2.2　緒言

2.2 緒言

3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下，^{131}I-MIBG) は，交感神経遮断性降圧剤であるグアネチジン類似化合物の 3-ヨードベンジルグアニジン (以下，MIBG) の放射性ヨウ素 131 標識体であり，β 線を放出する放射性医薬品である。^{131}I-MIBG はノルアドレナリンと同様に受動的拡散と uptake-1 による能動的なメカニズムで副腎髄質や交感神経終末に取り込まれる。MIBG は，標識に用いる放射性ヨウ素の核物理学的特性が異なる ^{123}I-MIBG と ^{131}I-MIBG が臨床使用されており，^{123}I は放出する放射線が γ 線のみであることから診断用途に，^{131}I は細胞傷害能力の高い β 線を放出することから治療用途に適している。MIBG を取り込む性質のある褐色細胞腫・パラガングリオーマ (以下，PPGL) は，^{123}I-MIBG シンチグラフィにより腫瘍への集積状況を確認することができる。そのため，集積の確認後に ^{131}I-MIBG を投与することで，腫瘍特異的な集積にもとづく抗腫瘍効果が期待できる。

PPGL は，神経堤を起源とするクロム親和性細胞より発生し，カテコールアミン等の生理活性物質を産生する神経内分泌腫瘍の一種である。副腎髄質に発生したものを褐色細胞腫，副腎外の傍神経節に発生したものをパラガングリオーマとしているが，両者の病態生理には基本的に違いはない。転移性の病変を有する症例は悪性 PPGL と診断され，これに原発巣に高度な局所進展があるために切除不能な例や切除後の局所再発例を加えて，外科的切除による治癒が困難な例を総称して難治性 PPGL と呼ぶ。

PPGL は，カテコールアミンをはじめ各種の生理活性物質を分泌するため，高血圧，動悸，頻脈，胸痛，頭痛，顔面蒼白，発汗，不安感など，多様な臨床症状を示す。また，薬剤，食事，排泄等の種々の誘因により高血圧クリーゼを呈するリスクがあり，加えて，心筋梗塞，不整脈，大動脈解離，腫瘍内壊死，腫瘍破裂などによりショックを来す例や，タコツボ心筋症，高血圧性脳症，脳血管疾患による突然死，心不全などを来す例もある [1)]。悪性 PPGL の臨床経過は，他の多くの悪性腫瘍に比べ全身転移を有した状態でも長いとされるが，根治は難しく予後不良である。

PPGL の治療の第一選択は，手術療法による腫瘍切除である。その一方で，難治性 PPGL の根治は極めて困難であり，治療目標は，QOL 低下と不整脈や心不全などの致死的な心血管系イベントに繋がる高カテコールアミン血症の是正である [2)]。難治性 PPGL に対する抗腫瘍治療として，^{131}I-MIBG による核医学治療又はシクロホスファミド，ビンクリスチン及びダカルバジンの併用による化学療法 (CVD 療法) が検討される。

治療用 ^{131}I-MIBG は，欧米では薬事承認され市販されている製剤があるものの，国内では未承認である。そのため，国内で ^{131}I-MIBG による核医学治療を実施する場合は，欧州で市販されている治療用 ^{131}I-MIBG を患者が個人輸入し，かつ自由診療による治療となることから，当該治療はごく一部の患者でのみ行われているという実態がある。

このような背景から，2011 年 8 月に厚生労働省が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望を募集したのに呼応し，日本癌治療学会，日本内分泌学会，患者会等は治療用 ^{131}I-MIBG の開発を要望した。その後，2012 年 12 月に開催された「第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において，治療用 ^{131}I-MIBG は「医療上の必要性が高い」と評価され，2013 年 1 月に開発企業の公募が行われた。

その一方で，金沢大学附属病院が主体となり，難治性 PPGL を対象とした治療用 ^{131}I-MIBG による核医学治療に関する研究計画及び薬事承認申請に向けたロードマップが，2016 年 1 月に開催された「第 38 回先進医療会議」で示され，医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療 B として了承された。当該臨床研究 (以下，先進医療 B) は，ポーランドの

POLATOM 社製治療用 ^{131}I-MIBG を用いて 2016 年 2 月から 2017 年[redacted] 月まで実施された。

富士フイルム富山化学株式会社は，20[redacted] 年[redacted] 月に治療用 ^{131}I-MIBG の開発の意思を厚生労働省に表明し承認取得を計画した。治療用 ^{131}I-MIBG 製造のために新たな製造設備を導入するとともに，POLATOM 社と技術提携し，先進医療 B で使用された製剤と同等品質の製剤を供給する準備を整えた。その後，治験として 2018 年 1 月～20[redacted] 年[redacted] 月まで難治性の PPGL を対象とした国内第 II 相臨床試験を実施し，主要評価項目である尿中カテコールアミン類 (アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン，ノルメタネフリン) の減少がみられライアット MIBG-I 131 静注の有効性及び安全性が確認されたことから, 以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.2-1 申請する効能又は効果と用法及び用量

効能又は効果	MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ
用法及び用量	通常，成人には 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) として 1 回 5.55～7.4 GBq を 1 時間かけて点滴静注する。

参考文献

1. 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会, editor. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ　診療ガイドライン 2018. 東京: 診断と治療社; 2018.
2. 褐色細胞腫・傍神経節細胞腫 (パラガングリオーマ). In: 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会, editor. 副腎腫瘍取扱い規約　第 3 版. 東京: 金原出版株式会社; 2015. p. 61-73.