1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

20XX 年●月作成（第 1 版）
貯法：-15℃以下で保存
有効期間：検定日時から 30 時間

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
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（^{131}I）注射液
処方箋医薬品[注)]

ライアット MIBG-I131 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（^{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］

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	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		
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等		

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[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

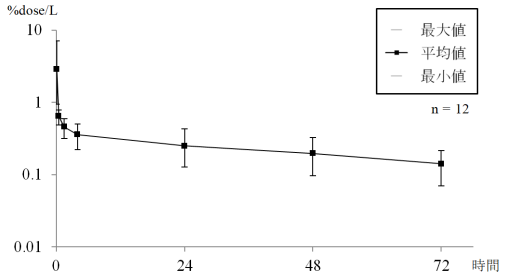
日本人の褐色細胞腫患者 12 例(疑診例 8 例を含む)に ^{131}I-MIBG 18.5MBq を単回静脈内投与※したときの血液中放射能濃度推移及び放射能の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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 $t_{1/2}$

図 ^{131}I-MIBG の血液中放射能濃度推移



16.3 分布

16.3.1 吸収線量

成人に ^{131}I-MIBG 1MBq を投与したときの各組織における吸収線量[2)]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	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	

16.3.2 血漿タンパク結合

^{123}I-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*）[3)]。

16.3.3 血球移行性

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）[4)]。

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 ^{131}I-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。[9.2 参照]

神経芽腫患者 3 例に ^{131}I-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（^{131}I）及び遊離 ^{131}I 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

（^{131}I）及び遊離 ^{131}I の合計で 10%）との報告がある（外国人データ）[5]。

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）[6]。[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。

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）^{123}I-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 ^{131}I 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-HT_3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）の場合に奏功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（^{131}I）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、^{131}I 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

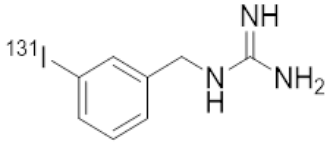
19.1 3-ヨードベンジルグアニジン（^{131}Ⅰ）

一般名：3-ヨードベンジルグアニジン（^{131}Ⅰ）（3-Iodobenzylguanidine（^{131}I））（JAN）

分子式：$C_8H_{10}{}^{131}IN_3$

分子量：279.09

化学構造式：



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：606 keV（89.5%）

・主なγ線エネルギー：365 keV（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。

22. 包装

5.0mL［1 バイアル］

23. 主要文献

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

2) The International Commission on Radiological Protection : ICRP Publication 53, Ann ICRP. 1988 ; 18 : 331

3) Zhang H, et al : Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 ; 41 : 322-332

4) Shulkin BL, et al : J Nucl Med. 1986 ; 27 : 1138-1142

5) Rutgers M, et al : Int J Cancer. 2000 ; 87 : 412-422

6) 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

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

目次

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠 2
1.8.2.1 効能・効果及びその設定理由 2
1.8.2.1.1 効能・効果 2
1.8.2.1.2 設定理由 2
1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠 3
1.8.2.2.1 用法・用量 3
1.8.2.2.2 設定理由 3
1.8.2.2.2.1 忍容性 3
1.8.2.2.2.2 有効性及び安全性 3

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.2.1.1 効能・効果

(申請時)
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

1.8.2.1.2 設定理由

褐色細胞腫・パラガングリオーマ (Pheochromocytoma・Paraganglioma：以下，PPGL) に対する治療の第一選択は外科的切除である。一方，転移を有する悪性例，初発時に原発巣の高度な局所進展を有するために手術不能な例や，手術後に局所再発を来した例など外科的切除による治癒が困難な PPGL (いわゆる，難治性 PPGL) に対する治療として，3-ヨードベンジルグアニジン (以下, MIBG) シンチグラフィ陽性例では 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下，^{131}I-MIBG) による核医学治療を検討することが推奨されている [1-4]。ライアット MIBG-I 131 静注 (以下，本剤) は，MIBG シンチグラフィで集積が認められる PPGL 患者の腫瘍病巣に対し，有効成分である ^{131}I-MIBG が特異的に集積しβ線による抗腫瘍効果を発揮すると考えられることから，MIBG シンチグラフィ陽性の難治性 PPGL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験を実施した。

難治性 PPGL は根治が極めて困難であることから，治療目標は高カテコールアミン血症の是正とされている [5]。本剤は，MIBG シンチグラフィ陽性の PPGL に対し，集積部位への細胞傷害に基づく抗腫瘍効果により，過剰なカテコールアミン分泌を減少させると考えられることから，国内第 II 相臨床試験の主要評価項目は尿中カテコールアミン類の奏効率とした。その結果，尿中カテコールアミン類の奏効率は 23.5% (90%CI : 8.5, 46.1) であり，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，奏効率は有意に高かった (p = 0.009)。RECIST 規準 (version 1.1) による客観的奏効率 (ORR) は 5.9% (90%CI : 0.3, 25.0) (中央判定) であり，標的病変の腫瘍径和は，データの得られた 14 名中 10 名 (中央判定) で減少が認められた。また，尿中カテコールアミン類と腫瘍径和の変動には正の相関が示された。これらの結果から，尿中カテコールアミン類の減少は，本剤による腫瘍の縮小によってもたらされたと考えた。

国内第 II 相臨床試験に先立って実施された先進医療 B の臨床研究 (以下, 先進医療 B) では，MIBG シンチグラフィ陽性の難治性 PPGL 患者を対象に治療用 ^{131}I-MIBG 製剤 (以下，治療用 ^{131}I-MIBG)[a]が投与された結果，RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は 10.0% (95%CI : 1.2, 31.7) であった。

^{131}I-MIBG による核医学治療は国内外で長年にわたる臨床経験があることから，その臨床使用実態を調査した。その結果，当該治療は多くの難治性 PPGL 患者で実施されており，カテコールアミンの減少効果，腫瘍縮小効果などの有効性が得られていた【2.5.4.4 参照】。

なお，国内第 II 相臨床試験の計画当時，パラガングリオーマは褐色細胞腫に含まれるという分類が一般的であり，国内第 II 相臨床試験の対象を「難治性の褐色細胞腫 (パラガン

[a] 欧州で既承認のPOLATOM社製製剤。本剤は当該製剤と同等品質である。

グリオーマを含む)」と表記したが，その後，2017 年の WHO 分類[6]では，「副腎髄質及び副腎外のパラガングリオーマ」の項にて，褐色細胞腫は副腎髄質の交感神経性のパラガングリオーマであると定義された。また，近年の研究報告では褐色細胞腫とパラガングリオーマを同様の疾患としてとらえ，「Pheochromocytoma and Paraganglioma (PPGL)」と表現されていることから[7]，褐色細胞腫・パラガングリオーマと併記することが妥当と考えた。

以上より，本剤の難治性 PPGL に対する有効性が示されたことから，効能・効果を「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」と設定し申請した。

なお，審査の結果，治療対象患者を明示するため，「難治性 PPGL」を同じ対象患者を示す「治癒切除不能な PPGL」と表記することとし，効能・効果を「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」に変更した。

1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量

(申請時)
通常，成人には本品 7.4 GBq を約 1 時間かけて静注する。最小投与量は，5.55 GBq とする。

1.8.2.2.2 設定理由

1.8.2.2.2.1 忍容性

先進医療 B では，忍容性評価を目的とし，国内第 II 相臨床試験と同じ用量である 1 回あたり 7.4 GBq (^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設においては，5.55 GBq) の治療用 ^{131}I-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 ^{131}I-MIBG が投与された 20 名全員に DLT の発現は認められなかった。本剤は，先進医療 B で用いられた治療用 ^{131}I-MIBG と同等品質であることから【2.3.P.2 参照】，本剤の本用量での忍容性が確認されたと考えた。

1.8.2.2.2.2 有効性及び安全性

国内第 II 相臨床試験では，申請する用法・用量である 7.4 GBq (^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設においては，5.55 GBq) 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 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被験者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【2.7.3.5 参照】。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 B では，治療用 ^{131}I-MIBG の 1 回あたりの投与量として 7.4 GBq (^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設においては，5.55 GBq) を 1 コースとして，被験者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，被験者の骨髄機能，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。

国内外の公表文献を調査した結果，^{131}I-MIBG の 1 回あたりの投与量が，本剤の申請する用法・用量に近い 3.7～10 GBq 程度で，繰り返し投与が行われており，その投与回数は 3

回程度，投与間隔は概ね 3 ヶ月以上，累積投与量は約 20～40 GBq のケースが多く報告されていた。繰り返し投与の投与間隔，投与回数などは，治療後の MIBG シンチグラフィの集積，副作用の状況，臨床症状及び臨床検査データなどから設定されており [8-11]，患者ごとに異なっていた。また，1 回あたり概ね 5.55～7.4 GBq (申請用量) の ^{131}I-MIBG が繰り返し投与された公表文献 [12-14]の結果から，申請する用法・用量で本剤を繰り返し投与した際には，カテコールアミンの減少が 40%～50%程度，腫瘍縮小効果 (CR+PR) が概ね 30%の PPGL 患者で得られると推測された。国内における個人輸入等での ^{131}I-MIBG の使用実態を調査した結果では，1 回あたりの投与量を 7.79±1.85 GBq，投与回数を 2.8±1.1 回，投与間隔 3 ヶ月以上で繰り返し投与した場合に ORR は 26.7% (95%CI : 14.6, 41.9)，尿中カテコールアミン類 (基準値上限 3 倍以上) の奏効率 (CR+PR) は 22.2% (95%CI: 11.2, 37.1) であった。また，1 回あたりの投与量を 5.55±0.00 GBq，投与回数を 3.8±1.8 回，投与間隔 3 ヶ月以上で繰り返し投与した場合に ORR は 10.5% (95%CI: 1.3, 33.1)，尿中カテコールアミン類 (基準値上限 3 倍以上) の奏効率 (CR+PR) は 36.8% (95%CI: 16.3, 61.6) であった。いずれの投与量においても，上記の文献報告と有効性に明らかな差はなかった。これらの結果から，難治性 PPGL に対し F-1614 を繰り返し投与することで，より高い有効性が期待できると考えた【2.5.4.4 参照】。

国内第 II 相臨床試験の結果から，申請する用法・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 B 及び国内外の公表文献から，申請する用法・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，国内外の公表文献の結果から，1 回あたりの投与量として，7.4 GBq (最小投与量は 5.55 GBq) を少なくとも 3 ヶ月以上の間隔をあけて，約 20～40 GBq 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【2.5.5.6 参照】。

これらを踏まえ，本剤の用法・用量を「通常，成人には本品 7.4 GBq を約 1 時間かけて静注する。最小投与量は，5.55 GBq とする。」と設定し申請した。

なお，審査の結果，「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 5.55～7.4 GBq を 1 時間かけて点滴静注する。」へと表記を変更した。

1. 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会, editor. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ　診療ガイドライン 2018. 東京: 診断と治療社; 2018.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors v.2 2020 [monograph on the Internet] USA: National Comprehensive Cancer Network; 2020 [cited 2020 July]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
3. Fassnacht M AG, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1476-90.
4. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment

[monograph on the Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2020 [updated 2020 Oct 16; cited 2020 Nov]. Available from: https://www.cancer.gov/types/pheochromocytoma/hp/pheochromocytoma-treatment-pdq.

5. 褐色細胞腫・傍神経節細胞腫 (パラガングリオーマ). In: 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会, editor. 副腎腫瘍取扱い規約　第3版. 東京: 金原出版株式会社; 2015. p. 61-73.
6. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th Edition ed. Lyon2017.
7. Hamidi O, Young WF, Jr., Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(9):3296-305.
8. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. ^{131}I-MIBG therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(4):725-33.
9. Castellani MR, Chiti A, Seregni E, Bombardieri E. Role of ^{131}I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. Q J Nucl Med. 2000;44(1):77-87.
10. Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose ^{131}I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. Cancer. 2003;98(2):239-48.
11. Troncone L, Rufini V. Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. Q J Nucl Med. 1999;43(4):344-55.
12. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience. American journal of clinical oncology. 2010;33(1):79-82.
13. Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C, Aliberti GL, Maccauro M, Seregni E, et al. ^{131}I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010;54(1):100-13.
14. Yoshinaga K, Abe T, Okamoto S, Uchiyama Y, Manabe O, Ito YM, et al. Effects of Repeated ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine Radiotherapy on Tumor Size and Tumor Metabolic Activities in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2020:Oct 16:jnumed.120.250803.

1.8.3 「使用上の注意 (案)」及びその設定理由

使用上の注意(案)	設定根拠
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。	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。 これらについて，他の治療用放射性医薬品の添付文書の記載を参考に記載した。
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	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 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]	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。
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]	国内第Ⅱ相臨床試験 (P-1614-21 試験) 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。
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]	国内第Ⅱ相臨床試験 (P-1614-21 試験) 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]	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。

使用上の注意(案)	設定根拠
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]	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。
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]	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。
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]	本剤投与による放射線曝露により，生殖細胞への影響等が懸念されるため，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。
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]	本剤投与による放射線曝露により，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。
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]	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。
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]	本剤の乳汁中排泄については検討されていないが，^{131}I-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。
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。	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意(案)</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>ラベタロール塩酸塩
レセルピン
三環系抗うつ剤
イミプラミン塩酸塩等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>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ことから「併用注意」に設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>「11. 副作用」の項に共通する注意事項として記載した。</td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>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]</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用</td><td></td></tr>
<tr><td><table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心 (68.8%)，食欲減退，便秘，唾液腺炎</td><td>嘔吐，口内炎，消化不良，唾液腺痛，腹部不快感</td><td>－</td></tr><tr><td>循環器</td><td>高血圧，BNP 増加</td><td>左室機能不全，動悸</td><td>－</td></tr><tr><td>その他</td><td>頭痛，倦怠感</td><td>関節炎，血中ビリルビン増加，疼痛，月経障害</td><td>甲状腺機能低下症</td></tr></table></td><td>国内第 II 相臨床試験（P-1614-21 試験）で認められた副作用及び発現頻度に基づき設定した。「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。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>14.1 薬剤調製時の注意</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の品質を保証するために設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意(案)	設定根拠
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]	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 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。	国内臨床試験において造血・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。