

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-5
	成分名 (一般名)	3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) (3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) 注射液)
	販売名	フェオ MIBG-I131 注射液
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	神経芽腫の治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	3.7～7.4GBq 静脈投与
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      ) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし      ) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 弊社製品のフェオ MIBG-I131 注射液については、神経芽腫、褐色細胞腫及び甲状腺髄様癌の診断目的に開発した製剤であるため、高濃度・高用量を必要とする治療目的には使用することができない。治療に適した製剤とするには、たとえ同じ有効成分 ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) であっても、基本的な製剤設計から検討する必要があると考える。また、当該製剤の製造には大量の $^{131}\text{I}$ を必要とするため、新たに製造場所や製造設備を確保しなけれ	

	<p>ばならず、現時点で将来の承認申請に向けたロードマップを示すことは困難である。従って、係る現状を考慮すると、企業としての開発意思については“開発意思なし”とせざるを得ないと判断する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>腫瘍切除が可能な限局した神経芽腫では、手術又はそれに引き続く弱い化学療法により長期生存率は90%を超えているが、診断時年齢が18か月以上で転移を有する進行性の神経芽腫では、外照射による放射線療法及び造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が行われるものの長期生存率は30%程度である。したがって、適応疾病の重篤性は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>■ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>□ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>進行性の神経芽腫では、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が行われるものの、予後は不良であり、その他の有効な治療法はない。したがって、医療上の有用性は、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	<p>「要望された医薬品」のフェオ MIBG-I131 注射液は、<sup>131</sup>I-MIBG を有効成分とはしているが、小児一人当たり最大 20MBq を投与する診断用の薬剤であり、その 100 倍以上の用量が必要な治療用途には適していない。治療用には、<sup>131</sup>I-MIBG の放射能濃度を上げ、かつ非放射性の 3-ヨードベンジルグアニジンの量を少なくした薬剤の開発が必要である。</p>

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

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況	<p>□米国 □英国 □独国 ■仏国 □加国 □豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>
----------------	--

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	MIBG-131-T（CIS bio international）
		効能・効果	褐色細胞腫、神経芽腫、甲状腺髄様癌
		用法・用量	3.7から7.4GBqを1から4時間かけて静脈投与する。
		備考	2008年7月作製の添付文書 <sup>企業-1)</sup>
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果	

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

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

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

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

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

### <海外における教科書等>

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (9th ed., 2011 年)

記載なし。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology (6<sup>th</sup> ed., 2010 年)<sup>企業-2)</sup>

通常、神経芽腫は放射線に対する感受性が高いが、病巣が散在性であるために放射性同位元素を腫瘍に搬送する手段が必要である。その方法として最近、最も注目されているのが MIBG であり、幾つかの臨床試験が既に終了、又は進行中である。神経芽腫患者 167 名に 18mCi/kg を投与した第 II 相臨床試験では、毒性は容認できるレベルであり、前治療がある患者集団においても客観的な奏効率は 45～50% であることが示された。

### <日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 (第 2 版, 2009 年)

記載なし。

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

### <海外におけるガイドライン等>

1) 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines (NCCN ガイドライン)

記載なし。

2) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の診療ガイドライン

記載なし。

3) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン

記載なし。

4) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ, 2011 年)<sup>企業-3)</sup>

再発神経芽腫

再発または進行神経芽腫の予後と治療は、初発時の病期、再発時の腫瘍の生物学的特性、再発巣または進行巣の部位と範囲、それまでの治療法および各患者に対する考慮事項など、多数の因子に左右される。最初に低リス

クまたは中リスク疾患と診断された選択患者では、限られた介入で再発の治療に成功しうる。小児腫瘍学グループは、中リスク神経芽腫において、3年イベントフリー生存率 88%及び全生存率 96%により実証されているように、再発の大多数は救助可能であることを経験している。最初に高リスク疾患と診断された小児において神経芽腫が再発し広範囲に及んでいる場合は、さらなる集中療法を実施しても通常、予後不良である。シクロホスファミド+トポテカンの併用は、以前にトポテカン投与を受けたことがない再発または不応性の腫瘍の患者において有効である。ヨウ素-131-メタヨードベンジルグアニジンによる治療もまた、再発または不応性の神経芽腫の患者において有効である。

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 「要望された医薬品」のフェオ MIBG-I131 注射液について、神経芽腫の治療に関する臨床使用実態はない。有効成分である 3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) の臨床使用は、論文等で報告されている。

参考文献 No	患者数	用法・用量	有効性	安全性
企業-4)	25名	年少児では 3.7GB、年長児では 7.4GBq の $^{131}\text{I}$ -MIBG を投与する。内照射後に末梢血幹細胞移植、同種骨髄移植、臍帯血移植などを行う場合、555～666MBq/kg の $^{131}\text{I}$ -MIBG を投与した。	3.7～7.4GBq を投与した 14 名中 4 名は寛解が一時的に得られたものの、3 名が再燃した。 平均 569.8GBq/kg（最大 680.8GBq/kg）を投与した 11 名では、評価可能な 8 名中 3 名に寛解が得られた。	投与後数日間に発生する副作用として放射線宿酔が起りえるが、セロトニン受容体拮抗薬を使用し、補液を適宜行うことによりほぼ抑制することができた。 骨髄抑制は、投与 6 週間後に nadir となった。 腎機能障害がある場合は、骨髄毒性が強くなった。
企業-5)	1名	大量 $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法（444MBq/kg; 14.8GBq）後に L-PAM、ThioTEPA にて移植前処置を施行し末梢血幹細胞移植を行った。	病巣拡大傾向を認めなかった。	副作用として、骨髄抑制と軽度の放射線耳下腺のみであった。
企業-6)	7名	平均投与量 177.6 ± 48.1GBq/kg の $^{131}\text{I}$ -MIBG を投与した。	7 名中臨床症状の改善、MIBG 集積改善などの治療効果が認められたのは 3 名、生存を確認したのは 3 名であった（平均観察期間 10.1 ± 6.3 か月）。	2 名に甲状腺機能低下が見られた。

企業-7)	1名	11.1GBq (584.6MBq/kg) の <sup>131</sup> I-MIBG を投与した。	記載なし。	特に重篤な副作用はなかった。
企業-8)	1名	3.7GBq の <sup>131</sup> I-MIBG を投与した。	NSE 減少、手足の痛み消失、MIBG シンチで改善が見られた。	甲状腺機能低下及び骨髄造血能の抑制を認めた。
企業-9)	1名	<sup>131</sup> I-MIBG (222MBq/kg) + Fludarabine(30mg/m <sup>2</sup> )+Melphalan(60mg/m <sup>2</sup> )を前処置として、同種骨髄移植を施行した。	移植前と比較して、MIBG シンチの集積の著明な低下を認めた。	記載なし。
企業-10)	1名	8.51GB の <sup>131</sup> I-MIBG を投与した後、大量化学療法及び自己末梢血幹細胞移植を行った。	治療 2 か月後に寛解を確認した。	投与直後の急性毒性は認めなかった。
企業-11)	1名	初回に 288MBq/kg、5 か月後に 400MBq/kg の <sup>131</sup> I-MIBG を投与した。	初回の <sup>131</sup> I-MIBG 治療後の抗癌剤投与及び骨髄移植により NSE、HVA、VMA は減少したが、 <sup>131</sup> I-MIBG 投与から 3 か月後に再発した。2 回目の <sup>131</sup> I-MIBG 治療後約 2 か月間は NSE、HVA、VMA の再上昇なく経過した後、再度腫瘍の増大を認めた。	2 回目の <sup>131</sup> I-MIBG 治療により、腫瘍崩壊に伴った DIC を発症するも、低分子ヘパリン投与などで全身状態は安定した。
企業-12)	1名	1.85GBq の <sup>131</sup> I-MIBG を 1 時間かけて点滴静注した。	病状は進行しつつある。	投与後 4 日目より、白血球減少が出現した。
企業-13)	1名	初回に 4.181GBq の <sup>131</sup> I-MIBG を投与し、2 か月後に再度 3.7GBq の <sup>131</sup> I-MIBG を投与した。	1 回目の投与で転移病巣は著しく縮小し全身状態の著明な改善を認めたが、2 か月後に憎悪をきたした。2 回目の投与では反応が見られなかった。	記載なし。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

神経芽腫の治療のために、特に欧州では治療用の <sup>131</sup>I-MIBG を用いた内照射療法が行われており、本邦でも治療用の <sup>131</sup>I-MIBG を個人輸入することによって治療が行われていることを踏まえ、要望で示された「神経芽腫の治療」を効能・効果とすることは妥当であると考えます。

< 要望用法・用量について >

要望の用法・用量は「3.7～7.4GBq 静脈投与」であるが、用量については、神経芽腫患者の大多数が小児であることから、体重又は体表面積当たりの用量を設定すべきと考える。日本核医学会・日本小児がん学会は、用量について各治療施設基準における使用上限値を遵守した上で、通常は 370～444MBq/kg、自己造血幹細胞移植による骨髄救済を併用する場合は 555～666MBq/kg を投与量

上限とすることを見解で述べている。本用量は、米国で実施された臨床試験に基づき設定された用量であり、妥当な用量であると思われる。また、投与方法について、要望では「静脈投与」しか記載されておらず、日本核医学会・日本小児がん学会の見解でも触れられていないが、通常は時間をかけてゆっくりと静脈内に投与されている。欧州核医学会の診療ガイドラインでは、「45分から4時間かけて静脈投与する」と示されており、褐色細胞腫の治療に関する要望書でも本投与方法を引用していることから、神経芽腫についても同様の投与方法を設定するのが妥当であると考ええる。

#### <臨床的位置づけについて>

進行性の神経芽腫に対する治療法として、外照射による放射線療法及び造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が一般的に行われるが、これらが無効の場合の治療選択肢の一つとして、<sup>131</sup>I-MIBGによる内照射療法が行われる。欧米の標準的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容も踏まえると、要望の臨床的な位置づけは既に確立していると考ええる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 神経芽腫に対する<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法は、海外の標準的な教科書や診療ガイドラインで示されており、その有効性及び安全性は医学薬学上公知と考えられることから、今後必要となる臨床試験はないと考える。

#### 5. 備考

<その他>  
特記なし。

#### 6. 参考文献一覧

- |       |   |
|-------|---|
| 企業-1) | CIS bio international. IOBENGUANE(131I) pour therapie, CIS bio international, solution injectable. MIBG-131-T [添付文書 (仏国) ]. 2008, Jul.  |
| 企業-2) | Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 886-922.   |
| 企業-3) | National Cancer Institute. Neuroblastoma (PDQ®): treatment [monograph on the Internet]. USA: National Cancer Institute; 2011 Oct 13 [cited 2012 Jan]; Available from: <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/healthprofessional/">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/healthprofessional/</a> . |

- 企業-4) 絹谷清剛, 萱野大樹, 若林大志, 稲木杏里, 中村文音. 【<sup>131</sup>I を用いた内照射療法の現状と今後】 神経芽腫の <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の国内現状. 臨床放射線. 2011 07;56(7):835-45.
- 企業-5) 武之内史子, 菱木知郎, 齋藤武, 佐藤嘉治, 照井慶太, 八幡江里子, 他. 大量 <sup>131</sup>I-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. 小児がん. 2009 11;46(プログラム・総会号):371.
- 企業-6) 米山達也, 絹谷清剛, 若林大志, 萱野大樹, 稲木杏吏, 中村文音. 神経芽細胞腫に対して <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法を行った 7 症例. 核医学. 2009 06;46(2):155.
- 企業-7) 萱野大樹, 稲木杏吏, 絹谷清剛. 神経芽腫に対する大用量 <sup>131</sup>I-MIBG 治療の試み. 核医学. 2009 11;46(4):383.
- 企業-8) 許洋子, 田中丈夫, 小林良行, 西村裕, 隅誠司, 宮河真一郎, 他. <sup>131</sup>I-MIBG(Metaiodobenzylguanidine:MIBG)療法を施行したマスキング発見再発神経芽腫の一例. 小児がん. 2007 12;44(プログラム・総会号):382.
- 企業-9) 大橋浩, 細木興亜, 熊本忠史, 堀浩樹, 東英一, 駒田美弘. 大量 <sup>131</sup>I-MIBG 療法後同種骨髄移植を施行した神経芽腫 1 再発例. 小児がん. 2007 12;44(プログラム・総会号):383.
- 企業-10) 小川淳, 加藤知治, 渡辺輝浩, 浅見恵子, 横山邦彦. 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. 日本小児血液学会雑誌. 2006 10;20(5):377.
- 企業-11) 神谷尚宏, 青山千晶, 藤田真智子, 伊藤雄伍, 今村壽宏, 加藤格, 他. <sup>131</sup>I-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. 日本小児血液学会雑誌. 2005 10;19(5):331.
- 企業-12) 阪原晴海. <sup>131</sup>I-MIBG による悪性褐色細胞腫,神経芽細胞腫の治療経験. 日本医学放射線学会雑誌. 1992 03;52(臨増):S148.
- 企業-13) 野村新之, 竹田寛, 豊田俊, 奥田康之, 中川毅, 堀浩樹, 他. <sup>131</sup>I-MIBG 大量投与の奏効した神経芽細胞腫の一例. 核医学. 1990 11;27(11):1351.