが、本剤から遊離した放射性ヨードは甲状腺に集積する性質があり、甲状腺の被曝により甲状腺機能低下症が発現する可能性が考えられるため、「頻度不明」として記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

本剤の品質を保証するために設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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²⁵⁾。

（解説）

15.1.1 放射線曝露により、遺伝子変異が引き起こされ、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ため、参考情報として記載した。

15.1.2 国内臨床試験^{2,3)}において造血・リンパ系組織の二次性悪性腫瘍は報告されていない。また、褐色細胞腫の自然経過での骨髄異形成症候群や白血病のリスクは不明であり、被曝や化学療法歴の有無によるリスクの増減も明らかになっていないものの、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ことから、記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁻³¹⁾

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用を評価した。中枢神経系及び呼吸系に対する作用は、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日)に基づき、一般毒性試験の結果を利用して評価を行った。

安全性薬理試験結果は下表のとおりであった。

試験項目	動物種/性別 及び動物数	投与量	結果
中枢神経系に対する作用			
一般状態及び 行動に及ぼす 影響	ICR マウス* 70M、70F	硫酸 MIBG (mg/kg) : 0、25、27、30、33、36、40 ※単回投与毒性試験 (静脈内投与)	27mg/kg 以上でけいれん等 の中枢神経系の症状が観察 された。
	Wistar ラット* 70M、70F	硫酸 MIBG (mg/kg) : 0、16、19、23、28、33、40 ※単回投与毒性試験 (静脈内投与)	23mg/kg 以上でけいれん等 の中枢神経系の症状が観察 された。
	イヌ (ビーグル) * 6M、6F	硫酸 MIBG (mg/kg) : M : 23.0、28.8、36.0 F : 15.4、19.2、24.0 ※単回投与毒性試験 (静脈内投与)	23.0mg/kg (M) 及び 15.4mg/kg (F) でけいれん 等の中枢神経系の症状が観 察された。
心血管系に対する作用			
血圧、心拍数 及び心電図に 及ぼす影響	イヌ (ビーグル) 20M、20F	MIBG (µg/kg) : 0 (生理食塩液)、30、300、1000、3000 ※単回投与試験 (静脈内、用量漸増法)	テレメトリー試験におい て、QT 間隔への影響は認め られなかった。一方、 300µg/kg 以上で用量依存的 な血圧上昇と共に、反射性 徐脈が観察された。
hERG 電流に 及ぼす影響	HEK293 細胞 (hERG 発現) * (<i>in vitro</i>)	MIBG	I _{Kr} に影響が認められ、IC ₅₀ は 93.6µmol/L であった。
呼吸系に対する作用			
呼吸機能に 及ぼす影響	イヌ (ビーグル) * 6M、6F	硫酸 MIBG (mg/kg) : M : 23.0、28.8、36.0 F : 15.4、19.2、24.0 ※単回投与毒性試験 (静脈内投与)	23.0mg/kg (M) 及び 15.4mg/kg (F) 以上で呼吸 抑制及び呼吸不整の症状が 観察された。
	イヌ (ビーグル) * 50M、50F	陰性対照 (生理食塩液) MIBG (mg/kg/日) : 0、0.22、0.66、1.085 ※反復投与毒性試験 (静脈内投与、4 週 間)	0.22 ~ 1.085mg/kg で投与 中、一過性の呼吸不整が観 察されたが許容可能と判断 された。

*Good Laboratory Practice (GLP) 適合試験。

M : 雄、F 雌

(3) その他の薬理試験⁸⁾

交感神経作動作用 (陽性変時作用) (参考情報)

被験物質に非放射性ヨウ素同位体を用いた MIBG にて、ウサギ摘出灌流心に対する MIBG の交感神経作動作用 (陽性変時作用) を検討した (*in vitro*)。また、その作用機序を確認するため、uptake-1 取り込み機構を有するヒト神経芽腫由来細胞を用いた uptake-1 特異的取り込み実験 (*in vitro*) 及びウシ副腎髄質より調製したクロム親和性顆粒の膜小胞を用いた小胞モノアミン輸送体 (VMAT) による MIBG 輸送実験 (*in vitro*) を行っ

IX. 非臨床試験に関する項目

た結果、MIBG は神経終末からのカテコールアミン遊離を介して、交感神経作用を引き起こすことが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³²⁾

マウス及びラットについて、静脈内、経口及び腹腔内投与試験を、イヌについて静脈内投与試験を実施した。なお、被験物質には硫酸 MIBG を用いた。

その結果、投与経路に特徴的と考えられる重大な症状及び所見は見られなかった。

本剤の臨床投与経路である静脈内投与の結果については、マウスでは主要な症状として中枢神経系の症状（けいれん、立毛など）が見られ、ラットでも同様に中枢神経系の症状（けいれん、脱力など）が見られた。イヌでは主要な症状及び異常所見として中枢神経系の症状（脱力、昏睡、起立不能、けいれん、流涎、体温低下、嘔吐など）、心血管系の症状（心拍数の異常、口腔粘膜蒼白）及び呼吸系の症状（呼吸抑制、呼吸不整、肺の縮小、肺のうっ血像など）が見られた。しかしながら、いずれの症状も投与直後に発生し、その後生存例では回復傾向が見られると共に観察期間終了後の剖検で異常は認められなかった。

マウス及びラットの静脈内投与における最大非致死量は、本剤の最大臨床用量と比較して 15 倍及び 22 倍に相当する。また、イヌでは 90 倍（雄）及び 60 倍（雌）に相当する。

動物種/性別及び一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	硫酸 MIBG の投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ICR マウス 10M、10F	静脈内 (生理食塩液)	0、25、27、30、33、36、40	25	27
ICR マウス 10M、10F	強制経口 (0.5%CMC 溶液)	0、210、284、384、519、 700、945	210	284
ICR マウス 10M、10F	腹腔内 (生理食塩液)	0、30、41、55、74、100、135	41	55
Wistar ラット 10M、10F	静脈内 (生理食塩液)	0、16、19、23、28、33、40	19	23
Wistar ラット 10M、10F	強制経口 (0.5%CMC 溶液)	0、284、384、519、700、 945、1276	384	519
Wistar ラット 10M、10F	腹腔内 (生理食塩液)	0、28、39、55、77、107、150	39	55
イヌ（ビーグル） 2M、2F	静脈内 (生理食塩液)	M : 23.0、28.8、36.0 F : 15.4、19.2、24.0	M : 23.0 F : 15.4	M : 28.8 F : 19.2

M : 雄、F 雌

(2) 反復投与毒性試験³³⁾

イヌの 4 週間反復投与毒性試験を実施した。投与方法、投与期間、投与量、無毒性量は下表のとおりであった。なお、被験物質として MIBG を用いた。

イヌの 4 週間反復投与毒性試験において死亡例は見られなかった。MIBG の投与中に一過性の呼吸不整と心拍数の異常が見られたものの、おおむね投与時のみ発現する一過性の所見であることから、有害ではないと判断された。これ以外に MIBG に起因する所見は見られていないことから、無毒性量は最高用量の 1.085mg/kg と判断された。

動物種/性別及び一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg)	結果
イヌ（ビーグル） 主試験群：7M、7F 回復性試験群： 3M、3F	静脈内 (生理食塩液)	29 日間 (4 週間)	陰性対照 (生理食塩液) MIBG : 0、0.22、 0.66、1.085	1.085	全ての MIBG 投与群 (0.22~1.085mg/kg/日) で、投与中、一過性の呼 吸不整と心拍数の異常が 見られた。

M : 雄、F 雌

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験³⁴⁾

単独での試験は実施せず、反復投与毒性試験（イヌ）において投与部位の異常の有無を確認した。投与部位に MIBG に起因した異常は確認されなかった。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性³⁵⁾

SD ラットを対象にラット T 細胞依存性抗体産生試験を実施した。MIBG を 0.65、1.95、及び 4.5mg/kg の用量で 1 日 1 回、12 日間静脈内投与し、陰性対照として生理食塩液群及び溶媒群、陽性対照として 25mg/kg シクロホスファミド群を設定した。解剖日の 4 日前にヒツジ赤血球（SRBC）を静脈内投与して免疫を行い、解剖日に採取した脾細胞中の抗 SRBC 抗体産生細胞数を測定した結果、本剤の最大臨床用量の 6.2 倍に相当する MIBG を投与しても、MIBG に起因した免疫機能への影響は見られなかった。

放射性毒性⁷⁾

神経芽腫又は褐色細胞腫細胞株を移植した担癌モデルマウス（BALB/c nu/nu）に ¹³¹I-MIBG を単回静脈内投与した結果、マウス体重減少は最大で平均 7%（50～100MBq 投与後 4 日付近）であり、¹³¹I-MIBG の毒性は許容可能であった。本試験の最大用量である 100MBq は、本剤の最大臨床用量と比較して 3.3 倍に相当する。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : ライアット MIBG-I 131 静注 劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）

2. 有効期間

有効期間：検定日時から 30 時間

3. 包装状態での貯法

−15℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

作成中

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2021 年 9 月 27 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021 年 9 月 27 日

承認番号 : 30300AMX00452000

薬価基準収載年月日：薬価基準未収載

販売開始年月日 :

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

10年：2021年9月27日～2031年9月26日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：

個別医薬品コード（YJコード）：

HOT番号：

レセプト電算処理システム用コード：

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Wieland DM, et al. J Nucl Med. 1980; 21: 349-353.
- 2) 社内資料：先進医療 B [iCREK2014-10] (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.3)
- 3) 承認時評価資料：国内第 II 相臨床試験 [P-1614-21] (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) van Hulsteijn LT, et al. Clin Endocrinol (Oxf) . 2014; 80: 487-501.
- 5) 社内資料：フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) Jaques S Jr, et al. Cancer Res. 1987; 47: 3920-3928.
- 7) Rutgers M, et al. Int J Cancer. 2000; 90:312-325.
- 8) Graefe KH, et al. J Nucl Med. 1999; 40: 1342-1351.
- 9) 添付文書 (2021 年 9 月作成、第 1 版)
- 10) Evans BK, et al. J Reprod Fertil. 1979; 56: 715-724.
- 11) Wieland DM, et al. J Nucl Med. 1980; 21: 349-353.
- 12) von Zallinger C, et al. Zentralbl Veterinarmed A. 1998; 45: 581-590.
- 13) Wilkinson LE, et al. Eur J Nucl Med. 1995; 22: 1079-1080.
- 14) Shulkin BL, et al. J Nucl Med. 1986; 27: 1138-1142.
- 15) Zhang H, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 322-332.
- 16) Mangner TJ, et al. J Nucl Med. 1986; 27: 37-44.
- 17) Wafelman AR, et al. Eur J Nucl Med. 1997; 24: 544-552.
- 18) 社内資料：CYP に及ぼす影響 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 19) Rutgers M, et al. Int J Cancer. 2000; 87: 412-422.
- 20) Kiyono Y, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34: 448-452.
- 21) Khafagi FA, et al. J Nucl Med. 1989; 30: 481-489.
- 22) Apeldoorn L, et al. Neth J Med. 1995; 46: 239-243.
- 23) Nakajo M, et al. J Nucl Med. 1986; 27: 84-89.
- 24) Sisson JC, et al. J Nucl Med. 1987; 28: 1625-1636.
- 25) Gonias S, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 4162-4168.
- 26) 社内資料：マウス単回静脈内投与毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.2.1)
- 27) 社内資料：ラット単回静脈内投与毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.2.4)
- 28) 社内資料：イヌ単回静脈内投与毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.2.7)
- 29) Barrett JA, et al. Cancer Biother Radiopharm. 2010; 25: 299-308.
- 30) 社内資料：hERG 電流に及ぼす影響 (hERG 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.4.2.2)
- 31) 社内資料：イヌの呼吸機能に及ぼす影響 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.4.3.1)
- 32) 社内資料：単回投与毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.2)
- 33) 社内資料：反復投与毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.3)
- 34) 社内資料：局所刺激性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.7)
- 35) 社内資料：免疫毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 36) POLATOM. Metaiodobenzylguanidine-¹³¹I (MIBG-¹³¹I) for therapeutic use, solution for injection. 2016, September.
[<https://www.polatom.pl/wp-content/uploads/2021/06/2018.07.05.-MIBG-I-131-terapia-SPCh.pdf>]
(2021 年 9 月 27 日アクセス)
- 37) 社内資料：対象疾患に対する現在の治療方法 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.5.1.2)

2. その他の参考文献

I. 1. 開発の経緯：PPGLに関する国内外の診療ガイドライン

- i) ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020; 31: 1476-1490.
- ii) PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment. [https://www.cancer.gov/types/pheochromocytoma/hp/pheochromocytoma-treatment-pdq]
- iii) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors v.2 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf]
- iv) 日本内分泌学会 監修. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 診断と治療社, 2018.

V. 5. (4) 検証的試験：尿中カテコールアミン類の減少効果の判定規準

- v) Miller AB, et al. Cancer. 1981; 47: 207-214.
- vi) Bomanji JB, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003; 15: 193-198.
- vii) Charbonnel B, et al. Ann Endocrinol (Paris). 1988; 49: 344-347.
- viii) Gedik GK, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35: 725-733.
- ix) Mukherjee JJ, et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55: 47-60.
- x) Safford SD, et al. Surgery. 2003; 134: 956-962; discussion 962-963.

VII. 5. (5) その他の組織への移行性：各組織における吸収線量

- xi) International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 53. Ann ICRP. 1988; 18(1-4).

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況^{36,37)}

本邦における効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりであり、外国での承認状況と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。なお、海外における承認内容については、適宜、最新の添付文書を確認すること。

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

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。

海外における承認状況

治療用 ¹³¹I-MIBG として下記が販売されている。

承認国	ポーランド
承認日	2001 年 3 月 30 日
製剤名	Metaiodobenzylguanidine- ¹³¹ I (MIBG- ¹³¹ I) for therapeutic use, solution for injection
会社名	National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM
効能又は効果	MIBG シンチグラフィ陽性の褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド及び甲状腺髄様癌
用法及び用量	線量評価に基づき、個々に用量を調製する。用量及び投与間隔は、血液学的な放射性毒性及び癌腫により決定する。進行が速い腫瘍では、投与間隔を短くする。 用量を固定する場合は、3.7～11.1GBq とする。 推奨用量は小児と成人で同様である。 投与は 1.5～4 時間かけて静注する。

(2021 年 9 月現在)

2. 海外における臨床支援情報³⁶⁾

(1) 妊婦等に関する海外情報

本剤の日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、本剤と同様の有効成分を含有し、海外で承認されている製剤の添付文書とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

ポーランドの添付文書

Metaiodobenzylguanidine-¹³¹I (MIBG-¹³¹I) for therapeutic use, solution for injection (2018年7月、抜粋)

[<https://www.polatom.pl/wp-content/uploads/2021/06/2018.07.05.-MIBG-I-131-terapia-SPCh.pdf>]

4. CLINICAL PARTICULARS

4.3 Contraindications (抜粋)

Absolute contraindications:

- Established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded (see section 4.6) .
- Breast-feeding.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Iobenguane (¹³¹I) is contraindicated during established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded (see section 4.3) .

When it is necessary to administer radioactive medicinal products to women of childbearing potential, information should always be sought about pregnancy. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise.

Women receiving [¹³¹I] iodide should be advised NOT to become pregnant within at least 4 months of administration.

Breast-feeding

Before administering a radioactive medicinal product to a mother who is breastfeeding, consideration should be given as to whether the investigation could be reasonably delayed until the mother has ceased breastfeeding. Breast-feeding should be discontinued before administering iobenguane (¹³¹I) .

(2021年9月現在)

(2) 小児等に関する海外情報

本剤の日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、本剤と同様の有効成分を含有し、海外で承認されている製剤の添付文書とは異なる。

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。

ポーランドの添付文書

Metaiodobenzylguanidine-¹³¹I (MIBG-¹³¹I) for therapeutic use, solution for injection (2018年7月、抜粋)

[<https://www.polatom.pl/wp-content/uploads/2021/06/2018.07.05.-MIBG-I-131-terapia-SPCh.pdf>]

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration (抜粋)

There is two-way selection of therapeutic activity of iobenguane (¹³¹I) .

Iobenguane (¹³¹I) can be administered:

- The „fixed” therapeutic dose (usually 3.7-11.1 GBq) .

These recommended dosages are identical for children (must not be given to premature babies or neonates) and adults.

No special dosage scheme is required for the elderly patient.

4.3 Contraindications (抜粋)

Relative contraindications:

- Acute urinary incontinence.

This product contains benzyl alcohol: 10 mg/ml. Thus it must not be given to premature babies or neonates.

4.4 Special warnings and precautions for use (抜粋)

This product contains benzyl alcohol. Benzyl alcohol may cause toxic reactions and anaphylactoid reactions in infants and children up to 3 years old.

● Children treated with iobenguane (^{131}I) are at risk of developing irreversible thyroid function loss, growth retardation and hypergonadotropic hypogonadism. During follow up it is therefore recommended that special attention is paid to their endocrine status.

● The main adverse reactions in children are thrombocytopenia (isolated) or bone marrow suppression, the more so if there is tumour infiltration in bone marrow.

(2021年9月現在)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

作成中

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

2021 年 10 月改訂
12110000IS
RAT-2-001