

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 社団法人 日本内分泌学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)	
	<input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 6 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	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))
	販売名	フェオ MIBG-I131 注射液
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社 ¹⁾
	国内関連学会	
	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 (要望する効能・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	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	

<p>(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。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>褐色細胞腫は、平成 21 年度 厚生労働省科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業の調査研究に取り上げられており、平成 23 年度「がん対策に向けた提案書 ～みんなで作るがん政策～」では、希少がんとして褐色細胞腫が紹介されている。その 90%が良性で、腫瘍を外科的に摘除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 1 年未満から数年の経過で増悪し死に至る疾患である。本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査した結果、本疾患が再発・転移を繰り返すことにより、手術不適応となった場合、腫瘍産生カテコールアミンによる循環器系障害を呈すること、骨転移が進行すると運動障害が発生することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」と位置づけた。</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p>
<p>備考</p>	<p><要望した関連する薬剤の優先順位について></p> <p>1) 今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫（悪性傍神経節細胞腫を含む）治療薬について</p> <p>欧米等において、悪性褐色細胞腫（悪性傍神経節細胞腫を含む）治療薬として承認され、多くの患者が使用しているものの、本邦で承認されていない治療薬が、現時点において 1 種類存在する。また、海外で質の高いエビデンスが得られつつあり、多くの患者で使用されているものの、本邦で承認されていない治療薬が、現時点において 5 種類存在している（下表参照）</p> <p>今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫（悪性傍神経節細胞腫を含む）治療薬の概略</p>

販売名	一般名	製造販売会社	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型										
フェオ MIBG-I131 注射液	3-ヨードベン ジルグ アニジン (131I) 注射液	富士フイルム RIファーマ 株式会社	溶液 バイアル	1回 3.7~ 11.2GBq	静脈 内投 与	1回 /数 ヶ月	褐色細 胞腫、 甲状腺 髄様 癌、神 経芽腫										
注射用エン ドキサン 500mg	シクロ ホスフ アミド	シオノ ギ製薬	凍結 乾燥 バイ アル	1日1回 750mg/m ²	静脈 内投 与	3週 間休 薬	悪性褐 色細胞 腫										
オンコピン 注射用 1mg	硫酸ビ ンクリ スチン	日本化 薬株式 会社	凍結 乾燥 バイ アル	1日1回 1.4mg/m ²	静脈 内投 与	3週 間休 薬	悪性褐 色細胞 腫										
ダカルバジ ン注射用 100	ダカル バジン	協和発 酵キリ ン株式 会社	凍結 乾燥 バイ アル	1日1回 600mg/m ² 2日間連 続	静脈 投与	3週 間休 薬	悪性褐 色細胞 腫										
スーテント	スニチ ニブリ ンゴ酸	ファイ ザー株 式会社	カプ セル	1日1回 50mg	経口 投与	4週 間連 続投 与、 2週 間休 薬	悪性褐 色細胞 腫										
デムサー (DEMSER)	α-メチ ルパラ タイロ シン	Aton Pharma, LLC	カプ セル	1日 2000mg を上限	経口 投与	1日 4回	悪性褐 色細胞 腫										
<p>今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（悪性傍神経節細胞腫を含む） 治療薬の欧米等でのガイドライン上の位置づけ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">一般名</th> <th colspan="2">適応病型</th> </tr> <tr> <th>悪性褐色 細胞腫</th> <th>良性褐色 細胞腫</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本邦で既</td> <td>レギチーン注射液 10mg</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>									一般名	適応病型		悪性褐色 細胞腫	良性褐色 細胞腫	本邦で既	レギチーン注射液 10mg		
	一般名	適応病型															
		悪性褐色 細胞腫	良性褐色 細胞腫														
本邦で既	レギチーン注射液 10mg																

承認	カルデナリン錠 0.5mg、1mg、2mg、4mg		
今回要望した医薬品(上から優先順位が高い順に記載)	3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液 (本邦では別効能で承認されている)		
	シクロホスファミド (本邦では別効能で承認されている)		
	硫酸ビンクリスチン (本邦では別効能で承認されている)		
	ダカルバジン (本邦では別効能で承認されている)		
	スニチニブリンゴ酸 (本邦では別効能で承認されている)		
	α-メチルパラタイロシン (本邦で未承認)		

◎：第一選択薬、○：第二選択薬

本邦で必要とされる臨床試験は無いが、本邦における承認時及び承認後の課題として、薬剤使用ガイドライン作成、市販後データの分析、医師教育、患者教育と適切なインフォームドコンセント取得の徹底などが必要と考える。

2) 今回要望した6つの悪性褐色細胞腫(悪性傍神経節細胞腫を含む)治療薬の優先順位について

● 優先順位1位： 要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液(本要望書記載の要望医薬品)

要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液は、欧米等のガイドライン(EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008年)²⁾)において、選択薬として位置づけられている。主成分による有効性は、確認されており、製法を意図する商品の臨床試験が米国でも開始されている。悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液を優先順位1位とした。

● 優先順位2位： 要望医薬品 シクロホスファミド(本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品)

	<p>要望医薬品シクロホスファミドは、欧米等の教科書において、要望医薬品硫酸ビンクリスチンおよび要望医薬品ダカルバジンと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫治療の第一選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989 年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%程度であるが安全性が高いことから、実際には広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品シクロホスファミドを優先順位 2 位とした。</p> <p>● 優先順位 3 位： 要望医薬品 硫酸ビンクリスチン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品硫酸ビンクリスチンは、欧米等の教科書において、要望医薬品シクロホスファミドおよび要望医薬品ダカルバジンと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫治療の第一選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989 年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%程度であるが安全性が高いことから、実際には広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品硫酸ビンクリスチンを優先順位 3 位とした。</p> <p>● 優先順位 4 位： 要望医薬品 ダカルバジン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品ダカルバジンは、欧米等の教科書において、要望医薬品硫酸ビンクリスチンおよび要望医薬品シクロホスファミドと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫治療の第一選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989 年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%程度であるが安全性が高いことから、実際には広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品ダカルバジンを優先順位 4 位とした。</p> <p>● 優先順位 5 位： 要望医薬品 スニチニブリンゴ酸（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、カプセル剤の 4 週間連続経</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>口投与であり、要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液や要望医薬品シクロホスファミド、要望医薬品硫酸ビンクリスチン、要望医薬品ダカルバジン治療のように入院を必要としない。欧米等で臨床試験が開始され、有効性が証明されつつある。さらに、要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、作用機序が異なることから、悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品スニチニブリンゴ酸を優先順位 5 位とした。</p> <p>● 優先順位 6 位： 要望医薬品 α-パラメチルタイロシン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）</p> <p>要望医薬品 α-メチルパラタイロシンは、他の要望医薬品と異なり、腫瘍のカテコールアミン合成を阻害し、症状を緩和する。欧米等で当該疾患に日常診療で使用されていることから、本邦でも使用可能となることが望まれる。</p> <p>以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品 α-メチルパラタイロシンを優先順位 6 位とした。</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<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）	¹³¹ I-MIBG (Amersham Health) ³⁾	
	効能・効果	神経内分泌腫瘍（ <u>褐色細胞腫・傍神経節細胞腫・甲状腺髄様癌・カルチノイド・神経芽腫</u> ）の放射線内照射治療	
	用法・用量	<u>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。</u>	
	備考	COVIDIEN 社および Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Medical Imaging 社も販売実績あり ¹⁴⁾	
独国	販売名（企業名）	DRN5395	

			(COVIDIEN) 4)																	
		効能・効果	神経内分泌腫瘍(褐色細胞腫・傍神経節細胞腫・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	<u>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。</u>																	
		備考																		
	仏国	販売名(企業名)	MIBG-131-T (CIS bio International Member of IBA group) 5)																	
		効能・効果	神経内分泌腫瘍(褐色細胞腫・傍神経節細胞腫・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	<u>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。</u>																	
		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] <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td>英国</td> <td>ガイドライ</td> <td>EANM procedure guidelines for 131I-meta-</td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		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	EANM procedure guidelines for 131I-meta-
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																			
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	EANM procedure guidelines for 131I-meta-																		

		ン名	iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008) ²⁾
		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、傍神経節細胞腫、神経芽腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	通常、 <u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与</u> される
		ガイドラインの根拠論文	① Weilnd DM, Wu J, Brown LE, Manger TJ, Swanson DP, Beierwalts WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I-meta-iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349-53 ② Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumour and whole-body dosimetry with tumour response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. J Nucl Med 2001; 42(11): 1713-21. Nov. ③ Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Marirs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose I-131-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20 (2):195-9
		備考	
独国	ガイドライン名	ガイドライン名	EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008) ²⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	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、傍神経節細胞腫、神経芽腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌
	用法・用量 (または用法・用量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)	通常、 <u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与</u> される
	ガイドラインの根拠論文	ガイドラインの根拠論文	① Weilnd DM, Wu J, Brown LE, Manger TJ, Swanson DP, Beierwalts WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I-meta-

		<p>iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349-53</p> <p>② Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumour and whole-body dosimetry with tumour response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. J Nucl Med 2001; 42(11): 1713-21. Nov.</p> <p>③ Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Marirs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose I-131-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20 (2):195-9</p>
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008) 2)
	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、傍神経節細胞腫、神経芽腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	通常、 <u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与</u> される
	ガイドライン の根拠論文	<p>① Weilnd DM, Wu J, Brown LE, Manger TJ, Swanson DP, Beierwalts WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with 131I-meta-iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349-53</p> <p>② Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumour and whole-body dosimetry with tumour response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. J Nucl Med 2001; 42(11): 1713-21. Nov.</p> <p>③ Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Marirs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose I-131-meta-</p>

			iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20 (2):195-9
		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>

1) 海外における臨床試験等の検索方法等の概略

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

2) 日本における臨床試験等の検索方法等の概略

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 131 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

<海外における臨床試験等>

- 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, Seregini 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 Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Sznewajns 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.
- ⑩ Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, Fitzgerald PA. High-Dose 131I-Metaiodobenzylguanidine Therapy for 12 patients with Malignant Pheochromocytoma. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):239-48.

臨床試験実施状況

- ⑪ A Study Evaluating Ultratrace Iobenguane I 131 (MIBG) in Patients With Malignant Pheochromocytoma / Paraganglioma. Phase II study in US, NCT00874614
- ⑫ Compassionate Use of 131I-MIBG for Patients With Malignant Pheochromocytoma. In US, NCT01377532
- ⑬ Iodine 131 Metaiodobenzylguanidine in Treating Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory neuroblastoma or Malignant Pheochromocytoma or Paraganglioma. Phase II Study in US, NCT00107289
- ⑭ A Phase II Study of 131I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) for Treatment of Metastatic of Unresectable Pheochromocytoma and Related Tumors. Phase II study in US, NCT01413503
- ⑮ A Phase II Study of 131I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) in Patients with Unresectable Malignant Pheochromocytoma and Related Tumors. Phase II study in US, CHR#H7015-006457-17, CC#03991¹³⁾
- ⑯ 131-I-MIBG Therapy for Refractory Neuroblastoma and Metastatic Pheochromocytoma (CHP-830). Phase II study in US, NCT01163383
- ⑰ 131MIBG to Treat Malignant Pheochromocytoma. Phase II in US, NCT00028106
- ⑱ Phase 1-2 Study of Iobenguane (MIBG) I 131 in Patients With Malignant Pheochromocytoma / Paraganglioma. Phase I&II study in US, NCT00458952
- ⑲ ULTRATRACE Iobenguane I 131 in Patients With Malignant Pheochromocytoma, Paraganglioma, or Metastatic Carcinoid. Phase I study in US, NCT00339131

Roseらは12名の悪性褐色細胞腫患者の解析から、高用量MIBG治療において完全寛解3名、部分寛解7名と有効性を報告している⁶⁾。

<日本における臨床試験等>

無し

(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

- 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.
- ④ Adjalle R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2009 Sep;41 (9):687-96.
- ⑤ Chew SL. Recent developments in the therapy of pheochromocytoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004 Dec;13(12):1579-83.

- ⑥ Sisson JC. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. Ann N Y Acad Sci. 2002 Sep;970:54-60.
- ⑦ Tim Scholz, Graeme Eisenhofer, Karel Pacak, Henning Dralle, and Hendrik Lehnet. CLINICAL REVIEW: Current Treatment of Malignant Pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab, April 2007, 92(4): 1217-1225
- ⑧ Greame Eisenhofer, Stefan R Bornstein, Frederieke M Brouwers, Nai-Kong V Cheung, Patricia L Dahia, Ronald R de Krijger, Thomas J Giodano, Lloyd A Greene, David S Goldstein, Hendrik Lehnert, William M Manger, Jhon M Maris, Hartmut P H Neumann, Karel Pacak, Barry L Shulkin, David Smith, Arthus S Tischler and William F Young Jr. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocrine-Related Cancer (2004) 11 423-436
- ⑨ Ioannis Ilias and Karel Pacak. A clinical overview of pheochromocytomas / paragangliomas and carcinoid tumors. Nucl Med Biol. 2008 August; 35 (Suppl D): S27-S34

Scholzらは、通常 3.7-7.4GBq が繰り返し投与され 116 名の臨床経験から完全寛解 4%、部分寛解 26%、進行 13%と報告した⁷⁾。また高用量 (29.6GBq) 単回投与で、12 人中完全寛解 3 名、部分寛解 7 名とし、主な毒性は血小板減少と好中球減少と報告している⁷⁾。

また Ilias らは、200-1400mCi 投与で 30%の症例で有効であったと報告している⁹⁾。

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 Linda D.B, Paul Fitzgerald. Malignant paraganglioma. COMMUNITY ONCOLOGY Vol.1, Num.1, 47-52
- ② Cornelius A. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment MIBG Therapy Williams Textbook of Endocrinology 445-457

Linda DB らは、米国において I-131MIBG 治療が当該患者に最も適しているが、初回治療費がおよそ\$50,000 であり、このような経済的な背景から「標準的な治療」となり難い状況にあると報告している¹⁰⁾。

<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. 診療と治療社; 2008
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) p.41-46
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。
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、2008 年) 第 6 章核医学治療 6. ¹³¹I-MIBG
佐々木雅之、桑原康雄 編. 核医学検査技術学. 南山堂; 2008

- ④ 核医学技術総論（第1版、2008年）第8部治療。
福喜多博義、監．核医学技術総論．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
Francesco Giammarile, Arturo Chiti, Michael Lassmann, Boudewijn Brans, Glenn Flux. 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²⁾。

<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）
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 —2008 年改訂—
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。
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¹²⁾。

(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

無し

(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>

- 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) 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。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 手術不適応の悪性褐色細胞腫（悪性傍神経節細胞腫を含む）

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 本邦で必要とされる臨床試験は無い

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) フェオ MIBG-I131 注射液 添付文書
- 2) EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:1039-1047
- 3) アマシャムヘルセウケア社 添付文書
- 4) コビディエン社 添付文書
- 5) CIS 社 カタログ
- 6) Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, Fitzgerald PA. High-Dose 131I-Metaiodobenzylguanidine Therapy for 12 patients with Malignant Pheochromocytoma. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):239-48.
- 7) Tim Scholz, Graeme Eisenhofer, Karel Pacak, Henning Dralle, and Hendrik Lehnet. CLINICAL REVIEW: Current Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2007, 92(4): 1217-1225
- 8) Graeme Eisenhofer, Stefan R Bornstein, Frederieke M Brouwers, Nai-Kong V Cheung, Patricia L Dahia, Ronald R de Krijger, Thomas J Giodano, Lloyd A Greene, David S Goldstein, Hendrik Lehnert, William M Manger, Jhon M Maris, Hartmut P H Neumann, Karel Pacak, Barry L Shulkin, David Smith, Arthus S Tischler and William F Young Jr. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* (2004) 11 423-436
- 9) Ioannis Ilias, Karel Pacak. A clinical overview of pheochromocytomas / paragangliomas and carcinoid tumors. *Nucl Med Biol*. 2008 August; 35 (Suppl D): S27-S34
- 10) Linda D. Bosserman, Paul Fitzgerald. Malignant paraganglioma. *COMMUNITY ONCOLOGY* Vol.1, Num.1, 47-52
- 11) Alexandra Chrisoulidou, Gregory Kaltsas, Ioannis Ilias and Ashley B Grossman. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer* (2007) 14 569-585
- 12) 絹谷清剛、中條政敬、織内昇、吉永恵一郎. 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—2008年改訂—.
- 13) A Phase II Study of 131I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) in Patients with Unresectable Malignant Pheochromocytoma and Related Tumors. Phase II study, in US, CHR#H7015-006457-17, CC#03991
- 14) UK Radiopharmacy Group Radiopharmaceutical diluents directory