

(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-7
	成分名 (一般名)	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。)	甲状腺髄様癌
	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><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>甲状腺髄様癌は、甲状腺癌の中でも比較的予後が悪い癌であり、5年生存率は86%、10年生存率は65%と報告されている。したがって、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><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>甲状腺髄様癌の治療は、甲状腺周囲のリンパ節郭清を伴う甲状腺全摘出が行われるが、転移病巣がある場合には有効な治療法がなく、化学療法や外照射放射線療法は症状緩和のために行われているに過ぎない。したがって、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、¹³¹I-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、¹³¹I-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 か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]
----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	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	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (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。)	<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を下線）	
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)
記載なし。

<日本における教科書等>

- 1) 新臨床腫瘍学 (第2版, 2009年)
記載なし。

(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)
記載なし。
- 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, 2012年)
記載なし。

<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、甲状腺髄様癌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 (^{131}I) の臨床使用は論文で報告されている。

参考文献 No	患者数	用法・用量	有効性	安全性
企業-2)	1名	7.4GBq の $^{131}\text{I-MIBG}$ を投与した。	若干の骨梁形成が見られたが、CEA 値は激増した。FDG-PET 及び $^{123}\text{I-MIBG}$ シンチで骨転移は Progression Disease と判定した。	記載なし。
企業-3)	1名	5.55GBq の $^{131}\text{I-MIBG}$ を2回投与した。	1回目、2回目ともに CT にて腫瘍の縮小が見られた。カルシトニン 20 万台より 12000 まで下がったが、主訴である下痢の改善の自覚はあまり見られなかった。	軽度の嘔吐、食欲不振の他は全く副作用を認めなかった。

(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>

甲状腺髄様癌の治療のために、特に欧州では治療用の $^{131}\text{I-MIBG}$ を用いた内照射療法が行われており、本邦でも治療用の $^{131}\text{I-MIBG}$ 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える。

<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える。

<臨床的位置づけについて>

転移した甲状腺髄様癌に対して、有効な治療法はない。化学療法や外照射療法は症状緩和のために行われるが、これらが無効になった場合、 $^{131}\text{I-MIBG}$ による内照射療法は、治療選択肢の一つとして位置付けられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内外の主な教科書や診療ガイドラインには、甲状腺髄様癌に対する $^{131}\text{I-MIBG}$ 内照射療法の記載がなく、その有効性及び安全性が医学薬学上公知と考えるには限界があると判断せざるを得ない。一方で、本邦における甲状腺髄様癌の患者数は、日本甲状腺外科学会が実施した登録調査によると 1977 年から 2005 年までの 29 年間で僅か 713 名^{企業-4)} であり、 $^{131}\text{I-MIBG}$ 内照射療法の適用となる転移病変のある患者数はさらに少ないことが予想されることから、臨床試験の実施は極めて困難な状況である。したがって、甲状腺髄様癌の治療に関する $^{131}\text{I-MIBG}$ の取扱いは、他から要望のあった褐色細胞腫及び神経芽腫の内容を踏まえて考える必要があると思われる。

5. 備考

<その他>
特記なし。

6. 参考文献一覧

- 企業-1) CIS bio international. IOBENGUANE(131I) pour therapie, CIS bio international, solution injectable. MIBG-131-T [添付文書(仏国)]. 2008, Jul.
- 企業-2) 栗原照昌, 山田勲, 荒井剛, 東郷庸史, 樋口徹也, 織内昇, et al. I-131 MIBG 治療を行っている遺伝性甲状腺髄様癌の多発骨転移例. 日本内分泌外科学会総会プログラム・抄録集. 2007;05:62.
- 企業-3) 塚本江利子, 吉永恵一郎, 森田浩一, 中駄邦博, 玉木長良. 甲状腺髄様癌肝転移に対する I-131 MIBG 治療の経験. 核医学. 2000 09;37(5):514.
- 企業-4) 甲状腺悪性腫瘍登録委員会. 甲状腺悪性腫瘍登録集計 (1997~2005). 第 40 回日本甲状腺外科学会学術集会 抄録集. 2007:.