

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

第 1 版

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本核医学技術学会

日本内分泌学会

日本放射線腫瘍学会



## 背景

3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) (以下、 $^{131}\text{I}$ -MIBG という) は、1980 年に米国ミシガン大学の Wieland らが交感神経遮断性降圧剤であるグアニチジン類似の放射性ヨウ素標識化合物として見出した化合物で、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。この度、 $^{131}\text{I}$ -MIBG を有効成分とするベータ線放出放射性医薬品 (以下、本剤という) が国内で開発され、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 (PPGL: Pheochromocytoma・Paraganglioma) 患者を対象とした核医学治療に使用されることとなった。本剤の使用に当たっては、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等を遵守すること、また、製剤的及び臨床的特徴を理解した上で放射性同位元素としての取扱いに留意することが重要である。このため、本マニュアルは、放射性同位元素としての取扱い上の注意を中心とした安全管理編及び臨床使用を中心とした臨床編の 2 部構成とし、内容の充実及び利用者の便宜を図った。

安全管理編は、本剤の公共の被ばく防止等の放射線取扱いに関し、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(令和 3 年 8 月 19 日医政地発 0819 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号通知) を始めとする本邦独自の関連法規及び ICRP 等の国際勧告に基づき、放射性医薬品としての安全管理に関する遵守事項の徹底を図るために作成された。

また、臨床編は、治癒切除不能な PPGL に対する国内外のガイドラインを参考に、上記「放射性医薬品を投与された患者の退出について」及び本剤の添付文書を基に作成された。

本剤の臨床使用に関し、医療従事者が本剤の特性及び関連法令に精通し、多くの医療分野の関係者の総合的な協議・協力によるチーム医療により患者への最大の利益がもたらされること、また、家族・介護者及び一般公衆の安全性を確保するために、本マニュアルが活用されることが望まれる。

なお、本マニュアルは、日本医学放射線学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、日本内分泌学会、日本放射線腫瘍学会、日本アイソトープ協会医学・薬学部会アイソトープ内用療法専門委員会の協同で作成された。



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

—安全管理編—



## 目 次

1	放射線安全管理の目的	1
2	本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み	2
2.1	本治療を実施する病院等の構造設備	2
2.2	本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について	2
2.2.1	本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割	2
2.2.2	本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割	3
2.2.3	本治療に係る被ばく線量の管理及び記録等	3
2.3	本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件	4
3	I-131及び本剤の特性	4
3.1	I-131の物理的特性	4
3.2	ヨウ素及び本剤の体内動態	4
3.2.1	ヨウ素の体内動態	4
3.2.2	本剤の体内動態	5
4	本剤を臨床使用する場合の規制法令	7
4.1	診療用放射性同位元素使用室等に係る基準	8
4.2	診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準	8
4.3	使用の場所等の制限	9
5	放射性医薬品を投与された患者の退出について	9
5.1	放射性医薬品を投与された退出基準の考え方	10
5.2	ヨウ素-131の退出基準	11
5.3	本剤を投与された患者の退出について	11
5.3.1	臨床試験による公衆に対する被ばく線量評価	11
5.3.2	本剤投与患者の退出に係る基準	13
5.3.3	放射線治療病室への入院	14
5.3.4	本剤投与患者の退出判断に当たっての留意点	14
5.4	患者及び家族等に対する注意事項	14
5.4.1	本剤投与後の患者及び家族に対する注意事項	15
5.4.2	介護者に対する注意事項	16
5.4.3	オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する 放射線安全管理	16
5.4.4	空港等の利用時の注意事項	16

6	本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について	17
6.1	使用記録簿等による管理	17
6.1.1	本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録 (放射性医薬品使用記録簿)	17
6.1.2	放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録	17
6.1.3	放射線診療従事者の被ばく線量の測定及び算出の記録	18
6.1.4	電離放射線健康診断個人票	18
6.2	本剤投与患者の退出に関する記録	18
7	放射線の測定	18
7.1	投与量(放射能)の測定	18
7.2	使用場所等の線量測定	18
8	教育研修	19
8.1	本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等の教育研修	19
9	医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について	20
9.1	本剤の取扱いに係る放射線防護対策	20
9.2	医療従事者の被ばくについて(外部被ばくと内部被ばく)	23
9.3	医療従事者に対する注意事項	24
10	医療用放射性汚染物(I-131により汚染された物)の廃棄について	25
11	参考文献	26



## 1 放射線安全管理の目的

安全管理編は、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラグングリオーマ (PPGL : Pheochromocytoma・Paraganglioma) 患者を対象として、3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) 注射液 (以下、本剤という) を用いて行う核医学治療 (以下、本治療という) を実施するに当たり、厚生労働省から発出された「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(令和 3 年 8 月 19 日医政地発 0819 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号通知。以下、医薬安発第 70 号通知という) <sup>1)</sup> に係る安全指針の原則を遵守し、本剤の安全取扱いを確保することを確保することを目的として取りまとめた。

核医学治療の特徴は、投与した放射性薬剤を患者体内に散在する腫瘍細胞等の病巣部位へ選択的に集積させ、局所的に放射線を照射して治療する分子標的療法であるという点である。また、核医学治療のもう一つの特徴である低侵襲性で患者に優しい治療法が安全に施行されるためには、本剤の安全取扱い、放射線の被ばく防止及び汚染防止対策を図ることが不可欠である。したがって、本治療を実施する医療従事者は、I-131 の物理的性質及び本剤の化学的性質を十分に理解している必要があり、さらに、患者や家族等の関係者に対して、当該核医学治療の特徴を十分に理解させることが重要である。

また、本マニュアルは医療法 <sup>2)</sup> 及び国際機関の放射線防護に関する勧告 <sup>3~7)</sup> の趣旨も取り入れている。したがって、本治療を実施する病院又は診療所 (以下、病院等という) においては、本マニュアルに従って放射線安全確保について留意する必要がある。これらを踏まえて、本マニュアルの安全管理編では次の留意点を取りまとめた。

- (1) 施設管理の指針
- (2) 被ばく防護
- (3) 医療用放射性汚染物の保管廃棄について

また、本治療等を実施する病院等は、国民の放射線安全を確保するために実施施設の基準に関して次の項目について満たしている必要がある。

- 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。

## **2 本剤を用いる核医学治療の実施病院等における組織的取組み**

本治療は、本剤の特殊性に鑑みて、実施病院等の医師、放射性医薬品の取扱い及び放射線安全管理等に携わる診療放射線技師並びに患者の介護・介助等に携わる看護師など医療関係者によるチーム医療により達成される。そのため、本治療の実施病院等では、2.1 項から 2.3 項に掲げた要件を備えていなければならない。

### **2.1 本治療を実施する病院等の構造設備**

本治療を実施する病院等は、医療法施行規則<sup>8)</sup> 第 30 条の 8、同第 30 条の 9 及び同第 30 条の 11 並びに 12 に規定するそれぞれの使用室等の構造設備が、同第 30 条の 13～第 30 条の 26 に規定する基準に適合していることを、所管の都道府県知事等から認められた施設であること。

### **2.2 本治療を実施する病院等における安全管理体制の確立について**

本治療を実施する病院等の管理者は、医療の安全確保、本剤の安全取扱い及び放射線の安全確保のため、本治療に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者に対して、あらかじめ日本核医学会及び関連学会等が主催する「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安全取扱講習会」(以下、安全取扱講習会という)を受講させなければならない(8.1 項参照)。また、本治療は、以下のような病院等の組織的な医療安全に係る安全管理体制に組み込まれた“本剤を用いる核医学治療”の体制下で実施すること。

#### **2.2.1 本治療に係る放射線安全管理責任者の指名と役割**

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された医師の中から本治療に関する放射線安全管理責任者を指名すること。当該放射線安全管理責任者は、当該施設において本治療に携わる医師等に対して教育を実施するとともに、本治療の指揮・監督に当たるものとする。

本マニュアルに定める放射線安全管理責任者は医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号の 2 に規定される責任者(医療放射線安全管理責任者)との兼務が可能であるが、別々に指名する場合は両者の関係性を明確にした上で、本治療が実施

されるよう体制を整備すること。

## 2.2.2 本治療に係る放射線安全管理担当者の指名と役割

本治療を実施する病院等の管理者は、安全取扱講習会を受講して本治療に係る専門知識を修得したと認定された診療放射線技師又は看護師等の中から放射線安全管理担当者を1名以上指名すること。当該放射線安全管理担当者は、放射線安全管理責任者の指揮の下、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全管理等に関する業務に従事し、また、本治療に携わる教育研修の実施に携わるものとする。

## 2.2.3 本治療に係る被ばく線量の管理及び記録等

本剤は医療法施行規則第24条第8号の2に規定される「診療用放射性同位元素」であることから、本治療を実施する病院等においては、同第1条の11第3号の2に規定される「放射線診療を受ける者の当該放射線による被ばく線量の管理及び記録その他の診療用放射線の安全利用を目的とした改善のための方策の実施」が求められる。その内容については「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行等について」(平成31年3月12日付け医政発0312第7号厚生労働省医政局長通知)において示されており<sup>注2-1)</sup>、病院等の状況に合わせて、適切に管理

注2-1) 平成31年3月12日付け医政発0312第7号では、第1の4において以下のように示されている。

(1) 線量管理について

ア (略)

イ 放射線診療を受ける者の医療被ばくの線量管理とは、関係学会等の策定したガイドライン等を参考に、被ばく線量の評価及び被ばく線量の最適化を行うものであること。

ウ 放射線診療を受ける者の医療被ばくの線量管理の方法は、関係学会等の策定したガイドライン等の変更時、管理・記録対象医療機器等の新規導入時、買換え時、放射線診療の検査手順の変更時等に合わせて、必要に応じて見直すこと。

(2) 線量記録について

ア 管理・記録対象医療機器等を用いた診療に当たっては、当該診療を受ける者の医療被ばくによる線量を記録すること。

イ 医療被ばくの線量記録は、関係学会等の策定したガイドライン等を参考に、診療を受ける者の被ばく線量を適正に検証できる様式を用いて行うこと。なお、医師法(昭和23年法律第201号)第24条に規定する診療録、診療放射線技師法(昭和26年法律第226号)第28条に規定する照射録又は新規則第20条第10号に規定するエックス線写真若しくは第30条の23第2項に規定する診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の使用の帳簿等において、当該放射線診療を受けた者が特定できる形で被ばく線量を記録している場合は、それらを線量記録とすることができること。

(3) その他の放射線診療機器等における線量管理及び線量記録について (略)

(4) 診療用放射線に関する情報等の収集と報告

医療放射線安全管理責任者は、行政機関、学術誌等から診療用放射線に関する情報を広く収集するとともに、得られた情報のうち必要なものは、放射線診療に従事する者に周知徹底を図り、必要に応じて病院等の管理者への報告等を行うこと。

する必要がある。

### 2.3 本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件

本マニュアルにより本治療を実施する場合の条件として、以下の事項が満たされていることとする。

- (1) MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に 1 回投与当たり 5.55～7.4GBq の本剤を投与することにより治療する場合。
- (2) 患者・家族（介護者）に対して事前に放射線安全管理担当者等の専門知識を有する者から本治療に関する注意事項等の説明を行った際に、その内容に従って生活することが可能と判断され、かつ、患者・家族（介護者）により説明内容について実行可能と同意された場合。
- (3) 患者の帰宅後の居住内に適切な下水道や水洗トイレが完備されていること。
- (4) 患者自身が自主的判断や行動等を行う生活を営むことができること。
- (5) 本剤の投与後 3 週間は、患者と小児及び妊婦との接触を最小限にすること。

## 3 I-131 及び本剤の特性

### 3.1 I-131 の物理的特性

I-131 の核種としての物理的特性は、表 1 に示す通りである。

表 1 I-131 の物理的特性

半減期	壊変方式	おもな $\beta$ 線のエネルギー (MeV) と放出割合	おもな光子のエネルギー (MeV) と放出割合	実効線量率定数 1cm 線量当量率定数 ( $\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )
8.0252 日	$\beta^-$	0.248 (2.1%)	0.284 (6.1%)	0.0548
		0.334 (7.2%)	0.365 (81.7%)	0.0660
		0.606 (89.5%)	0.637 (7.2%)	
		他	他	

[アイソトープ手帳 (12 版), (公社) 日本アイソトープ協会, 2020 年より引用]

### 3.2 ヨウ素及び本剤の体内動態

#### 3.2.1 ヨウ素の体内動態

ヨウ素は非金属元素の一つでハロゲン族に属し、生体においては甲状腺ホルモ

ンの重要な構成成分であり、生理学的機能を正常に保つ上で不可欠の微量元素である。

水溶性塩の形で摂取されたヨウ素は、多くの場合、消化管から 100%吸収される。ヨウ化物イオンは直接、無機ヨウ素酸塩は腸でヨウ化物イオンに還元され、ほぼ完全に小腸で吸収される。甲状腺機能が正常な成人 7 名を対象にした曝露試験では、単回経口摂取されたトレーサー量の I-131 のうち、便から検出されたのは 1%未満であった。このことから、摂取された放射性ヨウ素の吸収率は 100%に近いことが示唆される<sup>9)</sup>。

### 3.2.2 本剤の体内動態

<sup>131</sup>I-MIBG は、1980 年に米国ミシガン大学の Wieland らが交感神経遮断性降圧剤である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した化合物<sup>10)</sup>で、ノルアドレナリンと同様に、neuronal uptake-1 による能動的なメカニズムと受動的拡散で副腎髄質や交感神経終末に取り込まれる。

#### (1) 血中放射能濃度推移

本剤の血中放射能濃度の推移に関するデータは得られていない。参考として、診断用の 3-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I) 製剤 (D-8504)<sup>注 3-1)</sup> の国内第 1 相臨床試験での褐色細胞腫患者 (4 名) における血中放射能濃度の推移を図 1 に示す。D-8504 の血中放射能濃度は投与後急速に減少し、4 時間後には平均 0.319%dose/L、24 時間後に平均 0.201%dose/L、48 時間後に平均 0.144%dose/L、そして 72 時間後に 0.099%dose/L と 2 相性の消失を示した<sup>11)</sup>。

---

注 3-1) 診断用の 3-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I) 製剤は、1993 年 4 月 2 日に「シンチグラフィによる褐色細胞腫，神経芽細胞腫または甲状腺髄様癌の診断」の効能効果で承認されたが、2016 年 6 月 16 日に承認整理されている。

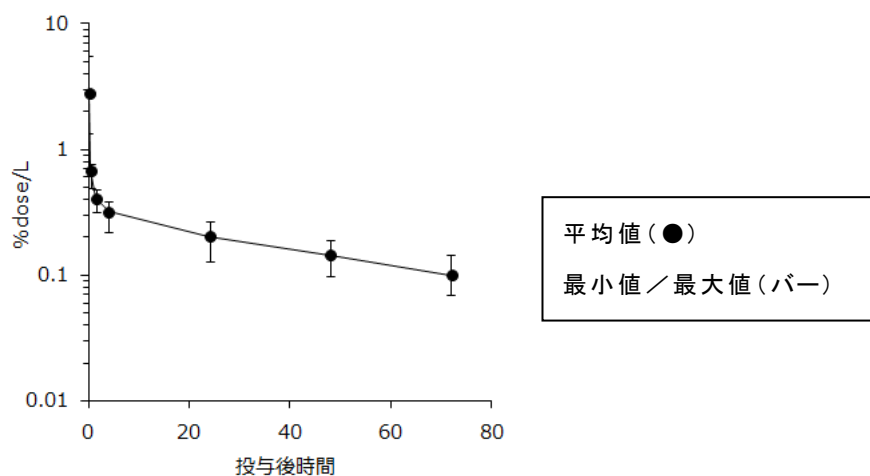


図 1 D-8504 の血中放射能濃度推移 (参考)

## (2) 尿中排泄率

本剤の尿中排泄率に関するデータは得られていない。参考として、診断用の 3-iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ ) 製剤 (D-8504) の国内第 1 相臨床試験での褐色細胞腫患者 (4 名) における累積尿中排泄率は、投与後 24 時間後までに平均 43.5%dose、投与後 48 時間までに平均 56.2%dose、そして投与後 72 時間後までに平均 65.2%dose であった<sup>11)</sup>。

その他の参考として、2018 年に米国で承認された治療用  $^{131}\text{I}$ -MIBG 製剤 (AZEDRA)<sup>注 3-2)</sup> は、主に尿中排泄であり、累積尿中排泄率は投与 24 時間後までに  $50 \pm 10\%$ dose (平均値  $\pm$  標準偏差)、投与 120 時間までに  $80 \pm 10\%$ dose と報告されている<sup>12)</sup>。また、POLATOM 社の治療用  $^{131}\text{I}$ -MIBG 製剤<sup>注 3-3)</sup> についても大部分が腎排泄であり、投与 4 日以内に投与量の 70~90% が尿排泄されると報告されている<sup>13)</sup>。

## (3) 実効半減期

放射性医薬品を投与された患者の体内放射能量は、核種固有の物理的半減期と生体の代謝・排泄 (生物学的半減期) に依存して減少する。したがって、この両方の減少を加味した実効半減期で評価するのが実際的である。

稲木らは、金沢大学附属病院において、2009 年 9 月~2019 年 12 月の間に

注 3-2) AZEDRA はキャリアフリーの高比放射能 ( $\sim 92,500\text{MBq/mg}$ ) の  $^{131}\text{I}$ -MIBG 製剤であり、MIBG スキャン陽性の、切除不能、局所進行性又は転移性の全身治療を必要とする、成人又は 12 歳以上の小児の褐色細胞腫及び傍神経節腫に対する治療用放射性医薬品として 2018 年 7 月に米国 FDA の承認を受けている。なお、国内未承認の薬剤である。

注 3-3) POLATOM 社の治療用  $^{131}\text{I}$ -MIBG は、褐色細胞腫、神経芽細胞腫、カルチノイド及び甲状腺髄様癌に対する治療用放射性医薬品として、2001 年にポーランドで承認を受けている。なお、国内未承認の薬剤である。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ（Pheochromocytoma and paragangliomas: PPGLs）を対象とした  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療を自主臨床試験、先進医療 B 及び企業治験として実施し、NaI シンチレーション検出器及び電離箱式サーベイメータを用いて患者（53 症例、計 96 回）の外部線量を測定した<sup>14)</sup>。患者ごとに測定した値に基づいて算出した実効半減期は  $26.02 \pm 7.29$  時間（平均値±標準偏差。最小値 14.95 時間、最大値 62.19 時間）であり、患者のうち最大の実効半減期（62.19 時間）を示した症例は、腹部に胴体横径の 1/2 以上を占める bulky な病変を有していたことから病変部への retention が強い症例であったと報告している。

その他の参考として、診断用の 3-iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ ) 製剤 (D-8504) の国内第 1 相臨床試験での褐色細胞腫患者（4 名）における血中放射能濃度の推移についてノンコンパートメントモデルを用いて算出された実効半減期は 38 時間<sup>11)</sup>、また、治療用の AZEDRA では 11 人の患者（カルチノイド腫瘍：7 名、褐色細胞腫・パラガングリオーマ：4 名）を対象とした 185MBq 単回投与試験の結果、二相性で減少し、分布相の半減期は  $0.37 \pm 0.22$  時間（平均値±標準偏差）、消失相の半減期は  $35.3 \pm 14.0$  時間と報告されている<sup>15)</sup>。

#### 4 本剤を臨床使用する場合の規制法令

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第 2 条第 1 項に規定する医薬品を診療目的に使用する場合に規制を受ける放射線障害防止関連の法令を次に示す。

- ① 医療法<sup>2)</sup>（医療法施行規則<sup>8)</sup>）：厚生労働省
- ② 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：厚生労働省
- ③ 医師法：厚生労働省
- ④ 薬剤師法：厚生労働省
- ⑤ 診療放射線技師法：厚生労働省
- ⑥ 臨床検査技師等に関する法律：厚生労働省
- ⑦ 労働安全衛生法（電離放射線障害防止規則<sup>16)</sup>（以下、電離則という）、作業環境測定法）：厚生労働省
- ⑧ 国家公務員法（人事院規則 10-5<sup>17)</sup>）：人事院

本剤は、原子力規制委員会所管の「放射性同位元素等の規制に関する法律<sup>18)</sup>（以下、放射性同位元素等規制法という）施行令第 1 条第 1 項第 2 号の規定（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第 2 条第 1 項

に規定する医薬品及びその原料又は材料であって同法第 13 条第 1 項の許可を受けた製造所に存するもの) により、放射性同位元素等規制法の規制から除外されるので、医療法施行規則第 24 条第 8 号の 2 に規定する「診療用放射性同位元素」として単独規制される<sup>8、19)</sup>。本剤を使用する病院等においては、医療法の届出だけで使用可能である。

#### 4.1 診療用放射性同位元素使用室等に係る基準

本剤等の診療用放射性同位元素を診療の用（以下、核医学診療という）に供する病院等は、医療法施行規則第 30 条の 8、同第 30 条の 9 及び第 30 条の 11 並びに 12 に規定する基準に適合する診療用放射性同位元素使用室、貯蔵施設及び廃棄施設並びに放射線治療病室等を備えていなければならない。

#### 4.2 診療用放射性同位元素使用室等における濃度限度等に関する基準

核医学診療を実施する病院等は、4.1 項に掲げる各使用室等の構造設備が表 2 に示す濃度限度等の基準に適合していなければならない。

表 2 診療用放射性同位元素使用室等の線量限度及び濃度限度に関する基準

使用室等	医 療 法
使用室等	診療用放射性同位元素使用室 *1)
	貯蔵施設 *2)
	廃棄施設 *3)
	放射線治療病室 *4)
管理区域 *5) における線量限度及び濃度限度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外部放射線の実効線量 *6) : 3 月間につき 1.3mSv</li> <li>・空気中の放射性同位元素（以下、RI という）の濃度 *6) : 3 月間の平均濃度が空気中における RI の濃度限度の 1/10</li> <li>・RI によって汚染される物の表面密度 *6) : 表面密度限度の 1/10（アルファ線を放出しない RI ; 4Bq/cm<sup>2</sup>）</li> </ul>
RI 使用施設内の人が常時立ち入る場所 *1~3) における線量及び濃度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・画壁等の外側における実効線量 : 1 週間につき 1mSv 以下</li> <li>・空気中の RI の濃度 *6) : 1 週間の平均濃度が空気中の RI の濃度限度以下</li> <li>・RI によって汚染される物の表面密度 *6) : 表面密度限度（アルファ線を放出しない RI ; 40Bq/cm<sup>2</sup>）</li> </ul>
病院等の境界における線量基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実効線量が 3 月間につき 250 <math>\mu</math> Sv *6)</li> </ul>



(院内の人が居住する区域も含む) *7)	
入院患者の被ばく線量 *8)	・実効線量が3月間につき1.3mSvを超えない

\*1) 医療法施行規則第30条の8：診療用放射性同位元素使用室

\*2) 医療法施行規則第30条の9：貯蔵施設

\*3) 医療法施行規則第30条の11：廃棄施設

\*4) 医療法施行規則第30条の12：放射線治療病室

\*5) 医療法施行規則第30条の16：管理区域

\*6) 医療法施行規則第30条の26：濃度限度等

\*7) 医療法施行規則第30条の17：敷地の境界等における防護

\*8) 医療法施行規則第30条の19：患者の被ばく防止

#### 4.3 使用の場所等の制限（医療法施行規則第30条の14）

診療用放射性同位元素は、診療用放射性同位元素使用室以外で使用してはならない。ただし、「手術室において一時的に使用する場合、移動させることが困難な患者に対して放射線治療病室において使用する場合、集中強化治療室若しくは心疾患強化治療室において一時的に使用する場合又は特別の理由により陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室で使用する場合（適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合に限る。）はこの限りでない」とされている<sup>注4-1)</sup>。

#### 5 放射性医薬品を投与された患者の退出について

医療法施行規則第30条の15（患者の入院制限）第1項は「病院又は診療所の管理者は、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具を持続的に体内に挿入して治療を受けている患者又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素により治療を受けている患者<sup>注5-1)</sup>を放射線治療病室以外の病室に入院させてはならない。」と規定し、当該治療患者以外の第三者への被ばくの低減を意図している。

注4-1) 当該規定における「適切な防護措置及び汚染防止措置」は、「病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて」（平成31年3月15日医政発0315第4号厚生労働省医政局長通知20）。以下、医政発0315第4号という）第4（管理義務に関する事項）の1の（11）、（12）に具体的に記載されている。

注5-1) 「治療を受けている」とは、医政発0315第4号の第4の3の（1）において、診療用放射線照射装置若しくは診療用放射線照射器具の体内への挿入又は診療用放射性同位元素若しくは陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の投与により治療を受けている患者であって、放射線治療を受けている患者以外の患者の被ばく線量が3月間につき1.3ミリシーベルトを超えるおそれがある場合と示されている。

## 5.1 放射性医薬品を投与された退出基準の考え方

退出基準（医薬安発第 70 号通知）は、放射性医薬品により治療を受けている患者の QOL の確保、公衆及び介護者の放射線に対する安全確保のための指針として発出された。これは医療法施行規則第 30 条の 15 第 1 項に規定する“ただし書き”の解釈として通知されたものであり、退出基準の骨子は概ね次の通りである。

- 1) 適用範囲：放射性医薬品を投与された患者が病院等内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出・帰宅する場合。
- 2) 退出基準：「抑制すべき線量の基準」として安全基準を設けて、公衆は、1 年間につき 1 ミリシーベルト<sup>注 5-2)</sup>、介護者は、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件（1 患者）あたり 5 ミリシーベルト<sup>注 5-3)</sup>と定めた<sup>注 5-4)</sup>。

また、放射性医薬品が投与された患者（線源）と接する時間や距離は、外部被ばく線量と関係する要素となる。このような第三者の被ばく線量を評価するうえ

---

注 5-2) 公衆被ばくの線量限度：1mSv/年

公衆被ばくの線量限度については、ICRP Publication 60（1990 年勧告）<sup>4)</sup>（1 年について 1mSv の実効線量。ただし特別な事情においては、定められた 5 年間にわたる平均が年 1mSv を超えないという条件付きで、単年ではもっと高い値も容認されることがある）を採用する。なお、現在、国内法令には取り入れられていないが、新勧告の ICRP Publication 103（2007 年）<sup>21)</sup>に記載されている値も 1990 年勧告を踏襲している。また IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）<sup>22)</sup>においても、公衆被ばくの線量限度は年間 1mSv とされている。

注 5-3) 介護者の積算線量値：5mSv

介護者、志願者等に対する被ばく線量について、ICRP Publication 73（1996 年）「医学における放射線の防護と安全」<sup>5)</sup>の 95 項に、患者の介護と慰撫を助ける友人や親族の志願者の被ばくを医療被ばくと位置づけて、その「線量拘束値は一件当たり数 mSv 程度が合理的である。」と勧告している。一方、国際原子力機関（IAEA）の国際基本安全基準（1996）<sup>7)</sup>において、患者の慰安者と訪問者に対する線量拘束値及び線量限度に関する実際の値を勧告しており、「この部分に設定される線量限度は、患者の慰安者、すなわち医学診断又は治療を受けている患者の介護、付添及び慰撫を（雇用上、又は職業上ではなく）自発的に助ける間、承知の上で被ばくする個人あるいはその患者の訪問者には適用されない。しかしながら、如何なる慰安者又は訪問者の線量も患者の診断又は治療の間、一行為当たり 5mSv を超えないように拘束されるべきである。放射性物質を摂取した患者を訪問する子供の線量は、同様に 1mSv 未満に抑制されなければならない。」と勧告している。さらに、IAEA Safety Standards Series No. GSR Part 3（2014 年）<sup>23)</sup>においては介護者の線量拘束値が遵守されることを求めており、IAEA Safety Standards Series No. SSG-46（2018 年）<sup>22)</sup>では、一行為当たり 5mSv を超えないように拘束されるべきであるとされている。

注 5-4) 医薬安発第 70 号通知と同時に発出された事務連絡（退出基準算定に関する資料：平成 10 年 6 月 30 日厚生省医薬安全局安全対策課）<sup>24)</sup>（以下、退出基準事務連絡という）において、当時我が国で頻度高く用いられていた放射性医薬品に係る積算線量（投与患者からの放射性物質の体内における推移は、核種の物理的半減期のみ考慮した場合の、線源から 1m の距離における積算線量）は、放射性医薬品 8 核種のうち、I-131（投与量 1,110MBq、被ばく係数 = 1）が 20mSv を超えて、他の診断用放射性医薬品核種は、0.02 ~ 0.28mSv（被ばく係数 = 1）と算出されたことから、治療目的に使用される放射性医薬品を投与された患者についての退出基準が設定された。

で考慮すべき因子である被ばく係数<sup>注 5-5)</sup>については、個人ごとの関わりの程度によって設定されている。

(1) 介護者に関する被ばく係数：0.5

放射性医薬品を投与された患者の被ばく線量の実測値に基づき、手厚い看護を必要とする患者の介護者の被ばく係数は、0.5 が合理的とする報告がある<sup>25)</sup>。また、被ばく線量を測定したわが国の調査研究においても、当該被ばく係数は0.5を用いるのが適当としている<sup>26)</sup>。以上より、患者の退出・帰宅後の介護者の線量評価における被ばく係数として0.5が採用された。

(2) 公衆に関する被ばく係数：0.25

一般家庭における、患者の家族の被ばく線量の実測値に基づき、被ばく係数0.25の採用が妥当とする報告<sup>27)</sup>がある。患者の退出・帰宅後の、介護者以外の家族、及びその他の公衆に対する被ばく係数として0.25が採用された。

## 5.2 ヨウ素-131の退出基準

「放射性医薬品を投与された患者の退出について」（医薬安発第70号通知）において、ヨウ素-131に関する退出基準として以下の2つが示されている。

(1) 投与量に基づく退出基準

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射能量 (MBq)
ヨウ素-131	500

(2) 測定線量率に基づく退出基準

治療に用いた核種	患者の体表面から1メートルの点における 1センチメートル線量当量率 ( $\mu$ Sv/h)
ヨウ素-131	30

## 5.3 本剤を投与された患者の退出について

### 5.3.1 臨床試験による公衆に対する被ばく線量評価

稲木らは、本治療の放射線防護上の安全性について、下記の検討を行い、本治療を受けた患者についても、ヨウ素-131の退出基準に基づいて退出を行うことにより、公衆被ばくの線量限度を上回らない管理が基本的に可能であると結論している<sup>14)</sup>。

注 5-5) 被ばく係数：着目核種の点線源（この場合は患者）から1mの距離の場所に無限時間（核種が全て壊変するまでの時間）滞在したときの積算線量と、実際に第三者が実際に受けると推定される積算線量との比。

(1) 体内残留放射エネルギー 500MBq 時点で放射線治療病室退出後の第三者の積算線量

稲木らは、本剤投与患者の体内残留放射エネルギー 500MBq 時点で放射線治療病室退出後に想定される公衆の被ばく線量を被ばく係数に基づいて評価した結果 (表 3)、1mSv 以下であったと報告している<sup>14)</sup>。

表 3 体内残留放射エネルギー 500MBq で退出後の公衆被ばく線量

評価項目	積算線量	評価条件
公衆被ばく線量	0.376mSv	1 年間
待合室滞在時の同席者の公衆被ばく線量	0.679mSv	待合室滞在時間：1 [h] 待合室滞在時の同席者との距離：0.2 [m]
公共交通機関利用時の公衆の被ばく線量	0.027mSv	公共交通機関利用の時間：1 [h] 公共交通機関利用時の公衆（運転者）との距離：1 [m]
同室者の被ばく線量	0.376mSv	同室期間：3 ヶ月間 同室者のベッドとの距離：2 [m]

※ I-131 の実効線量率定数  $0.0548 [\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}]$

※ 公衆被ばくの被ばく係数 0.25

※ 外部被ばくに対する内部被ばくの割合  $2.72 \times 10^{-4}$

なお、上記と同様の評価方法に基づいて、退出基準事務連絡に示される条件である待合室滞在時の同席者との距離を 50cm (滞在時間：1 時間) としたときの被ばく線量は 0.109mSv と試算される。

(2) 患者ごとの測定値により導出された実効半減期等に基づく公衆の積算線量

稲木らは、金沢大学附属病院において、2009 年 9 月～2019 年 12 月の間に PPGLs を対象とした本治療を自主臨床試験、先進医療 B 及び企業治験として実施し、NaI シンチレーション検出器及び電離箱式サーベイメータを用いて患者 (53 症例、計 96 回) の外部線量を測定し、これら患者ごとに測定した値に基づいた実効半減期及び 1 センチメートル線量当量率定数を用いて公衆の積算線量計算を行った。実測に基づく実効壊変定数  $\lambda_E$  の平均値 ± 標準偏差は  $0.028 \pm 0.006$  (最小値：0.011、最大値：0.046)  $[\text{h}^{-1}]$  であった。また、本剤投与 1 時間後の測定に基づく 1 センチメートル線量当量率定数  $\gamma_{1\text{cm}}$  及び退出時の体内残留放射エネルギー A の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ  $0.0455 \pm 0.0080$  (最小値：0.0311、最大値：0.0649)  $[\mu \text{ Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ 、 $612.2 \pm 114.9$  (最小値：

370.0、最大値：894.2) [MBq]であった。

そして、これら値に基づいて求めた放射線治療病室から退出後に想定される被ばく係数に基づく公衆の被ばく線量は 1mSv 以下であったと報告している<sup>14)</sup> (表 4)。

表 4 患者毎の積算線量に基づいた放射線治療病室からの退出後の公衆被ばく線量

評価項目	積算線量 (標準偏差) [最小値、最大値]	評価条件
公衆被ばく線量	0.255 (0.073) mSv [0.098、0.538]	1 年間
待合室滞在時の同席者の公衆被ばく線量	0.669 (0.065) mSv [0.368、0.743]	待合室滞在時間：1 [h] 待合室滞在時の同席者との距離：0.2 [m]
公共交通機関利用時の公衆の被ばく線量	0.027 (0.003) mSv [0.015、0.030]	公共交通機関利用の時間：1 [h] 公共交通機関利用時の公衆 (運転者) との距離：1 [m]
同室者の被ばく線量	0.255 (0.073) mSv [0.098、0.538]	同室期間：3 ヶ月間 同室者のベッドとの距離：2 [m]

※ 公衆被ばくの被ばく係数 0.25

※ 外部被ばくに対する内部被ばくの割合  $2.72 \times 10^{-4}$

なお、上記と同様の評価方法に基づいて、退出基準事務連絡に示される条件である待合室滞在時の同席者との距離を 50cm (滞在時間：1 時間) としたときの被ばく線量は 0.108mSv と試算される。

### (3) 複数回投与を考慮したときの公衆の積算線量

自主臨床試験及び先進医療 B においては、複数回の本治療を実施した。21 例において 1 年間に 2 回以上の治療を実施し、うち 1 例は年 3 回の治療を実施した。これら治療症例における投与間隔を考慮した年間の公衆被ばく線量の平均値±標準偏差は  $0.37 \pm 0.18$  [mSv/年] (最小値：0.14、最大値：1.00) であり、全例において 1mSv 以下であった。

### 5.3.2 本剤投与患者の退出に係る基準

本剤投与患者の退出基準は、医薬安発第 70 号通知に示されている「治療に用いた核種：ヨウ素-131」と同じ退出基準とすることで、公衆の抑制すべき線量

(1mSv/年) が担保されているものと考えられた。また、介護者に対しても退出基準「治療に用いた核種：ヨウ素-131」についてはヨウ素-131の物理的半減期及び被ばく係数(0.5)を用いた評価に基づいた退出基準であることから、同じ放射性同位元素を用いている本剤投与患者においても介護者の抑制すべき線量(5mSv/行為)を担保できるものと考えられた。

### 5.3.3 放射線治療病室への入院

本剤投与患者は、本剤投与後、退出に係る基準を満たすまでの期間、医療法施行規則第30条の12に規定する基準に適合する放射線治療病室への入院が必要となる。

### 5.3.4 本剤投与患者の退出判断に当たっての留意点

本治療では、患者の状態に応じて本剤を複数回投与する可能性がある。公衆及び介護者に対する抑制すべき線量として、公衆は1年間につき1ミリシーベルト、介護者は1件(1患者)あたり5ミリシーベルトとすることが示されており、複数回投与された患者の退出に当たっては、これら抑制すべき線量を下回ることを担保するために、本剤投与患者の放射線治療病室からの退出時期について、都度、評価を行い、放射線治療病室の入院期間の延長の必要性等について判断する必要がある。

また、患者の病変のサイズ、集積の程度及び生物学的半減期によっては、著しく集積が遷延し推定被ばく線量が高くなる可能性が考えられることから、個々の症例における線量データに基づいて公衆及び介護者に対する外部被ばく線量について評価を行い、その評価結果によっては、公衆及び介護者に対する抑制すべき線量を担保するために、1回目の投与であっても放射線治療病室の入院期間を延長する対応が必要となることも考えられる。

## 5.4 患者及び家族等に対する注意事項

本治療を受けるに当たって、患者及び家族等への臨床的な情報提供に加えて、本治療に伴う患者の家族や公衆に対する不必要な被ばくをできる限り避けるために、以下の注意事項を患者・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る。特に、退出後3日間程度は、血液や尿に比較的高い放射能が存在していると考えられることから、患者及び家族に以下の注意事項を遵守するよう指導する。

#### 5.4.1 本剤投与後の患者及び家族に対する注意事項

##### (1) 治療後の注意事項

- ・6ヶ月は、男女を問わず避妊すること。
- ・6ヶ月は、授乳を避けること。

##### (2) 帰宅時の注意事項

- ・原則として、自家用車で帰宅すること。自家用車やタクシー等を利用して帰宅する場合は、運転者の斜め後部座席に乗ること。
- ・やむを得ず公共交通機関を利用する場合は、通勤・通学時間帯等を避けること。他の乗客等とは1メートル以上離れて乗車し、さらに、連続して乗車する時間は1時間以内とすることが望ましい。

##### (3) 帰宅後の注意事項

日常生活においては、家族等も含め、他の人と接する時間は可能な限り短時間とし、かつ、可能な限り距離をとるように指導する。また、放射性物質を含む患者の排泄物による汚染を避けるように指導する。

- ・3日間は、妊婦や小児の来訪を断ること。
- ・3日間は、水分を十分摂取するように努めること。
- ・3日間は、トイレ使用後は、便器の蓋を閉めて2回水洗すること。また、男性患者においても排尿は座位で行うこと。
- ・3日間は、排尿・排便後は、手を石けんでよく洗うこと。
- ・3日間は、便器及び床面に尿や糞便がこぼれた場合は、トイレットペーパー等で拭き取り、トイレに流すこと。
- ・3日間は、1人で最後に入浴し、入浴後は直ちに浴槽などを掃除すること。
- ・3日間は、患者が着用した衣類等の洗濯は、他の人の洗濯と別に行うこと。
- ・3日間は、汗や唾液がつくようなタオル、歯ブラシ、はし、スプーンなどは他の人と共有せずに、患者専用の物を使用すること。
- ・3日間は、専用の部屋で1人で就寝すること。
- ・3日間は、必要最低限以外の外出を避けること。
- ・3日間は、職場を休職すること。なお、小児や妊婦と接する機会のある職業の場合は、1週間休職すること。
- ・1週間は、公共交通機関などにおいて、他人との距離を1メートル以上空け、6時間以上接することがないように努めること。
- ・3週間は、小児や妊婦と1メートル以内の距離で親密に接触することや、添い寝など近くで長時間過ごすことを避けること。また、15分以上小児を抱かないこと。

#### 5.4.2 介護者に対する注意事項

投与後及び退出後3日間は患者の血液、尿に比較的高い放射能が存在するため、介護に従事する者は以下の点に注意すること。

- ・患者の血液又は尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を着用してから取り扱う。
- ・患者の排泄物や血液等に触れた場合や作業後は石けんでよく手を洗い、十分すすぐこと。
- ・患者の血液、排泄物が付着した衣類は他の衣類とは別に洗濯する。

#### 5.4.3 オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対する放射線安全管理

オムツ・導尿カテーテルを使用している患者に対しては、投与後早期（1週間を目途）では、以下の注意が必要である。

なお、オムツ・導尿カテーテル・蓄尿バッグを取り扱う時には、バイオハザード予防に関する注意事項と同様に、使い捨て手袋を着用する。

##### 【オムツ・導尿カテーテル等を使用している場合の注意（家庭内・院内）】

- ① 尿失禁がありオムツを使用する患者においては、ビニール製のシートを使用させることが推奨される。
- ② 患者が放射線治療病室等から退出後も導尿カテーテルを使用する場合、尿バッグ中の尿はトイレに捨て、水を2回流し、処理後はよく手を洗うこと。
- ③ 入院患者では導尿カテーテル・蓄尿バッグは退院前に交換すること。

##### 【オムツ・導尿カテーテル等を廃棄する場合の注意】

- ① 家庭で使用した治療患者のオムツは、ビニール袋に入れ、内容物が漏れないように封入して、一般ごみとして処理すること。ただし、必要に応じて、地方自治体の廃棄方法に対応する形で処理すること。
- ② 病院等で使用したオムツ等を感染性廃棄物として処理する場合には、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」<sup>28)</sup>を参考にすること。

#### 5.4.4 空港等の利用時の注意事項

本剤投与患者からの放射線を放射線検知器が検出するケースがあることが報告されていることから、放射線検知が行われる施設（国境、空港等）を利用する際には、診療証明する書類（付録1参照）を一定期間（3ヶ月程度）携帯しておくことが望ましい。



## 6 本剤の使用に伴う放射線施設等における安全管理について

### 6.1 使用記録簿等による管理（医療法施行規則第 30 条の 23）

本剤を使用する場合は、放射線の安全を図るため適切な方法で使用し、また、所定の場所に保管することにより放射性物質の所在を明確にするなど、放射線の安全管理を確保しなければならない。そのために医療法施行規則では、以下の事項に関して使用記録簿等を備えて、常時管理することを定めている。

#### 6.1.1 本剤の受入、使用、保管、廃棄に関する記録（放射性医薬品使用記録簿） （医療法施行規則第 30 条の 23 第 2 項、厚生省医務局通知昭和 49 年指第 51 号、医政発 0315 第 4 号通知）

使用記録簿には次の項目が必須である（付録 2 参照）。

① 製品規格、② 入荷日、③ 使用日、④ 使用量、⑤ 残量、⑥ 使用者、⑦ 使用患者名、⑧ 保管廃棄日、⑨ 保管廃棄時の放射能

また、貯蔵医薬品の保管記録簿を作成し、当該施設の貯蔵数量について、核種毎に届出されている最大貯蔵予定数量を超えていないことを定期的を確認する。

#### 6.1.2 放射線障害が発生するおそれのある場所の測定及び記録（医療法施行規則第 30 条の 22、電離則第 54 条）

当該放射性同位元素の使用室等（使用室の画壁等の外側、使用室、貯蔵室、廃棄施設（保管廃棄室及び排水設備））、管理区域境界、居住区域、放射線治療病室及び敷地の境界の測定は診療を開始する前に 1 回及び診療を開始した後には 1 月を超えない期間（指定された場所については 6 月を超えない期間）ごとに 1 回、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況を測定し、その結果に関する記録を 5 年間保存すること。なお、放射線の量の測定は、1 cm 線量当量（率）（70  $\mu$  m 線量当量（率）が 1cm 線量当量（率）の 10 倍を超えるおそれのある場所においては、70  $\mu$  m 線量当量（率））について行い、放射線の量及び放射性同位元素による汚染の状況の測定は、放射線測定器によって行うこと<sup>注 6-1)</sup>。ただし、放射線測定器等を用いて測定することが著しく困難である場合には、計算によってこれらの値を算出することができる<sup>注 6-2)</sup>。

---

注 6-1) 1cm 線量当量（率）の測定は、原則、当該使用している放射性同位元素から放出される放射線の量を適切に測定可能な放射線測定器で測定することとされている。

注 6-2) 「放射線測定器等を用いて測定することが著しく困難である場合」とは、「物理的に測定することが困難な場合に限定されること。この場合にのみ、計算による算出が認められること。」と、医政発 0315 第 4 号通知に示しているように、安易にこの規定を適用することは容認されない。

### 6.1.3 放射線診療従事者の被ばく線量の測定及び算出の記録（医療法施行規則第30条の18、電離則第8条）

放射線診療従事者等の実効線量及び等価線量は外部被ばく及び内部被ばくによる線量について測定し、その結果に基づき厚生労働大臣の定めるところ（厚生省告示第398号<sup>29)</sup>）により算定する。

### 6.1.4 電離放射線健康診断個人票（電離則第57条）

放射線診療業務に常時従事する労働者（放射線診療従事者）における「電離放射線健康診断」の結果を、「電離放射線健康診断個人票」に記録する。

## 6.2 本剤投与患者の退出に関する記録（医薬安発第70号通知）

退出・帰宅を認めた場合には、下記の事項について記録し、退出後2年間保存する（付録3参照）。

- ① 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
- ② 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

## 7 放射線の測定

### 7.1 投与量（放射能）の測定

投与量に関するI-131の放射能の測定は、Tc-99mやI-123などの放射性診断薬やY-90、Ra-223及びLu-177などの放射性治療薬と同様にドーズキャリブレータやキュリーメータなどと呼ばれる井戸形電離箱を用いて行う。測定法は放射性診断薬等の従来のもと同じで、定められた容器（バイアル瓶）に封入されたI-131を治具を用いて井戸形電離箱の測定位置に設置して測定する。I-131を初めて測定するときは、あらかじめ測定器をI-131で校正するか、当該測定器の製造者に問い合わせて校正定数を設定する必要がある。

### 7.2 使用場所等の線量測定

診療用放射性同位元素の使用に当たっては、管理区域内の人が常時立ち入る場所、管理区域境界、敷地の境界、居住区域等における空間線量、あるいは患者の退出時の放射線量や放射線診療従事者等の作業者の個人被ばく線量などを定期的若しくは必要に応じて測定しなければならない（6.1.2項参照）。I-131の放射線管理上の線量測定はガンマ線について行われる。場の空間線量については周辺線量としての1cm線量当量 $H^*(10)$ で、被ばく線量は個人線量当量としての1cm線量当量 $H_p(10)$ で校正された測定器を用いて測定する。

空間線量を測定対象とする測定器は、電離箱又はNaI(Tl)シンチレーション

検出器などのシンチレーション検出器を検出部としたサーベイメータが利用される。使用場所など、比較的線量率の高い場所での測定には電離箱式サーベイメータが向いており、管理区域境界や敷地境界などの線量の低いところでは感度の高い NaI (Tl) シンチレーションサーベイメータが有効である。また、1 週間、3 月間などの一定期間における積算線量を評価するには、上記のサーベイメータで測定した一瞬の線量率（一般的に単位は  $\mu\text{Sv/h}$  で表されるが、実際は数～数十秒の時定数における積算線量）を基に期間中の積算線量を適切に算定すればよいが、積算線量を測定できる測定器を用いることもある。

個人線量計には直接被ばく線量を表示するものと一定期間装着の後に読み取り装置で被ばく線量を算定するもの（パッシブ形と呼ばれる）があり、パッシブ形のは、一般的に個人線量測定サービス機関に依頼して被ばく線量を読み取る。直接被ばく線量を表示するものはポケットなどに入れて測定するので、直読式ポケット線量計などとも言われ、最近では Si などの半導体を利用したものが多く使われている。パッシブ形線量計はフィルムバッジが主流であったが、最近では蛍光ガラス線量計や光刺激ルミネセンス線量計などが普及している。

## 8 教育研修

### 8.1 本治療を実施する場合の放射線安全管理責任者等（放射線治療等に十分な知識・経験を有する医師及び診療放射線技師等）の教育研修

本治療を実施する場合、本治療に係る医療の安全確保及び放射線の安全取扱いに関する知識の修得が必要である。したがって、本治療法に携わる放射線安全管理責任者及び放射線安全管理担当者等は、あらかじめ日本核医学会及び関連学会等が主催する安全取扱講習会を受講すること。また、各医療機関においては、安全取扱講習会及び本マニュアルに基づいて次の内容を含む教育研修を、安全取扱講習会を受けていない本治療に携わる医師等を実施する。医療機関で実施する教育研修は、安全取扱講習会を受講した本治療の放射線安全管理責任者の下で、以下の項目について実施することを原則とする。

- ① 放射線障害防止に関する法令、届出事項及び退出基準
- ② 本剤の化学的及び物理的性質及び放射線防護
- ③ 医療従事者の被ばく防止並びに患者・家族（介護者）に対する指示事項について
- ④ 放射線の測定及び放射性廃棄物の安全管理

院内で実施される教育研修により専門的知識を修得した医師等は、本治療の実施者としての役割を担うことができるものとするが、その場合、当該医師等が所

属する病院等の管理者から指名されることが望ましい。

また、安全取扱講習会を受講した医師が転出等によって、当該病院等において講習会受講者がいなくなった病院等においては、当面の間、当該病院等で実施した教育研修を受けた核医学（放射線科）医師等の中から放射線安全管理責任者を決めることにより、本治療法を継続して実施できるものとする。ただし、この場合にあつて、当該放射線安全管理責任者は直近に開催される安全取扱講習会を受講することを必要条件とする。安全取扱講習会を受講した診療放射線技師等が転出等により不在となった場合も同様に、当該病院等で教育研修を受けた技師等の中から放射線安全管理担当者を指名することができることとし、当該放射線安全管理担当者は、直近に開催される安全取扱講習会を受講するものとする。この例外条件は本治療の実施経験のある施設においてのみ適用され、本治療の実施経験のない施設には適用されない。

なお、院内で実施される教育研修の実施記録を作成し、少なくとも2年間保管すること（付録4参照）。

## 9 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について

### 9.1 本剤の取扱いに係る放射線防護対策

#### (1) 防護用具の準備

- ① 防護メガネ（必須）：本剤が直接眼球を汚染する可能性を想定して準備する。
- ② 防護手袋（必須）：手指等への直接の汚染を防ぐため着用する。
- ③ 吸水性ポリエチレンシート：放射性物質を含む水を吸収して汚染の広がりを防ぐため、汚染の可能性のある箇所をあらかじめ吸水性ポリエチレンシートで被覆する。
- ④ ピンセット：バイアル瓶等をつかむことが容易になるよう、滑り止めの役割として、ピンセットの先端部にシリコンチューブ等を装着する。
- ⑤ 適切なサイズのステンレス製バット：本剤の分注等を行う必要がある場合は、バット等の上に吸水性ポリエチレンシートを重ねて、その上で分注等を行う。操作中に放射能を含む液体がこぼれた場合でも、放射能汚染はバット内に留めることができ、汚染の拡大防止に役立つ。

#### (2) 放射性物質の取扱いに関する基本

密封されていないRIである放射性医薬品の取扱いにおいて注意することは、外部被ばくの他、体内に取り込まれた結果として起こる内部被ばくを起こさないことである。放射性医薬品は、比較的近距離で操作することが多いこと、ま

た、投与後の患者も放射線源になることも考慮しておく必要がある。したがって、本剤を取り扱う場合は、作業時間を短く、線源との間の距離をとり、遮へい体を設ける（外部被ばく防護の3原則）ことにより被ばく軽減に努める。

#### 1) コールドランの履行（本剤を取り扱う操作の練習）

本剤を投与する際の実際の手順について、放射性物質（RI）を用いないで、RIを用いる場合と同じ手順で実施する行為をコールドランという。この作業を繰り返して練習し熟練することによって①作業手順の確認・把握ができる。②必要な器材や防護部品の準備の確認ができる。③実際のRIを用いて操作する作業が素早くなり、間違いを減らすのに役立つ。すなわち、操作手順に習熟することにより、線源を取り扱う時間を短縮することができる。

#### 2) 管理区域における注意事項

管理区域や検査室等へ出入りする際の注意事項は、出入り口付近に掲示することが医療法等での遵守事項になっている。したがって、放射線作業に携わる放射線診療（医療）従事者へ、この注意事項を周知徹底する必要がある。主な注意事項について次に示す。

- ① 入室記録をつける。
- ② 放射線診療従事者は管理区域専用のスリッパ、運動靴、安全靴などに履き替える。
- ③ 放射線診療従事者は管理区域専用の作業着等に替える。
- ④ ポケット線量計等の個人被ばく線量計を、男子は胸、女子は腹部に装着する。
- ⑤ 排気設備の換気装置が稼働していることを確認する。
- ⑥ 放射性医薬品を取り扱う作業は、必ず防護メガネ、防護手袋を着用する。
- ⑦ 使用後の放射性医薬品や放射性物質で汚染された物は、作業終了後直ちに保管廃棄室に移す。
- ⑧ 使用後は室内の放射能の汚染検査を行い、汚染している箇所を発見した場合は直ちに汚染除去（除染）する。
- ⑨ 洗剤及び流水で手を洗う。
- ⑩ 手、足、袖口、衣服表面、履き物などを汚染検査する。
- ⑪ 汚染がなければ履き替え、着替えを行う。汚染が見つかった場合は放射線管理責任者の指示に従って除染する。
- ⑫ 退室記録をつける。
- ⑬ 個人被ばく線量計の値を読み取り記録する。

#### 3) 本剤の取扱いについて

本剤の取扱いに際しては、放射線診療従事者等の被ばくを抑制するための措置（患者との距離、遮へい体等）を講じること。

#### 【本剤の分注作業】

本剤を分注する必要がある場合は、分注作業は原則として安全キャビネット内、かつ、吸水性ポリエチレンシートを重ねたステンレス製バットの上で行う。安全キャビネットが確実に稼働していることを確認する。また、安全キャビネット付近の床面は汚染を拡大しないために吸水性ポリエチレンシートを敷き、必要に応じてキャビネット内の作業面、正面奥や側面も吸水性ポリエチレンシートでカバーする。また、分注作業時の被ばくを低減するため鉛板やブロックなどの遮へい体を用いる。

#### 【本剤の取扱いや投与後の廃棄物の処理に関する手順】

本剤を取扱い時には、防護メガネを用いること。また、白衣や手袋等の防護具の着用を履行すること。万一、顔等の皮膚の表層面や眼球が本剤で汚染された場合は、直ちに洗剤及び流水で十分洗浄すること。

放射線診療従事者は、本剤の投与準備等に係る放射線作業を行っている間、その場を離れたり、また、歩き回ったりしないこと。

作業が終了したら直ちに廃棄物を分別して保管廃棄すること。汚染物処理の作業時にも、本剤取扱い時と同様に、防護メガネ、白衣や手袋等の防護具を着用すること。

#### 【本剤を使用した部屋等（壁・床等）の汚染検査及び汚染除去】

本剤による汚染の有無は、安全キャビネット内や床などについて本剤を使用した動線に沿って、放射線測定器を用いて測定すること。

I-131 はベータ線及びガンマ線を放出するため、表面汚染の検出には、I-131 の測定に有効、かつ、効果的な放射線測定器を用いることが重要である。なお、準備室等で複数の医薬品核種を同時調製・分注等を行うと、相互の汚染を引き起こしたり、医薬品を取り違えて投与するおそれがあることから、医療の安全確保の観点から極力避けること。

I-131 による汚染箇所を測定する際に用いる測定器は、ベータ線とガンマ線が高感度で分別測定が可能なことなどから、作業台や床面の汚染検査には GM 計数管式サーベイメータによる探査が最も有効である。

作業台や床面等に放射能汚染が発見された場合には、迅速に除染を行う必要がある。汚染を比較的早く発見した場合は、ペーパータオル等で吸い取り、水、中性洗剤、クエン酸等のキレート試薬などを用いて段階的に除染する手順が一般的である。なお、除染作業に当たっては使用手袋の亀裂やピンホールなどに注意して、身体への二次汚染を起こさないようにする

こと。完全な汚染除去ができない場合は、汚染の範囲、測定値及び汚染した月日を油性ペンなどで印を付けて、汚染部位を明確にする。また、ポールを立てるなどして人が近寄らないための措置を行い汚染の拡大を防止する。

## 9.2 医療従事者の被ばくについて（外部被ばくと内部被ばく）

病院等の管理者は、医療法施行規則第 30 条の 18 及び同第 30 条の 27、医政発 0315 第 4 号通知第 5（限度に関する事項）の 1～2 並びに第 6（線量等の算定等）の 1～5 に基づき、医療従事者（放射線診療従事者等）の被ばく防止に努めなければならない。

本剤 1 回当たりの投与量は、7.4GBq（最小投与量 5.55GBq）であることから、本剤を投与した際の作業時間、線源との距離により、医療従事者の外部被ばく線量について算出し、その結果を表 5 に示した。線量評価に用いる実効線量率定数は、表 1 の  $0.0548[\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$  を用いた。作業時には 10.1 項に従って、外部被ばく線量を低減するための防護措置を必ず講じること。

表 5 医療従事者の外部被ばく線量

作業	実効線量（1 例当たり）			皮膚の線量（1 例当たり）*			線量限度	
	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	作業時間（分）	距離（cm）	被ばく線量（mSv）	実効線量限度（全身）	等価線量限度（皮膚）
準備	10	50	0.270	10	10	6.759	放射線診療従事者： 50mSv/年 100mSv/5 年 妊娠する可能性のある女性： 5mSv/3 月	500mSv/年
投与	10	100	0.068	10	50	0.026		

\* 実効線量率定数を用いた参考値。皮膚の等価線量の測定は、70 マイクロメートル線量当量により行うこと。

従事者の 1 週間当たりの内部被ばくによる実効線量（mSv/週） $E$ は、「平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号<sup>29)</sup>」に基づき、次式により算出される<sup>30)</sup>。

$$E = e \times I$$

ここで、 $I$  は 1 週間につき吸入摂取した診療用放射性同位元素の数量 (Bq) で、

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times t$$

$1.2 \times 10^6$  : 成人が 1 時間に吸入する空気の摂取量 ( $\text{cm}^3/\text{h}$ )

$C$  : 1 週間当たりの空気中平均放射能濃度 ( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ )

$t$  : 1週間当たりの作業時間

$C = A \times \text{飛散率} \times 1 \text{ 週間の使用日数} / (V \times 10^6 \times 8 \text{ (h)} \times 1 \text{ 週間の排気設備の稼働日数})$

$A$  : 1日の最大使用予定数量 (Bq)

$V$  : 室内の排気量 ( $\text{m}^3/\text{h}$ )

排気量  $V$  ( $\text{m}^3/\text{h}$ ) で 8 時間/日 運転するものとする。

本剤の場合、 $A$  : 7.4GBq、飛散率 : 0.001、1日の室内の排気量 : 560 ( $\text{m}^3/\text{h}$ )  
 $\times 8$  (h)、1週間の使用日数 : 1日 (本剤の使用日数)、1週間の排気設備の稼働日数 : 5日、作業時間 : 10分 (0.167h)、 $e$  (I-131を吸入摂取した場合の実効線量係数) :  $1.1 \times 10^{-5}$  (mSv/Bq) とする。1週間当たりの内部被ばくによる実効線量  $E$  (mSv) は以下の通りとなる。

$$C = 7,400 \times 10^6 \times 0.001 \times 1 / (560 \times 10^6 \times 8 \times 5) = 3.30 \times 10^{-4} \text{ (Bq/cm}^3\text{)}$$

$$I = 1.2 \times 10^6 \times C \times 0.167 \times 1 = 66.13 \text{ (Bq)}$$

$$E = e \times I = 1.1 \times 10^{-5} \times 66.13 = 7.27 \times 10^{-4} \text{ (mSv)}$$

### 9.3 医療従事者に対する注意事項

本剤による核医学治療に携わる医療従事者は、本マニュアル及び本剤の体内動態について十分理解した上で、前述の放射線防護に関する原則を患者・家族（介護者）にわかりやすく説明すること。また、本治療に関する専門知識を有する医師は、医療従事者に対して適切な教育研修を実施し、当該医療機関における協力体制の充実に努めること。なお、緊急の医学的処置が必要な場合は患者等の人命確保を旨として、上記の放射線防護に関する遵守事項よりも、適切な医学的処置が優先される場合がある。

特に患者の介護に従事する者は、投与後 1 週間は以下の点に注意する。

- (1) 患者の血液又は尿や糞便に触れる可能性がある場合、また、これらで汚染された衣類等に触れる場合は、ゴム製の使い捨て手袋等を装着してから取り扱うこと。
- (2) 患者の血液等の体液、排泄物又は嘔吐物等に手や皮膚が触れた場合は、触れた箇所を直ちに石けんでよく洗い、十分すすぐこと。
- (3) 患者が着用した衣類等の洗濯は、患者以外の者の衣類とは別にし、同時洗濯は避けること。また、血液や尿が付着したシーツ類や下着類については十分に予洗いを行うこと。



## 10 医療用放射性汚染物（I-131により汚染された物）の廃棄について

本剤によって汚染された物は、医療法施行規則第30条の11に規定する「医療用放射性汚染物」に当たる。医療用放射性汚染物は同第30条の11の規定に基づく病院等内の「廃棄施設（保管廃棄設備）」で保管廃棄すること。また、当該汚染物は、同第30条の14の2第1項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受けることを指定された者に廃棄を委託することができる<sup>注10-1)</sup>。

オムツや尿バッグ等の人体からの排泄物や血液等の付着したものの取扱いは、「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて（核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン）」及び「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル」<sup>28)</sup>を参考にすること。

---

<sup>注10-1)</sup> 医療法施行規則第30条の14の2第1項の診療用放射性同位元素又は放射性同位元素によって汚染された物の廃棄の委託を受ける者を指定する省令（平成13年9月28日厚生労働省令第202号）において、公益社団法人日本アイソトープ協会が指定されている。

## 11 参考文献

- 1) 放射性医薬品を投与された患者の退出について（令和 3 年 8 月 19 日医政地発 0819 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知により改正された平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知）
- 2) 医療法（昭和 23 年 7 月 30 日法律第 205 号）
- 3) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Annals of the ICRP, Vol.18, No.1-4 (1988)
- 4) ICRP Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.21, No.1-3 (1991)
- 5) ICRP Publication 73, Radiological Protection and Safety in Medicine, Annals of the ICRP, Vol.26, No.2 (1996)
- 6) ICRP Publication 94, Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides, Annals of the ICRP, Vol.34, No.2 (2004)
- 7) International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA Safety Series, No.115 (1996)
- 8) 医療法施行規則（昭和 23 年 11 月 5 日厚生省令第 50 号）
- 9) D A Fisher, T H Oddie, D Epperson, Effect of increased dietary iodide on thyroid accumulation and secretion in euthyroid Arkansas subjects, J Clin Endocrinol Metab. 25, 1580-1590 (1965)
- 10) D M Wieland, J Wu, L E Brown, T J Mangner, D P Swanson, W H Beierwaltes, Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine, J Nucl Med. 21, 349-353 (1980)
- 11) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ（フェオ MIBG 第 1 相臨床試験）
- 12) AZEDRA 添付文書：  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/209607s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209607s000lbl.pdf)
- 13) POLATOM 社治療用 <sup>131</sup>I-MIBG 添付文書：  
<https://www.polatom.pl/sites/default/files/2018.07.05.%20MIBG%20I-131-terapia%20-%20SPCh.pdf>
- 14) 稲木杏吏, 若林大志, 萱野大樹, 絹谷清剛, 治療用放射性医薬品 <sup>131</sup>I-MIBG を投与された患者の退出に係る放射線防護上の検討, 核医学, 58, 59-66 (2021)
- 15) AZEDRA レビュー資料：  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/209607Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209607Orig1s000MultidisciplineR.pdf)
- 16) 電離放射線障害防止規則（昭和 47 年 9 月 30 日労働省令第 41 号）

- 17) 人事院規則 10-5 (職員の放射線障害の防止) (昭和 38 年 9 月 25 日人事院規則 10-5)
- 18) 放射性同位元素等の規制に関する法律 (昭和 32 年 6 月 10 日法律第 167 号)
- 19) 放射性同位元素等の規制に関する法律施行令 (昭和 35 年 9 月 30 日政令第 259 号)
- 20) 病院又は診療所における診療用放射線の取扱いについて (平成 31 年 3 月 15 日医政発 0315 第 4 号厚生労働省医政局長通知)
- 21) ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Vol.37, No.2-4 (2007)
- 22) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, Specific Safety Guide (No. SSG-46) (2018)
- 23) IAEA Safety Standards, Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards, General Safety Requirements Part 3 (No. GSR Part3) (2014)
- 24) 放射性医薬品を投与された患者の退出について (平成 10 年 6 月 30 日厚生省医薬安全局安全対策課 事務連絡)  
[http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630\\_zimu\\_kanjya.pdf](http://www.jrias.or.jp/statute/pdf/19980630_zimu_kanjya.pdf)
- 25) Draft Regulatory Guide DG-8015 RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIALS, US Nuclear Regulatory Commission, June 1994.
- 26) 越田吉郎, 古賀佑彦, 折戸武郎, 平木辰之助ら, 外部被曝線量に基づく <sup>131</sup>I 治療患者の帰宅基準および一般病室への入室基準について, 核医学, 26, 591-599 (1989)
- 27) Regulatory Guide 8.39 Revision 1 RELEASE OF PATIENTS ADMINISTERED RADIOACTIVE MATERIAL, US Nuclear Regulatory Commission, April 2020.
- 28) 「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いについて(核医学診療を行う医療従事者のためのガイドライン) (平成 13 年 3 月初版, 平成 16 年 3 月改訂 2 版)」, 「放射性医薬品を投与された患者さんのオムツ等の取扱いマニュアル (平成 13 年 3 月初版, 平成 16 年 3 月改訂 2 版)」, 日本核医学会, (社) 日本医学放射線学会, (社) 日本放射線技術学会, 日本核医学技術学会, 医療放射線防護連絡協議会  
<http://www.jsnm.org/archives/734/>
- 29) 放射線診療従事者等が被ばくする線量の測定方法並びに実効線量及び等価線量の算定方法 (平成 12 年 12 月 26 日厚生省告示第 398 号)
- 30) 改訂版 医療放射線管理の実践マニュアル, 社団法人日本アイソトープ協会 (2004)



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

—臨床編—



## 目 次

1	「臨床編」の目的	1
2	本治療の概要	1
3	適応疾患について	2
3.1	適応疾患の概要	2
3.2	効能又は効果	4
3.3	用法及び用量	4
3.4	本剤投与に当たっての注意事項	5
4	使用上の注意	5
4.1	警告	5
4.2	禁忌	5
4.3	重要な基本的注意	5
4.4	相互作用	6
4.5	有害事象	6
4.5.1	重大な副作用	6
4.5.2	その他の副作用	6
4.5.3	国内第2相臨床試験	7
4.5.4	先進医療B	10
4.6	特定の背景を有する患者に関する注意	13
4.7	臨床使用に基づく情報	14
5	取扱い上の注意	14
6	患者及び家族への説明・指導	14
6.1	放射線治療病室への入院	14
6.2	患者及び家族等に対する注意事項	15
7	臨床データ	15
7.1	国内第2相臨床試験	15
7.1.1	試験デザイン	15
7.1.2	試験結果	15
7.2	先進医療B	17
7.2.1	試験デザイン	17
7.2.2	試験結果	17
7.3	吸収線量	19

7.4	薬物動態	19
7.4.1	吸収	19
7.4.2	分布	20
7.4.3	代謝	20
7.4.4	排泄	21
8	非臨床毒性	22
9	国内外ガイドラインにおける本治療の位置付け	23
9.1	国内ガイドライン	23
9.2	海外ガイドライン	24
10	参考文献	27



## 1 「臨床編」の目的

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（PPGL：Pheochromocytoma・Paraganglioma）患者を対象として、3-ヨードベンジルグアニジン（ $^{131}\text{I}$ ）注射液（以下、本剤という）を用いて行う核医学治療（以下、本治療という）に関わる医療従事者は、本治療の放射線管理上並びに臨床使用上の注意点を十分理解し、患者・家族（介護者）の安全性について十分に配慮することが重要である。

臨床編は、本治療に関わる医療従事者が、本治療を適正に実施できるよう、本治療の臨床上の特徴と注意点及び主な臨床試験データをまとめた実施要綱である。

本治療を実施する際の放射線管理上の注意点、並びに放射線防護に関する患者及び家族・介護者に対する注意点については、本マニュアルの安全管理編を参照されたい。

## 2 本治療の概要

$^{131}\text{I}$ -MIBG は、1980年に米国ミシガン大学の Wieland らが交感神経遮断性降圧剤であるグアナチジン類似の放射性ヨウ素標識化合物として見出した化合物で<sup>1)</sup>、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。

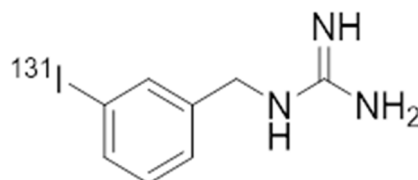
MIBG は、核物理学的特性が異なる I-123 と I-131 が標識に用いられ、臨床使用されている。I-123 は物理学的半減期が約 13 時間と短く、放出される放射線がガンマ線のみであることから診断用途に適している。I-131 はガンマ線を放出するため診断用途での使用も可能ではあるが、半減期が約 8 日と長く、細胞傷害能力の高いベータ線も放出することから、治療用途に適している。PPGL における MIBG シンチグラフィの陽性率は約 80%であると言われており<sup>2)</sup>、MIBG シンチグラフィにより腫瘍への集積が確認された治癒切除不能な PPGL 患者では、高用量の本剤を用いた治療により集積部位の細胞傷害に基づく抗腫瘍効果が期待できる。

本剤は、無色～淡黄色澄明、pH4.0～6.0 の注射剤であり、検定日時において、1 バイアル 5.0mL 中に 3-ヨードベンジルグアニジン（ $^{131}\text{I}$ ）（図 1）を 1.85GBq 含む。添加物として、ベンジルアルコール 52mg、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウムが適量、生理食塩液が 4.3mL 含まれる。本剤は、凍結保存（ $-15^{\circ}\text{C}$ 以下）し、放射線を安全に遮へいできる貯蔵設備（貯蔵箱）に保管する。

I-131 は半減期が 8.0252 日のベータ線放出核種であり、腫瘍細胞に照射されたベータ線が DNA 損傷を引き起こすことによって抗腫瘍効果を発揮する。I-131 の

放出するベータ線の主なエネルギーは 606keV、組織中での飛程は約 2.0mm である。飛程が比較的短いため、周辺の正常組織への傷害が抑えられ、腫瘍への効率的な放射線照射が可能となる。

化学構造式：



化学名： 3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ )

3-Iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ )

分子式：  $\text{C}_8\text{H}_{10}^{131}\text{IN}_3$

分子量： 279.09

図 1 3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ )

### 3 適応疾患について

#### 3.1 適応疾患の概要

PPGLは、神経堤を起源とするクロム親和性細胞より発生し、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る。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ガングリオーマとしているが、両者の病態生理には基本的に違いはない。腫瘍は多くの場合、散発性で片側副腎発生例の腫瘍であるが、両側副腎発生例、副腎外発生例及び悪性例がそれぞれ約10%存在する。

PPGLはカテコールアミン過剰に伴う血管抵抗増大、循環血漿量減少及び心拍数の増加が生じることから、主な臨床症状として、高血圧、頭痛、動悸、頻脈、体重減少、便秘、発汗過多、手指振戦、顔面紅潮と蒼白の反復、嘔気・嘔吐及び精神不安定などがあげられる。

PPGLの治療は、腫瘍が切除可能な場合には外科的切除が第一選択である。手術前には血圧のコントロール及び循環血漿量の改善のため、 $\alpha$ 遮断薬が投与され、必要に応じて、 $\beta$ 遮断薬や $\alpha\beta$ 遮断薬、カルシウム拮抗薬が追加される。しかし、悪性褐色細胞腫など切除不能な場合には腫瘍の根治が極めて困難であり、治療目的は生活の質(QOL)の低下に繋がる高カテコールアミン血症の是正とされている<sup>2)</sup>。そのための治療として、 $\alpha\beta$ 遮断薬やカテコールアミン合成阻害剤であるメチロシンなどの薬物療法が行われている。また、転移巣に対する治療として、

シクロホスファミド、ビンクリスチン及びダカルバジンによる全身化学療法、いわゆる CVD 療法や本治療が施行される。

PPGL の診断は、血中又は尿中のカテコールアミンの生化学検査及び CT/MRI、MIBG シンチグラフィ等の画像検査の組み合わせで行われる。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」委員会が「褐色細胞腫・パラグングリオーマ診療ガイドライン 2018」として公表した褐色細胞腫・パラグングリオーマ、悪性褐色細胞腫・悪性パラグングリオーマの診断基準は、表 1-1 及び表 1-2 の通りである<sup>3)</sup>。

表 1-1 褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断基準

---

必須項目

①副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍<sup>(注 1)</sup>

副項目

①病理所見：特徴的な所見<sup>(注 2)</sup>

②生化学所見

1) 尿中メタネフリン分画の高値<sup>(注 3)</sup>

2) 尿中アドレナリンまたはノルアドレナリンの高値<sup>(注 3)</sup>

3) クロニジン試験陽性<sup>(注 4)</sup>

1)、2)、3)のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする。

③画像所見

1) 腫瘍に<sup>123</sup>I-MIBGの取り込み

確実例： 1) 必須項目①および副項目①を満たす場合

2) 必須項目①および副項目②と③を満たす場合

ほぼ確実例： 必須項目①および副項目②-1) を満たす場合

疑い例： 1) 必須項目①および副項目②-2) または②-3) を満たす場合

2) 必須項目①および副項目③を満たす場合

除外項目： 偽性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫

---

注 1： 現在、過去の時期を問わない。

注 2： 腫瘍細胞の大部分がクロモグラニン A 染色陽性であること。パラグングリオーマ疑いで副項目②が陰性の場合には DBH 染色が陽性であること。

注 3： 基準値上限の 3 倍以上を陽性とする。尿中メタネフリン分画はメタネフリン、ノルメタネフリンの少なくともいずれかの高値。偽陽性や偽陰性があるため反復測定が推奨される。

注 4： ノルアドレナリン高値例のみ該当。負荷後に前値の 1/2 以上あるいは 500 pg/mL

以上の場合を陽性とする。

DBH : dopamine  $\beta$ -hydroxylase

**表 1-2 悪性褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断基準**

**必須項目**

- ①褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断基準で確実例<sup>(注1)</sup>
- ②副腎外腫瘍の存在<sup>(注2)</sup>

**副項目**

- ①病理所見：必須項目②の腫瘍の特徴的病理所見<sup>(注3)</sup>
- ②画像所見：必須項目②の腫瘍に<sup>123</sup>I-MIBGの取り込み

確実例： 必須項目①、②および副項目①または②を満たす場合

疑い例： 必須項目①、②のみを満たす場合

注1： 現在、過去の時期を問わない。

注2： 肝臓、肺、骨、リンパ節など本来の発生組織でない組織の腫瘍。

注3： 腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA染色陽性であること。パラグングリオーマの場合はDBH染色が陽性であること。

DBH : dopamine  $\beta$ -hydroxylase

**3.2 効能又は効果**

**効能又は効果**

MIBG集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラグングリオーマ

**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。

**3.3 用法及び用量**

**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 (<sup>131</sup>I) として1回 5.55~7.4GBqを1時間かけて点滴静注する。

**用法及び用量に関連する注意**

(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。

- (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。

### 3.4 本剤投与に当たっての注意事項

本剤は、凍結保存（-15℃以下）し、放射線を安全に遮へいできる貯蔵設備に保管しておく。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。

その他、本剤投与前後における注意事項は以下の通りである。

- (1) 本剤による悪心・嘔吐の緩和・予防のため、本剤投与開始前より 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤を投与することが望ましい。
- (2) 膀胱部の被ばくを軽減させるため、本剤投与前後にできるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させることが望ましい。

## 4 使用上の注意

### 4.1 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。

### 4.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

### 4.3 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。

#### 4.4 相互作用

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 レセルピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 等	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。

本剤の集積に影響すると思われる薬剤については多くの論文が存在し、ヒトでの試験や動物実験で確認されていない薬剤も多く記載されている。1980年～2014年に公表された関連論文・資料57報について、エビデンスの有無を精査したレビュー論文の要約を付録5に示す。

#### 4.5 有害事象

##### 4.5.1 重大な副作用

<p><b>骨髄抑制</b></p> <p>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。</p>
---

##### 4.5.2 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

BNP : Brain Natriuretic Peptide（脳性ナトリウム利尿ペプチド）

#### 4.5.3 国内第2相臨床試験

難治性PPGLを対象とした本剤の国内第2相臨床試験<sup>4)</sup>は、被験者に本剤7.4GBqを約1時間かけて静注することにより単回投与で行われた。投与量については、I-131の施設基準数量が7.4GBqを下回る施設では、5.55GBqを最小量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。本剤が投与された16名中16名（100%）に有害事象が認められた。詳細を表2に示す。

器官別大分類（SOC）別で半数以上の被験者に発現した有害事象は、「胃腸障害」が16名（100%）、「臨床検査」が14名（87.5%）及び「神経系障害」が8名（50.0%）であった。

基本語（PT）別で30%以上の被験者に発現した有害事象は、「リンパ球数減少」が13名（81.3%）、「悪心」が11名（68.8%）、「血小板数減少」が10名（62.5%）、「白血球数減少」及び「便秘」がそれぞれ7名（43.8%）、「食欲減退」及び「頭痛」がそれぞれ6名（37.5%）、「倦怠感」が5名（31.3%）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は16名中16名（100%）に認められた。Grade 4に該当する有害事象は発現しなかった。Grade 3に該当する有害事象は6名（37.5%）であり、「リンパ球数減少」5名（31.3%）、「悪性褐色細胞腫」1名（6.3%）及び「高血圧」が1名（6.3%）であった。

治験中止に至る有害事象は発現しなかった。なお、治験の追跡期間以降に、原疾患（悪性褐色細胞腫）の進行により1名（6.3%）の死亡が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

各被験者の臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、尿定性検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）において臨床的に重要と判断された異常は認められなかった。

放射性治療薬では骨髄へのダメージによる影響が考えられるが、リンパ球数及び血小板数については、本剤投与後に減少した場合においてもその後の経過で徐々に回復する傾向がみられた。

血中酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、ECOG Performance Status、心臓超音波検査及び12誘導心電図検査では安全性上問題となるような変動は認められなかった。

表 2 治験治療下での有害事象発現被験者数

器官別大分類 (SOC) 有害事象名 (基本語 (PT))	N = 16	
	因果関係有無問わず n (%)	因果関係あり n (%)
全体	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)
黴菌	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
単径ヘルニア	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・全身傷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
靱帯捻挫	1 (6.3)	0
肋骨骨折	1 (6.3)	0



器官別大分類 (SOC)	N = 16	
	因果関係有無問わず	因果関係あり
有害事象名 (基本語 (PT))	n (%)	n (%)
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傷害	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
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (12.5)	0
皮膚の肉腫	1 (6.3)	0
悪性褐色細胞腫	1 (6.3)	0
神経系障害	8 (50.0)	6 (37.5)
浮動性めまい	2 (12.5)	0
体位性めまい	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)
不正子宮出血	1 (6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8)	0

器官別大分類 (SOC) 有害事象名 (基本語 (PT))	N = 16	
	因果関係有無問わず n (%)	因果関係あり n (%)
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 ver. 23.0

治験薬投与開始から 24 週目 (又は治験中止) までの有害事象をカウントした。

#### 4.5.4 先進医療 B

「難治性褐色細胞腫を対象としたI-131 3-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) 内照射療法に関する研究－医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療B－」 (以下、先進医療Bという) では、有害事象について、次のように報告されている<sup>5)</sup>。また、試験治療との因果関係が否定できない、あるいは不明である有害事象を有害反応と定義された。

先進医療Bにおいては、投与量については7,400MBq/回 (I-131の施設基準数量が7,400MBqを下回る施設に限り、施設基準数量を超えない最大量を投与する。ただし、5,550MBqを最低量とする) として計画され、目標症例数20名に対して、1回以上、<sup>131</sup>I-MIBGが投与された (表3)。

表 3 先進医療 B における <sup>131</sup>I-MIBG 投与量 (MBq)

	平均値 (標準偏差)	最小値、最大値
第1コース	7,235 (492)	5,548、7,918
第2コース	7,418 (358)	6,679、7,815
第3コース	7,268 (521)	6,682、7,680

全 20 例に用量制限毒性は認められなかったが、<sup>131</sup>I-MIBG が投与された 20 名中 20 名 (100%) に有害事象が認められた。

有害事象の SOC 別発現頻度では、「臨床検査」が最も多く、19 名 (95.0%) であった。次いで、「胃腸障害」が 17 名 (85.0%)、「代謝および栄養障害」が 15 名 (75.0%) であった。

有害事象の PT 別の発現頻度では、50%以上発現した有害事象として、「血小板数減少」が 15 名 (75.0%)、「食欲減退」が 14 名 (70.0%)、「リンパ球数減少」

が 13 名 (65.0%)、「悪心」が 11 名 (55.0%)、「白血球数減少」が 10 名 (50.0%) であった。有害反応の PT 別の発現頻度もほぼ同様に、50%以上発現した有害反応として、「血小板数減少」が 15 名 (75.0%)、「食欲減退」が 14 名 (70.0%)、「リンパ球数減少」が 13 名 (65.0%)、「悪心」が 10 名 (50.0%)、「白血球数減少」が 10 名 (50.0%) であった。

<sup>131</sup>I-MIBG との因果関係が否定できない有害事象は 20 名中 20 名 (100%) に認められた。Grade 4 に該当する有害事象は発現しなかった。Grade 3 に該当する有害事象は 10 名 (50.0%) であり、「リンパ球数減少」8 名 (40.0%)、「白血球数減少」3 名 (15.0%)、「食欲減退」2 名 (10.0%) 並びに「血小板数減少」、「好中球数減少」、「血圧上昇」及び「高血圧」が各 1 名 (5.0%) であった。

研究計画書で規定した観察期間中には重篤な有害事象は認められなかった。なお、試験の追跡期間以降に、死亡が 1 名認められたが、死亡理由は原病死であった。

先進医療 B では、<sup>131</sup>I-MIBG による核医学治療を 24 週ごとに繰り返し実施 (1~3 回) した際の安全性評価が行われ、試験治療との因果関係が否定できない、あるいは不明である有害反応の発現状況は、表 4 の通りであった。

表 4 有害反応発現状況

	第 1 コース	第 2 コース	第 3 コース	全コース
投与例数	20	8	3	20
有害事象名 (SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
いずれかの有害反応	20 (100)	8 (100)	3 (100)	20 (100)
臨床検査	17 (85.0)	8 (100)	2 (66.7)	19 (95.0)
血小板数減少	15 (75.0)	6 (75.0)	2 (66.7)	15 (75.0)
リンパ球数減少	12 (60.0)	5 (62.5)	2 (66.7)	13 (65.0)
白血球数減少	7 (35.0)	6 (75.0)	2 (66.7)	10 (50.0)
好中球数減少	4 (20.0)	5 (62.5)	2 (66.7)	8 (40.0)
血圧上昇	2 (10.0)	1 (12.5)	0	2 (10.0)
体重減少	1 (5.0)	1 (12.5)	0	2 (10.0)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
単球数増加	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5)	1 (33.3)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトラン	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)

	第1コース	第2コース	第3コース	全コース
投与例数	20	8	3	20
有害事象名 (SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
スフェラーゼ増加				
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
胃腸障害	13 (65.0)	8 (100)	1 (33.3)	15 (75.0)
悪心	9 (45.0)	4 (50.0)	1 (33.3)	10 (50.0)
便秘	5 (25.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	6 (30.0)
嘔吐	3 (15.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	5 (25.0)
唾液管の炎症	2 (10.0)	2 (25.0)	0	3 (15.0)
下痢	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
腹部不快感	1 (5.0)	1 (12.5)	0	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
非感染性唾液腺炎	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
口内乾燥	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
胃炎	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
食道炎	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	14 (70.0)	5 (62.5)	2 (66.7)	14 (70.0)
食欲減退	14 (70.0)	5 (62.5)	2 (66.7)	14 (70.0)
低アルブミン血症	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (45.0)	4 (50.0)	1 (33.3)	11 (55.5)
倦怠感	8 (40.0)	2 (25.0)	0	8 (40.0)
注入部位反応	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
末梢性浮腫	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
注射部位反応	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
注入部位血管外漏出	0	1 (12.5)	0	1 (5.0)
血液およびリンパ系障害	5 (25.0)	4 (50.0)	2 (66.7)	9 (45.0)
貧血	5 (25.0)	4 (50.0)	2 (66.7)	9 (45.0)
神経系障害	4 (20.0)	1 (12.5)	1 (33.3)	4 (20.0)
傾眠	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
頭痛	2 (10.0)	0	0	2 (10.0)
味覚異常	1 (5.0)	1 (12.5)	0	1 (5.0)

	第1コース	第2コース	第3コース	全コース
投与例数	20	8	3	20
有害事象名 (SOC、PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感覚麻痺	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
心臓障害	4 (20.0)	0	0	4 (20.0)
心不全	3 (15.0)	0	0	3 (15.0)
動悸	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
血管障害	2 (10.0)	0	0	2 (10.0)
高血圧	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
低血圧	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
皮下出血	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
筋肉痛	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
咳嗽	0	0	1 (33.3)	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.0)	1 (12.5)	0	1 (5.0)
転倒	1 (5.0)	1 (12.5)	0	1 (5.0)
腎および尿路障害	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
血尿	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)

#### 4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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。

##### 生殖能を有する者

- (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。
- (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。

##### 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。

#### 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。

#### 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

本治療後 6 ヶ月は、女性患者は妊娠を避け、男性患者に対しては効果の高い避妊法を使用するよう指導すること（安全管理編「5.4.1 本剤投与後の患者及び家族に対する注意事項」参照）。

#### 4.7 臨床使用に基づく情報

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

#### 5 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。

この他、安全管理編「10 医療従事者の放射線防護及び放射能汚染防止措置について」を参照のこと。

#### 6 患者及び家族への説明・指導

##### 6.1 放射線治療病室への入院

本剤投与患者は、本剤投与後、退出に係る基準を満たすまでの期間、医療法施行規則第 30 条の 12 に規定する基準に適合する放射線治療病室への入院が必要となる。患者に対して、その旨を説明しておくこと。

なお、国内第 2 相臨床試験において本治療を受けた 16 名の平均入院日数（本剤投与日から退院日までの期間（日））は、平均で 6.1 日（中央値：6 日、最小値：4 日、最大値：11 日）であった。

## 6.2 患者及び家族等に対する注意事項

本治療を受けるに当たって、患者及び家族等への臨床的な情報提供に加えて、本治療に伴う患者の家族や公衆に対する不必要な被ばくをできる限り避けるために、安全管理編「5.6 患者及び家族等に対する注意事項」に記載の注意事項を患者・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る。特に、退出後 3 日間程度は、血液や尿に比較的高い放射能が存在していると考えられることから、患者及び家族に注意事項を遵守するよう指導する。

## 7 臨床データ

### 7.1 国内第 2 相臨床試験

#### 7.1.1 試験デザイン

<sup>123</sup>I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象とした国内第 2 相臨床試験は、非盲検、非対照、多施設共同で実施された<sup>4)</sup>。

治験治療は、被験者に本剤 7.4GBq を約 1 時間かけて静注することにより単回投与で行われた。投与量については、I-131 の施設基準数量が 7.4GBq を下回る施設では、5.55GBq を最小量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

有効性の主要評価項目は、尿中カテコールアミン類（メタネフリン及びノルメタネフリン）の奏効率とした。検査は、投与日から 12 及び 24 週後に 24 時間蓄尿を 2 回行い、中央検査機関による一括測定にて実施した。

有効性の副次評価項目は、尿中カテコールアミンの奏効率、尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率、尿中カテコールアミン類の経時推移、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 規準 (version 1.1) による中央判定及び施設判定での客観的奏効率 (Objective Response Rate。以下、ORR という)、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィによる施設判定での奏効率、EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) 及び EQ-5D (EuroQol 5 Dimension) 質問票による被験者の QOL 評価とした。画像検査及び QOL 調査は投与日から 12 及び 24 週後に実施した。

#### 7.1.2 試験結果

登録被験者数 17 名のうち 16 名に本剤が投与され、(7.4GBq 投与：14 名、5.55GBq：2 名)、24 週までの観察が完了したのは 13 名であった。有効性については、登録された 17 名を対象として解析した結果を以下に示す。

### 有効性解析（主要評価項目）

#### 尿中カテコールアミン類の奏効率

尿中カテコールアミン類の奏効率は、最良減少効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合とした。尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準は、WHO 基準<sup>6)</sup>に従い設定した。その基準と判定結果は表 5 の通りである。

奏効率（CR+PR）は 23.5%（17 名中 4 名）（90%CI：8.5%～46.1%）であった。また、しきい値を 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（ $p=0.009$ ）。

表 5 尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準と判定結果

効果	判定規準	判定結果 (n=17)
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。	0 名 (0%)
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。	4 名 (23.5%)
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。	4 名 (23.5%)
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、且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。	8 名 (47.1%)
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。	1 名 (5.9%)

### 有効性解析（副次評価項目）

本試験の有効性の副次評価項目のうち、RECIST による中央判定及び施設判定での ORR 及び <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィによる施設判定での奏効率の結果について、下記に示した。

#### (1) RECIST による ORR（中央判定及び施設判定）

##### <中央判定による ORR>

読影委員会により RECIST 規準（version 1.1）の最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。



17名中、CRが0名(0.0%)、PRが1名(5.9%)、Non-CR/Non-PDが2名(11.8%)、PDが1名(5.9%)、SDが12名(70.6%)及びNEが1名(5.9%)であり、ORRは5.9%(17名中1名)(90%CI:0.3%~25.0%)であった。

<施設判定による ORR>

治験責任医師又は治験分担医師によりRECIST規準(version 1.1)の最良総合効果がCR又はPRと判定された被験者の割合とした。

17名中、CRが0名(0.0%)、PRが2名(11.8%)、PDが2名(11.8%)、SDが12名(70.6%)及びNEが1名(5.9%)であり、ORRは11.8%(17名中2名)(90%CI:2.1%~32.6%)であった。

(2) <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィによる施設判定での奏効率

奏効率とその正確な両側90%CIを算出した。奏効率は、治験責任医師又は治験分担医師により<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィの最良総合効果がCR又はPRと判定された被験者の割合とした。

17名中、CRが0名(0.0%)、PRが5名(29.4%)、PDが3名(17.6%)、SDが8名(47.1%)及びNEが1名(5.9%)であり、奏効率は29.4%(17名中5名)(90%CI:12.4%~52.2%)であった。

## 7.2 先進医療 B

### 7.2.1 試験デザイン

先進医療 B は、非盲検試験、非対照、多施設共同で、2016年2月~2017年12月、4医療機関において実施された<sup>5)</sup>。

組み入れの対象は、転移を有する悪性PPGL、初発時に原発巣の高度な局所進展を有するPPGL又は外科的切除後に局所再発を来したPPGLで、外科的切除又は根治的外照射療法が不可能な難治性PPGL患者であり、1つ以上の病変において<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィにて集積陽性を示す患者とした。

7.4GBqの<sup>131</sup>I-MIBG(POLATOM社製の治療用製剤)を1時間以上かけて静注するレジメンを1コースとし、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、繰り返し投与した。投与量について、I-131の施設基準数量が7.4GBqを下回る施設では、5.55GBqを最小量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

副次評価項目である有効性は、RESIST基準によるORR、<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィによる奏効率が、各コースの<sup>131</sup>I-MIBG投与12週後に評価された。

### 7.2.2 試験結果

本試験には、<sup>123</sup>I-MIBG集積陽性の難治性PPGL患者20名が登録され、全員

に  $^{131}\text{I}$ -MIBG が投与された。全登録被験者 20 名を有効性の解析対象とした。 $^{131}\text{I}$ -MIBG 投与を 1 コースのみ実施した被験者が 12 名、2 コースまで実施した被験者が 5 名、3 コースまで実施した被験者が 3 名であった。治療中止理由は、1 コースのみ実施の被験者 12 名のうち、「RESIST 基準による総合効果又は MIBG シンチグラフィによる総合効果で PD と判定された」が 4 名、「有害事象との関連が否定できる理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た」及び「有害事象との関連が否定できる理由」が各 1 名であり、「試験期間終了のため次コース治療に進めなかった」が 6 名であった。2 コースまで実施の被験者 5 名のうち、「MIBG シンチグラフィで CR と判定された」、「MIBG シンチグラフィで PD と判定された」、及び「FDG-PET 検査で増悪と判定された」が各 1 名であり、「試験期間終了のため次コース治療に進めなかった」が 2 名であった。

### 有効性解析

#### (1) 腫瘍縮小効果

RECIST 規準 (version 1.1) による最良総合効果判定は、被験者 20 名中 CR が 2 名 (10.0%) であった。PR はなく、PD が 3 名 (15.0%)、SD が 13 名 (65.0%)、NE が 2 名 (10.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 10.0% (95%CI: 1.2%~31.7%) であった。

#### (2) $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィの奏効率

第 1 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は、被験者 20 名中 CR が 2 名 (10.0%)、PR が 5 名 (25.0%)、Non-CR/Non-PD が 1 名 (5.0%)、PD が 4 名 (20.0%)、SD が 8 名 (40.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 35.0% (95%CI: 15.4%~59.2%) であった。第 2 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は、被験者 20 名中 CR が 1 名 (5.0%)、PR が 2 名 (10.0%)、PD が 1 名 (5.0%)、SD が 4 名 (20.0%)、不明が 12 名 (60.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 15.0% (95%CI: 6.0%~61.0%) であった。第 3 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は、被験者 20 名中 PR が 3 名 (15.0%)、不明が 17 名 (85.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 15.0% (95%CI: 29.2%~100.0%) であった。

#### (3) 全生存期間

全生存期間 (OS) について検討した結果、解析対象の登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に死亡イベントは認められず、6 ヶ月生存率は 100.0%と推定された。追跡期間中に認められた死亡は 1 名のみであったため、OS の中央値 (点推定値) は算出できなかった。

#### (4) 無増悪生存期間

無増悪生存期間 (PFS) について検討した結果、解析対象の登録から 6 ヶ月 (168

日) 以内に 4 名の増悪イベントが認められ、6 ヶ月無増悪生存率は 80.0%と推定された。全期間を通して増悪は 5 名のみであったため、PFS の中央値(点推定値)は算出できなかった。

### 7.3 吸収線量

ICRP Publication 53<sup>7)</sup>には、診断用量の <sup>131</sup>I-MIBG を投与した際の各臓器への吸収線量が示されており(表 6)、治療用量である 7.4GBq の本剤を投与した際の各臓器の吸収線量を推測することが可能である。

表 6 <sup>131</sup>I-MIBG (診断量) 投与時の各臓器の吸収線量 (成人)

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)	臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
副腎	0.17	肺	0.19
膀胱壁	0.59	卵巣	0.066
骨表面	0.061	膵臓	0.10
乳房	0.069	唾液腺	0.23
胃壁	0.077	赤色骨髄	0.067
小腸	0.074	脾臓	0.49
上部大腸	0.080	精巣	0.059
下部大腸	0.068	甲状腺	0.05
心臓	0.072	子宮	0.08
腎臓	0.12	その他	0.062
肝臓	0.83		
実効線量	0.20mSv/MBq		

### 7.4 薬物動態

本剤の臨床薬理試験は実施していない。参考情報として、国内で実施した「フェオ MIBG-I 131 注射液」(本剤と同じ有効成分を含有した放射性診断薬、診断用量)の第 1 相臨床試験で得られた結果を以下に示した。

#### 7.4.1 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。

#### 7.4.2 分布

フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 1 相臨床試験において、褐色細胞腫患者（4 名）を対象に 18.5MBq の  $^{131}\text{I}$ -MIBG を静脈内投与（ボーラス）したときの血中放射能濃度の推移を図 2 に示した。血中放射能濃度は、投与後急激に減少し、4 時間後では 0.2~0.4%dose/L となった。その後は緩やかに減少し 24 時間後には 0.1~0.3%dose/L、72 時間後には 0.1%dose/L となり、2 相性の消失であることが示唆された。

本剤は約 1 時間の持続静脈内投与であるが、投与後の血中放射能濃度は、急激に減少した後に穏やかに減少し 2 相性の消失を示すものと考えられた<sup>8)</sup>。

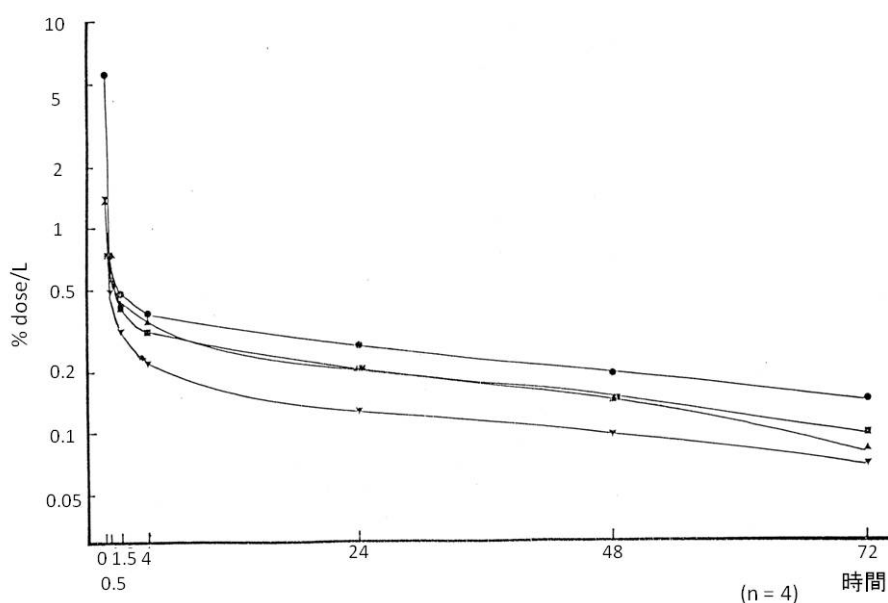


図 2 褐色細胞腫患者ごとの血中放射能濃度推移（フェオ MIBG-I 131 注射液）

#### 7.4.3 代謝

Wafelman らは、神経堤由来の神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫、パラガングリオーマ、神経芽腫及びカルチノイド患者の 17 名に、治療用量である 3.1~7.5GBq の  $^{131}\text{I}$ -MIBG を投与（計 32 コース）した際の尿中代謝物を分析した<sup>9)</sup>。その結果、大部分 (>85%) は未変化体であったが、全ての患者から遊離ヨウ素  $^{131}\text{I}$  (約 6%)、3-ヨード馬尿酸 ( $^{131}\text{I}$ ) (約 4%)、構造不明の代謝物  $^{131}\text{I}$ -X (約 2.5%) が検出された。さらに一部の患者からは 3-ヨード安息香酸 ( $^{131}\text{I}$ ) も検出された。3-ヨード馬尿酸 ( $^{131}\text{I}$ ) の生成量と放射性物質の肝集積量との間に関連が見られなかったことから、主要代謝臓器は腎臓と推察された。推定代謝経路を図 3 に示す。

Mangnerらは、褐色細胞腫患者の治療用量である4.1~7.9GBqの $^{131}\text{I}$ -MIBGを投与した際の代謝物を分析したところ、一部の患者から少量の4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン( $^{131}\text{I}$ )を検出した(図4)<sup>10)</sup>。

本剤においても、上述の文献報告と同様の代謝物が、投与放射能の15%に至らない程度、産生されるものと考えられた。

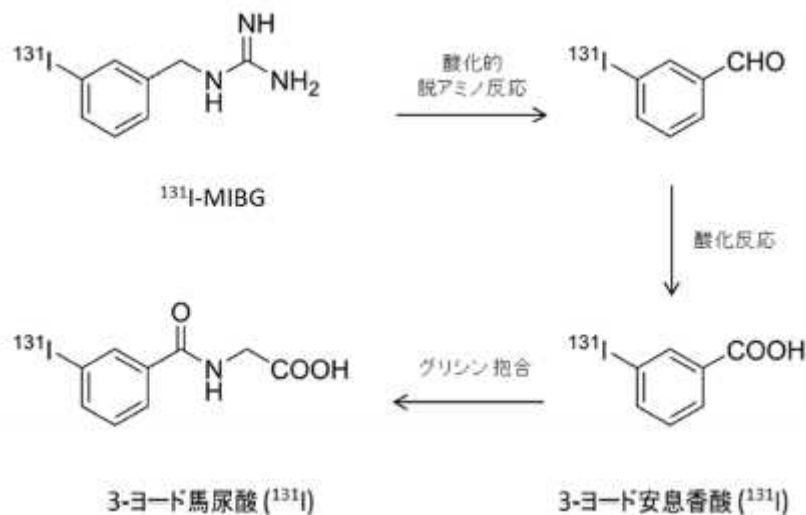


図3  $^{131}\text{I}$ -MIBGの推定代謝経路

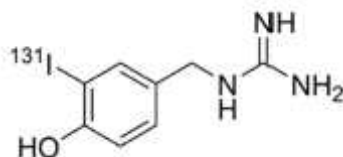


図4 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ )

#### 7.4.4 排泄

フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第1相臨床試験において、褐色細胞腫患者(4名)及びその疑診患者(8名)を対象に18.5MBqの $^{131}\text{I}$ -MIBGを静脈内投与し、投与後0~24時間、24~48時間、48~72時間の3分画に分けて蓄尿し、投与放射能に対する放射能の排泄率を検討した。その結果、褐色細胞腫患者では投与後24時間までに投与放射能の22%~54%(平均44%)が、48時間までに32%~67%

(平均 56%) が、72 時間までに 41%~78% (平均 65%) が尿中に排泄された (図 5) <sup>8)</sup>。よって、本剤においても、静注後の投与放射能は速やかに尿中に排泄されるものと考えられた。

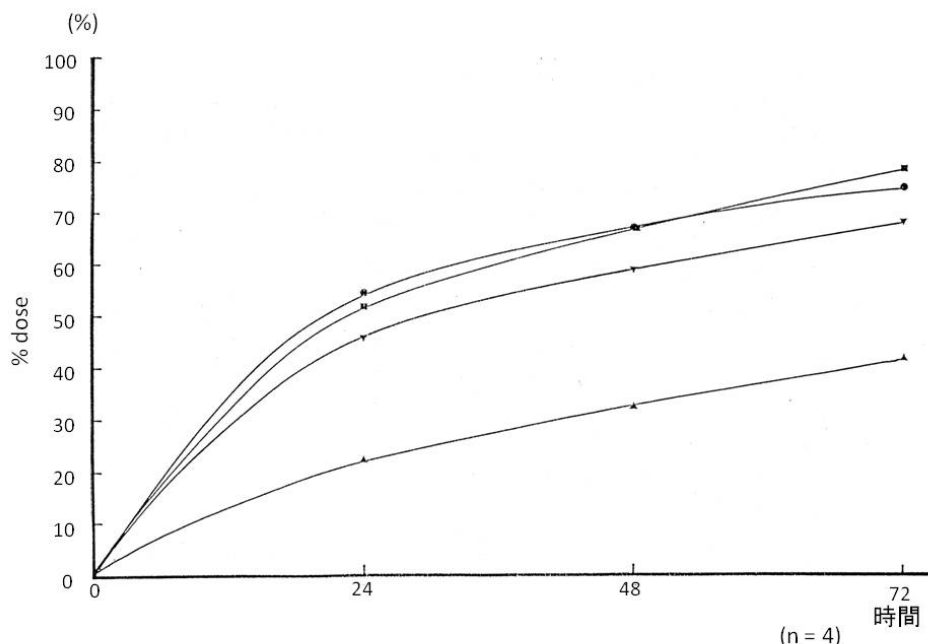


図 5 褐色細胞腫患者ごとの累積尿中排泄率 (フェオ MIBG-I 131 注射液)

## 8 非臨床毒性

本剤は、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。

AZEDRA (安全管理編「3.2.2 本剤の体内動態」参照)におけるイヌ 4 週間反復投与毒性試験において死亡例は認められていない。なお、MIBG を投与中に一過性の呼吸不整及び心拍数の異常がみられるなど、いくつかの所見が観察されたが、いずれの所見も許容可能と報告されている <sup>11)</sup>。この AZEDRA での試験で使用された用量は、本剤の最大臨床用量に対して 5.0 倍相当の用量に相当する。

また、AZEDRA におけるラット T 細胞依存性抗体産生試験において、免疫機能への影響は認められていない <sup>11)</sup>。この AZEDRA での試験で使用された用量は、本剤の最大臨床用量に対して 6.2 倍相当の用量に相当する。

## 9 国内外ガイドラインにおける本治療の位置付け

PPGL に対する治療法は、病変が切除可能かどうかによって大別される。切除不能な場合の治療目標は、根治ではなく、カテコールアミンの過剰分泌) や腫瘍量のコントロールとなる。

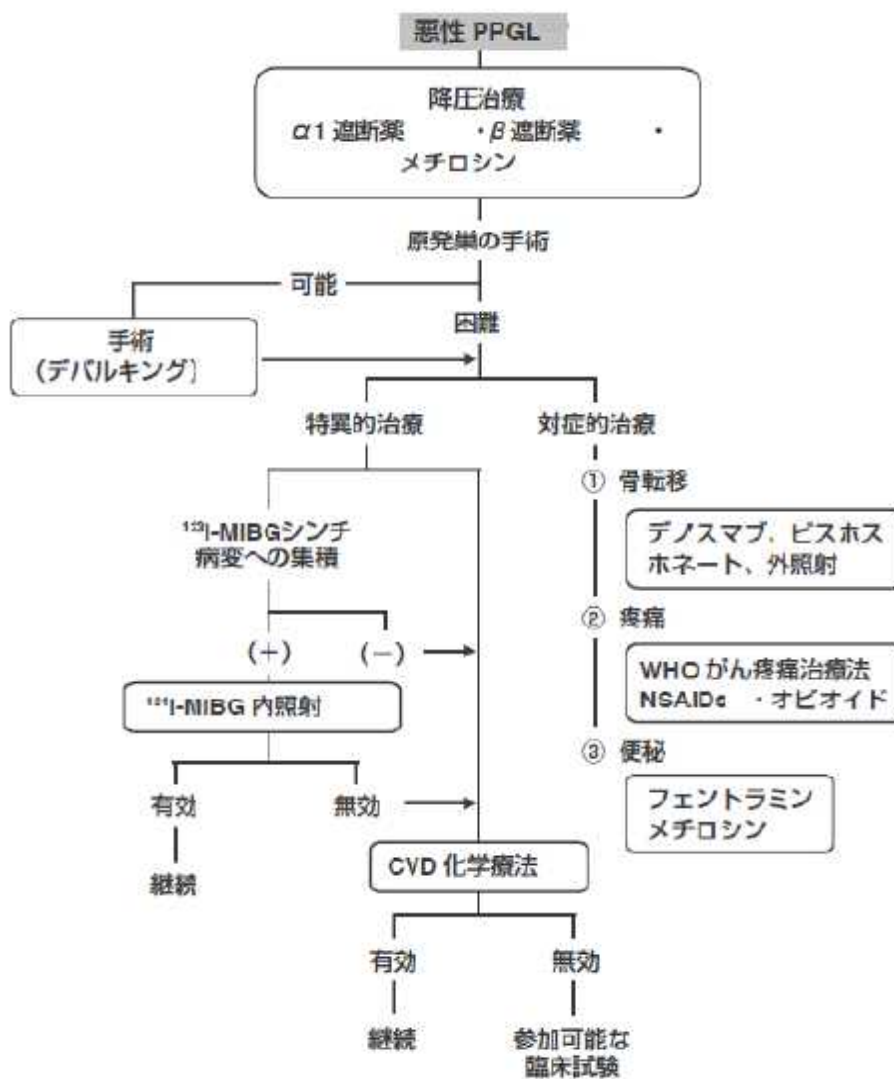
### 9.1 国内ガイドライン

一般社団法人 日本内分泌学会

褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018<sup>3)</sup>

「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」には、PPGL の診療アルゴリズムと悪性 PPGL の診療アルゴリズムが示されている。PPGL であると臨床的に診断された場合、 $\alpha 1$  受容体遮断薬、 $\beta$  受容体遮断薬、チロシン水酸化酵素阻害剤であるメチロシンによる症状コントロールのための薬物治療が開始される。明らかな転移性病変や局所浸潤性病変が認められない場合には、手術が第一選択として実施される。手術に際しては $\alpha 1$  受容体遮断薬などによる十分な術前処置を行い、術中もカテコールアミンによる急激な血圧上昇に細心の注意を払う必要があることから、経験豊富な麻酔科医による厳重な術中管理が必要とされる。さらに、PPGL は腫瘍周辺組織における新生血管の増殖を伴うために出血量が多くなるリスクもあり、原発巣に高度な局所進展を有する場合は手術不能となることも多い。

一方、明らかな転移性病変や局所浸潤性病変が認められた場合は、悪性 PPGL の診療アルゴリズムに従う (図 6)。悪性 PPGL の診療アルゴリズムでは、 $\alpha 1$  受容体遮断薬、 $\beta$  受容体遮断薬、メチロシンによる降圧治療が行われ、原発巣の手術が可能な場合は、腫瘍の減量を含めた手術が実施される。その後、抗腫瘍治療として、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による核医学治療や CVD 療法が記載されているが、MIBG シンチグラフィで病変への集積が確認された場合には、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による核医学治療が第一に検討される。MIBG シンチグラフィで集積が認められない場合や、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による核医学治療を実施して無効だった場合は CVD 療法を検討することとされている。



PPGL：褐色細胞腫及びパラガングリオーマ

図 6 悪性 PPGL の診療アルゴリズム

「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」<sup>3)</sup>より抜粋、改変

## 9.2 海外ガイドライン

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

NCCN Guidelines Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021<sup>12)</sup>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN：全米総合がん情報ネットワーク)により作成された神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍のガイドラインでは、 $\alpha$



受容体遮断薬の投与の後、必要に応じてカルシウム拮抗薬、β受容体遮断薬、メチロシンの追加を行い、その後の治療を切除可能例、局所切除不能例、遠隔転移例に分けて記載している（図7）。切除可能例では、外科的切除（安全に実施可能な場合、低侵襲性が好ましい）、局所切除不能例では、無症候性の場合は経過観察、又は薬物治療に加え、放射線治療の実施（可能な場合には腫瘍の減量手術）、MIBGシンチグラフィで集積陽性の場合には<sup>131</sup>I-MIBGによる核医学治療、ソマトスタチン受容体陽性の場合にはルテチウムオキシドトレオチド（<sup>177</sup>Lu）注射液によるペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）又は対症的治療としてソマトスタチンアナログであるオクトレオチドやランレオチドが考慮される。遠隔転移例では、無症候性の場合は経過観察、又は機能性腫瘍に対する薬物治療（オクトレオチドやランレオチド）に加え、可能な場合の腫瘍の減量手術、臨床試験への参加、CVD療法又はテモゾロミドによる全身化学療法、MIBGシンチグラフィで集積陽性の場合には<sup>131</sup>I-MIBGによる核医学治療、ソマトスタチン受容体陽性の場合にはルテチウムオキシドトレオチド（<sup>177</sup>Lu）注射液によるPRRT、症候性の転移巣には緩和的放射線治療が推奨されると記載されている。

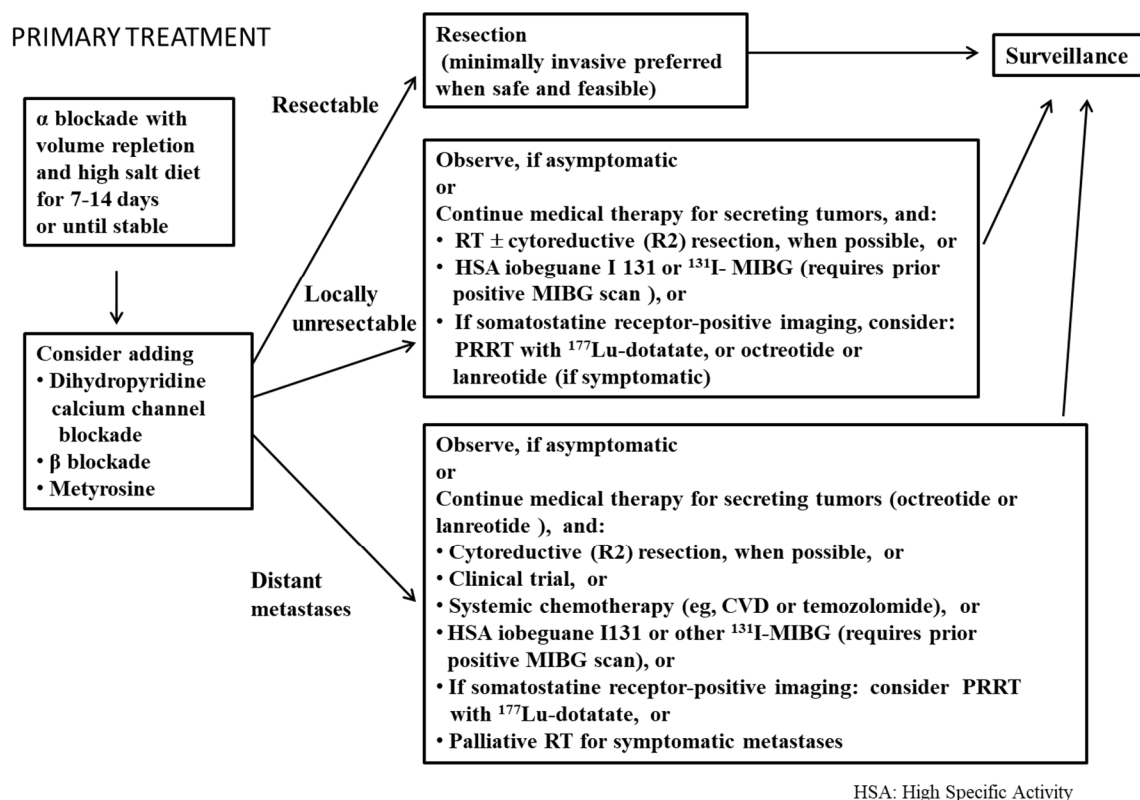


図7 NCCN ガイドラインにおける PPGL の治療

「NCCN Guidelines Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2. 2020」<sup>12)</sup>より  
抜粋、改変

## **National Cancer Institute (NCI)**

Physician Data Query (PDQ) <sup>13)</sup>

National Cancer Institute (NCI : 米国国立がん研究所) の Physician Data Query (PDQ) では、PPGL 患者に対する標準治療法の選択肢が限局性、局所性、転移性及び再発性の 4 つに分けて記載されている。限局性 PPGL に対する標準治療法は手術であり、患者によっては低侵襲性の副腎摘出術が好ましいアプローチとされている。局所性 PPGL に対する標準治療法も手術であるが、拡大リンパ節郭清とともに、隣接臓器の全て又は一部の一塊切除が必要とされている。完全切除を行った患者に対して、再発を生涯にわたって監視する必要がある。転移性 PPGL の標準治療法は手術と緩和療法とされている。手術では遠隔転移を含む全ての同定可能な病変が切除可能であれば寛解が得られることがあるが、病変が切除できない場合の腫瘍減量術では生存期間を改善することはなく、症候緩和が目的となる。緩和療法としては、化学療法（最も定評のある化学療法レジメンは、CVD 療法である）、分子標的療法（少数例ではあるが、チロシンキナーゼ阻害薬のスニチニブの方が、mammalian target of rapamycin [mTOR] 阻害薬のエベロリムスより有望との報告がある）、<sup>131</sup>I-MIBG による核医学治療（MIBG 集積陽性転移性腫瘍の治療に用いられる）、放射線外照射療法、塞栓療法、ラジオ波焼灼術又は凍結融解壊死療法が挙げられている。再発性 PPGL の標準治療も手術及び緩和療法とされている。再発病変の治療では、 $\alpha$  受容体遮断薬を用いた適切な医学的管理後に可能であれば外科的完全切除を実施することとされ、緩和療法としては、化学療法、分子標的療法、高線量の <sup>131</sup>I-MIBG による核医学治療、放射線外照射療法、塞栓療法、ラジオ波焼灼術又は凍結融解壊死療法が挙げられている。

## **European Society for Medical Oncology (ESMO) 及び European network for rare adult solid cancer (EURACAN)**

Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas:

ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>14)</sup>

European Society for Medical Oncology (ESMO : 欧州臨床腫瘍学会) 及び European network for rare adult solid cancer (EURACAN) により作成された副腎皮質癌及び悪性褐色細胞腫の診療ガイドラインでは、PPGL の治療が局所病変並びに進行性及び転移性病変に分けて記載されている。局所病変については手術が推奨される。進行性及び転移性病変については、根治的治療は無く、治療目

標はカテコールアミンの過剰分泌及び腫瘍量のコントロールであり、経過観察、局所治療、核医学治療、全身化学療法及び分子標的療法が治療選択肢となる。核医学治療では、高腫瘍量の患者又は切除不能、進行性病変を有する患者で<sup>123</sup>I-MIBGの集積が認められた場合には、<sup>131</sup>I-MIBGによる核医学治療が第一選択として挙げられている。全身化学療法では、<sup>123</sup>I-MIBG等の放射性トレーサーの集積が無い患者又は腫瘍量が多いもしくは症状が重く、進行が速い患者での第一選択として、CVD療法やシクロホスファミド、ダカルバジン及びドキシソルピシンによる併用療法（CDD療法）が挙げられている。

9.1 項及び 9.2 項より、PPGL の治療は国内外ともに、切除可能な PPGL の標準治療は外科的切除とする一方、切除困難あるいは不能な例では治療目標は根治ではなく、カテコールアミンの過剰分泌や腫瘍量のコントロールとなり、集学的な治療の実施が推奨されている。<sup>131</sup>I-MIBG による核医学治療は、国内診療ガイドラインでは、悪性 PPGL のうち MIBG シンチグラフィ陽性例に検討される治療に、NCCN ガイドラインでは難治性とされる局所切除不能例や遠隔転移例のうち MIBG シンチグラフィ陽性例に実施される治療に、PDQ では転移例及び再発例のうち MIBG シンチグラフィ陽性例に対する治療に、ESMO 及び EURACAN の診療ガイドラインでは、進行性及び転移性病変を有する患者のうち、MIBG シンチグラフィの集積陽性例に対する治療に位置づけられている。

## 10 参考文献

- 1) D M Wieland, J Wu, L E Brown, T J Mangner, D P Swanson, W H Beierwaltes, Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine, J Nucl Med. 21, 349-353 (1980)
- 2) 副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版, 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, 金原出版 (2015)
- 3) 褐色細胞腫・パラグングリオーマ 診療ガイドライン 2018, 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, 診断と治療社 (2018)
- 4) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ (第 2 相臨床試験: JapicCTI-173751)
- 5) 絹谷清剛 (金沢大学), 「難治性褐色細胞腫を対象とした I-131 3-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) 内照射療法に関する研究」総括報告

書 第 1.0 版, 2018.11.22.

- 6) A B Miller, B Hoogstraten, M Staquet, A Winkler, Reporting results of cancer treatment, *Cancer*. 47, 207-214 (1981)
- 7) ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, *Annals of the ICRP*, Vol.18, No.1-4 (1988)
- 8) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ (フェオ MIBG 第 I 相臨床試験)
- 9) A R Wafelman, C A Hoefnagel, H J Maessen, R A Maes, J H Beijnen, Renal excretion of iodine-131 labelled meta-iodobenzylguanidine and metabolites after therapeutic doses in patients suffering from different neural crest-derived tumours, *Eur J Nucl Med*. 24, 544-552 (1997)
- 10) T J Mangner, M C Tobes, D W Wieland, J C Sisson, B Shapiro, Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma, *J Nucl Med*. 27, 37-44 (1986)
- 11) 富士フイルム富山化学株式会社 F-1614 承認申請資料
- 12) National Comprehensive Cancer Network, NCCN clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021.  
Available from:  
<https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/7/article-p839.xml?ArticleBodyColorStyles=Inline%20PDF>
- 13) National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ®)  
Available from: <https://www.cancer.gov/publications/pdq>
- 14) M Fassnacht, G Assie, E Baudin, G Eisenhofer, et al., Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*. 31, 1476-1490 (2020)

# 付 録

- 1 患者情報カード（例）
- 2 放射性医薬品使用記録簿（例）
- 3  $^{131}\text{I}$ -MIBG を投与された患者の退出記録表（例）
- 4  $^{131}\text{I}$ -MIBG を用いる核医学治療に関する教育研修実施記録（例）
- 5 MIBG の集積に影響を与える薬剤に関するレビュー論文の要約
- 6 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 臨床編 Q&A
- 7 放射性医薬品を投与された患者の退出について（医薬安発第 70 号通知）
- 8 添付文書（ライアット MIBG-I 131 静注）
- 9 I-131 によって汚染された廃棄物の収納について



参考文献 References

1. Gangopadhyay KK, Sundram F, De P. Triggering radiation alarms after radioiodine treatment. *BMJ* 2006; 333: 293-294
2. Sinzinger H, Aiginger P, Neumann I, Havlik E. Radiation alarm at an airport after radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 67-68.
3. Iqbal M B, Sharma R, Underwood S R, Kaddoura S. Radioisotopes and airport security. *Lancet* 2005; 366: 342

Patient Information Card

---Radionuclide therapy---

患者情報カード

---核医学治療---

## Patient Information Card

Name \_\_\_\_\_ Sex M / F

Birth Date \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_

Radionuclide \_\_\_\_\_ Physical Half-Life \_\_\_\_\_

Administered Date \_\_\_\_\_

Administered Dose \_\_\_\_\_ MBq

The above-mentioned patient had radionuclide therapy in our institute.

Radiation detectors that are used for surveillance at airports or at borders can detect radiation from the patient for days or even weeks after the treatment.

If alarms are triggered by the patient, it may be caused by the applied therapeutic procedure and is not associated with any radiation hazard to others.

Institute \_\_\_\_\_

Department \_\_\_\_\_

Physician \_\_\_\_\_

Phone \_\_\_\_\_

## 患者情報カード

患者氏名 \_\_\_\_\_ 性別 男・女

生年月日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日生 \_\_\_\_\_歳

核種 \_\_\_\_\_ 物理学的半減期 \_\_\_\_\_

投与日 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

投与量 \_\_\_\_\_MBq

この患者は当施設で放射性同位元素による治療を受けました。

空港や国境などで警備に使用されている放射線検出器は、この核種から放出される放射線を数日、場合によっては数週間にもわたり感知する可能性があります。

この患者により放射線のアラームが作動した場合、上記の治療によるものと考えられ、周辺に危害が及ぶものではありません。

施設名 \_\_\_\_\_

診療科名 \_\_\_\_\_

医師氏名 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_



放射性医薬品使用記録簿（例）

病院

製品名		核種 I-131
総放射能 MBq	濃度 MBq/mL	容量 mL
検定日時	有効期限	
製造番号	会社名	

入荷日	受領者	備考 廃棄容器No.
保管廃棄		
放射能	担当者	
保管廃棄日		

期間	届出最大使用 予定数量	合計使用数量	予定数量との%
1日	MBq	MBq	%
1月間（ 月）	—	MBq	—
3月間（ 月 ～ 月）	MBq	MBq	%
年間	MBq	MBq	%

核種：

年/月/日	使用量		残量		所属	使用者	診療科	患者名	使用目的 及び備考
	MBq	mL	MBq	mL					

確認者

印

$^{131}\text{I}$ -MIBG を投与された患者の退出記録表 (例)

( 年度-No. )

※この帳簿は最終記載日から2年間保存すること。

	患者名	性別 年齢	投与日時	投与量	退出日時	線量率 <sup>1)</sup>	患者等への説明内容 <sup>2)</sup>	確認者	備考
1		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
2		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
3		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
4		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
5		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
6		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
7		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
8		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
9		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		
10		男・女 歳	月 日 :	GBq	月 日 :	$\mu\text{ Sv/h}$	<input type="checkbox"/> 薬剤について <input type="checkbox"/> 投与前後の注意について		

1) ヨウ素-131 を投与された患者の退出基準：患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率が $30\mu\text{ Sv/h}$ 以下2) 本治療に関する薬剤の説明（効果、副作用を含む）及び投与前後の注意、投与後の患者の遵守事項について説明を行った場合に、をチェック（）する。

<sup>131</sup>I-MIBG を用いる核医学治療に関する教育研修実施記録（例）

報告日： 年 月 日

報告者：

教育研修の目的	初期教育	再教育	その他（ ）
研修実施年月日	年 月 日	実施総時間数	時間

実施内容	使用したテキスト、教材	時間	講師名
RI 内用療法用放射性医薬品の安全管理			
放射線安全管理（法令、放射線測定を含む）			
医療従事者の被ばく防止並びに患者・家族への指示事項			
臨床応用			

教育研修受講者			
所属	氏名	所属	氏名

年 月 日 管理者承認： \_\_\_\_\_

放射線安全管理責任者承認： \_\_\_\_\_

## MIBG の集積に影響を与える薬剤に関するレビュー論文の要約

MIBG は、1970 年代に副腎髄質の画像化のための放射性薬剤として開発された。褐色細胞腫や神経芽腫、及び心臓交感神経のイメージング剤として臨床応用され、高用量の <sup>131</sup>I-MIBG は、褐色細胞腫や神経芽腫の治療目的で使用されている。MIBG はノルアドレナリン (NA) と生体内で同様の挙動を示すことから、交感神経終末やカテコールアミン産生腫瘍への集積に影響を与える薬物について、多くの論文が公表されてきた。動物実験や臨床試験に基づいた記述もあれば、NA や MIBG の取り込み、放出、代謝等の機序から推定しただけの薬剤リストもある。

2015 年 Jacobson らは、MIBG イメージ結果の信頼性に悪影響を与える可能性のある薬剤に関して、1980 年～2014 年までに公表された <sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I のいずれかで標識された MIBG の薬物相互作用について記載のある論文や書籍 57 編の包括的文献レビューを行い、エビデンスの強さや MIBG の集積阻害の強さ等から休薬が必要な薬剤について提案した\*。以下に、論文中 Table2 の要約を提示するので、参照されたい。

\* Arnold F Jacobson 1, Mark I Travin, Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart: Comprehensive review of the literature, J Nucl Cardiol. 22, 980-993 (2015)

薬のカテゴリー	サブカテゴリー	最も一般的に テストされた薬	エビデンス レベル <sup>a)</sup>	MIBG 阻害効果の 強さ	推奨/コメント
アドレナリン受容 体に作用する薬剤	β 遮断薬	ラベタロール プロプラノロール	高	ラベタロール：強い 他：なし	ラベタロールは休薬すべき 他の薬剤の休薬は必要なし
	β 作動薬	サルブタモール	非常に低い	なし	薬理学的メカニズムに基づく、休薬は 必要なし
	α 拮抗薬	フェノキシベンザミン	低	不確実*	不確実だが、休薬はおそらく必要なし
	α 作動薬	クロニジン	非常に低い	不確実*	不確実だが、休薬はおそらく必要なし

付録5 MIBGの集積に影響を与える薬剤に関するレビュー論文の要約

薬のカテゴリー	サブカテゴリー	最も一般的にテストされた薬	エビデンスレベル <sup>a)</sup>	MIBG 阻害効果の強さ	推奨/コメント
NEの輸送、保持、または放出に影響を与える薬物	三環系抗うつ薬	デシプラミン イミプラミン	中	中程度から強い	臨床的に可能ならば休薬
	SSRI および SNRI	フルボキサミン ミルナシプラン	低	中程度から強い	一部の薬剤について NET への影響が記載されている場合は、休薬を検討する
	その他の抗うつ薬	トラゾドン	非常に低い	なし	推奨するにはエビデンスが不十分
	NE 枯渇	レセルピン	非常に高い	強い	休薬すべき
	交感神経作動薬	フェニルプロパノールアミン フェニレフリン	低	強	臨床的に可能ならば休薬
	モノアミン	コカイン	低	中	使用が疑われる場合は、MIBG 投与前に患者をスクリーニングする
カルシウムチャネル遮断薬	—	ニフェジピン シルニジピン	中	なし	放出やMIBGの取り込みには影響なし、休薬は必要はなし
その他	神経弛緩薬	ハロペリドール レボメプロマジン	非常に低い	不確実*	不確実
	麻酔薬	ケタミン キシラジン ペントバルビタール	非常に低い	不確実*	不確実
	強心配糖体	ジゴキシン	非常に低い	不確実*	不確実だが、休薬はおそらく必要なし
	抗不整脈薬	アミオダロン	中	なし	臨床的に有益であれば休薬の必要なし

a) 非常に低い：1~2報の文献      低：3~4報の文献      中：5~7報の文献      高：>7報の文献

\* この評価を行うには、データが不十分であると判断された

NE：ノルエピネフリン、NET：ノルエピネフリントランスポーター、SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI：セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬



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

臨床編 Q&A





## 1 適応

**Q.1-1** 本治療の実施に当たって MIBG 集積陽性を確認するために  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィはいつ実施するべきでしょうか。また、MIBG 集積陽性に関する判定基準はありますか。

**A.1-1** 本治療の適応に当たっては MIBG 集積陽性を確認しておく必要がありますが、 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィの実施時期及び MIBG 集積陽性の判定については医師の判断となります。

国内第 2 相臨床試験<sup>1)</sup>では、CT (又は MRI) 画像で確認された病変部位への  $^{123}\text{I}$ -MIBG の集積がバックグラウンドと比較して高いと認められた場合、MIBG 集積陽性とされていました。

また、先進医療 B<sup>2)</sup>では、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による治療の約 1 ヶ月前に  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィが実施されており、 $^{131}\text{I}$ -MIBG の複数回投与に当たっては、治療の 3 ヶ月後に  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィを実施し陽性所見と前回治療の効果を確認し、再投与の可否に関して判断されていました。

なお、 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィの際、静注 24 時間後には全身像に加え SPECT 又は SPECT/CT 撮像を行うことが推奨されます。体位不良の場合は、体位を整えてからスポット撮像を実施する場合があります。また読影の際は、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の生理的集積部位 (肝臓、脾臓、膀胱、腸、唾液腺、心臓、甲状腺、褐色脂肪細胞、正常副腎、等)<sup>3)</sup>を把握しておくことも推奨されます。

**Q.1-2** 本治療の適応に当たって、患者の白血球数、リンパ球数、血小板数、全身状態（PS）、肝機能等に係る基準はありますか。

A.1-2 本治療の適応基準は示されていませんが、国内第 2 相臨床試験及び先進医療 B は、以下の基準により治療が実施されました。

---

**【国内第 2 相臨床試験と先進医療 B の主な適応基準】**

1) 骨髄機能

① 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤非投与下で白血球数  $\geq 3,000 /\text{mm}^3$

② 非輸血下でヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$

③ 非輸血下で血小板数  $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$

※「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 日以上経過していることとする。

※「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 日以上経過していることとする。

2) 腎機能

① 推定糸球体濾過量（eGFR） $\geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

3) 肝機能

① アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） $< 100 \text{ IU/L}$

② アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $< 100 \text{ IU/L}$

③ 乳酸脱水素酵素（LDH） $< 400 \text{ IU/L}$

4) 心機能

① NYHA 心機能分類が I 度以下

5) 糖尿病・内分泌疾患

① HbA1c  $< 8.0\%$ （NGSP 値）

6) 呼吸状態

① 大気中における血中酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>） $\geq 96\%$ である。

7) ECOG Performance Status

① ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。

---

なお、金沢大学においては、これに加え、以下の患者も本治療の適応外として取り扱われています。

- ・ 脊髄にびまん性転移を有する患者（高度の骨髄抑制が懸念されるため）
- ・ 椎体転移による脊柱管内への進展、脊髄の圧排所見が認められる患者（治療後に一過性の病変の浮腫状変化による脊髄横断症状を経験した

ため)

これらの情報も参照した上で、患者の安全性を考慮して治療実施の可否について判断してください。

## 2 治療

**Q.2-1** 本治療を、複数回、実施することは可能でしょうか。また、複数回投与に当たって、投与中止や減量投与の基準はありますか。

A.2-1 本剤を複数回投与する場合は、投与間隔を 3~6 ヶ月を目安とし、患者の状態を十分に観察した上で投与の可否を慎重に判断してください。

国内第 2 相臨床試験では複数回投与は実施されていませんが、本剤投与の約 3~6 ヶ月後には骨髄抑制の状況を反映するリンパ球数、血小板数、白血球数、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少が改善する傾向が示されています。また、国内外のガイドライン及び公表論文等から、投与間隔を 3~6 ヶ月程度で 7.4 GBq (又は 5.55 GBq) を投与した際に有効性が得られ安全性に懸念が無いと考えられることを踏まえ、複数回投与を実施する際の投与間隔の目安としては 3~6 ヶ月が考えられます。

また、本治療により骨髄抑制が生じた患者に対して本治療を実施する場合は、骨髄機能の改善を確認してから開始してください。

なお、本治療に当たって減量投与については有効性に関する知見がないことから、本剤の減量投与は推奨されません。

**Q.2-2** 本治療の実施に当たって放射性ヨウ素の甲状腺への摂取を防止するために使用するヨード剤は、どのような薬剤を使用したらよいでしょうか。また、用法・用量はどのくらいでしょうか。

A.2-2 使用するヨード剤について指定はありませんが、国内第 2 相臨床試験及び先進医療 B では、本剤投与 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 300 mg/日を経口投与されていました。

**Q.2-3** 本治療の実施に当たって、他の治療薬との併用について注意することがありますか。

A.2-3 本剤を使用する際、ラベタロール塩酸塩、レセルピン、イミプラミン塩酸塩等の三環系抗うつ薬が、併用注意とされています。

欧州核医学会（EANM）のガイドライン<sup>4)</sup>において、上記薬剤に関して下表の休薬期間の目安が示されています。

分類	薬剤名	EANM ガイドラインが推奨する休薬期間
$\alpha$ $\beta$ 遮断薬	ラベタロール塩酸塩	72 時間
アドレナリン作動性神経遮断薬	レセルピン	48 時間
三環系抗うつ薬	イミプラミン塩酸塩	24 時間

**Q.2-4** 本治療実施後の高血圧クリーゼについては、どのような点に注意しておく必要がありますか。

A.2-4 国内第 2 相臨床試験及び先進医療 B では高血圧クリーゼの発現は認められていませんが、本剤投与後、高血圧クリーゼ等を疑わせるような兆候・症状について注意深く観察する必要があります。

## 参考文献

- 1) 富士フイルム富山化学株式会社 社内データ（第 2 相臨床試験：JapicCTI-173751）
- 2) 絹谷清剛（金沢大学）、「難治性褐色細胞腫を対象とした I-131 3-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) 内照射療法に関する研究」総括報告書 第 1.0 版, 2018.11.22.
- 3) Gamuts in Nuclear Medicine Third Edition, Frederick L. Datz, Mosby.
- 4) Emilio Bombardieri, Francesco Giammarile, Cumali Aktolun, Richard P Baum, et al., <sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 37, 2436-2446 (2010)

## 放射性医薬品を投与された患者の退出について

平成 10 年 6 月 30 日 医薬安発第 70 号  
各都道府県衛生主管部(局)長 宛  
厚生省医薬安全局安全対策課長 通知

## 〔改正経過〕

第一次改正(平成 22 年 11 月 8 日 医政発第 1108 第 2 号)  
第二次改正(平成 28 年 5 月 11 日 医政地発 0511 第 1 号)  
第三次改正(令和 3 年 8 月 19 日 医政地発 0819 第 1 号)

放射性医薬品を投与された患者の取扱いについては、医療法施行規則第 30 条の 15 に基づき、対応してきたところであるが、近年、医学の進歩に伴い、我が国においても放射性医薬品を利用した適切な治療を可能とする環境を整える必要が生じたことから、標記について、「医薬放射線安全管理に関する検討会」に

おいて検討を行い、「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」(別添)をとりまとめたところである。今後、放射性医薬品を用いた治療を行う際には、この指針を参考に、安全性に配慮して実施するよう関係者への周知徹底方願いする。

## 〔別添〕

## 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針

## 1. 指針の目的

わが国において、これまで、ヨウ素-131、ストロンチウム-89、イットリウム-90、ラジウム-223 及びルテチウム-177 を用いた放射性医薬品による癌等の治療が既に認められているところである。

放射性医薬品を利用した治療法の進歩により、癌患者の生存期間が著しく延長したことから、患者の延命のみならず、生活の質(QOL)も向上しているが、放射性医薬品を投与された患者が医療機関より退出・帰宅する場合、公衆及び自発的に患者を介護する家族等が患者からの放射線を受けることになり、その安全性に配慮する必要がある。

以下のとおり放射性医薬品を用いた治療

における退出基準等をまとめたので活用されたい。

## 2. 適用範囲

この指針は、医療法に基づいて放射性医薬品を投与された患者が病院内の診療用放射性同位元素使用室又は放射線治療病室等から退出する場合に適用する。

## 3. 退出基準

本指針では、1 に述べた公衆及び介護者について抑制すべき線量の基準を、公衆については、1 年間につき 1 ミリシーベルト、介護者については、患者及び介護者の双方に便益があることを考慮して 1 件あたり 5 ミリシーベルトとし、退出基準を定めた(注)。

具体的には、以下の(1)から(3)のいずれか

付録 7 (退出基準)

の基準に該当する場合に、退出・帰宅を認めることとする。

(1) 投与量に基づく退出基準

投与量又は体内残留放射エネルギーが次の表に示す放射エネルギーを超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数 0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における放射エネルギー

治療に用いた核種	投与量又は体内残留放射エネルギー (MBq)
ストロンチウム-89	200 *1)
ヨウ素-131	500 *2)
イットリウム-90	1184 *1)

\*1) 最大投与量

\*2) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(2) 測定線量率に基づく退出基準

患者の体表面から1メートルの点で測定された線量率が次の表の値を超えない場合に退出・帰宅を認める。なお、この基準値は、投与量、物理的半減期、患者の体表面から1メートルの点における被ばく係数 0.5、1センチメートル線量当量率定数に基づいて算定したものである。

放射性医薬品を投与された患者の退出・帰宅における線量率

治療に用いた核種	患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率 ( $\mu$ Sv/h)
ヨウ素-131	30 *)

\*) 線量当量率は、患者身体からの外部被ばく

線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。

(3) 患者毎の積算線量計算に基づく退出基準

患者毎に計算した積算線量に基づいて、以下のような場合には、退出・帰宅を認める。

ア 各患者の状態に合わせて実効半減期やその他の因子を考慮し、患者毎に患者の体表面から1メートルの点における積算線量を算出し、その結果、介護者が被ばくする積算線量は5ミリシーベルト、公衆については1ミリシーベルトを超えない場合とする。

イ この場合、積算線量の算出に関する記録を保存することとする。

なお、上記の退出基準は以下の事例であれば適合するものとして取扱う。

患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する放射エネルギーの事例

治療に用いた核種	適用範囲	投与量 (MBq)
ヨウ素-131	遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊 (アブレーション) 治療 *1)	1110 *2)
ラジウム-223	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌治療 *3)	12.1 *4) (72.6 *5) )

\*1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱 (「残存甲状腺破壊を目的とした I-131 (1,110MBq) による外来治療」) に従って実施する場合に限る。

- \*2) ヨウ素-131 の放射エネルギーは、患者身体からの外部被ばく線量に、患者の呼気とともに排出されるヨウ素-131 の吸入による内部被ばくを加算した線量から導かれたもの。
- \*3) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いる内用療法の適正使用マニュアル」）に従って塩化ラジウム (<sup>223</sup>Ra) 注射液 1 投与当たり 55kBq/kg を 4 週間間隔で最大 6 回まで投与することにより実施する場合に限る。
- \*4) 1 投与当たりの最大投与量。
- \*5) 1 治療当たりの最大投与量。
- 患者毎の積算線量評価に基づく退出基準に適合する線量率の事例

治療に用いた核種	適用範囲	患者の体表面から1メートルの点における1センチメートル線量当量率 ( $\mu$ Sv/h)
ルテチウム-177	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍治療*1)	18

- \*1) 実施条件：関連学会が作成した実施要綱（「ルテチウムオキソドトロチド (Lu-177) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル」）に従って、ルテチウムオキソドトロチド (<sup>177</sup>Lu) 注射液 1 投与当たり 7.4GBq を 8 週毎に計 4 回まで投与することにより実施する場合に限る。

#### 4. 退出の記録

退出を認めた場合は、下記の事項について記録し、退出後 2 年間保存すること。

- (1) 投与量、退出した日時、退出時に測定した線量率
- (2) 授乳中の乳幼児がいる母親に対しては、注意・指導した内容

- (3) 前項(3)に基づいて退出を認めた場合には、その退出を認める積算線量の算出方法

また、積算線量などの算出において以下に掲げる方法を用いた場合は、それぞれ用いた根拠

- ア 投与量でなく体内残留放射エネルギーで判断する方法
- イ 1メートルにおける被ばく係数を 0.5 未満とする方法
- ウ 生物学的半減期あるいは実効半減期を考慮する方法
- エ 人体（臓器・組織）の遮へい効果を考慮した線量率定数を用いる方法

#### 5. 注意事項

- (1) 当該患者の退出・帰宅を認める場合は、第三者に対する不必要な被ばくをできる限り避けるため、書面及び口頭で日常生活などの注意・指導を行うこと。
- (2) 患者に授乳中の乳幼児がいる場合は、十分な説明、注意及び指導を行うこと。
- (3) 放射性核種の物理的特性に応じた防護並びに患者及び介護者への説明その他の安全管理に関して、放射線関係学会等団体の作成するガイドライン等を参考にすること。

(注) 公衆に対する線量値については、国際放射線防護委員会 (ICRP) の Publication 60 (1990 年勧告) による公衆に対する線量限度が 1 年につき 1 ミリシーベルト (5 年平均がこの値を超えなければ、1 年にこの値を超えることが許される) であること、介護者に対する線量値については、ICRP が Publication 73 (1996 年勧告) において「1 行為当たり数ミリシーベルトが合理的である」としていること、国際原子力機関 (IAEA) が、Safety Series No.115「電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基

本安全基準(BSS) (1996年)において、病人を介護する者の被ばく線量について、「1行為あたり 5mSv、病人を訪問する子供には、1mSv 以下に抑制すべきであ

る。」としていることなどを参考にして、それぞれ定めた。なお、1年に複数回の被ばくが起る可能性がある、それを考慮しなければならない。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 22 年 11 月 8 日医政指発第 1108 第 2 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区衛生主管部(局)長あて厚生労働省医政局指導課長通知)の前文  
標記についてはこれまで、医療法施行規則(昭和 23 年厚生省令第 50 号)第 30 条の 15 に基づき、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。)、  
「医療法施行規則の一部を改正する省令の施行について」(平成 13 年 3 月 12 日医薬発第 188 号厚生労働省医薬局長通知)、及び「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知。)をお示しし、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)にお

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 28 年 5 月 11 日医政地発 0511 第 1 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知)の前文

標記については、これまで医療法施行規則(昭和 23 年厚生省令第 50 号)第 30 条の 15 に基づき、「放射性医薬品を投与され

いて、「医療放射線の安全確保に関する研究」(主任研究者：細野真近畿大学医学部放射線医学教室教授)を実施し、遠隔転移のない分化型甲状腺癌患者に対する甲状腺全摘後の残存甲状腺破壊療法について、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」3 の(3)で定める退出基準に適合する事例が明らかとなった。

このため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一部を別紙のとおり改正することとした。貴職におかれては、改正の内容について御承知の上、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係者への周知徹底方お願いする。

なお、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 20 年 3 月 19 日医政指発第 0319001 号厚生労働省医政局指導課長通知)については、本通知で含むこととしたため、廃止する。

た患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日付医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。)により、適切な対応をお願いしてきたところである。

今般、骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌に対する放射性医薬品として、塩化ラジウム (Ra-223) が薬事承認を受けたことに伴



い、塩化ラジウムを投与された患者が、放射線治療病室等から退出するに当たっての基準が新たに必要となった。

このため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一

部を別紙のとおり改正する。貴職におかれては、改正の内容について御了知されるとともに、安全性に配慮して医療機関における治療が実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知をお願いする。

○「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(令和 3 年 8 月 19 日 医政地発 0819 第 1 号各都道府県・各保健所設置市・各特別区長あて厚生労働省医政局地域医療計画課長通知)の前文

標記については、これまで医療法施行規則(昭和 23 年厚生省令第 50 号。以下「規則」という。)第 30 条の 15 に基づき、また、「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日付け医薬安発第 70 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知。以下「通知」という。)により、適切な対応をお願いしてきたところです。

今般、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する放射性医薬品として、ルテチウムオキシドトレオチド( $^{177}\text{Lu}$ )が薬事承認を受けたことに伴い、下記の改正等を行うこととしましたので、内容を御了知の上、医療機関における治療が安全に配慮して実施されるよう、関係団体及び管下医療機関に周知方お願いします。

なお、本通知は、地方自治法(昭和 22 年法律第 67 号)第 245 条の 4 第 1 項に規定する技術的助言であることを申し添えます。

## 記

### 1. 放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針の一部改正について

ルテチウムオキシドトレオチド( $^{177}\text{Lu}$ )を投与された患者が放射線治療病室等から退出するに当たっての基準の設定等のため、通知の別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」の一部を別紙のとおり改正しました。

### 2. 放射線治療病室以外の病室への入院について

当該医薬品を投与された患者については、規則第 30 条の 15 第 1 項に基づき、放射線治療病室以外の病室に入院させるはならないこととされていますが、同項ただし書に基づき、適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた場合には、一般病室等に入院させることも可能です。当該医薬品の使用を念頭に置いた適切な防護措置及び汚染防止措置の具体的な内容については「医療放射線の適正管理に関する検討会」(令和 3 年 6 月 24 日開催)で専門的な御議論をいただいたところであり、今般、関係学会において、当該議論も踏まえつつ、より詳細な内容をまとめたガイドラインが作成されていますので、これを踏まえた適切な対応をお願いします。

なお、厚生労働省では、「医療放射線の適正管理に関する検討会」の議論を踏まえ、当該医薬品等を投与された患者が入院す

る一般病室等の手続や基準等を定めるための規則改正を行う予定です。

2021年9月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

874291

貯 法：-15℃以下で保存

有効期間：検定日時から30時間

承認番号 30300AMX00452000

販売開始

放射性医薬品／褐色細胞腫・パラガングリオマ治療薬  
放射性医薬品基準3-ヨードベンジルグアニジン (<sup>131</sup>I) 注射液劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>)

# ライアットMIBG-I 131静注

Raiatt MIBG-I 131 Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5、15.1.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ライアットMIBG-I 131静注	
	1バイアル中	5.0mL
有効成分	3-ヨードベンジルグアニジン ( <sup>131</sup> 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 (<sup>131</sup>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 <sup>1),2)</sup> レセルピン <sup>3)</sup> 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩等 <sup>4)</sup>	本剤の有効性が減弱するおそれがあるのと、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤により、本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。

## 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<sup>5)</sup>。

## 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<sup>131</sup>I-MIBG 18.5MBqを単回静脈内投与<sup>\*</sup>したときの血液中放射能濃度推移及び放射能の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

図 <sup>131</sup>I-MIBGの血液中放射能濃度推移

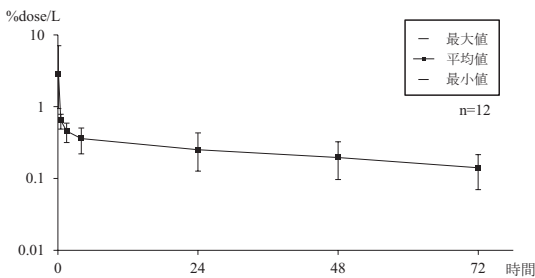


表 <sup>131</sup>I-MIBGの放射能の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (%dose/L)	AUC <sub>inf</sub> (%dose · h/L)	t <sub>1/2</sub> <sup>β</sup> (h)	V <sub>ss</sub> (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<sub>1/2</sub>

## 16.3 分布

### 16.3.1 吸収線量

成人に<sup>131</sup>I-MIBG 1MBqを投与したときの各組織における吸収線量<sup>6)</sup>に基づき、本剤7.4GBqを単回静脈内投与したときの各組織における吸収線量を算出した結果は以下のとおりであった。

臓器	吸収線量 (Gy/7.4GBq)	臓器	吸収線量 (Gy/7.4GBq)
副腎	1.258	肺	1.406
膀胱壁	4.366	卵巣	0.4884
骨表面	0.4514	脾臓	0.74
乳房	0.5106	唾液腺	1.702
胃壁	0.5698	赤色骨髄	0.4958
小腸	0.5476	脾臓	3.626
上部大腸	0.592	精巣	0.4366
下部大腸	0.5032	甲状腺	0.37
心臓	0.5328	子宮	0.592
腎臓	0.888	その他	0.4588
肝臓	6.142		
実効線量当量 (Sv/7.4GBq)		1.48	

## 16.3.2 血漿タンパク結合

<sup>123</sup>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*)<sup>7)</sup>。

## 16.3.3 血球移行性

褐色細胞腫患者3例に<sup>123</sup>I-MIBG 0.19~0.20GBqを単回静脈内投与<sup>\*</sup>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）<sup>8)</sup>。

## 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<sup>131</sup>I-MIBG 18.5MBqを単回静脈内投与<sup>\*</sup>したとき、投与72時間後までに投与した放射能の72.0%が尿中に排泄された。

神経芽腫患者3例に<sup>131</sup>I-MIBG（投与量不明）を単回静脈内投与<sup>\*</sup>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（<sup>131</sup>I）及び遊離<sup>131</sup>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（<sup>131</sup>I）及び遊離<sup>131</sup>Iの合計で10%）との報告がある（外国人データ）<sup>9)</sup>。[9.2参照]

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

褐色細胞腫患者9例に<sup>131</sup>I-MIBG 15.5~19.6MBqを単回静脈内投与<sup>\*</sup>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）<sup>10)</sup>。[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（<sup>131</sup>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<sup>注1)</sup>の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ（PPGL）<sup>注2)</sup>患者（17例）を対象に、本剤7.4GBq単回静脈内投与<sup>注3)</sup>（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<sup>注4)</sup>）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<sup>注5)</sup>の奏効率<sup>注6)</sup> [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) <sup>123</sup>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<sup>131</sup>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<sub>3</sub>受容体拮抗剤）を投与することとされた。

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

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) 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 ( $^{131}\text{I}$ ) 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、 $^{131}\text{I}$ 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

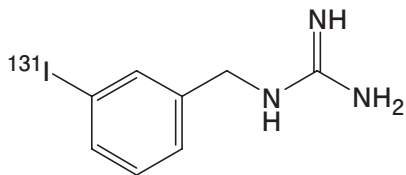
### 19.1 3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ )

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

分子式： $\text{C}_8\text{H}_{10}^{131}\text{IN}_3$

分子量：279.09

化学構造式：



核物理学的特性 ( $^{131}\text{I}$ として)

- ・物理的半減期：8.0252日
- ・崩壊形式： $\beta^-$
- ・主な $\beta$ 線エネルギー：606keV (89.5%)
- ・主な $\gamma$ 線エネルギー：365keV (81.7%)
- ・減衰表：

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

## 20. 取扱い上の注意

本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し、適正に使用すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 22. 包装

5.0mL [1バイアル]

## 23. 主要文献

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

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター  
電話番号 0120-502-620  
〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**FUJIFILM** 製造販売元  
富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル



## I-131 によって汚染された廃棄物の収納方法について

3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) (ライアット MIBG-I 131 静注) の使用に伴って発生する  $^{131}\text{I}$  によって汚染された医療 RI 廃棄物は、通常の SPECT 製剤による RI 廃棄物と同様の廃棄方法となります (素材分別要、核種分別不要)。

詳細は、「RI 廃棄物の集荷について」の「RI 廃棄物の収納について」をご参照ください。

(<https://www.jrias.or.jp/waste/cat1/202-01.html>)

<お問合せ先>

公益社団法人日本アイソトープ協会

環境整備部 環境整備課

TEL : 03-5395-8030 FAX : 03-5395-8630

E-mail : [kankyo@jrias.or.jp](mailto:kankyo@jrias.or.jp)





日本アイソトープ協会 第 28 期医学・薬学部会  
アイソトープ内用療法専門委員会 委員名簿

委員長	細野 眞	(近畿大学医学部)
委員	尾川 松義	(横浜市立大学附属病院)
	織内 昇	(福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター)
	小林 規俊	(横浜市立大学大学院医学研究科)
	絹谷 清剛	(金沢大学医薬保健研究域医学系)
	佐治 英郎	(京都大学学術研究支援室)
	茂松 直之	(慶應義塾大学医学部)
	立石 宇貴秀	(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)
	成田 浩人	(日本放射線治療専門放射線技師認定機構)
	西村 和郎	(大阪国際がんセンター)
	花岡 宏史	(関西医科大学新医学研究所)
	馬場 眞吾	(九州大学大学院医学研究院)
	棟方 理	(国立がん研究センター中央病院)
	山口 一郎	(国立保健医療科学院)
	横溝 晃	(原三信病院)
	吉村 真奈	(東京医科大学)

(2021 年 10 月現在)

難治性 PPGL に対するヨウ素-131 標識 MIBG 核医学治療の  
適正使用マニュアル臨床編  
作成ワーキンググループ 委員名簿

立石 宇貴秀 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)  
稲木 杏吏 (金沢大学附属病院)  
田辺 晶代 (国立国際医療研究センター病院)  
神宮 啓一 (東北大学病院)  
米山 寛人 (金沢大学附属病院)

(順不同、所属は 2021 年 10 月現在)

※ 難治性 PPGL に対するヨウ素-131 標識 MIBG 核医学治療の適正使用マニュアル臨床編作成ワーキンググループは、本マニュアル臨床編の原案作成のために組織され、作成のための資料、情報提供、運営の取りまとめ等については富士フイルム富山化学株式会社が協力した。

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

2021 年 10 月

第 1 版 発行

日本医学放射線学会

日本核医学会

日本核医学技術学会

日本内分泌学会

日本放射線腫瘍学会

日本アイソトープ協会 医学・薬学部会

アイソトープ内用療法専門委員会

