

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名; 一般社団法人日本癌治療学会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 3 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I) (3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I) 注射液)</p>
	<p>販売名</p>	<p>① I-RAO2 ② MIBG-131-T ③ DRN5395-G2.78,G3.7,G5.55,G7.4,G11.1 ④ ¹³¹I-MIBG ⑤ ¹³¹I-MIBG ⑥ ¹³¹I-MIBG ⑦ MIBG-¹³¹I ⑧ I-131MIBG (IND : US 治験) ⑨ Azedra (IND : US 治験)</p>
	<p>会社名</p>	<p>① Institute of Isotopes Co., Ltd. (Hungary) ② CIS bio International Member of IBA group (France) ③ COVIDIEN (Netherlands, UK) ④ Badan Tenaga Nuklir Nasional (Indonesia) ⑤ Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Medical Imaging(Chester, UK) ⑥ Amersham Health (Buckinghamshire, UK) ⑦ Instituto de Pesquisas Energeticas e Nucleares (Brasil) ⑧ DRAXIMAGE (Canada) ⑨ Molecular Insights</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本核医学会 (選定理由) 放射性医薬品の為</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p>適応外薬 <input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>

要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	褐色細胞腫
	用法・用量 (要望する用法・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)
「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、該当すると考えた根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 褐色細胞腫は、その 90% が良性で、腫瘍を外科的に摘出することで治癒可能であるが、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。平成 22 年度の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は、悪性の褐色細胞腫を考慮し、適応疾患の重篤性は、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると判断している。	
	2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 褐色細胞腫は、10% が悪性であり、外科的に摘除不可能と診断された場合、適切な化学療法等も存在しない。平成 22 年度の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は、悪性の褐色細胞腫を考慮し、適応疾患の重篤性は、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断している。	
備考	。	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" 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]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	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)	¹³¹ I-MIBG (Amersham Health)
		効能・効果	神経内分泌腫瘍 (褐色細胞腫・パラガングリオーマ・甲状腺髄様癌・カルチノイド・神経芽腫) の放射線内照射治療
		用法・用量	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	COVIDIEN 社および Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Medical Imaging 社も販売実績あり
	独国	販売名 (企業名)	DRN5395 (COVIDIEN)
		効能・効果	神経内分泌腫瘍 (褐色細胞腫・パラガングリオーマ・甲状腺髄様癌・カルチノイド・神経芽腫) の放射線内照射治療
		用法・用量	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	
	仏国	販売名 (企業名)	MIBG-131-T (CIS bio International Member of IBA group)
		効能・効果	神経内分泌腫瘍 (褐色細胞腫・パラガングリオーマ・甲状腺髄様癌・カルチノイド・神経芽腫) の放射線内照射治療
		用法・用量	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	
	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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" 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	EANM procedure guidelines for <u>131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008)</u>	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	褐色細胞腫、神経芽腫及び神経節細胞腫の神経内分泌腫瘍	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	通常、3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される	
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライン名	EANM procedure guidelines for <u>131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008)</u>	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	褐色細胞腫、神経芽腫及び神経節細胞腫の神経内分泌腫瘍	
		用法・用量 (または用	通常、3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時	

		法・用量に関する記載箇所)	間かけて静脈投与される
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008)
		効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	褐色細胞腫、神経芽腫及び神経節細胞腫の神経内分泌腫瘍
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	通常、3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される
		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・効果に関する記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
		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・効果に関する記載箇所)	

	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>

1)

<海外における臨床試験等>

1) PubMed で、MIBG、pheochromocytoma、131 及び therapy をキーワードとして検索され、総説を除く英語論文(134 報が該当、検査日：2011 年 5 月 17 日)から、以下の基準を満たす論文が選定された。

- ・ 2001 年以降掲載
- ・ 患者数が 10 名以上
- ・ 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- ・ 131I-MIBG の用量が明らか

その結果、採用された海外論文計 9 報あった。

- 1) Sudbrock F, Schmidt M, Simon T, Eschner W, Berthold F, Schicha H. Dosimetry for 131I-MIBG therapies in metastatic neuroblastoma, pheochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Jul;37(7):1279-90.
- 2) Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C, Aliberti GL, Maccauro M, Seregni E, Orunesu E, Luksch R, Bombardieri E. 131I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Feb;54(1):100-13.
- 3) Navalkissoor S, Alhashimi DM, Quigley AM, Caplin ME, Buscombe JR. Efficacy of using a standard activity of (131)I-MIBG therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 May;37(5):904-12.
- 4) Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience. Am J Clin Oncol. 2010 Feb;33(1):79-82.

- 5) Coleman RE, Stubbs JB, Barrett JA, de la Guardia M, Lafrance N, Babich JW. Radiation dosimetry, pharmacokinetics, and safety of ultratrace Iobenguane I-131 in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma or metastatic carcinoid. *Cancer Biother Radiopharm.* 2009 Aug;24(4):469-75.
- 6) Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Sznewajs A, Shiboski S, Fitzgerald P. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4162-8.
- 7) Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Apr;35(4):725-33.
- 8) Modak S, Pandit-Taskar N, Kushner BH, Kramer K, Smith-Jones P, Larson S. Transient sialoadenitis: a complication of 131I-metaiodobenzylguanidine therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1271-3.
- 9) Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, Tyler DS, Olson JA Jr. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery.* 2003 Dec;134(6):956-62.

<日本における臨床試験等>

1) 日本語論文は医中誌、英語論文は PubMed を用いて検索され、以下の基準を満たす論文が選定された。

- ・ 日本語論文：医中誌データベースで、「Iobenguane/TH or MIBG/AL」、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「131I/AL」がキーワードとして検索された、会議録を除く論文（86報が該当、検索日：2011年5月17日）
- ・ 英語論文：PubMed で、MIBG、Pheochromocytoma、therapy および 131I をキーワードとして検索された、総説を除く英語論文（134報が該当、検索日：2011年5月17日）のうち、日本人患者を対象とした論文
- ・ 患者数が5人以上
- ・ 患者単位の有効性を求めることが可能
- ・ 131I-MIBG の用量が明らか

その結果、症例報告が3報で総説が7報あったが、上記条件を満たした論文は、無かった。

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

1) Peer-review journal の総説、メタアナリシス（総説等ごと）

PubMed で、MIBG、pheochromocytoma、paraganglioma、neuroendocrine tumor、therapy、radiation 等がキーワードとして論文検索が行われ、2001年1月から2011年4月の間に公開された英語論文の中から、褐色細胞腫における 131I-MIBG 治療の安全性と有効性が記載され、掲載された雑誌であり、PubMed で登録されている総説、及びメタ・アナリシス論文を採用された（検査日：2011年5月17日）。

- ① Grunwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrin tumors. *Semin Nucl Med.* 2010 Mar;40(2):153-63.
- ② Postema EJ, McEwan AJ. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine treatment of neuroendocrine tumors in adults. *Cancer Biother Radiopharm.* 2009 Oct;24(5):519-25.
- ③ Iihara M. Therapeutic strategy for pheochromocytoma. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009

Oct;36(10):1623-6.

- ③ Adjalle R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):687-96.
- ④ Chew SL. Recent developments in the therapy of pheochromocytoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004 Dec;13(12):1579-83.
- ⑤ Sisson JC. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Sep;970:54-60.

2) メタ・アナリシス
無し

(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) Williams Textbook of Endocrinology.

Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment MIBG
Therapy Cornlius A 著 p 445-457

<日本における教科書等>

1) 褐色細胞腫診療マニュアル (第1版、2008年) p.80-86

絹谷清剛、中條政敬、織内 昇、吉永恵一郎、山口敏朗. I-131MIBG 内照射療法：褐色細胞腫診療マニュアル. 成瀬光栄、平田結喜緒 編. 第1版. 東京 診療と治療社；2008. p.80-86.

I-131MIBG は、ノルエピネフリンと類似の挙動を示し、悪性神経内分泌腫瘍に取り込まれ、腫瘍細胞内よりβ線を放出し治療効果を発揮する。

3.7 から 7.4GBq を投与し、15 から 30%の腫瘍縮小効果が期待されている。

2) 褐色細胞腫 診療指針 2010 (2010年)

平成 22 年度構成労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」班. ¹³¹I-MIBG 治療. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 編. P.41-46

I-131MIBG は、ノルエピネフリンと類似の挙動を示し、悪性神経内分泌腫瘍に取り込まれ、腫瘍細胞内よりβ線を放出し治療効果を発揮する。

3.7 から 7.4GBq を投与し、15 から 30%の腫瘍縮小効果が期待されている。

3) 核医学検査技術学. 第2版. 東京：南山堂；2008.

第6章核医学治療 6. 131I-MIBG. In:佐々木雅之、桑原康雄、編. 核医学検査技術学. 第2版. 東京：南山堂；2008

4) 核医学技術総論 (第1版、2008年)

第8部治療. In:福喜多博義、監. 核医学技術総論. 第1版. 京都：山城印刷；2008.

5) 最新臨床核医学 (第3版、1999年)

(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) Europe Association of Nuclear Medicine の治療ガイドライン
EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008 年)
Francesco Giammarile, Arturo Chiti, Michael Lassmann, Boudewijn Brans, Glenn Flux. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Feb;15(35):1039-1047
131I-MIBG は、褐色細胞腫、神経芽腫及び神経節細胞腫の神経内分泌腫瘍の放射線内照射に利用されている。通常、3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本核医学会の治療ガイドライン (案)
日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 131I-MIBG 内照射療法ガイドライン作成委員会 中條政敬、吉永恵一郎、織内 昇、絹谷清剛、横山邦彦、山口敏朗. 神経内分泌腫瘍に対する 131I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案. 核医学. 2008;45(1):1-40
諸外国で薬事承認された医薬品を本邦で褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ、神経芽腫、甲状腺髄様癌およびカルチノイドの治療に用いられている。通常、個人輸入され、3.7 から 7.4GBq の範囲で静脈投与される。

(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) 2005 年以降、個人輸入にて治療が行われている。

(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>

- 1) 褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む) の治療

<要望用法・用量について>

- 1) 用法: 静脈内単回投与
2) 用量: 7.4GBq を適宜増減

<臨床的位置づけについて>

- 1) MIBG シンチにて MIBG の集積が確認され、薬剤集積による放射線治療効果が期待できる褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む) の治療。
2) 微小転移が疑われる褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む) のアジュバント治療

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 1980 年代から本邦で実施が報告され、2005 年以降は、毎年 40 件近い治療が行われている。重篤な副作用報告も無い安全な治療であり、対象患者が少ないことから公知としての承認が妥当である。

5. 備考

6. 参考文献一覧