

審議結果報告書

令和3年9月10日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ライアットMIBG-I131 静注
[一般名] 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)
[申請者名] 富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28日

[審議結果]

令和3年9月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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。

審査報告書

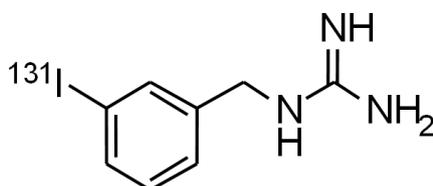
令和3年8月16日

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] ライアット MIBG-I131 静注
[一般名] 3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I)
[申請者] 富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28日
[剤形・含量] 1バイアル (5.0 mL) 中に 3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I) 1.85 GBq (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 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_8H_{10}^{131}IN_3$

分子量: 279.09

化学名:

(日本名) 3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I)

(英名) 3-Iodobenzylguanidine (¹³¹I)

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2薬) 第500号、令和2年12月25日付け薬生薬
審発1225第16号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 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に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制及び甲状腺機能低下症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラグングリオーマ

[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。

[承認条件]

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。

審査報告 (1)

令和3年7月1日

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

申請品目

[販売名]	キュオ MIBG-I131 静注
[一般名]	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)
[申請者]	富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日]	令和3年1月28日
[剤形・含量]	1バイアル (5.0 mL) 中に3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 1.85 GBq (検定日時において) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) シンチグラフィ陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ
[申請時の用法・用量]	通常、成人には本品 7.4 GBq を約1時間かけて静注する。最小投与量は、5.55 GBq とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	18
8. 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	38
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国ミシガン大学において創製された、NA に類似した構造を有する MIBG のヨウ素原子を放射性同位体 (^{131}I) に置換した ^{131}I -MIBG を有効成分とする放射性医薬品である。本薬は、主に NA トランスポーターを介した再摂取機構 (uptake-1) により腫瘍細胞内に取り込まれ、 ^{131}I から放出される β 線により細胞を傷害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本邦において、 ^{131}I -MIBG を有効成分とするフェオ MIBG-I131 静注¹⁾ が、1993 年 4 月に「シンチグラフィによる褐色細胞腫、神経芽細胞腫または甲状腺髄様癌の診断」を効能・効果として承認されていたが、2015 年 11 月に薬価基準上の経過措置品目となり、その後、承認整理されている。

1.2 開発の経緯等

^{131}I -MIBG について、欧州では1980年代より、MIBG集積陽性の褐色細胞腫等に対する治療成績が報告されており (J Nucl Med 1984; 25: 197-206、J Endocrinol Invest 1997; 20: 648-58、Q J Nucl Med 1999; 43: 344-55等)、英国では1997年2月に「Radiation therapy of tumour-tissue that is capable of retaining iobenguane. These are tumours arising from cells originating embryologically from the neural crest; pheochromocytomas, neuroblastomas, carcinoids and medullary carcinomas of the thyroid gland (MCT)」を効能・効果として承認されている。また、米国においても、2018年7月に「AZEDRA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with iobenguane scan positive, unresectable, locally advanced or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma who require systemic anticancer therapy」を効能・効果として承認されている。

なお、2021 年 6 月時点において、 ^{131}I -MIBG は PPGL に関する効能・効果にて、14 カ国で承認されている。

本邦においては、金沢大学附属病院等により、先進医療 B の臨床研究として、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者を対象とした ^{131}I -MIBG (POLATOM 社製剤) の非盲検非対照試験 (iCREK2014-10 試験) が、2016 年 2 月から実施された。

また、海外での承認状況等を踏まえ、日本癌治療学会、日本内分泌学会等から、褐色細胞腫等に係る ^{131}I -MIBG の開発要望が医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出された。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、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断されたことから、2013 年 1 月に厚生労働省より開発企業の募集が行われ、当該募集に応じた富士フイルム RI ファーマ株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社) により、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者を対象とした本薬の国内第 II 相試験 (P-1614-21 試験) が、2018 年 1 月から実施された。

今般、P-1614-21 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「キユオ MIBG-I131 静注」を販売名として申請されたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号) を踏まえた医療安全上の観点から「ライアット MIBG-I131 静注」に変更することとされた。また、本薬は、2020

¹⁾ 1 バイアル (1.0 mL) 中に 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 20 MBq (検定日時において) を含有する注射剤。

年 12 月に「3-ヨードベンジルグアニジン（MIBG）シンチグラフィ陽性の難治性褐色細胞腫・パラガン
グリオーマ」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 500 号）に指定
されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本薬に含まれる ^{131}I の物理学的半減期は約 8.0 日と短いことから、 ^{131}I -MIBG は、製造工程中で原薬と
して単離されることなく製剤化される。 ^{131}I -MIBG について、原薬としての管理及び保管は行われな
いことから、原薬の規格及び試験方法並びに安定性に係る試験成績は提出されていない。一方
で、原薬の品質を確保するために重要な中間体である硫酸 MIBG については、規格及び試験方法
が設定され、安定性に係る試験成績が提出されている。

2.1.1 特性

原薬の中間体である硫酸 MIBG において、IR、元素分析、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) 及び質量スペク
トルにより MIBG の化学構造が解析されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [] を出発物質として合成される。重要工程として、 []
[] の [] 工程、 [] [] と [] の [] との [] ・ [] ・ [] 工程及び
[] 工程が設定され、いずれの工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3 硫酸 MIBG の管理

硫酸 MIBG の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ [] の定性反応、 [] の
呈色反応及び IR）、pH、純度試験（重金属、類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱
残渣分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

2.1.4 硫酸 MIBG の安定性

硫酸 MIBG で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、
光安定性試験の結果、硫酸 MIBG は光に安定であった。

表 1 硫酸 MIBG の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	-20±5℃	[] 瓶 + [] 製蓋 + [] 袋	[] カ月

以上より、硫酸 MIBG のリテスト期間は、 [] 瓶に入れ、 [] 製蓋で施栓し、こ
れを [] 袋に入れて [] °C 以下で保存するとき、 [] カ月と設定された。なお、長期
保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日時において1バイアル（5.0 mL）中に原薬を 1.85 GBq 含有する注射剤である。製剤には、ベンジルアルコール、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、生理食塩液及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、濃度調整、ろ過滅菌、充填・打栓及び表示・包装からなる工程により製造される。

重要工程は、[]とされ、いずれの工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ガンマ線測定法及び TLC）、pH、純度試験（放射化学的異物（TLC））、定量法（放射能（ガンマ線測定法））、エンドトキシン、不溶性異物及び無菌が設定されている。

不溶性異物について、工程内試験として実施される RTRT が製剤の出荷判定試験として、以下のよう
に設定されている。

- []・[]工程において、日局の注射剤の不溶性異物検査法と同等の条件で、[]を用いて不溶性異物の有無を観察する。

RTRT が出荷判定試験に適用できない場合には、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づいて規格試験が実施され、出荷判定が行われる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。なお、光安定性試験については検討されていない。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	-20±5℃	[]製ガラスバイアル+[]製ゴム栓+アルミニウムキャップ+鉛容器	検定日時から 31 時間

以上より、製剤の有効期間は、[]製ガラスバイアルに充填し、[]製ゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓して、これを鉛容器に入れて遮光して-15℃以下で保存するとき、検定日時から 30 時間と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、硫酸 MIBG 及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験に関する資料として評価資料は提出されておらず、参考資料として公表論文等が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

本項では、特に記載のない限り、 ^{131}I -MIBG 及び ^{125}I -MIBG は MIBG 濃度、 ^3H -NA は NA 濃度で記載する。

3.1.1 細胞内への取込み (CTD 4.2.1.1.1)

16 例の褐色細胞腫患者に由来する初代細胞を用いて、0 又は 37°C における $^{125/131}\text{I}$ -MIBG 及び ^3H -NA $1.0\ \mu\text{mol/L}$ の細胞内への取込みが、放射線量を指標として検討された。その結果、 37°C において、 $^{125/131}\text{I}$ -MIBG 及び ^3H -NA の細胞内への取込みが認められた一方、 0°C においては取込みが認められなかった。

15 例の褐色細胞腫患者に由来する初代細胞を用いて、 $^{125/131}\text{I}$ -MIBG 及び ^3H -NA $1.0\ \mu\text{mol/L}$ の細胞内への取込み速度²⁾が、放射線量を指標として検討された。その結果、 $^{125/131}\text{I}$ -MIBG の取込み速度と ^3H -NA の取込み速度との間には正の相関が認められ、相関係数 ($n=15$) は 0.948 であった。

9 又は 10 例の褐色細胞腫患者に由来する初代細胞を用いて、 $125\ \text{mmol/L}$ 塩化ナトリウム又は塩化リチウムを含有する H-KRG 液³⁾を添加した際の、 ^{125}I -MIBG 及び ^3H -NA $0.15\sim 50\ \mu\text{mol/L}$ の細胞内への取込みに対する影響が、放射線量を指標として検討された。その結果、塩化ナトリウム又は塩化リチウムを含有する H-KRG 液³⁾を添加した際にも ^{125}I -MIBG 及び ^3H -NA の細胞内への取込みが認められ、 ^{125}I -MIBG 及び ^3H -NA 濃度が低い場合にはナトリウム依存的な取込みの割合が高く、これらの濃度が高い場合にはナトリウム非依存的な取込みの割合が高かった。

1 又は 3 例の褐色細胞腫患者に由来する初代細胞を用いて、 $125\ \text{mmol/L}$ 塩化ナトリウムを含有する H-KRG 液³⁾を添加した際の、 ^{125}I -MIBG $0.5\ \mu\text{mol/L}$ 又は ^3H -NA $20\ \mu\text{mol/L}$ の細胞内への取込みに対するウアバイン⁴⁾ $1\sim 10,000\ \mu\text{mol/L}$ 及びデシプラミン⁵⁾ $0.001\sim 1,000\ \mu\text{mol/L}$ の影響が、放射線量を指標として検討された。その結果、ナトリウム依存的な ^{125}I -MIBG 及び ^3H -NA の細胞内への取込みに対するウアバイン及びデシプラミンの阻害作用が認められた。

3 例の褐色細胞腫患者に由来する初代細胞を用いて、 $125\ \text{mmol/L}$ 塩化ナトリウムを含有する H-KRG 液³⁾を添加した際の、 ^{131}I -MIBG $0.25\sim 5.0\ \mu\text{mol/L}$ の細胞内への取込みに対する NA $10\ \mu\text{mol/L}$ の影響が、放射線量を指標として検討された。その結果、 ^{131}I -MIBG の細胞内への取込みに対する NA による阻害作用が認められた。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.2)

ラット褐色細胞腫由来 PC12 細胞株を皮下移植したヌードマウス (4 例/群) を用い、移植 10~17 日後に、 ^{131}I -MIBG 11、24 又は 57 MBq が単回静脈内投与⁶⁾され、腫瘍体積を指標として ^{131}I -MIBG の腫瘍増

²⁾ 1×10^6 個の細胞における 10 分間での $^{125/131}\text{I}$ -MIBG 又は ^3H -NA の取込み量 (pmol)。

³⁾ $4.8\ \text{mmol/L}$ 塩化カリウム、 $2.6\ \text{mmol/L}$ 塩化カルシウム、 $1.2\ \text{mmol/L}$ 硫酸マグネシウム、 $5.6\ \text{mmol/L}$ グルコース、 $25\ \text{mmol/L}$ HEPES 及び $1\ \text{mmol/L}$ アスコルビン酸を含む溶液。

⁴⁾ Na^+/K^+ -ATPase 阻害剤。

⁵⁾ uptake-1 を介した NA 等の取込み阻害剤。

⁶⁾ 遊離した ^{131}I の甲状腺への集積を阻害することを目的として、 ^{131}I -MIBG 投与開始後 7 日間は、 ^{131}I -MIBG 投与後にヨウ化カリウム $0.05\ \text{mg/g}$ (体重) が腹腔内投与された。

殖抑制作用が検討された。その結果、 ^{131}I -MIBG投与時の腫瘍体積を100%とした際に腫瘍体積が400%に達するまでの日数は、対照（MIBG）群並びに ^{131}I -MIBG 11、24及び57 MBq群でそれぞれ5、16、24及び37日であり、対照（MIBG）群と比較して、すべての ^{131}I -MIBG群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（11 MBq : $p < 0.04$ 、24 MBq : $p < 0.01$ 、57 MBq : $p < 0.001$ 、Student's t検定）（図1）。

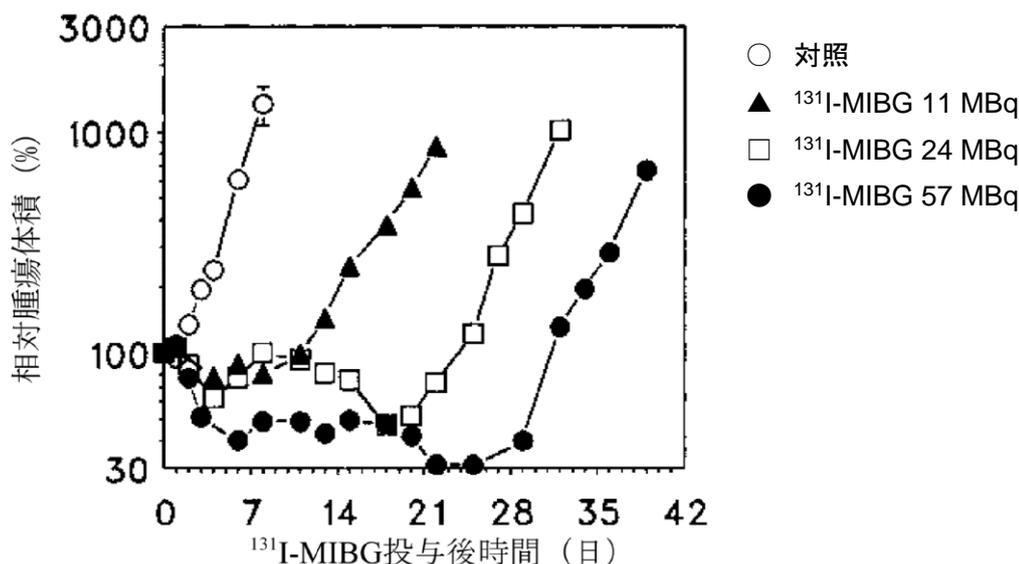


図1 PC12細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける ^{131}I -MIBGの腫瘍増殖抑制作用
n=4、平均値±標準誤差

ヒト神経芽腫由来SK-N-SH細胞株⁷⁾を皮下移植したヌードマウス（6例/群）を用い、移植5～7週間後に、 ^{131}I -MIBG 63 MBqが単回静脈内投与⁶⁾され、腫瘍体積を指標として、 ^{131}I -MIBGの腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、腫瘍体積の倍加時間は、対照（MIBG）群及び ^{131}I -MIBG群でそれぞれ6及び13日であり、対照（MIBG）群と比較して、 ^{131}I -MIBG群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.0001$ 、Student's t検定）。

PC12細胞株を静脈内移植したヌードマウスを用い、移植後17又は18日目に、 ^{131}I -MIBG 25.5又は59.1 MBqが静脈内投与され、生存期間が検討された。その結果、対照（生理食塩水）群と比較して、すべての ^{131}I -MIBG群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（表3）。

表3 PC12細胞株を静脈内投与したヌードマウスにおける ^{131}I -MIBGによる生存期間の延長

^{131}I -MIBG (MBq)	n	生存期間*1 (%)	p値**2
25.5	14	131	0.002
59.1	8	135	0.027

*1: 対照群の生存期間を100%とした際の ^{131}I -MIBG投与時の生存期間、*2: Mann-Whitney検定（対照群との比較）

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 交感神経に対する作用（CTD 4.2.1.2.1）

ウサギから摘出した心臓に、37°C、26 mL/分でタイロード液⁸⁾を灌流させ、MIBG又は陽性対照であるチラミン0.03～10 μmol を投与した際の交感神経に対する作用が検討され、その結果は以下のとおり

⁷⁾ ヌードマウスの脾臓にSK-N-SH細胞株を移植することにより得られた腫瘍細胞。

⁸⁾ 118 mmol/L 塩化ナトリウム、4.5 mmol/L 塩化カリウム、25 mmol/L 炭酸水素ナトリウム、1.4 mmol/L リン酸二水素ナトリウム、1.2 mmol/L 硫酸マグネシウム、1.4 mmol/L 塩化カルシウム及び11 mmol/L グルコースを含む溶液。

であった。

- MIBG 及びチラミンのいずれもウサギの摘出灌流心に対して心拍数増加作用（陽性変時作用）を示し、心拍数の最大増加量（平均値±標準誤差、n=7）は、それぞれ 59±24 及び 156±14 bpm であった。また、MIBG 及びチラミンによる当該陽性変時作用は、デシプラミン⁵⁾により阻害された。
- MIBG 及びチラミンは、灌流液中に分泌される NA 及びドパミン量を増加させたものの、チラミンと比較して MIBG による作用は弱く、いずれもデシプラミン⁵⁾により阻害された。
- 作用持続時間は、チラミンと比較して MIBG で長い傾向が示された。当該傾向より、MIBG が CA の代謝酵素である MAO の代謝を受けないことが影響した可能性が示唆された。

3.2.2 uptake-1 及び VMAT による MIBG の輸送 (CTD 4.2.1.2.1)

SK-N-SH 細胞株を用いて、¹²⁵I-MIBG、¹⁴C 標識したチラミン及び ³H-NA の細胞内への取込み速度パラメータが、ニソキセチン⁹⁾ の存在下又は非存在下における細胞内の放射能を指標として検討された。その結果、¹²⁵I-MIBG、¹⁴C 標識したチラミン及び ³H-NA の細胞内への取込み速度パラメータ¹⁰⁾ に統計学的に有意な差は認められなかった。

ウシの副腎髄質由来のクロム親和性顆粒の膜小胞体を用いて、レセルピン¹¹⁾ 存在下又は非存在下における CA 輸送に対する MIBG の阻害作用が、放射性標識した CA 混合物¹²⁾ の取込み量を指標として検討された。その結果、MIBG の Ki 値¹³⁾（平均値 [95%CI]、n=19）は 20 [17, 23] µmol/L であり、同一条件で実施されたチラミンの Ki 値¹³⁾（平均値 [95%CI] = 2.5 [1.8, 3.6] µmol/L）と比較して高かった。

以上より、MIBG とチラミンとの間で認められた VMAT を介した輸送における差異により、MIBG とチラミンの陽性変時作用の差異（3.2.1 参照）を生じた可能性が示唆された。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

マウス（20 例/群）を用いた単回静脈内投与毒性試験（5.1 参照）において、一般状態等に対する硫酸 MIBG 25、27、30、33、36 及び 40 mg/kg 投与の影響が検討された。その結果、硫酸 MIBG 27、30 及び 33 mg/kg 群において強直性・間代性痙攣等、36 及び 40 mg/kg 群において強直性痙攣等が認められた。

ラット（20 例/群）を用いた単回静脈内投与毒性試験（5.1 参照）において、一般状態等に対する硫酸 MIBG 16、19、23、28、33 及び 40 mg/kg 投与の影響が検討された。その結果、硫酸 MIBG 23、28 及び 33 mg/kg 群において腹臥、痙攣等、40 mg/kg 群において脱力、間代性痙攣等が認められた。

イヌ（①雄 2 及び②雌 2 例/群）を用いた単回静脈内投与毒性試験（5.1 参照）において、一般状態等に対する硫酸 MIBG①23.0、28.8 及び 36.0 mg/kg 並びに②15.4、19.2 及び 24.0 mg/kg 投与の影響が検討された。その結果、①28.8 及び 36.0 mg/kg 群並びに②19.2 及び 24.0 mg/kg 群において、脱力、昏睡、起立不能、四肢の間代性痙攣、嘔吐、横臥沈静、流涎、強直性・間代性痙攣、体温低下等が認められた。

⁹⁾ uptake-1 を介した NA の取込み阻害剤。

¹⁰⁾ ニソキセチン非存在下における取込み速度から、ニソキセチン存在下における取込み速度を減ずることにより算出した uptake-1 を介した細胞内への取込み速度パラメータ。

¹¹⁾ VMAT 阻害剤。

¹²⁾ 70%アドレナリン、30%NA 及び微量の ³H-NA が含まれる混合物。

¹³⁾ レセルピン非存在下における取込み速度から、レセルピン存在下における取込み速度を減ずることにより算出した VMAT を介した輸送に対する阻害定数。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する MIBG 10、30 及び 95 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、阻害率 (平均値 \pm 標準偏差、 $n=3$ 又は 4) はそれぞれ 0.6 ± 0.3 、 1.8 ± 2.2 及び $51.3\pm 2.0\%$ であり、 IC_{50} 値は $93.6 \mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 血圧、心拍数、心電図等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験])

イヌ (8 例) に MIBG 30、300、1,000 及び 3,000 $\mu\text{g/kg}$ が順次静脈内投与され、血圧、心拍数、心電図等に対する MIBG の影響が検討された。その結果、MIBG 30、300、1,000 及び 3,000 $\mu\text{g/kg}$ 群でそれぞれ 0、13、32 及び 45% の血圧上昇、並びに 8、39、50 及び 43% の心拍数の低下が認められた。

申請者は、上記の所見について、以下のように説明している。

- 心拍数の低下について、イヌを用いた MIBG の 4 週間反復投与毒性試験においても認められたものの、忍容可能と判断されたこと (5.2 参照)、提出された臨床試験においては発現が認められなかったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。
- 血圧上昇について、いずれも非重篤であったものの臨床試験において発現が認められたこと (P-1614-21 試験：高血圧 2 例、iCREK2014-10 試験：血圧上昇及び高血圧各 2 例) 等を考慮し、当該発現状況に関しては添付文書等を用いて医療現場に情報提供する予定である。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

イヌ (①雄 2 及び②雌 2 例/群) を用いた単回投与毒性試験 (5.1 参照) において、呼吸系に対する硫酸 MIBG ①23.0、28.8 及び 36.0 mg/kg 並びに②15.4、19.2 及び 24.0 mg/kg 投与の影響が検討された。その結果、①28.8 及び 36.0 mg/kg 群並びに②19.2 及び 24.0 mg/kg 群において呼吸不整が認められた。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、呼吸系に対する MIBG 0.22、0.66 及び 1.085 mg/kg 投与の影響が検討された。その結果、すべての MIBG 群で呼吸不整が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び MIBG の集積が認められる PPGL に対する有効性について、以下のよう

に説明している。

PPGL は、副腎髄質又は傍神経節のクロム親和性細胞から発生する神経内分泌腫瘍の一種であり、CA (NA、アドレナリン等) を過剰に産生するため、高血圧、動悸、頻脈等の多様な臨床症状を示す。交感神経終末等では、放出された NA をナトリウム依存的にシナプス間隙から除去する NA トランスポーターを介した NA の再摂取機構 (uptake-1) が存在する旨が報告されている (Handb Exp Pharmacol 2006; 175: 485-524)。また、NA トランスポーターは、心臓、血管等の交感神経支配を受ける組織内の NA 作動性の神経終末、副腎髄質、交感神経節等に加えて、PPGL 等の神経堤由来腫瘍においても発現している旨が報告されている (Handb Exp Pharmacol 2006; 175: 485-524、J Nucl Med 2017; 58: 39S-53S)。

本薬は、NA に類似した構造を有する MIBG のヨウ素原子を ^{131}I に置換した放射性化合物であり、主に uptake-1 により細胞内に取り込まれ NA 貯蔵顆粒に集積し、 ^{131}I から放出される β 線により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

ヒト PPGL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、褐色細胞腫患者由来初代細胞において ^{131}I -MIBG 等が取り込まれたこと (3.1.1 参照)、NA トランスポーターを発現するラット褐色細胞腫由来 PC12 細胞株等を皮下移植したヌードマウスにおいて ^{131}I -MIBG による腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.2 参照) 及び本薬の作用機序を考慮すると、MIBG の集積が認められる PPGL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験に関する資料として評価資料は提出されておらず、参考資料として、 ^{131}I -MIBG を静脈内投与した際の PK、 ^{123}I -MIBG の血漿タンパク結合等に関する公表論文等が提出された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄ラットに ^{131}I -MIBG 40 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ (1.5 MBq/kg) (MIBG として 6.9×10^{-6} 未満、0.01、1.9 又は 3.7 mg/kg) を単回静脈内投与し、血液中放射能濃度等が検討された。MIBG として 6.9×10^{-6} 未満及び 0.01 mg/kg を投与した際の放射能の PK パラメータは表 4 のとおりであった。また、検討された用量間で血液中放射能濃度推移に明確な差異は認められなかった (Cancer Biother Radiopharm 2010; 25: 299-308)。

表 4 放射能の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C_{\max} (nCi/g)	AUC (nCi·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	MRT (h)
6.9×10^{-6} 未満	4	21	286	0.10	3.1	22.2
0.01	4	23	323	0.10	2.4	19.3

平均値

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに MIBG 0.22、0.66 又は 1.085 mg/kg を QD で 4 週間反復静脈内投与し、血液中 MIBG 濃度が検討された (表 5)。その結果、MIBG の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、MIBG の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ は概ね用量に比例して増加した。

表5 MIBGのPKパラメータ（雌雄イヌ、4週間反復静脈内投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
1	0.22	7	18.2	13.0	32.9	34.0
	0.66	7	47.2	47.2	116	110
	1.085	7	96.6	81.9	204	185
15	0.22	7	17.3	17.1	63.8	73.9
	0.66	7	82.7	84.6	294	272
	1.085	7	70.2	54.8	337	290
28	0.22	7	16.0	15.0	67.4	68.5
	0.66	7	57.6	56.3	230	237
	1.085	7	87.2	87.9	364	361

平均値

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性ラット¹⁴⁾に¹³¹I-MIBG（診断用）0.37 MBqを単回静脈内投与し、組織中放射能濃度が検討された。その結果、大部分の組織において、組織中放射能濃度は投与4時間後までに最高値を示した後、経時的に減少した。投与4時間後までの放射能濃度が特に高かった組織は、甲状腺、副腎、心臓、小腸、肺及び脾臓であった（投与放射能に対する組織1gあたりの放射能の割合は、それぞれ137、5.08、3.88、3.43、3.38及び1.73%ID/g）。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス及びヒトの血漿と¹²³I-MIBG（0.060 μmol/L）を37°Cで30分間インキュベートし、限外濾過法により、¹²³I-MIBGの血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス及びヒトにおける¹²³I-MIBGの血漿タンパク非結合形分率は、それぞれ29.2及び12.4%であった（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41: 322-32）。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬と構造が類似しているグアナチジン系を雌性ラットに反復投与した結果、胎児に対する催奇形性が認められたこと（J Reprod Fert 1979; 56:715-24）を考慮すると、本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vivo*

雌雄マウス¹⁵⁾に¹³¹I-MIBG 1～9 MBqを単回静脈内投与し、尿中代謝物が検討された。その結果、投与24時間後の尿中には、主に未変化体、3-ヨード馬尿酸（¹³¹I）及び遊離¹³¹Iが検出された（尿中総放射能に対する割合は、それぞれ60、21及び16%）（Int J Cancer 2000; 87: 412-22）。

¹⁴⁾ ヨウ化カリウム5 mgをQDで3日間反復経口投与することにより甲状腺ブロックを行ったラットが用いられた。

¹⁵⁾ ヨウ化カリウム1 mg/20 gを腹腔内投与することにより甲状腺ブロックを行った正常マウス、免疫不全マウス及びヒト神経芽腫由来SK-N-SH細胞株を移植したマウスが用いられた。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

雄性ラット¹⁴⁾に¹³¹I-MIBG（診断用）0.37 MBqを単回静脈内投与した際の投与24時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ72.8及び6.29%であった。申請者は、以上の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に腎排泄されると考える旨を説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、ヒトに¹³¹I-MIBG 9.8 MBqを投与した際の乳汁中に放射能が検出されたこと（Eur J Nucl Med 1995; 22: 1079-80）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、¹³¹I-MIBG（診断用）18.5 MBqを単回静脈内投与した際の放射能の C_{max} （7.11%ID/L）¹⁶⁾、本薬を申請用量で単回静脈内投与した際のMIBGとしての最大用量（26 μ mol）、¹²³I-MIBGの血漿タンパク非結合形分率（4.2.2参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A並びにMAOの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームとMIBG（0.01～5 μ mol/L）をCYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の各基質¹⁷⁾存在下でインキュベートし、各CYP分子種に対するMIBGの阻害作用が検討された。その結果、MIBGはCYP2D6の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は3.57 μ mol/Lであった。一方、検討された他のCYP分子種の基質の代謝に対して、MIBGは明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームとMIBG（1～5 μ mol/L）をプレインキュベートした後に、CYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の各基質¹⁷⁾存在下でインキュベートし、各CYP分子種の基質の代謝に対するMIBGの時間依存的阻害作用が検討された。その結果、MIBGは検討された各CYP分子種の基質の代謝に対して、明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- MAOとMIBG（1～100 μ mol/L）をMAOの基質（¹⁴C標識したチラミン）存在下でインキュベートし、MAOに対するMIBGの阻害作用が検討された。その結果、MIBGはMAOの基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は8 μ mol/Lであった（Can J Physiol Pharmacol 1985; 63: 166-8）。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるCYP1A2、2B6、2C9、2C19及び3Aの誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

¹⁶⁾ 国内第I相試験において、¹³¹I-MIBG（診断用）18.5 MBqを単回静脈内投与した際の放射能の C_{max} の最大値。

¹⁷⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3Aの基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

- ヒト肝細胞を MIBG (0.5~5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でインキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A) の酵素活性が検討された。その結果、検討された各 CYP 分子種の酵素活性に対して、MIBG は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果等から、本薬による P-gp を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株、及び LLC-PK1 細胞株にヒト P-gp を発現させた LLC-GA5-COL150 細胞株を用いて、P-gp を介した ^{125}I -MIBG (100 nmol/L) の輸送が検討された。その結果、LLC-PK1 細胞株と P-gp 発現 LLC-GA5-COL150 細胞株における ^{125}I -MIBG の細胞輸送能¹⁸⁾ に明確な差異は認められなかった (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 448-52)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、硫酸 MIBG の単回投与毒性試験成績が提出された。また、本薬の毒性について、MIBG 及び硫酸 MIBG に関する公表論文、本薬が β 線を放出する放射性医薬品であること等に基づき考察が行われた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた硫酸 MIBG の単回投与毒性試験が実施された (表 6)。

¹⁸⁾ 頂端膜側から基底膜側、及び基底膜側から頂端膜側への ^{125}I -MIBG の経時的な輸送量が測定された。

表 6 硫酸 MIBG の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (ICR)	静脈内	0 ^{a)} 、25、27、30、33、36、40	≥25：立毛、腹臥位 ≥27：強直性・間代性痙攣、死亡 ≥36：強直性痙攣	27	4.2.3.1.1
雌雄マウス (ICR)	経口	0 ^{b)} 、210、284、384、519、700、945	≥284：立毛、脱力、腹臥位、歩行失調、体温低下、死亡 ≥700：自発運動の消失、間代性痙攣	284	4.2.3.1.1
雌雄マウス (ICR)	腹腔内	0 ^{a)} 、30、41、55、74、100、135	≥55：腹部をしぼる状態、体温低下、昏睡、死亡 ≥100：腹臥位	55	4.2.3.1.1
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	0 ^{a)} 、16、19、23、28、33、40	≥23：腹臥位、痙攣、死亡 40：脱力、間代性痙攣	23	4.2.3.1.1
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 ^{b)} 、284、384、519、700、945、1,276	≥519：腹臥位、歩行失調、脱力、体温低下、死亡 ≥945：横臥位、痙攣	519	4.2.3.1.1
雌雄ラット (Wistar)	腹腔内	0 ^{a)} 、28、39、55、77、107、150	≥55：腹臥位、歩行失調、死亡 77：間代性痙攣 ≥107：痙攣、振戦	55	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	雄：23.0、28.8、36.0 雌：15.4、19.2、24.0	≥19.2、28.8（雌雄の順）：脱力、昏睡、起立不能、四肢の間代性痙攣、呼吸抑制、嘔吐、横臥沈静、流涎、強直性・間代性痙攣、呼吸不整、体温低下、心拍数微弱、死亡	雄：28.8 雌：19.2	4.2.3.1.2

a) 生理食塩水、b) 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液

5.2 反復投与毒性試験

イヌを用いた MIBG の 4 週間反復投与毒性試験が実施され、いずれの所見も忍容可能な変化であった (表 7)。本試験の最高用量 (1.085 mg/kg/日) の体表面積換算に基づくヒト等価用量は、MIBG として 0.6 mg/kg/日であり、本薬を最大臨床用量で投与する際の MIBG 投与量 (0.12 mg/kg/日) の 5 倍であった。

表 7 MIBG の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (QD) + 4 週間休薬	0 ^{a)} 、0.22、0.66、1.085 等	≥0.22：一過性の呼吸不整・心拍数異常、唾液腺重量増加 (雌)、投与部位における慢性炎症 ^{b)} 1.085：心拍数減少 (雄)	1.085	4.2.3.2.1 参考

a) 生理食塩水、b) 対照群及び MIBG 投与群で認められた

5.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は実施されていない。申請者は、本薬が放射性医薬品であることを踏まえると遺伝毒性を示す可能性はある旨を説明している。

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬が放射性医薬品であることを踏まえると、がん原性を示す可能性がある旨を説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、放射線感受性の高い生殖器系細胞や発達中の胚に作用する可能性があり、受胎能や胚発生に対するリスクを有することは明らかであることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。申請者は、上記に加え、¹³¹I-MIBG を投与した際の子宮の吸収線量 (592 mGy) が国際放射線防護委員会で中絶の考慮が勧告される胎児の吸収線量 (100 mGy) を上回ることを踏まえると、受胎能並びに初期胚及び胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性については本薬の投与を禁忌とし、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性については本薬投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する旨を注意喚起する予定であることを説明している。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。反復投与毒性試験における投与部位に対する評価の結果、MIBG に起因したと考えられる局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 免疫毒性試験

ラット T 細胞依存性抗体産生試験が実施され、本薬の最大臨床投与量の 6.2 倍相当の MIBG を投与した場合においても、免疫機能への影響は認められなかった (表 8)。

表 8 MIBG の免疫毒性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
T 細胞依存性抗体産生試験	雌雄ラット (Sprague-Dawley)	MIBG の 0、0.65、1.95 及び 4.5 mg/kg/日を 12 日間反復静脈内投与。剖検 4 日前に SRBC を静脈内投与し、免疫を実施。剖検日に採取した脾細胞中の抗 SRBC 抗体産生細胞数を測定し、T 細胞依存性の抗体産生能を評価。	影響なし	4.2.3.7.2.1 4.2.3.7.2.2 参考

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 本薬の反復投与毒性について

機構は、本薬を用いた反復投与毒性試験が実施されていなかったことから、本薬の反復投与毒性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

反復投与時の非放射性毒性について、イヌを用いた MIBG の 4 週間反復投与毒性試験において、本薬の最大臨床投与量の 5 倍に相当する MIBG を投与した場合においても毒性学的に有害な影響は認められなかったこと (5.2 参照) から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

また、反復投与時の放射性毒性について、動物を用いた検討は行われていないものの、臨床使用時に本薬を複数回投与する場合には、本薬に含まれる放射性同位体である ¹³¹I の半減期 (約 8 日) より一定程度長い投与間隔で投与されることが想定されること (7.R.4 参照) 等を考慮すると、本薬の放射性毒性として想定される骨髄抑制等に関しては適切な観察等が行われることにより管理可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 定量法

ヒト血液及び尿中における放射能濃度の定量はウェルカウンターにより行われた。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK 等は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : <19■■年■月～■月>)

褐色細胞腫患者 12 例 (疑診例 8 例を含む、PK 解析対象は 12 例) を対象に、¹³¹I-MIBG (診断用) の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹³¹I-MIBG 18.5 MBq を単回静脈内投与¹⁹⁾ することとされ、血液中放射能濃度等が検討された。

放射能の PK パラメータは表 9 のとおりであった。また、投与 72 時間後までの放射能の尿中排泄率の平均値 (範囲) は、72.0 (41.1, 100) % であった。なお、褐色細胞腫患者とその疑診患者との間で明確な差異は認められなかった。

表 9 放射能の PK パラメータ

n	C _{max} (%ID/L)	AUC _{inf} (%ID·h/L)	t _{1/2} [*] (h)	V _{ss} (L)	CL (L/h)	MRT (h)
12	2.85	30	58	261	3.4	78

平均値、* : 消失相における t_{1/2}

6.2.2 本薬の血球移行性に関する検討

褐色細胞腫患者 3 例に ¹²³I-MIBG 0.19~0.20 GBq を単回静脈内投与した際の血球移行性が検討された。¹²³I-MIBG 投与 2 分、2 時間及び 24 時間後の血液中放射能に対する血漿画分の放射能の割合は、それぞれ 46.6、28.0 及び 20.5% であった²⁰⁾ (J Nucl Med 1986; 27: 1138-42)。

6.2.3 吸収線量に関する検討

¹³¹I-MIBG 1 MBq を投与した際の各組織における吸収線量 (ICRP Publication 53, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals) に基づき、本薬 7.4 GBq を単回静脈内投与した際の各組織における吸収線量が算出された。その結果、耐容線量 (TD_{5/5}) に対する相対的な吸収線量が高かった主な組織は肝臓、赤色骨髄、卵巣及び精巣 (吸収線量はそれぞれ 6.1、0.50、0.49 及び 0.44 Gy) であったものの、いずれも各組織における最小耐容線量 (TD_{5/5}) (それぞれ 30、2.5、2~3 及び 1 Gy)²¹⁾ は下回った。

6.2.4 尿中代謝物に関する検討

神経芽腫患者 3 例に ¹³¹I-MIBG (投与量不明) を単回静脈内投与した際の尿中代謝物が検討された。投与 41 時間後までの尿中には、主に未変化体が検出され (尿中総放射能に対する割合は 87%)、主な代謝

¹⁹⁾ ルゴール液又はヨウ化カリウムを用いた甲状腺ブロックを行った後に投与された。

²⁰⁾ ¹²³I-MIBG 投与 2 分及び 2 時間後についてはそれぞれ 2 及び 3 例における結果の平均値。¹²³I-MIBG 投与 24 時間後については 1 例における結果。

²¹⁾ 放射線外照射の成績に基づく基準であり、5 年間で 5% に副作用が生じる線量として定義されている (放射線治療計画ガイドライン (2016 年版))。

物として3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) 及び遊離 ^{131}I が検出された (尿中総放射能に対する割合は、3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) 及び遊離 ^{131}I の合計で 10%) (Int J Cancer 2000; 87: 412-22)。

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響に関する検討

外国人の褐色細胞腫患者9例に ^{131}I -MIBG 15.5~19.6 MBqを単回静脈内投与した際の放射能の尿中排泄率が検討された。①腎機能が正常であった患者 (6例) 及び②腎機能の低下が認められた患者 (3例)²²⁾の投与3日後までの放射能の尿中排泄率は、それぞれ①70~80%及び②25~60%であった (J Nucl Med 1986; 27: 37-44)。以上より、申請者は、腎機能の低下が本薬のPKに影響を及ぼす可能性はあると考える旨を説明している。

6.2.6 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 本薬の消失には主に腎排泄が寄与すること (6.2.1.1 等参照)。
- 国内第Ⅱ相試験 (P-1614-21 試験) の結果、肝機能が正常な患者 (13 例) 及び軽度の肝機能障害²³⁾を有する患者 (3 例) における①Grade 3 以上の有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象及び④投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①30.8 及び 66.7%、②7.7 及び 0%、③7.7 及び 0%、並びに④0 及び 0%であり、当該患者の間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第Ⅱ相試験 (P-1614-21 試験)、先進医療 B の臨床研究 (iCREK2014-10 試験) 及び公表論文²⁴⁾ から得られたデータに基づき、褐色細胞腫・パラガングリオーマ患者における本薬の累積投与放射能と有効性及び安全性との関連が検討された。

検討された累積投与放射能の範囲 (5.55~40 GBq) において、有効性については、累積投与放射能の増加に伴い、腫瘍縮小効果及び尿中 CA 類²⁵⁾の奏効率がいずれも高くなる傾向が認められた。また、安全性については、累積投与放射能の増加に伴い、骨髄抑制及び放射線宿酔症候群に関連する有害事象の発現率がいずれも高くなる傾向が認められた。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

²²⁾ 尿素窒素及び血清クレアチニン値に基づき判別され、3 例の患者の尿素窒素及び血清クレアチニン値は、それぞれ 23.7 ~27 mg/dL 及び 1.1~1.5 mg/dL の範囲であった。

²³⁾ CTCAE (ver.4.0) の「AST 増加」及び「ALT 増加」の Grade 分類に基づき、いずれか高い方が Grade 1 の場合には軽度、Grade 2 の場合には中等度、Grade 3 以上の場合には重度と定義された。なお、P-1614-21 試験において、中等度以上の肝機能障害を有する患者は登録されなかった。

²⁴⁾ 褐色細胞腫・パラガングリオーマ患者を対象に、 ^{131}I -MIBG の有効性及び安全性が検討された公表論文 (J Nucl Med 2021; 62: 685-94、Am J Clin Oncol 2010; 33: 79-82、Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; 54: 100-13、Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 47-60、及び Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 725-33)。

²⁵⁾ 尿中 CA (アドレナリン及び NA) 並びにその代謝産物 (メタネフリン及びノルメタネフリン)。

6.R.1 日本人患者に申請用量で投与した際の本薬のPKについて

申請者は、日本人患者に本薬 7.4 GBq を投与した際の PK について、以下のように説明している。

採血時に患者から放出される放射線により医療従事者が被曝する可能性を考慮し、臨床試験において、本薬 7.4 GBq を投与した際の PK は検討されていない。しかしながら、下記の点等より、日本人患者に本薬 7.4 GBq を投与した際の放射能の PK（投与放射能あたりの C_{max} (%ID/L)、尿中排泄率等）は、日本人患者に本薬 18.5 MBq を投与した際の放射能の PK（6.2.1.1 参照）に類似すると考える。

- 外国人の甲状腺髄様癌患者に本薬 37 MBq、並びに 3.7 及び 5.5 GBq を静脈内投与した際の投与放射能あたりの血液中放射能濃度 (%ID/L) の推移に明確な差異は認められなかったこと（J Nucl Med 1987; 28: 1820-5）等から、本薬 18.5 MBq から 7.4 GBq の範囲において、本薬の PK には線形性が維持されたと考えること。
- 日本人の褐色細胞腫患者に本薬 18.5 MBq を静脈内投与した際（6.2.1.1 参照）と、外国人の PPGL 患者等に本薬 185 MBq を単回静脈内投与した際²⁶⁾ の投与放射能あたりの放射能の AUC (%ID・h/L) 等の PK パラメータに明確な差異は認められなかったことから、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者において本薬の PK データが得られている用量（18.5 MBq）から 7.4 GBq までの PK の線形性が示されていないこと等を考慮すると、日本人患者に本薬を申請用量で投与した際の PK と本薬 18.5 MBq を投与した際の PK の類似性について判断することは困難であると考えられる。したがって、申請用量で投与した際の本薬の PK に関する情報については、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び中等度、並びに②重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 国内第Ⅱ相試験（P-1614-21試験）の結果、腎機能が正常な患者（11例）及び中等度の腎機能障害²⁷⁾を有する患者（5例）における（i）Grade 3以上の有害事象、（ii）死亡に至った有害事象、（iii）重篤な有害事象及び（iv）投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ（i）36.4及び40.0%、（ii）9.1及び0%、（iii）9.1及び0%、並びに（iv）0及び0%であり、当該患者の間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと等から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要と考える。
- ② 腎機能の低下は本薬の PK に影響を及ぼす可能性がある（6.2.5 参照）一方で、重度の腎機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は得られていないこと、当該患者に対する ¹³¹I-MIBG 投与を禁忌としている診療ガイドライン（EANM ガイドライン）等もあること等を考慮すると、本邦においても当該患者に対する本薬の投与は禁忌とする必要があると考える。

²⁶⁾ 米国で承認されている ¹³¹I-MIBG（Progenics 社製剤）の海外臨床試験において得られた C_{max} 、 AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 、 V_{ss} 、 CL 及び MRT は、それぞれ 1.3%ID/L、21.6%ID・h/L、40.8 h、231 L、5.0 L/h 及び 50.9 h であった。

²⁷⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、及び 15 以上 30 未満は重度の腎機能障害と分類された。なお、軽度及び重度の腎機能障害を有する患者は 21 試験に登録されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は主に腎排泄により消失する薬剤であり（6.2.1.1 等参照）、腎機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は腎機能障害の程度にかかわらず限られていること等を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与する際には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、現時点で腎機能障害による曝露量の増加に伴う安全性上の重大な懸念は認められていないこと、治癒切除不能な PPGL 患者に対する治療選択肢は極めて限られていること等を考慮すると、上記の注意喚起が適切になされることを前提として、当該患者に対する本薬の投与を禁忌とする必要性は現時点では低いと判断した。

加えて、腎機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 10 に示す先進医療 B の臨床研究 1 試験及び国内第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	P-1614-21	II	MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者	17	本薬 7.4 GBq*1 を単回静脈内投与	有効性 安全性
参考	国内	iCREK2014-10	—*2	MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者	20	¹³¹ I-MIBG (POLATOM 社製剤) 1 回 7.4 GBq*1 を 24 週間間隔で静脈内投与	安全性 忍容性
		—	I	褐色細胞腫患者（疑診例を含む）	12	¹³¹ I-MIBG (診断用) 18.5 MBq を単回静脈内投与	PK

*1：投与可能な 1 回投与量の上限が 7.4 GBq を下回る施設では、1 回 5.55 GBq を最低量として当該 1 回投与量の上限を超えない最大量を投与することとされた、*2：先進医療 B の臨床研究として実施された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1：P-1614-21 試験＜2018 年 1 月～20 年 月＞）

MIBG 集積陽性²⁸⁾ の治癒切除不能な PPGL²⁹⁾ 患者（目標症例数：13 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

²⁸⁾ ¹²³I-MIBG シンチグラフィにおいて、スクリーニング時の CT 又は MRI により確認された標的病変のうち 1 つ以上に、バックグラウンドより高い ¹²³I-MIBG の集積が確認された患者が対象とされた。

²⁹⁾ 治癒切除不能かつ根治的放射線外照射療法の適応とならない、局所進行の PPGL 患者、遠隔転移を有する PPGL 患者及び再発 PPGL 患者が対象とされた。

用法・用量は、本薬 7.4 GBq を 1 時間かけて単回静脈内投与することとされ³⁰⁾、投与可能な 1 回投与量の上限³¹⁾ が 7.4 GBq を下回る施設では、5.55 GBq を最低量として当該 1 回投与量の上限を超えない最大量を投与することとされた³²⁾。

本試験に登録された 17 例³³⁾ が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。FAS のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 16 例³⁴⁾ が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、尿中 CA 類²⁵⁾ の奏効率³⁵⁾ とされ、閾値奏効率は 5%³⁶⁾ と設定された。なお、尿中 CA 類に係る有効性評価は本薬投与後 12 及び 24 週時点で実施することとされ、両時点における効果判定のうち、より高い有効性を示す効果判定を各患者における最良総合効果とすることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた尿中 CA 類の奏効率 (20 年 月 日データカットオフ) の結果は表 11 のとおりであり、90%CI の下限値は事前に規定した閾値奏効率 (5%) を上回った。

表 11 尿中 CA 類の最良総合効果及び奏効率 (FAS、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	17 例
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	8 (47.1)
PD	4 (23.5)
NE	1 (5.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	4 (23.5 [8.5, 46.1])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 24 週以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

褐色細胞腫患者等を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された (6.2 参照)。治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : <19 年 月 月>)

³⁰⁾ 本薬から遊離した ¹³¹I の甲状腺への集積を阻害することを目的として、本薬投与の 1~3 日前 (少なくとも 24 時間前) から投与 7 日後まで、ヨウ化カリウムを 300 mg/日で経口投与することとされた。また、本薬投与前に制吐剤 (5-HT₃ 受容体拮抗剤) を投与することとされた。

³¹⁾ 放射線治療病室ごとに、構造設備等に基づき医療法施行規則第三十条の十二 (放射線治療病室) 及び同規則第三十条の十八 (放射線診療従事者等の被ばく防止) に従って定められる。

³²⁾ 本試験の実施施設のうち、3 施設では 7.4 GBq、1 施設では 5.55 GBq が選択された。

³³⁾ 目標症例数である 13 例が登録された時点で同意取得済みであった患者 (4 例) も登録された。

³⁴⁾ 本薬の用量として、7.4 GBq が選択された患者が 14 例、5.55 GBq が選択された患者が 2 例であった。

³⁵⁾ P-1614-21 試験ではスクリーニング時に尿中 CA 類のいずれかが基準値上限の 3 倍以上であった患者が対象とされ、基準値上限の 3 倍以上であったすべての尿中 CA 類について、海外の臨床研究において一般的な評価基準として使用されている WHO 基準 (Cancer 1981; 47: 207-14) に準じて効果判定することとされた。最良総合効果が CR (効果判定の対象とされたすべての尿中 CA 類の値が基準値内まで減少) 又は PR (効果判定の対象とされたすべての尿中 CA 類の値がベースライン時と比較して 50% を超えて減少) の場合に奏効と判定することとされた。

³⁶⁾ 治癒切除不能な PPGL 患者に対して、無治療下における尿中 CA 類の推移に関する公表論文等は得られていないこと等を踏まえ、臨床的意義を考慮して 5% と設定した。

7.2.2 国内臨床試験

7.2.2.1 先進医療 B の臨床研究 (CTD 5.3.5.2.2 : iCREK2014-10 試験<2016 年 2 月~2017 年 月>)

MIBG 集積陽性²⁸⁾の治癒切除不能な PPGL²⁹⁾患者(目標症例数:20 例)を対象に、¹³¹I-MIBG (POLATOM 社製剤)の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、¹³¹I-MIBG 1 回 7.4 GBq を 24 週間間隔で 1 時間かけて静脈内投与することとされ³⁷⁾、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。投与可能な 1 回投与量の上限³¹⁾が 7.4 GBq を下回る施設では、5.55 GBq を最低量として当該 1 回投与量の上限を超えない最大量を投与することとされた³²⁾。

本試験に登録された 20 例全例に ¹³¹I-MIBG が投与³⁸⁾され、忍容性及び安全性の解析対象とされた。

DLT 評価期間とされた ¹³¹I-MIBG 投与開始後の 12 週間において、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 24 週以内の死亡は 1/20 例 (5.0%) に認められ、死因は疾患進行であり、¹³¹I-MIBG との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示され、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.1.1 診療ガイドライン等における ¹³¹I-MIBG の臨床的位置付け及び有効性に係る記載について

治癒切除不能な PPGL に係る、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における ¹³¹I-MIBG の臨床的位置付け並びに公表論文における ¹³¹I-MIBG の有効性に関する記載内容は以下のとおりであった。

(i) 国内外の診療ガイドライン

- NCCN ガイドライン (v.2.2020) :
MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者の治療選択肢の一つとして、¹³¹I-MIBG が推奨される。
- 米国 NCI-PDQ (2020 年 10 月 16 日版) :
治癒切除不能な PPGL 患者及び再発 PPGL 患者の治療選択肢の一つとして、¹³¹I-MIBG が推奨される。
- ESMO-EURACAN ガイドライン (Ann Oncol 2020; 31: 1476-90) :
増悪傾向を有する又は腫瘍量が多い治癒切除不能な MIBG 集積陽性の PPGL 患者に対して、¹³¹I-MIBG は第一選択の治療法として推奨される。
- EANM ガイドライン (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1039-47) :
MIBG 集積陽性の治癒切除不能な悪性 PPGL 患者の治療選択肢の一つとして、¹³¹I-MIBG が推奨される。
- 国内診療ガイドライン (2018 年版) :

³⁷⁾ ¹³¹I-MIBG から遊離した ¹³¹I の甲状腺への集積を阻害することを目的として、¹³¹I-MIBG 投与の 1~3 日前 (少なくとも 24 時間前) から投与 7 日後まで、ヨウ化カリウムを 300 mg/日で経口投与することとされた。また、¹³¹I-MIBG 投与前に制吐剤 (5-HT₃ 受容体拮抗剤) を投与することが推奨された。

³⁸⁾ 投与回数は、12 例が 1 回、5 例が 2 回、3 例が 3 回であった。また、本薬の用量として、7.4 GBq が選択された患者が 19 例、5.55 GBq が選択された患者が 1 例 (投与回数は 1 回) であった。

MIBG 集積陽性の治癒切除不能な悪性 PPGL 患者に対して、¹³¹I-MIBG が第一選択の治療法として推奨されるものの、本邦では未承認であり、臨床試験が実施中である。

(ii) 公表論文

国内外における、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対する ¹³¹I-MIBG の有効性の検討結果が示されている公表論文は表 12 及び 13 のとおりであった。

表 12 本邦における ¹³¹I-MIBG の有効性の検討結果が示されている公表論文

公表論文	例数	1 回投与量 (GBq)	投与 回数 (回)	累積 投与量 (GBq)	投与 間隔 (カ月)	有効性の結果の概要	
						血中又は尿中 CA 類	腫瘍径
① Endocr J 2014; 61: 1171-80	48	3.7~14.8	1~4 (中央値 2)	—	—	有意な低下なし	最大径が 50%以上縮小: 1 例
② Ann Nuc Med 2013; 27: 839-46	26	70~215 MBq/kg (中央値 7.4 GBq)	1~6 (中央値 2)	—	—	奏効率*1: 34.6% (PR 9/26 例)	奏効率*2: 52.4% (PR 11/21 例)
③ J Nucl Med 2021; 62: 685-94	10	5.55	2~3 (中央値 3)	11.1~16.65	3~6	奏効率*1: 37.5% (PR 3/8 例)	奏効率*2: 30.0% (PR 3/10 例)

—: 記載なし、*1: WHO 基準に基づく評価 (ベースライン時と比較して 50%を超えて減少した場合を奏効と判定)、*2: RECIST に基づく評価。

表 13 海外における ¹³¹I-MIBG の有効性の検討結果が示されている公表論文³⁹⁾

公表論文	例数	1回 投与量 (GBq)	投与 回数 (回)	累積 投与量 (GBq)	投与 間隔 (カ月)	有効性の結果の概要	
						血中又は尿中 CA類	腫瘍径
① J Nucl Med 1984; 25: 197-206.	5	3.6~7.3	2~4	10.0~17.9	3~10	奏効率 ^{*1} : 40.0% (2/5 例)	腫瘍体積の減少: 2/5 例 ^{*2}
② Am J Clin Oncol 2010; 33: 79-82	10	3.7: 1 例 5.6: 9 例	1~4 (中央値 2)	3.7~22.4	4~12	奏効率 ^{*3} : 50.0% (5/10 例)	奏効率 ^{*4} : 30.0% (PR 3/10 例)
③ J Endocrinol Invest 1997; 20: 648-58	116	3.7~11.1 (平均 5.8)	1~11 (平均 3.3)	3.6~85.9	3~14	奏効率 ^{*1} : 44.8% (43/96 例)	奏効率 ^{*5} : 30.2% (CR 5/116 例、PR 30/116 例)
④ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 904-12	4	5.5 又は 7.4	2~6	10.8~39.2	2.5~3	—	奏効率 ^{*4} : 33.3% (PR 1/3 例)
⑤ Ann N Y Acad Sci 2006; 1073: 505-11	21	—	1~6 (中央値 2)	7.4~33.9	3~4	奏効率 ^{*6} : 約 30%	奏効率 ^{*6} : 約 30%
⑥ Q J Nucl Med 2000; 44: 77-87	13	成人 3.7~7.4 小児 2.7~5.5	1~10 (中央値 7)	5.55~55.5	4 週間 以上	奏効率 ^{*7} : 50.0% (5/10 例)	奏効率 ^{*7} : 38.5% (CR 1/13 例、PR 4/13 例)
⑦ Q J Nucl Med 1999; 43: 344-55	137	3.7~9.1	最大 6	30 超	3~12	—	奏効率 ^{*5} : 24.1% (CR 8/137 例、PR 25/137 例)
⑧ Clin Endocrinol 2001; 55: 47-60	15	3.7~11.1	1~7 (中央値 3)	7.4~47.4	6	奏効率 ^{*1} : 53.3% (8/15 例)	奏効率 ^{*5} : 40.0% (PR 6/15 例)
⑨ Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; 54: 100-13	①12 ②16 *8	①4.6~5.5 ②7.4~12.95	①1~12 (中央値 7) ②1~6 (中央値 2)	①5.5~66.6 ②9.2~57.2	①3~4 ②6~8	奏効率 ^{*3} : ①55.6% (5/9 例) ②71.4% (5/7 例)	奏効率 ^{*5} : ①33.3% (CR 1/12、PR 3/12 例) ②31.3% (CR 2/16 例、PR 3/16 例)
⑩ Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 725-33	19	6.7~25.9 (中央値 7.4)	1~10 (中央値 3)	6.8~81.4	—	奏効率 ^{*3} : 66.7% (8/12 例)	奏効率 ^{*9} : 47.1% (PR 8/17 例)
⑪ Clin Oncol 2003; 15: 193-8	6	8.1~13.2 (平均 11.1)	1 回: 1 例 3 回: 5 例	342~ 987 mCi	3	奏効率 ^{*3} : 50.0% (3/6 例)	奏効率 ^{*5} : 83.3% (PR 5/6 例)
⑫ Surgery 2003; 134: 956-62	33	平均 14.5	1~6 (中央値 1)	2.6~45.3	—	奏効率 ^{*3} : 60%	奏効率 ^{*9} : 38%
⑬ J Clin Oncol 2009; 27: 4162-8	49	18.2~42.9	1~3	18.2~118.1	—	奏効率 ^{*1} : 34% (11/32 例)	奏効率 ^{*4} : 27% (CR 4/45 例、PR 8/45 例)
⑭ Cancer 2003; 98: 239-48	12	14.3~32.0 (中央値 29.6)	1~3	14.3~63.5	3~7	奏効率 ^{*1} : 36.4% (4/11 例)	奏効率 ^{*10} : 30.0% (4/12 例)
⑮ Ann N Y Acad Sci 2006; 1073: 465-90	30	20.6~43.8 (中央値 30.8)	1	20.6~43.8	—	奏効率 ^{*11} : 63.3% (CR 4/30 例、PR 15/30 例)	

—: 記載なし、*1: ベースライン時と比較して 50%以上減少した場合を奏効と判定、*2: ベースラインと比較して 28%及び 30%の減少、*3: WHO 基準に基づく評価 (ベースライン時と比較して 50%を超えて減少した場合を奏効と判定)、*4: RECIST に基づく評価、*5: WHO の基準に基づく評価 (すべての病変の消失、又はすべての測定可能病変若しくは溶骨性病変の再石灰化が 50%以上縮小し、かつ新病変の出現が無い場合を奏効と判定)、*6: 評価基準等の詳細不明、*7: International Union Against Cancer の基準に基づく評価 (CA 類: 1 カ月以上にわたりベースライン時と比較して 50%以上減少した場合を奏効と判定、腫瘍径: 1 カ月以上にわたりすべての病変の消失、又はすべての病変の 2 つの直交する最大径の和が 50%以上減少した場合を奏効と判定)、*8: ①2000 年以前の治療群、②2001 年以降の治療群、*9: すべての病変の CT、MRI 又は MIBG シンチグラフィ上の消失、又は CT 若しくは MRI 上の 2 方向の径が 50%を超えて減少した場合を奏効と判定)、*10: すべての病変の消失、又は腫瘍の最大径が 50%以上の縮小した場合を奏効と判定、*11: 試験実施計画書に規定された腫瘍径、MIBG シンチグラフィによる集積及び CA 類の減少効果を用いて総合的に判断する基準に準じた評価。

39) 国内診療ガイドライン (2018 年版) 及び「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 年版)」(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編)において引用されている海外での ¹³¹I-MIBG 投与に関する公表論文のうち、PPGL 患者に対して投与された ¹³¹I-MIBG の用法・用量及び治療成績が記載されている 15 報について記載した。

7.R.1.2 提出された臨床試験における ¹³¹I-MIBG の有効性について

申請者は、P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における有効性の評価項目及び結果について、それぞれ以下のように説明している。

<P-1614-21 試験>

国内外の診療ガイドライン等において、治癒切除不能な PPGL の根治は困難である一方、腫瘍の進行・転移等による病勢進行は比較的遅く、主な死因は CA 過剰に伴う心不全、脳血管疾患等であることから、当該 PPGL 患者における主要な治療目的は高 CA 血症の是正であるとされている。加えて、①慢性的な CA 過剰状態が心血管系イベントの発生リスクを高めることが報告されていること（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1100-6 等）、②尿中 CA 類の奏効が得られた遠隔転移を有する PPGL 患者において臨床症状の緩和が報告されていること（Am J Clin Oncol 2010; 33: 79-82）等を考慮すると、治癒切除不能な PPGL 患者において尿中 CA 類の奏効が得られることには臨床的意義があると考えことから、主要評価項目として尿中 CA 類の奏効率を設定した上で P-1614-21 試験を実施した。その結果、FAS における尿中 CA 類の奏効率 [90%CI] (%) は 23.5 [8.5, 46.1] (4/17 例) であり、事前に規定した閾値奏効率 (5%) を上回った (7.1.1.1 参照)。なお、尿中 CA 類の最良変化率は図 2 のとおりであった。

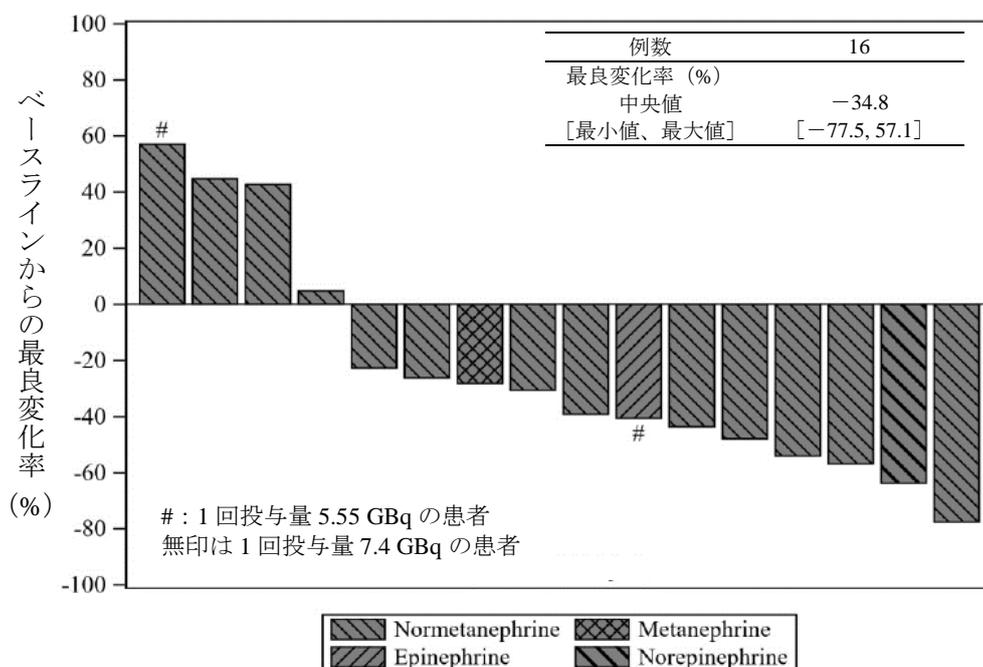


図 2 P-1614-21 試験：尿中 CA 類の最良変化率 (20 年 月 日データカットオフ)

また、副次評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく独立中央判定及び治験責任医師判定による奏効率 [90%CI] (%) の結果及び腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は表 14 及び図 3 のとおりであった。なお、本薬投与後 12 及び 24 週の評価時点における腫瘍径 (標的病変) の変化率の推移は図 4 のとおりであった。

表 14 P-1614-21 試験：最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	独立中央判定 17例	治験責任医師判定 17例
CR	0	0
PR	1 (5.9)	2 (11.8)
SD	12 (70.6)	12 (70.6)
non-CR/non-PD	2 (11.8)	0
PD	1 (5.9)	2 (11.8)
NE	1 (5.9)	1 (5.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	1 (5.9 [0.3, 25.0])	2 (11.8 [2.1, 32.6])

* : Clopper-Pearson 法

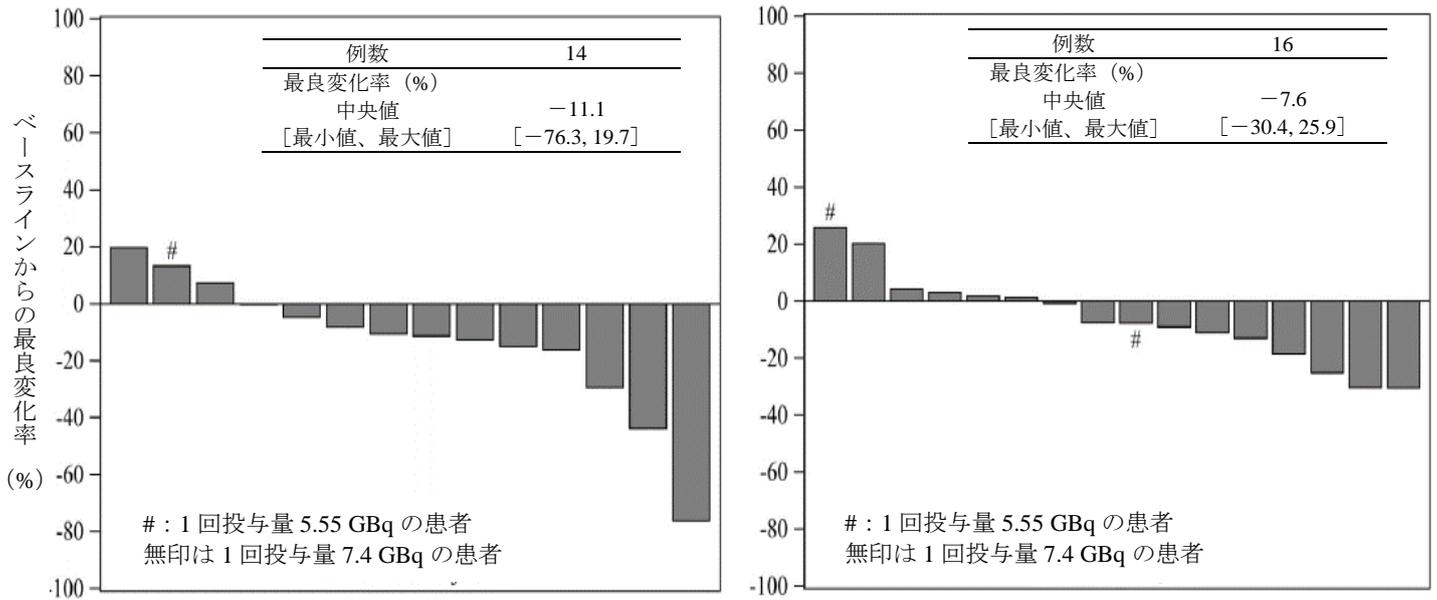


図 3 P-1614-21 試験：腫瘍径（標的病変）の最良変化率
(RECIST ver.1.1、左：独立中央判定、右：治験責任医師判定)

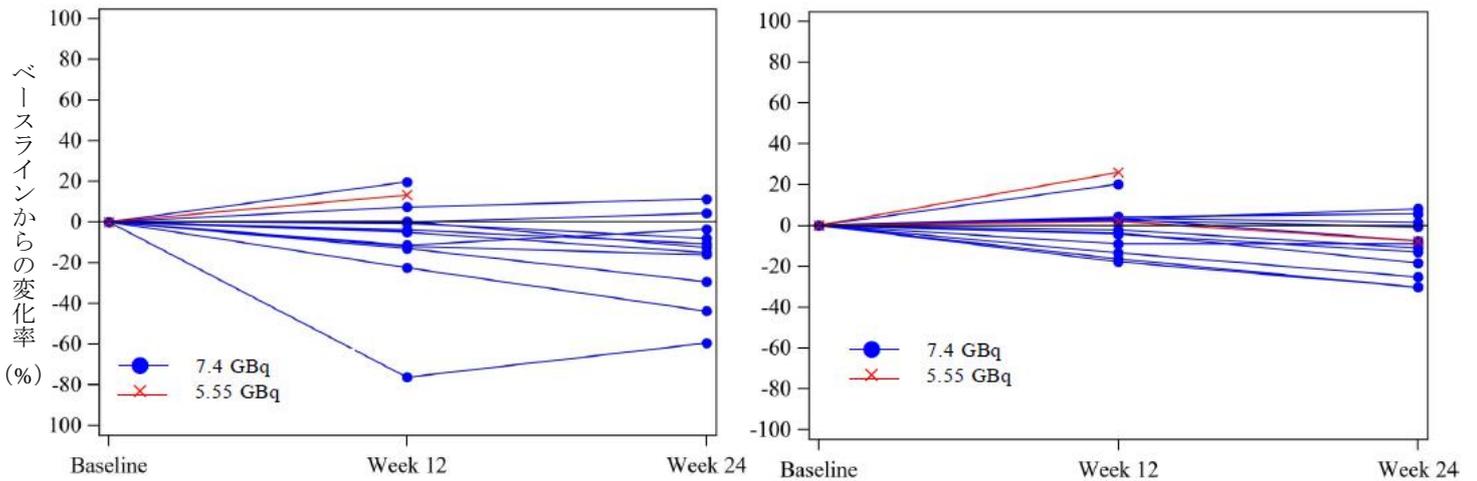


図 4 P-1614-21 試験：腫瘍径（標的病変）の推移
(RECIST ver.1.1、左：独立中央判定、右：治験責任医師判定)

<iCREK2014-10 試験>

¹³¹I-MIBGの複数回投与が行われたiCREK2014-10試験において、副次評価項目の一つとされたRECIST ver1.1に基づく治験責任医師判定による奏効率（2017年■月■日データカットオフ）の結果は表15のとおりであった。なお、投与回数別の奏効率は、投与回数が1回の患者で0%（0/12例）、2回の患者で40.0%（2/5例）、3回の患者で0%（0/3例）であった。

表15 iCREK2014-10試験：最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、2017年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	20例
CR	2 (10.0)
PR	0
SD	13 (65.0)
PD	3 (15.0)
NE	2 (10.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	2 (10.0 [1.2, 31.7])

* : Clopper-Pearson 法

また、副次評価項目の一つとされたRECIST ver1.1に基づく治験責任医師判定によるPFSについて、観察期間の中央値 [95%CI] が11.4 [9.1, 15.9] カ月の時点までに認められたPFSに関するイベントは5件 (25.0%) であり、PFSの中央値 [95%CI] (カ月) は未達 [推定不可, 9.90] であった (20■年■月■日データカットオフ)。副次評価項目の一つとされたOSについて、当該時点までに認められたOSに関するイベントは1件 (5.0%) のみであったことから追加調査が実施され、観察期間の中央値 [95%CI] が35.5 [13.5, 50.4] カ月の時点までに認められたOSに関するイベントは4件 (20.0%) であり、OSの中央値 [95%CI] (カ月) は未達 [27.7, 推定不可] であった (20■年■月■日データカットオフ)。

7.R.1.3 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び有効性について、「7.R.1.1 診療ガイドライン等における¹³¹I-MIBGの臨床的位置付け及び有効性に係る記載について」及び「7.R.1.2 提出された臨床試験における¹³¹I-MIBGの有効性について」の項の内容を踏まえて以下のように説明している。

PPGLは、神経堤を起源とするクロム親和性細胞より発生し、CA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り、主な死因はCA過剰により急激に進行する心不全、脳血管疾患等である。また、高血圧、動悸、頻脈、胸痛、頭痛、発汗等の多様な臨床症状を示し、慢性的な高CA状態による蠕動運動の低下に伴う高度な便秘や麻痺性イレウスを合併することもあり、患者のQOLに重大な影響を及ぼす疾患である。治癒切除不能なPPGL患者に対し、生存期間の延長を示した治療法は現時点で存在しておらず、症状コントロールを目的としたα1受容体遮断薬、β受容体遮断薬又はチロシン水酸化酵素阻害剤（メチロシン）による薬物治療が行われ、原発巣の手術が可能な場合には腫瘍の減量を目的とした手術が行われる。また、高CA状態の改善及び腫瘍量のコントロールを目的として、MIBG集積陽性の場合には¹³¹I-MIBGによる内照射療法が検討され、MIBG集積が認められない場合又は¹³¹I-MIBGによる内照射療法が無効であった場合には、CVD療法が検討される。国内外の診療ガイドラインにおいて、¹³¹I-MIBGはMIBG集積陽性の治癒切除不能なPPGL患者に対する第一選択の治療法として推奨されている。

国内外の診療ガイドラインにおける¹³¹I-MIBGの臨床的位置付け及び下記の報告等も考慮すると、P-1614-21試験及びiCREK2014-10試験に基づき、本薬について、MIBG集積陽性の治癒切除不能なPPGL患者に対する一定の有効性は示されたと考える。

- 本邦の公表論文（表 12 の①～③）において、¹³¹I-MIBG 投与により、血中又は尿中 CA 類の奏効及び RECIST に基づく奏効が、それぞれ約 35%及び約 30～50%に認められた旨が報告されていること。
- 海外の公表論文（表 13 の①～⑨）において、P-1614-21 試験と類似した 1 回投与量の ¹³¹I-MIBG 投与により、血中又は尿中 CA 類の奏効及び腫瘍径の奏効が、それぞれ約 30～70%及び約 24～40%に認められた旨が報告されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者における真のエンドポイントである OS と尿中 CA 類の奏効率との関係は明らかではなく、P-1614-21 試験の主要評価項目とされた当該奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難である。しかしながら、当該患者において尿中 CA 類の奏効が得られることには臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であり、P-1614-21 試験の主要評価項目とされた尿中 CA 類の奏効率について臨床的に意義がある結果が示されたことに加え、国内外における ¹³¹I-MIBG の使用実績（先進医療 B の臨床研究として実施された iCREK2014-10 試験、及び国内外の複数の公表論文）、及び国内外の診療ガイドラインにおいて MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対する ¹³¹I-MIBG 投与が推奨されていること等を考慮すると、当該患者に対し、本薬を治療選択肢として提供することには臨床的意義が認められると判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍及び甲状腺機能低下症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、P-1614-21 試験、iCREK2014-10 試験等において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

表 16 安全性の概要（P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験）

	例数 (%)	
	P-1614-21 試験 (本薬 5.55～7.4 GBq、単回静脈内投与)	iCREK2014-10 試験 (¹³¹ I-MIBG (POLATOM 社製剤) 5.55～7.4 GBq、1～3 回静脈内投与)
	16 例	20 例
全有害事象	16 (100)	20 (100)
Grade 3 以上の有害事象	6 (37.5)	10 (50.0)
死亡に至った有害事象	1 (6.3)	0
重篤な有害事象	1 (6.3)	0
投与中止に至った有害事象	—	0

—：単回投与のため該当せず

P-1614-21 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、リンパ球数減少 13 例 (81.3%)、悪心 11 例 (68.8%)、血小板数減少 10 例 (62.5%)、白血球数減少及び便秘各 7 例 (43.8%)、食欲減退及び頭痛各 6 例 (37.5%)、倦怠感 5 例 (31.3%)、好中球数減少、上咽頭炎及び背部痛各 4 例 (25.0%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 5 例 (31.3%) であった。発現が認められた重篤な有害事象は、悪性褐色細胞腫 1 例 (6.3%) であった。死亡に至った有害事象は悪性褐色細胞腫 1 例 (6.3%) であった。

iCREK2014-10 試験において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、血小板数減少 15 例 (75.0%)、食欲減退 14 例 (70.0%)、リンパ球数減少 13 例 (65.0%)、悪心 11 例 (55.0%)、白血球数減少 10 例 (50.0%)、貧血、便秘及び倦怠感各 9 例 (45.0%)、好中球数減少 8 例 (40.0%)、嘔吐及び傾眠各 5 例 (25.0%)、頭痛 4 例 (20.0%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 8 例 (40.0%)、白血球数減少 3 例 (15.0%)、食欲減退 2 例 (10.0%) であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、POLATOM 社が収集した海外製造販売後の安全性情報及び申請者が調査した公表論文において、¹³¹I-MIBG との因果関係があるとされた重篤な有害事象は 3 例 (心筋梗塞 2 例、慢性骨髄性白血病及び胆管癌各 1 例 (重複あり))、死亡に至った有害事象は 2 例 (心筋梗塞 2 例) であった。

また、申請者は、P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験に加えて、国内外の公表論文における ¹³¹I-MIBG の安全性の検討結果も踏まえた本薬の安全性について、以下のように説明している。

P-1614-21 試験、iCREK2014-10 試験、国内外の公表論文 (7.R.1.1、表 12 及び 13 参照) 等における ¹³¹I-MIBG の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。ただし、本薬 5.55~7.4 GBq が単回投与された P-1614-21 試験では Grade 3 以上の好中球数減少及び血小板数減少は認められなかった一方、¹³¹I-MIBG 5.55~7.4 GBq が複数回投与された iCREK2014-10 試験では Grade 3 の白血球数減少 3 例 (15.0%)、Grade 3 の好中球数減少及び血小板数減少各 1 例 (5.0%) が認められ、いずれも ¹³¹I-MIBG を 7.4 GBq で複数回投与された患者であった。また、本邦の公表論文に記載されている、P-1614-21 試験と類似した 1 回投与量での ¹³¹I-MIBG 投与時 (複数回投与を含む) における Grade 3 以上の骨髄抑制の発現状況は表 17 のとおりであり、Grade 3 以上の好中球数減少、白血球数減少及び血小板数減少が認められた。加えて、海外の公表論文 (7.R.1.1 項、表 13-⑩) において、単回投与では骨髄抑制は認められなかった一方、複数回投与が行われた 4/17 例では Grade 3 以上の骨髄抑制 (Grade 3 の血小板数減少 3 例、Grade 4 の好中球数減少及び血小板数減少各 1 例) が認められた旨が報告されている。

以上の結果を踏まえると、本薬を複数回投与することにより、Grade 3 以上を含む骨髄抑制等の有害事象の発現率が高くなる可能性が示唆されたものの、大部分は管理可能であり、本薬の複数回投与は忍容可能と考えられる。

表 17 本邦における ¹³¹I-MIBG の安全性の検討結果が示されている公表論文

公表論文	例数	1 回投与量 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔 (カ月)	Grade 3 以上の骨髄抑制の発現状況
① Endocr J 2014; 61: 1171-80	48	3.7~14.8	1~4*1 (中央値 2)	—	—	白血球数減少 (Grade 3) : 4.2%
② Ann Nuc Med 2013; 27: 839-46	26	70~215 MBq/kg (中央値 7.4 GBq)	1~6*2 (中央値 2)	—	—	白血球数減少 (Grade 3) : 23.1% 血小板数減少 (Grade 3) : 3.8%
③ J Nucl Med 2021; 62: 685-94	10	5.55	2~3 (中央値 3)	11.1~16.65	3~6	白血球数減少 (Grade 3) : 10.0%

— : 記載なし、*1 : 48 例中 26 例で複数回投与が行われた、*2 : 26 例中 16 例で複数回投与が行われた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験において発現率が高かった有害事象については、大部分が Grade 1 又は 2 であり、いずれも経過観察により軽快したこと、複数回投与を含めて忍容可能な本薬の安全性プロファイルが示されていること等を考慮すると、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、投与延期又は中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

機構は、以下の項では、P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における安全性の結果等を基に、発現率が高かった有害事象等に着眼して検討を行った。

7.R.2.2 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SOC の「血液及びリンパ系障害」及び MedDRA HLGT の「血液学的検査 (血液型検査を含む)」に該当する事象を集計した。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における骨髄抑制の発現状況は表 18 のとおりであった。

表 18 骨髄抑制の発現状況 (P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験)

PT*	例数 (%)			
	P-1614-21 試験 16 例		iCREK2014-10 試験 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	14 (87.5)	5 (31.3)	19 (95.0)	8 (40.0)
リンパ球数減少	13 (81.3)	5 (31.3)	13 (65.0)	8 (40.0)
血小板数減少	10 (62.5)	0	15 (75.0)	1 (5.0)
白血球数減少	7 (43.8)	0	10 (50.0)	3 (15.0)
好中球数減少	4 (25.0)	0	8 (40.0)	1 (5.0)
貧血	0	0	9 (45.0)	0
単球数増加	0	0	1 (5.0)	0

* : P-1614-21 試験では MedDRA ver.23.0、iCREK2014-10 試験では MedDRA ver.20.0

P-1614-21 試験において、死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

iCREK2014-10 試験において、死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における骨髄抑制の初回発現時期の中央値 (最小値, 最大値) は、それぞれ 8.5 (8, 34) 日及び 16 (11, 245) 日であった。

また、申請者が調査した公表論文において、重篤な骨髄抑制は2例（骨髄抑制⁴⁰⁾及び骨髄機能不全⁴¹⁾各1例）に認められたものの、¹³¹I-MIBGとの因果関係は不明であった。POLATOM社が収集した海外製造販売後の安全性情報においては、¹³¹I-MIBGとの因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は認められなかった。

機構は、本薬投与による骨髄抑制のリスク因子について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

骨又は骨髄に転移を有する患者では、¹³¹I-MIBGが腫瘍に集積することで骨髄に対する放射線被曝の影響が大きくなり、骨髄抑制の発現リスクが高くなる可能性があると考えられること、及び広範な骨髄転移を有する患者において重篤な骨髄機能不全を発現し死亡に至った旨の報告⁴¹⁾もあることを踏まえると、骨又は骨髄転移は本薬投与による骨髄抑制のリスク因子である可能性があると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、骨髄抑制がGrade3以上を含めて一定の発現率で認められていること、公表論文において¹³¹I-MIBGとの因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること、本薬は放射性医薬品であること等を考慮すると、本薬の投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際しては定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍として、MedDRA HGLTの「白血病」及びMedDRA SMQの「悪性又は詳細不明の腫瘍」に該当する事象を集計した。

P-1614-21試験及びiCREK2014-10試験において、二次性悪性腫瘍は認められなかった。

POLATOM社が収集した海外製造販売後の安全性情報、申請者が調査した公表論文等において、¹³¹I-MIBGとの因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍を発現した患者は表19のとおりであった。

⁴⁰⁾ Clin Endocrinol 2001; 55: 47-60

⁴¹⁾ J Endocrinol Invest 1997; 20: 648-58。当該症例は広範囲に及ぶ骨髄転移を有しており、骨髄機能不全により死亡した。

表 19 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧（海外製造販売後等）

性別	年齢	癌腫	事象名	Grade	発現時期	累積投与量 (投与回数)	因果 関係	転帰
男 ⁴²⁾	71	PPGL	CML 胆管癌	4	投与終了から5年後	22.2 GBq (3回)	あり	不明
女 ⁴³⁾	61	PPGL	MDS	不明	投与終了から35カ月後	66.6 GBq (6回)	不明	不明
女 ⁴⁴⁾	不明	PPGL	MDS AML	不明	投与終了から5年後	63.3 GBq (3回)	不明	死亡
男 ⁴⁴⁾	不明	PPGL	MDS AML	不明	投与終了から2年後	67.8 GBq (2回)	不明	死亡
女 ⁴⁵⁾	81	PPGL	リンパ腫	不明	投与終了から4年後	44.4 GBq (6回)	不明	不明
不明 ⁴⁶⁾	61	NET	MDS	不明	投与終了から12カ月後	28.05 GBq (4回)	不明	不明
不明 ⁴⁶⁾	61	NET	CML	不明	投与終了から29カ月後	43.90 GBq (6回)	不明	不明
不明 ⁴⁶⁾	71	NET	AML	不明	投与終了から45カ月後	34.73 GBq (5回)	不明	死亡
不明 ⁴⁶⁾	51	NET	AML	不明	投与終了から34カ月後	34.85 GBq (5回)	不明	死亡
不明 ⁴⁶⁾	41	PPGL	MDS	不明	投与終了から40カ月後	37.90 GBq (3回)	不明	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹³¹I-MIBG の国内外の使用経験において、死亡例を含む二次性悪性腫瘍が複数例に認められているものの、ほとんどは ¹³¹I-MIBG との因果関係が不明とされていること等を踏まえると、現時点で ¹³¹I-MIBG 投与と二次性悪性腫瘍の発現との関連について明確に結論付けることは困難と考える。しかしながら、本薬は放射性医薬品であること等を考慮すると、本薬の投与に際して二次性悪性腫瘍の発現に注意が必要であり、二次性悪性腫瘍の発現状況については添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.2.4 甲状腺機能低下症

申請者は、本薬投与による甲状腺機能低下症について、以下のように説明している。

甲状腺機能低下症として、MedDRA SMQ の「甲状腺機能低下症」に該当する事象を集計した。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験において、甲状腺機能低下症に関連する事象は認められなかった。

また、POLATOM 社が収集した海外製造販売後の安全性情報及び申請者が調査した公表論文において、¹³¹I-MIBG との因果関係が否定できない重篤な甲状腺機能低下症を発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁴²⁾ 本邦における個人輸入による使用経験。

⁴³⁾ J Nucl Med 2013; 54: 2032-8

⁴⁴⁾ J Clin Oncol 2009; 27: 4162-8

⁴⁵⁾ Endokrynol Pol 2018; 69: 246-51

⁴⁶⁾ Br J Cancer 2013; 109: 565-72

投与された ^{131}I -MIBG から遊離した ^{131}I が甲状腺に集積することにより甲状腺機能低下症が発現すると考えられることから、国内外の診療ガイドライン及び海外で承認されている ^{131}I -MIBG 製剤の添付文書において、 ^{131}I -MIBG の投与に際しては、当該 ^{131}I の集積を阻害することを目的としたヨード剤の前投与（甲状腺ブロック）を行う旨が注意喚起されている。また、提出された臨床試験においても、上記の目的でヨード剤の前投与を行うことが規定されていた（7.1.1.1 及び 7.2.2.1 参照）。

提出された臨床試験及び ^{131}I -MIBG の国内外の使用経験において、重篤な甲状腺機能低下症の発現は認められなかったものの、ヨード剤の前投与が行われた上での発現状況であることに留意する必要がある、ヨード剤の前投与を行った上でも 10.7~20.0%の患者に甲状腺機能低下症が認められた旨が報告されていること（J Nucl Biol Med 1991; 35: 269-76 等）も踏まえると、本薬投与に際しては甲状腺機能低下症の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際してはヨード剤の前投与を行う旨を添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.2.5 その他

機構は、本薬が放射性医薬品であり、 ^{131}I から放出される β 線により腫瘍細胞を傷害すると考えられている薬剤であること等を踏まえ、本薬投与により発現が想定される①放射線宿酔症候群及び②腫瘍崩壊症候群・高血圧クリーゼの発現状況について説明を求め、申請者は、それぞれ以下のように回答した。

① 放射線宿酔症候群：

放射線宿酔症候群として、MedDRA PT の「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」、「腹痛」、「下痢」、「倦怠感」、「回転性めまい」及び「浮動性めまい」に該当する事象を集計した。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における放射線宿酔症候群の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 2 例以上に認められた放射線宿酔症候群の発現状況（P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験）

PT*	例数 (%)			
	P-1614-21 試験 16 例		iCREK2014-10 試験 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
放射線宿酔症候群	14 (87.5)	0	17 (85.0)	2 (10.0)
悪心	11 (68.8)	0	11 (55.0)	0
食欲減退	6 (37.5)	0	14 (70.0)	2 (10.0)
倦怠感	5 (31.3)	0	9 (45.0)	0
嘔吐	2 (12.5)	0	5 (25.0)	0
浮動性めまい	2 (12.5)	0	0	0
下痢	1 (6.3)	0	3 (15.0)	0

* : P-1614-21 試験では MedDRA ver.23.0、iCREK2014-10 試験では MedDRA ver.20.0

P-1614-21 試験において、死亡に至った放射線宿酔症候群及び重篤な放射線宿酔症候群は認められなかった。

iCREK2014-10 試験において、死亡に至った放射線宿酔症候群、重篤な放射線宿酔症候群及び投与中止に至った放射線宿酔症候群は認められなかった。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における放射線宿酔症候群の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 3 (1, 103) 日及び 2 (1, 3) 日であった。

また、POLATOM 社が収集した海外製造販売後の安全性情報及び申請者が調査した公表論文において、¹³¹I-MIBG との因果関係が否定できない重篤な放射線宿酔症候群を発現した患者は認められなかった。

② 腫瘍崩壊症候群・高血圧クリーゼ：

腫瘍崩壊症候群・高血圧クリーゼとして、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群」、MedDRA PT の「カテコールアミンクリーゼ」、「褐色細胞腫クリーゼ」、「高血圧クリーゼ」、「高血圧緊急症」、「悪性高血圧」及び「悪性高血圧性心疾患」に該当する事象を集計した。

P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験において、腫瘍崩壊症候群・高血圧クリーゼは認められなかった。

また、POLATOM 社が収集した海外製造販売後の安全性情報及び申請者が調査した公表論文において、¹³¹I-MIBG との因果関係が否定できない重篤な腫瘍崩壊症候群・高血圧クリーゼを発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

放射線宿酔症候群について、提出された臨床試験において一定の発現率で認められているものの、重篤な事象は認められておらず、Grade 3 以上の事象の発現例数も限られていること等を踏まえると、現時点で特別な注意喚起は不要であり、臨床試験における発現状況について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切であると判断した。

また、腫瘍崩壊症候群・高血圧クリーゼについて、提出された臨床試験及び ¹³¹I-MIBG の国内外の使用経験における発現状況を踏まえると、現時点で特別な注意喚起は不要と考えるものの、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、効能・効果に関連する注意の項は設定せず、本薬の効能・効果は、「3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) シンチグラフィ陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」と設定された。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

①P-1614-21 試験における、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者を対象とした有効性及び安全性の検討結果、②国内外の診療ガイドラインにおいて、¹³¹I-MIBG は MIBG 集積陽性の治癒切除不能な

PPGL 患者に対して推奨されていること（7.R.1.1 参照）等を踏まえると、当該患者に対して本薬投与が推奨されると考える。

また、P-1614-21 試験の対象とされなかった、ベースラインにおける尿中 CA 類の検査値がいずれも基準値の 3 倍未満の患者に対する本薬の投与については、以下のように考える。

P-1614-21 試験では、PPGL の確実例を組み入れることを目的として、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班により作成された PPGL の診断基準における確実例の検査所見⁴⁷⁾を参考に、ベースラインにおける尿中 CA 類のいずれかが基準値の 3 倍以上である患者を対象とした。一方、P-1614-21 試験と同様に MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者を対象とした iCREK2014-10 試験に組み入れられた 20 例のうち 8 例は、ベースラインにおける尿中 CA 類の検査値がいずれも基準値の 3 倍未満であり、当該患者において①RECIST ver1.1 に基づく奏効が 2 例（いずれも CR）に認められたこと、及び②P-1614-21 試験に組み入れられた患者と比較して特段の安全性上の懸念は認められなかったことを考慮すると、ベースラインの尿中 CA 類の検査値にかかわらず、本薬の投与は推奨されると考える。

以上より、本薬の申請効能・効果を、「3-ヨードベンジルグアニジン（MIBG）シンチグラフィ陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-1614-21 試験における患者の選択基準、有効性の評価項目等については添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う必要がある旨を、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には本品 7.4 GBq を約 1 時間かけて静注する。最小投与量は、5.55 GBq とする。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、以下の旨が設定された。

- 本薬を複数回投与する場合は、投与間隔は 3～6 カ月を目安とし、患者の状態を十分に観察した上で投与の可否を慎重に判断すること。なお、本薬の臨床試験では複数回投与は実施していない。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人には 3-ヨードベンジルグアニジン（¹³¹I）として 1 回 5.55～7.4 GBq を 1 時間かけて点滴静注する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

⁴⁷⁾ ①尿中アドレナリン又は NA が基準値上限の 3 倍以上、②尿中メタネフリン又はノルメタネフリンが基準値上限の 3 倍以上、及び③クロニジン試験陽性のうち、1 つ以上が認められる。

- 本薬の投与量、投与回数等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。
- 本薬の投与にあたっては、遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、本薬投与前からヨード剤を投与すること。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

iCREK2014-10 試験では、下記の点等を考慮して用法・用量が設定され、¹³¹I-MIBG (POLATOM 社製剤) を 1 回 7.4 GBq (投与可能な 1 回投与量の上限³¹⁾ が 7.4 GBq を下回る施設では、1 回 5.55 GBq を最低量として当該 1 回投与量の上限を超えない最大量) 投与した際の日本人における忍容性が確認されたこと (7.2.2.1 参照) から、同様の用法・用量で P-1614-21 試験を実施した。その結果、日本人の治癒切除不能な PPGL 患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたこと等から、当該試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- EANM ガイドラインにおいて推奨されている ¹³¹I-MIBG の 1 回投与量は 3.7~11.2 GBq であったこと。
- 欧州で承認されている ¹³¹I-MIBG 製剤の 1 回投与量は 3.7~7.4 GBq (GE Healthcare 社製剤及び CIS bio 社製剤) 又は 3.7~11.1 GBq (POLATOM 社製剤) であったこと。また、海外の製造販売後において、上記と同様の 1 回投与量での使用経験が蓄積されており、臨床的に意義のある有効性が報告されていたこと (7.R.1.1、表 13 の①~⑨参照)。
- 国内の公表論文において、¹³¹I-MIBG を 1 回 3.7~14.8 GBq で投与した際の安全性プロファイルは忍容可能であった旨が報告されていたこと (Endocr J 2014; 61: 1171-80、Ann Nuc Med 2013; 27: 839-46 等)。
- 本邦において、医療法施行規則に従って定められる 1 回に投与可能な ¹³¹I-MIBG の最大量は、多くの医療機関で 7.4 GBq であったこと。
- iCREK2014-10 試験の実施医療施設での使用経験において、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対して、¹³¹I-MIBG を 1 回 5.55 GBq で 2~3 回投与した結果、臨床的に意義のある有効性が認められていたこと (J Nucl Med 2021; 62: 685-94)。

また、P-1614-21 試験は本薬の単回投与で実施されたものの、下記の点等を考慮すると、当該試験において複数回投与は行われていない旨、及び複数回投与を行う場合には患者の状態を十分に観察した上で投与の可否を慎重に判断する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起した上で、本薬の複数回投与を行うことは可能と考える。

- 海外の診療ガイドライン及び海外で承認されている ¹³¹I-MIBG 製剤の添付文書において、¹³¹I-MIBG の用法は単回投与に限定されていないこと。また、国内診療ガイドラインにおいても、奏効が期待できる治療として 1 回 7.4 GBq 以下での ¹³¹I-MIBG の複数回投与が記載されていること。
- P-1614-21 試験における尿中 CA 類の奏効率及び RECIST に基づく奏効率はそれぞれ 23.5% (4/17 例) 及び 5.9% (1/17 例) であった一方、P-1614-21 試験と類似した 1 回投与量の ¹³¹I-MIBG の複数回投与により、血中又は尿中 CA 類の奏効及び腫瘍径の奏効がそれぞれ約 30~70% 及び約 24~40% に認められた旨が報告されていること (7.R.1.1、表 12 の①~③及び表 13 の①~⑨参照)。

- iCREK2014-10 試験及び本邦における ^{131}I -MIBG の使用経験に関する公表論文における安全性情報から、日本人患者に対して ^{131}I -MIBG を 1 回 5.55~7.4 GBq で複数回投与（最大 6 回）した際の安全性プロファイルは忍容可能であったこと（7.R.2.1 参照）。
- 本薬は、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、個々の患者の全身状態や病状を考慮した上で、本薬の複数回投与の可否が判断されると考えること。

さらに、下記の点等を考慮すると、本薬を複数回投与する場合の投与間隔の目安は 3~6 カ月とすることが適切であると考えことから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

- 海外の公表論文において、悪性 PPGL 患者を対象に ^{131}I -MIBG 1 回 7.4 GBq を 3 カ月間隔で最大 5 回（累積投与量の平均値：33.08 GBq）投与した結果、腫瘍径の奏効は 17%（3/18 例）に認められ、忍容可能な安全性プロファイルが示された旨が報告されていること（Endokrynologia Polska 2018; 69: 246-51）。
- iCREK2014-10 試験において、 ^{131}I -MIBG 1 回 5.55~7.4 GBq を 6 カ月間隔で最大 3 回投与した結果、腫瘍径の奏効は 10%（2/20 例）に認められ、忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと。
- 本薬の投与に際して注意が必要である有害事象の一つである骨髄抑制について、P-1614-21 試験において、本薬 5.55~7.4 GBq を単回投与した後のリンパ球数、好中球数、血小板数等の推移を検討した結果、本薬投与後 12 週時点でほぼベースラインまで回復したこと。

以上より、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請用法・用量を、「通常、成人には本品 7.4 GBq を約 1 時間かけて静注する。最小投与量は、5.55 GBq とする。」と設定した。

- 本薬を複数回投与する場合は、投与間隔は 3~6 カ月を目安とし、患者の状態を十分に観察した上で投与の可否を慎重に判断すること。なお、本薬の臨床試験では複数回投与は実施していない。

機構は、本薬の①累積投与量の上限及び②用量調節の可否について説明を求め、申請者は、それぞれ以下のように回答した。

- ① 本薬投与により毒性が発現する主要な臓器である骨髄の耐容線量、及び ^{131}I -MIBG の各臓器における単位放射線あたりの吸収線量から、本薬投与時の累積投与量の上限の目安は 37 GBq と算出された。本薬を含む ^{131}I -MIBG の累積投与量の上限について検討した臨床試験成績は得られていないものの、上記の検討に加えて、国内外において累積投与量 37 GBq 時に特段の安全性上の懸念は認められていないこと等を考慮すると、37 GBq が累積投与量の上限の目安となると考える。当該内容については、資材等を用いて医療現場に情報提供する予定である。
- ② 本薬の作用機序、及び海外公表論文等において ^{131}I -MIBG の 1 回投与量が多い方が有効性が高い傾向が認められていること（7.R.1.1、表 13）等を考慮すると、本薬の用量調節は推奨されず、有害事象の発現等により本薬の投与が困難な場合には、投与を延期することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、本薬の 1 回投与量として、国内臨床試験で検討された 5.55~7.4 GBq を設定することが適切であると判断した。また、P-1614-21 試験において、本薬の複数

回投与は行われていないものの、本薬の複数回投与は MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL に対する治療選択肢として提供する臨床的意義があると判断した。

ただし、本薬の投与間隔、累積投与量の上限及び用量調節について検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、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と考えことから、当該内容を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。加えて、本薬は MIBG のヨウ素原子を放射性同位体 (^{131}I) に置換した放射性医薬品であり、遊離した ^{131}I の甲状腺への集積を阻害することを目的として本薬投与前からヨード剤を投与すること（甲状腺ブロック）が必要であることは本薬の投与にあたっての重要な情報であると考えことから、当該内容については用法・用量に関連する注意の項で注意喚起するとともに、臨床試験で行われた甲状腺ブロックの詳細については添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切であると判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の投与量、投与回数等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。
- 本薬の投与にあたっては、遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、本薬投与前からヨード剤を投与すること。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、iCREK2014-10 試験等において、 ^{131}I -MIBG が複数回投与された患者で骨髄抑制に関連する有害事象の発現率が高くなる傾向が認められたこと等を考慮し、複数回投与時の安全性を設定した。

調査予定症例数及び観察期間については、骨髄抑制に関連する有害事象の P-1614-21 試験及び iCREK2014-10 試験における発現率及び発現時期を考慮し、それぞれ 140 例及び本薬投与ごとに 3 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果等を考慮し、骨髄抑制及び甲状腺機能低下症を設定した上で、複数回投与時の安全性情報を含めて情報収集することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、参考資料として提出された国内第Ⅰ相試験においては、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のみについて情報収集され、当該有害事象は認められなかった。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験 (P-1614-21 試験)

有害事象は全例に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。発現率が15%以上の有害事象は表21のとおりであった。

表 21 発現率が15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	16例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	6 (37.5)
心臓障害		
動悸	3 (18.8)	0
胃腸障害		
悪心	11 (68.8)	0
便秘	7 (43.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	5 (31.3)	0
感染症及び寄生虫症		
上咽頭炎	4 (25.0)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	13 (81.3)	5 (31.3)
血小板数減少	10 (62.5)	0
白血球数減少	7 (43.8)	0
好中球数減少	4 (25.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	6 (37.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (25.0)	0
神経系障害		
頭痛	6 (37.5)	0

重篤な有害事象は、悪性褐色細胞腫が1/16例(6.3%)に認められ、本薬との因果関係は否定された。

7.3.2 先進医療Bの臨床研究 (iCREK2014-10 試験)

有害事象は全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が15%以上の有害事象は、血小板数減少15例(75.0%)、食欲減退14例(70.0%)、リンパ球数減少13例(65.0%)、悪心11例(55.0%)、白血球数減少10例(50.0%)、貧血、便秘及び倦怠感各9例(45.0%)、好中球数減少8例(40.0%)、嘔吐及び傾眠各5例(25.0%)、頭痛4例(20.0%)、心不全、唾液管の炎症、下痢及び注入部位反応各3例(15.0%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 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に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、主に NA トランスポーターを介した NA の再摂取機構 (uptake-1) により、腫瘍細胞内に取り込まれ、¹³¹I から放出される β 線により細胞を傷害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、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に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年8月16日

申請品目

[販売名] ライアット MIBG-I131 静注
[一般名] 3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I)
[申請者] 富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者を対象とした ¹³¹I-MIBG 投与について、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、海外での承認状況、公表論文等に基づき医療上の必要性が高いと判断されており、また、審査報告(1)の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、国内第Ⅱ相試験 (P-1614-21 試験) において、主要評価項目とされた尿中 CA 類の奏効率について臨床的に意義がある結果が示されたこと、国内外における ¹³¹I-MIBG の使用実績 (先進医療 B の臨床研究として実施された iCREK2014-10 試験、及び国内外の複数の公表論文)、及び国内外の診療ガイドラインにおいて MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対する ¹³¹I-MIBG 投与が推奨されていること等を考慮すると、当該患者に対して、本薬を治療選択肢として提供することには臨床的意義が認められると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、MIBG 集積陽性の治癒切除不能な PPGL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍及び甲状腺機能低下症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、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、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、P-1614-21試験における患者の選択基準、有効性の評価項目等について、添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与量、投与回数等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。
- 本薬の投与にあたっては、遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、本薬投与前からヨード剤を投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を140例、観察期間を本薬投与ごとに3カ月間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収

集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制及び甲状腺機能低下症を設定した上で、複数回投与時の安全性情報を含めて情報収集することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、骨髄抑制及び甲状腺機能低下症を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 70 例及び初回投与日から最終投与日の 3 カ月後までと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 23 及び 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 骨髄抑制 	<ul style="list-style-type: none"> • 甲状腺機能低下症 • 二次性悪性腫瘍 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 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

表 24 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	初回投与日から最終投与日の 3 カ月後まで
調査予定症例数	70 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制及び甲状腺機能低下症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、既往歴、合併症、前治療歴、腎機能障害の有無（重症度を含む）等）、本薬の投与状況（投与回数を含む）、併用薬剤等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラングリオーマ

[用法・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。

[承認条件]

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。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤の投与量、投与回数等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。
2. 本剤の投与にあたっては、遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、本

剤投与前からヨード剤を投与すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CA	catecholamine	カテコールアミン
CCD	charge coupled device	
CI	confidence interval	信頼区間
CIS bio 社	CIS bio international.	
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CR	complete response	完全奏効
CVD 療法		シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びダカルバジンの併用療法
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
EANM ガイドライン	EANM procedure guidelines for ¹³¹ I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹ I-mIBG) therapy	
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
ESMO	European Society of Medical Oncology	
ESMO-EURACAN ガイドライン	Adenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
EURACAN	European Reference Network for Rare Adult Solid Cancer	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GE Healthcare 社	GE Healthcare Limited.	
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
³ H-NA		NA の ³ H 標識体
%ID		投与放射能に対する割合
¹²³ I-MIBG		MIBG の ¹²³ I 標識体
¹²⁵ I-MIBG		MIBG の ¹²⁵ I 標識体
^{125/131} I-MIBG		MIBG の ¹²⁵ I 又は ¹³¹ I 標識体
¹³¹ I-MIBG		MIBG の ¹³¹ I 標識体
¹³¹ I-MIBG (CIS bio 社製剤)	Iobenguane (¹³¹ I) for therapy CIS bio international 370 MBq/mL solution for injection	
¹³¹ I-MIBG (GE Healthcare 社製剤)	Meta-Iodobenzylguanidine (¹³¹ I) for Therapeutic Use 185-740 MBq/ml solution for infusion or solution for injection	
¹³¹ I-MIBG (POLATOM 社製剤)	Metaiodobenzylguanidine- ¹³¹ I (MIBG- ¹³¹ I) for therapeutic use, solution for injection	
¹³¹ I-MIBG (Progenics 社製剤)	AZEDRA (iobenguane I 131) injection, for intravenous use	
¹³¹ I-MIBG (診断用)		フェオ MIBG-I131 静注

略語	英語	日本語
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	3-Iodobenzylguanidine	3-ヨードベンジルグアアニジン
NA	noradrenalin	ノルアドレナリン
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NE	not evaluable	評価不能
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POLATOM 社	National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM	
PPGL	pheochromocytoma/paraganglioma	褐色細胞腫・パラガングリオーマ
PR	partial response	部分奏効
Progenics 社	Progenics Pharmaceuticals Inc.	
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
VMAT	vesicular monoamine transporter	モノアミン小胞体トランスポーター
国内診療ガイドライン		褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 日本内分泌学会編
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
日局		日本薬局方
本薬		ライアット MIBG-I131 静注