

審査報告書

平成 21 年 10 月 9 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]	ミオ MIBG-I123 注射液
[一 般 名]	3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) 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 20 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1.5mL) 中に 3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) として 111MBq (検定日時において) を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[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 21 年 10 月 9 日

[販 売 名] ミオ MIBG-I123 注射液
[一 般 名] 3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I) 注射液
[申 請 者] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、神経芽腫の診断に関するミオ MIBG-I123 注射液（以下、本剤）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性について、神経芽腫の病期及び治療判定効果に係わる国際基準をはじめ、国内外の画像診断ガイドライン、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おり、国内の臨床試験成績、公表論文及び使用実績調査等を踏まえると、本剤の有効性は期待できるものと考ええる。

安全性について、今般提出された臨床試験成績や既承認効能における本剤の副作用報告状況から、安全性上問題となる事象は認められなかったことを踏まえ、現時点において本剤の神経芽腫の患者に対する安全性について大きな問題はないものとする。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤は、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】

腫瘍シンチグラフィによる神経芽腫の診断

【用法・用量】

通常、小児には、400MBq を最大用量として 200～400MBq/1.7m²（体表面積）を静脈より投与し、6 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。

必要に応じて、48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。

また、通常、成人への投与量は、200～400MBq とし、年齢、体重により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 1 日

I. 申請品目

[販売名]	ミオ MIBG-I123 注射液
[一般名]	3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) 注射液
[申請者]	富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 25 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[剤形・含量]	1 バイアル (1.5mL) 中に 3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) として 111MBq (検定日時において) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	心シンチグラフィによる心臓疾患の診断 <u>腫瘍シンチグラフィによる神経芽腫の診断</u>

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]

1. 心シンチグラフィ

通常、成人には、本品 111MBq を静脈より投与し、約 15 分後以降にガンマカメラを用いて心シンチグラムを得る。必要に応じて、3~6 時間後の心シンチグラムを得る。必要に応じて、運動負荷時投与の心シンチグラムを得る。なお、投与量は、年齢、体重により適宜増減する。

2. 腫瘍シンチグラフィ

通常、小児には、200MBq を最大用量として $200\text{MBq}/1.7\text{m}^2$ (体表面積) を静脈より投与し、6 時間及び 24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。また、通常、成人への投与量は、200MBq とし、年齢、体重により適宜増減する。

(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医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する回答の概略は、下記のようなものであった。

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

ミオ MIBG-I123 注射液 (以下、本剤) は、富士フイルム RI ファーマ株式会社が開発した放射性の画像診断薬で、1992 年に「心シンチグラフィによる心臓疾患の診断」の効能に対して承認を取得している。本剤の有効成分である 3-ヨードベンジルグアニジン (以下、MIBG) の ^{123}I 標識体 (以下、 ^{123}I -MIBG) は、ノルエピネフリンの類似物質であり、再摂取機構の Uptake-1 を介し、ノルエピネフリンと同様の経路で心臓の交感神経終末や副腎髄質細胞内に取り込まれる。また、神経芽腫等の神経堤由来の腫瘍にも同様の機序で MIBG が取り込まれるため、神経堤由来の腫瘍への MIBG の集積をガンマカメラで

②総合空間分解能に関する比較試験（散乱体あり）（添付資料 4.2.1.1.2）

$^{123}\text{I-MIBG}$ 又は $^{131}\text{I-MIBG}$ を内径 0.96mm のテフロンチューブに封入して線状線源を作製した。この線状線源をガンマカメラのコリメータ表面から 100mm の高さに配置し、コリメータから線状線源まで及び線状線源の上方 50mm をアクリル製の散乱体で覆った上で撮像した時の FWHM 及び FWTM を算出した (n=3)。FWHM は $^{123}\text{I-MIBG}$ で $8.8\pm 0.03\text{mm}$ 、 $^{131}\text{I-MIBG}$ で $14.7\pm 1.3\text{mm}$ であり、有意差が認められた (P=0.016、Aspin-Welch の t 検定)。一方、FWTM は $^{123}\text{I-MIBG}$ で $53.6\pm 2.5\text{mm}$ 、 $^{131}\text{I-MIBG}$ で $65.1\pm 0.7\text{mm}$ であり、有意差が認められた (P=0.002、Student の t 検定)。

③総合感度に関する比較試験（添付資料 4.2.1.1.3）

内径 150mm のプラスチック製小型面線源容器に $^{123}\text{I-MIBG}$ 又は $^{131}\text{I-MIBG}$ を含む溶液を満たし、面線源を作製した。これらの面線源をガンマカメラのコリメータ表面から 100mm の高さに、かつ Center field of view (CFOV) 中央に配置し撮像し、単位放射能当たりの計数率を示し数値が大きいほど画質が優れる要因となる総合感度 (cps/MBq) を検討した (n=3)。

総合感度は $^{123}\text{I-MIBG}$ で $137.6\pm 5.3\text{cps/MBq}$ 、 $^{131}\text{I-MIBG}$ で $64.4\pm 0.3\text{cps/MBq}$ であり、有意差が認められた (P=0.002、Aspin-Welch の t 検定)。

2) 神経芽腫移植モデル動物を用いた画像評価試験（添付資料 4.2.1.1.4）

ヌードラット (F344/NJcl-rnu 系、雄性、細胞移植時 6 週齢) の大腿部にヒト神経芽腫細胞 (SK-N-SH) を皮下移植後、腫瘍容積が $1,000\text{mm}^3$ 以上 $2,000\text{mm}^3$ 未満になったモデル動物に $^{123}\text{I-MIBG}$ 又は $^{131}\text{I-MIBG}$ を投与した (n=9)。

$^{123}\text{I-MIBG}$ 投与群は 4.56MBq/匹 (乳児に 111MBq/body 投与相当) を尾静脈内に単回投与後 6 時間及び 24 時間に、 $^{131}\text{I-MIBG}$ 投与群は 0.821MBq/匹 (乳児に 20MBq/body 投与相当) を尾静脈内に単回投与後 24 時間及び 48 時間に、ガンマカメラで全身のプラナー像及び単一光子放射形コンピューター断層撮影 (法) (Single Photon Emission Computed Tomography 以下、SPECT) 像を得た。得られた各画像について、画像評価者 3 名がそれぞれ腫瘍描出能を 4 段階で評価し、群間のスコア分布を Wilcoxon の順位和検定で比較した。その結果を表 1 及び表 2 に示す。

表 1 $^{123}\text{I-MIBG}$ 及び $^{131}\text{I-MIBG}$ のプラナー像の画質評価 (評価者 3 名の合計)

試験物質	撮像時点	腫瘍描出能			
		—	+	++	+++
$^{123}\text{I-MIBG}$ (n=9)	6h	0	2	25	0
	24h	0	2	5	20
	合計	0	4	30	20
$^{131}\text{I-MIBG}$ (n=9)	24h	5	22	0	0
	48h	23	4	0	0
	合計	28	26	0	0

— : 腫瘍が描出されていない又はどちらともいえない

+: 腫瘍が描出されているがぼやけている

(周辺組織との分離が悪い又はコントラストが悪い、画像がザラザラしている)

++ : 腫瘍が明瞭に描出されている

(周辺組織との分離が良くコントラストも高い、画像がスムーズに写っている)

+++ : 腫瘍が非常に明瞭に描出されている

(周辺組織との分離が良くコントラストが非常に高い、画像がスムーズに写っている)

数値は各腫瘍描出能に該当する画像数を示す。

表 2 ^{123}I -MIBG 及び ^{131}I -MIBG の SPECT 像の画質評価 (評価者 3 名の合計)

試験物質	撮像時点	腫瘍描出能			
		—	+	++	+++
^{123}I -MIBG (n=9)	6h	0	0	25	2
	24h	0	2	3	22
	合計	0	2	28	24
^{131}I -MIBG (n=9)	24h	11	15	1	0
	48h	8	18	1	0
	合計	19	33	2	0

※画像判定基準は上記表 1 と同様。

3 名の画像評価者の ^{123}I -MIBG 投与後 6 時間及び 24 時間のプラナー像の評価の合計と ^{131}I -MIBG 投与後 24 時間及び 48 時間のプラナー像の評価の合計を比較すると、 ^{123}I -MIBG において腫瘍が明瞭に描出されていると判断された画像が多く、群間に有意差が認められた。また、SPECT 像の比較でも同様、群間に有意差が認められた。一方、3 名の画像評価者の評価を合計した ^{123}I -MIBG 投与後 6 時間、24 時間及び ^{131}I -MIBG 投与後 24 時間、48 時間の各時点における ^{123}I -MIBG と ^{131}I -MIBG のプラナー像又は SPECT 像の比較でも、全ての組み合わせにおいて ^{123}I -MIBG で腫瘍が明瞭に描出されていると判断された画像が多く群間に有意差が認められた。さらに、画像評価者ごとにおける解析でもそれぞれ群間に有意差が認められた。

以上の効力を裏付ける試験の結果より、 ^{123}I -MIBG は ^{131}I -MIBG に比べて画質が優れていることが確認されたと申請者は説明している。

(2) 副次的薬理試験

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請に当たって、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

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<機構における審査の概略>

1) 神経芽腫モデル動物を用いた画像評価試験の用量設定根拠について

機構は、神経芽腫モデル動物を用いた画像評価試験の用量設定根拠について、臨床用量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。両薬剤の用量設定は、本試験実施前に臨床施設における投与放射能、撮像条件等の使用条件について把握する目的としてアンケート調査を行い、その結果から設定した。アンケートでは ^{123}I -MIBG 使用の 24 施設中、111MBq/body を投与している施設が 13 施設と過半数を占め、また、 ^{131}I -MIBG 使用の 19 施設中、添付文書で小児への最大投与量と規定している 20MBq/body を投与している施設が 11 施設と過半数を占めていた。一方、神経芽腫の発症時の年齢は、出生時から 1 歳までが 25%、2 歳までが 40%との報告 (杉本恒明ら 内科学 第 8 版, p.1643-5、2003)

がある。これを基に、非臨床試験の薬物動態試験では各年齢間に薬物動態学的な差異が認められるかを確認する目的で、幼若ラットを用いて、1～2カ月の乳児及び1歳11ヵ月～2歳の幼児に¹²³I-MIBG並びに¹³¹I-MIBGを投与する場合を想定し、ヒトから幼若ラットへの体重換算量を投与用量として検討した。その結果、¹²³I-MIBG及び¹³¹I-MIBGのいずれにおいても1～2カ月の乳児と1歳11ヵ月～2歳の幼児を想定した幼若ラットの薬物動態学的パラメータは同等であると判断(CTD2.6.4.3.1)し、以降の試験では1～2カ月の乳児を想定して実施した。本試験では平成12年乳幼児身体発育調査報告書を基に以下のように神経芽腫モデル動物への投与用量を算出し設定した。すなわち¹²³I-MIBGでは乳児(1～2ヵ月)の体重を4.87kg、ヌードラットの体重を200gと見積もり、体重換算より $111(\text{MBq}) \div 4.87(\text{kg}) \times 0.2(\text{kg}) = 4.56(\text{MBq}/\text{匹})$ とした。同様に¹³¹I-MIBGの場合には、 $20(\text{MBq}) \div 4.87(\text{kg}) \times 0.2(\text{kg}) = 0.821(\text{MBq}/\text{匹})$ とした。

以上より用量設定を¹²³I-MIBGは4.56MBq/匹及び¹³¹I-MIBGは0.821MBq/匹とした。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 神経芽腫モデル動物を用いた画像評価試験の撮像時間の設定根拠について

機構は、神経芽腫モデル動物を用いた画像評価試験の撮像時間の設定根拠について両薬剤の物理的半減期及び臨床用量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。¹²³I-MIBG及び¹³¹I-MIBGの両薬剤は神経芽腫のような神経堤由来の腫瘍に集積するが、投与後早期には血中を含め高濃度に非特異的な分布がみられるため、投与後、ある程度時間が経過した後に撮像を実施することにより、疾患部位を描出することができる。一方、¹²³Iは物理学的半減期13.27時間、¹³¹Iは8.021日で放射能が減衰するため、特に¹²³I-MIBGでは投与から撮像までの時間が長すぎると疾患部位の描出が困難となる。

両薬剤の臨床における撮像時間について、上記アンケート調査の結果、¹²³I-MIBGは24施設中15施設において投与後6時間及び24時間に撮像が行われていた。また、投与後6時間又は24時間のいずれかに撮像している施設を加えると24施設中23施設であった。一方、¹³¹I-MIBGでは投与後24時間及び48時間に撮像が行われている施設は19施設中7施設であったが、投与後24時間又は48時間のいずれかに撮像している施設を加えると19施設中18施設であった。

以上から、本試験におけるプラナー像及びSPECT像の撮像時間は、臨床における撮像時間と同様に、¹²³I-MIBGでは投与後6時間及び24時間、¹³¹I-MIBGでは投与後24時間及び48時間に設定した。

機構は、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>

本申請効能・効果の対象患者の多くが小児であることを踏まえ、幼若動物を用いた非臨床薬物動態試験が実施された。

(1) 吸収(添付資料4.2.2.2.1、4.2.2.2.2)

14日齢のWistar系雄性幼若ラットに¹²³I-MIBGを684kBq/匹(1～2カ月の乳児に対する本剤の最大推定投与量111MBq/bodyを想定した用量)単回静脈内投与したとき、投与0.5、1.5、3、6、20、30及び48時間後の¹²³I-MIBGの血液1g当たりの投与量に対する放射能分布率は、それぞれ 0.848 ± 0.0387

(平均値±標準偏差、以下同様)、 0.858 ± 0.0547 、 0.897 ± 0.0698 、 0.969 ± 0.0797 、 0.662 ± 0.0549 、 0.446 ± 0.0214 及び $0.153\pm 0.0237\%$ I.D./g であり、雌性幼若ラットにおいても同様の推移がみられた。

14 日齢の Wistar 系雄性幼若ラットに $^{123}\text{I-MIBG}$ を 291kBq/匹 (1 歳 11 ヶ月～2 歳の乳児に対する本剤の最大推定投与量 111MBq/body を想定した用量) 及び 684kBq/匹 単回静脈内投与したとき、血液 1g 当たりの投与量に対する放射能分布率から求めた血液中放射能濃度—時間曲線下面積 (以下、AUC) は、 51.579 及び 41.590% I.D.·hr/g、最高血液中放射能濃度 (以下、 C_{max}) は 1.356 及び 1.378% I.D./g であり、 $^{131}\text{I-MIBG}$ を 52kBq/匹 (1 歳 11 ヶ月～2 歳の乳児に対する最大推定投与量 20MBq/body を想定した用量) 及び 123kBq/匹 (1～2 ヶ月の乳児に対する最大推定投与量 20MBq/body を想定した用量) を雌雄幼若ラットに投与したときの AUC 及び C_{max} と同程度であった。

(2) 分布 (添付資料 4.2.2.2.2)

14 日齢の Wistar 系雄性幼若ラットに $^{123}\text{I-MIBG}$ を 684kBq/匹 単回静脈内投与したとき、投与量に対する各組織の放射能分布率は、消化管及び膀胱を除き、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、甲状腺では投与 0.5 時間後に、脾臓では投与 1.5 時間後に、精巣では投与 3 時間後に最高に達し、その後低下した。副腎では投与 20 時間後に最高に達した。肺、肝臓、小腸及び胃では他の組織に比べて高値を示し、投与量に対する放射能分布率の最高値はそれぞれ $6.05\pm 0.525\%$ I.D. (投与 0.5 時間後)、 $6.09\pm 0.650\%$ I.D.

(投与 0.5 時間後)、 $5.52\pm 0.291\%$ I.D. (投与 1.5 時間後) 及び $4.26\pm 0.438\%$ I.D. (投与 3 時間後) であった。いずれも、投与 48 時間後には約 1% I.D. 又は 1% I.D. 未満に低下した。組織 1g 当たりの投与量に対する放射能分布率は、肺が $14.3\pm 0.789\%$ I.D./g (投与 0.5 時間後) と最も高く、次いで胃が $10.8\pm 2.37\%$ I.D./g (投与後 6 時間)、心臓が $7.64\pm 0.296\%$ I.D./g (投与 0.5 時間後)、副腎 $6.02\pm 0.515\%$ I.D./g (投与 6 時間後) であった。

$^{131}\text{I-MIBG}$ を 123kBq/匹 単回静脈内投与したとき、投与量に対する各組織の放射能分布率は、消化管及び膀胱を除き、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓では投与 0.5 時間後に、腎臓、脾臓、精巣、甲状腺では投与 1.5 時間後に最高に達し、その後低下した。副腎では投与 20 時間後に最高に達した。肺、肝臓、小腸及び胃は他の組織に比べて高値を示し、投与量に対する放射能分布率の最高値はそれぞれ $6.47\pm 0.118\%$ I.D. (投与 0.5 時間後)、 $5.91\pm 0.991\%$ I.D. (投与 0.5 時間後)、 $5.27\pm 0.679\%$ I.D. (投与 1.5 時間後) 及び $3.62\pm 1.07\%$ I.D. (投与 3 時間後) であった。いずれも、投与 48 時間後には約 1% I.D. 又は 1% I.D. 未満に低下した。組織 1g 当たりの投与量に対する放射能分布率は、肺が $15.4\pm 0.572\%$ I.D./g (投与後 0.5 時間) と最も高く、次いで胃が $11.0\pm 2.47\%$ I.D./g (投与後 6 時間)、副腎が $10.0\pm 3.01\%$ I.D./g (投与後 0.5 時間)、心臓が $9.11\pm 0.531\%$ I.D./g (投与後 0.5 時間) であった。

以上の組織内分布の推移は、雌性幼若ラットにおいても同様であった。

(3) 代謝

該当する資料は提出されていない。

(4) 排泄 (添付資料 4.2.2.2.2)

14 日齢の Wistar 系雄性及び雌性幼若ラットに $^{123}\text{I-MIBG}$ を 684kBq/匹 単回静脈内投与したときの投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は、 53.6 ± 7.56 及び $55.2\pm 13.2\%$ 、累積糞中排泄率は 0.831 ± 0.537 及び $0.599\pm 0.679\%$ であった。

<機構における審査の概略>

本申請において新たに実施された試験成績より、機構は、 ^{123}I -MIBG を投与した際の薬物動態について、初回申請時に検討された成獣ラットと今回検討された幼若ラットで差異がないか検討を行った（初回申請時の成績は CTD1.13 資料へ）。その結果、肺、肝臓、心臓、小腸等での分布率が高いこと及び尿中排泄率は同様の傾向が認められたが、糞便中排泄率は成獣ラットでは投与 48 時間後で 7.9%であり、幼若ラットより高かった。また、組織分布について、幼若ラットで検討された ^{123}I -MIBG の用量が、初回申請時に実施された試験より高用量ではあったものの、投与 48 時間後の放射能分布率が成獣ラットと比較すると高かった。

機構は、副腎の放射能分布率について、成獣ラットでは経時的な低下が認められている一方、幼若ラットでは投与 48 時間後にも副腎における放射能分布率は低下が認められなかったことから、小児に本剤を投与した際の安全性上問題となる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。初回申請時及び今般提出した非臨床試験においては、各測定時間での副腎の放射能測定値に ^{123}I の物理的半減期（13.27 時間）による補正を加え、放射能分布率を算出した。幼若ラットにおいて、投与 48 時間後にも副腎での放射能分布率の低下が認められなかった理由は不明であるが、放射能は物理的半減期（13.27 時間）に従って時間経過と共に低下するため、減衰補正を行わない実質的な放射能分布率を算出すると、投与 48 時間後には投与 0.5 時間後の約 10 分の 1 となる。さらに、投与 48 時間後の ^{123}I -MIBG の放射能分布率（減衰補正なし）を ^{131}I -MIBG と比較したところ、 ^{123}I -MIBG は ^{131}I -MIBG の約 10 分の 1 であった。以上より、本剤による副腎に対する被ばくの影響は少なく、本剤を小児に投与した際に、安全性上問題となる可能性はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤の用法は単回投与であり、 ^{123}I の物理的半減期及び ^{131}I -MIBG を投与した際の放射能分布率との比較を考慮し、副腎に対する被ばくの影響が少ないとする申請者の説明は了承可能と考える。また、検討された範囲内において、副腎以外に幼若ラットで特異的に放射能分布が高い組織は特段認められておらず、投与 48 時間後には、ほとんどの組織の放射能が血液中の放射能分布率と同程度まで低下していることを踏まえ、臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、神経芽腫に対する本剤の有効性は医学薬学上公知であるとして、国際基準、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、神経芽腫患児を対象とした後期第 II 相臨床試験成績が有効性及び安全性の評価資料として、交感神経系の腫瘍を対象とした第 II 相及び

第Ⅲ相臨床試験成績が安全性の参考資料として提出された。

(1) 神経芽腫の診断のための本剤の医学薬学上公知の資料

1) 神経芽腫の病期及び治療効果判定に係る国際基準

①International Neuroblastoma Staging System 及び International Neuroblastoma Response Criteria (1991年) (Brodeur GM et al. *J Clin Oncol.* 11: 1466-77, 1993) (添付資料 5.3.5.4.1.1)

International Neuroblastoma Staging System (以下、INSS) 及び International Neuroblastoma Response Criteria (以下、INRC) は、1988年に神経芽腫の病期分類及び治療効果判定に関する国際的な統一基準として公表され、1991年に改訂された。主な改訂点の一つとして、病巣の広がりの評価に MIBG シンチグラフィが追加された。本基準において、原発巣の評価は3次元の CT 及び/又は MRI 検査、可能であれば MIBG シンチグラフィを行うこととされている。MIBG シンチグラフィは、全身の病巣の評価に適応可能で、特に骨転移巣の評価には MIBG シンチグラフィを行うことが推奨されている。また、MIBG シンチグラフィの質は ^{131}I -MIBG に替わって ^{123}I -MIBG を使用することで向上するとされている。

2) 国内外の診療ガイドライン

日本、米国及び欧州の主要な核医学会又は放射線学会の画像診断ガイドラインであり、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィによる神経芽腫の診断法が記載されているものが選択された。

①American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of tumor scintigraphy (with gamma cameras) (2005年) (添付資料 5.3.5.4.1.2-①)

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

②European Association of Nuclear Medicine の画像診断ガイドライン (2003年)

(Bombardieri E et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 30: BP132-9, 2003 及び Olivier P et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 30: BP45-50, 2003) (添付資料 5.3.5.4.1.2-②a, ②b)

$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG は、①褐色細胞腫、神経芽腫、甲状腺髄様癌等の神経内分泌腫瘍とその転移巣の検出、局在診断、病期決定及び経過観察、②高放射能 MIBG 治療の可否決定、③薬物治療効果の評価、④神経内分泌組織由来腫瘍疑い例の確認に対して適応を持つとされている。特に小児では、線量及び画質の観点から、 ^{123}I -MIBG を選択すべきとされている。 ^{123}I -MIBG は、成人では 400MBq、小児では 80 から 400MBq 投与し、24 時間後 (及び必要に応じて遅くとも 48 時間後まで) に撮影することとされている。

③日本放射線専門医会・医会、日本医学放射線学会 画像診断ガイドライン-2003 小児Ⅲ p.267-271 (2003年) (添付資料 5.3.5.4.1.2-③)

マスキング陽性例では、最初の画像検査としては胸部単純撮影と腹部超音波検査で十分であるが、これらの検査で腫瘍が発見されなかったにも関わらず、尿中 VMA (Vanillyl Mandelic Acid) 及び HVA (Homovanillyl Mandelic Acid) 高値が続くときには、腹部から骨盤部の単純及び造影 CT を、それでも腫瘍が発見されない場合には、頭頸部の MRI 又は CT を行うこととされている。更に CT 及び MRI でも腫瘍を発見できない場合には、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィを行うことが推奨されている。

一方、胸部単純撮影と腹部超音波検査で腫瘍が見つかった場合、縦隔であれば、大きさ、範囲と血管系、脊柱管、神経孔との関係性を評価するために MRI を、腹部であれば、造影 CT を行うこととされている。遠隔転移の検査には、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィを施行し、投与後 6 時間像と 24 時間像を得ることが推奨されている。また、 ^{131}I -MIBG の ^{131}I は β 線放出核種であり、 γ 線エネルギーが ^{123}I に比べて高く画像が劣るため、 ^{131}I -MIBG の施行は薦めることはできないとされている。

3) 国際的に標準となる教科書

主要な腫瘍学、内科学、小児科学、放射線学の教科書であり、神経芽腫の ^{123}I -MIBG シンチグラフィについて記載されている教科書が選択された。なお、腫瘍学の教科書として Holland-Frei Cancer Medicine、Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 及び Principles and Practice of Pediatric Oncology、内科学の教科書として Cecil Medicine 及び Harrison's Principles of Internal Medicine、小児科学の教科書として Nelson Textbook of Pediatrics、放射線科学の教科書として Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment 及び Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging が主に調査された。

①Holland-Frei Cancer Medicine (7th Edition, 2006)、p.1990-2006 (添付資料 5.3.5.4.1.3-①)

MIBG シンチグラフィは、骨転移の検出感度及び特異度が単純 X 線検査や骨シンチグラフィよりも高い上に、潜在的な軟組織病変も検出できるとされている。また、MIBG は神経芽腫の 90%以上に集積するため、MIBG シンチグラフィは原発巣及び転移巣の評価において非常に特異性の高い検査法であるとされている。MIBG シンチグラフィには、 ^{123}I -MIBG 及び ^{131}I -MIBG が用いられるが、 ^{123}I -MIBG の方が感度はより高いとされている。MIBG に基づいた転移巣の治療効果判定は、予後を評価する上で重要と考えられているため、高リスク患者では診断評価の一環として ^{123}I -MIBG 又は ^{131}I -MIBG シンチグラフィを実施することが推奨されている。MIBG が集積しない腫瘍を有する患者が最大 10%いるため、診断時には MIBG と骨シンチグラフィの両方を実施するのが一般的であるが、MIBG が集積する腫瘍を有する患者では、治療中あるいは治療後の評価に両方の検査を行う必要はないとされている。

②Principles and Practice of Pediatric Oncology (5th Edition, 2006)、p.933-970 (添付資料 5.3.5.4.1.3-②)

骨転移の評価は、以前は単純 X 線検査及び又は骨シンチグラフィに依存しており、現在でも骨シンチグラフィは、多くの施設で通常使用されており、溶骨性病変の評価には信頼できる検査法であるとされている。また、単純 X 線検査についても、骨転移の可能性が極めて低い 1 歳以下の小児には、現在でも有用である可能性が示唆されている。しかし、近年においては、骨シンチグラフィ及び ^{131}I -MIBG よりも感度及び特異度が優れている ^{123}I -MIBG が、特に高リスク患者において、病期評価及び治療効果判定のための日常的かつ不可欠な検査として、重要性が増しているとされている。なお、MIBG が集積しない腫瘍を有する患者が最大 10%存在すること、所見の不一致がみられることから、診断時には MIBG と骨シンチグラフィの両方を実施するのが一般的であるが、治療中や治療後の評価には両検査を実施する必要はないとされている。将来的には、FDG-PET も転移巣の評価に利用される可能性もあるが、感度は MIBG シンチグラフィに劣ることが示唆されている。また、高リスク群を対象において、客観的なスコアリング・システムを評価項目として、正確な奏効率を明確にすることを目的とした第 I 相及び第 II 相試験が実施されていることが記載されている。

③Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment (3rd Edition, 2004)、p.83-95 (添付資料 5.3.5.4.1.3-③)

神経内分泌腫瘍の診断には、 ^{123}I -MIBG と ^{131}I -MIBG が使用可能であるが、物理学的にもまた臨床経験からも ^{123}I -MIBG の方がガンマカメラでの撮像に適しているとされている。 ^{123}I -MIBG を用いることにより、画質が良くなり、また光子の検出が多くなって感度が向上するため、質の高い SPECT 画像も得ることができるとされている。プラナー画像については、 ^{123}I -MIBG を $185\sim 370\text{MBq}/1.7\text{m}^2$ で投与後 24 時間及び必要に応じて 48 時間、4 時間でも併せて撮影、SPECT 画像については、投与後 24 時間で撮影するとされている。

MIBG シンチグラフィは、神経芽腫の診断に最も有効な検査法と考えられており、診断時及び治療後の病期評価、手術後の残存腫瘍の検索、治療効果のモニタリング、再発の早期発見において、第一選択の検査法として重要な役割を果たしていると評価されている。

4) 国際的に評価されている peer-reviewed journal に掲載されていた総説

PubMed をデータベースに用いて、「MIBG」及び「Neuroblastoma」又は「Neuroendocrine Tumors」をキーワードとし、2000 年から 2008 年 8 月までに発行された Review（英語論文）が検索された。検索された 75 報のうち、神経芽腫における ^{123}I -MIBG シンチグラフィの用法・用量（投与量及び撮像時期）が記載されている論文 5 報を選択し、記載内容及び雑誌のインパクト・ファクターを総合的に検討し、特に重要度が高いと判断された 2 報が採用された。また、PubMed をデータベースに用い、「Neuroblastoma」をキーワードとし、2000 年から 2008 年 8 月までに国際的評価の高い雑誌（New England Journal of Medicine、Lancet、JAMA、Journal of Clinical Oncology）に掲載された Review が検索された。検索された 3 報のうち、神経芽腫の ^{123}I -MIBG シンチグラフィについて記載されている 1 報が追加採用された。

① Maris JM. et al., *Lancet*; 369: 2106-20. 2007（添付資料 5.3.5.4.1.4-①）

CT は、腹部、骨盤や縦隔の評価に、MRI は、脊椎領域の評価及び脊椎圧迫を伴っている可能性のある孔内への浸潤の評価に、骨シンチグラフィは、潜在的な骨転移の検索に優れているとされている。MIBG シンチグラフィを行うことで、骨転移巣のみならず、軟部病変の検出感度と特異度も増すとされている。

MIBG は神経芽腫の 90% に選択的に集積するため、MIBG シンチグラフィは原発巣と転移巣に対する特異度が非常に高い評価方法である。従来から使用されている ^{131}I -MIBG に比べ ^{123}I -MIBG は解像度に優れており好んで使用されている。MIBG は高未分化の神経芽腫の一部に集積しないこともあるため、MIBG の集積が認められない場合のみ、骨シンチグラフィが推奨されている。また、MIBG は診断時に MIBG 陽性であった高リスク患者における、治療中及び治療後の再評価にも推奨されている。

近年では、MIBG 陽性病変を定量化するスコアリング・システムが開発され、骨転移巣を有する患者の治療効果判定に用いられているとされている。

② Pashankar FD. et al., *J Nucl Med*; 46 Suppl 1 :55S-61S. 2005（添付資料 5.3.5.4.1.4-②）

MIBG は、神経芽腫及び褐色細胞腫を含む神経堤由来腫瘍の局在診断に利用されており、 ^{123}I 又は ^{131}I で標識されるが、線量及び画質の観点から、 ^{123}I -MIBG が第一選択となっているとされている。 ^{123}I -MIBG シンチグラフィは、小児に $7.4\text{MBq}/\text{kg}$ ($37\sim 370\text{MBq}$) 投与し、スポット像を投与後 24 時間と 48 時間に撮影し、必要に応じて SPECT 撮影を追加するとされている。

神経芽腫の予後は病期に大きく依存するため、治療開始前に正確な局在診断を行うことが重要であるとされている。従来は、CT 検査、MRI 検査、骨シンチグラフィ及び骨髄生検で局在が評価されて

いたが、最近では MIBG シンチグラフィも診断及び病期評価と共に、治療効果及びイベントフリー生存率の予測にも有用であるとされている。

③Bombardieri E. et al., *Ann Oncol*; 12 Suppl 2:S51-61. 2001 (添付資料 5.3.5.4.1.4-③)

MIBG シンチグラフィは、褐色細胞腫、パラガングリオーマ及び神経芽腫において、第一選択の機能診断法であるとされている。MIBG シンチグラフィには、¹²³I-MIBG (投与量 185~370MBq) 又は ¹³¹I-MIBG (投与量 18.5~37MBq) が用いられるが、¹²³I-MIBG を用いることで画質が向上し、また光子の検出が良くなり感度が上昇するため、¹²³I-MIBG が推奨されている。

¹²³I/¹³¹I-MIBG シンチグラフィは起源が不明な腫瘍塊がある小児において、神経芽腫を非侵襲的に診断できることから、MIBG は今でも神経芽腫に特異的な放射性医薬品とされている。MIBG は世界の論文で報告されている患者計 844 名における ¹²³I/¹³¹I-MIBG シンチグラフィの感度は 91.5% であること、全身撮影により全身の転移巣を検出できること、手術や化学療法、放射線療法の効果を病変ごとに評価できることから、病期評価には不可欠であるとされている。

5) 臨床試験等の公表論文

①感度及び特異度に関わる公表論文

PubMed をデータベースに用いて、「MIBG」及び「Neuroblastoma」をキーワードとし、1984 年 1 月から 2008 年 8 月までの Review 及び Case reports 以外の英語論文が検索された。検索された 354 報のうち、①対象が神経芽腫又は神経節芽腫である、もしくはその疑いがある、②¹²³I-MIBG 投与患者数が 20 例以上である、③¹²³I-MIBG シンチグラフィの患者単位の感度及び/又は特異度を算出できる、④組織学的検査又は画像検査で腫瘍が確認されている、等の基準を満たした 5 報が採用された。

各論文の症例数、選択基準、年齢、投与量、撮像時期、患者単位の感度及び特異度は以下のとおりであった。

i) Hashimoto T. et al., *Ann Nucl Med*; 17: 633-40. 2003 (添付資料 5.3.5.4.1.5-①)

項目	試験の内容 (概略)
タイトル	Clinical usefulness of iodine-123-MIBG scintigraphy for patients with neuroblastoma detected by a mass screening survey.
症例数	神経芽腫 33 例
選択基準	生後 6 ヶ月時のマススクリーニングが陽性(尿中 VMA>20µg/mg/Cre 及び/又は尿中 HVA>35µg/mg/Cre) である患者
年齢	平均 6 ヶ月 27 日 (6 ヶ月 12 日~10 ヶ月 3 日)
投与量	111MBq
撮像時期	投与 24 時間後
感度	100% (33/33 例)
特異度	-

ii) Schilling FH. et al., *Med Pediatr Oncol*; 35: 688-91. 2000 (添付資料 5.3.5.4.1.5-②)

項目	試験の内容 (概略)
タイトル	Combined ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy and ¹²³ I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information.
症例数	神経芽腫又は神経節芽腫 88 例
選択基準	組織学的診断あり、初発又は再発であり、診断時に ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ及び ¹¹¹ In-pentetreotide シンチグラフィを実施した患者

項目	試験の内容（概略）
年齢	中央値 14 ヲ月（0～290 ヲ月）
投与量	中央値 110MBq
撮像時期	投与 24 時間後
感度	94%（83/88 例）
特異度	-

iii) Perel Y. et al., *J Pediatr Hematol Oncol*; 21:13-8. 1999（添付資料 5.3.5.4.1.5-③）

項目	試験の内容（概略）
タイトル	Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma.
症例数	神経芽腫 20 例
選択基準	神経芽腫と診断され、治療を受けた患者であって、INSS による stage が 4、診断時に ¹²³ I-MIBG シンチグラフィが実施された患者
年齢	不明
投与量	185～314.5MBq
撮像時期	投与 24 時間後
感度	100%（20/20 例）
特異度	-

iv) Hadj-Djilani NL. et al., *Eur J Nucl Med*; 22: 322-9. 1995（添付資料 5.3.5.4.1.5-④）

項目	試験の内容（概略）
タイトル	Diagnosis and follow-up of neuroblastoma by means of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and bone scan, and the influence of histology.
症例数	神経芽腫 22 例、神経節芽腫 5 例
選択基準	診断時又はフォローアップ時に ¹²³ I-MIBG シンチグラフィ及び骨シンチグラフィを実施した患者
年齢	平均 3.5 歳（10 日～24 歳）小児 10 日～11 歳、成人 20～24 歳
投与量	3.7MBq/kg
撮像時期	投与 6, 24, 48 時間後
感度	89%（17/19 例）
特異度	100%（8/8 例）

v) Rufini V. et al., *Q J Nucl Med*; 39: 25-8. 1995（添付資料 5.3.5.4.1.5-⑤）

項目	試験の内容（概略）
タイトル	[¹²³ I]MIBG scintigraphy in neuroblastoma: a comparison between planar and SPECT imaging.
症例数	神経芽腫 22 例（検査数 39 件のため、延べ 39 例）
選択基準	神経芽腫と確定診断されたことのある小児患者
年齢	診断時 平均 3.3 歳（新生児～11 歳）
投与量	74～148MBq
撮像時期	投与 24 時間後、時に 48 時間後
感度	87.5%（21/24 例）
特異度	93.3%（14/15 例）

②抗癌剤の治療判定に関わる公表論文

PubMed をデータベースに用いて、「MIBG」及び「Neuroblastoma」をキーワードとし、2000 年 1 月から 2008 年 8 月までの Review 及び Case Reports 以外の論文が検索された。検索された 91 報のうち、

①抗癌剤の治療効果判定に ^{123}I -MIBG シンチグラフィを使用している、②本邦の症例ではない、の 2 つの基準を満たした論文 4 報が採用された。

i) Kushner BH. et al., **Impact of metaiodobenzylguanidine scintigraphy on assessing response of high-risk neuroblastoma to dose-intensive induction chemotherapy. *J Clin Oncol*; 21: 1082-6. 2003** (添付資料 5.3.5.4.1.5-⑥)

MIBG シンチグラフィが化学療法（シクロホスファミド/ドキシソルビシン/ビンクリスチン療法、シスプラチン/エトポシド療法等）の INRC による治療効果判定に与える影響について、高リスク神経芽腫患者 162 名（ ^{123}I -MIBG 63 名、 ^{131}I -MIBG 99 名）において検討された。 ^{123}I -MIBG は 370MBq/1.73m² 投与後 24 時間、 ^{131}I -MIBG は 37MBq/1.73m² 投与後 24 時間及び 48 時間で撮影された。

その結果、初めて化学療法を受けた患者 90 名のうち 6 名において、骨シンチグラフィ及び骨髄の組織検査では認められなかった腫瘍が MIBG シンチグラフィにより発見されたことから、診断時より化学療法を開始する患者においては、MIBG シンチグラフィは骨髄検査と同様に必須な検査であると結論された。

ii) Katzenstein HM. et al., **Scintigraphic response by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*; 22: 3909-15. 2004** (添付資料 5.3.5.4.1.5-⑦)

高リスク神経芽腫小児患者 29 名を対象に、導入化学療法の効果がプロスペクティブに検討された。患者の病期は INSS に従って判定され、病巣の拡がりには胸部/腹部 CT 検査、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 骨シンチグラフィ、骨髄穿刺/生検及び MIBG シンチグラフィによって判定された。シンチグラフィの評価は、診断時と導入療法後の ^{123}I -MIBG シンチグラフィ（185～314.5MBq の範囲で体重補正して投与し、20 時間後に撮影）と骨シンチグラフィの結果が半定量的にスコア化され、4 年イベントフリー生存率と関連付けられて行われた。

その結果、診断時に ^{123}I -MIBG シンチグラフィで骨髄に集積があった患者の 4 年イベントフリー生存率は、集積がなかった患者より低い傾向にあった。同様に、骨シンチグラフィで陽性所見があった患者のイベントフリー生存率は、なかった患者より低い傾向にあった。一方、導入療法後の MIBG スコアが高い患者のイベントフリー生存率は、低い患者より統計学的に低かったが、骨シンチグラフィと導入療法効果の間には関係を認めなかった。以上より、導入療法後の ^{123}I -MIBG シンチグラフィにより、超高リスク患者が特定できたと結論された。

iii) Matthay KK. et al., **Correlation of early metastatic response by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*; 21: 2486-91. 2003** (添付資料 5.3.5.4.1.5-⑧)

ステージ 4 で 1 歳以上の神経芽腫の小児患者 75 名を対象に、導入化学療法（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドを用いた French Society of Pediatric Oncology protocol）の効果と ^{123}I -MIBG シンチグラフィの関連性がレトロスペクティブに検討された。治療前、化学療法 2 コース後、4 コース後及び自家幹細胞移植前に実施した ^{123}I -MIBG シンチグラフィは、各領域における集積の程度に応じて半定量的にスコア化され、治療後/治療前比 (relative score) が算出された。relative score は奏効率や 5 年イベントフリー生存率と比較された。

移植前に complete response 又は very good partial response が得られる確率は、2 コース後又は 4 コース後の relative score がそれぞれの中央値以下の群において、中央値超の群と比較して有意に高かった。

また、5年イベントフリー生存率も、2コース後又は4コース後の relative score がそれぞれの中央値以下の群において、中央値超の群と比較して有意に高かった。

以上より、治療初期に行う ^{123}I -MIBG シンチグラフィの半定量解析は、治療効果やイベントフリー生存率に関する情報を得るために有用であったと結論された。

iv) Schmidt M. et al., The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer*; 44:1552-8. 2008 (添付資料 5.3.5.4.1.5-⑨)

シンチグラフィの予後に及ぼす影響がレトロスペクティブに評価された。導入化学療法前の MIBG シンチグラフィで原発巣及び/又は転移巣に集積が認められ、4コース後及び6コース後に MIBG シンチグラフィが行われた患者を対象に、原発巣及び転移巣への MIBG 集積の有無の観点から、3年イベントフリー生存率曲線及び3年全生存率曲線が算出された。

その結果、治療前の MIBG シンチグラフィでは、全例に異常集積が認められたが、導入化学療法4コース後では71%の原発巣及び61%の転移巣に、6コース後では39%の原発巣及び45%の転移巣に異常集積が残存していた。また、導入化学療法4コース後又は6コース後の MIBG シンチグラフィで転移巣に集積がひとつでも認められた患者は、導入化学療法中に集積がなくなった患者よりも生存率が低く、予後不良であることが示された。一方、原発巣への残存集積の有無は、予後に影響しないことが示された。

(2) 成人の神経芽腫患者に係る資料

成人の神経芽腫患者に係る資料として、国内外の公表論文、「AdreView」(米国 GE Healthcare 社)の添付文書、第Ⅲ相臨床試験成績、及び後期第Ⅱ相臨床試験実施施設における成人神経芽腫患者の使用実態調査結果が提出された。

公表論文について、主に外国論文は、PubMed 及び腫瘍領域の主要な雑誌である *Journal of Clinical Oncology* の web サイトで、「MIBG」及び「Neuroblastoma」をキーワードとして、1984年1月から2008年10月までに発行された論文を検索した結果、それぞれ478報及び61報が該当した。また国内論文は、医中誌データベースで、①「MIBG」及び「神経芽腫/神経節芽腫」、②「神経芽腫/神経節芽腫」及び「青年期以上」、又は③「MIBG」及び「青年期以上」をキーワードとして、1992年から2008年10月までに発行された論文(会議録を含む)を検索した結果、①136報、②528報及び③751報が該当した。該当したこれらの論文のうち、対象患者の中に神経芽腫又は神経節芽腫の成人患者(年齢として16歳以上)が少なくとも1名含まれていること、並びに当該患者に、 ^{123}I -MIBG が投与されていること、の2つの選択基準を満たした17報が採用された。

各資料の患者数又は検査件数、年齢、投与量、腫瘍への集積については下表のとおりであった。

なお、平均的な身長及び体重から求めた体表面積が16歳で成人と同じ 1.7m^2 となることから、成人年齢を16歳以上とした。

表 3 ¹²³I-MIBG が投与された成人の神経芽腫患者

資料名	患者数/検査件数	年齢	投与量	腫瘍への集積	添付資料
Schmidt M. et al., <i>Eur J Cancer</i> ; 44: 1552-8. 2008	1名/1件以上	24.6歳	---	---	5.3.5.4.2.1
Kushner BH. et al., <i>J Clin Oncol</i> ; 24: 5271-6. 2006	2名/2件	25歳	---	---	
Franzius C. et al., <i>J Nucl Med</i> ; 47: 1635-42. 2006	1名/3件	23~24歳	370MBq/70kg	---	
Ravizzini G. et al., <i>Clin Nucl Med</i> ; 31(9): 558-60. 2006	1名/1件	21歳	370MBq	有	
Sargazi M. et al., <i>Ann Clin Biochem</i> ; 43: 73-6. 2006	1名/1件	45歳	---	有	
Kushner BH. et al., <i>J Clin Oncol</i> ; 21: 1082-6. 2003	1名/1件以上	34歳	370MBq/1.73m ²	---	
Kushner BH. et al., <i>J Clin Oncol</i> ; 19: 3397-405. 2001	7名/12件	17~33歳	370MBq/1.73m ²	有	
Reuland P. et al., <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> ; 23: 437-42. 2001	1名/1件以上	16歳	50~200MBq ¹⁾	---	
Schilling FH. et al., <i>Med Pediatr Oncol</i> ; 35: 688-91. 2000	1名/1件以上	24歳	---	---	
Shulkin BL. et al., <i>J Nucl Med</i> ; 37: 16-21. 1996	1名/1件	27歳	370MBq/1.7m ²	有	
Tenenbaum F. et al., <i>J Nucl Med</i> ; 36: 1-6. 1995	1名/1件	59歳	74MBq	有	
Hadj-Djilani NL. et al., <i>Eur J Nucl Med</i> ; 22: 322-9. 1995	2名/2件	20、24歳	3.7MBq/kg	有	
Shulkin BL. et al., <i>Clin Nucl Med</i> ; 17: 638-42. 1992	1名/1件	29歳	74MBq	有	
石井栄三郎 他, 日本小児科学会雑誌; 107: 260. 2003	1名/1件	19歳	---	有	
Hirokawa S. et al., <i>Surg Today</i> ; 28: 349-54. 1998	1名/1件	56歳	---	無 (術後)	
目澤良憲 他, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科; 68: 455-8. 1996	1名/1件	18歳	111MBq ²⁾	有	
川本雅美 他, 日本医学放射線学会雑誌; 55: S65. 1995	1名/1件	17歳	111MBq	---	
AdreView 添付文書 (米国 GE Healthcare 社)	3名/3件以上	---	370MBq	---	5.3.6.4
第Ⅲ相臨床試験 総括報告書	1名/2件	25歳	111MBq	有	5.3.5.2.2
後期第Ⅱ相臨床試験実施施設における実態調査	1名/6件	18~20歳	111MBq	有	5.3.5.4.2.2

1) 10kg未満: 50MBq、10~30kg: 100MBq、30~50kg: 150MBq、50kg超: 200MBq。

2) 申請者の聞き取り調査に基づく。

(3) 国内臨床試験

1) 後期第Ⅱ相臨床試験 (P-7508-46、添付資料 5.3.5.1.1、20██年██月~20██年██月、評価資料)

遠隔転移を有する神経芽腫患児を対象として、本剤の適切な投与量及び撮像時期の設定並びに安全性の確認を目的とした、多施設共同無作為化非盲検試験が国内 10 施設にて実施された。

主な選択基準は以下の①~④であり、①代諾者からの同意取得時における患児の年齢が 0 歳以上 18 歳未満であること、②初発時の原発巣又は転移巣の生検で組織学的に神経芽腫又は神経節芽腫が確定診断されていること、③本剤投与前 90 日以内に実施された最新の画像検査又は組織生検で、遠隔転移巣が確認されていること、④本剤投与 3~14 日前に測定された尿中 VMA (クレアチニン補正) 又は尿中 HVA (クレアチニン補正) 又は血清神経特異性エノラーゼ (NSE) が施設基準値を超えていることとされた。

本剤 200MBq/1.7m² 又は 400MBq/1.7m² (被験者の体表面積換算による投与量) を被験者の静脈内に単回投与し、5～8、24～32 及び 48～56 時間後にガンマカメラを用いて、前面及び後面の全身撮像を開始し、6、24 及び 48 時間後の全身画像を得た。また 24～32 時間後に腹部の SPECT 撮像を開始し、24 時間後の SPECT 画像を得た。全身画像及び腹部 SPECT 画像は治験実施医療機関とは独立した 3 名の読影委員から構成される読影委員会により、本剤の異常集積部位のある領域が判定された。なお、読影委員会における判定では、各読影委員による判定を多数決したものを採用することとされた。

本治験の目標症例数は 24 例とされ、本剤の割付に際しては、被験者の年齢〔2 歳未満〕又は〔2 歳以上〕、胸腹部の腫瘍の有無、及び、治験実施医療機関を因子とした最小化法による動的割付が実施された。

本治験に登録された 22 例 (200MBq/1.7m² 群 11 例、400MBq/1.7m² 群 11 例) 全例に本剤が投与されたことから、22 例全てが安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

被験者の主な背景因子は以下のとおりであった。疾患名については、「神経芽腫」19 例 (200MBq/1.7m² 群 9 例、400MBq/1.7m² 群 10 例、以下同順) 及び「神経節芽腫」3 例 (2 例、1 例) であり、年齢については、「2 歳未満」2 例 (1 例、1 例) 及び「2 歳以上」20 例 (10 例、10 例) であり、胸腹部の腫瘍の有無については、「有り」18 例 (9 例、9 例) 及び「無し」4 例 (2 例、2 例) であった。

有効性について、投与 24 時間後の画像に対し投与 6 時間後又は投与 48 時間後の画像を追加することで新たな異常集積部位のある領域を検出することが出来るか否かを検討するために、主要評価項目として「読影委員会により判定された投与 24 時間後の全身画像及び腹部 SPECT 画像における異常集積部位ありの領域に対する、他の撮像時期 (投与 6 時間後及び投与 48 時間後) の全身画像を追加したときの異常集積部位ありの領域の増加数」が設定され、以下の評価が実施された。まず、読影委員会により判定された投与 24 時間後の全身画像及び腹部 SPECT 画像における異常集積部位ありの領域数 (S_{24hr}) と投与 24 時間後の全身画像及び腹部 SPECT 画像に投与 6 時間後の全身画像を追加したときの異常集積部位ありの領域数 ($S_{24hr+6hr}$) との差 ($\Delta 6hr = S_{24hr+6hr} - S_{24hr}$)、及び、 $S_{24hr+6hr}$ と投与 24 時間後の全身画像及び腹部 SPECT 画像に投与 6 時間後及び投与 48 時間後の全身画像を追加したときの異常集積部位ありの領域数 ($S_{24hr+6hr+48hr}$) との差 ($\Delta 48hr = S_{24hr+6hr+48hr} - S_{24hr+6hr}$) が算出された。続いて、 $\Delta 6hr$ 及び $\Delta 48hr$ を基に、各撮像時期の追加により異常集積部位ありの領域数が増加した被験者の有無について 4 つのカテゴリー分類 (A～D)¹ による判定がなされた。その結果、200MBq/1.7m² 群では、投与 24 時間後の全身画像及び腹部 SPECT 画像に、投与 6 時間後の全身画像を追加することで異常集積部位ありの領域数が増加した被験者が 1 名 1 領域 (「骨盤 (左)」)、また、投与 48 時間後の全身画像を追加したことにより領域数が増加した被験者が 1 名 1 領域 (「骨盤 (右)」) あり、カテゴリー分類は D と判定された。一方、400MBq/1.7m² 群では、投与 6 時間後の全身画像を追加することで異常集積部位ありの領域数が増加した被験者が 3 名 3 領域 (それぞれ「頭部及び顔」、「骨盤 (右)」、「胸部」)、また、投与 48 時間後の全身画像を追加したことにより領域数が増加した被験者が 2 名 3 領域 (1 名 2 領域 (「肋骨及び胸骨 (左)」、「大腿部 (右)」)、1 名 1 領域 (「頸部及び鎖骨上窩」) あり、カテゴリー分類は D と判定された。

両投与群ともにカテゴリー分類が D であったことから、治験実施計画書の規定 (添付資料 5.3.5.1.1、表 9 参照) に従い、本剤の至適撮像時期は「投与 6 時間後、24 時間後及び 48 時間後」と設定され、

¹ A : $\Delta 6hr$ 及び $\Delta 48hr$ のいずれにおいても正の値となった被験者は 1 名もいなかった。

B : $\Delta 6hr$ が正の値となった被験者は少なくとも 1 名いたが、 $\Delta 48hr$ が正の値となった被験者は 1 名もいなかった。

C : $\Delta 6hr$ が正の値となった被験者は 1 名もいなかったが、 $\Delta 48hr$ が正の値となった被験者は少なくとも 1 名いた。

D : $\Delta 6hr$ が正の値となった被験者が少なくとも 1 名おり、かつ $\Delta 48hr$ が正の値となった被験者も少なくとも 1 名いた。

また至適投与量は、被ばく低減の観点から「200MBq/1.7m²」と設定された。

有効性の副次評価項目の結果を以下に示す。

読影委員会における判定で、投与 24 時間後の画像では異常集積部位ありと判定されなかったにもかかわらず、投与 6 時間後又は投与 48 時間後の画像の追加により、新たに異常集積部位ありと判定された領域について、二つの評価方法により検討した結果を表 4 に示す。

表 4 投与 6 時間後及び 48 時間後の画像で新たに検出された異常集積領域の評価

評価方法 ^{*1}	投与量群	被験者数	撮像時間	新たに検出された異常集積部位ありの	
				領域数	被験者数 (%)
I	200MBq /1.7m ² 群	11	投与 6 時間後	0	0 (0.0)
			投与 48 時間後	0	0 (0.0)
	400MBq /1.7m ² 群	11	投与 6 時間後	0	0 (0.0)
			投与 48 時間後	1	1 (9.1)
II	200MBq /1.7m ² 群	11	投与 6 時間後	1	1 (9.1)
			投与 48 時間後	1	1 (9.1)
	400MBq /1.7m ² 群	11	投与 6 時間後	3	3 (27.3)
			投与 48 時間後	4	3 (27.3)

^{*1}評価方法 I：投与 24 時間後画像ではいずれの読影委員も異常集積部位があると判定しなかったが、
投与 6 時間後又は 48 時間後画像で 2 人以上の読影委員が異常集積部位があると判定した領域数
評価方法 II：投与 24 時間後画像では 1 名の読影委員だけが異常集積と判定したが、
投与 6 時間後又は 48 時間後画像で 2 人以上の読影委員が異常集積部位があると判定した領域数

各読影委員による撮像時期別の画質判定結果については、表 5 のとおりであった。

表 5 各読影委員による撮像時期別の画質判定結果

読影委員	撮像時期	投与量群	画質判定 ^{*1}			合計	群間比較 ^{*2}
			++:2 点	+:1 点	-:0 点		
A	投与 6 時間後	200MBq/1.7m ²	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	11	P=0.121
		400MBq/1.7m ²	7 (63.6)	2 (18.2)	2 (18.2)		
	投与 24 時間後	200MBq/1.7m ²	2 (18.2)	4 (36.4)	5 (45.5)	11	P=0.076
		400MBq/1.7m ²	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (18.2)		
	投与 48 時間後	200MBq/1.7m ²	3 (27.3)	5 (45.5)	3 (27.3)	11	P=0.088
		400MBq/1.7m ²	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)		
B	投与 6 時間後	200MBq/1.7m ²	0 (0.0)	9 (81.8)	2 (18.2)	11	P=0.167
		400MBq/1.7m ²	4 (36.4)	5 (45.5)	2 (18.2)		
	投与 24 時間後	200MBq/1.7m ²	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	11	P=0.053
		400MBq/1.7m ²	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)		
	投与 48 時間後	200MBq/1.7m ²	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	11	P=0.295
		400MBq/1.7m ²	5 (45.5)	4 (36.4)	2 (18.2)		
C	投与 6 時間後	200MBq/1.7m ²	2 (18.2)	8 (72.7)	1 (9.1)	11	P=0.440
		400MBq/1.7m ²	4 (36.4)	6 (54.5)	1 (9.1)		
	投与 24 時間後	200MBq/1.7m ²	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	11	P=0.201
		400MBq/1.7m ²	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (18.2)		
	投与 48 時間後	200MBq/1.7m ²	0 (0.0)	3 (27.3)	8 (72.7)	11	P=0.002
		400MBq/1.7m ²	3 (27.3)	7 (63.6)	1 (9.1)		

^{*1}被験者数 (%), ^{*2}Wilcoxon 順位と検定

<機構における審査の概略>

(1) 公知申請の該当性について

機構は、提出された資料において、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から、神経芽腫の診断における ^{123}I -MIBG の有用性について確認した。また、公表論文等の国内報告や使用実態調査より申請された効能・効果、用法・用量における国内使用実績が確認できたことから、神経芽腫の診断における ^{123}I -MIBG による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、本剤による神経芽腫の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

神経芽腫の診断における本剤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。

神経芽腫の診断では、MIBG シンチグラフィは、全身の腫瘍の検索に適応可能で、特に骨転移巣の検出におけるゴールドスタンダードな検査として位置付けられている。そのため、病期の判定、治療効果の判定及び治療後の経過観察において必須の検査であり、その臨床的な意義は十分確立されている。臨床症状等で神経芽腫を疑う患者又は病理検査で神経芽腫を確定した患者には、国際分類である INSS の病期分類に従って正確な病期を判定し、適切な治療方針を決定するために、CT 検査及び/又は MRI 検査との組み合わせで、MIBG シンチグラフィが行われる。また、INSS 病期の 3 期又は 4 期と判定され、抗癌剤による化学療法等が行われている患者には、国際基準の INRC に従って治療効果を判定するために、CT 検査及び/又は MRI 検査とともに、MIBG シンチグラフィが行われる。さらに、神経芽腫の再発部位として骨が多いこともあり、治療後の経過観察中の患者では、尿中 VMA、尿中 HVA 及び血清 NSE 等の腫瘍マーカーを測定するとともに、1 回の検査で全身の腫瘍を検索できる MIBG シンチグラフィが行われる。

神経芽腫の診断に対し、本邦においてはフェオ MIBG-I131 注射液が承認され臨床使用されているが、本剤に結合している ^{123}I は放射性ヨウ素の核物理化学的性質の違いにより、フェオ MIBG-I131 注射液に結合している ^{131}I よりもガンマカメラの撮像に最適な γ 線エネルギーを有している。しかも、1MBq 当たりの吸収線量及び実効線量が、フェオ MIBG-I131 注射液と比較し本剤の方が低いため、本剤の投与量を多くすることが可能である。さらに、本検査の対象となる小児の年齢は主に 10 歳以下と考えられることから、10 歳以下の患児について International Commission on Radiological Protection (以下、ICRP) 発行の ICRP Publication に基づき本剤及びフェオ MIBG-I131 注射液の吸収線量を比較すると、MIBG の生理的な集積部位である心臓以外の全ての臓器で、本剤の方がフェオ MIBG-I131 注射液より吸収線量が低かった (ICRP publication 53 (1987 年) 及び 80 (1998 年))。15 歳以上では、本剤及びフェオ MIBG-I131 注射液で、吸収線量はほぼ同等であった。また、放射線被ばくの全身的な尺度である実効線量は、全ての年齢で本剤が低かった。さらに、フェオ MIBG-I131 注射液に結合している ^{131}I は、物質との相互作用が強く細胞を破壊する作用が強い β 線を放出することから、 γ 線のみを放出する ^{123}I が結合している本剤を用いることで、検査時の放射線被ばくの低減が可能である。以上より、本剤を用いることで画質の向上及び放射線被ばくの低減が可能となることから、本剤が神経芽腫の診断に対し適応外で使用されている実態がある。今回、本剤の効能・効果に「神経芽腫の診断」が加わること

で、より多くの患者でフェオ MIBG-I131 注射液を使用した検査から、本剤を用いた検査への変更が進むものと考えられる。

機構は、神経芽腫の診断における MIBG シンチグラフィの臨床的位置付けは公知であり、確立されているものとする。また、既存の類薬であるフェオ MIBG-I131 注射液と比較して、本剤はシンチグラフィの画質の向上及び放射線被ばくの低減が期待できることから有用性が高いとする申請者の説明は妥当であり、本剤を神経芽腫の診断薬として承認する意義はあるものとする。

(3) 有効性について

機構は、本剤の神経芽腫の診断に関する有効性は、神経芽腫の病期及び治療判定効果に係わる国際基準 (INSS 及び INRC) をはじめ、国内外の画像診断ガイドライン、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おり、国内の公表論文及び使用実績調査等を踏まえると、本剤の一定の有効性は期待できるものとする。

機構は、後期第Ⅱ相臨床試験では、本剤の用量及び撮像時期を設定するための情報を収集することが目的であったことを踏まえ、有効性の主要評価項目の設定根拠と主要な評価方法の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。神経芽腫の診断における本剤を用いた検査の目的は、転移巣を含む全身の病巣の検索である。そのため、本剤の用量及び撮像時期を設定するための主要評価項目として、全身の腫瘍の検出に関連した項目を設定する必要があると考えた。本邦及び欧米での本剤による検査では、投与 24 時間後の撮像が標準的に実施されていることから、これ以外の時期（投与 6 時間後及び 48 時間後）による撮像で、新たな異常集積部位がある領域が検出されるか否かを用量間で比較検討することが重要と考え、主要評価項目として「読影委員会により判定された投与 24 時間後の全身画像及び腹部 SPECT 画像における異常集積部位ありの領域に対する、他の撮像時期（投与 6 時間後及び投与 48 時間後）の全身画像を追加したときの異常集積部位ありの領域の増加数」を設定した。なお、後期第Ⅱ相臨床試験を計画するに当たり、病巣の病理検査結果等に対する診断能の比較、既承認のフェオ MIBG-I131 注射液 ($^{131}\text{I-MIBG}$) の異常集積部位との一致性の比較、又は個体内比較試験による本剤の異常集積部位数の比較を実施することを検討したが、全ての腫瘍の病理検査は現実的でなく、また対象被験者が小児であることから $^{131}\text{I-MIBG}$ を対照とした治験や同一個体に治験薬を複数回投与する治験の実施は困難であると判断した。

また、後期第Ⅱ相臨床試験は、実施可能性上の理由から用量群ごとの目標被験者数が約 10 例と少なく、主要な評価方法として、十分な検出力を確保した下での統計手法を用いた評価は困難であると考えた。そこで、予め治験実施計画書に定めた評価方法に従って、本剤の用量及び撮像時期を設定することとした。この評価方法は、①新たな異常集積部位のある領域を検出することが、臨床上重要である、②統計手法を用いた評価が困難であるため、投与 24 時間後以外の撮像時期で新たな異常・集積部位のある領域が検出された被験者の数は考慮せず、一人でもいればその用量及び撮像時期を設定する、③新たな異常集積部位のある領域の検出では用量間に違いが認められない場合、検査における被ばくの低減を優先する、以上 3 点を総合的に勘案して設定したものである。後期第Ⅱ相臨床試験における目標の被験者数が少数であった点を踏まえると、上述のとおり事前に設定された評価方法は妥当なものであると考えた。

機構は、さらに主要評価項目のみに基づいて本剤の至適投与量及び至適撮像時期を決定することが

可能と考えられるのか、その他に考慮すべき情報がないか、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。至適投与量は、後期第Ⅱ相臨床試験の主要評価項目に対する主要な解析結果に基づいて「200MBq/1.7m²」とした。「200MBq/1.7m²」は、腫瘍の診断が可能で、かつ被ばくの低減に配慮した用量である。一方、副次評価項目の「画質」及び「読影委員間の評価の一致性」においては、「400MBq/1.7m²」が優れている傾向が認められた。「画質」は主観的な評価であるものの、「画質」の良さがより正確な診断に繋がることが予想されることから、画像診断薬である本剤にとって、「画質」は用量を決定するための重要な因子であると考えられる。また同様に「読影委員間の評価の一致性」についても、一致性が高いほどより客観的な画像評価が期待されることから、用量を決定するための重要な因子であると考えられる。よって、主要評価項目のみならず、副次評価項目の「画質」及び「読影委員間の評価の一致性」における結果、さらには医療機関に対する実態調査の結果を踏まえた上で、用量を再検討する予定である。

機構は以下のように考える。主要評価項目として、200MBq/1.7m²と400MBq/1.7m²それぞれの群で本剤投与24時間後の撮像に加えて6時間後又は48時間後の撮像を追加した場合の新たな腫瘍の検出の有無を評価することには一定の意義があるものの、腫瘍検出の有無のみで用量間の比較検討を行うには限界がある。さらに本剤は診断薬であることから、診断能を高めることも重要であり、副次評価項目とはいえ「画質」及び「読影委員間の評価の一致性」に関する成績も十分に考慮すべきである。よって、主要評価項目、副次評価項目、及び本剤の使用実態調査を踏まえた上で、本剤の用量を再検討するという申請者の回答は妥当である。

なお、本剤の至適投与量及び至適撮像時期については、「(5) 用法・用量」の項で検討する。

(4) 安全性について

申請者は、本剤の神経芽腫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。

国内で実施された後期第Ⅱ相臨床試験（評価資料）、第Ⅱ相臨床試験（参考資料）及び第Ⅲ相臨床試験（参考資料）の3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。後期第Ⅱ相臨床試験では、神経芽腫患児22例中(200MBq/1.7m²群11例、400MBq/1.7m²群11例)9例(40.9%)に15件の有害事象が認められた。本剤との因果関係は、いずれの有害事象も否定されており、重症度は、血小板数減少1件のみが中等度と判定され、その他はいずれも軽度と判定された。比較的好く見られた有害事象は尿中蛋白陽性2件であり、器官別大分類別では臨床検査11件が最も多かった。神経芽腫に対する予定用量と考える200MBq/1.7m²では安全性上の問題は特に認められず、臨床試験で検討した患者集団は、市販後に本剤を投与されると予想される集団と差異はないことから、臨床試験の安全性成績により、神経芽腫患者における市販後の安全性を予測し得ると考えられた。

さらに、本剤は、1992年12月からの販売以降2008年9月までに、XXXXXXXXXX バイアルが出荷されている。放射性医薬品は、患者の検査日決定後に検査日に合わせて医療機関に納品され、本剤の場合、基本的に1バイアルを1患者に投与するため、本邦での本剤の累計使用患者数は約XXXXXXXXXX名と推定される。また、本剤による検査の約6%は神経芽腫等の副腎検査に利用されていると報告されている（(社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会 第6回全国核医学診療実態調査報告書. *Radioisotopes*;57: 491-558. 2008）。本剤の心臓疾患の使用成績調査（19XXXX年XX月XX日～19XXXX年XX月XX日）では、副作用の発現は、安全性集計対象6,544例中1例（0.02%）に嘔気1件（非重篤）のみであった。集計対象には15歳未満の小児が6,544例中156例（2.38%）含まれていた

が、副作用の発現は認められなかった。さらに、2008年9月30日までに報告された市販後の副作用は20例43件（使用成績調査1例1件、自発報告19例42件）であり、重篤な副作用は3例5件であった。そのうち、小児で報告されたものはショックの1例1件であった。本症例は、神経芽腫患児（5歳、女性）で、本剤投与直後より気分不良等を訴え、脱力状態となり、嘔吐、血圧低下を示した。症状は酸素投与、生理食塩液投与により約15分後に回復した。なお、市販後に報告された小児の副作用は、本事象のみであった。

機構は、本剤が本邦の臨床現場において神経芽腫患者に対する一定の使用実績を有するなかで、小児における重篤な副作用の報告は神経芽腫患児のショック1例（適切な処置により回復）のみであり、他に小児の副作用報告がないこと、さらに、本剤200MBq/1.7m²及び400MBq/1.7m²が投与された後期第Ⅱ相臨床試験においても重篤な有害事象は認められず、安全性上問題となる事象は認められなかったことを踏まえ、現時点において本剤の神経芽腫の患者に対する安全性について大きな問題はないものと判断する。

（5）用法・用量について

1) 国内における使用実態

機構は、国内主要施設（大学病院小児科、こども病院の血液腫瘍科等）における使用実態調査に基づき、本剤の患者ごとの使用実態（年齢、身長、体重、体表面積、体表面積1.7m²当たりの投与量等）について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。神経芽腫患者が多いと想定される23施設（後期第Ⅱ相臨床試験実施施設9施設を含む）に対し、神経芽腫の診断のための本剤の投与量に関する実態調査を実施した。調査項目は、検査日、年齢、身長、体重及び投与量とし、調査対象期間は、2008年1月1日から12月31日までの1年間とした。20施設より、総患者数204名のデータが得られた。複数回検査が実施されていた患者に関しては、検査日ごとにデータを集計したところ、総検査数は470件であった。このうち、検査日の年齢、身長、体重及び投与量のいずれかが不明である、又は後期第Ⅱ相臨床試験で実施された検査のデータを除外した413件（小児〔18歳未満〕408件、成人〔18歳以上〕5件）を解析対象とした。患者の年齢は、181例中124例（68.5%）が5歳以下、160例（88.4%）が10歳以下であった。また、検査413件中では、292件（70.7%）が5歳以下、378件（91.5%）が10歳以下であった。本調査結果を基に、小児（18歳未満）及び成人（18歳以上）の本剤投与量の実態についてそれぞれ考察した結果を以下に示す。

①小児（18歳未満）の投与量

小児408件（2歳未満82件、2～5歳210件、6～11歳92件、及び12～17歳24件）における投与量及び体表面積当たりの投与量を表7に示した。小児（18歳未満）への投与量は、87.3±27.4MBq（平均値±標準偏差、以下同様）であり、2歳未満では投与量が若干少ないものの、2歳以上では投与量に大きな違いは認められなかった。一方、体表面積当たりの投与量は、247.6±100.2MBq/1.7m²であり、年齢区分別では、年齢が高くなるに従い少なくなる傾向にあった。

表 7 小児（18歳未満）の投与量

		18歳未満	年齢区分別			
			2歳未満	2～5歳	6～11歳	12～17歳
検査数（件）		408	82	210	92	24
投与量（MBq）	平均値（標準偏差）	87.3（27.4）	69.5（27.0）	89.4（27.4）	96.6（21.6）	95.0（22.0）
	中央値	111.0	58.0	111.0	111.0	111.0
	最小値，最大値	29.6，120	30，115	30，115	50，120	52，111
体表面積当たりの投与量（MBq/1.7m ² ）	平均値（標準偏差）	247.6（100.2）	295.2（130.3）	263.2（88.6）	199.8（55.1）	131.5（31.5）
	中央値	248.0	252.0	270.0	210.0	132.5
	最小値，最大値	63，629	128，629	84，377	102，315	63，172

また、小児（18歳未満）の体表面積当たりの投与量の分布を図1に示した。体表面積当たりの投与量は、100～400MBq/1.7m²に全体の94%（384/408件）が、200～400MBq/1.7m²に全体の59%（242/408件）が分布していた。また、小児408件について、体表面積当たりの投与量の平均値が200MBq/1.7m²未満であった施設は、実態調査のデータが得られた20施設中7施設であり、その他の13施設は、体表面積当たりの投与量の平均値は200MBq/1.7m²から400MBq/1.7m²の範囲内にあった。

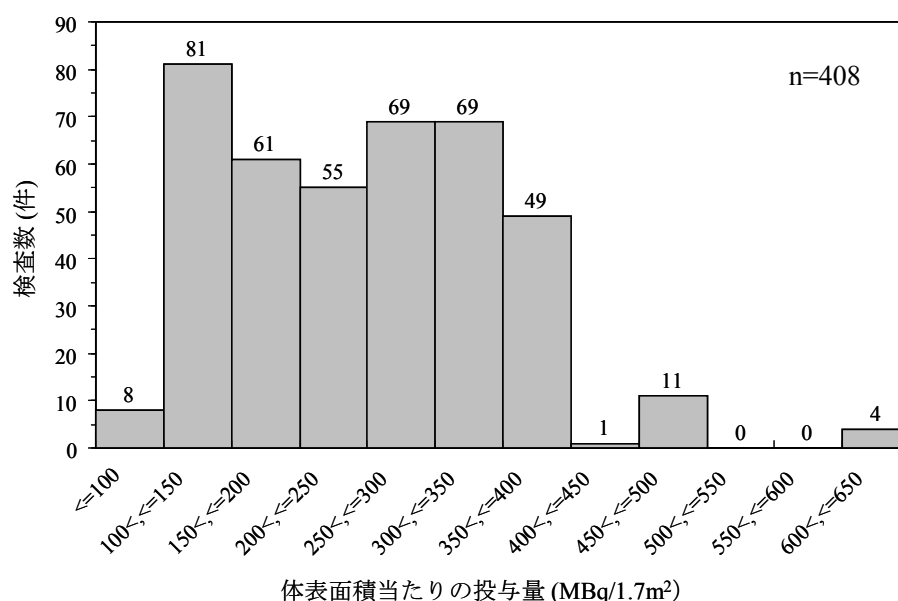


図1 小児（18歳未満）の体表面積当たりの投与量の分布

②成人（18歳以上）の投与量

成人5件における投与量及び体表面積当たりの投与量を表8に示した。成人への投与量は139.2±23.8MBq、体表面積当たりの投与量は174.2±40.9MBq/1.7m²であった。体表面積当たりの投与量の分布は、100MBq/1.7m²超150MBq/1.7m²以下が2件、150MBq/1.7m²超200MBq/1.7m²以下が1件、200MBq/1.7m²超250MBq/1.7m²以下が2件であった。

表 8 成人（18歳以上）の投与量

		成人（18歳以上）
検査数（件）		5
投与量（MBq）	平均値（標準偏差）	139.2（23.8）
	中央値	140.0
	最小値，最大値	111, 165
体表面積当たりの投与量（MBq/1.7m ² ）	平均値（標準偏差）	174.2（40.9）
	中央値	183.0
	最小値，最大値	128, 216

機構は、以上の回答より、本邦における本剤の小児への投与量は、使用実態として概ね 200～400MBq/1.7m²の範囲に含まれていることを確認した。なお、成人への投与量（体表面積当たり）については使用実態調査の結果では小児に比して低用量となっていた傾向はあるものの、少数例での検討であり、小児への用量との整合性も踏まえて決定すべきと考える（「(6) 成人への投与について」の項参照）。

2) 用量

機構は、後期第Ⅱ相臨床試験の主要評価項目においては、200MBq/1.7m²と 400MBq/1.7m²それぞれの群で本剤投与 24 時間後の撮像に加えて 6 時間後又は 48 時間後の撮像を追加した場合の新たな腫瘍の検出の有無を相対的に評価しているのみであり、両用量の腫瘍の検出能に関する直接的な比較検討はなされていないこと、一方、副次評価項目とされた異常集積の評価、画質判定等の成績では本剤 200MBq/1.7m²より 400MBq/1.7m²で鮮明な画像が得られることが示唆されていること、及び本邦の臨床現場における使用実態を踏まえ、本剤の用量の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。後期第Ⅱ相臨床試験の主要評価項目の解析結果から、「200MBq/1.7m²」も「400MBq/1.7m²」も投与 24 時間後の画像に、投与 6 時間後及び 48 時間後の画像を追加することで、新たな異常集積部位がある領域が検出されたことから、「新たな腫瘍の検出」の観点では用量間に違いは認められなかった。また、「被ばくの低減」の観点からは「200MBq/1.7m²」が望ましいものの、「画質」及び「読影委員間の評価の一致性」の観点では「400MBq/1.7m²」が優れている傾向にあった。臨床現場では、患者の病期、検査時の患者の状態、検査の目的等の患者背景により用量を調節することがあると考えられることから、設定する用量には幅を持たせることが望ましい。以上のことを総合的に勘案し、小児用量を申請時の「200MBq/1.7m²（体表面積）」から「200～400MBq/1.7m²（体表面積）」に修正する。

なお、修正した小児用量について、検査で受ける被ばくをフェオ MIBG-I131 注射液と比較した。全身的な被ばくの尺度である実効線量は、本剤の 200MBq/1.7m² 投与時では全ての年齢（1 歳（体表面積 0.5m²）～成人（対表面積 1.7m²））で、最大用量である本剤 400MBq/1.7m² 投与時でも、神経芽腫患者の大多数を占める 10 歳（1.2m²）以下では、フェオ MIBG-I131 注射液の 20MBq 投与時より低かった。神経芽腫患者が多いと想定される本邦の 23 施設で実施した本剤の用量に関する実態調査の結果、18 歳未満の小児への体表面積当たりの投与量は、247.6±100.2MBq/1.7m²（解析対象検査数 408 件）で、修正予定の「200～400MBq/1.7m²」の範囲には、全体の 59%（242/408）が含まれていた。

以上より、本剤の小児用量として「200～400MBq/1.7m²（体表面積）」は、患者の被ばく低減の観点からも、また臨床現場の使用実態の点からも妥当な用量であると判断した。

機構は以下のように考える。神経芽腫の患者はCT、骨シンチグラフィ等他の画像検査により放射線被ばくを受ける機会が多いことを踏まえ、投与放射線被ばく量を低減する観点から本剤「200MBq/1.7m²」が申請用量とされたことは理解できる。しかしながら、後期第Ⅱ相臨床試験において「200MBq/1.7m²」に比して優れた画質が得られ、異常集積の評価、画質判定、及び評価の一致性等の検出能が優れる傾向が示された「400MBq/1.7m²」についても画像診断薬としての臨床的有用性があると考えられる。また、国内の使用実態調査の結果からも、臨床現場において、「200MBq/1.7m²」を超える用量が汎用されている使用実態があることから、患者の病期、検査時の患者の状態、検査の目的等の患者背景に応じて、医師の判断により用量を調節可能な用量幅が必要と考える。以上より、機構は、本剤の小児用量を200～400MBq/1.7m²（体表面積）と設定することは妥当であると考えられるが、専門委員の意見も踏まえて、最終的に判断したい。なお、成人に対する用量については、「(6) 成人への投与について」の項において議論する。

3) 撮像時期

本剤の至適撮像時期について、申請者は以下のように説明している。

後期第Ⅱ相臨床試験の結果、本剤の至適撮像時期は「投与6時間後、24時間後及び48時間後」となった。しかし、神経芽腫患者の多くは、10歳以下の小児であることから、患児の撮像における負担の軽減及び医療現場での現状等を考慮することも重要であり、最終的に推奨する撮像時期としては、「投与6時間後及び24時間後、必要に応じて48時間後」が妥当であると判断した。本剤は、神経芽腫の原発巣及び転移巣の検出に有用とされ、神経芽腫の病期及び治療効果判定に係る国際基準としても採用され、特に骨転移巣の検出におけるゴールドスタンダードな検査と位置付けられている。このような本剤の臨床的な位置付けから、本剤の至適撮像時期については、今回の臨床試験成績のみならず、①検査を受けるときの身体的な拘束は少ない方が望ましい、②特に低年齢児は、撮像時に体が動かないように鎮静処置が必要な場合が多い。鎮静処置に伴う患児の身体的な負担を考えると、鎮静処置を必要とするような撮像回数は少ない方が望ましい、③本検査は特に転移巣の検出に有用であり、それが確認されたことで治療方針が決定できるのであれば、病変の存在部位の最終的な確認という意義はあるものの、あえて撮像時期を追加する必要性は低いと考えられる、以上の3点についても考慮する必要があると考えられた。

また、国際的な核医学の教科書(Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. (3rd Edition, 2004)、p.83-95)では、本剤の撮像時期を「投与24時間後及び必要に応じて48時間後、まれに4時間後」としている点を考慮すると、投与6時間後及び24時間後の撮像にて治療方針が決定できるのであれば、投与48時間後の撮像を必須としなくとも本剤による検査目的は達成できると考えられた。

機構は、本剤投与後は経時的に体内における本剤の集積部位が変化するため、撮像時期ごとに得られる情報が異なることが想定されることから、公表論文及びガイドライン等が推奨している撮像時期の選択方法と、臨床現場における撮像時期の選択の状況について説明した上で、さらに、後期第Ⅱ相臨床試験成績より、撮像時期を選択する際に参考となる情報が得られていないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。医学薬学上公知であることを支持する資料に記載した公表論文、学会の診療ガイドライン及び国際的に標準となる教科書における撮像時期の選択方法については、European Association of Nuclear Medicineの画像診断ガイドライン(2003年)及び核医学の教科書であ

る Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment (3rd Edition, 2004) の 2 資料のみに示されていた。これらの資料では、投与 24 時間後の他に投与 48 時間後の画像を撮像することについて、投与 24 時間後の画像で所見が疑わしい場合には投与 48 時間後の撮像を追加するとしていた。投与 6 時間後の画像を撮像するための選択方法が記載されている資料はなかった。また、臨床現場における撮像時期の選択の状況について、本邦の核医学の教科書及び国内の公表論文を調査したところ、核医学の教科書(川瀬慈人 核医学技術総論 第 1 版 p.291-2, 2008、他 3 報)には、撮像時期として投与 6 時間後及び 24 時間後、又は投与 24 時間後が示されていたが、いずれの教科書も撮像時期の選択方法については記載がなかった。奥山ら(奥山智緒ら, 核医学;35: 835-842. 1998)は末梢の骨・骨髄病変の検出を目的として、井田ら(井田奈津子ら, 臨床核医学;29: 38-40. 1996)は肝転移巣の診断の向上を目的として、また新居ら(新居健, 日本放射線技術学会雑誌;50:199. 1994)は腫瘍の有無の早期判定を目的として、投与 24 時間後以外に 4~6 時間後の撮像を、必ず撮像しなければならない撮像時期として位置付けていた。一方、佐藤ら(佐藤多智雄ら, 小児放射線技術;24:67-74. 1999)は被検者が乳幼児であり検査の複雑さを考慮して、投与 24 時間後の撮像のみを実施し、骨転移等が強く疑われる場合には、投与 4~6 時間後の早期像の撮像も追加するとしていた。後期第 II 相臨床試験の実施設においては、本剤を神経芽腫の診断に日常診療で使用している 9 施設中 7 施設で、患者の臨床症状等とは関係なく施設の検査プロトコルとして投与 6 時間後及び 24 時間後に撮像しており、残り 2 施設で投与 24 時間後のみ撮像していた。同様に、本邦の医療現場では、患者の臨床症状等で撮像時期を選択することはなく、公表論文又は教科書等を参考にして施設が定めた撮像時期で撮像が行われていると考えられる。

機構は、以下のように考える。投与 24 時間後の撮像については国内外のガイドラインのいずれにおいても推奨されており、撮像時期として基本とされるものである。投与 6 時間後の撮像については、肝転移や骨転移等が疑われる場合の投与 6 時間後の撮像の有用性が報告され、国内の核医学の教科書にも記載があること、日本放射線科専門医/日本医学放射線学会の画像診断ガイドライン(2003 年)では、撮像時期は、投与 6 時間後、投与 24 時間後と記載されており、本邦においては本ガイドラインに従って検査プロトコルを投与 6 時間後及び投与 24 時間後とする施設が多いと想定されること等を踏まえ、投与 6 時間後を撮像時期とすることは妥当と考える。投与 48 時間後の撮像については、提出された医学薬学上公知を支持する資料にも記載されていないことが多く、国内の核医学の教科書にも記載されていないことから、必須とすべき根拠が明確ではないものの、投与 24 時間後の画像で所見が疑わしい場合に、必要に応じて追加撮像することで特段の支障はないものと判断する。

以上より、機構は、本剤の撮像時期を「投与 6 時間後及び 24 時間後、必要に応じて 48 時間後」とすることは妥当であると判断するが、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 成人への投与について

機構は、成人に対する本剤の投与量について、欧州での本剤の添付文書では 80MBq から 200MBq、またフェオ MIBG-II31 注射液では 20MBq から 40MBq と設定され、用量が幅記載となっていることを踏まえ、本剤の成人への用量を固定用量 200MBq とした理由について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。申請時、後期第 II 相臨床試験の主要評価項目の主要な解析結果に基づき、本剤の小児用量を「200MBq/1.7m²(体表面積)」に設定した。これは平均的な成人に対して本剤を 200MBq 投与することを示していることから、成人用量として固定の 200MBq を設定した。また、臨床現場では、年齢又は体重により用量を調節することが想定されたため、「年齢、体重により適宜増減する」を追加した。しかし、小児用量を申請時の「200MBq/1.7m²(体表面積)」から「200~

400MBq/1.7m² (体表面積)」に修正する予定であること、また欧州の添付文書で示されている本剤の成人用量及びフェオ MIBG-II131 注射液の成人用量が、患者背景に合わせて投与量を調節できるように幅記載になっていると考えられることから、本剤の成人用量についても「200～400MBq」に修正する。

機構は、成人の神経芽腫患者は極めて稀ではあるものの、成人期に達した小児神経芽腫患者に対しても適切に本剤が投与されるべきであると考ええる。また、同一有効成分の海外の類薬は、米国では 370MBq が成人用量であり、欧州の European Association of Nuclear Medicine の画像診断ガイドラインにおいては 400MBq を成人用量として推奨しており、400MBq を最高用量としても安全性には問題ないと考えられる。以上より、機構は、本剤の成人用量を「200～400MBq」とすることは妥当と考えるが、専門委員の意見も踏まえた上で、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査等について

機構は、本剤による神経芽腫の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、神経芽腫の診断を目的として本剤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ず、提出された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、その結果、特に問題は認められず、提出された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、本剤による神経芽腫の診断は医学薬学上公知であり、神経芽腫の診断における本剤の有効性及び安全性については確立していると考えられることから、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 21 年 10 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ミオMIBG-I123注射液
[一 般 名]	3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³ I) 注射液
[申 請 者]	富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 25 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[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. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

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. 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、本剤の神経芽腫の診断に関する有効性は、神経芽腫の病期及び治療判定効果に係わる国際基準 (International Neuroblastoma Staging System (INSS) 及び International Neuroblastoma Response Criteria (INRC)) をはじめ、国内外の画像診断ガイドライン、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おり、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できたことから、本剤による神経芽腫の診断は医学薬学上の公知に該当するとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、既承認の類薬である「フェオ MIBG-I131 注射液」と比較して、シンチグラフィの画質の向上及び放射線被ばくの低減が期待でき、本剤を神経芽腫の診断薬として承認する意義はあるとの機構の判断について、専門委員より、神経芽腫 (原発及び転移) の検索、治療効果の判定及び治療後の経過観察に有用であることは広く認められていることから機構の判断に同意するとの意見、被ばく軽減と画質向上の観点から早期の承認を期待するとの意見、本剤は神経芽腫の存在診断及び病期診断に使用されるものであり、海外のデータ及び国内での使用実績を鑑みても標準的診断法と位置付けられるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員より支持された。

2. 安全性について

本剤が本邦の臨床現場において神経芽腫患者に対する一定の使用実績を有するが、重篤な副作用の報告は神経芽腫患児のショック 1 例 (適切な処置により回復) のみであり、他に小児の副作用報告がないこと、さらに、本剤 200MBq/1.7m² 及び 400MBq/1.7m² が投与された後期第 II 相臨床試験においても重篤な有害事象は認められず、安全性上問題となる事象は認められなかったことを踏まえ、現時点において本剤の神経芽腫の患者に対する安全性について大きな問題はないとする機構の判断は、専門

委員より支持された。

また、重篤な副作用として神経芽腫患児の1例が自発報告された「ショック」については、海外においても報告されておらず稀な事象と考えられるものの、添付文書において注意喚起する必要性について、専門委員より、ショックの発現に留意すべきであり注意喚起が必要との意見、当該事象の記載の必要はないとする意見、患者の体質等によりショックが起こる可能性も否定できず、実際に本邦で報告された事象であることから適切な注意喚起が必要との意見等が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、ショックに関する適切な注意喚起が必要と考え、添付文書の記載整備を求めたところ、申請者は、ショック及びショックに関連した有害事象としてのアナフィラキシーショックについて、神経芽腫患児1例での自発報告、既承認効能での最新の安全性情報、並びに類薬の添付文書での記載状況等を勘案し「使用上の注意」の項に以下の記載を追記すると回答したことから、機構は回答を了承した。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本品の成分又はヨードに対し、過敏症の既往歴のある患者。

3.副作用

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状

まれに（0.1%未満）ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、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。

3. 用法・用量について

申請者は、申請当初は、国内後期第Ⅱ相臨床試験の主要評価項目の解析結果から、「新たな腫瘍の検出」の観点では用量間に違いは認められず、「被ばくの低減」の観点から、小児に対する用量として200MBq/1.7m²、成人に対する用量として200MBqを申請用量としたが、照会、用法・用量に関する使用実態調査結果等を踏まえ、用法・用量を以下のとおり変更する旨説明した。

【変更後用法・用量】（下線部：申請時からの変更部分）

通常、小児には、400MBqを最大用量として200~400MBq/1.7m²（体表面積）を静脈より投与し、6時間後及び24時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。

必要に応じて、48時間後の腫瘍シンチグラムを得る。

また、通常、成人への投与量は、200~400MBqとし、年齢、体重により適宜増減する。

1) 小児に対する用量

機構は、神経芽腫の患者はCT、骨シンチグラフィ等他の画像検査により放射線被ばくを受ける機会が多いことから、放射線被ばく量を低減する観点から「200MBq/1.7m²」が申請用量とされたことは理解できるが、後期第Ⅱ相臨床試験において「200MBq/1.7m²」に比して優れた画質が得られ、異常集積の評価、画質判定、及び評価の一致性等の検出能が優れる傾向が示された「400MBq/1.7m²」についても画像診断薬としての臨床的有用性があると考えられる。また、国内の使用実態調査の結果からも、臨床現場において、「200MBq/1.7m²」を超える用量が汎用されている実態があることから、患者の病期、

検査時の患者の状態、検査の目的等の患者背景に応じて、医師の判断により用量を調節可能な用量幅が必要と考え、本剤の小児用量を「200～400MBq/1.7m²（体表面積）」と設定することが妥当と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、医師の判断により用量調節することが望ましく、機構の判断は妥当であるとの意見、用量に関し、被ばく量の増加は懸念されるものの、検出精度の向上とのリスク・ベネフィットのバランスを考慮すると、最大用量を 400MBq とし、用量を「200～400MBq/1.7m²（体表面積）」の幅記載とすることは妥当であるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

2) 成人に対する用量

申請者は、申請時に本剤の小児用量を「200MBq/1.7m²（体表面積）」としていたことから、成人に対する用量を 200MBq としたが、小児用量を申請時の「200MBq/1.7m²（体表面積）」から「200～400MBq/1.7m²（体表面積）」に修正する予定であること、また欧州の添付文書で示されている類薬の成人用量及びフェオ MIBG-I131 注射液の成人用量が、患者背景に合わせて投与量を調節できるように幅記載になっていると考えられることから、本剤の成人用量についても「200～400MBq」に修正する旨説明した。

機構は、成人の神経芽腫患者は極めて稀ではあるものの、成人期に達した小児神経芽腫患者に対しても適切に本剤が投与されるべきであると考え、同一有効成分の海外の類薬では、米国は 370MBq が成人用量であり、欧州の European Association of Nuclear Medicine の画像診断ガイドラインにおいては 400MBq を成人用量として推奨しており、400MBq を最高用量としても安全性には問題ないと考えられることから、本剤の成人用量を「200～400MBq」とすることは妥当であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 撮像時期について

機構は、本剤の撮像時期について、投与 24 時間後の撮像については国内外のガイドラインのいずれにおいても推奨されており、撮像時期として基本であると考え。投与 6 時間後の撮像については、肝転移や骨転移等が疑われる場合の投与 6 時間後の撮像の有用性が報告され、国内の核医学の教科書にも記載があること、日本放射線科専門医会・医会/日本医学放射線学会の画像診断ガイドライン(2003 年)では、撮像時期は、投与 6 時間後、投与 24 時間後と記載されており、本邦においては本ガイドラインに従って検査プロトコールを投与 6 時間後及び投与 24 時間後とする施設が多いと想定されること等を踏まえ、投与 6 時間後を撮像時期とすることは妥当と考える。投与 48 時間後の撮像については、提出された医学薬学上公知を支持する資料にも記載されていないことが多く、国内の核医学の教科書にも記載されていないことから、必須とすべき根拠が明確でないものの、投与 24 時間後の画像で所見が疑わしい場合に、必要に応じて追加撮像することで特段の支障はないものと判断した。

以上より、本剤の撮像時期を「投与 6 時間後及び 24 時間後、必要に応じて 48 時間後」とすることは妥当との機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 製造販売後調査について

本剤による神経芽腫の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、神経芽腫の診断を目的として本剤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の機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 審査報告(1)の訂正

- 10 頁 9 行目 病巣の広がり → 病巣の拡がり
- 10 頁 34 行目 日本放射線専門医会・医会 → 日本放射線科専門医会・医会
- 16 頁 33 行目 下表 → 表 3
- 17 頁 7 行目 遠隔転移 → 遠隔転移巣
- 17 頁 11 行目 診断さている → 診断されている
- 18 頁 33～34 行目 2 名 3 領域 (1 名 2 領域 (「肋骨及び胸骨 (左)」、「大腿部 (右)」)
→ 2 名 3 領域 (1 名 2 領域 (「肋骨及び胸骨 (左)」、「大腿部 (右)」))
- 21 頁 22 行目 カルチノイド、肺小細胞癌の一部等
→ カルチノイド、パラガングリオーマ、肺小細胞癌の一部等
- 21 頁 40 行目 なお、重篤な有害事象及び治験の中止を要した有害事象は認められなかった。
→ なお、死亡した症例、重篤な有害事象及び治験の中止を要した有害事象はい
ずれも認められなかった。
- 23 頁 33 行目 新たな異常・集積部位 → 新たな異常集積部位
- 27 頁 28 行目 対表面積 → 体表面積
- 29 頁 10 行目 新居ら → 新居
- 29 頁 22 行目 日本放射線科専門医 → 日本放射線科専門医会・医会
- 29 頁 33 行目 欧州での本剤の → 欧州での類薬の
- 30 頁 1 行目 欧州の添付文書で示されている本剤の
→ 欧州の添付文書で示されている類薬の

なお、本訂正によって、審査報告 (1) における評価には影響しない。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本剤を承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

腫瘍シンチグラフィによる神経芽腫の診断

【用法・用量】

通常、小児には、400MBq を最大用量として 200～400MBq/1.7m² (体表面積) を静脈より投与し、6 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。

必要に応じて、48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。

また、通常、成人への投与量は、200～400MBq とし、年齢、体重により適宜増減する。