

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
3-ヨードベンジルグアニジン (<sup>123</sup>I) 注射液  
褐色細胞腫の診断

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：3-ヨードベンジルグアニジン ( <sup>123</sup> I) 注射液	
	販売名：ミオ MIBG-I123 注射液	
	会社名：富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本核医学会 社団法人 日本医学放射線学会 社団法人 日本内分泌学会	
要望内容	効能・効果	褐色細胞腫の診断
	用法・用量	<p>&lt;米国&gt;</p> <p>成人（16歳以上）には、370 MBq を投与する。投与 24±6 時間後に、全身のプランナー撮像を開始する。</p> <p>&lt;英国&gt;&lt;独国&gt;&lt;仏国&gt;</p> <p>成人には、80～200 MBq を投与する。投与 24 時間後に全身腹側・背側のシンチグラフィ画像、及び/又は関連する部位のスポット画像、及び/又は SPECT 画像を撮像する。48 時間後にも行う。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾患の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）

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の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「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（致命的な疾患）」

に該当すると判断した。

2) 医療上の有用性：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）

3-ヨードベンジルグアニジン（以下、「MIBG」）は、褐色細胞腫に特異的に集積する。MIBGシンチグラフィに用いられる放射性画像診断薬には、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 製剤と  $^{131}\text{I}$ -MIBG 製剤があり、本邦では、 $^{131}\text{I}$ -MIBG を有効成分とする「フェオ MIBG-I131 注射液」が褐色細胞腫の診断の効能・効果を有している。しかしながら、「フェオ MIBG-I131 注射液」に比べミオ MIBG-I123 注射液（以下、「本剤」）は、① $^{123}\text{I}$  が放出する  $\gamma$  線エネルギーがガンマカメラによる検出に最適である、② $^{123}\text{I}$  の物理的半減期が短い（ $^{123}\text{I}$ ：13.27 時間、 $^{131}\text{I}$ ：8.021 日）、③ $^{123}\text{I}$  は細胞障害作用が強い  $\beta$  線を放出しない等の性質を有している。よって、本剤による検査により、「フェオ MIBG-I131 注射液」よりも精細な画像が得られ転移巣等の小さな病巣の検出に優れること、及び  $\beta$  線の放出がないため検査時の放射線被曝を低減することが期待される。

$^{123}\text{I}$ -MIBG と  $^{131}\text{I}$ -MIBG を直接比較した欧米の臨床試験成績はないものの、放射性ヨウ素の核物理学的特性の違いから  $^{123}\text{I}$ -MIBG が有効性（画質）及び安全性（放射線被曝）の点で  $^{131}\text{I}$ -MIBG よりも優れていると期待されることは明らかであり、検討会議は、医療上の有用性は、「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」に該当すると判断した。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部：要望内容に関連する箇所

1) 米国	
効能・効果	①AdreView (GE Healthcare 社) <sup>1)</sup> ・ <u>褐色細胞腫又は神経芽腫の原発巣及び転移巣を検出するために、他の診断検査の補助として使用する放射性医薬品である。</u>
用法・用量	①AdreView (GE Healthcare 社) 成人の推奨用量 ・ <u>成人（16 歳以上）に対する推奨用量は、10 mCi（370 MBq）である。</u> 小児の推奨用量 ・ <u>16 歳未満で体重 70 kg 以上の小児に対する推奨用量は、10 mCi（370 MBq）である。</u> ・ <u>16 歳未満で体重 70 kg 未満の小児に対する推奨用量は、Table 1 に示したように、患者の体重に応じて調整すべきである。</u>

	<p style="text-align: center;"><b>Table 1 AdreView 小児用量*</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>成人に 対する割合</th> <th>小児用量 (MBq)</th> <th>体重 (kg)</th> <th>成人に 対する割合</th> <th>小児用量 (MBq)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>3</td><td>0.1</td><td>37</td><td>36</td><td>0.71</td><td>262.7</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.14</td><td>52</td><td>38</td><td>0.73</td><td>270.1</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.19</td><td>70</td><td>40</td><td>0.76</td><td>281.2</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.23</td><td>85.1</td><td>42</td><td>0.78</td><td>288.6</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.27</td><td>99.9</td><td>44</td><td>0.8</td><td>296</td></tr> <tr><td>12</td><td>0.32</td><td>118.4</td><td>46</td><td>0.82</td><td>303.4</td></tr> <tr><td>14</td><td>0.36</td><td>133.2</td><td>48</td><td>0.85</td><td>314.5</td></tr> <tr><td>16</td><td>0.4</td><td>148</td><td>50</td><td>0.88</td><td>325.6</td></tr> <tr><td>18</td><td>0.44</td><td>162.8</td><td>52</td><td>0.9</td><td>333</td></tr> <tr><td>20</td><td>0.46</td><td>170.2</td><td>54</td><td>0.9</td><td>333</td></tr> <tr><td>22</td><td>0.5</td><td>185</td><td>56</td><td>0.92</td><td>340.4</td></tr> <tr><td>24</td><td>0.53</td><td>196.1</td><td>58</td><td>0.92</td><td>340.4</td></tr> <tr><td>26</td><td>0.56</td><td>207.2</td><td>60</td><td>0.96</td><td>355.2</td></tr> <tr><td>28</td><td>0.58</td><td>214.6</td><td>62</td><td>0.96</td><td>355.2</td></tr> <tr><td>30</td><td>0.62</td><td>229.4</td><td>64</td><td>0.98</td><td>362.6</td></tr> <tr><td>32</td><td>0.65</td><td>240.5</td><td>66</td><td>0.98</td><td>362.6</td></tr> <tr><td>34</td><td>0.68</td><td>251.6</td><td>68</td><td>0.99</td><td>366.3</td></tr> </tbody> </table> <p>*European Association of Nuclear Medicine Paediatric Task Group が提唱する体重換算表に基づいて、成人推奨用量から算出。</p> <p>投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>1～2 分間かけて静脈内に注射すること。全量が投与されたことを確実にするために、その後 0.9% NaCl を注射してもよい。</u></li> </ul> <p>撮像方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>AdreView の投与後 24±6 時間に、全身のプラナー撮像を開始する。必要に応じて、プラナー撮像後に単一光子放射断層撮像 (Single photon emission computed tomography、以下、「SPECT」) を実施してもよい。</u></li> </ul>	体重 (kg)	成人に 対する割合	小児用量 (MBq)	体重 (kg)	成人に 対する割合	小児用量 (MBq)	3	0.1	37	36	0.71	262.7	4	0.14	52	38	0.73	270.1	6	0.19	70	40	0.76	281.2	8	0.23	85.1	42	0.78	288.6	10	0.27	99.9	44	0.8	296	12	0.32	118.4	46	0.82	303.4	14	0.36	133.2	48	0.85	314.5	16	0.4	148	50	0.88	325.6	18	0.44	162.8	52	0.9	333	20	0.46	170.2	54	0.9	333	22	0.5	185	56	0.92	340.4	24	0.53	196.1	58	0.92	340.4	26	0.56	207.2	60	0.96	355.2	28	0.58	214.6	62	0.96	355.2	30	0.62	229.4	64	0.98	362.6	32	0.65	240.5	66	0.98	362.6	34	0.68	251.6	68	0.99	366.3
体重 (kg)	成人に 対する割合	小児用量 (MBq)	体重 (kg)	成人に 対する割合	小児用量 (MBq)																																																																																																								
3	0.1	37	36	0.71	262.7																																																																																																								
4	0.14	52	38	0.73	270.1																																																																																																								
6	0.19	70	40	0.76	281.2																																																																																																								
8	0.23	85.1	42	0.78	288.6																																																																																																								
10	0.27	99.9	44	0.8	296																																																																																																								
12	0.32	118.4	46	0.82	303.4																																																																																																								
14	0.36	133.2	48	0.85	314.5																																																																																																								
16	0.4	148	50	0.88	325.6																																																																																																								
18	0.44	162.8	52	0.9	333																																																																																																								
20	0.46	170.2	54	0.9	333																																																																																																								
22	0.5	185	56	0.92	340.4																																																																																																								
24	0.53	196.1	58	0.92	340.4																																																																																																								
26	0.56	207.2	60	0.96	355.2																																																																																																								
28	0.58	214.6	62	0.96	355.2																																																																																																								
30	0.62	229.4	64	0.98	362.6																																																																																																								
32	0.65	240.5	66	0.98	362.6																																																																																																								
34	0.68	251.6	68	0.99	366.3																																																																																																								
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>①AdreView (GE Healthcare 社)</p> <p>2008 年 9 月</p>																																																																																																												
備考	特になし																																																																																																												
2) 英国																																																																																																													
効能・効果	<p>①AdreView (GE Healthcare 社) <sup>2)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>発生学的に神経堤に由来する組織に起源を発する腫瘍のシンチグラフィーによる局在診断。このような腫瘍として、褐色細胞腫、パラガングリオーマ、非クロム親和性傍神経節腫及び神経節腫がある。</u></li> <li>・ 神経芽腫の局在診断、病期決定及びフォローアップ</li> <li>・ Iobenguane の取り込みに関する評価。診断感度は腫瘍により異なる。感度は、褐色細胞腫及び神経芽腫では約 90%、カルチノイド</li> </ul>																																																																																																												

	<p>では 70%、甲状腺髄様癌では 35%である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副腎髄質（過形成）及び心筋（交感神経支配）の機能診断</li> </ul> <p><b>②MIBG(I123) Injection（Tyco Healthcare 社）<sup>3)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>発生学的に神経堤に由来する組織に起源を發する腫瘍のシンチグラフィによる局在診断。このような腫瘍として、褐色細胞腫、パラガングリオーマ、非クロム親和性傍神経節腫及び神経節腫がある。</u></li> <li>神経芽腫の局在診断、病期決定及びフォローアップ</li> <li>Iobenguane の取り込みに関する評価。診断感度は腫瘍により異なる。感度は、褐色細胞腫及び神経芽腫では約 90%、カルチノイドでは 70%、甲状腺髄様癌では 35%である。</li> <li>副腎髄質（過形成）及び心筋（交感神経支配）の機能診断</li> </ul>																																				
<p>用法・用量</p>	<p><b>①AdreView（GE Healthcare 社）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>成人の推奨用量は、80～200 MBq で、より高用量が適量である場合もある。</u></li> <li><u>高齢者への特別な用量設定は必要ない。</u></li> <li><u>6 ヶ月未満の乳児：体重 1 kg 当たり 4 MBq（最大 40 MBq）。未熟児又は新生児には投与してはいけない。</u></li> <li><u>6 ヶ月から 2 歳までの幼児：体重 1 kg 当たり 4 MBq（最小 40 MBq）</u></li> <li><u>2 歳を超える小児：成人用量より体重補正する。</u></li> <li><u>数分間かけてゆっくりと静脈内に投与する。</u></li> <li><u>Iobenguane（123-I）投与後 24 時間及び 48 時間に撮像する。</u></li> </ul> <p><b>②MIBG(I123) Injection（Tyco Healthcare 社）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>成人：推奨用量は 80～200 MBq</u></li> <li><u>高齢者への特別な用量設定は必要ない。</u></li> <li><u>6 ヶ月未満の乳児：体重 1 kg 当たり 4 MBq（最大 40 MBq）</u></li> <li><u>6 ヶ月から 2 歳までの幼児：体重 1 kg 当たり 4 MBq（最小 40 MBq）</u></li> <li><u>2 歳を超える小児：成人用量より体重補正する。次のとおり。</u></li> </ul> <table border="1" data-bbox="507 1706 1390 1883"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用量</th> <th>体重</th> <th>用量</th> <th>体重</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3kg</td> <td>20 MBq</td> <td>15 kg</td> <td>76 MBq</td> <td>40 kg</td> <td>152 MBq</td> </tr> <tr> <td>4 kg</td> <td>28 MBq</td> <td>20 kg</td> <td>92 MBq</td> <td>45 kg</td> <td>162 MBq</td> </tr> <tr> <td>6 kg</td> <td>38 MBq</td> <td>25 kg</td> <td>110 MBq</td> <td>50 kg</td> <td>176 MBq</td> </tr> <tr> <td>8 kg</td> <td>46 MBq</td> <td>30 kg</td> <td>124 MBq</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10 kg</td> <td>54 MBq</td> <td>35 kg</td> <td>140 MBq</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li><u><sup>123</sup>I-iobenguane は、静脈内にゆっくりと注射するか、点滴する。必</u></li> </ul>	体重	用量	体重	用量	体重	用量	3kg	20 MBq	15 kg	76 MBq	40 kg	152 MBq	4 kg	28 MBq	20 kg	92 MBq	45 kg	162 MBq	6 kg	38 MBq	25 kg	110 MBq	50 kg	176 MBq	8 kg	46 MBq	30 kg	124 MBq			10 kg	54 MBq	35 kg	140 MBq		
体重	用量	体重	用量	体重	用量																																
3kg	20 MBq	15 kg	76 MBq	40 kg	152 MBq																																
4 kg	28 MBq	20 kg	92 MBq	45 kg	162 MBq																																
6 kg	38 MBq	25 kg	110 MBq	50 kg	176 MBq																																
8 kg	46 MBq	30 kg	124 MBq																																		
10 kg	54 MBq	35 kg	140 MBq																																		

	<p>要に応じて、希釈して投与容量を増量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u><sup>123</sup>I-<i>iobenguane</i> 投与後 24 時間に全身腹側・背側のシンチグラフィ画像及び/又は関連する部位のスポット画像及び/又は SPECT 画像を撮像する。48 時間後にも撮像する。</u></li> </ul>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>①<b>AdreView（GE Healthcare 社）</b> 1998 年 12 月</p> <p>②<b>MIBG(I123) Injection（Tyco Healthcare 社）</b> 1995 年 12 月</p>
備考	特になし
3) 独国	
効能・効果	<p>①<b>AdreView（GE Healthcare 社）</b><sup>4,5)</sup></p> <p><u>腫瘍：神経堤由来腫瘍の検出とステージ分類（以下、「ステージング」）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>胎児期の神経堤に由来する組織において生じる腫瘍の局在部位を判定するシンチグラフィ診断。褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド、非クロム親和性傍神経節腫（ケモデクトーマ）、神経節腫等がこれに該当する。</u></li> <li>・ 診断画像の特異度と感度は、次のように腫瘍によって異なってくる。<i>iobenguane</i> の感度は、褐色細胞腫や神経芽腫では約 90%、カルチノイドでは約 70%、甲状腺髄様癌では約 35%である。</li> <li>・ 副腎髄質のシンチグラフィによる機能診断（過形成）</li> </ul> <p>心臓：心筋の交感神経支配についてのシンチグラフィ診断</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AdreView は心筋の交感神経支配を評価する放射性診断薬であり、NYHA 分類Ⅱ～Ⅲの心不全又は左室機能不全患者における症候性心不全の進行、潜在的に死の経過を辿る不整脈イベントの発現、心臓死の転帰等予後判定用のリスク指標として用いられる。</li> </ul> <p>②<b>MIBG(I123) Injection（Mallinckrodt Medical 社）</b><sup>6,7)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>胎児期の神経堤に由来する組織において生じる腫瘍の局在部位を判定するシンチグラフィ診断。褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド、非クロム親和性傍神経節腫（ケモデクトーマ）、神経節腫等がこれに該当する。</u></li> <li>・ 神経芽腫の局在診断、病期決定及びフォローアップ</li> <li>・ 治療前の <i>iobenguane</i> の取り込みに関する評価</li> </ul> <p>診断画像の特異度と感度は、次のように腫瘍によって異なってくる。<i>iobenguane</i> の感度は、褐色細胞腫や神経芽腫では約 90%、カルチノイドでは約 70%、甲状腺髄様癌では約 35%である。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎髄質のシンチグラフィによる機能診断（過形成）及び心筋（交感神経支配）の機能診断</li> </ul>																																				
<p>用法・用量</p>	<p><b>①AdreView（GE Healthcare 社）</b></p> <p>腫瘍 用量</p> <p>Iobenguane (<sup>123</sup>I) は次の用量に従って用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人に対する推奨用量は、腫瘍検査では <u>80～200 MBq (2.2～5.4 mCi)</u> である。ただし、より高い用量が必要になることもある。</li> <li>高齢患者であっても特別な用量を考慮する必要がない。</li> <li>新生児を除く2歳以下の小児に対する推奨用量は4 MBq/kg であるが、<u>最低量は40 MBq とする。</u></li> <li>2歳を上回る小児に対しては、<u>体重を基準とした次式や下表から用量を割り出す。</u></li> </ul> $\text{小児に対する用量 [MBq]} = \frac{\text{成人の用量 [MBq]} \times \text{小児の体重 [kg]}}{70 \text{ [kg]}}$ <table border="1" data-bbox="539 1003 1404 1176"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用量</th> <th>体重</th> <th>用量</th> <th>体重</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 kg</td> <td>20 MBq</td> <td>15 kg</td> <td>76 MBq</td> <td>40 kg</td> <td>152 MBq</td> </tr> <tr> <td>4 kg</td> <td>28 MBq</td> <td>20 kg</td> <td>92 MBq</td> <td>45 kg</td> <td>162 MBq</td> </tr> <tr> <td>6 kg</td> <td>38 MBq</td> <td>25 kg</td> <td>110 MBq</td> <td>50 kg</td> <td>176 MBq</td> </tr> <tr> <td>8 kg</td> <td>46 MBq</td> <td>30 kg</td> <td>124 MBq</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10 kg</td> <td>54 MBq</td> <td>35 kg</td> <td>140 MBq</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>用法・投与期間</p> <p><u>Iobenguane (<sup>123</sup>I) は1回静脈注射を行う。静脈注射は緩徐に（30秒～2分）行うべきである。</u></p> <p>評価</p> <p><u>神経堤由来腫瘍の画像描出</u></p> <p><u>Iobenguane (<sup>123</sup>I) の投与24時間後に、全身の腹側・背側のシンチグラフィ、又はSPECT法により、腫瘍局在部位判定の検査を実施する。必要と考えられる場合には、投与48時間後にこのシンチグラフィ検査を繰り返し実施する。</u></p> <p>心臓 用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>小児：用量については腫瘍の項を参照</li> <li>成人：心筋の交感神経支配の描出のための推奨用量は370 MBq</li> <li>高齢患者であっても特別な用量を考慮する必要はない。</li> </ul> <p>用法・投与期間</p>	体重	用量	体重	用量	体重	用量	3 kg	20 MBq	15 kg	76 MBq	40 kg	152 MBq	4 kg	28 MBq	20 kg	92 MBq	45 kg	162 MBq	6 kg	38 MBq	25 kg	110 MBq	50 kg	176 MBq	8 kg	46 MBq	30 kg	124 MBq			10 kg	54 MBq	35 kg	140 MBq		
体重	用量	体重	用量	体重	用量																																
3 kg	20 MBq	15 kg	76 MBq	40 kg	152 MBq																																
4 kg	28 MBq	20 kg	92 MBq	45 kg	162 MBq																																
6 kg	38 MBq	25 kg	110 MBq	50 kg	176 MBq																																
8 kg	46 MBq	30 kg	124 MBq																																		
10 kg	54 MBq	35 kg	140 MBq																																		

用法・投与期間については腫瘍の項を参照

評価

心筋の交感神経支配の描出

planar 法の胸部シンチグラフィは、AdreView の投与後 15±5 分及び 4.0±0.5 時間の時点に実施することができる。planar 法に引き続き SPECT 法を実施することができる。

## ②MIBG(I123) Injection (Mallinckrodt Medical 社)

用量

- ・ 成人用量は、80～200 MBq である。
- ・ 高齢患者であっても特別な用量を考慮する必要がない。
- ・ 小児用量

6 ヶ月未満の小児用量は、4 MBq/kg (最大用量として 40 MBq)

6 ヶ月以上 2 歳以下の小児用量は、4 MBq/kg (最小用量として 40 MBq)

2 歳を上回る小児に対しては、体重を基準とした次式や表から用量を割り出す。

$$\text{小児に対する用量 [MBq]} = \frac{\text{成人の用量 [MBq]} \times \text{小児の体重 [kg]}}{70 \text{ [kg]}}$$

European Association of Nuclear Medicine Paediatric Task Group は、小児の体重に基づいた以下のような係数を用いて成人用量を減少させることを推奨している (下表)。

体重	係数	体重	係数	体重	係数
3 kg	0.10	22 kg	0.50	42 kg	0.78
4 kg	0.14	24 kg	0.53	44 kg	0.80
6 kg	0.19	26 kg	0.56	46 kg	0.82
8 kg	0.23	28 kg	0.58	48 kg	0.85
10 kg	0.27	30 kg	0.62	50 kg	0.88
12 kg	0.32	32 kg	0.65	52-54 kg	0.90
14 kg	0.36	34 kg	0.68	56-58 kg	0.92
16 kg	0.40	36 kg	0.71	60-62 kg	0.96
18 kg	0.44	38 kg	0.73	64-66 kg	0.98
20 kg	0.46	40 kg	0.76	68 kg	0.99

用法・投与期間

Iobenguane (<sup>123</sup>I) は 1 回静脈注射を行う。静脈注射は緩徐に (30 秒～2 分) 行うべきである。

Iobenguane (<sup>123</sup>I) 投与の 24 時間後に全身腹側・背側のシンチグラフィ画像及び/又は関連する部位のスポット画像及び/又は SPECT 画像を撮像する。可能であれば 48 時間後にも撮像する。

承認年月 (または独

①AdreView (GE Healthcare 社)

<p>国における開発の有 無)</p>	<p>1997年11月 ②MIBG(I123) Injection (Mallinckrodt Medical 社) 1998年4月</p>												
<p>備考</p>	<p>特になし</p>												
<p>4) 仏国</p>													
<p>効能・効果</p>	<p>①AdreView (GE Healthcare 社)<sup>8,9)</sup> 腫瘍：  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>褐色細胞腫、パラガングリオーマ、非クロム親和性傍神経節腫、及び神経節腫等の神経堤由来組織の腫瘍のシンチグラフィ</u></li> <li>・ 神経芽腫の局在診断、病期決定及びフォローアップ</li> <li>・ 治療前の Iobenguane の取り込みに関する評価</li> <li>・ 副腎髄質過形成の検査</li> </ul> <p>心臓：心筋交感神経支配の評価 成人：AdreView は、NYHA 分類クラス II 又は III の心不全、及び左室機能不全がある患者において、症候性心不全への進行リスク、致命的になる可能性のある不整脈イベント、又は心臓死の予測指標として、心筋の交感神経支配の評価に適応される放射性医薬品である。</p> <p>②IOBENGUANE [123I] POUR DIAGNOSTIC (COVIDIEN IMAGING 社)<sup>10,11)</sup>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>褐色細胞腫、パラガングリオーマ、非クロム親和性傍神経節腫及び神経節腫等の神経堤由来組織の腫瘍のシンチグラフィ</u></li> <li>・ 神経芽腫の局在診断、病期決定及びフォローアップ</li> <li>・ 治療前の Iobenguane の取り込みに関する評価</li> <li>・ 副腎髄質過形成の検査</li> <li>・ 心筋交感神経支配の評価</li> </ul> </p> </p>												
<p>用法・用量</p>	<p>①AdreView (GE Healthcare 社) 腫瘍 用量  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>成人では、腫瘍検査における推奨用量は 200～400 MBq であるが、必要に応じて高用量を投与しても良い。</u></li> <li>・ <u>高齢者：用量を調整する必要はない。</u></li> <li>・ <u>小児腫瘍では Iobenguane (<sup>123</sup>I) 注射液は下記の用量で投与する：</u></li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="border: none;">体重</td> <td style="border: none;">用量</td> <td style="border: none;">体重</td> <td style="border: none;">用量</td> <td style="border: none;">体重</td> <td style="border: none;">用量</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">3 kg</td> <td style="border: none;">80 MBq</td> <td style="border: none;">26 kg</td> <td style="border: none;">172 MBq</td> <td style="border: none;">50 kg</td> <td style="border: none;">300 MBq</td> </tr> </table> </p>	体重	用量	体重	用量	体重	用量	3 kg	80 MBq	26 kg	172 MBq	50 kg	300 MBq
体重	用量	体重	用量	体重	用量								
3 kg	80 MBq	26 kg	172 MBq	50 kg	300 MBq								



4 kg	80 MBq	28 kg	180 MBq	52 kg	316 MBq
6 kg	80 MBq	30 kg	192 MBq	54 kg	316 MBq
8 kg	80 MBq	32 kg	204 MBq	56 kg	336 MBq
10 kg	80 MBq	34 kg	216 MBq	58 kg	336 MBq
12 kg	88 MBq	36 kg	224 MBq	60 kg	356 MBq
14 kg	100 MBq	38 kg	236 MBq	62 kg	356 MBq
16 kg	112 MBq	40 kg	248 MBq	64 kg	376 MBq
18 kg	124 MBq	42 kg	256 MBq	66 kg	376 MBq
20 kg	136 MBq	44 kg	268 MBq	68 kg	392 MBq
22 kg	148 MBq	46 kg	280 MBq		
24 kg	160 MBq	48 kg	288 MBq		

EANM Dosage card Version 1.5.2008.

投与方法:

- ・ Iobenguane (<sup>123</sup>I) は低速静脈内注射として数分かけて投与する。

撮像方法:

神経堤由来組織の腫瘍

Iobenguane (<sup>123</sup>I) 投与の 24 時間後に全身腹側・背側のシンチグラフィ画像及び/又は関連する部位のスポット画像及び/又は SPECT 画像を撮像する。必要に応じて 48 時間後にも撮像する。

心臓

用量:

- ・ 成人における心筋交感神経支配に関する推奨用量は 200～400 MBq である。
- ・ 高齢者: 用量を調整する必要はない。

投与方法: 腫瘍の項を参照

撮像方法:

心筋交感神経支配の評価

胸部シンチグラフィは、Adreview の投与 15±5 分後及び 4±0.5 時間後に撮像し、必要に応じて、その後 SPECT 撮像を行う。

## ②IOBENGUANE [123I] POUR DIAGNOSTIC ( COVIDIEN IMAGING 社)

- ・ 成人での腫瘍検査における推奨用量は 200 MBq であるが、必要に応じて高用量を投与しても良い。
- ・ 高齢者: 用量を調整する必要はない。
- ・ 小児では、Iobenguane (<sup>123</sup>I) 注射液は下記の用量で投与する:  
6 ヶ月未満の乳児: 体重 1 kg あたり 4 MBq (最大 40 MBq)  
6 ヶ月～2 歳の小児: 体重 1 kg あたり 4 MBq (最小 40 MBq)  
2 歳以上の小児: 用量は、成人用量に体重比をかけた値である。推奨用量は以下のとおりである。

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>用量</th> <th>体重</th> <th>用量</th> <th>体重</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 kg</td> <td>46 MBq</td> <td>25 kg</td> <td>110 MBq</td> <td>45 kg</td> <td>162 MBq</td> </tr> <tr> <td>10 kg</td> <td>54 MBq</td> <td>30 kg</td> <td>124 MBq</td> <td>50 kg</td> <td>176 MBq</td> </tr> <tr> <td>15 kg</td> <td>76 MBq</td> <td>35 kg</td> <td>140 MBq</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>20 kg</td> <td>92 MBq</td> <td>40 kg</td> <td>152 MBq</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	体重	用量	体重	用量	体重	用量	8 kg	46 MBq	25 kg	110 MBq	45 kg	162 MBq	10 kg	54 MBq	30 kg	124 MBq	50 kg	176 MBq	15 kg	76 MBq	35 kg	140 MBq			20 kg	92 MBq	40 kg	152 MBq		
体重	用量	体重	用量	体重	用量																										
8 kg	46 MBq	25 kg	110 MBq	45 kg	162 MBq																										
10 kg	54 MBq	30 kg	124 MBq	50 kg	176 MBq																										
15 kg	76 MBq	35 kg	140 MBq																												
20 kg	92 MBq	40 kg	152 MBq																												
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>Iobenguane (<math>^{123}\text{I}</math>) を静脈内にゆっくりと注射するか、点滴する。必要に応じて、希釈して投与量を増量する。</u></li> <li>・ <u>Iobenguane (<math>^{123}\text{I}</math>) 投与の 24 時間後に全身腹側・背側のシンチグラフィ画像及び/又は関連する部位のスポット画像及び/又は SPECT 画像を撮像する。必要に応じて 48 時間後にも撮像する。</u></li> </ul>																														
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>①<b>AdreView (GE Healthcare 社)</b> 2005 年 2 月</p> <p>②<b>IOBENGUANE [<math>^{123}\text{I}</math>] POUR DIAGNOSTIC (COVIDIEN IMAGING 社)</b> 2002 年 11 月</p>																														
備考	特になし																														

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当する成績はない。

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

##### 1) 海外の報告状況

PubMed で、「MIBG OR metaiodobenzylguanidine」、「123 OR 123I」及び「Paraganglioma OR Pheochromocytoma」がキーワードとして検索され、総説を除く英語論文（167 報が該当、検索日：2010 年 5 月 17 日）から、以下の基準を満たす論文が選定された。

- ・ 患者数が 15 名以上
- ・ 褐色細胞腫患者の最終診断が、病理検査、生化学検査又は画像検査
- ・ 患者単位又は病巣単位の感度を求めることが可能
- ・  $^{123}\text{I}$ -MIBG の用量及び撮像時期が明らか

その結果、採用された海外論文計 15 報における  $^{123}\text{I}$ -MIBG の患者単位の感度及び特異度を表 5-1 に、病巣単位の感度を表 5-2 に示した。

表 5-1  $^{123}\text{I}$ -MIBG の患者単位の感度及び特異度 [海外の報告状況]

参考文献 番号	患者数	年齢(歳) <sup>*3</sup>	用量	撮像時期	患者単位の 感度	患者単位の 特異度
12	140 例 PHEO:91 例 non-PHEO:49 例	Ave 49.2 SD 14.7 (17-88)	370 MBq	24 hr	82% (75/91 例)	82% (40/49 例)
13	63 例 PHEO:41 例 non-PHEO:22 例	Ave 46.4 SD 13.4	370 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	83% (34/41 例)	100% (22/22 例)
14	50 例 non-meta PHEO:16 例 meta PHEO:34 例	Ave 44.2 SD 14.2	370 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	76.0% (38/50 例) (all) 87.5% (14/16 例) (non-meta) 70.6% (24/34 例) (meta)	—
15	20 例 PGL:20 例	(13-72)	370 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	80% (16/20 例)	—
16	44 例 PHEO:44 例	43 (25-69)	370 MBq	6 hr, 24 hr	100% (44/44 例)	—
17	32 例 PHEO:32 例	Ave 44 SD 16 (15-71)	300- 370 MBq	4 hr, 24 hr	90.6% (29/32 例)	—
18	67 例 PHEO/PGL:47 例 non-PHEO/PGL:20 例	Med 48 (14-80)	300- 370 MBq <sup>*2</sup>	4 hr, 24 hr	91.5% (43/47 例)	100% (20/20 例)
19	30 例 PHEO:26 例 non-PHEO:4 例	Med 44 (23-78)	185 MBq	24 hr	92% (24/26 例)	100% (4/4 例)
20	104 例 PHEO:12 例 non-PHEO:92 例	Ave 48 (18-76)	370 MBq	6 hr, 24 hr	100% (12/12 例)	100% (92/92 例)
21	30 例 PHEO:10 例 non-PHEO:20 例	Ave 47 (12-80)	370 MBq	4 hr, 22 hr	100% (10/10 例)	95% (19/20 例)
22	23 例 PHEO:23 例	Ave 51.9 SD 14.7 (15-80)	370 MBq	18 hr	100% (23/23 例)	—
23	63 例(延べ 72 検査) PHEO:23 例 non-PHEO:49 例	—	4 MBq/kg	5 hr, 24 hr	95.6% (22/23 例)	95.9% (47/49 例)

<sup>\*1</sup> 必要に応じて撮像

<sup>\*2</sup> 小児患者には、成人用量 [370 MBq] を基準に European Association of Nuclear Medicine Pediatric Task Group が示した方法により決定した用量を投与

<sup>\*3</sup> Ave : 平均値、SD : 標準偏差、Med : 中央値、括弧内の数字は範囲を示す。

PHEO:褐色細胞腫 PGL:パラングリオーマ meta:転移性

表 5-2 <sup>123</sup>I-MIBG の病巣単位の感度 [海外の報告状況]

参考文献 番号	患者数	年齢 (歳) <sup>*2</sup>	用量	撮像時期	病巣単位の感度
14	50 例 non-meta PHEO:16 例 meta PHEO:34 例	Ave 44.2 SD 14.2	370 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	63.4% (77/123 例) (all) 75.0% (21/28 例) (non-meta) 58.9% (56/95 例) (meta)
15	20 例 PGL:20 例	(13-72)	370 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	65% (28/43 例)
24	48 例 non-meta PGL: 20 例 meta PGL:28 例	Ave 46.8 SD 14.2 (10-72)	370 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	77% (20/26 例) (non-meta) 57% (106/187 例) (meta)
25	78 例 副腎内 PHEO:55 例 副腎外 PHEO:23 例	M:Ave 43 (14-38) F:Ave 49 (22-78)	180- 200 MBq	24 hr (48 hr) <sup>*1</sup>	75% (70/93 例) (all) 85% (51/60 例) (副腎内 PHEO) 58% (19/33 例) (副腎外 PHEO)

26	70 例 PHEO:70 例	—	370 MBq	24 hr, 48 hr	83.3% (70/84 例)
----	-------------------	---	---------	-----------------	-----------------

\*1 必要に応じて撮像

\*2 Ave: 平均値、SD: 標準偏差、括弧内の数字は範囲を示す。

PHEO:褐色細胞腫 PGL:パラグングリオーマ meta:転移性

## 2) 国内の報告状況

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「123/AL」がキーワードとして検索された、会議録を除く論文 (36 報が該当、検索日: 2010 年 5 月 6 日)。
- 英語論文: PubMed で、「MIBG OR metaiodobenzylguanidine」、「123 OR 123I」及び「Paraganglioma OR Pheochromocytoma」をキーワードとして検索された、総説を除く英語論文 (167 報が該当、検索日: 2010 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 10 名以上
- 患者の最終診断名が、病理検査、生化学検査、画像検査、経過観察等で明らか
- 患者単位又は病巣単位の感度を求めることが可能
- <sup>123</sup>I-MIBG の用量及び撮像時期が明らか

その結果、採用された論文 4 報における <sup>123</sup>I-MIBG の患者単位の感度及び特異度を表 5-3 に、病巣単位の感度及び特異度を表 5-4 に示す。

表 5-3 <sup>123</sup>I-MIBG の患者単位の感度及び特異度 [国内の報告状況]

参考文献番号	患者数	年齢(歳)	用量	撮像時期	患者単位の感度	患者単位の特異度
27	11 例 PHEO/PGL:11 例	Ave 39.9 SD 13.8 (22-63)	222 MBq	6 hr, 24 hr	81.8% (9/11 例)	—
28	15 例 PHEO:8 例 non-PHEO:7 例	Ave 47.6 SD 18.0 (23-85)	111- 185 MBq	4-32 hr (当日 and/or 翌日)	100% (8/8 例)	100% (7/7 例)
29	16 例 PHEO:8 例 non-PHEO:8 例	(20-74)	111 MBq	24 hr	87.5% (7/8 例)	100% (8/8 例)
30	20 例 PHEO:9 例 non-PHEO:11 例	PHEO: Ave 56.8 (24-77)	111 MBq	6 hr and/or 24 hr	100% (9/9 例)	90.9% (10/11 例)

PHEO:褐色細胞腫 PGL:パラグングリオーマ

表 5-4 <sup>123</sup>I-MIBG の病巣単位の感度及び特異度 [国内の報告状況]

参考文献番号	患者数	年齢(歳)	用量	撮像時期	病巣単位の感度	病巣単位の特異度
--------	-----	-------	----	------	---------	----------

28	15 例 PHEO:8 例 non-PHEO:7 例	Ave 47.6 (23-85)	111- 185 MBq	4-32 hr (当日 and/or 翌日)	92.9% (13/14 例)	100% (25/25 例)
29	8 例 PHEO:8 例	(22-49)	111 MBq	24 hr	90% (9/10 例)	—

PHEO:褐色細胞腫

### 3) 海外及び国内における小児の報告状況

<sup>123</sup>I-MIBG は、国内外で小児褐色細胞腫の診断にも用いられている。

日本語論文は医中誌、英語論文は PubMed を検索し、以下の基準により小児褐色細胞腫に関する論文が選定された。

- 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「123/AL」をキーワードとして検索し、会議録を除いた論文（36 報が該当、検索日：2010 年 5 月 6 日）。
- 英語論文：PubMed で、「MIBG OR metaiodobenzylguanidine」、「123 OR 123I」及び「Paraganglioma OR Pheochromocytoma」をキーワードとして検索し、総説を除いた英語論文（167 報が該当、検索日：2010 年 5 月 17 日）。
- 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの検査目的で、18 歳以下の小児患者に <sup>123</sup>I-MIBG が投与された論文
- <sup>123</sup>I-MIBG の用量が示されている論文

その結果、採用された海外 16 報、国内 4 報に示されている小児患者における <sup>123</sup>I-MIBG の用量及び撮像時期をそれぞれ表 5-5 及び表 5-6 に示す。

表 5-5 海外の小児褐色細胞腫患者における用量及び撮像時期

参考文献番号	小児患者数	年齢 (歳)	用量	撮像時期	腫瘍への集積の有無	最終診断名
12	少なくとも 1 例	17	370 MBq	24 hr	NA	NA
15	2 例	13, 17	370 MBq	24 hr(48 hr) <sup>*1</sup>	NA	パラガングリオーマ
17	少なくとも 1 例	15	300-370 MBq	4 hr, 24 hr	NA	褐色細胞腫
18	2 例	14, 15	成人用量 370 MBq より体重換算 <sup>*2</sup>	4 hr, 24 hr	NA	NA
20	少なくとも 1 例	18	370 MBq	6 hr, 24 hr	NA	NA
21	少なくとも 1 例	12	370 MBq	4 hr, 22 hr	NA	NA
22	少なくとも 1 例	15	370 MBq	18 hr	NA	NA
25	少なくとも 1 例	14	180-200 MBq	24 hr(48 hr) <sup>*1</sup>	NA	褐色細胞腫
31	少なくとも 1 例	5	200-370 MBq	24 hr(4 hr, 48 hr) <sup>*1</sup>	NA	NA
32	2 例	13, 17	370 MBq	24 hr(48 hr) <sup>*1</sup>	NA	13 歳:褐色細胞腫 17 歳:非褐色細胞腫
33	少なくとも 1 例	14	100 MBq	1-2 day(24-48 hr)	NA	NA
34	少なくとも 1 例	8	111 MBq	24 hr, 48 hr	NA	褐色細胞腫
35	5 例	≤18	2.6 MBq/kg	24 hr, 48 hr	NA	NA
36	4 例	≤14	2.6 MBq/kg (最大 185 MBq)	24 hr, 48 hr	NA	NA
37	1 例	10	144.3 MBq	17 hr	集積あり	褐色細胞腫
38	1 例	10	144.3 MBq	記載なし	集積あり	褐色細胞腫

\*1 必要に応じて撮像

\*2 成人用量 [370 MBq] を基準に European Association of Nuclear Medicine Pediatric Task Group が示した方法により決定した用量を投与

NA:当該小児患者に関する記載なし

表 5-6 国内の小児褐色細胞腫患者における用量及び撮像時期

参考文献番号	小児患者数	年齢 (歳)	用量	撮像時期	腫瘍への集積の有無	最終診断名
30	少なくとも 1 例	18	111 MBq	6 hr and/or 24 hr	集積なし	高血圧症
39	1 例	16	111 MBq	6, 24 hr	集積あり	褐色細胞腫
40	1 例	18	111 MBq	24 hr	集積なし	褐色細胞腫
41	1 例	16	111 MBq	24 hr	集積あり	褐色細胞腫

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

PubMed で、MIBG、pheochromocytoma、paraganglioma、neuroendocrine tumor 等がキーワードとして論文検索が行われ、2000 年 1 月から 2010 年 4 月の間に公表された英語論文の中から、褐色細胞腫における  $^{123}\text{I}$ -MIBG の感度/特異度、又は投与量/撮像時期が記載され、掲載された雑誌のインパクトファクターが 4 以上であり、PubMed でレビュー論文として登録されている総説、及び PubMed でメタ・アナリシス論文として登録されているメタ・アナリシスが採用された (検索日: 2010 年 5 月 17 日)。以下に選定された Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの概要を示す。

### 1) Peer-reviewed journal の総説

#### ①Koopmans KP et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009;71(3):199-213.<sup>42)</sup>

MIBG は、 $^{123}\text{I}$  と  $^{131}\text{I}$  で標識できる。 $^{123}\text{I}$  で標識された MIBG は、画像化するのに優れた物理的性質を有するため、最高の画質が得られる。 $^{123}\text{I}$ -MIBG は、159 keV の高エネルギー光子を持ち、半減期が 13 時間で、 $^{131}\text{I}$ -MIBG よりも高用量を投与することができる。これらの特徴により、 $^{123}\text{I}$ -MIBG では SPECT 撮像することができる。

MIBG シンチグラフィは、褐色細胞腫及び神経芽腫の診断における第一選択の画像検査法となっている。褐色細胞腫及び神経芽腫を検出するための MIBG の特異度は、他の画像診断法よりも優れている。また、多くの研究において、褐色細胞腫検出のための MIBG の感度は 80~100% であるが、悪性の場合の感度は 80% より低くなることが報告されている。

#### ②Adler JT et al. Oncologist 2008;13(7):779-93.<sup>43)</sup>

CT/MRI 検査で単発性腫瘍が発見された場合、通常  $^{123}\text{I}$ -MIBG 又は  $^{131}\text{I}$ -MIBG による検査を実施する。孤発性の良性褐色細胞腫又は家族性褐色細胞腫については、生化学的及び CT/MRI 検査で褐色細胞腫が確認された場合、MIBG 検査は不要であると報告されている。 $^{123}\text{I}$ -MIBG による検査は、転移巣の評価において  $^{131}\text{I}$ -MIBG による検査よりも勝る。特異度は  $^{123}\text{I}$ -MIBG、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 共に約 95% であるが、感度は  $^{123}\text{I}$ -MIBG の方が高い ( $^{123}\text{I}$ -MIBG : 90%、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 77%)。また、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を使用することで、SPECT 画像も撮像可能である。 $^{123}\text{I}$ -MIBG は  $\beta$  線を放出しないこと、及び半減期が短いことから、吸収線量を増加させることなく 20 倍の放

放射量が投与可能であることが、 $^{123}\text{I-MIBG}$  の高感度に寄与している。MIBG 検査は、CT や MRI 検査では検出しきれない小さな転移巣の探索に利用できるため、悪性腫瘍の病期決定や診断に有効である。

③Karagiannis A et al. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(4):935-56.<sup>44)</sup>

腫瘍の局在診断は、生化学検査で褐色細胞腫と診断した後、少なくとも 2 種類の画像診断法（解剖学的及び機能的）を組み合わせるべきである。副腎内、副腎外、再発又は転移性の褐色細胞腫の検出には、解剖学的画像検査である CT や MRI 検査に、機能的画像検査である核医学検査を組み合わせるべきである。

機能的画像検査に最適なものは  $^{123}\text{I-MIBG}$  シンチグラフィ（感度 83~100%、特異度 95~100%）である。 $^{123}\text{I-MIBG}$  が使用できない場合には、 $^{131}\text{I-MIBG}$  シンチグラフィ（感度 77~90%、特異度 95~100%）を実施すべきである。

④Chrisoulidou A et al. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(3):569-85.<sup>45)</sup>

CT、MRI 及び超音波の形態学的画像検査は、クロマフィン細胞由来の腫瘍の検出のために広く行われている。直径 1 cm 以上の原発巣、転移巣及び副腎外病巣に対する CT の感度及び特異度は、それぞれ 78~98%及び 29~92%である。MRI は、より高い感度（90~100%）及び特異度（50~100%）を有している。超音波検査は診断率に限界があるため、妊婦及び小児に行うべきである。

特異的な機能画像である  $^{131}\text{I-MIBG}$  好ましくは  $^{123}\text{I-MIBG}$  によるシンチグラフィは、クロマフィン細胞由来の腫瘍の診断及びステージングに広く行われている。全身検査によって、CT や MRI では判別できない病巣の拡がりを検出することが可能であり、複数ある病変や転移巣を特定するのに役立つ。 $^{123}\text{I-MIBG}$  は、 $^{131}\text{I-MIBG}$  と比べ物理学的特性、画質及び感度（ $^{123}\text{I-MIBG}$  : 83~100%、 $^{131}\text{I-MIBG}$  : 77~90%）の点で優れている。 $^{123}\text{I-MIBG}$  を用いたシンチグラフィでは、常に SPECT を実施すべきである。

⑤Reisch N et al. *J Hypertens* 2006;24(12):2331-9.<sup>46)</sup>

$^{123}\text{I-MIBG}$  検査は、CT 又は MRI 検査に補足的に行われる、特異性に優れた診断方法である。 $^{131}\text{I-MIBG}$  も使用可能であるが、画質が劣る。 $^{123}\text{I-MIBG}$  投与後、4 時間及び 24 時間に撮像する。 $^{123}\text{I-MIBG}$  検査の主目的は、CT 又は MRI 検査で検出された腫瘍を機能的に褐色細胞腫と確定することにある。また、 $^{123}\text{I-MIBG}$  検査は、副腎外腫瘍や術後の残存腫瘍の診断にも役立つ。 $^{123}\text{I-MIBG}$  の特異度は 95~100%と非常に高いが、感度が 77~90%と劣っている。一部の薬剤（三環系抗うつ剤、ラベタロール等）は  $^{123}\text{I-MIBG}$  の腫瘍への取り込みを阻害するおそれがあるため、撮像前に使用を中止すべきである。

⑥Avram AM et al. *Semin Nucl Med* 2006;36(3):212-27.<sup>47)</sup>

褐色細胞腫の主要な画像検査法は、CT である。MRI は、非常に詳細な解剖学的画像が得ら

れるため、最適な形態イメージングと考えられる。機能イメージングには、MIBG の他に、最近では  $^{18}\text{F}$ -FDA、 $^{18}\text{F}$ -DOPA、 $^{11}\text{C}$ -epinephrine 及び  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine が用いられる。

孤発性副腎内腫瘍は、MIBG の強い集積として検出される。MIBG シンチグラフィは、転移巣（好発部位は骨格、リンパ節、肺及び腹膜）の画像化と、副腎外腫瘍の局在確認に特に有用である。これらの病変は、頭蓋底から骨盤部までの複数の部位に発生し、また小さくて他の組織に密着しているため、CT で検出されないことが多い。MIBG シンチグラフィの感度は 87%、特異度は 99% である。

褐色細胞腫の機能イメージングには  $^{123}\text{I}$ -MIBG ( $^{123}\text{I}$ -MIBG がいない場合は  $^{131}\text{I}$ -MIBG) が最適である。MIBG が陰性の場合、 $^{18}\text{F}$ -FDA や  $^{18}\text{F}$ -DOPA 等の PET を用いるべきである。それでも陰性の場合、脱分化が起こって Type 1 Uptake Transporter が消失しており、おそらく腫瘍は悪性である。その場合、 $^{18}\text{F}$ -FDG 又は Octreoscan が推奨される。

$^{123}\text{I}$ -MIBG の成人投与量は 370 MBq で、投与 2~4 時間後、24 時間後（及び 48 時間後）に撮像する。

⑦Rufini V et al. Semin Nucl Med 2006;36(3):228-47.<sup>48)</sup>

放射性 MIBG は、カテコールアミン分泌腫瘍（褐色細胞腫、パラガングリオーマ及び神経芽腫）を特異的に検出するために用いられた最初の放射性医薬品であり、未だに診断及び追跡調査における第一選択のイメージング法である。

診断目的には  $^{131}\text{I}$ -MIBG と  $^{123}\text{I}$ -MIBG が利用可能であるが、物理学的特性（光子エネルギー 159 keV、半減期 13.2 時間）及び臨床経験から、 $^{123}\text{I}$ -MIBG は高画質の SPECT 画像を得ることができ、線量が適当であるため、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いる方が良い。

$^{123}\text{I}$ -MIBG の推奨投与量は成人に対して 370 MBq であり、投与 24 時間後、必要に応じて 4 時間後及び 48 時間後に撮像する。また、SPECT 像は投与 24 時間後に得る。

⑧Lenders JW et al. Lancet 2005;366(9486):665-75.<sup>49)</sup>

腫瘍の局在診断は、生化学検査で褐色細胞腫が確定してから行うのが理想的である。CT 及び MRI は特異度（70~80%）に限界があるため、これらの検査で発見された腫瘍塊の同定には、特異度の高い  $^{123}\text{I}$ -MIBG（95~100%）を用いる。 $^{123}\text{I}$ -MIBG を利用できない場合には  $^{131}\text{I}$ -MIBG に替えることも可能であるが、画質は劣る。

機能画像検査を解剖学的画像検査と共に実施することは、新たな多発性腫瘍又は転移巣の検出に役立つ可能性があるため、適切な治療及び管理計画を立てるためにも重要である。悪性の頻度が高い副腎外腫瘍又は 5 cm を超える大きな副腎腫瘍がある患者、又は腫瘍が多発性である可能性が高い患者には、特に  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィが必要である。

⑨Pashankar FD et al. J Nucl Med 2005;46 Suppl 1:55S-61S.<sup>50)</sup>

MIBG は、神経芽腫及び褐色細胞腫を含む神経堤由来腫瘍の局在診断に利用されている。MIBG は  $^{123}\text{I}$  又は  $^{131}\text{I}$  で標識されるが、線量及び画質の観点から、 $^{123}\text{I}$ -MIBG が第一選択とな



っている。<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィは、小児には 7.4 MBq/kg (37~370 MBq) 投与し、スポット像を投与後 24 時間及び 48 時間に撮影し、必要に応じて SPECT 撮影を追加する。

⑩Kaltsas GA et al. *Endocr Rev* 2004;25(3):458-511.<sup>51)</sup>

MIBG シンチグラフィには <sup>123</sup>I-MIBG 及び <sup>131</sup>I-MIBG が利用されるが、画質は <sup>123</sup>I-MIBG が優れるため、今日では <sup>123</sup>I-MIBG が選択される。<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィは、副腎及び副腎外にある良性並びに悪性の褐色細胞腫の描出に優れており、感度及び特異度はそれぞれ 80% 及び 90% を超える。特に家族性褐色細胞腫及び悪性病変に対する特異度は 95~100% と高く、感度も約 90% である。

⑪Ilias I et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):479-91.<sup>52)</sup>

褐色細胞腫の局在診断には、少なくとも 2 種類の画像診断、解剖学的画像検査 (CT 及び MRI 検査) 及び機能的画像検査 (核医学検査)、を組み合わせるべきであり、原発巣、再発巣や転移巣の検出に関して最善の結果が得られる。

<sup>123</sup>I-MIBG 及び <sup>131</sup>I-MIBG の感度はそれぞれ 83~100% 及び 77~90%、特異度は共に 95~100% である。臨床的には、<sup>123</sup>I-MIBG 又は <sup>131</sup>I-MIBG シンチグラフィで異常集積が認められた場合、褐色細胞腫の存在が確定される。MIBG シンチグラフィには、感度が <sup>131</sup>I-MIBG よりも勝り、SPECT も利用できる <sup>123</sup>I-MIBG の使用が推奨される。<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィは、<sup>123</sup>I-MIBG を小児には 111 MBq、成人には 370 MBq を投与し、24 時間後及び必要に応じて 48 時間後に撮像する。

生化学検査で褐色細胞腫と診断された患者では、CT 及び MRI 検査で腫瘍が認められない場合でも、褐色細胞腫を否定するため又は確定するために機能検査を必ず実施すべきである。機能検査には、<sup>123</sup>I-MIBG が第一選択の薬剤であるが、<sup>123</sup>I-MIBG を利用できない場合は <sup>131</sup>I-MIBG を用いる。

⑫Pacak K et al. *Ann Intern Med* 2001;134(4):315-29.<sup>53)</sup>

CT の感度は、副腎の褐色細胞腫に対しては高い (93~100%) が、副腎外の腫瘍に対しては約 90% と感度が劣る。MRI の感度は、副腎の腫瘍に対しては CT より低いか又は同等であるが、副腎外の腫瘍に対しては優れている。両画像検査ともに、特異性は優れておらず、幾つかの試験では 50% と報告されている。副腎腫瘍の中では褐色細胞腫の頻度が低いこと、この特異性の低さは重要な問題となる。

MIBG シンチグラフィは、特異度に優れており (95~100%)、副腎外の腫瘍の検出に役立つ。しかし、褐色細胞腫の除外診断のためには、感度が十分ではない (77~90%)。通常、米国では <sup>131</sup>I-MIBG のみが市販されているが、<sup>123</sup>I-MIBG は、特性である  $\gamma$  線エネルギーが低エネルギーで高分解能のコリメータを装着したカメラに良く適合し、また SPECT での使用が可能のために、優れた画質が得られる。<sup>123</sup>I-MIBG は、褐色細胞腫の再発病巣又は転移巣、繊維化した又は形態が変形した腫瘍、及び通常的位置にはない腫瘍の検出に特に有用である。

⑬Bombardieri E et al. Ann Oncol 2001;12 Suppl 2:S51-61.<sup>54)</sup>

MIBG シンチグラフィは、褐色細胞腫やパラガングリオーマ、神経芽腫では第一選択の機能診断法である。MIBG シンチグラフィには、<sup>123</sup>I-MIBG (投与量 185~370 MBq) 又は <sup>131</sup>I-MIBG (投与量 18.5~37 MBq) が用いられるが、<sup>123</sup>I-MIBG を用いることにより、画質が向上し、また光子の検出が向上し感度が上昇するため、<sup>123</sup>I-MIBG を選択すべきである。

褐色細胞腫の診断に最も広く使われている放射性医薬品は <sup>123</sup>I/<sup>131</sup>I-MIBG であり、感度は約 90%を示している。MIBG は、副腎内 (褐色細胞腫) と副腎外パラガングリオーマを描写し、場所を特定するのに有用である。MIBG の全身撮像によって病期が診断でき、術後経過観察中の再発の診断も可能となる。

2) メタ・アナリシス

①Jacobson AF et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr 14.<sup>55)</sup>

褐色細胞腫及び神経芽腫患者の診断における <sup>123</sup>I-MIBG 撮像の有効性を評価するためにメタ解析が行われた。データベースとして、MEDLINE、BIOSIS、EMBASE、SciSearch が使用され、pheochromocytoma、neuroblastoma、paraganglioma、metaiodobenzylguanidine、iobenguane、(3-, M-, meta-) IBG を検索用語とし、1980 年から 2007 年の間に公表された公表論文で、褐色細胞腫、神経芽腫又はパラガングリオーマのいずれかの疾患の診断のために <sup>123</sup>I-MIBG で撮像され、各患者が reference standard に基づいて診断されている、各疾患 (褐色細胞腫、神経芽腫、パラガングリオーマ) において 16 例以上の患者の情報に基づいている、患者単位の感度及び/又は特異度が記載されている等の選択基準に合致する論文が採用された。

メタ解析は、まず固定効果モデルを用いて実施され、均一性試験にて不均一性が認められた場合には、さらに変量効果モデルを用いて実施された。

総論文数 1,288 報の中から選択基準に合致した褐色細胞腫の論文 15 報によるメタ解析の結果を表 5-7 に示した。<sup>123</sup>I-MIBG の褐色細胞腫に対する感度及び特異度は、それぞれ 94%及び 92%であった。

表 5-7 <sup>123</sup>I-MIBG の褐色細胞腫に対する感度及び特異度

	論文数	固定効果モデル % (95%CI)	均一性試験 (P 値) <sup>a</sup>	変量効果モデル % (95%CI)	合計 患者数
感度	11	96% (94-98%)	不均一性 (0.03)	94% (91-97%)	395
特異度	8	98% (97-99%)	不均一性 (<0.001)	92% (87-98%)	370

<sup>a</sup> 値が 0.10 未満の場合、不均一性と判断した。

②Van Der Horst-Schrivers AN et al. Anticancer Res 2006;26(2B):1599-604.<sup>19)</sup>

データベースとして PubMed が使用され、MIBG、metaiodobenzylguanidine、MIBG scintigraphy、localisation、phaechromocytoma、paraganglioma、sensitivity、specificity が検索用語とされ論文検索が行われ、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィの検査数が 5 検査以上、及び欧米で公表された論文が採用された。同一患者が複数の論文で採用されているものに関しては除外さ

れた。メタ解析は、固定効果モデルを用いて実施された。感度及び特異度について、不均一性が認められなかった。

12報によるメタ解析の結果を表 5-8 に示した。<sup>123</sup>I-MIBG の全体の感度及び特異度は、それぞれ 96%及び 100%であった。

表 5-8 <sup>123</sup>I-MIBG の感度及び特異度

	論文数	% (95%CI)	観察数
感度	12	96% (94-99%)	303
特異度	7	100% (99-100%)	207
感度 (副腎)	6	98% (95-100%)	133
特異度 (副腎)	2	98% (95-100%)	357*
感度 (副腎外)	5	98% (91-100%)	22
感度 (悪性)	1	79% (37-100%)	16

\*副腎の数

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### 1) 海外の代表的な教科書

①Cecil: Textbook of Medicine. (23rd ed., 2008) p.1721-7.<sup>56)</sup>

局在診断は、生化学検査でカテコールアミン産生腫瘍と診断されてから行われる。副腎及び腹部の MRI 又は CT が第一選択の局在診断法である (感度>95%、特異度>65%)。腫瘍の約 85%が副腎、95%が腹部で発見される。CT が今でも主要な副腎イメージング法であるが、臨床状況によっては MRI の方が適している。腹部 MRI の開発初期において、低又は中磁場強度における T1 及び T2 強調画像が、褐色細胞腫又は悪性腫瘍と良性アデノーマの鑑別に利用できることが明らかとなった。腹部イメージングの結果が正常の場合、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィを行う。<sup>123</sup>I-MIBG は、カテコールアミン産生腫瘍に選択的に集積する (感度 80%、特異度 99%)。CT や MRI で典型的 (<10 cm) な一側性の副腎褐色細胞腫が発見された場合は<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィは不要である。副腎褐色細胞腫が直径 10 cm 以上である、又は CT や MRI でパラガングリオーマが発見された場合には、悪性又は多発性腫瘍であるリスクが高いため、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィを行う。

②Williams Textbook of Endocrinology. (11th ed., 2008) p.507-22.<sup>57)</sup>

局在診断は、生化学検査でカテコールアミン産生腫瘍と診断された後に行われる。副腎及び腹部の MRI 又は CT が第一選択の局在診断法である (感度>95%、特異度>65%)。腫瘍の約 85%は副腎、95%は腹部に発見される。

CT 又は MRI の腹部イメージングで腫瘍が検出されなかった場合には、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィを行う。<sup>123</sup>I-MIBG は、カテコールアミン産生腫瘍に選択的に集積する。しかし、当初期待されていたよりも感度は低い (感度 80%、特異度 99%)。<sup>123</sup>I-MIBG は、その光子エネルギーにより SPECT 撮像が可能となる点において、<sup>131</sup>I-MIBG より優れる。カテコールアミン産生腫瘍患者 282 例での感度は、CT が 89%、MRI が 98%、<sup>131</sup>I-MIBG シンチグラフィが 81%

であった。CT や MRI で検出された腫瘍が典型的な（10 cm 未満の）一側性の副腎褐色細胞腫の場合には、 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィは不要である。一方、副腎褐色細胞腫が直径 10 cm 以上である、又は CT や MRI でパラグングリオーマが検出された場合には、悪性又は多発性腫瘍であるリスクが高いため、 $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィを行う。

③Harrison's Principles of Internal Medicine. (17th ed., 2008) p. 2269-75.<sup>58)</sup>

褐色細胞腫の診断は、生化学検査によるカテコールアミン過剰分泌の確認と、画像検査による腫瘍の局在確認に基づく。両者共に重要であるが、カテコールアミン測定が一般的に先である。

褐色細胞腫及びパラグングリオーマの局在診断には、種々の方法が用いられてきた。CT 及び MRI の感度は同等である。CT には造影剤を使用すべきである。ガドリニウム造影剤を用いた T2 強調 MRI が褐色細胞腫の検出に最適で、副腎外の褐色細胞腫及びパラグングリオーマの検出は CT よりも多少優れている。CT や MRI で発見される副腎偶発腫瘍の約 5% は、内分泌学的評価によって褐色細胞腫と診断される。

$^{131}\text{I}$  又は  $^{123}\text{I}$ -MIBG、 $^{111}\text{In}$ -somatostatin analogues、 $^{18}\text{F}$ -dopa（又は dopmine）PET 等の放射性トレーサでも、腫瘍の局在を確認できる。これらの製剤はパラグングリオーマに選択的に取り込まれるため、核医学検査は遺伝性疾患において特に有用である。

④Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. (3rd ed., 2004) p.83-95.<sup>59)</sup>

神経内分泌腫瘍の診断目的には、 $^{123}\text{I}$ -MIBG と  $^{131}\text{I}$ -MIBG を使用することができるが、物理的にもまた臨床経験からも  $^{123}\text{I}$ -MIBG の方が優れており、ガンマカメラに適している。 $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いることで画質が向上し、また検出される光子が増加することにより感度が向上する。また、質の高い SPECT 画像を得ることができる。プラナー画像は、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を 185～370 MBq/1.7m<sup>2</sup> 投与し、24 時間後及び必要に応じて 48 時間後に撮影し、まれに 4 時間後にも撮影する。また、SPECT 画像は、投与後 24 時間に撮影する。

褐色細胞腫では、MIBG シンチグラフィは臨床及び生化学的検査で疾患が疑われる患者に対して最初に行うべき検査である。特に、副腎外のパラグングリオーマ、悪性褐色細胞腫（初診時は病巣の拡がりを確認するため、術後再発及び転移巣を早期に検出するため）、解剖学的画像検査で十分な結果が得られない術後、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療前の取り込み評価に適応される。

2) 国内の核医学関連の教科書

①臨床核医学・PET 検査技術学（第 1 版, 2010 年）p.118-123<sup>60)</sup>

副腎髄質の検査には  $^{131}\text{I}$ -MIBG 又は  $^{123}\text{I}$ -MIBG が使われる。 $^{131}\text{I}$ -MIBG と  $^{123}\text{I}$ -MIBG は同じ体内分布、腫瘍集積性を示すが、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の方が患者への放射線被曝が少なく、得られる画像は美しい。 $^{123}\text{I}$ -MIBG では投与 24 時間後に撮像することが多い。

褐色細胞腫は副腎髄質から発生する腫瘍で、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 又は  $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いたシンチグラムで陽性像を示す。褐色細胞腫は腫瘍を切除すると、患者の予後は良い。しかし 10% の患者

は悪性で骨や肺に転移する。また、10%の患者は副腎以外の腹部大動脈周囲や膀胱、胸部の交感神経節から発生することがある。このような症例では MIBG を用いる核医学検査が威力を発揮する。褐色細胞腫は副腎外に発生する可能性があること、全身に転移すること、心臓への MIBG の取込みの有無が診断に役立つので、心臓、膀胱を含む全身像を撮像するように心がける。

②核医学技術総論（第1版, 2008年） p.291-292<sup>61)</sup>

副腎髓質シンチグラフィでは  $^{123}\text{I-MIBG}$  111 MBq を静注し、一般に投与後 24 時間で撮影する（現在のところ副腎髓質イメージング製剤としては保険適応外）。 $^{123}\text{I-MIBG}$  では、高集積の腫瘍が存在すると血中のカテコールアミンが高値となり、心筋の集積が減少することが多い。

③核医学検査技術学（第1版, 2004年） p.218-220<sup>62)</sup>

褐色細胞腫はカテコールアミン産生腫瘍であり、80~90%に  $^{131}\text{I-MIBG}$  が強く集積する。 $^{123}\text{I-MIBG}$  を用いた場合は、同様の機序で集積するが 24 時間後に撮像するが多い。 $\gamma$  線エネルギーの特性からより良好な画像が得られるが、現在は保険適応外であり今後の適応拡大が待たれる。

④核医学イメージングハンドブック（第1版, 2003年） p.142-143<sup>63)</sup>

$^{123}\text{I-}^{131}\text{I-MIBG}$  による副腎髓質シンチグラフィは、次の対象疾患に用いられる：(1) 褐色細胞腫の局在診断、(2) 神経芽細胞腫の局在診断、(3) 悪性褐色細胞腫の転移や再発の診断。

$^{123}\text{I-MIBG}$  111 MBq を静注し、6 時間後と 24 時間後に撮像する。肝臓よりも高い集積を異常と判定する。MIBG 集積に影響する薬剤（三環系抗うつ剤、レセルピン、ラベタロール等）を 2 週間前に休止する。

⑤最新臨床核医学（第3版, 1999年） p.382-387<sup>64)</sup>

カテコールアミンを産生する腫瘍の代表は褐色細胞腫で、MIBG が強く集積する。臨床症状を呈したり、CT 等の他の画像診断で認められる腫瘍へは大部分 MIBG の集積を見る（90%程度）が、一部褐色細胞腫が明らかで十分な大きさがあっても MIBG の集積が見られないことがある。

褐色細胞腫の多くは副腎髓質に発生するが、10~20%は副腎外にも発生し、同様に強い MIBG の集積を見る。その好発部位は Zuckerkandl 器官を含めて胸・腰部大動脈周囲であるが、膀胱部、頸動脈球部、心周囲等あらゆる部位に発生する可能性があるため CT 等の他の検査法の検出は困難なことが多く、 $^{131}\text{I-MIBG}$  による全身検索が特に有用である。また、検査に時間はかかるが SPECT 撮像により局所を明瞭にすることができる。褐色細胞腫の大部分は良性であるが、約 10%に悪性が見られ、通常早期に肝、骨、肺、リンパ節等に転移する。これらの転移巣にも  $^{131}\text{I-MIBG}$  は集積するため、悪性褐色細胞腫の転移巣検索に本検査が有用であ

る。

標識核種である  $^{131}\text{I}$  は半減期が 8 日とやや長く、また  $\gamma$  線のエネルギーが 360 keV と最適撮像エネルギーとしては高すぎるため、 $^{123}\text{I}$ -MIBG の応用が期待されている。すでに我が国では心臓の交感神経機能を知る目的では広く使用されており、副腎髄質シンチグラフィとしての適応の治験も終了しているため、近い将来臨床適応できるものと思われる。 $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いる場合は  $^{123}\text{I}$ -MIBG 111~185 MBq 静脈注射後、通常 24 時間後に撮像する。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### 1) 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

###### ①Pheochromocytoma Research Support Organization (PRESSOR) の勧告

Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. (2005 年)<sup>65)</sup>

褐色細胞腫又はパラガングリオーマの局在診断は、腫瘍の存在を示す臨床的な兆候がある場合にのみ実施すべきである。小児、妊婦及び造影剤に対してアレルギーがある患者を除いて、最初に行う腫瘍の局在診断として、CT 又は MRI による腹部及び骨盤の画像検査を実施し、腫瘍を検出できない場合には、胸部及び頸部の画像検査を実施すべきである。しかし、長骨における転移巣を見落とす可能性があることを認識しておくべきである。

CT 及び MRI は、ほとんどのカテコールアミン産生腫瘍を検出するには優れた感度を有しているが、これら形態学的な画像検査には、腫瘍塊を褐色細胞腫又はパラガングリオーマと明確に特定するのに必要とされる特異度が不足している。この欠点を補うための検査として、通常、特異性がより高い機能画像検査の  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィが行われる。

機能画像検査を行うための主な理由は、(1) 他の病巣と褐色細胞腫又はパラガングリオーマをより正確に鑑別することができる、(2) 多発性腫瘍又は転移巣を含む腫瘍の拡がりを診断することができるためである。

###### ②American College of Radiology の画像診断ガイドライン

ACR practice guideline for the performance of tumor scintigraphy (with gamma cameras). (2005 年)<sup>66)</sup>

$^{131}\text{I}$ -MIBG は、褐色細胞腫、神経芽腫及び神経節細胞腫等の神経内分泌腫瘍の評価に利用されている。 $^{123}\text{I}$ -MIBG は  $^{131}\text{I}$ -MIBG よりも画質が良く、患者に対する放射線量も低い。 $^{123}\text{I}$ -MIBG での撮影は、投与後 18 から 24 時間に行う。

###### ③European Association of Nuclear Medicine の画像診断ガイドライン

$^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. (2003 年)<sup>67)</sup>

Guideline for Radioiodinated MIBG Scintigraphy in Children (2002 年)<sup>68)</sup>

$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG は、腫瘍に対して次の適応を持つ：(1) 褐色細胞腫、神経芽腫、甲状腺髄様

癌等の神経内分泌腫瘍とその転移巣の検出、局在診断、病期決定及び経過観察、(2) 高放射能 MIBG 治療の可否決定、(3) 薬物治療効果の評価、(4) 神経内分泌組織由来腫瘍疑い例の確認。特に小児では、線量及び画質の観点から、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を選択すべきである。 $^{123}\text{I}$ -MIBG は、成人では 400 MBq、小児では 80 から 400 MBq 投与し、24 時間後（及び必要に応じて遅くとも 48 時間後まで）に撮像する。

④日本泌尿器科学会及び日本病理学会の診療ガイドライン  
副腎腫瘍取扱い規約 (2005 年)<sup>69)</sup>

腫瘍は比較的大型で、内部の嚢胞化により CT では内部が低濃度に描出される。MRI では T1 強調像では低信号、T2 強調像では高信号を呈する。多発性、悪性、異所性腫瘍の部位診断には  $^{131}\text{I}$ -MIBG ないし  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィが有用である。なお臨床検査や前記画像診断にて不明の場合には大静脈及び副腎静脈血サンプリングによるホルモン測定を行い褐色細胞腫とその局在診断を行う。大動脈造影や選択的副腎動脈造影は、大きな腫瘍に対して周囲臓器との関係や血管構築を観察する目的で行われることがある。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本剤を用いた臨床試験として、褐色細胞腫、神経芽腫及び甲状腺髄様癌等の患者を対象とした第Ⅱ相試験（1996 年）及び第Ⅲ相試験（1997 年）が、富士フイルム RI ファーマ株式会社により実施されたが、以後褐色細胞腫を適応症とした開発は実施されていない。

### (2) 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について

#### 1) 本邦での臨床試験成績

##### ①第Ⅱ相臨床試験（1996 年 2 月～1996 年 7 月）

###### 【試験目的】

本剤を用いた交感神経系の腫瘍の診断における安全性、有効性及び有用性を評価する。  
併せて、至適投与量、至適撮像時期を検討・評価する。

###### 【試験デザイン】

多施設共同オープン試験

###### 【試験対象】

対象疾患：交感神経系の腫瘍（褐色細胞腫、神経芽腫、甲状腺髄様癌、シップル症候群、カルチノイド、パラガングリオーマ、肺小細胞癌の一部等）

選択基準：交感神経系の腫瘍の患者及び治療後の患者又はその存在が強く疑われる患者

主な除外基準：肝臓又は腎臓に高度な機能障害を有する患者

重篤な合併症及びアレルギーを有する患者

###### 【用法・用量】

本剤を成人に 111～333 MBq、小児に 37～222 MBq 単回静脈内投与する（年齢、体重及び検査方法に応じて適宜増減する。小児においては、特に年齢、体重を考慮して用量を選択する。）。原則として、本剤投与後 4～8 時間及び翌日にガンマカメラを用いてプランナー撮像を 1 回行う。また、必要に応じて SPECT 像の撮像も行う。なお、可能ならば、本剤投与後 4～8 時間の間にプランナー撮像をさらに 1 回追加する。

#### 【評価項目】

シンチグラムの画質、画像所見（集積の有無と部位、腫瘍への集積性、腫瘍対バックグラウンド比）、最終診断を調査し、診断能を評価する。

#### 【試験結果】

##### <被験者の内訳>

疾患名	被験者数	症例数	年齢
褐色細胞腫	19 名	19 例	(21～73 歳、49.4±14.5 歳)
パラガングリオーマ	1 名	1 例	
神経芽腫	25 名	25 例	(2 ヶ月～7 歳、2.6±2.3 歳)
甲状腺髄様癌	6 名	6 例	(47～77 歳、57.9±10.0 歳)
シップル症候群	1 名	1 例	
カルチノイド	3 名	3 例	(30～39 歳、35.0±3.7 歳)
合計	55 名	55 例	

##### <用量の内訳>

疾患名	用量 (MBq)	成人 (n=30)	小児 (n=25)
褐色細胞腫	111～130	8	0
	200～222	10	0
パラガングリオーマ	333	2	0
	37	0	3
神経芽腫	74	0	12
	111	0	9
	222	0	1
甲状腺髄様癌	222	6	0
シップル症候群	333	1	0
カルチノイド	333	3	0

##### <有効性の結果>

###### ● 画質

シンチグラムの画質の鮮明度は、判定委員会において、当日像 55 例中 53 例 (96.4%)、翌日像 54 例中 54 例 (100%) で「極めて鮮明」又は「鮮明」の評価を得た。また、当日像と翌日像の画質の比較では、54 例中 23 例が「当日像が優れる」、14 例が「翌日像が優れる」、17 例が「当日像と翌日像が同等」の評価を得た。腫瘍への集積性は、当日像よりも翌日像でより明瞭になる傾向を示した。

###### ● 腫瘍対バックグラウンド比

腫瘍対バックグラウンド比は、当日像よりも翌日像で高値を示した。

###### ● 診断能

判定委員会による本剤の褐色細胞腫の診断に対する感度、特異度及び正確度は、症



例単位ではいずれも 100%、集積部位単位では 100%、96.4%及び 97.7%であった。

表 6-1 判定委員会による疾患別の診断能

疾患名	被験者数	症例単位			集積部位単位		
		感度	特異度	正確度	感度	特異度	正確度
褐色細胞腫 パラガングリオーマ	19 例	100% (14/14 例)	100% (5/5 例)	100% (19/19 例)	100% (16/16 例)	96.4% (27/28 例)	97.7% (43/44 例)
神経芽腫	25 例	100% (12/12 例)	92.3% (12/13 例)	96.0% (24/25 例)	93.8% (15/16 例)	97.0% (32/33 例)	95.9% (47/49 例)
甲状腺髄様癌 シッブル症候群	7 例	80.0% (4/5 例)	100% (2/2 例)	85.7% (6/7 例)	88.9% (8/9 例)	90.0% (9/10 例)	89.5% (17/19 例)
カルチノイド	1 例	100% (1/1 例)	—	100% (1/1 例)	100% (1/1 例)	100% (4/4 例)	100% (5/5 例)
合計	52 例	96.9% (31/32 例)	95.0% (19/20 例)	96.2% (50/52 例)	95.2% (40/42 例)	96.0% (72/75 例)	95.7% (112/117 例)

- 有効性の評価

有効性の評価については、判定不能又は保留例 3 例を除く 52 例中、治験担当医師では 48 例 (92.3%)、判定委員会では 51 例 (98.1%) で「有効な情報が得られた」との評価が得られた。

- 至適投与量の結果

小児 25 例における治験担当医師による至適投与量の評価は、半数以上の 17 例 (68.0%) が「適当である」であった。一方、投与量が多いほど「もう少し減らしても問題ない」、投与量が少ないほど「もう少し多ければ画像所見の判定が容易になる」の評価が多くなる傾向が認められた (Spearman の順位相関検定、 $P=0.0522$ )。以上より、小児の至適投与量は、74~111 MBq とされた。

成人については、30 例全例が「適当である」と評価されたが、画質の鮮明度から最大で 222 MBq までで十分に腫瘍を検出できると考えられ、至適投与量は 111~222 MBq とされた。

- 至適撮像時期の結果

治験担当医師による至適撮像時期の評価は、当日像 55 例中 36 例 (65.5%) が「適当だった」、翌日像 54 例中 51 例 (94.4%) が「適当だった」であった。至適撮像時期の評価及び集積の強さ等から、至適撮像時期は、投与後 4 時間から翌日とすることが適当であると考えられた。

<安全性の結果>

- 成人 30 例、小児 25 例の全例において、自覚症状の訴え、他覚症状の発現は認められなかった。
- 身体所見 (バイタルサイン) の異常変動が 11 例 (20.0%) 17 件 (成人 30 例中 2 例 4 件、小児 25 例中 9 例 13 件) に見られたが、本剤に起因する異常変動は認められなかった。

- 臨床検査値の異常変動が 9 例（16.4%）15 件（成人 30 例中 4 例 4 件、小児 25 例中 5 例 11 件）に見られたが、本剤に起因する異常変動は認められなかった。
- 治験担当医師による安全性の評価は、55 例全例で「安全性に問題なし」であった。

<有用性の結果>

治験担当医師による有用性の評価は、判定不能 4 例を除く 51 例中 47 例（92.2%）で「極めて有用」又は「有用」であった。

②第Ⅲ相臨床試験（1997 年 2 月～1997 年 7 月）

【試験目的】

本剤を用いた交感神経系の腫瘍の診断における有効性、安全性及び有用性を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同オープン試験

【試験対象】

対象疾患：交感神経系の腫瘍（褐色細胞腫、神経芽腫、甲状腺髄様癌、シップル症候群、カルチノイド、パラガングリオーマ、肺小細胞癌の一部等）

選択基準：交感神経系の腫瘍の患者及び治療後の患者又はその存在が強く疑われる患者

主な除外基準：肝臓又は腎臓に高度な機能障害を有する患者

重篤な合併症及びアレルギーを有する患者

【用法・用量】

本剤を成人に 111～185 MBq、小児に 74～111 MBq 単回静脈内投与する（年齢、体重及び検査方法に応じて適宜増減する。小児においては、特に年齢、体重を考慮して用量を選択する。）。原則として、本剤投与 4 時間後～翌日にガンマカメラを用いてプラナー撮像を行う。また、必要に応じて SPECT 像の撮像も行う。

【評価項目】

シンチグラムの画質、画像所見（集積の有無と部位、腫瘍への集積性、腫瘍対バックグラウンド比）、最終診断を調査し、診断能を評価する。

【試験結果】

<被験者の内訳>

疾患名	被験者数	症例数	年齢
褐色細胞腫	16 名	16 例	(23～85 歳、47.6±18.0 歳)
神経芽腫（小児）	22 名	24 例 *	(6 ヶ月～10 歳 7 ヶ月、3.3±2.9 歳)
神経芽腫（成人）	1 名	2 例 *	(25 歳)
甲状腺髄様癌	7 名	7 例	(47～78 歳、59.3±10.2 歳)
シップル症候群	2 名	2 例	(56～64 歳、60.0±4.0 歳)
合計	48 名	51 例 †	

\* 神経芽腫の小児 2 名と成人 1 名は本剤が 2 回投与された

† 小児 1 例は注射漏れのため画像が得られず有効性の解析対象から除外された

<用量の内訳>

疾患名	用量 (MBq)	成人 (n=27)	小児 (n=24)
-----	----------	-----------	-----------

褐色細胞腫	111	12	0
	185	4	0
神経芽腫	74	0	1
	111	2	23*
甲状腺髄様癌	111	1	0
	185	6	0
シップル症候群	111	2	0

\* 注射もれのため 111 MBq 全量が投与されなかった 1 例を含む

#### <有効性の結果>

- 画質

シンチグラムの画質の鮮明度は、判定委員会において、50 例中 49 例 (98.0%) で「極めて鮮明」又は「鮮明」の評価が得られた。腫瘍への集積性は、当日像よりも翌日像でより明瞭になった。

- 腫瘍対バックグラウンド比

腫瘍対バックグラウンド比は、当日像よりも翌日像で高値を示した。

- 診断能

判定委員会による本剤の褐色細胞腫の診断に対する感度、特異度及び正確度は、症例単位ではいずれも 100%、集積部位単位では 92.9%、100%及び 97.4%であった。

表 6-2 判定委員会による疾患別の診断能

疾患名	被験者数	症例単位			集積部位単位		
		感度	特異度	正確度	感度	特異度	正確度
褐色細胞腫	15 例	100% (8/8 例)	100% (7/7 例)	100% (15/15 例)	92.9% (13/14 例)	100% (25/25 例)	97.4% (38/39 例)
神経芽腫	25 例	100% (12/12 例)	100% (13/13 例)	100% (25/25 例)	94.7% (18/19 例)	97.3% (36/37 例)	96.4% (54/56 例)
甲状腺髄様癌	5 例	100% (5/5 例)	—	100% (5/5 例)	83.3% (5/6 例)	100% (16/16 例)	95.5% (21/22 例)
シップル症候群	2 例	100% (2/2 例)	—	100% (2/2 例)	100% (4/4 例)	—	100% (4/4 例)
合計	47 例	100% (27/27 例)	100% (20/20 例)	100% (47/47 例)	93.0% (40/43 例)	98.7% (77/78 例)	96.7% (117/121 例)

- 有効性の評価

治験担当医師による有効性の評価については、有効性の判定が判定不能又は保留とされた 2 例を除く 48 例全例で、また、判定委員会による有効性の評価については、判定不能又は保留とされた 3 例を除く 47 例全例で「有効な情報が得られた」の評価が得られた。

#### <安全性の結果>

- 成人 27 例、小児 24 例の全例において、自覚症状の訴え、他覚症状の発現は認められなかった。

- 身体所見 (バイタルサイン) の異常変動が 8 例 (16.0%) 17 件 (成人 27 例中 1 例 1

件、小児 24 例中 7 例 16 件)に見られたが、本剤に起因する異常変動は認められなかった。

- 臨床検査値の異常変動が 8 例 (15.7%) 31 件 (成人 27 例中 2 例 5 件、小児 24 例中 6 例 26 件)に見られたが、本剤に起因する異常変動は認められなかった。
- 治験担当医師による安全性の評価は、脱落症例 1 例を除く 50 例全例で「安全性に問題なし」であった。

#### <有用性の結果>

治験担当医師による有用性の評価は、脱落症例 1 例と判定不能例 2 例を除く 48 例全例で「極めて有用」又は「有用」であった。

## 2) 臨床使用実態

### ① 社団法人日本アイソトープ協会による実態調査結果

2002 年及び 2007 年に実施された全国核医学診療実態調査<sup>70)71)</sup>によると、褐色細胞腫及び神経芽腫等の副腎疾患の診断目的で実施された MIBG シンチグラフィの検査数は以下のとおりであり、副腎の MIBG シンチグラフィの 3 割程度を適応外の「ミオ MIBG-I123 注射液」が占めていると推察できる。

表 6-3 国内における副腎 MIBG 検査数 (年間推定)

副腎 MIBG 検査	第 5 回調査 (2002 年)	第 6 回調査 (2007 年)
ミオ MIBG-I123 注射液	1,734 件 (34.9%)	1,898 件 (36.4%)
フェオ MIBG-I131 注射液	3,232 件 (65.1%)	3,312 件 (63.6%)
合計	4,966 件	5,210 件

### ② 富士フイルム RI ファーマ株式会社による実態調査結果

2009 年 7 月に、「ミオ MIBG-I123 注射液」又は「フェオ MIBG-I131 注射液」の出荷実績がある 1,139 施設を対象として、褐色細胞腫の診断に係る MIBG シンチグラフィの実態調査が実施された。調査項目は、2008 年 1 月 1 日～12 月 31 日までに実施された検査数、使用薬剤、投与量、撮像時期等とされた。

1,139 施設中 690 施設 (60.6%) から回答が得られた。対象期間中に褐色細胞腫の診断のために MIBG シンチグラフィを実施した施設数は、690 施設中 471 施設 (68.3% : 検査数不明 5 施設を含む) で、検査数としては 2,597 件であった。471 施設中「ミオ MIBG-I123 注射液」の使用施設数は 203 施設 (43.1%) で、検査数として 1,038 検査 (40.0%) であった。

「ミオ MIBG-I123 注射液」の用量は、203 施設中 188 施設 (92.6%) が 111 MBq であったが、5 施設 (2.5%) では 222 MBq が用いられていた (表 6-4)。

表 6-4 褐色細胞腫の診断における「ミオ MIBG-I123 注射液」の用量

	111 MBq	222 MBq	その他*	不明	総数
施設数	188 (92.6%)	5 (2.5%)	3 (1.5%)	7 (3.4%)	203 (100%)

\*その他 : 60 MBq; 1 件、50～100 MBq; 1 件、55.5～74 MBq; 1 件

「ミオ MIBG-I123 注射液」の撮像時期は、203 施設中 134 施設（66.0%）が投与 6 時間後及び 24 時間後で最も多かった（表 6-5）。また、少なくとも投与 24 時間後に撮像を実施している施設は、203 施設中 169 施設（83.3%）であった。

表 6-5 褐色細胞腫の診断におけるミオ MIBG-I123 注射液の撮像時期

	6 hr* <sup>1</sup> のみ	24 hrのみ	6 hr* <sup>1</sup> ,24 hr	その他* <sup>2</sup>	不明	総数
施設数	28 (13.8%)	32 (15.8%)	134 (66.0%)	8 (3.9%)	1 (0.5%)	203 (100%)

\*<sup>1</sup> 設問では「4～6 時間後」

\*<sup>2</sup> その他：48 hrのみ；3 件、4～6 hr,24 hr,48 hr；2 件、24 hr,48 hr；1 件、72 hr；1 件、直後+3 hr；1 件

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

褐色細胞腫の診断における <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィの感度及び特異度は、海外（米国及び欧州）の文献ではそれぞれ 76～100%及び 82～100%と報告されている。用量は多くの論文が 370 MBq であり、撮像時期は全ての論文において、少なくとも本剤投与後 24 時間には撮像されていた。

国内の文献においては、投与量は 111 MBq が多く、最大でも 222 MBq であり、海外に比べて低かったが、感度は 81.8～100%、特異度は 90.9～100%と報告されており、海外の公表論文での成績と同様であった。撮像時期は海外と同様に投与 24 時間後が必須とされていた。

<sup>123</sup>I-MIBG の用量別の、国内外の臨床試験論文、並びに 1996 年及び 1997 年に実施された第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験での感度及び特異度を表 7-1 に示した。

表 7-1 <sup>123</sup>I-MIBG の用量別の患者単位の感度及び特異度

海外/国内の別	用量	論文数	感度	特異度
海外 文献	370 MBq	10	76～100%	82～100%
	185 MBq	1	92%	100%
	4 MBq/kg	1	95.6%	95.9%
国内 文献	222 MBq	1	81.8%	—
	111～185 MBq	1*	100%	100%
	111 MBq	2	87.5～100%	90.9～100%
	第 II 相臨床試験	111～333 MBq	—	100%
第 III 相臨床試験	111～185 MBq	—	100%	100%

\*国内第 III 相臨床試験の公表論文

海外で多く使用されている用量 370 MBq の感度（76～100%）、特異度（82～100%）と、国内で多く使用されている用量 111 MBq の感度（87.5～100%）、特異度（90.9～100%）は同等であり、国内で多く使用されている用量は海外で多く使用されている用量よりも低用量であるものの、褐色細胞腫の検出に対して有用であることが報告されている。

以上より、検討会議は、本剤を 111～370 MBq の範囲内で投与し、24 時間後に撮像することで、褐色細胞腫の診断に有効であると考える。

褐色細胞腫の小児患者は全体の約 10%程度であるため、臨床報告例は少ないものの、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィは国内外で小児褐色細胞腫の診断に使用されており、また、海外においては、小児褐色細胞腫に対する用量が承認されている。したがって、検討会議は、本剤は小児褐色細胞腫の診断にも成人と同様に有効であると考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

<sup>123</sup>I-MIBG の褐色細胞腫の診断における安全性を評価している公表論文は、国内第Ⅲ相臨床試験の結果が報告された 1 報<sup>28)</sup>を除き、国内、海外共に存在しない。

国内第Ⅱ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験における投与量は、それぞれ 111～333 MBq、111～185 MBq であり、副作用は認められなかった。また、米国 AdreView の添付文書には、褐色細胞腫及び神経芽腫を対象とした臨床試験において、投与量 370 MBq (小児は体重換算) では重篤な副作用は認められなかったことが記載されている。以上を踏まえ、検討会議は、本剤は 111～333 MBq の範囲内では、日本人褐色細胞腫患者に対して安全性上、特段懸念される問題点はないと考える。

小児の褐色細胞腫における本剤投与時の安全性に言及した公表論文等はないが、海外では小児褐色細胞腫に対する小児用量が承認され用いられており、神経芽腫の小児患者を対象として実施された国内臨床試験においては、47～212 MBq (平均値±標準偏差は 113±47 MBq) の投与量の範囲で、副作用は認められていない<sup>72)</sup>。以上より、検討会議は、小児褐色細胞腫の診断においても、本剤は安全に投与可能であり、また、小児に対する本剤の投与にあたっては、小児は成人よりも放射線に対する感受性が高いため、成人用量を体表面積や体重等を参考に減量して投与するのが一般的である<sup>73)</sup>ことも踏まえ、年齢、体重及び体表面積等を考慮した用量調節が適切になされることが重要と考える。

## (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

<sup>123</sup>I-MIBG 製剤による褐色細胞腫の診断に関する報告は国内外で多くなされ、有効性及び安全性が示されており、海外で、<sup>123</sup>I-MIBG 製剤が褐色細胞腫の診断の効能・効果で承認されている。国内においても、主に英国及び独国の承認用量である 80～200 MBq の範囲内である、<sup>123</sup>I-MIBG 製剤の 111 MBq 投与による褐色細胞腫に対する使用実態が報告されており、教科書等でも使用が推奨されている。

以上より、検討会議は、本剤の褐色細胞腫の診断に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

本剤は、褐色細胞腫の診断に有効であり、安全性についても特段の問題はないと考えられる。したがって、検討会議は、本剤の「効能又は効果」に「腫瘍シンチグラフィによる褐色細胞腫の診断」を追加することは妥当であるとする。

### (2) 用法・用量について

#### 1) 用量について

褐色細胞腫の診断において、海外公表論文では本剤が 370 MBq が投与された報告が多いが、111~370 MBq の範囲では同様の感度及び特異度が得られており、英国及び独国での承認用量は 80~200 MBq である。国内においては、核医学関連の成書では褐色細胞腫の診断に用いる本剤の用量は 111 MBq とされており、国内公表論文でも主に 111 MBq が投与され、有用であったと報告されている。以上より、検討会議は、本剤の用量として 111 MBq が適当であるとする。また、本剤は、医師が年齢、体重等を含む患者背景に応じて用量を調整できるように投与量を適宜増減する旨の注意喚起を行う必要があるとするが、国内では 222 MBq を超える用量が投与された報告はないことから、最大投与量を 222 MBq と設定することでやむを得ないものとする。

#### 2) 撮像時期について

国内外の公表論文、使用実態調査及び標準的な教科書からは、日米欧ともに投与後 24 時間の撮像が共通した撮像時期となっている。また、海外添付文書では 48 時間後の撮像も必要に応じて行う旨記載されていること、海外文献や教科書においては本剤投与後 2~6 時間、及び 48 時間にも必要に応じて撮像することとされていること、及び国内の文献及び使用実態調査によると投与後 24 時間以外に 6 時間及び 48 時間にも撮像される場合があることを踏まえ、検討会議は、撮像時期は投与後 24 時間とし、必要に応じて投与後 6 時間及び 48 時間にも撮像する旨設定することが適当であるとする。

#### 3) 用法・用量の記載について

以上より、検討会議は、褐色細胞腫の診断に用いる本剤の「用法及び用量」は、以下のとおりとすることが妥当であるとする。

通常、本品 111 MBq を静脈より投与し、24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。必要に応じて、6 時間後及び 48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。

なお、投与量は、年齢、体重等により適宜増減するが、222 MBq を上限とする。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

1. GE Healthcare 社. AdreView. 2008, Sep. [添付文書（米国）原文]
2. GE Healthcare 社. AdreView. 2009, Mar. [添付文書（英国）原文]
3. Tyco Healthcare 社. MIBG (I123) Injection. 2008, Dec. [添付文書（英国）原文]
4. GE Healthcare 社. AdreView. 2009, Jul. [添付文書（独国）原文]
5. GE Healthcare 社. AdreView. 2009, Jul. [添付文書（独国）邦訳]
6. Mallinckrodt Medical 社. MIBG (I123) Injection. 2009, Aug. [添付文書（独国）原文]
7. Mallinckrodt Medical 社. MIBG (I123) Injection. 2009, Aug. [添付文書（独国）邦訳]
8. GE Healthcare 社. AdreView. 2010, Mar. [添付文書（仏国）原文]
9. GE Healthcare 社. AdreView. 2010, Mar. [添付文書（仏国）邦訳]
10. COVIDIEN IMAGING 社. IOBENGUANE (<sup>123</sup>I) POUR DIAGNOSTIC. 2010, Mar. [添付文書（仏国）原文]
11. COVIDIEN IMAGING 社. IOBENGUANE (<sup>123</sup>I) POUR DIAGNOSTIC. 2010, Mar. [添付文書（仏国）邦訳]
12. Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, Neumann DR, Waxman AD, Mankoff DA, et al. Usefulness of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. J Nucl Med. 2009 Sep;50(9):1448-54.
13. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Ling A, et al. Use of 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO). Clin



Endocrinol (Oxf). 2009 Jul;71(1):11-7.

14. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Lazurova I, et al. Comparison of 6-<sup>18</sup>F-fluorodopamine PET with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine and <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2008 Oct;49(10):1613-9.
15. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2262-9.
16. Giovanella L, Squin N, Ghelfo A, Ceriani L. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and <sup>123</sup>I-MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Dec;50(4):344-7.
17. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Cristina Marzola M, Cecchin D, Grassetto G, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun*. 2006 Jul;27(7):583-7.
18. Cecchin D, Lumachi F, Marzola MC, Opocher G, Scaroni C, Zucchetta P, et al. A meta-iodobenzylguanidine scintigraphic scoring system increases accuracy in the diagnostic management of pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun;13(2):525-33.
19. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising pheochromocytomas--experience and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2006 Mar-Apr;26(2B):1599-604.
20. Giovanella L. Serum chromogranin-A assay in differential diagnosis of incidentally discovered adrenal masses. *Anticancer Res*. 2005 May-Jun;25(3A):1547-50.
21. Nielsen JT, Nielsen BV, Rehling M. Location of adrenal medullary pheochromocytoma by I-123 metaiodobenzylguanidine SPECT. *Clin Nucl Med*. 1996 Sep;21(9):695-9.
22. Mozley PD, Kim CK, Mohsin J, Jatlow A, Gosfield E, 3rd, Alavi A. The efficacy of iodine-123-MIBG as a screening test for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 1994 Jul;35(7):1138-44.
23. Montravers F, Coutris G, Sarda L, Mensch B, Talbot JN. Utility of thallium-201 and iodine-123 metaiodobenzylguanidine in the scintigraphic detection of neuroendocrine neoplasia. *Eur J Nucl Med*. 1993 Nov;20(11):1070-7.
24. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA, <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose, and <sup>18</sup>F-fluorodopamine PET and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4757-67.
25. Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A, et al. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):181-8.
26. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [<sup>123</sup>I]metaiodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):685-93.
27. Takano A, Oriuchi N, Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Nakajima T, Arisaka Y, et al. Detection of metastatic lesions from malignant pheochromocytoma and paraganglioma with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison with <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2008 Jun;22(5):395-401.
28. 石井勝己, 久保敦司, 日下部きよ子, 村田啓, 正木英一, 堀池重治ら. 交感神経系腫瘍の局在診断における <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィの臨床的有用性の検討: 第Ⅲ相多施設臨床試

験報告. 核医学. 2000;37(1):43-59.

29. Furuta N, Kiyota H, Yoshigoe F, Hasegawa N, Ohishi Y. Diagnosis of pheochromocytoma using [<sup>123</sup>I]- compared with [<sup>131</sup>I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol*. 1999 Mar;6(3):119-24.
30. 石川演美, 武田徹, 呉勁. <sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)シンチグラム早期像による褐色細胞腫の診断. 核医学. 1995 07;32(7):659-65.
31. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl ME, Kema IP, de Jong JR, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3922-30.
32. Hadi M, Chen CC, Whatley M, Pacak K, Carrasquillo JA. Brown fat imaging with <sup>18</sup>F-6-fluorodopamine PET/CT, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, and <sup>123</sup>I-MIBG SPECT: a study of patients being evaluated for pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2007 Jul;48(7):1077-83.
33. Tormey WP, Keeling F, Lee MJ. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scans in phaeochromocytoma diagnosis: current clinical practice and relationship to biochemical screening. *Int J Clin Pract*. 1999 Sep;53(6):428-32.
34. Limouris GS, Giannakopoulos V, Stavraka A, Toubanakis N, Vlahos L. Comparison of In-111 pentetretotide, Tc-99m (V)DMSA and I-123 mIBG scintimaging in neural crest tumors. *Anticancer Res*. 1997 May-Jun;17(3B):1589-92.
35. Gelfand MJ, Elgazzar AH, Kriss VM, Masters PR, Golsch GJ. Iodine-123-MIBG SPECT versus planar imaging in children with neural crest tumors. *J Nucl Med*. 1994 Nov;35(11):1753-7.
36. Paltiel HJ, Gelfand MJ, Elgazzar AH, Washburn LC, Harris RE, Masters PR, et al. Neural crest tumors: I-123 MIBG imaging in children. *Radiology*. 1994 Jan;190(1):117-21.
37. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Meyers LJ, Ackerman R, et al. Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. *Radiology*. 1985 Jun;155(3):789-92.
38. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Swanson DP, Mangner TJ, Wieland DM, et al. Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med*. 1984 Apr;25(4):436-40.
39. Nakatani T, Hayama T, Uchida J, Nakamura K, Takemoto Y, Sugimura K. Diagnostic localization of extra-adrenal pheochromocytoma: comparison of <sup>123</sup>I-MIBG imaging and <sup>131</sup>I-MIBG imaging. *Oncol Rep*. 2002 Nov-Dec;9(6):1225-7.
40. Fukuchi K, Inenaga T, Suzuki Y, Horita Y, Hayashida K, Ishida Y. Paraganglioma seen with FDG dual-head gamma camera coincidence imaging after false-negative results of I-123 MIBG imaging. *Clin Nucl Med*. 2001 Nov;26(11):966-7.
41. Tsuchimochi S, Nakajo M, Nakabeppu Y, Tani A. Metastatic pulmonary pheochromocytomas: positive I-123 MIBG SPECT with negative I-131 MIBG and equivocal I-123 MIBG planar imaging. *Clin Nucl Med*. 1997 Oct;22(10):687-90.
42. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EG, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Sep;71(3):199-213.
43. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist*. 2008 Jul;13(7):779-93.
44. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):935-56.
45. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant

- phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep;14(3):569-85.
46. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2006 Dec;24(12):2331-9.
  47. Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 2006 Jul;36(3):212-27.
  48. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006 Jul;36(3):228-47.
  49. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):665-75.
  50. Pashankar FD, O'Dorisio MS, Menda Y. MIBG and somatostatin receptor analogs in children: current concepts on diagnostic and therapeutic use. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:55S-61S.
  51. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004 Jun;25(3):458-511.
  52. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):479-91.
  53. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001 Feb 20;134(4):315-29.
  54. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S51-61.
  55. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. doi:10.1210/jc.2009-2604.
  56. Young WF, Jr. Adrenal medulla, catecholamines, and pheochromocytoma. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil medicine*. 23rd ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2008. p. 1721-7.
  57. Young WF, Jr. Endocrine Hypertension. Pheochromocytoma and paraganglioma. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, USA: Saunders; 2008. p. 507-22.
  58. Neumann HPH. Pheochromocytoma. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. NY, USA: McGraw-Hill; 2008. p. 2269-75.
  59. Troncone L, Rufini V. MIBG in diagnosis of neuroendocrine tumors. In: Ell PJ, Gambhir SS, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 3rd ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2004. p. 83-95.
  60. 遠藤啓吾. 臨床核医学検査：甲状腺・内分泌系：Ⅲ.副腎. In: 遠藤啓吾, 大竹英則, 大橋康幸, 編. *臨床核医学・PET 検査技術学*. 第1版. 東京: 株式会社 文光堂; 2010. p. 118-23.
  61. 川瀬慈人. 内分泌系: 副腎シンチグラフィ: 副腎髓質シンチグラフィ. In: 日本核医学技術学会, 編. *核医学技術総論*. 第1版. 京都: 山代印刷; 2008. p. 291-2.
  62. 阿部光一郎, 桑原康雄. インビボ検査各論: 内分泌: 副腎髓質シンチグラフィ. In: 佐々木雅之, 桑原康雄, 編. *核医学検査技術学*. 第1版. 東京: 南山堂; 2004. p. 218-20.

63. 道岸隆敏. 検査手技と適応: 内分泌: 副腎髄質シンチグラフィ. In: 久田欣一, 利波紀久, 編. 核医学イメージングハンドブック. 第2版. 東京: エルゼビア・ジャパン; 2003. p. 142-3.
64. 久保敦司. 副腎: 3. 副腎髄質シンチグラフィ. In: 利波紀久, 久保敦司, 編. 最新臨床核医学. 第3版. 東京: 金原出版株式会社; 1999. p. 382-7.
65. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb;3(2):92-102.
66. American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of tumor scintigraphy (with gamma cameras) [monograph on the Internet]. American College of Radiology; 2005 (Amended 2006) [cited 2010 May]; Available from: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines/pediatric/tumor\\_scintigraphy.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/pediatric/tumor_scintigraphy.aspx).
67. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. <sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Dec;30(12):BP132-9.
68. Olivier P, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frokier J, Giammarile F, et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 May;30(5):B45-50.
69. 副腎腫瘍取扱い規約作成委員会. 泌尿器科・病理 副腎腫瘍取扱い規約. 第2版. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 編 東京: 金原出版株式会社; 2005年11月.
70. (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会. 第6回全国核医学診療実態調査報告書. *Radioisotopes.* 2008;57:491-558.
71. (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会. 第5回全国核医学診療実態調査報告書. *Radioisotopes.* 2003;52:389-446.
72. 富士フイルム RI ファーマ株式会社. ミオ MIBG-I123 注射液 [添付文書案].
73. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med.* 1990;17(3-4):127-9.