

2.5 臨床概括評價

目次

略号一覧.....	4
専門用語の説明.....	5
化合物一覧.....	5
2.5 臨床に関する概括評価.....	6
2.5.1 製品開発の根拠.....	6
2.5.1.1 対象疾患の概要.....	6
2.5.1.2 対象疾患に対する現在の治療方法.....	7
2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類.....	13
2.5.1.4 申請医薬品の開発を支持する科学的背景.....	13
2.5.1.4.1 F-1614 の開発計画.....	13
2.5.1.4.2 臨床データパッケージの概要.....	18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	20
2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤.....	20
2.5.2.2 生物薬剤学試験.....	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	21
2.5.3.1 薬物動態.....	21
2.5.3.1.1 吸収.....	22
2.5.3.1.2 分布.....	22
2.5.3.1.3 代謝.....	23
2.5.3.1.4 排泄.....	24
2.5.3.1.5 海外での臨床研究.....	24
2.5.3.1.5.1 診断用量及び治療用量における血中放射能濃度の推移.....	24
2.5.3.1.5.2 治療用量における尿中排泄率.....	26
2.5.3.1.5.3 診断用量における尿中排泄率.....	26
2.5.3.1.5.4 治療用量における糞中排泄率.....	27
2.5.3.1.6 薬物動態のまとめ.....	27
2.5.3.2 薬物相互作用.....	28
2.5.3.3 被曝線量.....	28
2.5.3.3.1 吸収線量に関する報告.....	28
2.5.3.4 内因性要因.....	29
2.5.3.4.1 民族差.....	29
2.5.3.4.2 腎機能.....	29
2.5.3.5 外因性要因.....	29
2.5.4 有効性の概括評価.....	30
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験.....	30
2.5.4.1.1 臨床試験デザイン.....	30
2.5.4.1.1.1 国内第 II 相臨床試験.....	30
2.5.4.1.1.2 先進医療 B：臨床研究.....	32
2.5.4.2 臨床試験の結果.....	32
2.5.4.2.1 国内第 II 相臨床試験.....	32

2.5.4.2.1.1	カテコールアミン類の奏効	32
2.5.4.2.1.2	腫瘍縮小効果	34
2.5.4.2.1.3	¹²³ I-MIBG シンチグラフィの奏効率	35
2.5.4.2.1.4	QOL	35
2.5.4.2.2	先進医療 B	36
2.5.4.2.2.1	腫瘍縮小効果	36
2.5.4.2.2.2	¹²³ I-MIBG シンチグラフィの奏効率	36
2.5.4.2.2.3	全生存期間	36
2.5.4.2.2.4	無増悪生存期間	36
2.5.4.3	全試験を通しての結果の比較と解析	37
2.5.4.3.1	腫瘍縮小効果	37
2.5.4.3.2	¹²³ I-MIBG シンチグラフィの奏効率	37
2.5.4.3.3	部分集団における結果の比較	37
2.5.4.4	国内外の臨床使用実態	39
2.5.4.4.1	海外における臨床使用実態	39
2.5.4.4.2	国内における臨床使用実態	46
2.5.4.4.2.1	¹³¹ I-MIBG の使用成績に関する報告	46
2.5.4.4.2.2	個人輸入等での使用実態	46
2.5.4.4.2.3	国内の臨床使用実態のまとめ	62
2.5.4.5	有効性のまとめ	62
2.5.5	安全性の概括評価	65
2.5.5.1	安全性評価の概観	65
2.5.5.1.1	安全性評価に用いた臨床試験等の概観	65
2.5.5.1.2	薬理学的分類に特徴的な有害反応	65
2.5.5.1.3	安全性の評価方法	65
2.5.5.2	曝露状況及び被験者集団	65
2.5.5.2.1	曝露状況	65
2.5.5.2.2	被験者集団	66
2.5.5.3	有害事象	67
2.5.5.3.1	比較的良好に見られる有害事象	67
2.5.5.3.2	死亡及びその他の重篤な有害事象	69
2.5.5.3.3	その他の重要な有害事象	69
2.5.5.3.3.1	治験中止に至る有害事象	69
2.5.5.3.3.2	用量制限毒性	69
2.5.5.3.3.3	注目すべき有害事象	70
2.5.5.4	臨床検査値の評価	76
2.5.5.5	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	76
2.5.5.6	国内外の臨床使用実態	77
2.5.5.7	特別な患者集団及び状況下における安全性	85
2.5.5.7.1	内因性要因	85
2.5.5.7.1.1	年齢	85
2.5.5.7.1.2	性別	85

2.5.5.7.1.3 腎機能	85
2.5.5.7.1.4 肝機能	85
2.5.5.7.2 外因性要因	85
2.5.5.7.3 薬物相互作用	85
2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用	85
2.5.5.7.5 妊孕性	86
2.5.5.7.6 過量投与	86
2.5.5.7.7 薬物乱用	86
2.5.5.7.8 離脱症状及び反跳現象	86
2.5.5.7.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	86
2.5.5.8 市販後データ	86
2.5.5.9 安全性のまとめ	86
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	89
2.5.6.1 治療の背景	89
2.5.6.1.1 疾患又は症状	89
2.5.6.1.2 現行の治療	89
2.5.6.2 ベネフィット	90
2.5.6.2.1 腫瘍縮小を伴う高カテコールアミン血症の是正	90
2.5.6.2.2 治療効果の持続	90
2.5.6.3 リスク	91
2.5.6.3.1 骨髄抑制	91
2.5.6.3.2 二次性悪性腫瘍	91
2.5.6.3.3 甲状腺機能低下	91
2.5.6.3.4 生殖毒性及び胎児への影響	91
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	92
2.5.7 参考文献	93

略号一覧

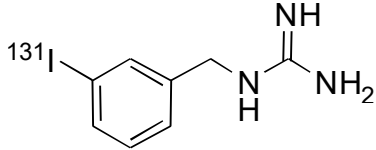
略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CVD	Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine	シクロホスファミド, ビンクリスチン, ダカルバジン
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	-
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	-
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EURACAN	European Reference Network for rare adult solid cancer	-
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
ft3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
ft4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamine 3	5-ヒドロキシトリプタミン 3
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	Meta-iodobenzylguanidine 又は 3-Iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン 又は 3-ヨードベンジルグアニジン
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮影法
NA	Not assessed	無評価
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がんネットワーク
NE	Not evaluable	評価不能
NR	No response	無反応
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PDQ	Physician Data Query	-
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PPGL	Pheochromocytoma・Paraganglioma	褐色細胞腫・パラガングリオーマ
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ (生活の質)
RECIST (guideline)	Response evaluation criteria in solid tumours (guideline)	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン

略語	英語	日本語
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験治療下での有害事象
TSH	Thyroid stimulation hormone	甲状腺刺激ホルモン
WHO	World health organization	世界保健機関

専門用語の説明

用語	説明
F-1614	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) の識別記号
Bq	放射能の単位 (ベクレル)。 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が 1 Bq
Gy	吸収線量の単位 (グレイ) 放射線によって物質 1 キログラム当たり 1 ジュールのエネルギーが吸収されたときの吸収線量が 1 グレイ
Sv	実効線量の単位 (シーベルト)。 生体が放射線を受けたときその影響の度合いを測る物差しとして使われる単位で、吸収線量から放射線の種類や性質、臓器・組織の種類を考慮して算出される。

化合物一覧

化合物名	構造式	化学名
^{131}I -MIBG 3-ヨードベンジル グアニジン(^{131}I)		3-iodobenzylguanidine (^{131}I)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 対象疾患の概要

褐色細胞腫・パラガングリオーマ (Pheochromocytoma・Paraganglioma : 以下, PPGL) は、神経堤を起源とするクロム親和性細胞より発生し、カテコールアミン等の生理活性物質を産生する神経内分泌腫瘍の一種である。副腎髄質に発生したものを褐色細胞腫、副腎外の傍神経節に発生したものをパラガングリオーマとしているが、両者の病態生理には基本的に違いはない。腫瘍は多くの場合、片側副腎に発生するが、左右に偏りはなく、副腎外発生例も約 17%存在する¹⁾。転移性の病変を有する症例は悪性 PPGL と診断される。国内における PPGL の推定患者数は 2920 名であり、そのうち、悪性例は 320 名 (11.0%) と報告されている²⁾。

PPGL は、カテコールアミンをはじめ各種の生理活性物質を分泌するため、高血圧 (発作型、持続型、混合型)、動悸、頻脈、胸痛、頭痛、顔面蒼白、発汗、不安感など、多様な臨床症状を示す。代謝面では、高血糖、乳酸アシドーシス、体重減少が認められる。また、種々の誘因 (β 遮断薬、高用量デキサメタゾン、造影剤等の薬剤、食事、排尿、麻酔、腫瘍摘出) により、高血圧クライゼを呈する。加えて、心筋梗塞、不整脈、大動脈解離、腫瘍内壊死、腫瘍破裂などによりショックを来す例や、タコツボ心筋症、高血圧性脳症、脳血管疾患による突然死、心不全などを来す例もある¹⁾。

悪性 PPGL の臨床経過は、他の多くの悪性腫瘍に比べ全身転移を有した状態でも長いとされ、生存期間の中央値は 7.2 年との報告もあるが、根治は難しく³⁻⁵⁾、5 年生存率は 40%~45%⁶⁾と予後は不良である。転移の好発部位は、骨が約 6 割と最も多く、その他にリンパ節、肝臓、肺が挙げられる⁷⁾。死因は、カテコールアミン過剰によって急激に進行する心不全、肺転移による呼吸不全、出血性ショック、癌性腹膜炎などが報告されている⁸⁾。また、慢性的に高カテコールアミン状態が持続するため、蠕動運動の低下による高度な便秘や麻痺性イレウスを合併することがあり、患者の QOL に重大な影響を及ぼす。以上のような転移性の病変を有する悪性 PPGL の他に、原発巣の外科的切除が困難な例や外科的切除後に局所再発を来す例も存在し、根治的治療が困難であることから、悪性 PPGL と同様の臨床経過を示す。そのような外科的切除による治療が困難な症例を包括して、難治性 PPGL と称する。

PPGL の診断は、血中及び尿中のカテコールアミンの生化学検査並びに CT/MRI、3-ヨードベンジルグアニジン (以下, MIBG) シンチグラフィ等の画像検査の組み合わせで行われる。「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」¹⁾に示されている、PPGL の診断基準を表 2.5.1-1 に、悪性 PPGL の診断基準を表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-1 PPGL の診断基準

必須項目
1. 副腎髄質又は傍神経節組織由来を示唆する腫瘍*1
副項目
1. 病理所見：特徴的な所見*2
2. 生化学所見
1) 尿中メタネフリン分画の高値*3
2) 尿中アドレナリン又はノルアドレナリンの高値*3
3) クロニジン試験陽性*4
1), 2), 3) のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする。
3. 画像所見
1) 腫瘍に ¹²³ I-MIBG の取り込み
確実例： 1) 必須項目1及び副項目1を満たす場合
2) 必須項目1及び副項目2と3を満たす場合
ほぼ確実例：必須項目1及び副項目2-1)を満たす場合
疑い例： 1) 必須項目1及び副項目2-2)又は2-3)を満たす場合
2) 必須項目1及び副項目3を満たす場合
除外項目：偽性褐色細胞腫，神経芽細胞腫，神経節細胞腫
*1 現在，過去の時期を問わない。
*2 腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA染色陽性であること。パラガングリオーマ疑いで副項目2が陰性の場合は Dopamine β-hydroxylase (DBH) 染色が陽性であること。
*3 基準値上限の3倍以上を陽性とする。尿中メタネフリン分画はメタネフリン，ノルメタネフリンの少なくともいずれかの高値。偽陽性や偽陰性があるため，反復測定が推奨される。
*4 ノルアドレナリン高値例のみ該当。負荷後に前値の1/2以上あるいは500 pg/mL以上の場合を陽性とする。

(「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2018」¹⁾より抜粋，改変)

表 2.5.1-2 悪性 PPGL の診断基準

必須項目
1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準で確実例*1
2. 副腎外腫瘍の存在*2
副項目
1. 病理所見：必須項目2の腫瘍の特徴的病理所見*3
2. 画像所見：必須項目2の腫瘍に ¹²³ I-MIBG の取り込み
確実例：必須項目1，2及び副項目1又は2を満たす場合
疑い例：必須項目1，2のみを満たす場合
*1 現在，過去の時期を問わない。
*2 肝臓，肺，骨，リンパ節など本来の発生組織ではない組織の腫瘍
*3 腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA染色陽性であること。パラガングリオーマの場合は，DBH染色が陽性であること。

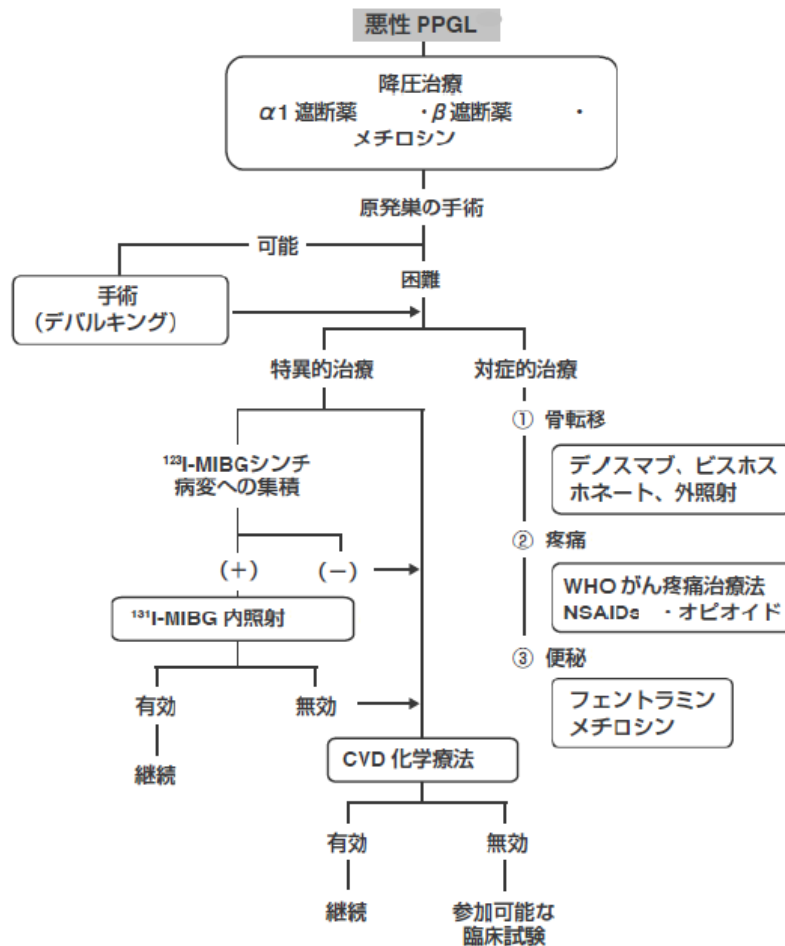
(「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2018」¹⁾より抜粋，改変)

2.5.1.2 対象疾患に対する現在の治療方法

国内のPPGLの治療方法について、「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2018」¹⁾には、PPGLの診療アルゴリズムと悪性PPGLの診療アルゴリズムが示されている。PPGLの診療アルゴリズムでは、PPGLであると臨床的に診断された場合、 α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、チロシン水酸化酵素阻害剤であるメチロシンによる症状コントロールのための薬物治療が開始される。明らかな転移性病変や局所浸潤性病変が認められない場合には、手術が第一選択として実施されるが、手術に際しては α_1 受容体遮断薬などによる十分な術前処置を行い、術中もカテコールアミンによる急激な血圧上昇に細心の注意を払う必要があることから、経験豊富な麻酔科医による厳重な術中管理が必要とされる。さらに、PPGLは腫瘍周辺組織における新生血管の増殖を伴うため出血量が多くなるリスクもあり、原発巣に高度な局所進展を有する場合は手術不能となることも多い。

一方、明らかな転移性病変が認められた場合は、悪性 PPGL の診療アルゴリズムに従う (図 2.5.1-1 参照)。悪性 PPGL の診療アルゴリズムでは、 α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、メチロシンによる降圧治療が行われ、原発巣の手術が可能な場合は、デバルキング (腫瘍の減量) を含めた手術が実施される。その後、抗腫瘍治療として 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下、 ^{131}I -MIBG) による核医学治療 (内照射療法、内用療法とも呼ばれる：国内未承認) やシクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン の併用による化学療法 (以下、CVD 療法) が検討される。 ^{123}I -MIBG シンチグラフィで病変への集積が確認された場合には、 ^{131}I -MIBG による核医学治療が第一に検討されるが、集積が認められない場合や、 ^{131}I -MIBG による核医学治療を実施して無効だった場合は CVD 療法を検討することとされている。

図 2.5.1-1 悪性 PPGL の診療アルゴリズム



(「褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン 2018」¹⁾より抜粋，改変)

海外における PPGL の治療方法について、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍に関するガイドライン (NCCN Guidelines Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2. 2020)⁹⁾では、 α 受容体遮断薬の投与後、必要に応じてカルシウム拮抗薬、 β 受容体遮断薬、メチロシンを追加し、その後の治療は切除可能例、局所切除不能例、遠隔転移例に分けて記載されている。切除可能例では、外科的切

除 (安全に実施可能な場合、低侵襲性が好ましい)、局所切除不能例では、無症候性の場合には経過観察、又は薬物治療に加え、放射線治療の実施 (可能な場合には腫瘍の減量手術)、MIBG シンチグラフィで集積陽性の場合には ^{131}I -MIBG による核医学治療、ソマトスタチン受容体陽性の場合には ^{177}Lu -DOTATATE によるペプチド受容体放射性核種療法 (Peptide receptor radionuclide therapy : 以下, PRRT) 又は対症的治療としてソマトスタチンアナログであるオクトレオチドやランレオチドが考慮される。遠隔転移例では、無症候性の場合には経過観察、又は機能性腫瘍に対する薬物治療 (オクトレオチドやランレオチド) に加え、可能な場合の腫瘍の減量手術、臨床試験への参加、CVD 療法又はテモゾロミドによる全身化学療法、MIBG シンチグラフィで集積陽性の場合には ^{131}I -MIBG による核医学治療、ソマトスタチン受容体陽性の場合には ^{177}Lu -DOTATATE による PRRT、症候性の転移巣には緩和的放射線治療が推奨されると記載されている。なお、CVD 療法のような全身化学療法は、遠隔転移例のみで治療選択肢となっている。

米国国立がん研究所の Physician Data Query (PDQ) (2020 年 10 月 16 日更新)⁶⁾では、PPGL 患者に対する治療は限局性、局所性、転移性及び再発性の 4 つに分けて記載されている。限局性 PPGL に対する標準治療法は手術であり、患者によっては低侵襲性の副腎摘出術が好ましいアプローチとされている。局所性 PPGL に対する標準治療法も手術であるが、拡大リンパ節郭清とともに、隣接臓器のすべて又は一部の一塊切除が必要とされている。完全切除を行った患者に対して、再発を生涯にわたって監視する必要がある。転移性 PPGL の標準治療法は手術と緩和療法である。手術では遠隔転移を含むすべての同定可能な病変が切除可能であれば寛解が得られることがあるが、病変が切除できない場合の腫瘍減量術では生存期間を改善することはなく、症候緩和が目的となる。緩和療法としては、化学療法 (最も定評のある化学療法は、CVD 療法である)、分子標的療法 [チロシンキナーゼ阻害薬のスニチニブの方が少数例ではあるが、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬のエベロリムスより有望だった]、 ^{131}I -MIBG による核医学治療 (MIBG 集積陽性の転移性腫瘍の治療に用いられる)、放射線外照射療法、塞栓療法、ラジオ波焼灼術又は凍結融解壊死療法が挙げられている。再発性 PPGL の標準治療も手術及び緩和療法とされる。再発病変の治療では、 α 受容体遮断薬を用いた適切な医学的管理後に可能であれば外科的完全切除を実施することとされ、緩和療法としては、化学療法、分子標的療法、高線量の ^{131}I -MIBG による核医学治療、放射線外照射療法、塞栓療法、ラジオ波焼灼術又は凍結融解壊死療法が挙げられている。

欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO) 及び EURACAN (European Reference Network for rare adult solid cancers) の副腎皮質癌及び悪性褐色細胞腫の診療ガイドライン 2020⁴⁾では、PPGL の治療が局所病変並びに進行性・転移性病変に分けて記載されている。局所病変は手術が推奨される。進行性・転移性病変では、根治的治療は無く、治療目標はカテコールアミンの過剰分泌及び腫瘍量のコントロールであり、経過観察、局所治療、核医学治療、全身化学療法及び分子標的療法が治療選択肢となる。核医学治療では、高腫瘍量の患者又は切除不能、進行性病変を有する患者で ^{123}I -MIBG の集積が認められた場合には、 ^{131}I -MIBG による核医学治療が第一選択として挙げられている。全身化学療法では、 ^{123}I -MIBG 等の放射性トレーサーの集積が無い患者又は腫瘍量が多いもしくはは症状が重く、進行が速い患者での第一選択として、CVD 療法や、それにダカルバジンを加えた CVDD 療法、ビンクリスチンに代えてダカルバジンをを用いる CDD 療法が挙げられている。

以上より、PPGL の治療は国内外ともに、切除可能な場合の標準治療は外科的切除とする一方、切除困難あるいは不能な例の治療目標は根治ではなく、カテコールアミンの過剰分泌や腫瘍量のコントロールとなり、集学的な治療の実施が推奨されている。¹³¹I-MIBG による核医学治療は、国内診療ガイドラインでは、悪性 PPGL のうち MIBG シンチグラフィ陽性例に検討される治療に、NCCN ガイドラインでは難治性とされる局所切除不能例や遠隔転移例のうち MIBG シンチグラフィ陽性例に実施される治療に、PDQ では転移例及び再発例のうち MIBG シンチグラフィ陽性例に対する治療に、ESMO 及び EURACAN の診療ガイドラインでは、進行性及び転移性病変を有する患者のうち、MIBG シンチグラフィの集積陽性例に対する治療に位置づけられている。

このように ¹³¹I-MIBG による核医学治療は、国内外ガイドラインにおいて手術不能例、遠隔転移例及び再発例などの難治性 PPGL の治療選択肢として推奨されているが、国内では未承認であり、PPGL 患者は、欧州で市販されている ¹³¹I-MIBG を有効成分とする治療用製剤 (以下、治療用 ¹³¹I-MIBG) を個人輸入して治療せざるを得ない状況である。

欧米で既承認の治療用 ¹³¹I-MIBG に関して、その承認時期、効能効果及び用法用量を表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-3 欧米で既承認の治療用 ^{131}I -MIBG の一覧

承認国	承認日	製剤名	会社名	効能又は効果	用法及び用量
米国	2018年 7月30日	AZEDRA (Iobenguane ^{131}I) injection, for intravenous use ¹⁰⁾	Progenics Pharmaceuticals, Inc.	成人及び12歳以上の小児の、全身抗がん治療が必要な MIBG シンチグラフィ陽性の手術不能、局所進行又は転移性の褐色細胞腫・パラガングリオーマ	体重が 62.5 kg を超える場合は 18.5 GBq を、62.5 kg 以下の場合は 296 MBq/kg を投与する。 成人には、100 mL/hr の推奨速度で 30 分以上かけて投与する。12 歳以上の小児には、50 mL/hr の推奨速度で 60 分以上かけて投与する。 90 日以上の投与間隔をあけて、2 回投与する。
英国	1997年 2月14日	Meta-Iodobenzylguanidine (^{131}I) for Therapeutic Use 185-740 MBq/ml solution for infusion or solution for injection ¹¹⁾	GE Healthcare Limited	MIBG シンチグラフィ陽性の褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド及び甲状腺髄様癌	線量評価に基づき、個々に用量を調製する。用量及び投与間隔は、血液学的な放射性毒性及び癌腫により決定する。進行が速い腫瘍では、投与間隔を短くする。用量を固定する場合は、3.7~7.4 GBq とする。 投与は 1~4 時間かけて静注する。
独国	1997年 4月25日	GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie 185-493,3 MBq/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ¹²⁾	GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG	MIBG シンチグラフィ陽性の褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド及び甲状腺髄様癌	成人用量 ・用量を固定する場合は、3.7~7.4 GBq とする。 ・線量評価に基づき、個々に用量を調製する。 用量及び投与間隔は、血液学的な放射性毒性及び癌腫により決定する。進行が速い腫瘍では、投与間隔を短くする。 投与は 1~4 時間かけて静注する。
仏国	1997年 7月24日	Iobenguane (^{131}I) for therapy CIS bio international 370 MBq/mL solution for injection ¹³⁾	CIS bio international	MIBG シンチグラフィ陽性の褐色細胞腫、神経芽腫、カルチノイド及び甲状腺髄様癌	成人 (70kg) 及び高齢者 ・線量評価に基づき、個々に用量を調製する。 ・用量を固定する場合は、3.7~7.4 GBq とする。 小児 ・推奨用量は小児と成人で同様である。 投与は 1~4 時間かけて静注する。

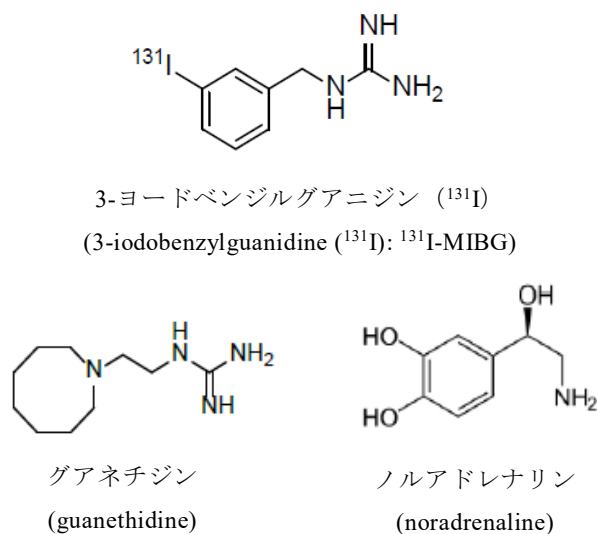
表 2.5.1-3 欧米で既承認の治療用 ^{131}I -MIBG の一覧 (続き)

承認国	承認日	製剤名	会社名	効能又は効果	用法及び用量
ポーランド	2001年 3月30日	Meta-Iodobenzylguanidine - ^{131}I (MIBG- ^{131}I) for therapeutic use, solution for injection ¹⁴⁾	National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM	MIBG シンチグラフィ陽性の褐色細胞腫細胞腫, 神経芽腫, カルチノイド及び甲状腺髄様癌	線量評価に基づき, 個々に用量を調製する。用量及び投与間隔は, 血液学的な放射性毒性及び癌腫により決定する。進行が速い腫瘍では, 投与間隔を短くする。用量を固定する場合は, 3.7~11.1 GBq とする。 推奨用量は小児と成人で同様である。 投与は 1.5~4 時間かけて静注する。
ハンガリー	1993年 6月28日	[^{131}I] meta-Iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) for therapeutic purposes ¹⁵⁾	IZOTOP Institute of Isotopes Co., Ltd.	褐色細胞腫, パラガングリオーマ, 神経芽腫, カルチノイド及び甲状腺髄様癌	推奨用量は 3.3~4.1 GBq である。容量 10 mL の本注射液を 90 mL の 5% グルコース注射液と混合し, 2~4 時間かけて投与する。

2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類

F-1614 は、 ^{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ネチジン類似の放射性ヨウ素標識化合物として公表した化合物で¹⁶⁾、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。各化合物の構造式を図 2.5.1-2 に示した。

図 2.5.1-2 ^{131}I -MIBG, グアネチジン及びノルアドレナリンの構造式



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、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。PPGL における MIBG シンチグラフィの陽性率は約 80% であるといわれている³⁾。MIBG シンチグラフィにより腫瘍への集積が確認された PPGL 患者では、高用量の ^{131}I -MIBG を用いた治療により、集積部位の細胞傷害に基づく抗腫瘍効果が期待できる。

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）。

2.5.1.4 申請医薬品の開発を支持する科学的背景

2.5.1.4.1 F-1614 の開発計画

治療用 ^{131}I -MIBG は、欧州では 1990 年代頃から販売、臨床利用されているが、国内では未承認である。前述の通り、国内の PPGL 患者は、欧州で市販されている治療用 ^{131}I -MIBG を個人輸入し自由診療で受療せざるを得ず、薬事承認が望まれていた。

表 2.5.1-4 相談での主な協議内容 (続き)

相談内容	機構の意見及び申請者の対応
(3) 3-1～3-3 の通り、 (3-1) 以下の理由から (3-2) (3-3)	機構の意見 を考慮すると、相談内容 (2) に適切に対応することを前提として、 と考える。 (について) と考える。 (について) してほしい。 (その他) 相談内容 (1) に対する機構の見解のとおり、 ほしい。 申請者の対応 機構の意見を了解した。 について、機構の了承を得た。

加えてには、相談 (オーファン以外) (受付番号：, 実施日：令和 年 月 日) を実施し、に関する助言を得た。申請者は、表 2.5.1-5 に示した当該相談での機構の意見に基づき、し、F-1614 の承認申請を行うこととした。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)。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージの概要

機構との医薬品申請前相談を踏まえ、国内第Ⅱ相臨床試験を評価資料、先進医療 B 及びフェオ MIBG-I 131 注射液の第Ⅰ相臨床試験を参考資料とし、表 2.5.1-6 に示す臨床データパッケージとした。

表 2.5.1-6 申請に用いた臨床試験の一覧

試験名 [実施計画書番号] 試験期間	試験デザイン	対象疾患	主な評価項目	被験薬 用法・用量 被験者数	資料区分
国内第 II 相臨床試験 [P-1614-21] 2018.1~2018.12	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL ^a	< 主要評価項目 > 有効性 (尿中カテコールアミン類の奏効率) < 副次評価項目 > 有効性 (RECIST 客観的奏効率, MIBG シンチ グラフィ奏効率, QOL) 安全性	・ F-1614 ・ 7.4 GBq ^b , 単回静脈内投与 ・ 17 名	評価資料
先進医療 B 臨床研究 [iCREK2014-10] 2016.2~2017.12	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL ^a	< 主要評価項目 > 忍容性 (用量制限毒性) < 副次評価項目 > 安全性 有効性 (RECIST 客観的奏効率, MIBG シンチ グラフィ奏効率, 全生存期間, 無増悪生存期間)	・ ¹³¹ I-MIBG 製剤 ^c ・ 7.4 GBq/回 ^b , 24 週ごとに 静脈内投与 ・ 20 名	参考資料
フェオ MIBG-I 131 注射 液の第 I 相臨床試験 [番号なし] 1998.1~1998.12	多施設共同 単群 非盲検	褐色細胞腫及びそ の疑診例	薬物動態 (血中放射能濃度推移, 尿中排泄)	・ フェオ MIBG-I 131 注射液 ^d ・ 18.5 MBq, 単回静脈内投与 ・ 褐色細胞腫: 4 名, 疑診例: 8 名	参考資料

^a 下記 1) ~4) のいずれかを満たし, かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものを難治性の PPGL と定義した。

- 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL
- 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL
- 3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL
- 4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL

^b ¹³¹I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では, 5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

^c 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

^d F-1614 と同一有効成分の ¹³¹I-MIBG を含む放射性診断薬である。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤

国内第 II 相臨床試験では申請製剤である F-1614 を、先進医療 B では欧州で承認を取得している POLATOM 社製の治療用 ^{131}I -MIBG 製剤 (F-1614 は POLATOM 社製製剤と同等品質) を使用した。また、F-1614 の薬物動態/臨床薬理の評価の参考とした「フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験」では、F-1614 と同じ有効成分を含有する診断用途のフェオ MIBG-I 131 注射液を使用した (表 2.5.2-1 参照)。

表 2.5.2-1 臨床試験及び臨床研究に用いた製剤の一覧

試験 (試験期間)	製剤	添付資料番号 資料区分
国内第 II 相臨床試験 (2018.1~20██.█)	F-1614	5.3.5.2.1 評価資料
先進医療 B (2016.2~2017.█)	Meta-Iodobenzylguanidine- ^{131}I (MIBG- ^{131}I) for therapeutic use, solution for injection (POLATOM 社製)	5.3.5.2.2 参考資料
国内第 I 相臨床試験* (19██.█~19██.█)	フェオ MIBG-I 131 注射液	5.3.3.2.1 参考資料

* 申請者が、診断用製剤であるフェオ MIBG-I 131 注射液の承認取得 (1993 年) の際に実施した試験である (その後、2016 年に承認整理した)。F-1614 と同じ有効成分を含有するフェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験の成績を、F-1614 の薬物動態/臨床薬理の参考資料とした。

2.5.2.2 生物薬剤学試験

F-1614 は静脈内投与製剤であるため、バイオアベイラビリティは検討していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

F-1614 の臨床薬理試験は実施していない。国内第 II 相臨床試験において薬物動態データの取得を検討したが、治療用量の ^{131}I -MIBG を投与された被験者の体内からは高エネルギーの γ 線が放出され、放射線防護措置を講じた場合でも採血者の被曝が甚大であることから実施しなかった。

代替として、先ず 2.5.3.1.5 等に要約として示した文献情報 (海外での臨床研究) を検討した。その結果、診断用量のデータを用いて治療用量の薬物動態を推測することは、以下に示す理由により可能であると考えた。

- PPGL と同様の神経堤に由来し ^{131}I -MIBG が集積する甲状腺髄様癌患者において、診断用量及び治療用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の血中放射能濃度推移のプロファイルに明確な差は認められないこと¹⁹⁾ (2.5.3.1.5.1 参照)。
- 甲状腺髄様癌患者に診断用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 30%~60%、48 時間までに約 40%~80%であった¹⁹⁾ (2.5.3.1.5.1 参照) のに対し、褐色細胞腫患者では 24 時間までに約 45%~55%、48 時間までに約 60%~70%²⁰⁾ (2.5.3.1.5.3 参照) と近似していること。また、褐色細胞腫患者とパラガングリオーマ患者に治療用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 49%~58%、48 時間までに約 65%~77%²¹⁾ (2.5.3.1.5.2 参照) と、診断用量の ^{131}I -MIBG を投与した際と大きな差はみられないこと。
- 褐色細胞腫患者に治療用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の累積糞中排泄率は、72 時間までに 0.02%~0.77%であり²²⁾ (2.5.3.1.5.4 参照)、排泄のほとんどは尿中を経路とすると考えられること。

さらに、国内で実施した「フェオ MIBG-I 131 注射液」(F-1614 と同じ有効成分を含有した放射性診断薬) の第 I 相臨床試験 (^{131}I -MIBG として 18.5 MBq を投与) の結果を基として、日本人の褐色細胞腫患者に治療用量 (5.55~7.4 GBq) の ^{131}I -MIBG を投与した際の薬物動態を論じることは、以下の理由により可能と考えた。

- 日本人の褐色細胞腫患者に診断用量の ^{131}I -MIBG を投与した後の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 44%、48 時間までに約 56%である (2.5.3.1.4 参照) のに対し、外国人の褐色細胞腫患者の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 45%~55%、48 時間までに約 60%~70% (2.5.3.1.5.3 参照) であり、両者のプロファイルに明確な差は認められず、薬物動態に民族差はないと考えられること。
- 診断用量の ^{131}I -MIBG 投与後の血中放射能濃度の推移において、日本人の褐色細胞腫患者 (2.5.3.1.2 の図 2.5.3-1 参照) と外国人の甲状腺髄様癌患者 (2.5.3.1.5.1 の図 2.5.3-5 参照) とのプロファイルに、明確な差は認められないと考えられること。
- 診断用量の ^{131}I -MIBG 投与後の累積尿中排泄率の推移において、日本人の褐色細胞腫患者 (2.5.3.1.4 の図 2.5.3-4 参照) と外国人の甲状腺髄様癌患者 (2.5.3.1.5.1 の図 2.5.3-6 参照) とのプロファイルに、明確な差は認められないと考えられること。

- 外国人の甲状腺髄様癌患者において、診断用量及び治療用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の血中放射能濃度推移のプロファイルに明確な差は認められないと考えられること (2.5.3.1.5.1 の図 2.5.3-5 参照)。

以上を踏まえ、F-1614 の薬物動態を、フェオ MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験データに海外文献のデータを補完することにより推測した。

2.5.3.1.1 吸収

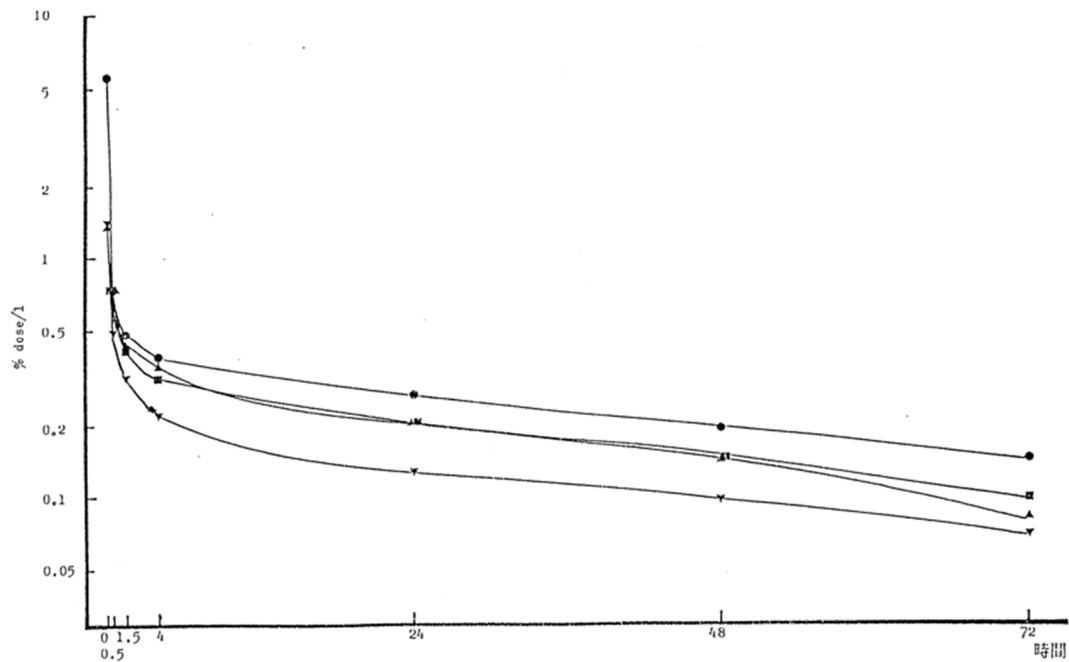
F-1614 は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは 100% である。

2.5.3.1.2 分布

フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験において、褐色細胞腫患者 (4 名) 及びその疑診患者 (8 名) を対象に 18.5 MBq の ^{131}I -MIBG を静脈内投与 (ボラス) した際の血中放射能の推移を検討した【2.7.2.2.2.1 の表 2.7.2.2-1 参照】。褐色細胞腫の患者ごとの血中放射能濃度の推移を図 2.5.3-1 に示した。血中放射能濃度は、投与後急激に減少し、4 時間後では 0.2~0.4%dose/L となった。その後は緩やかに減少し 24 時間後には 0.1~0.3%dose/L、72 時間後には 0.1%dose/L となり、2 相性の消失であることが示唆された。

F-1614 は約 1 時間の持続静脈内投与であるが、投与後の血中放射能濃度は、急激に減少した後に穏やかな減少に移行する 2 相性の消失を示すものと考えられた。

図 2.5.3-1 褐色細胞腫患者ごとの血中放射能濃度推移 (フェオ MIBG-I 131 注射液)



(n = 4)

(2.7.2.2.2.1 の図 2.7.2.2-1)

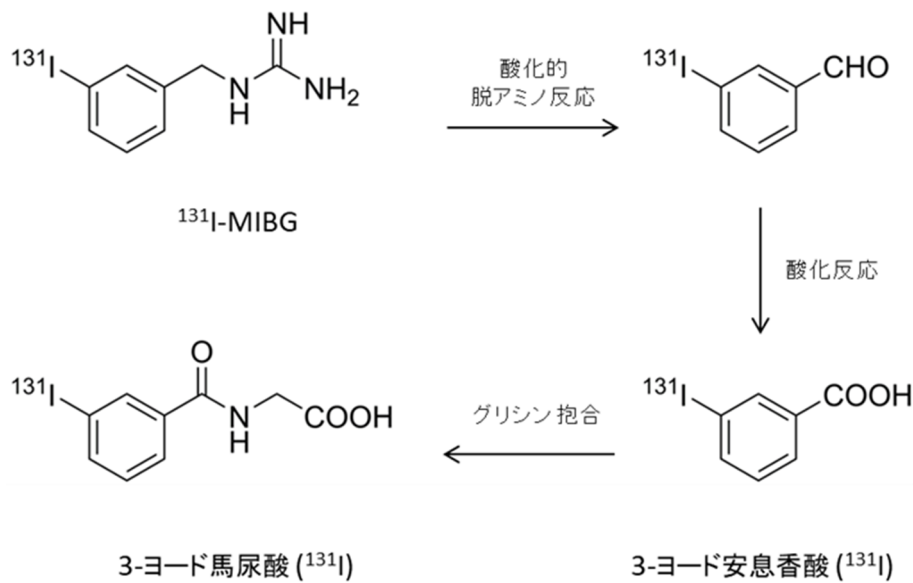
2.5.3.1.3 代謝

Wafelman らは、神経堤由来の神経内分泌腫瘍である褐色細胞腫、パラガングリオーマ、神経芽腫及びカルチノイド患者の 17 名に、治療用量である 3.1~7.5 GBq の ^{131}I -MIBG を投与 (計 32 コース) した際の尿中代謝物を分析した²¹⁾。その結果、大部分 (> 85%) は未変化体であったが、全ての患者から遊離ヨウ素 ^{131}I (約 6%)、3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) (約 4%)、構造不明の代謝物 ^{131}I -X (約 2.5%) が検出された。さらに一部の患者からは 3-ヨード安息香酸 (^{131}I) も検出された。3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) の生成量と放射性物質の肝集積量との間に関連が見られなかったことから、主要代謝臓器は腎臓と推察された。推定代謝経路を [図 2.5.3-2](#) に示した。

Mangner らは、褐色細胞腫患者に治療用量である 4.1~7.9 GBq の ^{131}I -MIBG を投与した際の代謝物を分析したところ、一部の患者から少量の 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) ([図 2.5.3-3](#) 参照) を検出した²⁰⁾。

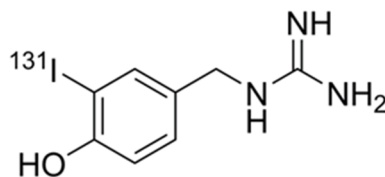
F-1614 においても、上述の文献報告と同様の代謝物が、投与放射能の 15% に至らない程度産生されるものと考えられた。

図 2.5.3-2 ^{131}I -MIBG の推定代謝経路



(2.7.2.2.3.2 の図 2.7.2.2-7)

図 2.5.3-3 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)



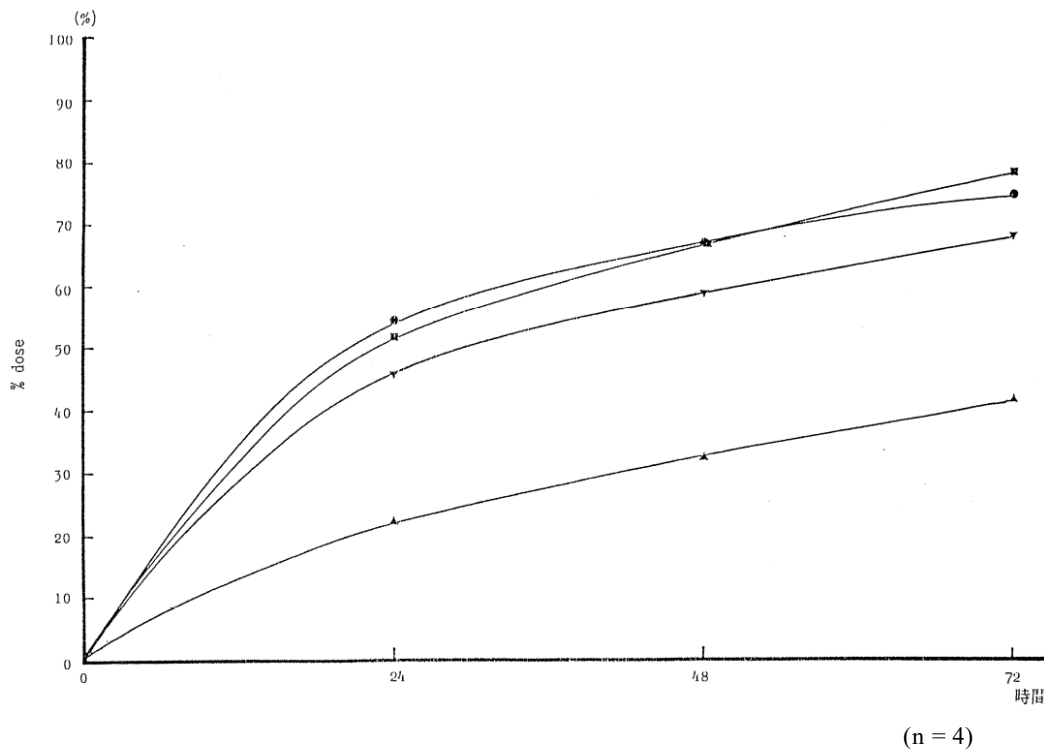
(2.7.2.2.3.3 の図 2.7.2.2-9)

2.5.3.1.4 排泄

フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験において、褐色細胞腫患者 (4 名) 及びその疑診患者 (8 名) を対象に 18.5 MBq の ^{131}I -MIBG を静脈内投与し、投与後 0~24 時間、24~48 時間、48~72 時間の 3 分画に分けて蓄尿し、投与放射能に対する放射能の排泄率を検討した。その結果、褐色細胞腫患者では投与後 24 時間までに投与放射能の 22%~54% (平均 44%) が、48 時間までに 32%~67% (平均 56%) が、72 時間までに 41%~78% (平均 65%) が尿中に排泄された (図 2.5.3-4 参照) 【2.7.2.2.2.1 の表 2.7.2.2-2 参照】。

F-1614 においても、静注後の投与放射能は速やかに尿中に排泄されるものと考えられた。

図 2.5.3-4 褐色細胞腫患者ごとの累積尿中排泄率 (フェオ MIBG-I 131 注射液)



(2.7.2.2.2.1 の図 2.7.2.2-3)

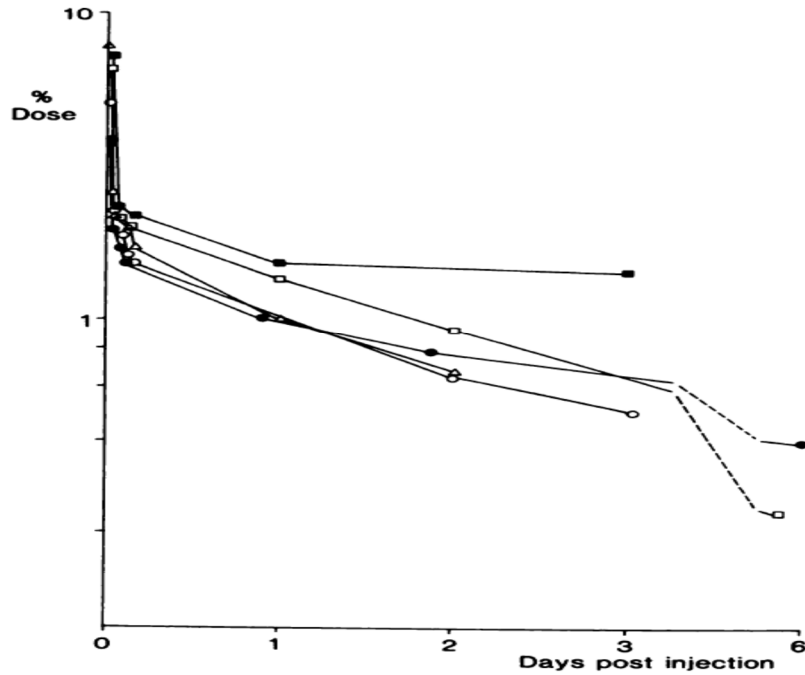
2.5.3.1.5 海外での臨床研究

2.5.3.1.5.1 診断用量及び治療用量における血中放射能濃度の推移

Clarke らは、甲状腺髄様癌患者 3 名に、診断用量である 37 MBq 及び治療用量である 3.7 GBq 又は 5.5 GBq の ^{131}I -MIBG を投与 (1 名は診断用量のみ) し、血中放射能濃度推移を検討した¹⁹⁾ (図 2.5.3-5 参照)。その結果、両用量において血中放射能濃度は投与直後より速やかな消失を示し、診断用量と治療用量を投与された 2 名の血中放射能濃度推移のプロファイルに関し、用量による違いは認められなかった。

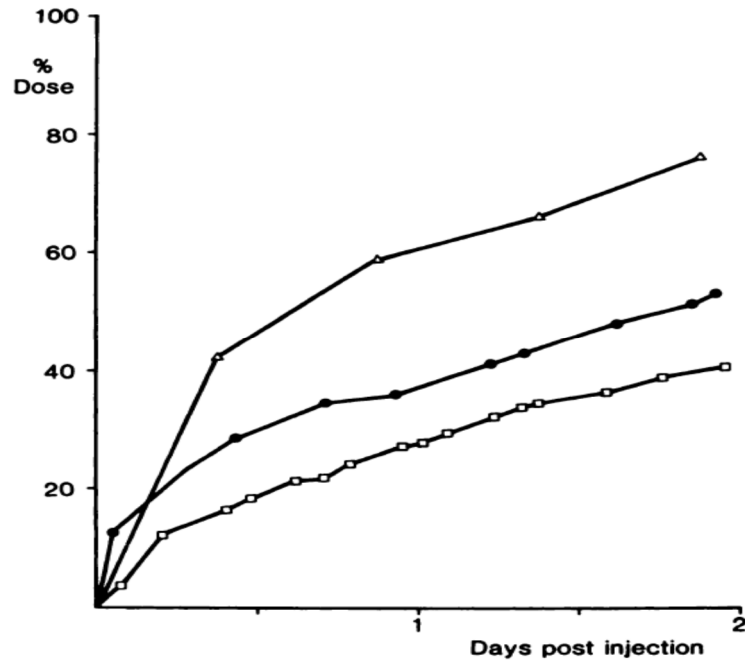
また、甲状腺髄様癌患者 3 名に診断用量 (37 MBq) の ^{131}I -MIBG を投与した際の尿中排泄率も検討しており、投与から 24 時間までに約 30%~60%が、48 時間までに約 40%~80%が尿中に排泄された (図 2.5.3-6 参照)。

図 2.5.3-5 甲状腺髄様癌患者に診断用量及び治療用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の
血中放射能濃度推移



患者 1 (○; 治療用量, ●; 診断用量), 患者 2 (□; 診断用量, ■; 治療用量), 患者 3 (△; 診断用量)
(2.7.2.2.3.1 の図 2.7.2.2-5)

図 2.5.3-6 甲状腺髄様癌患者に診断用量の ^{131}I -MIBG を投与した際の累積尿中排泄率



患者 1 (●), 患者 2 (□), 患者 3 (△)

(2.7.2.2.3.1 の図 2.7.2.2-6)

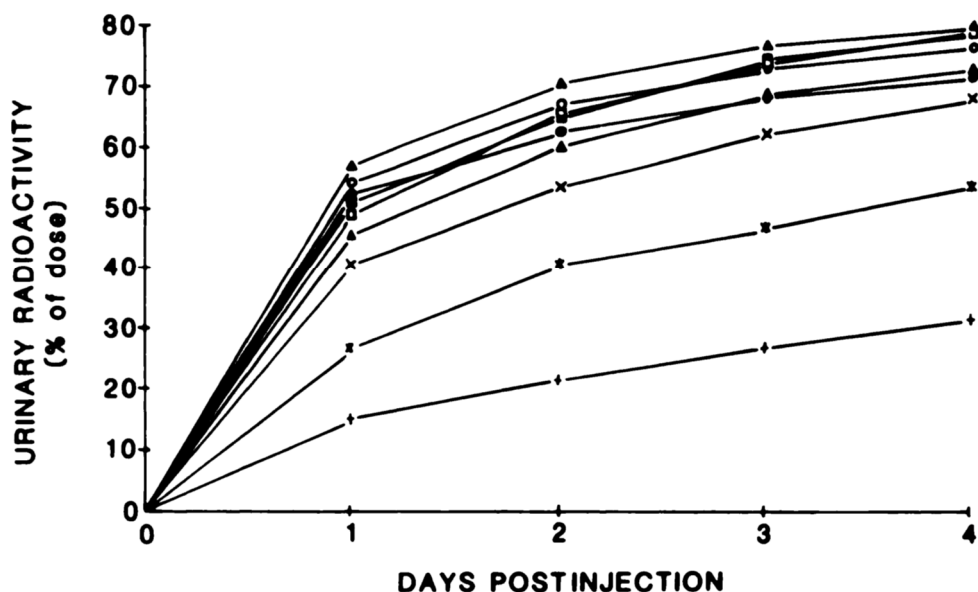
2.5.3.1.5.2 治療用量における尿中排泄率

Wafelman らは、褐色細胞腫患者 2 名及びパラガングリオーマ患者 2 名に治療用量である 3.7~7.5 GBq の ^{131}I -MIBG を 4 時間かけて静脈内投与し、蓄尿中の放射能から累積尿中排泄率を算出した²¹⁾。その結果、放射能の累積尿中排泄率の平均値 \pm SD は、褐色細胞腫患者で、投与後 24 時間までに 58 \pm 5%，48 時間までに 77 \pm 6%であった【2.7.2.2.3.2 の表 2.7.2.2-3 参照】。同様に、パラガングリオーマ患者では、投与後 24 時間までに 49 \pm 5%，48 時間までに 65 \pm 10%であった。また、 ^{131}I -MIBG 成分の累積尿中排泄率を検討した結果、褐色細胞腫患者及びパラガングリオーマ患者共に、尿中排泄物の大部分は未変化体であった【2.7.2.2.3.2 の表 2.7.2.2-4 参照】。

Wafelman らは別の研究において、褐色細胞腫、神経芽腫及びカルチノイド患者に治療用量の ^{131}I -MIBG (3.7~7.4 GBq, MIBG として 1.7~5.8 mg) を 4 時間かけて静脈内投与した際の、投与後 24 時間までの MIBG (mg) の累積尿中排泄率を検討した。また、カルチノイド患者へ非放射性 MIBG (14~80 mg) を 4 時間かけて投与した際の、投与後 24 時間までの MIBG (mg) の累積尿中排泄率も検討した²³⁾。その結果、化学量として 1.7~80.0 mg の範囲で、MIBG の投与量 (mg) と投与後 24 時間までの MIBG の累積尿中排泄率の間には、線形性が認められた ($r = 0.9556$)。したがって、今回の試験条件下において MIBG の排泄機構が飽和していないことが示唆された。また、治療用量の ^{131}I -MIBG の投与において MIBG として 80 mg までの範囲では、放射能の体内からの排泄を減少させないと考えられた。

2.5.3.1.5.3 診断用量における尿中排泄率

Mangner らは、転移がある 9 名の褐色細胞腫患者に、診断用量である 15.5~19.6 MBq の ^{131}I -MIBG を投与した際の、累積尿中排泄率を検討した²⁰⁾ (図 2.5.3-7 参照)。腎機能のパラメータ (尿素窒素及び血清クレアチニン値) が正常であった患者 1~6 の累積尿中排泄率は類似していたが、基準レベルよりも高値の患者 7~9 では、累積尿中排泄率の低下が認められた。患者 1~6 での累積尿中排泄率は、投与 1 日後までが約 45%~55%，2 日後までが約 60%~70%，3 日後までが約 70%~80%であった。一方、患者 7~9 における累積尿中排泄率は、投与 1 日後までが約 15%~40%，2 日後までが約 20%~55%，3 日後までが約 25%~60%であった。

図 2.5.3-7 診断用量の ^{131}I -MIBG 投与後の累積尿中排泄率

患者 1 (●, 1回), 患者 2 (○, 2回), 患者 3 (■, 2回), 患者 4 (□, 2回), 患者 5 (▲, 1回),
患者 6 (△, 1回), 患者 7 (x, 4回), 患者 8 (*, 4回), 患者 9 (+, 1回)
(n 回) は検査回数でありその平均値をプロットした。

(2.7.2.2.3.3 の図 2.7.2.2-8)

2.5.3.1.5.4 治療用量における糞中排泄率

Geatti らは、褐色細胞腫患者 5 名に、治療用量である 7.4~8.1 GBq の ^{131}I -MIBG を投与し、72 時間後までの累積糞中排泄率を測定した結果、0.02%~0.77%であった²²⁾。

2.5.3.1.6 薬物動態のまとめ

F-1614 の薬物動態は、フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験の結果及び海外文献より以下の如く推測した。

- 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尿中に排泄 (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}I , 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I), 構造不明の代謝物 ^{131}I -X, 3-ヨード安息香酸 (^{131}I) 及び 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) が想定される。

2.5.3.2 薬物相互作用

F-1614 の薬物相互作用は公表文献に基づいて検討した【2.6.4.7 参照】。

MIBG は CYP2D6 を阻害したが、それ以外の分子種 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 及び 3A4) も含め時間依存的阻害作用はみられなかった。また、CYP1A, 2B6, 2C9, 2C19 及び 3A について検討した結果、CYP 酵素誘導作用も示さないと考えられた。

MAO によるチラミンの酸化反応を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ は 8 µmol/L であった。臨床では 1 時間かけての持続投与であるため最高血漿中濃度は低く抑えられ、投与後は急速に血中より消失することから、MAO 阻害作用により他剤との薬物相互作用が問題となる可能性は低いと考えられた。また、MIBG は P-糖蛋白質で輸送されず、基質となる薬剤との薬物動態学的相互作用が発生する可能性も低いと考えられた。

2.5.3.3 被曝線量

2.5.3.3.1 吸収線量に関する報告

国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection: ICRP) の Publication 53²⁴⁾ に、診断用量の ¹³¹I-MIBG を投与した際の年齢別の各臓器の吸収線量が報告されている (表 2.5.3-1 参照)。表には、単位放射能あたりの吸収線量が示されており、治療用量である 7.4 GBq の F-1614 を投与した際の各臓器の吸収線量を推測することが可能である。

表 2.5.3-1 ¹³¹I-MIBG を 1 MBq 相当投与した際の各臓器の吸収線量

Organ	Absorbed dose per unit activity administered (mGy/MBq)				
	Adult	15 years	10 years	5 years	1 years
Adrenals	0.17	0.23	0.33	0.45	0.69
Bladder Wall	0.59	0.73	1.1	1.7	3.3
Bone Surfaces	0.061	0.072	0.11	0.18	0.36
Breast	0.069	0.069	0.11	0.18	0.35
GI-tract					
Stomach wall	0.077	0.093	0.15	0.25	0.47
Small intestine	0.074	0.091	0.15	0.24	0.45
ULI ^a wall	0.080	0.096	0.16	0.26	0.48
LLI ^b wall	0.068	0.081	0.13	0.21	0.39
Heart	0.072	0.091	0.14	0.20	0.35
Kidneys	0.12	0.14	0.21	0.3	0.51
Liver	0.83	1.1	1.6	2.4	4.6
Lungs	0.19	0.28	0.39	0.6	1.2
Ovaries	0.066	0.088	0.14	0.23	0.42
Pancreas	0.10	0.13	0.20	0.32	0.57
Salivary glands	0.23	0.28	0.38	0.51	0.75
Red marrow	0.067	0.083	0.13	0.19	0.35
Spleen	0.49	0.69	1.1	1.7	3.2
Testes	0.059	0.07	0.11	0.19	0.36
Thyroid	0.05	0.065	0.11	0.18	0.35
Uterus	0.08	0.1	0.16	0.26	0.48
Other tissue	0.062	0.075	0.12	0.19	0.37
Effective dose equivalent (mSv/MBq)	0.20	0.26	0.40	0.61	1.1

^a ULI: Upper large intestine

^b LLI: Lower large intestine

(2.7.2.2.4 の表 2.7.2.2-5)

2.5.3.4 内因性要因

2.5.3.4.1 民族差

日本人の褐色細胞腫患者と外国人の甲状腺髄様癌患者での静脈内投与後の血中放射能の推移に大きな差異は認められなかったこと、及び日本人の褐色細胞腫患者と外国人の褐色細胞腫患者の尿中排泄率に大きな差異は認められなかったことから、F-1614の薬物動態に民族差はないと考えられた。

2.5.3.4.2 腎機能

^{131}I -MIBGは尿中排泄が主であるが、腎機能が低下した患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。少数の被験者による限られた情報であるが、外国人の褐色細胞腫患者で腎機能のパラメータ（尿素窒素及び血清クレアチニン値）が基準レベルより高値だった場合に、 ^{131}I -MIBGを投与した後の尿中排泄率が低下したとの報告がある²⁰⁾。したがって、腎機能の低下は、F-1614の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

2.5.3.5 外因性要因

^{131}I -MIBGの腫瘍細胞内へのuptake-1を介した取り込み、輸送及び貯蔵に影響する薬物は、薬物動態全般への関与は大きくないものの、F-1614の治療効果に影響を及ぼすものと考えられる。欧州核医学会 (European Association of Nuclear Medicine: EANM) の ^{131}I -MIBG治療ガイドライン²⁵⁾及び国内での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²⁶⁾には、 ^{131}I -MIBGとの相互作用が示唆される薬剤及び推奨される休薬期間が示されている【2.7.2.5の表 2.7.2.5-1 参照】。

2.5.4 有効性の概括評価

F-1614 の有効性の評価には、難治性の PPGL 患者を対象に実施した国内第 II 相臨床試験 (評価資料)、及び難治性 PPGL 患者を対象に実施された先進医療 B (参考資料) を用いた。

^{131}I -MIBG による核医学治療は、海外において長年実施されており、国内においても、海外既承認の ^{131}I -MIBG 製剤を個人輸入することによる自由診療で実施されている。そのため、上記 2 試験に加え、国内外の文献及び国内における個人輸入での使用実態を調査し、これらを踏まえて F-1614 の有効性を評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 臨床試験一覧

試験 [実施計画書 No.]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 解析被験者数 (有効性/安全性)	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
国内第 II 相臨床試験 [P-1614-21]	日本 2018.1～ 2020.12	有効性 安全性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 17 名/16 名	F-1614 7.4 GBq ^a 静脈内単回	5.3.5.2.1 評価資料
先進医療 B [iCREK2014-10]	日本 2016.2～ 2017.12	忍容性 安全性 有効性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 20 名/20 名	^{131}I -MIBG ^b 7.4 GBq ^a /回 ^c 静脈内	5.3.5.2.2 参考資料

^a ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では、5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

^b 欧州で承認済みの POLATOM 社製の治療用製剤。

^c 被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに繰り返し投与した。

2.5.4.1.1 臨床試験デザイン

2.5.4.1.1.1 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験は、 ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として、F-1614 による核医学治療を実施した時の有効性及び安全性を評価する目的で、2018 年 1 月から 2020 年 12 月にかけて国内 4 施設で実施した。

組み入れの対象は、転移を有する悪性 PPGL、初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 又は外科的切除後に局所再発を来した PPGL で、外科的切除又は根治的外照射療法が不可能な難治性 PPGL の患者であり、スクリーニング時に実施した CT (又は MRI) 画像で確認された標的病変の 1 つ以上において ^{123}I -MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す患者とした。また、有効性評価の観点から、スクリーニング時の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) について、いずれかの検査値が、2 回の 24 時間蓄尿検査でいずれも基準値上限の 3 倍以上を示す患者とした。

7.4 GBq の F-1614 を約 1 時間かけて静注した (単回投与)。投与量について、 ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では、5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

有効性の主要評価項目は尿中カテコールアミン類の奏効率とし、F-1614 の投与 12 及び 24 週後に評価した (表 2.5.4-2 参照) 【2.7.3.1.2.1 の表 2.7.3.1-2 参照】。

根治が極めて困難である難治性 PPGL において、患者が日常生活を営む上で大きく影響

する症状は、カテコールアミン過剰による動悸、血圧変動（発作性高血圧と起立性低血圧）、麻痺性イレウスによる重度の便秘であり、主な死因もカテコールアミン過剰による不整脈や心不全であることから、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³⁾。

F-1614 は、PPGL が腫瘍部に MIBG を取り込む特性を利用し、腫瘍に集積した ¹³¹I-MIBG が細胞傷害能力の高い β 線を放出することにより腫瘍を縮小させ、過剰なカテコールアミン分泌を減少させることで治療効果を示すと考えられる。Shilkrot ら¹⁷⁾は、悪性 PPGL 患者で ¹³¹I-MIBG 投与後にカテコールアミンの奏効の有無及び臨床症状の改善の有無をそれぞれ評価した結果、カテコールアミンが正常化又は 50%を超えて減少がみられた患者 5 名全員において、高血圧、動悸、腹痛などの臨床症状の緩和がみられたと報告している。また、長期に渡るカテコールアミン過剰状態が心血管系イベント発生のリスクを高めるといふ報告があることから^{27, 28)}、カテコールアミンを減少させることは臨床的に意義があると考えた。そのため、国内第 II 相臨床試験の主要評価項目は、尿中カテコールアミン類の奏効率とした。なお、尿中カテコールアミン類の奏効率は、海外臨床研究²⁹⁻³³⁾で広く使用されている WHO 基準³⁴⁾に基づき評価基準を設定した。

表 2.5.4-2 各試験の有効性の評価項目

	国内第 II 相臨床試験	先進医療 B
主要評価項目	・尿中カテコールアミン類の奏効率	-
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中カテコールアミンの奏効率 ・尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率 ・尿中カテコールアミン類の経時推移 ・RECIST 規準 (version 1.1) による客観的奏効率 (中央判定) ・RECIST 規準 (version 1.1) による客観的奏効率 (施設判定) ・¹²³I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 ・EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL 評価 	<ul style="list-style-type: none"> ・RECIST 規準 (version 1.1) による客観的奏効率 ・¹²³I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 ・全生存期間 ・無増悪生存期間

(2.7.3.1.3 の表 2.7.3.1-4)

目標被験者数は、尿中カテコールアミン類の奏効率の期待値を 35%、閾値を 5%と仮定したとき、有意水準が片側 5%、検出力が 80%のもと、1 標本の割合の正確な検定に基づく必要症例数は 11 名と算出された。これに、10%の中止・脱落を考慮し、目標症例数を 13 名と設定した。尿中カテコールアミン類の奏効率の期待値は、悪性 PPGL 患者を対象とした ¹³¹I-MIBG による治療効果を評価した Safford らの研究³³⁾において、尿中カテコールアミン類の奏効率は 36.4% (12/33 名) であったことから、35%と仮定した。

用法及び用量は、先進医療 B における臨床研究の用法及び用量に準じた。先進医療 B では、欧州核医学会の ¹³¹I-MIBG 治療ガイドライン²⁵⁾で推奨している用量の 3.7~11.1 GBq、日本核医学会 ¹³¹I-MIBG 内照射療法ガイドライン作成委員会の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²⁶⁾で推奨している用量の 3.7~7.4 GBq を参考に、用量として 7.4 GBq を基準とし、施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設においては、5.55 GBq を最低用量として施設基準数量を超えない最大量を投与する設定であった。先進医療 B では、難治性 PPGL 患者に本用量が 1 時間以上かけて静注され、用量制限毒性

は認められず、本用量における忍容性が認められていた。これらの結果及び国内外の臨床使用実態 (2.5.4.4 参照) を踏まえ、先進医療 B での用法・用量と同じ用法・用量を設定することは妥当であると考えた。

投与回数に関して、先進医療 B では、被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに治療を繰り返すとしているが、繰り返し回数の上限については規定されていない。欧州で承認されている治療用 ^{131}I -MIBG の添付文書^{11, 13, 14})でも、使用上の注意として、治療を繰り返す場合 6~8 ヶ月の間隔を空けることが注意喚起されているが、繰り返し回数については記載がないことを踏まえると、本治療においては決められた治療回数はなく、患者の状態に応じた単回投与の繰り返しで成り立っていると考えられた。そのため、国内第 II 相臨床試験においては、単回投与での有効性及び安全性を評価することとした。

2.5.4.1.1.2 先進医療 B : 臨床研究

先進医療 B として実施された臨床研究は、 ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として、 ^{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 月にかけて国内 4 施設で実施された。

組み入れの対象は、転移を有する悪性 PPGL、初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 又は外科的切除後に局所再発を来した PPGL で、外科的切除又は根治的外照射療法が不可能な難治性 PPGL 患者であり、1 つ以上の病変において ^{123}I -MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す患者とした。

7.4 GBq の ^{131}I -MIBG (POLATOM 社製の治療用製剤) 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。投与量について、 ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では、5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

副次評価項目である有効性は、RECIST 規準による客観的奏効率 (ORR)、 ^{123}I -MIBG シンチグラフィによる奏効率が、各コースの ^{131}I -MIBG 投与 12 週後に評価された (表 2.5.4-2 参照) 【2.7.3.1.2.2 の表 2.7.3.1-3 参照】。

2.5.4.2 臨床試験の結果

2.5.4.2.1 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験には、 ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者 17 名が登録され、全登録被験者を最大の解析対象集団 (FAS) とし、有効性解析の対象とした。このうち、治験薬投与前に治験中止となった 1 名を除く 16 名に F-1614 が投与された。

2.5.4.2.1.1 カテコールアミン類の奏効

尿中カテコールアミン類の奏効率は、ベースライン時の 2 回の 24 時間蓄尿検査でいずれも基準値上限の 3 倍以上となった項目を評価対象とし、最良減少効果 (confirmation なし) の判定に基づいて算出した。奏効率は、CR (すべての評価対象項目が正常化) 又は PR (すべての評価対象項目が 50% を超えて減少) と判定された被験者の割合とした。

尿中カテコールアミン類の最良減少効果は、被験者 17 名中、PR が 4 名 (23.5%)、SD (いずれかの評価対象項目が 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

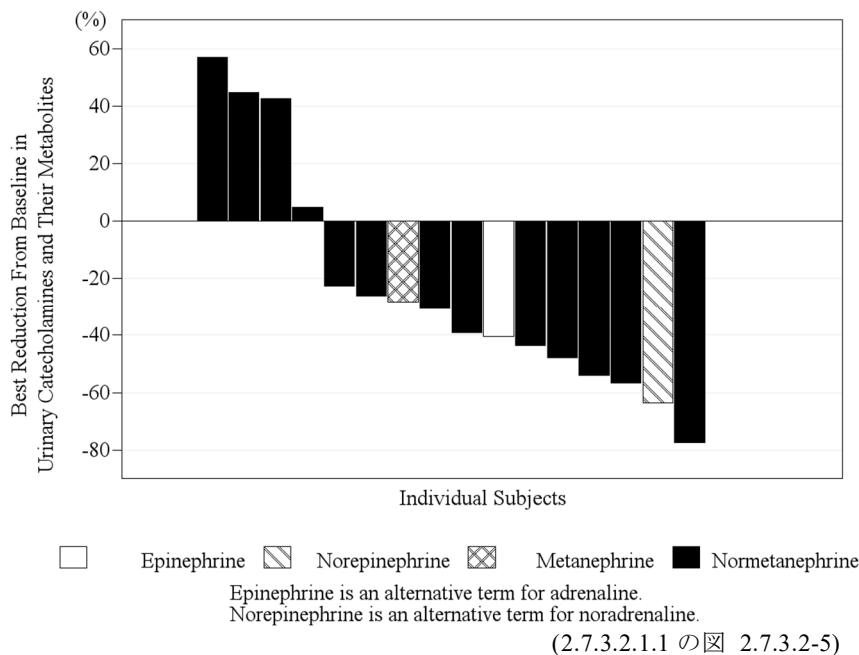
より評価不能) であり、主要評価項目である尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) は 23.5% (17 名中 4 名) (90%CI: 8.5, 46.1) であった。奏効率の閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果、奏効率は有意に高く ($p=0.009$), F-1614 投与の有効性が示された【2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-1 参照】。

尿中カテコールアミン類の最良減少効果の判定に加え、治療後の尿中カテコールアミン類の変動を確認する目的で、評価対象項目の尿中カテコールアミン類について、被験者ごとに変化率が最大減少を示すカテコールアミン類を抽出した Waterfall Plot を図 2.5.4-1 に示した。データが得られた 16 名中 12 名で尿中カテコールアミン類が「減少」を示し、そのうち PR となった 4 名ではそれぞれ 77.5%, 63.7%, 56.8%及び 54.7%の減少が認められた。

尿中カテコールアミン類が 50%以上減少した PR の 4 名中 2 名では、カテコールアミンの減少の結果とみられる降圧効果が認められた。1 名は、ベースライン時に 140 mmHg 程度であった収縮期血圧が、降圧剤を使用することなく F-1614 の投与 6 週後以降に 120 mmHg 程度まで低下し、24 週後まで同程度の値を保っていた。他の 1 名では、F-1614 の投与から 22 日後に、服用していた降圧剤のカルデナリン OD 錠が 4 mg から 2 mg へ、23 日後にメインタート錠が 2.5 mg から 1.25 mg へと減量されていた。これらの結果より、高カテコールアミン状態の緩和に伴い一定の症状改善がみられた可能性がある。

一方、尿中カテコールアミン類が減少した残りの 10 名では、カテコールアミン類の減少と降圧効果に明らかな関係は認められなかった。その理由として、9 名は継続的に降圧剤が服用され、血圧がコントロールされていたこと、1 名は降圧剤を使用することなく、治験期間中の血圧が概ね、正常血圧範囲内であったことが考えられる。

図 2.5.4-1 各被験者の尿中カテコールアミン類の最大減少率 (Waterfall Plot)
(国内第 II 相臨床試験 : FAS)



評価対象となった尿中カテコールアミン類の各項目について、ベースラインを 100%としたときの被験者ごとの変動率を検討した。その結果、いずれの項目も、多くの被験者で経

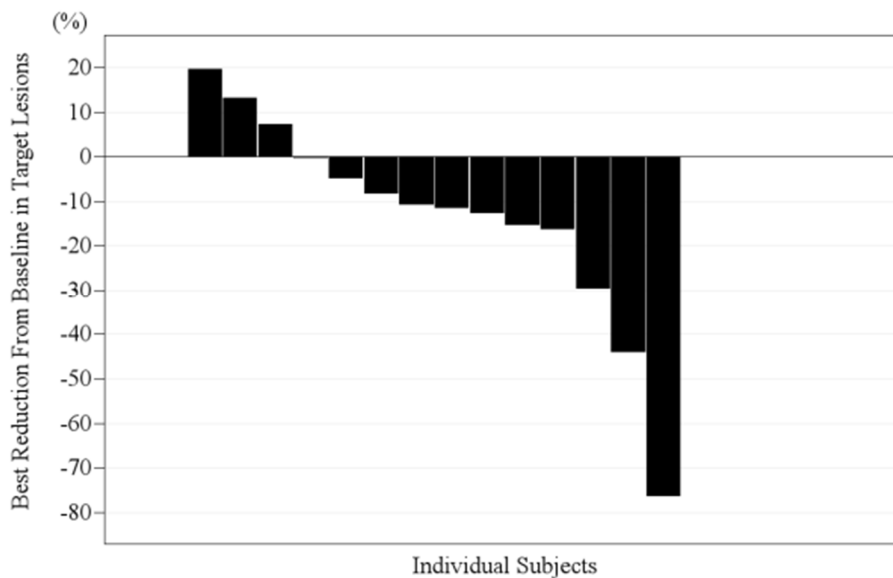
時的に減少する傾向が認められた【添付資料 5.3.5.2.1 参照】。

2.5.4.2.1.2 腫瘍縮小効果

副次評価項目である RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は、中央判定及び施設判定 (治験責任医師又は治験分担医師) にて、RECIST 規準の最良総合効果 (confirmation なし) が CR 又は PR と判定された被験者の割合として算出した。その結果、中央判定の最良総合効果は、被験者 17 名中 PR が 1 名 (5.9%)、SD が 12 名 (70.6%)、Non-CR/Non-PD が 2 名 (11.8%)、PD が 1 名 (5.9%) 及び NE 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。施設判定の最良総合効果は、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【2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-4 参照】。

中央判定における腫瘍径和の最大減少率の Waterfall Plot を図 2.5.4-2 に示した。データの得られた 14 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し、30%以上の縮小が 2 名 (うち 1 名は新病変が出現し、最良総合効果は PD と判定された) にみられた。また 3 名に 20%未満の「増大」がみられ、1 名については変化が認められなかった。施設判定では、データの得られた 16 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し、30%以上の「縮小」が 2 名にみられた。また、20%以上の「増大」が 2 名 (12 週時中止例) に、20%未満の「増大」が 4 名に認められた【2.7.3.2.1.1 の図 2.7.3.2-7 参照】。

図 2.5.4-2 各被験者の腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) (中央判定)
(国内第 II 相臨床試験 : FAS)

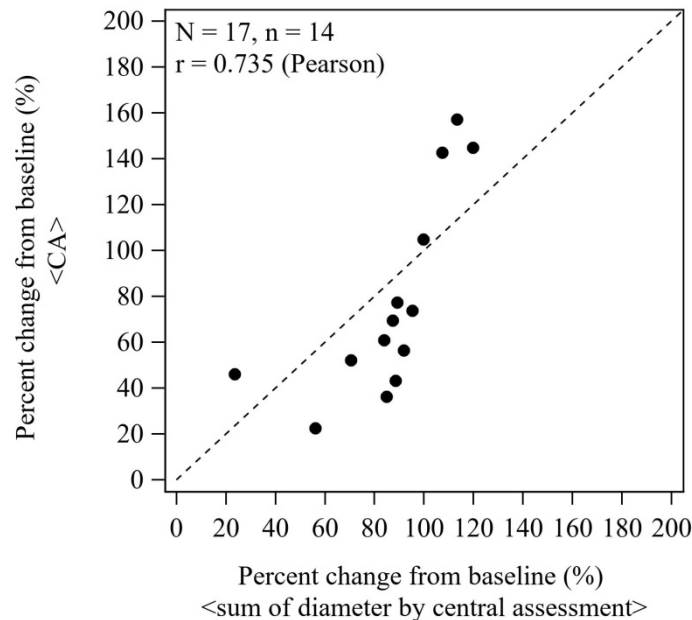


(2.7.3.2.1.1 の図 2.7.3.2-6)

PPGL の治療効果判定では、尿中カテコールアミン類の奏効率による評価と、CT/MRI 等の画像による腫瘍縮小効果判定の両方で評価されることが多い^{17, 18, 31, 32, 35-37)}。そのため、尿中カテコールアミン類の最大減少率と、腫瘍径和の最大減少率との相関関係を検討した。その結果、中央判定及び施設判定とも、尿中カテコールアミン類の変動と腫瘍径和の変動には正の相関があり、尿中カテコールアミン類が減少した被験者では腫瘍径和も減少して

いた (図 2.5.4-3 参照) 【添付資料 5.3.5.2.1 参照】。

図 2.5.4-3 尿中カテコールアミン類の最大減少率と腫瘍径和の最大減少率の相関
(中央判定)(国内第 II 相臨床試験)



縦軸：各被験者における，治験薬投与後に最大減少を示したカテコールアミン類のベースライン (100%) からの変動率

横軸：各被験者における，治験薬投与後に RECIST 標的病変の径和が最小値となったときのベースライン (100%) からの変動率

(添付資料 5.3.5.2.1)

2.5.4.2.1.3 ^{123}I -MIBG シンチグラフィの奏効率

副次評価項目である ^{123}I -MIBG シンチグラフィによる奏効率は，治験責任医師又は治験分担医師による ^{123}I -MIBG シンチグラフィの最良総合効果 (confirmation なし) に基づいて算出した。その結果，最良総合効果は被験者 17 名中，PR が 5 名 (29.4%)，SD が 8 名 (47.1%)，PD が 3 名 (17.6%) 及び NE 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 29.4% (17 名中 5 名) (90%CI: 12.4, 52.2) であった【2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-5 参照】。

評価対象となった尿中カテコールアミン類のうち最大減少率と， ^{123}I -MIBG シンチグラフィの標的病変における最良の集積低下率との相関関係を検討した。その結果，カテコールアミン類の最良減少効果が PR と判定された 4 名は，全員が ^{123}I -MIBG シンチグラフィの最良総合効果が PR と判定されていた。しかしながら，尿中カテコールアミン類の変動と ^{123}I -MIBG シンチグラフィの標的病変の集積低下率 (標的病変ごと及び検査日平均の最良集積低下率) には特定の傾向は認められなかった【添付資料 5.3.5.2.1 参照】。

2.5.4.2.1.4 QOL

副次評価項目である EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による QOL 評価は，いずれの質問票においても，各被験者での評価時点間の変動は一定の方向性を示しておらず，F-1614

の投与によると考えられる特徴的な傾向は認められなかった。これは褐色細胞腫に特化して作成された QOL 調査票ではなく、抗悪性腫瘍薬の評価で一般的に用いられる調査票であることが一因と考えられた。

2.5.4.2.2 先進医療 B

先進医療 B には、 ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者 20 名が登録され、全員に ^{131}I -MIBG が投与された。全登録被験者 20 名を有効性の解析対象とした。 ^{131}I -MIBG 投与を 1 コースのみ実施した被験者が 12 名、2 コースまで実施した被験者が 5 名、3 コースまで実施した被験者が 3 名であった。

治療中止理由は、1 コースのみ実施の被験者 12 名のうち、「RECIST による総合効果又は MIBG シンチグラフィによる総合効果で PD と判定された」が 4 名、「有害事象との関連が否定できる理由により、被験者がプロトコル治療の中止を申し出た」及び「有害事象との関連が否定できる理由」が各 1 名であり、その他は「試験期間終了のため次コース治療に進めなかった」が 6 名であった。2 コースまで実施の被験者 5 名のうち、「MIBG シンチグラフィで CR と判定された」、「MIBG シンチグラフィで PD と判定された」、及び「FDG-PET 検査で増悪と判定された」が各 1 名であり、その他は「試験期間終了のため次コース治療に進めなかった」が 2 名であった。

2.5.4.2.2.1 腫瘍縮小効果

RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は、RECIST 規準の最良総合効果 (confirmation あり) が CR 又は PR と判定された被験者の割合として算出した。その結果、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%) であり、ORR は 10.0% (95% CI: 1.2, 31.7) であった【2.7.3.2.2.1 の表 2.7.3.2-6 参照】。

2.5.4.2.2.2 ^{123}I -MIBG シンチグラフィの奏効率

第 1 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は、被験者 20 名中 CR が 2 名 (10.0%)、PR が 5 名 (25.0%)、SD が 8 名 (40.0%)、PD が 4 名 (20.0%)、Non-CR/Non-PD が 1 名 (5.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 35.0% (95% CI: 15.4, 59.2) であった。第 2 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は、被験者 20 名中 CR が 1 名 (5.0%)、PR が 2 名 (10.0%)、SD が 4 名 (20.0%)、PD が 1 名 (5.0%)、不明が 12 名 (60.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 15.0% (95% CI: 6.0, 61.0) であった。第 3 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は、被験者 20 名中 PR が 3 名 (15.0%)、不明が 17 名 (85.0%) であり、奏効率 (CR+PR) は 15.0% (95% CI: 29.2, 100.0) であった【2.7.3.2.2.1 の表 2.7.3.2-7 参照】。

2.5.4.2.2.3 全生存期間

OS について検討した結果、登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に死亡イベントは認められず、6 ヶ月生存率は 100.0% と推定された。追跡期間中に認められた死亡は 1 名のみであったため、OS の中央値 (点推定値) は算出できなかった【2.7.3.2.2.1 の図 2.7.3.2-8 参照】。

2.5.4.2.2.4 無増悪生存期間

無増悪生存期間 (PFS) について検討した結果、登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に 4 名の

増悪イベントが認められ、6ヶ月無増悪生存率は80.0%と推定された。増悪は5名のみであったため、PFSの中央値(点推定値)は算出できなかった【2.7.3.2.2.1の図2.7.3.2-9参照】。

2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.3.1 腫瘍縮小効果

国内第II相臨床試験及び先進医療Bでは、いずれもRECIST規準(version 1.1)によるORRを評価した。ただし、国内第II相臨床試験ではF-1614を単回投与し12及び24週後に、中央判定及び施設判定においてconfirmationなしで評価したが、先進医療Bでは各コースの¹³¹I-MIBG投与12週後に、施設判定においてconfirmationありで評価し、最良総合効果を求めた。

ORRは、国内第II相臨床試験の中央判定で5.9%(17名中1名)(90%CI: 0.3, 25.0)、施設判定で11.8%(17名中2名)(90%CI: 2.1, 32.6)、先進医療Bでは10.0%(20名中2名)(95%CI: 1.2, 31.7)であり、いずれの試験でも奏効例が認められた。

2.5.4.3.2 ¹²³I-MIBGシンチグラフィの奏効率

¹²³I-MIBGシンチグラフィは、病状の進行具合の評価、再発病変の検索、治療効果判定などの目的で日常診療において頻用されている。そのため、先進医療Bでは¹²³I-MIBGシンチグラフィによる奏効率を評価するために、治療前後のMIBGの腫瘍への集積率の変化に基づいた基準が設定され、国内第II相臨床試験でも¹²³I-MIBGシンチグラフィの奏効率を評価項目の1つとした。ただし、評価時期について、国内第II相臨床試験ではF-1614を単回投与してから12及び24週後に評価したが、先進医療Bでは各コースの¹³¹I-MIBG投与12週後に評価された。

奏効率は、国内第II相臨床試験で29.4%(17名中5名)(90%CI: 12.4, 52.2)、先進医療Bの第1コースで35.0%(20名中7名)(95%CI: 15.4, 59.2)であった。

国内第II相臨床試験と先進医療Bでは評価時期に違いがあったものの、奏効率に明確な差異は認められなかった。

2.5.4.3.3 部分集団における結果の比較

国内第II相臨床試験では、尿中カテコールアミン類の奏効率及びRECIST規準(version 1.1)によるORRに関して、被験者の登録時の年齢(高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満))、骨転移の有無、実投与放射能(6GBqの上下)でそれぞれ層別して結果を比較した。

年齢について、高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)別に評価した結果、尿中カテコールアミン類の奏効率は、高齢者で16.7%(6名中1名)(90%CI: 0.9, 58.2)、非高齢者で27.3%(11名中3名)(90%CI: 7.9, 56.4)であった。RECIST規準(version 1.1)によるORRは、高齢者で中央判定、施設判定ともに0%(6名中0名)(90%CI: 0, 39.3)であり、非高齢者での奏効率は中央判定で9.1%(11名中1名)(90%CI: 0.5, 36.4)、施設判定で18.2%(11名中2名)(90%CI: 3.3, 47.0)であった。限られた被験者数ではあるが、尿中カテコールアミン類の奏効率及びRECIST規準によるORRに、年齢による特定の傾向は認められず、有効性への影響はないと考えられた。

PPGLの転移の好発部位である骨への転移の有無について評価した結果、尿中カテコー

ルアミン類の奏効率は、骨転移が「なし」の場合は16.7% (6名中1名) (90%CI: 0.9, 58.2), 骨転移が「あり」の場合は27.3% (11名中3名) (90%CI: 7.9, 56.4) であった。RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は、骨転移が「なし」の場合は中央判定で0% (6名中0名) (90%CI: 0, 39.3), 施設判定で16.7% (6名中1名) (90%CI: 0.9, 58.2) であり、骨転移が「あり」の場合は中央判定, 施設判定ともに9.1% (11名中1名) (90%CI: 0.5, 36.4) であった。限られた被験者数ではあるが、これより、骨転移の有無に関わらず有効性が期待できると考えられた。

投与量について、¹³¹Iの施設基準数量が施設単位で2分化 (7.4 GBq : 3施設, 5.55 GBq : 1施設) していることから、実投与放射能を6 GBqの上下で分類して評価した。その結果、尿中カテコールアミン類の奏効率は、実投与放射能が6 GBq未満の場合は0% (2名中0名) (90%CI: 0, 77.6), 6 GBq以上の場合は28.6% (14名中4名) (90%CI: 10.4, 54.0) であった。RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は、実投与放射能が6 GBq未満の場合は中央判定, 施設判定ともに0% (2名中0名) (90%CI: 0, 77.6) であり、6 GBq以上の場合は中央判定で7.1% (14名中1名) (90%CI: 0.4, 29.7), 施設判定で14.3% (14名中2名) (90%CI: 2.6, 38.5) であった。

実投与放射能が6 GBq未満の被験者2名の実投与放射能は、それぞれ5.09 GBq, 5.55 GBqであり、上記のとおり、両被験者ともに尿中カテコールアミン類の奏効、RECIST 規準及び¹²³I-MIBGシンチグラフィによる奏効はみられなかった。しかしながら、そのうち1名は、全被験者の中で唯一、スクリーニング時の尿中カテコールアミン類が4項目すべてで基準値上限の3倍以上を示しており、F-1614を投与し24週後には4項目すべてで約20%~40%の減少がみられた (ベースラインと比較し50%を超えた減少がみられず、最良減少効果判定はSDであった)。

また、先進医療Bにおいても、実投与放射能が6 GBq未満の被験者が1名おり、実投与放射能は5.55 GBqであった。RECIST 規準による最良総合効果はSDと判定され、¹²³I-MIBGシンチグラフィによる総合効果はPRと判定された。

これらより、限られた被験者数ではあるが、実投与放射能が6 GBq以上の投与の群で奏効率が高く得られた。また、6 GBq未満においても、有効性が示唆されたものと考えられた。

2.5.4.4 国内外の臨床使用実態

^{131}I -MIBGによる核医学治療は、海外において長期にわたり実施されており、国内においても、海外既承認の ^{131}I -MIBG製剤を個人輸入することによる自由診療で実施されている。国内外の文献及び国内における個人輸入での ^{131}I -MIBGの使用について収集したデータを基に、国内外での臨床使用実態を調査した。

2.5.4.4.1 海外における臨床使用実態

海外における ^{131}I -MIBGによる核医学治療の臨床使用実態について、国内の「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」²⁶⁾及び「褐色細胞腫・パラングリオーマ診療ガイドライン 2018」¹⁾で引用されている海外文献のうち、PPGL患者における用法・用量及び治療成績が記載されている文献(15報)に基づき調査した(表 2.5.4-3 参照)。なお、欧州核医学会のガイドライン²⁵⁾についても調査したが、推奨する1回あたりの投与量3.7~11.2 GBqは治療委員会の意見をまとめた記載とされ、引用文献はなかった。上記、国内における2つのガイドラインの引用文献に加え、Van Hulsteijnらによる文献17報のメタ解析¹⁸⁾を調査した。

国内における2つのガイドラインの引用文献(表 2.5.4-3 参照)では、PPGL患者に対する用法・用量及び治療成績は次のように報告されている。 ^{131}I -MIBGの1回あたりの投与量が、国内第II相臨床試験及び先進医療Bの用法・用量(7.4 GBq, 最小投与量は5.55 GBq)に近い報告は8報あり、Sissonらの報告³⁸⁾では、 ^{131}I -MIBGを1回あたり3.6~5.7 GBqで4回投与された悪性PPGL患者1例で、すべての尿中カテコールアミン検査項目における60%程度の減少や腫瘍量の減少(ベースラインの28%: 327 cm³が92 cm³に縮小)が、1回あたり3.7~6.4 GBqで3回投与された悪性PPGL患者1例で、すべての尿中カテコールアミン検査項目における50%~80%程度の減少や腫瘍量の減少(ベースラインの30%: 29 cm³が9 cm³に縮小)が報告されている。Shilkrutらの報告¹⁷⁾では、 ^{131}I -MIBGを1回あたり5.4±0.2 GBq, 2.1回(平均値)投与された悪性PPGL患者10名のうち、カテコールアミンの奏効(CR+PR)が50%, 腫瘍縮小効果(CR+PR)が30%で認められた。Lohらの報告³⁵⁾では、 ^{131}I -MIBGを1回あたり5.8 GBq(平均値), 3.3±2.2回(平均値±SD)投与された悪性PPGL患者116名において、カテコールアミンの奏効(CR+PR)が45%(96名中43名), 腫瘍縮小効果(CR+PR)が30%(116名中35名)にみられた。経過観察のデータが有効であった89名のうち、治療が有効であった患者40名のOS(平均値±SD)は23.2±8.1ヶ月、治療が無効であった患者49名のOSは14.3±8.3ヶ月であった。Sissonらの報告³⁶⁾では、 ^{131}I -MIBGを1~6回(累積投与量: 7.4~33.9 GBq)投与された悪性PPGL患者21名のうち腫瘍縮小及び/又はカテコールアミンの減少が約30%で認められた。 ^{131}I -MIBG治療後の生存期間は、少なくとも5年超が17名中12名, 10年超が17名中7名, 20年超が17名中3名であった。Castellaniらの報告³⁹⁾では、 ^{131}I -MIBGを1回あたり3.7~7.4 GBq, 1~10回投与されたPPGL患者13名において、腫瘍縮小効果(CR+PR)は38%(13名中5名)で認められた。Troncconeらの報告⁴⁰⁾では、 ^{131}I -MIBGを1回あたり3.7~9.1 GBq, 最大6回投与された悪性PPGL患者137名において、腫瘍縮小効果(CR+PR)は24%(137名中33名)であった。Castellaniら³⁷⁾は、悪性PPGL患者に対して1回あたりの投与量として5.55 GBqを3~4ヶ月ごとに繰り返し投与したグループ1(12名)と、9.9 GBqを6~8ヶ月ごとに繰り返し投与したグループ2(16名)の治療成績を比較した。その結果、グループ1ではカテコールアミンの奏効(CR+PR)は56%, 腫瘍縮小効果(CR+PR)は33%であり、グループ2ではカテコール

アミンの奏効 (CR+PR) は 71%, 腫瘍縮小効果 (CR+PR) は 31%であった。1 回あたりの投与量として 9.9 GBq を投与した方が、治療期間が短く、累積投与量も低かったが、5.55 GBq でも繰り返し投与することで 9.9 GBq を投与したときと同程度の奏効 (カテコールアミンの減少及び腫瘍縮小効果) が得られたと報告している。Gedik らの報告³¹⁾では、¹³¹I-MIBG を 1 回あたり 7.4 GBq (中央値), 3 回 (中央値) 投与された悪性 PPGL 患者 19 名において、カテコールアミンの奏効率 (CR+PR) は 67%, 腫瘍縮小効果 (CR+PR) は 47%であった。

1 回あたりの投与量が高用量 (概ね 14 GBq 以上) の報告は 4 報あり、Safford らの報告³³⁾では、¹³¹I-MIBG を 1 回あたり 14.5±4.8 GBq, 1 回 (中央値) 投与された悪性 PPGL 患者 33 名において、投与前後のカテコールアミンのデータがある 20 名のうち 60%の患者でカテコールアミンの 50%を超える減少がみられ、投与前後の腫瘍体積のデータのある 22 名のうち 38%の患者で腫瘍体積の 50%を超える減少がみられた。Gonias らの報告⁴¹⁾では、¹³¹I-MIBG を 1 回あたり 18.2~42.9 GBq, 1~3 回投与された悪性 PPGL 患者 49 名において、腫瘍縮小効果 (CR+PR) が 27%にみられた。Rose らの報告⁴²⁾では、¹³¹I-MIBG を 1 回あたり 29.6 GBq (中央値), 1~3 回投与された悪性 PPGL 患者 12 名において、腫瘍縮小効果 (CR+PR) が 83% (12 名中 10 名) にみられた。Fitzgerald らの報告⁴³⁾では、¹³¹I-MIBG を 1 回あたり 30.8 GBq (中央値) で 1 回投与された悪性 PPGL 患者 30 名において、腫瘍縮小効果 (CR+PR) が 63% (30 名中 19 名) にみられた。

その他 3 報^{29,32,44)}では、PPGL 単独の用法・用量及び治療成績が示されていない。

以上、国内の 2 つのガイドラインで引用された海外文献を評価した結果、PPGL 患者に対する ¹³¹I-MIBG の 1 回あたりの投与量は、国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B の用法・用量 (7.4 GBq, 最小投与量は 5.55 GBq) に近い報告が多く、3.7~10 GBq 程度であった。これらの用量を投与された症例では、繰り返し投与が多く行われており、繰り返し投与の投与回数は 3 回程度、投与間隔は概ね 3 ヶ月以上、累積投与量は約 20~40 GBq のケースが多く報告されていた。また、当該引用文献では、投与回数は最大で 12 回、投与間隔は最小で 4 週間、最大で 14 ヶ月、累積投与量は最大で約 80 GBq までの報告があった。PPGL に対して 1 回あたりの投与量を概ね 3.7~10 GBq とし繰り返し投与した結果、カテコールアミンの減少が 50%~60%程度、腫瘍縮小効果が概ね 30%の患者で得られていた。

また、¹³¹I-MIBG の 1 回あたりの投与量として、高用量である 14~40 GBq 程度も報告されていた。これらの用量では、単回投与の症例が多く、繰り返し投与された場合でも最大 6 回であった。累積投与量は約 20~40 GBq のケースが多く報告されていたが、最大で約 120 GBq までの報告であった。PPGL に対して 1 回あたりの投与量を概ね 14~40 GBq とし、単回又は繰り返し投与した結果、カテコールアミンの減少が 60%程度、腫瘍縮小効果が 30%~80%の患者で得られていた。

1 回あたり 3.7~10 GBq 程度の ¹³¹I-MIBG を繰り返し投与する治療、及び高用量である 14~40 GBq 程度の ¹³¹I-MIBG を単回投与する治療のいずれにおいても、累積投与量は約 20~40 GBq と同程度であった。両治療間において、腫瘍縮小効果は、高用量で治療効果が高い傾向がみられたものの、カテコールアミンの減少効果に大きな差は認められなかった。繰り返し投与の投与間隔、投与回数などは、治療後の MIBG シンチグラフィの集積、副作用の状況、臨床症状及び臨床検査データなどを軸として設定されていた^{31,39,40,42)}。

Van Hulsteijn らによる文献 17 報のメタ解析¹⁸⁾では、悪性 PPGL 患者 243 名に対して ¹³¹I-MIBG 治療が行われており、投与回数の中央値が 1~7 回 (範囲: 1~12 回)、累積投与

量の中央値が 6.882~39.4 GBq (範囲 : 1.85~118.1 GBq) の結果として, カテコールアミンの減少効果は, CR が 11% (95%CI: 5, 22), PR が 40% (95%CI: 28, 53), 画像評価による腫瘍縮小効果は, CR が 3% (95%CI: 6, 15), PR が 27% (95%CI: 19, 37) と報告された。

Van Hulsteijn らのメタ解析では, 17 報中 8 報が上記の国内ガイドラインの引用文献と同じ文献が用いられており, 繰り返し投与が行われている点や累積投与量, 有効性の結果は, 国内ガイドラインの引用文献の評価結果と概ね一致していた。

表 2.5.4-3 国内における適正使用ガイドライン及び診療ガイドラインの引用文献

主著者 (報告年) ^{a/b}	症例数 (疾患名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	カテコールアミンの減少効果, 腫瘍縮小効果, 症状の改善等	生存率等
Sisson ³⁸⁾ (1984) ^a	5名 (悪性 PPGL)	3.6~7.3	2~4	10.0~17.9	3~10 ヶ月	2名で以下の効果がみられた。 ・尿中カテコールアミン減少 (ベースラインの50%以下) ・腫瘍体積が減少 (ベースラインの28%及び30%)	---
Shilkrut ¹⁷⁾ (2010) ^b	10名 (悪性 PPGL)	5.4±0.2	1~4 (平均 2.1)	3.7~22.4 (11.6±1.6)	4~12 ヶ月	・カテコールアミンの奏効 (CR+PR): 50% (5名) ・腫瘍縮小効果: CR 0名, PR 3名, SD 5名, PD 1名, NA 1名 ・臨床症状の改善: 50% (5名)	PFS: 17.5 ヶ月 (2~47 ヶ月) (中央値)
Loh ³⁵⁾ (1997) ^a	116名 (悪性 PPGL)	3.7~11.1, 多くは 3.7 又は 7.4 (平均 5.8)	1~11 (平均 3.3±2.2)	3.6~85.9 (平均 18.1±13.0)	3~14 ヶ月	・腫瘍縮小効果 (CR+PR): 30% (116名中 35名) ・カテコールアミンの奏効 (CR+PR): 45% (96名中 43名) ・初期症状の改善: 76% ・経過観察中, 治療が有効であった患者のうち 45% (40名中 18名) が 29.3±31.1 ヶ月 (中央値 19 ヶ月) 後に再発	Responder (40名) の OS : 23.2±8.1 ヶ月 (範囲 12~40 ヶ月) non-responder (49名) の OS : 14.3±8.3 ヶ月 (範囲 12~40 ヶ月)
Navalkisoor ⁴⁴⁾ (2010) ^b	38名 (PPGL: 4名, 神経内 分泌腫瘍: 34名)	5.5 or 7.4 (最小は 4.7)	1~6 (平均 2.8)	4.7~39.2	10~12 週間	・腫瘍縮小効果: 37名中, CR 1名, PR 2名, SD 22名, PD 9名, NA 3名 ・ホルモン反応: 20名中, 上昇が 10名, 下降が 3名, 安定が 7名 ・症状の改善: 37名中, 改善が 15名, 改善せずが 19名, 前後とも無症候が 3名	OS: 48 ヶ月 (中央値)。38名 中 16名 (42%) が試験終了時 時点で死亡 PFS: 13 ヶ月 (中央値)
Sisson ³⁶⁾ (2006) ^a	21名 (悪性 PPGL)	---	1~6 (多くは 2~ 3)	7.4~33.9	3~4 ヶ月	・腫瘍縮小及び/又はカテコールアミンの減少: 約 30% ・その継続期間は通常数年であったが, 1名では 21年間腫瘍への効果が持続した。	・長期間のデータを有する 17 名のうち, ¹³¹ I-MIBG 治療後 の生存期間: 少なくとも 5年 超が 12名, 10年超が 7名, 20年超が 3名であった。
Castellani ³⁹⁾ (2000) ^a	45名 (神経芽腫: 22名, PPGL: 13名, 甲状腺髄様癌: 6 名, カルチノイ ド: 4名)	成人: 3.7~7.4 小児: 2.7~5.5	1~10	3.33~55.5 PPGL: 5.55~55.5	4 週以上	・腫瘍縮小効果 全体: CR 1名, PR 10名, SD 23名, PD 7名, NE 4名 PPGL: CR 1名, PR 4名, SD 6名, PD 1名, NE 1名	---

表 2.5.4-3 国内における適正使用ガイドライン及び診療ガイドラインの引用文献 (続き)

主著者 (報告年) ^{a/b}	症例数 (疾患名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	カテコールアミンの減少効果, 腫瘍縮小効果, 症状の改善等	生存率等
Troncone ⁴⁰⁾ (1999) ^a	137名 (悪性 PPGL)	3.7~9.1	最大 6	30 超	3~12 ヶ月	腫瘍縮小効果 CR : 8名, PR : 25名, SD : 60名, PD : 29名, NE : 15名	---
Mukherjee ³²⁾ (2001) ^{a,b}	37名 (カルチノイド:18 名, 悪性 PPGL : 15名, 甲状腺髄様癌 : 4 名)	2.6~11.1 (平均 7) PPGL : 3.7~11.1	1~8 (平均 3.1) PPGL : 1~7	7.4~58.9 (平均 21.9) PPGL : 7.4~47.4	6 ヶ月	単独治療での有効性 (15名) ・カテコールアミンを含むホルモンの改善 : 高値であった 12名中 6名で改善 (CR 2名, PR 4名) ・腫瘍縮小効果 : PR 5名, SD 9名, PD 3名 ・症状の改善 : 症状のあった 11名中 11名で改善 (CR 2名, PR 9名)	5年生存率 : 85% (95%CI: 72, 99) 10年生存率 : 70% (95%CI: 51, 89)
Castellani ³⁷⁾ (2010) ^b	28名 (悪性 PPGL) Group 1 (G1) : 12名 (2000年以 前の治療群) Group 2 (G2) : 16名 (2001年以 降の治療群)	4.6~12.95 (G1 : 中央 値 5.55 (4.6 ~5.5)) (G2 : 中央 値 9.9 (7.4~ 12.95))	1~12 (G1 : 1~ 12, 中央値 7) (G2 : 1~6, 中央値 2)	5.5~66.6 (G1 : 5.5~ 66.6, 中央値 39.4) (G2 : 9.2~ 57.2, 中央値 24.1)	3~8 ヶ月 (G1 : 3~4 ヶ月) (G2 : 6~8 ヶ月)	・カテコールアミンの奏効 : G1 : CR+PR は 56% (9名中 5名), 累積投与量の中央値 27.5 GBq, 奏効期間の中央値 2年 G2 : CR+PR は 71% (7名中 5名), 累積投与量の中央値 11.1 GBq, 奏効期間の中央値 2.5年 ・腫瘍縮小効果 : G1 : CR+PR は 33% (12名中 4名), 累積投与量の中央値 22 GBq, 奏効期間の中央値 1.9年 G2 : CR+PR は 31% (16名中 5名), 累積投与量の中央値 11.1 GBq, 奏効期間の中央値 3年 ・MIBG シンチグラフィの奏効率 : G1 : CR+PR は 58% (12名中 7名), 累積投与量の中央値 27.5 GBq, 奏効期間の中央値 1.7年 G2 : CR+PR は 62.5% (16名中 10名), 累積投与量の中央値 11.1 GBq, 奏効期間の中央値 2.25年	---

表 2.5.4-3 国内における適正使用ガイドライン及び診療ガイドラインの引用文献 (続き)

主著者 (報告年) ^{a,b}	症例数 (疾患名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	カテコールアミンの減少効果, 腫瘍縮小効果, 症状の改善等	生存率等
Gedik ³¹⁾ (2008) ^b	19名 (悪性 PPGL)	6.8~25.9 (中央値 7.4)	1~10 (中央値 3)	6.8~81.4 (中央値 22.2)	---	<ul style="list-style-type: none"> カテコールアミンの奏効 (CR+PR): 67% (12名中8名) CR 2名, PR 6名, SD 4名 腫瘍縮小効果 (CR+PR): 47% (17名中8名) PR 8名, SD 6名, PD 3名 症候性反応 (CR+PR): 89% (18名中16名) CR 10名, PR 6名, SD 1名, PR 1名 	PFS: 3~93ヶ月 OS: 客観的な腫瘍応答者 72ヶ月 (中央値), 無応答者 26ヶ月 (中央値)
Bomanji ²⁹⁾ (2003) ^b	25名 (カルチノイド: 17名, パラガングリ オーマ: 6名, ソ マトスタチノー マ: 1名, 腸平滑 筋肉腫: 1名)	8.1~13.2 (平均 11.2)	1~4	8.1~39.7 (平均 27.7)	3ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ホルモン反応: CR 2名, PR 8名, NR 7名, PD 1名, 非発現 7名 腫瘍縮小効果: PR 12名, NR 9名, PD 4名 症候性反応: CR 9名, PR 11名, NR 2名, PD 2名, 無症候 1名 	OS: 転移性疾患の診断から 48ヶ月 (中央値), 最後の ¹³¹ I-MIBG 投与から 17ヶ月 (中央値)。 5年生存率: 59% (95%CI: 34, 78) 10年生存率: 18% (95%CI: 3, 43) <ul style="list-style-type: none"> 以前に治療を受けた患者グループと治療を受けていないグループの間で生存率に差は無し (p = 0.25)。 最後の治療以降の生存率は5年で 15% (95%CI: 1, 45)。 以前に治療したグループと未治療のグループの間で生存率に有意差は無し (p = 0.13)。
Safford ³³⁾ (2003) ^{a,b}	33名 (悪性 PPGL)	14.5±4.8	1~6 (中央値 1)	2.6~45.3 (平均 20.3±11.2)	---	<ul style="list-style-type: none"> 治療前後でカテコールアミンが測定された患者 20名中, カテコールアミンの 50%を超える減少: 60% 画像評価がある患者 22名中, 腫瘍体積が 50%を超えた減少: 38% 症状 (高血圧, 腹痛, 食欲不振, 動悸を伴う発汗) の改善: 86% (22名中 19名) 	---

表 2.5.4-3 国内における適正使用ガイドライン及び診療ガイドラインの引用文献 (続き)

主著者 (報告年) ^{a/b}	症例数 (疾患名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	カテコールアミンの減少効果, 腫瘍縮小効果, 症状の改善等	生存率等
Gonias ⁴¹⁾ (2009) ^b	49名 (悪性 PPGL)	18.2~42.9	1~3	18.2~118.1	---	・腫瘍縮小効果 (CR+PR) : 27% ・CT/MRI 及び MIBG シンチグラフィ, 並びに すべての腫瘍マーカーから成る基準に基づ く総合的な奏効率: CR+PR は 22%, SD は 8%	推定 5 年全生存率: 64±9% (± SE) 無イベント生存率: 47±8% (± SE)
Rose ⁴²⁾ (2003) ^{a,b}	12名 (悪性 PPGL)	14.3~32.0 (中央値 29.6)	1~3	14.3~63.5	3~7ヶ月	・腫瘍縮小効果: CR 3名, PR 7名, PD 2名	---
Fitzgerald ⁴³⁾ (2006) ^{a,b}	30名 (悪性 PPGL)	20.6~43.8 (中央値 30.8)	1	20.6~43.8 (中央値 30.8)	---	・腫瘍縮小効果: CR 4名, PR 15名, SD 1名, PD 5名, PR/SD 後の PD 5名	5年生存率: 75%

a: 「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」の引用文献

b: 「褐色細胞腫・パラグングリオーマ 診療ガイドライン 2018」の引用文献

2.5.4.4.2 国内における臨床使用実態

2.5.4.4.2.1 ¹³¹I-MIBG の使用成績に関する報告

¹³¹I-MIBG による核医学治療の成績が示されている国内文献を以下に示す。

吉永ら (2020 年)⁴⁵⁾は、2008 年 8 月から 2014 年 12 月までに、北海道大学病院で悪性 PPGL 患者 10 名に 5.55 GBq の ¹³¹I-MIBG を 3~6 ヶ月ごとに 2~3 回繰り返し、累積投与量として 11.1~16.5 GBq 投与した。その結果、カテコールアミンの減少が 37.5% (8 名中 3 名)、腫瘍縮小効果は PR が 30% (10 名中 3 名)、SD が 50% (10 名中 5 名)、PD が 20% (10 名中 2 名) であったと報告している。

若林ら⁴⁶⁾は、2001 年 10 月から 2007 年 9 月までに、金沢大学附属病院で ¹³¹I-MIBG による核医学治療を初めて受ける悪性 PPGL 患者 26 名に 7.4 GBq (中央値) の ¹³¹I-MIBG を 2 回 (中央値) (範囲：1~6 回) 投与し、初回治療後のカテコールアミン、¹²³I-MIBG シンチグラフィ、RECIST 規準による客観的評価、症状/合併症の主観的評価が予後因子となり得るかを評価した。その結果、初回治療後のカテコールアミンの PD、RECIST 規準による客観的評価の PD、単回の ¹³¹I-MIBG 治療、高血圧及び骨転移に関連する症状が、悪性 PPGL の全生存の予後不良因子であった。一方、Kaplan-Meier 解析の結果、初回治療後のカテコールアミンの非 PD、RECIST 規準による客観的評価の非 PD 及び ¹³¹I-MIBG の繰り返し投与は良好な予後と有意に相関していたと報告している。

吉永ら (2014 年)⁴⁷⁾は、2000 年 1 月から 2009 年 3 月までに、北海道大学病院、群馬大学医学部附属病院、金沢大学附属病院及び鹿児島大学病院で非盲検単群多施設共同観察研究を実施し、悪性 PPGL 患者 48 名に概ね 3.7~7.4 GBq の ¹³¹I-MIBG を 1~4 回投与した。その結果、腫瘍縮小効果として 65 回の治療のうち 84.6% (65 回中 55 回) が非 PD (PR 又は SD) であったと報告している。

2.5.4.4.2.2 個人輸入等での使用実態

国内においては、海外既承認の ¹³¹I-MIBG 製剤を個人輸入することによる自由診療が実施されていることから、その使用実態を調査した。個人輸入での ¹³¹I-MIBG による核医学治療の実績のある、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX の 4 施設に実施件数を調査した結果、20XXXX 年XX 月XX 日以降に、104 名の患者に対して合計 207 回の治療実績があった。その内訳は、XXXXXXXXXX はXX 名に対して合計XX 回、XXXXXXXXXX はXX 名に対して合計XX 回、XXXXXXXXXX はXX 名に対して合計XX 回、XXXXXXXXXX はXX 名に対してXX 回であった (20XXXX 年XX 月XX 日時点)。

複数例の治療実績のあったXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及びXXXXXXXXXX において、表 2.5.4-4 に示した内容を調査した。その結果、合計 80 名の PPGL 患者データが得られた。これらより、¹³¹I-MIBG による核医学治療を受療した患者の用法・用量及び有効性 (腫瘍縮小効果、尿中カテコールアミン類の奏効率及び全生存期間) を評価した。なお、XXXXXXXXXX では、治療間に放射線外照射や手術などの併用治療を実施した症例が含まれており、当該症例においては、併用治療が実施される前までのデータに基づき、有効性を評価した。

データが得られた PPGL 患者 80 名の内訳を表 2.5.4-5 に示した。そのうち、64 名は複数回投与であり、20XXXX 年XX 月XX 日以降に ¹³¹I-MIBG による核医学治療を受け、かつ時期を問わず合計 2 回以上の受療歴があった。

その他の 16 名は単回投与であり，その内訳は，個人輸入での実施が 3 名，先進医療 B での実施が 3 名，国内第 II 相臨床試験での実施が 10 名であった。

表 2.5.4-4 国内の個人輸入等での使用実態調査の概要

対象医療機関	調査対象	入手可能であった情報
■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日以降 20■■年■■月までに■■■■■■■■■■にて ¹³¹ I-MIBGによる核医学治療を受けた PPGL 患者 [個人輸入 (複数回投与のみ), 先進医療 B 及び国内第 II 相臨床試験]	20■■年■■月■■日時点で得られた用法・用量, 有効性 (腫瘍縮小効果, 尿中カテコールアミン類の奏効率及び全生存期間), 安全性 (治療を要した骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍)
■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日から 20■■年■■月までの間に■■■■■■■■■■にて ¹³¹ I-MIBGによる核医学治療を受けた PPGL 患者 (個人輸入, 先進医療 B 及び国内第 II 相臨床試験)	20■■年■■月■■日時点で得られた用法・用量, 有効性 (腫瘍縮小効果, 尿中カテコールアミン類の奏効率及び全生存期間), 安全性 (治療を要した骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍)
■■■■■■■■■■	国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された PPGL 患者	20■■年■■月■■日時点で得られた全生存期間

表 2.5.4-5 投与状況別の患者の内訳 (国内の個人輸入等の使用実態：全患者)

	全患者 (N = 80)
複数回	64
個人輸入による治療のみを 2 回以上実施した	48
先進医療 B の前及び/又は後に個人輸入による治療を実施した	8
国内第 II 相臨床試験の終了後に個人輸入による治療を実施した	4
先進医療 B による治療のみを 2 回以上実施した	4
単回	16
個人輸入による治療を実施した	3
先進医療 B による治療を実施した	3
国内第 II 相臨床試験による治療を実施した	10

(添付資料 5.3.5.4.2)

(1) 患者背景

¹³¹I-MIBG による核医学治療を受療した患者背景 (全患者及び医療機関別) は, 表 2.5.4-6, 表 2.5.4-7, 表 2.5.4-8 及び表 2.5.4-9 に示したとおりであった。

表 2.5.4-6 患者背景 (国内の個人輸入等の使用実態：全患者)

全体	全患者 (N = 80)	複数回投与 (N = 64)	単回投与 (N = 16)
性別, n (%)			
男	41 (51.3)	33 (51.6)	8 (50.0)
女	39 (48.8)	31 (48.4)	8 (50.0)
診断, n (%)			
褐色細胞腫	52 (65.0)	40 (62.5)	12 (75.0)
パラグングリオーマ	28 (35.0)	24 (37.5)	4 (25.0)

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-7 患者背景 (国内の個人輸入等の使用実態 : ██████████)

	全患者 ^a (N = █████)	複数回投与 (N = █████)	単回投与 ^a (N = █████)
性別, n (%)			
男	████ (████)	████ (████)	3 (████)
女	████ (████)	████ (████)	4 (████)
診断, n (%)			
褐色細胞腫	████ (████)	████ (████)	6 (████)
パラガングリオーマ	████ (████)	████ (████)	1 (████)

^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された █████ 名の被験者を含む

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-8 患者背景 (国内の個人輸入等の使用実態 : ██████████)

	全患者 ^a (N = █████)	複数回投与 (N = █████)	単回投与 ^a (N = █████)
性別, n (%)			
男	████ (████)	████ (████)	████ (████)
女	████ (████)	████ (████)	████ (████)
診断, n (%)			
褐色細胞腫	████ (████)	████ (████)	████ (████)
パラガングリオーマ	████ (████)	████ (████)	████ (████)

^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された █████ 名の被験者を含む

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-9 患者背景 (国内の個人輸入等の使用実態 : ██████████)

	全患者 ^a (N = █████)	複数回投与 (N = █████)	単回投与 ^a (N = █████)
性別, n (%)			
男	████ (████)	████ (████)	████ (████)
女	████ (████)	████ (████)	████ (████)
診断, n (%)			
褐色細胞腫	████ (████)	████ (████)	████ (████)
パラガングリオーマ	████ (████)	████ (████)	████ (████)

^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された █████ 名の被験者のみ

(添付資料 5.3.5.4.2)

(2) 曝露状況

¹³¹I-MIBG による核医学治療を受療した患者の曝露状況 (全患者及び医療機関別) を表 2.5.4-10, 表 2.5.4-11, 表 2.5.4-12 及び表 2.5.4-13 に示した。

全患者 80 名での 1 回あたりの投与量 (平均値±SD, 以下同様) は 6.95±1.77 GBq, 最小値は 5.55 GBq, 最大値は 16.65 GBq であった。投与回数は 2.7±1.5 回であり, 1~3 回の投与が多かった。累積投与量は 18.50±10.93 GBq であり, 多くは 37 GBq 以下であった。

複数回投与された患者 64 名での 1 回あたりの投与量は 6.97±1.82 GBq, 最小値は 5.55 GBq, 最大値は 16.65 GBq であった。投与回数は 3.1±1.4 回, 累積投与量は 21.45±10.26 GBq であった。投与間隔は 13.1±16.7 ヶ月であり, 最小値は 1.4 ヶ月, 最大値は 102.4 ヶ月であった。64 名に対する合計 197 回の治療で生じた 133 回の投与間隔のうち, 比較的多かったのは, 3 ヶ月以上 6 ヶ月未満 (30 回), 6 ヶ月以上 9 ヶ月未満 (38 回), 12 ヶ月以上 (40 回) であった。

単回投与された患者 16 名での 1 回あたりの投与量は 6.71±0.93 GBq, 最小値は 5.55 GBq,

最大値は7.4 GBqであった。16名のうち、[redacted]及び[redacted]の[redacted]名は1回あたりの投与量が[redacted] GBq、[redacted]の[redacted]名は1回あたりの投与量が[redacted] GBqであった。

表 2.5.4-10 曝露状況 (国内の個人輸入等の使用実態：全患者)

	全患者 (N = 80)	複数回投与 (N = 64)	単回投与 (N = 16)
Dose per administration (GBq)			
n	213	197	16
Mean (SD)	6.95 (1.77)	6.97 (1.82)	6.71 (0.93)
Median	7.40	7.40	7.40
Min, Max	5.55, 16.65	5.55, 16.65	5.55, 7.4
Number of administration per patient (Times)			
n	80	64	16
Mean (SD)	2.7 (1.5)	3.1 (1.4)	1.0 (0.0)
Median	2.0	3.0	1.0
Min, Max	1, 8	2, 8	1, 1
1 time	16 (20.0)	0	16 (100)
2 times	30 (37.5)	30 (46.9)	0
3 times	17 (21.3)	17 (26.6)	0
4 times	8 (10.0)	8 (12.5)	0
≥ 5 times	9 (11.3)	9 (14.1)	0
Cumulative dose per patient (GBq)			
n	80	64	16
Mean (SD)	18.50 (10.93)	21.45 (10.26)	6.71 (0.93)
Median	14.80	16.65	7.40
Min, Max	5.55, 72.52	11.1, 72.52	5.55, 7.4
≤ 14.8 GBq	44 (55.0)	28 (43.8)	16 (100)
> 14.8 to ≤ 22.2 GBq	19 (23.8)	19 (29.7)	0
> 22.2 to ≤ 29.6 GBq	9 (11.3)	9 (14.1)	0
> 29.6 to ≤ 37.0 GBq	5 (6.3)	5 (7.8)	0
> 37.0 GBq	3 (3.8)	3 (4.7)	0
Administration intervals (Months)			
n	-	133	-
Mean (SD)	-	13.1 (16.7)	-
Median	-	7.9	-
Min, Max	-	1.4, 102.4	-
< 3 months	-	10	-
≥ 3 to < 6 months	-	30	-
≥ 6 to < 9 months	-	38	-
≥ 9 to < 12 months	-	15	-
≥ 12 months	-	40	-

N: the number of patients

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-11 曝露状況 (国内の個人輸入等の使用実態 : ██████████)

	全患者 ^a (N = █████)	複数回投与 (N = █████)	単回投与 ^a (N = █████)
Dose per administration (GBq)			
n	█████	█████	█████
Mean (SD)	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Median	█████	█████	█████
Min, Max	█████, █████	█████, █████	█████, █████
Number of administration per patient (Times)			
n	█████	█████	█████
Mean (SD)	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Median	█████	█████	█████
Min, Max	█████, █████	█████, █████	█████, █████
1 time	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
2 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
3 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
4 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
≥ 5 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Cumulative dose per patient (GBq)			
n	█████	█████	█████
Mean (SD)	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Median	█████	█████	█████
Min, Max	█████, █████	█████, █████	█████, █████
≤ 14.8 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 14.8 to ≤ 22.2 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 22.2 to ≤ 29.6 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 29.6 to ≤ 37.0 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 37.0 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Administration intervals (Months)			
n	-	█████	-
Mean (SD)	-	█████ (█████)	-
Median	-	█████	-
Min, Max	-	█████, █████	-
< 3 months	-	█████	-
≥ 3 to < 6 months	-	█████	-
≥ 6 to < 9 months	-	█████	-
≥ 9 to < 12 months	-	█████	-
≥ 12 months	-	█████	-

N: the number of patients

^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された █████ 名の被験者を含む

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-12 曝露状況 (国内の個人輸入等の使用実態 : ██████████)

	全患者 ^a (N = █████)	複数回投与 (N = █████)	単回投与 ^a (N = █████)
Dose per administration (GBq)			
n	█████	█████	█████
Mean (SD)	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Median	█████	█████	█████
Min, Max	█████, █████	█████, █████	█████, █████
Number of administration per patient (Times)			
n	█████	█████	█████
Mean (SD)	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Median	█████	█████	█████
Min, Max	█████, █████	█████, █████	█████, █████
1 time	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
2 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
3 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
4 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
≥ 5 times	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Cumulative dose per patient (GBq)			
n	█████	█████	█████
Mean (SD)	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Median	█████	█████	█████
Min, Max	█████, █████	█████, █████	█████, █████
≤ 14.8 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 14.8 to ≤ 22.2 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 22.2 to ≤ 29.6 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 29.6 to ≤ 37.0 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
> 37.0 GBq	█████ (█████)	█████ (█████)	█████ (█████)
Administration intervals (Months)			
n	-	█████	-
Mean (SD)	-	█████ (█████)	-
Median	-	█████	-
Min, Max	-	█████, █████	-
< 3 months	-	█████	-
≥ 3 to < 6 months	-	█████	-
≥ 6 to < 9 months	-	█████	-
≥ 9 to < 12 months	-	█████	-
≥ 12 months	-	█████	-

N: the number of patients

^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された █████ 名の被験者を含む

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-13 曝露状況 (国内の個人輸入等の使用実態：)

	全患者 ^a (N =)	複数回投与 (N =)	単回投与 ^a (N =)
Dose per administration (GBq)			
n		-	
Mean (SD)		-	
Median		-	
Min, Max		-	
Number of administration per patient (Times)			
n		-	
Mean (SD)		-	
Median		-	
Min, Max		-	
1 time		-	
2 times		-	
3 times		-	
4 times		-	
≥ 5 times		-	
Cumulative dose per patient (GBq)			
n		-	
Mean (SD)		-	
Median		-	
Min, Max		-	
≤ 14.8 GBq		-	
> 14.8 to ≤ 22.2 GBq		-	
> 22.2 to ≤ 29.6 GBq		-	
> 29.6 to ≤ 37.0 GBq		-	
> 37.0 GBq		-	
Administration intervals (Months)			
n	-	-	-
Mean (SD)	-	-	-
Median	-	-	-
Min, Max	-	-	-
< 3 months	-	-	-
≥ 3 to < 6 months	-	-	-
≥ 6 to < 9 months	-	-	-
≥ 9 to < 12 months	-	-	-
≥ 12 months	-	-	-

N: the number of patients

^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された 名 of 被験者のみ

(添付資料 5.3.5.4.2)

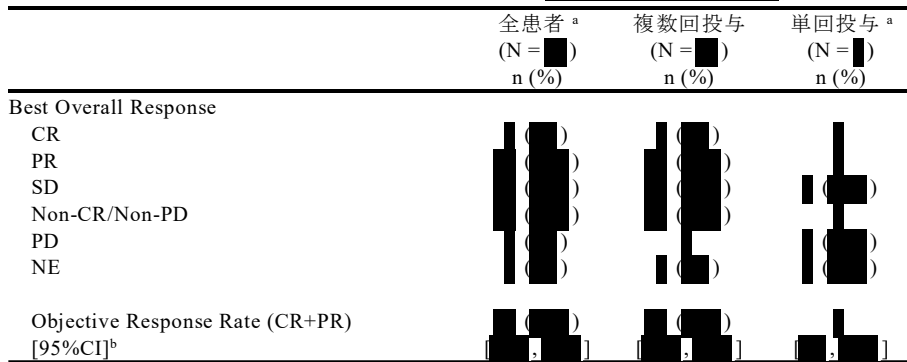
(3) RECIST 規準による ORR

¹³¹I-MIBGによる核医学治療を受療した患者のRECIST規準 (version 1.1) によるORR (医療機関別) を表 2.5.4-14 及び表 2.5.4-15 に示した。

1回あたりの投与量が概ね [redacted] GBqである[redacted]では、全患者 [redacted] 名の最良総合効果は、CRが [redacted] 名 ([redacted]%), PRが [redacted] 名 ([redacted]%), SDが [redacted] 名 ([redacted]%), Non-CR/Non-PDが [redacted] 名 ([redacted]%), PDが [redacted] 名 ([redacted]%) 及びNEが [redacted] 名 ([redacted]%) であり、ORRは [redacted] % ([redacted] 名中 [redacted] 名) (95%CI: [redacted], [redacted]) であった。複数回投与された患者 [redacted] 名のORRは [redacted] % ([redacted] 名中 [redacted] 名) (95%CI: [redacted], [redacted]), 単回投与された患者 [redacted] 名のORRは [redacted] % ([redacted] 名中 [redacted] 名) (95%CI: [redacted], [redacted]) であった。

1回あたりの投与量が [redacted] GBqである[redacted]では、全患者 [redacted] 名の最良総合効果は、PRが [redacted] 名 ([redacted]%), SDが [redacted] 名 ([redacted]%), Non-CR/Non-PDが [redacted] 名 ([redacted]%), PDが [redacted] 名 ([redacted]%) 及びNEが [redacted] 名 ([redacted]%) であり、ORRは [redacted] % ([redacted] 名中 [redacted] 名) (95%CI: [redacted], [redacted]) であった。複数回投与された患者 [redacted] 名のORRは [redacted] % ([redacted] 名中 [redacted] 名) (95%CI: [redacted], [redacted]), 単回投与された患者 [redacted] 名のORRは [redacted] % ([redacted] 名中 [redacted] 名) (95%CI: [redacted], [redacted]) であった。

表 2.5.4-14 RECIST 規準による ORR
(国内の個人輸入等の使用実態 : [redacted])

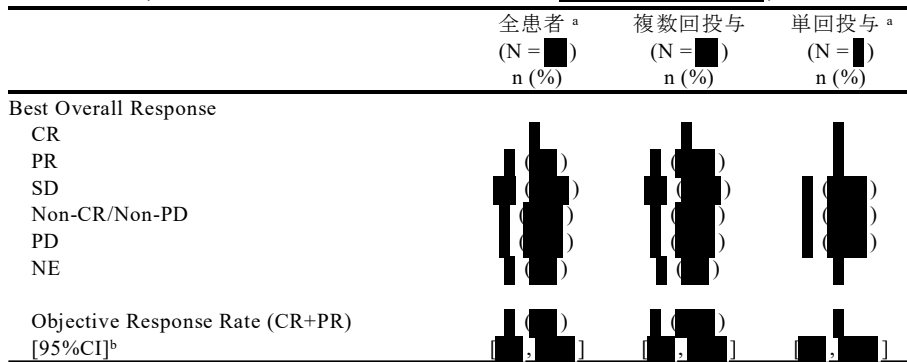


^a 国内第II相臨床試験でF-1614が投与された [redacted] 名の被験者を含む

^b Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-15 RECIST 規準による ORR
(国内の個人輸入等の使用実態 : [redacted])



^a 国内第II相臨床試験でF-1614が投与された [redacted] 名の被験者を含む

^b Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.4.2)

(4) 尿中カテコールアミン類の減少効果

¹³¹I-MIBG による核医学治療を受療した患者の尿中カテコールアミン類の奏効率 (医療機関別) について、初回治療前に測定した尿中カテコールアミン類が、施設基準値上限以上であった全ての項目を対象とした評価結果を表 2.5.4-16 及び表 2.5.4-18 に示した。また、施設基準値上限の 3 倍以上であった全ての項目を対象とした評価結果を表 2.5.4-17 及び表 2.5.4-19 に示した。なお、尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準は、いずれも国内第 II 相臨床試験と同様とした【2.7.3.1.3.1 の表 2.7.3.1-5 参照】。

1 回あたりの投与量が概ね ■ GBq である ■ では、全患者 ■ 名の尿中カテコールアミン類の最良減少効果 (施設基準値上限以上) は、CR が ■ 名 (■ %), PR が ■ 名 (■ %), SD が ■ 名 (■ %), PD が ■ 名 (■ %) 及び NE が ■ 名 (■ %) であり、奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。複数回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■), 単回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。

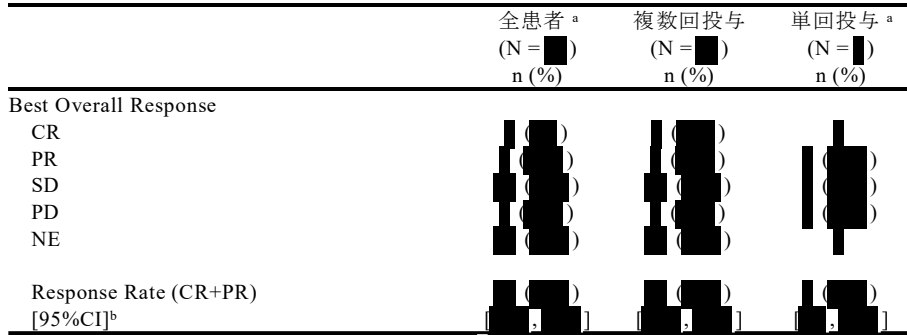
全患者 ■ 名の尿中カテコールアミン類の最良減少効果 (施設基準値上限 3 倍以上) は、CR が ■ 名 (■ %), PR が ■ 名 (■ %), SD が ■ 名 (■ %), PD が ■ 名 (■ %) 及び NE が ■ 名 (■ %) であり、奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。複数回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■), 単回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。

1 回あたりの投与量が ■ GBq である ■ では、全患者 ■ 名の尿中カテコールアミン類の最良減少効果 (施設基準値上限以上) は、CR が ■ 名 (■ %), PR が ■ 名 (■ %), SD が ■ 名 (■ %), PD が ■ 名 (■ %) 及び NE が ■ 名 (■ %) であり、奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。複数回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■), 単回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。

全患者 ■ 名の尿中カテコールアミン類の最良減少効果 (施設基準値上限 3 倍以上) は、CR が ■ 名 (■ %), PR が ■ 名 (■ %), SD が ■ 名 (■ %), PD が ■ 名 (■ %) 及び NE が ■ 名 (■ %) であり、奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。複数回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■), 単回投与された患者 ■ 名での奏効率 (CR+PR) は ■ % (■ 名中 ■ 名) (95%CI: ■, ■) であった。

いずれの医療機関も、評価対象とする尿中カテコールアミン類を施設基準値上限以上とした場合と施設基準値上限 3 倍以上とした場合で、奏効率 (CR+PR) に大きな差異は認められなかった。

表 2.5.4-16 尿中カテコールアミン類の奏効率 (評価対象：施設基準値上限以上)
(国内の個人輸入等の使用実態：)

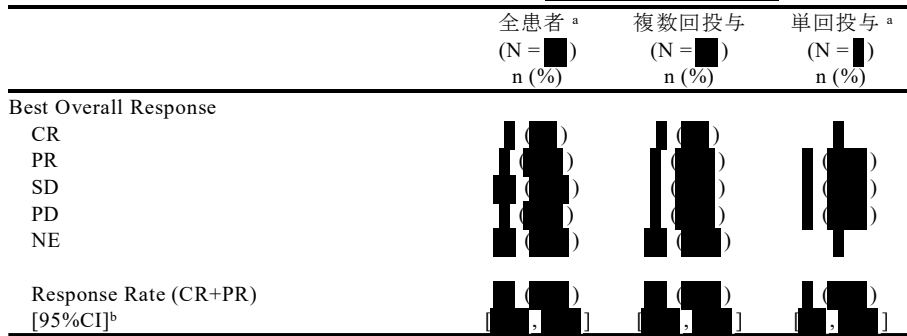


^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された 名 の 被 験 者 を 含 む

^b Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-17 尿中カテコールアミン類の奏効率 (評価対象：施設基準値上限 3 倍以上)
(国内の個人輸入等の使用実態：)

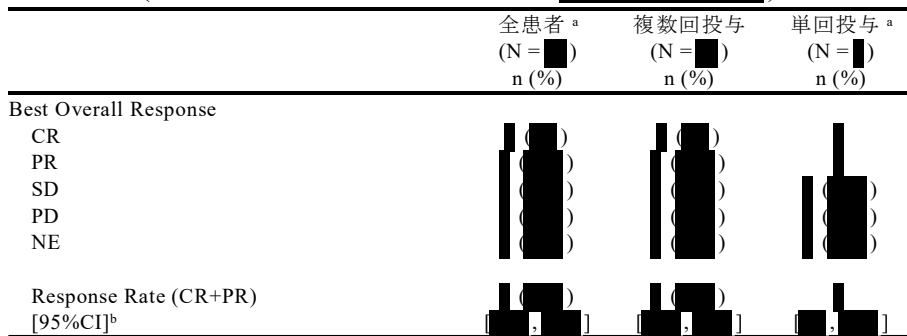


^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された 名 の 被 験 者 を 含 む

^b Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-18 尿中カテコールアミン類の奏効率 (評価対象：施設基準値上限以上)
(国内の個人輸入等の使用実態：)



^a 国内第 II 相臨床試験で F-1614 が投与された 名 の 被 験 者 を 含 む

^b Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.4.2)

表 2.5.4-19 尿中カテコールアミン類の奏効率 (評価対象：施設基準値上限3倍以上)
(国内の個人輸入等の使用実態：)

	全患者 ^a (N =) n (%)	複数回投与 (N =) n (%)	単回投与 ^a (N =) n (%)
Best Overall Response			
CR	()	()	()
PR	()	()	()
SD	()	()	()
PD	()	()	()
NE	()	()	()
Response Rate (CR+PR)			
[95%CI] ^b	()	()	()

^a 国内第II相臨床試験でF-1614が投与された 名 の被験者を含む

^b Clopper-Pearson's exact confidence interval

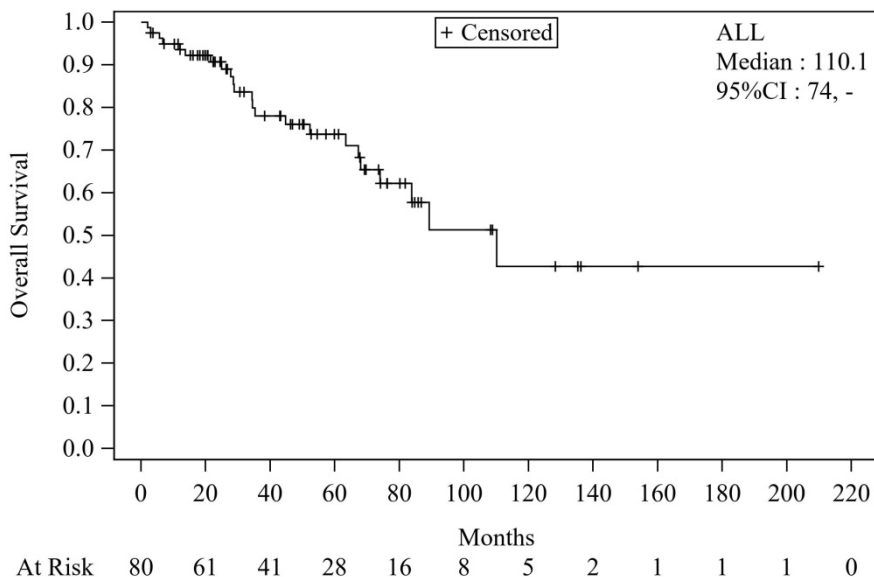
(添付資料 5.3.5.4.2)

(5) 全生存期間

¹³¹I-MIBG による核医学治療を受療した患者について、初回治療からの OS を Kaplan-Meier 解析した結果 (全患者、複数回投与及び単回投与) を 図 2.5.4-4、図 2.5.4-5 及び 図 2.5.4-6 に示した。

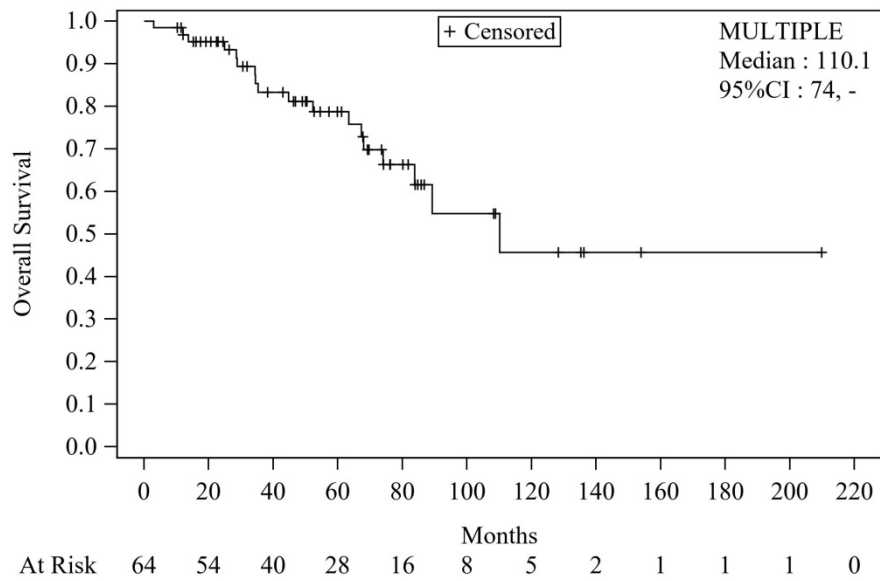
各医療機関のデータのカットオフ時点で、全患者 80 名では 22 名の死亡が確認され、OS の中央値は 110.1 ヶ月 (95%CI: 74, -) であった。複数回投与された患者 64 名では 17 名の死亡が確認され、OS の中央値は 110.1 ヶ月 (95%CI: 74, -) であった。単回投与された患者 16 名では 5 名の死亡が確認され、OS の中央値は 27.7 ヶ月 (95%CI: 6.8, -) であった。

図 2.5.4-4 全生存期間 (個人輸入等の使用実態：全患者)



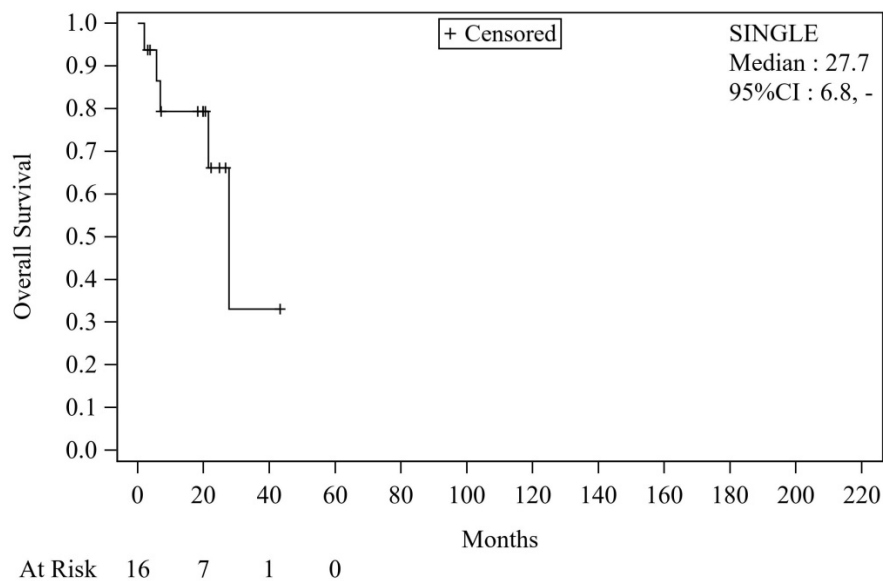
(添付資料 5.3.5.4.2)

図 2.5.4-5 全生存期間 (個人輸入等の使用実態：複数回投与)



(添付資料 5.3.5.4.2)

図 2.5.4-6 全生存期間 (個人輸入等の使用実態：単回投与)



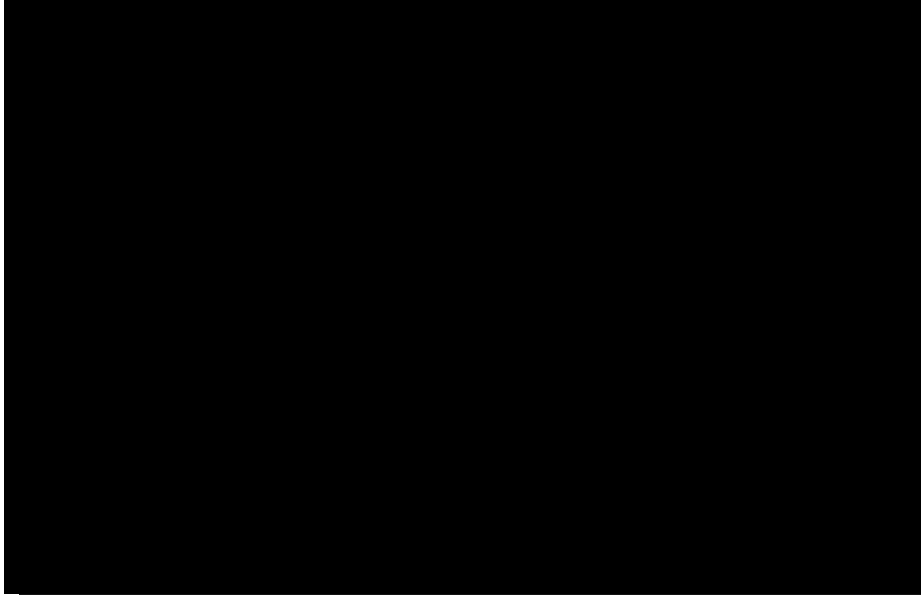
(添付資料 5.3.5.4.2)

で $^{131}\text{I-MIBG}$ による核医学治療を受療した患者について、初回治療からの OS を Kaplan-Meier 解析した結果 (全患者、複数回投与及び単回投与) を 図 2.5.4-7, 図 2.5.4-8 及び 図 2.5.4-9 に示した。

データのカットオフ時点 (2 年 月 日) で、全患者 名では 名の が確認され、OS の中央値は ヶ月 (95%CI: ,) であった。複数回投与された患者 名では

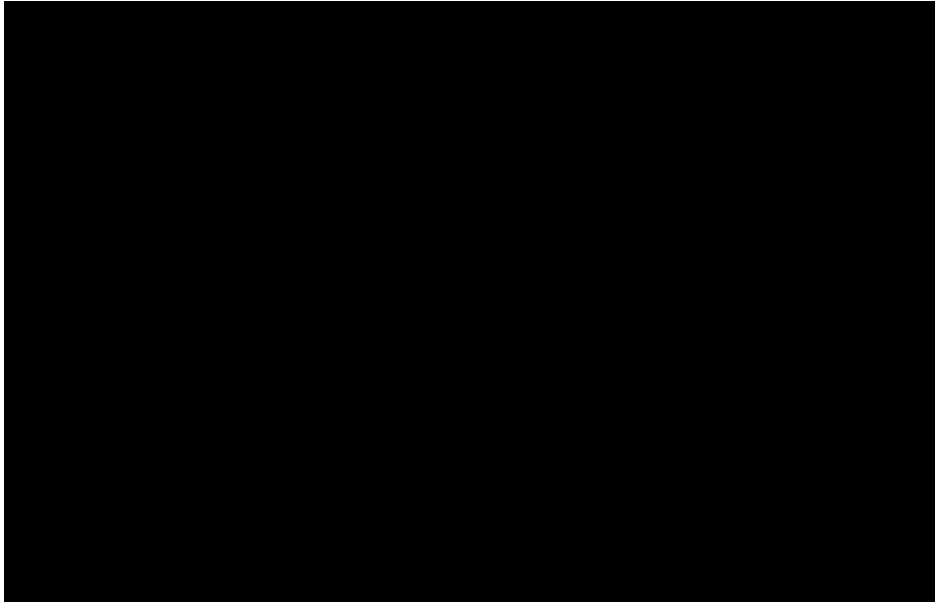
■名の■が確認され、OSの中央値は■ヶ月(95%CI: ■, ■)であった。単回投与された患者■名では■名の■が確認されたが、■算出できなかった。

図 2.5.4-7 全生存期間 (個人輸入等の使用実態: ■, 全患者)



(添付資料 5.3.5.4.2)

図 2.5.4-8 全生存期間 (個人輸入等の使用実態: ■, 複数回投与)



(添付資料 5.3.5.4.2)

図 2.5.4-9 全生存期間 (個人輸入等の使用実態： ██████████, 単回投与)



(添付資料 5.3.5.4.2)

██████████で ^{131}I -MIBG による核医学治療を受療した患者について、初回治療からの OS を Kaplan-Meier 解析した結果 (全患者、複数回投与及び単回投与) を [図 2.5.4-10](#), [図 2.5.4-11](#) 及び [図 2.5.4-12](#) に示した。

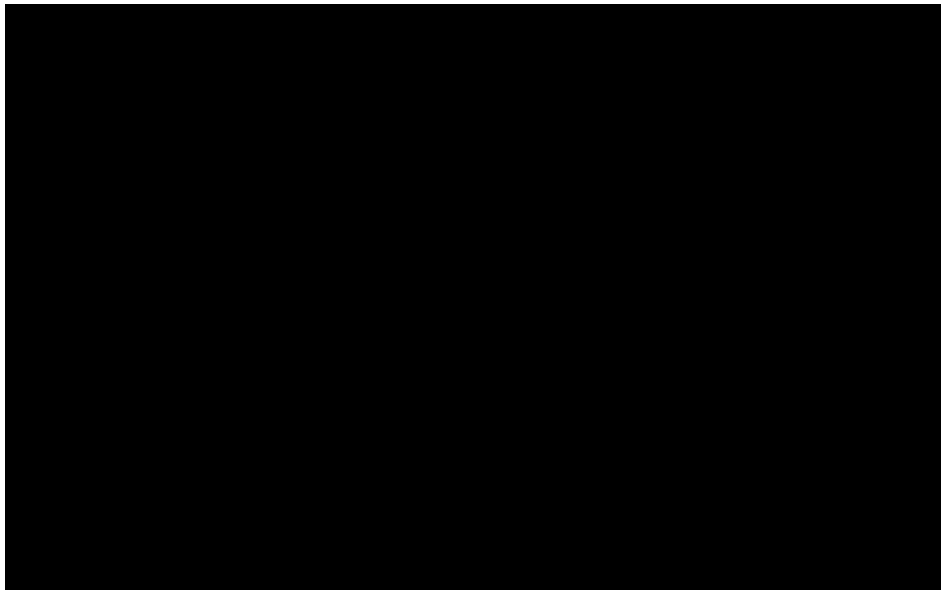
データのカットオフ時点 (2 ████████年 ████████月 ████████日) で、全患者 ████████名では ████████名の ████████が確認され、OS の中央値は ████████ヶ月 (95%CI: ████████, ████████) であった。複数回投与された患者 ████████名では ████████名の ████████が確認され、OS の中央値は ████████ヶ月 (95%CI: ████████, ████████) であった。単回投与された患者 ████████名では ████████名の ████████が確認され ████████は ████████ヶ月 (95%CI: ████████, ████████) であった。

図 2.5.4-10 全生存期間 (個人輸入等の使用実態： ██████████, 全患者)



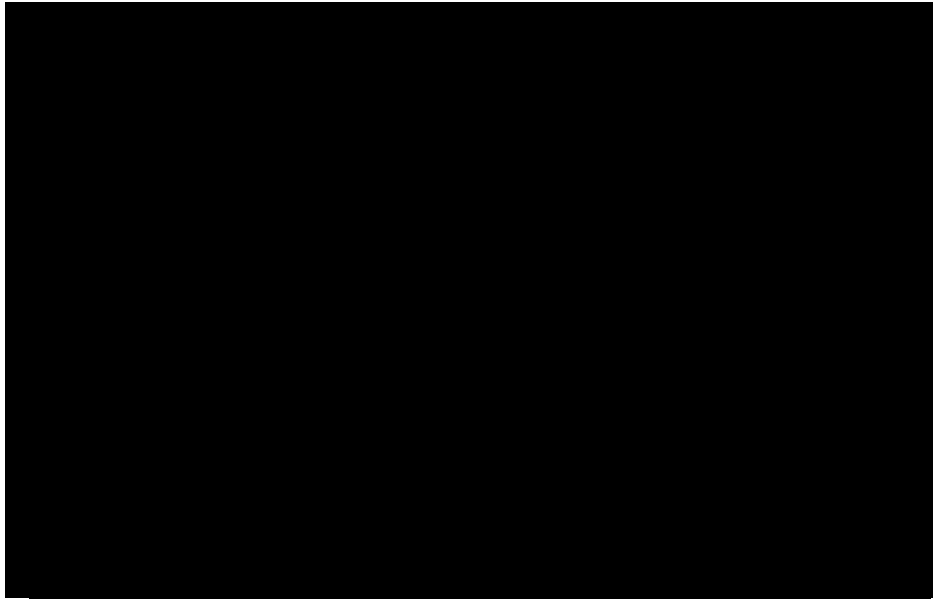
(添付資料 5.3.5.4.2)

図 2.5.4-11 全生存期間 (個人輸入等の使用実態： ██████████, 複数回投与)



(添付資料 5.3.5.4.2)

図 2.5.4-12 全生存期間 (個人輸入等の使用実態： ██████████, 単回投与)

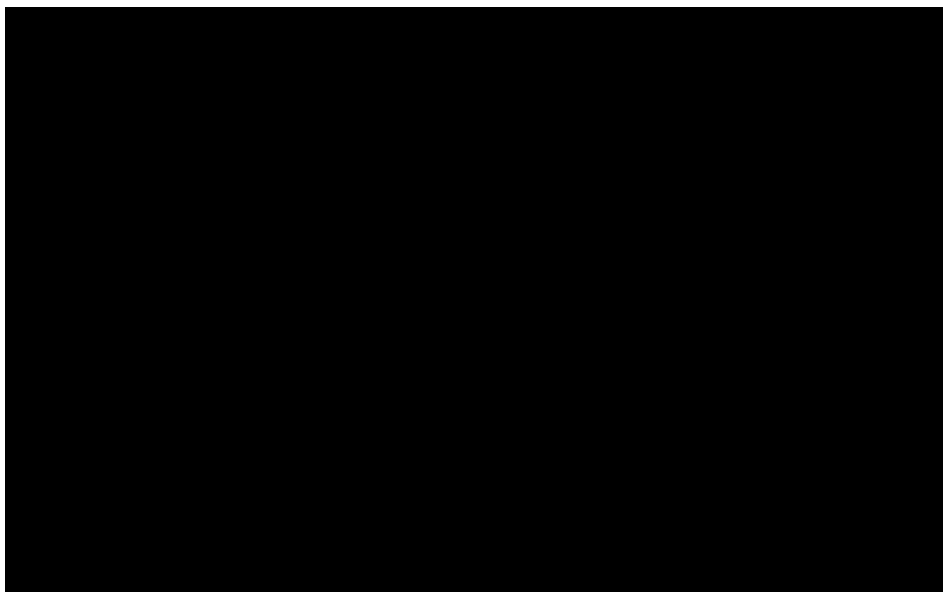


(添付資料 5.3.5.4.2)

██████████で ^{131}I -MIBG による核医学治療を受療した患者 (国内第 II 相臨床試験で単回投与された █ 名) について, 初回治療からの OS を Kaplan-Meier 解析した結果 (全患者) を図 2.5.4-13 に示した。

データのカットオフ時点 (2 █ 年 █ 月 █ 日) で, 全患者 █ 名で █ 名の ████████が確認されたが, ████████は算出できなかった。

図 2.5.4-13 全生存期間 (個人輸入等の使用実態： ██████████, 全患者)



(添付資料 5.3.5.4.2)

2.5.4.4.2.3 国内の臨床使用実態のまとめ

国内の臨床使用実態調査の結果、PPGL 患者に対し、 ^{131}I -MIBG の 1 回あたりの投与量を概ね 3.7~7.4 GBq として、2~3 回程度の繰り返し投与が行われているケースが多く報告されていた。また、国内の ^{131}I -MIBG の適正使用ガイドライン案²⁶⁾では、当該ガイドラインの引用文献 (表 2.5.4-3 参照) で有効性が示された投与量である 1 回あたり 3.7~7.4 GBq が一般的であるとされている。国内の 1 回あたりの最大投与量が概ね 7.4 GBq であり、2.5.4.4.1 項で示した海外の文献報告よりも低くなっている背景として、以下の理由が考えられる。

国内においては、医療法施行規則の第三十条の十二 (放射線治療病室) で、診療用放射性同位元素により治療を受けている患者を入院させる病室 (放射線治療病室) について構造設備の基準が定められており、この基準の一つとして「画壁等の外側の実効線量が一週間につき 1 mSv 以下になるように画壁等その他必要な遮蔽物を設けること。」が定められている。また、同規則の第三十条の十八 (放射線診療従事者等の被ばく防止) では、放射線治療病室の空気に含まれる放射性同位元素の濃度限度について定められている。現在、 ^{131}I -MIBG による核医学治療を実施している医療機関の放射線治療病室の多くは、上記の基準に従って、 ^{131}I を含有した放射性医薬品である既承認のヨウ化ナトリウム (^{131}I) カプセルの最大投与量 7.4 GBq に合わせて設計されている。当該病室の最大投与量を増やすためには、建物構造の見直しが必要になり、医療機関としては早急の対応は難しいものと考えられる。

このような実情から、国内における多くの医療機関では 7.4 GBq を超えた投与は難しいと考えられるが、国内で報告されている 3 つの文献から、1 回あたりの投与量 3.7~7.4 GBq でも繰り返し投与することで有効性が得られている。

個人輸入等の複数回投与の使用実態においても、1 回あたりの投与量 (平均値 \pm SD, 以下同様) が $\blacksquare \pm \blacksquare$ GBq であった \blacksquare の結果から、投与回数が $\blacksquare \pm \blacksquare$ 回、投与間隔 $\blacksquare \pm \blacksquare$ ヶ月で繰り返し投与した場合 (累積投与量で $\blacksquare \pm \blacksquare$ GBq) の RECIST 規準による ORR は \blacksquare % (95%CI: \blacksquare , \blacksquare), 尿中カテコールアミン類 (基準値上限 3 倍以上) の奏効率 (CR+PR) は \blacksquare % (95%CI: \blacksquare , \blacksquare) であった。また、1 回あたりの投与量が $\blacksquare \pm \blacksquare$ GBq であった \blacksquare の結果から、投与回数が $\blacksquare \pm \blacksquare$ 回、投与間隔 $\blacksquare \pm \blacksquare$ ヶ月で繰り返し投与した場合 (累積投与量で $\blacksquare \pm \blacksquare$ GBq) の RECIST 規準による ORR は \blacksquare % (95%CI: \blacksquare , \blacksquare), 尿中カテコールアミン類 (基準値上限 3 倍以上) の奏効率 (CR+PR) は \blacksquare % (95%CI: \blacksquare , \blacksquare) であった。これらより、1 回あたりの投与量が \blacksquare GBq 及び \blacksquare GBq のいずれも、繰り返し投与することで、国内第 II 相臨床試験で得られた単回投与の RECIST 規準による ORR (5.9%, 中央判定) を上回り、尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) も、国内第 II 相臨床試験で得られた結果 (23.5%) と同等又は上回った。 ^{131}I -MIBG による核医学治療を受療した PPGL 患者 80 名での、初回治療からの OS の中央値は約 9 年であった。複数回投与された患者 64 名の OS (中央値) は 110.1 ヶ月、単回投与された患者 16 名の OS (中央値) は 27.7 ヶ月であり、単回投与された患者と比較し、複数回投与された患者では OS が延長する傾向が認められた。

2.5.4.5 有効性のまとめ

転移を有する悪性例、初発時に原発巣の高度な局所進展を有するために手術不能な例や、手術後に局所再発を来した例などの難治性 PPGL では、根治が極めて困難であり、治療目

標は高カテコールアミン血症の是正とされる³⁾。F-1614の有効成分である¹³¹I-MIBGは、MIBGシンチグラフィで集積が認められる腫瘍に特異的に集積し、抗腫瘍効果を発揮し、過剰なカテコールアミン分泌を減少させると考えられるため、国内第II相臨床試験ではMIBGシンチグラフィ陽性の難治性PPGL患者を試験の対象とした。1回あたりの投与量として7.4 GBq (¹³¹Iの施設基準数量が7.4 GBqを下回る施設においては、5.55 GBq)を単回投与した結果、主要評価項目である尿中カテコールアミン類の奏効率は23.5% (90%CI: 8.5, 46.1)であり、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)、F-1614の有効性が示された。RECIST規準 (version 1.1)によるORRは5.9% (90%CI: 0.3, 25.0) (中央判定)であり、標的病変の腫瘍径和は、データの得られた14名中10名 (中央判定)で減少が認められた。また、尿中カテコールアミン類と腫瘍径和の変動には正の相関が示された。これらの結果と¹³¹I-MIBGの作用機序から、尿中カテコールアミン類の減少は、本剤による腫瘍の縮小によってもたらされたと考えられる。

先進医療Bでは、MIBGシンチグラフィ陽性の難治性PPGLを対象とし、¹³¹I-MIBGを1回あたりの投与量として7.4 GBq (¹³¹Iの施設基準数量が7.4 GBqを下回る施設においては、5.55 GBq)を1コースとして、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結果、RECIST規準によるORRは10.0% (95%CI: 1.2, 31.7)であった。

国内外の臨床使用実態調査の結果、PPGLに対する1回あたりの投与量は、海外では概ね3.7~10 GBqが多かったが、1回あたりの投与量が高い (概ね14 GBq以上) 報告も少数ながら含まれていた。これらは、放射線治療では病巣への放射線量が多くなるほど治療効果が高くなることに基づき試みられたものと考えられる。国内第II相臨床試験における尿中カテコールアミン類の期待奏効率の設定時に参考とした後向き研究³³⁾では、投与回数は中央値で1回 (範囲: 1~6回)で尿中カテコールアミン類の奏効率が36.4%と、本試験の結果である23.5%より高かった。参考とした後向き研究では初回投与量が14.5±4.8 GBqと、本試験の投与量である7.4 GBqの約2倍であることから病巣への放射線量が多くなり、結果として尿中カテコールアミン類の奏効率が本試験の成績に比べ高くなったと考えられる。

¹³¹I-MIBGの投与を繰り返すことで病巣への累積放射線量が多くなり、より一層の抗腫瘍効果が期待できると考えられることから、国内外において繰り返し投与が行われている。海外文献では、1回あたりの投与量が3.7~10 GBq程度の場合は、投与回数は最大で12回、累積投与量は最大で約80 GBqの報告があったものの、投与回数が3回程度、累積投与量は約20~40 GBqの症例が多く報告されていた。その有効性は、カテコールアミンの奏効が50%~60%、腫瘍縮小効果が概ね30%の患者で得られていた。一方、1回あたりの投与量が高用量の14~40 GBq程度の場合は、投与回数は最大で6回、累積投与量は最大で約120 GBqの報告があったものの、単回投与の症例が多く、累積投与量は約20~40 GBqの症例が多く報告されていた。その有効性は、カテコールアミンの奏効が60%程度、腫瘍縮小効果が30%~80%の患者で得られていた。1回あたりの投与量が、3.7~10 GBq程度の場合及び高用量の14~40 GBq程度のいずれにおいても、累積投与量は約20~40 GBqであり、高用量でやや抗腫瘍効果が高い傾向がみられたものの、治療効果に明らかな差はみられなかった。また、Castellaniら³⁷⁾は、悪性PPGL患者に対して1回あたりの投与量として5.55 GBqを3~4ヶ月ごとに繰り返し投与した群 (投与回数中央値: 7回、累積投与量中央値: 39.4 GBq)と、9.9 GBqを6~8ヶ月ごとに繰り返し投与した群 (投与回数中央値: 2回、累積投与量中央値: 24.1 GBq)の治療成績を比較しており、1回あたりの投与量として9.9 GBq

を投与した方が、治療期間が短く、累積投与量も低かったが、5.55 GBqでも繰り返し投与することで9.9 GBqを投与したときと同程度の奏効（カテコールアミンの減少及び腫瘍縮小効果）が得られたと報告している。

国内においては、北海道大学病院で悪性PPGL患者10名に5.55 GBqの¹³¹I-MIBGを3～6ヶ月ごとに2～3回繰り返し、累積投与量として11.1～16.5 GBq投与した結果、カテコールアミンの奏効が37.5%（8名中3名）、ORRは30%（10名中3名）であったと報告している⁴⁵。また、個人輸入等の複数回投与の使用実態では、1回あたりの投与量を■■±■■ GBq、投与回数を■■±■■回、投与間隔3ヶ月以上で繰り返し投与した場合（累積投与量で■■±■■ GBq）にORRは■■%（95%CI: ■■, ■■）, 尿中カテコールアミン類（基準値上限3倍以上）の奏効率（CR+PR）は■■%（95%CI: ■■, ■■）であり、1回あたりの投与量を■■±■■ GBq、投与回数を■■±■■回、概ね投与間隔■ヶ月以上で繰り返し投与した場合（累積投与量で■■±■■ GBq）にORRは■■%（95%CI: ■■, ■■）, 尿中カテコールアミン類（基準値上限3倍以上）の奏効率（CR+PR）は■■%（95%CI: ■■, ■■）であった。いずれの投与量においても、単回投与であった国内第II相臨床試験のORR（5.9%、中央判定）を上回り、尿中カテコールアミン類の奏効率（23.5%）も同等又は上回った。

国内外の文献では、投与回数及び累積投与量の上限を設定せず被験者の状態を十分に観察しながら繰り返し投与されていた。国内においては、多くの医療機関で投与可能な用量に限界があるため、1回あたりの投与量は概ね7.4 GBqまでしか投与できないが、患者の状態を十分に観察したうえで繰り返し投与することで高い有効性が得られていた。以上を踏まえると、患者の状態を十分に観察することで投与回数及び累積投与量の上限を設けずに繰り返し投与することは可能であると考ええる。

¹³¹I-MIBGの繰り返し投与の投与間隔は、国内外の臨床使用実態調査では、患者の状態を観察しながら次回の投与が決められており、3～6ヶ月程度の間隔をあけて投与されていた。そのため、¹³¹I-MIBGによる核医学治療においては、投与間隔を厳密に定めず3～6ヶ月程度の間隔を目安に、患者の状態を観察しながら次回の投与を決めていくことで問題はないと考える。

以上より、MIBGシンチグラフィ陽性の難治性PPGLに対するF-1614の有効性は示されたと考え、申請する効能又は効果を「MIBG集積陽性の治療切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ」、用法及び用量を「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。」と設定した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験等の概観

F-1614 の安全性は、難治性 PPGL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B により評価した。これらのうち、国内第 II 相臨床試験を評価資料、先進医療 B を参考資料とした (表 2.5.4-1 参照)。

国内第 II 相臨床試験では、7.4 GBq の F-1614 を単回投与した際の安全性を評価した。先進医療 B では、7.4 GBq の ^{131}I -MIBG による核医学治療を 24 週ごとに繰り返し実施 (1~3 回) した際の安全性を評価した。

^{131}I -MIBG による核医学治療は、国内外で長期にわたり臨床使用実績があり、文献も多数存在するため、それらを F-1614 の安全性を考察する際の参考とした。また、国内の個人輸入での使用実態を調査し、その結果も F-1614 の安全性を考察する際の参考とした。

2.5.5.1.2 薬理学的分類に特徴的な有害反応

F-1614 は放射性医薬品であり、臓器・組織の中でも細胞分裂が盛んな造血器である骨髄は放射線感受性が高いため、放射線被曝による骨髄抑制が懸念される。また、悪性 PPGL 患者の転移好発部位は骨であるため、骨髄の被曝量が多くなるリスクも想定される。したがって、国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B では、骨髄抑制のモニタリングのため、投与後の血液学的検査を頻回で実施した。

2.5.5.1.3 安全性の評価方法

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B の安全性の評価項目、評価時期、有害事象及び重篤な有害事象の定義を【2.7.4.1.1.2 の表 2.7.4.1-2】に示した。安全性の評価項目、評価時期、有害事象及び重篤な有害事象の定義は 2 試験で類似していた。

2.5.5.2 曝露状況及び被験者集団

2.5.5.2.1 曝露状況

国内第 II 相臨床試験では、登録された 17 名のうち、F-1614 が投与された 16 名を安全性解析対象集団とした。

F-1614 の曝露状況について、被験者 16 名の実投与放射能の平均値 \pm SD は 7.24 ± 0.88 GBq であり、最小値は 5.09 GBq、最大値は 8.69 GBq であった (表 2.5.5-1 参照)。

先進医療 B では、登録された 20 名のうち、プロトコル治療の一部又は全部が行われた 20 名全員を安全性解析対象集団とした。

^{131}I -MIBG の曝露状況について、第 1 コースの投与のみを受けた被験者が 12 名、第 2 コースまでの投与を受けた被験者が 5 名、第 3 コースまでの投与を受けた被験者が 3 名であった。なお、第 3 コースの投与までにプロトコル治療が中止となった主な理由は、先進医療 B の試験期間の終了や投与後 12 週の有効性評価の結果によるものであり、安全性の問題でプロトコル治療を中止した被験者はいなかった。

第 1~3 コースの実投与放射能の平均値 \pm SD は、それぞれ 7.24 ± 0.49 GBq (n = 20)、 7.42 ± 0.36 GBq (n = 8)、 7.27 ± 0.52 GBq (n = 3) であった。試験全体としての累積実投与放射能の平均値 \pm SD は 11.29 ± 5.74 GBq であり、最小値は 5.55 GBq、最大値は 22.37 GBq であつ

た (表 2.5.5-1 参照)。

複数回の投与を受けた集団の曝露状況について、投与を2回受けた集団 (n = 8) の累積実投与放射能の平均値±SDは14.81±0.35 GBqであり、最小値は14.04 GBq, 最大値は15.15 GBqであった。3回投与を受けた集団 (n = 3) の累積実投与放射能の平均値±SDは22.14±0.28 GBqであり、最小値は21.84 GBq, 最大値は22.37 GBqであった (表 2.5.5-2 参照)。

表 2.5.5-1 各試験の安全性解析対象集団の曝露状況

実投与放射能 (GBq)	国内第II相 臨床試験 (n = 16)	先進医療 B			試験全体 (n = 20)
		第1コース (n = 20)	第2コース (n = 8)	第3コース (n = 3)	
平均値±SD	7.24±0.88	7.24±0.49	7.42±0.36	7.27±0.52	11.29±5.74
中央値	7.37	7.36	7.50	7.44	7.60
最小, 最大	5.09, 8.69	5.55, 7.92	6.68, 7.81	6.68, 7.68	5.55, 22.37

【2.7.4.1.2.1の表2.7.4.1-3より抜粋, 改変】
 【2.7.4.1.2.2の表2.7.4.1-4より抜粋, 改変】
 【2.7.4.1.2.2の表2.7.4.1-6より抜粋, 改変】

表 2.5.5-2 複数回の投与を受けた集団の曝露状況 (先進医療 B)

実投与放射能 (GBq)	2回投与 (n = 8)	3回投与 (n = 3)
平均値±SD	14.81±0.35	22.14±0.28
中央値	14.86	22.22
最小, 最大	14.04, 15.15	21.84, 22.37

【2.7.4.1.2.2の表2.7.4.1-5より抜粋, 改変】

2.5.5.2.2 被験者集団

国内第II相臨床試験の安全性解析対象集団の年齢 (平均値±SD) は、58.4±15.5歳であった。また、性別は男性6名 (37.5%), 女性10名 (62.5%) であった。対象疾患については、褐色細胞腫が13名 (81.3%), パラガングリオーマが3名 (18.8%) であり、難治性PPGLの分類は、初発時に遠隔転移を有する患者が2名 (12.5%), 外科的切除を行うも局所再発を来した患者が1名 (6.3%), 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した患者が13名 (81.3%) であった (表 2.5.5-3 参照)。

被験者16名全員 (100.0%) に合併症が認められ、多く見られた合併症は、原疾患に伴う高血圧 (13名, 81.3%) や便秘症 (7名, 43.8%) であった。

先進医療Bの安全性解析対象集団の年齢 (平均値±SD) は、51.2±14.4歳であった。性別は男性が14名 (70.0%), 女性が6名 (30.0%) であった。対象疾患に関しては、悪性褐色細胞腫が13名 (65.0%), パラガングリオーマが1名 (5.0%) 及び悪性パラガングリオーマが6名 (30.0%) であった。難治性PPGLの分類は、初発時に原発巣の高度な局所進展を有する患者が5名 (25.0%), 初発時に遠隔転移を有する患者が5名 (25.0%), 外科的切除を行うも局所再発を来した患者が4名 (20.0%), 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した患者が13名 (65.0%) であった (表 2.5.5-3 参照)。

被験者18名 (90.0%) に合併症があり、最も多く見られた合併症は、高血圧 (11名, 55.0%) であった。

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B の安全性解析対象集団は、男女の比率に違いはあるものの、その他の特性に顕著な差はなかった。

表 2.5.5-3 各試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性

	国内第 II 相臨床試験	先進医療 B
被験者数	16	20
年齢 (平均値±SD)	58.4±15.5	51.2±14.4
性別 (男/女)	6/10	14/6
診断 ¹		
褐色細胞腫/悪性褐色細胞腫	13	0/13
パラガングリオーマ/悪性パラガングリオーマ	3	1/6
難治性 PPGL の分類 ²		
初発時に原発巣の高度な局所進展を有する患者	0	5
初発時に遠隔転移を有する患者	2	5
外科的切除を行うも局所再発を来した患者	1	4
外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した患者	13	13
合併症 (あり/なし)	16/0	18/2

¹ 国内第 II 相臨床試験では、悪性も含めて集計した。

² 先進医療 B では、複数選択可とした。

[【2.7.4.1.3.1 の表 2.7.4.1-7 より抜粋, 改変】](#)

[【2.7.4.1.3.2 の表 2.7.4.1-8 より抜粋, 改変】](#)

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好に見られる有害事象

国内第 II 相臨床試験では、治験治療下での有害事象 (TEAE) を集計した。同一被験者が同一の TEAE を発現した場合は、最も重症度の高い Grade で集計した。TEAE の要約を [【2.7.4.2.1 の表 2.7.4.2-1】](#) に示した。なお、有害事象名は、MedDRA (ver.23.0) に従い読み替えた。

安全性解析対象集団 (16 名) において、TEAE は 16 名全員 (100.0%) に発現し、このうち F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE も 16 名全員 (100.0%) で発現した。TEAE の最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 6 名 (37.5%) であった。このうち、Grade 5 が 1 名 (6.3%)、Grade 4 はなく、Grade 3 が 5 名 (31.3%) であった。F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE の最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 6 名 (37.5%) であり、いずれも Grade 3 であった。Grade 3 の内訳は、リンパ球数減少が 5 名 (31.3%)、高血圧が 1 名 (6.3%) であった。

国内第 II 相臨床試験の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で分類したすべての TEAE の発現被験者数を [【2.7.4.2.1.1 の表 2.7.4.2-3】](#) に示した。また、SOC 及び PT で分類した TEAE の重症度別の発現被験者数を [【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-1】](#) に示した。

国内第 II 相臨床試験 (16 名) でよく見られた有害事象として、PT 別の 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%)、便秘 (7 名, 43.8%)、白血球数減少 (7 名, 43.8%)、食欲減退 (6 名, 37.5%)、頭痛 (6 名, 37.5%)、倦怠感 (5 名, 31.3%) の順に発現率が高かった。

F-1614 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。

PT別で発現率が高かった TEAEのうち、リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数減少といった骨髄抑制関連の TEAE は、すべての被験者で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。これらの骨髄抑制関連の TEAE の重症度は、リンパ球数減少で Grade 3 (5名, 31.3%) と判定された以外はすべて Grade 2 以下であった。また、悪心、食欲減退、頭痛及び倦怠感といった、放射線宿酔に関連すると考えられる TEAE もすべての被験者で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定されたが、重症度はすべて Grade 2 以下であり、概して軽度であった。

先進医療 B では、登録以降に発現した有害事象及び有害反応が集計された。評価時期 (コース) 別のすべての有害事象及び有害反応の発現率を【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-2】に示した。また、評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度を【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-3】に示した。なお、有害事象名は、MedDRA (ver.23.0) に従い読み替えた。

第1コースでは、試験薬の投与を受けた20名全員に有害事象 (20名, 100.0%) 及び有害反応 (20名, 100.0%) が発現した。第1コースで Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は7名 (35.0%) であり、全員が Grade 3 で、すべて有害反応と判定された。第1コースの Grade 3 の有害反応の内訳は、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名では 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)。

第1コース (20名) でよく見られた有害事象として、PT別の有害事象では、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 (10名, 50.0%)、便秘 (8名, 40.0%)、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。

第1コース (20名) でよく見られた有害反応では、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。

第1コースでよく見られた有害事象及び有害反応は、主に骨髄抑制や放射線宿酔に関連した事象であり、単回投与で実施した国内第II相臨床試験の結果と類似していた。

第2コースでは、試験薬の投与を受けた8名全員に有害事象 (8名, 100.0%) 及び有害反応 (8名, 100.0%) が発現した。第2コースで Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は5名 (62.5%) であり、全員が Grade 3 で、すべて有害反応と判定された。第2コースの Grade 3 の有害反応の内訳は、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名では 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)。

第2コース (8名) でよく見られた有害事象として、PT別の有害事象では、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%)、便秘 (4名, 50.0%)、貧血 (4名, 50.0%)、倦怠感 (3名, 37.5%) の順に発現率が高かった。

第2コース (8名) でよく見られた有害反応では、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。

第 3 コースでは、試験薬の投与を受けた 3 名全員に有害事象 (3 名, 100.0%) 及び有害反応 (3 名, 100.0%) が発現した。第 3 コースで Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は 1 名 (33.3%) であり、重症度は Grade 3 で、すべて有害反応と判定された。第 3 コースの Grade 3 の有害反応は、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。

第 3 コース (3 名) でよく見られた有害事象として、PT 別の有害事象では、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%), 便秘 (2 名, 66.7%), 食欲減退 (2 名, 66.7%), 注入部位反応 (2 名, 66.7%), 貧血 (2 名, 66.7%) が複数名で発現した。

第 3 コース (3 名) でよく見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。

先進医療 B の第 2 及び第 3 コースでよく見られた有害事象及び有害反応の種類は、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。したがって、F-1614 の投与を繰り返した場合によく見られる有害反応は、骨髄抑制や放射線宿酔に関連した事象と考えられた。投与を繰り返した場合の骨髄抑制及び放射線宿酔に関連した有害反応の発現率及び重症度については、[2.5.5.3.3.3](#) で検討した。

2.5.5.3.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

国内第 II 相臨床試験では、重篤な有害事象が 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、F-1614 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、死亡の転帰を迎った。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、F-1614 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。

先進医療 B では、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。

2.5.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 治験中止に至る有害事象

国内第 II 相臨床試験では、治験の中止に至る TEAE はなかった。また、先進医療 B でも、試験中止に至る有害事象の発現はなかった。

2.5.5.3.3.2 用量制限毒性

先進医療 B において、被験者 20 名全員に用量制限毒性は認められなかった。

2.5.5.3.3.3 注目すべき有害事象

(1) 骨髄抑制

F-1614 は放射性医薬品であり、放射線被曝による骨髄抑制の発現が懸念されるため、骨髄抑制に関連する有害事象を検討した。なお、投与を繰り返した場合の骨髄抑制については、24 週間隔で投与された先進医療 B の結果から検討した。

1) リンパ球数減少

国内第 II 相臨床試験では、16 名中 13 名 (81.3%) に発現が認められ、13 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は、13 名中 5 名 (38.5%) が Grade 3 であったが、残りの 8 名 (61.5%) は Grade 2 以下であった。

先進医療 B の第 1 コースの有害反応の発現率は 20 名中 12 名 (60.0%) であり、国内第 II 相臨床試験と同様に高い発現率であった。第 1 コースの重症度は、12 名中 5 名 (41.7%) が Grade 3 であり、残りの 7 名 (58.3%) は Grade 2 以下であり、Grade 3 の重症度の割合も国内第 II 相臨床試験と同程度であった。

以上より、リンパ球数減少は高い発現率の事象であり、一部は Grade 3 の重症度となることが考えられるが、国内第 II 相臨床試験では Grade 3 を発現した被験者も含め全員が無治療で時間経過とともに回復又は軽快の転帰を辿ったことから、一過性であると考えられた。

投与を繰り返した場合のリンパ球数減少の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第 1 コースでは 20 名中 12 名 (60.0%)、第 2 コースでは 8 名中 5 名 (62.5%)、第 3 コースでは 3 名中 2 名 (66.7%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、各コースで発現率に明確な差はなく、投与を繰り返した場合にも発現率は変わらないと考えられた。

コース別の重症度は、第 1 コースで本有害反応を発現した 12 名では、Grade 3 が 5 名 (41.7%)、Grade 2 が 7 名 (58.3%) であり、第 2 コースの 5 名では、Grade 3 が 4 名 (80.0%)、Grade 2 が 1 名 (20.0%) であり、第 3 コースの 2 名では Grade 3 が 1 名 (50.0%)、Grade 2 が 1 名 (50.0%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合に、より高い重症度で本有害反応を発現する可能性が示唆された。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について、第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 6 名であり、そのうち 5 名は再発であった。再発の 5 名中 2 名は初発時の重症度 (Grade 3) と変わらなかったが、残る 3 名では Grade 2 から Grade 3 へと重症度が高くなって再発していた。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は、投与を繰り返した場合に再発する可能性が高く、再発時には重症度が高くなる可能性も考えられた。しかし、重症度が高くなった場合でも概ね Grade 3 以下と考えられた。

2) 血小板数減少

国内第 II 相臨床試験では、16 名中 10 名 (62.5%) に発現が認められ、10 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は、全員が Grade 1 であった。

先進医療 B の第 1 コースの有害反応の発現率は 20 名中 15 名 (75.0%) であり、国内第

II 相臨床試験と同様に高い発現率であった。第 1 コースの重症度は、15 名中 2 名が Grade 2 であったが、残りの 13 名は Grade 1 であり、国内第 II 相臨床試験と同様に概して軽度であった。

以上より、血小板数減少は高い発現率の事象ではあるが、重症度は概して軽度であり、国内第 II 相臨床試験では発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復の転帰を辿ったことから、一過性であると考えられた。

投与を繰り返した場合の血小板数減少の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第 1 コースが 20 名中 15 名 (75.0%)、第 2 コースが 8 名中 6 名 (75.0%)、第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、各コースで発現率に明確な差はなく、投与を繰り返した場合でも発現率は変わらないと考えられた。

コース別の重症度は、第 1 コースで本有害反応を発現した 15 名では、Grade 2 が 2 名 (13.3%)、Grade 1 が 13 名 (86.7%) であり、第 2 コースの 6 名では、Grade 2 が 2 名 (33.3%)、Grade 1 が 4 名 (66.7%) であり、第 3 コースの 2 名では Grade 3 が 1 名 (50.0%)、Grade 1 が 1 名 (50.0%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合に、より高い重症度で本有害反応を発現する可能性が考えられた。

投与を繰り返した場合の同一被験者での本有害反応の再発について、第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 6 名であり、6 名全員が再発であった。再発の 6 名中 4 名は初発時の重症度 (Grade 1) と変わらなかったが、残る 2 名では Grade 2 から Grade 3、Grade 1 から Grade 2 へと重症度が高くなって再発していた。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は、投与を繰り返した場合に再発する可能性が高く、一部の被験者で再発時には重症度がより高くなる可能性が考えられた。しかし、重症度が高くなった場合でも概ね Grade 3 以下と考えられた。

3) 白血球数減少

国内第 II 相臨床試験では、16 名中 7 名 (43.8%) に発現が認められ、7 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は、全員が Grade 2 以下であった。

先進医療 B の第 1 コースの有害反応の発現率は 20 名中 7 名 (35.0%) であり、国内第 II 相臨床試験と同様の発現率であった。第 1 コースの重症度は、7 名全員が Grade 2 であり、国内第 II 相臨床試験と同様に概して軽度であった。

以上より、白血球数減少は高い発現率の事象であるが、重症度は概して軽度であり、国内第 II 相臨床試験では発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復又は軽快の転帰を辿ったことから、一過性であると考えられた。

投与を繰り返した場合の白血球数減少の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第 1 コースが 20 名中 7 名 (35.0%)、第 2 コースが 8 名中 6 名 (75.0%)、第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、第 2 コース以降で発現率が高く、投与を繰り返した場合に発現率が高くなる可能性が示唆された。

コース別の重症度は、第1コースで本有害反応を発現した7名では、Grade 2が7名(100.0%)であり、第2コースの6名では、Grade 3が3名(50.0%)、Grade 2が2名(33.3%)、Grade 1が1名(16.7%)であり、第3コースの2名では、Grade 3が1名(50.0%)、Grade 2が1名(50.0%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合により高い重症度で本有害反応を発現する可能性が示唆された。

投与を繰り返した場合の同一被験者での本有害反応の再発について、第2コース以降で本有害反応を発現したのは7名であり、3名が初発で、4名が再発であった。再発の4名中1名は初発時の重症度(Grade 2)と変わらなかったが、残る3名ではGrade 2からGrade 3へと重症度が高くなって再発していた。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は、投与を繰り返した場合に再発する可能性が高く、また、発現リスクも高くなる可能性が考えられた。また、再発した場合には、重症度が高くなる可能性があるが、重症度が高くなった場合でも概ねGrade 3以下と考えられた。

4) 好中球数減少

国内第II相臨床試験では、16名中4名(25.0%)に発現が認められ、4名全員でF-1614との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は、4名全員がGrade 1であった。

先進医療Bの第1コースの有害反応の発現率は、20名中4名(20.0%)であり、国内第II相臨床試験と同様の発現率であった。第1コースの重症度は、4名全員がGrade 2であり、国内第II相臨床試験と同様に概して軽度であった。

以上より、好中球数減少は高い発現率の事象であるが、重症度は概して軽度であり、国内第II相臨床試験では発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復又は軽快の転帰を辿ったことから、一過性であると考えられた。

投与を繰り返した場合の好中球数減少の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第1コースが20名中4名(20.0%)、第2コースが8名中5名(62.5%)、第3コースが3名中2名(66.7%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、第2コース以降で発現率が高く、投与を繰り返した場合に発現率が増加する可能性が示唆された。

コース別の重症度は、第1コースで本有害反応を発現した4名ではGrade 2が4名(100.0%)であり、第2コースの5名ではGrade 2が4名(80.0%)、Grade 1が1名(20.0%)であり、第3コースの2名ではGrade 3が1名(50.0%)、Grade 2が1名(50.0%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合でも重症度は概ね変わらないと考えられた。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について、第2コース以降で本有害反応を発現したのは6名であり、4名が初発で、2名が再発であった。再発の2名中1名は初発時の重症度(Grade 2)と変わらなかったが、残る1名ではGrade 2からGrade 3へと重症度が高くなって再発していた。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は、投与を繰り返した場合に再発する可能性が高く、また、発現リスクも高くなる可能性が考えられた。また、再発した場合には重症度が高くなる可能性もあるが、高くなった場合でも概ねGrade 3以下と考えられた。

5) 貧血

国内第 II 相臨床試験では、貧血は発現しなかった。一方、先進医療 B の第 1 コースの有害反応の発現率では 20 名中 5 名 (25.0%) であった。第 1 コースの重症度は、5 名全員が Grade 1 であり、軽度であった。したがって、貧血は、一部の被験者で発現する可能性がある事象ではあるが、その重症度は軽度と考えられた。

投与を繰り返した場合の貧血の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第 1 コースが 20 名中 5 名 (25.0%)、第 2 コースが 8 名中 4 名 (50.0%)、第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、第 2 コース以降で発現率が高く、投与を繰り返した場合に発現率が高くなる可能性が示唆された。

コース別の重症度は、第 1 コースで本有害反応を発現した 5 名では Grade 1 が 5 名 (100.0%) であり、第 2 コースの 4 名では Grade 2 が 1 名 (25.0%)、Grade 1 が 3 名 (75.0%) であり、第 3 コースの 2 名では Grade 2 が 1 名 (50.0%)、Grade 1 が 1 名 (50.0%) で発現した。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合により高い重症度で本有害反応を発現する可能性が示唆された。

繰り返し投与した場合の同一被験者における本有害反応の再発について、第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 5 名であり、4 名が初発で、1 名が再発であった。再発の 1 名は、Grade 1 から Grade 2 へと重症度が高くなって再発していた。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は、第 2 コース以降での初発が多く、投与の繰り返しによって発現リスクが高まる事象と考えられた。一方、重症度は、再発時に高くなる可能性もあるが、Grade 2 程度であり、概して軽度と考えられた。

以上より、骨髄抑制に関連するリンパ球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び好中球数減少は、F-1614 の投与後に高率で発現する有害事象であった。また、これらの事象は国内第 II 相臨床試験では無治療で時間経過とともに回復が見られたことから、一過性の有害事象であると考えられた。

投与を繰り返した場合は、先進医療 B の結果を踏まえると、重症度が悪化して再発する可能性や貧血といった事象が発現する可能性が考えられた。しかし、投与を繰り返して重症度が悪化した場合でもすべて Grade 3 以下であったことから、治療を要する骨髄抑制に至る可能性は低いと考えられた。

骨髄抑制は、F-1614 に特徴的な有害事象であることから、投与後及び投与を繰り返す場合には投与前に、血液学的検査で患者の骨髄抑制の有無を確認することが重要と考えられた。

(2) 二次性悪性腫瘍

F-1614 は放射性医薬品であり、外照射治療と同様に二次性悪性腫瘍を引き起こす可能性があるため、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象を検討した。

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B とともに有害事象の収集期間が限られたため、限定的な情報ではあるが、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はなかった。

(3) 甲状腺機能低下症

F-1614 の投与後、 ^{131}I -MIBG から遊離した放射性ヨウ素 (^{131}I) は甲状腺に集積する性質があるため、甲状腺の被曝により、甲状腺機能低下症が懸念される。

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B では、投与前から投与後 7 日までヨウ化カリウムを服用すること (甲状腺ブロック) を規定した上で、臨床検査で遊離トリヨードサイロニン (fT3)、遊離サイロキシン (fT4) 及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) を測定し、甲状腺機能をモニタリングした。国内第 II 相臨床試験では、ヨウ化カリウムの服薬が 1 日足りなかった被験者が 1 名含まれたが、両試験ともに、甲状腺機能低下に関連する有害事象は認められなかった。以上より、甲状腺ブロックにより、甲状腺機能低下症のリスクは管理可能と考えられた。

(4) 唾液腺炎

^{131}I -MIBG から遊離した放射性ヨウ素 (^{131}I) は唾液腺にも一部取り込まれるため、唾液腺に関連する有害事象を検討した。

国内第 II 相臨床試験の F-1614 との因果関係が「関連あり」の有害事象において、唾液腺痛が 16 名中 1 名 (6.3%) に、非感染性唾液腺炎が 2 名 (12.5%) に発現した。また、先進医療 B の有害反応において、唾液管の炎症が第 1 コースで 20 名中 2 名 (10.0%) に、第 2 コースで 8 名中 2 名 (25.0%) に発現した。また、非感染性唾液腺炎が第 1 コースで 20 名中 1 名 (5.0%) に発現した。いずれの事象も、重症度は Grade 1 で軽度であった。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について、第 2 コース以降で唾液管の炎症を発現したのは 2 名であり、1 名が初発で、1 名が再発であった。再発の 1 名は、初発時の重症度 (Grade 1) と変わらなかった。

少数の被験者による結果ではあるが、唾液腺に関する有害事象は、再発の可能性もあるが概して軽度であり、臨床上の大きな懸念はないと考えられた。

(5) 悪心、嘔吐、食欲減退

F-1614 の投与後、放射線宿酔による悪心、嘔吐、食欲減退が懸念されるため、これらの有害事象を検討した。なお、投与前に予防的に制吐剤 (5-HT₃ 受容体拮抗薬) を使用することを国内第 II 相臨床試験では必須、先進医療 B では推奨とした。

1) 悪心

国内第 II 相臨床試験の F-1614 との因果関係が「関連あり」の有害事象において、16 名中 11 名 (68.8%) に発現し、重症度は、Grade 2 が 2 名 (18.2%)、Grade 1 が 9 名 (81.8%) であった。先進医療 B の第 1 コースの有害反応では、20 名中 9 名 (45.0%) で発現し、重症度は、Grade 2 が 5 名 (55.6%)、Grade 1 が 4 名 (44.4%) であった。したがって、悪心は発現率の高い事象ではあるが、重症度はすべて Grade 2 以下であり、概して軽度であると考えられた。

投与を繰り返した場合の悪心の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第 1 コース (20 名) が 9 名 (45.0%)、第 2 コース (8 名) が 4 名 (50.0%)、第 3 コース (3 名) が 1 名 (33.3%) であった。少数の被験者の結果ではあるが、

各コースで発現率に顕著な差はなく、投与を繰り返した場合でも発現率は変わらないと考えられた。

コース別の重症度は、第1コースで本有害反応を発現した9名のうち、Grade 2が5名(55.6%)、Grade 1が4名(44.4%)であり、第2コースの4名では、Grade 2が1名(25.0%)、Grade 1が3名(75.0%)であり、第3コースの1名ではGrade 2が1名(100.0%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、各コースの重症度はGrade 2以下であり、投与を繰り返した場合でも重症度は変わらないと考えられた。

投与を繰り返した場合の同一被験者における有害反応の再発について、第2コース以降で悪心を発現したのは5名であり、1名が初発で、4名が再発であった。再発の4名では、初発時の重症度(Grade 2:2名、Grade 1:2名)と変わらなかった。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合に再発する可能性が高いと考えられた。しかし、再発時に重症度が高くなる可能性は低く、重症度も概して軽度と考えられた。

2) 嘔吐

国内第II相臨床試験のF-1614との因果関係が「関連あり」の有害事象において、16名中1名(6.3%)に発現し、重症度はGrade 1であった。先進医療Bの第1コースの有害反応では、20名中3名(15.0%)で発現し、重症度は、発現した3名中Grade 2が1名(33.3%)、Grade 1が2名(66.7%)であった。したがって、嘔吐は、重症度がすべてGrade 2以下であり、概して軽度であると考えられた。

投与を繰り返した場合の嘔吐の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第1コース(20名)が3名(15.0%)、第2コース(8名)が2名(25.0%)、第3コース(3名)が1名(33.3%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、各コースで発現率に顕著な差はなく、投与を繰り返した場合でも発現率は変わらないと考えられた。

コース別の重症度は、第1コースで本有害反応を発現した3名のうち、Grade 2が1名(33.3%)、Grade 1が2名(66.7%)であり、第2コースの2名では、Grade 1が2名(100.0%)であり、第3コースの1名ではGrade 1が1名(100.0%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、重症度は概ねGrade 1であり、投与を繰り返した場合でも重症度は変わらないと考えられた。

投与を繰り返した場合の同一被験者における有害反応の再発について、第2コース以降で嘔吐を発現したのは3名であり、2名が初発で、1名が再発であった。再発の1名では、初発時と重症度(Grade 1)は変わらなかった。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は投与を繰り返した場合に発現リスクが高まる可能性が考えられた。しかし、初発、再発ともに、その重症度は概して軽度と考えられた。

3) 食欲減退

国内第II相臨床試験のF-1614との因果関係が「関連あり」の有害事象において、16名中6名(37.5%)に発現し、重症度は、Grade 2が1名(16.7%)で、Grade 1が5名(83.3%)であった。先進医療Bの第1コースの有害反応では、20名中14名(70.0%)で発現し、重症度は、発現した14名中Grade 3が1名(7.1%)、Grade 2が4名(28.6%)、Grade 1が

9名(64.3%)であった。いずれの試験でも発現率は高く、重症度は、先進医療BでGrade 3が1名に発現したが、大部分の被験者ではGrade 2以下であった。したがって、食欲減退は、発現率が高い事象ではあるが、重症度は概して軽度であると考えられた。

投与を繰り返した場合の食欲減退の発現率、重症度、同一被験者での再発について検討した。

コース別の発現率は、第1コース(20名)が14名(70.0%)、第2コース(8名)が5名(62.5%)、第3コース(3名)が2名(66.7%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、各コースで発現率に差はなく、投与を繰り返した場合でも発現率は変わらないと考えられた。

コース別の重症度は、第1コースで本有害反応を発現した14名のうち、Grade 3が1名(7.1%)、Grade 2が4名(28.6%)、Grade 1が9名(64.3%)であった。第2コースの5名では、Grade 3が1名(20.0%)、Grade 2が1名(20.0%)、Grade 1が3名(60.0%)であった。第3コースの2名ではGrade 1が2名(100.0%)であった。少数の被験者の結果ではあるが、投与を繰り返した場合でも重症度は変わらないと考えられた。

投与を繰り返した場合の同一被験者における有害反応の再発について、第2コース以降で食欲減退を発現したのは5名であり、全員が再発であった。再発の5名のうち3名では、初発時の重症度(Grade 1)と変わらなかったが、残る2名では、Grade 2からGrade 3、Grade 1からGrade 2へと重症度が高くなって再発していた。少数の被験者の結果ではあるが、本有害反応は再発の可能性が高く、一部の被験者で再発時には重症度が高くなる可能性が考えられた。しかし、重症度は大部分でGrade 2以下であり、概して軽度と考えられた。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

国内第II相臨床試験では、血液学的検査、血液生化学検査及び尿定性検査を実施し、先進医療Bでは、血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。

血液学的検査では、国内第II相臨床試験でリンパ球数、血小板数、白血球数、赤血球数及びヘマトクリット値について、F-1614投与後に施設基準値を下回る症例が散見された。測定時期ごとの平均値の推移から、リンパ球数は投与から2週間後に、血小板数では投与から4週間後に、白血球数では投与から6週間後にかけて、赤血球数では投与から12週間後にかけて、ヘマトクリット値は投与から6週間後にかけて、それぞれベースラインからの減少がみられ、その後時間経過とともに緩やかに改善する傾向が見られた。先進医療Bでも、リンパ球数、血小板数、白血球数で異常変動が認められた。

血液生化学的検査では、国内第II相臨床試験及び先進医療Bともに、治療後に臨床的に意義のある異常変動は認められなかった。

国内第II相臨床試験で実施された尿定性検査でも、治療後に臨床的に意義のある異常変動は認められなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内第II相臨床試験では、バイタルサイン及びその他の観察項目において特記すべき変化は認められなかった。

先進医療Bのバイタルサイン及びその他の検査項目では、一部の被験者において投与後

に血圧低下が認められたものの、全体的に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.6 国内外の臨床使用実態

^{131}I -MIBG による核医学治療は、長期にわたり国内外で臨床使用されてきた。特に国内では、海外既承認の ^{131}I -MIBG 製剤を個人輸入し、自由診療で難治性 PPGL 患者の治療が実施されてきた。本項では、臨床使用成績に関する国内外の文献及び近年の国内の臨床使用実績を参考に、F-1614 の安全性を考察した。

(1) 国内の ^{131}I -MIBG の使用成績に関する報告

国内の ^{131}I -MIBG による核医学治療の成績として、近年では以下の 3 報が報告されている。国内の患者における安全性情報として、これらの文献を参考とした。

1) 若林らの報告 (2013 年)

若林らは、2001 年 10 月から 2007 年 9 月までに、金沢大学附属病院で ^{131}I -MIBG による核医学治療を初めて受けた悪性 PPGL 患者を対象に、核医学治療後の予後因子についてレトロスペクティブに検討した結果を報告している⁴⁶⁾。

悪性 PPGL 患者 26 名における初回の ^{131}I -MIBG 投与量 (中央値) は 7.4 GBq (範囲: 70 ~ 215 MBq/kg) であった。初回の ^{131}I -MIBG 投与後、16 名では ^{131}I -MIBG による核医学治療が繰り返し実施された (治療回数の中央値: 2 回, 範囲: 1 ~ 6 回)。

初回の ^{131}I -MIBG 投与後の骨髄状態を CTCAE ver.4.0 で評価した際の Grade の変化を表 2.5.5-4 に示した。データが得られた 25 名中、貧血が 11 名 (44.0%)、白血球数減少が 13 名 (52.0%)、血小板数減少が 7 名 (28.0%) であった。最も高い重症度は、 ^{131}I -MIBG 投与前に化学療法歴がある患者も含めて Grade 3 であった。なお、初回の ^{131}I -MIBG 投与による骨髄抑制 (貧血, 白血球数減少, 血小板数減少) は、 ^{131}I -MIBG 投与前の化学療法歴の有無と関連しなかった。

表 2.5.5-4 初回の ^{131}I -MIBG 投与による骨髄抑制 (貧血, 白血球数減少, 血小板数減少) の Grade 変化

	Grade の変化 (^{131}I -MIBG 投与前→ ^{131}I -MIBG 投与後)							
	0→0	0→1	0→2	0→3	1→1	1→2	2→2	0→No data
貧血	14 (6)	4 (3)	0	1	3 (3)	1 (1)	2 (1)	1
白血球数減少	12 (6)	2	4 (4)	6 (4)	1	0	0	1
血小板数減少	18 (8)	4 (4)	2 (1)	1 (1)	0	0	0	1

括弧内は、 ^{131}I -MIBG 投与前に化学療法歴がある患者数を示す。

2) 吉永らの報告 (2014 年)

吉永らは、2000 年 1 月から 2009 年 3 月までに、北海道大学病院, 群馬大学医学部附属病院, 金沢大学附属病院及び鹿児島大学病院で非盲検単群多施設共同観察研究を実施し、悪性 PPGL を含む神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG による核医学治療の有効性及び安全性を検討した結果を報告している⁴⁷⁾。

MIBG シンチグラフィにて腫瘍の存在が確認された神経内分泌腫瘍患者 70 名が組み入れられ、そのうち悪性 PPGL 患者は 48 名であった。この 48 名に ^{131}I -MIBG による核医学治療を合計 87 回実施し、そのうち 26 名 (54.2%) の患者で繰り返し治療が行われた。

被験者集団の治療回数を表 2.5.5-5 に、87 回の治療における ^{131}I -MIBG の投与量を表 2.5.5-6 に示した。

表 2.5.5-5 ^{131}I -MIBG による核医学治療の回数

疾患名	治療回数 (回)				合計 (患者数)
	1	2	3	4	
褐色細胞腫	16	14	6	1	37
パラガングリオーマ	6	1	2	2	11
合計	22	15	8	3	48

表 2.5.5-6 ^{131}I -MIBG の投与量別の治療回数

疾患名	1 回あたりの投与量 (GBq)				合計 (治療回数)
	3.7	3.7~7.4	7.4~11.1	11.1~	
褐色細胞腫	4	50	9	2	65
パラガングリオーマ	4	14	4	0	22
合計	8	64	13	2	87

^{131}I -MIBG による核医学治療の副作用は CTCAE ver.3.0 で評価され、合計 87 回の治療において、41 件 (47.1%) の副作用が発現し、その内訳は悪心 21 件、骨髄抑制 14 件、高血圧 4 件、発熱及び腹痛が各 1 件であった。これらの副作用は 1 回あたりの投与量が多いほど発現頻度が高くなる傾向が認められた。また、骨髄抑制の重症度は Grade 2 が 12 件、Grade 3 が 2 件であり、 ^{131}I -MIBG による核医学治療後に輸血が必要となる患者はいなかった。患者単位では、悪性 PPGL 患者 48 名中 29 名 (60.4%) で副作用が発現し、その内訳は悪心 13 名 (27.1%)、骨髄抑制 10 名 (20.8%)、高血圧 4 名 (8.3%)、発熱及び腹痛が各 1 名 (2.1%) であった。また、骨髄抑制の重症度は Grade 2 が 8 名、Grade 3 が 2 名であった。

3) 吉永らの報告 (2020 年)

吉永らは、2008 年 8 月から 2014 年 12 月までに、北海道大学病院で悪性 PPGL 患者 (10 名) 及び甲状腺髄様癌患者 (1 名) を対象に、5.55 GBq の ^{131}I -MIBG を 3~6 ヶ月間隔で 2~3 回投与した際の有効性及び安全性を報告している⁴⁵⁾。

各被験者の治療回数及び累積投与量を表 2.5.5-7 に示した。

表 2.5.5-7 ¹³¹I-MIBG の曝露量

No.	年齢	性別	疾患名	投与回数	累積投与量 (GBq)
1	64	女	褐色細胞腫	3	16.65
2	45	女	パラガングリオーマ	3	16.65
3	45	男	褐色細胞腫	3	16.65
4	34	女	褐色細胞腫	2	11.1
5	62	女	褐色細胞腫	3	16.65
6	65	女	パラガングリオーマ	3	16.65
7	67	女	褐色細胞腫	2	11.1
8	36	女	褐色細胞腫	3	16.65
9	49	男	甲状腺髄様癌	3	16.65
10	52	女	褐色細胞腫	3	16.65
11	22	女	褐色細胞腫	3	16.65

副作用はCTCAE ver.3.0で評価され、投与からおよそ7日までの副作用を早期として、投与から6週間以降の副作用を晩期として取り扱った。早期の副作用は、悪心が9名(81.8%)、食欲減退が4名(36.4%)、起立性低血圧が3名(27.2%)、味覚障害、血圧上昇、徐脈及び胸水が各1名(9.0%)であった。胸水を除いて、すべて一過性であった。晩期の副作用は、貧血が10名(90.9%、Grade 3:1名、Grade 2:3名、Grade 1:6名)、白血球減少症が9名(81.8%、Grade 3:1名、Grade 2:5名、Grade 1:3名)、血小板減少症が2名(18.2%、Grade 1:2名)であった。輸血を要する骨髄抑制は発現しなかった。

これら3報では、1回あたりの投与量は、主に7.4 GBqや5.55 GBqであり、いずれも複数回の投与が実施されていた。2013年の若林らの報告及び2014年の吉永らの報告では、治療間隔が示されていないが、2020年の吉永らの報告では、3~6ヶ月の間隔で投与が繰り返されていた。有害事象はいずれも骨髄抑制が報告され、重症度はGrade 3までであった。また、吉永らの2つの報告では、4回又は3回まで投与を繰り返した場合でも、輸血を要した骨髄抑制はなかったことが記載されていた。

これらの報告を踏まえると、7.4 GBq(最小投与量は5.55 GBq)のF-1614の投与を3~6ヶ月の間隔をあけて2~4回繰り返す場合において、治療を要するような骨髄抑制が発現する可能性は低いと考えられた。また、その他の有害事象も、国内第II相臨床試験や先進医療Bで発現した有害事象と同様であると考えられた。

(2) 国内の個人輸入等での使用実態

20██年██月██日以降に、個人輸入による¹³¹I-MIBGの投与を希望し、受療した患者の使用実態は、2.5.4.4.2.2に示したとおりである。個人輸入等で複数回の¹³¹I-MIBGの投与を受けた患者64名を対象に、治療を要した骨髄抑制及び二次性悪性腫瘍の発生状況を調査した。複数回投与を受けた患者64名における曝露状況を表2.5.4-10に示した。

1回あたりの投与量(平均±SD)は、6.97±1.82 GBq(最小値:5.55 GBq, 最大値:16.65 GBq)であった。投与回数は、3.1±1.4回(最小値:2回, 最大値:8回)であり、2~3回の投与が多かった。累積投与量は、21.45±10.26 GBq(最小値:11.1 GBq, 最大値:72.52 GBq)であり、多くは37 GBq以下であった。投与間隔は、13.1±16.7ヶ月(最小値:1.4ヶ月, 最大値:102.4ヶ月)であった。

調査の結果、治療を要する骨髄抑制はなかったが、64名中1名に慢性骨髄性白血病及び

胆管癌が報告されていた。当該患者は、20■■年■■月、20■■年■■月、20■■年■■月に、それぞれ 7.4 GBq の ^{131}I -MIBG の投与を受け、累積投与量は 22.2 GBq であった。20■■年に慢性骨髄性白血病及び胆管癌と診断されたが、20■■年■■月時点で当該患者の生存を確認している。対象集団には、当該症例よりも 1 回あたりの投与量や累積投与量が明らかに多い症例も含まれたが、当該症例以外に二次性悪性腫瘍が疑われる症例はなかった。

限られた調査例数ではあるが、今回調査した 64 名において、複数回投与によって、治療を要した骨髄抑制はなく、二次性悪性腫瘍の発現リスクが高まるような傾向もみられなかった。

(3) 海外の ^{131}I -MIBG の使用成績に関する報告

海外文献で報告されている安全性を表 2.5.5-8 に示した。なお、これらの文献は、日本核医学会分科会 ^{131}I -MIBG 内照射療法検討委員会による「神経内分泌腫瘍の ^{131}I -MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案」²⁶⁾及び日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会による「褐色細胞腫・パラグングリオーマ診療ガイドライン 2018」¹⁾で参照された文献である。

これらの海外文献の 1 回あたりの投与量に着目した。F-1614 の申請用量 (7.4 GBq, 最小投与量は 5.55 GBq) 以下の報告、一部が申請用量を上回る用量を含む報告、申請用量を明らかに上回る報告が含まれた。

1 回あたりの投与量が F-1614 の申請用量以下であった報告としては、3.6~7.3 GBq を 3~10 ヶ月間隔で投与した Sisson らの報告 (累積投与量: 10.0~17.9 GBq)³⁸⁾、3.7~7.4 GBq を 4 週以上の間隔で投与した Castellani らの報告 (累積投与量: 5.55~55.5 GBq)³⁹⁾、5.55 GBq を初年に 4 回、以降は年 1 回投与した Pujol らの報告 (累積投与量: 33.3 GBq)⁴⁸⁾、5.4 GBq を 4~12 ヶ月間隔で投与した Shilkrut らの報告 (累積投与量: 3.7~22.4 GBq)¹⁷⁾、5.5 又は 7.4 GBq を 10~12 週間隔で投与した Navalkisoor らの報告 (累積投与量: 10.8~39.2 GBq)⁴⁴⁾があった。これらの報告では、投与間隔は概ね 3 ヶ月以上が多かった。投与回数は、概ね 2~6 回であり、最大では 10 回の投与が実施されていた。累積投与量は、概ね 10~40 GBq であり、最大では 55.5 GBq であった。安全性は、主に白血球や血小板の減少といった骨髄抑制が報告されていたが、治療を要した骨髄抑制はなかった。その他の有害事象は、悪心、嘔吐、食欲減退、甲状腺機能低下症といったもので、 ^{131}I -MIBG の安全性プロファイルとして十分想定される事象のみであった。

1 回あたりの投与量が F-1614 の申請用量より一部が上回っている報告としては、3.7~9.1 GBq を 3~12 ヶ月間隔で投与した Tronccone らの報告 (累積投与量: 30 GBq 超)⁴⁰⁾、3.7~11.1 GBq を 6 ヶ月間隔で投与した Mukherjee らの報告 (累積投与量: 7.4~47.4 GBq)³²⁾、3.7~11.1 GBq (平均 5.8 GBq, 多くは 3.7 又は 7.4 GBq) を 3~14 ヶ月間隔で投与した Loh らの報告 (累積投与量: 3.6~85.9 GBq)³⁵⁾、投与間隔が不明であるが、6.8~25.9 GBq (中央値 7.4 GBq) を投与した Gedik らの報告 (累積投与量: 6.8~81.4 GBq)³¹⁾があった。これらの報告では、投与間隔は少なくとも 3 ヶ月以上の報告が多かった。投与回数は、概ね 3~4 回であり、最大では 11 回の投与が実施されていた。累積投与量は、平均や中央値で約 20 GBq であり、最大では 85.9 GBq であった。安全性は、主に骨髄抑制及び悪心等の放射線宿酔が報告されていた。累積投与量が約 80 GBq に及ぶ症例もあった Loh らの報告では、骨髄形成不全による死亡 (1 名) があったが、骨髄転移が広範囲に及ぶ患者であり、その他の患者

では、軽度の有害事象のみ発現したことが報告されていた。また、Gedik らの報告では、骨髄抑制が発現した 5 名の累積投与量は 6.7~42.5 GBq であり、そのうち骨髄転移によって治療前から骨髄障害のあった患者 1 名で投与後に Grade 4 の血小板減少症及び好中球減少症が発現したことが報告されていた。

1 回あたりの投与量が F-1614 の申請用量を明らかに上回る報告としては、8.1~13.2 GBq (平均 11.2 GBq) を 3 ヶ月間隔で投与した Bomanji らの報告 (累積投与量: 8.1~39.7 GBq)²⁹⁾, 14.3~32.0 GBq (中央値 29.6 GBq) を 3~7 ヶ月間隔で投与した Rose らの報告 (累積投与量: 14.3~63.5 GBq)⁴²⁾, 投与間隔は不明だが平均 14.5 GBq を投与した Safford らの報告 (累積投与量: 2.6~45.3 GBq)³³⁾, 投与間隔は不明であるが、18.2~42.9 GBq を投与した Gonias らの報告 (累積投与量: 18.2~118.1 GBq)⁴¹⁾, 20.6~43.8 GBq (中央値 30.8 GBq) を単回投与した Fitzgerald らの報告⁴³⁾があった。これらの報告では、高用量を単回又は少ない回数で投与していた。投与回数は、主に 1 回が多く、最大では 6 回の投与が実施されていた。累積投与量は、概ね 20~40 GBq であり、最大では約 120 GBq であった。安全性は、骨髄抑制では Grade 4 の事象や輸血等の治療が必要な事象も散見された。また、Gonias らの報告では、累積投与量が 63.3 GBq 及び 68.8 GBq の患者 2 名で骨髄異形成症候群の発現が報告されていた。その他、ヘルペス・帯状疱疹、頭髮の一時的な脱毛、卵巣又は精巣の不全といった有害事象も報告されていた。

2010 年の Castellani らの報告³⁷⁾では、1 回あたりの投与量として 5.55 GBq を 3~4 ヶ月ごとに繰り返し投与したグループ 1 (12 名) と、9.9 GBq を 6~8 ヶ月ごとに繰り返し投与したグループ 2 (16 名) の治療成績を比較している。グループ 1 では血液毒性が Grade 2 以下であったのに対し、グループ 2 では、16 名中 3 名に Grade 4 の血液毒性が発現し、その全員に輸血が必要であった。

海外の臨床使用成績において、1 回あたりの投与量が F-1614 の申請用量 (7.4 GBq, 最小投与量は 5.55 GBq) 以下及び一部が上回った投与量で、約 3 ヶ月以上の間隔をあけて、累積投与量で概ね 20~40 GBq, 最大で約 80 GBq まで投与を繰り返した場合によく見られる有害事象は、血小板や白血球の減少等の骨髄抑制と悪心等の放射線宿酔に関連する有害事象であり、国内第 II 相臨床試験や先進医療 B の結果と同様であった。また、重症度は、骨髄転移が広範囲に及ぶような一部の患者を除いて Grade 3 以下であった。一方、Grade 4 の骨髄抑制や治療を要する骨髄抑制、頭髮の一時的な脱毛や卵巣又は精巣の不全といった有害事象は 1 回あたりの投与量が F-1614 の申請用量を明らかに上回る高用量の場合に発現していた。

したがって、F-1614 (7.4 GBq, 最小投与量は 5.55 GBq) を少なくとも 3 ヶ月以上の間隔をあけ、約 20~40 GBq の累積投与量まで投与を繰り返した場合にも、主に発現する有害事象は、骨髄抑制と悪心等の放射線宿酔に関連する有害事象と考えられた。骨髄抑制については、骨髄転移がよほど広範囲に及ばない限り、治療を繰り返した場合においても、その重症度は Grade 3 以下であると考えられた。また、F-1614 の申請用量で投与を繰り返すことによって、新たな安全性の問題が生じる可能性も低いと考えられた。

表 2.5.5-8 海外の ^{131}I -MIBG による核医学治療で報告された安全性

主著者	報告年	症例数 (名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	安全性
Sisson ³⁸⁾	1984	5	3.6~7.3	2~4	10.0~17.9	3~10 ヶ月	白血球数の減少, 血小板数の減少
Castellani ³⁹⁾	2000	45 神経芽腫: 22 PPGL: 13 甲状腺髄様癌: 6 カルチノイド: 4	成人: 3.7~7.4 小児: 2.7~5.5	1~10 PPGL: 1~10 (平均 6.2)	3.33~55.5 PPGL: 5.55~55.5 (平均 34.1)	4 週以上	血液学的毒性, 甲状腺機能低下症
Pujol ⁴⁸⁾	1995	1	5.55	6	33.3	初年: 4 回/年 次年以降: 1 回/年	一過性の血小板減少症
Shilkrut ¹⁷⁾	2010	10	5.4±0.2	1~4 (平均 2.1)	3.7~22.4 (11.6±1.6)	4~12 ヶ月	悪心 (20%), 嘔吐 (20%): 制吐剤の服用で管理可能。 無症状の甲状腺機能低下症 (TSH の軽度上昇, T4 及び T3 は正常レベル) (20%) 4 回目の治療後に Grade 1 の一過性の血小板減少症 (10%)
Navalkisoor ⁴⁴⁾	2010	38 PPGL: 4	5.5 又は 7.4 (最小 4.7)	1~6 PPGL: 2~6	4.7~39.2 PPGL: 10.8~39.2 (平均 20.6)	10~12 週間	38 名中 2 名に骨髄抑制 (Grade 3 の血小板減少症, Grade 3 の汎血球減少症) が発現
Troncone ⁴⁰⁾	1999	137	3.7~9.1	最大 6	30 超	3~12 ヶ月	短期副作用: 悪心, 食欲減退, 嘔吐が投与した患者の 1/3 に発現 長期副作用: 一過性の骨髄機能抑制 (白血球数減少, 血小板数減少)
Mukherjee ³²⁾	2001	37 カルチノイド: 18 PPGL: 15 甲状腺髄様癌: 4	平均 7 (2.6~11.1) PPGL: 3.7~11.1	1~8 (平均 3.1) PPGL: 1~7	7.4~58.9 (平均 21.9) PPGL: 7.4~47.4	6 ヶ月	悪心 (8%), 嘔吐 (4%)

表 2.5.5-8 海外の ^{131}I -MIBG による核医学治療で報告された安全性 (続き)

主著者	報告年	症例数 (名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	安全性
Loh ³⁵⁾	1997	116	3.7~11.1 (平均 5.8, 多くは 3.7 又は 7.4)	1~11 (平均 3.3±2.2)	3.6~85.9 (平均 18.1±13.0)	3~14 ヶ月	41% (47/116 名) に有害事象が発現。 骨髄機能不全で死亡した 1 名を除き、重症度は軽度。 よく見られた有害事象：骨髄抑制、悪心、嘔吐、褐色細胞腫に伴う発作性症状の再燃
Gedik ³¹⁾	2008	19	6.8~25.9 (中央値 7.4)	1~10 (中央値 3)	6.8~81.4 (中央値 22.2)	-	血液学的合併症が副作用として最も多く 5 名 (26%) に発現した。 孤発性血小板減少の Grade 3 が 2 名 (11%), 孤発性好中球減少症の Grade 2 が 1 名 (5%), Grade 3 の血小板減少症と Grade 1 の好中球減少症が認められたのが 1 名 (5%), Grade 4 の血小板減少症及び好中球減少症が認められたのが 1 名 (5%) ただし、骨髄抑制が見られた 5 名のうち 3 名は ^{131}I -MIBG 治療前から骨髄障害があった。
Bomanji ²⁹⁾	2003	25 カルチノイド：17, パラガングリオーマ：6, ソマトスタチノーマ：1, 腸平滑筋肉腫：1	8.1~13.2 (平均 11.2)	1~4 パラガングリオーマの多くは 3	8.1~39.7 (平均 27.7)	3 ヶ月	悪心 (30%), 嘔吐 (8%) Grade 1~3 の血液毒性が 14 名 (56%)。 広範囲に及ぶ骨髄転移がある 2 名では、汎血球減少症が発現し、治療を要した。 骨髄転移がない 2 名 (累積投与量：36 及び 33 GBq) でも治療を要した。 軽度の肝機能障害が 5 名 (20%)。
Rose ⁴²⁾	2003	12	14.3~32.0 (中央値 29.6)	1~3 6 名は 1	14.3~63.5 (中央値 37.6)	3~7 ヶ月	Grade 3 の血小板減少：79% (19 件中 15 件) Grade 4 の好中球減少：19% (19 件中 4 件) Grade 3 の好中球減少：53% (19 件中 10 件)
Safford ³³⁾	2003	33	14.5±4.8	1~6 (中央値 1)	2.6~45.3 (平均 20.3±11.2)	-	骨髄抑制 (12%), 悪心・嘔吐 (6%), ヘルペス・帯状疱疹 (3%), 死亡 (9%)

表 2.5.5-8 海外の ^{131}I -MIBG による核医学治療で報告された安全性 (続き)

主著者	報告年	症例数 (名)	投与量/回 (GBq)	投与回数 (回)	累積投与量 (GBq)	投与間隔	安全性
Gonias ⁴¹⁾	2009	49	18.2~42.9	1~3 34名は1	18.2~118.1	-	血液毒性として Grade 3~4 の白血球数減少 (85%), 好中球減少症 (87%) 及び血小板減少症 (83%), ヘモグロビン減少 (8%), 4名 (8%) が自己幹細胞を投与した。 非血液毒性として Grade 3~4 の急性呼吸窮迫症候群 (n=2), 肺炎を組織化する閉塞性気管支炎 (n=2), 肺塞栓症 (n=1), 好中球減少症を伴う発熱 (n=7), 急性高血圧 (n=10), 感染症 (n=2), 骨髄異形成症候群 (n=2) 及び性腺機能低下症 (n=4) ※骨髄異形成症候群を発症した患者の累積投与量はそれぞれ 63.3 GBq, 68.8 GBq であった。
Fitzgerald ⁴³⁾	2006	30	20.6~43.8 (中央値 30.8)	1	20.6~43.8 (中央値 30.8)	-	血小板輸血を伴う血小板減少症, 悪心, 食欲減退, 頭髪の一時的な脱毛, 唾液腺炎, 卵巣又は精巣の不全, Graves's 病 血小板減少症 Grade 3 : 70% (21名), Grade 4 : 10% (3名) 自己末梢血幹細胞を 4名が投与したが, ^{131}I -MIBG 治療により不可逆的な骨髄抑制は認められなかった。
Castellani ³⁷⁾	2010	28 Group 1 (G1) : 12名 (2000年以 前の治療 群) Group 2 (G2) : 16名 (2001年以 降の治療 群)	4.6~12.95 (G1 : 5.55 (4.6~ 5.5)) (G2 : 9.9 (7.4~ 12.95))	1~12 (G1 : 1~12, 中央値 7) (G2 : 1~6, 中央値 2)	5.5~66.6 (G1 : 5.5~ 66.6, 中央値 39.4) (G2 : 9.2~ 57.2, 中央値 24.1)	3~8ヶ月 (G1 : 3~4 ヶ月) (G2 : 6~8 ヶ月)	G1 : 甲状腺機能低下症 2名, Grade 2 の血小板減少症 2名 G2 : Grade 2 の血症板減少症 2名, Grade 3 の血小板減少症/好中球減少症 3名, Grade 4 の血小板減少症/好中球減少症/貧血 3名

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

2.5.5.7.1.1 年齢

国内第 II 相臨床試験では、20 歳以上を組み入れ基準としたため、小児での安全性は検討していない。安全性解析対象集団 16 名の年齢は、28 歳から 84 歳までであり、そのうち 65 歳以上は 5 名、65 歳未満は 11 名であった。65 歳以上と 65 歳未満で TEAE を比較した結果、限られた症例の結果であるが、TEAE 及び F-1614 との因果関係が「関連あり」の TEAE の発現率に明らかな差異はなかった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-4 参照】。

2.5.5.7.1.2 性別

国内第 II 相臨床試験の安全性解析対象集団 16 名において、男性は 6 名、女性は 10 名であった。男性と女性で TEAE を比較した結果、限られた症例の結果であるが、TEAE 及び F-1614 との因果関係が「関連あり」の TEAE の発現率に明らかな差異はなかった【2.7.4.7 の表 2.7.4.7-5 参照】。

2.5.5.7.1.3 腎機能

内因性要因として、腎機能は検討していない。

F-1614 は主に腎排泄であり、腎機能の低下した患者では尿中排泄が低下したとの報告²⁰⁾があるため、腎機能は薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。したがって、安全性プロファイルにも影響を及ぼす可能性があるが、¹³¹I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案²⁶⁾では、 $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 相当は絶対的禁忌と記載されており、F-1614 でも腎機能が低下した患者での投与は想定していない。なお、国内第 II 相臨床試験では、 $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ を満たす患者を対象とした。

2.5.5.7.1.4 肝機能

内因性要因として、肝機能は検討していない。

F-1614 は主に腎排泄であり、ほとんどが未変化体のまま尿中排泄されることから、肝機能の低下が安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性は限定的であると考えられる。

2.5.5.7.2 外因性要因

外因性要因については、検討していない。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

臨床試験では、薬物相互作用について検討していない。

欧州核医学会の MIBG 治療ガイドライン²⁵⁾及び国内の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²⁶⁾において、¹³¹I-MIBG との相互作用が示唆される薬剤及び相互作用が生じ得ると考えられる薬剤が示されており、それらの薬剤に応じた休薬期間が記載されている。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

F-1614 の生殖発生毒性試験は実施していない。また、F-1614 の乳汁移行は不明である。神経内分泌腫瘍に対する¹³¹I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案²⁶⁾では、妊娠

中は絶対的禁忌、授乳を中断できない場合は相対的禁忌と記載されている。これらを踏まえ、国内第 II 相臨床試験では、妊娠中又は授乳中の患者を対象から除外した。したがって、妊婦及び授乳中の患者には投与すべきではなく、授乳中に F-1614 による治療を予定する場合は子供を離乳させる必要がある。

2.5.5.7.5 妊孕性

F-1614 の生殖発生毒性試験は実施していないため、妊孕性への影響は不明である。しかしながら、F-1614 は放射性医薬品であり、高用量の放射能を投与することから、生殖能へ悪影響を及ぼす可能性が考えられる。そのため、国内第 II 相臨床試験では男女ともに試験期間である治療後 6 ヶ月間は避妊することとした。これらを踏まえ、F-1614 による治療後の一定期間は避妊することを注意喚起する予定である。

2.5.5.7.6 過量投与

F-1614 は、医療機関では放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ専門の医師のもとで投与されるため、過量投与の危険性はないと考えられる。

2.5.5.7.7 薬物乱用

臨床試験では、薬物乱用及び薬物依存性を検討していない。しかしながら、F-1614 は放射性医薬品であることから、医療機関では放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ専門の医師のもとで投与されるため、乱用の危険性はないと考えられる。

2.5.5.7.8 離脱症状及び反跳現象

臨床試験では F-1614 の離脱症状及び反跳現象を検討していない。

2.5.5.7.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作への影響又は精神機能の障害を検討した試験は実施していない。自動車運転及び機械操作への影響又は精神機能の障害に関連する有害事象として、国内第 II 相臨床試験では、「浮動性めまい」が 2 名 (12.5%) に認められ、いずれも重症度は Grade 1 であり、F-1614 との因果関係は「関連なし」であった。一方、先進医療 B では、「傾眠」が 5 名 (25.0%) に認められ、重症度はいずれも Grade 1 であった。このうち、有害反応と判断されたのは 1 名 (5.0%) であり、投与翌日に発現し、投与から 4 日後に回復が確認された。F-1614 を投与した際には、投与後一定期間は入院する必要があるため、自動車運転及び機械操作又は精神機能に対し、重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8 市販後データ

F-1614 は、国内外で市販されていない。

2.5.5.9 安全性のまとめ

MIBG シンチグラフィ陽性の難治性 PPGL 患者に F-1614 を投与した場合の安全性は、国内第 II 相臨床試験から以下のとおりであった。

- ・ 有害事象では、F-1614 が投与されたすべての被験者（16名）でF-1614 と関連のあるTEAEが発現した。このうち Grade 3 以上の重症度が認められたものは、リンパ球数減少（Grade 3 が5名）と高血圧（Grade 3 が1名）のみであり、大部分のTEAEは概して軽度であった。
- ・ 発現率が高かった主なTEAEは、リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数減少といった骨髄抑制に関連した事象や、悪心、嘔吐、食欲減退といった放射性宿酔に関連する事象であった。これらの事象は、すべてF-1614 と関連ありと判定された。
- ・ F-1614 と関連のある死亡や重篤な有害事象は発現しなかった。
- ・ 放射性医薬品であるF-1614 の特性から想定される有害事象として、骨髄抑制に関連する有害事象（リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び好中球数減少）は、高率に発現したが一過性のものであった。二次性悪性腫瘍は、有害事象の収集期間が限られたため、限定的な情報ではあるが発現しなかった。甲状腺機能低下症に関する有害事象は、ヨウ化カリウムによる甲状腺ブロックによって発現しなかった。唾液腺炎は一部の被験者で発現したが軽度であった。悪心、嘔吐及び食欲減退は、投与後早期に発現したが、概して軽度であった。
- ・ 臨床検査の血液学的検査から、リンパ球数、血小板数、白血球数、ヘマトクリット値及び赤血球数は、それぞれF-1614 投与後にベースラインからの減少がみられ、その後時間経過とともに無治療で緩やかに改善する傾向が見られた。血液生化学的検査及び尿定性検査では、投与後に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。
- ・ バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目で特記すべき変化は認められなかった。

先進医療 B では、DLT が評価され、発現がなかったことから、忍容性に問題はなかった。また、先進医療 B で発現率が高かった有害事象は骨髄抑制や放射線宿酔に関連するものであり、臨床検査で異常変動が見られたのは骨髄抑制に関する項目であった。これらについては、国内第 II 相臨床試験でも類似の結果が得られた。

市販後は投与を繰り返すことが想定されるため、F-1614 の投与を繰り返した場合の安全性を、少数の被験者による結果ではあるが、先進医療 B から検討した。その結果は、以下のとおりであった。

- ・ 発現した事象の種類は初回の投与時とほぼ変わらず、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。
- ・ 発現率に関しては、投与を繰り返した場合に、骨髄抑制に関連した貧血、好中球数減少、白血球数減少で発現率が高くなる傾向が見られた。一方、放射線宿酔に関連した、悪心、食欲減退、倦怠感については、投与を繰り返した場合に、発現率が高くなる傾向は見られなかった。

また、投与を繰り返した場合について、国内の臨床使用成績及び海外の臨床使用成績における安全性情報を検討した結果は、以下のとおりであった。

- ・ 近年の国内の ^{131}I -MIBG の臨床使用を報告した 3 報⁴⁵⁻⁴⁷⁾において、1 回あたりの投与量は、主に 7.4 GBq や 5.55 GBq であった。投与は 2~4 回繰り返されていたが (2020 年の吉永らの報告⁴⁵⁾では 3~6 ヶ月の間隔)、主な有害事象は骨髄抑制であり、重症度は Grade 3 以下であった。
- ・ 個人輸入等により ^{131}I -MIBG の投与を複数回受けた患者 64 名では、治療を要した骨髄抑制はなかったが、1 名の慢性骨髄性白血病及び胆道癌が報告されていた。当該患者は、7.4 GBq の ^{131}I -MIBG の投与を 3 回受け、最終投与の 5 年後に慢性骨髄性白血病及び胆管癌と診断されていた。調査対象集団には、当該症例よりも 1 回あたりの投与量や累積投与量が明らかに多い症例も含まれたが、当該症例以外に二次性悪性腫瘍が疑われる症例はなかった。
- ・ 海外の ^{131}I -MIBG の臨床使用成績を報告した文献より、F-1614 の予定投与量である 7.4 GBq (最小投与量は 5.55 GBq) を 1 回あたりの投与量として、少なくとも 3 ヶ月以上の間隔をあけて、約 20~40 GBq の累積投与量まで投与を繰り返した場合のよく見られる有害事象は、血小板や白血球の減少等の骨髄抑制と悪心等の放射線宿酔に関連する有害事象であり、国内第 II 相臨床試験や先進医療 B の結果と同様であった。また、重症度は、骨髄転移が広範囲に及ぶような一部の患者を除いて Grade 3 以下であった。一方、Grade 4 の骨髄抑制や治療を要する骨髄抑制、頭髮の一時的な脱毛や卵巣又は精巣の不全といった有害事象は 1 回あたりの投与量が高用量の場合に発現していた。

以上より、F-1614 を投与した際の安全性プロファイルは、概して良好であった。また、市販後に想定される投与の繰り返しについて、有害事象の種類は初回の投与時とほぼ変わらず、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。特に骨髄抑制では、投与を繰り返した際には発現率が高くなる有害事象や、重症度が悪化する有害事象、再発する有害事象もあるが、悪化した場合でも Grade 3 以下であり、治療を要する骨髄抑制の発現のリスクは低いと考えられた。さらに、国内の使用成績及び海外の使用成績から、1 回あたりの投与量として、7.4 GBq (最小投与量は 5.55 GBq) を少なくとも 3 ヶ月以上の間隔をあけて、約 20~40 GBq の累積投与量まで投与を繰り返し実施した場合でも、安全性上の新たな懸念はないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

PPGL は、神経堤を起源とするクロム親和性細胞より発生し、カテコールアミン等の生理活性物質を産生する神経内分泌腫瘍の一種である。副腎髄質から発生するものを褐色細胞腫、副腎外の傍神経節から発生するものをパラガングリオーマとしているが、両者の病態生理には基本的に違いはない。国内の PPGL の推計患者数は 2920 名であり、そのうち診断時に明らかな転移性病変が認められる悪性例は 320 名 (11.0%) と報告されている²⁾。

PPGL は、腫瘍から過剰に分泌されたカテコールアミンの影響で、血管抵抗増大、循環血漿量減少及び心拍数の増加が生じるため、高血圧、頭痛、動悸、頻脈、体重減少、便秘、発汗過多、手指振戦、顔面紅潮と蒼白の反復、嘔気・嘔吐及び精神不安定など多様な臨床症状を示し、患者の QOL に影響を及ぼす。

悪性例の転移部位は骨が約 6 割と最も多く、リンパ節、肝臓、肺などにも転移が認められる⁷⁾。悪性 PPGL の臨床経過は、他の多くの悪性腫瘍に比べ全身転移を有した状態でも長いとされ、生存期間の中央値は 7.2 年との報告もある⁴⁹⁾が、根治は難しく、5 年生存率は 40%~45%⁶⁾と予後は不良である。高カテコールアミン血症が持続することにより、心血管系の臓器に負担がかかり、心不全や致死性不整脈等のイベント発生のリスクが上昇する^{27, 28)}。主な死因は、カテコールアミン過剰によって急激に進行する心不全、肺転移による呼吸不全、出血性ショック、癌性腹膜炎などである⁸⁾。

2.5.6.1.2 現行の治療

PPGL の治療の第一選択は、手術療法による腫瘍切除である。手術に際しては α_1 受容体遮断薬などによる十分な術前処置を行い、術中もカテコールアミンによる急激な血圧上昇に細心の注意を払う必要があることから、経験豊富な麻酔科医による厳重な術中管理が必要とされる。さらに、PPGL の手術は腫瘍周辺組織における新生血管の増殖を伴い出血量が多くなるリスクもあり、通常の副腎腫瘍よりも難易度が高く切除不能となることも多い。

悪性例に加え、原発巣に高度な局所進展があるために切除不能な例や切除後に局所再発を来した例を含め、外科的切除による治療が困難な症例を包括して難治性の PPGL と称する。難治性 PPGL は、腫瘍の根治が極めて困難であり、治療目標は QOL 低下に繋がる高カテコールアミン血症の是正とされる³⁾。これらの症例に対して、まずは α_1 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬及びメチロシンによる高血圧などの症状コントロールのための薬物治療が開始される。さらに、抗腫瘍治療として、¹³¹I-MIBG による核医学治療又は CVD 療法による化学療法が検討される。

¹²³I-MIBG シンチグラフィ検査で集積陽性の場合、¹³¹I-MIBG による核医学治療を優先的に実施することが推奨されている^{1, 4)}が、治療用 ¹³¹I-MIBG 製剤は国内未承認である。そのため、国内では欧州で市販されている治療用 ¹³¹I-MIBG 製剤を患者が個人輸入し、かつ自由診療による治療となることから、ごく一部の患者で行われているという実態がある。一方、CVD 療法は保険適用されているため、難治性 PPGL 患者で ¹²³I-MIBG シンチグラフィ検査で集積陽性であったとしても、CVD 療法が選択される場合がある。しかしながら、CVD 療法は 1 週間ほどの入院を 3~5 週ごとに繰り返す必要があるため、患者にとって負担が大きい。さらに、難治性 PPGL の患者は就労年代の者も比較的多く、度重なる入院は仕事への影響があること、子育てや介護がある場合は入院中に家族へ負担がかかること、

また、効果を維持するためには繰り返し治療を継続しなければならないために経済的な負担が大きいこと等の理由で治療自体を断念する場合も多いのが実情である。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 腫瘍縮小を伴う高カテコールアミン血症の是正

PPGL の臨床症状や主な死因となる心血管系イベントはカテコールアミン過剰によってもたらされ^{27, 28)}、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³⁾、国内第 II 相臨床試験では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、メタネフリン及びノルメタネフリン) の奏効率を主要評価項目とし、7.4 GBq (最小投与量は 5.55 GBq) の F-1614 を単回投与した際の治療効果を評価した。奏効率 (CR+PR) は、23.5% (17 名中 4 名) (90%CI: 8.5, 46.1) であった。また、奏効率の有意性を検証する目的で閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果は有意 ($p = 0.009$) であり、F-1614 の有効性が示された。さらに、各被験者の尿中カテコールアミン類の最大減少率を検討したところ、データが得られた 16 名中 12 名に尿中カテコールアミン類の減少が認められた。

国内第 II 相臨床試験の RECIST 規準 (version 1.1) による中央判定での最良総合効果は、17 名中 PR が 1 名 (5.9%)、SD が 12 名 (70.6%)、Non-CR/Non-PD が 2 名 (11.8%)、PD が 1 名 (5.9%) 及び NE 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。中央判定でデータの得られた 14 名中 10 名に、標的病変の腫瘍径和の縮小が認められた。PPGL の治療効果判定では、尿中カテコールアミン類の奏効率による評価と、CT/MRI 等の画像による腫瘍縮小効果判定の両方で評価されるため^{17, 31, 32, 35-37)}、尿中カテコールアミン類と、腫瘍径和の相関関係を検討した。その結果、カテコールアミン類の変動と腫瘍径和の変動には正の相関が示されたことから、F-1614 から放出される β 線の細胞傷害作用により腫瘍が縮小し、腫瘍のカテコールアミン分泌が減少したと考えられた。

国内第 II 相臨床試験に先立って行われた先進医療 B では、7.4 GBq (最小投与量は 5.55 GBq) の ¹³¹I-MIBG 投与を 1 コースとし、継続基準を満たした場合は 24 週ごとに最大 3 回まで繰り返し投与し、治療効果を評価した。全登録被験者 20 名のうち、12 名が 1 コースまで、5 名が 2 コースまで、3 名が 3 コースまで ¹³¹I-MIBG を投与した。RECIST 規準 (version 1.1) による最良総合効果は CR が 2 名 (10.0%)、SD が 13 名 (65.0%)、PD が 3 名 (15.0%)、NE が 2 名 (10.0%) であり、ORR は 10.0% (95%CI: 1.2, 31.7) であった。

また、国内外の公表文献^{17, 37, 45)}及び個人輸入等の使用実態から、国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B の投与量である 5.55~7.4 GBq の ¹³¹I-MIBG を最低 3 ヶ月の間隔をあけて繰り返し投与することで、カテコールアミンの奏効が 40%~50%、腫瘍縮小効果が概ね 30% の患者で得られると推測され、より高い有効性が期待できる。

¹³¹I-MIBG による核医学治療後にカテコールアミンが正常化又は 50%を超えて減少した患者について、全員に高血圧、動悸、発汗、腹痛、悪心、下痢、胸痛及び心房細動といった臨床症状の緩和がみられたとの報告があることから¹⁷⁾、F-1614 は高カテコールアミン血症を改善することで、主な死因となる心不全などの心血管系イベントの発生を抑えるものと考えられる。

2.5.6.2.2 治療効果の持続

国内第 II 相臨床試験で効果が認められた患者では、単回の投与で少なくとも 6 ヶ月は尿

中カテコールアミンの減少及び腫瘍の縮小が維持された。これは、標識核種であるヨウ素¹³¹Iの半減期が8日と比較的長く、腫瘍部位に保持されたF-1614から細胞傷害をもたらすβ線が持続的に放出されるため、確実な抗腫瘍効果が得られ、それ故に尿中カテコールアミンの減少効果及び腫瘍縮小が比較的長い期間得られると考えられる。F-1614による核医学治療は長期間にわたり効果が持続することから、3～6ヶ月に1回程度の治療で済むため、短い間隔で頻回に実施する治療よりも患者の負担を軽減できると考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 骨髄抑制

F-1614による核医学治療後、放射線感受性の高い骨髄が被曝することによる骨髄抑制が懸念される。国内第II相臨床試験及び先進医療Bにおいて、リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数減少、好中球減少、貧血が認められたが、重症度はGrade 3までであり、骨髄抑制に基づく重篤な血液毒性は認められなかった。国内第II相臨床試験では、無治療で緩やかに回復する傾向がみられ、一過性の有害事象であると考えられた。一方で、先進医療Bの結果及び文献報告を踏まえると、繰り返し投与を受けた場合には、より高い重症度で再発する可能性があるが、その場合でも重症度は概ねGrade 3以下であったことから、緊急処置を要する骨髄抑制に至る可能性は低いと考えられた。これらを踏まえ、F-1614の投与開始前及び投与中は、定期的に血液学的検査を実施し骨髄機能を観察するよう添付文書で注意喚起する予定である。また、繰り返し投与する場合は、3～6ヶ月を目安に間隔をあげ、投与前には骨髄機能を確認することが重要と考える。

2.5.6.3.2 二次性悪性腫瘍

F-1614による核医学治療後の晩期の有害事象として、放射線被曝による造血・リンパ組織系の二次性悪性腫瘍のリスクがある。公表文献等で、二次性悪性腫瘍の症例報告があるものの頻度は不明である。国内第II相臨床試験及び先進医療Bでは、観察期間が短く二次性悪性腫瘍と考えられる有害事象の報告はなかった。20██年██月██日以降に、個人輸入等で¹³¹I-MIBG治療を複数回受けた64名のうち、1名に最終治療の5年後に慢性骨髄性白血病及び胆道癌が認められた(2.5.5.6(2)参照)。

2.5.6.3.3 甲状腺機能低下

F-1614による核医学治療後の有害事象として、遊離した¹³¹Iが甲状腺に集積することによって起こる甲状腺機能低下症が懸念される。

甲状腺機能低下のリスクは、F-1614の投与前から投与後1週間までヨウ化カリウムを服用することにより低減が可能である。国内第II相臨床試験及び先進医療Bではヨウ化カリウムの服用を必須とし、遊離トリヨードサイロニン (fT3)、遊離サイロキシシン (fT4) 及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定により甲状腺機能をモニタリングしたところ、関連する有害事象は認められなかった。これを踏まえ、投与前からヨウ化カリウムを服用させるよう添付文書で注意喚起する予定である。

2.5.6.3.4 生殖毒性及び胎児への影響

F-1614の生殖発生毒性試験は実施していないが、高用量の放射能を投与するため、生殖機能及び胎児への影響が懸念される。

国内第 II 相臨床試験では、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は F-1614 の投与後 6 ヶ月間は避妊することとした。これを踏まえ、生殖能を有する者に対して、治療後の一定期間は避妊することを注意喚起する予定である。また、高用量の放射能を投与することから妊娠中の患者の胎児に対する安全性が懸念されるため、国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B では、妊娠中の患者を除外した。胎児への被曝の影響を鑑み、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への F-1614 の投与を禁忌とする予定である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内第 II 相臨床試験においては、F-1614 による核医学治療により、腫瘍縮小に基づく尿中カテコールアミン類の減少効果が認められた。また、国内外の公表文献^{17, 37, 45)}及び個人輸入等の使用実態から、F-1614 を繰り返し投与することにより、さらなる有効性が期待できる。F-1614 による核医学治療により、腫瘍の増大を抑えつつ高カテコールアミン血症を是正することで、症状の緩和及び致死的な心血管系イベントの発生のリスクを低下させることが期待できる。また、F-1614 による尿中カテコールアミンの減少効果は、単回の投与で 6 ヶ月後まで持続し、その間は経過観察のみで良いことから患者にとって恩恵が大きいと考えられる。リスクとして、骨髄抑制、二次性悪性腫瘍、甲状腺機能低下、生殖毒性及び胎児への影響が挙げられるが、適切に臨床検査値をフォローし、骨髄機能等の観察を行い、患者を指導することで対処は可能であると考えられる。

以上より、F-1614 による核医学治療で得られるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、F-1614 は MIBG シンチグラフィ陽性の難治性 PPGL 患者に対して、国内外のガイドラインで第一選択として位置づけられる^{1, 4)}新たな治療を提供することができると考える。

2.5.7 参考文献

1. 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会, editor. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ 診療ガイドライン 2018. 東京: 診断と治療社; 2018.
2. 成瀬光栄. 総括研究報告. In: 成瀬光栄, editor. 厚生労働科学研究費補助金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. 東京: 厚生労働科学研究費補助金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; 2010.
3. 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.
4. Fassnacht M AG, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476-90.
5. 田辺晶代. 悪性褐色細胞腫の内科的治療と展望. *内分泌甲状腺外会誌.* 2018;35(4):251-4.
6. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment [monograph on the Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2020 [updated 2020 Oct 16; cited 2020 Nov]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/pheochromocytoma/hp/pheochromocytoma-treatment-pdq>.
7. Hamidi O, Young WF, Jr., Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3296-305.
8. 田辺晶代. 薬物療法⑤:化学療法—CVD療法を主とする—. In: 成瀬光栄, 平田結喜緒, 田辺晶代, editors. 褐色細胞腫診療マニュアル 改訂第3版. 東京: 診断と治療社; 2017.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors v.2 2020 [monograph on the Internet] USA: National Comprehensive Cancer Network; 2020 [cited 2020 July]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
10. Progenics Pharmaceuticals Inc. AZEDRA® (iobenguane I 131) injection, for intravenous use. 2018, July.
11. GE Healthcare Limited. Meta-Iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) for Therapeutic Use 185-740 MBq/mL solution for infusion or solution for injection. 2016, August.
12. GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG. GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie 185-493,3 MBq/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016, August.
13. CIS bio international. Iobenguane (¹³¹I) for therapy CIS bio international 370 MBq/mL solution for injection. 2015, April.
14. POLATOM. Metaiodobenzylguanidine-¹³¹I (MIBG-¹³¹I) for therapeutic use, solution for injection. 2016, September.
15. IZOTOP. [¹³¹I] meta-Iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) for therapeutic purposes. 2004, January.
16. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* 1980;21(4):349-53.
17. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low-dose iodine-131

- metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(1):79-82.
18. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. ¹³¹I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):487-501.
19. Clarke SE, Lazarus CR, Edwards S, Murby B, Clarke DG, Roden TM, et al. Scintigraphy and treatment of medullary carcinoma of the thyroid with iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1987;28(12):1820-5.
20. Mangner TJ, Tobes MC, Wieland DW, Sisson JC, Shapiro B. Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 1986;27(1):37-44.
21. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maessen HJ, Maes RA, Beijnen JH. Renal excretion of iodine-131 labelled meta-iodobenzylguanidine and metabolites after therapeutic doses in patients suffering from different neural crest-derived tumours. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(5):544-52.
22. Geatti O, Shapiro B, Shulkin B, Hutchinson R, Sisson JC. Gastrointestinal iodine-131-meta-iodobenzylguanidine activity. *Am J Physiol Imaging*. 1988;3(4):188-91.
23. Wafelman AR, Nortier YL, Rosing H, Maessen HJ, Taal BG, Hoefnagel CA, et al. Renal excretion of meta-iodobenzylguanidine after therapeutic doses in cancer patients and its relation to dose and creatinine clearance. *Nucl Med Commun*. 1995;16(9):767-72.
24. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 53 : Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 1988;18(1-4).
25. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(5):1039-47.
26. 日本核医学会分科会腫瘍・免疫核医学研究会 ¹³¹I-MIBG 内照射療法検討委員会. 神経内分泌腫瘍に対する ¹³¹I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案- 2014 年改訂 [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://member.jsnm.org/portal/file/MIBG2014.pdf>.
27. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1100-6.
28. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(7):505-9.
29. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, et al. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with ¹³¹I-MIBG therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(4):193-8.
30. Charbonnel B, Chatal JF, Brendel AJ, Laneche B, Lumbroso J, Marchandise X, et al. [Treatment of malignant pheochromocytoma by 131-I-metaiodobenzylguanidine]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1988;49(4-5):344-7.
31. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. ¹³¹I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(4):725-33.
32. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with

- ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG). Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(1):47-60.
33. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS, Jr., et al. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Surgery. 2003;134(6):956-62; discussion 62-3.
34. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47(1):207-14.
35. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest. 1997;20(11):648-58.
36. Sisson JC, Shulkin BL, Esfandiari NH. Courses of malignant pheochromocytoma: implications for therapy. Ann N Y Acad Sci. 2006;1073:505-11.
37. Castellani MR, Seghezzi S, Chiesa C, Aliberti GL, Maccauro M, Seregni E, et al. ¹³¹I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010;54(1):100-13.
38. Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowniak JV, Nakajo M, Mangner TJ, et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. J Nucl Med. 1984;25(2):197-206.
39. Castellani MR, Chiti A, Seregni E, Bombardieri E. Role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. Q J Nucl Med. 2000;44(1):77-87.
40. Troncone L, Rufini V. Nuclear medicine therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. Q J Nucl Med. 1999;43(4):344-55.
41. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II study of high-dose [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol. 2009;27(25):4162-8.
42. Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. Cancer. 2003;98(2):239-48.
43. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). Ann N Y Acad Sci. 2006;1073:465-90.
44. Navalkissoor S, Alhashimi DM, Quigley AM, Caplin ME, Buscombe JR. Efficacy of using a standard activity of ¹³¹I-MIBG therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(5):904-12.
45. Yoshinaga K, Abe T, Okamoto S, Uchiyama Y, Manabe O, Ito YM, et al. Effects of Repeated ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine Radiotherapy on Tumor Size and Tumor Metabolic Activities in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2021;62(5):685-94.
46. Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, Nakamura A, Kayano D, Fukuoka M, et al. Prognostic values of initial responses to low-dose ¹³¹I-MIBG therapy in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Ann Nucl Med. 2013;27(9):839-46.
47. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, Tomiyama Y, Jinguji M, Higuchi T, et al. Effects and safety of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: results from a multicenter observational registry. Endocr J. 2014;61(12):1171-80.

48. Pujol P, Bringer J, Faurous P, Jaffiol C. Metastatic pheochromocytoma with a long-term response after iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(4):382-4.
49. Choi YM, Sung TY, Kim WG, Lee JJ, Ryu JS, Kim TY, et al. Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: A single institution experience. *J Surg Oncol.* 2015;112(8):815-21.