

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-6.3
	成分名 (一般名)	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) (3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I) 注射液)
	販売名	フェオ MIBG-I131 注射液
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 弊社製品のフェオ MIBG-I131 注射液については、褐色細胞腫、神経芽腫及び甲状腺髄様癌の診断目的に開発した製剤であるため、高濃度・高用量を必要とする治療目的には使用することができない。治療に適した製剤とするには、たとえ同じ有効成分 (¹³¹ I-MIBG) であっても、基本的な製剤設計から検討する必要があると考える。また、当該製剤の製造には大量の ¹³¹ I を必要とするため、新たに製造場所や製造設備を確保しなければ	

	<p>ばならず、現時点で将来の承認申請に向けたロードマップを示すことは困難である。従って、係る現状を考慮すると、企業としての開発意思については“開発意思なし”とせざるを得ないと判断する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>褐色細胞腫の10%は悪性であり、治療法が確立されておらず数年から数十年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患であることから、適応疾病の重篤性は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>■ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>□ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>悪性褐色細胞腫で外科的な手術が不適応の場合、cyclophosphamide、vincristine、decarbazine 併用による CVD 療法が適応外で行われているが、効果は限定的である。また、限られた施設では治療用 ^{131}I-MIBG を用いた内照射療法が個人輸入によって実施されている。このような状況から、医療上の有用性は、「ア 既存の療法が国内にはない」に該当すると考える。</p>
備考	<p>「要望された医薬品」のフェオ MIBG-I131 注射液は、^{131}I-MIBG を有効成分とはしているが、一人当たり 20~40MBq を投与する診断用の薬剤であり、その 100 倍以上の用量が必要な治療用途には適していない。治療用には、^{131}I-MIBG の放射能濃度を上げ、かつ非放射性の 3-ヨードベンジルグアニジンの量を少なくした薬剤の開発が必要である。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州
--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	〔欧米等6か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	MIBG-131-T（CIS bio international）
		効能・効果	褐色細胞腫、神経芽腫、甲状腺髄様癌
		用法・用量	3.7から7.4GBqを1から4時間かけて静脈投与する。
		備考	2008年7月作製の添付文書 ^{企業-1)}
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況</p> <p>(欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のあ	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (9th ed., 2011 年)^{企業-2)}

悪性褐色細胞腫で転移巣のある患者では、腫瘍を切除した後に、¹³¹I-MIBG によるアジュバント療法が推奨される。¹³¹I-MIBG を用いること概念は、分化型甲状腺癌における ¹³¹I の使用と同様であり、放射性同位元素を選択的に取り込ませることで、全身の毒性については許容の範囲内で腫瘍組織を縮小させることを意図している。¹³¹I-MIBG を 492～1160mCi 投与することで、完全寛解は最大 25%、部分寛解は最大 35%であることが報告されている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (第2版, 2009 年)^{企業-3)}

治療の第一選択は手術療法による。遠隔転移に対して薬物療法や ¹³¹I-MIBG の大量投与が試みられているが、後者は保険適応外薬である。薬物療法としては cyclophosphamide / vincristine / dacarbazine (CVD 療法) が試みられ、一定の効果が示されているが完全寛解には至らず、有効な 5 年生存率は得られていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン, 2011 年)^{企業-4)}

良性及び悪性の褐色細胞腫又は傍神経節腫の治療においては、外科的切除が第一選択である。孤立性の遠隔転移巣や局所の切除不能の腫瘍には、腫瘍縮小を目的とした切除が推奨されている。さらに、遠隔転移巣のためのその他の治療法として、(1) 臨床試験への参加、(2) cyclophosphamide、vincristine 及び dacarbazine を用いた全身化学療法、(3) 腫瘍が MIBG を取り込むことを確認した後の ¹³¹I-MIBG 治療を考慮する。

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン
記載なし

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン
記載なし

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ, 2010 年) 企業-5)
¹³¹I-MIBG による放射線療法は、MIBG が集積する転移性腫瘍の治療に用いられている。49 名の患者を含む ¹³¹I-MIBG の大量投与による放射線療法の第 II 相試験では、完全奏効 8%、部分奏効 14%、及び 5 年推定生存率 64% であった [証拠レベル: 3 iii D iv]。褐色細胞腫又は傍神経節腫の転移部位の約 60% が MIBG 集積性である。放射性同位元素であるソマトスタチンのような他の実験的放射性同位元素標識を用いたプロトコルベースの治療が MIBG を吸収しない転移腫瘍に対して検討可能である。

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 「要望された医薬品」のフェオ MIBG-I131 注射液について、褐色細胞腫の治療に関する臨床使用実態はない。有効成分である 3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I) の臨床使用は、論文等で報告されている。

参考文献 No	患者数	用法・用量	有効性	安全性
企業-6)	5名	5.55GBq の ¹³¹ I-MIBG を 3~6 か月間隔で治療した (平均 2.6 回、総投与量 14.43 ± 3.02GBq)。	CT にて総腫瘍長径 30%以上減を部分寛解 (PR)、20%以上増加を進行 (PD)、以外を変化なし (SD) としたとき、PR は 1 名、SD は 4 名であった。	骨髄機能は血小板のみ低下傾向で、甲状腺機能には変化を認めなかった。
企業-7)	8名	記載なし。	5 名で FDG の集積が低下し、3 名で腫瘍が縮小した。	記載なし。
企業-8)	1名	2007 年 12 月~2009 年 4 月までに、7.4GBq の ¹³¹ I-MIBG を 3 回投与した。	自覚症状としての発汗は 2 回目の治療後に改善した。 ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ及び FDG-PET では、3 回の治療後にほとんど集積を認めない病巣も見られた。	記載なし。
企業-9)	30名	210.9±18.5 MBq/kg の ¹³¹ I-MIBG を投与した。	15 名において臨床症状の改善とカテコラミン値の軽快を認めた。	軽度骨髄抑制と甲状腺機能低下を認めた。
企業-10)	1名	7.4GBq、13.32GBq、14.8GBq、14.8GBq の計 4 回、 ¹³¹ I-MIBG をと投与した。	病巣への ¹²³ I-MIBG 集積減少と CT でのサイズ縮小を認めた。	NCI-CTC でグレード 1 の放射線宿酔、骨髄抑制及び甲状腺機能低下症を認めた。
企業-11)	1名	7.4GBq、13.32GBq、14.8GBq の計 3 回、 ¹³¹ I-MIBG を投与した。	病巣への ¹²³ I-MIBG 集積減少と CT でのサイズ縮小を認めた。	NCI-CTC でグレード 1 の放射線宿酔、骨髄抑制及び甲状腺機能低下症を認めた。

				が、重篤な副作用は生じなかった。
企業-12)	4名	6か月間隔で連続2回 ¹³¹ I-MIBGを投与した(平均総投与量10.175GBq)	CTによる腫瘍径の合計長は、投与前後で有意変化なく(379±320 vs. 405±311mm)、進行例を認めなかった。全例、骨転移による疼痛改善を認めた。	骨髄機能は低下傾向だが、治療継続可能な程度であった。
企業-13)	1名	7.11GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した。	腫瘍の縮小を認めた。	一過性の血小板減少症のほか副作用はなかった。
企業-14)	13名	3.7～5.5GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した。	疼痛などの症状に対する治療効果が得られた。	副作用としては骨髄抑制が高頻度に認められ、1～2ヵ月後にピークとなった。
企業-15)	12名	7.4GBqの ¹³¹ I-MIBGを1時間かけて緩徐に静脈内投与した。	記載なし。	軽度の宿酔が4名で生じたが、重篤なカテコールアミンの分泌過剰症状は認められなかった。ECGとUCG変化が2名で認められたものの軽微であった。全例で血小板減少(-50%)と白血球減少(-60%)が投与3～4週間後に発生したが、2ヵ月後には回復した。4名が甲状腺機能低下症となった。
企業-16)	10名	7.4GBqの ¹³¹ I-MIBGを1時間かけて緩徐に静脈内投与した。	1名で肝転移巣の縮小、1名で胸椎転移巣の縮小、5名でカテコールアミン分画の減少が認められた。3名で、骨転移による疼痛の改善を認めた。	記載なし。
企業-17)	1名	1回目1.85GBq、2、3回目3.7GBq、4回目5.5GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した	記載なし。	投与直後から数日は悪心を認め、数日から1週間の間は血圧の上昇、発汗、動悸を認めた。骨髄抑制は有意なものは認めていない。
企業-18)	9名	記載なし。	¹³¹ I-MIBG治療により、リンパ球の二核細胞当たりの小核細胞数は有意の増加を認めたが、増加程度は比較的軽度であった。	記載なし。
企業-19)	9名	7.4GBqの ¹³¹ I-MIBGを1時間かけて緩徐に投与した。	1名で肝転移巣の縮小、1名で胸椎転移巣の縮小、3名で骨転移疼痛の改善が認められた。	投与に伴う主な副作用は、宿酔による消化器症状であったが、制御可能であった。重篤なカテコールアミンの分泌過剰が誘発されることはなかった。白血球の減少は血小板減少より重篤であったが、可逆的であった。
企業-20)	1名	7.4GBqの ¹³¹ I-MIBGを静注した。	右大腿部の疼痛・痺れの改善とカテコールアミン値の改善を認めた。	白血球数の減少及び軽度の骨髄抑制が見られた。
企業-21)	5名	7.4GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した。	記載なし。	安全性はNCI-CTC Ver2.0 JCOG版に基づき評価した。グレード2の白血球減少が

				<p>2名、グレードが3名。 血小板数の減少は、グレード0が2名、グレード1が2名、グレード3が1名であった。ホルモン過剰分泌による症状は軽微であった。消化器症状は制御可能であった。 血液減少は4名で自然回復したため、骨髄抑制は可逆的であった。</p>
企業-22)	1名	7.4GBq の ¹³¹ I-MIBG を1時間かけて静注した。	記載なし。	カテコールアミンの溶出は無く、心拍・血圧も安定していた。
企業-23)	1名	7.4GBq の ¹³¹ I-MIBG を1時間かけて静注した。	記載なし。	治療中にカテコールアミンの溶出はなく、心拍・血圧の変動もなかった。 当夜は安全に行われ、重篤な副作用も認められなかった。
企業-24)	3名	3.7 ~ 5.5GBq の ¹³¹ I-MIBG を1~3回投与した。	骨転移の患者では疼痛が緩和され、不安定な高血圧症状の患者では血圧の安定が見られた。 腫瘍自体には大きな変化が認められなかった。	3名とも投与当日の夜に動悸や血圧の上昇が認められたが、重篤なものではなかった。また3名とも投与4週間後に骨髄機能低下が認められたが、輸血や増血剤を必要とする患者はいなかった。
企業-25)	3名	3.7 又は 5.55GBq の ¹³¹ I-MIBG を100mL の生食に混合して約2~3時間かけて点滴静注した。 投与は2~4回行った。	1例で骨転移の痛みが緩和した。 また1例では治療後、骨転移の数が増え、その他2例は腫瘍の大きさに変化を認めなかった。	3例で ¹³¹ I-MIBG 投与日の夜から軽度の高血圧発作や、頻脈、頭痛などが出現した。いずれも安静や降圧剤などで症状は落ち着いたが、症状が1ヵ月程度持続した例もある。 3例で軽度の骨髄抑制を呈し、もとの正常値に戻る例が少なかった。
企業-26)	1名	7.4GBq の ¹³¹ I-MIBG を持続注入ポンプを用いて約50分かけて緩徐に投与した。	腫瘍の明らかな縮小効果は認められなかったが、ホルモン過剰分泌によると思われる自覚症状は顕著な改善が見られた。	
企業-27)	3名	2.33 ~ 4.03GBq の ¹³¹ I-MIBG を500mL の生食に混合して約2時間かけて静脈内投与した。 投与は2~5回行った。	<p>1例目は4回の治療で、腰痛の消失はあったものの、腫瘍の大きさには変化がなかった。</p> <p>2例目は2回の治療で、臨床症状及び腫瘍の大きさには変化がなかったものの、血漿中及び尿中カテコールアミン値が減少した。</p> <p>3例目は2回の治療で糖尿病及び高血圧のような臨床症状の改善が見られ、転移巣の数も劇的に減少した。 腫瘍の大きさ及び血中・尿</p>	他の施設から報告されているコントロール不能の高血圧、高血糖、頭痛、血球及び血小板の減少などの副作用は、認められなかった。

			中カテコールアミン値も大きく減少した。	
企業 -28)	4名	3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を 90 分かけて緩速静注した。 投与は 1~3 回行った。	1 例目は初回治療後 1 週間前後で局所の疼痛及び右下肢への放散痛が一時的に増悪したが、その後は治療前に比し明らかな症状の改善を見た。2 回目の治療では明らかな治療効果は得られなかった。 2 例目は治療後のカテコールアミン値には改善が見られなかった。 3 例目は初回治療では転移腫瘍は増大傾向を示し、2 回目の治療後も明らかなカテコールアミン値の低下は見られず、高血圧発作のほか消化管出血の症状を繰り返した。 4 例目は 3 回の治療が行われ、治療後とに狭心症および高血圧発作等の自覚症状が改善傾向を示し、治療後 3~6 ヶ月は維持した。しかし、腫瘍の縮小および明らかな分泌ホルモンの減少は、3 回の治療を行っても見られなかった。3 回目の治療の 1 年後にはカテコールアミン値の低下及び腫瘍の縮小を認めた。	全例、治療後明らかな副作用を示唆する所見は見られなかった。
企業 -29)	1名	1.11GBq 及び 3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を投与した。	副腎腫瘍の若干縮小 (13%) を認め、カテコールアミンの放出抑制効果があったが、転移層の増大・新転移巣の出現を認めた (Progressive Disease)。	記載なし。
企業 -30)	4名	3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を投与した。	2名で X 線 CT にて明らかな腫瘍の縮小が認められた。 全例に自覚症状の改善が見られた。	1 例で ¹³¹ I-MIBG 投与後に褐色細胞腫の壊死による血中へのカテコールアミンの遊離に伴って、症状が一過性に増悪した。
企業 -31)	5名	3.33 ~ 4.625GBq の ¹³¹ I-MIBG を 1~1.5 時間かけて静脈内に投与した。投与は 1~3 回行った (総投与量 : 3.7~10.73GBq)。	2 名では部分的に腫瘍の縮小が認められ、他の 2 名では腫瘍は不変で、残り 1 名では緩徐に進行した。臨床症状の著明な改善は 4 名で認められた。	4 名には重症な有害事象は認められなかったが、1 名では ¹³¹ I-MIBG 投与後 1 週間から 1 か月にかけて、一過性ではあるが重症な起立性低血圧、高血圧及び高血糖が出現した。
企業 -32)	3名	2.78 ~ 3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を 2~4 時間かけて点滴静注した。	1 例目は腫瘍の縮小とカテコールアミン値の改善は得られなかったが、症状 (腰痛) の改善が認められた。 2 例目は CT 上著明な腫瘍の縮小と症状 (高血圧、高血糖)、血中・尿中カテコール	3 名の患者に副作用はほとんど認められなかった。

			アミン値の改善が認められた。 3 例目は腫瘍の縮小とカテコールアミン値の改善は得られなかったが、腫瘍の明らかな増大は認められなかった。	
企業-33)	4名	3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を生理食塩水 20mL で希釈し、インジェクターで静脈内に 90~120 分かけて緩徐に投与した。	腫瘍吸収線量が高いほど、特に 40Gy 以上で臨床症状の軽減が顕著であった。	記載なし。
企業-34)	4名	1.85 ~ 4.63GBq の ¹³¹ I-MIBG を 1 時間かけて点滴静注した。	全例で自覚症状の改善が認められた。また、肺、肝及びリンパ節の転移巣が縮小した例も認められた。	重篤な副作用として、初回治療時に腫瘍壊死によると思われるカテコールアミンの血中への大量放出に起因する起立性低血圧、高血糖（投与後 1 週間~1 ヶ月）を 1 例に認めた。
企業-35)	4名	一回当たり 3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を投与した。2 回以上投与する場合は、6 ヶ月~2 年の間隔で行った。	明らかな恒久的腫瘍の縮小効果又はカテコールアミン値の減少は見られなかった。しかし、MIBG が高度に集積した 2 名では明らかな症状の改善を見た。	MIBG が高度に集積した 4 名中 3 名は、いずれも MIBG 治療後しばらく高血圧発作、胸痛発作、局所疼痛などの症状の増悪が見られ、強い疲労感を訴えた。
企業-36)	2名	3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を投与した。	1 例目は血圧及び尿中カテコールアミンの軽度変動はあったが、腫瘍の縮小は認められず、5 ヶ月後に CT 上軽度の縮小が認められ、腰痛の消失も見られた。 2 例目については、記載なし。	重篤な副作用は認められなかった。
企業-37)	1名	3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を 2 時間かけて投与した。 投与は 2 回行った。	血漿中ノルエピネフリン、尿中ノルエピネフリン、ノルメタネフリン濃度が減少した。また、胸部及び骨盤部への ¹³¹ I-MIBG 集積が減少した。	血圧の上昇、右側背部及び右側下肢の一過性の激痛（自然に治まる）を認めた。
企業-38)	2名	3.33GBq の ¹³¹ I-MIBG を投与した。	血中・尿中カテコールアミン値が低下し、高血圧などの症状が著明に改善した。しかし、効果は一過性であり投与 6 週間後には、ホルモン値・臨床症状・血圧降下剤の必要量は、ほぼ以前の状態に戻った。	強い副作用はなかった。
企業-39)	3名	3.3 ~ 4.4GBq の ¹³¹ I-MIBG を投与した。	3 ヶ月後には骨転移を除いて腫瘍の縮小を認めた。しかし、著効を示した 1 例目もほとんど消失していた腫瘍が約 1 年後には急速に増大した。	記載なし。
企業-40)	1名	200mL の生理食塩水に溶解した 3.7GBq の ¹³¹ I-MIBG を 1 時間か	血中・尿中アドレナリン、ノルアドレナリンの改善、肺・肝臓の転移病巣は縮小	投与中及び直後には血圧、脈拍などの異常所見は見られなかった。

		けて点滴静注した。	し、ほとんど認められないようになった。腹部傍大動脈リンパ節の病巣のみがほとんど変化せずに残存した。	投与翌日より血圧がしばしば150/90mmHg以上に上昇し、全身倦怠感、悪心、食欲低下が見られた。投与1週間後には起立性低血圧による意識消失、全身倦怠感、食欲低下の増悪が見られた。
企業-41)	3名	3.33～4.625GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した。	1 例目は腫瘍は著明に縮小したが、約1年で再燃した。 2 例目は1回目の治療の4か月後から腫瘍の縮小を認め、2回目の治療後約4か月でさらに腫瘍は縮小した。 3 例目は骨痛が消失したのみで、腫瘍の縮小は認められなかった。	副作用は認められなかった。
企業-42)	1名	3.7GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した。	腫瘍の大きさは著しい縮小ないし消失、全身状態も血中カテコールアミンの下降に伴い回復した。	血圧・血糖値は著しく上昇し、全身状態の一時的増悪が見られた。
企業-43)	1名	3.7GBqの ¹³¹ I-MIBGを約2時間かけて点滴静注した。	1 回目の治療で血中及び尿中カテコールアミン値の減少、並びに ¹³¹ I-MIBG小集積像数個の消失を見たが、約4か月後に新たな腫瘍が確認された。	治療日から5日間しばしば血圧が上昇し、右下肢及び胸背部激痛を1回認めた。治療2週間目ころから疼痛軽減、血圧の安定化、動悸の軽減、心機能の改善を認め、便秘のコントロールもついた。骨髄抑制などの副作用は見られなかった。
企業-44)	1名	3.7GBqの ¹³¹ I-MIBGを投与した。	血圧、カテコールアミン値は安定し落ち着いている。	記載なし。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

悪性の褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）の治療のために、特に欧州では治療用の¹³¹I-MIBGを用いた内照射療法が行われており、本邦でも治療用の¹³¹I-MIBGを個人輸入することによって治療が実施されていることを踏まえ、要望の効能・効果は妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

要望の用法・用量である「3.7から11.2GBqの範囲で45分から4時間かけて静脈投与する。」は、欧州核医学会の推奨用法・用量である。本邦でも本用法・用量を用いることで、治療に係る有効性及び安全性に問題が生じることはないと思われるため、要望の用法・用量は妥当であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

悪性の褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）の治療について、現在、確立された有効な治療法はなく、根治はごくまれでしか望めない。そのため、治療の目標は、

腫瘍由来のカテコールアミン過剰症状を抑え循環動態を安定させることに置かれている。手術は、局所的ではあるものの腫瘍容積を減少させるために有効な治療法であるが、手術不適応の場合等には全身療法として cyclophosphamide、vincristine、decarbazine 併用による CVD 療法や治療用 ^{131}I -MIBG を用いた内照射療法が行われている。国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容も踏まえると、要望の臨床的な位置付けは既に確立していると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 悪性の褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法は、既に国内外の教科書や診療ガイドラインで示されており、その有効性及び安全性は医学薬学上公知と考えられることから、今後必要となる臨床試験はないと考える。

5. 備考

<その他>
特記なし。

6. 参考文献一覧

- 企業-1) Cis bio international. IOBENGUANE(^{131}I) pour therapie, CIS bio international, solution injectable. MIBG- ^{131}I -T [添付文書（仏国）]. 2008, Jul.
- 企業-2) Kitano M, Patterson E, Kebebew E. Adrenal tumors. Pheochromocytomas. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 9th ed ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1484-7.
- 企業-3) 沖隆. 内分泌がん C.褐色細胞腫. In: 日本臨床腫瘍学会, editor. 新臨床腫瘍学. 第2版 ed. 東京: 株式会社 南江堂; 2009. p. 650-1.
- 企業-4) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine v.1.2011 [monograph on the Internet]. USA: National Comprehensive Cancer Network; 2011 [cited 2011 Dec].
- 企業-5) National Cancer Institute. Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment (PDQ®) [monograph on the Internet]. USA: National Cancer Institute; 2010 Oct 27 [cited 2011 Dec]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pheochromocytoma/healthprofessional>.
- 企業-6) 吉永恵一郎, 岡本祥三, 志賀哲, 平田健司, 竹井俊樹, 篠原信雄, 玉

- 木長良. 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫における一定間隔・繰り返し 131I MIBG 内照射療法の治療効果および安全性. 核医学. 2010 09;47(3):371.
- 企業-7) 鯉淵幸生. 転移性甲状腺髄様癌および再発悪性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG 内照射の有用性. 日本外科学会雑誌. 2010;111(臨増 2):242.
- 企業-8) 儀保順子, 有坂有紀子, 樋口徹也, 織内昇, 遠藤啓吾. 131I-MIBG による内照射療法が奏効した悪性褐色細胞腫の一例. 群馬県核医学研究会会誌. 2009 11;24(1):14-6.
- 企業-9) 若林大志, 萱野大樹, 稲木杏吏, 中村文音, 米山達也, 絹谷清剛. 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する 131I-MIBG 内照射療法の治療効果と副作用. 核医学. 2009 06;46(2):155.
- 企業-10) 萱野大樹, 稲木杏吏, 若林大志, 中村文音, 米山達也, 絹谷清剛. 大容量 I-131 MIBG による悪性褐色細胞腫治療の試み. 日本内分泌学会雑誌. 2008 12;84(3):829.
- 企業-11) 萱野大樹, 若林大志, 米山達也, 絹谷清剛. 大容量 I-131 MIBG による悪性褐色細胞腫治療の試み. 核医学. 2008;45:S217.
- 企業-12) 吉永恵一郎, 岡本祥三, 志賀哲, 平田健司, 玉木長良. 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する 131I MIBG 内照射療法の治療効果. 核医学. 2008 09;45(3):S217.
- 企業-13) 田中督司, 政次健, 武呂誠司, 横山邦彦, 隠岐尚吾. 131I-MIBG 内照射治療により腫瘍抑制が得られた悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2007 04;83(1):163.
- 企業-14) 森田浩一, 井上哲也, 岡本祥三, 平田健司, 鐘ヶ江香久子, 玉木長良. 北海道大学病院での 131I-MIBG による内用療法の実際とガイドライン. 核医学. 2007 02;44(1):56.
- 企業-15) 横山邦彦, 福岡誠, 絹谷清剛, 一柳健次, 道岸隆敏, 利波紀久. 悪性褐色細胞腫に対する I-131 MIBG 内用療法の安全性と副作用. 核医学. 2004 09;41(3):352.
- 企業-16) 横山邦彦, 福岡誠, 絹谷清剛, 一柳健次, 道岸隆敏, 利波紀久. 悪性褐色細胞腫に対する I-131 MIBG 内用療法の治療効果. 核医学. 2004 09;41(3):352.
- 企業-17) 栗田さち子, 樋口徹也, 宮久保満之, 小山佳成, 織内昇, 遠藤啓吾. I-131 MIBG による核医学治療を行った悪性褐色細胞腫の 1 例. 群馬県核医学研究会会誌. 2004 10;19(1):19-20.
- 企業-18) 渡辺直人, 横山邦彦, 絹谷清剛, 樋口隆弘, 道岸隆敏, 利波紀久. 小核試験を用いた I-131 MIBG 治療の放射線障害に関する検討. 日本医学放射線学会雑誌. 2004 02;64(2):S208.
- 企業-19) 横山邦彦, 矢葺貴文, 絹谷清剛, 一柳健次, 中嶋憲一, 道岸隆敏.

- I-131 MIBG 7,400 MBq 投与による悪性褐色細胞腫の内用療法(第二報). 日本医学放射線学会雑誌. 2004 02;64(2):S208.
- 企業-20) 田口晴子, 稲垣朱実, 岡島由樹, 深見亜矢子, 太田貴美子, 須賀英隆. 【内分泌 興味ある症例】 副腎 化学療法が無効で,内照射治療により腫瘍抑制が得られた悪性褐色細胞腫の1例. ホルモンと臨床. 2004 08;52(夏季増刊):123-7.
- 企業-21) 矢葺貴文, 横山邦彦, 絹谷清剛, 樋口隆弘, 久慈一英, 中嶋憲一. 7.4GBq 131I-MIBG 内部照射治療の安全性. 核医学. 2003 05;40(2):251.
- 企業-22) 樋口隆弘, 横山邦彦, 中嶋憲一, 久慈一英, 矢葺貴文, 道岸道隆. 悪性褐色細胞腫肝転移症例に対する 131I-MIBG 内照射療法. 核医学. 2002 11;39(4):571.
- 企業-23) 樋口隆弘, 横山邦彦, 中嶋憲一, 久慈一英, 一柳健次, 道岸隆敏. 褐色細胞腫における I-131 MIBG 内照射療法の経験. 日本医学放射線学会雑誌. 2002 03;62(3):S321.
- 企業-24) 塚本江利子, 吉永恵一郎, 馬渕恵, 志賀哲, 竹井俊樹, 中駄邦博. 131I-MIBG による褐色細胞腫の治療経験. 核医学. 2001 03;38(2):175.
- 企業-25) 塚本江利子, 吉永恵一郎, 玉木長良. 【21世紀の核医学 優しい先進医療をめざして】 131I-MIBG 治療の現状と課題. 映像情報 Medical. 2001 10;33(11):1076-80.
- 企業-26) 堀安裕子, 横山邦彦, 絹谷清剛, 小西章太, 利波紀久. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫に対する内部照射療法. 核医学. 1996;33:1270.
- 企業-27) NakabeppuYoshiaki, NakajoMasayuki. 悪性褐色細胞腫の 131I-MIBG による放射性核種療法. Annals of Nuclear Medicine. 1994 11;8(4):259-68.
- 企業-28) 日下部きよ子, 金谷和子, 金谷信一. 131I-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 12;31(12):1495-502.
- 企業-29) 浮村理, 細井信吾, 伊藤英晃. 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-MIBG) 放射線療法と CVD(cyclophosphamide, vincristine, dacarubazine)化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例. 日本泌尿器科学会雑誌. 1994 05;85(5):811-4.
- 企業-30) 遠藤啓吾, 井上登美夫, 阪原晴海. 131I-MIBG による褐色細胞腫の診断と治療. 映像情報 Medical. 1994;24(21):1273-8.
- 企業-31) SakaharaHarumi, EndoKeigo, SagaTsuneo. 悪性褐色細胞腫に対する 131I-メタヨードベンジルグアニジン療法. Annals of Nuclear Medicine. 1994 05;8(2):133-7.

- 企業-32) 中別府良昭. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療経験. 日本医学放射線学会雑誌. 1993 03;53(臨増):318.
- 企業-33) 有竹澄江. 悪性褐色細胞腫の 131I-MIBG 治療 Spect による吸収線量評価. 核医学. 1992 06;29(6):667-78.
- 企業-34) 阪原晴海. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫, 神経芽細胞腫の治療経験. 日本医学放射線学会雑誌. 1992 03;52(臨増):S148.
- 企業-35) 日下部きよ子, 牧正子, 有竹澄江. 131I-MIBG による褐色細胞腫の診断と治療. ホルモンと臨床. 1991 09;39(9):913-9.
- 企業-36) 岩下慎二, 中條政敬, 田之上供明, 野口一成, 中別府良昭. 悪性褐色細胞腫に対する I-131 Netaiodobenzylguanidine (MIBG) の治療経験. 日本医学放射線学会雑誌. 1991;51:463.
- 企業-37) NakagamiYuriko, NomuraKaoru, KusakabeKiyoko. 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) と α -methyl-p-tyrosine (MPT) による悪性褐色細胞腫の治療例. Japanese Journal of Medicine. 1990 06;29(3):329-33.
- 企業-38) 藤本良太. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療経験. 日本医学放射線学会雑誌. 1990 04;50(4):472.
- 企業-39) 遠藤啓吾, 佐賀恒夫, 藤本良太, 溝脇尚志, 岡沢秀彦, 細野真. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療経験. 核医学. 1990;27(9):962.
- 企業-40) 岡沢秀彦, 遠藤啓吾, 佐賀恒夫, 渡辺祐司, 中井敏晴, 笠木寛治. 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. 日本医学放射線学会雑誌. 1990;50(3):286-94.
- 企業-41) 藤本良太. 131I-MIBG を用いる悪性褐色細胞腫のアイソトープ治療 3 例の治療経験. 核医学. 1990 10;27(10):1202-3.
- 企業-42) 岡沢秀彦. 131I-MIBG による ri 治療が著効した悪性褐色細胞腫の一症例. 核医学. 1989 09;26(9):1241.
- 企業-43) 中神百合子, 野村馨, 三木伸泰. 悪性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG と α -メチルチロシン併用療法. 代謝. 1989 01;26(1):81-6.
- 企業-44) 日下部きよ子. 二回 131I-MIBG 治療が施行された褐色細胞腫骨転移の一例. 核医学. 1988 09;25(9):951.