

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input checked="" type="checkbox"/> 個人	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	3-ヨードベンジルグアニジン ( <sup>131</sup> I) (3-ヨードベンジルグアニジン ( <sup>131</sup> I))
	販売名	フェオ MIBG-I131 注射液
	会社名	富士フイルム RI ファーマ株式会社 <sup>①</sup>
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	甲状腺髄様癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当す	<p>1. 適応疾病の重篤性</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) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 甲状腺髄様癌は、その 70~80%が孤発性で、20~30%は常染色体優性遺伝を示す。10 年生存率は、孤発性が 40%、家族性が 80%とされている。早	

<p>ると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>期発見すれば外科的摘除が第一選択肢となる。転移後は、治療法が確立されておらず数年から数十年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>甲状腺髄様癌は、20～30%が家族性であり、外科的に摘除不可能と診断された場合、適切な化学療法等も存在しない。</p>																										
<p>備考</p>	<p>&lt;要望した関連する薬剤の優先順位について&gt;</p> <p>(1) 今回要望した甲状腺髄様癌治療薬について</p> <p>欧米等において、甲状腺髄様癌治療薬として承認され、多くの患者が使用しているものの、本邦で承認されていない治療薬である。</p> <p>今回要望した甲状腺髄様癌治療薬の概略</p> <table border="1" data-bbox="371 1099 1386 1711"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>一般名</th> <th>製造販売会社</th> <th>規格</th> <th>用量</th> <th>投与経路</th> <th>投与頻度</th> <th>適応病型</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェオ MIBG-I131 注射液</td> <td>3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液</td> <td>富士フイルムRIファーマ株式会社</td> <td>溶液、バイアル</td> <td>1回 3.7 ～ 11.2GBq</td> <td>静脈内投与</td> <td>1回／数ヶ月</td> <td>褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、神経芽腫</td> </tr> </tbody> </table> <p>今回要望した甲状腺髄様癌治療薬の欧米等でのガイドライン上の位置づけ</p> <table border="1" data-bbox="371 1850 1386 2045"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">一般名</th> <th colspan="2">適応病型</th> </tr> <tr> <th>原発性</th> <th>転移性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>今回要望した医薬</td> <td>3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液</td> <td></td> <td>◎</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	一般名	製造販売会社	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型	フェオ MIBG-I131 注射液	3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液	富士フイルムRIファーマ株式会社	溶液、バイアル	1回 3.7 ～ 11.2GBq	静脈内投与	1回／数ヶ月	褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、神経芽腫		一般名	適応病型		原発性	転移性	今回要望した医薬	3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液		◎
販売名	一般名	製造販売会社	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型																				
フェオ MIBG-I131 注射液	3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液	富士フイルムRIファーマ株式会社	溶液、バイアル	1回 3.7 ～ 11.2GBq	静脈内投与	1回／数ヶ月	褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、神経芽腫																				
	一般名	適応病型																									
		原発性	転移性																								
今回要望した医薬	3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液		◎																								

	品	(本邦では別効能で承認されている)	
<p>◎：第一選択薬、 ○：第二選択薬</p> <p>本邦で必用とされる臨床試験については、下記の「4.実施すべき試験の種類とその方法案」項に記載したが、それ以外に本邦における承認時及び承認後の課題として、薬剤使用ガイドライン作成、市販後データの分析、医師教育、患者教育と適切なインフォームドコンセント取得の徹底などが必要と考える。</p> <p>(2) 今回要望した甲状腺髄様癌治療薬の優先順位について          優先順位 1 位： 要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液</p> <p>● (本要望書記載の要望医薬品)          要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液は、欧米等のガイドライン (EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008年)) において、選択薬として位置づけられている。主成分による有効性は、確認されており、製法を意図する商品の臨床試験が米国でも開始されている。悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる<sup>②</sup>。          以上の理由から、要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液を優先順位 1 位とした。</p>			

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	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)	<sup>131</sup> I-MIBG (Amersham Health) <sup>③</sup>	
	効能・効果	神経内分泌腫瘍 (褐色細胞腫・パラガングリオーマ・ <u>甲状腺髄様癌</u> ・カルチノイド・神経芽腫) の放射線内照射治療	

		用法・用量	<u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。</u>										
		備考	COVIDIEN 社および Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Medical Imaging 社も販売実績あり										
	独国	販売名（企業名）	DRN5395 (COVIDIEN) ④										
		効能・効果	神経内分泌腫瘍（褐色細胞腫・パラガングリオーマ・ <u>甲状腺髄様癌</u> ・カルチノイド・神経芽腫）の放射線内照射治療										
		用法・用量	<u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。</u>										
		備考											
	仏国	販売名（企業名）	MIBG-131-T (CIS bio International Member of IBA group ) ⑤										
		効能・効果	神経内分泌腫瘍（褐色細胞腫・パラガングリオーマ・ <u>甲状腺髄様癌</u> ・カルチノイド・神経芽腫）の放射線内照射治療										
		用法・用量	<u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与する。</u>										
		備考											
	加国	販売名（企業名）											
		効能・効果											
		用法・用量											
		備考											
	豪国	販売名（企業名）											
		効能・効果											
	用法・用量												
	備考												
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・</td> <td></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		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・	
	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 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008) <sup>②</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	褐色細胞腫、パラガングリオーマ、神経芽腫、カルチノイド、 <u>甲状腺髄様癌</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	通常、 <u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される</u>
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライン名	EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008) <sup>②</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	褐色細胞腫、パラガングリオーマ、神経芽腫、カルチノイド、 <u>甲状腺髄様癌</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	通常、 <u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される</u>
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008) <sup>②</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	褐色細胞腫、パラガングリオーマ、神経芽腫、カルチノイド、 <u>甲状腺髄様癌</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	通常、 <u>3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される</u>
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライン	

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1)

<海外における臨床試験等>

1) PubMed で、Medullary、Thyroid、Carcinoma、MIBG、I-131 及び therapy をキーワードとして検索され、総説を除く英語論文( 7 報が該当、検査日：2011 年 9 月 14 日)から、以下の基準を満たす論文が選定された。

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

その結果、採用された海外論文は、無かった。

#### <日本における臨床試験等>

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

- ・ 日本語論文：医中誌データベースで、「甲状腺髄様癌/TH and 髄様癌/TH」or「甲状腺髄様癌/AL」and「Iobenguane/TH or MIBG/AL」がキーワードとして検索された、会議録を除く論文(6 報が該当、検索日：2011 年 9 月 14 日)
- ・ 患者数が 5 人以上
- ・ 患者単位の有効性を求めることが可能
- ・ 131I-MIBG の用量が明らか

その結果、症例報告が 5 報であったが、上記条件を満たした論文は、無かった。

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

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

PubMed で、MIBG、Medullary、Thyroid、Carcinoma、neuroendocrine tumor、therapy、等がキーワードとして論文検索が行われ、2001 年 1 月から 2011 年 8 月の間に公開された英語論文の中から、甲状腺髄様癌における 131I-MIBG 治療の安全性と有効性が記載され、掲載された雑誌であり、PubMed で登録されている総説、及びメタ・アナリシス論文は、無かった(検査日：2011 年 9 月 14 日)。

#### 2) メタ・アナリシス

無し

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

##### 1) Williams Textbook of Endocrinology.

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

#### <日本における教科書等>

##### 1) 放射線利用技術データベース

悪性褐色細胞腫の 131I-MIBG による放射線内照射療法

<http://www.rada.or.jp/database/home4/normal/ht-docs/member/synopsis/030293.html>

織内昇著 2007 年 財団法人 放射線利用振興協会

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Europe Association of Nuclear Medicine の治療ガイドライン

EANM procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine(<sup>131</sup>I-mIBG) therapy (2008年)

Francesco Giammarile, Arturo Chiti, Michael Lassmann, Boudewijn Brans, Glenn Flux. EANM procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Feb;15(35):1039-1047

<sup>131</sup>I-MIBG は、褐色細胞腫、神経芽腫及び神経節細胞腫の神経内分泌腫瘍の放射線内照射に利用されている。通常、3.7 から 11.2GBq の範囲で 45 分から 4 時間かけて静脈投与される<sup>②</sup>。

<日本におけるガイドライン等>

1) I-<sup>131</sup>MIBG 治療ガイドライン (案)

日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法ガイドライン作成委員会 中條政敬、吉永恵一郎、織内 昇、絹谷清剛. 神経内分泌腫瘍に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案—2008年改訂—.

諸外国で薬事承認された医薬品を本邦で褐色細胞腫あるいはパラグングリオーマ、神経芽腫、甲状腺髄様癌およびカルチノイドの治療に用いられている。通常、個人輸入され、3.7 から 7.4GBq の範囲で静脈投与される<sup>⑥</sup>。

(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

希少疾患であり、遺伝性の場合には他の疾患を併発していることから、甲状腺髄様癌のみでの臨床試験実施が困難である。患者救済として一部の施設で治療頂ける状況である。研究目的ではないことから、学術発表などが進んでいない。

1) 北海道大学病院ホームページ

核医学診療科「核医学治療」に「当診療科では悪性褐色細胞腫、甲状腺髄様癌の患者さんに対する I-<sup>131</sup>MIBG 治療もしています。」と紹介。

(<http://www.huhp.hokudai.ac.jp/patient/sec/kakuigaku/index.html>)

(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) 甲状腺髄様癌

<要望用法・用量について>

1) 3.7~11.2GBq 静脈内投与

<臨床的位置づけについて>

1) 手術不適応の甲状腺髄様癌の治療

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### 1) 前臨床試験

画像診断薬の適応外使用薬であることから、薬剤の集積は、公知である。集積した薬剤（放射性物質）量から、放射線照射を算出可能である。

##### 2) 臨床試験

欧州で 20 年以上の臨床使用の実績があり、安全は、担保されている。

有効性は、薬剤の集積量に依存する。

薬剤の集積量は、投与量と患者の代謝機能状態および甲状腺髄様癌の性質に依存する。

希少疾患であり、遺伝性の疾患であることを考慮して、統計学的有為差による試験立案では無く、最小限の臨床試験で有効性の判断を行う。

#### 5 備考

##### <その他>

甲状腺髄様癌は、転移再発後も予後が長いがんです。治療の選択肢が無いまま長年過ごさねばなりません。要望薬剤が 20 年以上も前に欧州で医薬品として販売されております。現在の医薬品申請承認で求められている水準の情報や学術的な研究発表は、見られません。希少疾患であることから、試験研究も行われない状況である。

海外承認医薬品の公知とした承認を期待する。

#### 6. 参考文献一覧

①富士フイルム RI ファーマ株式会社 能書

② EANM procedure guidelines for  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ -mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:1039-1047

③アマシャム社 能書

④COVIDIEN 社 能書

⑤CIS 社 カタログ

⑥神経内分泌腫瘍に対する I- $^{131}\text{I}$ MIBG 内照射療法に関するガイドライン(案)