

審査報告書

平成 22 年 1 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①カーディオライト注射液 第一 ②カーディオライト 第一
[一 般 名]	ヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液
[申 請 者 名]	富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 3 月 27 日
[剤形・含量]	①1 シリンジ (1.23mL、2.0mL 又は 2.47mL) 中にヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m}Tc) としてそれぞれ 370MBq、600MBq 又は 740MBq (検定日時において) を含有する製剤 ②1 バイアル中にテトラキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) 銅 (I) 四フッ化ホウ酸 1.0mg を含有する製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」 (平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 1 月 14 日

[販 売 名] ①カーディオライト注射液 第一
②カーディオライト 第一
[一 般 名] ヘキサキス（2-メトキシイソブチルイソニトリル）テクネチウム
（^{99m}Tc）注射液
[申 請 者 名] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 3 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断
2. 初回循環時法による心機能の診断
3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

（下線部今回追加）

[用法・用量] ①
1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断
通常，成人には，本品 370～555MBq を静脈より投与し，30 分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る．または，心電図に同期させてデータ収集を行い，心筋血流シンチグラムを得る．
2. 初回循環時法による心機能の診断
通常，成人には，本品 740MBq を肘静脈より急速に投与し，直後より心 RI アンギオグラムを得る．必要に応じ，収集したデータより駆出分画を算出する．また，心電図に同期させてデータ収集を行い，拡張末期像及び収縮末期像を得る．
3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断
ダブルフェーズ法

通常，成人には，本品 370～740MBq を静脈より投与し，投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る．必要に応じて断層像を追加する．
サブトラクション法

過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 又はヨウ化ナトリウム (^{123}I) による甲状腺シンチグラフィを実施後，通常，成人には，本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．

なお，投与量は，年齢，体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する．

（下線部今回追加）

②

1. ヘキサキス（2-メトキシイソブチルイソニトリル）テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の調製

本品に，日局「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」185～740MBq（1～3mL）を加えて振り混ぜ，95～99℃で 15 分間加熱した後，室温で 15 分間放冷する．

2. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断

通常，成人には，調製後の本品 370～555MBq を静脈より投与し，30 分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る．
または，心電図に同期させてデータ収集を行い，心筋血流シンチグラムを得る．

3. 初回循環時法による心機能の診断

通常，成人には，調製後の本品 740MBq を肘静脈より急速に投与し，直後より心 RI アンギオグラムを得る．必要に応じ，収集したデータより駆出分画を算出する．また，心電図に同期させてデータ収集を行い，拡張末期像及び収縮末期像を得る．

4. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

ダブルフェーズ法

通常，成人には，調製後の本品 370～740MBq を静脈より投与し，投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る．必要に応じて断層像を追加する．

サブトラクション法

過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 又はヨウ化ナトリウム (^{123}I) による甲状腺シンチグラフィを実施後，通常，成人には，調製後の

本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．
必要に応じて断層像を追加する．

なお，投与量は，年齢，体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する．

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①カーディオライト注射液 第一 ②カーディオライト 第一
[一 般 名]	ヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液
[申 請 者 名]	富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 3 月 27 日
[剤形・含量]	①1 シリンジ (1.23mL、2.0mL 又は 2.47mL) 中にヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m}Tc) とし てそれぞれ 370MBq、600MBq 又は 740MBq (検定日時において) を含有する製剤 ②1 バイアル中にテトラキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) 銅 (I) 四フッ化ホウ酸 1.0mg を含有する製剤
[申請時効能・効果]	1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断 2. 初回循環時法による心機能の診断 3. <u>副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における 局在診断</u>

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	① 1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断 通常, 成人には, 370~555MBq を静脈より投与し, 30 分以降に ガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る. または, 心 電図に同期させてデータ収集を行い, 心筋血流シンチグラムを得 る. 2. 初回循環時法による心機能の診断 通常, 成人には, 740MBq を肘静脈より急速に投与し, 直後より 心 RI アンギオグラムを得る. 必要に応じ, 収集したデータより 駆出分画を算出する. また, 心電図に同期させてデータ収集を行 い, 拡張末期像及び収縮末期像を得る. 3. <u>副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における 局在診断</u> <u>ダブルフェーズ法</u>
------------	---

通常，成人には，本品 370～740MBq を静脈より投与し，投与後 5～15（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る．必要に応じて断層像を追加する．
サブトラクション法

過テクネチウム酸ナトリウム（ ^{99m}Tc ）を用いる場合：通常，成人には，日局「過テクネチウム酸ナトリウム（ ^{99m}Tc ）注射液」74～370MBq を静脈より投与し，頸部及び胸部の像を 30 分後に撮像する．撮像後，本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．

ヨウ化ナトリウム（ ^{123}I ）を用いる場合：通常，成人には，日局「ヨウ化ナトリウム（ ^{123}I ）カプセル」3.7～7.4MBq を経口投与し，頸部及び胸部の像を 4 時間後に撮像する．撮像後，本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．

なお，投与量は，年齢，体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する．

（下線部今回追加）

②

1. ヘキサキス（2-メトキシイソブチルイソニトリル）テクネチウム（ ^{99m}Tc ）注射液の調製

本品に，日局「過テクネチウム酸ナトリウム（ ^{99m}Tc ）注射液」185～740MBq（1～3mL）を加えて振り混ぜ，95～99℃で 15 分間加熱した後，室温で 15 分間放冷する．

2. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断

通常，成人には，370～555MBq を静脈より投与し，30 分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る．または，心電図に同期させてデータ収集を行い，心筋血流シンチグラムを得る．

3. 初回循環時法による心機能の診断

通常，成人には，740MBq を肘静脈より急速に投与し，直後より心 RI アンギオグラムを得る．必要に応じ，収集したデータより駆出分画を算出する．また，心電図に同期させてデータ収集を行い，拡張末期像及び収縮末期像を得る．

4. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

ダブルフェーズ法

通常、成人には、調製後の本品 370～740MBq を静脈より投与し、投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る。必要に応じて断層像を追加する。

サブトラクション法

過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) を用いる場合：通常、成人には、日局「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」74～370MBq を静脈より投与し、頸部及び胸部の像を 30 分後に撮像する。撮像後、調製後の本品 185～600MBq を静脈より投与し、その 10 分後に撮像する。必要に応じて断層像を追加する。
ヨウ化ナトリウム (^{123}I) を用いる場合：通常、成人には、日局「ヨウ化ナトリウム (^{123}I) カプセル」3.7～7.4MBq を経口投与し、頸部及び胸部の像を 4 時間後に撮像する。撮像後、調製後の本品 185～600MBq を静脈より投与し、その 10 分後に撮像する。必要に応じて断層像を追加する。

なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する。

（下線部今回追加）

〔特 記 事 項〕

「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「カーディオライト注射液 第一」及び「カーディオライト 第一」は、放射性医薬品基準ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc)注射液(^{99m}Tc -MIBI、以下、本薬)を有効成分とし、それぞれ用時調製用製剤、及び本薬を予め調製し一回使用分を充填した製剤である。両製剤は、心筋梗塞や心筋虚血の診断に用いられており、血流及び細胞膜とミトコンドリア膜の膜電位に依存して本薬が心筋細胞へ取り込まれ、滞留すると考えられている(*J Nucl Med*;31:1646-53,1990)。本薬の過機能性副甲状腺組織への集積機序は明らかではないが、心筋への集積と同様のメカニズムで過機能状態の副甲状腺に集積するものと考えられている。海外においては、「カーディオライト 第一」と成分・分量が完全に同一の製品が CARDIOLITE（現 Lantheus Medical Imaging 社）という製品名で主に 1990 年

代に承認され、心筋血流イメージング剤及び副甲状腺シンチグラフィに係る効能で¹カ国（2008年9月時点）で販売されている。

本邦において、「カーディオライト注射液 第一」及び「カーディオライト 第一」は心筋血流イメージング剤として 1993 年に承認され使用されてきたが、副甲状腺の局在診断における本薬の有用性についても国内外で数多くの報告がなされ、使用を望む声が高まった。そこで申請者は、1999 年に第Ⅲ相臨床試験を実施し、1999 年に副甲状腺シンチグラフィに関する効能追加の申請を行ったが、2000 年 12 月に開発を中断した。しかしながら、2004 年 10 月に、日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、甲状腺外科研究会、日本核医学会及び日本医学放射線学会の連名で、当該効能追加を求める要望書が提出され、また本薬を用いた副甲状腺シンチグラフィに関し、海外のガイドラインや教科書等での推奨状況及び海外での承認状況を踏まえ再度検討した結果、当該効能追加について申請可能と判断した。

本申請は、以上の経緯を踏まえ申請者が文献調査を行った結果、本薬を用いた副甲状腺機能亢進症の局在診断が医学薬学上公知であると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づきなされたものである。なお、本薬の用量及び有効性の確認に際し、第Ⅲ相臨床試験（P-8404-58試験）が2011年1月から2011年12月に国内で実施され、評価資料として提出されている。国内の同種同効薬として、塩化タリウム（以下、²⁰¹Tl）が副甲状腺シンチグラフィに用いられている。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

(1) 効力を裏付ける試験

1) 副甲状腺機能亢進症由来ヒト副甲状腺初代培養細胞を用いた ^{99m}Tc -MIBI の集積試験

①原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症由来ヒト副甲状腺初代培養細胞を用いた^{99m}Tc-MIBI の集積試験～膜電位を低下させる薬剤を用いた検討～（添付資料 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症患者より摘出された副甲状腺組織標本（各 3 例）から調製した副甲状腺初代培養細胞と本薬（500 倍希釈溶液）を 50 分インキュベーション後、膜電位を低下させる薬剤として汎用されているカルボニルシアニド 3-クロロフェニルヒドラゾン（以下、CCCP）又は Valinomycin を最終濃度として、0.0123、0.0370、0.111、0.333 及び 1 μ g/mL となるよう添加し、再び 10 分間インキュベーションしたときの対照（溶媒：

ジメチルスルホキシド、以下、DMSO) に対する本薬の細胞集積率の比を検討した (各群 $n=3$)。その結果、原発性及び二次性由来細胞のいずれにおいても CCCP 及び Valinomycin の濃度依存的に本薬の細胞内への集積率が低下し、用量反応関係が認められた。CCCP 及び Valinomycin の高濃度の条件においても細胞死の増加は認められなかったことから、本薬のヒト副甲状腺細胞への集積低下は細胞死の影響によるものではなく、膜電位の低下が関連しているものと考えられた。

②原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症由来ヒト副甲状腺初代培養細胞を用いた ^{99m}Tc -MIBI の集積試験～膜電位を上昇させる薬剤を用いた検討～ (添付資料 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症患者より摘出された副甲状腺組織標本 (各 3 例) から調製した副甲状腺初代培養細胞と本薬 (500 倍希釈溶液) 及び膜電位を上昇させる薬剤としてテトラフェニルホウ酸塩 (以下、TPB) を最終濃度として 0.208、0.417、0.833、1.67 及び $3.33\mu\text{g/mL}$ となるよう添加し 60 分間インキュベーションしたときの対照 (溶媒: 生理食塩液) に対する本薬の細胞集積率の比を検討した (各群 $n=3$)。その結果、原発性及び二次性由来細胞のいずれにおいても TPB の濃度依存的に細胞内への集積率が上昇し、用量反応関係が認められた。また、本薬の細胞への集積率上昇が膜電位を関連していることを確認するため、CCCP $1\mu\text{g/mL}$ をインキュベーション終了 10 分前に添加した検討では、TPB 併用群において、CCCP の添加により集積率の比が大きく低下し、対照 (溶媒: DMSO) に CCCP を加えた場合と同程度まで低下した。TPB 及び CCCP の高濃度の条件においても細胞死の増加は認められなかったことから、本薬のヒト副甲状腺細胞への集積は細胞死の影響によるものではなく、膜電位の上昇が関連しているものと考えられた。

2) 二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットを用いた ^{99m}Tc -MIBI の副甲状腺集積試験 (添付資料 4.2.1.1.5)

二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットとして作成した 5/6 腎臓摘出ラット及び偽手術ラット (対照) に麻酔下において本薬 5MBq/匹 (検定日時) を尾静脈内投与し、投与 2 時間後の副甲状腺の放射能分布率 (%I.D.) 並びに血液、副甲状腺、甲状腺及び筋肉について組織 1g 当たりの放射能分布率 (以下、放射能濃度 (%I.D./g)) を検討した。二次性副甲状腺機能亢進症モデル成立の副甲状腺ホルモン (以下、PTH) の血清中濃度のカットオフ値は、対照とした偽手術ラット ($n=25$) の血清中 PTH 濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) $11.1\pm 2.5\text{pg/mL}$ の平均値 $\pm$ 標準偏差 $\times 3$ より 18.6pg/mL とし、5/6 腎臓摘出ラット ($n=17$) のうち、カットオフ値未満の一例 (12.7pg/mL) はモデル不成立とし以下の検討からは除外した。

副甲状腺の放射能分布率 (%I.D.、平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、偽手術ラット及び 5/6 腎臓摘出ラットで各々 0.00169 ± 0.00056 及び 0.00374 ± 0.00107 であり、有意な差が認められた ($p=0.000$ 、Aspin-Welch の t 検定)。一方、副甲状腺の放射能濃度 (%I.D./g) は、偽手術ラット及び 5/6 腎臓摘出ラットで各々 1.50 ± 0.50 及び 1.50 ± 0.40 であり、有意な差は認め

られなかった ($p=0.975$ 、Student の t 検定)。甲状腺の放射能濃度 (%I.D./g) は、偽手術ラット及び 5/6 腎臓摘出ラットで各々 1.32 ± 0.37 及び 1.08 ± 0.26 であり、有意な差が認められた ($p=0.035$ 、Student の t 検定)。また、甲状腺に対する副甲状腺の放射能濃度比は、偽手術ラット 1.14 及び 5/6 腎臓摘出ラット 1.41 であり、有意差が認められた ($p=0.006$ 、Student の t 検定)。血液及び筋肉に対する副甲状腺の放射能濃度比は、偽手術ラット 204 及び 16.6、5/6 腎臓摘出ラット 108 及び 13.4 であり、甲状腺に対する副甲状腺の放射能濃度比より十分に大きいことが示され、ガンマカメラで頸部を撮像した場合を想定すると、血液及び筋肉への分布は副甲状腺に対するバックグラウンドとして重要ではないと考えられた。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、二次性副甲状腺機能亢進症モデルラットを用いた本薬の副甲状腺集積試験において、5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットで副甲状腺の放射能濃度に差が認められなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットで副甲状腺の放射能濃度に差が認められなかった理由は明らかではない。また、ヒトにおいても、定量的な検討はほとんど行われておらず、正常腺と比較して過機能腺で重量当たりの本薬の集積が亢進しているか否かについて、明確な結論は得られていない。一方、本試験では、5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットで副甲状腺の放射能濃度には有意な差が認められなかったものの、副甲状腺の重量は 5/6 腎臓摘出ラットで偽手術ラットの 2.2 倍に肥大しており、臓器レベルでの本薬の放射能分布率は増加していた。ヒトにおいて、副甲状腺重量と本薬の副甲状腺への集積量の関係について検討した報告では、副甲状腺重量に依存して本薬の集積が上昇することが示されており (O'Doherty MJ et al. *J Nucl Med*;33:313-8,1992、Jorna FH et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*;117:406-412, 2009) 本試験結果はこの報告を支持する結果となっている。

機構は、5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットの本薬の組織分布の差異について、健康成人と副甲状腺機能亢進症患者における組織分布の差異も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。5/6 腎臓摘出ラットは慢性腎臓病の疾患モデルであり、腎機能が低下しているため、投与後 2 時間における 5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットの血液の放射能濃度 (血中濃度) の差は、両者の腎機能の差を反映しているものと考えられる。

二次性副甲状腺機能亢進症患者における本薬の体内動態に関する報告はないが、ヒトの二次性副甲状腺機能亢進症の原因のほとんどが慢性腎臓病であることから、二次性副甲状腺機能亢進症患者における本薬の血中濃度は健康成人と比較して高いと考えられる。

副甲状腺における放射能濃度は、上記の回答にあるように、5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットで差がなかった。しかしながら、5/6 腎臓摘出ラットでは副甲状腺の肥大に伴う臓器レベルでの本薬の集積増加が確認され、ヒトの二次性副甲状腺機能亢進症の場合と類似性があると考えられる。甲状腺における放射能濃度は、5/6 腎臓摘出ラットで偽手術ラットと比較して有意な低下が認められた。二次性副甲状腺機能亢進症患者では、副甲状腺機能が正常な対照群と比較して、甲状腺への本薬の集積が低下するという報告（Kiratli PO et al. *Rev Esp Med Nucl*;23:347-351, 2004）があるが、二次性副甲状腺機能亢進症患者における本薬の体内分布を検討した報告は、他にはほとんどないため、甲状腺での本薬の放射能濃度の低下が、二次性副甲状腺機能亢進症患者で普遍的に認められる事象であるか否かは不明である。

機構は、以下のように考える。5/6 腎臓摘出ラットと偽手術ラットで副甲状腺における放射能濃度に有意な差が認められなかった理由について申請者より明確な説明はなされていないものの、5/6 腎臓摘出ラットでは偽手術ラットに比して副甲状腺肥大による放射能分布率の増加が認められており、甲状腺、血液及び筋肉に比して副甲状腺で十分に高い放射能濃度が認められていることから、当該モデル動物において本薬の副甲状腺シンチグラフィにおける薬理作用は示されているものと判断し、申請者の回答を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験の概要

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、本薬による副甲状腺機能亢進症の局在診断は医学薬学上公知であるとして、ガイドライン、教科書や公表論文等が参考資料として提出された。また、原発性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした有効性の確認試験（P-8404-58 試験）の成績が有効性及び安全性の評価資料として、過去に実施された副甲状腺疾患に対する第Ⅲ相臨床試験（旧治験）が有効性及び安全性の参考資料として提出された。

(1) ^{99m}Tc -MIBI による副甲状腺シンチグラフィの医学薬学上公知の資料

1) 国内外の診療ガイドライン

国内外のガイドラインは、PubMed 及び主要な学会のホームページに掲載されているガイドラインの中から選択された。PubMed の検索は、publication type を「practice guideline OR consensus development conference」とし、検索語を（「Hyperparathyroidism」OR「Kidney Diseases/complications」OR「Parathyroidectomy」）として 2008 年 10 月 1 日現在で英語論文 93 報を検出し、術前の本薬による副甲状腺シンチグラフィについて言及されている 5 報が選択された。また、欧米の主要な放射線関連の学会が作成したガイドラインとして、米国 Society of Nuclear Medicine（SNM）及び American College of Radiology（ACR）のガイドラインが選択された。国内のガイドラインとしては、二次性副甲状腺機能亢進症の術前局在診断について言及されている日本透析医学会のガイドラインが選択された。

①NIH Consensus Panel の statement（*J Clin Endocrinol Metab*;87:5353-61, 2002）（添付資料 5.3.5.4-53）

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前については、低侵襲性副甲状腺摘出術を実施する場合、術前局在診断は必須であり、最も広く用いられている局在診断法は SPECT を併用した ^{99m}Tc -MIBI イメージングであること、また ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは経験豊富な施設では副甲状腺腺腫の約 85%を描出できることが述べられている。また、再手術例においては術前に非侵襲的な局在診断を実施すること、及びその局在診断法として SPECT を併用した ^{99m}Tc -MIBI スキャンが、可能な限り第一に実施すべき検査であることが述べられている。

②American Association of Clinical Endocrinologists（AACE）及び American Association of Endocrine Surgeons（AAES）の原発性副甲状腺機能亢進症の診断と治療に関するポジションステートメント（*Endocr Pract*;11:49-54, 2005）（添付資料 5.3.5.4-54）

原発性副甲状腺機能亢進症の手術計画においては、超音波検査あるいは ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ（又は両方）が用いられるべきであり、術前に超音波検査あるいは ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィによって単一の腺腫の局在が確認された場合、低侵襲性手術によるアプローチが容易になると述べられている。また、過形成の疑いの強い患者に対して、術前の超音波検査あるいは ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは異所性病変の局在診断において有用であると述べられている。

③Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CSEM) 及び Canadian Association of Nuclear Medicine (CANM) の無症候性原発性副甲状腺機能亢進症に関するポジションペーパー (*Endocr Pract*;9:400-405, 2003) (添付資料 5.3.5.4-55)

原発性副甲状腺機能亢進症の術前局在診断として最も広く実施されており、成功率も高いのは本薬によるダブルフェーズ法であり、SPECT が併用される場合もあること、低侵襲性手術あるいは片側頸部探索術を計画する場合、術前局在診断は必須であること、また過去に頸部手術を受けている症例である場合も術前の局在診断は必須であることが述べられている。

④K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) の副甲状腺摘出術のガイドライン (*Am J Kidney Dis*;42 Suppl 3:S127-129, 2003) (添付資料 5.3.5.4-56)

慢性腎不全患者の副甲状腺摘出術において、術前イメージングは通常必要でないが、再手術が必要な症例又は再発例では有用であり、画像診断の中では本薬単独又は本薬を用いたサブトラクション法が最も感度が高いことが述べられている。

⑤ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) の腎性骨異常栄養症の臨床アルゴリズム (*Nephrol Dial Transplant*; 15 Suppl 5:39-57, 2000) (添付資料 5.3.5.4-57)

腎性骨異常栄養症において、副甲状腺摘出術における局在診断については、初回手術で遭遇する縦隔内の異所性腺や過剰腺は画像診断によって検出可能なこと、また再手術に先立って本薬による副甲状腺シンチグラフィを実施すべきであることが合意されている旨記されている。

⑥米国 Society of Nuclear Medicine (SNM) の副甲状腺イメージングガイドライン (http://interactive.snm.org/docs/Parathyroid_v3.0.pdf, 2004) (添付資料 5.3.5.4-58)

原発性副甲状腺機能亢進症において、術前の $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ スキャンは正確であり、初回手術の時間とコストを減らすこと、 ^{201}Tl に対する $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ スキャンの優位性については合意されていること、SPECT 検査は感度と局在診断を向上させることが述べられている。副甲状腺シンチグラフィは、持続性副甲状腺機能亢進症又は再発の患者の過機能性副甲状腺組織の局在診断にも実施される。このような症例においては異所性病変が存在する確率が高く、術前局在診断によって手術アプローチの選択を補助する場合がある。

また副甲状腺シンチグラフィにおける本薬の用法・用量について、用量は 185～925MBq (通常は 740MBq) であり、撮像時間はダブルフェーズ法の場合には本薬投与後 10 分に早期像、1.5～2.5 時間に後期像を撮像されていることが述べられている。サブトラクション法の撮像時間については、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と併用する場合は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (185～370MBq) 投与後 30 分に初回の撮像をし、撮影後に本薬を投与してその 10 分後に 2 回目の撮像をすること、 ^{123}I と

併用する場合は ^{123}I (7.5~20MBq) 投与後 4 時間に初回の撮像をし、撮影後に本薬を投与してその 10 分後に 2 回目の撮像をすることが述べられている。

⑦American College of Radiology (ACR) の副甲状腺イメージングガイドライン
(http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/nuc_med/parathyroid_scintigraphy.aspx, 2006) (添付資料 5.3.5.4-59)

副甲状腺シンチグラフィは、初回術前には異常副甲状腺組織の確認と摘出を容易にするために実施され、また手術歴のある持続性副甲状腺機能亢進症又は再発の患者において異所性の過形成腺あるいは腫瘍を検出するために実施されることが述べられている。SPECT の有用性にも触れている。

副甲状腺シンチグラフィの用法・用量としては、ダブルフェーズ法では本薬 (740~1,110MBq) 投与後 10~15 分と 120~180 分後に撮像するとされている。サブトラクション法では、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ と併用する場合は $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (37~74MBq) 投与後 15 分に初回の撮像をし、撮影直後に本薬 (740MBq) を投与し、15~20 分間連続撮像を行うこと、 ^{123}I と併用する場合は ^{123}I (7.5~22MBq) 投与後 3 時間に初回の撮像をし、撮影後に本薬 (740~1,110MBq) を投与して 5 分間の連続画像を 20~30 分間撮像することが述べられている。

⑧日本透析医学会の透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (日本透析医学会雑誌 39:1435-1455, 2006) (添付資料 5.3.5.4-60)

副甲状腺摘除術の術前画像診断は、再手術の際には必須であることに異論はないこと、初回手術に関しては、持続性副甲状腺機能亢進症、再発を防ぐ目的で、最低限、頸部の超音波検査又は CT 又は MRI と、シンチグラフィ ($^{201}\text{TlCl}$ 又は本薬) が推奨されること、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィは副甲状腺の描出率に優れ、特に異所性副甲状腺の確認には有効であることが報告されている。

2) 国内外で標準的に用いられている教科書

国内外の核医学、放射線、内科、内分泌、外科、内分泌外科領域の主要な教科書を検索し、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィの有用性について相当量の記載があることを基準として以下の教科書が選択された。

①Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008 (添付資料 5.3.5.4-61)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前については、近年 SPECT を併用した $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィにより術前局在診断能が向上し、PTH の術中サンプリングとの併用による低侵襲手術についての経験が蓄積されつつある。このような手術を局所麻酔下で外来手術として行うことで費用対利益面において明らかに優れた治療を実現している施設もある。ただし、低侵襲手術を行うためには多腺性病変 (多発性内分泌腺腫症 (Multiple endocrine neoplasia; MEN) や続発性副甲状腺機能亢進症等) を有する可能性が低い患者を臨床的に選択する必

要があると述べられている。

原発性副甲状腺手術の再手術について、再手術が必要な場合は、術前に超音波、CT、シンチグラフィ等による非侵襲的局在診断と静脈サンプリング等の侵襲的局在診断法を組み合わせ、専門的施設で低侵襲手術による治療がなされるとされている。

②Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007 (添付資料 5.3.5.4-62)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前について、低侵襲手術の際には異常腺の術前局在診断が必要であり、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ、超音波検査、MRI が用いられるが、著者らは、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ及び超音波検査を選択していると述べられている。

③Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008 (添付資料 5.3.5.4-63)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前について、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは、原発性副甲状腺機能亢進症の 75～85%を占める単一の腺腫の症例の 80～90%において正確な局在診断が可能である。この手法の登場により、両側頸部探索術と比較して手術時間や術後合併症が有意に少なく、局所麻酔や鎮静剤の静注等による最小限の侵襲的方法で容易に実施でき、日帰り退院も可能な片側頸部探索術に関心が高まった。 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィでは時折見られる縦隔内の腺腫も同定でき、不要な頸部探索を回避できることが述べられている。

一方、多腺性疾患（過形成又はダブルアデノーマ）では ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの感度と陽性的中率は低く（50%未満）、それゆえ両側性病変を見逃す可能性がある。現在、単一腺腫による散発性の原発性副甲状腺機能亢進症であると術前に考えられる症例の約 70%において、術前画像検査により低侵襲の片側性副甲状腺摘出術が考慮される。適切に選択された症例においては、手術による治癒率は両側頸部探索術と同等である（95～97%）と述べられている。

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術後の持続性又は再発性症例については、このような症例において手術が行われる場合、術前局在診断を行うことが推奨され、その際、 ^{99m}Tc -MIBI スキャンが感度と正診率において最も高いと述べられている。

^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは ^{123}I シンチグラフィと組み合わせることで甲状腺結節と副甲状腺との識別が向上し、また SPECT と組み合わせることでプラナー像では不可能であった正確な局在が可能となる一方で、同シンチグラフィは小さい腺を検出できない可能性があり、また副甲状腺過形成において複数の異常腺を検出できない可能性があることが述べられている。

④Basic & Clinical Endocrinology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2004 (添付資料 5.3.5.4-64、65)

現代の原発性副甲状腺機能亢進症患者の初回手術前の管理において、副甲状腺の局在診断と術中 PTH 測定は重要な要素であること、局在診断において異常腺が 1 腺のみ明瞭に示さ

れており、また術中 PTH 測定が実施可能であれば、現在の標準的な外科治療は片側頸部検索術あるいは限局的副甲状腺摘出術であることが記されている。

また、ほとんどの局在診断法は複数の異常腺を検出する場合の感度は単一腺の検出の場合よりも劣ること、原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術において限局的手術を予定する場合には、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィや超音波検査等の非侵襲的な局在診断が行われることが述べられている。

再発あるいは持続性の副甲状腺機能亢進症においては、局在診断は従来から不可欠である。その際最も確実な手法は、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィ、CT 検査、MRI 検査及び超音波検査であること、熟練した術者が実施した場合の個々の検査の感度は 60～80%であること、及び動脈造影や静脈サンプリング等の侵襲的検査はほとんど実施されないと述べられている。

⑤Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed New York: McGraw-Hill; 2005 (添付資料 5.3.5.4-66)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前について、術前の局在診断を実施することによって、従来の両側頸部検索術と同等の成功率を維持しつつ、合併症率（副甲状腺機能低下症及び反回神経損傷）の低下、手術時間の短縮、入院日数の短縮、整容性の改善が得られる限局的手術が可能となること、及び一部の試験において対費用効果は局在診断を実施する方が高いと示されていること、限局的手術の場合は局在診断を行うべきであることが記されている。

局在診断法の中で ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィは最も広く普及しかつ正確な方法であり、副甲状腺腺腫の検出において 80%以上の感度を有している。通常、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィは頸部超音波検査と相補的である。SPECT の併用は、頸部の深い部位あるいは縦隔等に位置する異所性の副甲状腺腺腫の検出に極めて有用であること、特に SPECT 像から得られる縦隔内での腺腫の深度の情報により、外科医は適切な術式を選択可能となることが記されている。

持続性又は再発性副甲状腺機能亢進症について、副甲状腺再手術の術前には局在診断が必須かつ有用であり、局在診断を行うべきであると述べられている。^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィや超音波検査、MRI (Gd 造影下) 等の非侵襲的検査が推奨され、総合すると持続性又は再発性副甲状腺機能亢進症の症例において約 85%の正診率があるとされる。

二次性副甲状腺機能亢進症の初回手術前については、術前の局在診断は不要であるが、これを行うことにより、異所性腺を検出しうること、術式としては両側頸部検索術が行われることが記されている。

⑥Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: Saunders; 2003 (添付資料 5.3.5.4-67、68)

低侵襲手術による副甲状腺摘出術では術前の局在診断が必須であること、近年の ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィとスキャン方法の技術的進歩により、病的副甲状腺を正確に局

在診断できるようになったこと、本薬は SPECT と組み合わせることで副甲状腺組織の局在をより正確に行うことができること、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィはしばしば SPECT や斜方向の撮像 (oblique images) と併用されて最も選択される局在診断法となったことが述べられている。

また本薬の登場により、 ^{201}Tl は副甲状腺の局在診断において原則的に用いられなくなったと記されている。

⑦Endocrine Surgery. New York: Marcel Dekker; 2004 (添付資料 5.3.5.4-69、70)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前について、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは 1990 年代以降、外科医の間で広く受け入れられてきたこと、及びその理由として、シンチグラフィを行う目的が異常腺を全て描出することから低侵襲性副甲状腺摘出術の適応を判断する手段へと変わったためであることが述べられている。

また原発性副甲状腺機能亢進症の再手術前について、以前検出されなかった異常腺を再手術前に検出することについての ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの有用性は既に確立していることが述べられている。

⑧内科学 第 8 版. 朝倉書店; 2003 (添付資料 5.3.5.4-71)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前について、部位診断においては特に頸部超音波検査・核医学検査の診断的価値が高いこと、従来の ^{201}Tl はエネルギーが弱く、明瞭な画像が得られなかったが、本薬はシンチカメラに適したエネルギーをもち、その有用性が示されていること、核医学検査は特に胸腔内等の異所性副甲状腺の検出や、過形成等複数の腺が腫大した状態の検索には有力であることが記されている。

⑨標準外科学 第 10 版. 医学書院; 2005 (添付資料 5.3.5.4-72)

原発性副甲状腺機能亢進症について、局在診断法には非侵襲的な検査法(超音波検査、 ^{201}Tl シンチグラム、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラム、CT 検査、MRI 検査)と侵襲的な検査法(選択的動脈撮影、選択的静脈撮影による PTH 測定、穿刺吸引細胞診)があるが、初回手術前の局在診断においては非侵襲的な検査法に限るべきであること、術後持続又は再発例では部位診断が必須であることが記されている。

⑩NEW 外科学 改訂第 2 版. 南江堂; 1997 (添付資料 5.3.5.4-73)

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前の症例に対して、非侵襲的な局在診断法は行ってよいが、侵襲的な検査法は行わない方がよいことが記されている。

⑪内分泌外科標準手術アトラス 改訂版. インターメルク; 2003 (添付資料 5.3.5.4-74～78)

原発性副甲状腺機能亢進症について、非侵襲的な術前局在診断において、超音波検査は頸部のみであれば感受性が最も高く正常腺までも描出できること、一方 ^{99m}Tc -MIBI シンチグ

ラフィは特異性が高く、異所性の検索が可能であることから、最も有用であること、現時点では超音波検査と本薬等のシンチグラフィを術前に行うのが最良の術前局在診断法であることが記されている。

二次性副甲状腺機能亢進症について、初回手術で全ての腺を確認切除することが副甲状腺機能亢進症の持続・再発を防ぐ上で重要であり、術前に異所性腺や過剰腺の局在診断のために最低、頸部超音波検査又は CT のいずれか、及び ^{201}Tl 又は本薬のいずれかを実施すべきであると記されている。

縦隔内副甲状腺腫瘍について、縦隔内副甲状腺腫瘍は 1.3%～2.5%に認められること、近年は $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィを中心とした局在診断技術の向上に伴い術中の広範な検索（開胸や胸骨正中切開による検索）が不要になったこと、縦隔内腺腫の術前局在診断は $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィが主流であり、心筋・大血管への集積が影響する点を除いては最も診断率が高いこと、超音波検査は縦隔内病変に対しては無力であることが述べられている。

⑫内分泌外科の要点と盲点. 第 2 版 文光堂; 2007 (添付資料 5.3.5.4-79～81)

原発性副甲状腺機能亢進症について、局在診断法のうち、超音波、CT、MRI を比べた場合、侵襲性や値段等も加味すると超音波検査が最もよいこと、ただし超音波の最大の弱点は縦隔内へは無力であること、この異所性腺を検出する利点も含めて診断率が高いのがシンチグラフィであることが述べられている。シンチグラフィとして、欧米ではより小さな腫瘍を正確に検出できる $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィが従来の ^{201}Tl シンチグラフィに替わって第一選択となっていることも記されている。

二次性副甲状腺機能亢進症について、術前局在診断は再手術の際には必須であること、初回手術前においても副甲状腺機能亢進症の持続・再発を防ぐ上で異所性腺や過剰腺が確認されていれば侵襲の少ない確実な手術が期待できることから、日本透析医学会のガイドラインでは初回手術前でも最低、頸部超音波検査又は CT と、シンチグラフィ (^{201}Tl 又は本薬) を推奨していることが記されている。

また副甲状腺シンチグラフィについて、本薬による副甲状腺シンチグラフィでは簡便なダブルフェーズ法で撮像可能であること、投与後 10～20 分に早期像が、また 2～3 時間後に後期像が撮像されること、使用される本薬は 600MBq 前後であること、患者の被曝線量は ^{201}Tl (74MBq) による副甲状腺シンチグラフィでは 20mSv 程度になるのに対し、本薬 (600MBq) では 7.8mSv と低いことが述べられている。

3) 国際的に評価されている peer-reviewed journal に掲載された公表論文

①原発性副甲状腺機能亢進症における $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ の有効性に関する併合解析 (資料 5.3.5.3-2)

本薬による副甲状腺シンチグラフィの診断能について報告されている論文毎に診断能の指標やその定義が異なっており、各論文の結果を単純に比較検討することは困難であったこ

とから、原発性副甲状腺機能亢進症における本薬のデータを文献より抽出・併合し、後述の P-8404-58 試験及び旧治験（再解析）と類似の「 ^{99m}Tc -MIBI の集積を認めない場合は、単腺性疾患、多腺性疾患のいずれにおいても Incorrect（偽陰性）と判定し、明瞭な単一の集積部位を単腺性疾患の所見、複数集積の所見を多腺性疾患の所見」とする評価基準に基づき、統合した感度及び陽性的中率を算出した。

PubMed をデータベースに用いて、「sestamibi OR Technetium Tc 99m Sestamibi」及び「hyperparathyroidism」をキーワードとし、検索対象期間を設定せずに 2008 年 10 月 1 日に検索を行った。このキーワードに、さらに「prospective study」「retrospective study」「clinical trial」「randomized controlled trial」「sensitivity and specificity」「comparative study」「cohort study」（以下、同順）のキーワードを設定し、それぞれ 118 報、187 報、77 報、4 報、293 報、158 報、166 報（合計 527 報）の論文が検索された。

このうち、英語論文であること、手術所見あるいは病理組織学的所見と比較した研究であること、解析例数が 20 例以上あること、単腺性疾患/多腺性疾患別の本薬の集積が確認できること、等の基準を満たした 39 報が採用された。

この 39 報において報告された試験の実施国は 15 カ国であり、日本（1 試験）を含んでおり、米国（18 試験）、フランス（5 試験）において多く実施されていた。39 試験のうち 18 試験（46.2%）では患者登録が前向き、10 試験（25.6%）では後ろ向き、11 試験（28.2%）では記載がなかった。解析の対象となった原発性副甲状腺機能亢進症患者は 3,777 例であり、うち単腺性疾患 3,428 例（90.8%）、多腺性疾患 349 例（9.2%）であった。全試験で手術が実施されており、22 試験（56.4%）においては病理組織学的検査が実施されていた。39 報で用いられた撮像方法と本薬の投与量については表 1 のとおりであった。

表 1 39 報において用いられた撮像方法と本薬の投与量

撮像方法*	本薬の投与量 (MBq) **				
	370 未満	370～740	740 超	記載なし	中央値
全体 (39 報)	1 (2.6%)	27 (69.2%)	8 (20.5%)	3 (7.7%)	740MBq
ダブルフェーズ法 (27 報)	1 (3.7%)	18 (66.7%)	7 (25.9%)	1 (3.7%)	740MBq
サブトラクション法 (14 報)	0 (0%)	12 (85.7%)	2 (14.3%)	0 (0%)	553MBq
SPECT 像 (13 報)	0 (0%)	9 (69.2%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	740MBq

*重複あり

**幅記載の場合は中央値を採用した

これら 39 報の結果を併合解析することにより求めた感度及び陽性的中率は、表 2 のとおりであった。

表 2 併合した本薬の感度及び陽性的中率

	単腺性疾患	多腺性疾患	全体
感度	83.6%	29.6%	78.8%
(95%CI)	(82.3%-84.8%)	(25.0-34.5%)	(77.5%-80.1%)
陽性的中率	92.4%	55.0%	90.1%

CI：信頼区間

②上記併合解析に用いられなかった主要な公表論文

原発性副甲状腺機能亢進症についての併合解析と同じキーワードを用いて検索対象期間を特に設定せずに 2009 年 1 月 31 日に再度 PubMed の検索を行った。その結果、129 報、199 報、78 報、4 報、312 報、163 報、180 報（合計 555 報）が検索された。このうち、原発性副甲状腺機能亢進症（主に初回手術前）についてはメタアナリシス及び前向き試験、二次性副甲状腺機能亢進症（主に初回手術前）については前向き試験、持続性副甲状腺機能亢進症又は再発（原発性及び二次性）についてはメタアナリシス、前向き試験又は後向き試験に合致する計 52 報のうち、特に重要と判断した 14 報を選択した。（このうちの 1 報は併合解析に用いた 39 報の再掲であり、のべ 52 報が本薬による副甲状腺シンチグラフィの医学薬学上の公知性を支持する主要な公表論文として提出された。）

i) 原発性副甲状腺機能亢進症（主に初回手術前）を対象とした報告

4 報のうち 2 報（ア、イ）はメタアナリシス、2 報（ウ、エ）は臨床試験報告である。

ア) Denham DW & Norman J. *J Am Coll Surg*;186:293-305, 1998（添付資料 5.3.5.4-1）

片側頸部検索術の適応決定における ^{99m}Tc -MIBI スキャンの有用性を評価するために、原発性副甲状腺機能亢進症についての過去 10 年間の英語文献（175 報が該当）のメタアナリシスが行われた。うち 24 報において感度と特異度が算出可能であり、原発性副甲状腺機能亢進症に対する初回手術例 784 症例における初回手術前の ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィによる単腺性腺腫の検出感度及び特異度は、それぞれ 90.74%及び 98.74%であることが示された。

イ) Ruda JM et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*;132:359-372. 2005（添付資料 5.3.5.4-2）

原発性副甲状腺機能亢進症における現在の診断及び治療方法を体系的にレビューするために、Medline で 1995 年から 2003 年までの報告を検索し、約 500 の報告のうち、手術時の病的腺の数が記載されていること、感度の算出の際に単腺腫、ダブルアデノーマ、過形成、癌腫の区別がなされているもの、等の基準を満たす論文と、その論文の引用文献のうち関連する論文のメタアナリシスが行われた。該当する 215 報における 20,225 例の原発性副甲状腺機能亢進症の症例が解析され、その 88.9%を占めた単腺性腺腫における ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの感度は 88.44%であり、高分解能超音波検査の 78.55%よりも高かった。

ウ) Moka D et al. *Surgery*;128:29-35, 2000（添付資料 5.3.5.4-5）

小腺腫（1g 以下）の術前局在診断における SPECT を併用した ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの有用性を評価するために、超音波検査で局在診断不能であった原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術前の患者 92 例に対して、SPECT を併用した ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィが施行された。 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィにより、プラナー像で 92 例中 80 例（87%）、120 分後の SPECT 像の併用により 87 例（95%）において正しい患側が確認されたと報告している。

エ) Udelsman R et al. *Ann Surg*;232:331-339, 2000（添付資料 5.3.5.4-6）

原発性副甲状腺機能亢進症患者のうち、SPECT を併用した ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィで片側性の異常集積部位を認め、除外基準に抵触しない 100 人に対して低侵襲性副甲状腺摘出術を施行したところ、手術結果との対比により術前の ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの結果は 89%の患者において正確であったと述べられている。

ii) 二次性副甲状腺機能亢進症（主に初回手術前）を対象とした報告

3 報とも臨床試験報告である。

ア) Fuster D et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;33:467-473, 2006（添付資料 5.3.5.4-44）

二次性副甲状腺機能亢進症の副甲状腺全摘手術における患者の術前の ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの意義を調べる目的で、48 例の連続症例全例に術前にダブルフェーズ法による ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィと頸部超音波検査を行った上で、その結果を伏せられた外科医により副甲状腺全摘術が行われた。術後 1 年での二次性副甲状腺機能亢進症の再発は 9 例（19%）であったが、もしも術前の ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィで異常集積のあった腺を残存させなかったとしたら、再発は 1 例（2%）と有意に低かったことが示された。一方、頸部超音波検査で異常があった腺を残存させなかったとした場合の再発は 5 例（10%）であり、ブラインド手術の場合と有意差はなかったと述べられている。

イ) Hindie E et al. *Lancet*;353:2200-2204, 1999（添付資料 5.3.5.4-45）

二次性副甲状腺機能亢進症で副甲状腺全摘術を予定された連続する 11 例（いずれも初回手術）について、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィが術前に実施された。本シンチグラフィにより合計 42 個の異常集積が同定され、この方法によって二次性副甲状腺機能亢進症患者の病変のほとんどが事前に検出されること、過剰腺・異所性腺の検出に特に有用であることが述べられている。

ウ) Ishibashi M et al. *Nephron*;78:48-53, 1998（添付資料 5.3.5.4-46）

^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィが二次性副甲状腺機能亢進症患者 17 例の副甲状腺病変を 70.5%の感度で検出できたことが述べられている。

iii) 持続性副甲状腺機能亢進症又は再発（原発性及び二次性）を対象とした報告

7 報のうち、1 報はメタアナリシス（ア）、6 報は臨床試験報告（イ～キ）である。

ア) Seehofer D et al. *Arch Surg*;139:1331-1338, 2004（添付資料 5.3.5.4-47）

原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症の再手術前の選択的静脈サンプリング検査を非侵襲的局在診断法と比較することを目的に 31 報についてメタアナリシスが行われた。抽出した選択的静脈サンプリング症例（22 報）、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィ（17 報）、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と ^{201}Tl とのサブトラクションシンチグラフィ（11 報）、超音波検査（18 報）、MRI（12 報）、CT（13 報）に関する報告を解析した結果、非侵襲的検査においては本薬が最も感度が高く、偽陽性率が低いことから第一選択であると報告されている。

イ) Civelek AC et al. *Surgery*;131:149-157, 2002（添付資料 5.3.5.4-3、再掲）

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術例 287 例と再手術例 51 例について術前に前向きに行った ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィを解析し、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは原発性副甲状腺機能亢進症の局在診断において初回手術例、再手術症例ともに感度が高いこと（それぞれ 87%と 92%）、及び多腺性疾患においては感度が劣ることが記されている。

ウ) Richards ML et al. *Am J Surg*;196:937-942, 2008（添付資料 5.3.5.4-48）

原発性副甲状腺機能亢進症の再手術例 228 例において、術前に 89%の症例は ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィを、また 56%の症例が超音波検査を受けていたこと、また ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは感度 81%、陽性的中率 90%、正診率 77%であり、超音波検査は感度 68%、陽性的中率 82%、正診率 61%であったことが報告されている。

エ) Jaskowiak N et al. *Ann Surg*;224:308-320, 1996（添付資料 5.3.5.4-49）

原発性副甲状腺機能亢進症の再手術例 288 例のうち、単一の腺腫の残存が原因と考えられた 222 例に対して 227 件の術前検査が行われた。この 227 件のうち ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは 39 件、 ^{201}Tl シンチグラフィは 155 件、超音波検査は 225 件に行われ、真陽性率がそれぞれ 67%、42%、48%であり、偽陽性率が 0%、8%、21%であったこと等から、真陽性と偽陽性の点で最も優れた非侵襲的局在診断法は ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィであることが述べられている。

オ) Feingold DL et al. *Surgery*;128:1103-1109, 2000（添付資料 5.3.5.4-50）

原発性副甲状腺機能亢進症の再手術例 62 例について、術前の超音波検査は感度 90%、陽性的中率 86%、正診率 84%であり、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは感度 78%、陽性的中率 94%、正診率 74%であったことが記されている。

カ) Hibi Y et al. *World J Surg*;26:1301-1307, 2002（添付資料 5.3.5.4-51）

二次性副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺全摘術と前腕への自家移植を受けた 1,110 症例を追跡し、再手術が必要と判断された持続性副甲状腺機能亢進症症例 15 例と再発例 15

例について、再手術前の術前局在診断の検出率が記されている。持続性症例においては²⁰¹Tlシンチグラフィで検査を受けた10例中10例（100%）、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィで7例中7例（100%）（2つのシンチグラフィ検査を受けた重複例あり）、超音波検査で13例中3例（23.1%）であり、再発例については²⁰¹Tlシンチグラフィで10例中8例（80%）、^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィで9例中7例（77.8%）（2つのシンチグラフィ検査を受けた重複例あり）、超音波検査で19例中17例（89.5%）であったとされている。以上から、再手術例についても^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィが残存腺の検出に有用であると述べられている。

キ) Numerow LM et al. *J Magn Reson Imaging*;5:702-708, 1995（添付資料 5.3.5.4-52）

原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症の再手術例 23 例において、術前の本薬（ダブルフェーズ法）は感度 80%、正診率 80%、MRI は感度 88%、正診率 84%であり、いずれも超音波検査の感度 58%、正診率 44%よりも有意に高いことが報告されている。

（2）国内臨床試験

1) 有効性の確認試験（P-8404-58 試験、添付資料 5.3.5.1-1、20 年 月～20 年 月、評価資料）

手術が予定されており、超音波検査のみでは局在診断が不十分な原発性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が国内8施設で行われた。本試験ではダブルフェーズ法による副甲状腺シンチグラフィにおいて本薬の3用量（370MBq、600MBq又は740MBq）はいずれも同程度の良好な正確度が得られまた安全であることを確認することが目的とされた。

主な選択基準は、原発性副甲状腺機能亢進症との診断が確定し、手術予定である患者のうち、①適格性を確認するための説明日前4週間から被験者登録日までに実施医療機関において測定された血清補正 Ca 値及び血清 iPTH 値が施設基準値を超えていること、②説明日前4週間から被験者登録日までに実施医療機関において実施された超音波検査の所見で、異常副甲状腺と思われる明瞭な低エコー腫瘍を認めないがエコーが到達しにくい領域での病変の存在が否定できないか、又は異常副甲状腺が疑われる低エコー腫瘍を認めるが、腫瘍が不明瞭、小さい、他の解剖学的構造と鑑別できない、ドプラ検査で血流が乏しい、のいずれかの理由で確定が困難であること、③副甲状腺摘出術の適応であると判断され、実施医療機関において治験薬投与後10週間以内に副甲状腺摘出術の実施が可能であること、④実施医療機関において手術後4～8週間のフォローアップが可能なこと、⑤20歳から80歳以下であること、を満たす患者とされた。

主な除外基準は①家族性の多腺性副甲状腺機能亢進症が強く疑われる患者、②副甲状腺癌の再発が強く疑われる患者、③重篤な肝障害又は腎障害を有する患者とされた。

用法・用量について、本薬 370MBq、600MBq 又は 740MBq を被験者の静脈内に単回投与し、本薬投与後 5～15 分にプラナー初期像を、本薬投与後 60～180 分にプラナー後期像を撮像することとされた。いずれもデータ収集時間は 5～20 分とされた。また、SPECT 像は本

薬投与後 30 分以降に開始し、遅くとも投与後 180 分までに終了することとされた。プラナー初期像、プラナー後期像及び SPECT 像は治験実施医療機関とは独立した 3 名の読影判定委員によりブラインド読影され、異常集積部位のある領域が判定された。ブラインド読影の評価結果は多数決ルールにより決定され、3 名の読影判定委員の判定が全て異なる場合は「集積なし」として扱われた。

本治験の目標症例数 81 例に対し、91 例が登録され、上記 3 用量に無作為に割付けられた。

登録された 91 例のうち 89 例（370MBq 群 30 例、600MBq 群 30 例、740MBq 群 29 例）に本薬が投与・撮像され、88 例（370MBq 群 30 例、600MBq 群 29 例、740MBq 群 29 例）が手術及び術後フォローアップを完了した。600MBq 群の 1 例は、本薬を投与されたものの家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症の可能性が否定できず、手術は実施されなかった。本薬を投与された 89 例が安全性解析対象とされ、手術未実施となった 1 例を除いた 88 例が有効性の主要な解析対象とされた。

術後の病理診断をもとに集計したフォローアップ完了例 88 例の病理組織型は、腺腫（1 腺摘出）82 例、腺腫（2 腺摘出）3 例、過形成（1 腺摘出）1 例、過形成（2 腺摘出）1 例、及び病理組織所見では病的副甲状腺組織を認められなかった 1 例であった。このうち 4 例が術後の治癒判定で副甲状腺機能亢進症の持続と判断され、その内訳は腺腫（1 腺摘出）2 例、腺腫（2 腺摘出）1 例、過形成（2 腺摘出）1 例であった。

有効性の指標として、画像読影において副甲状腺病変が予測された部位（以下、予測病変）と、手術で摘出された副甲状腺病変（以下、摘出病変）の部位の一致を用いた。本試験では、予測病変と摘出病変の数及び位置情報が完全に一致した被験者の割合を正確度と定義した。また、予測病変が存在すると判定された被験者のうち、予測病変と摘出病変の数及び位置情報が完全に一致した被験者の割合を陽性的中率と定義した。なお、病変の位置情報は、平面的位置、患側及び立体的位置の各領域単位でそれぞれ評価された。

主要評価項目とされた、フルセット画像（プラナー初期像、プラナー後期像及び SPECT 像）のブラインド読影（以下、ブラインド読影Ⅱ）に基づく予測病変の平面的位置の正確度、並びに副次評価項目とされた、ブラインド読影Ⅱに基づく有効性及びブラインド読影Ⅰ（プラナー初期像及びプラナー後期像の読影）に基づく有効性の結果は表3のとおりであった。なお、立体的位置に関する検討は、ブラインド読影Ⅱでのみ実施された。

表3 P-8404-58試験の主要な有効性成績

	370MBq 群	600MBq 群	740MBq 群	全体
ブラインド読影Ⅱ				
平面的位置 正確度（例数）	79.3%（23/29）	65.5%（19/29）	82.8%（24/29）	75.9%（66/87）
（95%CI）	（64.6%-94.1%）	（48.2%-82.8%）	（69.0%-96.5%）	（66.9%-84.9%）
陽性的中率	82.1%（23/28）	76.0%（19/25）	85.7%（24/28）	81.5%（66/81）

		370MBq 群	600MBq 群	740MBq 群	全体
患側	正確度 (例数)	96.4% (27/28)	86.2% (25/29)	92.9% (26/28)	91.8% (78/85)
	(95%CI)	(89.6%-100.0%)	(73.7%-98.8%)	(83.3%-100.0%)	(85.9%-97.6%)
	陽性的中率	96.4% (27/28)	86.2% (25/29)	92.9% (26/28)	91.8% (78/85)
立体的位置	正確度 (例数)	69.0% (20/29)	62.1% (18/29)	72.4% (21/29)	67.8% (59/87)
	(95%CI)	(52.1%-85.8%)	(44.4%-79.7%)	(56.1%-88.7%)	(58.0%-77.6%)
	陽性的中率	71.4% (20/28)	72.0% (18/25)	75.0% (21/28)	72.8% (59/81)
ブラインド読影 I					
平面的位置	正確度 (例数)	72.4% (21/29)	69.0% (20/29)	86.2% (25/29)	75.9% (66/87)
	(95%CI)	(56.1%-88.7%)	(52.1%-85.8%)	(73.7%-98.8%)	(66.9%-84.9%)
	陽性的中率	75.0% (21/28)	76.9% (20/26)	89.3% (25/28)	80.5% (66/82)
患側	正確度 (例数)	89.3% (25/28)	86.2% (25/29)	92.9% (26/28)	89.4% (76/85)
	(95%CI)	(77.8%-100.0%)	(73.7%-98.8%)	(83.3%-100.0%)	(82.9%-96.0%)
	陽性的中率	89.3% (25/28)	89.3% (25/28)	92.9% (26/28)	90.5% (76/84)

安全性について、各投与群及び全体での有害事象の発現率は、370MBq群66.7% (20/30例、26件)、600MBq群73.3% (22/30例、40件)、740MBq群82.8% (24/29例、37件)、全体で74.2% (66/89例、103件)であった。本薬と因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現率は、370MBq群66.7% (20/30例、23件)、600MBq群70.0% (21/30例、33件)、740MBq群75.9% (22/29例、31件)、全体で70.8% (63/89例、87件)であった。有害事象、副作用ともに、投与量の増加により発現率が増加する傾向が認められた。

最も発現率の高い有害事象は本薬の既知の副作用である味覚異常 67.4% (60/89 例、60 件)であり、すべての事象が治験薬との因果関係あり(副作用)と判断された。味覚異常はすべて投与後 30 分以内に発現し、ほとんどが 10 分以内に消失する一過性の事象であった。重症度は、すべて軽度と判定された。

味覚異常の他に複数例での発現(発現率 2.2%以上)を認めた有害事象は、頭痛 4.5% (4/89 例、5 件)、血中尿素窒素増加 3.4% (3/89 例、3 件)、並びに下痢、悪心、熱感、倦怠感、発熱、血中カリウム増加、及び好中球数増加が各 2.2% (2/89 例、2 件)であった。頭痛は 600MBq 群に 2 例 3 件、740MBq 群に 2 例 2 件、血中尿素増加は各用量群に各 1 例 1 件、下痢・倦怠感はそれぞれ 600MBq 群に 2 例 2 件、悪心・熱感・発熱・血中カリウム増加はそれぞれ 600MBq 群に 1 例 1 件、740MBq 群に 1 例 1 件、好中球増加は 370MBq 群に 1 例 1 件、740 MBq 群に 1 例 1 件であった。

なお、死亡例、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象を発現した症例、治験の中止を要した有害事象は認められなかった。

2) 副甲状腺疾患に対する第Ⅲ相臨床試験(旧治験) (資料 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.3-1、19■■年■■月～同年■■月、参考資料)

原発性及び腎性の副甲状腺機能亢進症の患者を対象に、本薬の副甲状腺疾患の診断における安全性及び有効性を評価することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。なお、本治験については、

、有効性については手術を受けた症例のみを再解析した結果が参考資料として、また安全性については全被験者の成績が参考資料として提出された。

主な選択基準は副甲状腺機能亢進症であることについて臨床所見及び他の検査データ等から十分根拠のある患者で、18 歳以上の症例とされた。

用法・用量は、本薬 370～740MBq を年齢、体重及び検査法に応じて適宜増減し、静脈内単回投与することとされた。本薬投与後 10～30 分及び 2～3 時間に前面像が撮像された。

本治験の目標症例数は 40 例以上とされ、原発性副甲状腺機能亢進症 54 例、腎性副甲状腺機能亢進症 24 例の計 78 例に対して本薬が投与された。このうち手術が実施され病理組織学的確認がなされた 40 例（51%）（内訳は原発性副甲状腺機能亢進症 33 例、腎性副甲状腺機能亢進症 7 例）に対して、再解析を実施することにより有効性に関する再評価が実施された。このうち、原発性副甲状腺機能亢進症において手術時に病変が認められなかった 1 例を除いた 39 例が、有効性の主要な解析対象とされた。なお、再解析には、治験実施当時の読影委員による判定を用いており、再読影は行われなかった。再評価では P-8404-58 試験と同様の評価基準に基づき正確度及び陽性的中率が算出された。

原発性副甲状腺機能亢進症については、33 例中 29 例が初回手術例であり、読影委員の読影に基づく正確度は 75.0%（24/32 例、95%CI：60.0%～90.0%）、陽性的中率は 82.8%（24/29 例）であった。

腎性副甲状腺機能亢進症については、7 例中 5 例が初回手術例であり、全て多腺性疾患であった。読影委員の読影に基づく正確度は 28.6%（2/7 例、95%CI：0%～62.0%）、陽性的中率は 28.6%（2/7 例）であった。このうち、再手術例 2 例についてはいずれも下顎部の異所性の残存腺が 1 腺ずつ検出され、また初回手術の 5 例についてはいずれも 1 腺以上の病変が検出された。

安全性については本薬が投与された 78 例全てが解析対象とされた。有害事象の発現率は、原発性副甲状腺機能亢進症 18.5%（10/54 例、27 件）、二次性副甲状腺機能亢進症 25.0%（6/24 例、22 件）、全体で 20.5%（16/78 例、49 件）であった。自他覚症状における有害事象は振戦（軽度）1 例 1 件のみであった。残りの有害事象 15 症例 48 件はいずれも臨床検査値の異常変動であり、3 件以上発現している事象は、総タンパク減少（6 例 6 件）、赤血球数減少、アルブミン減少（各 5 例 5 件）、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、尿中血陽性（各 4 例 4 件）であった。

このうち本薬と因果関係が否定できない有害事象（副作用）は前述の振戦 1 例 1 件（1.3%）、及び尿中血陽性 1 例 1 件（1.3%）のみであった。これらの副作用はいずれも原発性副甲状

腺機能亢進症の症例に発現した。なお、死亡例、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象を発現した症例は認められなかった。

＜審査の概要＞

(1) 公知申請の該当性について

機構は、ガイドライン並びに成書の記載状況及び外国における承認状況等の提出された資料から、副甲状腺機能亢進症の局在診断における本薬の有用性について確認した。また、公表論文等の国内報告により国内使用実績が確認できたことから（「(4) 用法・用量について 1) 国内での使用実態及び撮像方法の選択について」の項参照）、副甲状腺機能亢進症の局在診断における ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの有効性及び安全性が確認できたと考える。したがって、本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号及び医薬審第 104 号）の記、2 (2) の条件（外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合）に該当し、本薬による副甲状腺機能亢進症の局在診断は医学薬学上公知であると判断した。

(2) 臨床的位置付けについて

副甲状腺機能亢進症の局在診断における本薬の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

副甲状腺機能亢進症の局在診断法として、本邦では簡便・安全な超音波検査が第一選択として位置付けられているが、副甲状腺シンチグラフィは広範な領域の検索が可能であり、超音波が到達しにくい縦隔、気管後部及び食道後部等の異所性病変の好発部位の検出においても有用である等、超音波検査とは相補的な利点があり、超音波検査に並ぶ重要な局在診断法として位置付けられている。なお、CT、MRI は副甲状腺機能亢進症の術前検査においては二次的な手段として施行されることが多い。さらに、副甲状腺シンチグラフィには SPECT 検査により断層像の撮像を行うことで三次元的な局在診断も可能である特長を有する。

原発性副甲状腺機能亢進症の初回手術時については、以前は罹患腺の数に関わらず両側頸部探索術が行われ、良好な成績が得られていたために術前局在診断の意義が低かった。しかし、近年局在診断の性能が向上し、患者の約 85% を占める単腺性の腺腫においては術前に病的腺をほぼ正確に確認できるようになり、その所見に基づき低侵襲手術が行われるようになっていることから、術前局在診断の必要性は高まっている。低侵襲手術を行う場合には、正確な術前局在診断が必須である。

二次性副甲状腺機能亢進症の初回手術時については、基本的に手術時に全ての副甲状腺を確認する必要があるため、術前局在診断の必要性の議論は分かれるものの、ERA-EDTA に

よる臨床アルゴリズムや日本透析医学会によるガイドラインでは、異所性腺あるいは過剰腺の有無を確認する手段として、初回手術前でも画像診断が推奨されている。

原発性及び二次性副甲状腺機能亢進症における、持続性副甲状腺機能亢進症又は再発に伴う再手術では、局在診断は必須であり、中でも $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィは検出感度が高く偽陽性率が低い検査として評価されており、欧州では本薬の効能・効果は、「持続性副甲状腺機能亢進症又は再発患者の検査における補助診断」の効能・効果が承認されている。また、持続性副甲状腺機能亢進症又は再発に伴う再手術（原発性又は二次性）における $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィの有用性が、国内外のガイドライン及び教科書で述べられている（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞」の項参照）。

このように、副甲状腺シンチグラフィは副甲状腺機能亢進症の各種病態において超音波検査と並ぶ最も一般的な局在診断として位置付けられている。

現在、本邦において副甲状腺シンチグラフィの効能を持っている放射性医薬品は、 ^{201}Tl のみであるが、検査当たりの実効線量が ^{201}Tl では 16.28mSv であるのに対し、本薬では 3.33～6.66mSv と ^{201}Tl よりも検査当たりの患者の被曝量が少ない。また、 ^{201}Tl が放出する X 線のエネルギー（69keV～82keV）では組織吸収が高いためノイズが大きいことに対し ^{99m}Tc はガンマカメラに最適の 140KeV の純粋な γ 線を放出すること、サブトラクション法よりも簡便なダブルフェーズ法による撮像も可能であること等の利点を有しており、海外の使用状況によると ^{201}Tl による副甲状腺シンチグラフィのほとんどが $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィに置き換わっている。また、2007 年に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により実施された第 6 回全国核医学診療実態調査（*Radioisotopes*;57:491-558, 2008）の結果、国内の使用実態として副甲状腺シンチグラフィにおいて既に本薬の効能外での使用件数が ^{201}Tl の約 2 倍の頻度に達している。

機構は、副甲状腺機能亢進症の局在診断における $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ シンチグラフィの臨床的位置付けは公知であり、確立しているものと考える。また、既存の類薬である ^{201}Tl と比較して、本薬は被曝量、放出する X 線の特性、撮像法の簡便性等において有用性が高いとする申請者の説明は妥当であり、 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ を副甲状腺機能亢進症の局在診断のための診断薬として承認する意義はあるものと判断する。

（3）有効性及び効能・効果について

機構は、本薬の副甲状腺機能亢進症の局在診断に関する有効性は、国内外のガイドライン、教科書の記載、公表論文等より示されており、本薬の一定の有効性は期待できるものと判断した。

本薬の用法・用量の妥当性を確認するために実施された P-8404-58 試験の計画時に、主要評価項目である本薬を用いた副甲状腺シンチグラフィによる異常副甲状腺検出の正確度の推定値を 60% と設定した根拠について、申請者は以下のように説明している。

P-8404-58 試験における正確度の推定値を算出するにあたり、2006 年 2 月に PubMed データベースによる文献検索を行い、次の条件に該当する論文を抽出した。すなわち、

（「sestamibi」 OR 「technetium Tc 99m Sestamibi」）及び「hyperparathyroidism」を検索語とし、そのうち「prospective study」「retrospective study」「clinical trial」「randomized controlled trial」「sensitivity and specificity」「comparative study」「cohort study」に該当する 390 報のうち、英語論文であること、手術所見あるいは病理組織学的所見と比較した研究であること、撮像プロトコルがダブルフェーズ法を基本とすること、超音波検査陰性例における本薬の正確度が明らかなこと、論文における全被験者数が十分であること（20 例以上）を満たす 5 報を抽出した。5 報^{1,2,3,4,5}における超音波検査陰性例についての本薬を用いた副甲状腺シンチグラフィによる異常副甲状腺検出の正確度は順に 67%（4/6 例）、27%（3/11 例）、73%（11/15 例）、70%（7/10 例）、60%（15/25 例）であり、これら 5 報の成績を統合した正確度は 60%（95%CI: 48%～71%）であった。この結果より正確度を 60%と推定し、P-8404-58 試験の主要評価項目である正確度の評価基準の目安とした。

機構は、P-8404-58 試験において、正確度 60%以上の成績が得られれば臨床的に ^{99m}Tc-MIBI の有効性が示されたと判断することの妥当性について、副甲状腺機能亢進症の局在診断における ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィの臨床的位置付けを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。副甲状腺疾患における専門性の高い医療機関では、検査実施者の技術の差の大きさが欠点とされる超音波検査についても均等に高い技術を有している。このような施設で超音波検査による局在診断が困難な病変は、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィでも検出が困難なことが多い。P-8404-58 試験の実施医療機関も専門性が高く、これらの施設での超音波検査結果が陰性あるいは不確実な被験者を対象とする臨床試験においては、60%の被験者で病変の局在診断が可能になるということは臨床的に意味があると考ええる。このような観点から、上述のとおり算出した正確度の推定値 60%を P-8404-58 試験における有効性の評価基準の目安とすることは適切であると判断した。

機構は、以下のように考える。P-8404-58 試験における正確度の推定値を 60%と設定したことについては、公表文献等から事前に得られていた情報量に限りがあり、その設定根拠に疑問が残るものの、超音波検査で診断不可能な病変のうち 60%を局所診断できることには臨床的に意味があるという申請者の説明は受け入れ可能である。なお、P-8404-58 試験においては主要評価項目である読影判定委員によるブラインド読影Ⅱに基づく予測病変の平面的位置の正確度として 370MBq 群で 79.3%（23/29 例、95%CI：64.6～94.1%）、600MBq 群で 65.5%（19/29 例、95%CI：48.2～82.8%）、740MBq 群で 82.8%（24/29 例、95%CI：69.0～96.5%）、全体で 75.9%（66/87 例、95%CI：66.9～84.9%）が得られており、^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィの有効性は示されたと判断した。

¹ Numerow LM et al. *J Magn Reson Imaging*;5:702-708, 1995

² Scheiner JD et al. *Clin Radiol*;56:984-988, 2001

³ Haber RS et al. *Clin Endocrinol (Oxf)*;57:241-249, 2002

⁴ Hajioff D et al. *Clin Otolaryngol*;29:549-552, 2004

⁵ Solorzano CC et al. *Am Surg*;71:557-562;discussion 562-563, 2005

また、申請者は、多腺性疾患の診断における本薬の有効性について、以下のとおり説明している。

本薬による副甲状腺シンチグラフィでは、多腺性疾患における、全ての病的副甲状腺を検出する能力には限界があることが既に知られている（Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008、Civelek AC et al. *Surgery*;131:149-157, 2002）。原発性副甲状腺機能亢進症における多腺性疾患の割合は約 10～15%とされている。P-8404-58 試験において、ブラインド読影Ⅱの平面的位置の予測病変と手術結果が完全に一致した症例は、単腺性疾患で 83 例中 65 例であったのに対し、多腺性疾患では 4 例中 1 例のみであった。旧治験においても、多腺性疾患の場合は、単腺性疾患と比較して、予測病変と手術結果が完全に一致した症例が少数であった（多腺性：2/6 例、単腺性：22/26 例）。また、二次性副甲状腺機能亢進症においては基本的に全ての腺が過形成であり、初回手術前の局在診断で全ての異常腺を検出することは困難である。しかしながら ERA-EDTA の臨床アルゴリズムや日本透析医学会のガイドラインでは、二次性副甲状腺機能亢進症の初回手術前でも異所性腺あるいは過剰腺の有無を確認する手段として、本薬による画像診断を推奨しており、臨床現場においては、異所性腺や過剰腺の見落としを防ぎ、より侵襲性の少ない手術を実施するためにも、二次性副甲状腺機能亢進症の初回手術前に本薬による副甲状腺シンチグラフィを実施することの意義が認知されていると判断した。

機構は、以下のように考える。多腺性疾患において ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは全ての病的腺の局在を明らかにすることに関して限界があるものの、臨床現場において異常腺が複数存在する場合は両側頸部探索術が行われており、この術式においては正所性の異常腺は高い感度で術中に検出されることから、異常腺の見落としによる患者への不利益は抑えられる。一方、 ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィは他の局在診断法で検出が困難な異所性腺等を術前に検出できることから、適切な術式の選択に寄与し得ると考える。これらを考慮すると、多腺性疾患においても ^{99m}Tc -MIBI による副甲状腺シンチグラフィを実施する意義があるとの申請者の説明は受け入れ可能であり、本薬の適応疾患から除外するべきでないと判断した。

以上を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果については、副甲状腺機能亢進症の各種病態における ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの臨床的有用性（「（2）臨床的位置付けについて」の項参照）、多腺性疾患に関する上記の判断、並びに既承認薬の ^{201}Tl では対象患者の病態に関する要件が定められていないことを踏まえて、「副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断」とすることが適切と考えるが、多腺性疾患における局在診断の限界に関する注意喚起等の必要性については、専門委員の意見を参考にして最終的に判断したい。

（4）用法・用量について

1) 国内での使用実態及び撮像方法の選択について

申請者は、本薬による副甲状腺シンチグラフィの国内における使用実態について、以下のよう
に説明している。

本薬による副甲状腺シンチグラフィは国内においても既に広く実施されており、2007 年
に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により実施され
た第 6 回全国核医学診療実態調査 (*Radioisotopes*;57:491-558, 2008) の結果、年間推定で約
7,900 件施行された副甲状腺シンチグラフィのうち、 ^{99m}Tc -MIBI 検査が 5,223 件、 ^{201}Tl 検査
が 2,637 件を占めていた。 ^{99m}Tc -MIBI 検査で用いられた本薬の推定平均投与量は 557MBq で
あった。

本薬は甲状腺、副甲状腺の両方に集積するが、本薬では副甲状腺腺腫からの洗い出しが甲
状腺からの洗い出しよりも遅いという動態の差があるため、簡便なダブルフェーズ法による
撮像が可能である。一方、サブトラクション法は、甲状腺、副甲状腺の両方に集積する本薬
の画像から、甲状腺のみに集積する ^{123}I あるいは $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の画像を差し引き、副甲状腺にお
ける集積だけを単離する方法である。ダブルフェーズ法では ^{99m}Tc -MIBI 単独による検査が
可能であることに対し、サブトラクション法では 2 核種の放射性医薬品が必要であることか
ら被曝量の増大や検査の煩雑化が生ずる。2007 年の上記の診療実態調査からは、本邦では
主にダブルフェーズ法が実施されていると予測される。

機構は、以下のとおり考える。全国核医学診療実態調査の結果から、国内の臨床現場にお
いてダブルフェーズ法の使用頻度が高いことが想定される。しかしながら、患者の状態や撮
像機器の性能等の状況によっては、サブトラクション法が選択される場合も考えられること
から、国内臨床試験において検討はなされていないものの、本薬を臨床現場に提供するにあ
たって、サブトラクション法による本薬の投与方法についての情報提供も行うことが必要で
ある。そこで、ダブルフェーズ法及びサブトラクション法の両方の撮像方法における本薬の
用法・用量の検討を以下のように行った。

2) ダブルフェーズ法における用量及び撮像時期について

申請者は、ダブルフェーズ法における用量及び撮像時期の設定根拠について、以下のよう
に説明している。

P-8404-58 試験は、欧州添付文書のダブルフェーズ法における承認用量である 370～
740MBq の範囲であればいずれの投与量においても有効に副甲状腺シンチグラフィを実施
できることの確認を目的として実施された。当該試験における検討用量は、欧州での承認用
量の範囲をカバーする投与量群として、現在国内で供給されている 370、600、740MBq の 3
用量とし、撮像時期については本薬投与後 5～15 分に初期像を、また 60～180 分後に後期像
を撮像することとした。試験の結果、3 用量のいずれにおいても、上述の撮像時期によって、
主要評価項目で目安とした正確度 60%以上が得られたことから、ダブルフェーズ法におい
て本薬は 370～740MBq の用量範囲で十分な診断能を有していると考え、370～740MBq を申
請用量とした。なお、ダブルフェーズ法における本薬の用量は米国 SNM ガイドラインで「185

～925MBq（通常は 740MBq）」、及び ACR ガイドラインで「740～1,110MBq」との記載があり、申請用量の上限である 740MBq はその用量範囲内である。

撮像時期について、国内での初期像及び後期像は P-8404-58 試験で実際に採用された撮像時期とほぼ同一の、初期像は投与後「5～15 分」、後期像は「投与後 2～3 時間」とすることが適切であると判断した。

機構は、申請用量である 370～740MBq について、その上限が SNM ガイドラインや ACR ガイドラインにおける用量範囲内であること、P-8404-58 試験において、370、600、740MBq の 3 用量のいずれにおいても臨床的に意義のある有効性が示されたこと、及び全国核医学診療実態調査の結果において推定された ^{99m}Tc -MIBI を用いた副甲状腺シンチグラフィにおける本薬の平均投与量が 557MBq であり、申請用量の範囲内に含まれることから、申請された用量範囲を妥当と考える。また撮像時期について、P-8404-58 試験で設定された撮像時期は、欧州添付文書、SNM ガイドライン及び ACR ガイドラインと大きく異なるものではなく、本邦においても当該試験で設定された撮像時期で本薬の有効性が確認されたと判断できることを踏まえ、申請された撮像時期を受け入れ可能と考える。

3) サブトラクション法における用量及び撮像時期について

① ^{99m}Tc -MIBI、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 及び ^{123}I の用量について

申請者は、本薬の用量、並びに甲状腺描出目的で用いられる $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 及び ^{123}I の用量について、以下のとおり説明している。

サブトラクション法に用いる本薬の用量の上限は、600MBq と設定した。欧州添付文書では、副甲状腺シンチグラフィのサブトラクション法において、本薬は 370MBq、及び併用する $^{99m}\text{TcO}_4^-$ は 148MBq が上限とされているが、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の用量を甲状腺シンチグラフィにおける国内の承認用量である 74～370MBq とした場合、欧州添付文書の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の用量の上限の 2.5 倍となることから、本薬の用量のみ欧州添付文書と同様の 370MBq までとすることは用量が不十分であると考えた。一方、併合解析を行った公表論文 39 報のうちサブトラクション法を用いた 14 報において本薬の投与量と感度の関係に一定の傾向は認められず、投与量の上限を 600MBq と設定した場合でも十分な有効性が確保されること、14 報の過半数にあたる 9 報において投与量として 600MBq 以下が採用されていること、さらにサブトラクション法においては併用する他の放射性医薬品による被曝も伴うことを考慮し、P-8404-58 試験で検討した 3 用量のうち 553MBq に最も近い 600MBq を選択した。

また、本薬の用量の下限は、欧州添付文書の記載に基づき 185MBq に設定した。

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ 及び ^{123}I の用量については、国内で甲状腺シンチグラフィとして承認されている用量を用いることが適切であると考え、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ については 74～370MBq、 ^{123}I については 3.7～7.4MBq に設定した。なお、サブトラクション法の用量の設定にあたっては、本薬と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 又は ^{123}I との併用による安全性についても考慮した。被曝については、600MBq の本薬と 370MBq の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、又は 7.4MBq の ^{123}I を用いたサブトラクション法を実施した場

合でも、検査当たりの実効線量はそれぞれ 10.21mSv、5.955mSv であり、副甲状腺シンチグラフィにおける ^{201}Tl の承認用量である 74MBq の ^{201}Tl 単独の実効線量 16.28mSv と比較しても十分に低い値である。

機構は、以下のように考える。サブトラクション法における推奨用量の上限をダブルフェーズ法よりも低い 600MBq とする根拠は少ないものの、併合解析対象の論文のうちサブトラクション法で撮像された 14 報において 600MBq までの投与量で単腺性疾患に十分な検出感度が得られたこと、及びその過半数の報告における本薬の用量が 600MBq 以下であったことを踏まえると、2 核種を用いることによる被曝量の増大への配慮から、サブトラクション法における用量の上限を 600MBq とするとの申請者の説明は受け入れ可能であると判断した。また、本薬の用量の下限については、欧州添付文書における用量の下限である 185MBq に設定することに特段の問題はないと考えた。

また、併用される $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 及び ^{123}I の用量については、国内で甲状腺シンチグラフィとして承認されている用量とすることは受け入れ可能であり、安全性について、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 又は ^{123}I のサブトラクション法における用量がこれらの核種を単独で甲状腺シンチグラフィに用いる場合の国内における承認用量の範囲内であること、及び本薬と $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 又は ^{123}I を併用したサブトラクション法の被曝量はいずれも、既承認薬である ^{201}Tl による副甲状腺シンチグラフィにおける ^{201}Tl 単独の被曝量よりも低く、併用には安全性上の大きな問題はないと考えられることから、申請者の説明を了承した。

②核種の投与時期及び撮像時期について

申請者は、SNM ガイドライン及び欧州添付文書の記載にならい、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を用いる場合には投与後 30 分に、 ^{123}I を用いる場合には投与後 4 時間に撮像することとした。また、本薬の投与時期及び投与後の撮像時期については、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 又は ^{123}I イメージ撮像後に本薬を投与し 10 分後に行うよう設定した。

機構は、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 及び ^{123}I 投与後の撮像時期について、それぞれの核種を用いて甲状腺シンチグラフィを行う場合、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ は添付文書において指定されておらず、 ^{123}I は投与後 3～24 時間後とされている状況であるものの、今般申請者が設定した撮像時期との間に乖離は認められないことから、受け入れ可能と考える。また、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 又は ^{123}I の投与後に $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ を投与する時期については、SNM ガイドライン及び欧州添付文書の記載と同様であり特段の問題はないと判断した。

4) 投与量の調節について

機構は、本薬の投与量をダブルフェーズ法において 370～740MBq、サブトラクション法において 370～600MBq と設定し、年齢、体重及び検査方法により適宜増減することとし、用量に幅をもたせた理由について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。核医学検査は、投与された放射性医薬品が体内から放出する放射線をγカメラにより撮像するため投与量が多いほどデータ収集時間（撮像時間）の短縮が可能であり、実際に P8404-58 試験の 740MBq 群の撮像時間は、370MBq 群のほぼ半分となっている。臨床現場においては、被曝量の低減を考慮しつつ、年齢、体重を含む患者の状態、検査方法、γカメラの性能等の様々な要因に応じて、正確な診断を行える範囲で投与量及び撮像時間の調節が行われている現状がある。従って、放射性医薬品の投与量の設定においては、様々な要因を考慮したある程度の用量幅が必要とされ、安全性の観点から、添付文書（案）の「重要な基本的注意」に被曝による不利益を考慮し、投与量を最小限にとどめる旨が既に記載されていることから、ダブルフェーズ法 370～740MBq、サブトラクション法 370～600MBq の範囲で適切に用量が選択されるものとする。

機構は、本薬の投与量は臨床現場において患者の体格、採用される撮像法、撮像装置の性能等の様々な条件を勘案して調節され、それによって被曝量の軽減と診断能の確保が行われている状況に鑑みて、申請用量をダブルフェーズ法において 370～740MBq、サブトラクション法において 370～600MBq とし、年齢、体重及び検査方法により適宜増減する規定としたことを妥当と判断した。ただし、本薬の用法・用量及び撮像時期については専門委員の意見を参考にして最終的に判断したい。

5) SPECT 像について

申請者は、SPECT 像の有用性及び撮像するタイミングについて、以下のように説明している。

SPECT像については、国内外の学会ガイドラインや国際的教科書においてその有用性が説明されている。P-8404-58試験における、ブラインド撮像Ⅱによる全ての予測病変に対する画像所見（「1.明らかな副甲状腺病変」、「2.副甲状腺病変疑い」、「3.異常集積なし」、「4.判定不能」の4段階評価）では、投与量群に関係なく「1.明らかな副甲状腺病変」と判定された病変の割合がプラナー画像と比較してSPECT画像の方が高かった。この傾向は、摘出病変と一致した予測病変のみを対象としたときも同様であり、「1.明らかな副甲状腺病変」と判定された割合は、プラナー画像では66.5%、SPECT画像では81.2%であった。以上より、ダブルフェーズ法においてSPECT像を併用することで、病変の予測は容易になるものとする。

また、SPECT 像の撮像タイミングについては、P-8404-58 試験ではプラナー後期像の撮像開始時間（投与後 60～180 分）までに終了することとした。P-8404-58 試験の低用量群（370MBq）における各施設の代表的な SPECT 撮像スケジュールでは、SPECT 像の撮像開始時間は 4 施設において本薬投与後 90 分前後、1 施設において投与後 120 分前後、3 施設において投与後 150 分前後であり、投与後 150 分前後に SPECT 像を撮像された 3 施設では、投与後 90 分前後に SPECT 像を撮像した 4 施設における後期プラナー像の撮像終了後の時間帯に SPECT 像の撮像が開始されていた。施設毎の主要評価項目の成績において、特定の傾向は認められなかったことから、本検査における SPECT 撮像の時期については、後期プ

ラナー像との前後関係よりも、SPECT 像の撮像に十分なカウントが確保できるか否かという観点で判断するのが妥当であり、SPECT 像の撮像時期を後期プラナー像の撮像前のみ限定する必要はないと考える。また、公知資料として提出され、併合解析の対象となった 39 試験において、後期像と同時期又は後期像撮像終了後に SPECT 像を撮像している報告や、後期像で異常腺の検出が出来なかった症例に対してのみ SPECT 像を撮像している報告があることから、後期像の前後いずれに SPECT 像を撮像しても本薬の有効性に問題はないと考えている。

機構は、P-8404-58 試験において SPECT 像の併用により病変の判定が容易になることを支持するデータが得られたこと、及び多くの公知資料においても SPECT の有用性が示されていることから、用法・用量において SPECT に関する記載は必要と考える。また、SPECT 像の撮像タイミングについては、P-8404-58 試験における解析結果及び提出された公知資料において、プラナー後期像の撮像時期との前後関係に関わらず有用な SPECT 像の撮像が可能であることが示されていることから、SPECT 像の撮像時期を用法・用量に規定する必要はないと考える。以上より、添付文書（案）の用法・用量の項における SPECT に関する記載を、申請時の用法・用量のとおり「必要に応じて断層像を追加すること」とすることは妥当と判断した。

(5) 安全性について

申請者は、本薬の副甲状腺機能亢進症患者に対する安全性について、以下のように説明している。

国内で実施された P-8404-58 試験及び旧治験の 2 試験において、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。P-8404-58 試験における重症度別の副作用の発現率は、軽度 70.8%（63/89 例、86 件）、中等度 1.1%（1/89 例、1 件）であり、高度の副作用は認められなかった。中等度と判定された副作用は、600MBq 群に発現した尿中ブドウ糖陽性の 1 例 1 件のみであり、国内における臨床試験において安全性上の重大な懸念はないと判断した。高頻度に認められる特異性の高い副作用として味覚異常があり、P-8404-58 試験においても有害事象として 67.4%（60/89 例、60 件）が報告され、全ての事象が治験薬との因果関係ありと判断された。味覚異常は全て投与後 30 分以内に発現し、投与量の増加により発現率が増加する傾向が認められたが、ほとんどが 10 分以内に消失する一過性の事象であり、重症度は全て軽度であったことから、臨床上大きな問題にはならないと判断された。他の有害事象も、ほとんどが軽度であり、死亡例、その他の重篤な有害事象を含めて、安全上、特に問題となるような事象は認められないと考えられた。

「カーディオライト注射液 第一」及び「カーディオライト 第一」は 1993 年 4 月に「心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断及び初回循環時法による心機能の診断」の効能で承認され、発売から 2008 年 9 月までの出荷本数より、両剤を併せて約 [REDACTED] 人の患者に投与されたと推測される。承認後の使用成績調査（平成 5 年 10 月 1 日～平成 8 年 4 月 1 日実施）では、5,196 例（高齢者 2,701 例、小児 103 例を含む）中、1,062 例（20.4%）に 1,065

件の副作用が認められ、その内 1,060 件が口内苦味感や金属臭であり、残り 5 件は全身の熱感、浮揚感、嘔吐、血管痛及び口渇（各 1 件）であった。1993 年の発売から 2008 年 9 月までに、「カーディオライト注射液 第一」及び「カーディオライト 第一」の投与に伴って国内で発生した副作用としては、48 例 105 件が報告されている（使用成績調査における口内苦味感や金属臭を除く）。このうち重篤な副作用はアナフィラキシーショック 1 例、発疹及び発熱 1 例の計 2 例 3 件のみであった。また、副甲状腺シンチグラフィ目的での投与であることが明らかな症例での報告は 8 例 22 件であり、これまでの国内の使用経験においては安全性に大きな問題はないと判断された。

機構は、本薬が国内の臨床現場において副甲状腺機能亢進症に対する一定数の使用例を含む使用実績の中で重篤な副作用の発現が僅かであったこと、さらに、P-8404-58 試験においても重篤な有害事象は認められなかったことを踏まえ、現時点において本薬の副甲状腺機能亢進症患者に対する安全性について、既承認の投与対象患者と比較して、添付文書上の注意喚起の追加を要するような特段の問題点はないものと判断した。

さらに、申請者は、本薬の海外における安全性について、以下のように説明した。

海外では、「カーディオライト 第一」と同一の製品が、CARDIOLITE という製品名で[■]か国において販売されている。[■][■][■]2008 年 9 月までに申請者が入手した海外で発生した重篤な副作用は 66 例 188 件であり、このうち、副甲状腺シンチグラフィを目的としたものは 5 例 16 件であった。

機構は、海外における重篤な副作用のうち、基本語に死亡を含む副作用として、死亡 1 例 1 件、突然死 1 例 1 件、及び基本語が心停止である事象として 3 例 3 件と、死亡関連症例が 5 例認められたことを踏まえ、その詳細を提示すると共に、死亡及び心停止に関わる安全性上の対応の必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。上記の死亡関連の 5 例は、いずれも背景に心疾患のある比較的高齢の症例であり、心筋血流イメージングを目的として本薬が投与された。本薬との因果関係を完全に否定することは困難であるが、5 例中 4 例については、担当医は因果関係に関して否定的な見解を示しており、残る 1 例については、併用薬が原因である可能性も否定できないとされた。これら 5 例は 1993 年 4 月に国内で本薬を発売して以来、2008 年 9 月までの約 15 年間に申請者が入手した海外でのすべての死亡関連副作用症例であること、本薬の 20[■]年 12 月 1 日から 20[■]年 11 月 30 日までの 1 年間の推定供給バイアル数が世界で約[■]本であることを考慮すると、本薬の投与に伴う死亡関連症例の発生頻度は極めて低いと判断できる。なお国内においては 1993 年 4 月の発売以来、本薬の投与に関連した死亡例は報告されていない。本薬に係る国内外の副作用発生に応じては、当局と相談の上、随時添付文書の安全性情報の改定を行ってきたが、以上のような状況に基づき、死亡及び心停止については、添付文書への記載は行っておらず、今の段階で死亡及び心停止に係る安全性上の特別な対応を講じる必要性はないと考えている。

機構は、以下のように考える。海外における死亡及び心停止例 5 例については、いずれも心臓疾患を背景とした比較的高齢の症例であり、本薬との因果関係を完全に否定することは困難であるものの、本薬の市販後の国内外の使用状況から、死亡関連症例の発生頻度は極めて低いとの申請者の説明は妥当であると判断する。また、添付文書（案）の「重大な副作用」の項にはショック及び血管浮腫、呼吸困難等のアナフィラキシー様症状発現に対する注意喚起としてではあるが、本薬投与後は「観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと」と記載されており、投与直後の重篤な有害事象に対する注意喚起がなされていることから、今の段階で死亡及び心停止にかかわる安全性上の特別な対応を講じる必要性はないとする申請者の説明は受け入れ可能であるとする。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、本薬による副甲状腺機能亢進症の局在診断は医学薬学上の公知に該当し、本邦の臨床現場において、その局在診断を目的として本薬の多くの使用実績があり、提出された試験成績からも新たな安全性上の懸念は認められないことから、本申請において、製造販売後調査を実施する必要はないと考えるが、専門委員の意見も踏まえた上で、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否を迅速審査により審査していた事例、治験実施計画書に規定された選択基準に抵触する事例（血清補正 Ca 値の逸脱）が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は、本薬による副甲状腺機能亢進症の局在診断は医学薬学上の公知であり、副甲状腺機能亢進症の局在診断における本薬の有効性及び安全性については確立していると考えことから、承認して差し支えないと判断するが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 22 年 1 月 14 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	①カーディオライト注射液 第一 ②カーディオライト 第一
〔一 般 名〕	ヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m} Tc) 注射液
〔申 請 者 名〕	富士フイルム RI ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 3 月 27 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の副甲状腺機能亢進症の局在診断における副甲状腺シンチグラフィの臨床的位置付けについて、国内外のガイドライン、標準的教科書の記載、peer-reviewed journal の総説、海外の承認状況等より示されていること、並びに公表論文及び使用実績調査等により国内においても一定の使用実績を有することが確認されたことから、本薬による副甲状腺機能亢進症の局在診断は医学薬学上公知であると判断した。さらに、本薬の放射核種である^{99m}Tc の特性から、既存の類薬である²⁰¹Tl と比較して、画質の向上、被曝量の低減、撮像法の簡便性等が期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 有効性及び効能・効果について

機構は、P-8404-58 試験から本薬の原発性副甲状腺機能亢進症に対する局在診断の有効性が示されており、原発性副甲状腺機能亢進症、二次性副甲状腺機能亢進症、持続性副甲状腺機能亢進症又は再発（原発性又は二次性）に対して、国内外のガイドライン、標準的な教科書等で本薬による術前局在診断が推奨され、公表論文等で、その有効性が示されていることから、これらの副甲状腺機能亢進症に対する一定の有効性は期待できるものと判断した。また、多腺性疾患について、本薬により全ての病的腺の局在を明らかにすることに関して限界があるものの、異所性腺や過剰腺の見落としを防ぎうる他の局在診断法にはない有用性がある

ることから、効能・効果から除外すべきではないと考える。以上より、今回申請された以下の効能・効果は妥当と判断した。

「副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断」

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

なお、本薬による多腺性疾患における局在診断の限界に関する注意喚起等の要否について、専門委員より、注意喚起は不要との意見、本薬を用いた臨床知見を今後蓄積する必要がある現時点では一定の注意喚起は必要との意見、及び二次性副甲状腺機能亢進症等では全ての副甲状腺の検索が必要であるものの腫大副甲状腺の検出率は不良であることを踏まえると注意喚起は必要との意見等が出された。

機構は、上記の意見を踏まえ、本薬による多腺性疾患における局在診断の限界について添付文書で注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は当該内容を添付文書に追記する旨回答したことから、機構は申請者の対応を了承した。

(3) 用法・用量について

1) ダブルフェーズ法の用法・用量について

機構は、ダブルフェーズ法が用いられた P-8404-58 試験の主要評価項目とされた、フルセット画像（プラナー初期像、プラナー後期像及び SPECT 像）のブラインド読影（以下、ブラインド読影Ⅱ）に基づく予測病変の平面的位置の正確度は、370、600、740MBq の 3 用量で順に 79.3%（23/29 例）、65.5%（19/29 例）、82.8%（24/29 例）であり、提出された公表論文における結果と同様に臨床的に意義のある有効性が示されたと考えられること、臨床現場においては、被曝量の低減を考慮しつつ、年齢、体重を含む患者の状態、検査方法、γカメラの性能等の様々な要因に応じて、正確な診断を行える範囲で投与量及び撮像時間の調節が行われている現状があることから、本薬の用量として 370～740MBq の用量範囲を設定することは妥当と考える。また、撮像時期について、初期像を投与後 5～15 分、後期像を投与後 2～3 時間とする撮像時期は、P-8404-58 試験における実際の撮像時期に基づいて設定されており、欧州添付文書のダブルフェーズ法における撮像時期の記載とほぼ同様であることから、申請された撮像時期は妥当と考える。SPECT（断層像）については、ガイドラインや標準的教科書において、その有用性が示されており、P-8404-58 試験のブラインド読影Ⅱ、施設読影のいずれにおいても、SPECT 像所見では「明らかな副甲状腺病変」と判定された割合がプラナー画像所見と比較して高かったことから、必要に応じて本法に SPECT を加えることは有用と考えられる。以上より、今回申請された以下の用法・用量は妥当と判断した。

カーディオライト注射液 第一：

「通常、成人には、本品 370～740MBq を静脈より投与し、投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る。必要に応じて断層像を追加する。」

カーディオライト 第一：

「通常，成人には，調製後の本品 370～740MBq を静脈より投与し，投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る．必要に応じて断層像を追加する．」

以上の機構の判断は，専門委員より支持された。

2) サブトラクション法の用法・用量について

機構は、サブトラクション法における推奨用量の上限をダブルフェーズ法よりも低い 600MBq とする根拠は少ないものの、公知性の資料として併合解析に用いられた論文のうちサブトラクション法で撮像された 14 報のうち 600MBq 以下の投与量を用いた試験でも単腺性疾患に十分な検出感度が得られたこと、及びその過半数の報告における ^{99m}Tc -MIBI の用量が 600MBq 以下であったことを踏まえると、2 種類の放射性医薬品を用いることによる被曝量の増大への配慮から、サブトラクション法における用量の上限を 600MBq とするとの申請者の説明は受け入れ可能であると考ええる。また、 ^{99m}Tc -MIBI の用量の下限については、申請時用法・用量のとおり、欧州添付文書における用量の下限である 185MBq に設定することに特段の問題はないと考える。以上を踏まえ、下記の用法・用量が妥当と判断した。

カーディオライト注射液 第一：

「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 又はヨウ化ナトリウム (^{123}I) による甲状腺シンチグラフィを実施後，通常，成人には，本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．」

カーディオライト 第一：

「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 又はヨウ化ナトリウム (^{123}I) による甲状腺シンチグラフィを実施後，通常，成人には，調製後の本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．」

以上の機構の判断は，専門委員より支持された。

(4) 安全性について

機構は、本薬は国内の臨床現場において副甲状腺疾患に対する一定数の使用例を含む市販後の安全性報告からは、特段問題となるような有害事象は認められていないこと、及び P-8404-58 試験においても、死亡や重篤な有害事象は認められず、他の有害事象も既知で軽度のものであったことから、本薬の副甲状腺機能亢進症患者に対する安全性について、添付文書で新たな注意喚起や情報提供を要するような大きな問題はないものと判断した。

以上の機構の判断は，専門委員より支持された。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、本薬による副甲状腺機能亢進症の局在診断は医学薬学上の公知に該当し、本邦でも一定の使用実績があるが、添付文書等で特段の対応が必要となるような安全性報告はないこと、他の効能も含めた本剤の国内外の安全性報告でも問題となる有害事象は報告されていないこと、提出された臨床試験成績からも新たな安全性上の懸念は認められないことから、本申請において、製造販売後調査を実施する必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
6	2	5～15	5～15 分
7	31	用時調製用製剤、及び本薬を予め調製し一回使用分を充填した製剤である。	本薬を予め調製し一回使用分を充填した製剤、及び用時調製用製剤である。
8	8	甲状腺外科研究会	甲状腺外科研究会 (現 甲状腺外科学会)
17	2	SPECT や斜方向の撮像	SPECT や斜位像
28	5	本薬の効能・効果は	本薬に対して
28	25	放出する X 線の特性	放出する γ 線の特性
29	25	超音波検査で診断不可能な病変のうち	超音波検査で診断が困難な病変のうち
30	8	旧治験においても	旧治験の原発性副甲状腺機能亢進症においても
31	14	2 核種の放射性医薬品が必要であることから	2 種類の放射性医薬品が必要であることから
32	28	14 報の過半数にあたる 9 報において	14 報の投与量の中央値は 553MBq であり、過半数にあたる 9 報において
33	6	サブトラクション法で撮像された 14 報において 600MBq までの投与量で単腺性疾患に十分な検出感度が得られたこと	サブトラクション法で撮像された 14 報のうち 600MBq 以下の投与量を用いた試験でも単腺性疾患に十分な検出感度が得られたこと
33	9	2 核種を用いることによる	2 種類の放射性医薬品を用いることによる
33	34	サブトラクション法において 370～600MBq と設定し	サブトラクション法において 185～600MBq と設定し
34	9	サブトラクション法 370～600MBq の範囲で	サブトラクション法 185～600MBq の範囲で
34	13	サブトラクション法において 370～600MBq とし	サブトラクション法において 185～600MBq とし
35	15	「必要に応じて断層像を追加すること」	「必要に応じて断層像を追加する」

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断

2. 初回循環時法による心機能の診断

3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

(下線部今回追加)

[用法・用量]

①カーディオライト注射液 第一

1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断

通常，成人には，本品 370～555MBq を静脈より投与し，30 分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る．または，心電図に同期させてデータ収集を行い，心筋血流シンチグラムを得る．

2. 初回循環時法による心機能の診断

通常，成人には，本品 740MBq を肘静脈より急速に投与し，直後より心 RI アンギオグラムを得る．必要に応じ，収集したデータより駆出分画を算出する．また，心電図に同期させてデータ収集を行い，拡張末期像及び収縮末期像を得る．

3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

ダブルフェーズ法

通常，成人には，本品 370～740MBq を静脈より投与し，投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る．必要に応じて断層像を追加する．

サブトラクション法

過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 又はヨウ化ナトリウム (^{123}I) による甲状腺シンチグラフィを実施後，通常，成人には，本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．

なお，投与量は，年齢，体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する．

(下線部今回追加)

②カーディオライト 第一

1. ヘキサキス（2-メトキシイソブチルイソニトリル）テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液の調製

本品に，日局「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」185～740MBq（1～3mL）を加えて振り混ぜ，95～99℃で 15 分間加熱した後，室温で 15 分間放冷する．

2. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断

通常，成人には，調製後の本品 370～555MBq を静脈より投与し，30 分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る．または，心電図に同期させてデータ収集を行い，心筋血流シンチグラムを得る．

3. 初回循環時法による心機能の診断

通常，成人には，調製後の本品 740MBq を肘静脈より急速に投与し，直後より心 RI アンギオグラムを得る．必要に応じ，収集したデータより駆出分画を算出する．また，心電図に同期させてデータ収集を行い，拡張末期像及び収縮末期像を得る．

4. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

ダブルフェーズ法

通常，成人には，調製後の本品 370～740MBq を静脈より投与し，投与後 5～15 分（初期像）及び投与後 2～3 時間（後期像）に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る．必要に応じて断層像を追加する．

サブトラクション法

過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 又はヨウ化ナトリウム (^{123}I) による甲状腺シンチグラフィを実施後，通常，成人には，調製後の本品 185～600MBq を静脈より投与し，その 10 分後に撮像する．必要に応じて断層像を追加する．

なお，投与量は，年齢，体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する．

（下線部今回追加）