

ライアット MIBG-I131 静注を 適正にご使用いただくために

本冊子では、ライアット MIBG-I131 静注について、特に注意していただきたい副作用や関連する使用上の注意等について解説しました。

ライアット MIBG-I131 静注の投与にあたっては、関係法令及び関連学会による「3-ヨードベンジルグアニジン（I-131）注射液を用いた治癒切除不能な PPGL に対する核医学治療の適正使用マニュアル」を随時参考にしながら、本冊子をご活用いただき、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。

放射性医薬品 褐色細胞腫・パラガングリオーマ治療薬 薬価基準収載

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ライアット MIBG-I 131 静注

Raiatt MIBG-I 131 Injection

3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）注射液（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]

製造販売元：PDRファーマ株式会社

目 次

ライアット MIBG-1131 静注について.....	2
放射性医薬品の取り扱いに係る注意.....	3
ライアット MIBG-1131 静注の治療が可能な施設基準.....	3
患者及び家族に対する指導.....	4
ライアット MIBG-1131 静注の用法・用量.....	5
<u>投与前、投与中及び投与後の注意事項</u>	
妊娠、授乳について.....	7
定期的な検査の実施.....	8
<u>特に注意していただきたい副作用</u>	
骨髄抑制.....	9
二次性悪性腫瘍.....	11
<u>その他の注意していただきたい副作用</u>	
甲状腺機能低下症.....	12
<u>特定の背景を有する患者への投与について</u>	
腎機能障害患者への投与.....	13
<u>臨床成績について</u>	
ライアット MIBG-1131 静注の臨床成績.....	14

本冊子は、2022年3月時点の添付文書情報に基づき作成しておりますので、最新の添付文書情報も併せてご確認くださいませよう、宜しくお願い申し上げます。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ 医療用医薬品情報検索ページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.pdradiopharma.com/hcw/>）をご参照ください。

ライアット MIBG-I131 静注について

褐色細胞腫・パラグングリオーマ（Pheochromocytoma・Paraganglioma：以下、PPGL）は、カテコールアミン等の生理活性物質を産生する神経内分泌腫瘍の一種であり、副腎髄質に発生したものを褐色細胞腫、副腎外の傍神経節に発生したものをパラグングリオーマといいます。PPGL は、カテコールアミンをはじめ各種の生理活性物質を分泌するため、高血圧（発作型、持続型、混合型）、動悸、頻脈、胸痛、頭痛、顔面蒼白、発汗、不安感など、多様な臨床症状を示します。代謝面では、高血糖、乳酸アシドーシス、体重減少が認められ、また、種々の誘因（ β 遮断薬、高用量デキサメタゾン、造影剤等の薬剤、食事、排尿、麻酔、腫瘍摘出）により、高血圧クリーゼを呈することもあります。加えて、心筋梗塞、不整脈、大動脈解離、腫瘍内壊死、腫瘍破裂などによりショックをきたす例や、タコツボ心筋症、高血圧性脳症、脳血管疾患による突然死、心不全などをきたす例もあります。なお、治癒切除不能な PPGL は他の悪性腫瘍と比較して臨床経過は長いとされていますが、根治は難しく、予後は不良とされています。

ライアット MIBG-I131 静注は、3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (3-iodobenzylguanidine (^{131}I):以下、 ^{131}I -MIBG) を有効成分とし、PPGL 治療を目的として開発された放射性医薬品です。 ^{131}I -MIBG は交感神経遮断性降圧剤であるグアネチジン類似の化合物 MIBG を ^{131}I で標識した化合物です。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 を特異的に取り込む性質があります。また、 ^{131}I は、半減期が約 8 日と長く、細胞傷害能力の高い β 線を放出することから、治療用途に適しています。そのため、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィにより腫瘍への集積が確認された PPGL 患者へ高用量の ^{131}I -MIBG を投与することで、集積部位の細胞を傷害し、腫瘍の増殖を抑制することが期待できます。

放射性医薬品の取り扱いに係る注意

- ライアットMIBG-I131静注は、関係法令、通知等を遵守し、適正に使用してください。なお、本剤投与患者は退出基準を満たすまで、放射線治療病室への入院が必要になります。
- その他、医療従事者の放射線安全管理上の注意点は、「3-ヨードベンジルグアニジン (I-131) 注射液を用いた治癒切除不能なPPGLに対する核医学治療の適正使用マニュアル」にも詳細が掲載されていますので、本マニュアルに従って実施してください。

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。

（ライアット MIBG-I131 添付文書より一部抜粋）

ライアット MIBG-I131 静注の治療が可能な施設基準

- 関連学会による「3-ヨードベンジルグアニジン (I-131) 注射液を用いた治癒切除不能なPPGLに対する核医学治療の適正使用マニュアル」において、施設基準が以下のとおり規定されています。

- 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り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、治癒切除不能な PPGL 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。

患者及び家族に対する指導

- ライアットMIBG-I131静注の治療にあたっては、患者さん又はその家族の方に対し、本剤が放射性医薬品であること、本剤の効果、発現する可能性のある副作用について、十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- 本剤投与後、体液（主に血液）、尿及び糞便に放射能が存在します。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、退出後3日間程度は、比較的高レベルの放射能が尿中に検出されます。「3-ヨードベンジルグアニジン (I-131) 注射液を用いた治癒切除不能なPPGLに対する核医学治療の適正使用マニュアル」で示されている注意事項を患者・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ります。
- 患者指導箋「ライアットMIBGによる治療を受ける患者さんにご家族の方へ」は、ライアットMIBG-I131静注による治療、家族など周囲の方への被曝を低減するための治療中・治療後の注意事項や副作用の症状について、まとめたものです。患者さん又はその家族の方への説明に際して、ご活用ください。



ライアット MIBG-I131 静注の用法・用量

- 投与量、投与回数は、添付文書の臨床成績の項の内容及び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してください。
- 本剤の投与前から投与後の一定期間、適当なヨード剤を服用させ、甲状腺ブロックを行ってください。
- 本剤の投与に際しては、必要に応じ、制吐剤を投与してください。

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 (^{131}I) 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]

(ライアット MIBG-I131 添付文書より一部抜粋)

<参考 1>国内臨床試験における規定

1. 甲状腺ブロックの期間

国内臨床試験において、甲状腺ブロックは以下のとおり規定しました。

甲状腺被曝を軽減するため、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/日の経口投与を行う。

2. 制吐剤の投与

国内臨床試験において、制吐剤の投与は以下のとおり規定しました。

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、本剤投与前に制吐剤（5-HT₃受容体拮抗剤）を投与する。

〈参考2〉累積投与量について

- ・本剤投与により影響を受ける可能性のある主要な臓器における放射線に対する耐容線量※（TD5/5）と成人の単位放射能あたりの¹³¹I-MIBGの吸収線量から計算した各臓器の累積投与量は下表のとおりです。このうち安全性が最も懸念される臓器である骨髄の累積投与量の上限は37GBqでした。

各臓器の耐容線量に基づく累積投与量の上限

臓器	TD5/5 (Gy)	成人の単位放射能あたりの ¹³¹ I-MIBGの吸収線量 (Gy/GBq)	累積投与量の上限 (GBq)
骨髄	2.5	0.067	37
腎臓	23	0.12	192
肝臓	30	0.83	36

TD5/5 : 5年間で5%に副作用を生ずる線量

※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[Internet]. 2016 [Available from: <https://www.jastro.or.jp/medicalpersonnel/guideline/jastro/2016.html>]

妊娠、授乳について

- 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（6 ヶ月間[※]）は、適切な避妊を行うよう指導してください。
- 本剤投与中又は投与終了後一定期間（6 ヶ月間[※]）は授乳を避けさせてください。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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]

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]

（ライアット MIBG-I131 静注添付文書より一部抜粋）

※ 3-ヨードベンジルグアニジン（I-131）注射液を用いた治癒切除不能な PPGL に対する核医学治療の適正使用マニュアル

定期的な検査の実施

- 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してください。

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]

(ライアット MIBG-I131 静注添付文書より一部抜粋)

骨髄抑制

- 骨髄抑制があらわれることがありますので、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してください。異常が認められた場合には、ライアットMIBG-I131 静注の中止等の適切な処置を行ってください。
- 患者の状態によっては、G-CSF 製剤の適切な使用や輸血などを考慮してください。また発熱などの症状が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

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]

11. 副作用

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]

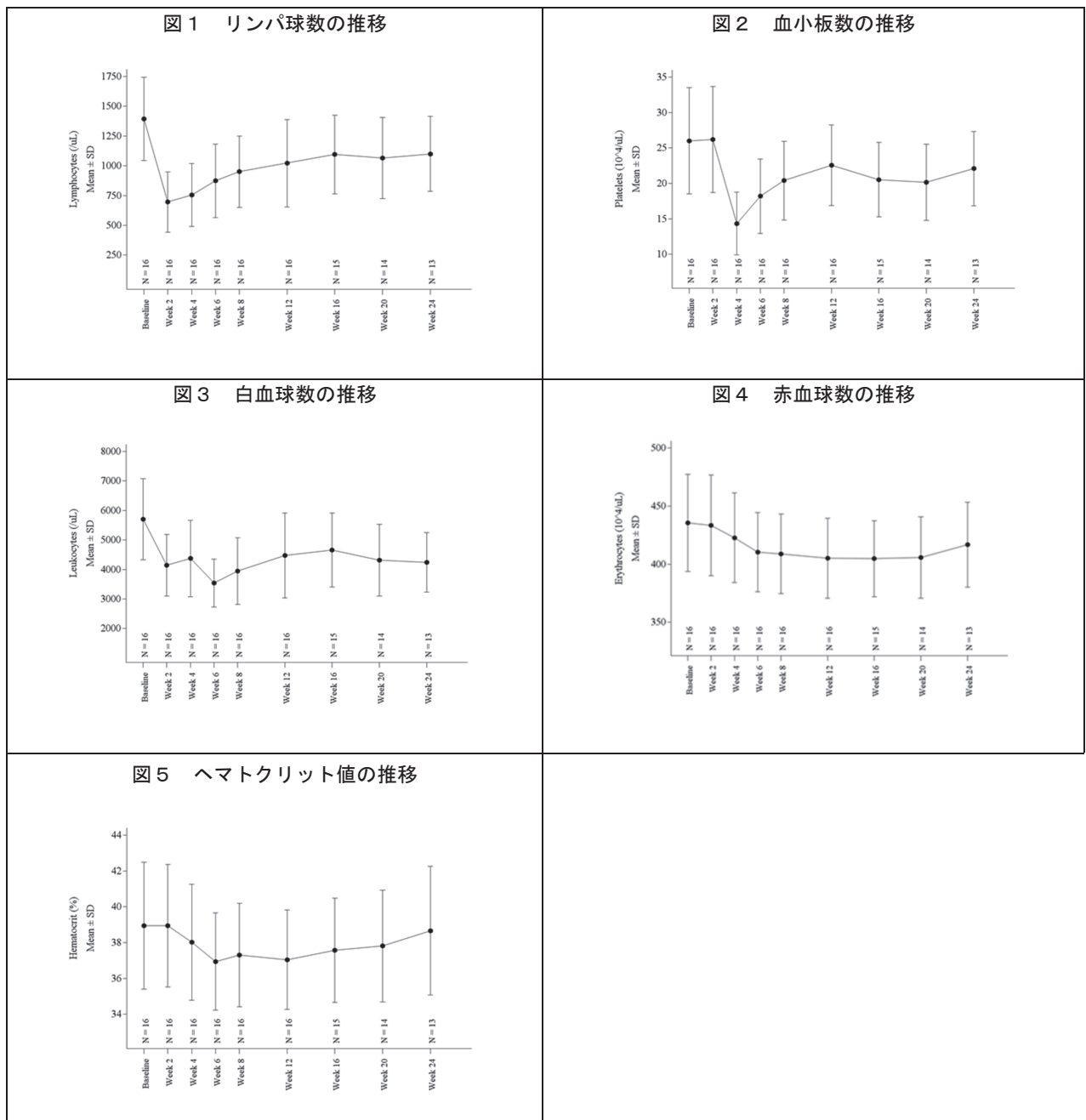
（ライアットMIBG-I131静注添付文書より一部抜粋）

- ・ 本剤は放射性医薬品であり、臓器・組織の中でも細胞分裂が盛んな造血器である骨髄は放射線感受性が高いため、放射線被曝による骨髄抑制が懸念されます。また、褐色細胞腫・パラガングリオーマの転移の好発部位は骨であるため、本剤が骨病変に集積することで骨髄の被曝が多くなるリスクも想定されます。
- ・ 国内第Ⅱ相臨床試験（16例）において、本剤との因果関係が「関連あり」と判定された骨髄抑制に関連する有害事象は、リンパ球数減少（13例、81.3%）、血小板数減少（10例、62.5%）、白血球数減少（7例、43.8%）、好中球数減少（4例、25.0%）でした。このうち、重症度[※]がGrade 3以上と判定されたのは、リンパ球数減少（Grade 3が5例、31.3%）でした。また、血液学的検査項目のうち、リンパ球数、血小板数、白血球数、赤血球数及びヘマトクリット値について、本剤投与後に施設基準値を下回る症例が散見されました。
※有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に準じて5段階（Grade 1～5）で判定
- ・ 先進医療 B 臨床研究（20例）において、全コース（複数回投与を含む）で認められた因果関係が否定できないあるいは不明と判断された骨髄抑制に関連する有害事象は、血小板数減少（15例、75.0%）、リンパ球数減少（13例、65.0%）、白血球数減少（10例、50.0%）、貧血（9例、45.0%）、好中球数減少（8例、40.0%）でした。このうち、重症度[※]でGrade 3以上と判定されたのは、リンパ球数減少（Grade 3が10例、50.0%）、白血球数減少（Grade 3が4例、20.0%）、血小板数減少及び好中球数減少（Grade 3が各1例、33.3%）でした。
※有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて5段階（Grade 1～5）で判定

・ 海外において、¹³¹I-MIBG による核医学治療後に重篤又は Grade 3 以上の骨髄抑制が発現したとの報告があります。

- 1) Mukherjee JJ, et al: Clin Endocrinol (Oxf) . 2001;55:47-60
- 2) Gedik GK, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:725-733
- 3) Loh KC, et al: J Endocrinol Invest. 1997;20:648-658

<参考> 国内第Ⅱ相臨床試験における各血液学的検査項目の推移



二次性悪性腫瘍

- 海外において、放射線曝露により骨髄中の造血幹細胞が遺伝子異常をきたし、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病が発生したとの報告があります。
- 本剤による核医学治療において、二次性悪性腫瘍の発現は限定的ですが、核医学治療後の晩期の有害事象として想定されることから、本剤投与後も患者の状態を十分に観察してください。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 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¹⁾。

1) Gonias S, et al: J Clin Oncol. 2009;27:4162-4168

(ライアットMIBG-I131静注添付文書より一部抜粋)

- ・ 核医学治療後の晩期の有害事象として造血・リンパ組織系の二次性悪性腫瘍のリスクが想定されます。
 - ・ 国内第Ⅱ相臨床試験（16例）及び先進医療B臨床研究（20例）において、試験治療終了又は中止後24週まで有害事象を収集しましたが、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はありませんでした。
 - ・ 海外において¹³¹I-MIBGによる核医学治療後に二次性悪性腫瘍が発現したという報告がありますが、本剤の投与量よりも高用量の場合であり、頻度は不明です。
-

甲状腺機能低下症

- 本剤投与後、甲状腺機能低下症があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、患者の状態により、一時的にレボチロキシンの投与を考慮するなど適切な処置を行ってください。

11. 副作用

11.2 その他の副作用（頻度不明）

甲状腺機能低下症

（ライアットMIBG-I131静注添付文書より一部抜粋）

- ・ 本剤投与後、遊離した¹³¹Iが甲状腺に集積し、甲状腺の被曝線量が増大することにより甲状腺機能低下症が発現する可能性があります。
- ・ 国内第Ⅱ相臨床試験（16名）及び先進医療B臨床研究（20名）において、試験治療終了又は中止後24週まで有害事象を収集しましたが、甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現はありませんでした。
- ・ 海外において、甲状腺ブロックの目的でヨード剤を服用した場合でも¹³¹I-MIBG投与後10.7～20.0%の患者に甲状腺機能低下症が発現したとの報告があります。なお、本剤の投与量よりも高用量又は投与量不明の場合であり、頻度は不明です。
 - 1) Shapiro B, et al: J Nucl Biol Med. 1991;35:269-276
 - 2) Rutherford MA, et al: QJM. 2015;108:361-368
 - 3) Shilkrot M, et al: Am J Clin Oncol. 2010;33:79-82

腎機能障害患者への投与

- 腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、腎機能障害患者に対する使用経験は限定的です。

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]

(ライアットMIBG-I131静注添付文書より一部抜粋)

- ・国内第Ⅱ相臨床試験では、推定糸球体濾過量（eGFR） $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{mm}^2$ の患者は除外されており、重度の腎機能障害患者に対する本剤の使用経験はありません。
- ・本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害患者では腎臓の被曝が増大し、腎機能障害が悪化する可能性があります。

<参考1>国内第Ⅱ相臨床試験における腎機能障害の程度別の有害事象発現状況

	ベースラインのeGFR値に基づくGrade*				
	Grade 0 n=11	Grade 1 n=0	Grade 2 n=5	Grade 3 n=0	Grade 4 n=0
全有害事象	11 (100)	-	5 (100)	-	-
Grade 3 以上の有害事象	4 (36.4)	-	2 (40.0)	-	-
死亡に至った有害事象	1 (9.1)	-	0	-	-
重篤な有害事象	1 (9.1)	-	0	-	-
投与中断に至った有害事象	0	-	0	-	-

- : 該当せず

*Grade はNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる

<参考2>腎機能の低下が本剤のPKに影響を及ぼす可能性についての検討結果

16. 薬物動態

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 ^{131}I -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¹⁾。[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（ ^{131}I ）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。

1) Mangner TJ, et al : J Nucl Med. 1986 ; 27 : 37-44

(ライアットMIBG-I131静注添付文書より一部抜粋)

ライアット MIBG-I131 静注の臨床成績

- 本剤の臨床成績の内容は以下のとおりです。適応患者の選択等にご活用ください。

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・パラグングリオーマ (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。

(ライアットMIBG-I131静注添付文書より一部抜粋)



2022年11月改訂

RAT-2-004