

ライアット MIBG-I131 静注 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、富士フイルム富山化学株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

富士フイルム富山化学株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

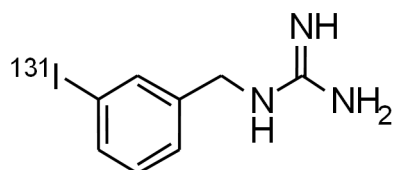
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 品質に関する試験	3
1.5.2.2 非臨床試験	3
1.5.2.2.1 薬理試験	3
1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験	3
1.5.2.2.1.2 副次的及び安全性薬理試験	4
1.5.2.2.2 薬物動態試験	5
1.5.2.2.3 毒性試験	6
1.5.2.3 臨床試験	6
1.5.2.3.1 臨床薬物動態試験	7
1.5.2.3.2 国内第 II 相臨床試験	7
1.5.2.3.3 先進医療 B	8
1.5.3 開発経緯図	10
1.5.4 参考文献	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

F-1614 (以下、本剤) は、3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下、 ^{131}I -MIBG) を有効成分とし、治療用として開発された放射性医薬品である。 ^{131}I -MIBG は、1980 年に米国ミシガン大学の Wieland らが交感神経遮断性降圧剤であるグアニチジン類似の 3-ヨードベンジルグアニジン (以下、MIBG) の放射性ヨウ素標識化合物として公表した化合物で¹⁾、ノルアドレナリンと同様に、受動的拡散と uptake-1 による能動的なメカニズムで副腎髄質や交感神経終末に取り込まれる。 ^{131}I -MIBG の構造式を図 1.5-1 に示した。

図 1.5-1 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) の構造式



MIBG は、標識に用いる放射性ヨウ素の核物理学的特性が異なる ^{123}I -MIBG と ^{131}I -MIBG が臨床使用されている。 ^{123}I は物理的半減期が約 13 時間と短く、放出される放射線が γ 線のみであることから診断用途に適している。 ^{131}I は γ 線を放出するため診断用途での使用も可能ではあるが、物理学的半減期が約 8 日と長く、細胞傷害能力の高い β 線も放出することから、治療用途に適している。国内では、 ^{123}I -MIBG を有効成分とする診断薬として、「ミオ MIBG-I 123 注射液」を富士フイルム富山化学株式会社 (以下、申請者) が販売している (過去には診断用量の ^{131}I -MIBG を有効成分とした「フェオ MIBG-I 131 注射液」を販売しており、シンチグラフィによる褐色細胞腫等の診断に用いられていたが、「ミオ MIBG-I 123 注射液」に同診断の効能を追加したことに伴い、2016 年に承認を整理した)。

神経堤を起源とするクロム親和性細胞から発生し、MIBG を取り込む性質のある褐色細胞腫・パラガングリオーマ (以下、PPGL) は、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィにより MIBG の腫瘍への集積状況を確認することができる。そのため、集積の確認後に高用量の ^{131}I -MIBG を投与することで腫瘍特異的な集積に基づく抗腫瘍効果が期待できる。

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

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

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

申請者は、20 年 月 に治療用 ^{131}I -MIBG の開発の意思を厚生労働省に表明し、承認取得を計画した。治験の実施にあたり、申請者は、本剤を先進医療 B で使用された POLATOM 社製の治療用 ^{131}I -MIBG と同等の品質とすべく同社と技術提携し、製剤を供給する準備を整えた。その上で、難治性の PPGL 患者を対象とした第 II 相臨床試験を、先進医療 B と同じ国内 4 施設にて実施した。また、本剤は「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」を予定される効能又は効果として、2020 年 12 月に希少疾病用医薬品指定を受けた (指定番号 (R2 薬) 第 500 号)。

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬である ^{131}I -MIBG は、硫酸 MIBG とヨウ化ナトリウム (^{131}I) を原料として、MIBG のヨウ素原子を ^{131}I に置換することにより得られる。本剤は放射性医薬品であり、原薬を単離せずに原料から製剤まで一貫して製造するため、原薬の規格及び試験方法は設定しておらず、安定性試験も実施していない。原薬である ^{131}I -MIBG の品質を管理する上で重要な出発物質である、硫酸 MIBG の規格及び試験方法は、物理学的性質、ロット分析及び安定性試験の結果、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審第 568 号）に基づいて設定した。長期保存試験は 1 ヶ月まで継続する予定であり、申請時点で 1 ヶ月までのデータを提出する。

本申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。本剤と同じ ^{131}I -MIBG を有効成分とする診断用途の放射性医薬品であるフェオ MIBG-II31 注射液 (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 / 2016 年承認整理) の承認申請で利用した試験報告書及び

論文を用いて、本剤の薬理、薬物動態及び毒性を考察した。

1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験

ラット褐色細胞腫由来細胞株 (PC12) を皮下移植した担癌マウスに ^{131}I -MIBG を投与し

た結果、用量依存的に抗腫瘍効果が得られた。また、ラット褐色細胞腫由来細胞をマウス静脈内に投与した転移モデルに ^{131}I -MIBG を投与した結果、未治療群と比較して有意に生存期間を延長することを確認した。

1.5.2.2.1.2 副次的及び安全性薬理試験

(1) 副次的薬理試験

副次的薬理試験ではウサギ摘出灌流心を用いて、MIBG による交感神経作動作用を評価した。MIBG は灌流液中のノルアドレナリン及びドパミンを増加させるとともに、心拍数を増加させた。しかしながら、同様の作用機序で交感神経作動作用を示すチラミンと比べ、MIBG の作用は弱く、作用持続時間が延長する傾向を確認した。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、MIBG の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する作用を評価した。「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日)に基づき、中枢神経系及び呼吸系に対する作用については、一般毒性試験の結果を利用して評価した。心血管系に対する作用については、イヌを用いたテレメトリー試験及びヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 導入細胞を用いた *in vitro* 試験を評価した。

1) 中枢神経系に対する作用

被験物質に硫酸 MIBG を用いた単回静脈内投与毒性試験では、マウスでけいれん及び立毛、ラットでけいれん及び脱力、イヌで脱力、昏睡、起立不能、けいれん、流涎、体温低下及び嘔吐等が観察された。しかしながら、これらの症状は本剤の最大臨床用量の 16 倍以上の用量で観察されていること、また、本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当まで MIBG を投与したイヌ反復静脈内投与毒性試験 (4 週間) において、無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断されたことを考慮すると、本剤の臨床使用に際して中枢神経系の症状が問題となる可能性は低いと考えられた。

2) 心血管系に対する作用

hERG 導入 HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験において、MIBG は急速に活性化する遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) に影響を及ぼしたものの、50%阻害濃度 (IC_{50}) は本剤の臨床使用時に推察される最高血漿中濃度と比べて 11 倍高値を示した。また、被験物質に MIBG を用いたイヌのテレメトリー試験において、本剤の最大臨床用量の 14 倍相当の用量まで MIBG は QT 間隔に影響を与えなかった。*In vitro* 及び *in vivo* の検討結果から、本剤の用法及び用量の範囲において、MIBG が QT 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方で、イヌを用いたテレメトリー試験において、MIBG は本剤の最大臨床用量の 1.4 倍相当の用量で血圧上昇及び心拍数低下等の作用を引き起こした。しかしながら、本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当まで MIBG を投与したイヌ反復投与毒性試験 (4 週間) において、無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断されたことを考慮すると、本剤の臨床使用に際してこれらの血圧上昇等の症状が問題となる可能性は低いと考えられた。

3) 呼吸系に対する作用

呼吸系の症状として、被験物質に硫酸 MIBG を用いた単回静脈内投与毒性試験では、イヌで呼吸抑制及び呼吸不整が観察された。しかしながら、これらの呼吸系の症状は本剤の最大臨床用量の 60 倍相当以上の用量で引き起こされていること、また、本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当まで MIBG を投与したイヌ反復投与毒性試験 (4 週間) において、無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断されたことを考慮すると、本剤の用法及び用量の範囲において、これらの呼吸系の症状が問題となる可能性は低いと推察された。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

(1) 吸収

SD 系雌雄ラットの静脈内に ^{131}I -MIBG を単回投与し、血液及び臓器中の放射能濃度を測定した結果、血液中放射能濃度は投与後速やかに減少した。摘出した多くの臓器で投与条件による放射能濃度への影響は観察されなかったが、交感神経が多く分布する心臓において、MIBG 投与量の増加に伴い集積が減少した。一方、骨髄では MIBG 投与量の増加に伴い集積が増加する傾向を示した。

(2) 分布

Wistar 系雌雄ラットに、 ^{131}I -MIBG を単回静脈内投与した時の体内分布を評価した結果、摘出した臓器の放射能濃度は、消化器である胃、小腸及び大腸並びに遊離ヨウ素 131 の生理的集積を示唆する甲状腺を除き、肺、心臓、脾臓及び副腎において比較的高値を示した。

(3) 代謝

尿中及び各臓器中の放射性代謝物を評価した。 ^{131}I -MIBG を単回静脈内投与した正常マウス (C3H)、免疫不全マウス (C3H *nu/nu*) 及び腫瘍 (ヒト神経芽種由来細胞株 : SK-N-SH) を移植した免疫不全マウス (C3H *nu/nu*) より、投与後 24 時間を超える蓄尿を回収し、放射性物質を分析したところ、未変化体を 60%、3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) と推察される代謝物を 21%、遊離ヨウ素 131 を 16%の存在比率で検出した。

^{123}I -MIBG を単回静脈内投与した SHR 及び WKY 系雄性ラットより投与後 30 分における臓器を摘出し、各臓器中の放射性物質を分析したところ、肝臓及び腎臓で放射性代謝物を検出した。肝臓に集積した放射性物質のうち 58.7~64.5%、腎臓に集積した放射性物質のうち 29~30%が放射性代謝物であり、それ以外は未変化体として検出された。

(4) 排泄

Wistar 系雌雄ラットに、 ^{131}I -MIBG を単回静脈内投与した時の排泄経路を評価した。主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間までに投与した放射能の 73~84%が尿中に排泄された。一方、投与後 24 時間までに糞中に排泄された放射性物質は、投与放射能の 3~6%であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた Cytochrome P450 (CYP) 阻害実験 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4) において、MIBG は CYP2D6 のみを阻害し、その時の 50%阻害濃度 (IC₅₀) は 3.57 $\mu\text{mol/L}$ を示した。また、いずれの CYP 分子種においても、MIBG に

よる時間依存的阻害作用は観察されなかった。ヒト肝細胞を用いた CYP 酵素誘導実験 (CYP1A, 2B6, 2C9, 2C19 及び 3A) において、MIBG は誘導作用を示さなかった。また、モノアミン酸化酵素 (MAO) によるチラミン酸化反応を、MIBG は濃度依存的に阻害した。CYP2D6 及び MAO に対して MIBG は阻害作用を示したものの、本剤の最高血漿中濃度が検討で得られた IC₅₀ 値を上回る可能性は低く、本剤の用法及び用量の範囲において、これらの阻害作用が発生する可能性は低いと考えられた。

ヒト P-糖たん白質を発現させた細胞株を用いた輸送実験より、MIBG は P-糖たん白質の基質とならないことが示された。

1.5.2.2.3 毒性試験

単回投与毒性試験では、フェオ MIBG-II31 注射液の承認申請で利用した試験報告書を用いて、硫酸 MIBG の単回投与毒性 (マウスの静脈内、経口及び腹腔内投与、ラットの静脈内、経口及び腹腔内投与、イヌの静脈内投与。いずれも Good Laboratory Practice (GLP 試験。)) を評価した。反復投与毒性試験では、XXXXXXXXXX 試験報告書を用いて、MIBG の反復投与毒性 (イヌの 4 週間静脈内投与。GLP 試験。)) を評価した。同時に、投与部位の観察結果より局所刺激性を評価した。その他毒性試験 (免疫毒性試験) では、XXXXXXXXXX 試験報告書を用いて、MIBG の免疫毒性を評価した。

単回投与毒性試験にて、マウス、ラット及びイヌを用い安全性を評価した。全ての単回投与毒性試験において、被験物質には硫酸 MIBG を用いた。マウスの静脈内、経口及び腹腔内投与における最大非致死量は、雌雄ともにそれぞれ 25, 210 及び 41 mg/kg を示した。マウスの静脈内投与における最大非致死量は、本剤の最大臨床用量と比較して 15 倍に相当する。また、ラットの静脈内、経口及び腹腔内投与における最大非致死量は、雌雄ともにそれぞれ 19, 384 及び 39 mg/kg を示した。ラットの静脈内投与における最大非致死量は、本剤の最大臨床用量と比較して 22 倍に相当する。更に、イヌの静脈内投与における最大非致死量は雄で 23.0 mg/kg、雌で 15.4 mg/kg を示し、本剤の最大臨床用量と比較して雄で 90 倍、雌で 60 倍に相当する。各動物種における最大非致死量は本剤の最大臨床用量の 15 倍以上であることから、臨床における本剤の用法及び用量の範囲では、重篤な急性毒性を引き起こす可能性は低いと考えられた。

反復投与毒性試験の被験物質には、MIBG を用いた。本剤の最大臨床用量に対して 5.0 倍相当までの MIBG を投与したイヌ 4 週間反復投与毒性試験において、死亡例は見られなかった。MIBG の投与中に一過性の呼吸不整及び心拍数の異常が見られたものの、おおむね投与時にのみ発現する一過性の所見であることから、有害ではないと判断された。これ以外に、MIBG に起因する所見は見られていないことから、無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断された。トキシコキネティクスにおいて MIBG が体内に蓄積する傾向が見られているが、本剤の臨床使用時において想定される投与間隔 (3~6 ヶ月を目安) を踏まえ、反復投与により重要な毒性を発現する可能性は低いと判断した。

局所刺激性試験、免疫毒性試験において、MIBG に起因した影響は認められなかった。

1.5.2.3 臨床試験

臨床試験を開始するにあたり、試験計画及び評価項目について独立行政法人医薬品医療機器総合機構との XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 相談 (受付番号: XXXXXXXXXX, 平成 XXXX 年 XX 月 XX 日)

月 ■ 日実施) を実施し、難治性 PPGL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (P-1614-21 試験) を実施した。臨床データパッケージは、国内第 II 相臨床試験 (評価資料)、先進医療 B (参考資料) 及びフェオ MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験 (参考資料) で構成した。

1.5.2.3.1 臨床薬物動態試験

本申請にあたり、新たな臨床薬物動態試験は実施していない。本剤の薬物動態は、同じ有効成分を含有する「フェオ MIBG-I 131 注射液」の第 I 相臨床試験及び海外論文から以下のように推測した。¹³¹I-MIBG は静注後、血中から投与放射能は速やかに消失する。主要排泄経路は尿中排泄であり、静注後の投与放射能は速やかに排泄 (72 時間までの累積で概ね 70%) される。糞中への排泄は僅か (72 時間までの累積で概ね 0.8%以下) である。尿中への排泄の大部分 (投与放射能の概ね 85%以上) は未変化体のままである。代謝物としては、遊離ヨウ素 131, 3-ヨード馬尿酸 (¹³¹I), 構造不明の代謝物 ¹³¹I-X, 3-ヨード安息香酸 (¹³¹I) 及び 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹I) が想定される。

1.5.2.3.2 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験は、¹²³I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を評価する目的で、2018 年 1 月から 20 ■ 年 ■ 月にかけて 4 施設で実施した。17 名が試験に登録され、16 名に 7.4 GBq (¹³¹I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り、5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量) の本剤を約 1 時間かけて静注した (単回投与)。

難治性 PPGL の治療目標は高カテコールアミン血症の是正とされていることから²⁾、主要評価項目を尿中カテコールアミン類 (アドレナリン、ノルアドレナリン、メタネフリン、ノルメタネフリン) の奏効率とした。最良減少効果は、最大の解析対象集団の 17 名中、CR (すべての評価対象項目が正常化) が 0 名、PR (すべての評価対象項目が 50%を超えて減少) が 4 名 (23.5%), SD (すべての評価対象項目が 50%を超えて減少していない、かつすべての評価対象項目が 25%以上の上昇をしていない) が 8 名 (47.1%), PD (いずれかの評価対象項目が 25%以上上昇) が 4 名 (23.5%) 及び NE (いずれにも判定できない) が 1 名 (5.9%, 治験薬投与前の脱落により評価不能) であり、奏効率 (CR+PR) は 23.5% (17 名中 4 名) (90%CI: 8.5, 46.1) であった。奏効率の閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果、奏効率は有意に高く ($p = 0.009$)、本剤投与の有効性が示された。

副次評価項目である RECIST 規準 (version 1.1) による客観的奏効率 (ORR) は、中央判定及び施設判定にて、最良総合効果 (confirmation なし) が CR (完全奏効) 又は PR (部分奏効) と判定された被験者の割合として算出した。中央判定においては、最良総合効果は、被験者 17 名中 PR が 1 名 (5.9%), SD (安定) が 12 名 (70.6%), Non-CR/Non-PD (非 CR/非 PD) が 2 名 (11.8%), PD (進行) が 1 名 (5.9%) 及び NE (評価不能) が 1 名 (5.9%) であり、ORR は 5.9% (17 名中 1 名) (90%CI: 0.3, 25.0) であった。施設判定においては、最良総合効果は、被験者 17 名中 PR が 2 名 (11.8%), SD が 12 名 (70.6%), PD が 2 名 (11.8%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり、ORR は 11.8% (17 名中 2 名) (90%CI: 2.1, 32.6) であった。

安全性について、治験治療下での有害事象 (TEAE) 及び、本剤との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE は本剤が投与された 16 名全員 (100.0%) で発現した。本剤との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE では、リンパ球数減少 (13 名, 81.3%), 悪心 (11 名, 68.8%), 血小板数減少 (10 名, 62.5%), 白血球数減少 (7 名, 43.8%), 食欲減退 (6 名,

37.5%), 頭痛 (6 名, 37.5%), 便秘 (5 名, 31.3%), 倦怠感 (5 名, 31.3%) の順に発現率が高かった。また, 本剤との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE のうち, 重症度が Grade 3 の事象はリンパ球数減少の 5 名 (31.3%) と高血圧の 1 名 (6.3%) であり, 緊急処置を必要とする事象ではなかった。これら以外はすべて Grade 2 以下であり, 概して軽度であった。

重篤な有害事象は 1 名に発現した。事象名は「悪性褐色細胞腫」であり, 転帰は死亡であった。当該被験者は, 本剤投与から 160 日後に, 悪性褐色細胞腫の進行及び軽度低酸素血症のため入院し, 重篤な有害事象として報告され, その後被験者からの申し出で治験中止となった後, 死亡の転帰を辿った。当該事象について, 治験責任医師は, 原疾患の進行によるものであり, 本剤との因果関係は「関連なし」と判断した。その他に重篤な有害事象は発現しなかった。

以上より本剤の有効性及び安全性が確認できた。

1.5.2.3.3 先進医療 B

先進医療 B の臨床研究は, 国内第 II 相臨床試験に先立ち, 金沢大学附属病院が中心となり ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象に, 治療用 ^{131}I -MIBG を投与したときの忍容性, 安全性及び有効性を評価する目的で, 2016 年 2 月から 2017 年 〇 月にかけて 4 施設で実施された。20 名の被験者に, 7.4 GBq (^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る場合は 5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量) の ^{131}I -MIBG を 1 時間以上かけて静注するレジメンを 1 コースとし, 被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに最大 3 回繰り返し投与した。

主要評価項目である用量制限毒性は発現せず, 忍容性が確認された。複数回投与した場合も Grade 4 以上の有害反応 (^{131}I -MIBG との因果関係が否定できない又は不明と判断された有害事象) はみられず安全性が確認された。

第 1 コースでは, ^{131}I -MIBG の投与を受けた 20 名全員に, 有害反応 (20 名, 100.0%) が発現した。第 1 コースでみられた有害反応は, 血小板数減少 (15 名, 75.0%), 食欲減退 (14 名, 70.0%), リンパ球数減少 (12 名, 60.0%), 悪心 (9 名, 45.0%), 倦怠感 (8 名, 40.0%), 白血球数減少 (7 名, 35.0%) の順に発現率が高かった。Grade 3 の事象は 7 名 (35.0%) にみられ, リンパ球数減少が 5 名 (25.0%), 血圧上昇, 食欲減退及び高血圧が各 1 名 (5.0%) であった。なお, 1 名は Grade 3 の有害反応を複数発現していた (リンパ球数減少及び血圧上昇)。また, Grade 4 以上の有害反応はみられなかった。

第 2 コースでは, ^{131}I -MIBG の投与を受けた 8 名全員に有害反応 (8 名, 100.0%) が発現した。第 2 コースで見られた有害反応は, 血小板数減少 (6 名, 75.0%), 白血球数減少 (6 名, 75.0%), リンパ球数減少 (5 名, 62.5%), 好中球数減少 (5 名, 62.5%), 食欲減退 (5 名, 62.5%), 悪心 (4 名, 50.0%), 貧血 (4 名, 50.0%) の順に発現率が高かった。Grade 3 の事象は 5 名 (62.5%) にみられ, リンパ球数減少が 4 名 (50.0%), 白血球数減少が 3 名 (37.5%), 血圧上昇が 1 名 (12.5%), 食欲減退が 1 名 (12.5%) であった。なお, 3 名は Grade 3 の有害反応を複数発現していた (白血球数減少及びリンパ球数減少が 1 名, リンパ球数減少及び血圧上昇が 1 名, 食欲減退, リンパ球数減少及び白血球数減少が 1 名)。また, Grade 4 以上の有害反応はみられなかった。

第 3 コースでは, ^{131}I -MIBG の投与を受けた 3 名全員に有害反応 (3 名, 100.0%) が発現した。第 3 コースでみられた有害反応として, 血小板数減少 (2 名, 66.7%), リンパ球数減

少 (2 名, 66.7%), 白血球数減少 (2 名, 66.7%), 好中球数減少 (2 名, 66.7%), 食欲減退 (2 名, 66.7%) 及び貧血 (2 名, 66.7%) が複数名で発現した。Grade 3 の事象は 1 名 (33.3%) にみられ、内訳は血小板数減少, リンパ球数減少, 白血球数減少及び好中球数減少であった。また, Grade 4 以上の有害反応はみられなかった。

先進医療 B の第 2 及び第 3 コースでよく見られた有害反応は第 1 コースとほぼ変わらず, 主な事象は骨髄抑制や放射線宿酔に関連する事象であった。また, 第 3 コースまで投与した場合においても Grade 4 以上の有害反応はみられなかった。

重篤な有害事象の発現はなかった。ただし, 試験治療中止後の死亡が 1 名で認められた。当該被験者の死亡は, 試験治療中止後に後治療を実施した後に発現した事象であったため, 有害事象の対象とはならなかった。なお, 死亡理由は原病死であった。

有効性に関して, 副次評価項目である RECIST 規準 (version1.1) による客観的奏効率 (ORR) は 10.0% (95% CI: 1.2, 31.7) であった。最良総合効果判定は, 被験者 20 名中 CR が 2 名 (10.0%), SD が 13 名 (65.0%), PD が 3 名 (15.0%), NE が 2 名 (10.0%) であった。

1.5.3 開発経緯図

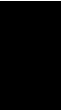
試験項目		
品質	製造方法並びに規格及び試験方法	
	安定性	原薬 (出発物質)
		製剤
薬理	効力	
	副次的薬理	
	安全性薬理	
薬物動態	吸収・分布・代謝・排泄	
	薬物動態学的相互作用	
毒性	単回	
	反復	
	局所刺激・免疫	
臨床試験	国内・第Ⅰ相 ‡	
	国内・第Ⅱ相	
	先進医療 B §	
備考		

* PV : Process Validation

† 20 年 月まで試験実施予定である。

‡ F-1614 と同一有効成分を含む「フェオ MIBG-I 131 注射液」の第 I 相臨床試験として実施した。

§ POLATOM 社製剤（製剤名 : Meta-Iodobenzylguanidine-¹³¹I (MIBG-¹³¹I) for therapeutic use, solution for injection, 製造販売元 : National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM) を使用した。



1.5.4 参考文献

1. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [^{131}I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med. 1980;21(4):349-53.
2. 褐色細胞腫・傍神経節細胞腫 (パラガングリオーマ). In: 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会, editor. 副腎腫瘍取扱い規約 第3版. 東京: 金原出版株式会社; 2015. p. 61-73.