

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）
 神経芽腫

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：3-ヨードベンジルグアニジン（ ¹³¹ I）	
	販売名：ライアット MIBG-I131 静注	
	会社名：PDR ファーマ株式会社	
要望者名	個人	
要望内容	効能・効果	神経芽腫
	用法・用量	3.7～7.4 GBq 静脈投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	小児に関する要望
備考	「ライアット MIBG-I131 静注」は、2022年3月28日付で富士フイルム富山化学株式会社から PDR ファーマ株式会社へ承継された。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>「神経芽腫」は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床研究成績等から、3-ヨードベンジルグアニジン（以下、「MIBG」）の ¹³¹I 標識体（以下、「¹³¹I-MIBG」）は、欧州において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>
--

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国¹⁾

AZEDRA (iobenguane I 131) injection, for intravenous use (Progenics Pharmaceuticals, Inc.)	
効能・効果	神経芽腫に係る承認なし (現在の効能・効果は褐色細胞腫・パラガングリオーマ)
用法・用量	—
承認年月 (または米国における開発の有無)	褐色細胞腫・パラガングリオーマに係る承認年月 : 2018 年 7 月 神経芽腫の開発の有無 : 不明* * : 2018 年 7 月承認時の FDA からの「ADMINISTRATIVE and CORRESPONDENCE DOCUMENTS」には、以下の記載がある : Azedra is also being developed for the treatment of neuroblastoma. Currently there is one ongoing investigation, MIP-IB13, an activity estimating study of Azedra in patients with relapse/refractory high-risk neuroblastoma. 一方で、当該試験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00659984) 実施後の最新の状況について国内開発企業は把握していない。
備考	Expanded Access Program (Compassionate Use) において難治性神経芽腫患者に対する投与が実施されている (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01370330)。 Compassionate Use Protocol における用法・用量 : <ul style="list-style-type: none"> • 296~666 MBq/kg を投与する。投与量は医師の判断により調整する。444 MBq/kg 以上を投与する場合は、幹細胞移植 (stored stem cells) が必要である。 • 30~60 分かけて静脈内投与する。 要望された医薬品 (販売名 : ライアット MIBG-I131 静注) の承認はないため、他の ¹³¹ I-MIBG 製剤の承認状況について記載した。
2) 英国 ²⁾ Meta-Iodobenzylguanidine (¹³¹ I) for Therapeutic Use 185-740 MBq/ml solution for infusion or solution for injection (GE Healthcare Limited)	
効能・効果	MIBG 集積陽性の神経芽腫
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> • 成人及び高齢者 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 線量評価に基づき、個々に用量を調整する。 ✓ 用量及び投与間隔は、血液機能及び癌種により決定する。進行が速い腫瘍では、投与間隔を短くする。 ✓ 用量を固定する場合は、3.7~7.4 GBq とする。 • 小児 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 成人と同様 ✓ 未熟児又は新生児には投与しない。 • 投与は 1~4 時間かけて静脈内投与する。 • 本治療は自家幹細胞移植が可能な患者にのみ考慮されるべきである。骨髓毒性 (血小板減少症) は、注意深く頻繁に観察する必

	<p>要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 6～8 カ月間間隔での繰り返し投与が検討可能である。用量制限因子は骨髄毒性であり、累積 29.6 GBq までの投与が報告されている。
承認年月（または英国における開発の有無）	1997年2月14日
備考	要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-II131 静注）の承認はないため、他の ¹³¹ I-MIBG 製剤の承認状況について記載した。
3) 独国 ³⁾	
GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie 185-493,3 MBq/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG)	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	1997年4月25日
備考	英国と同じ
4) 仏国 ⁴⁾	
Iobenguane (¹³¹ I) for therapy CIS bio international 370 MBq/mL solution for injection (CIS bio international)	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ* *：未熟児又は新生児に投与しない旨の注意喚起は記載されていない。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1997年7月24日
備考	英国と同じ
5) 加国	
効能・効果	該当なし
用法・用量	—
承認年月（または加国における開発の有無）	開発の有無：不明
備考	—
6) 豪州	

効能・効果	該当なし
用法・用量	—
承認年月（または豪州における開発の有無）	開発の有無：不明
備考	—

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (Updated: April 30, 2024) ⁵⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発又は難治性の高リスク神経芽腫
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	¹³¹ I-MIBG 単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与。 ¹³¹ I-MIBG 治療に続いて幹細胞移植を実施する。 ガイドライン中に具体的な投与量は示されていない。ガイドラインの根拠論文に記載されている用法・用量をそれぞれ【】内に示す。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • DuBois SG, et al.: Phase I Study of Vorinostat as a Radiation Sensitizer with ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res 2015; 21: 2715-21⁶⁾ 【¹³¹I-MIBG 296, 444, 555 又は 666 MBq/kg を投与 (Day 3)。ポリノスタット (Day 1~14) 及び幹細胞移植 (Day 17) を併用】 • Polishchuk AL, et al.: Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. Cancer 2011; 117: 4286-93⁷⁾ 【1回あたりの投与量の中央値 440.3 MBq/kg (96.2~688.2 MBq/kg)、累積投与量の中央値 658.6 MBq/kg (233.1~1343.1 MBq/kg)、投与回数 1~4】 • Matthay KK, et al.: Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 2007 25: 1054-60.⁸⁾ 【幹細胞移植併用の場合は 666 MBq/kg、未併用の場合は 444 MBq/kg】 • Matthay KK, et al.: Phase I dose escalation of iodine-131-

	<p>metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. J Clin Oncol 2006; 24: 500-6⁹⁾</p> <p>【糸球体ろ過率（以下、「GFR」）が≥ 100 mL/min/1.73 m²の場合、444、555 又は 666 MBq/kg を投与（3+3 デザインで漸増投与）。2 週間後に大量化学療法（カルボプラチン、エトポシド及びメルファランの投与）、大量化学療法の 72 時間後に自家幹細胞移植を実施】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Matthay KK, et al.: Iodine-131--metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. J Clin Oncol 2009; 27: 1020-5¹⁰⁾ <p>【¹³¹I-MIBG（Day 0 及び Day 14）投与後、自家幹細胞移植を実施（Day 28）。¹³¹I-MIBG の初回投与量は 444, 555, 666 又は 777 MBq/kg、2 回目投与量は赤色骨髄への累積線量がそれぞれ 4.0、6.0、8.0 又は 8.0 Gy となるように調整（3+3 デザインで漸増投与）。】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DuBois SG, et al.: Phase I study of vincristine, irinotecan, and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. Clin Cancer Res 2012; 18: 2679-86¹¹⁾ <p>【イリノテカン塩酸塩（以下、「イリノテカン」）（Day 0~4、7~11）及びビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビングリスチン」）（Day 0~7）併用で ¹³¹I-MIBG（Day 1）を 296、444、555 又は 666 MBq/kg（最大 444000 MBq）を投与（3+3 デザインで漸増投与）。444 MBq/kg 以上では自家幹細胞移植を併用。】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Johnson K, et al.: Safety and efficacy of tandem ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2011; 57: 1124-9¹²⁾ <p>【¹³¹I-MIBG 666 MBq/kg を投与。奏効又は安定（以下、「SD」）となり、幹細胞移植併用が可能な場合は追加投与可能。】</p> <ul style="list-style-type: none"> • French S, et al.: ¹³¹I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 879-84¹³⁾ <p>【¹³¹I-MIBG 666 MBq/kg 投与 14 日後に自家幹細胞移植を実施。増悪が認められなかった場合、¹³¹I-MIBG 投与後 6~8 週後にブスルファン及びメルファランの投与並びに自家幹細胞移植を実施】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhou MJ, et al.: Different outcomes for relapsed versus refractory neuroblastoma after therapy with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine
--	--

	<p>(¹³¹I-MIBG). Eur J Cancer 2015; 51: 2465-72 ¹⁴⁾</p> <p>【¹³¹I-MIBG 233～773 MBq/kg を投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yanik GA, et al.: ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 673-81 ¹⁵⁾ <p>【¹³¹I-MIBG の投与量は、GFR が 60～99 mL/min/1.73 m² の場合は 296 MBq/kg、≥ 100 mL/min/1.73 m² の場合は 444 MBq/kg】</p> <ul style="list-style-type: none"> • DuBois SG, et al.: Randomized Phase II Trial of MIBG Versus MIBG, Vincristine, and Irinotecan Versus MIBG and Vorinostat for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A Report From NANT Consortium. J Clin Oncol 2021; 39: 3506-14 ¹⁶⁾ <p>【¹³¹I-MIBG 単独群、ビンクリスチン及びイリノテカン併用群、ポリノスタット併用群の 3 群を設定、¹³¹I-MIBG666 MBq/kg 投与 2 週間後に自家幹細胞移植を実施】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sevrin F, et al.: Phase II study of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with 5 days of topotecan for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of the French study MIITOP. Pediatr Blood Cancer 2023; 70: e30615¹⁷⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名①	Children’s Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma Special Interest Group. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma (MARCH 2015) ¹⁸⁾
<p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	MIBG 集積陽性の再発又は進行性の高リスク神経芽腫
<p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>通常、2 週間間隔で 2 回投与する。通常、放射線増感剤としてトポテカンを併用し、この場合は自家幹細胞移植が必要となる。</p> <p>具体的な投与量は示されていない。引用されている根拠論文における投与量は次のとおり：</p> <p>Day 1 に ¹³¹I-MIBG 444 MBq/kg、Day 1～5 にトポテカンを投与し、これを 1 コースとして Day 15 に 2 コース目を開始する (全身の耐容線量は 2 コースで 4 Gy と設定)。Day 27 に自家幹細胞移植を併用する。</p>
ガイドライン①の根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Gaze MN, et al. Feasibility of dosimetry-based high-dose ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20: 195-9

	19)
ガイドライン名②	EANM procedure guidelines for ¹³¹ I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹ I-mIBG) therapy (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1039-47) ²⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MIBG 集積陽性の病期III又は病期IVの神経芽腫
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> • 通常、1回あたり 3.7～11.2 GBq を投与する。投与量は腫瘍サイズなどの医学的理由や法規制に従い変更する。間隔を開けて投与を繰り返すことが多い。 • 強力な化学療法後の神経芽腫患者では、全身被ばく線量を評価し、1投与あたり 2 Gy を耐容線量として大量投与を行うことがある。幹細胞移植等の併用が可能な状況においては、4 Gy を耐容線量として累積投与量を増大させることがある。 <p>ガイドラインの根拠論文における投与量をそれぞれ【】内に示す。</p>
ガイドライン②の根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Lashford LS, et al. Phase I/II study of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. J Clin Oncol 1992; 10: 1889-96²¹⁾ 【全身の吸収線量が 1.0～2.5 Gy の範囲内で投与量を調整。実投与量は 2.4～12.1 GBq】 • Matthay KK, et al. Correlation of tumour and whole-body dosimetry with tumour response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with ¹³¹I-MIBG. J Nucl Med 2001; 42: 1713-21²²⁾ 【111、222、333、444、555 又は 666 MBq/kg を投与。444 MBq/kg 以上では自家幹細胞移植を併用。】 • Gaze MN, et al. Feasibility of dosimetry-based high-dose I-131-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20: 195-9¹⁹⁾ 【英国ガイドライン①の用法・用量参照】
備考	
3) 独国	
ガイドライン名①	EANM procedure guidelines for ¹³¹ I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹ I-mIBG) therapy (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1039-47) ²⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国ガイドライン②と同じ

<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>—</p>
<p>ガイドライン①の根拠論文</p>	<p>—</p>
<p>ガイドライン名②</p>	<p>2017 GPOH* Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors (Simon T, et al. Klin Padiatr 2017; 229: 147-67)²³⁾ *GPOH: German Paediatric Oncology and Haematology Group</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>導入化学療法、腫瘍切除後も MIBG 集積陽性の再発又は難治性の神経芽腫</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1 回あたり 444 MBq/kg (全身線量 2 Gy に相当) を 2 時間かけて静脈内投与する。 ¹³¹I-MIBG は単剤又は放射線増感作用を有する殺細胞性抗悪性腫瘍剤との併用で投与される。</p>
<p>ガイドライン②の根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Matthay KK, et al. Phase I dose escalation of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 1998; 16: 229-36²⁴⁾ • Matthay KK, et al. Iodine-131--metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. J Clin Oncol 2009; 27: 1020-5¹⁰⁾ • Matthay KK, et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. J Clin Oncol 2006; 24: 500-6⁹⁾ • Matthay KK, et al. Dose escalation study of no-carrier-added ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for relapsed or refractory neuroblastoma: new approaches to neuroblastoma therapy consortium trial. J Nucl Med 2012; 53: 1155-63²⁵⁾ • DuBois SG, et al. Phase I study of vincristine, irinotecan, and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. Clin Cancer Res 2012; 18: 2679-86¹¹⁾ • Gaze MN, et al. Feasibility of dosimetry-based high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20: 195-9¹⁹⁾

	<ul style="list-style-type: none"> • de Kraker J, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. Eur J Cancer 2008; 44: 551-6²⁶⁾ • Kanold J, et al. Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a neuroblastoma model. Bone Marrow Transplant 2008; 42 Suppl 2: S25-30²⁷⁾ • Mastrangelo S, et al. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen. Pediatr Blood Cancer 2011; 56: 1032-40²⁸⁾ • French S, et al. ¹³¹I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 879-84¹³⁾ • Klingebiel T, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with ¹³¹I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot study. Eur J Cancer 1998; 34: 1398-402²⁹⁾ • Schmidt M, et al. Is there a benefit of ¹³¹I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. Nuklearmedizin 2006; 45: 145-51; quiz N39-40³⁰⁾ • Yanik GA, et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. J Clin Oncol 2002; 20: 2142-9³¹⁾
備考	—
4) 仏国	
ガイドライン名	EANM procedure guidelines for ¹³¹ I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹ I-mIBG) therapy (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1039-47) ²⁰⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	英国ガイドライン②と同じ
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
ガイドラインの根拠論文	—

備考	—
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
ガイドラインの根拠論文	—
備考	—
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
ガイドラインの根拠論文	—
備考	—

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

開発企業が海外で実施した臨床試験はない。	
米国 Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc.社が ¹³¹ I-MIBG 製剤である Azedra (旧名称 : Ultratrace) について、再発又は難治性の高リスク神経芽腫を対象とした第II相試験を 2008 ~2010 年に米国で実施した。	
試験名	A Phase 2a Study of Ultratrace™ Iobenguane I 131 in Patients With Relapsed/Refractory High-Risk Neuroblastoma (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00659984)
対象	再発又は難治性の高リスク神経芽腫患者 15 例
投与量	444 MBq/kg より開始し、555、666、777 MBq/kg へと用量制限毒性が認めら

	<p>れるまで増量する。</p> <p>(最大量の 777 MBq/kg を投与すると正常臓器に対する総線量が耐容線量を超えることが事前の線量評価から推察されたため、実際の最大投与量は 688.2 MBq/kg となった。)</p>
試験成績	<p>444 MBq/kg 群に 6 例、555 MBq/kg 群に 3 例、666 MBq/kg 群に 6 例が組み入れられた。</p> <p>安全性について、重篤な有害事象として発熱性好中球減少症 2/15 例 (13.3%)、疾患進行、上気道感染、感染、菌血症及び好中球減少性感染各 1/15 例 (6.7%) が認められた。</p> <p>(その他の情報は https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00659984 参照)</p>

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<海外における臨床試験等>

単独投与

1) Matthay KK, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 2007; 25: 1054-60⁸⁾

再発又は難治性の MIBG 集積陽性の神経芽腫患者 164 例 (0.3~11.9 歳) を対象に、¹³¹I-MIBG の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、造血幹細胞が準備できた 148/164 例の患者では ¹³¹I-MIBG 666 MBq/kg が 2 時間かけて静脈内投与され、造血幹細胞が準備できなかった 16/164 例の患者では 444 MBq/kg が静脈内投与された。初回投与から 6 週間後に 2 回目投与が可能とされた。

有効性について、International Neuroblastoma Response Criteria (以下、「INRC」) に基づく奏効率は 444 MBq/kg 投与群で 25% (4/16 例)、666 MBq/kg 投与群で 37% (55/147 例) であった。すべての患者における 1 年無イベント生存 (以下、「EFS」) 率は 18%、1 年及び 2 年全生存 (以下、「OS」) 率はそれぞれ 49% 及び 29% であった (観察期間の中央値 : 9.4 カ月 (範囲 : 0.5~95.6 カ月))。

安全性について、主な事象は血液毒性であり、666 MBq/kg 投与患者の 49/148 例 (33%) で造血幹細胞移植が実施された。全患者 (164 例) のうち 88% の患者で血小板輸血が必要となり、65% は絶対好中球数が 500 / μ L 未満となった。なお、444 MBq/kg 投与において、12/16 例 (75%) で血小板輸血が必要となったものの、絶対好中球数が 200/ μ L 未満となった患者はいなかった。Grade 3 又は 4 の非血液毒性として、感染症 18 例、好中球減少を伴う発熱 16 例、肝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) /アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 上昇 6 例、二次性悪性腫瘍 5 例、高血圧、出血、肺炎、胸水及び低酸素症各 3 例、肝ビリルビン上昇 2 例、消化管症状 1 例が認められた。

¹³¹I-MIBG 投与後 3 カ月以内に死亡に至った有害事象はニューモシスチス肺炎、毛細血管漏出症候群、疾患進行及び真菌性敗血症各 1 例であった。4 例の患者が、¹³¹I-MIBG 投与と関連する可能性がある骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）/急性骨髄性白血病（以下、「AML」）により死亡した。

2) Johnson K, et al. Safety and efficacy of tandem ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1124-9¹²⁾

初回の ¹³¹I-MIBG 治療に対して効果があり（SD を含む）、末梢血細胞移植が実施可能な MIBG 集積陽性の再発神経芽腫患者 76 例（1～19 歳）を対象に、2 回目の ¹³¹I-MIBG 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が実施された。

用法・用量について、初回及び 2 回目のいずれも ¹³¹I-MIBG 666 MBq/kg が 2 時間かけて静脈内投与された。

有効性について、初回治療における INRC に基づく奏効率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は 30 [21, 41] % (37/76 例) であった。初回治療を受けた 41/76 例に 2 回目の治療が実施され、2 回目の治療の INRC に基づく奏効率 [95%CI] は 29 [18, 45] % (12/41 例) であった。

安全性について、以下のとおりであった。

血液毒性：初回治療を受けた 61/76 例（80%）に血小板輸血が行われ、17/76 例（22.4%）は好中球減少又は血小板減少が持続したために末梢血細胞移植が行われた。2 回目の治療後には 35/41 例（85%）に末梢血幹細胞移植が行われた。

非血液毒性：Grade 3 以上の有害事象は、初回治療後に発熱/好中球減少 9 例、肝機能障害 2 例、甲状腺機能異常 1 例、2 回目の治療後に発熱/好中球減少 6 例、肝機能障害 1 例であった。

併用投与

3) DuBois SG, et al. Randomized Phase II Trial of MIBG Versus MIBG, Vincristine, and Irinotecan Versus MIBG and Vorinostat for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A Report From NANT Consortium. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3506-14¹⁶⁾

再発又は難治性の MIBG 集積陽性の神経芽腫患者 114 例（1.8～28.1 歳）を対象に、¹³¹I-MIBG を用いた 3 つのレジメンを比較することを目的とした第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、¹³¹I-MIBG 666 MBq/kg が Day 1 に投与され、その 2 週間後に自家末梢血幹細胞移植が実施された。初回治療により疾患進行が認められない場合は、2 回目の治療が可能とされた。併用薬はそれぞれ以下のとおりとされた。

A 群：併用薬なし（単独投与）

B 群：ビンクリスチン 2 mg/m² を Day 0 に静脈内投与、イリノテカン 50 mg/m² を Day 0～4 に静脈内投与

C 群：ポリノスタット 180 mg を 1 日 1 回、Day 1～12 に経口投与

有効性について、主要評価項目である New approaches to Neuroblastoma Therapy (以下、「NANT」) .に基づく奏効率 [95%CI] は、A、B 及び C 群でそれぞれ 14 [5, 30] % (5/36 例)、14 [5, 31] % (5/35 例) 及び 32 [18, 51] % (11/34 例) であった。

安全性について、初回治療後に認められた Grade 3 以上の非血液毒性は下表のとおりであった。3 例 (B 群 1 例、C 群 2 例) が MDS/AML の発現により死亡した。因果関係のある死亡に至った有害事象は認められなかった。血液毒性に関して、計 61 例で骨髄増殖因子 (myeloid growth factors) が投与された (A 群 53%、B 群 69%及び C 群 58%、以下同順)。初回治療後に発熱性好中球減少症が 6%、9%及び 0%に認められた。血小板数が <20,000/μL となったのは 22 例 (61%)、15 例 (43%) 及び 14 例 (41%) であった。

有害事象	発現割合 (%)		
	A 群 36 例	B 群 35 例	C 群 34 例
発熱性好中球減少症	6	9	0
洞性徐脈	3	0	0
視神経障害	0	0	3
腹痛	0	3	0
便秘	0	3	0
下痢	0	11	0
イレウス	0	3	0
口腔粘膜炎	0	3	0
悪心	0	6	3
嘔吐	0	17	6
疲労	0	3	0
カテーテル関連感染症	3	6	0
菌血症	3	0	0
多発性細菌感染	0	0	3
骨折	0	0	3
心電図 QT 補正間隔延長	0	0	3
体重減少	0	3	0
ALT 増加	0	6	0
AST 増加	0	0	3
無食欲	0	14	3
脱水	0	11	3
高カリウム血症	0	3	0
低アルブミン血症	0	0	3
低カルシウム血症	3	0	0
低カリウム血症	3	0	9
低ナトリウム血症	0	3	0
臀部痛	0	3	0
鼻出血	0	0	3

4) Yanik GA, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. Biology of blood and marrow transplantation : Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 673-81¹⁵⁾

MIBG 集積陽性の高リスク神経芽腫患者 50 例 (1.1~22.8 歳) を対象に、カルボプラチン、エトポシド及びメルファランによる骨髄破壊的な大量化学療法 (自家幹細胞移植を伴

う)に ^{131}I -MIBG を併用したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

用法・用量について、幹細胞移植日を Day 0 として、GFR が 100 mL/min/1.73 m² 以上の患者では ^{131}I -MIBG 444 MBq/kg、GFR が 60~99 mL/min/1.73 m² の患者では ^{131}I -MIBG 296 MBq/kg が Day -21 に 2 時間かけて静脈内投与、カルボプラチン及びエトポシドが Day -7~-4 に点滴静注、メルファランが Day -7~-5 に急速静脈内投与され、その後、幹細胞移植が実施された。カルボプラチン、エトポシド及びメルファランの投与量は、患者の体重及び GFR に応じて調整された。

有効性について、NANT Response Criteria に基づく奏効率はコホート 1 (導入化学療法に対して効果がなかった、又は増悪した患者) で 10% (4/41 例)、コホート 2 (導入化学療法の終了時点で少なくとも部分奏効 (以下、「PR」) となった患者) で 38% (3/8 例) であった。3 年 EFS 率及び 3 年 OS 率は、コホート 1 でそれぞれ 20±7%、62±8%、コホート 2 でそれぞれ 38±17%、75±15% であった。

安全性について、2/50 例に重篤な有害事象 (カテーテルに関連した菌血症及び一過性のウイルス性上気道感染) が認められた。Grade 3 以上の非血液毒性は、発熱性好中球減少症 35 例、口内炎/粘膜炎 32 例、菌血症 14 例、低酸素症 9 例、類洞閉塞性症候群 6 例、敗血症 2 例であった。28 例が死亡に至り、死因は、疾患進行 23 例 (本試験の治療終了から 3 年後に発症した二次性 AML 1 例を含む)、治療に関連した臓器関連毒性/類洞閉塞症候群 (SOS) 及び本試験終了後の治療に関連した多臓器不全各 2 例であった。

5) Sevrin F, et al. Phase II study of (131) I-metaiodobenzylguanidine with 5 days of topotecan for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of the French study MIITOP. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70: e30615.¹⁷⁾

MIBG 集積陽性の再発又は難治性の神経芽腫患者 30 例 (2~20 歳) を対象に、 ^{131}I -MIBG とトポテカンを併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

用法・用量について、Day 1 に ^{131}I -MIBG 444 MBq/kg、Day 1~5 にトポテカン 0.7 mg/m²/day が静脈内投与された。また、2 回目の投与として Day 21 に全身の総線量が 4 Gy となるように ^{131}I -MIBG、Day 21~25 にトポテカン 0.7 mg/m²/day が静脈内投与された。その後、Day 31 に末梢血幹細胞移植が実施された。

有効性について、主要評価項目である INRC に基づく奏効率 [95%CI] は 13 [4, 31] % (4/30 例) であった。

安全性について、Grade 4 の血小板減少が 18/30 例 (60%)、Grade 4 の好中球減少が 16/30 例 (53%) に認められた。Grade 3~4 の非血液毒性は認められなかった。

6) DuBois SG, et al. Phase I/II study of (131)I-MIBG with vincristine and 5 days of irinotecan for advanced neuroblastoma. *Br J Cancer* 2015; 112: 644-9³²⁾

再発又は進行した高リスク神経芽腫患者 32 例（2～30 歳）を対象に、ビンクリスチン及びイリノテカンを併用した ^{131}I -MIBG 治療の有効性及び安全性を評価することを目的とした第 I / II 相試験が実施された。

用法・用量について、Day 1 に ^{131}I -MIBG 555 又は 666 MBq/kg（最大 44,400 MBq）が 90～120 分かけて静脈内投与された。また、Day 0 にビンクリスチン（2 mg/m²、急速静脈内投与）、Day 0～4 にイリノテカン（50 mg/m²、静脈内投与）が投与され、Day 13 に末梢血幹細胞移植が実施された。初回の治療で治療効果が少なくとも SD で用量制限毒性（以下、「DLT」）の発現がない場合には、初回投与から少なくとも 42 日あけて第 2 コースが開始された。

有効性について、NANT response criteria に基づく奏効率は、555 MBq/kg 投与群で 50%（3/6 例）、666 MBq/kg 投与群で 23%（6/26 例）であった。

安全性について、第 I 相パートの対象となった 555 MBq/kg 投与群及び 666 MBq/kg 投与群の各 6 例の患者において DLT は認められなかった。そのため、第 II 相パートでは 20 例の患者に ^{131}I -MIBG 666 MBq/kg が投与された。血液毒性について、Grade 4 の好中球減少が 555 MBq/kg 投与群で 83%、666 MBq/kg 投与群で 81% に認められ（以下同順）、Grade 4 の血小板減少は 17% 及び 58% に認められた。666 MBq/kg が投与された 1 例で初回治療の 10.5 カ月後に MDS が発現し、AML となった。非血液毒性について、Grade 4 又は 5 の事象は認められず、555 MBq/kg 投与群では、Grade 3 の事象も認められなかった。666 MBq/kg 投与群における Grade 3 の非血液毒性の発現状況は、下表のとおりであった。

有害事象	発現割合 (%)
嘔吐	11
脱水	8
下痢	8
低ナトリウム血症	8
血清アミラーゼ増加	8
無食欲	4
低カリウム血症	4
悪心	4

7) Lee JW, et al. Incorporation of high-dose (131)I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. J Hematol Oncol 2017; 10:108³³⁾

初発の MIBG 集積陽性の高リスク神経芽腫患者 54 例（生後 1 カ月～19 歳 3 カ月）を対象に、導入化学療法後の大量化学療法及び自家幹細胞移植に ^{131}I -MIBG を組み合わせた際の安全性及び有効性を検討することを目的とした前向き試験が実施された。

用法・用量について、カルボプラチン、エトポシド及びシクロホスファミドによる大量化学療法の後、自家幹細胞移植実施日を Day 0 として、Day -21 に ^{131}I -MIBG 666 MBq/kg、Day -6～-4 にチオテパ 200 mg/m²/day、Day -3 及び -2 にメルファラン 60 mg/m²/day を

投与し、その後、自家幹細胞移植を行うこととされた。なお、¹³¹I-MIBG の投与量について、試験開始時点では 666 MBq/kg と設定されていたものの、晩期の有害事象が懸念され試験途中から 444 MBq/kg に変更された。

有効性について、5 年 OS 率及び 5 年 EFS 率はそれぞれ 72.4±6.4%及び 58.3±6.9%であった。

安全性について、¹³¹I-MIBG の投与中及び投与後における急性の有害事象は認められなかった。¹³¹I-MIBG 投与後に Grade 3 以上の非血液毒性として、腹痛及び下痢各 15 例 (34.9%)、嘔吐 5 例 (11.6%)、肝酵素上昇及び肝中心静脈閉塞症 (VOD) 各 1 例 (2.3%) が認められた。

8) Kraal KC, et al. Upfront treatment of high-risk neuroblastoma with a combination of ¹³¹I-MIBG and topotecan. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(11):1886-91. ³⁴⁾

初発の高リスク神経芽腫患者 16 例 (1.6~8.3 歳) を対象に、¹³¹I-MIBG とトポテカンとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相試験が実施された。

用法・用量について、¹³¹I-MIBG 7.4 GBq と 5 日間のトポテカン 0.7 mg/m² の静脈内投与が行われ、4 週間後に ¹³¹I-MIBG 5.6 GBq と 5 日間のトポテカン 0.7 mg/m² の静脈内投与が行われた。その後、ビンクリスチン 1.5 mg/m²、カルボプラチン 400 mg/m²、teniposide (本邦未承認) 150 mg/m² 及びイホスファミド 3,000 mg/m² の投与が 4 週間間隔で 4 回投与され、遠隔転移がない場合には手術が行われた後に、カルボプラチン 800 mg/m² 及びメルファラン 180 mg/m² による骨髄破壊的な治療後に自家幹細胞移植が実施された。

有効性について、主要評価項目である INRC に基づく奏効率は 57% (9/16 例) であった。安全性について、認められた Grade 3 以上の血液毒性は下表のとおりであった。

	例数 (例)					
	血小板減少症		好中球減少症		ヘモグロビン減少症	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
1 コース後 (16 例)	2	4	6	2	7	4
2 コース後 (15 例)	4	5	4	5	7	1

9) Seo ES, et al. Response-adapted consolidation therapy strategy for patients with metastatic high-risk neuroblastoma: Results of the SMC NB-2014 study. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71: e31173 ³⁵⁾

MIBG 集積陽性の遠隔転移を有する高リスク神経芽腫患者 85 例を対象とした第II相試験が実施された。

用法・用量について、導入化学療法を実施後に、地固め療法として、MIBG 集積陽性例ではカルボプラチンとエトポシドとシクロホスファミドを組み合わせた大量化学療法、MIBG 集積陽性例では大量化学療法とその後の ¹³¹I-MIBG 投与 (666 又は 444 MBq/kg)、¹³¹I-MIBG 投与 21 日後に自家幹細胞移植が実施された。MIBG 集積陽性例において、初回の ¹³¹I-MIBG 投与の効果が認められた患者では 2 回目の ¹³¹I-MIBG 投与が実施された。その後すべての

患者で、通常の大量化学療法、局所の放射線療法及びイソトレチノイン投与が実施された。有効性について、主要評価項目である3年EFS率は68.2±6.0%であった。安全性について、地固め療法中に認められたGrade 3以上の非血液毒性は下表のとおりであった。

	例数 (%)	
	MIBG 集積陰性例 41 例	MIBG 集積陽性例 24 例
嘔吐	8 (20)	1 (4)
下痢 ^a	25 (63)	10 (42)
口腔粘膜炎	8 (20)	5 (21)
発熱性好中球減少症	35 (88)	17 (71)
血液培養で確認された敗血症	1 (2)	0
肝酵素上昇 ^b	32 (78)	22 (92)
心臓病	1 (2)	1 (4)
死亡	1 (2)	0
早期治療中止 ^c	3 (7)	2 (8)

^a頻度≥10回/日

^bALT 又は AST の上昇を含む

^cHDCT の予定が1日以上実施されなかった場合と定義

<日本における臨床試験等>

1) Kuroda R, et al. Phase I/II clinical trial of high-dose [(131)I] meta-iodobenzylguanidine therapy for high-risk neuroblastoma preceding single myeloablative chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022; 49: 1574-83³⁶⁾

初発又は再発の MIBG 集積陽性の高リスク神経芽腫患者 8 例 (1~10 歳) を対象に、¹³¹I-MIBG 投与の安全性を検討することを目的とした第I/II相試験 (jRCTs041180030) が先進医療 B の特定臨床研究として実施された。

用法・用量について、¹³¹I-MIBG 666 MBq/kg が1時間かけて静脈内投与された。その後、2週間以内に大量化学療法 (造血幹細胞移植実施日を Day 0 として Day-9 及び-8 にメルファラン 100 mg/m²、Day-7~-4 にエトポシド 200 mg/m² 及びカルボプラチン 400 mg/m² を投与、又は Day-9~-6 にブスルファン 0.8~1.2 mg/kg (1日4回) 及び Day-4 及び-3 にメルファラン 90 mg/m² を投与)、3週間以内に造血幹細胞移植が実施された。

有効性について、RECIST 1.1 に基づく奏効は認められなかった。¹²³I-MIBG による評価では、完全奏効 (以下、「CR」) が5例 (62.5%)、SD が3例 (37.5%) であった。

安全性について、¹³¹I-MIBG 投与 4 又は 11 日後の評価において DLT は認められなかった。骨髄抑制以外に Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例 (Grade 3 のカテーテル破裂) に認められ、因果関係は否定された。次治療の延期が必要となる有害事象は認められなかった。大量化学療法後の骨髄抑制以外の Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症及び食欲不振各7例 (87.5%)、下痢5例 (62.5%)、腹痛、低リン酸血症及び口腔粘膜炎各3例 (37.5%)、ALT 上昇及び膵炎各1例 (12.5%) であった。

2) Kayano D, et al. High-dose ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 397-406³⁷⁾

再発又は難治性の MIBG 集積陽性の神経芽腫患者 20 例 (2.5~17.7 歳) を対象に、 ^{131}I -MIBG 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後ろ向き観察研究が実施された。

用法・用量について、 ^{131}I -MIBG 444~666 MBq/kg が 1 時間以上かけて静脈内投与された。 ^{131}I -MIBG 投与後に 17/19 例で幹細胞移植が実施された。

有効性について、奏効率は 26.3% (5/19 例) であった。1 年 EFS 率は 42%、1 年 OS 率は 58%、5 年 EFS 率は 16%、5 年 OS 率は 42% であった。

安全性について、主な Grade 3 又は 4 血液毒性は、好中球減少症 19 例 (100%)、貧血 10 例 (53%)、血小板数減少 19 例 (100%) であった。また、赤血球輸血が 14 例 (74%)、血小板輸血が 17 例 (89%)、コロニー刺激因子の投与が 9 例 (47%) に行われた。Grade 3 の非血液毒性は食欲不振及び悪心 1 例であり、Grade 4 の非血液毒性は認められなかった。

3) Wakabayashi H, et al. High-dose ^{131}I -mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 840-6³⁸⁾

再発後の化学療法により ^{123}I -MIBG シンチグラム評価が CR となった再発神経芽腫患者 5 例及び神経節芽腫 1 例を対象とした ^{131}I -MIBG 投与の後ろ向き試験が実施された。

用法・用量について、 ^{131}I -MIBG 518~666 MBq/kg が 1 時間かけて静脈内投与された。

有効性について、5 年無増悪生存 (PFS) 率は 44%、5 年 OS 率は 67% であった。

安全性に関する記載はなかった。

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

1) Wilson JS, et al. A systematic review of ^{131}I -meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2014; 50: 801-15³⁹⁾

再発又は難治性の神経芽腫患者を対象に ^{131}I -MIBG による治療を実施した 25 報における奏効率は 32% (253/782 例) であった。 ^{131}I -MIBG を化学療法と併用したときの INRC に基づく奏効率は 39% (48/124 例)、 ^{131}I -MIBG 単剤で治療したときの INRC に基づく奏効率は 32% (199/629 例) であった。また、累積投与量 (12 報、範囲 : 5~14.7 GBq) と治療効果の相関を検討した結果、正の相関が認められた (オッズ比 [95%CI] : 1.15 [1.06, 1.24]、 $p = 0.001$; log-rank 検定)。

2) Chung C, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 Suppl 2(Suppl 2): e28473⁴⁰⁾

再発及び難治性の神経芽腫において ^{131}I -MIBG を 444 MBq/kg 以上を投与することで 30% 以上に奏効が得られる可能性があり、ここ数十年実施されている。また、欧米では近年、導入化学療法の一環としてより早期に ^{131}I -MIBG を投与するプロトコル (Children's

Oncology Group (以下、「COG」) の ANBL1531 試験 (NCT03126916) 等が報告されている。

3) Kayano D, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma: reports so far and future perspective. *Scientific World Journal* 2015; 2015: 189135⁴¹⁾

5. (1) 1) 及び 2) の公表論文等を引用し、再発又は難治性の神経芽腫患者及び初発の神経芽腫患者を対象とした臨床試験成績について記載されている。

4) Sharp S, et al. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36: 258-78⁴²⁾

初発又は再発神経芽腫を対象とした臨床試験において ¹³¹I-MIBG の単独投与及び他剤との併用投与について検討されている。

5) Olecki E, et al. MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg* 2019; 28: 150859⁴³⁾

5. (1) 1) の公表論文が引用され、再発又は難治性の神経芽腫患者を対象とした最も大きい第Ⅱ相試験の 1 つである旨が記載されている。また、5. (1) 2)、4)、8) 等の公表論文が引用され、¹³¹I-MIBG の投与間隔や併用薬について記載されている。

6) Grünwald F, et al. ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine Therapy of Neuroblastoma and Other Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 153-63⁴⁴⁾

¹³¹I-MIBG による治療はクロム親和性腫瘍 (神経芽腫を含む) の治療において重要な役割がある。難治性又は再発神経芽腫における ¹³¹I-MIBG の奏効率 30%と報告されているが、他剤との併用により改善する可能性がある。また、治療抵抗性となるよりも早期に使用することにより ¹³¹I-MIBG の治療効果が高まる可能性がある。

7) Parisi M, et al. ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 184-202⁴⁵⁾

①再発又は難治性の神経芽腫患者を対象とした最も規模の大きい第Ⅱ相試験として 5. (1) 1) の公表論文が、②これまでで最も規模の大きい ¹³¹I-MIBG と幹細胞移植に関する試験として 5. (1) 4) の公表論文が、及び③複数回投与に関する論文の 1 つとして 5. (1) 2) の公表論文が引用されている。世界中で 1000 例以上の神経芽腫患者が ¹³¹I-MIBG で治療されていること、¹³¹I-MIBG の単独投与、高用量化学療法や自家幹細胞移植との併用投与、及び初発の高リスクの神経芽腫における ¹³¹I-MIBG 投与について概説されている。

8) Rafael MS, et al. Theranostics in Neuroblastoma. *PET Clin* 2021; 16: 419-427⁴⁶⁾

神経芽腫に対するセラノスティクスのゴールドスタンダードは MIBG である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology (8th Edition, 2021) ⁴⁷⁾

¹³¹I-MIBG は再発又は難治性の神経芽腫に対する治療に用いられてきた旨 (5. (1) 1) の公表論文等を引用)、欧州の臨床試験では初発治療として用いられている旨 (5. (1) 8) の公表論文等を引用)、及び投与量が 444 MBq/kg を超える場合は自家血幹細胞移植が必要である旨が記載されている。また、COG 及び European consortia は初発の患者を対象とした ¹³¹I-MIBG の臨床試験 (NCT03126916) を開始した旨が記載されている。

2) Neuroblastoma. Clinical and Surgical Management (2020)⁴⁸⁾

5. (1) 1) の公表論文を引用し、再発神経芽腫に対する ¹³¹I-MIBG は、単剤又は NANT コンソーシアムによる試験で、単剤又は他剤との併用で 30%~40%の奏効率を示しており、古くから有効な治療法として存在している旨が記載されている。また、ANBL1531 試験 (NCT03126916) の実施について記載されている。

3) NEUROBLASTOMA Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions (2019) ⁴⁹⁾

¹³¹I-MIBG 単剤投与について、再発神経芽腫患者に最大耐容量である 666 MBq/kg を投与したときの奏効率 (CR+PR) は 30%であった (5. (1) 1) の公表論文等を引用)。また、第 I 相試験において、555 MBq/kg 以上を投与した際に重度の血液毒性が認められた。そのため、治療効果を得るためには、自家幹細胞移植が必要となる。¹³¹I-MIBG とカルボプラチン、エトポシド及びメルファランの投与並びに幹細胞移植と組み合わせることは比較的安全であり、444 MBq/kg の用量で忍容可能であることが明らかになっている。しかしながら、再発又は進行性の患者 50 例が登録された第 II 相試験において、奏効率が 10% (4/41 例) と低かった。導入化学療法後に PR となった患者に対して ¹³¹I-MIBG 治療を実施した際により高い奏効率 (38% (3/8 例)) が得られた。そのため、¹³¹I-MIBG 治療は今後開始する COG の初発の高リスク神経芽腫に対して有効性を検証する第 III 相臨床試験 (NCT03126916) に組み込まれることとなった。

4) UpToDate (2024) ⁵⁰⁾

COG による ANBL1531 試験 (NCT03126916) の実施について記載されている (試験の実施根拠として 5. (1) 8) の公表論文を引用)。

¹³¹I-MIBG は再発神経芽腫に有効である旨が記載されている (5. (1) 3) 及び (2) 1) の公表論文を引用)。

5) RUDOLPH'S PEDIATRICS (21st Edition, 2003) ⁵¹⁾

神経芽腫における放射線治療の 1 つとして ¹³¹I-MIBG に言及されている。

<日本における教科書等>

1) 新核医学技術総論 [臨床編] (2020 年) ⁵²⁾

治療抵抗性の神経芽腫に対する治療として ¹³¹I-MIBG が記載されている。投与量について、造血幹細胞移植を前提とする場合は 444~666 MBq/kg、造血幹細胞移植を前提としない場合は 444 MBq/kg 以下で適宜調整を行う旨、及び治療効果が得られた際には ¹³¹I-MIBG 投与を繰り返すことが可能であり投与間隔は少なくとも 3~4 カ月以上あけることが望ましい旨が記載されている。

2) 新核医学テキスト (2023 年) ⁵³⁾

神経芽腫の治療の 1 つとして骨髄移植を前提とした ¹³¹I-MIBG が記載されている。

具体的には、¹³¹I-MIBG 444~666 MBq/kg を投与し、可能ならば ¹³¹I-MIBG 投与後に化学療法を行い、¹³¹I-MIBG 投与の約 4 週間後に骨髄移植を実施する。複数回治療のエビデンスは乏しいものの初回治療で治療効果が得られ、かつ骨髄移植が可能であれば複数回治療も可能である。治療間隔や投与回数については、患者の年齢や病態等を考慮して、個々の患者で慎重に決める必要がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma/CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP (CCLG) NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP (英国) ¹⁸⁾

再発又は進行性の高リスク神経芽腫において、MIBG 治療は、導入化学療法後の地固め治療の治療選択肢の一つとして位置付けられている。腫瘍が MIBG 集積陽性であり、造血幹細胞移植が実施可能である場合に ¹³¹I-MIBG 治療を行うこととされ、5. (2) 1) のメタ・アナリシスにより有用な治療であることが示されたとされている。

英国では、トポテカンを放射線増感剤として用いる MATIN 法で実施されており、この方法で実施するためには自家幹細胞移植が必要である。

2) PDQ Neuroblastoma Treatment (PDQ®)-Health Professional Version (Updated: April 30, 2024) ⁵⁾

再発・難治性の高リスク神経芽腫に対する治療選択肢の 1 つとして ¹³¹I-MIBG 単独投与、他剤又は造血幹細胞移植と併用する方法が記載されている。再発又は難治性の小児神経芽腫において、¹³¹I-MIBG は効果的な緩和治療であり、臨床研究試験において単独で、又は化学療法 (幹細胞移植を伴う) と組み合わせて検討することができる。(Level of evidence : C1

(Case series or other observational study design, including trials with nonconsecutive cases, with an end point of OS from a defined time, total mortality, cause-specific mortality, or carefully assessed quality of life.))

3) 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors²³⁾

¹³¹I-MIBG による治療は、再発又は難治性の神経芽腫患者に対して単独投与又は放射性増感作用がある抗悪性腫瘍薬と併用投与することで有効性が示されている。最新の研究では、初発の神経芽腫患者に対しても骨髄毒性は管理可能であることが示されている。導入化学療法完了後に MIBG 集積陽性の残存病変がある高リスクの神経芽腫患者には、骨髄破壊的な化学療法及び幹細胞移植の前に ¹³¹I-MIBG 治療が検討される。¹³¹I-MIBG の 1 回あたりの投与量は 444 MBq/kg が推奨される。

4) Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Tumors [Date of Publication: February 2015, Updated: July 2015 (v1.1)] SCONET (Scottish Neuroendocrine Tumor Group) (英国)⁵⁴⁾

¹³¹I-MIBG は、I-MIBG 集積陽性の転移性褐色細胞腫/パラガングリオーマ/神経芽細胞腫に対する第一選択薬である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児がん診療ガイドライン (2016 年版) / 日本小児血液・がん学会⁵⁵⁾

¹³¹I-MIBG 治療について、有効性は再発・難治例で示されているものの、初発例に対する有効性は明らかでない旨が記載されている (推奨グレード 2C) (5. (1) 1) の公表論文等を引用)。また、造血細胞の救援を行わない場合の ¹³¹I-MIBG の最大耐用量は 444 MBq/kg、666 MBq/kg を投与する場合は、自家造血細胞移植等の併用が行われている旨が記載されている。

2) 神経内分泌腫瘍に対する ¹³¹I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案—2014 年改訂— / 日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会⁵⁶⁾

適応：手術不可能な難治性神経芽腫

用量：神経芽腫では 444 MBq/kg (自家造血幹細胞がない場合)、666 MBq/kg (自家造血幹細胞がある場合) が一般的である。

¹³¹I-MIBG の単独投与及び化学療法との併用投与、並びに初発の高リスク神経芽腫における ¹³¹I-MIBG 投与について、関連する公表論文がまとめられている。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

1) 化学療法抵抗性神経芽腫に対する I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた内照射療法 (jRCTs041180041)⁵⁷⁾

MIBG 集積陽性の難治性神経芽腫患者 63 例 (1~21 歳) を対象として、¹³¹I-MIBG の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相試験が先進医療 B の特定臨床研究として実施された。

用法・用量について、¹³¹I-MIBG 111~666 MBq/kg が 1~3 回投与された。21/63 例で自家移植、21/63 例で同種移植が実施された¹⁾。

有効性について、主要評価項目である RECIST に基づく奏効率は 39.7% (25/63 例) であった。

安全性について、26 例が死亡に至り、死因は原疾患の増悪 20 例、緑膿菌感染症 1 例、アスペルギルス肺炎 1 例、呼吸器不全 2 例、腎不全 1 例、骨髄移植関連合併症 1 例であった。早期 (放射線管理区域退出まで) に認められた有害事象 (治療開始前からの骨機能低下を除く) は、いずれも Grade 2 以下の事象であった。

¹³¹I-MIBG の投与量について関連学会 (日本核医学会及び日本小児血液・がん学会) より、以下の旨が説明されている。

- 5. (1) の〈国内臨床試験〉に記載された先進医療 B の特定臨床研究 (jRCTs041180030) では、7/8 例で 7.4 GBq を超える ¹³¹I-MIBG が投与され、最大投与量は 18.37 GBq であった。安全性について、大量化学療法及び造血幹細胞移植との併用において、治療関連死亡はなく、全例で生着が確認された。生着時期は海外の報告と類似しており、治療中の有害事象としては嘔吐 (85.7%)、倦怠感 (71.4%)、悪心 (71.4%)、腹痛 (57.1%)、発熱腹痛 (71.4%)、下痢 (42.9%)、発熱性好中球減少症 (42.9%) が報告されている。これらの有害事象は、¹³¹I-MIBG 治療を併用しない大量化学療法及び造血幹細胞移植でも認められる合併症であり頻度・重症度ともに既存の報告と差は認められなかった。
- 6. (2) 1) の先進医療 B の特定臨床研究 (jRCTs041180041) では、56/63 例で 7.4 GBq を超える ¹³¹I-MIBG が投与され、最大投与量は 24.42 GBq であった。7.4 GBq を超える投与を受けた患者 56 例のうち、経過観察期間中に 23 例が死亡に至り、死因は、原疾患の増悪 18 例、継続治療の合併症 5 例であった。いずれも、試験薬との因果関係は否定された。¹³¹I-MIBG 投与後 3 カ月以内に認められた初発・再発患者別の骨髄機能低下に関連する有害事象は、貧血 (初発患者 : Grade 3 が 3 例 (15.8%)、Grade 4 が 1 例 (5.3%)、再発患者 : Grade 3 が 7 例 (18.9%)、Grade 4 が 1 例 (2.7%))、白血球減少 (初発患者 : Grade 3 が 5 例 (26.3%)、Grade 4 が 5 例 (26.3%)、再発患者 : Grade 3 が 8 例 (21.6%)、Grade 4 が 9 例 (24.3%)) 及び血小板減少 (初発患者 : Grade 3 が 1 例 (5.3%)、Grade 4 が 5 例 (26.3%)、再発患者 : Grade 3 が 5 例 (13.5%)、Grade 4 が 9 例 (24.3%)) であった。

¹⁾ ¹³¹I-MIBG 治療後に自家移植 21 例、同種移植 21 例、放射線外照射 24 例及び/又は 13-cis-レチノイン酸 11 例が実施された (重複を含む)。

上記の他、神経芽腫患者に対して ^{131}I -MIBG を投与した症例報告^{58) ~61)} が確認された。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

MIBG 集積陽性の神経芽腫に対して、国内外の臨床試験における本薬の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

^{131}I -MIBG 単独投与

上記 5. (1) 1) の報告において、奏効率は 444 MBq/kg 投与群で 25% (4/16 例)、666 MBq/kg 投与群で 37% (55/147 例) であった。すべての患者における 1 年 EFS 率は 18%、1 年及び 2 年 OS 率はそれぞれ 49%及び 29%であった（観察期間の中央値：9.4 カ月（範囲：0.5～95.6 カ月））。

上記 5. (1) 2) の報告において、初回治療における奏効率 [95%CI] は 30 [21, 41] % (37/76 例)、2 回目の治療における奏効率 [95%CI] は 29 [18, 45] % (12/41 例) であった。

併用投与

上記 5. (1) 3) の報告において、奏効率 [95%CI] は、A（単独投与）で 14 [5, 30] % (5/36 例)、B（ビンクリスチン及びイリノテカンとの併用）が 14 [5, 31] % (5/35 例)、C 群（ポリノスタットとの併用）で、32 [18, 51] % (11/34 例) であった。

上記 5. (1) 4) の報告において、カルボプラチン、エトポシド及びメルファランによる骨髄破壊的な大量化学療法（自家幹細胞移植を伴う）が併用され、奏効率はコホート 1（導入化学療法に対して効果がなかった、又は増悪した患者）で 10% (4/41 例)、コホート 2（導入化学療法の終了時点で少なくとも PR となった患者）で 38% (3/8 例) であった。3 年 EFS 率及び 3 年 OS 率は、コホート 1 でそれぞれ $20 \pm 7\%$ 及び $62 \pm 8\%$ 、コホート 2 でそれぞれ $38 \pm 17\%$ 及び $75 \pm 15\%$ であった。

上記 5. (1) 5) の報告において、トポテカンが併用され、奏効率 [95%CI] は 13 [4, 31] % (4/30 例) であった。

上記 5. (1) 6) の報告において、ビンクリスチン及びイリノテカンが併用され、奏効率は、555 MBq/kg 投与群で 50% (3/6 例)、666 MBq/kg 投与群で 23% (6/26 例) であった。

上記 5. (1) 7) の報告において、導入化学療法後の大量化学療法及び自家幹細胞移植が併用され、5 年 OS 率及び 5 年 EFS 率は、それぞれ $72.4 \pm 6.4\%$ 及び $58.3 \pm 6.9\%$ であった。

上記 5. (1) 8) の報告において、トポテカンが併用され、奏効率は 57% (9/16 例) であった。

上記 5. (1) 9) の報告において、導入化学療法を実施後、大量化学療法、¹³¹I-MIBG 投与及び自家幹細胞移植が実施され、その後大量化学療法、局所の放射線療法及びイソトレチノイン投与が実施された。3 年 EFS 率は 68.2±6.0%であった。

上記の試験結果に加え、Peer-reviewed journal の総説、教科書及び診療ガイドラインの内容を踏まえると、外国人の再発又は難治性の神経芽腫患者における ¹³¹I-MIBG (296～666 MBq/kg) の有効性は示されており、治療選択肢の 1 つとされていると考える。また、欧州では神経芽腫に対して ¹³¹I-MIBG が承認されており、米国では Expanded Access Program (Compassionate Use) の下で、難治性神経芽腫患者に対して ¹³¹I-MIBG 296～666 MBq/kg の用法・用量で投与されている。

国内において、先進医療 B の特定臨床研究等が実施され、神経芽腫に対する相当の使用実績が蓄積されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、海外における承認状況、本邦の使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、MIBG 集積陽性の神経芽腫に対する ¹³¹I-MIBG (296～666 MBq/kg) の有効性は期待できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の公表論文において、神経芽腫に対して ¹³¹I-MIBG を投与した際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）の添付文書で既に記載されている事象の範囲内であった（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

¹³¹I-MIBG は欧州では 1997 年に承認され、20 年以上の使用実績が蓄積されている。本邦においては、要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）が 2021 年に承認され、再審査期間中²である。また、当該製剤が承認される以前から、海外の ¹³¹I-MIBG 製剤を輸入し、国内において神経芽腫に対する使用実績が蓄積されている。加えて、国内で実施された先進医療 B の特定臨床研究（試験計画番号:jRCTs041180030 及び jRCTs041180041）において、7.4 GBq を超える用量での投与が行われ、造血幹細胞移植併用下での安全性上の特段の懸念は認められていない（5. <日本における臨床試験等>及び 6. (2) の項参照）。

² 以下の承認条件が付され、安全性検討事項として、骨髄抑制、甲状腺機能低下症及び二次性悪性腫瘍が設定されている。初回承認時に付された再審査期間は 2031 年 9 月 26 日に終了予定。

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上より、検討会議は以下のように考える。

国内外の臨床試験成績より、神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG 投与による主な有害事象は、造血幹細胞移植が必要とされる骨髄抑制を除き、いずれも要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）の添付文書において既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、造血幹細胞移植併用下での骨髄抑制を含め、管理可能である。したがって、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法、放射線治療及び造血幹細胞移植に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG 投与は忍容可能である。また、要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）は再審査期間中であり、日本人における安全性情報を蓄積中であることから、医療現場に要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）の投与時に特に注意を要する有害事象³について情報提供した上で、通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集し、これまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることが適切である。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外の承認内容、公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG（296～666 MBq/kg）の有効性は期待できると判断した（「7.（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦の添付文書で既に注意喚起されている事象である一方で、要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）は再審査期間中であることを考慮すると、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法、放射線治療及び造血幹細胞移植に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG 投与は忍容可能と考える（「7.（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、MIBG 集積陽性の神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG 投与（296～666 MBq/kg）の臨床的有用性は、本報告書に記載した情報により説明可能であり、要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-I131 静注）については引き続き日本人における安全性の情報収集等については継続する必要があるものの、追加の臨床試験を実施することなく、本検討会議の公知申請の枠組みで対応可能と判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

³ 骨髄抑制、二次性悪性腫瘍及び甲状腺機能低下症

要望内容の効能・効果について、日本核医学会及び日本小児血液・がん学会からは、効能・効果を「難治性神経芽腫」とすることが適切である旨の見解が提出されている。

効能・効果については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その適切性について下記に記載する。

【効能・効果】

MIBG 集積陽性の神経芽腫

【効能・効果の設定の適切性について】

本報告書に記載した情報に基づき、MIBG 集積陽性の神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG 投与 (296～666 MBq/kg) に対する臨床的有用性は説明可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。国内外の診療ガイドラインにおいて主な投与対象は再発又は難治例であると考えられるが、先進医療 B の特定臨床研究 (jRCTs041180030) においても、初発患者に投与されており、一定の有効性及び安全性の情報が得られている。海外では初発患者も含めた効能・効果で ^{131}I -MIBG 製剤が承認され、国内外の総説、教科書等でも初発患者に対する ^{131}I -MIBG に言及されていることから、要望された医薬品（販売名：ライアット MIBG-II31 静注）の投与対象とすることは差し支えないものと考え。したがって、適応患者の選択にあたっては、関連学会の最新のガイドライン等を参考にする旨を注意喚起する必要はあるものの、がん化学療法、放射線治療及び造血幹細胞移植に精通した医師によって使用されることを前提として、上記の効能・効果を設定することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

要望内容の用法・用量について、日本核医学会及び日本小児血液・がん学会からは、用法・用量を「296～666 MBq/kg (8～18 mCi/kg) を1時間から4時間かけて静脈投与する。」とすることが適切である旨の見解が提出されている。

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

【用法・用量】

通常、3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) として1回 296～666 MBq/kg を1～4時間かけて点滴静注する。

【用法・用量の設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、MIBG 集積陽性の神経芽腫に対する ^{131}I -MIBG 投与 (296～666 MBq/kg) の臨床的有用性は説明可能と考える（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。以上より、上記の用法・用量を設定することが妥当と判断した。

ただし、以下の点から、¹³¹I-MIBG の投与量、投与回数等について、最新のガイドライン等を参考にする旨を注意喚起した上で、具体的な投与方法に関する情報を製造販売業者等がまとめ、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

- 下記の国内外の教科書・ガイドライン等の記載を踏まると、¹³¹I-MIBG の投与量、投与回数等については得られている情報に基づき個々の患者の全身状態や病状に応じて選択することが適切であること、
 - 投与回数及び投与間隔について主な公表論文の内容は下表のとおりであり、様々な投与回数及び投与間隔が報告されており、主な海外臨床試験結果は NCI-PDQ 等の海外診療ガイドライン等に引用されている。

論文	¹³¹ I-MIBG の 1 回あたり投与量	投与回数	投与間隔
J Clin Oncol 2007; 25: 1054-60	666 MBq/kg* ¹	2 回目投与が可能	6 週間
Pediatr Blood Cancer 2011; 57: 1124-9	666 MBq/kg* ²	初回の ¹³¹ I-MIBG 治療に対して効果がある場合に 2 回目投与が可能	42~100 日
Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 673-81	444 または 296 MBq/kg* ³	1 回	
J Clin Oncol 2021; 39: 3506-14	666 MBq/kg* ²	1 回	
Cancer Biother Radiopharm 2005; 20: 195-9	444 MBq/kg* ²	2 回	2 週間

*1 : 自家造血幹細胞が準備できなかった被験者は 444 MBq/kg

*2 : 造血幹細胞移植を実施

*3 : GFR の値に応じて用量を選択

- 国内の教科書である新核医学テキスト（2023 年）において、初回治療で治療効果が得られ、かつ骨髄移植が可能であれば複数回治療も可能である旨等の ¹³¹I-MIBG の投与方法に関する記載がある。
- 神経内分泌腫瘍に対する ¹³¹I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案—2014 年改訂—では、¹³¹I-MIBG 投与に関連する公表論文がまとめられている。
- 主な海外臨床試験結果は各教科書・診療ガイドラインにおいて引用されているものの、具体的な投与方法は個々の公表論文を参照する必要があること
- また、国内外の臨床試験において 444 MBq/kg を超える ¹³¹I-MIBG 投与は造血幹細胞移植が可能な症例に限られており、国内の診療ガイドラインでは、当該移植が困難な患者では ¹³¹I-MIBG の投与量を 444 MBq/kg 以下とする旨が記載されていることから、444 MBq/kg を超える投与は、造血幹細胞移植が可能な患者に限る旨を注意喚起することが適切である。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

MIBG 集積陽性の神経芽腫に対する ¹³¹I-MIBG 投与の臨床的有用性は、追加の臨床試験を実施することなく、本報告書の情報により説明可能である（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

--

(3) その他、製造販売後における留意点について

本邦において承認されている ¹³¹I-MIBG に対しては、既承認の効能・効果に係る審査を踏まえ、RMP が策定されている。

「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」及び上記 (1) における検討等を踏まえ、本要望に係る効能・効果及び用法・用量の追加に際し、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと考える。また、MIBG 集積陽性の神経芽腫に対して既承認の効能・効果と同様の追加のリスク最小化活動（下表参照）を実施することが適切と考える。

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 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患者を対象とした使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施することが適切と考える活動

10. 備考

--

11. 参考文献一覧

- Progenics Pharmaceuticals Inc. AZEDRA® (iobenguane I 131) injection, for intravenous use. 2018, July.
- GE Healthcare Limited. Meta-Iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) for Therapeutic Use 185-740 MBq/mL solution for infusion or solution for injection. 2016, August.
- GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG. GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie 185-493,3 MBq/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016, August.
- CIS bio international. Iobenguane (¹³¹I) for therapy CIS bio international 370 MBq/mL solution for injection. 2015, April.

5. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Neuroblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated Apr 30, 2024. Available at: <https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>. Accessed Aug 19, 2024.
6. DuBois SG, Groshen S, Park JR, Haas-Kogan DA, Yang X, Geier E, et al. Phase I Study of Vorinostat as a Radiation Sensitizer with ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2715-21.
7. Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D, Hawkins R, Matthay KK. Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. *Cancer* 2011; 117: 4286-93.
8. Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1054-60.
9. Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, Franc B, et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 500-6.
10. Matthay KK, Quach A, Huberty J, Franc BL, Hawkins RA, Jackson H, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1020-5.
11. DuBois SG, Chesler L, Groshen S, Hawkins R, Goodarzian F, Shimada H, et al. Phase I study of vincristine, irinotecan, and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2679-86.
12. Johnson K, McGlynn B, Saggio J, Baniewicz D, Zhuang H, Maris JM, et al. Safety and efficacy of tandem ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1124-9.
13. French S, DuBois SG, Horn B, Granger M, Hawkins R, Pass A, et al. ¹³¹I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 879-84.
14. Zhou MJ, Doral MY, DuBois SG, Villablanca JG, Yanik GA, Matthay KK. Different outcomes for relapsed versus refractory neuroblastoma after therapy with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). *Eur J Cancer* 2015; 51: 2465-72.
15. Yanik GA, Villablanca JG, Maris JM, Weiss B, Groshen S, Marachelian A, et al. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy

- (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 673-81.
16. DuBois SG, Granger MM, Groshen S, Tsao-Wei D, Ji L, Shamirian A, et al. Randomized Phase II Trial of MIBG Versus MIBG, Vincristine, and Irinotecan Versus MIBG and Vorinostat for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A Report From NANT Consortium. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3506-14.
 17. Sevrin F, et al. Phase II study of (131) I-metaiodobenzylguanidine with 5 days of topotecan for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of the French study MIITOP. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70: e30615.
 18. Children's Cancer and Leukaemia Group. Options fo the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma: British Association of Paediatric Surgeons,; 2015 [cited 2021 Jul]. Available from:
https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Relapsed_Progressive_High_Risk_Neuroblastoma_Guidelines_March_2015_FINAL.pdf.
 19. Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 195-9.
 20. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1039-47.
 21. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, Flower MA, Meller S, Kemshead JT, et al. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1889-96.
 22. Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with ¹³¹I-MIBG. *J Nucl Med* 2001; 42: 1713-21.
 23. Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdorfer P, von Schweinitz D, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017; 229: 147-67.
 24. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, Huberty J, Hattner RS, Ablin A, et al. Phase I dose escalation of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 229-36.
 25. Matthay KK, Weiss B, Villablanca JG, Maris JM, Yanik GA, Dubois SG, et al. Dose escalation study of no-carrier-added ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine for relapsed or refractory neuroblastoma: new approaches to neuroblastoma therapy consortium trial. *J Nucl Med* 2012; 53: 1155-63.
 26. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients

- over 1 year of age. *Eur J Cancer* 2008; 44: 551-6.
27. Kanold J, Paillard C, Tchirkov A, Merlin E, Marabelle A, Lutz P, et al. Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a neuroblastoma model. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 2: S25-30.
28. Mastrangelo S, Rufini V, Ruggiero A, Di Giannatale A, Riccardi R. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1032-40.
29. Klingebiel T, Bader P, Bares R, Beck J, Hero B, Jürgens H, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with ¹³¹I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot study. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1398-402.
30. Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, et al. Is there a benefit of ¹³¹I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 145-51; quiz N39-40.
31. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, Sisson JC, Shulkin BL, Shapiro B, et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2142-9.
32. DuBois SG, Allen S, Bent M, Hilton JF, Hollinger F, Hawkins R, et al. Phase I/II study of ¹³¹I-MIBG with vincristine and 5 days of irinotecan for advanced neuroblastoma. *Br J Cancer* 2015; 112: 644-9.
33. Lee JW, Lee S, Cho HW, Ma Y, Yoo KH, Sung KW, et al. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 108.
34. Kraal KC, Tytgat GA, van Eck-Smit BL, Kam B, Caron HN, van Noesel M. Upfront treatment of high-risk neuroblastoma with a combination of ¹³¹I-MIBG and topotecan. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1886-91.
35. Seo ES, Lee JW, Cho HW, Ju HY, Cho YS, Lee S, et al. Response-adapted consolidation therapy strategy for patients with metastatic high-risk neuroblastoma: Results of the SMC NB-2014 study. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71: e31173.
36. Kuroda R, Wakabayashi H, Araki R, Inaki A, Nishimura R, Ikawa Y, Yoshimura K, et al. Phase I/II clinical trial of high-dose [¹³¹I] meta-iodobenzylguanidine therapy for high-risk neuroblastoma preceding single myeloablative chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 1574-83.
37. Kayano D, Wakabayashi H, Nakajima K, Kuroda R, Watanabe S, Inaki A, et al. High-dose ¹³¹I-

- metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 397-406.
38. Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Araki R, Kuroda R, Ikawa Y, et al. High-dose ^{131}I -mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 840-6.
39. Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2014; 50: 801-15.
40. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valteau-Couanet D, Hero B, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 Suppl 2: e28473.
41. Kayano D, Kinuya S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma: reports so far and future perspective. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 189135.
42. Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36: 258-78.
43. Olecki E, Grant CN. MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg* 2019; 28: 150859.
44. Grünwald F, Ezziddin S. ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 153-63.
45. Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 184-202.
46. Rafael MS, Cohen-Gogo S, Irwin MS, Vali R, Shamma A, Morgenstern DA. Theranostics in Neuroblastoma. *PET Clin* 2021; 16: 419-27.
47. Park J, Hogarty M, Bagatell R, Schleiermacher G, Mossé Y, Maris J. Neuroblastoma. In: Blaney S, Adamson P, Helman L, editors. *Pizzo and Poppack's Pediatric Oncology*. 8th ed: Wolters Kluwer; 2021.
48. Matthay KK, Valteau-Couanet D. High-Risk Neuroblastoma and Current Protocols. In: Sarnacki S, Pio L, editors. *Neuroblastoma: Clinical and Surgical Management*: Springer; 2020.
49. Norepinephrine-Targeted Therapy. In: Ray S, editor. *Neuroblastoma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Interventions*: Elsevier; 2019.
50. Shohet JM, Lowas SR, Nuchtern JG. Treatment and prognosis of neuroblastoma. 2024. In: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer.
51. Broudeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed: McGraw-Hill; 2003.
52. 萱野 大樹. ^{131}I -MIBG による悪性神経内分泌腫瘍の核医学治療. In: 日本核医学技術学会, editor. *新核医学技術総論 [臨床編]*: 山城印刷株式会社; 2020.
53. 萱野 大樹. ^{131}I -MIBG 治療. 8th: 中外医学社; 2023. *新核医学テキスト*.

54. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Tumors [Date of Publication: February 2015, Updated: July 2015 (v1.1)] SCONET (Scottish Neuroendocrine Tumor Group)
55. 日本小児血液・がん学会. 神経芽腫. 小児がん診療ガイドライン: 金原出版株式会社; 2016. p. 199-249.
56. 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会 ¹³¹I-MIBG 内照射療法検討委員会. 神経内分泌腫瘍に対する ¹³¹I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案—2014 年改訂 [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://member.jsnm.org/portal/file/MIBG2014.pdf>.
57. 化学療法抵抗性神経芽腫に対する I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) を用いた内照射療法 (jRCTs041180041)
58. Sugiyama M, Seigo K, Hosoya Y, Iguchi A, Manabe A. ¹³¹I-MIBG therapy with WT-1 peptide for refractory neuroblastoma. *Pediatr Int* 2020; 62: 746-7.
59. Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Haggisawa S, Sugita K, et al. I-131-Metaiodobenzylguanidine therapy with allogeneic cord blood stem cell transplantation for recurrent neuroblastoma. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 53.
60. Takahashi H, Manabe A, Aoyama C, Kamiya T, Kato I, Takusagawa A, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy with reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in recurrent neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 676-8.
61. 荒木 来太, 西村 良成, 馬瀬 新太郎, 黒田 梨絵, 伊川 康広, 前馬 秀昭, et al. 難治性神経芽腫用事例への I-131 MIBG 大量療法の導入とその問題点 ~本邦最年少例への投与経験から~. *日本血液・がん学会雑誌* 2012; 49: 51-5.