2.4 非臨床試験の概括評価

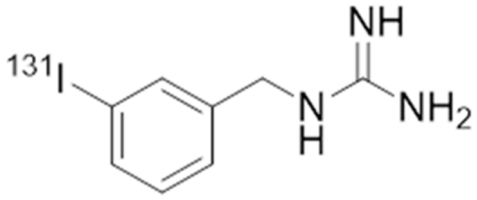
目次

略語及び専門用語 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 5
2.4.1.1.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.1.1.2 副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.1.2 薬物動態試験 6
2.4.1.3 毒性試験 6
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.1.1 集積機序 6
2.4.2.1.2 抗腫瘍効果 7
2.4.2.2 副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.2.2.1 副次的薬理試験 7
2.4.2.2.2 安全性薬理試験 8
2.4.2.2.2.1 中枢神経系に対する作用 8
2.4.2.2.2.2 心血管系に対する作用 8
2.4.2.2.2.3 呼吸系に対する作用 8
2.4.3 薬物動態試験 9
2.4.3.1 分析法 9
2.4.3.2 ^{131}I-MIBG の体内動態 9
2.4.3.3 用量増加による体内動態への影響 10
2.4.3.4 ^{131}I-MIBG の代謝 10
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.4.4 毒性試験 11
2.4.4.1 単回投与毒性試験 11
2.4.4.2 反復投与毒性試験 12
2.4.4.3 局所刺激性試験 13
2.4.4.4 その他の毒性試験 13
2.4.4.4.1 免疫毒性試験 13
2.4.5 総括及び結論 13
2.4.5.1 臨床での有効性に対する期待 13
2.4.5.1.1 神経堤由来腫瘍である褐色細胞腫等への高い集積効果が期待される 13
2.4.5.1.2 褐色細胞腫・パラガングリオーマに対する治療法として期待される 14
2.4.5.2 臨床での安全使用に関する考察 14
2.4.5.2.1 特徴的な非放射性毒性の発現リスク 14
2.4.5.2.2 甲状腺への影響 14
2.4.5.2.3 腎機能障害を持つ患者への投与 14
2.4.6 参考文献一覧 14

表

表 2.4.1.1-1 試験に用いられた被験物質及び資料の種類.....5

略語及び専門用語

略語及び用語	内容
AdreView	3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) を有効成分とする放射性医薬品の販売名 (核医学検査用 / 国内未承認 / GE Healthcare)
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの放射能濃度−時間曲線下面積
[redacted]	[redacted]
Bq	放射性物質が放射線を出す能力を表す単位であり，国際単位系 (SI) の放射能の単位
Ci	放射性物質が放射線を出す能力を表す単位 ($1\ Ci = 3.7 \times 10^{10}\ Bq$)
CYP	Cytochrome P450
F-1614	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) を有効成分とする治験薬及び商業生産用の製剤の識別記号
GLP	Good Laboratory Practice
HEK293	ヒト胎児腎臓由来細胞株
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50%阻害濃度
I_{Kr}	急速に活性化する遅延整流カリウム電流
K_m	ミカエリス・メンテン定数 (親和性の指標)
MAO	モノアミン酸化酵素
MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン，metaiodobenzylguanidine 又は 127-iobenguane 分子量 : 275.09
NE	ノルアドレナリン又は norepinephrine
nu/nu	無毛の形質を支配する遺伝子 *nu* のホモ接合体
VMAT	小胞モノアミン輸送体
V_{max}	最大取り込み速度
^{123}I-MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I)
^{125}I-MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン (^{125}I)
$^{125/131}$I-MIBG	^{125}I-MIBG 又は ^{131}I-MIBG
^{131}I-MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 化学構造： 
^{3}H-NE	ノルアドレナリン (^{3}H)
%ID	放射能分布率 臓器放射能/投与放射能×100
フェオ MIBG -I131 注射液	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) を有効成分とする放射性医薬品の販売名 (核医学検査用 / 2016 年承認整理 / 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))
硫酸 MIBG	硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン又は iobenguane hemisulfate 分子量 : 324.13

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

F-1614 (以下，本剤) は，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，「医療上の必要性が高い」と評価された。20[redacted] 年 [redacted] 月に開発の意思を表明し，約 [redacted] 年かけて新たな製造設備の導入並びに製剤及び製法の開発を行い，2017 年 [redacted] 月に治験を開始するに至っている。この間の 2016 年 2 月には，金沢大学附属病院が主体となり，医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療 B により，本剤と同等品質の製剤である National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM 社製を使用した治療が開始された。本剤の非臨床試験 (薬理，薬物動態及び毒性) については，他社製造製剤ではあるものの，同等品質製剤での先進医療 B による臨床研究や海外の臨床試験成績にて本剤の有効性，安全性が示唆されていたこと，3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (^{131}I-MIBG) による核医学治療は，既に国内外の診療ガイドライン[1,2]で示唆されていたこと，海外では既承認の ^{131}I-MIBG 製剤が褐色細胞腫の治療に用いられていたこと，及び国内でも個人輸入によって褐色細胞腫の治療に用いられていたことを踏まえ，臨床試験開始を優先させ，新たな非臨床試験は実施しなかった。

以上より，本承認申請では，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-I131 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 [redacted] 試験報告書を用いると共に，学術論文の結果を示して，本剤の薬理，薬物動態及び毒性を考察した。各試験に用いた資料の種類を表 2.4.1.1-1 に示した。

なお，被験物質には ^{131}I-MIBG のほか，放射性ヨウ素同位体の異なる 3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) (^{123}I-MIBG) 及び 3-ヨードベンジルグアニジン (^{125}I) (^{125}I-MIBG) 並びに非放射性ヨウ素を用いた 3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) 及び硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン (硫酸 MIBG) が利用されているが，いずれも ^{131}I-MIBG と同一の化学構造を有する化合物及びその硫酸塩であることから，これらの検討結果より ^{131}I-MIBG の薬理，薬物動態及び毒性を推測し，本剤の薬理，薬物動態及び毒性を考察した。各試験に用いた被験物質を表 2.4.1.1-1 に示した。

表 2.4.1.1-1 試験に用いられた被験物質及び資料の種類

試験の種類	被験物質	参照先	資料の種類
薬理試験			
効力を裏付ける試験 (集積機序)	^{131}I-MIBG，^{125}I-MIBG 及び MIBG	2.6.2.2.1	学術論文
効力を裏付ける試験 (抗腫瘍効果)	^{131}I-MIBG	2.6.2.2.2	学術論文
副次的薬理試験	MIBG	2.6.2.3	学術論文
安全性薬理試験			
中枢神経系	硫酸 MIBG	2.6.2.4.1	試験報告書 [a]
心血管系 (*in vivo*)	MIBG	2.6.2.4.2.1	学術論文
心血管系 (*in vitro*)	MIBG	2.6.2.4.2.2	試験報告書 [b]
呼吸系	MIBG 及び硫酸 MIBG	2.6.2.4.3	試験報告書 [a,b]
薬物動態試験			
吸収	^{131}I-MIBG 及び MIBG	2.6.4.3	学術論文
分布	^{131}I-MIBG	2.6.4.4	試験報告書 [a]
代謝 (尿中放射性代謝物)	^{131}I-MIBG	2.6.4.5.1.1	学術論文
代謝 (臓器内放射性代謝物)	^{123}I-MIBG	2.6.4.5.1.2	学術論文
排泄	^{131}I-MIBG	2.6.4.6	試験報告書 [a]
薬物動態学的薬物相互作用			
CYP に及ぼす影響	MIBG	2.6.4.7.1	試験報告書 [b]
モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する阻害作用	MIBG	2.6.4.7.2	学術論文
P-糖たん白質による輸送	^{125}I-MIBG	2.6.4.7.3	学術論文
毒性試験			
単回投与毒性試験	硫酸 MIBG	2.6.6.2	試験報告書 [a]
反復投与毒性試験 (イヌの 4 週間)	MIBG	2.6.6.3.1	試験報告書 [b]
局所刺激性試験	MIBG	2.6.6.7	試験報告書 [b]
その他毒性試験 (免疫毒性試験)	MIBG	2.6.6.8.1	試験報告書 [b]

[a]: フェオ MIBG-I131 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。
[b]: [redacted]試験報告書。

2.4.1.1 薬理試験

2.4.1.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験では，Jaques S Jr ら及び Rutgers M らの学術論文の結果を示した。Jaques S Jr らは，褐色細胞腫患者より摘出した癌細胞を用いて，放射性ヨウ素標識 MIBG の集積機序を明らかにした。また，Rutgers M らは，ラット褐色細胞腫由来細胞を移植したマウスを用いて，^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果を明らかにした。

2.4.1.1.2 副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験

副次的薬理試験では，Graefe KH らの学術論文の結果を示した。Graefe KH らは，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明らかにした。

安全性薬理試験では，「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，一般毒性試験の結果を利用した。

硫酸 MIBG の中枢神経系に対する作用については，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書から，単回投与毒性試験の結果を用いて評価した。

MIBG の心血管系に対する作用については，Barrett JA らの学術論文の結果 (テレメトリー試験) を示すと共に，[redacted]試験報告書から，hERG 導

入細胞を用いた *in vitro* 試験の結果を用いて評価した。

硫酸 MIBG 及び MIBG の呼吸系に対する作用については，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書及び[redacted]試験報告書から，単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の結果を用いて評価した。

非臨床試験として薬力学的薬物相互作用の評価は実施しなかった。

2.4.1.2 薬物動態試験

吸収試験では，Barrett JA らの学術論文の結果を示した。Barrett JA らは，^{131}I-MIBG をラットの静脈内に投与した吸収試験において，MIBG 用量と血液中放射能濃度推移及び組織放射能分布との関係を明らかにした。分布試験では，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書を用いて，^{131}I-MIBG をラットに静脈内投与した時の組織放射能分布を評価した。同時に排泄経路についても評価した。代謝試験では，Rutgers M ら及び Pissarek M らの学術論文の結果を示した。Rutgers M らは，^{131}I-MIBG を静脈内投与したマウスより尿を回収し，尿中放射性代謝物を明らかにした。また，Pissarek M らは，^{123}I-MIBG を静脈内投与したラットより臓器を摘出し，臓器内放射性代謝物を分析することで代謝臓器を明らかにした。薬物動態学的薬物相互作用では，[redacted]試験報告書を用いて CYP に対する阻害及び誘導作用を評価した。また，Burba JV ら及び Kiyono Y らの学術論文の結果を示した。Burba JV らは，MAO に対する阻害作用を明らかにした。Kiyono Y らは，P-糖たん白質に対する基質特性を明らかにした。

2.4.1.3 毒性試験

単回投与毒性試験では，フェオ MIBG-I131 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，[redacted]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，[redacted]試験報告書を用いて，MIBG の免疫毒性を評価した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 集積機序

Jaques S Jr らの学術論文の結果に基づき，褐色細胞腫由来細胞に対する本剤の集積機序を考察した。

褐色細胞腫患者より摘出した癌細胞 (初代培養) は温度依存的に ^{125}I-MIBG 又は ^{131}I-MIBG ($^{125/131}$I-MIBG) を取り込み，その取り込み速度はノルアドレナリン (^{3}H) (^{3}H-NE) の取り込み速度と正の相関を示した。褐色細胞腫由来細胞に対する $^{125/131}$I-MIBG 及び ^{3}H-NE の取り込みは，飽和性と非飽和性を示す異なる 2 つの機序で行われており，そのうち飽和機序は低容量，高親和性の性質を有し，$^{125/131}$I-MIBG と ^{3}H-NE で同等の取り込み速度パラメータ (ミカエリス・メンテン定数 (K_m) 及び最大取り込み速度 (V_{max})) を示した。神経終末に対するノルアドレナリン (NE) の能動的な再摂取機序として uptake-1 が

知られているが，この飽和機序は uptake-1 である可能性が考えられた。Uptake-1 は Na 依存的な取り込み機序であるため ^{125}I-MIBG の取り込みに対する Na 依存性を検討したところ，低濃度条件における ^{125}I-MIBG の主要取り込み機序は Na 依存的であり，^{125}I-MIBG 濃度の上昇とともに Na 非依存的な取り込みの割合が増加した。Na 依存的な ^{125}I-MIBG の取り込みは，Na^+/K^+-ATPase 阻害剤であるウアバイン及び uptake-1 阻害剤であるデシプラミンで阻害されたことから，uptake-1 を介していることが確認された。一方，Na 非依存的な ^{125}I-MIBG の取り込みはウアバインで阻害されず，またデシプラミンで阻害されるものの Na 依存的取り込みと比べ高濃度のデシプラミンを必要としたことから，受動的拡散であると考えられた。また，^{131}I-MIBG の取り込みは NE で競合的に阻害されたことから，^{131}I-MIBG は NE と共通の機序で褐色細胞腫由来細胞に取り込まれることを確認した【2.6.2.2.1 参照】。

本剤の有効成分である ^{131}I-MIBG は，NE と共通の取り込み機序を利用して細胞に取り込まれることを特徴とする薬剤であり，神経堤由来腫瘍である褐色細胞腫等への高い集積が期待される。

2.4.2.1.2　抗腫瘍効果

Rutgers M らの学術論文の結果に基づき，褐色細胞腫に対する本剤の抗腫瘍効果を考察した。

ラット褐色細胞腫由来細胞を皮下移植したマウスに ^{131}I-MIBG (5 MBq) を静脈内投与し，イメージングにて体内分布を確認したところ，放射性物質は腫瘍に高集積した。同様の皮下移植マウスに ^{131}I-MIBG (11，24 及び 57 MBq) を静脈内投与した抗腫瘍実験において，^{131}I-MIBG は強力な抗腫瘍効果を発揮した。抗腫瘍効果は用量依存的であり，すべての用量で未治療群と比べて有意に腫瘍増殖を抑制した。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対して，^{131}I-MIBG (25.5 及び 59.1 MBq) の静脈内投与は，未治療群と比べて生存期間を有意に延長した【2.6.2.2.2 参照】。

褐色細胞腫モデルマウスに対して，^{131}I-MIBG は高い抗腫瘍効果を発揮した。本特徴は，褐色細胞腫の新たな治療法として本剤が有効である可能性を示した。

2.4.2.2　副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験

2.4.2.2.1　副次的薬理試験

Graefe KH らの学術論文の結果に基づき，本剤の交感神経作動作用 (陽性変時作用) を考察した。

ウサギ摘出灌流心に対して，MIBG は灌流液中の NE 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。これらの作用は uptake-1 阻害剤であるデシプラミンで阻害されることから，交感神経細胞の神経終末から，NE 等のカテコールアミンの分泌を促進することで生じる間接的な作用であることが示唆された。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 の作用は弱かった。作用持続時間は MAO による代謝反応性を反映し，チラミンと比べて MIBG で延長する傾向がみられた。

Uptake-1 取り込み機構を有するヒト神経芽腫由来細胞を用いた uptake-1 特異的取り込み実験において，^{125}I-MIBG とチラミン (^{14}C) の速度パラメータ (K_m 及び V_{max}) に有意差は観察されなかった。一方，ウシ副腎髄質より調製したクロム親和性顆粒の膜小胞を用いた輸送実験において，カテコールアミン混合物 (70%アドレナリン，30%NE 及び微量の ^{3}H-NE からなる混合物) の小胞モノアミン輸送体 (VMAT) 特異的輸送を MIBG は阻害したもの

の，その阻害定数 (K_i) はチラミンと比べて 8 倍高値を示した。チラミンと比べ MIBG で心拍数増加作用が弱い理由として，VMAT に対する親和性の差が影響したものと推察された【2.6.2.3 参照】。

本検討より，神経終末からのカテコールアミン遊離を介して，交感神経作動作用を引き起こす MIBG の特徴が明らかとなり，本剤の有効成分である ^{131}I-MIBG においても，同様の特徴を有することが示唆された。

2.4.2.2.2　安全性薬理試験

2.4.2.2.2.1　中枢神経系に対する作用

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した単回毒性試験の結果に基づき，本剤の中枢神経系に対する作用を考察した。

中枢神経系の症状として，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，マウスでけいれん及び立毛等，ラットでけいれん及び脱力等，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【2.6.2.4.1 参照】。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 倍相当までの MIBG を投与したイヌの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【2.6.6.3.1 参照】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。

2.4.2.2.2.2　心血管系に対する作用

Barrett JA らの学術論文の結果 (イヌを用いたテレメトリー試験) 及び[redacted]試験報告書の結果 (hERG 導入細胞を用いた *in vitro* 試験) に基づき，本剤の心血管系に対する作用を考察した。

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【2.6.2.4.2 参照】。しかしながら，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当までの 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【2.6.6.3.1 参照】を考慮すると，本剤の臨床使用に際して心血管系の症状が問題となる可能性は低いと考えられた。

2.4.2.2.2.3　呼吸系に対する作用

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した単回毒性試験及び[redacted]反復投与毒性試験の結果に基づき，本剤の呼吸系に対する作用を考察した。

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【2.6.2.4.3 参照】。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 倍相当までの 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【2.6.6.3.1 参照】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。

2.4.3 薬物動態試験

薬物動態試験では，Barrett JA ら，Rutgers M ら，Pissarek M ら，Burba JV ら及び Kiyono Y らの学術論文の結果，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書の結果 (分布及び排泄) 及び [redacted] [redacted] 試験報告書の結果 (CYP に及ぼす影響) に基づき，本剤の薬物動態を考察した。予測された ^{131}I-MIBG の薬物動態学的特徴は，下記のとおりである。

(1) 静脈内投与後，血液中放射能濃度は速やかに減少する。
(2) 放射性物質は各臓器に分布後，クロム親和性細胞を含む副腎及び甲状腺等に集積する一方，その他の臓器からは比較的速やかに消失する。
(3) 一部，肝臓及び腎臓で代謝され，主に遊離ヨウ素 131 と 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) に変換される。
(4) 主要排泄経路は尿中であり，多くは未変化体のまま尿中へ排泄される。
(5) 本剤の臨床用量の範囲において，血液中放射能濃度に MIBG 投与量に対する線形動態が認められる。一方，心臓及び骨髄では，MIBG 投与量が放射能分布率 (%ID) に影響を及ぼす。
(6) MIBG の CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 及び 3A4 に対する阻害作用 及び CYP1A，2B6，2C9，2C19 及び 3A に対する誘導作用は認められない。
(7) MIBG は CYP2D6 を可逆的に阻害し，また MAO によるチラミン酸化反応を用量依存的に阻害する。しかしながら，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。
(8) MIBG は P-糖たん白質の基質とならない。

2.4.3.1 分析法

放射能の測定は，ガンマカウンターを用いて行った。ただし，ヨウ素 125，炭素 14 及び水素 3 に関しては，液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

Rutgers M らは，^{131}I-MIBG の尿中放射性代謝物分析を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と固相抽出の組み合わせで行った。HPLC で検出した 2 本の主要放射能ピークのうち，溶媒先端に溶出した放射能ピークを回収し，Sep-Pak C18 カラムを用いた固相抽出にて遊離ヨウ素 131 と代謝物 A (3-ヨード馬尿酸 (^{131}I)) を分離した。

Pissarek M らは，^{123}I-MIBG の組織内放射性代謝物分析を薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて行った【2.6.4.2 参照】。

2.4.3.2 ^{131}I-MIBG の体内動態

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書の結果に基づき，本剤の体内

動態を考察した。

Wistar 系雌雄ラットの静脈内に ^{131}I-MIBG を投与した体内分布実験において，放射性物質は各臓器へ速やかに分布した後，経時的に減少する体内動態を示した。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濃度の放射能を検出した。特にクロム親和性細胞を含む副腎では，投与後 72 時間において，甲状腺を除き最も高濃度の放射能を検出しており，クロム親和性細胞に対する ^{131}I-MIBG の集積を反映した結果と考えられた【2.6.4.4.1 参照】。放射性物質の排泄は速やかであり，主要排泄経路は尿中であった。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，3～6%が糞中に排泄された【2.6.4.6.1.1 参照】。

本剤を静脈内投与後，主に放射性物質はクロム親和性細胞に対する ^{131}I-MIBG の集積を反映した副腎への集積，代謝により発生した遊離ヨウ素 131 の生理的集積を示唆する甲状腺への集積を示すと共に，その他の臓器からは比較的速やかに消失することが示唆された。また，投与された放射性物質は，主に尿中から排泄されることが示唆された。

2.4.3.3 用量増加による体内動態への影響

本剤は核医学治療を目的に開発された薬剤であり，核医学検査を目的に開発された薬剤と比べて用量が増加[a]する。^{131}I-MIBG に MIBG を無添加又は段階的に添加した製剤を調製し，血液中放射能濃度推移及び体内分布を確認した Barrett JA らの学術論文の結果に基づき，用量増加による本剤の体内動態への影響を考察した。

投与放射能 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg) を一定として投与 MIBG 量を変化させた 4 条件 (MIBG として< 6.9×10^{-6}，1×10^{-2}，1.9 及び 3.7 mg/kg) を設定し，SD 系雌雄ラットの静脈内に ^{131}I-MIBG を投与した。経時的に血液及び臓器を摘出し，放射能濃度を測定した。血液中放射能濃度推移は 4 条件で類似しており，血液中放射能濃度は投与後速やかに減少した。モデル非依存的解析により算出された血液 $AUC_{0-\infty}$ (無限大時間までの放射能濃度-時間曲線下面積) は 221 (概算値) ～323 hr × nCi/mL を示し，少なくとも本剤の臨床用量の範囲を含む 1×10^{-2}～1.9 mg/kg (MIBG として) において大きな変化は観察されず，血液中放射能濃度に MIBG 投与量に対する線形動態が認められることを示唆した。一方，交感神経が多く分布する心臓において，uptake-1 に対する飽和現象に起因すると考えられる MIBG 用量増加に伴う心臓 $AUC_{0-\infty}$の低下が観察された。また，その詳細な機序は明らかでないが，MIBG 用量増加に伴う骨髄 $AUC_{0-\infty}$の増加も観察された【2.6.4.3.1 参照】。

本剤の臨床用量の範囲において，血液中放射能濃度に MIBG 投与量に対する線形動態が認められた。一方で，心臓及び骨髄については，MIBG 投与量増加に伴う $AUC_{0-\infty}$の減少及び増加がそれぞれ観察され，本剤の臨床用量の範囲において，これらの臓器については MIBG 投与量が放射能分布率 (%ID) に影響を及ぼす可能性を示した。

2.4.3.4 ^{131}I-MIBG の代謝

Rutgers M ら及び Pissarek M らの学術論文の結果に基づき，本剤の代謝を考察した。

---

[a] 褐色細胞腫の診断に用いられているミオMIBG-I123注射液の最大臨床用量は，MIBGとして0.06～0.20 mg (放射能量として222 MBq) である。一方で本剤の最大臨床用量は，MIBGとして7.0 mg (放射能量として7.4 GBq) である。以上より，本剤はミオMIBG-I123注射液と比較して，MIBGとして35～117倍 (放射能量として33倍) 増加する。

^{131}I-MIBG を静脈内投与したマウス（C3H，C3H *nu/nu* 及び腫瘍を移植した C3H *nu/nu*）より投与後 24 時間を超える蓄尿を回収し，放射性代謝物を分析したところ，未変化体を 60%，代謝物 A を 21%，遊離ヨウ素 131 を 16%の存在比率で検出した。代謝物 A は 3-ヨード馬尿酸（^{131}I）と推察された。マウス尿中の未変化体存在比率は，^{131}I-MIBG を投与した神経芽腫患者（神経芽腫は ^{131}I-MIBG が集積する腫瘍の 1 つとして知られている）の尿（未変化体存在比率 87%）と比べ低値であり，この結果は，ヒトではマウスと比べ MIBG の代謝が起こりにくいことを示唆した。

^{123}I-MIBG を静脈内投与した WKY 及び SHR 系ラットより臓器を摘出し，臓器内放射性代謝物を分析したところ，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った【2.6.4.5.1 参照】。

静脈内に投与された本剤の多くは未変化体のまま尿中に排泄される一方，一部は肝臓及び腎臓で代謝を受け，3-ヨード馬尿酸（^{131}I）及び遊離ヨウ素 131 に変換されることが示唆された。

2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

[redacted]試験報告書（CYP に及ぼす影響）並びに Burba JV ら及び Kiyono Y らの学術論文の結果に基づき，本剤の薬物動態学的薬物相互作用を考察した。

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害実験（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4）において，MIBG は CYP2D6 を可逆的に阻害し，IC_{50} は 3.57 μmol/L を示した。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 CYP 酵素に対する誘導作用を示さなかった【2.6.4.7.1 参照】。また，MIBG は MAO によるチラミン酸化反応を用量依存的に阻害し，IC_{50} は 8 μmol/L を示した【2.6.4.7.2 参照】。^{131}I-MIBG をラット静脈内に投与した時の血液及び肝臓からの消失は速やかであり，また本剤の用法及び用量を考慮すると最高血漿中濃度が検討で得られた IC_{50} 値を上回る可能性は低く，本剤の臨床使用時に CYP 及び MAO に関連した薬物動態学的薬物相互作用が問題とな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 *in vitro* 輸送実験において，^{125}I-MIBG の輸送は P-糖たん白質基質であるダウノマイシンと比べて大きく異なっていた。ダウノマイシンで観察される P-糖たん白質特異的な基底膜側から頂端膜側への輸送が MIBG では観察されず，MIBG は P-糖たん白質の基質とならないことが示唆された【2.6.4.7.3 参照】。P-糖たん白質の基質となる薬剤と本剤の薬物動態学的薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられた。

一方で，^{131}I-MIBG を核医学治療に用いる時の薬物相互作用に関する指針については，既に各種ガイドラインで示されていることから，ガイドラインに準じた使用が推奨される[1,2]。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書の結果に基づき，本剤の単回投与毒性を考察した。

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，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。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，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。また，各投与経路において毒性が見られる用量や毒性が現れる時期の違いはあるものの，いずれも似た症状及び所見が得られ，投与経路に特徴的と考えられる重大な症状及び所見は見られなかった。また，臨床投与経路である静脈内投与において，マウスでは主要な症状として中枢神経系の症状 (けいれん，立毛など) が見られ，ラットでも同様に中枢神経系の症状 (けいれん，脱力など) が見られた。

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，これは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。イヌでは主要な症状及び異常所見として中枢神経系の症状 (脱力，昏睡，起立不能，けいれん，流涎，体温低下，嘔吐など) ，心血管系の症状 (心拍数の異常，口腔粘膜蒼白) 及び呼吸系の症状 (呼吸抑制，呼吸不整，肺の縮小，肺のうっ血像など) が見られた【2.6.6.2 参照】。

マウス，ラット及びイヌで見られたいずれの症状も，投与直後に発生し，その後生存例では回復傾向が見られると共に観察期間終了後の剖検で異常は認められなかった。また，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。

また，マウス及びラットでは雌雄ともに症状が共通しており，性差及び種差は見られないと考えられた。イヌについても，けいれんなどの中枢神経系の症状は共通していた。呼吸系の異常がイヌにおいて見られているが，GE Healthcare Canada Inc.が提供している AdreView: Product Monograph[3)]において，マウス及びラットに硫酸 MIBG を単回静脈内投与した毒性試験の結果が報告されおり，いずれも無呼吸などの呼吸系の異常が見られている。これらの結果から，硫酸 MIBG の毒性プロファイルに明らかな種差はないと考えられた。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

[redacted]試験報告書の結果に基づき，イヌの 4 週間反復投与毒性を考察した。被験物質には，MIBG を用いた。なお，単回投与毒性試験の考察 (2.4.4.1 参照) で議論したように，マウス，ラット及びイヌの毒性プロファイルに明らかな種差はないと考えられたため，本剤の反復投与毒性はイヌ 1 種類のみで評価可能と判断した。

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【2.6.6.3.1 参照】。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 ヵ月を目安) 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。

単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験で得られた結果より，予測された MIBG の主要な毒性プロファイルを以下に示した。

1) 中枢神経系の症状：脱力，昏睡，起立不能，けいれん，流涎，横臥沈静，体温低下，嘔吐，立毛
2) 心血管系の症状：心拍数の異常，口腔粘膜蒼白
3) 呼吸系の症状：呼吸不整，呼吸抑制，肺の縮小，肺のうっ血像

MIBG の毒性プロファイルとして中枢神経系，心血管系及び呼吸系の各症状が明らかとなった。しかしながら本剤の無毒性量は，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍に相当することが反復投与毒性試験で明らかにされている。また，最大非致死量は本剤の最大臨床用量の 15 倍以上と高値であり，生存例においてこれらの毒性所見には回復傾向が見られることが単回投与毒性試験で明らかにされている。以上のことから，これらの毒性所見が本剤の臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.4.4.3 局所刺激性試験

[redacted]試験報告書に基づき，イヌ反復静脈内投与毒性試験の結果 (投与部位の観察) より本剤の局所刺激性を考察した。

投与部位に MIBG に起因した異常は確認されなかった【2.6.6.7 参照】。本剤が局所刺激性を示す可能性は低いと考えられた。

2.4.4.4 その他の毒性試験

2.4.4.4.1 免疫毒性試験

[redacted]試験報告書の結果に基づき，本剤の免疫毒性試験を考察した。

ラット T 細胞依存性抗体産生試験において，本剤の最大臨床用量の 6.2 倍相当における MIBG を投与しても免疫機能への影響は見られなかった【2.6.6.8.1 参照】。本剤の用法及び用量の範囲では，本剤が免疫毒性を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 臨床での有効性に対する期待

本剤は，褐色細胞腫・パラガングリオーマを対象とした核医学治療への利用を目的に開発された薬剤である。有効成分である ^{131}I-MIBG は，NE と同様に uptake-1 による能動的な再摂取機序及び受動的拡散を利用して細胞内に取り込まれる。そのため，神経堤由来腫瘍である褐色細胞腫等に高集積すると共に，ヨウ素 131 より放出される β 線により抗腫瘍効果が期待される。

2.4.5.1.1 神経堤由来腫瘍である褐色細胞腫等への高い集積効果が期待される

腫瘍を標的とする核医学治療において，放射性物質の腫瘍集積量は抗腫瘍効果と密接に関連する重要なパラメータである。

^{131}I-MIBG は NE と同様に，uptake-1 による能動的な再摂取機序及び受動的拡散を利用して褐色細胞腫細胞に取り込まれた (2.4.2.1.1 参照) 。また，褐色細胞腫皮下移植マウスを用いたイメージング検討において，^{131}I-MIBG は腫瘍を明瞭に描出した (2.4.2.1.2 参照) 。

本剤を静脈内投与後，^{131}I-MIBG は神経堤由来腫瘍である褐色細胞腫等に高集積することが示唆され，ヒトに投与した場合も高い集積が期待される。

2.4.5.1.2　褐色細胞腫・パラガングリオーマに対する治療法として期待される

国内において，褐色細胞腫・パラガングリオーマを対象とした核医学治療に利用可能な薬剤は承認されていない。

褐色細胞腫モデルマウスを用いた治療実験において，^{131}I-MIBG の静脈内投与は強力な抗腫瘍効果を発揮した。^{131}I-MIBG 投与群は未治療群と比べ，褐色細胞腫皮下移植マウスの腫瘍増殖を有意に抑制し，褐色細胞腫転移マウスの生存期間を有意に延長した (2.4.2.1.2 参照) 。

本剤を用いた核医学治療は，褐色細胞腫・パラガングリオーマに対する治療法として期待される。

2.4.5.2　臨床での安全使用に関する考察

2.4.5.2.1　特徴的な非放射性毒性の発現リスク

イヌの 4 週間反復投与毒性試験より，本剤の無毒性量は，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍に相当することが明らかにされている (2.4.4.2 参照)。一方で，本剤の最大臨床用量の 15 倍以上の用量で実施した単回投与毒性試験 (マウス，ラット及びイヌ) では，中枢神経系の症状 (脱力，昏睡，起立不能及びけいれん等) ，心血管系の症状 (心拍数の異常及び口腔粘膜蒼白等) 及び呼吸系の症状 (呼吸抑制及び呼吸不整等) の発生が示されている (2.4.4.1 参照)。

以上のことから，本剤の臨床用量を大幅に超えるような場合，これらの毒性所見が発現するリスクが懸念されるが，通常の臨床使用においてはこれらの毒性所見が発現するリスクは低いものと考えられた。

2.4.5.2.2　甲状腺への影響

^{131}I-MIBG を静脈内投与したマウスより投与後 24 時間を超える蓄尿を回収し，放射性代謝物を分析したところ，遊離ヨウ素 131 を 16%の存在比率で検出した (2.4.3.4 参照) 。遊離ヨウ素 131 による甲状腺機能障害が懸念されるが，^{131}I-MIBG を核医学治療に用いる時の遊離したヨウ素 131 の甲状腺への集積を阻害するための指針については，既に各種ガイドラインで示されていることから，ガイドラインに準じた使用が推奨される [1,2)] 。

2.4.5.2.3　腎機能障害を持つ患者への投与

ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の主な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 (2.4.3.2 参照) 。尿中排泄低下により ^{131}I-MIBG の曝露量増加が懸念されることから，腎機能に障害を持つ患者への本剤の投与には十分注意する必要がある。

2.4.6　参考文献一覧

1) 絹谷 清剛，吉永 恵一郎，樋口 徹也，神宮司 メグミ，河本 博，栗原 宏明．神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-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 ^{131}I-MIBG 内照射療法検討委員会．

2) Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1039-47.

3) GE Healthcare Canada Inc. AdreView (Iobenguane (^{123}I) Injection). Product Monograph. 2012 Oct 10 (Submission Control No: 145514).