

神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の 適正使用ガイドライン案

(付) 担当医の治療管理のための手引き
(付) 患者さんの治療管理のための手引き
(付) 紹介医のための手引き

日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会

^{131}I -MIBG 内照射療法ガイドライン作成委員会

中條 政敬^{*1} 吉永恵一郎^{*2} 織内 昇^{*3} 絹谷 清剛^{*4}
横山 邦彦^{*5} 山口 敏朗^{*6}

^{*1} 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 放射線診断治療学教室

^{*2} 北海道大学大学院医学研究科 分子イメージング

^{*3} 群馬大学大学院医学系研究科 画像核医学

^{*4} 金沢大学大学院医学系研究科 バイオトレーサ診療学

^{*5} 公立松任石川中央病院 PET センター核医学診療科

^{*6} 富士フイルム RI ファーマ株式会社

別刷請求先：〒890-8544

鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番 1 号

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科放射線診断治療学教室

中 條 政 敬

要 旨

1980年代に外国で臨床応用が開始された¹³¹I-MIBGによる悪性褐色細胞腫や神経芽細胞腫など手術不能の悪性神経内分泌腫瘍の治療は、本邦では¹³¹I-MIBGが未承認薬として個人が輸入する形で、限られた施設で行われているのが現状である。本ガイドライン案は、医師、放射線技師および看護師などの医療従事者および患者さんとその家族に対し、副作用を含めた¹³¹I-MIBG治療についての情報提供を行うとともに、¹³¹I-MIBG治療による薬害防止および放射線防護を念頭に置いた適切な治療が行われることを目的として作成された。また実際の治療に際し、役立つよう担当医の治療管理のための手引き、患者さんの治療管理のための手引き、紹介医のための手引きを付録とした。

Summary

Guideline Draft of Appropriate Use of ¹³¹I-MIBG for Internal Radiotherapy of Neuroendocrine Tumors

Drafting Committee for Guideline of Internal Radiotherapy with ¹³¹I-MIBG, The Japanese Society of Nuclear Medicine in Oncology and Immunology, The Japanese Society of Nuclear Medicine

Masayuki NAKAJO^{*1}, Keiichiro YOSHINAGA^{*2}, Noboru ORIUCHI^{*3}, Seigo KINUYA^{*4}, Kunihiro YOKOYAMA^{*5}
and Toshiro YAMAGUCHI^{*6}

^{*1}*Department of Radiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

^{*2}*Department of Molecular Imaging, Hokkaido University Graduate School of Medicine*

^{*3}*Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine*

^{*4}*Department of Biotracer Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences*

^{*5}*Matto Ishikawa Central Hospital, PET Center*

^{*6}*FUJIFILM RI Pharma Co., Ltd.*

¹³¹I-MIBG has been used for therapy of unresectable neuroendocrine tumors including malignant pheochromocytomas and neuroblastomas in foreign countries since the '80s when its clinical therapeutic trials were initiated. In Japan, ¹³¹I-MIBG for therapy has not been approved by Health and Labor Ministry, however, personally imported ¹³¹I-MIBG is now available in limited institutions for therapeutic purpose. This guideline draft was made to provide the information about ¹³¹I-MIBG radiotherapy including related side effects for doctors, nurses, patients and their families, to prevent the adverse effects of this therapy and to protect radiation injuries from this tracer. The appendices were also attached concerning practical guidance for attending physicians, patient management and referring physicians for their conveniences.

はじめに

本邦における神経内分泌腫瘍の一つである褐色細胞腫の年間新患者数は、厚生労働省が行った平成 10 年の研究報告によると、約 1,000 人である。その中で悪性と診断される割合は、11% とされている。悪性褐色細胞腫の治療は、外科的切除や化学療法あるいは放射線外照射が行われているが、寛解率は非常に低い現状にある。一方、 ^{131}I -MIBG は悪性褐色細胞腫などの神経内分泌腫瘍に特異的に集積する場合がある。この場合は ^{131}I から放出される放射線で腫瘍細胞に障害を与えることができる。この ^{131}I -MIBG の性質を利用した内照射治療は、1980 年代に外国で臨床応用が開始され、諸外国では、現在薬事承認された医薬品が存在し、ほかに効果的な治療法のない悪性神経内分泌腫瘍の治療が行われ、高血圧や疼痛などの症状軽減に役立っている。現在も米国では、その有効性を証明すべく臨床試験が続けられている。本邦では治療用の ^{131}I -MIBG は未承認である。一方、 ^{131}I -MIBG 内照射療法は、予後不良な悪性褐色細胞腫などの治療として患者さんからも切望されている。そこで褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ、神経芽細胞腫、甲状腺髄様癌およびカルチノイドの治療を効能とする医薬品として諸外国で承認された ^{131}I -MIBG を患者さんが個人輸入し、限られた施設で内照射治療が行われているのが現状である。

このたび、日本核医学会では、個人輸入された ^{131}I -MIBG の使用と管理について厳重に監視するとともに、 ^{131}I -MIBG 治療を必要とする患者さんに対し適正に使用されることを目的とし、主に本邦における医師向けの適正使用の指針として、日本核医学会理事会の承認を得て本ガイドライン案を制定した。

ガイドライン案作成は、国際的に標準的な方法と本邦の関連法規遵守が基本原則となっている。しかしながら、 ^{131}I -MIBG の個人輸入を公知とした臨床的エビデンスが存在しないのが実情である。本ガイドライン案は、EBM の手法に準じて策定されたが実際上はエビデンスのない診療行為も多く、これらに関しては専門医のコンセンサスによってガイドライン案を策定することとし、新たな知見が得られるに従い改定させることを前提とする。

また、本ガイドライン案は、医師、放射線技師および看護師などの医療従事者および患者さんと家族に対し、副作用を含めた ^{131}I -MIBG 治療についての情報提供を行うとともに、 ^{131}I -MIBG 治療による薬害防止および放射線防護を念頭に置いた適切な治療の確立も目的とする。さらに、適正な ^{131}I -MIBG 治療を行うための方策として、その使用基準や副作用対策などについても記述し、これを通して、国民の福祉に寄与するものである。

なお、本ガイドライン案に示された神経内分泌腫瘍の患者さんに対する治療を目的とした ^{131}I -MIBG の使用については、先端的な医療行為とみなされることから、 ^{131}I -MIBG を使用する担当医師は、所属する医療機関の倫理委員会などの承認を得た上で、本ガイドライン案を準用するものとする。

注意事項

このガイドライン案は、日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 にて順次改訂を予定している。

このガイドライン案は、 ^{131}I -MIBG 個人輸入による神経内分泌腫瘍の診療において担当医を支援するように作成されており、一般向けの記載ではない。また、このガイドライン案は現時点でもっとも妥当と考えられる ^{131}I -MIBG 個人輸入による神経内分泌腫瘍治療の参考指針案であり、ガイドライン案の診療行為を推奨するものではないし、ガイドライン案以外の診療行為を否定するものではない。また、治療用 ^{131}I -MIBG は本邦では未承認であり、本ガイドライン案は ^{131}I -MIBG の有効性や副作用が本ガイドライン案に言及されていることにとどまることを保証するものではない。本ガイドライン案による診療結果に対する責任は、個人輸入による治療を嘆願した患者さんとそれを承諾した担当医に帰属すべきものであり、日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会が責任を持つものではない。

また、本ガイドライン案の著作権の一切の権利は、日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会に帰属する。さらに、このガイドライン案は日本法によって解釈され、このガイドライン案に関して何らかの紛争が発生した場合は、東京地方裁判所を第一審とする訴訟手続によって解決されるものとする。

も く じ

神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案

1. 適応
2. 実施施設と体制
3. 実施手順
4. 治療
5. 経過観察

^{131}I -MIBG 内照射療法経過におけるチェックリスト

神経内分泌腫瘍の ^{131}I -MIBG 内照射療法における記録

日本核医学会事務局に個人輸入による ^{131}I -MIBG 治療の登録

(付) 担当医の治療管理のための手引き

- ・ 個人輸入について
- ・ 医療費について
- ・ 個人輸入に必要な書類
- ・ 患者さんへの説明
- ・ 看護スタッフへの注意事項
- ・ 担当医師あるいは管理者が行うべき事項

(付) 患者さんの治療管理のための手引き

- ・ 治療患者さんへの説明
- ・ 同意書(参考)
- ・ 嘆願書(参考)
- ・ 患者さんに渡す指示カードの内容
- ・ 入院時に持ち込む物品に関する説明
- ・ 入院患者さんのアイソトープ病室からの退出に関して
- ・ 個人輸入による神経内分泌腫瘍の ^{131}I -MIBG 内照射療法 Q&A

(付) 照会医のための手引き

- ・ 患者紹介チェックシート(参考)

神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案

1. 適応

^{131}I -MIBG を取り込み貯留する性質を持った腫瘍が適応となる。寛解を目指す場合や、機能性腫瘍であるカテコールアミン分泌過剰による諸症状の緩和、骨転移疼痛の緩和を適応とする。

- 手術不可能ないしは悪性の褐色細胞腫瘍あるいはパラガングリオーマ
- 手術不可能ないしは悪性のカルチノイド
- 手術不可能な甲状腺髄様癌
- 3-4 期神経芽細胞腫瘍

(備考)

● 神経内分泌腫瘍の定義

- 神経内分泌腫瘍(神経外胚葉由来腫瘍)とは、交感神経系の原基となる原始神経堤由来の腫瘍である。
- 神経堤由来の細胞は、APUD 細胞と呼ばれアミン前駆体を取り込み、細胞内で脱カルボキシル化する能力を持った細胞である。
- 悪性神経内分泌腫瘍には、褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ、カルチノイド、甲状腺髄様癌、神経芽細胞腫が含まれる。

● ^{131}I -MIBG の集積機序と作用機序

MIBG はグアナチジン類似体であるヨードベンジルグアニジンのメタアイソマーである。そこで ^{131}I -MIBG は、静脈注射後に神経外胚葉由来の腫瘍を含む神経外胚葉組織に選択的に集積する。受動的拡散と neuronal uptake-1 によるメカニズムで細胞内に取り込まれ、細胞質内の分泌小胞に貯蔵される。

^{131}I は、ガンマ線とベータ線放出核種である。物理的半減期は 8.04 日、ガンマ線のエネルギーは 364 keV (81%) で、ベータ線の最大エネルギーは 0.61 MeV、平均 0.192 MeV である。 ^{131}I より放出されたベータ線により抗腫瘍作用(放射線生物効果)が生じる。腫瘍組織内で ^{131}I の位置から平均 0.5 mm の範囲で効果が期待される。

禁忌

1) 絶対的禁忌

妊娠

期待余命一ヶ月以下

骨髄抑制: Hb < 9.0 g/dl

白血球数 3000 以下

血小板数 10 万以下

腎機能障害 GFR < 30 ml/min 相当

*ただし、小児で対処療法可能な場合においては、この限りではない。

2) 相対的な禁忌

隔離による医療行為が困難である(緊急対応を要する症状のコントロールがなされていない場合など)。

尿汚染管理が行えない。

授乳を中断できない。

医師・看護師によるチーム医療体制の確立と共に、家族の治療への理解と協力が得られない場合の患者さん(乳幼児)。

(注意): 妊娠、授乳希望者は治療時期などを含め、担当医と相談の上決定する。

2. 実施施設と体制

^{131}I -MIBG 治療は、北海道大学病院、群馬大学付属病院および金沢大学付属病院(平成 19 年 8 月現在)で行われている。今後は、日本核医学会が認定する実施可能施設において、核医学専門医(核医学認定医)の指導の下に実施する。薬監証明を取得し通関し個人輸入された ^{131}I -MIBG は、国内では医薬品としてみなされて管理されるので、医療法で届け出を行った放射性同位元素治療室を有する施設であれば、使用できる。

各医療機関においては責任体制を明確にする目的で、 ^{131}I -MIBG 治療における担当医師および放射線管理者を任命し、使用と管理についての実施計画書を作成した上で各医療機関の倫理委員会などにおいて承認を受ける。

なお、担当医師は、核医学専門医(核医学認定医)とし、循環器内科や麻酔科等と連携することが望ましい。

^{131}I -MIBG 治療を開始するにあたり、担当医師は、医療機関と患者さんに関する情報を登録票に記入し、日本核医学会事務局へ送付する。

処方された ^{131}I -MIBG の使用は、環境への放射線被曝を伴うことから、近親者を含め家族への放射線被曝防護を指導し、院外における放射線防護の管理についても徹底を図る。

3. 実施手順(図 1)

^{131}I -MIBG 治療を実施する担当医師は、各医療機関の倫理委員会などにおいて、以下の事項について承認を受ける。

A: ^{131}I -MIBG 治療の目的と対象患者さんや治療の基準およびその妥当性

B: 担当医師と放射線管理者

C: 個人輸入し使用される ^{131}I -MIBG の製品名とその品質

D: 院内での保管・管理の体制

E: 患者さんと家族に対する ^{131}I -MIBG 治療についての説明文書の内容と同意取得の確認

F: 女性患者さんにおいては、妊娠していないことの確認と授乳の制限、および男性患者さんにおいては避妊指導とパートナーの妊娠の有無の確認を徹底

^{131}I -MIBG を使用する担当医師は、対象患者さんにおける ^{131}I -MIBG 治療の適性を判断した後、 ^{131}I -MIBG 治療について説明文書を用いた情報提供を行い、使用についての同意書を取得する。同時に、家族に対して、放射線被曝管理指導を行う。なお、妊娠可能な女性患者さんについては、 ^{131}I -MIBG 治療前に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認する。

^{131}I -MIBG 治療を行う担当医師は、医療機関と患者さんに関する情報を登録票に記入し、日本核医学会事務局へ送付する。

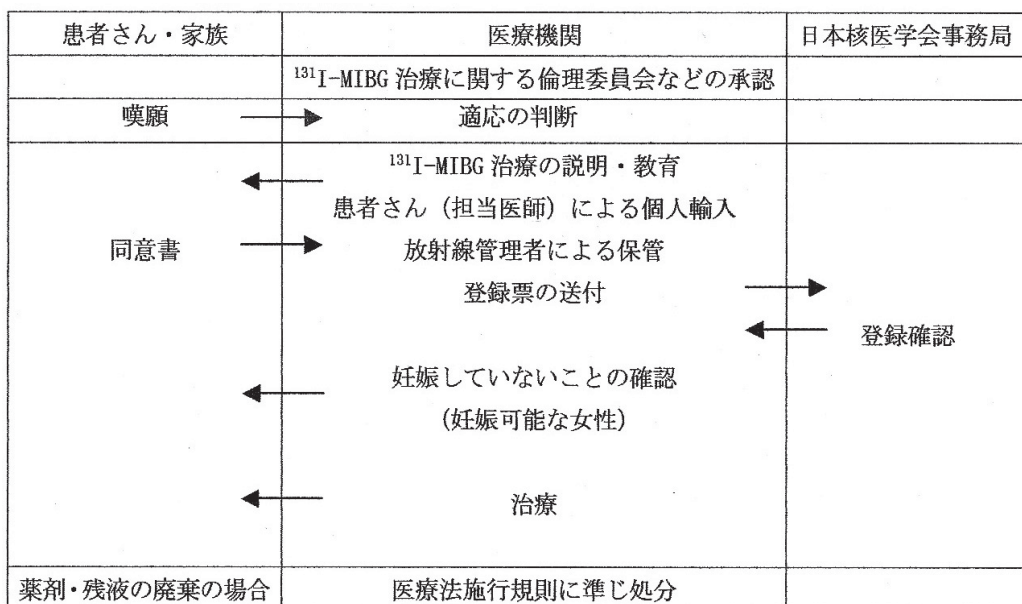
担当医師に治療を計画された患者さんが個人輸入した ^{131}I -MIBG は、担当医師の監督下で放射線管理者が保管する。

治療計画に従った ^{131}I -MIBG 治療を実施する。

治療中止などに伴う残薬としての ^{131}I -MIBG は、 ^{131}I -MIBG 治療の担当医師が、患者さんおよび放射線管理者に連絡した上で、通常の放射性医薬品の廃棄手順に従い処理を行う。

放射性医薬品投与後のバイアルおよび残液も通常の放射性医薬品の廃棄手順に従い処理を行う。担当医師は、 ^{131}I -MIBG 治療の副作用や有効性についての調査を行う場合に備え、患者さんの診療録や臨床検査値などのデータを保管する。なお、重篤な副作用を認めた場合には、 ^{131}I -MIBG 治療を実施した担当医師は、日本核医学会事務局まで速やかに連絡する。

図 1 ^{131}I -MIBG 治療の実施手順



4. 治療

症例の評価

- 1) 患者さんは、確定診断の得られた手術不可能な神経内分泌腫瘍を有し、MIBG シンチグラフィ、骨シンチグラフィ、X 線 CT および MRI などの画像や生物学的マーカー（血中や尿中カテコールアミンあるいは結合および遊離メタネフリン・ノルメタネフリン、CEA、カルシトニンなど疾患により異なる）を含んだ検査で全身状態が評価されなければならない。慎重な治療適応決定のために、治療を行う前に数日間程度の検査入院を行うことが望ましい。
- 2) MIBG シンチグラフィで陽性描画を示す腫瘍を有する場合が適応症例となりうる。
- 3) 全身症状が ^{131}I -MIBG 治療に適応できる状態であること。

治療の前処置

- 1) ^{131}I -MIBG の病巣への集積、貯留を阻害しうる薬剤を治療前 1～2 週間は控える。
 その際、なんらかの代替療法により病態の安定をはかる。内分泌的に活動性のあるカテコー

ルアミンを放出する腫瘍を有する褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマなどでは、治療前に α 、 β 遮断剤による治療を行う。

^{131}I -MIBG 集積を阻害することが知られている薬剤

ラベタロール^{a, b}

レセルピン^{b, c}

カルシウムチャンネル阻害薬^d(ニフェジピン、ベラパミルなど)

三環系抗うつ薬^a(アミトリプチリン、イミプラミン)

交感神経刺激剤^b(エフェドリン)

コカイン^a

^{131}I -MIBG 集積を阻害する可能性のある薬剤

交感神経末梢遮断剤^b(ブレチリウム、グアナチジン)

交感神経刺激剤^b(アンフェタミン、ドーパミン、イソプレナリン、テルブタリン)

フェノチアジン系薬剤^a(クロールプロマジン、プロメサジン)

ブチロフェノン系薬剤^a(ドロペリドール、ハロペリドール)

チオキサンチン系薬剤^a(マプロチリン、トラゾロン)

阻害機序

a = Neuronal uptake-1 の阻害

b = 貯留顆粒の阻害

c = 輸送阻害

d = 不明

- 2) 遊離した ^{131}I の甲状腺への集積を阻害する目的で、 ^{131}I -MIBG 注射の 1～3 日前から治療 7～14 日後まで経口的にヨウ化カリウム末 300 mg / 日あるいはルゴール液 1.5 ml / 日を投与する。

- 3) 精神安定剤のスルピリド(ドグマチール)、制吐薬のメトクロプラミド(プリンペラン)、ドンペリドン(ナウゼリン)やグルカゴン等のカテコールアミンを放出する作用を有する医薬品を使用しないようにする。また、ヨード造影剤の添付文書に褐色細胞腫を原則禁忌、プリンペランの添付文書も同様の記載がある。

なお、悪心・嘔吐には、5-HT₃ アンタゴニスト(ナゼア、ゾフラン、カイトリルなど)を用いることができる。

- ・ 前処置として、MIBG シンチグラフィが疾患部位に集積し、 ^{131}I -MIBG 治療の効果が期待されることを診断する。
- ・ 治療に先立ち、 ^{131}I -MIBG 治療後に生じ得る骨髄抑制と甲状腺機能低下および唾液腺炎などの副作用の発現について十分に説明し、同意を得る。
- ・ 投与量は患者さんの体格、年齢、性別、病状、MIBG シンチグラフィによる診断結果などにより個々に決定する。
- ・ 投与量は、3,700～7,400 MBq(100～200 mCi)が一般的である。
- ・ ^{131}I -MIBG 治療の間隔は、少なくとも 3～4 ヶ月はあけることが好ましい。

治療の現状

^{131}I -MIBG 内照射療法は、現在、手術不能な悪性神経内分泌腫瘍の臨床症状(例：悪性褐色細胞腫における高血圧、動悸、発汗と転移性骨病変による骨の痛みなど)の緩和と腫瘍縮小を目的に行われている。1991年にローマで開かれた神経堤腫瘍の治療における ^{131}I -MIBG の役割に関する国際的ワークショップの結果を中心にそれまでの臨床成績を Shapiro は以下のようにまとめている (17)。

悪性褐色細胞腫：127 例中 CR(完全寛解)3 例、PR(部分寛解)36 例、SD(病状安定)36 例、甲状腺髄様癌：18 例中 CR 1 例、PR 5 例、SD 8 例、カルチノイド：51 例中 PR 10 例、SD 28 例および 神経芽細胞腫：255 例中 CR 13 例、PR 59 例、SD 71 例で、 ^{131}I -MIBG 治療は有効ではあるが、その有効性をさらに高めるための研究が必要であると結論した。

現在(2007 年)も海外では、臨床研究が行われ、その治療方法が改善されている。 ^{131}I -MIBG 治療実施において以下の項目を参考とすることを推奨するものである。

1) ^{131}I -MIBG 治療の海外の臨床成績

有効ではあるが、根治療法としては確立されていない。

^{131}I -MIBG 治療は、1984 年から 20 年以上にわたり報告が行われている。これらは、地域と時期により使用されている ^{131}I -MIBG 製剤の成分量などが異なっている。参考文献を以下に示す。

悪性褐色細胞腫	・・・1, 4, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 28, 35, 36, 41
甲状腺髄様癌	・・・11, 12, 15, 17, 35, 36, 41
カルチノイド	・・・5, 12, 15, 17, 35, 36, 41
神経芽細胞腫	・・・2, 3, 7, 10, 13, 17, 35, 36, 41

2) ^{131}I -MIBG 投与量

至適投与量は確立されていない。

従来の投与量では効果が不十分とのことで、投与量を増加させて治療する研究が行われている。しかし、有効成分が放射性物質であることから医療機関では、医療法施行規則により、使用量の規制を受ける。治療は、その規制範囲内で行われる。目標とする吸収線量を得るための投与量算出方法の報告もあるが、患者さんの体調、体格、年齢あるいは性別などにより、適宜増減される。参考文献を以下に示す。

悪性褐色細胞腫	・・・17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 28
甲状腺髄様癌	・・・17, 24
カルチノイド	・・・17, 21, 23, 24
神経芽細胞腫	・・・21, 22, 23, 24, 27

3) ^{131}I -MIBG 単独療法

緩和、寛解療法としての有効性は認められる。

^{131}I -MIBG 治療は症状の緩和や腫瘍の寛解に有効である。参考文献を以下に示す。

悪性褐色細胞腫 ・・・1, 19, 23, 30, 31, 32, 44, 45
甲状腺髄様癌 ・・・23, 31, 44
カルチノイド ・・・23, 37
神経芽細胞腫 ・・・23

4) ^{131}I -MIBG の治療効果を増強する試み

悪性褐色細胞腫治療に化学療法と ^{131}I -MIBG の併用治療が行われることがある。カルチノイドでは、 ^{131}I 未標識の MIBG の投与や、 ^{131}I -MIBG を動注して ^{131}I -MIBG の腫瘍取り込みを増強させる試みがなされている。神経芽細胞腫では、骨髄移植を前提にした CEM 療法、抗癌剤多剤併用や高圧酸素療法を併用して ^{131}I -MIBG 治療が行われている。参考文献を以下に示す。

悪性褐色細胞腫 ・・・26, 35, 43
甲状腺髄様癌 ・・・35, 36
カルチノイド ・・・35, 36, 38, 40, 43
神経芽細胞腫 ・・・27, 33, 34, 35, 36, 39, 42

5) 未治療例における ^{131}I -MIBG 治療

進行した神経芽細胞腫に対する初期治療として有効性が認められる。

^{131}I -MIBG 治療は、原発巣摘出後の手術不可能な神経内分泌腫瘍(悪性褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、カルチノイド、神経芽細胞腫)に通常行われる。病期の進んだ神経芽細胞腫では、 ^{131}I -MIBG 治療は副作用が少ないこともあり手術や化学療法前の治療方法として有効との報告がある。参考文献を以下に示す。

神経芽細胞腫 ・・・39, 46, 47, 48, 49

- 1) J.C. Sisson et al: Radiopharmaceutical Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1984; 24: 197–206
- 2) P.A. Voute et al: Radionuclide therapy of neural crest tumors. *Medical and Pediatric Oncology* 1987; 15: 192–195
- 3) Alberto Garaventa et al: Treatment of Advanced Neuroblastoma with I-131 Meta-iodobenzylguanidine. *Cancer* 1991; 67: 922–928
- 4) Pascal Pujol et al: Metastatic pheochromocytoma with a long-term response after iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 382–384
- 5) B.G. Taal et al: Palliative Effect of Metaiodobenzylguanidine in Metastatic Carcinoid Tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1829–1838
- 6) K.C. Loh et al: The treatment of malignant pheochromocytoma with Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648–658
- 7) Renato Mastrangelo et al: POSITION PAPER Role of ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine in the treatment of Neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology* 1998; 31: 22–26

- 8) L. Troncone et al: Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 344–355
- 9) J.F. Chatal et al: Radionuclide therapy. *Lancet* 1999; 354: 931–936
- 10) K.K. Matthay et al: Correlation of Tumor and Whole-Body Dosimetry with Tumor Response and Toxicity in Refractory Neuroblastoma Treated with ^{131}I -MIBG. *J Nucl Med* 2001; 42: 1713–1721
- 11) F. Orlandi et al: Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8: 135–147
- 12) J.J. Mukherjee et al: Treatment of metastatic cercinoid tumors, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG). *Clin Endocri* 2001; 55: 47–60
- 13) Brian Weiss et al: Secondary Myelodysplastic Syndrome and Leukemia Following ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine Therapy for Relapsed Neuroblastoma. *J Pediatric Hematology/Oncology* 2003; 25: 543–547
- 14) S.D. Safford et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003; 134: 956–963
- 15) G. Kaltsas et al: Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrin* 2004; 151: 15–27
- 16) J.C. Sisson et al: Courses of Malignant Pheochromocytoma Implications for Therapy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 505–511
- 17) B. Shapiro: Summary, Conclusions, and Future Directions of [^{131}I]Metaiodobenzylguanidine Therapy in the Treatment of Neural Crest Tumors. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 357–363
- 18) 有竹澄江: 悪性褐色細胞腫の ^{131}I -MIBG 治療 - SPECT による吸収線量評価 - . 核医学 1992; 29: 667–678
- 19) Yoshiaki Nakabeppu et al: Radionuclide therapy of malignant pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 259–268
- 20) Maria Tristam et al: Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine dosimetry in cancer therapy: risk versus benefit. *J Nucl Med* 1996; 37: 1058–1063
- 21) M.A. Monsieus et al: Patient dosimetry after ^{131}I -MIBG therapy for neuroblastoma and carcinoid tumors. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 367–374
- 22) K.K. Matthay et al: Phase I Dose Escalation of ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine with Autologous Bone Marrow Support in Refractory Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 229–236
- 23) Guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (3): BP23–6
- 24) M.A. Monsieus et al: Patient dosimetry for ^{131}I -MIBG therapy for neuroendocrine tumors based on ^{123}I -MIBG scans. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1581–1587
- 25) Brian Rose et al: High-Dose ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine Therapy for 12 patients with Malignant Pheochromocytoma. *Cancer* 2003; 98: 239–248
- 26) P.A. Fitzgerald et al: A Phase II Study of ^{131}I -Labeled MIBG (Metaiodobenzylguanidine) in Patients with Unresectable Malignant Pheochromocytoma & Related Tumors. University of California, San Francisco, Comprehensive Cancer Center, 2005; CHR# H7015-06457-15 CC# 03991
- 27) K.K. Matthay et al: Phase I Dose Escalation of Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine with Myeloblastic Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Refractory Neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 500–506
- 28) P.A. Fitzgerald et al: Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas A Phase II Study of Therapy with High-Dose ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG). *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 465–490
- 29) K.K. Matthay et al: Phase II Study on the Effect of Disease Sites, Age, and Prior Therapy on Response to Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine Therapy in Refractory Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1054–1060
- 30) 岡沢秀彦 他: I-131 Metaiodobenzylguanidine (MIBG) によるアイソトープ治療が著効を示した悪性褐色細胞腫の1例. 日本医放会誌 1990; 50: 286–294
- 31) 古澤光浩 他: ^{131}I -MIBG による内照射療法を試みた Sipple 症候群の1例. 核医学 1992; 29: 1133–1138
- 32) Harumi Sakahara et al: ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 133–137
- 33) S. Mastrangelo et al: Treatment with meta- ^{131}I iodobenzylguanidine and Cisplatin in stage IV Neuroblastoma. *Q J Nucl*

Med 1995; 39: 69–71

- 34) P.A. Voute et al: Clinical Experience with Radiation Enhancement by Hyperbaric Oxygen in Children with Recurrent Neuroblastoma Stage IV. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 596–600
- 35) Luigi Troncone et al: ^{131}I -MIBG therapy of neural crest tumors (Review). *Anticancer Research* 1997; 17: 1823–1832
- 36) B. Shapiro: A review of the status of Radio-iodinated-MIBG therapy for neuroendocrine tumors. *Internal Medicine* 1994; 2: 61–68
- 37) Elizabeth M. Prvulovich et al: Iodine-131-MIBG Therapy of a Patient with Carcinoid Liver Metastases. *J Nucl Med* 1998; 39: 1743–1745
- 38) H. Zuetenhorst et al: Long-term palliation in metastatic carcinoid tumors with various applications of meta-iodobenzylguanidine (MIBG): pharmacological MIBG, ^{131}I -labelled MIBG and the combination. *Eur J Gastroenterol/Hepatol* 1999; 11: 1157–1164
- 39) C.A. Hoefnagel: Nuclear medicine therapy of neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 336–343
- 40) B.G. Taal et al: Improved effect of ^{131}I -MIBG treatment by predosing with non-radiolabeled MIBG in carcinoid patients, and studies in xenografted mice. *Ann Oncol* 2000; 11: 1437–1443
- 41) M.R. Castellani et al: Role of ^{131}I -mIBG in the treatment of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 77–87
- 42) S. Mastrangelo et al: Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining ^{131}I -MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 84: 460–464
- 43) Claudia Brogsitter et al: Enhanced tumor uptake in neuroendocrine tumors after intraarterial application of ^{131}I -MIBG. *J Nucl Med* 2005; 46: 2112–2116
- 44) 塚本江利子 他: ^{131}I -MIBG 治療の現状と課題. 映像情報 Medical 2001; 33: 1076–1080
- 45) 日下部きよ子 他: ^{131}I -MIBG による悪性褐色細胞腫の治療効果 - 長期経過観察の結果 - . 核医学 1994; 31: 1495–1502
- 46) C.A. Hoefnagel et al: ^{131}I -MIBG as a first-line treatment in high-risk neuroblastoma patients. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 712–717
- 47) J. De Kraker et al: First Line Targeted Radiotherapy, A New Concept in the Treatment of Advanced Stage Neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 600–602
- 48) C.A. Hoefnagel et al: [^{131}I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1995; 39: 61–64
- 49) J. De Kraker et al: Iodobenzylguanidine-131 therapy as first choice in non-metastasized neuroblastoma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 1997–2000
- 50) B. Shapiro et al: Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *TRENDS in endocrinology and metabolism* 2001; 12: 469–475

5. 経過観察

効果

ホルモン過剰に伴う諸症状や疼痛などの臨床症状や高血圧などの理学所見の変化を観察すると共に、画像診断（X 線 CT、MRI、MIBG シンチグラフィ、骨シンチグラフィなど）にて治療効果の確認を行う。また、アドレナリン、ノルアドレナリンなどカテコールアミンあるいはその他の血中または尿中のホルモン測定を行い、治療効果の指標とする。

副作用

(1) 早期に出現する副作用

- ・治療後 2 日程度の間、一時的な嘔気あるいは嘔吐が起こることがある。
- ・治療後 4～6 週間後に、白血球数、赤血球数、血小板数などの末梢血測定を行い、骨髄抑制の有無を確認する。ただし、多くは一時的である。これら、血液学的副作用は、小

児の神経芽細胞腫の化学療法後に多く見られる。(多くは血小板優位の低下であり、成人ではあまりみられない)骨髄浸潤のある症例や腎機能障害例(^{131}I -MIBG クリアランスの低下により体内に ^{131}I -MIBG が貯留遷延し、全身の被曝線量が増加する)では骨髄抑制が出現しやすい。なお、化学療法(CVD など)を行っていない症例では、骨髄抑制が有意に少ない。

- ・血中 FT3 (T3)や FT4 (T4)および TSH 測定を行い、甲状腺機能障害の有無を確認する。
- ・シスプラチンやアルキル化剤であるイホスファミドなどを大量に使用された既往のある症例では、まれに腎機能低下がみられる。
- ・治療に伴う細胞破壊の結果、放出されたカテコールアミンによる高血圧となり、褐色細胞腫クリーゼが見られる場合がある。その場合、循環器内科や麻酔科等と連携して、注射用 α 遮断薬フェントラミン(商品名: レジチン)を 1~5 mg(1 mg/ml)静脈注射し、その後、100 mg/5% ブドウ糖液 190 ml に溶解し 4 ml/h で点滴投与する。なお、速度は、血圧変動をモニタリングしながら調整する。
- * 高木佐知子、田辺晶代、高血圧クリーゼ、内分泌検査マニュアル、内分泌疾患緊急マニュアル、高野加寿恵 編、日本医事新報社、東京、2006: 196
- * 成瀬光栄、褐色細胞腫、内分泌代謝専門医ガイドブック、成瀬光栄、島津 章、平田結喜緒 編、診断と治療社、東京、2006: 172
- * William Muir Manger and Ray W. Gifford, *Clinical and Experimental Pheochromocytoma*, Second edition, illustrated. Blackwell Science, Cambridge, Mass., 1996

(2) 晩期に出現する副作用

- ・甲状腺機能低下症
- ・遷延する骨髄抑制(血小板減少、白血球減少など)
- ・口腔乾燥症(唾液腺炎、唾液腺機能低下による唾液分泌低下)
- ・白血病の誘発の報告はないが、起こりうる。

	効果判定法							副作用判定法							
	腫瘍			生化学検査		諸症状		骨髄			甲状腺			唾液腺	宿酔
	MIBG	MRI	CT	血中カテコルミン類	尿中カテコルミン類	血圧	疼痛	白血球数	血小板数	Hb	TSH	FT4 or T4	FT3 or T3	渇渴	吐き気
投与前	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
投与日	退出時					◎									
退院時						○	○	○	○	○				○	○
～1ヶ月				○		1ヶ月毎		回復まで2週間毎				1ヶ月毎		2週間毎	2週間毎
～3ヶ月	○	○	○	○							○			1ヶ月毎	
以降	再投与まで、3ヶ月毎														

○：実施

◎：投与中から就寝まで毎1時間、退院まで毎6時間

注：退院後は、紹介病院と協力して経過を観察する

¹³¹I-MIBG 内照射療法におけるチェックリスト

1. 治療前

1-1. 外来時

- ☐ 診断、症状、全身状態、血圧のコントロール状態の確認
- ☐ 一般検血（分画）、血糖、肝機能、腎機能、電解質、血中カテコールアミン 3 分画、尿中 VMA、HVA、その他 疾患関連ホルモン等の測定
- ☐ 内服薬の確認
- ☐ 心電図（アドリアマイシンによる治療経験と心機能を考慮）
- ☐ X 線写真、X 線 CT、MRI 等にて、病変の有無、部位の確認
- ☐ 全身 MIBG シンチグラフィによる集積の部位とその集積程度の確認
- ☐ 治療に対する説明と同意書（¹³¹I-MIBG 代金負担の了解を含む）

1-2. 治療開始前の手続き

- ☐ 倫理委員会などの審査申請書を作成し、審査を受けて承認を得る。
- ☐ 投与量決定 (3,700 ~ 7,400 MBq)
- ☐ ¹³¹I-MIBG 輸入手続き書類を作成し、提出：1 ヶ月前までにおこなう。
- ☐ 入院日連絡
- ☐ 循環器内科受診：心合併症の有無、高血圧のコントロール、高血圧発作時の対応依頼
- ☐ 麻酔科への連絡：高血圧発作時の対応依頼

2. 入院後

2-1. 投与前日まで

- ☐ 同意書の確認、倫理委員会の許可書類の確認
- ☐ ¹³¹I-MIBG 代金自己負担の再確認
- ☐ 一般検血（分画）、血糖、肝機能、腎機能、電解質、甲状腺ホルモン、血中カテコールアミン、尿中 VMA、HVA、その他 疾患関連ホルモン等の測定
- ☐ 甲状腺のヨードブロック
(ヨウ化カリウム末 300 mg / 日あるいはルゴール液 1.5 ml / 日を
¹³¹I-MIBG 投与 1 ~ 3 日前より 14 日後まで投与)
- ☐ 内服薬の確認
- ☐ 心電図
- ☐ 循環器内科受診（心エコー）：心合併症と高血圧のコントロール、高血圧発作時の対応
- ☐ 必要に応じて、X 線写真、X 線 CT、MRI、頭部 MRI 等
- ☐ 緊急薬の手配（高血圧発作時への対応のため）と対応（循環器内科医または麻酔科医への迅速連絡と対応依頼）

2-2. 投与前日

- ☐ 自己血圧測定指導
- ☐ 心電図モニター作動確認

2-3. 投与日

- ☐ ^{131}I -MIBG の解凍(室温放置 2 時間程度)
- ☐ 静脈ルート確保
- ☐ 心電図モニター電極を装着し、心電図モニター開始
- ☐ ^{131}I -MIBG を生食 100 ml に希釈して、30 分～数時間かけて静注
- ☐ 全身状態、バイタル、症状を注意深く観察

2-4. 退出基準以下後

- ☐ 線量を測定し、退室基準以下を確認
- ☐ ^{131}I -MIBG の全身像およびスポット像(シンチグラフィ)を撮像、必要に応じて追加撮像
- ☐ 循環器症状の有無を確認し、必要に応じて循環器内科を受診
- ☐ ^{131}I -MIBG 集積状態をふまえて、退院前に今後の方針を相談のうえ決定

3. 退院後

- ☐ 2 週間毎に一般検血をおこない、骨髄抑制のピークを確認
- ☐ 白血球 2000 以下、顆粒球 1000 以下、血小板 10 万以下の場合は、必要に応じ、血液内科を受診

4. 再治療

- ☐ ^{131}I -MIBG 治療効果が得られ、骨髄抑制が回復(血小板 10 万以上、白血球 3000 以上)し患者さんが同治療を希望する場合、追加治療を 3～12 ヶ月後に予定
- ☐ 追加治療の効果が得られない場合または骨髄抑制からの回復が得られない場合は治療を中止

神経内分泌腫瘍の ^{131}I -MIBG 内照射療法における記録

(観察記録の一例) <診療録に貼付>

^{131}I -MIBG 投与予定日: _____ 年 _____ 月 _____ 日
 投与予定量 : _____ MBq (_____ mCi)
 (予定入院日: _____ 年 _____ 月 _____ 日)

患者さんへの説明・指導

- ☐ 指示カード等による治療に関する説明および指導
- ☐ 同意書への署名 日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日
- ☐ 入院・退院の際の注意 日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

施設の承認と患者登録および ^{131}I -MIBG 個人輸入手続

- ☐ 倫理委員会などの承認 日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日
- ☐ 日本核医学会事務局に個人輸入による ^{131}I -MIBG 治療を登録
 日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日
- ☐ ^{131}I -MIBG 個人輸入手続 日付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

^{131}I -MIBG 治療

^{131}I -MIBG 投与日: _____ 年 _____ 月 _____ 日
 投与量 : _____ MBq (_____ mCi)
 (入院日: _____ 年 _____ 月 _____ 日)
 (退院日: _____ 年 _____ 月 _____ 日)

^{131}I -MIBG 治療後の経過観察

- ☐ 治療開始 ~ 1 ヶ月 診察日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 (血中ホルモンおよび腫瘍マーカーによる治療効果の確認、骨髄抑制や甲状腺機能低下症などの副作用の有無の確認)
- ☐ 1 ヶ月 ~ 2 ヶ月 診察日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 (上記 治療効果や副作用の有無の確認など)
- ☐ 2 ヶ月 ~ 3 ヶ月 診察日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 (上同 の確認など)
- ☐ 3 ヶ月 ~ 4 ヶ月 診察日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 (上同 の確認など)

日本核医学会事務局に個人輸入による ^{131}I -MIBG 治療の登録

(登録の一例) <診療録に貼付>

日本核医学会
事務局 殿

年 月 日
〇〇病院
核医学科
医師 〇〇〇〇

^{131}I -MIBG 治療の登録

担当医師 : _____

放射線管理者 : _____

患者さん氏名 : _____

患者さん生年月日 : _____ 年 月 日

^{131}I -MIBG 投与予定日 : _____ 年 月 日

投与予定量 : _____ MBq (_____ mCi)

（付） 担当医の治療管理のための手引き

- 個人輸入について

- 基本的考え方

保護法益の基本解釈に則り、無・未承認医薬品の個人輸入による国民の利益を得る。

輸入に際し「薬監証明」を取得することにより、輸入が医療行為を目的とした個人輸入であり、通関後は薬事法と医療法の規制を受け、管理されるものとする。

- 関連法規など

薬発第 476 号 昭和 46 年 6 月 1 日 薬務局長通知

「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」

薬監第 88 号 昭和 62 年 9 月 22 日 監視指導課長通知

「無承認無許可医薬品の監視指導について」

医薬発第 243 号 平成 13 年 3 月 27 日

「医薬品の範囲に関する基準の改正について」

薬薬監麻発第 333 号 平成 13 年 3 月 27 日

「無承認無許可医薬品の監視指導マニュアルの改正について」

薬事法第 2 条第 1 項 2 号

医薬品とは、「人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、器具器械でないもの」

抜粋 「医薬品とみなす範囲は次のとおりとする。

（一） 効能効果、形状及び用法用量の如何にかかわらず、判断基準の 1. に該当する成分本質（原材料）が配合又は含有されている場合は、原則として医薬品の範囲とする。

（二） 判断基準の 1. に該当しない成分本質（原材料）が配合又は含有されている場合であって、以下の から に示すいずれかに該当するものにあっては、原則として医薬品とみなすものとする。

医薬品的な効能効果を標ぼうするもの

アンプル形状など専ら医薬品の形状であるもの

用法用量が医薬品的であるもの」

医薬発第 0828014 号 平成 14 年 8 月 28 日 厚生労働省医薬局長通知

「個人輸入代行業の指導・取締り等について」

・・・ 合法的無承認医薬品の個人輸入形態の紹介

放射線障害防止法施行令第 1 条第 2 号

・・・ 放射性医薬品は、医薬品であることから放射性同位元素から除外

- 医療費について

□ ¹³¹I-MIBG 個人輸入代金を患者さんが全額自己負担することにより、その他の診療は、保険診療とされる。

□ 関連法規など

平成 16 年 12 月 15 日 いわゆる「混合診療」問題について

厚生労働省保険局医療課

平成 16 年 11 月 14 日 日本がん患者団体協議会プレスリリース

平成 14 年 (2002 年) 11 月 7 日 : 厚生労働省からの回答

「現在、医師が、治験目的以外で薬事法未承認薬を使用した場合は、該当診療全てが自由診療扱いとなるが、患者自身が、自己の責任において薬事法未承認薬を輸入し、これを使用すること自体は禁止されておらず、また、このような患者に対する保険給付が一律に制限されるものではない。」

平成 14 年 3 月 29 日 厚生労働省へのヒアリング 癌治療薬早期認可を求める会

厚生労働大臣の告示説明(医薬課・渡辺氏)

「外国では承認を受けているが、国内の承認をまだ受けていない医薬品についての混合診療について。今まで通り、保険医が医薬品を輸入する場合の混合診療は認めることはできない。なぜならば問題が起きたときの責任が国にあるからである。しかし、患者が自己責任を前提に薬を個人輸入する行為は、その保険診療の考え方とは切り離して考えてはどうかという議論をした。その結果、患者の自己責任を前提に薬を輸入する場合は、混合診療を認めることになった。具体的には、入院料などの基本的部分は保険適応にし、個人輸入する部分の費用と何かあったときの責任は患者が負うということである。」

- 個人輸入に必要な書類

輸入報告書(第1号様式)	2部	資料1
商品説明書(第6号様式)	1部	資料2
委任状	1部	資料3
必要理由書	1部	資料4
医師の免許証(写)	1部	

放射性物質受取に必要な書類

放射性同位元素使用許可を証明する書類(写)	随時
-----------------------	----

(資料1)

医薬品 輸入報告書

平成 年 月 日

厚生労働大臣殿

氏名 医師名

住所 病院所在地

担当者名 医師名

品 名	数 量	承認番号	許可登録番号
I-131 mIBG injection for therapeutical purpose product Code: I-RA0-2			
輸入(販売)業許可、登録番号、有効期間			
* () 第 号 平成 年 月 日 ~ 年 月 日			
許可又は登録のない 場合、輸入の目的	患者さん治療用		
製造業社名及び国名			
IZOTOP Intezet kft (Institute of Isotopes Co., Ltd.) ハンガリー			
輸入年月日	蔵置場所		
年 月 日	成 田		
備 考			
厚生労働省に提出し た資料	☒ 輸入報告書、 ☐ 2. 念書、 ☐ 3. 治験、試験計画書、 ☒ 4. 商品説明書、 ☒ 5. 仕入書 ☒ 6. その他 (航空貨物運送状)		
厚 生 労 働 省 確 認 欄	特記事項 厚生労働省関東信越厚生局 薬事監視員 毒物劇物監視員		

印

(資料2)

(別紙第6号様式)

商 品 説 明 書

商品名	I-131 mIBG injection for therapeutical purpose product Code: I-RAO-2	
製造元名称 国名	IZOTOP Intezet kft (Institute of Isotopes Co.,Ltd.) ハンガリー	
化学名、一般的 名称又は本質	I-131-m-Iodine-benzyl-guanidine (I-131 メタ・ヨード・ベンジルグアニジン)	
構造式及び剤型 (成分分量)	I-131-m-Iodine-benzyl-guanidine	400MBq/ml
	硫酸アンモニウム	1.4mg/ml
	硫酸銅	0.040mg/ml
	酢酸ナトリウム	19.1mg/ml
	酢酸	3.3mg/ml
効能又は効果	放射線治療 (神経内分泌腫瘍への特異的治療) 対象疾患 褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ 神経芽細胞腫 甲状腺髄様癌 カルチノイド	
規 格	放射性医薬品 注射液 4GBq/10ml/ バイアル (検定日時において) 放射化学的純度 95% 以上 (検定日時において) 凍結保存	

(資料 3)

委 任 状

今般の薬監証明取得に関する権限の一切を、
〇〇〇〇会社 に委任致します。

AWB NO :

平成 年 月 日

住所 _____

氏名 _____ 印

(資料4)

必要理由書（参考）

平成 年 月 日

厚生労働大臣殿

氏名 医師名 印
住所 病院所在地

1．治療上必要な理由

国内で市販されている医薬品等が使用できない理由。

輸入される医薬品等を使用しなくてはならない理由及び輸入される数量の必要性。

2．緊急に必要な理由

患者名：

治療計画：

3．有効性、安全性

欧州では、数社が製造販売しており、その有効性と安全性は、ヨーロッパ核医学会へも報告されております。

これらの情報は、国内でも入手する事が可能で充分把握しております。

4．医師の責任

輸入される医薬品は、医師（医師名）の責任の元に使用いたします。

輸入は、〇〇〇会社を介して個人として行います。

5．販売、譲渡

患者さんの治療に使用するものであり、販売、譲渡は、致しません。

- 患者さんへの説明

- 個人輸入による診療行為とは

未承認医薬品の個人輸入による診療行為は、患者さんの強い希望により医師および診療施設の協力により成り立ちます。そのため、嘆願書と同意書を作成していただきます。

個人輸入される海外承認医薬品は、患者さん個人のもとなります。そのため転用できません。したがって、患者さんの都合で投与できなくなっても、発注後は如何なる場合も患者さんに経費負担が発生します。また、確定申告で医療控除の対象となります。

(^{131}I -MIBG 100 mCi: 約 8 万円、輸入経費: 約 9 万円、配送費: 約 5 万円)

2007 年 2 月現在 約 30 万円、運賃変更や為替および地域により価格変動を生じる)

患者さんの個人情報保護は確保されますが、日本核医学会に登録され、効果あるいは副作用が集計され報告される可能性があります。

- ^{131}I -MIBG 治療とは

本邦では、神経内分泌腫瘍の画像診断薬として富士フイルム RI ファーマ株式会社製のフェオ MIBGI-131 注射液があります。主成分は、 ^{131}I -MIBG で、治療に用いる海外承認医薬品と同じです。このお薬で画像診断陽性の疾患は、主成分である ^{131}I -MIBG が病巣に集積することを示します。海外で承認された治療目的の ^{131}I -MIBG は、治療を目的とすることから診断目的のフェオ MIBGI-131 注射液よりも放射能が高くなります。

ヨーロッパ諸国(イギリス、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、ベルギー、ハンガリーなど)では、褐色細胞腫、神経芽細胞腫、甲状腺髄様癌およびカルチノイドの治療を効能として承認された医薬品があり、ヨーロッパ核医学会でもその使用ガイドラインが発表されています。しかしながら、十分なエビデンスが認められておらず、現在も多くの研究が進められています。

- 放射性同位元素による治療とは

^{131}I -MIBG 治療は、 ^{131}I の放射能による放射線治療です。同様の効果を利用した医薬品に富士フイルム RI ファーマ株式会社製のヨウ化ナトリウムカプセルがあります。このお薬は、 ^{131}I を主成分としており、甲状腺癌や甲状腺機能亢進症にその効果を発揮します。

治療では、体の中に放射性物質が入ります。しばらくの間、体から放射線が放出されることとなります。そのため、ご家族の放射線被曝防護のためにも一定期間、お独りで入院していただくこととなります。また、入院中から退院後しばらくは、少しでもご家族の放射線防護をするために何点か注意していただくことがあります。

- 治療証明

一部の空港でテロ対策として放射線の検知を行っています。あなたから放出される放射線に検知器が反応することがあります。同様に放射線管理が行われている施設でお仕事をされる場合、同様の検知器にあなたから放出される放射線が反応することがあります。あなたの生活スタイルにおいてこのような検知器に触れる可能性がある場合、診断書など治療を証明する書面の携帯をお勧めします。

- * Gangopadhyay KK, Sundram F, De P. Triggering radiation alarms after radioiodine treatment. *B M J* 2006; 333: 293–294.
- * Sinzinger H, Aizinger P, Neumann I et al. Radiation alarm at an airport after radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 67–68
- * 日本甲状腺学会：注意事項：空港などの放射線モニタ，ならびにショッピングセンタなどの炎センサーのアラームについて. 小西淳二 他編，バセドウ病 ^{131}I 内用療法の手引き. 日本甲状腺学会，東京，2007：47–48

治療証明書雛型(参考資料)

Radiation Protection Certificate	
Mr/Ms..... born on.....the radioactive iodine therapy with MBq of the ^{131}I meta iodine benzyl guanitidine (MIBG). This radionuclide, ^{131}I, has a physical half-life of 8 days. Sensitive radiation detection devices, such as those used for surveillance at airport or borders, can detect gamma-radiation in patients weeks after application of the radionuclide. The dismissal of patients after radioiodine therapy from our institute is in agreement with the Japanese radiation protection laws. If an alarm is induced by the above-mentioned patient, it may be caused by the applied therapeutic intervention and is not associated with any radiation hazard to other.	on.....underwent MBq of the ^{131}I meta iodine benzyl guanitidine (MIBG). This radionuclide, ^{131}I, has a physical half-life of 8 days. Sensitive radiation detection devices, such as those used for surveillance at airport or borders, can detect gamma-radiation in patients weeks after application of the radionuclide. The dismissal of patients after radioiodine therapy from our institute is in agreement with the Japanese radiation protection laws. If an alarm is induced by the above-mentioned patient, it may be caused by the applied therapeutic intervention and is not associated with any radiation hazard to other. Date Institute Signature

アイソトープ治療証明書

.....殿（ 年 月 日生まれ、男性/女性）は西暦 20 年 月 日に当施設で.....MBq の ^{131}I -MIBG（放射性物質）による治療を受けた。 ^{131}I （核種）の物理学的半減期は 8 日である。

空港や国境などで警備に用いられている高感度の放射線検出機器は、この核種から放出される γ 線を投与後 3 ヶ月間にもわたり感知する可能性がある。

この患者の放射性医薬品投与後の当施設からの退去は、わが国の法令（1998 年 6 月 30 日医薬安発第 70 号）で定められた指針に従って適正に行われた。

当患者により高感度な機器の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るので周辺に危害が及ぶものではない。

日付

施設名

- 看護スタッフへの注意事項

患者さんを看護するスタッフは、以下の点についても注意してください。

- 妊娠中の看護師は放射線管理者に申し出、出産までの被曝線量の管理を受けてください。
- アイソトープ病室入室時に線量計をつけて、被曝線量をモニターします。
- 病室内の備品や医療器具の放射能汚染を最小限にとどめるよう努めてください(ビニール袋やラップで覆うなど)。
- 患者さんに接する時間は、必要最小限とし、介護するときには遮蔽体を有効に利用して距離をとるように努めてください。
- 患者さんの身体、体液に触れるときには、使い捨てのゴム手袋を着用してください。
- 蓄尿は、担当医師からの特別の指示がない限り行わないようにします。
- 吸引などの処置は、唾液による汚染に注意して行ってください。
- 退院後の病室清掃は、放射線管理者の許可を得て行ってください。

- 担当医師あるいは放射線管理者が行うべき事項

□ 施設条件

治療を行う施設は、医療法施行規則の規制に準拠し許可されたアイソトープ治療病室を有し、適切な医療スタッフと放射線安全機器(放射線測定器、放射線遮蔽体など)を備え、放射性廃棄物の取扱に習熟し、緊急的汚染を十分モニターし、汚染の拡大を阻止できなければならない。

□ 人員

治療を行う担当医師は、患者さんの病態や疾患本来の自然経過などを十分理解し、他の治療法の可能性も十分検討しなければならない。担当医師は、腫瘍内科、外科をはじめとする関連部門の専門医とも緊密な情報共有をはかり、連携して患者さん管理を行わなければならない。成人の悪性褐色細胞腫などの症例では、高血圧や糖尿病などの合併が多く、内分泌内科、循環器内科との連携が不可欠である。また椎体転移による脊髄圧迫症状や脳転移による頭蓋内圧亢進症状が悪化する場合に備え、整形外科医や神経内科医、脳神経外科とも連携が必要である。小児症例では、小児科医との連携が必要である。

担当医師は、これまでに ^{131}I -MIBG 治療の経験があるか、実施施設で研修を受けた核医学専門医(核医学認定医)であることが望ましい。

看護職員は放射線防護に関して十分習熟している必要がある。

(付)患者さんの治療管理のための手引き

● 治療患者さんへの説明

未承認医薬品の個人輸入による診療行為は、患者さんの強い希望により医師および診療施設の協力により成り立ちます。そのため、嘆願書と同意書により、責任が患者さんご本人にあることをご確認いただきます。

そこで使用される個人輸入された海外承認医薬品は、患者さんご本人のものとなります。そのため転用できません。したがって、発注後は如何なる場合も患者さんに経費負担が発生してしまいます。また、その費用は、確定申告で医療控除の対象となります。

(^{131}I -MIBG 100 mCi : 約 8 万円、輸入経費 : 約 9 万円、配送費 : 約 5 万円)

2007 年 2 月現在 約 30 万円 (200 mCi)、運賃変更や為替および地域により価格変動を生じる)

患者さんの個人情報保護は保護されますが、この治療の安全確保のために治療を受けられたことが日本核医学会に登録されます。場合によっては、効果あるいは副作用が集計され報告される可能性があります。

^{131}I -MIBG 治療後に、あなたの家族や周囲の人に対して気をつけた方がよいことは次のようなことです。参考にして行動して下さい。

あなたに投与された ^{131}I -MIBG は、退院する時点でもごく少ない量ではありますが放射線を出します。そのため、あなたの近くにいる人は、微量の放射線を受ける可能性があります。

また、あなたの汗、唾液、尿、大便などにも放射性物質が含まれます。この放射線は時間とともに少なくなりますので、ある程度の期間、注意して生活することとなり、周囲の人への影響が減少します。放射線を受ける量は、時間が短ければ短いほど、距離が離れば離れるほど減ります。あなたとの距離を保ち、近くで過ごす時間を短くすることが基本となります。

また、一部の空港でテロ対策として放射線の検知を行っています。あなたから放出される放射線に検知器が反応することがあります。同様に放射線管理を行われている施設でお仕事をされる場合、同様の検知器にあなたから放出される放射線が反応することがあります。あなたの生活スタイルにおいてこのような検知器に触れる可能性がある場合、診断書など治療を証明する書面を携帯することをお勧めします。

具体的には、 ^{131}I -MIBG 注射後

(下線部は、各施設で基準を決めることが望ましい)

1 ～ 3 週間

子供や妊婦と親密に接触(1メートル以内)すること、近くで長時間過ごす(添い寝など)ことなどは避けてください。

15 分以上子供を抱かないようにしましょう。

3 日間

お手洗い・・・排泄後は、できれば2回水洗を流してください。

男性の場合、尿の飛散による汚染を軽減させるため、便座に座り排尿することをお勧めします。

- 洗濯 . . . 衣類は、他の人の物と別で洗濯してください。
- 入浴 . . . 家族の最後に入ることをお勧めします。
- 就寝 . . . 他の人と同じベッドや布団で寝ることを避けてください。
- 食器など . . . 汗や唾液などが付着するようなタオル、歯ブラシ、箸、スプーンなどは、他の人と共有せず自分専用でお使いください。

1 週間

- 公共の場 . . . 公共の乗り物では他の人と距離（1メートル以上）をあけ、一定の場所で6時間以上過ごさないように努めてください。

なお、治療後3～4ヶ月間は、妊娠、授乳などは避けてください。

3 ヶ月間

- 放射線検知 . . 海外においてテロ防止のために放射線検知が行われる施設を利用する際には、診療証明する書類を一定期間携帯することが望ましいとする報告もあります。

注：項目、期間および数値は、「甲状腺癌の放射性ヨード内用療法に関するガイドライン」日本核医学会、Release of patients after therapy with unsealed radionuclides (*Annals of the ICRP*, Vol. 34, No. 2 (2004)) および Sinzinger H, Aizinger P, Neumann I et al. Radiation alarm at an airport after radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 67–68 を参考とした。

● 同意書（参考）

未承認薬の個人輸入による診療行為の取扱においては、各施設の事情に合った同意書を作成することが望ましいと考え、ここでは参考文献を記載する。

私は、 の治療のために、 ^{131}I -MIBG を投与することにつき、

年 月 日、医師 から
以下の内容の説明を受けました。

- 他の治療の選択肢について説明を受けた上で、¹³¹I-MIBG 治療が選択可能であること。
- ¹³¹I-MIBG 治療が放射性物質を体内に投与する治療であること。
- 放射性物質は、極少量でも副作用を発現する可能性があること。
- 妊娠中や授乳中は治療できないこと。
- 治療後、一定の期間は避妊が必要であること。
- 治療に当たり妊娠検査が必要であること。
- イニシャル、生年月日、性別が登録され、¹³¹I-MIBG 治療経過と副作用などが記録され（日本核医学会への登録を兼ねる）集計結果が公表されることがあるが、プライバシーは守られること。

以上の説明について(☐ にチェック)

- ☐ よく理解しました。
- ☐ 上記の項目を守り、治療を開始します。

同意年月日：平成 年 月 日

氏名 _____ 印 _____

親権者ないし代理人 印

平成 年 月 日

説明医師 氏名 _____ 印 _____

- 嘆願書（参考）

未承認薬の個人輸入による診療行為の取扱いにおいては、各施設の事情に合った同意書を作成することが望ましいと考え、ここでは参考文献を記載する。

病院

先生

私、_____は、私の疾患治療のために未承認薬である ^{131}I -MIBG による治療を強く希望いたします。個人輸入にて入手いたしますので、私の疾患治療をお願いいたします。

平成 年 月 日

氏名 印

親権者ないし代理人 印

- 患者さんに渡す指示カードの内容

氏名： _____ 生年月日： _____

I D： _____

_____ 年 月 日 ^{131}I -MIBG MBq (_____ mCi) 内照射治療

- ☐ 治療後 _____ 日間は、子供さん、妊婦さんとの距離を保ち(1 m以上) 接触時間も短く (15 分以内) してください
- ☐ 治療後 _____ 日間は、トイレの水洗はできれば2 回流するようにしてください
男性の場合も、便座に腰掛けて排尿するようにしてください
- ☐ 治療後 _____ 日間は、他の人とは別の寝具で寝るようにしてください
- ☐ 治療後 _____ 日間は、6 時間以上の長距離の列車、飛行機、観戦、観劇は避けてください
- ☐ 治療後 _____ 日間は、タオルや衣類は他の人とは分けて洗濯してください
- ☐ 治療後 _____ 日間は、家族の最後に入浴しましょう

▼ 治療後、定期的に経過を診てもらい、担当医に指示をもらう必要があります。

病院の連絡先

_____ 病院 _____ 科

担当医師： _____

電話番号： _____

FAX番号： _____

e-mail： _____

- 入院時に持ち込む物品に関する説明

- 入院期間中に病室に持ち込む物品は最小限にするようにします。
¹³¹I-MIBG の投与を受けると、ある期間、体液(汗、唾液、尿、便、嘔吐物など)に放射性物質が含まれます。
患者さんの持参品が放射性物質で汚染された場合は、退院時に持ち出せないこともあります。
- 家に持ち帰りたい物については、あらかじめビニール(ビニール袋やラップを利用)で密封するようにして、放射性物質が直接付着しないようにしてください。また、使い捨て手袋を使用して取り扱うなどの処置を行い、放射性物質の汚染が拡大しないように対策してください。
- 余剰放射性物質の排泄を促すため、病室内では水分を多く摂取するよう心がけてください。
- 便所を使用した後の水洗は2回流し、男性は便座に座り排尿するようにしてください。
- 吐いたり、便器外に排泄物が漏出したときは、速やかに看護師に知らせてください。

- 入院患者さんのアイソトープ病室からの退出に関して

- 放射能の体内残存量を測定器で直接測定し、退出基準(500 MBq、1 m の距離で 30 μ Sv/h)を超えていないことを確認した上で、アイソトープ病室からの退出を許可します。
- 持ち帰る所有物はそれぞれ直接測定し、放射線量がバックグラウンドレベルであることを確認します。

- 個人輸入による神経内分泌腫瘍の ^{131}I -MIBG 内照射療法 Q&A

Q：なぜ神経内分泌腫瘍の治療に ^{131}I -MIBG 内照射療法が本邦で認められていないか？

A： ^{131}I -MIBG 治療の対象となる患者さんが本邦では非常に少なく、厚生労働省から承認を得るに足る科学的臨床データが得られないためです。

Q：なぜ神経内分泌腫瘍に ^{131}I -MIBG 内照射療法が欧州で認められているか？

A：医薬品承認システムが欧州と日本では異なっているためです。欧州に限らず諸外国(南アフリカ共和国、スリランカ民主社会主義共和国、インドネシア共和国、ブラジル連邦共和国など)で承認されています。アメリカでも臨床開発が進められています。

Q：未承認薬の個人輸入とは何か？

A：医薬品を製造したり、輸入したりするためには、成分、効能、副作用などの審査を受け、品目ごとに厚生労働省から承認を受けなければなりません。さらに、製造や輸入を行う場所ごとに許可が必要です。無承認無許可医薬品とは、その承認・許可を受けずに、医薬品にしか認められていない成分を含有し効能効果を標榜するものです。健康食品として個人輸入されます。未承認薬とは、国情の違いから海外では医薬品であるが本邦では医薬品となっていない薬剤です。国内未承認薬として個人輸入されます。 ^{131}I -MIBG は、「未承認薬」に当たります。

Q： ^{131}I -MIBG 治療とはどのようにするのか？

A： ^{131}I -MIBG 注射液を静脈からゆっくり投与します。

Q：なぜ入院しなければいけないのか？

A： ^{131}I -MIBG は、放射性物質(^{131}I)を含みます。患者さんに投与されると患者さんから ^{131}I の放射線が周囲に放出されます。患者さん周囲への放射線被曝防護から、RI 管理区域からの退出基準が設けられています。基準値以下になるためには、個人差がありますが 3 日から 1 週間程度が必要となります。

Q：ほかのがんになったりする副作用はあるのか？

A： ^{131}I -MIBG は、フェオ MIBGI-131 注射液(富士フイルム RI ファーマ株式会社製)と主成分が同一です。したがって、化合物としての安全性は、証明されています。放射性物質(^{131}I)は、甲状腺機能亢進症や甲状腺癌の治療に用いられており、その殺細胞効果と安全性が証明されています。副作用として、甲状腺機能低下、骨髄抑制および唾液腺炎などの報告がありますが発癌性の報告はありません。

(付) 紹介医のための手引き

患者さんあるいはご家族が ^{131}I -MIBG 治療を希望されても治療できないことがあります。ご紹介いただきました後で、治療の可否判断を行います。また、日本人における臨床試験が行われておらず、その効果が十分に証明されておりません。したがってこの治療に患者さんやご家族が過大な期待を抱かれていますと、治療不可能な場合や期待される効果が得られなかった時に、患者さんや関係者にご迷惑をお掛けすることとなります。そこで、以下の点についてご確認いただき、ご紹介願います。

医学的条件

1-1 適応の確認

手術不可能な褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ、甲状腺髄様癌、カルチノイドあるいは 3-4 期の神経芽細胞腫

1-2 禁忌の条件

絶対的： 妊娠・骨髄機能障害・腎機能障害

相対的： 要介護あるいはそれに類する・授乳継続

要相談： 腫瘍部位・ADL 確保不可・血圧コントロール不可
他の重篤な合併症

1-3 期待効果

寛解あるいはカテコールアミン分泌過剰症状の緩和および骨転移性疼痛の緩和

患者さん条件

2-1 時間と行動の制限

事前に 5 日間程度の検査入院を必要とします。

治療は、約 2 週間の入院となります。

治療できる施設が限られており、遠方まで通院することがあります。

治療(入院)期間中、面会に制限が生じます。

退院後一定期間、生活に制限が生じます。

2-2 経済的制限

個人輸入のお薬代は、患者さん個人の 100% 負担(約 35 万円)です。その代金は、医療控除対象となります。

その他の医療行為は、保険診療となります。

個人輸入による治療

患者さんが、自己の責任で未承認薬を自己のために使用して行う治療です。

患者さんの依頼を受けて薬剤を輸入しますので、発注後の如何なる場合においても薬代を負担することについてのご理解をいただく必要があります。

臨床データの共有

4-1 ^{131}I -MIBG 治療適応患者である旨の医学的データ

4-2 退院後の経過観察の実施と医学的データ

4-3 患者さん個人のプライバシーは、保護されるが、臨床データが研究報告に用いられることがあることの了解

参考

患者紹介チェックシート

年 月 日

患者さん名： (男・女) 歳

病院

科

医師名：

1) 適応 (○で囲むか数値を記入)

- | | | |
|---------------------------|-----|------------|
| 1. 転移病変あり | ... | Y・N |
| 2. 原発部位の摘出済み | ... | Y・N |
| 3. 骨髄抑制 | | |
| 白血球数：3000 以上 | ... | 以上 |
| Hb : 9.0 g / dl 以上 | ... | g / dl 以上 |
| 血小板数：10 万以上 | ... | 万以上 |
| 4. 腎機能障害 | ... | BUN |
| | | Creatinine |
| 5. 全身状態 | ... | good・poor |
| 6. 血圧がコントロールされている | ... | good・poor |
| 7. α ブロッカーが投与されている | ... | Y・N |
| 投与されている場合： 薬剤名 | | 投与量 |
| 8. 個人輸入による治療を嘆願し同意が得られる | ... | Y・N |

2) 禁忌 (○で囲む)

- | | | |
|----------------------|-----|-----|
| 1. 骨髄抑制がある | ... | Y・N |
| 2. 循環動態がコントロールされていない | ... | Y・N |
| 3. 妊娠している | ... | Y・N |
| 4. 他の重篤な合併症がある | ... | Y・N |
| (病名：) | | |

3) 添付データ (○で囲む)

- | | |
|---------|-----------------------------|
| 1. 背景 | (昇圧発作・麻痺・人工肛門・失禁・気切・投薬 他) |
| 2. 画像 | (全病巣：MIBG シンチグラフィ・MRI・CT 他) |
| 3. 検査結果 | (血液検査・尿検査 他) |