

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

学会名	日本核医学会、日本小児がん学会	
要望された医薬品	要望番号	II-5、II-7
	成分名 (一般名)	3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>131</sup> I) (3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>131</sup> I))
	販売名	診断用製剤：フェオ MIBG-I131 注射薬 治療用製剤：国内なし。現在製造が確認できる海外治療用製剤は以下 MIBG (I131) Injection (MALLINCKRODT UKLIMITED) MIBG-131-T (CIS bio international) I-RA02 (Izotop、ハンガリー)  FDA、EMA で orphan 薬指定を得ている開発薬： Azedra® (Moleclar Insite 社)(旧 Ultratrace®)
	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 type="checkbox"/> 適応外薬      (分類困難)  海外では、治療用製剤（以下、 <sup>131</sup> I-MIBG と呼称）は診断用製剤（国内製剤：フェオ MIBG-I131 注射薬）を増量したものではなく、別製剤（「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」参照）となっている。そのため適応外とした場合も、製剤化行程の情報（CMC）においても非臨床情報においても、診断用製剤に追加情報が必要と考えられる。  なお、日本核医学会および小児がん学会は共にこれまで <sup>131</sup> I-MIBG 治療用製剤について未承認薬検討要望は行っていない。これは治療対象が希少疾患、小児と薬剤開発そのものが困難であり、企業治験の対象になりにくいという以上に、国内の放射性医薬品内用放射線治療（内照射療法）環境に大きな制約があるためである。 <sup>131</sup> I-MIBG 内照射療法の特異性のため既存の治療施設中、可能なのは数カ所のみであること、さらに、保険診療となっている甲状腺疾患内照射療法で既存治療施設はすでに飽和状況にあるため、既存治療枠を

		減らさずに <sup>131</sup> I-MIBG 内照射療法実施・開発は不能という状況にある。 これらの事柄は、本提出見解の 4 項「実施すべき試験の種類とその方法案」にその詳細を示させていただいた。
要望内容	<p>効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)</p>	<p>甲状腺髄様癌および難治性神経芽腫 (要望されたのは上記 2 疾患であるが、当該放射性医薬品による治療対象は、褐色細胞腫、傍神経節腫 (パラガングリオーマ)、カルチノイドが含まれるため、これらの疾患を含めた悪性神経内分泌腫瘍に対する見解として本意見を作成させていただいた)</p>
	<p>用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)</p>	<p>3.7-11.2 GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。 (挙げられた用量は通常量であり、海外ガイドラインにもあるごとく、全身被ばく線量推定を行い、安全性を確保した上で、投与量を増加させることがある。また、神経芽腫における MIBG 内照射療法の実情とは異なる面があるため、本見解では 3 の(6)項の記載のごとく、要望に挙げられた記載とは若干異なる表現とさせていただいた)</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 難治性神経芽腫が相当します</p>
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等) 金沢大学で医師主導臨床試験を実施中。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) (上記に分類した根拠)</p> <p>神経内分泌腫瘍に含まれる疾患である褐色細胞腫、傍神経節腫、甲状腺髄様癌、カルチノイドなどに対する初期治療は外科切除であるが、局所浸潤、遠隔転移を来している臨床的に悪性の場合には術</p>	

後に行うべき有効な治療法が確立されていないのが現状である。また、初期治療で根治となった場合にも、複数年の経過の中で再発・転移を来すことが多々あり、数年の経過で死に至る潜在的に悪性の疾患群である。比較的多い褐色細胞腫でも平成 21 年度の疫学調査では国内の推定患者数は 2920 例、そのうち悪性は 320 例と少ない。

小児疾患である神経芽腫は 200-250 人/年（小児慢性特定疾患研究事業）の罹患率で約半数は 90%を超える生存が得られ、欧米と治療法に大きな違いもなく治癒可能対象である。約半数は大量化学療法を含む集学的治療にもかかわらず 30-40%程度の長期生存しか得られない「高リスク」例となる。さらに初期治療抵抗性・再発症例は長期生存 5%程度である。これらいわゆる難治性は神経芽腫全体の 4 割をしめ小児固形腫瘍でも最も予後が悪く致死的である。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

前項のごとく、初期治療対応が十分に行うことができなかつた場合や初期治療後に再発・遠隔転移を来した悪性神経内分泌腫瘍に対して十分に有効な治療法が確立されていないのが現状である。悪性褐色細胞腫、傍神経節腫においては、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による内用放射線治療（MIBG 内照射療法）を行うことにより、症状緩和とともに生命予後改善が期待できる報告がある。 $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法は有効治療の一つになり得るもので、現時点でも治療選択できることは、患者に利するところ大であると考える。

神経芽腫については欧米で 1980 年代後半から抵抗・再発例に臨床応用が始まり、抵抗性・再発治療については複数の第 II 相試験を経て、2000 年半ば頃に 3 割以上の奏効が得られる治療として確立した。現在は投与方法の改善、化学療法との併用、初発時治療への組み入れが検討されている。国内では金沢大学で治療実施され、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法後の寛解例が複数経験されている。

いずれも有用性は明らかであるが、国内で使用できる製剤がないことから実施困難な治療となっている。

備考	日本小児がん学会と意見調整の上、神経芽腫も対象として包括的に記載させていただきました。したがって、本提出見解は、日本核医学会と日本小児がん学会の協同見解として取り扱っていただきますようお願い申し上げます。
----	--

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

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (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 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)	MIBG (I131) Injection (MALLINCKRODT UK LIMITED)
		効能・効果	詳細不明
		用法・用量	詳細不明
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	MIBG-131-T (CIS bio international)
		効能・効果	meta-iodobenzylguanidine (MIBG) を取り込む腫瘍 (胎児期の神経冠細胞由来の腫瘍で、褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌) の組織への放射線治療
		用法・用量	具体的な用量記載無し
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	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 <sup>131</sup> I-meta-iodobenzylguanidine ( <sup>131</sup> I-mIBG) therapy
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	手術不能な褐色細胞腫 手術不能な傍神経節腫 (パラガングリオーマ) 手術不能なカルチノイド III期あるいはIV期の神経芽腫 転移性あるいは再発性甲状腺髄様癌
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		1. 通常は3.7-11.2 GBq (100-300 mCi)を投与 する。しばしば間隔を開けて治療を繰り返す。 2. 腫瘍サイズなどの医学的理由や法規制に従 い投与量を変更することがある。また、全身被 ばく線量を参考にして (2 Gyを耐用線量とす る)、大量の投与を行うことがある。さらに、骨 髄幹細胞移植などが可能な状況においては、4 Gy を耐用線量として投与量を増加させることがあ る。	
ガイドライン の根拠論文			
備考		1. 各国の法規に則り、認可された放射線治療 病室を有する施設で行うこと。また、放射性ヨ ウ素の取り扱いに十分慣れた医療従事者と看護	

		師の元に行い、放射線防護装備、廃棄物取り扱い、除染作業、従事者のモニタリングが完備していることが必須である。小児の治療に当たっては、小児科スタッフとのチームで行うこと。 2. 治療目的には高比放射能 (~1.48 GBq/mg) であることが推奨される。
独国	ガイドライ ン名	上記に同じ
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	上記に同じ
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	

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

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) PubMedにおいて臨床における治療関連  $^{131}\text{I}$ -MIBG の文献検索を、検索式を次のように設定して行った。(Therapy/Broad[filter]) AND (MIBG 131 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) この検索において 219 論文が該当した。その中で  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法に関連する英語文献 106 論文のうち、総説論文をのぞき、褐色細胞腫・傍神経節腫関連 19 論文、カルチノイド関連 10 論文、甲状腺髄様癌関連 3 論文、神経芽腫関連 43 論文、神経内分泌腫瘍と包括的に取り扱う 14 論文を得た。無作為比較試験に相当する論文は認められなかった。

医学中央雑誌において、国内文献を MIBG、褐色細胞腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌、神経芽腫をキーワードとして治療に関連する論文を検索した。明らかに同じ症例と考えられるものは除外し、原著論文、症例報告、学会報告、総

説で、褐色細胞腫 66 報告、カルチノイド 1 報告、甲状腺髄様癌 3 報告、神経芽腫 22 報告を認めた。

#### 褐色細胞腫、傍神経節腫に関する論文・製剤に関する論文

1. Comparison of high-specific-activity ultratrace  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG and carrier-added  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG on efficacy, pharmacokinetics, and tissue distribution. Barrett JA, Joyal JL, Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, Kronauge JF, Boyd M, Mairs RJ, Babich JW. *Cancer Biother Radiopharm.* 2010 Jun;25(3):299-308. 高比放射能の製剤の優位性を示している。
2.  $^{131}\text{I}$ -MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C, Aliberti GL, Maccauro M, Seregini E, Orunesu E, Luksch R, Bombardieri E. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Feb;54(1):100-13. 耐用線量内において投与量を増加させることで治療効果が改善する
3. Low-dose iodine- $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. *Am J Clin Oncol.* 2010 Feb;33(1):79-82.
4. Efficacy of using a standard activity of  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. Navalkisoor S, Alhashimi DM, Quigley AM, Caplin ME, Buscombe JR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 May;37(5):904-12.
5. Phase II study of high-dose [ $^{131}\text{I}$ ]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, Damon L, Linker C, Sznawajs A, Shiboski S, Fitzgerald P. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4162-8. 幹細胞移植を組み合わせて大量投与量で行うと治療効果がよい。国内では施設基準の関係で成人例でこのような治療は実施不能であるが、投与量増加の意義を示すものである。
6. Assessment of the efficacy and toxicity of  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine therapy for metastatic neuroendocrine tumours. Nwosu AC, Jones L, Vora J, Poston GJ, Vinjamuri S, Pritchard DM. *Br J Cancer.* 2008 Mar 25;98(6):1053-8. 症状緩和が得られた症例の生命予後改善が示された。22.9%で末梢血減少が見られるが、全例自然回復した。
7.  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Apr;35(4):725-33. 症状緩和、生化学的マーカーの反応が示された。
8. Iodine - $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, Tyler DS, Olson JA Jr. *Surgery.* 2003 Dec;134(6):956-62. 症状緩和、生化学的マーカーの反応を示す例では生命予後改善。
9. Iodine- $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine dosimetry in cancer therapy: risk versus benefit. Tristram M, Alaamer AS, Fleming JS, Lewington VJ, Zivanovic MA. *J Nucl Med.*

- 1996 Jun;37(6):1058-63. 腫瘍平均線量 2.2 mGy/MBqに対し、全身平均線量 0.12 mGy/MBq。通常投与量では安全性に問題にならないことがわかる。
10. Metastatic pheochromocytoma with a long-term response after iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy. Pujol P, Bringer J, Faurous P, Jaffiol C. Eur J Nucl Med. 1995 Apr;22(4):382-4. 複数回の治療でほぼ寛解が得られ長期生存している症例報告。
  11. Preliminary results of [131I]metaiodobenzylguanidine treatment in metastatic malignant pheochromocytoma. Colombo L, Lomuscio G, Vignati A, Dottorini ME. J Nucl Biol Med. 1991 Oct-Dec;35(4):300-4.
  12. Therapy of pheochromocytoma with [131I]metaiodobenzylguanidine. Fischer M. J Nucl Biol Med. 1991 Oct-Dec;35(4):292-4. 症状緩和、腫瘍縮小が示された。
  13. Radionuclide therapy of pheochromocytomas and neuroblastomas using iodine-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG). Brendel AJ, Jeandot R, Guyot M, Lambert B, Drouillard J. Clin Nucl Med. 1989 Jan;14(1):19-21.
  14. Therapeutic effectiveness of iodine-131 MIBG metastases of a nonsecreting paraganglioma. Baulieu JL, Guilloteau D, Baulieu F, Le Floch O, Chambon C, Pourcelot L, Besnard JC. J Nucl Med. 1988 Dec;29(12):2008-13. 複数年にわたって寛解となっている症例報告。
  15. 131-I-meta-iodobenzylguanidine for the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Limone P, Pogliano G, Castellano G, Argirò G, Isaia GC, Favero A, Cottino F, Rizzi G, Molinatti GM. Panminerva Med. 1988 Jul-Sep;30(3):169-72.
  16. Localization and treatment of familial malignant nonfunctional paraganglioma with iodine-131 MIBG: report of two cases. Khafagi F, Egerton-Vernon J, van Doorn T, Foster W, McPhee IB, Allison RW. J Nucl Med. 1987 Apr;28(4):528-31.
  17. Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. Hoefnagel CA, Voûte PA, de Kraker J, Marcuse HR. J Nucl Med. 1987 Mar;28(3):308-14. 21例における治療報告。
  18. Radionuclide therapy of neural crest tumors. Voûte PA, Hoefnagel CA, de Kraker J, Evans AE, Hayes A, Green A. Med Pediatr Oncol. 1987;15(4):192-5. 神経芽腫 18例、褐色細胞腫 2例、カルチノイド 3例、甲状腺髄様癌 1例。
  19. Malignant pheochromocytoma treated by I-131 MIBG. McDougall IR. J Nucl Med. 1984 Feb;25(2):249-51.
  20. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowniak JV, Nakajo M, Mangner TJ, Carey JE, Swanson DP, Copp JE, Satterlee WG, et al. J Nucl Med. 1984 Feb;25(2):197-206. MIBG治療開始初期においてその意義を述べたeditorial
  21. 131-I-meta-iodobenzylguanidine in treatment of malignant pheochromocytomas. Vetter H, Fischer M, Müller-Rensing R, Vetter W, Winterberg B. Lancet. 1983 Jul 9;2(8341):107.

#### 甲状腺髄様癌に関する論文

22. Scintigraphy and treatment of medullary carcinoma of the thyroid with iodine-131 metaiodobenzylguanidine. Clarke SE, Lazarus CR, Edwards S, Murby B, Clarke DG, Roden TM, Fogelman I, Maisey MN. J Nucl Med. 1987 Dec;28(12):1820-5. 加療が症状緩和に繋がった。
23. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131)I-meta-iodobenzylguanidine [(131)I-mIBG]. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, Britton KE, Jenkins PJ, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Jul;55(1):47-60. 37例において116回の治療を行った。82%で病状安定、全例で症状緩和、50%でホルモンコントロールが得られた。2例において副作用でMIBG治療の継続が困難となった。

#### カルチノイドに関する論文

24. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman J, Onaitis MW, Tyler DS, Olson JA Jr. Cancer. 2004 Nov 1;101(9):1987-93. 98例での報告。症状緩和がえられた群で生命予後が改善した。
25. (131)I-MIBG radionuclide therapy is safe and cost-effective in the control of symptoms of the carcinoid syndrome. Pathirana AA, Vinjamuri S, Byrne C, Ghaneh P, Vora J, Poston GJ. Eur J Surg Oncol. 2001 Jun;27(4):404-8. 20例。症状緩和に有効である。一過性の軽微な副作用のみ。
26. Long-term palliation in metastatic carcinoid tumours with various applications of meta-iodobenzylguanidine (MIBG): pharmacological MIBG, 131I-labelled MIBG and the combination. Zuetenhorst H, Taal BG, Boot H, Valdes Olmos R, Hoefnagel C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;11(10):1157-64.
27. Iodine-131-MIBG therapy of a patient with carcinoid liver metastases. Prvulovich EM, Stein RC, Bomanji JB, Ledermann JA, Taylor I, Ell PJ. J Nucl Med. 1998 Oct;39(10):1743-5. 病初期での使用を示唆。
28. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H, Beijnen JH. J Clin Oncol. 1996 Jun;14(6):1829-38. 30例で60%に症状緩和。
29. The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. Hoefnagel CA, den Hartog Jager FC, Taal BG, Abeling NG, Engelsman EE. Eur J Nucl Med. 1987;13(4):187-91.
30. Diagnosis and treatment of a carcinoid tumor using iodine-131 meta-iodobenzylguanidine. Hoefnagel CA, Den Hartog Jager FC, Van Gennip AH, Marcuse HR, Taal BG. Clin Nucl Med. 1986 Mar;11(3):150-2.

神経芽腫に関する論文

31. Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D, Hawkins R, Matthay KK. *Cancer*. 2011 Sep 15;117(18):4286-93. 39例、17.8 mCi/kg (659 MBq/kg)、奏効率 46%。3例に血液悪性腫瘍、骨髄異形性が発生。
32. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen. Mastrangelo S, Rufini V, Ruggiero A, Di Giannatale A, Riccardi R. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul 1;56(7):1032-40. 13例、~16.6mCi/kg、CR3例、著効PR6例、PR4例。
33. Thyroid and hepatic function after high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy for neuroblastoma. Quach A, Ji L, Mishra V, Szniewajs A, Veatch J, Huberty J, Franc B, Sposto R, Groshen S, Wei D, Fitzgerald P, Maris JM, Yanik G, Hawkins RA, Villablanca JG, Matthay KK. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Feb;56(2):191-201. 194例。甲状腺機能低下症の発生は、甲状腺ブロックを行うことにより低く抑えることができる。肝機能異常が76%に発生したが、一過性無症候性の肝酵素上昇であり晩期毒性は生じなかった。
34. Iodine-131--metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. Matthay KK, Quach A, Huberty J, Franc BL, Hawkins RA, Jackson H, Groshen S, Shusterman S, Yanik G, Veatch J, Brophy P, Villablanca JG, Maris JM. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1020-5. 2週間隔の投与で、骨髄線量3.2-8.92 Gyでdose escalationを行った結果、初回36 mCi/kg(1.33 GBq/kg) (2回目は21 mCi/kg, 777 MBq/kg) の投与量が推奨投与量であった。
35. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):551-6. 初期治療としての意義。
36. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC, Veatch J, Goldsby R, Brophy P, Kersun LS, Hawkins RA, Maris JM. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1054-60. 自己造血幹細胞ありの場合18 mCi/kg (666 MBq/kg) (148例)、なしで12 mCi/kg (444 MBq/kg) (12例) で加療。血液毒性33%。非血液毒性は稀。奏効率36%。
37. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in recurrent neuroblastoma. Takahashi H, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Kato I, Takusagawa A, Ogawa C, Ozawa M, Hosoya R, Yokoyama K. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):676-8. 国内症例。寛解が得られたが、3ヶ月後に再発。
38. Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4

- neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, Bongartz R, Berthold F, Schicha H. Nuklearmedizin. 2006;45(4):145-51. 12 mCi/kg (444 MBq/kg)による治療で、event free survivalに明らかな意義はなかった。
39. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, Franc B, Twomey E, Horn B, Reynolds CP, Groshen S, Seeger RC, Maris JM. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):500-6. 腎機能正常で化学療法との併用における耐用投与量は12 mCi/kg。
40. Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST. Cancer Biother Radiopharm. 2005 Apr;20(2):195-9. 12 mCi/kg(444 MBq)で推定全身線量2 Gy。全例で骨髄機能の回復が見られた。予想外の副作用はなかった。
41. Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose 131I-MIBG for refractory neuroblastoma. Howard JP, Maris JM, Kersun LS, Huberty JP, Cheng SC, Hawkins RA, Matthay KK. Pediatr Blood Cancer. 2005 Mar;44(3):232-9.
42. Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. DuBois SG, Messina J, Maris JM, Huberty J, Glidden DV, Veatch J, Charron M, Hawkins R, Matthay KK. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22(12):2452-60. 53例、18 mCi/kg (666 MBq)、自己造血幹細胞移植。ほぼ全例に最低1回の血小板、赤血球が必要であった。生着率は好中球100%、赤血球73%、血小板60%であった。全身線量が生着不良の予測因子であった。
43. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. Garaventa A, et al. Cancer. 2003; 97(5):1332-8. 119例において5例に二次発がんが見られた。骨髄性白血病2例、悪性 schwannoma 1例、angiomatous fibrous histiocytoma 1例、横紋筋肉腫1例。
44. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, Sisson JC, Shulkin BL, Shapiro B, Hubers D, Spalding S, Braun T, Ferrara JL, Hutchinson RJ. J Clin Oncol. 2002 Apr 15;20(8):2142-9.
45. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131)I-MIBG. Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, Hawkins RA, Veatch J, Hasegawa B. J Nucl Med. 2001 Nov;42(11):1713-21. 体重当たりの投与量が全身被ばく線量と骨髄毒性に相関している。
46. Megatherapy combining I(131) metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma. Miano M, Garaventa A,

- Pizzitola MR, Piccolo MS, Dallorso S, Villavecchia GP, Bertolazzi C, Cabria M, De Bernardi B. Bone Marrow Transplant. 2001 Mar;27(6):571-4.
47. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining <sup>131</sup>I-MIBG and multiple drug chemotherapy. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, Pession A, Prete A, Rufini V, Troncone L, Mastrangelo R. Br J Cancer. 2001 Feb;84(4):460-4.
48. Neuroblastoma maturation by [(131)I] metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma. Ben Arush MW, Ben Itzhak O, Yossilevski G, El Hasid R, Postovsky S, Israel O. Med Pediatr Oncol. 1999 Oct;33(4):418-9.
49. Treatment of malignant pheochromocytomas with <sup>131</sup>I metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, Urba S, Zempel S, Spaulding S. Am J Clin Oncol. 1999 Aug;22(4):364-70.
50. Optimal use of the <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine and cisplatin combination in advanced neuroblastoma. Mastrangelo R, Tornesello A, Lasorella A, Iavarone A, Mastrangelo S, Riccardi R, Diociaiuti L, Rufini V, Pession A, Troncone L. J Neurooncol. 1997 Jan;31(1-2):153-8.
51. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, Flower MA, Meller S, Kemshead JT, Ackery D. J Clin Oncol. 1992 Dec;10(12):1889-96. 全身線量 1.0 Gy, 2.0 Gy, 2.5 Gyの増量観察。骨髓毒性が主たるものであり、2.5 Gyでは80%で3-4度の血小板減少。
52. <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine treatment in patients with refractory advanced neuroblastoma. Hutchinson RJ, Sisson JC, Shapiro B, Miser JS, Normole D, Shulkin BL, Francis IR, Zasadny K, Carey JE, Johnson JW, et al. Am J Clin Oncol. 1992 Jun;15(3):226-32.
53. Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. Garaventa A, Guerra P, Arrighini A, Bertolazzi L, Bestagno M, De Bernardi B, Lanino E, Villavecchia GP, Claudiani F. Cancer. 1991 Feb 15;67(4):922-8.
54. Results of treatment with <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) in patients with neuroblastoma. Future prospects of zeto therapy. Voûte PA, Hoefnagel CA, de Kraker J, Valdes Olmos R, Bakker DJ, van de Kleij AJ. Prog Clin Biol Res. 1991;366:439-45.
55. The therapeutic use of I-131 meta-iodobenzylguanidine (mIBG) in neuroblastoma: a phase II study in 12 patients. Hartmann O, Lumbroso JD, Lemerle M, Schlumberger M, Ricard M, Aubert B, Coornaert S, Merlin L, Parmentier C. Prog Clin Biol Res. 1988;271:655-67.
56. Diagnosis and treatment of neuroblastoma using metaiodobenzylguanidine. Edeling CJ, Frederiksen PB, Kamper J, Jeppesen P. Clin Nucl Med. 1987 Aug;12(8):632-7.
57. <sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma in childhood. One year of therapeutic experience. Schwabe D, Sahn S, Gerein V, Happ J, Kropp-von Rabenau H,

Maul F, Baum RP, Manegold K, Nitz C, Hör G, et al. Eur J Pediatr. 1987 May;146(3):246-50.

58. Therapeutic use of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in neuroblastoma: a phase II study in nine patients. Hartmann O, Lumbroso J, Lemerle J, Schlumberger M, Ricard M, Aubert B, Coonaert S, Merline L, Olive D, De Lumley L, et al. Med Pediatr Oncol. 1987;15(4):205-11.
59. Treatment of neuroblastoma with <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine: experience of the Münster/Kassel Group. Fischer M, Wehinger H, Kraus C, Ritter J, Schröter W. Med Pediatr Oncol. 1987;15(4):196-8.

## 国内施設からの文献

### 褐色細胞腫に関する論文

1. <sup>131</sup>I を用いた内照射療法の現状と今後 悪性褐色細胞腫の内照射療法 現状から今後の発展性. 吉永恵一郎、他. 臨床放射線 2011;56: 827-834.
2. 悪性褐色細胞腫 I-<sup>131</sup> MIBG 治療の効果判定 FDG-PET/CT と血中カテコールアミンの有用性の比較. 樋口徹也、他. 核医学 2010 ; 47:432.
3. 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫における一定間隔・繰り返し <sup>131</sup>I MIBG 内照射療法の治療効果および安全性. 吉永恵一郎、他. 核医学 2010;47:371.
4. 悪性褐色細胞腫の内照射療法 現状から今後の発展性. 吉永恵一郎. 核医学 2010;47:317.
5. 転移性甲状腺髄葉癌および再発悪性褐色細胞腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射の有用性. 鯉淵幸生、他. 日本外科学会雑誌 2010;111 巻臨増 2:242.
6. <sup>131</sup>I-MIBG による内照射療法が奏効した悪性褐色細胞腫の一例. 儀保順子、他. 群馬県核医学研究会会誌 2009 ; 24:14-16.
7. 尿路性器癌に対する放射線療法 悪性褐色細胞腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法 現状と将来展望. 織内昇. Urology View 2009;7:81-85.
8. MIBG 治療 1 週間後の血中カテコールアミン測定による悪性褐色細胞腫の治療効果予測に関する評価. 樋口徹也、他. 核医学 2009;4:245.
9. 大容量 I-<sup>131</sup> MIBG による悪性褐色細胞腫治療の試み. 萱野大樹、他. 日本内分泌学会雑誌 2009;85 Suppl:149-151.
10. 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の治療効果と副作用. 若林大志、他. 核医学 2009;46:155.
11. MIBG 内照射療法を施行した悪性褐色細胞腫の一例. 打田由里、他. 日本内分泌学会雑誌 2008 ; 84:894.
12. 大容量 I-<sup>131</sup> MIBG による悪性褐色細胞腫治療の試み. 萱野大樹、他. 日本内分泌学会雑誌 2008;84:829.
13. 副腎腫瘍の診断と治療の最近の動向 <sup>131</sup>I-MIBG による悪性褐色細胞腫の内照射療法. 絹谷清剛、他. カレントセラピー2009;2:271-276.
14. 笑顔の見られる核医学 アイソトープ治療 悪性褐色細胞腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 治療

- 実際に行われていることを知っていますか？ 織内昇. 臨床放射線 2008;5:1808-1812.
15. 笑顔の見られる核医学 アイソトープ治療 131I-MIBG 内照射療法. 吉永恵一郎、他. 臨床放射線 2008;53:1801-1807.
  16. 副腎腫瘍 Update 褐色細胞腫 悪性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG 内照射療法. 絹谷清剛、他. Urology View 2008; 6:96-100.
  17. 大容量 I-131 MIBG による悪性褐色細胞腫治療の試み. 萱野大樹、他. 核医学 2008;45:S217.
  18. 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する 131I MIBG 内照射療法の治療効果. 吉永恵一郎、他. 核医学 2008; 45: S217.
  19. 褐色細胞腫 最近の話題 悪性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG 内照射療法. 絹谷清剛、他. 内分泌外科 2008; 25:183-190.
  20. 褐色細胞腫の診断と治療の展開 悪性神経内分泌腫瘍の 131I-MIBG 内用療法. 絹谷清剛. 日本内分泌学会雑誌 2008;84:155.
  21. 悪性褐色細胞腫の診断と治療 現状と今後の課題】 131I-MIBG 内用療法の現状 金沢大学における経験. 絹谷清剛. ホルモンと臨床 2007;5:1095-1103
  22. ここまで進んだ RI 内用療法 131I-MIBG による悪性神経内分泌腫瘍の内用療法. 絹谷清剛、他. 臨床放射線 2007;52:855-862.
  23. 131I-MIBG 内照射治療により腫瘍抑制が得られた悪性褐色細胞腫の 1 例. 田中督司、他. 日本内分泌学会雑誌 2007 ; 83:163.
  24. 北海道大学病院での 131I-MIBG による内用療法の実際とガイドライン. 森田浩一、他. 核医学 2007;44:56.
  25. 副腎 悪性褐色細胞腫に対する I-131-MIBG 治療. 織内昇. 日本内分泌学会雑誌 2006;82:642.
  26. 悪性褐色細胞腫の I-131 MIBG 治療中に FDG-PET で見られる褐色脂肪組織への集積とノルアドレナリン刺激との関係. 樋口徹也、他. 日本癌学会総会記事 2005;64:398.
  27. 悪性褐色細胞腫に対する I-131 MIBG 内用療法の安全性と副作用. 横山邦彦、他. 核医学 2004;41:352.
  28. 悪性褐色細胞腫に対する I-131 MIBG 内用療法の治療効果. 横山邦彦、他. 核医学 2004;41:352.
  29. 悪性褐色細胞腫の I-131 MIBG 治療効果判定において見られる褐色脂肪組織への FDG 集積に関しての検討. 樋口徹也、他. 核医学 2004;4:345.
  30. アイソトープ治療の将来を語る 131I-MIBG 治療. 絹谷清剛、他. 核医学 2004;41:268.
  31. 悪性褐色細胞腫の I-131 MIBG 治療中に見られる褐色脂肪組織の FDG 集積とカテコールアミンとの関係. 樋口徹也、他. 日本医学放射線学会学術集会抄録集 2005;64:S304
  32. I-131 MIBG による核医学治療を行った悪性褐色細胞腫の 1 例. 栗田さち子、他. 群馬県核医学研究会会誌 2004;19:19-20.
  33. 131I-MIBG 治療症例における MIBG scan と FDG-PET の比較検討. 加藤誠一、他. 核医学 2004;41:433.

34. 内分泌 興味ある症例 副腎 化学療法が無効で,内照射治療により腫瘍抑制が得られた悪性褐色細胞腫の1例. 田口晴子、他. ホルモンと臨床 2004;52 巻夏季増刊:123-127.
35. 131I-MIBG による核医学治療を行った悪性褐色細胞腫の1例. 栗田さち子、他. 核医学 2004;41:182.
36. 小核試験を用いた I-131 MIBG 治療の放射線障害に関する検討. 渡辺直人、他. 日本医学放射線学会雑誌 2004;64:S208.
37. RI 内用療法 現状と将来 悪性褐色細胞腫の 131I-MIBG 治療. 塚本江利子, 玉木長良. 臨床放射線 2003;48:1173-1180.
38. 7.4GBq 131I-MIBG 内部照射治療の安全性. 矢葺貴文、他. 核医学 2003;40:251.
39. 悪性褐色細胞腫肝転移症例に対する 131I-MIBG 内照射療法. 樋口隆弘、他. 核医学 2002; 39:571.
40. 褐色細胞腫における I-131 MIBG 内照射療法の経験. 樋口隆弘、他, 日本医学放射線学会雑誌 2002;62:S321.
41. 21世紀の核医学 優しい先進医療をめざして 131I-MIBG 治療の現状と課題. 塚本江利子、他. 映像情報 Medical2001;3:1076-1080.
42. 内分泌外科におけるアイソトープ診断と治療の進歩 悪性褐色細胞腫に対する I-131 MIBG 治療. 日下部きよ子. 内分泌外科 2000;1:159-164.
43. 転移性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG 内照射療法. 阪原晴海, 他. 日本癌治療学会誌 1997; 32:480.
44. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫に対する内部照射療法. 堀安裕子, 他. 核医学 1996;33:1470.
45. 131I-MIBG 治療・超大量化学療法・末梢血幹細胞移植で寛解を続けている副腎原発の小児悪性褐色細胞腫と思われる1例. 宮田雄祐(大阪市立大学 小児科), 他. 小児がん 1996;33:428.
46. Radiomucclide therapy of malignant pheochromocytoma with 131I-MIBG. Nakabeppu Y, Nakajo M. Ann Nucl Med 1994;8:259-268
47. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療効果 長期経過観察の結果. 日下部きよ子, 他. 核医学 1994;3:1495-1502
48. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療回数と腫瘍の吸収線量との関係. 中別府良昭, 他. 日本医学放射線学会雑誌 1995;55:S102
49. 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-MIBG) 放射線療法と CVD(cyclophosphamide, vincristine, dacarubazine) 化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例. 浮村理, 他. 日本泌尿器科学会雑誌 1994;8:811-814.
50. 副腎疾患 診断と治療法の進歩 褐色細胞腫の 131I-MIBG による診断と治療. 啓吾, 井上登美夫. Medicina1994;2:411-414.
51. 131I-MIBG による褐色細胞腫の診断と治療. 遠藤啓吾, 他. 映像情報 Medical1994; 24:1273-1278.
52. 内分泌疾患の画像診断(4) 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)による褐色細胞腫の診断, 治療. 遠藤啓吾. 日本内分泌学会雑誌;6:246.

53. Sipple 症候群の 1 例 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療例. 岩岡大輔, 他. 日本内分泌学会雑誌 1990;66:368.
54. 131I-MIBG による褐色細胞腫の診断と治療. 日下部きよ子, 他. ホルモンと臨床 1991;39:913-919.
55. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫, 神経芽細胞腫の治療経験. 阪原晴海, 他. 日本医学放射線学会雑誌 1992;52 巻臨増:S148.
56. Sipple 症候群の悪性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG の治療効果. 近藤英明, 他. 日本内分泌学会雑誌 1991;67:997.
57. 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) と  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine (MPT) による悪性褐色細胞腫の治療例 (英語). NakagamiYuriko, 他. Japanese Journal of Medicine 1990;29:329-333.
58. 悪性褐色細胞腫に対する I-131Metaiodobenzylguanidine (MIBG) の治療経験. 岩下慎二, 他. 日本医学放射線学会雑誌 1991;51:463.
59. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療経験. 藤本良太, 他. 日本医学放射線学会雑誌 1990; 50:472.
60. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療 4 例. 中野敬子, 他. 核医学 1990;27:961
61. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫の治療経験. 遠藤啓吾, 他. 核医学 1990;27:962
62. 内分泌疾患と核医学 131I-MIBG による褐色細胞腫の診断と治療. 日下部きよ子. 核医学 1990;27:941.
63. I-131Metaiodobenzylguanidine (MIBG) によるアイソトープ治療が著効を示した悪性褐色細胞腫の 1 例. 岡沢秀彦, 他. 日本医学放射線学会雑誌 1990;50:286-249.
64. 131I-MIBG による RI 治療が著効した悪性褐色細胞腫の一症例. 岡沢秀彦, 他. 核医学 1989;26:1241.
65. 131I-MIBG による Malignant pheochromocytoma の治療 3 例. 中野敬子, 他. 核医学 199;26:1009.
66. 悪性褐色細胞腫に対する 131I-MIBG と  $\alpha$ -メチルチロシン併用療法. 中神百合子, 他. 代謝 1989;26:81-86

#### カルチノイドに関する論文

1. 直腸カルチノイド肝転移に対して I-131 MIBG リザーバー動注を施行した 1 例. 田邊博昭, 他. 核医学 2009;46:244-245.

#### 甲状腺髄様癌に関する論文

1. I-131 MIBG 治療を行っている遺伝性甲状腺髄様癌の多発骨転移例. 栗原照昌, 他. 日本内分泌外科学会総会プログラム・抄録集 2007;19 回:62.
2. 甲状腺髄様癌肝転移に対する I-131 MIBG 治療の経験. 塚本江利子, 他. 核医学 2000;37:514
3. 甲状腺髄様癌肝転移に対する 131I-MIBG 治療の経験. 塚本江利子, 他. 核医学 1999;36:1037

#### 神経芽腫に関する論文

1. 131I を用いた内照射療法の現状と今後 神経芽腫の 131I-MIBG 内照射療法の国内現状. 絹谷清剛、他. 臨床放射線 2011;5:835-845.
2. 神経芽腫に対する 131I-MIBG 内用療法. 滝淳一, 他. Pharma Medica 2011;29:67-71.
3. I-131MIBG 内照射併用自家末梢血幹細胞移植を計画的に施行した N-myc 増幅 Stage 4 の 1 歳神経芽腫初発例 幼少児への内照射療法の経験. 荒木来太, 他. 日本小児科学会雑誌 2010;114:1975
4. 小児腫瘍性疾患における核医学診断のポイントと内照射療法 神経芽腫における放射性ヨード標識 MIBG シンチグラフィを中心に. 内山眞幸. 小児がん 2010;47:411-418
5. 神経芽腫の 131I-MIBG 内用療法. 絹谷清剛. 核医学 2010;47:318
6. 大量 131I-MIBG 療法後自家末梢血幹細胞移植を施行した神経芽腫の 1 例. 武之内史子、他. 小児がん 2009;46:371.
7. 再発または進行性神経芽細胞腫に対する 131I MIBG 内照射療法の中間報告. 若林大志, 他. 核医学;46:245.
8. 神経芽細胞腫に対して 131I-MIBG 内照射療法を行った 7 症例. 米山達也, 他. 核医学 2009;46:155
9. 神経芽腫の 131I-MIBG 内照射療法と必要な画像診断情報. 絹谷清剛, 他. 臨床画像 2009;25:622-631.
10. 131I-MIBG 療法を施行したマスキリング発見再発神経芽腫の一例. 許洋子, 他. 小児がん 2008;45:292-296
11. 小児 131I-MIBG 治療を受ける患児への看護の実際. 横井香織, 他. 核医学;44:324.
12. 131I-MIBG 療法を用いたミニ移植を行った神経芽腫の 1 例. 高橋宏佳, 他. 日本小児科学会雑誌 2007;111:610
13. I-131 MIBG (Metaiodobenzylguanidine) 内用療法併用大量化学療法を施行した再発進行神経芽腫の 1 例. 小川淳, 他. 日本小児血液学会雑誌 2006;20:377
14. 131I-MIBG 療法を 2 回施行し, 良好な QOL を得られた再発神経芽腫の 1 例. 神谷尚宏, 他. 日本小児血液学会雑誌 2005;19:331.
15. 神経芽腫に対する同種ミニ移植を併用した MIBG 治療の経験. 青山千晶, 他. 小児がん 2005;42:126
16. 重粒子線照射・MIBG 療法を行った難治性神経芽腫の一例. 照井エレナ, 他. 小児がん 2003;40:484.
17. 神経芽細胞腫における 131I-MIBG 治療. 樋口隆弘, 他. 核医学 2003;40:108
18. 131I-MIBG が有用であった新生児 Neuroblastoma の 1 例. 大道雅英, 他. 核医学 1998;35:964.
19. 131I-MIBG による悪性褐色細胞腫, 神経芽細胞腫の治療経験. 阪原晴海, 他. 日本医学放射線学会雑誌 1992;52 巻臨増:S148
20. 自家骨髄移植, 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 療法, Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) 療法による集学的治療を試みた進行神経芽腫 IVA 期の一女兒例. 花田基, 他. 小児が

ん 1991;28:205-207

21. 131I-MIBG 療法を試みた神経芽細胞腫の 2 例. 種田寛, 他. 日本小児科学会雑誌 1991;95:347
22. 131I-MIBG 大量投与の奏効した神経芽細胞腫の一例. 野村新之(三重大学 小児科), 他. 核医学 1990;27:1351.

<海外における臨床試験等>

Clinical Trials.gov (米国 NIH)で検索

1. 131-I-MIBG Therapy for Refractory Neuroblastoma and Metastatic Pheochromocytoma (CHP-830) Children's Hospital of Philadelphia NCT01163383
2. A Phase II Study of 131I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) for Treatment of Metastatic or Unresectable Pheochromocytoma and Related Tumors University of California, San Francisco NCT01413503
3. High-Dose 131I-MIBG Therapy Combined With Vincristine and Five Days of Irinotecan for Resistant/Relapsed Neuroblastoma University of California, San Francisco NCT01313936
4. 131I-Labeled MIBG for Refractory Neuroblastoma: A Compassionate Use Protocol University of California, San Francisco NCT01370330
5. High Dose I-131 Metaiodobenzylguanidine(MIBG) for Metastatic Neuroendocrine Tumors M.D. Anderson Cancer Center NCT00037869
6. N2007-03: Vorinostat and 131-I MIBG in Treating Patients With Resistant or Relapsed Neuroblastoma New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium NCT01019850
7. N2007-03: Vorinostat and 131-I MIBG in Treating Patients With Resistant or Relapsed Neuroblastoma New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium NCT01019850
8. Compassionate Use of 131I-MIBG for Patients With Malignant Pheochromocytoma University of California, San Francisco NCT01377532
9. A Study Evaluating Ultratrace Iobenguane I 131(MIBG) in Patients With Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc. NCT00874614
10. Induction Therapy Including 131I-MIBG and Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma Undergoing Stem Cell Transplant, Radiation Therapy, and Maintenance Therapy With Isotretinoin Children's Oncology Group NCT01175356
11. Phase 1-2 Study of Iobenguane (MIBG) I 131 in Patients With Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc. NCT00458952
12. 131I-MIBG With Myeloablative Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for the Treatment of High-risk Neuroblastoma Tehran University of Medical Sciences NCT00798148
13. CHP677: I-Metaiodobenzylguanidine (I-MIBG) Therapy for Refractory Neuroblastoma: a Phase II Study National Center for Research Resources (NCRR) NCT00013806
14. 131 I-MIBG in Treating Patients With Refractory or Relapsed Neuroblastoma University of California, San Francisco NCT00293319
15. N2001-02: I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) With Intensive Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue for High-Risk Neuroblastoma Children's Hospital Los

- Angeles NCT00253435
16. Efficacy and Safety of Ultratrace™ Iobenguane I 131 in Neuroblastoma Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc. NCT00992173
  17. 131MIBG to Treat Malignant Pheochromocytoma Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) NCT00028106
  18. Combination Targeted Radiotherapy in Neuroendocrine Tumors University of Iowa NCT01099228
  19. N2007-01: Ultratrace™ Iobenguane I 131 in Patients With Relapsed/Refractory High-Risk Neuroblastoma New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium NCT00659984
  20. High-Dose Iodine I 131 Metaiodobenzylguanidine, Topotecan, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Relapsed Stage 4 Neuroblastoma or Primary Resistant High-Risk Neuroblastoma Children's Cancer and Leukaemia Group NCT00389766
  21. Iodine I 131 Metaiodobenzylguanidine in Treating Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Neuroblastoma or Malignant Pheochromocytoma or Paraganglioma Memorial Sloan-Kettering Cancer Center NCT00107289
  22. ULTRATRACE Iobenguane I 131 in Patients With Malignant Pheochromocytoma, Paraganglioma, or Metastatic Carcinoid Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc. NCT00339131
  23. N2000-01: Double Infusion of Iodine I 131 Metaiodobenzylguanidine Followed by Autologous Stem Cell Transplantation Children's Hospital Los Angeles NCT00083135
  24. N2004-06: Irinotecan and Vincristine With 131I-MIBG Therapy for Resistant/Relapsed High-Risk Neuroblastoma Children's Hospital Los Angeles NCT00509353
  25. N99-01: Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Neuroblastoma New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium NCT00005978
  26. Iodobenzylguanidine Meta-I131 and Topotecan in Treating Young Patients With Refractory or Relapsed Metastatic Neuroblastoma Centre Oscar Lambret NCT00960739
  27. Combination Chemotherapy Followed by Stem Cell Transplant and Isotretinoin in Treating Young Patients With High-Risk Neuroblastoma Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie - Germany NCT00526318
  28. Observation, Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and/or Autologous Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Neuroblastoma Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie - Germany NCT00410631

<日本における臨床試験等>

1. 悪性神経内分泌腫瘍に対する I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた内照射療法 金沢大学 UMIN000002529
2. 化学療法抵抗性神経芽腫に対する I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた内照射療法 金沢大学 UMIN000002530
3. 北海道大学病院核医学診療科ホームページ 悪性褐色細胞腫、甲状腺髄様癌等に対する I-131 MIBG 治療年間約 3 例行っています。
4. 群馬大学医学部附属病院核医学科ホームページ 放射性医薬品を用いて、甲状腺疾患(バセドウ病、甲状腺がん)、褐色細胞腫などのアイソトープ治

療も行っています。

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

1) PubMed において臨床における治療関連の本薬剤の文献検索を、検索式を (Therapy/Broad[filter]) AND (MIBG 131 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])) として行い、合計 18 編の総説を確認した。メタアナリシスを行った論文はなかった。

1. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Aug;54(4):411-28.
2. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. Grünwald F, Ezziddin S. Semin Nucl Med. 2010 Mar;40(2):153-63.
3. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine treatment of neuroendocrine tumors in adults. Postema EJ, McEwan AJ. Cancer Biother Radiopharm. 2009 Oct;24(5):519-25.
4. The role of 131I-MIBG in high-risk neuroblastoma treatment. Lessig MK. J Pediatr Oncol Nurs. 2009 Jul-Aug;26(4):208-16.
5. Treatment of malignant pheochromocytoma. Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Horm Metab Res. 2009 Sep;41(9):687-96.
6. MIBG for diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma: is there still a role? Castellani MR, Seregini E, Maccauro M, Chiesa C, Aliberti G, Orunesu E, Bombardieri E. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Dec;52(4):430-40.
7. Detection and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas: current standing of MIBG scintigraphy and future role of PET imaging. Havekes B, Lai EW, Corssmit EP, Romijn JA, Timmers HJ, Pacak K. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Dec;52(4):419-29.
8. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for imaging and therapy of neuroblastoma. Taggart D, Dubois S, Matthay KK. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Dec;52(4):403-18. Review.
9. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. Rufini V, Shulkin B. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Dec;52(4):341-50.
10. Optimizing MIBG therapy of neuroendocrine tumors: preclinical evidence of dose maximization and synergy. Mairs RJ, Boyd M. Nucl Med Biol. 2008 Aug;35 Suppl 1:S9-20.
11. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. DuBois SG, Matthay KK. Nucl Med Biol. 2008 Aug;35 Suppl 1:S35-48.
12. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. Endocr Relat Cancer. 2007 Sep;14(3):569-85.
13. Recent developments in the therapy of pheochromocytoma. Chew SL. Expert Opin Investig Drugs. 2004 Dec;13(12):1579-83.
14. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours. Lewington VJ. Endocr Relat Cancer. 2003 Dec;10(4):497-501.
15. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. Sisson JC. Ann NY Acad Sci. 2002 Sep;970:54-60.

16. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. J Endocrinol Invest. 1997 Dec;20(11):648-58.
17. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Eur J Nucl Med. 1994 Jun;21(6):545-59.
18. Critical observations on neuroblastoma treatment with 131-I-metaiodobenzylguanidine at diagnosis. Mastrangelo R, Lasorella A, Iavarone A, Rufini V, Troncone L, Danza F, Riccardi R. Med Pediatr Oncol. 1993;21(6):411-5.

### (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. Cornlius A. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment MIBG Therapy. Williams Textbook of Endocrinology 445-457
3. Neuroblastoma treatment, National Cancer Institute at National Institutes of Health, USA  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional/page8>. <sup>131</sup>I-MIBGは思春期、年長児の再発あるいは治療抵抗性神経芽腫に対して、非常に有効性の高いサルベージ療法であり、試みるべき治療である、との記載。
4. Neuroblastoma. Cancer Research UK.  
<http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-questions/neuroblastoma#target> 進行性あるいは早期の初期治療で再発した患児で用いる治療である、との記載。

#### <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
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. <sup>131</sup>I-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.  
 これら2編は、国内の褐色細胞腫診療に関わる内科医・外科医・泌尿器科医・放射線科医・核医学科医・病理医・遺伝子診断医・疫学医などにより、複数年にわたる横断的な検討・議論の上にまとめられたものであり、現状における本疾患の国内コンセンサスに相当するものであると考える。
3. 核医学検査技術学 (第2版、2008年) 第6章核医学治療 6. <sup>131</sup>I-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) EANM procedure guidelines for  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ -mIBG) therapy (2008) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Feb;15(35):1039-1047

欧州諸国で用いられているガイドラインである。

##### <日本におけるガイドライン等>

1) 神経内分泌腫瘍に対する  $^{131}\text{I}$ -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  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法ガイドライン作成委員会

国内施設における MIBG 内照射療法はおおむねこのガイドラインに沿って実施されている。

#### (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) 1980年代後半から本邦でも治療報告が散見された。製剤供給の問題や、未承認放射性医薬品の取り扱いに関わる法整備の問題などにより、一旦中断されていた。1990年代後半に再開され、以後国内数施設で継続して行われている。現在用いられている  $^{131}\text{I}$ -MIBG は、欧州諸国で認可済み製剤である I-RA02 (Izotop) である。いずれの施設でも院内臨床試験として治療は実施されており、製剤は個人輸入による。

2) 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会 I-131 MIBG 内照射療法検討委員会では、2000年1月1日から2008年12月31日までに国内3施設で行われた MIBG 内照射療法の実態調査を行った (国内における悪性神経内分泌腫瘍に対する  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内用療法の実態: I-131 MIBG 内照射療法検討委員会報告. 核医学 2010;47:S217; 神経芽腫の  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内用療法. 核医学 2010;47:S164)。この期間にのべ 115 回の MIBG 内照射療法が施行された。疾患内訳は、褐色細胞腫 66 回、傍神経節腫 22 回、カルチノイド 3 回、甲状腺髄様癌 0 回、神経芽腫 24 回である。その後継続的に実施されているため、本見解準備中の現在までにのべ 200 回近い治療が実施されていると予測される。

3) 治療に伴う副作用は、褐色細胞腫の 3 例で収縮期血圧が 200 前後の一過性の昇圧発作が生じたが、 $\alpha$  ブロッカーなどの降圧剤で対応可能であった。血管迷走神経反射 4 例、発熱 3 例、消化器症状 35 例、骨髄抑制 15 例、ドライマウス 1 例が観察されたものの、いずれも軽微であった。甲状腺機能低下症が 2 例で認められた。治療前に椎体転移腫瘍が脊柱管内に進入しており、脊髄圧迫による神経症状があった 1 例において、MIBG 内照射療法時に症状が悪化したが、経過の中で治療前の状態に回復した。神経芽腫の骨髄抑制に関しては、MIBG 内照射療法後に末梢血幹細胞移植などの骨髄レスキューが組み込まれている場

合には、骨髄破壊的投与量で MIBG 内照射療法が行われるため判定に加えていないが、移植細胞は全例で生着している。

4) 褐色細胞腫、傍神経節腫、カルチノイド症例における抗腫瘍効果を、固形癌における治療効果判定基準である RECIST 基準で判定した場合、褐色細胞腫・傍神経節腫 65 例において PR1 例、SD54 例、PD10 例、カルチノイド 3 例においては SD2 例、PD1 例であった。

5) 褐色細胞腫・傍神経節腫、カルチノイド症例における単回治療による抗腫瘍効果は強いものであるとは言えないものの、複数回投与により抗腫瘍効果が顕在化する例が経験される。複数回投与による治療意義の検証は今後の課題である。

6) 神経芽腫では、骨髄浸潤など固形腫瘍として評価不可能な病巣が存在するため RECIST での評価をせず、腫瘍マーカー、種々画像診断で総合的に判断したところ、2010 年 10 月までに実施された 28 例（のべ 34 回）の治療のうち、その時点で評価可能であった例において、骨髄レスキューが組み込まれていない投与量（平均 5.8 mCi/kg、215 MBq/kg）では 14 例中 4 例に CR（3 例はその後再発）が得られ、骨髄レスキューを組み合わせた MIBG 大量投与 11 例（平均 15.4 mCi/kg、570 MBq/kg）では CR4 例（1 例は再発）、PR3 例、PD2 例、不詳 2 例であった。この結果は、種々の化学療法が無効になった症例におけるものであることを考えると、MIBG 内照射療法が、治療選択肢の一つとして考慮するに値することを示唆するものであると考える。

7) 甲状腺髄様癌に対しては、上記期間後に少数例施行されている。安全性に関しては、上記 3) 項と同様に軽微なもののみであった。

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

1) 褐色細胞腫、傍神経節腫、甲状腺髄様癌、カルチノイド、神経芽腫を含む悪性神経内分泌腫瘍

（甲状腺髄様癌および神経芽腫に関して要望が提出され、関連学会として日本核医学会が指定されたが、<sup>131</sup>I-MIBG はこれらの疾患を含む悪性神経内分泌腫瘍が対象の治療薬であるため、包括的に考慮いただきたい）

##### <要望用法・用量について>

1) 3.7-11.2 GBq の範囲で使用することで要望が提出されている。これは、成人例における標準的な投与量である。海外ガイドライン(資料添付)にあるごとく、全身被ばく線量計算を行い、耐用線量である 2 Gy を超えないような投与量を設定することが、対象患者の医学的状況から求められることがある(Q J Nucl Med 2010;54:100)。したがって、各治療施設基準における使用上限量を遵守し、かつ全身被ばく線量が 2 Gy を超えない投与量が可能となる規定を設けるのが妥当であると考えられる。

2) 神経芽腫においては、主として米国で実施された用量探索試験と引き続く第 II 相試験により 10-12mCi/kg (370-444MBq/kg) として 1 回投与量がほぼ確立している。また神経芽腫では ASCR が可能であることが少なくなく、ASCR 併用では 15-18 mCi/kg (555-666 MBq/kg) とされる (J Clin Oncol 2007;25:1054)。このため神経芽腫対象の場合は、各治療施設基準における使用上限量を遵守し、かつ、555-666 MBq/kg を投与量上限と規定するのが、用量設定として妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧州諸国では、有効な治療法がない悪性神経内分泌腫瘍に対して、患者予後改善を期待し (Brit J Cancer 2008;98:1053)、認可薬である  $^{131}\text{I}$ -MIBG を用いた内照射療法を行っているなかで、我が国においても個人輸入製剤による治療によって (5) 項に記載したごとく、患者利益に繋がっていると考えられ、実臨床において本治療のニーズは年々高まるばかりである。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

今回要望された  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療薬に関する方法案を考えるにあたっては、内用放射線療法 (内照射療法) の国内現状、当該治療実施の際に求められる配慮などについての認識が不可欠であるため、まずそれを簡単にお示ししたい。次に、承認されている診断薬であるフェオ MIBG-I 131 注射液と治療用  $^{131}\text{I}$ -MIBG との相違を述べ、それらを踏まえた上で、方法案に関する見解を申し述べたい。

##### 1) 内用放射線療法 (内照射療法) とは

$^{131}\text{I}$ -MIBG の標識アイソトープである放射性ヨウ素  $^{131}\text{I}$  は高率に高エネルギーガンマ線を放出する。また、投与された相当量が尿、唾液、汗などの体液中に排泄される特徴を有している。そのため、大量の放射能投与を必要とする内照射療法においては、いわゆる放射線治療病室における患者隔離が医療法上必須である。厚生労働省医薬安全局安全対策課長通知「放射性医薬品を投与された患者の退出について」平成10年6月30日 (医薬安第70号) および「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針の一部改正 (平成22年11月8日医政指発第1108第2号) において、放射性医薬品の投与を受けた患者の放射線治療病室からの退出基準が定められている (添付資料)。それによると、 $^{131}\text{I}$  では、(1) 投与量又は体内残存放射エネルギーが 500 MBq を超えない場合、(2) 患者の体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率が  $30 \mu\text{Sv/h}$  を超えない場合に退出可能と規定されている。この指針に則り、MIBG内照射療法においては、放射線治療病室における患者隔離が平均的に5日間前後必要である。

施設面のことを付記すると、放射線治療病室は一般病床とは異なり、空床期間なしで運用することは事実上不可能である。たとえば、病室の汚染が発生した場合には除染を行うのであるが、場合によってはクーリングダウン期間を設

定する必要が生じる事があり得る。また、治療病室から排出された排水は放射能汚染が必須であるため、一定期間保管して減衰を待った上で廃棄することが関連法規で定められている。しかし、排水施設の容量は無尽蔵ではないため、施設の使用許可数量で定められた放射能量上限以外に、排水施設上限による施設使用の一時停止も発生し得る。放射線治療病室の運営コストを考える際には、これらの医療者側の努力のみでは十分に克服できない面が存在することも合わせて考慮する必要がある。

治療患者・家族・介護者に対しては、治療室の適正使用による放射能汚染防止と、放射能汚染物に対する配慮、退院後の家族・公衆に対する配慮などの指導を行うが、数年前に行われた全国治療実施機関へのアンケートでは、これらに平均5時間におよぶ時間が使われていることが明らかにされている。さらに、実際の内照射療法においては、転移による疼痛や麻痺などで日常生活活動に制限がある患者の治療や日常生活そのものが自立していない小児の治療に際しては、家族や両親を介護者として治療に係わる事、すなわち放射線治療病室への立ち入りを求める場合がある。その際には、介護者の放射線被ばくは、国際放射線防護委員会（ICRP）、厚生労働省の示すところの5 mSvの拘束値を遵守することが必須である。その達成のために行われる介護者への事前教育には、治療患者に対すると同じか、あるいはそれ以上の意識をもって行うことが必要である。

さらに、実施医師・看護師などの医療スタッフの放射線教育が継続的に必要不可欠である。内照射療法に係わるスタッフは均一なレベルで放射線管理できることが求められる。安全な管理の達成は、事前教育と現場での日々の実施訓練の積み重ねによってのみ可能である。医学的・放射線管理的に比較的病状が安定している甲状腺癌に対する放射性ヨウ素カプセル内用療法に慣れた施設であっても、非常に高濃度の非密封<sup>131</sup>I-MIBG溶液を取扱つつ、病状の不安定な背景を有する患者が多く含まれる<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法を安全に実施するレベルにまで達するのは容易なことではない。

国内では<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法を安全に実施するため、全例において病状把握のための検査入院が実施されている。その際に、医療従事者と介護者の放射線被ばくをできる限り低減するために、治療室においてコールドラン（放射能を投与することなく、投与時と同じ状況下で行う模擬治療）を行い、治療時に求められる介護レベルあるいは医療行為の妥当性を把握することが多々ある。特に、神経芽腫の小児患者の治療に際しては全例で必須である。

最近の実態調査（核医学 2011;48:15-27. 添付資料）によると、国内で稼働している内照射療法施設・放射線治療病室数は、おおよそ 70 施設 150 病床前後に過ぎない。さらに、その維持に見合った診療報酬がないため、病床を閉鎖する施設が徐々に増加しているのが現状である。つまり、上記のごとく、内照射療法は、厳重な放射線管理が可能である施設建設・維持費用の他、治療患者・介護者に対する国民の安全及び環境保全に必要な要件の説明・周知徹底に多大

な時間が必要であること、治療患者の継続的な医学的管理等に関して専門知識が要求されることなど、医療従事者等の医療機関側の負担がきわめて大きい医療である。また、厚生労働省の担当部局の通知（添付資料）に従い、当該治療に係わる医療従事者は安全取扱講習会の受講が必須となっている。しかし、現行の内照射療法の診療報酬の評価は、投与後の患者の継続的な管理（たとえば甲状腺癌では月1回1,390点を治療後4ヶ月）のみである。また、放射線安全管理等の治療実施に必要な莫大な施設費用等は一切考慮されていない。日本核医学会が長年にわたり内照射療法に伴う特定入院料新設の要望を提出している理由は、これらのことにある。

さて、本病室を必要とする甲状腺癌に対する<sup>131</sup>I内用療法へのニーズが昨今増加しており、1987年の年間約500件から2010年の約3000件に急増している。甲状腺癌診療においては、多くの症例において術後に内用療法を加えることが国際的標準であるため、<sup>131</sup>I内用療法の増加は望ましいことである。しかし、病床の絶対数不足と対象患者の実数増加のため、内用療法の依頼を受けてから施行までの待機時間が、2008年で平均4.4ヶ月であったものが、2010年には平均5.2ヶ月と延長しており、地方によっては1年以上の待機が必要となっている。内用療法を必要としている甲状腺癌患者が年間およそ6800名存在すると推定する報告（日医師会誌2006;135:1333-1340）を勘案すると、今後もさらに内用療法対象患者数は増加することと予想され、放射線治療病室の絶対数不足による弊害悪化が危惧されるところである。このような憂慮すべき状況は国際的には我が国のみであり、我が国の放射線治療環境改善が必要であることが提言されている（Surgery 2010;147:432-433）。さらに、甲状腺癌内用療法の待機期間の延長が、生命予後の悪化に繋がるということが国内データで示されており（J Nucl Med 2011;52: 683-9）、これ以上の待機時間延長を絶対的に避けるべき状況にある。

この状況をいくらかでも改善させるための方策が、1,110 MBq (30 mCi)の放射性ヨウ素の外来投与による加療（外来アブレーションと呼称される）である。本治療実施は、2010年11月に厚生労働省から通知が発出されたことにより開始された。この対象は、遠隔転移のない患者に限定されており、すべての甲状腺癌患者に適用されるものではないものの、かなりの患者数がこの適用になると考えられ、現状のような病室飽和状況の解消にいくらか繋がるものと期待されている。しかし、開始後1年を経た現在、いまだに内照射療法環境改善の兆しは見られず、効果がでるまで複数年の時間経過が必要であろうと予測される。

## 2) 治療用<sup>131</sup>I-MIBGに関して

本医薬品と類似の名称をもつ薬剤として、フェオMIBG-I 131注射液が承認薬として国内に存在する。本剤は1バイアル当たり20-40 MBq (1 mL)の診断用（シンチグラフィ撮像用）製剤である。治療用<sup>131</sup>I-MIBGは放射エネルギーが約100倍あるいはそれ以上あり、比放射能も大きく、剤型や取り扱い方も異なる。なお放射

性医薬品による治療効果は、化合物の比放射能に影響を受けることが知られており、MIBG内照射療法の抗腫瘍効果も、高比放射能製剤と低比放射能製剤で比較すると、前者の優位性が示されている。そのため、海外ガイドラインでも、高比放射能製剤の使用を推奨されている。現状の診断用フェオMIBG-I 131注射液をそのまま治療用として開発することは適切ではない。そのため治療用製剤を別途開発することが適切であるが、現在FDA承認薬はなく、欧州でもEMAでの承認薬はない。

### 3) 方法案に関する学会見解

確立された有効な治療手段のない悪性神経内分泌腫瘍患者を対象にして、<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法を治療選択肢の一つとして確保する必要性は、患者の要望に支持されるのみならず、医療従事者側にとっても諸外国で広く行われている治療を提供できる環境を保有する意義からも明らかである。

しかし、国内には治療用製剤がなく、製造には多大なインフラ投資や放射線使用に対する許認可を得るなどのプロセスも必要となる一方で、希少疾患かつ国内内照射療法施設が少ないことから、国内製剤の開発には高いハードルが存在するであろう。輸入製剤に関しても、FDA、EMA承認薬剤はなく（現在IND statusのものがオーファン指定で1剤存在するのみ）、ICH以前の承認薬剤で開発対象になり得るかどうかは不明である。また仮に開発に適した製剤があるとした場合も、治療施設が少ないために現在の実地臨床を超える症例数を対象とした臨床開発を計画できない。これは以下の事情による。

MIBG内照射療法は、甲状腺癌内用療法よりも大量の放射能を用いることが多いため、甲状腺癌内用療法を施行している平均的規模の施設より大きい施設基準を有した施設、つまり、<sup>131</sup>I使用制限量の大きい施設でのみ可能である。甲状腺癌患者の待機時間延長傾向はMIBG内照射療法が可能な大規模施設でも同様であるため、待機時間をさらに延長させながら、計画的にMIBG内照射療法枠を確保し、試験治療参加症例を確保する形での開発していかなければならない。一方で、仮に<sup>131</sup>I使用制限量の大きい施設であっても、厚労省通知に従い、当該治療に係わる医療従事者は安全取扱講習会の受講が求められており、簡単に<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法実施施設を増やすこともできない。

以上の諸々の理由のため、内照射療法を実践している日本核医学会としては、国内での製剤開発は困難であり、試験実施そのものにも大きな制限があると判断する。一方で実施施設制限はあっても、本治療は世界的には安定した有用性があり、保険診療として提供すべきで、過度の患者（経済）負担はあるべきではない。結果、治療可能施設を大幅に増やす対策を開始しながら、治療用製剤については、その希少性からオーファン薬開発同様のアプローチ、診断用の<sup>131</sup>I-MIBGでは承認が得られていることを前提にした公知申請、もしくは海外製剤に対してブリッジング開発を検討いただくのが妥当ではないかと考える。

## 5. 備考

<その他>

1) 現在の厚生労働省担当部署の非密封放射性医薬品による内用療法に対する方針として、新規に開始する施設に対しては、関連学会の責任の下にしかるべき教育講習などを行うことを求められている。MIBG 内照射療法もその例に漏れないため、日本核医学会（分科会腫瘍・免疫核医学研究会 I131-MIBG 内照射療法ガイドライン作成委員会）において「神経内分泌腫瘍に対する I131-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案」を作成したものである。これを鑑みると、仮に治験を実施することになるとすれば、治験実施は現在 MIBG 内照射療法を行っている施設で行うことが、放射線管理の上では妥当であると考えられるものの、前項の状況である。

## 6. 参考文献一覧

1. 厚生労働省医薬安全局安全対策課長通知「放射性医薬品を投与された患者の退出について」平成 10 年 6 月 30 日（医薬安第 70 号）および「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針の一部改正（平成 22 年 11 月 8 日医政指発第 1108 第 2 号）
2. EANM（ヨーロッパ核医学会）ガイドライン
3. 日本核医学会 神経内分泌腫瘍に対する I131-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案
4. 甲状腺癌の放射性ヨード内用療法における RI 治療病室稼働の実態調査報告. 核医学 2011; 48: 15-27.