2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

目次

略語及び専門用語 2
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 参考文献 4

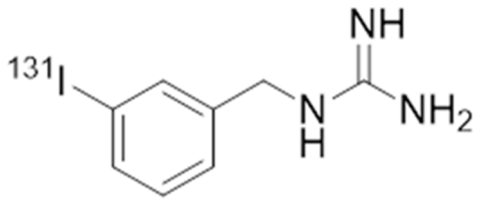
図

図 2.6.1-1 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) の化学構造 4

略語及び専門用語

略語及び用語	内容
AdreView	3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) を有効成分とする放射性医薬品の販売名 (核医学検査用 / 国内未承認 / GE Healthcare)
AUC_{0-24}	24時間までの血中濃度ー時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの放射能濃度−時間曲線下面積
[redacted]	[redacted]
Bq	放射性物質が放射線を出す能力を表す単位であり，国際単位系 (SI) の放射能の単位
Ci	放射性物質が放射線を出す能力を表す単位 (1 Ci = 3.7 × 10^{10} Bq)
C_{max}	最高濃度
cpm	Count per minute
CYP	Cytochrome P450
DA	ドパミン
DMSO	ジメチルスルホキシド
FDA	アメリカ食品医薬品局
F-1614	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) を有効成分とする治験薬及び商業生産用の製剤の識別記号 検定日時において，1 バイアル (5.0 mL) 中に 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 放射能として 1.85 GBq, 3-ヨードベンジルグアニジンとして 1.034～1.581 mg を含む 有効期間 : 検定日時から 30 時間 (ヨウ素 131 の物理的半減期 : 8.0252 日)
GLP	Good Laboratory Practice
HEK293	ヒト胎児腎臓由来細胞株
HEPES	2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
H-KRG 液	125 mmol/L NaCl，4.8 mmol/L KCl，2.6 mmol/L $CaCl_2$，1.2 mmol/L $MgSO_4$，5.6 mmol/L グルコース，25 mmol/L HEPES 及び 1 mmol/L アスコルビン酸を含む pH 7.35 の溶液
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50%阻害濃度
I_{Kr}	急速に活性化する遅延整流カリウム電流
K_i	阻害定数
K_m	ミカエリス・メンテン定数 (親和性の指標)
LD_{50}	50%致死量 (急性毒性の指標)
LLC-GA5-COL150	LLC-PK1 にヒト Multiple drug resistance 1 (MDR1) cDNA を導入し，頂端膜側に P-糖たん白質を発現させたもの
LLC-PK1	ブタ腎臓由来細胞株
MAO	モノアミン酸化酵素
MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン，metaiodobenzylguanidine 又は 127-iobenguane 分子量：275.09
MRT	平均滞留時間
Na 非添加 H-KRG 液	125 mmol/L LiCl，4.8 mmol/L KCl，2.6 mmol/L $CaCl_2$，1.2 mmol/L $MgSO_4$，5.6 mmol/L グルコース，25 mmol/L HEPES 及び 1 mmol/L アスコルビン酸を含む pH 7.35 の溶液
NE	ノルアドレナリン又は norepinephrine

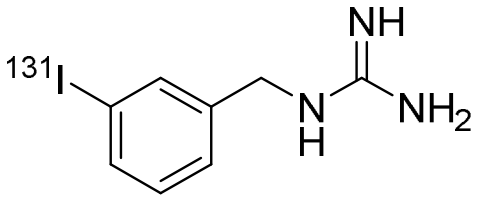
略語及び専門用語の続き

略語及び用語	内容
nu/nu	無毛の形質を支配する遺伝子 *nu* のホモ接合体
PBS	リン酸緩衝液
PC12	ラット褐色細胞腫由来細胞株
SK-N-SH	ヒト神経芽腫由来細胞株
SRBC	ヒツジ赤血球
TLC	薄層クロマトグラフィー
VMAT	小胞モノアミン輸送体
V_{max}	最大取り込み速度
V_{ss}	定常状態における分布容積
^{123}I-MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I)
^{125}I-MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン (^{125}I)
$^{125/131}$I-MIBG	^{125}I-MIBG 又は ^{131}I-MIBG
^{131}I-MIBG	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 化学構造： 
^{3}H-NE	ノルアドレナリン (^{3}H)
%ID	放射能分布率 臓器放射能/投与放射能×100
%ID/g	放射能濃度 臓器放射能/臓器質量/投与放射能×100
フェオ MIBG -I131 注射液	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) を有効成分とする放射性医薬品の販売名 (核医学検査用 / 2016 年承認整理 / 富士フイルム RI ファーマ株式会社 (現 富士フイルム富山化学株式会社))
改変タイロード液	118 mmol/L NaCl，4.5 mmol/L KCl，25 mmol/L $NaHCO_3$，1.4 mmol/L NaH_2PO_4，1.2 mmol/L $MgSO_4$，1.4 mmol/L $CaCl_2$ 及び 11 mmol/L グルコースを含む溶液
硫酸 MIBG	硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン又は iobenguane hemisulfate 分子量 ：324.13

2.6.1 緒言

F-1614 は, 褐色細胞腫を対象とした核医学治療への応用を目的に開発された薬剤である。有効成分である 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) は，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，1980 年に米国ミシガン大学の Wieland らによって見出された[1)]。3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) の化学構造を下記に示す。

図 2.6.1-1 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) の化学構造



3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) の薬理的特性

- 核医学治療に適した β 線放出核種であるヨウ素 131 を分子内に有する。
- ノルアドレナリンと同様に，uptake-1 による能動的な再摂取機序と受動的拡散を利用して細胞内に取り込まれる。
- 静脈内投与後，神経堤由来腫瘍を含む神経堤由来組織 (副腎髄質等) に集積する。
- 神経堤由来腫瘍である褐色細胞種等に集積し, ヨウ素 131 より放出される β 線を利用して抗腫瘍効果を発揮する。

効能又は効果

MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ

用法及び用量

通常，成人には 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) として 1 回 5.55～7.4 GBq を 1 時間かけて点滴静注する。

2.6.1.1 参考文献

1) Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [^{131}I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med. 1980;21:349-53.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.1.1.1 集積機序 3
2.6.2.1.1.2 抗腫瘍効果 4
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 4
2.6.2.1.3.1 中枢神経系に対する作用 4
2.6.2.1.3.2 心血管系に対する作用 5
2.6.2.1.3.3 呼吸系に対する作用 5
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 集積機序 5
2.6.2.2.1.1 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する放射性ヨウ素標識 MIBG の取り込み 5
2.6.2.2.1.2 放射性ヨウ素標識 MIBG の集積機序 7
2.6.2.2.1.3 ヒト褐色細胞腫由来細胞による ^{131}I-MIBG の取り込みに対する NE 阻害様式 11
2.6.2.2.2 抗腫瘍効果 12
2.6.2.2.2.1 褐色細胞腫皮下移植モデルにおける体内分布 12
2.6.2.2.2.2 皮下移植モデルに対する抗腫瘍効果 13
2.6.2.2.2.3 転移モデルに対する抗腫瘍効果 14
2.6.2.3 副次的薬理試験 14
2.6.2.3.1 交感神経作動作用 (陽性変時作用) 14
2.6.2.3.2 Uptake-1 及び VMAT による MIBG 輸送 17
2.6.2.4 安全性薬理試験 19
2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用 19
2.6.2.4.1.1 マウスの一般状態及び行動に及ぼす影響 19
2.6.2.4.1.2 ラットの一般状態及び行動に及ぼす影響 19
2.6.2.4.1.3 イヌの一般状態及び行動に及ぼす影響 20
2.6.2.4.2 心血管系に対する作用 20
2.6.2.4.2.1 イヌの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響 (テレメトリー試験) 20
2.6.2.4.2.2 hERG 電流に及ぼす影響 (hERG 試験) 21
2.6.2.4.3 呼吸系に対する作用 22
2.6.2.4.3.1 イヌの呼吸機能に及ぼす影響 22
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 23
2.6.2.6 考察及び結論 23
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験 23
2.6.2.6.1.1 集積機序 23
2.6.2.6.1.2 抗腫瘍効果 23
2.6.2.6.2 副次的薬理試験 24

2.6.2.6.3 安全性薬理試験.....24
2.6.2.7 図表.....25
2.6.2.8 参考文献.....25

表

表 2.6.2.2-1 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み速度パラメータ (飽和機序).....8
表 2.6.2.2-2 褐色細胞腫転移モデルに対する ^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果.....14
表 2.6.2.3-1 SK-N-SH 細胞に対する MIBG，チラミン及び NE の取り込み速度パラメータ..18
表 2.6.2.3-2 ウシクロム親和性顆粒を用いて測定したカテコールアミンの VMAT 特異的輸送に対する阻害作用.....19

図

図 2.6.2.2-1 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する $^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE の取り込み.....6
(時間及び温度).....6
図 2.6.2.2-2 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する $^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE の取り込み速度.....7
(相関図).....7
図 2.6.2.2-3 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する ^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG の取り込み機序.....9
(Na 依存性).....9
図 2.6.2.2-4 Na 依存的取り込みに対するウアバインの選択的阻害.....10
図 2.6.2.2-5 デシプラミンによる取り込み阻害.....10
図 2.6.2.2-6 Eadie-Hofstee プロット.....11
図 2.6.2.2-7 褐色細胞腫皮下移植モデルマウスに ^{131}I-MIBG を投与した時のイメージング..12
図 2.6.2.2-8 褐色細胞腫皮下移植モデルに対する ^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果.....13
図 2.6.2.3-1 ウサギ摘出灌流心に対する MIBG 及びチラミンの陽性変時作用.....15
図 2.6.2.3-2 ウサギ摘出灌流心に対する MIBG 及びチラミンの NE 及び DA 分泌作用.....16
図 2.6.2.3-3 MIBG 及びチラミンの作用持続時間.....17
図 2.6.2.4-1 血圧及び心拍数に対する MIBG の影響.....21

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

F-1614 (以下，本剤) は，2012 年 12 月に開催された「第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において，「医療上の必要性が高い」と評価された。20[redacted] 年 [redacted] 月に開発の意思を表明し，約 [redacted] 年かけて新たな製造設備の導入並びに製剤及び製法の開発を行い，2017 年 [redacted] 月に治験を開始するに至っている。この間の 2016 年 2 月には，金沢大学附属病院が主体となり，医療上の必要性の高い抗がん剤を用いた先進医療 B により，本剤と同等品質の製剤である National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM 社製を使用した治療が開始された。本剤の非臨床試験 (薬理試験) については，他社製造製剤ではあるものの，同等品質製剤での先進医療 B による臨床研究や海外の臨床試験成績にて本剤の有効性，安全性が示唆されていたこと，3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (^{131}I-MIBG) による核医学治療は，既に国内外の診療ガイドライン[1,2]で示唆されていたこと，海外では既承認の ^{131}I-MIBG 製剤が褐色細胞腫の治療に用いられていたこと，及び国内でも個人輸入によって褐色細胞腫の治療に用いられていたことを踏まえ，臨床試験開始を優先させ，新たな非臨床試験は実施しなかった。

以上より，本承認申請では，本剤と同じ ^{131}I-MIBG を有効成分とする診断用途の放射性医薬品であるフェオ MIBG-I131 注射液 (富士フイルム RI ファーマ株式会社 / 現 富士フイルム富山化学株式会社 / 2016 年承認整理) の承認申請で利用した試験報告書 (単回投与毒性試験) 及び [redacted] 試験報告書 (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 試験) から，安全性薬理試験の一部を論述した。それ以外の薬理試験については学術論文の結果を示して考察した。

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

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 集積機序

Jaques S Jr らは，ヒト褐色細胞腫由来細胞を用いた取り込み実験で，放射性ヨウ素標識 MIBG の集積機序を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.1.1.1 参照)。

褐色細胞腫患者より摘出した癌細胞 (初代培養) を用いて取り込み実験を行ったところ，^{131}I-MIBG 及び ^{125}I-MIBG は温度依存的に褐色細胞腫由来細胞に取り込まれ，その取り込み速度はノルアドレナリン (^{3}H) (^{3}H-NE) の取り込み速度と正の相関を示した。飽和性と非飽和性を示す 2 つの機序で ^{131}I-MIBG 及び ^{125}I-MIBG は褐色細胞腫由来細胞に取り込まれており，そのうち飽和機序は低容量，高親和性で ^{3}H-NE と同等の取り込み速度パラメータ (ミカエリス・メンテン定数 (K_m) 及び最大取り込み速度 (V_{max})) を示した。神経終末に対するノルアドレナリン (NE) の能動的な再摂取機序として uptake-1 が知られており，この飽和機序は uptake-1 である可能性が示唆される。Uptake-1 は Na 依存的な取り込み機序であるため ^{125}I-MIBG の取り込みに対する Na 依存性を調べたところ，低濃度条件における

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

2.6.2.1.1.2　抗腫瘍効果

Rutgers M らは，担癌マウスを用いた治療実験で，^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.1.1.2 参照)。

ラット褐色細胞腫由来細胞株 (PC12) を皮下移植した担癌マウスに ^{131}I-MIBG (5 MBq) を静脈内投与後，イメージングによる体内分布を確認したところ，放射性物質は PC12 腫瘍に 0.9%ID 集積し，腫瘍を明瞭に描出した。同様の皮下移植マウスに ^{131}I-MIBG (11，24 及び 57 MBq) を静脈内投与した治療実験において，^{131}I-MIBG は用量依存的に腫瘍増殖を抑制し，抗腫瘍効果を示した。また，PC12 を静脈内投与した転移モデルマウスに対して，^{131}I-MIBG (25.5 及び 59.1 MBq) の静脈内投与は，未治療群と比較して有意に生存期間を延長した。

2.6.2.1.2　副次的薬理試験

Graefe KH らは，ウサギ摘出灌流心を用いた検討で，MIBG の交感神経作動作用を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.1.2.1 参照)。

ウサギ摘出灌流心に対して，MIBG は灌流液中の NE 及びドパミン (DA) 量を増加させるとともに，心拍数を増加させた。これらの作用はデシプラミンで阻害されることから，交感神経細胞の神経終末から NE 等のカテコールアミンの分泌を促進することで生じる間接的な作用であることを示唆した。しかしながら，同様の作用機序で心拍数増加作用を示すチラミンと比べて，MIBG による心拍数増加作用は弱かった。作用持続時間はモノアミン酸化酵素 (MAO) による代謝反応性を反映し，チラミンと比べて MIBG で延長する傾向がみられた。

ヒト神経芽腫由来細胞株 (SK-N-SH) を用いた uptake-1 特異的取り込み実験において，^{125}I-MIBG，チラミン (^{14}C) 及び ^{3}H-NE の速度パラメータ (K_m 及び V_{max}) に有意差は観察されなかった。一方，ウシ副腎髄質より調製したクロム親和性顆粒の膜小胞を用いた輸送実験において，カテコールアミン混合物 (70%アドレナリン，30%NE 及び微量の ^{3}H-NE からなる混合物) に対する小胞モノアミン輸送体 (VMAT) 特異的輸送を MIBG は阻害したものの，その阻害定数 (K_i) は過去に測定したチラミンの K_i と比べ 8 倍高値を示した。チラミンと比べ MIBG で心拍数増加作用が弱い原因として，VMAT に対する親和性の差が影響したものと示唆された。

2.6.2.1.3　安全性薬理試験

2.6.2.1.3.1　中枢神経系に対する作用

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」 (薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22

年 6 月 4 日) に基づき, 一般毒性試験の結果を利用して中枢神経系の評価を行った。なお, 一般毒性試験の結果にはフェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書を用いて, 硫酸 MIBG の非臨床安全性プロファイルを評価した（添付資料 4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.2)。

マウス，ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験において，硫酸 MIBG はマウスの≥ 27 mg/kg，ラットの≥ 23 mg/kg，イヌ (雄) の≥ 23.0 mg/kg 及びイヌ (雌) の≥ 15.4 mg/kg でけいれん等の中枢神経系の症状を引き起こした。

2.6.2.1.3.2 心血管系に対する作用

Barrett JA らは，イヌを用いたテレメトリー試験で，心血管系に対する MIBG の薬理作用を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.1.3.1 参照)。

イヌを用いたテレメトリー試験において，MIBG は QT 間隔に影響を及ぼさなかった。一方で，MIBG は≥ 300 μg/kg で用量依存的に血圧を上昇させると共に，反射性徐脈を引き起こした。

[redacted]試験報告書に基づき，MIBG の急速に活性化する遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) への影響を評価した。

hERG 導入 HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験 (hERG 試験) において，MIBG は I_{Kr} に影響を及ぼし，その IC_{50} は≥ 93.6 μmol/L であった。

2.6.2.1.3.3 呼吸系に対する作用

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」 (薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22 年 6 月 4 日) に基づき，一般毒性試験の結果を利用して呼吸系の評価を行った。なお，一般毒性試験の結果にはフェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書（添付資料 4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.2) 及び[redacted]試験報告書（添付資料 4.2.3.2.1) を用いて，硫酸 MIBG 及び MIBG の非臨床安全性プロファイルを評価した。

イヌを用いた単回静脈内投与毒性試験において，硫酸 MIBG はイヌ (雄) の≥ 23.0 mg/kg 及びイヌ (雌) の≥ 15.4 mg/kg で呼吸抑制及び呼吸不整の症状を引き起こした。また，イヌを用いた 4 週間の反復静脈内投与毒性試験において, MIBG は 0.22～1.085 mg/kg で投与中，一過性の呼吸不整が観察された。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

非臨床試験として薬力学的薬物相互作用の評価は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 集積機序

MIBG の細胞への取り込み機序は，欧州核医学会が発出した ^{131}I-MIBG による治療ガイドライン [2)]において，集積機序として解説されるなど，既に広く知られていることから，集積機序に関する新たな非臨床試験は実施せず，学術論文の結果を示した。

2.6.2.2.1.1 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する放射性ヨウ素標識 MIBG の取り込み

(添付資料 4.2.1.1.1 参照)

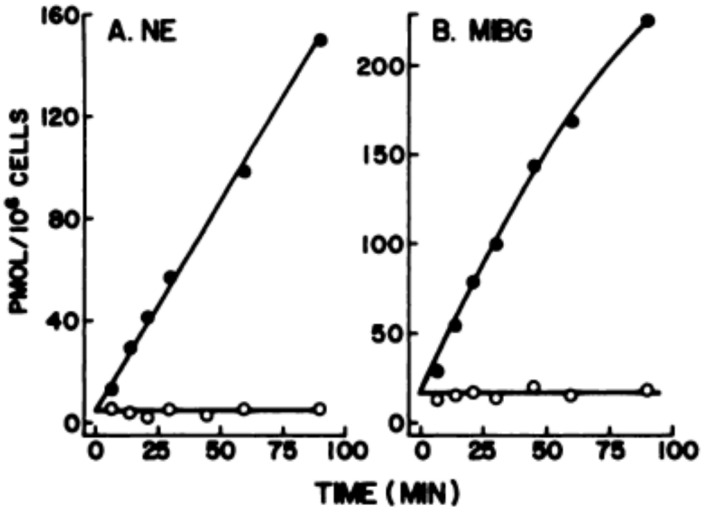
Jaques S Jr らは，ヒト褐色細胞腫由来細胞を用いた取り込み実験で，^{131}I-MIBG 及び

^{125}I-MIBG はヒト褐色細胞腫由来細胞に温度依存的に取り込まれ，その取り込み速度は ^{3}H-NE の取り込み速度と相関することを明らかにしている。以下に学術論文の要約を示す。

褐色細胞腫患者 16 名より摘出した癌細胞 (初代培養) を用いて取り込み実験を行った。H-KRG 液 (125 mmol/L NaCl，4.8 mmol/L KCl，2.6 mmol/L $CaCl_2$，1.2 mmol/L $MgSO_4$，5.6 mmol/L グルコース，25 mmol/L 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid (HEPES) 及び 1 mmol/L アスコルビン酸を含む pH 7.35 の溶液) 中でヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 7 より摘出) を 15 分間プレインキュベート後，^{125}I-MIBG 又は ^{131}I-MIBG ($^{125/131}$I-MIBG) 又は ^{3}H-NE (MIBG 又は NE として 1.0 µmol/L) 含有 H-KRG 液に置き換えて，37℃又は 0℃でインキュベートした。インキュベート終了後，細胞に取り込まれた放射性物質をトリクロロ酢酸で抽出し，放射能を測定した。

ヒト褐色細胞腫由来細胞へ $^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE を取り込ませた時の経時変化を図 2.6.2.2-1 に示した。ヒト褐色細胞腫由来細胞は $^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE を温度依存的に取り込んだ。0℃で見られた少量で一定の取り込みは，非特異的結合を反映していると考えられた。そのため，以後の検討では 37℃条件で測定した結果から 0℃条件で測定した非特異的結合を減ずることで，取り込み量を算出することとした。

図 2.6.2.2-1 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する $^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE の取り込み (時間及び温度)



H-KRG 液中でヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 7 より摘出) を 15 分間プレインキュベート後，^{3}H-NE (A) 又は $^{125/131}$I-MIBG (B) (NE 又は MIBG として 1.0 µmol/L) 含有 H-KRG 液に置き換えて，37℃ (● : n = 4) 又は 0℃ (○ : n = 2) でインキュベートした。インキュベート終了後，細胞に取り込まれた放射性物質をトリクロロ酢酸で抽出し，放射能を測定した。横軸はインキュベート時間，縦軸は細胞に取り込まれた ^{3}H-NE 又は $^{125/131}$I-MIBG 量を示す。【添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 1 参照】

患者 15 名分のヒト褐色細胞腫由来細胞を用いて，$^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE の取り込み速度を測定した。測定は図 2.6.2.2-1 と同様に，$^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE (MIBG 又は NE とし

て 1.0 μmol/L) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加することで行った。

$^{125/131}$I-MIBG の取り込み速度と ^{3}H-NE の取り込み速度の相関図を図 2.6.2.2-2 に示す。取り込み速度は細胞ごとに大きく異なるものの，$^{125/131}$I-MIBG と ^{3}H-NE の取り込み速度の間には正の相関がみられ，相関係数は 0.948 を示した。

図 2.6.2.2-2 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する $^{125/131}$I-MIBG 又は ^{3}H-NE の取り込み速度 (相関図)

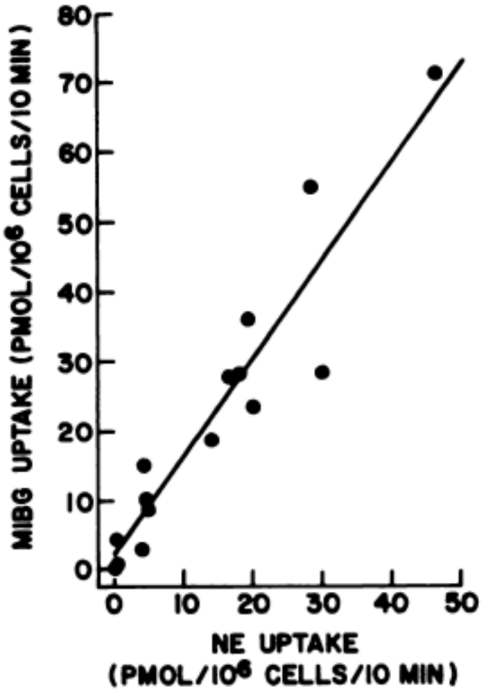


図 2.6.2.2-1 と同様に，^{3}H-NE 又は $^{125/131}$I-MIBG (NE 又は MIBG として 1.0 μmol/L) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加することで ^{3}H-NE 及び $^{125/131}$I-MIBG の取り込み速度を測定した。測定には患者 15 名分のヒト褐色細胞腫由来細胞を利用した。横軸は ^{3}H-NE 取り込み速度，縦軸は $^{125/131}$I-MIBG 取り込み速度を示す。【添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 2 参照】

2.6.2.2.1.2 放射性ヨウ素標識 MIBG の集積機序

(添付資料 4.2.1.1.1 参照)

Jaques S Jr らは，$^{125/131}$I-MIBG はヒト褐色細胞腫由来細胞に対して，飽和機序と非飽和機序の 2 つの機序で取り込まれていることを明らかにしている。そのうち飽和機序は高親和性，低容量及び Na 依存的な取り込みであり，ウアバイン (Na^{+}/K^{+}-ATPase 阻害剤) 及びデシプラミン (uptake-1 阻害剤) で阻害されることから uptake-1 であること，一方，非飽和機序は Na 非依存的な取り込みであることから，受動的拡散であることを報告している。以下に学術論文の要約を示す。

ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み速度パラメータ (K_m 及び V_{max}) を算出するため，^{3}H-NE 又は $^{125/131}$I-MIBG の添加濃度を 0.15～50 μmol/L の範囲で変化させた条件で取り

込み実験を行ったところ，^{3}H-NE 又は $^{125/131}$I-MIBG の添加濃度増加と共に取り込み速度が飽和する取り込み機序 (飽和機序) と，^{3}H-NE 又は $^{125/131}$I-MIBG の添加濃度増加と共に取り込み速度が直線的に増加する取り込み機序 (非飽和機序) の 2 つの機序を利用して，^{3}H-NE 及び $^{125/131}$I-MIBG はヒト褐色細胞腫由来細胞に取り込まれていることが示唆された。飽和機序と非飽和機序の割合は細胞ごとで異なると共に，^{3}H-NE と $^{125/131}$I-MIBG の間でも異なる傾向がみられた。非飽和機序を取り除き，解析ソフトを用いて飽和機序のみの解析を試みたところ，15 名中 7 名の患者より得られた細胞で取り込み速度パラメータの算出が可能であった。飽和機序は高親和性，低容量の取り込みであることが示された (表 2.6.2.2-1) 。

神経終末に対する NE の能動的な再摂取機序として uptake-1 が知られており，この飽和機序は uptake-1 である可能性が示唆される。Uptake-1 は Na 依存的な取り込み機序であることから，次に ^{3}H-NE と ^{125}I-MIBG の取り込みに対する Na の影響を検討した。

表 2.6.2.2-1 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み速度パラメータ (飽和機序)

患者	^{3}H-NE		$^{125/131}$I-MIBG	
	K_m μmol/L	V_{max} pmol/10^{6}cells/10 min	K_m μmol/L	V_{max} pmol/10^{6}cells/10 min
3	1.41 ± 0.46	76.7 ± 8.2	0.73 ± 0.06	90.3 ± 2.6
6	1.04 ± 0.07	79.9 ± 2.3	0.90 ± 0.07	113.4 ± 2.8
7	1.21 ± 0.10	77.1 ± 2.0	0.70 ± 0.07	68.0 ± 2.1
9	2.80 ± 0.26	69.9 ± 3.4	1.44 ± 0.15	58.9 ± 1.4
10	0.17 ± 0.09	5.2 ± 0.3	0.59 ± 0.13	18.4 ± 0.9
13	0.71 ± 0.14	49.0 ± 2.1	1.28 ± 0.25	61.5 ± 3.4
14	-	-	1.65 ± 0.31	95.3 ± 4.7

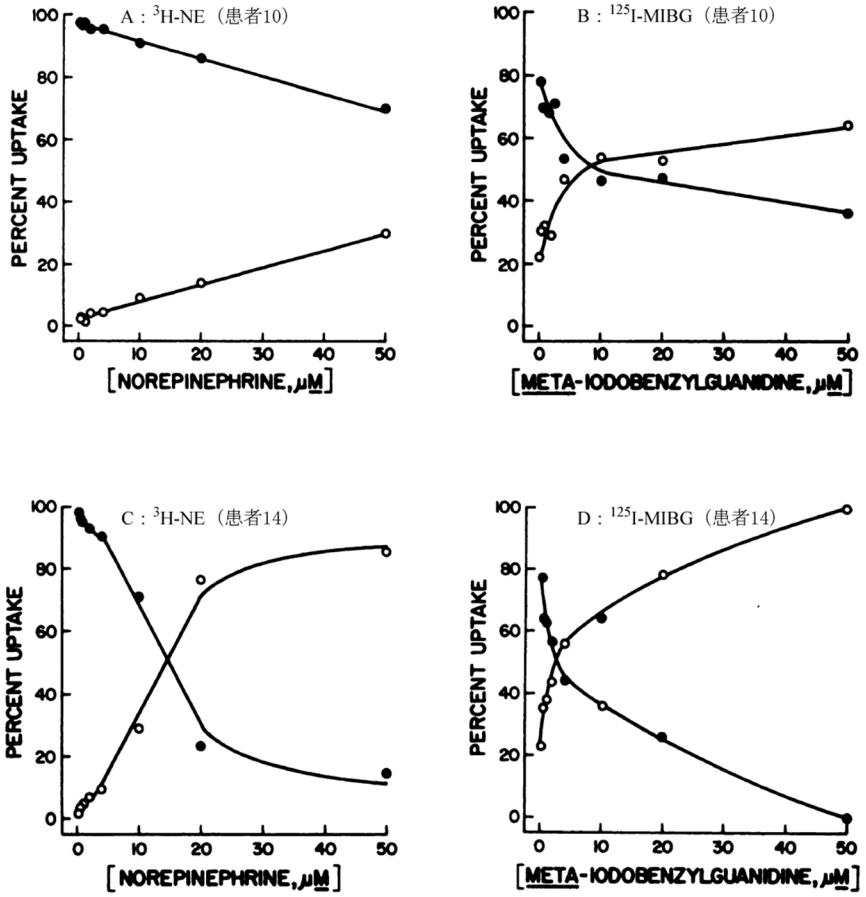
平均値 ± 標準偏差を示す。-: データなし。【添付資料 4.2.1.1.1 の Table 1 より抜粋，改変】

^{3}H-NE 又は ^{125}I-MIBG の添加濃度を 0.15～50 μmol/L の範囲で変化させた条件で，ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する取り込み実験を行った。溶媒として，H-KRG 液及び Na 非添加 H-KRG 液 (125 mmol/L LiCl，4.8 mmol/L KCl，2.6 mmol/L $CaCl_2$，1.2 mmol/L $MgSO_4$，5.6 mmol/L グルコース，25 mmol/L HEPES 及び 1 mmol/L アスコルビン酸を含む pH 7.35 の溶液) の 2 種類を使用し，H-KRG 液より得られた取り込み速度を全取り込み速度，Na 非添加 H-KRG 液より得られた取り込み速度を Na 非依存的取り込み速度とし，全取り込み速度から Na 非依存的取り込み速度を減ずることで Na 依存的取り込み速度を算出した。全取り込み速度に対する Na 依存的及び Na 非依存的取り込み速度の割合と，^{3}H-NE 又は ^{125}I-MIBG 添加濃度との関係を図 2.6.2.2-3 に示す。低濃度条件では，^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG 共に主な取り込み機序は Na 依存的であるが，^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG 添加濃度の増加に伴って Na 非依存的取り込みの割合が増加する傾向がみられた。これらの結果から，高親和性の取り込みである飽和機序は Na 依存的な取り込みであり，一方，非飽和機序は Na 非依存的な取り込みであることが示唆された。

Na 依存的取り込みである飽和機序が uptake-1 の特徴を有しているか更に確認するため，阻害剤を用いた検討を行った。Na^{+}/K^{+}-ATPase 阻害剤であるウアバインを用いた取り込み阻害実験では，ウアバインは ^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG の Na 依存的取り込みを選択的に阻害

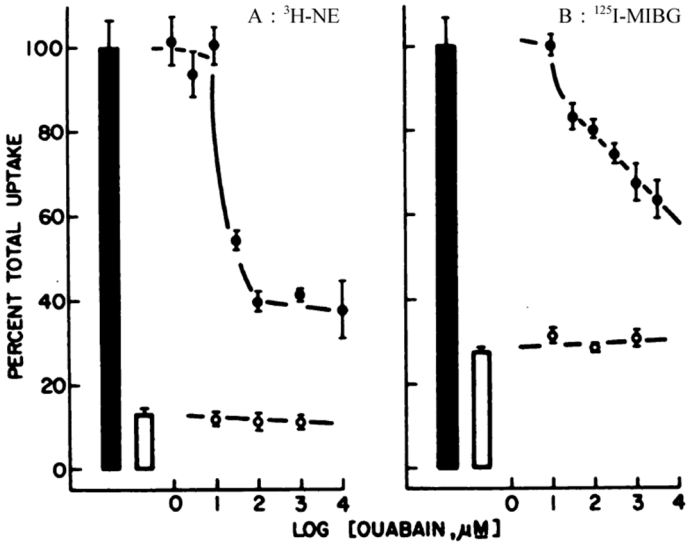
した。この結果より，Na 依存的取り込みに対する Na^+/K^+-ATPase の関与が示唆された (図 2.6.2.2-4) 。一方，uptake-1 阻害剤であるデシプラミンは，^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG の Na 依存的及び Na 非依存的取り込みの両方を阻害した。しかしながら，Na 非依存的取り込みと比べて Na 依存的取り込みは，より低濃度のデシプラミンで阻害された。^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG の Na 依存的取り込みに対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) は約 0.1 μmol/L であり，^{3}H-NE と ^{125}I-MIBG の間に差は見られなかった。Na 非依存的取り込みで見られたデシプラミンによる阻害は，非特異的な作用と考えられた (図 2.6.2.2-5) 。

図 2.6.2.2-3 ヒト褐色細胞腫由来細胞に対する ^{3}H-NE 及び ^{125}I-MIBG の取り込み機序 (Na 依存性)



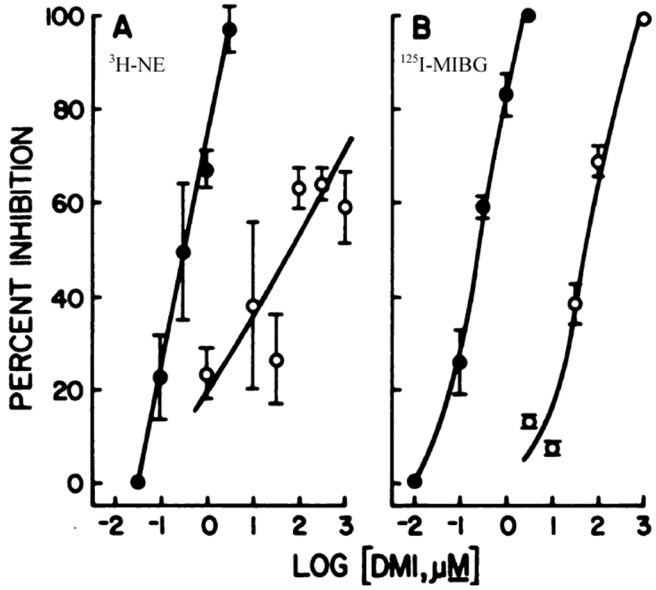
^{3}H-NE 又は ^{125}I-MIBG (NE 又は MIBG として 0.15～50 μmol/L) 含有 Na 非添加 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加し，Na 非依存的取り込み速度を測定した。同様に ^{3}H-NE 又は ^{125}I-MIBG (NE 又は MIBG として 0.15～50 μmol/L) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加し，全取り込み速度を測定した。Na 依存的取り込み速度は，全取り込み速度から Na 非依存的取り込み速度を減ずることで算出した。横軸は ^{3}H-NE 又は ^{125}I-MIBG の添加濃度を，縦軸は全取り込み速度に対する Na 非依存的取り込み速度 (○) 又は Na 依存的取り込み速度 (●) の割合を示す。それぞれの図は，ヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 10 より摘出) に対する ^{3}H-NE の取り込み (A) ，ヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 10 より摘出) に対する ^{125}I-MIBG の取り込み (B) ，ヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 14 より摘出) に対する ^{3}H-NE の取り込み (C) 及びヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 14 より摘出) に対する ^{125}I-MIBG の取り込み (D) を示す。【添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 5 より抜粋，改変】

図 2.6.2.2-4 Na 依存的取り込みに対するウアバインの選択的阻害



^{3}H-NE (NE として 20 μmol/L) 含有 H-KRG 液 (■及び●) 又は Na 非添加 H-KRG 液 (□及び○) をヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 10 より摘出) に添加した時の取り込みを，ウアバインで阻害した (A) 。また，^{125}I-MIBG (MIBG として 0.5 μmol/L) 含有 H-KRG 液 (■及び●) 又は Na 非添加 H-KRG 液 (□及び○) をヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 17 より摘出) に添加した時の取り込みを，ウアバインで阻害した (B) 。横軸はウアバイン濃度，縦軸はウアバイン非添加条件における全取り込み速度を 100%とした時の，取り込み速度%を示す。【添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 6 より抜粋，改変】

図 2.6.2.2-5 デシプラミンによる取り込み阻害



^{3}H-NE (NE として 20 μmol/L) をヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 2 より摘出) に添加した時の取り込みを，デシプラミンで阻害した (A) 。また，^{125}I-MIBG (MIBG として 20 μmol/L) をヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 10 より摘出) に添加した時の取り込みを，デシプラミンで阻害した (B) 。●は Na 依存的取り込み，○は Na 非依存的取り込みを示す。横軸はデシプラミン (DMI) 濃度，縦軸は阻害率を示す。【添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 7 より抜粋，改変】

2.6.2.2.1.3 ヒト褐色細胞腫由来細胞による ^{131}I-MIBG の取り込みに対する NE 阻害様式

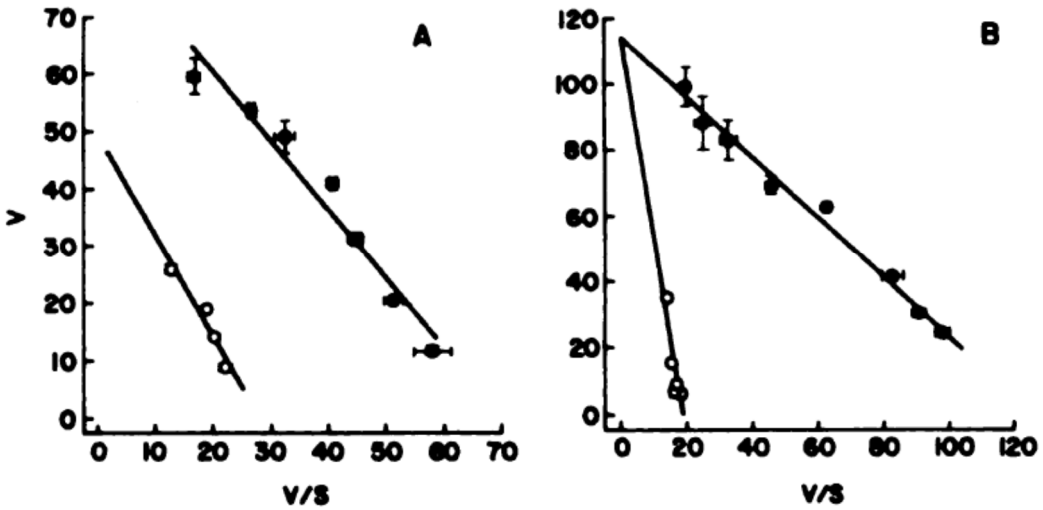
(添付資料 4.2.1.1.1 参照)

Jaques S Jr らは，^{131}I-MIBG のヒト褐色細胞腫由来細胞への取り込みに対して，NE は競合阻害剤として作用することを明らかにしており，^{131}I-MIBG は NE と共通の機序でヒト褐色細胞種由来細胞に取り込まれることを報告している。以下に学術論文の要約を示す。

NE と ^{131}I-MIBG で共通の取り込み機序を利用していることを確認するため，^{3}H-NE 及び ^{131}I-MIBG に対する取り込み阻害実験を行った。^{3}H-NE (NE として 0.2～3.5 μmol/L) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加し，MIBG (1.0 μmol/L) 存在条件又は非存在条件における全取り込み速度を測定した (図 2.6.2.2-6A) 。同様に，^{131}I-MIBG (MIBG として 0.25～5.0 μmol/L) 含有 H-KRG 液をヒト褐色細胞腫由来細胞に添加し，NE (10 μmol/L) 存在条件又は非存在条件における全取り込み速度を測定した (図 2.6.2.2-6B) 。

Eadie-Hofstee プロットにて解析した結果，^{3}H-NE の取り込みに対して MIBG は混合型阻害剤として作用し，^{131}I-MIBG の取り込みに対して NE は競合阻害剤として作用することが示された。図 2.6.2.2-6B より NE が競合阻害作用を示したことから，^{131}I-MIBG は NE と共通の取り込み機構でヒト褐色細胞腫由来細胞に取り込まれていることが示された。一方，図 2.6.2.2-6A では MIBG が混合型阻害作用を示した。これは MIBG が ^{3}H-NE の取り込みに対して，競合阻害と非競合阻害，2 つの作用機序で阻害作用を発揮していることを意味する。非競合的阻害はカテコールアミン輸送たん白に対する MIBG の非特異的作用が影響しているものと考えられた。

図 2.6.2.2-6 Eadie-Hofstee プロット



ヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 6 より摘出) に対する ^{3}H-NE (NE として 0.2～3.5 μmol/L) の全取り込み速度を，MIBG 存在条件 (○ : 1.0 μmol/L) 又は MIBG 非存在条件 (● : 0 μmol/L) で測定した時の Eadie-Hofstee プロット (A) と，ヒト褐色細胞腫由来細胞 (患者 6 より摘出) に対する ^{131}I-MIBG (MIBG として 0.25～5.0 μmol/L) の全取り込み速度を，NE 存在条件 (○ : 10 μmol/L) 又は NE 非存在条件 (● : 0 μmol/L) で測定した時の Eadie-Hofstee プロット (B) を示す。V : 取り込み速度 (pmol/10^{6} cells/10 min) 。S : 薬物濃度 (μmol/L) 。【添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 8 参照】

2.6.2.2.2 抗腫瘍効果

^{131}I-MIBG による褐色細胞腫由来細胞に対する抗腫瘍効果は，学術論文においてマウス担癌モデルで明らかにし，報告している。また，^{131}I-MIBG は海外で既に承認され，臨床において褐色細胞腫の治療法として用いられており，その抗腫瘍効果は広く知られていることから，抗腫瘍効果に関する新たな非臨床試験は実施せず，前述の学術論文の結果を示した。

2.6.2.2.2.1 褐色細胞腫皮下移植モデルにおける体内分布

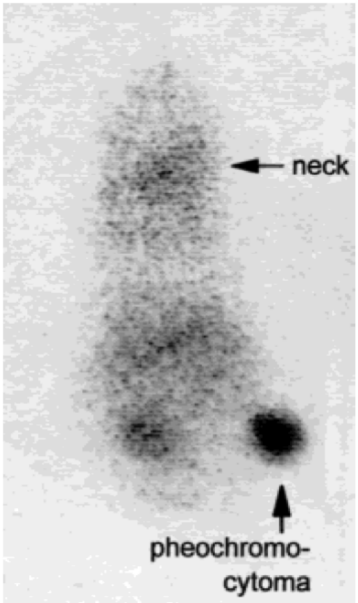
(添付資料 4.2.1.1.2 参照)

Rutgers M らは，ラット褐色細胞腫皮下移植モデルに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した場合，放射性物質が腫瘍に高集積することを明らかにしている。以下に学術論文の要約を示す。

ラット褐色細胞腫由来細胞株である PC12 を皮下移植したヌードマウス (BALB/c *nu/nu*) に ^{131}I-MIBG を静脈内投与し，放射性物質の体内分布をイメージングで確認した。^{131}I-MIBG (比放射能 1.1～2.0 GBq/mg) を 5 MBq 投与した時の，投与後 20～24 時間におけるプラナー像を図 2.6.2.2-7 に示す。

放射性物質は PC12 腫瘍に 0.9%ID (投与放射能に対する腫瘍放射能の割合) 集積し，明瞭に腫瘍を描出した。

図 2.6.2.2-7 褐色細胞腫皮下移植モデルマウスに ^{131}I-MIBG を投与した時のイメージング



PC12 を皮下移植したヌードマウスに，^{131}I-MIBG (比放射能 1.1～2.0 GBq/mL) を 5 MBq 投与し，投与後 20～24 時間における放射性物質の体内分布をガンマカメラで撮像した。ピンホールコリメータを用いて，20 分間撮像した時の背面全身プラナー像を示す。【添付資料 4.2.1.1.2 の Fig. 1 より抜粋，改変】

2.6.2.2.2.2　皮下移植モデルに対する抗腫瘍効果

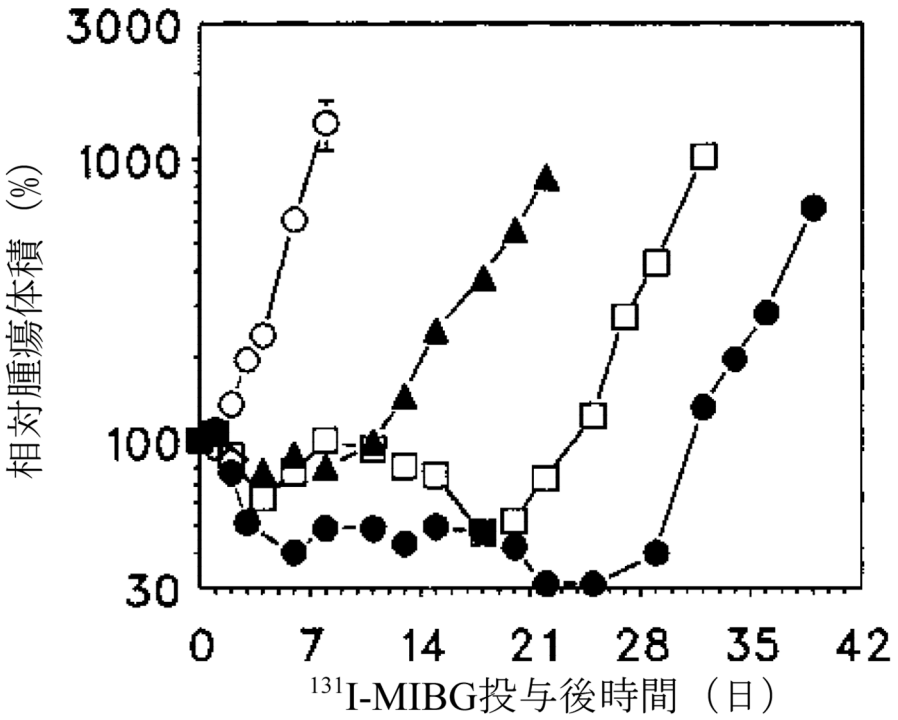
(添付資料 4.2.1.1.2 参照)

Rutgers M らは，ラット褐色細胞腫皮下移植モデルを用いた検討において，^{131}I-MIBG の静脈内投与により腫瘍増殖を抑制することを明らかにしている。以下に学術論文の要約を示す。

ラット褐色細胞腫由来細胞株である PC12 を皮下移植したヌードマウス (BALB/c *nu/nu*) に，^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の抗腫瘍効果を確認した。^{131}I-MIBG (比放射能 1.1～2.0 GBq/mg) を 11，24 及び 57 MBq 静脈内投与した時の腫瘍増殖曲線を図 2.6.2.2-8 に示す。

相対腫瘍体積 (薬剤投与時の腫瘍体積を 100%) が 400%に達するまでの日数は，コントロール群 (非放射性 MIBG を投与)，^{131}I-MIBG (11 MBq) 投与群，^{131}I-MIBG (24 MBq) 投与群及び ^{131}I-MIBG (57 MBq) 投与群でそれぞれ 5 日，16 日，24 日及び 37 日を示し，コントロール群と比べて ^{131}I-MIBG 投与群で有意に延長された (Student's t-test : $p < 0.04$ (11 MBq 投与)，$p < 0.01$ (24 MBq 投与) 及び $p < 0.001$ (57 MBq 投与))。

図 2.6.2.2-8 褐色細胞腫皮下移植モデルに対する ^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果



PC12 を皮下移植したヌードマウスに ^{131}I-MIBG を 11 MBq (▲ : n = 4)，24 MBq (□ : n = 4) 及び 57 MBq (● : n = 4) 静脈内投与し，経時的に腫瘍体積を測定した。○はコントロール群を示し，^{131}I-MIBG の代わりに非放射性 MIBG を静脈内投与した (n = 4)。値は平均値 ± 標準誤差 (但し，一部省略)，横軸は ^{131}I-MIBG 投与後時間 (日)，縦軸は薬剤投与時の腫瘍体積を 100%とした時の相対腫瘍体積 (%) を示す。^{131}I-MIBG 投与後，初めの一週間は毎日ヨウ化カリウムを腹腔内投与し，甲状腺に対する放射性ヨウ素の取り込みをブロックした。【添付資料 4.2.1.1.2 の Fig. 5 より抜粋，改変】

2.6.2.2.2.3　転移モデルに対する抗腫瘍効果

(添付資料 4.2.1.1.2 参照)

Rutgers M らは，ラット褐色細胞腫転移モデルを用いた検討により，^{131}I-MIBG の静脈内投与が生存期間の延長効果を発揮し，X 線全身照射 (4 Gy) よりも有効な治療法であることを明らかにしている。以下に学術論文の要約を示す。

ヌードマウス (BALB/c *nu/nu*) にラット褐色細胞腫由来細胞株である PC12 を静脈内投与した褐色細胞腫転移モデルを用いて，^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果を確認した。褐色細胞腫転移モデルに対し，^{131}I-MIBG (比放射能 1.1～2.0 GBq/mg) の静脈内投与 (25.5 及び 59.1 MBq) 又は X 線全身照射 (4 Gy) による治療を PC12 投与 17 又は 18 日後に行い，生存期間を未治療群と比較した。

その結果，明らかな用量反応関係は得られなかったが，未治療群 (生理食塩液投与) と比べて ^{131}I-MIBG 静脈内投与群では有意な生存期間の延長が観察された (表 2.6.2.2-2)。一方，X 線全身照射群では，未治療群と比べて有意な生存期間の延長は見られなかった。なお，PC12 の主な転移部位は肺であり，それ以外に腸間膜リンパ節，子宮，腎臓，副腎，脾臓及び肝臓に転移していることを剖検で確認した。未治療群と治療群で転移部位に差は見られなかった。

表 2.6.2.2-2 褐色細胞腫転移モデルに対する ^{131}I-MIBG の抗腫瘍効果

治療法	動物数 (匹)	生存期間の延長 [a] (%)	Mann-Whitney test p 値 (vs 未治療)
未治療 (生理食塩液投与)	15	100	-
^{131}I-MIBG (25.5 MBq) 静脈内投与	14	131	0.002
^{131}I-MIBG (59.1 MBq) 静脈内投与	8	135	0.027
X 線全身照射 (4 Gy)	6	120	0.059

[a]：未治療群の生存期間 (平均値) に対する割合を示す。-：データなし。【添付資料 4.2.1.1.2 の Table 3 より抜粋，改変】

2.6.2.3　副次的薬理試験

^{131}I-MIBG は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見出されていることから，交感神経に対する薬理作用を有することが推察される。これを踏まえ，MIBG の交感神経に対する作用を明らかにしている学術論文の結果を示し，副次的薬理に関する新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.6.2.3.1　交感神経作動作用 (陽性変時作用)

(添付資料 4.2.1.2.1 参照)

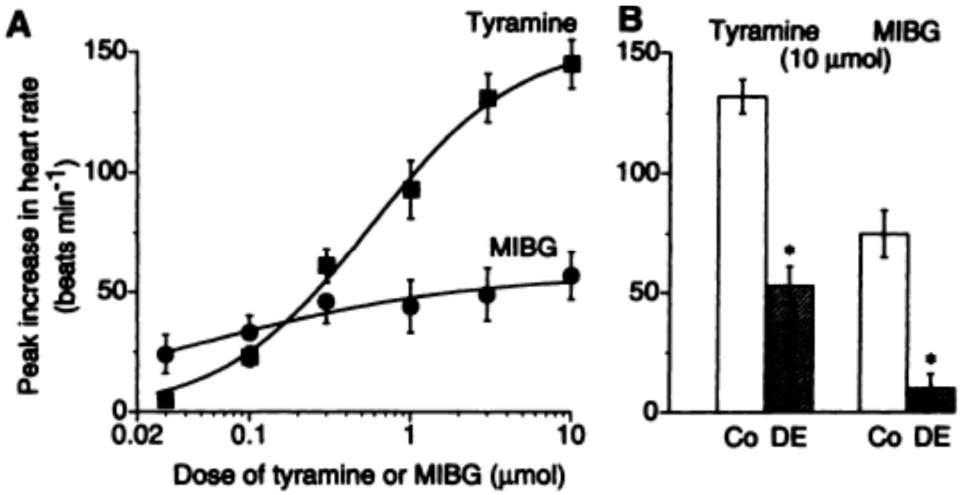
Graefe KH らは，ウサギ摘出灌流心を用いた検討により，MIBG は NE 及び DA 分泌を促進し，心拍数増加作用 (陽性変時作用) を発揮することを明らかにしている。以下に学術論文の要約を示す。

ウサギより作製した摘出灌流心を用いて MIBG の交感神経作動作用を確認した。改変タイロード液 (118 mmol/L NaCl，4.5 mmol/L KCl，25 mmol/L $NaHCO_3$，1.4 mmol/L NaH_2PO_4，

1.2 mmol/L $MgSO_4$，1.4 mmol/L $CaCl_2$ 及び 11 mmol/L グルコースを含む溶液) を 37℃ (5%CO_2，pH 7.4) ，26 mL/min で灌流させたウサギ摘出心に対し，MIBG 又は陽性対照物質であるチラミンを 0.03～10 µmol 作用させた時の最大心拍数増加量を測定した。

ウサギ摘出灌流心に対する MIBG 及びチラミンの陽性変時作用を図 2.6.2.3-1 に示す。MIBG 及びチラミンはいずれもウサギ摘出灌流心に対して陽性変時作用を示したが，チラミンに比べて MIBG の作用は弱かった (図 2.6.2.3-1A) 。Hill の式による非線形回帰分析から計算された心拍数の最大増加量は MIBG で 59 ± 24 bpm, チラミンで 156 ± 14 bpm を示し，MIBG で有意に低かった (Student's t-test : $p < 0.01$) 。この陽性変時作用は uptake-1 阻害剤であるデシプラミンで阻害された (図 2.6.2.3-1B) 。

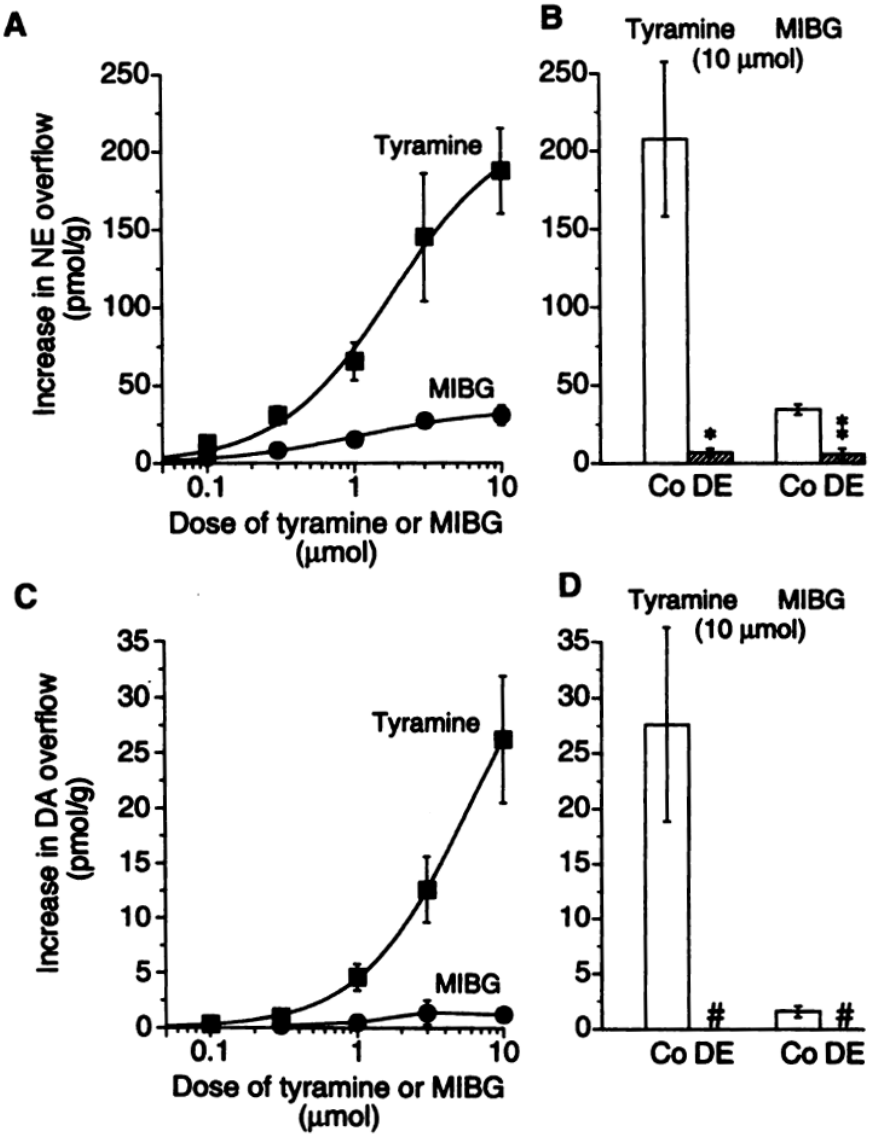
図 2.6.2.3-1 ウサギ摘出灌流心に対する MIBG 及びチラミンの陽性変時作用



改変タイロード液を 37°C，26 mL/min で灌流させたウサギ摘出心に対し，MIBG 又はチラミンを 0.03～10 µmol 作用させた時の最大心拍数増加量を A に示す。また, 2 µmol/L デシプラミン添加 (DE) 又は非添加 (Co) 条件において，MIBG 又はチラミンを 10 µmol 作用させた時の最大心拍数増加量を B に示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す (A : 各 n = 7，B の Co : 各 n = 8，B の DE : n = 4 (チラミン) 及び 5 (MIBG)) 。薬剤負荷前の平均心拍数は 164 ± 4 bpm (n = 39) を示した。* : $p < 0.01$ (Student's t-test) 。【添付資料 4.2.1.2.1 の FIGURE 1 参照】

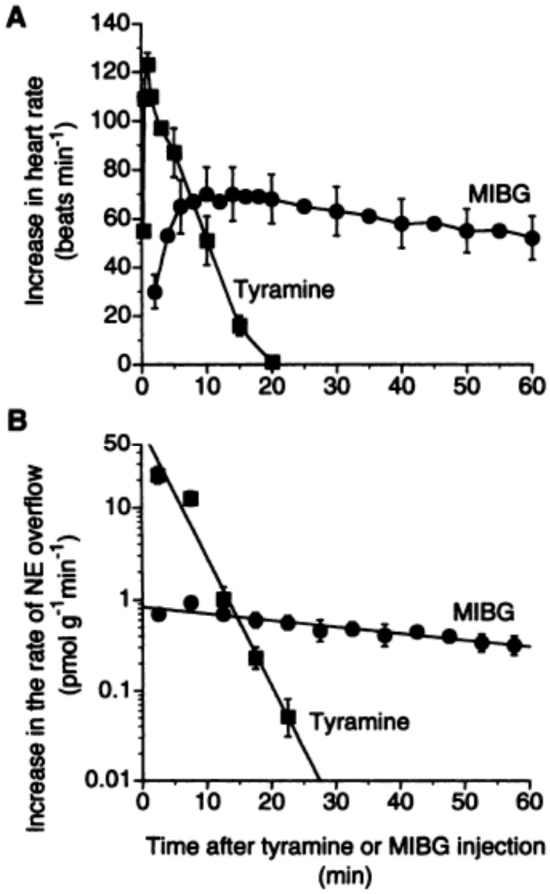
また，灌流液中に分泌される NE 及び DA 量に関しても MIBG 及びチラミンは影響を与え，分泌量を増加させた。この作用に関しても心拍数と同様に MIBG の作用はチラミンと比べ弱く (図 2.6.2.3-2A 及び C) ，またデシプラミンで阻害された (図 2.6.2.3-2B 及び D) 。MIBG の陽性変時作用は, NE 等のカテコールアミンの分泌を促進することによって生じる間接的な作用であることが示唆された。一方，MIBG の作用持続時間は，チラミンと比べ長い傾向が観察された (図 2.6.2.3-3) 。これは，MIBG が MAO の代謝を受けないことが影響しているものと考えられた。

図 2.6.2.3-2 ウサギ摘出灌流心に対する MIBG 及びチラミンの NE 及び DA 分泌作用



改変タイロード液を 37℃, 26 mL/min で灌流させたウサギ摘出心に対し, MIBG 又はチラミンを 0.1～10 µmol 作用させた時の灌流液に分泌された NE 及び DA の増加量を A 及び C に示す。また，2 µmol/L デシプラミン添加 (DE) 又は非添加 (Co) 条件において，MIBG 又はチラミンを 10 µmol 作用させた時の，灌流液に分泌された NE 及び DA の増加量を B 及び D に示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す (A 及び C : 各 n = 7，B 及び D の Co : 各 n = 8，B 及び D の DE : n = 4 (チラミン) 及び 5 (MIBG)) 。薬剤負荷前における灌流液に分泌された NE 量は 0.50 ± 0.11 pmol/g/min，DA 量は 0.08 ± 0.02 pmol/g/min (n = 39) を示した。* : $p < 0.05$ (Studen's t-test) 。** : $p < 0.01$ (Studen's t-test) 。# : DA の増加が検出されなかった。【添付資料 4.2.1.2.1 の FIGURE 2 参照】

図 2.6.2.3-3 MIBG 及びチラミンの作用持続時間



改変タイロード液を 37℃，26 mL/min で灌流させたウサギ摘出心に対し，MIBG 又はチラミンを 10 μmol 作用させた時の心拍数増加量 (A) 又は灌流液への NE 分泌速度増加量 (B) の経時変化を示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す (各 n = 8) 。薬剤負荷前における心拍数は 165 ± 7 bpm (n = 16) ， 灌流液への NE 分泌速度は 0.36 ± 0.07 pmol/g/min (n = 16) を示した。【添付資料 4.2.1.2.1 の FIGURE 3 参照】

2.6.2.3.2 Uptake-1 及び VMAT による MIBG 輸送

(添付資料 4.2.1.2.1 参照)

Graefe KH らは，ヒト神経芽腫由来細胞株及びウシ副腎髄質より調製したクロム親和性顆粒の膜小胞を用いた検討により，MIBG の uptake-1 に対する速度論パラメータ (K_m 及び V_{max}) はチラミン及び NE と同等であるが，VMAT に対する親和性はチラミンと比べて低いことを明らかにしている。また，VMAT を介する輸送の差が MIBG とチラミンの間に陽性変時作用の差を生じさせている可能性を報告している。以下に学術論文の要約を示す。

Uptake-1 による MIBG，チラミン及び NE の輸送を比較するため，uptake-1 取り込み機序を有するヒト神経芽腫由来細胞株 (SK-N-SH) を用いた検討を行った。SK-N-SH 細胞内への uptake-1 特異的輸送は，放射標識した MIBG，チラミン及び NE を SK-N-SH 細胞に添加した時に得られる取り込み速度から，選択的 uptake-1 阻害剤であるニソキセチン添加条件で同様の操作を行った時に得られる uptake-1 非特異的な取り込み速度を減ずることで測定した。^{125}I-MIBG (0.1～10 μmol/L) ， チラミン (^{14}C) (0.5～10 μmol/L) 及び ^{3}H-NE (0.03～

10 µmol/L) を含む Krebs-Ringer 液 (125 mmol/L NaCl, 4.8 mmol/L KCl, 1.2 mmol/L $MgSO_4$, 1.2 mmol/L KH_2PO_4, 1.3 mmol/L $CaCl_2$, 25 mmol/L HEPES, 5.55 mmol/L グルコース及び 1.0 mmol/L アスコルビン酸を含む溶液) をニソキセチン (10 µmol/L) 有無条件下で SK-N-SH 細胞に加え，インキュベート後 (37℃，1 分間) 細胞放射能を測定した。カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 及び MAO の影響は，3',4'-dihydroxy-2-methylpropiophenone (10 µmol/L) 及びパルギリン (10 µmol/L) を加えることで除去した。

Uptake-1 に対する速度論パラメータ (K_m 及び V_{max}) を表 2.6.2.3-1 に示す。Uptake-1 による輸送に関して, MIBG, チラミン及び NE の間に有意差は観察されなかった。一方, uptake-1 非特異的取り込みに対する速度定数 (k) は MIBG 及びチラミンと比べて NE で有意に低値を示した。これは化合物が有する脂溶性の差が影響したものと考えられた。

表 2.6.2.3-1 SK-N-SH 細胞に対する MIBG，チラミン及び NE の取り込み速度パラメータ

評価薬剤	K_m (µmol/L)	V_{max} (pmol/mg protein/min)	k (pmol/mg protein/min/(µmol/L))
^{125}I-MIBG	1.6 ± 0.8	43.4 ± 10.1	10.2 ± 1.1
チラミン (^{14}C)	1.7 ± 0.5	36.6 ± 2.9	9.9 ± 0.7
^{3}H-NE	1.0 ± 0.2	35.6 ± 3.7	3.2 ± 0.7 *

Uptake-1 に対する速度論パラメータ (K_m 及び V_{max}) を示す。また k は，ニソキセチン添加条件で測定された，非飽和性の取り込み (uptake-1 非特異的な取り込み) に対する速度定数を示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す (n = 3) 。* : $p < 0.01$ (Studen's t-test, Bonferroni の調整) 。【添付資料 4.2.1.2.1 の TABLE 3 より抜粋，改変】

また，VMAT に対する MIBG とチラミンの親和性を比較するため，ウシの副腎髄質より調製したクロム親和性顆粒の膜小胞を用いた検討を行った。カテコールアミンの VMAT 特異的輸送は，放射標識したカテコールアミン混合物 (70%アドレナリン，30%NE 及び微量の ^{3}H-NE からなる混合物) をクロム親和性顆粒の膜小胞に添加した時に得られる輸送速度から，選択的 VMAT 阻害剤であるレセルピン添加条件で同様の操作を行った時に得られる VMAT 非特異的輸送速度を減ずることで測定した。すなわち，クロム親和性顆粒の膜小胞を 330 mmol/L ショ糖，30 mmol/L 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol-HCl (pH 7.3) ，3 mmol/L アデノシン三リン酸-$MgSO_4$ を含む液に加え，レセルピン (0.1 µmol/L) 有無条件下で MIBG (0，3～1000 µmol/L) と共に 10 分間プレインキュベートした。その後，カテコールアミン混合物 (13～108 µmol/L) を添加して 3 分間インキュベート (30℃) し，膜小胞への VMAT 特異的カテコールアミン輸送に対する MIBG の阻害作用を観察した。得られた K_i を，過去に同一条件で測定したチラミンの結果と比較した[3)] 。

カテコールアミン混合物の VMAT 特異的輸送に対する，MIBG 及びチラミンの K_i を表 2.6.2.3-2 に示す。チラミンの K_i は MIBG の 1/8 であり，VMAT に対する親和性は MIBG と比べチラミンで優っていた。MIBG とチラミンの uptake-1 輸送に差は認められなかったが，VMAT に対する親和性に差が観察された。したがって，VMAT を介する輸送の差が MIBG とチラミンの間に陽性変時作用の差を生じさせている可能性を示した。

表 2.6.2.3-2 ウシクロム親和性顆粒を用いて測定したカテコールアミンの VMAT 特異的輸送に対する阻害作用

評価薬剤	K_i の平均値 (μmol/L)	K_i の 95%信頼区間 (μmol/L)
MIBG (n = 19)	20	17～23
チラミン	2.5	1.8～3.6

VMAT を介したカテコールアミンの輸送に対する K_i を示す。また，値は平均値を示す。チラミンの K_i は過去に行った検討結果より計算した [3]。【添付資料 4.2.1.2.1 の Inhibition of Vesicular Uptake 参照】

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」 (薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22 年 6 月 4 日) より，安全性薬理については「一般毒性試験における詳細な症状観察で十分と考えられる」と記載されている。これより，一般毒性試験において観察された中枢神経系に対する作用と考えられる所見を要約し，本剤のヒトにおける中枢神経系への影響を評価した。

2.6.2.4.1.1 マウスの一般状態及び行動に及ぼす影響

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，マウスに硫酸 MIBG を単回静脈内投与した時の毒性プロファイルから中枢神経系への影響を評価した。

硫酸 MIBG (0，25，27，30，33，36 及び 40 mg/kg) をマウス (ICR) に静脈内投与した単回投与毒性試験において，強直性及び間代性けいれんが≥ 27 mg/kg の用量で観察された。また，生存例では立毛及び腹臥が見られたが，これらの症状は投与翌日以降に回復した【2.6.6.2.1 参照】。中枢神経系の症状が見られた最小用量である 27 mg/kg をアロメトリック補正 [4] に基づいてヒト等価用量に変換すると 1.9 mg/kg[a]と計算され，この値は本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg[b]) の 16 倍に相当する。

2.6.2.4.1.2 ラットの一般状態及び行動に及ぼす影響

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，ラットに硫酸 MIBG を単回静脈内投与した時の毒性プロファイルから中枢神経系への影響を評価した。

硫酸 MIBG (0，16，19，23，28，33 及び 40 mg/kg) をラット (Wistar) に静脈内投与した単回投与毒性試験において，けいれんが≥ 23 mg/kg の用量で，脱力が 40 mg/kg の用量で観察された。また，≥ 23 mg/kg の用量における生存例で腹臥が見られたが，これらの症状は投与後 2 日目以降に回復した【2.6.6.2.4 参照】。中枢神経系の症状が見られた最小用量であ

[a] マウス用量 27 mg/kg (硫酸 MIBG として) にヒト等価用量変換係数 (0.081) を乗じた後，MIBG 量変換係数 (275.09÷324.13) を乗じることで計算した。275.09 は MIBG 分子量，324.13 は硫酸 MIBG 分子量を示す。

[b] 本剤の有効期間 (検定日時から 30 時間) における比放射能 (最小値) は 1050 MBq/mg であり，臨床用量 7400 MBq における MIBG 量 (最大値) は 7.0 mg と計算される。この値をヒト体重 (60 kg) で除することで計算した。

る 23 mg/kg をアロメトリック補正 [4]に基づいてヒト等価用量に変換すると 3.2 mg/kg[c]と計算され，この値は本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg[b]) の 27 倍に相当する。

2.6.2.4.1.3 イヌの一般状態及び行動に及ぼす影響

(添付資料 4.2.3.1.2 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，イヌに硫酸 MIBG を単回静脈内投与した時の毒性プロファイルから中枢神経系への影響を評価した。

硫酸 MIBG (雄性 ：23.0，28.8 及び 36.0 mg/kg，雌性 ：15.4，19.2 及び 24.0 mg/kg) をイヌ (ビーグル) に静脈内投与した単回投与毒性試験において，投与直後に中枢神経系の症状 (脱力，昏睡，起立不能，四肢の間代性けいれん) などが見られた。これらの状態は投与後約 2, 3 分から軽減し，投与後約 5 分にはほぼ回復したが，投与後 15 分から嘔吐が発現し，その後，中枢神経系の症状 (横臥沈静，流涎，強直性又は間代性けいれん，体温低下) と共に心血管系及び呼吸系の症状を呈し死に至った。生存例では，投与直後には死亡例とほぼ同様な状態の変化が見られたが，再び発現する状態の変化が比較的軽度であり，速やかに回復した【2.6.6.2.7 参照】。中枢神経系の症状が見られた最小用量である 15.4 mg/kg をアロメトリック補正 [4]に基づいてヒト等価用量に変換すると 7.1 mg/kg[d]と計算され，この値は本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg[b]) の 60 倍に相当する。

2.6.2.4.2 心血管系に対する作用

2.6.2.4.2.1 イヌの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響 (テレメトリー試験)

(添付資料 4.2.1.3.1 参照)

Barrett JA らは，イヌを用いたテレメトリー試験で MIBG が心電図に影響を与えないこと，用量依存的に血圧上昇及び心拍数低下を示すことを明らかにしている。本剤をヒトに投与した時の心血管系に対する影響はこれらのデータで説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

血圧，心拍数及び心電図測定用のテレメトリー送信機を外科的に埋め込んだイヌ (ビーグル，雌雄各 4 匹) を用いて，テレメトリー試験を実施した。用量漸増法で MIBG (0 (生理食塩液) ，30，300，1000 及び 3000 μg/kg) を静脈内に投与し，血圧，心拍数，心電図及び一般状態等を継続的に観察した。

3000 μg/kg 用量まで死亡例はなく，一般状態，投与時及び飼育時の観察，体重，体重変化，体温及び QT 間隔に異常は認められなかった。また，心電図も正常の範囲内であった。一方，血圧は MIBG 用量依存的に上昇し，反射性徐脈が MIBG 投与個体で観察された (図 2.6.2.4-1) 。反射性徐脈は 1000 μg/kg 用量群で最大効果に達し，3000 μg/kg 用量群では 20 分以上効果が持続した。

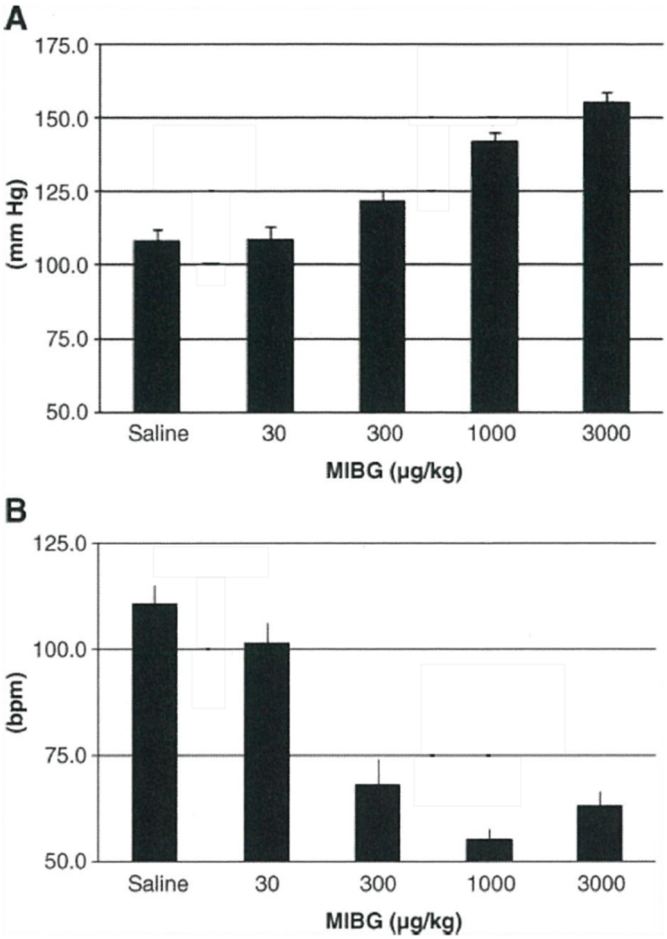
---

[c] ラット用量 23 mg/kg (硫酸 MIBG として) にヒト等価用量変換係数 (0.162) を乗じた後，MIBG 量変換係数 (275.09÷324.13) を乗じることで計算した。275.09 は MIBG 分子量，324.13 は硫酸 MIBG 分子量を示す。

[d] イヌ用量 15.4 mg/kg (硫酸 MIBG として) にヒト等価用量変換係数 (0.541) を乗じた後，MIBG 量変換係数 (275.09÷324.13) を乗じることで計算した。275.09 は MIBG 分子量，324.13 は硫酸 MIBG 分子量を示す。

血圧上昇が観察された最小用量である 300 µg/kg 及び本試験で用いた最大用量である 3000 µg/kg をアロメトリック補正[4]に基づいてヒト等価用量に変換すると，それぞれ 0.162 及び 1.62 mg/kg[e]と計算され，この値は本剤の最大臨床用量（MIBG として 0.12 mg/kg[b]）の 1.4 及び 14 倍に相当する。

図 2.6.2.4-1 血圧及び心拍数に対する MIBG の影響



テレメトリー送信機を外科的に埋め込んだイヌに，MIBG を静脈内投与した時の血圧（A）及び心拍数（B）を示す。値は平均値 ± 標準誤差（n = 8）を示す。【添付資料 4.2.1.3.1 の FIG. 6 より抜粋，改変】

2.6.2.4.2.2 hERG 電流に及ぼす影響（hERG 試験）

(添付資料 4.2.1.3.2 参照)

[redacted]試験報告書に基づき，MIBG の I_{Kr} への影響を評価した。

I_{Kr} に対する MIBG の影響を確認するため，hERG-1 cDNA を導入したヒト胎児腎臓由来

[e] イヌ用量 300 及び 3000 µg/kg (MIBG として) に，ヒト等価用量変換係数（0.541）を乗じることで計算した。

細胞株 (HEK293) を用いたパッチクランプ法 (hERG 試験) を実施した。MIBG は I_{Kr} に影響を及ぼし，その時の IC_{50} は 93.6 µmol/L を示した。

得られた IC_{50} は，最大臨床用量の本剤を投与した時の最高血漿中濃度 (MIBG として 8.5 µmol/L[f]) と比べて，11 倍に相当する。

2.6.2.4.3 呼吸系に対する作用

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」 (薬食審査発 0604 第 1 号，平成 22 年 6 月 4 日) より，安全性薬理については「一般毒性試験における詳細な症状観察で十分と考えられる」と記載されている。これより，一般毒性試験において観察される呼吸系に対する作用を要約し，本剤のヒトにおける呼吸系への影響を評価した。

2.6.2.4.3.1 イヌの呼吸機能に及ぼす影響

(添付資料 4.2.3.1.2 及び 4.2.3.2.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，イヌに硫酸 MIBG を単回静脈内投与した時の毒性プロファイルから呼吸系への影響を評価した。

硫酸 MIBG (雄性 ：23.0，28.8 及び 36.0 mg/kg，雌性 ：15.4，19.2 及び 24.0 mg/kg) をイヌ (ビーグル) に静脈内投与した単回投与毒性試験において，最小用量である 15.4 mg/kg においても投与直後に呼吸系の症状 (呼吸抑制) などが見られた。これらの状態は投与後約 2，3 分から軽減し，投与後約 5 分にはほぼ回復したが，投与後 15 分から嘔吐が発現し，その後，呼吸系の症状 (呼吸不整) と共に中枢神経系の症状及び心血管系の症状を呈し死に至った。生存例では，投与直後に死亡例とほぼ同様の変化が見られたが，再発症状が比較的軽度であり，速やかに回復した。死亡例剖検において，全例に肺の縮小が見られ，病理組織学的検査において肺に軽度うっ血像が認められる例も存在し，死亡時に観察された呼吸不整の出現と考え合わせ，死因との関連性が疑われた【2.6.6.2.7 参照】。本試験における呼吸系の症状が見られた最小用量である 15.4 mg/kg をアロメトリック補正[4)] に基づいてヒト等価用量に変換すると 7.1 mg/kg[d)]と計算され，この値は本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg[b]) の 60 倍に相当する。

[redacted]試験報告書に基づき，イヌに MIBG を 4 週間反復静脈内投与した時の毒性プロファイルから呼吸系への影響を評価した。

陰性対照，溶媒 (0 mg/kg/日) 及び MIBG (0.22，0.66 及び 1.085 mg/kg/日) をイヌ (ビーグル) に静脈内投与した反復投与毒性試験 (4 週間) において，全ての MIBG 投与群で，投与中，一過性の呼吸不整が見られたものの，おおむね投与時にのみ発現する一過性の所見であることから，有害ではないと判断された【2.6.6.3.1 参照】。これ以外に，MIBG に起因する所見は見られていないことから，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断された。この用量をアロメトリック補正[4)]に基づいてヒト等価用量に変換すると，0.6 mg/kg[g]と

[f] 本剤の有効期間 (検定日時から 30 時間) における比放射能 (最小値) は 1050 MBq/mg であり，臨床用量 7400 MBq における MIBG 量 (最大値) は 7.0 mg (26 µmol) となる。ヒト血漿量を 3 L と仮定すると，最高血漿中濃度は，MIBG として 8.5 µmol/L と計算される。MIBG 分子量 ：275.09。

[g] イヌ用量 1.085 mg/kg (MIBG として) に，ヒト等価用量変換係数 (0.541) を乗じることで計算した。

計算され, この値は本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg[b]) の 5.0 倍に相当する。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.6.1.1 集積機序

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

褐色細胞腫患者より摘出した癌細胞に対し，$^{125/131}$I-MIBG は温度依存的に取り込まれた。$^{125/131}$I-MIBG は飽和性を示す Na 依存的な機序と非飽和性の Na 非依存的な機序で褐色細胞腫由来細胞に取り込まれており，Na 依存的な機序は Na^+/K^+-ATPase 阻害であるウアバイン及び uptake-1 阻害剤であるデシプラミンで阻害されることから uptake-1 と推察された。一方，Na 非依存的な機序は受動的拡散であると推察された。

飽和機序に対する取り込み速度パラメータ (K_m 及び V_{max}) は $^{125/131}$I-MIBG と ^{3}H-NE で同等であり，また褐色細胞腫由来細胞に対する $^{125/131}$I-MIBG の取り込み速度と ^{3}H-NE の取り込み速度の間には正の相関がみられることから，放射性ヨウ素標識 MIBG は NE と同一の機序で褐色細胞腫由来細胞に取り込まれることが示唆された。実際に，褐色細胞腫由来細胞に対する ^{131}I-MIBG の取り込みは NE で阻害され, Eadie-Hofstee プロット解析で NE は競合阻害剤として作用することが確認された。本剤の有効成分である ^{131}I-MIBG は NE と共通の取り込み機序を利用して細胞に取り込まれることを特徴とする薬剤であり，神経堤由来腫瘍である褐色細胞腫等への高い集積が期待される。

$^{125/131}$I-MIBG の腫瘍集積機序は薬剤濃度に依存しており, 低濃度領域では Na 依存的な飽和機序 (uptake-1) が, 高濃度領域では Na 非依存的な非飽和機序 (受動的拡散) が主要な集積機序として作用する。最大臨床用量の本剤を投与した時の最高血漿中濃度は 8.5 μmol/L (MIBG として)[f] と予想され，$^{125/131}$I-MIBG の K_m (0.59～1.65 μmol/L) と比べ高値を示すが，本剤は約 1 時間かけて持続静注されるため実際の最高血漿中濃度は更に低くなること，また ^{131}I-MIBG を治療量投与した場合の血漿中濃度は 0.1 μmol/L 未満となることが報告されていること[5)] を考慮すると，本剤の用法及び用量の範囲における ^{131}I-MIBG の主要な集積機序は飽和機序 (uptake-1) と推察された。

2.6.2.6.1.2 抗腫瘍効果

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

ラット褐色細胞腫由来細胞株である PC12 を皮下移植したマウスを用いたイメージングの検討において，^{131}I-MIBG (5 MBq) の静脈内投与は PC12 腫瘍を明瞭に描出し，*in vivo* で ^{131}I-MIBG が褐色細胞腫に高集積することを示した。腫瘍を標的とする核医学治療において, 放射性物質の腫瘍集積量は抗腫瘍効果を予測する重要なパラメータである。^{131}I-MIBG は優れた腫瘍集積性能を発揮しており，核医学治療に適した特徴を有していると考えられる。実際に PC12 皮下移植マウスを用いた治療実験において，^{131}I-MIBG の静脈内投与 (11，24 及び 57 MBq) は用量依存的に腫瘍増殖を抑制した。未治療群と比べて腫瘍増殖抑制効果を

発揮した 11 MBq をアロメトリック補正[4)]に基づいてヒト等価用量に変換すると，2.7 GBq[h]となる。この用量は本剤の臨床用量（7.4 GBq）の 0.36 倍に相当し，^{131}I-MIBG の褐色細胞腫に対する高い治療効果が期待される。

また，PC12 を静脈内投与した転移モデルマウスを用いた治療検討において，^{131}I-MIBG（25.5 及び 59.1 MBq）の静脈内投与は，未治療群と比べ生存期間を有意に延長した。剖検より PC12 の主要転移部位は肺であり，それ以外にも腸間膜リンパ節，子宮，腎臓，副腎，脾臓及び肝臓への転移を確認しており，本検討結果は ^{131}I-MIBG が転移癌に対しても有効な治療法であることを示唆する。

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

2.6.2.6.2　副次的薬理試験

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

ウサギ摘出灌流心に対して MIBG は心拍数を増加させた。また，灌流液中の NE 及び DA 濃度を上昇させた。これらの作用は uptake-1 阻害剤であるデシプラミンで阻害されることから，チラミンと同様に交感神経細胞の神経終末からカテコールアミンの遊離を促進することで生じる間接的な作用と推察された。作用持続時間は MAO による代謝反応性を反映し，チラミンと比べて MIBG で延長する傾向がみられた。しかしながら，MIBG の心拍数増加作用及び NE，DA 遊離促進作用はチラミンと比較して弱かった。Uptake-1 に対する速度論パラメータ（K_m 及び V_{max}）に差は観察されなかったが，VMAT に対する K_i はチラミンと比べ MIBG で高値を示したことから，VMAT に対する親和性の差が MIBG の心拍数増加作用を減弱させた原因と考えられた。本検討より，カテコールアミンの遊離を介して交感神経作動作用を引き起こす MIBG の特徴が明らかとなり，本剤の有効成分である ^{131}I-MIBG においても同様の特徴を有することが示唆された。

2.6.2.6.3　安全性薬理試験

本剤の中枢神経系への影響は，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書の一般毒性試験の結果に基づいて考察した。

マウス，ラット及びイヌを用いた単回静脈内投与毒性試験において，硫酸 MIBG はけいれん等の中枢神経系の症状を引き起こした。しかしながら，これらの症状は本剤の最大臨床用量の 16 倍以上の用量で観察されていること，また，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当までの MIBG を投与したイヌの反復静脈内投与毒性試験（4 週間）において，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断されたこと【2.6.6.3.1 参照】を考慮すると，本剤の臨床使用に際して中枢神経系の症状が問題となる可能性は低いと考えられた。

本剤の心血管系への影響は，Barrett JA らの学術論文報告（テレメトリー試験）及び[redacted]試験報告書の hERG 試験の結果に基づいて考察した。

hERG 導入 HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験において，MIBG は I_{Kr} に影響を及ぼしたものの，IC_{50} は本剤の臨床使用時に推察される最高血漿中濃度と比べて 11 倍高値を示した。

---

[h] マウス用量 11 MBq（^{131}I-MIBG 放射能として）をマウス体重（0.02 kg）で除した後，ヒト等価用量変換係数（0.081）とヒト体重（60 kg）を乗じることで計算した。

また，イヌを用いたテレメトリー試験において，本剤の最大臨床用量の 14 倍相当の用量まで MIBG は QT 間隔に影響を与えなかった。*In vitro* 及び *in vivo* の検討結果から，本剤の用法及び用量の範囲において，MIBG が QT 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。一方で，イヌを用いたテレメトリー試験において，MIBG は心血管系に対して，本剤の最大臨床用量の 1.4 倍相当以上で血圧上昇等の作用を引き起こした。しかしながら，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当までの MIBG を投与したイヌ反復投与毒性試験 (4 週間) において，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断されたこと【2.6.6.3.1 参照】を考慮すると，本剤の臨床使用に際して心血管系の症状が問題となる可能性は低いと考えられた。

本剤の呼吸系への影響は，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書及び [redacted] 試験報告書の一般毒性試験の結果に基づいて考察した。

イヌを用いた単回静脈内投与毒性試験において，硫酸 MIBG は呼吸抑制及び呼吸不整の呼吸系の症状を引き起こした。しかしながら，これらの症状は本剤の最大臨床用量の 60 倍以上の用量で観察されていること，また，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍相当までの MIBG を投与したイヌの反復静脈内投与毒性試験 (4 週間) において，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断されたこと【2.6.6.3.1 参照】を考慮すると，本剤の用法及び用量の範囲において，これらの呼吸系の症状が問題となる可能性は低いと推察された。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に示した。

2.6.2.8 参考文献

1) 絹谷 清剛，吉永 恵一郎，樋口 徹也，神宮司 メグミ，河本 博，栗原 宏明．神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 -2014 年改訂-．日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 ^{131}I-MIBG 内照射療法検討委員会．

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

3) Fischer P, Burger A, Graefe KH, Trendelenburg U. The effect of (±)-dobutamine on adrenergic nerve endings. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1989;339:79-84.

4) Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2005.

5) Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. Eur J Nucl Med. 1994;21:545-59.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験 ： 一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

[redacted]

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験 : 一覧表

被験物質 : ^{131}I-MIBG, ^{125}I-MIBG, MIBG 及び硫酸 MIBG

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
効力を裏付ける試験					
集積機序	ヒト褐色細胞腫由来細胞	*In vitro*	The University of Michigan Medical Center, USA [a]	－	4.2.1.1.1
抗腫瘍効果	ラット褐色細胞腫由来細胞株 (PC12) BALB/c *nu/nu* マウス	静脈内	The Netherlands Cancer Institute, The Netherlands 及び Academic Medical Centre, The Netherlands [a]	－	4.2.1.1.2
副次的薬理試験					
交感神経作動作用 Uptake-1 及び VMAT による MIBG 輸送	ウサギ摘出灌流心 ヒト神経芽腫由来細胞株 (SK-N-SH) ウシ副腎髄質 : クロム親和性顆粒の膜小胞	*In vitro*	University of Würzburg, Germany, University of Essen, Germany 及び University of Bonn, Germany [a]	－	4.2.1.2.1

2.6.3.1 薬理試験 : 一覧表の続き

被験物質 : ^{131}I-MIBG, ^{125}I-MIBG, MIBG 及び硫酸 MIBG

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
安全性薬理試験					
中枢神経系に対する作用					
マウスの一般状態及び行動に及ぼす影響	ICR マウス [b]	静脈内 (単回)	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
ラットの一般状態及び行動に及ぼす影響	Wistar ラット [b]	静脈内 (単回)	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
イヌの一般状態及び行動に及ぼす影響	ビーグル犬 [b]	静脈内 (単回)	[redacted]	12-01[redacted]	4.2.3.1.2
心血管系に対する作用					
イヌの血圧, 心拍数及び心電図に及ぼす影響	ビーグル犬	静脈内 (用量漸増法)	Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc., USA 及び University of Glasgow, UK [a]	―	4.2.1.3.1
hERG 電流に及ぼす影響	HEK293 細胞 (hERG 発現) [b]	*In vitro*	[redacted] [c]	[redacted]	4.2.1.3.2
呼吸系に対する作用					
イヌの呼吸機能に及ぼす影響	ビーグル犬 [b] ビーグル犬 [b]	静脈内 (単回) 静脈内 (反復, 4 週間)	[redacted] [c]	12-01[redacted] [redacted]	4.2.3.1.2 4.2.3.2.1
薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし。				

― : 資料に記載なし。[a]: 論文著者の所属を示す。[b]: Good Laboratory Practice (GLP) 適合試験。[c]: 試験主導企業を示す。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

薬理試験の概要文中 (2.6.2.2 参照) に図表を含めた。

2.6.3.3 副次的薬理試験

薬理試験の概要文中 (2.6.2.3 参照) に図表を含めた。

[redacted]

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質 : MIBG 及び硫酸 MIBG

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量 [a]	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	記載個所
中枢神経系	ICR マウス	静脈内 (単回)	0，25，27，30，33，36，40 mg/kg	10M 10F	≥ 25 : 生存例については投与後 6 時間まで立毛，腹臥が見られたが，投与後翌日以降で異常は見られなかった。 ≥ 27 : 強直性又は間代性けいれんが投与後数分以内に見られた。 ≥ 36 : 投与直後から強直性けいれんが見られた。	適	4.2.3.1.1
	Wistar ラット	静脈内 (単回)	0，16，19，23，28，33，40 mg/kg	10M 10F	≥ 23 : 腹臥，けいれんが見られた。生存例は投与翌日まで腹臥が見られたが，その後回復した。 33 : 投与後 30 秒で腹臥，けいれんが見られた。 40 : 投与直後から脱力，及び間代性けいれんが見られた。	適	4.2.3.1.1
	ビーグル犬	静脈内 (単回)	雄 : 23.0，28.8，36.0 mg/kg 雌 : 15.4，19.2，24.0 mg/kg	2M 2F	中枢神経系の症状として，死亡例では，投与直後から，脱力，昏睡，起立不能，四肢の間代性けいれんなどが見られた。これらの状態は一旦回復したが，投与後 15 分から嘔吐が発現し，その後，横臥沈静，流涎，強直性又は間代性けいれん，体温低下などの状態を呈し死に至った。生存例では，投与直後には死亡例とほぼ同様な状態の変化が見られたが，再発する状態変化が比較的軽度であり，速やかに回復した。	適	4.2.3.1.2
心血管系	ビーグル犬	静脈内	0，30，300，1000，3000 μg/kg	4M 4F	心電図，QT 間隔に異常は観察されなかった。MIBG は用量依存的に血圧を上昇させるとともに，反射性徐脈が全個体で観察された (テレメトリー試験) 。	―	4.2.1.3.1
	HEK293 細胞 (hERG 発現)	*In vitro*	ND	ND	MIBG は I_{Kr} を阻害した。IC_{50} は 93.6 μmol/L を示した (hERG 試験) 。	適	4.2.1.3.2

1/2

[redacted]

2.6.3.4 安全性薬理試験の続き

被験物質 ：MIBG 及び硫酸 MIBG

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	記載個所
呼吸系	ビーグル犬	静脈内(単回)	雄：23.0，28.8，36.0 mg/kg 雌：15.4，19.2，24.0 mg/kg	2M 2F	死亡例は，投与直後から，呼吸抑制や中枢神経系の症状などが見られた。これらの状態は一旦回復したが，投与後 15 分から嘔吐が発現し，その後，呼吸不整や中枢神経系の症状などを呈し死に至った。 生存例では，投与直後には死亡例とほぼ同様な状態の変化が見られたが，再発する状態変化が比較的軽度であり，速やかに回復した。	適	4.2.3.1.2
	ビーグル犬	静脈内(反復，4週間)	0，0.22，0.66，1.085 mg/kg/日	主試験群 7M 7F 回復性試験群 3M 3F	≥ 0.22：一過性の不規則な呼吸が見られた。	適	4.2.3.2.1

－ ：資料に記載なし。ND：データなし。[a]：イヌの 4 週間反復静脈内投与試験，テレメトリー試験及び hERG 試験については被験物質に MIBG を用いた。それ以外の試験は被験物質に硫酸 MIBG を用いた。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.1.1 吸収 3
2.6.4.1.2 分布 4
2.6.4.1.3 代謝 4
2.6.4.1.4 排泄 4
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.2.1 被験物質 5
2.6.4.2.2 放射能測定法 6
2.6.4.2.3 高速液体クロマトグラフィー及び固相抽出 7
2.6.4.2.4 薄層クロマトグラフィー 7
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 薬物動態パラメータ 7
2.6.4.3.2 バイオアベイラビリティ 10
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.4.1 組織分布試験 10
2.6.4.4.2 たん白結合及び血球中への移行 14
2.6.4.4.3 胎盤通過試験 15
2.6.4.5 代謝 15
2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の化学構造及び含有量 15
2.6.4.5.1.1 尿中放射性代謝物 15
2.6.4.5.1.2 臓器内放射性代謝物 17
2.6.4.5.2 推定代謝経路 18
2.6.4.5.3 初回通過代謝 18
2.6.4.5.4 *In Vitro* 代謝試験 19
2.6.4.5.5 酵素誘導及び阻害 19
2.6.4.6 排泄 19
2.6.4.6.1 排泄の経路及び程度 19
2.6.4.6.1.1 尿及び糞中排泄 19
2.6.4.6.2 乳汁排泄 19
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 20
2.6.4.7.1 CYP に及ぼす影響 20
2.6.4.7.1.1 ヒト肝 CYP に対する阻害作用 20
2.6.4.7.1.2 ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導 20
2.6.4.7.2 MAO に対する阻害作用 21
2.6.4.7.3 P-糖たん白質による輸送 22
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 23
2.6.4.9 考察及び結論 23
2.6.4.9.1 吸収 23

2.6.4.9.2 分布 24
2.6.4.9.3 代謝 25
2.6.4.9.4 排泄 26
2.6.4.9.5 薬物動態学的薬物相互作用 26
2.6.4.10 図表 27
2.6.4.11 参考文献 28

表

表 2.6.4.2-1 試験に用いられた被験物質 6
表 2.6.4.3-1 投与条件 9
表 2.6.4.3-2 雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の薬物動態パラメータ (血液) 9
表 2.6.4.3-3 雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能濃度-時間曲線下面積 10
表 2.6.4.4-1 雌性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能分布率 (%ID) 11
表 2.6.4.4-2 雄性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能分布率 (%ID) 12
表 2.6.4.4-3 雌性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能濃度 (%ID/g) 13
表 2.6.4.4-4 雄性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能濃度 (%ID/g) 14
表 2.6.4.4-5 ^{123}I-MIBG をヒト及びマウス血漿に添加した時のたん白結合 15
表 2.6.4.4-6 ^{123}I-MIBG を褐色細胞腫患者に投与した時の血球移行性 15
表 2.6.4.5-1 肝臓及び腎臓の全放射能に対する放射性代謝物の割合 18
表 2.6.4.7-1 ヒト肝ミクロソームにおける MIBG の CYP 阻害作用 20
表 2.6.4.7-2 ヒト肝細胞における MIBG の CYP 酵素誘導 21
表 2.6.4.7-3 MAO によるチラミン酸化反応に対する MIBG の阻害作用 21

図

図 2.6.4.2-1 MIBG の化学構造式 6
図 2.6.4.3-1 雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移 9
図 2.6.4.5-1 マウス及びヒトの尿中放射性代謝物 16
図 2.6.4.5-2 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) の構造式 17
図 2.6.4.5-3 ^{123}I-MIBG 投与後 30 分における放射性物質及び放射性代謝物の分布 17
図 2.6.4.5-4 ^{131}I-MIBG の推定代謝経路 18
図 2.6.4.7-1 腎細胞を用いた MIBG の経細胞輸送能 22
図 2.6.4.7-2 腎細胞を用いたダウノマイシンの経細胞輸送能 23

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

F-1614 (以下，本剤) は，2012 年 12 月に開催された「第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において，「医療上の必要性が高い」と評価された。20[redacted] 年 [redacted] 月に開発の意思を表明し，約 [redacted] 年かけて新たな製造設備の導入並びに製剤及び製法の開発を行い，2017 年 [redacted] 月に治験を開始するに至っている。この間の 2016 年 2 月には，金沢大学附属病院が主体となり，医療上の必要性の高い抗がん剤を用いた先進医療 B により，本剤と同等品質の製剤である National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM 社製を使用した治療が開始された。本剤の非臨床試験 (薬物動態試験) については，他社製造製剤ではあるものの，同等品質製剤での先進医療 B による臨床研究や海外の臨床試験成績にて本剤の有効性，安全性が示唆されていたこと，3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (^{131}I-MIBG) による核医学治療は，既に国内外の診療ガイドライン[1,2]で示唆されていたこと，海外では既承認の ^{131}I-MIBG 製剤が褐色細胞腫の治療に用いられていたこと，及び国内でも個人輸入によって褐色細胞腫の治療に用いられていたことを踏まえ，臨床試験開始を優先させ，新たな非臨床試験は実施しなかった。

以上より，本承認申請では，本剤と同じ ^{131}I-MIBG を有効成分とする診断用途の放射性医薬品であるフェオ MIBG-I131 注射液 (富士フイルム RI ファーマ株式会社 / 現 富士フイルム富山化学株式会社 / 2016 年承認整理) の承認申請で利用した試験報告書を用いて，薬物動態試験 (分布及び排泄) を論述した。また，[redacted]

[redacted]試験報告書を用いて Cytochrome P450 (CYP) に及ぼす影響について論述した。それ以外の薬物動態試験については学術論文の結果を示して考察した。

なお，被験物質には ^{131}I-MIBG のほか，放射性ヨウ素同位体の異なる 3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I) (^{123}I-MIBG) 及び 3-ヨードベンジルグアニジン (^{125}I) (^{125}I-MIBG) 並びに非放射性ヨウ素を用いた 3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) が用いられているが，いずれも ^{131}I-MIBG と同一の化学構造を有する化合物であることから，これらの検討結果より ^{131}I-MIBG の薬物動態を推測し，本剤の薬物動態を考察した。

2.6.4.1.1 吸収

Barrett JA らは，ラットを用いた検討で ^{131}I-MIBG の血液中放射能濃度推移を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.1.3.1 参照)。

SD 系雌雄ラットの静脈内に ^{131}I-MIBG を単回投与し，投与後 0.25～72 時間における血液及び臓器中の放射能濃度を測定した。検討は投与条件 1 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg, MIBG として $< 6.9 \times 10^{-6}$ mg/kg) , 投与条件 2 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg, MIBG として 1×10^{-2} mg/kg) ，投与条件 3 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg，MIBG として 1.9 mg/kg) 及び投与条件 4 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg，MIBG として 3.7 mg/kg) の 4 条件で行った。投与条件 1～4 の血液中放射能濃度推移は類似しており，いずれの投与条件においても，血液中放射能濃度は投与後速やかに減少した。摘出した多くの臓器で投与条件による放射能濃度への影響は観察されなかったが，交感神経が多く分布する心臓において，MIBG 投与量の増加に伴い無限大時間までの放射能濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) が減少した。一方，骨髄では MIBG 投与量の増加に伴い $AUC_{0-\infty}$が増加する傾向を示した。

2.6.4.1.2　分布

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，^{131}I-MIBG の体内分布を評価した (添付資料 4.2.2.3.1 参照)。

Wistar 系雌雄ラットに，^{131}I-MIBG を単回静脈内投与後 (投与量 ： ^{131}I-MIBG 放射能として 0.37 MBq，MIBG として 2.0～3.3 μg)，放射性物質は各臓器に分布し，その後経時的に減少する体内動態を示した。摘出した臓器の放射能濃度は，消化器である胃，小腸及び大腸並びに遊離ヨウ素 131 が集積したと思われる甲状腺を除き，肺，心臓，脾臓及び副腎において比較的高値を示した。特にクロム親和性細胞を含む副腎では，投与後 72 時間において最も高濃度の放射能を検出した。

Zhang H らは，^{123}I-MIBG をヒト及びマウス血漿に添加した時のたん白結合を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.3.2 参照)。

最大 3.7 kBq (10 μL) の ^{123}I-MIBG (比放射能 ： 最大 0.31 GBq/μmol) をヒト及びマウス血漿 (190 μL) に添加し (MIBG として 0.060 μmol/L), 37℃で 0.5 時間インキュベートした後，限外ろ過することでたん白非結合率を測定した。結果はそれぞれ 12.4 ± 0.5，29.2 ± 2.0%を示した。

Shulkin BL らは，^{123}I-MIBG を褐色細胞腫患者に単回静脈内投与した時の血球移行性を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.3.3 参照)。

0.19～0.20 GBq (5.1～5.5 mCi) の ^{123}I-MIBG (422～488 MBq/mg，11.4～13.2 mCi/mg) を褐色細胞腫患者に単回静脈内投与し，血球移行性を測定した。血液中に存在する放射性物質の内，血球成分に分布する割合は経時的に上昇する傾向が観察された。

2.6.4.1.3　代謝

Rutgers M らは，マウスを用いた検討で ^{131}I-MIBG の尿中放射性代謝物を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.1.1 参照)。

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

Pissarek M らは，ラットに ^{123}I-MIBG を静脈内投与後，各臓器の放射性代謝物を分析した検討で，肝臓と腎臓で放射性代謝物が検出されることを明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.1.2 参照)。

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

2.6.4.1.4　排泄

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，^{131}I-MIBG の体内分布を評価した (添付資料 4.2.2.3.1 参照)。

Wistar 系雌雄ラットに，^{131}I-MIBG を単回静脈内投与 (投与量 ： ^{131}I-MIBG 放射能として 0.37 MBq，MIBG として 2.0～3.3 μg) した時の主要排泄経路は尿中であり，投与後 24 時間

までに投与した放射能の 73～84%が尿中に排泄された。一方，投与後 24 時間までに糞中に排泄された放射性物質は，投与放射能の 3～6%であった。

Wilkinson LE らは，褐色細胞腫が疑われる患者に ^{131}I-MIBG を投与した時の乳汁排泄を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.5.2 参照)。

褐色細胞腫が疑われる患者 (帝王切開による出産後 5 日) に ^{131}I-MIBG を 9.8 MBq 投与したところ，126 時間までに投与した放射性物質のおよそ 0.03%が乳汁中に排泄された。

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

[redacted]試験報告書に基づき, MIBG の CYP に対する阻害作用を評価した (添付資料 4.2.2.6.3 参照)。

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害実験 (CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4) において，MIBG は CYP2D6 のみを阻害し，その時の 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 3.57 µmol/L を示した。また，いずれの CYP 分子種においても，MIBG による時間依存的阻害作用は観察されなかった。

[redacted]試験報告書に基づき, MIBG の CYP に対する誘導作用を評価した (添付資料 4.2.2.6.4 参照)。

ヒト肝細胞を用いた CYP 酵素誘導実験 (CYP1A，2B6，2C9，2C19 及び 3A) において，MIBG は明らかな誘導作用を示さなかった。

Burba JV らは，*in vitro* 検討で MIBG のモノアミン酸化酵素 (MAO) に対する阻害作用を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.6.1 参照)。

MAO によるチラミン酸化反応を, MIBG は濃度依存的に阻害し, その時の IC_{50} は 8 µmol/L を示した。

Kiyono Y らは，*in vitro* 検討で P-糖たん白質による ^{125}I-MIBG の輸送を明らかにし，報告している (添付資料 4.2.2.6.2 参照)。

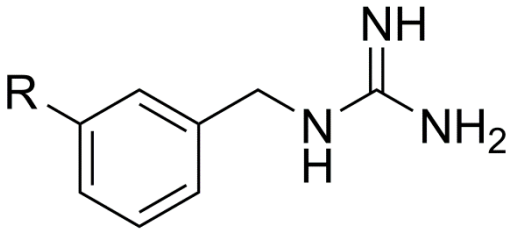
ヒト P-糖たん白質を発現させた細胞株を用いた輸送実験において，^{125}I-MIBG の輸送は P-糖たん白質基質であるダウノマイシンと比べて大きく異なっており，ダウノマイシンで観察される P-糖たん白質特異的な基底膜側から頂端膜側への輸送が MIBG では観察されなかった。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質

被験物質として用いられた MIBG の化学構造式を図 2.6.4.2-1 に示す。被験物質には ^{131}I-MIBG のほか，放射性ヨウ素同位体の異なる ^{123}I-MIBG 及び ^{125}I-MIBG 並びに非放射性ヨウ素同位体を用いた MIBG が利用されている。各試験に用いられた被験物質を表 2.6.4.2-1 に示す。

図 2.6.4.2-1 MIBG の化学構造式



R: ^{131}I, ^{123}I, ^{125}I, or ^{127}I

表 2.6.4.2-1 試験に用いられた被験物質

試験の種類		被験物質	放射化学的純度	比放射能	比放射能 (単位を変換)
吸収	薬物動態パラメータ	^{131}I-MIBG	> 99.0%	> 1600 mCi/μmol [a] 1 mCi/μmol [a] 46.5 mg/mCi [a] 93 mg/mCi [a]	> 59200 MBq/μmol [a] 37 MBq/μmol [a] 0.219 MBq/μmol [a] 0.11 MBq/μmol [a]
分布	組織分布試験	^{131}I-MIBG	ND	20 MBq (放射能) 0.108～0.180 mg (MIBG)	31～51 MBq/μmol
代謝	尿中放射性代謝物	^{131}I-MIBG	ND [b]	137～185 MBq/mg	37.7～50.9 MBq/μmol
	臓器内放射性代謝物	^{123}I-MIBG	ND	≥ 80 GBq/μmol	≥ 80000 MBq/μmol
薬物動態学的薬物相互作用	ヒト肝 CYP に対する阻害作用	MIBG	NA	NA	NA
	ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導	MIBG	NA	NA	NA
	MAO に対する阻害作用	MIBG	NA	NA	NA
	P-糖たん白質による輸送	^{125}I-MIBG	ND	1.80 TBq/mmol	1800 MBq/μmol

ND : データなし。[a] : 異なる 4 種類の比放射能の ^{131}I-MIBG を用いて試験を実施した。 [b] :遊離ヨウ素 131 は 6.3%以下。NA : 該当なし。

2.6.4.2.2 放射能測定法

試料の放射能は，ヨウ素 131 及びヨウ素 123 に関してはガンマカウンターを用い，ヨウ素 125，炭素 14 及び水素 3 に関しては，液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

2.6.4.2.3 高速液体クロマトグラフィー及び固相抽出

(添付資料 4.2.2.1.1 参照)

Rutgers M らは，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と固相抽出を組み合わせて，尿中放射性代謝物を分析している。その分析法の要約を以下に示す。

尿試料とメタノールを等量混合後，遠心処理にて回収した上清を下記に示す条件で HPLC 分析した[3]。得られた 2 本の主要放射能ピークのうち，溶媒先端に溶出した放射能ピークを回収し，Sep-Pak C18 カラムを用いた固相抽出にて遊離ヨウ素 131 と代謝物 A を分離した。メタノール及び 0.1 mmol/L NaOH で活性化した Sep-Pak C18 カラムに，回収した放射能ピークを加えて代謝物 A を保持させると共に，0.1 mmol/L NaOH で遊離ヨウ素 131 を溶出させた。水でカラムを洗浄後，代謝物 A は 2vol%アンモニア入りメタノールで抽出した。

検出器 :	放射能測定器及び紫外吸光光度計 (測定波長 : 254 nm)
カラム :	プレカラム (Chrompack) を接続した Alltech solvent miser C18 カラム (2.1 × 150 mm)
前処理 :	溶媒 A でカラムを飽和させる。
カラム温度 :	40℃付近の一定温度
移動相 :	溶媒 A / 溶媒 B 混液 (75 : 25)
溶媒 A :	0.1 mmol/L ヨウ化カリウムと 8 mmol/L ヘプタンスルホン酸を含む 0.16 mol/L 酢酸アンモニウム/硫酸緩衝液 (pH 2.5)
溶媒 B :	0.1 mmol/L ヨウ化カリウムと 8 mmol/L ヘプタンスルホン酸を含むアセトニトリル
流量 :	毎分 0.45 mL

2.6.4.2.4 薄層クロマトグラフィー

(添付資料 4.2.2.1.2 参照)

Pissarek M らは，薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて，組織内放射性代謝物を分析している。その分析法の要約を以下に示す。

組織を液体窒素で凍結後, 冷却した 3 倍量の 0.5 mol/L 過塩素酸を加えてホモジネートし，遠心処理した (12000 × g，10 分，0℃)。上清を 5 mol/L 炭酸カリウムで中和後，再度遠心処理にて過塩素酸カリウムを除去し, 薄層板 (TLC シリカゲル 60 RP-18 F_{254}s) に塗布した。アセトニトリル / 0.01 mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液混液 (4 : 96) を展開溶媒として展開した後，オートラジオイメージングシステム (InstantImager) にて薄層板上の放射能を検出した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 薬物動態パラメータ

(添付資料 4.2.1.3.1 参照)

Barrett JA らは，ラットを用いた検討で ^{131}I-MIBG を静脈内投与後，放射性物質は血液中

から速やかに減少すること，そしてその時の薬物動態パラメータ (C_{max}，クリアランス，V_{ss}，MRT 及び $AUC_{0-\infty}$) を明らかにしている。本剤の血液中放射能濃度推移はこれらのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

SD 系ラット (各時点雄性 2 匹及び雌性 2 匹) の静脈内に ^{131}I-MIBG を単回投与し，投与後 0.25，1，6，24，48 及び 72 時間に採取した血液及び臓器の質量 (容量) 及び放射能を測定した。試験は MIBG 投与量の異なる 4 条件で行い，投与条件 1 は無担体，投与条件 2 は診断目的の一般的な臨床用量 (MIBG として)，投与条件 3 及び 4 は治療目的の一般的な臨床用量 (MIBG として) に相当する。投与条件 3 及び 4 で用いた被験物質は，投与条件 1 で用いた被験物質に MIBG を添加することで調製した (表 2.6.4.3-1)。

血液中放射能濃度推移を図 2.6.4.3-1, 薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 及び表 2.6.4.3-3 に示した。投与条件 1～4 の血液中放射能濃度推移は類似しており，いずれの投与条件においても血液中放射能濃度は投与後速やかに減少した。投与条件 1 及び 2 のクリアランスはともに 0.10 L/hr/kg を示し，定常状態における分布容積 (V_{ss}) は 2.4 L/kg 以上を示した。ラットにおいて，放射性物質の体内からの消失は比較的緩やかであると共に，放射性物質は組織深部まで分布することを示唆した。

摘出臓器の放射能濃度について，多くの臓器で投与条件による明らかな差は観察されなかったものの，交感神経が多く分布する心臓において，MIBG 投与量の増加は放射能濃度を減少させた。投与条件 3 及び 4 における心臓 $AUC_{0-\infty}$は，投与条件 1 と比べて減少する傾向が観察された。また，その機序は明確となっていないが，MIBG 投与量増加に伴い骨髄 $AUC_{0-\infty}$が増加する傾向も観察された。

本試験の投与条件 3 をアロメトリック補正[4] に基づいてヒト等価用量に変換すると MIBG として 0.30 mg/kg[a]となり, これは本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg[b]) と比較して 2.6 倍に相当する。

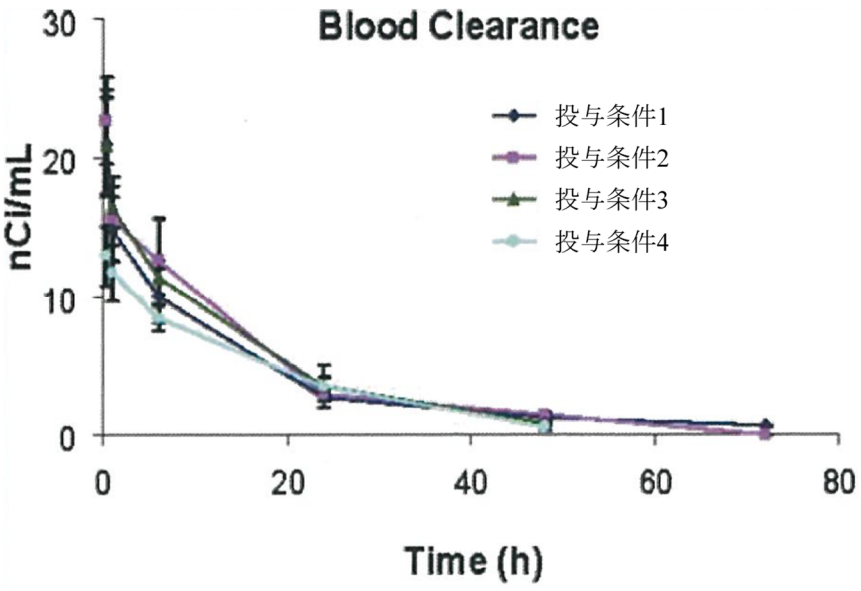
[a] ラット投与量 1.9 mg/kg (MIBG として) にヒト等価用量変換係数 (0.162) を乗じることで計算した。
[b] 本剤の有効期間 (検定日時から 30 時間) における比放射能 (最小値) は 1050 MBq/mg であり，臨床用量 7.4 GBq における MIBG 量 (最大値) は 7.0 mg となる。この値をヒト体重 (60 kg) で除することで計算した。

表 2.6.4.3-1 投与条件

条件	投与量		比放射能
	^{131}I-MIBG 放射能として	MIBG として	
投与条件 1	40 μCi/kg (1.5 MBq/kg)	< 6.9×10^{-6} mg/kg	> 1600 mCi/μmol (> 215.2 MBq/μg)
投与条件 2	40 μCi/kg (1.5 MBq/kg)	1×10^{-2} mg/kg	1 mCi/μmol (0.1 MBq/μg)
投与条件 3	40 μCi/kg (1.5 MBq/kg)	1.9 mg/kg	46.5 mg/mCi (7.96×10^{-4} MBq/μg)
投与条件 4	40 μCi/kg (1.5 MBq/kg)	3.7 mg/kg	93 mg/mCi (4.0×10^{-4} MBq/μg)

投与条件 1 は無担体，投与条件 2 は診断目的の一般的な臨床用量 (MIBG として)，投与条件 3 及び 4 は治療目的の一般的な臨床用量 (MIBG として) に相当する。投与条件 3 及び 4 で用いた被験物質は，投与条件 1 で用いた被験物質に MIBG を添加することで調製した。MIBG 分子量 : 275.09。 (添付資料 4.2.1.3.1 の TABLE 3 及び FIG. 4 の説明文参照)

図 2.6.4.3-1 雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移



雌雄ラットの静脈内に ^{131}I-MIBG を単回投与した時の血液中放射能濃度推移を示す。投与条件 1～4 の詳細は表 2.6.4.3-1 に示す。縦軸の血液中放射能濃度は，投与日時に減衰補正した。値は平均値 ± 標準偏差を示す (各時点 n = 4 : 雄性 2 匹，雌性 2 匹) 。 【添付資料 4.2.1.3.1 の FIG. 4 より抜粋，改変】

表 2.6.4.3-2 雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の薬物動態パラメータ (血液)

パラメータ	投与条件 1	投与条件 2
C_{max} (nCi/g)	21	23
クリアランス (L/hr/kg)	0.10	0.10
V_{ss} (L/kg)	3.1	2.4
MRT (hr)	22.2	19.3

測定した血液中放射能濃度をすべて投与日時に減衰補正した後，WinNonlin4.1 (モデル非依存的解析) で薬物動態パラメータを算出した。C_{max} : 最高濃度。V_{ss} : 定常状態における分布容積。MRT : 平均滞留時間。【添付資料 4.2.1.3.1 の TABLE 3 より抜粋，改変】

表 2.6.4.3-3 雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能濃度-時間曲線下面積

$AUC_{0-\infty}$ (hr·nCi/mL)	投与条件 1	投与条件 2	投与条件 3	投与条件 4
血液	286	323	287 [a]	221 [a]
心臓	2794	2460	1119 [a]	864 [a]
骨髄	202	332	391 [a]	320 [a]
腎臓	758	702	ND	ND
肝臓	368	428	ND	ND

測定した放射能濃度をすべて投与日時に減衰補正した後，WinNonlin4.1 (モデル非依存的解析) で $AUC_{0-\infty}$を算出した。$AUC_{0-\infty}$：無限大時間までの放射能濃度-時間曲線下面積。[a]：添付資料 4.2.1.3.1 の FIG. 4.より読み取った概算値。ND：データなし。 【添付資料 4.2.1.3.1 の TABLE 3 より抜粋，改変】

2.6.4.3.2 バイオアベイラビリティ

本剤は静注製剤であり，バイオアベイラビリティは 100%となるため，本項目に該当する試験は実施しなかった。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

(添付資料 4.2.2.3.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，ラットに ^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した時の各臓器への体内分布を評価した。

Wistar 系，6 週齢の雌雄ラット (各時点 5 匹) を用いて，^{131}I-MIBG (1.0 mL 中 ^{131}I-MIBG 放射能として 20 MBq，MIBG として 0.108～0.180 mg 含有) を単回静脈内投与した時の体内分布を評価した。ヨウ化カリウムを 3 日間続けて経口投与 (5 mg/day/匹) することで甲状腺ブロックを行った後，^{131}I-MIBG を静脈内に投与 (^{131}I-MIBG 放射能として 0.37 MBq，MIBG として 2.0～3.3 μg) した。投与後 0.5，1.5，4，8，24，48 及び 72 時間に臓器を摘出し，測定した質量及び放射能より各臓器の放射能分布率 (%ID) 及び放射能濃度 (%ID/g) を計算した。

結果を表 2.6.4.4-1，表 2.6.4.4-2，表 2.6.4.4-3 及び表 2.6.4.4-4 に示した。^{131}I-MIBG を静脈内投与後，放射性物質は各臓器へ分布した。胃 (雄性のみ) 及び大腸は投与後 8 時間，その他の臓器は投与後 0.5～4 時間で放射能分布率が最大値に達し，その後経時的に減少する体内動態を示した。放射能濃度は，消化器である胃，小腸及び大腸並びに甲状腺を除き，肺，心臓，脾臓及び副腎で比較的高値を示した。特にクロム親和性細胞を含む副腎では，投与後 72 時間において 2.7%ID/g (雌性) 及び 2.0%ID/g (雄性) を示し，甲状腺を除くその他の臓器と比べて高濃度の放射能を検出した。甲状腺で観察された高濃度の放射能 (32～159%ID/g) は遊離ヨウ素 131 の影響が示唆され，甲状腺ブロックが不十分であった可能性が考えられた。

本試験の投与条件をアロメトリック補正 [4)] に基づいてヒト等価用量に変換すると，

^{131}I-MIBG 放射能として 0.40 MBq/kg[c]，MIBG として 0.0022～0.0036 mg/kg[d]となり，これは本剤の最大臨床用量 (^{131}I-MIBG 放射能として 0.12 GBq/kg[e]，MIBG として 0.12 mg/kg[b]) と比較して，^{131}I-MIBG 放射能として 0.0032 倍，MIBG として 0.018～0.030 倍に相当する。

表 2.6.4.4-1 雌性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能分布率 (%ID)

臓器	放射能分布率 (%ID)						
	投与後 0.5 時間	投与後 1.5 時間	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間	投与後 72 時間
肺	3.127 ± 0.166	2.202 ± 0.310	1.005 ± 0.132	0.566 ± 0.043	0.207 ± 0.013	0.083 ± 0.023	0.040 ± 0.010
心臓	2.181 ± 0.068	1.700 ± 0.203	0.871 ± 0.114	0.609 ± 0.036	0.225 ± 0.014	0.088 ± 0.011	0.069 ± 0.009
肝臓	5.535 ± 0.372	3.399 ± 0.371	2.179 ± 0.317	1.607 ± 0.061	0.554 ± 0.025	0.243 ± 0.042	0.181 ± 0.032
胃	1.697 ± 0.239	1.557 ± 0.264	1.201 ± 0.191	1.316 ± 0.114	1.061 ± 0.191	0.271 ± 0.044	0.224 ± 0.011
脾臓	0.667 ± 0.030	0.587 ± 0.092	0.416 ± 0.056	0.299 ± 0.014	0.138 ± 0.013	0.037 ± 0.012	0.034 ± 0.005
腎臓	1.261 ± 0.087	1.041 ± 0.194	0.646 ± 0.093	0.761 ± 0.023	0.247 ± 0.018	0.131 ± 0.019	0.112 ± 0.010
卵巣	0.112 ± 0.019	0.110 ± 0.019	0.089 ± 0.016	0.069 ± 0.004	0.028 ± 0.009	0.017 ± 0.007	0.025 ± 0.007
脳	0.071 ± 0.007	0.074 ± 0.016	0.049 ± 0.007	0.031 ± 0.006	0.044 ± 0.016	0.011 ± 0.006	0.041 ± 0.005
小腸	13.474 ± 0.820	17.449 ± 2.332	14.938 ± 2.457	7.010 ± 0.491	2.329 ± 0.307	0.551 ± 0.089	0.386 ± 0.077
大腸	2.956 ± 0.275	3.139 ± 0.599	3.980 ± 1.106	8.834 ± 0.227	6.009 ± 0.406	1.168 ± 0.270	0.905 ± 0.074
副腎	0.257 ± 0.022	0.204 ± 0.044	0.119 ± 0.024	0.102 ± 0.007	0.106 ± 0.014	0.075 ± 0.004	0.076 ± 0.009
甲状腺	0.157 ± 0.022	0.160 ± 0.019	0.122 ± 0.022	0.077 ± 0.007	0.058 ± 0.014	0.038 ± 0.011	0.047 ± 0.007
尿	14.227 ± 0.624	26.956 ± 4.711	42.523 ± 7.245	36.044 ± 3.419	84.036 ± 2.842	111.950 ± 12.966	125.373 ± 17.852
糞	0.005 ± 0.003	0.006 ± 0.003	0.078 ± 0.043	0.030 ± 0.027	2.669 ± 0.840	6.534 ± 2.207	10.768 ± 2.671
屠体	39.164 ± 1.048	45.450 ± 6.298	36.110 ± 5.147	26.157 ± 0.917	10.225 ± 0.416	4.375 ± 0.568	3.160 ± 0.306

平均値 ± 標準誤差を示す (n = 5) 。尿及び糞は，投与時点からの放射能累積排泄率を示す。 (添付資料 4.2.2.3.1 の表 1- (1) ， 表 1- (2) 及び表 1- (3) より抜粋，改変)

[c] ラット投与量 0.37 MBq (^{131}I-MIBG 放射能として) をラット体重 (0.150 kg) で除した後，ヒト等価用量変換係数 (0.162) を乗じることで計算した。
[d] ラット投与量 2.0～3.3 μg (MIBG として) をラット体重 (0.150 kg) で除した後，ヒト等価用量変換係数 (0.162) を乗じることで計算した。
[e] 臨床用量 7.4 GBq をヒト体重 (60 kg) で除することで計算した。

表 2.6.4.4-2 雄性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能分布率 (%ID)

臓器	放射能分布率 (%ID)						
	投与後 0.5 時間	投与後 1.5 時間	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間	投与後 72 時間
肺	2.775 ± 0.117	1.872 ± 0.127	1.263 ± 0.101	0.480 ± 0.048	0.300 ± 0.062	0.093 ± 0.005	0.051 ± 0.015
心臓	2.373 ± 0.097	1.300 ± 0.022	0.992 ± 0.060	0.646 ± 0.009	0.248 ± 0.047	0.096 ± 0.017	0.058 ± 0.015
肝臓	4.955 ± 0.166	2.662 ± 0.119	2.338 ± 0.136	1.157 ± 0.045	0.687 ± 0.097	0.275 ± 0.027	0.174 ± 0.047
胃	1.167 ± 0.106	1.158 ± 0.102	1.184 ± 0.087	1.787 ± 0.203	1.436 ± 0.240	0.679 ± 0.144	0.333 ± 0.106
脾臓	0.525 ± 0.035	0.539 ± 0.047	0.403 ± 0.036	0.295 ± 0.024	0.119 ± 0.029	0.066 ± 0.007	0.027 ± 0.008
腎臓	1.608 ± 0.394	0.949 ± 0.116	1.118 ± 0.229	0.511 ± 0.031	0.268 ± 0.041	0.130 ± 0.025	0.083 ± 0.015
精巣	0.257 ± 0.026	0.249 ± 0.015	0.298 ± 0.027	0.272 ± 0.018	0.241 ± 0.020	0.087 ± 0.013	0.061 ± 0.019
脳	0.074 ± 0.003	0.057 ± 0.010	0.060 ± 0.006	0.039 ± 0.010	0.028 ± 0.010	0.018 ± 0.005	0.019 ± 0.006
小腸	8.984 ± 0.378	10.332 ± 0.374	12.031 ± 0.605	4.908 ± 0.151	1.653 ± 0.189	0.707 ± 0.074	0.296 ± 0.060
大腸	2.627 ± 0.126	2.220 ± 0.124	2.885 ± 0.451	6.421 ± 0.398	3.997 ± 0.415	2.619 ± 0.648	1.008 ± 0.222
副腎	0.228 ± 0.014	0.190 ± 0.012	0.084 ± 0.007	0.088 ± 0.009	0.086 ± 0.012	0.079 ± 0.011	0.076 ± 0.009
甲状腺	0.188 ± 0.011	0.139 ± 0.007	0.151 ± 0.016	0.074 ± 0.007	0.057 ± 0.014	0.057 ± 0.008	0.042 ± 0.008
尿	10.982 ± 1.671	16.858 ± 2.727	8.273 ± 1.931	36.318 ± 3.051	72.802 ± 9.797	98.036 ± 20.365	85.130 ± 14.765
糞	0.005 ± 0.003	0.004 ± 0.002	0.015 ± 0.008	0.094 ± 0.083	6.287 ± 0.639	9.147 ± 1.214	12.452 ± 1.878
屠体	39.534 ± 1.892	37.171 ± 2.360	42.346 ± 2.481	21.175 ± 1.008	13.654 ± 1.423	4.870 ± 0.526	3.515 ± 0.707

平均値 ± 標準誤差を示す (n = 5) 。尿及び糞は，投与時点からの放射能累積排泄率を示す。 (添付資料 4.2.2.3.1 の表 3- (1) ， 表 3- (2) 及び表 3- (3) より抜粋，改変)

表 2.6.4.4-3 雌性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能濃度 (%ID/g)

臓器	放射能濃度 (%ID/g)						
	投与後 0.5 時間	投与後 1.5 時間	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間	投与後 72 時間
血液	0.509 ± 0.019	0.540 ± 0.093	0.419 ± 0.055	0.386 ± 0.031	0.157 ± 0.008	0.054 ± 0.009	0.064 ± 0.011
肺	5.253 ± 0.257	3.791 ± 0.641	1.701 ± 0.239	0.840 ± 0.036	0.323 ± 0.026	0.114 ± 0.024	0.068 ± 0.018
心臓	4.282 ± 0.236	3.646 ± 0.524	1.788 ± 0.259	1.251 ± 0.035	0.499 ± 0.040	0.189 ± 0.028	0.171 ± 0.022
肝臓	1.495 ± 0.101	0.969 ± 0.112	0.590 ± 0.099	0.430 ± 0.014	0.156 ± 0.006	0.065 ± 0.012	0.062 ± 0.012
胃	1.518 ± 0.107	1.772 ± 0.281	1.434 ± 0.180	1.618 ± 0.130	1.223 ± 0.157	0.341 ± 0.061	0.290 ± 0.023
脾臓	2.470 ± 0.157	2.636 ± 0.507	1.791 ± 0.257	1.259 ± 0.053	0.639 ± 0.061	0.161 ± 0.060	0.163 ± 0.028
腎臓	1.293 ± 0.063	1.091 ± 0.200	0.625 ± 0.094	0.794 ± 0.044	0.285 ± 0.026	0.146 ± 0.021	0.137 ± 0.014
卵巣	1.518 ± 0.157	1.295 ± 0.192	0.897 ± 0.159	0.654 ± 0.038	0.314 ± 0.092	0.213 ± 0.071	0.240 ± 0.061
脳	0.052 ± 0.007	0.054 ± 0.012	0.038 ± 0.004	0.023 ± 0.003	0.029 ± 0.010	0.007 ± 0.004	0.029 ± 0.005
小腸	4.042 ± 0.345	5.215 ± 0.720	4.403 ± 0.700	2.094 ± 0.160	0.758 ± 0.069	0.181 ± 0.032	0.134 ± 0.021
大腸	0.970 ± 0.050	1.185 ± 0.207	1.252 ± 0.235	2.925 ± 0.183	2.542 ± 0.155	0.435 ± 0.132	0.443 ± 0.037
副腎	5.687 ± 0.322	4.619 ± 1.231	2.651 ± 0.449	2.219 ± 0.149	2.526 ± 0.431	1.939 ± 0.114	2.667 ± 0.865
甲状腺	159.074 ± 20.272	157.504 ± 14.328	117.639 ± 20.358	77.857 ± 7.802	58.549 ± 13.987	38.361 ± 11.107	46.453 ± 7.150

平均値 ± 標準誤差を示す (n = 5) 。 (添付資料 4.2.2.3.1 の表 2- (1) ， 表 2- (2) 及び表 2- (3) より抜粋，改変)

表 2.6.4.4-4 雄性ラットに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時の放射能濃度 (%ID/g)

臓器	放射能濃度 (%ID/g)						
	投与後 0.5 時間	投与後 1.5 時間	投与後 4 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間	投与後 72 時間
血液	0.290 ± 0.017	0.323 ± 0.017	0.469 ± 0.015	0.236 ± 0.016	0.211 ± 0.025	0.065 ± 0.007	0.045 ± 0.017
肺	3.375 ± 0.317	2.157 ± 0.103	1.905 ± 0.152	0.639 ± 0.051	0.366 ± 0.082	0.116 ± 0.012	0.063 ± 0.017
心臓	3.884 ± 0.171	2.328 ± 0.090	1.811 ± 0.197	1.110 ± 0.069	0.473 ± 0.094	0.180 ± 0.042	0.098 ± 0.022
肝臓	1.010 ± 0.032	0.528 ± 0.041	0.538 ± 0.054	0.254 ± 0.013	0.144 ± 0.018	0.072 ± 0.009	0.046 ± 0.011
胃	0.990 ± 0.053	1.080 ± 0.081	1.193 ± 0.147	1.481 ± 0.234	1.491 ± 0.204	0.633 ± 0.089	0.346 ± 0.114
脾臓	1.729 ± 0.409	1.529 ± 0.136	1.637 ± 0.189	0.901 ± 0.089	0.397 ± 0.089	0.256 ± 0.034	0.112 ± 0.032
腎臓	1.298 ± 0.307	0.788 ± 0.097	1.031 ± 0.208	0.469 ± 0.031	0.231 ± 0.042	0.130 ± 0.028	0.079 ± 0.014
精巣	0.161 ± 0.019	0.158 ± 0.010	0.201 ± 0.015	0.163 ± 0.006	0.140 ± 0.014	0.050 ± 0.007	0.034 ± 0.010
脳	0.045 ± 0.003	0.034 ± 0.006	0.040 ± 0.006	0.024 ± 0.006	0.025 ± 0.011	0.011 ± 0.003	0.013 ± 0.004
小腸	2.162 ± 0.096	2.579 ± 0.127	3.432 ± 0.150	1.372 ± 0.057	0.499 ± 0.051	0.225 ± 0.022	0.106 ± 0.023
大腸	0.705 ± 0.025	0.718 ± 0.047	1.089 ± 0.207	1.752 ± 0.140	1.332 ± 0.154	0.927 ± 0.198	0.385 ± 0.088
副腎	5.078 ± 0.873	3.697 ± 0.597	2.344 ± 0.241	2.107 ± 0.300	2.736 ± 0.692	2.260 ± 0.440	1.998 ± 0.237
甲状腺	136.909 ± 8.819	100.842 ± 5.398	124.052 ± 19.216	58.194 ± 6.712	40.699 ± 9.923	44.646 ± 7.760	32.010 ± 6.285

平均値 ± 標準誤差を示す (n = 5) 。 (添付資料 4.2.2.3.1 の表 4- (1) ， 表 4- (2) 及び表 4- (3) より抜粋，改変)

2.6.4.4.2 たん白結合及び血球中への移行

(添付資料 4.2.2.3.2 参照) (添付資料 4.2.2.3.3 参照)

Zhang H らは，^{123}I-MIBG をヒト及びマウス血漿に添加した時のたん白結合を明らかにしている。また，Shulkin BL らは，^{123}I-MIBG を褐色細胞腫患者に単回静脈内投与した時の血球移行性を明らかにしている。本剤のたん白結合及び血球中への移行はこれらのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

最大 3.7 kBq (10 µL) の ^{123}I-MIBG (比放射能 ： 最大 0.31 GBq/µmol) をヒト及びマウス血漿 (190 µL) に添加し (MIBG として 0.060 µmol/L[f]) ， 37℃で 0.5 時間インキュベートした後，限外ろ過することでたん白非結合率を測定した。結果を表 2.6.4.4-5 示した

[f] 最大3.7 kBq ÷ 最大0.31 GBq/µmol ÷ (10 µL + 190 µL) = 0.060 µmol/L

表 2.6.4.4-5 ^{123}I-MIBG をヒト及びマウス血漿に添加した時のたん白結合

種	たん白非結合率
ヒト	12.4 ± 0.5%
マウス	29.2 ± 2.0%

値は，平均値 ± 標準偏差 (Triplicate で実施した独立した試験 2 回分の結果) を示す。【添付資料 4.2.2.3.2 の Table 2 より抜粋，改変】

0.19～0.20 GBq (5.1～5.5 mCi) の ^{123}I-MIBG (422～488 MBq/mg，11.4～13.2 mCi/mg) を褐色細胞腫患者に単回静脈内投与し，血球移行性を測定した。結果を表 2.6.4.4-6 に示した。血液中に存在する放射性物質の内，血球成分に分布する割合は経時的に上昇する傾向が観察された。

表 2.6.4.4-6 ^{123}I-MIBG を褐色細胞腫患者に投与した時の血球移行性

項目	投与後 2 分 (n = 2)	投与後 2 時間 (n = 3)	投与後 24 時間 (n = 1)
血液中放射能濃度			
(nCi/mL)	282.2 ± 240.6	14.5 ± 1.2	6.1
(kBq/mL)	10.44 ± 8.902	0.537 ± 0.044	0.23
血液中の放射能分布			
血漿画分 (%)	46.6 ± 25.7	28.0 ± 2.8	20.5
細胞画分 (%)	53.4 ± 25.7	72.0 ± 2.8	79.5

投与後 2 分及び 2 時間の値は，平均値 ± 標準誤差を示す。n：患者数。【添付資料 4.2.2.3.3 の TABLE 1B より抜粋，改変】

2.6.4.4.3 胎盤通過試験

本剤の胎盤通過試験は実施しておらず，また ^{131}I-MIBG の胎盤通過性に関する臨床試験成績及び公表論文等の報告も見当たらないことから，本剤の胎盤通過性は明らかではない。しかしながら，Evans BK らは妊娠前及び妊娠中の雌性ラットにグアネチジン (10 又は 25 mg/kg/day) を 2 週間投与した場合，催奇形性 (但し，10 週齢までに催奇形性の影響はほとんど消失した) が観察されることを報告している[5]。高用量のグアネチジンを反復投与した時の結果ではあるが，^{131}I-MIBG はグアネチジン類似の放射性ヨウ素標識化合物として見出されていることから[6]，本剤もグアネチジンと同様に胎盤を通過する可能性は否定できない。なお，^{131}I-MIBG の主要放射性代謝物の一つである遊離ヨウ素 131 については，容易に胎盤を通過することが既に知られている[7]。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 生体試料中の代謝物の化学構造及び含有量

2.6.4.5.1.1 尿中放射性代謝物

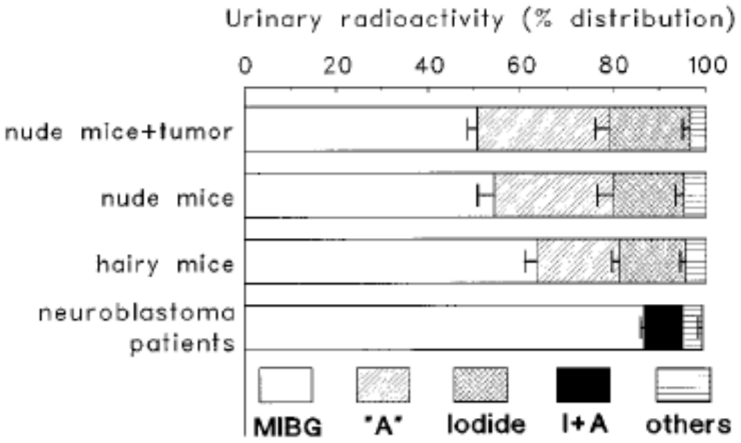
(添付資料 4.2.2.1.1 参照)

Rutgers M らは，マウスに ^{131}I-MIBG を静脈内投与した時，尿中放射性代謝物として 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) と遊離ヨウ素 131 が検出されることを明らかにしている。本剤の尿中放射性代謝物はこのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した正常マウス (C3H)，免疫不全マウス (C3H *nu/nu*) 及び腫瘍 (Uptake-1 による取り込み機序を有するヒト神経芽腫由来細胞株 : SK-N-SH を利用した) を移植した免疫不全マウス (C3H *nu/nu*) より尿を回収し，尿中放射性代謝物を分析した。分析は，HPLC と固相抽出の組み合わせで行った。

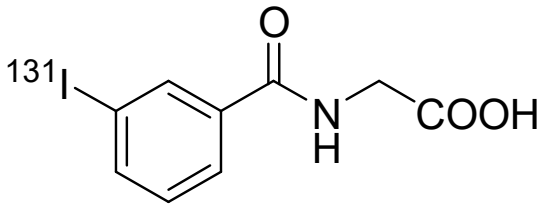
尿中で検出された未変化体及び放射性代謝物の存在比率を図 2.6.4.5-1 に示した。尿中に排泄された放射性物質の主要成分は未変化体であり，その他に放射性代謝物として遊離ヨウ素 131 と代謝物 A を検出した。過去の報告[8)]から，代謝物 A は 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) と推察された (図 2.6.4.5-2) 。正常マウス，免疫不全マウス及び腫瘍を移植した免疫不全マウスの結果は類似しており，平均で未変化体が 60%，代謝物 A が 21%，遊離ヨウ素 131 が 16%の存在比率を示した。この結果は，未変化体が 87%，代謝物 A と遊離ヨウ素 131 の合計が 10%の存在比率を示した神経芽腫患者 (神経芽腫は ^{131}I-MIBG が集積する腫瘍の 1 つとして知られている) の尿と異なっており，マウスと比べヒトにおいて ^{131}I-MIBG が代謝の影響を受けにくいことを示唆した。

図 2.6.4.5-1 マウス及びヒトの尿中放射性代謝物



^{131}I-MIBG を静脈内投与した神経芽腫患者 (neuroblastoma patients, n = 3) ，正常マウス (hairy mice, n = 5) ，免疫不全マウス (nude mice, n = 9) 及び腫瘍を移植した免疫不全マウス (nude mice + tumor, n = 6) より尿を回収し，HPLC と固相抽出の組み合わせにて尿中放射性代謝物を分析した。マウスは投与後 24 時間，神経芽腫患者は投与後 41 時間を超えた蓄尿を用いた。横軸は，全放射能に対する各成分の存在比率を示す。投与放射能に対する尿中に排泄された放射性物質の割合は，神経芽腫患者で 70.3 ± 1.5%，正常マウスで 54.4 ± 5.4%，免疫不全マウスで 57.1 ± 3.4%，腫瘍を移植した免疫不全マウスで 50.9 ± 6.8%を示した。値は平均値 ± 標準誤差を示す。MIBG : 未変化体。“A” : 代謝物 A。Iodide : 遊離ヨウ素 131。I + A : 代謝物 A と遊離ヨウ素 131 の合計。others : その他。【添付資料 4.2.2.1.1 の FIGURE 3 参照】

図 2.6.4.5-2 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) の構造式



2.6.4.5.1.2 臓器内放射性代謝物

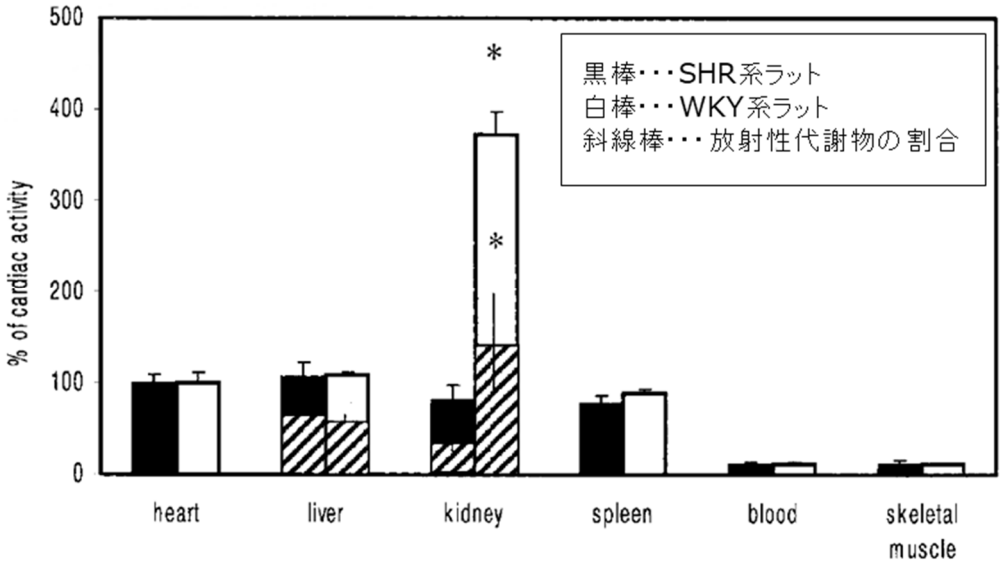
(添付資料 4.2.2.1.2 参照)

Pissarek M らは，ラットに ^{123}I-MIBG を静脈内投与した時，肝臓と腎臓で放射性代謝物が検出されることを明らかにしている。本剤の主要代謝臓器はこのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

SHR 及び WKY 系雄性ラットの静脈内に ^{123}I-MIBG (≥ 80 GBq/μmol) を 3 MBq/100 g 投与し，投与後 30 分に摘出した臓器中の放射性代謝物を TLC で分析した。

結果を図 2.6.4.5-3 に示した。放射性代謝物が検出された臓器は肝臓及び腎臓であった。摘出した腎臓の放射能で系統差が見られたが，肝臓及び腎臓の全放射能に対する放射性代謝物の割合に大きな差は観察されなかった (表 2.6.4.5-1) 。肝臓に集積した放射性物質の 58.7～64.5%，腎臓に集積した放射性物質の 29～30%は放射性代謝物であった。

図 2.6.4.5-3 ^{123}I-MIBG 投与後 30 分における放射性物質及び放射性代謝物の分布



2 系統の雄性ラットに ^{123}I-MIBG を静脈内投与し，投与後 30 分に摘出した臓器の放射能を測定した。また，各臓器に集積した放射性物質を TLC で分析し，放射性代謝物を検出した。縦軸は，心臓放射能に対する各臓器の放射能の割合を示す。黒棒は SHR 系ラット，白棒は WKY 系ラットの結果を示す。斜線棒は放射性代謝物の割合を示す。値は平均値 ± 標準誤差を示す (n = 6) 。* : $p < 0.05$ (paired t test. vs SHR 系ラット) 。
【添付資料 4.2.2.1.2 の FIGURE 3 より抜粋・改変】

表 2.6.4.5-1 肝臓及び腎臓の全放射能に対する放射性代謝物の割合

動物	肝臓及び腎臓の全放射能に対する放射性代謝物の割合	
	肝臓	腎臓
WKY 系ラット	58.7 ± 5.8%	30 ± 9.7%
SHR 系ラット	64.5 ± 6.8%	29 ± 3.6%

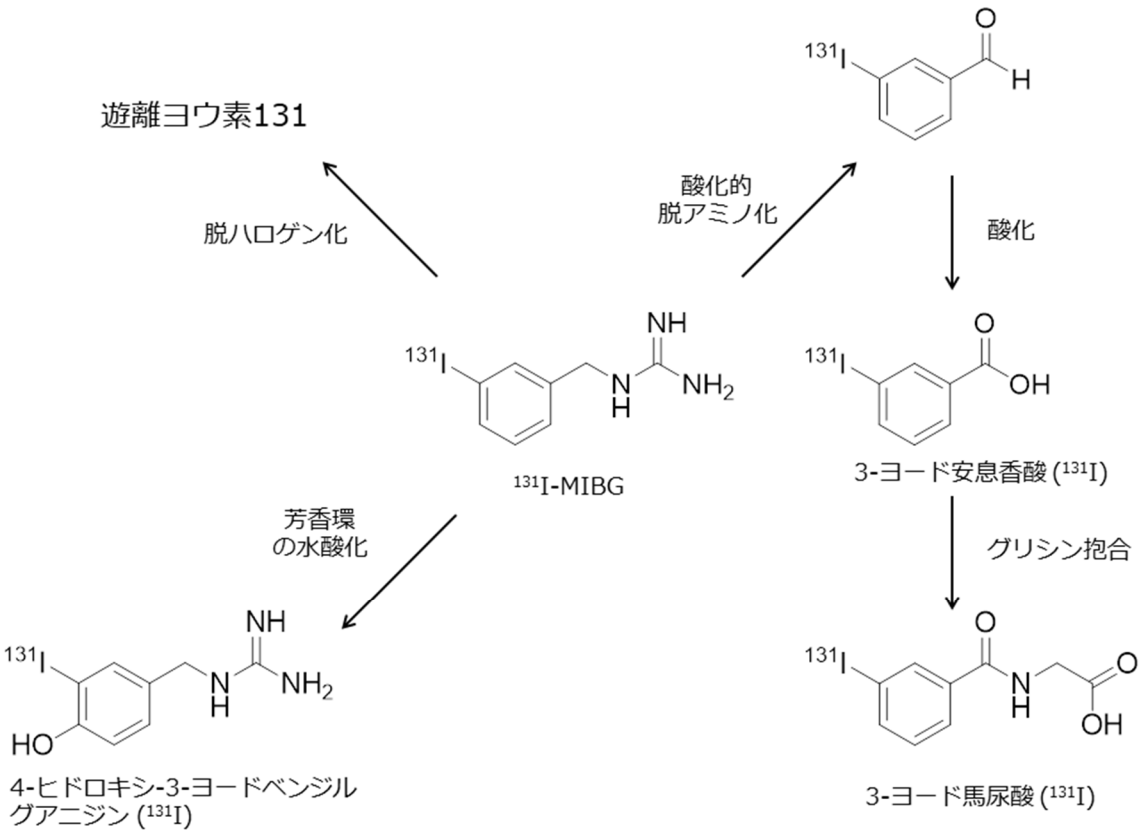
値は，平均値 ± 標準誤差を示す (n = 6) 。^{123}I-MIBG を静脈内投与後 30 分に摘出した肝臓及び腎臓の結果を示す。【添付資料 4.2.2.1.2 の Relative Uptake and Ex Vivo Metabolite Studies 参照】

2.6.4.5.2 推定代謝経路

該当資料なし。

Wafelman AR ら [8] 及び Mangner TJ ら[9] の報告に基づき推定した ^{131}I-MIBG の代謝経路を図 2.6.4.5-4 に示した。^{131}I-MIBG の主要な放射性代謝物として遊離ヨウ素 131，3-ヨード安息香酸 (^{131}I)，3-ヨード馬尿酸 (^{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) が報告されている。各代謝反応に寄与する代謝酵素は特定されていないが，酸化的又は還元的な薬物代謝反応が関与していると推察される。

図 2.6.4.5-4 ^{131}I-MIBG の推定代謝経路



2.6.4.5.3 初回通過代謝

該当資料なし。

2.6.4.5.4 *In Vitro* 代謝試験

該当資料なし。

2.6.4.5.5 酵素誘導及び阻害

2.6.4.7 参照

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 排泄の経路及び程度

2.6.4.6.1.1 尿及び糞中排泄

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき, ラットに ^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した時の排泄経路を評価した。

雌雄 5 匹の Wistar 系ラットを用いて実施した組織分布試験 (2.6.4.4.1 参照) で測定された尿中及び糞中放射能累積排泄率を，表 2.6.4.4-1 及び表 2.6.4.4-2 に示した。^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した時の 24 時間までの尿中放射能累積排泄率は 84% (雌性) 及び 73% (雄性) を示し，大部分の放射性物質が尿中に排泄された。一方，^{131}I-MIBG を静脈内投与後 24 時間までの糞中放射能累積排泄率は，3% (雌性) 及び 6% (雄性) を示した。

2.6.4.6.2 乳汁排泄

(添付資料 4.2.2.5.2 参照)

Wilkinson LE らは，褐色細胞腫が疑われる患者に ^{131}I-MIBG を投与した時の乳汁排泄を明らかにしている。本剤の乳汁排泄はこのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

褐色細胞腫が疑われる患者 (帝王切開による出産後 5 日) に ^{131}I-MIBG を 9.8 MBq 投与したところ，126 時間までに投与した放射性物質のおよそ 0.03%が乳汁中に排泄された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP に及ぼす影響

2.6.4.7.1.1 ヒト肝 CYP に対する阻害作用

(添付資料 4.2.2.6.3 参照)

[redacted]試験報告書に基づき, MIBG の CYP に対する阻害作用を評価した。

MIBG の CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 に対する阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。プールしたヒト肝ミクロソームに MIBG (0，0.01，0.03，0.1，0.3，0.5，1，3 及び 5 μmol/L) を添加し，各 CYP 分子種に対する IC_{50} を評価した。同時に，各 CYP 基質添加 30 分前よりヒト肝ミクロソームと MIBG (1，3 及び 5 μmol/L) をプレインキュベートすることで，時間依存的阻害の有無を確認した（表 2.6.4.7-1）。MIBG は CYP2D6 を阻害し，その時の IC_{50} は 3.57 μmol/L を示した。CYP2D6 以外の CYP 分子種に対して，MIBG は阻害作用を示さなかった。また，いずれの CYP 分子種においても，MIBG による時間依存的阻害作用は観察されなかった。

表 2.6.4.7-1 ヒト肝ミクロソームにおける MIBG の CYP 阻害作用

CYP 分子種	評価した酵素活性	IC_{50} (μmol/L) [a]	時間依存的阻害 [b,c] の有無
CYP1A2	Phenacetin O-deethylase	> 5	無
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	> 5	無
CYP2C8	Amodiaquine N-deethylase	> 5	無
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylase	> 5	無
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase	> 5	無
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylase	3.57	無
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylase	> 5	無
CYP3A4	Midazolam 1'-hydroxylase	> 5	無

[a] : MIBG 添加濃度を 0，0.01，0.03，0.1，0.3，0.5，1，3 及び 5 μmol/L に設定した。[b] : MIBG 添加濃度を 1，3 及び 5 μmol/L に設定した。[c] : 各 CYP 基質添加 30 分前よりヒト肝ミクロソームと MIBG をプレインキュベートした。【添付資料 4.2.2.6.3 より抜粋，改変】

2.6.4.7.1.2 ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導

(添付資料 4.2.2.6.4 参照)

[redacted]試験報告書に基づき, MIBG の CYP 酵素誘導作用を評価した。

MIBG の CYP1A，2B6，2C9，2C19 及び 3A に対する誘導能について，ヒト肝細胞を用いて検討した。MIBG (0.5，1.5 及び 5 μmol/L) をヒト肝細胞 (3 ロット) に添加した時の結果を表 2.6.4.7-2 に示した。各 CYP 分子種の誘導倍率 (溶媒対照を添加した時の CYP 酵素活性に対する MIBG を添加した時の CYP 酵素活性の倍率) に明らかな増加傾向は見られず，また陽性対照 (CYP1A : Omeprazole，CYP2B6 : Phenobarbital，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A : Rifampicin) に対する割合 (陽性対照による誘導倍率に対する MIBG による誘導倍率の割合) は 40%未満であることから，MIBG は CYP 酵素誘導作用を示さないと考えられた。

表 2.6.4.7-2 ヒト肝細胞における MIBG の CYP 酵素誘導

CYP 分子種	MIBG 濃度 (μmol/L)	誘導倍率 (倍) [a]			陽性対照に対する割合 (%) [b]		
		Donor 1	Donor 3	Donor 5	Donor 1	Donor 3	Donor 5
CYP1A	0.5	1.08	1.06	1.04	3.71	0.242	0.956
	1.5	0.948	0.979	1.24	-2.46	-0.0897	6.05
	5	0.610	0.871	1.06	-18.4	-0.557	1.56
CYP2B6	0.5	1.17	1.03	1.07	1.25	4.04	0.263
	1.5	1.06	0.820	1.15	0.440	-2.52	0.597
	5	0.523	0.465	1.06	-3.42	-7.49	0.239
CYP2C9	0.5	1.04	1.14	1.10	3.05	6.29	5.20
	1.5	1.15	0.831	1.27	11.1	-7.66	14.6
	5	1.29	0.755	1.09	20.5	-11.1	4.98
CYP2C19	0.5	1.08	0.830	1.06	13.8	-15.2	4.21
	1.5	1.17	1.07	1.07	27.0	6.68	4.72
	5	0.966	0.712	1.05	-5.57	-25.8	3.31
CYP3A	0.5	1.30	1.09	1.31	7.09	3.21	0.724
	1.5	1.18	1.01	1.22	4.32	0.393	0.517
	5	1.00	0.569	1.16	0.0561	-14.7	0.366

[a]：溶媒対照を添加した時の CYP 酵素活性に対する MIBG を添加した時の CYP 酵素活性の倍率を示す。[b]：陽性対照（CYP1A : Omeprazole，CYP2B6 : Phenobarbital，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A : Rifampicin）による誘導倍率に対する MIBG による誘導倍率の割合を示す。ヒト肝細胞 : Donor 1, 3 及び 5。【添付資料 4.2.2.6.4 より抜粋，改変】

2.6.4.7.2 MAO に対する阻害作用

(添付資料 4.2.2.6.1 参照)

Burba JV らは，MAO を用いた *in vitro* 検討で，MIBG が MAO によるチラミン酸化反応を阻害することを明らかにしている。本剤の MAO に対する作用はこれらのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

MAO はノルアドレナリン (NE) の代表的な代謝酵素である。MAO の NE 代謝に対する MIBG の影響を確認するために，MAO に対する阻害実験を実施した。13.8 U (1 U は pH 7.4, 25℃条件において，1 分間に 1.0 μmol のベンジルアミンをベンズアルデヒドに酸化する能力を示す) の MAO，0.5 μmol のチラミン (^{14}C) 及びリン酸緩衝液 (pH 7.8) を混合し，全量 3 mL とした液を 37℃で 60 分間インキュベートする酸化反応に対し，MIBG を添加した。2 mol/L クエン酸で酸化反応を停止後，チラミン酸化物を有機溶媒 (シンチレータ含有アニソール) で抽出し，放射能を測定した。結果を表 2.6.4.7-3 に示した。MIBG は濃度依存的に MAO によるチラミンの酸化反応を阻害し，IC_{50} は 8 μmol/L を示した。

表 2.6.4.7-3 MAO によるチラミン酸化反応に対する MIBG の阻害作用

MIBG 添加濃度	有機溶媒に抽出されたチラミン酸化物の放射能 (cpm)	阻害率
非添加	821 ± 11	92.9%
100 μmol/L	58 ± 11	
非添加	1326 ± 50	56.6%
10 μmol/L	576 ± 78	
非添加	1187 ± 46	11.5%
1 μmol/L	1050 ± 55	

チラミン酸化物の放射能は，平均値 ± 標準偏差を示す (n = 3)。【添付資料 4.2.2.6.1 の TABLE 1 より抜粋，改変】

2.6.4.7.3 P-糖たん白質による輸送

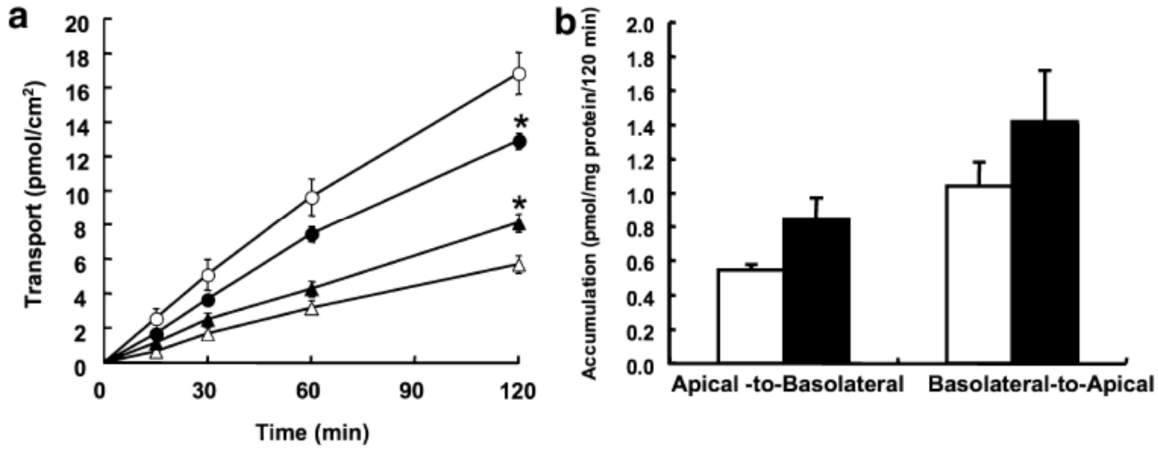
(添付資料 4.2.2.6.2 参照)

Kiyono Y らは，P-糖たん白質を発現させた細胞を用いた *in vitro* 輸送実験において，^{125}I-MIBG が P-糖たん白質の基質とならないことを明らかにしている。本剤の P-糖たん白質による輸送はこれらのデータで十分に説明可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。以下に学術論文の要約を示す。

P-糖たん白質による MIBG の輸送を評価した。評価には，ブタ腎臓由来細胞株 LLC-PK1 (P-糖たん白質非発現) と，LLC-PK1 にヒト Multiple drug resistance 1 (MDR1) cDNA を導入し，頂端膜側 (Apical) に P-糖たん白質を発現させた LLC-GA5-COL150 を用いた。各細胞単層に対する MIBG の輸送能を図 2.6.4.7-1 に示した。

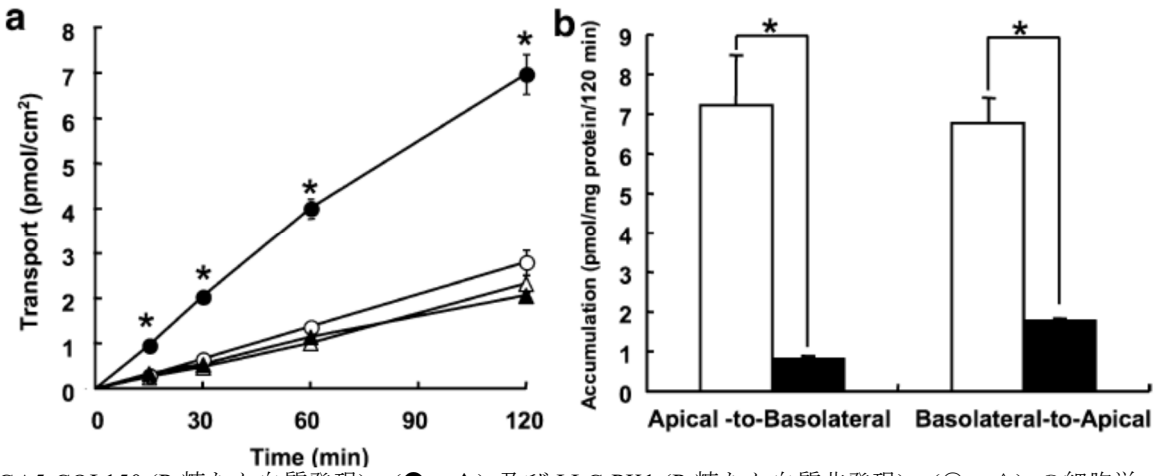
^{125}I-MIBG 添加後 60 分まで，LLC-PK1 と LLC-GA5-COL150 の間で MIBG 輸送量に有意差は観察されなかった (図 2.6.4.7-1a) 。また，細胞に取り込まれた MIBG 量に関しても，細胞間に有意差は認められなかった (図 2.6.4.7-1b) 。一方，P-糖たん白質の基質であるダウノマイシンでは，基底膜側 (Basolateral) から頂端膜側 (Apical) への輸送量が，LLC-PK1 と比べて LLC-GA5-COL150 で著しく増加しており，また，細胞内のダウノマイシン量は LLC-GA5-COL150 で著しく低かった (図 2.6.4.7-2) 。MIBG で観察された結果はダウノマイシンと傾向が大きく異なっており，MIBG は P-糖たん白質で輸送されないことが示唆された。また MIBG の輸送は，頂端膜側 (Apical) から基底膜側 (Basolateral) への輸送と比べ，基底膜側 (Basolateral) から頂端膜側 (Apical) への輸送の方が速かったが，これは LLC-PK1 に発現している有機カチオントランスポーター (OCTs) 等の影響が示唆された。

図 2.6.4.7-1 腎細胞を用いた MIBG の経細胞輸送能



LLC-GA5-COL150 (P-糖たん白質発現) (●，▲) 及び LLC-PK1 (P-糖たん白質非発現) (○，△) の細胞単層に対し，^{125}I-MIBG (100 nmol/L) を頂端膜側 (△，▲，Apical-to-Basolateral) 又は基底膜側 (○，●，Basolateral-to-Apical) に添加し，逆側の培地を経時的に回収して放射能を測定することで，MIBG の輸送量を評価した (a) 。また，^{125}I-MIBG 添加後 120 分における細胞を回収し，細胞内に取り込まれた MIBG 量を測定した (b) 。平均値 ± 標準誤差を示す (n = 3) 。* : $p < 0.05$ (unpaired t test，vs LLC-PK1) 【添付資料 4.2.2.6.2 の Fig 4 参照】

図 2.6.4.7-2 腎細胞を用いたダウノマイシンの経細胞輸送能



LLC-GA5-COL150 (P-糖たん白質発現) (●, ▲) 及び LLC-PK1 (P-糖たん白質非発現) (○, △) の細胞単層に対し, ダウノマイシン (^{3}H) (100 nmol/L) を頂端膜側 (△, ▲, Apical-to-Basolateral) 又は基底膜側 (○, ●, Basolateral-to-Apical) に添加し, 逆側の培地を経時的に回収して放射能を測定することで, ダウノマイシンの輸送量を評価した (a) 。また, ダウノマイシン (^{3}H) 添加後 120 分における細胞を回収し, 細胞内に取り込まれたダウノマイシン量を測定した (b) 。平均値 ± 標準誤差を示す (n = 3) 。* : $p < 0.01$ (unpaired t test, vs LLC-PK1) 【添付資料 4.2.2.6.2 の Fig 3 参照】

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 吸収

Barrett JA らの学術論文に基づき，本剤の血液中放射能濃度推移を考察した。

SD 系雌雄ラットに対し < 6.9 × 10^{-6} mg/kg～3.7 mg/kg (MIBG として) の範囲で, ^{131}I-MIBG (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg) を単回静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移は類似しており，投与後，血液中放射能濃度は速やかに減少した。本剤の最大臨床用量の 2.6 倍に相当する投与条件 3 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg, MIBG として 1.9 mg/kg) における血液 $AUC_{0-\infty}$ (無限大時間までの放射能濃度−時間曲線下面積) は 287 hr·nCi/mL (概算値) を示し，投与条件 1 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg, MIBG として < 6.9 × 10^{-6} mg/kg) 及び投与条件 2 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg, MIBG として 1 × 10^{-2} mg/kg) の血液 $AUC_{0-\infty}$ (それぞれ 286 hr·nCi/mL 及び 323 hr·nCi/mL) と比べ大きな変化は観察されなかった。この結果は，少なくとも本剤の臨床用量の範囲を含む投与条件 2 から 3 の間において，血液中放射能濃度に MIBG 投与量に対する線形動態が認められることを示唆した。

一方，交感神経が多く分布する心臓の $AUC_{0-\infty}$は，投与条件 3 及び投与条件 4 (^{131}I-MIBG 放射能として 1.5 MBq/kg, MIBG として 3.7 mg/kg) で, それぞれ 1119 hr·nCi/mL (概算値) 及び 864 hr·nCi/mL (概算値) を示し, 投与条件 1 及び投与条件 2 の心臓 $AUC_{0-\infty}$ (それぞれ 2794 hr·nCi/mL 及び 2460 hr·nCi/mL) と比べ大きく減少した。^{131}I-MIBG は主に uptake-1 を介し

て交感神経に取り込まれるが，これは uptake-1 に対する MIBG の飽和現象に起因するものと考えられる。また，その詳細な機序は明らかでないが，MIBG 投与量増加に伴い骨髄 $AUC_{0-\infty}$の増加傾向が確認された (投与条件 1 : 202 hr·nCi/mL，投与条件 2 : 332 hr·nCi/mL，投与条件 3 : 391 hr·nCi/mL (概算値)，投与条件 4 : 320 hr·nCi/mL (概算値))。

本剤の臨床用量の範囲を含む投与条件 2 から 3 の間において，血液中放射能濃度に MIBG 投与量に対する線形動態が認められた。一方で，心臓及び骨髄については，MIBG 投与量増加に伴う $AUC_{0-\infty}$の減少及び増加がそれぞれ観察され，本剤の臨床用量の範囲において，これらの臓器については MIBG 投与量が放射能分布率 (%ID) に影響を及ぼす可能性を示した。

2.6.4.9.2 分布

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書，Zhang H ら及び Shulkin BL らの学術論文に基づき，本剤の分布を考察した。

Wistar 系雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した時の放射性物質は，各臓器へ分布後，経時的に減少する体内動態を示した。一方，クロム親和性細胞を含む副腎では，投与後 72 時間において，甲状腺を除くその他の臓器と比べて高濃度の放射能 (2.0～2.7%ID/g) を検出し，放射性物質が保持された。これはクロム親和性細胞に対する ^{131}I-MIBG の集積を反映した結果と考察される。また，遊離ヨウ素 131 の集積を示唆する甲状腺への集積も観察された。

診断目的の臨床用量を想定して計画された試験であるため，本試験の用量は本剤の最大臨床用量に対して，^{131}I-MIBG 放射能として 0.0032 倍，MIBG として 0.018～0.030 倍に相当し，本剤の臨床用量との間に解離がみられる。しかしながら，少なくとも本検討で用いた用量 (MIBG として 2.0～3.3 μg/匹。ラット体重を 0.150 kg と想定した場合，1.3×10^{-2}～2.2×10^{-2} mg/kg。) から本剤の最大臨床用量の 2.6 倍に相当する用量 (MIBG として 1.9 mg/kg) までの範囲において，血液中放射能濃度に MIBG 投与量に対する線形動態が認められていることから (2.6.4.9.1 参照)，本検討結果は多くの臓器で本剤の臨床用量を反映した結果を示していると推察される。一方，心臓及び骨髄に関しては，本剤の臨床用量の範囲において MIBG 投与量増加に伴いそれぞれ $AUC_{0-\infty}$の減少及び増加が観察された (2.6.4.9.1 参照) ことから，MIBG 投与量増加に伴いそれぞれ放射能分布率 (%ID) の減少及び増加が推察される。

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

^{123}I-MIBG をヒト及びマウス血漿に添加した時のたん白非結合率は，それぞれ 12.4 ± 0.5，29.2 ± 2.0%を示した。

この検討結果は，本剤の有効成分である ^{131}I-MIBG と同一の化学構造を有する ^{123}I-MIBG を用いた検討結果であることから，本検討結果より ^{131}I-MIBG の血漿たん白結合を推察することは可能と考えられた。また，本試験条件における薬物濃度は MIBG として 0.060 μmol/L と計算され [f]，この値は治療用途で用いる本剤の最高血漿中濃度 (推測値 : MIBG と

して 1.5 μmol/L[g]) を下回るが，診断用途で用いるフェオ MIBG-I131 注射液の第 I 相臨床試験で得られた血液中放射能濃度 (2.7.2.2.2.1 参照) より計算した最高血液中濃度 (MIBG として 0.026～0.043 μmol/L[h]) を上回る。診断用量から治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の血液中放射能濃度推移等の薬物動態に明確な差は見られていないことを考慮すると (2.5.3.1 参照)，診断用量から治療用量の間で血漿たん白結合率に大きな変化が生じる可能性は低く，本検討結果より本剤の血漿たん白結合を推察することは可能と考えられた。

以上のことから，本剤の血漿たん白結合は，^{123}I-MIBG をヒト及びマウス血漿に添加した時と同様の傾向を示すと考えられた。

^{123}I-MIBG を褐色細胞腫患者に単回静脈内投与した時，血液中に存在する放射性物質の内，血球成分に分布する割合は経時的に上昇する傾向が観察された。

この検討結果は，本剤の有効成分である ^{131}I-MIBG と同一の化学構造を有する ^{123}I-MIBG を用いた検討結果であることから，本検討結果より ^{131}I-MIBG の血球移行性を推察することは可能と考えられた。また，本試験条件における用量は MIBG として 0.39～0.48 mg と計算され[i]，この値は治療用途で用いる本剤の最大臨床用量 (MIBG として 7.0 mg) を下回るが，診断用途で用いるフェオ MIBG-I131 注射液の臨床用量 (MIBG として 0.108～0.36 mg) を上回る[10)]。診断用量から治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の血液中放射能濃度推移等の薬物動態に明確な差は見られていないことを考慮すると (2.5.3.1 参照)，診断用量から治療用量の間で血球移行性に大きな変化が生じる可能性は低く，本検討結果より本剤の血球移行性を推察することは可能と考えられた。

以上のことから，本剤の血球移行性は，^{123}I-MIBG を褐色細胞腫患者に単回静脈内投与した時と同様の傾向を示すと考えられた。

2.6.4.9.3 代謝

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

^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した正常マウス (C3H)，免疫不全マウス (C3H *nu/nu*) 及び腫瘍 (SK-N-SH) を移植した免疫不全マウス (C3H *nu/nu*) より尿を回収し，尿中放射性物質を分析したところ，尿中に排泄された放射性物質の 60%が未変化体であった。主要排泄経路が尿中であることを考慮すると，この結果は，静脈内に投与した ^{131}I-MIBG の多くが代謝されることなく尿中に排泄されることを示唆する。主要放射性代謝物は，3-ヨード馬

---

[g] 本剤の有効期間 (検定日時から30時間) における比放射能 (最小値) は1050 MBq/mgであり，本剤7.4 GBqにおけるMIBG量 (最大値) は7.0 mg (26 μmol) となる。フェオMIBG-I 131注射液における第I相臨床試験の結果より本剤の最高血液中放射能濃度は7.11%dose/Lと推測され，本剤の最高血液中濃度は，MIBGとして1.8 μmol/Lと計算される。褐色細胞腫患者に^{123}I-MIBGを投与した時の血漿分布率より本剤の血漿分布率を46.6%と予測し，ICRP Publication 89より血漿量を3L及び赤血球量を2.3L，血液量を血漿量と赤血球量の合計 (5.3 L) とした時の，本剤の最高血漿中濃度は1.5 μmol/L (1.8 μmol/L × 5.3 L × 46.6% ÷ 100 ÷ 3 L) と推測される。

[h] 7.11%dose/L ÷ 100 ÷ (20 ÷ 0.108～0.180 MBq/mg) × 18.5 MBq ÷ 275.09 × 10^3 = 0.026～0.043 μmol/L。フェオMIBG-I131注射液の第I相臨床試験における最高血液中放射能濃度 (最高値) : 7.11%dose/L。フェオMIBG-I131注射液の比放射能 : 20 ÷ 0.108～0.180 MBq/mg。フェオMIBG-I131注射液の第I相臨床試験における用量 : 18.5 MBq。MIBGの分子量 : 275.09。

[i] 5.1～5.5 mCi ÷ 11.4～13.2 mCi/mg = 0.39～0.48 mg

尿酸 (^{131}I) と遊離ヨウ素 131 であった。ラット臓器内放射性代謝物分析において，放射性代謝物が検出された臓器は肝臓及び腎臓であったことから，主要代謝臓器として肝臓及び腎臓が示唆された。マウス尿中の未変化体存在比率は神経芽腫患者の尿 (未変化体存在比率 87%) と比べ低値であり，この結果は，マウスと比べヒトにおいて ^{131}I-MIBG が代謝の影響を受けにくいことを示唆した。

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

2.6.4.9.4　排泄

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書及び Wilknson LE らの学術論文に基づき，本剤の排泄を考察した。

Wistar 系雌雄ラットに ^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した時の主要排泄経路は尿中であった。投与後 24 時間で尿中に投与量の 73%以上が排泄され，糞中排泄を含めると 79%以上の放射性物質が体外に排泄された。以上より，本剤を静脈内投与後，放射性物質は主に尿中へ排泄されることが示唆された。

褐色細胞腫が疑われる患者 (帝王切開による出産後 5 日) に ^{131}I-MIBG を投与したところ，投与後 126 時間までに投与した放射性物質のおよそ 0.03%が乳汁中に排泄された。ただし，本結果は診断用量での検討結果であり，治療用量を用いる本剤と比べて乖離が生じている。一方，Kettle AG らは，褐色細胞腫が疑われる患者 (出産後 12 週) に ^{123}I-MIBG を投与した時の乳汁中放射性物質について，未変化体ではなく遊離ヨウ素 123 として存在している可能性を報告している[11)]。本剤の乳汁排泄率については用量の乖離があるため推察できないが，本剤を静脈内投与した場合，遊離ヨウ素 131 を含む放射性物質が乳汁中に排泄されるものと考えられた。

2.6.4.9.5　薬物動態学的薬物相互作用

[redacted]試験報告書, Burba JV らの学術論文及び Kiyono Y らの学術論文に基づき，本剤の薬物動態学的薬物相互作用を考察した。

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害実験 (CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4) において, MIBG は CYP2D6 に対してのみ阻害作用を発揮し, その時の IC_{50} は 3.57 μmol/L を示した。時間依存的阻害作用は観察されなかったことから，この作用は可逆的な阻害作用と考えられた。ヒト肝細胞を用いた CYP 酵素誘導実験 (CYP1A，2B6，2C9，2C19 及び 3A) において，MIBG は CYP 酵素に対する誘導作用を示さなかった。また，MAO によるチラミン酸化反応を MIBG は濃度依存的に阻害し, その時の IC_{50} は 8 μmol/L を示した。

本剤の最大臨床用量は MIBG として 7.0 mg (26 μmol) [j]であり，ヒト血漿を 3.0 L とした時の最高血漿中濃度は 8.5 μmol/L と推定される。この値は，CYP2D6 及び MAO に対する IC_{50}, CYP 阻害実験及び CYP 酵素誘導実験で用いた最高 MIBG 濃度 (5 μmol/L) を上回る。しかしながら，本剤は約 1 時間かけて持続静注されるため最高血漿中濃度は 8.5 μmol/L を下回ることが想定されること，^{131}I-MIBG による核医学治療時のヒト血漿中濃度は 0.1

[j] 本剤の有効期間 (検定日時から 30 時間) における比放射能 (最小値) は 1050 MBq/mg であり，臨床用量 7.4 GBq における MIBG 量 (最大値) は 7.0 mg (26 μmol) と計算される。MIBG 分子量 : 275.09。

μmol/L 未満となることが報告されていること[12]，^{131}I-MIBG をラット静脈内に投与後，放射性物質は速やかに血液中から減少すること (2.6.4.3.1 参照)，更に ^{131}I-MIBG をラット静脈内に投与した時の肝臓放射能濃度は，血液放射能濃度の 3.5 倍以下であること (2.6.4.4.1 参照) を考慮すると，本剤の臨床使用時に CYP 阻害作用，CYP 誘導作用及び MAO 阻害作用が発生し，他の薬剤との薬物動態学的薬物相互作用が問題となる可能性は低いと考えられた。

P-糖たん白質を発現させた培養細胞を用いた *in vitro* 輸送実験において，^{125}I-MIBG の輸送は P-糖たん白質の基質であるダウノマイシンと大きく異なっていた。ダウノマイシンで観察される P-糖たん白質特異的な基底膜側から頂端膜側への輸送が MIBG では観察されず，MIBG は P-糖たん白質の基質とならないことが示唆された。したがって，P-糖たん白質の基質となる薬剤と本剤の薬物動態学的薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられた。

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

2.6.4.10 図表

図表は本文中に示した。

2.6.4.11 参考文献

1) 絹谷 清剛, 吉永 恵一郎, 樋口 徹也, 神宮司 メグミ, 河本 博, 栗原 宏明. 神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 -2014 年改訂-. 日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 ^{131}I-MIBG 内照射療法検討委員会.

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

3) Loesberg C, van Rooij H, Smets LA. Meta-iodobenzylguanidine (MIBG), a novel high-affinity substrate for cholera toxin that interferes with cellular mono(ADP-ribosylation). Biochim Biophys Acta. 1990;1037:92-9.

4) Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2005.

5) Evans BK, Burnstock G. Chronic guanethidine treatment of female rats including effects on the fetus. J Reprod Fertil. 1979;56:715-24.

6) Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [^{131}I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med. 1980;21:349-53.

7) von Zallinger C, Tempel K. Transplacental transfer of radionuclides. A review. Zentralbl Veterinarmed A. 1998;45:581-90.

8) 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;24:544-52.

9) Mangner TJ, Tobes MC, Wieland DW, Sisson JC, Shapiro B. Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma. J Nucl Med. 1986;27:37-44.

10) 富士フイルムRIファーマ (株). フェオMIBG-I131注射液 (放射性医薬品基準 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 注射液) インタビューフォーム. 2011年3月改訂 (第6版).

11) Kettle AG, O'Doherty MJ, Blower PJ. Secretion of [^{123}I] iodide in breast milk following administration of [^{123}I] *meta*-iodobenzylguanidine. Eur J Nucl Med. 1994;21:181-2.

12) Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. Eur J Nucl Med. 1994;21:545-59.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験 : 一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験 : 吸収 : 単回投与 5
2.6.5.4 薬物動態試験 : 吸収 : 反復投与 8
2.6.5.5 薬物動態試験 : 分布 9
2.6.5.5.1 組織分布試験 9
2.6.5.6 薬物動態試験 : たん白結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験 : 妊娠又は授乳動物における試験 13
2.6.5.8 薬物動態試験 : その他の分布試験 13
2.6.5.9 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vivo* 14
2.6.5.9.1 尿中放射性代謝物 14
2.6.5.9.2 臓器内放射性代謝物 18
2.6.5.10 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vitro* 20
2.6.5.11 薬物動態試験 : 推定代謝経路 20
2.6.5.12 薬物動態試験 : 薬物代謝酵素の誘導 / 阻害 20
2.6.5.13 薬物動態試験 : 排泄 20
2.6.5.13.1 尿及び糞中排泄 20
2.6.5.14 薬物動態試験 : 排泄 : 胆汁中 20
2.6.5.15 薬物動態試験 : 薬物相互作用 21
2.6.5.15.1 CYP に及ぼす影響 21
2.6.5.15.1.1 ヒト肝 CYP に対する阻害作用 21
2.6.5.15.1.2 ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導 22
2.6.5.15.2 MAO に対する阻害作用 23
2.6.5.15.3 P-糖たん白質による輸送 24
2.6.5.16 薬物動態試験 : その他 25

[redacted]

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験 : 一覧表

被験物質 : ^{131}I-MIBG, ^{123}I-MIBG, ^{125}I-MIBG 及び MIBG

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
吸収					
単回投与	ラット	静脈内	Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc., USA 及び University of Glasgow, UK [a]	－	4.2.1.3.1
反復投与	該当資料なし。				
分布					
組織分布試験	ラット	静脈内	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所 千葉工場 [b]	－	4.2.2.3.1
たん白結合	該当資料なし。				
妊婦又は授乳動物における試験	該当資料なし。				
その他の分布試験	該当資料なし。				
代謝					
In Vivo : 尿中放射性代謝物	マウス	静脈内	Netherlands Cancer Institute, The Netherlands 及び Academic Medical Centre, The Netherlands [a]	－	4.2.2.1.1
In Vivo : 臓器内放射性代謝物	ラット	静脈内	Institut für Nuklearchemie Forschungszentrum Jülich, Germany [a]	－	4.2.2.1.2

2.6.5.1 薬物動態試験 ： 一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
In Vitro	該当資料なし。				
推定代謝経路	該当資料なし。				
薬物代謝酵素の誘導 / 阻害	該当資料なし。				
排泄					
尿及び糞中排泄	ラット	静脈内	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所 千葉工場 [b]	－	4.2.2.3.1
胆汁中	該当資料なし。				
薬物相互作用					
CYP に及ぼす影響 ： ヒト肝 CYP に対する阻害作用	ヒト	*In vitro*	[redacted] [c]	[redacted]	4.2.2.6.3
CYP に及ぼす影響 :ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導	ヒト	*In vitro*	[redacted] [c]	[redacted]	4.2.2.6.4
MAO に対する阻害作用	ND	*In vitro*	Radiation Protection Bureau, Canada [a]	－	4.2.2.6.1
P-糖たん白質による輸送	ヒト	*In vitro*	Kyoto University, Japan [a]	－	4.2.2.6.2
その他	該当資料なし。				

－ ：資料に記載なし。ND：データなし。[a]：論文著者の所属を示す。[b]：現 富士フイルム富山化学株式会社 千葉工場。[C]：試験主導企業を示す。

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

薬物動態試験の概要文中 (2.6.4.2 参照) に図表を含めた。

[redacted]

2.6.5.3 薬物動態試験 : 吸収 : 単回投与

被験物質 : ^{131}I-MIBG
試験番号 : なし。
CTD における記載箇所 : 4.2.1.3.1

動物種	ラット	ラット	ラット	ラット
系統	SD	SD	SD	SD
週齢	ND	ND	ND	ND
性別 (雄/雌) /動物数	各計測時間 2M，2F	各計測時間 2M，2F	各計測時間 2M，2F	各計測時間 2M，2F
給餌	ND	ND	ND	ND
投与方法	単回静脈内	単回静脈内	単回静脈内	単回静脈内
投与形態/溶媒	溶解/PBS (pH7.0)	溶解/PBS (pH7.0)	溶解/PBS (pH7.0)	溶解/PBS (pH7.0)
投与量 (mg/kg) : MIBG として (MBq/kg) : ^{131}I-MIBG 放射能として	$< 6.9 \times 10^{-6}$ 1.5	1×10^{-2} 1.5	1.9 1.5	3.7 1.5
放射性核種	ヨウ素 131	ヨウ素 131	ヨウ素 131	ヨウ素 131
比放射能 (MBq/μg)	> 215.2	0.1	7.96×10^{-4}	4.0×10^{-4}
試料 (全血，血漿，血清，その他)	全血	全血	全血	全血
定量対象物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質
定量法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法
PK パラメータ	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析
C_{max} (nCi/g)	21	23	ND	ND
$AUC_{0-\infty}$ (hr·nCi/mL)	286	323	287 [b]	221 [b]
クリアランス (L/hr/kg)	0.10	0.10	ND	ND
V_{ss} (L/kg)	3.1	2.4	ND	ND
MRT (hr)	22.2	19.3	ND	ND
放射能濃度 (%ID/g) [a] 0.25 hr	0.20 ± 0.02	0.23 ± 0.03	ND	ND
1 hr	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.03	ND	ND
6 hr	0.10 ± 0.02	0.13 ± 0.03	ND	ND
24 hr	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.00	ND	ND
48 hr	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	ND	ND
72 hr	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ND	ND

2.6.5.3 薬物動態試験 ： 吸収 ： 単回投与（続き）

試料 (全血，血漿，血清，その他)	心臓	心臓	心臓	心臓
定量対象物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質
定量法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法
PK パラメータ	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析
C_{max} (nCi/g)	304	342	ND	ND
$AUC_{0-\infty}$ (hr·nCi/mL)	2794	2460	1119 [b]	864 [b]
クリアランス (L/hr/kg)	0.01	0.02	ND	ND
V_{ss} (L/kg)	ND	ND	ND	ND
MRT (hr)	12.1	11.7	ND	ND
放射能濃度 (%ID/g) [a] 0.25 hr	2.94 ± 0.46	3.42 ± 0.26	ND	ND
1 hr	2.25 ± 0.24	2.04 ± 0.38	ND	ND
6 hr	1.10 ± 0.31	0.90 ± 0.19	ND	ND
24 hr	0.16 ± 0.08	0.20 ± 0.06	ND	ND
48 hr	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02	ND	ND
72 hr	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00	ND	ND
試料 (全血，血漿，血清，その他)	骨髄	骨髄	骨髄	骨髄
定量対象物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質
定量法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法
PK パラメータ	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析
C_{max} (nCi/g)	18	21	ND	ND
$AUC_{0-\infty}$ (hr·nCi/mL)	202	332	391 [b]	320 [b]
クリアランス (L/hr/kg)	0.20	0.10	ND	ND
V_{ss} (L/kg)	ND	ND	ND	ND
MRT (hr)	12.3	9.8	ND	ND
放射能濃度 (%ID/g) [a] 0.25 hr	0.17 ± 0.06	0.04 ± 0.03	ND	ND
1 hr	0.13 ± 0.03	0.02 ± 0.00	ND	ND
6 hr	0.10 ± 0.05	0.01 ± 0.00	ND	ND
24 hr	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ND	ND
48 hr	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ND	ND
72 hr	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ND	ND

2.6.5.3 薬物動態試験 ： 吸収 ： 単回投与（続き）

試料 (全血，血漿，血清，その他)	腎臓	腎臓	腎臓	腎臓
定量対象物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質
定量法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法
PK パラメータ	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析
C_{max} (nCi/g)	144	108	ND	ND
$AUC_{0-\infty}$ (hr·nCi/mL)	758	702	ND	ND
クリアランス (L/hr/kg)	0.05	0.06	ND	ND
V_{ss} (L/kg)	ND	ND	ND	ND
MRT (hr)	17.9	14.4	ND	ND
放射能濃度 (%ID/g) [a] 0.25 hr	1.47 ± 1.25	1.08 ± 0.61	ND	ND
1 hr	0.61 ± 0.29	0.57 ± 0.35	ND	ND
6 hr	0.24 ± 0.09	0.23 ± 0.03	ND	ND
24 hr	0.04 ± 0.00	0.06 ± 0.01	ND	ND
48 hr	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	ND	ND
72 hr	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ND	ND
試料 (全血，血漿，血清，その他)	肝臓	肝臓	肝臓	肝臓
定量対象物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質	放射性物質
定量法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法	放射能測定法
PK パラメータ	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析	モデル非依存的解析
C_{max} (nCi/g)	46	50	ND	ND
$AUC_{0-\infty}$ (hr·nCi/mL)	368	428	ND	ND
クリアランス (L/hr/kg)	0.10	0.09	ND	ND
V_{ss} (L/kg)	ND	ND	ND	ND
MRT (hr)	21.9	22.2	ND	ND
放射能濃度 (%ID/g) [a] 0.25 hr	0.45 ± 0.07	0.50 ± 0.10	ND	ND
1 hr	0.29 ± 0.11	0.32 ± 0.06	ND	ND
6 hr	0.10 ± 0.03	0.13 ± 0.04	ND	ND
24 hr	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	ND	ND
48 hr	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01	ND	ND
72 hr	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	ND	ND

3/3

ND : データなし。PBS : リン酸緩衝液。[a] : 平均値 ± 標準偏差。[b] : (添付資料 4.2.1.3.1 の FIG. 4 より読み取った概算値) 。

2.6.5.4 薬物動態試験 : 吸収 : 反復投与

該当資料なし。

[redacted]

2.6.5.5 薬物動態試験 : 分布

2.6.5.5.1 組織分布試験

被験物質 : ^{131}I-MIBG
試験番号 : なし。
CTD における記載箇所 : 4.2.2.3.1

動物種	ラット						
系統	Wistar						
週齢	6						
性別 (雄/雌) /動物数	各計測時間 5F						
給餌	ND/甲状腺ブロック : 被験物質投与 3 日前よりヨウ化カリウムを経口投与 (5 mg/匹/日)						
投与方法	単回静脈内						
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液						
投与量	MIBG として 2.0～3.3 μg/匹, ^{131}I-MIBG 放射能として 0.37 MBq/匹						
放射性核種	ヨウ素 131						
比放射能	MIBG として 0.108～0.180 mg, ^{131}I-MIBG 放射能として 20 MBq (検定日時)						
放射能濃度 (%ID/g) [a]							
計測時間	0.5 hr	1.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr
組織/臓器　血液	0.509 ± 0.019	0.540 ± 0.093	0.419 ± 0.055	0.386 ± 0.031	0.157 ± 0.008	0.054 ± 0.009	0.064 ± 0.011
肺	5.253 ± 0.257	3.791 ± 0.641	1.701 ± 0.239	0.840 ± 0.036	0.323 ± 0.026	0.114 ± 0.024	0.068 ± 0.018
心臓	4.282 ± 0.236	3.646 ± 0.524	1.788 ± 0.259	1.251 ± 0.035	0.499 ± 0.040	0.189 ± 0.028	0.171 ± 0.022
肝臓	1.495 ± 0.101	0.969 ± 0.112	0.590 ± 0.099	0.430 ± 0.014	0.156 ± 0.006	0.065 ± 0.012	0.062 ± 0.012
胃	1.518 ± 0.107	1.772 ± 0.281	1.434 ± 0.180	1.618 ± 0.130	1.223 ± 0.157	0.341 ± 0.061	0.290 ± 0.023
脾臓	2.470 ± 0.157	2.636 ± 0.507	1.791 ± 0.257	1.259 ± 0.053	0.639 ± 0.061	0.161 ± 0.060	0.163 ± 0.028
腎臓	1.293 ± 0.063	1.091 ± 0.200	0.625 ± 0.094	0.794 ± 0.044	0.285 ± 0.026	0.146 ± 0.021	0.137 ± 0.014
卵巣	1.518 ± 0.157	1.295 ± 0.192	0.897 ± 0.159	0.654 ± 0.038	0.314 ± 0.092	0.213 ± 0.071	0.240 ± 0.061
脳	0.052 ± 0.007	0.054 ± 0.012	0.038 ± 0.004	0.023 ± 0.003	0.029 ± 0.010	0.007 ± 0.004	0.029 ± 0.005
小腸	4.042 ± 0.345	5.215 ± 0.720	4.403 ± 0.700	2.094 ± 0.160	0.758 ± 0.069	0.181 ± 0.032	0.134 ± 0.021
大腸	0.970 ± 0.050	1.185 ± 0.207	1.252 ± 0.235	2.925 ± 0.183	2.542 ± 0.155	0.435 ± 0.132	0.443 ± 0.037
副腎	5.687 ± 0.322	4.619 ± 1.231	2.651 ± 0.449	2.219 ± 0.149	2.526 ± 0.431	1.939 ± 0.114	2.667 ± 0.865
甲状腺	159.074 ± 20.272	157.504 ± 14.328	117.639 ± 20.358	77.857 ± 7.802	58.549 ± 13.987	38.361 ± 11.107	46.453 ± 7.150

2.6.5.5.1 組織分布試験（続き）

放射能分布率 (%ID) [a]							
計測時間	0.5 hr	1.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr
組織/臓器　肺	3.127 ± 0.166	2.202 ± 0.310	1.005 ± 0.132	0.566 ± 0.043	0.207 ± 0.013	0.083 ± 0.023	0.040 ± 0.010
心臓	2.181 ± 0.068	1.700 ± 0.203	0.871 ± 0.114	0.609 ± 0.036	0.225 ± 0.014	0.088 ± 0.011	0.069 ± 0.009
肝臓	5.535 ± 0.372	3.399 ± 0.371	2.179 ± 0.317	1.607 ± 0.061	0.554 ± 0.025	0.243 ± 0.042	0.181 ± 0.032
胃	1.697 ± 0.239	1.557 ± 0.264	1.201 ± 0.191	1.316 ± 0.114	1.061 ± 0.191	0.271 ± 0.044	0.224 ± 0.011
脾臓	0.667 ± 0.030	0.587 ± 0.092	0.416 ± 0.056	0.299 ± 0.014	0.138 ± 0.013	0.037 ± 0.012	0.034 ± 0.005
腎臓	1.261 ± 0.087	1.041 ± 0.194	0.646 ± 0.093	0.761 ± 0.023	0.247 ± 0.018	0.131 ± 0.019	0.112 ± 0.010
卵巣	0.112 ± 0.019	0.110 ± 0.019	0.089 ± 0.016	0.069 ± 0.004	0.028 ± 0.009	0.017 ± 0.007	0.025 ± 0.007
脳	0.071 ± 0.007	0.074 ± 0.016	0.049 ± 0.007	0.031 ± 0.006	0.044 ± 0.016	0.011 ± 0.006	0.041 ± 0.005
小腸	13.474 ± 0.820	17.449 ± 2.332	14.938 ± 2.457	7.010 ± 0.491	2.329 ± 0.307	0.551 ± 0.089	0.386 ± 0.077
大腸	2.956 ± 0.275	3.139 ± 0.599	3.980 ± 1.106	8.834 ± 0.227	6.009 ± 0.406	1.168 ± 0.270	0.905 ± 0.074
副腎	0.257 ± 0.022	0.204 ± 0.044	0.119 ± 0.024	0.102 ± 0.007	0.106 ± 0.014	0.075 ± 0.004	0.076 ± 0.009
甲状腺	0.157 ± 0.022	0.160 ± 0.019	0.122 ± 0.022	0.077 ± 0.007	0.058 ± 0.014	0.038 ± 0.011	0.047 ± 0.007
尿 [b]	14.227 ± 0.624	26.956 ± 4.711	42.523 ± 7.245	36.044 ± 3.419	84.036 ± 2.842	111.950 ± 12.966	125.373 ± 17.852
糞 [b]	0.005 ± 0.003	0.006 ± 0.003	0.078 ± 0.043	0.030 ± 0.027	2.669 ± 0.840	6.534 ± 2.207	10.768 ± 2.671
屠体	39.164 ± 1.048	45.450 ± 6.298	36.110 ± 5.147	26.157 ± 0.917	10.225 ± 0.416	4.375 ± 0.568	3.160 ± 0.306

2/2

ND：データなし。[a]：平均値 ± 標準誤差。[b]：投与時点からの放射能累積排泄率を示す。

2.6.5.5.1 組織分布試験（続き）

動物種	ラット						
系統	Wistar						
週齢	6						
性別 (雄/雌) /動物数	各計測時間 5M						
給餌	ND/甲状腺ブロック ：被験物質投与 3 日前よりヨウ化カリウムを経口投与 (5 mg/匹/日)						
投与方法	単回静脈内						
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液						
投与量	MIBG として 2.0～3.3 μg/匹，^{131}I-MIBG 放射能として 0.37 MBq/匹						
放射性核種	ヨウ素 131						
比放射能	MIBG として 0.108～0.180 mg，^{131}I-MIBG 放射能として 20 MBq (検定日時)						
放射能濃度 (%ID/g) [a]							
計測時間	0.5 hr	1.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr
組織/臓器　血液	0.290 ± 0.017	0.323 ± 0.017	0.469 ± 0.015	0.236 ± 0.016	0.211 ± 0.025	0.065 ± 0.007	0.045 ± 0.017
肺	3.375 ± 0.317	2.157 ± 0.103	1.905 ± 0.152	0.639 ± 0.051	0.366 ± 0.082	0.116 ± 0.012	0.063 ± 0.017
心臓	3.884 ± 0.171	2.328 ± 0.090	1.811 ± 0.197	1.110 ± 0.069	0.473 ± 0.094	0.180 ± 0.042	0.098 ± 0.022
肝臓	1.010 ± 0.032	0.528 ± 0.041	0.538 ± 0.054	0.254 ± 0.013	0.144 ± 0.018	0.072 ± 0.009	0.046 ± 0.011
胃	0.990 ± 0.053	1.080 ± 0.081	1.193 ± 0.147	1.481 ± 0.234	1.491 ± 0.204	0.633 ± 0.089	0.346 ± 0.114
脾臓	1.729 ± 0.409	1.529 ± 0.136	1.637 ± 0.189	0.901 ± 0.089	0.397 ± 0.089	0.256 ± 0.034	0.112 ± 0.032
腎臓	1.298 ± 0.307	0.788 ± 0.097	1.031 ± 0.208	0.469 ± 0.031	0.231 ± 0.042	0.130 ± 0.028	0.079 ± 0.014
精巣	0.161 ± 0.019	0.158 ± 0.010	0.201 ± 0.015	0.163 ± 0.006	0.140 ± 0.014	0.050 ± 0.007	0.034 ± 0.010
脳	0.045 ± 0.003	0.034 ± 0.006	0.040 ± 0.006	0.024 ± 0.006	0.025 ± 0.011	0.011 ± 0.003	0.013 ± 0.004
小腸	2.162 ± 0.096	2.579 ± 0.127	3.432 ± 0.150	1.372 ± 0.057	0.499 ± 0.051	0.225 ± 0.022	0.106 ± 0.023
大腸	0.705 ± 0.025	0.718 ± 0.047	1.089 ± 0.207	1.752 ± 0.140	1.332 ± 0.154	0.927 ± 0.198	0.385 ± 0.088
副腎	5.078 ± 0.873	3.697 ± 0.597	2.344 ± 0.241	2.107 ± 0.300	2.736 ± 0.692	2.260 ± 0.440	1.998 ± 0.237
甲状腺	136.909 ± 8.819	100.842 ± 5.398	124.052 ± 19.216	58.194 ± 6.712	40.699 ± 9.923	44.646 ± 7.760	32.010 ± 6.285

2.6.5.5.1 組織分布試験（続き）

放射能分布率 (%ID) [a]							
計測時間	0.5 hr	1.5 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr	72 hr
組織/臓器　肺	2.775 ± 0.117	1.872 ± 0.127	1.263 ± 0.101	0.480 ± 0.048	0.300 ± 0.062	0.093 ± 0.005	0.051 ± 0.015
心臓	2.373 ± 0.097	1.300 ± 0.022	0.992 ± 0.060	0.646 ± 0.009	0.248 ± 0.047	0.096 ± 0.017	0.058 ± 0.015
肝臓	4.955 ± 0.166	2.662 ± 0.119	2.338 ± 0.136	1.157 ± 0.045	0.687 ± 0.097	0.275 ± 0.027	0.174 ± 0.047
胃	1.167 ± 0.106	1.158 ± 0.102	1.184 ± 0.087	1.787 ± 0.203	1.436 ± 0.240	0.679 ± 0.144	0.333 ± 0.106
脾臓	0.525 ± 0.035	0.539 ± 0.047	0.403 ± 0.036	0.295 ± 0.024	0.119 ± 0.029	0.066 ± 0.007	0.027 ± 0.008
腎臓	1.608 ± 0.394	0.949 ± 0.116	1.118 ± 0.229	0.511 ± 0.031	0.268 ± 0.041	0.130 ± 0.025	0.083 ± 0.015
精巣	0.257 ± 0.026	0.249 ± 0.015	0.298 ± 0.027	0.272 ± 0.018	0.241 ± 0.020	0.087 ± 0.013	0.061 ± 0.019
脳	0.074 ± 0.003	0.057 ± 0.010	0.060 ± 0.006	0.039 ± 0.010	0.028 ± 0.010	0.018 ± 0.005	0.019 ± 0.006
小腸	8.984 ± 0.378	10.332 ± 0.374	12.031 ± 0.605	4.908 ± 0.151	1.653 ± 0.189	0.707 ± 0.074	0.296 ± 0.060
大腸	2.627 ± 0.126	2.220 ± 0.124	2.885 ± 0.451	6.421 ± 0.398	3.997 ± 0.415	2.619 ± 0.648	1.008 ± 0.222
副腎	0.228 ± 0.014	0.190 ± 0.012	0.084 ± 0.007	0.088 ± 0.009	0.086 ± 0.012	0.079 ± 0.011	0.076 ± 0.009
甲状腺	0.188 ± 0.011	0.139 ± 0.007	0.151 ± 0.016	0.074 ± 0.007	0.057 ± 0.014	0.057 ± 0.008	0.042 ± 0.008
尿 [b]	10.982 ± 1.671	16.858 ± 2.727	8.273 ± 1.931	36.318 ± 3.051	72.802 ± 9.797	98.036 ± 20.365	85.130 ± 14.765
糞 [b]	0.005 ± 0.003	0.004 ± 0.002	0.015 ± 0.008	0.094 ± 0.083	6.287 ± 0.639	9.147 ± 1.214	12.452 ± 1.878
屠体	39.534 ± 1.892	37.171 ± 2.360	42.346 ± 2.481	21.175 ± 1.008	13.654 ± 1.423	4.870 ± 0.526	3.515 ± 0.707

2/2

ND：データなし。[a]：平均値 ± 標準誤差。[b]：投与時点からの放射能累積排泄率を示す。

2.6.5.6 薬物動態試験 : たん白結合

該当資料なし。

2.6.5.7 薬物動態試験 : 妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8 薬物動態試験 : その他の分布試験

該当資料なし。

[redacted]

2.6.5.9 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vivo*

2.6.5.9.1 尿中放射性代謝物

被験物質 : ^{131}I-MIBG
試験番号 : なし。
CTD における記載箇所 : 4.2.2.1.1

動物種	マウス					
系統	C3H					
週齢	ND					
性別 (雄/雌) /動物数	ND/5					
給餌	ND/甲状腺ブロック : 被験物質投与約 30 分前よりヨウ化カリウムを腹腔内投与 (1 mg/20 g/日)					
投与方法	単回静脈内					
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液					
投与量 (MBq/匹)	1～9					
放射性核種	ヨウ素 131					
比放射能 (MBq/mg)	137～185					
定量対象物質	放射性物質					
定量法	HPLC 及び固相抽出					
試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する% [a]	試料中の化合物 (%) [b, c]			
			未変化体	代謝物 A	遊離ヨウ素 131	その他
尿	投与時点から投与後 24 時間を超えるまでの蓄尿	54.4 ± 5.4	64	18	15	3

ND : データなし。代謝物 A : 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) 。[a] : 平均値 ± 標準誤差。[b] : 平均値。[c] : (添付資料 4.2.2.1.1 の FIGURE 3 より読み取った概算値) 。

2.6.5.9.1 尿中放射性代謝物（続き）

動物種	マウス					
系統	C3H *nu/nu*					
週齢	ND					
性別 (雄/雌) /動物数	ND/9					
給餌	ND/甲状腺ブロック ： 被験物質投与約 30 分前よりヨウ化カリウムを腹腔内投与 (1 mg/20 g/日)					
投与方法	単回静脈内					
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液					
投与量 (MBq/匹)	1～9					
放射性核種	ヨウ素 131					
比放射能 (MBq/mg)	137～185					
定量対象物質	放射性物質					
定量法	HPLC 及び固相抽出					
試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する% [a]	試料中の化合物 (%) [b, c]			
			未変化体	代謝物 A	遊離ヨウ素 131	その他
尿	投与時点から投与後 24 時間を超えるまでの蓄尿	57.1 ± 3.4	54	26	15	5

ND : データなし。代謝物 A : 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) 。[a] : 平均値 ± 標準誤差。[b] : 平均値。[c] : (添付資料 4.2.2.1.1 の FIGURE 3 より読み取った概算値) 。

2.6.5.9.1 尿中放射性代謝物（続き）

動物種	マウス：腫瘍移植 (SK-N-SH 細胞)					
系統	C3H *nu/nu*					
週齢	ND					
性別 (雄/雌) /動物数	ND/6					
給餌	ND/甲状腺ブロック：被験物質投与約 30 分前よりヨウ化カリウムを腹腔内投与 (1 mg/20 g/日)					
投与方法	単回静脈内					
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液					
投与量 (MBq/匹)	1～9					
放射性核種	ヨウ素 131					
比放射能 (MBq/mg)	137～185					
定量対象物質	放射性物質					
定量法	HPLC 及び固相抽出					
試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する% [a]	試料中の化合物 (%) [b, c]			
			未変化体	代謝物 A	遊離ヨウ素 131	その他
尿	投与時点から投与後 24 時間を超えるまでの蓄尿	50.9 ± 6.8	51	28	18	3

ND：データなし。代謝物 A：3-ヨード馬尿酸 (^{131}I)。[a]：平均値 ± 標準誤差。[b]：平均値。[c]：(添付資料 4.2.2.1.1 の FIGURE 3 より読み取った概算値)。

2.6.5.9.1 尿中放射性代謝物（続き）

動物種	神経芽腫患者				
系統	ND				
週齢	ND				
性別 (雄/雌) /動物数	ND/3				
給餌	ND				
投与方法	ND				
投与形態/溶媒	ND				
投与量 (MBq/匹)	ND				
放射性核種	ヨウ素 131				
比放射能 (MBq/mg)	ND				
定量対象物質	放射性物質				
定量法	HPLC 及び固相抽出				
試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する% [a]	試料中の化合物 (%) [b]		
			未変化体	代謝物 A と遊離ヨウ素 131 の合計	その他
尿	投与時点から投与後 41 時間を超えるまでの蓄尿	70.3 ± 1.5	87	10	3

ND : データなし。代謝物 A : 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) 。[a] : 平均値 ± 標準誤差。[b] : 平均値。

[redacted]

2.6.5.9.2 臓器内放射性代謝物

被験物質 : ^{123}I-MIBG
試験番号 : なし。
CTD における記載箇所 : 4.2.2.1.2

動物種	ラット			
系統	WKY			
週齢	11～13			
性別 (雄/雌) /動物数	6M			
給餌	ND			
投与方法	単回静脈内			
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液			
投与量 (MBq/0.1 kg)	3			
放射性核種	ヨウ素 123			
比放射能 (GBq/μmol)	≥ 80			
定量対象物質	放射性物質			
定量法	TLC			
試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の心臓放射能に対する% [a]	試料中の化合物 (%) [a] 放射性代謝物
心臓	投与後 30 分	ND	100	-
肝臓	投与後 30 分	ND	106 [b]	58.7 ± 5.8
腎臓	投与後 30 分	ND	373 ± 27	30 ± 9.7
脾臓	投与後 30 分	ND	90 [b]	-
血液	投与後 30 分	ND	11 [b]	-
骨格筋	投与後 30 分	ND	11 [b]	-

ND : データなし。[a] : 平均値 ± 標準誤差又は平均値。[b] : (添付資料 4.2.2.1.2 の FIGURE 3 より読み取った概算値) 。 - : 未検出。

2.6.5.9.2 臓器内放射性代謝物（続き）

動物種	ラット			
系統	SHR			
週齢	11～13			
性別 (雄/雌) /動物数	6M			
給餌	ND			
投与方法	単回静脈内			
投与形態/溶媒	溶解/生理食塩液			
投与量 (MBq/0.1 kg)	3			
放射性核種	ヨウ素 123			
比放射能 (GBq/μmol)	≥ 80			
定量対象物質	放射性物質			
定量法	TLC			
試料	計測時間又は期間	試料中の投与量に対する%	試料中の心臓放射能に対する%[a]	試料中の化合物 (%)[a] 放射性代謝物
心臓	投与後 30 分	ND	100	-
肝臓	投与後 30 分	ND	106[b]	64.5 ± 6.8
腎臓	投与後 30 分	ND	81.4 ± 17	29 ± 3.6
脾臓	投与後 30 分	ND	80[b]	-
血液	投与後 30 分	ND	11[b]	-
骨格筋	投与後 30 分	ND	11[b]	-

ND：データなし。[a]：平均値 ± 標準誤差又は平均値。[b]：(添付資料 4.2.2.1.2 の FIGURE 3 より読み取った概算値) 。 -：未検出。

2.6.5.10 薬物動態試験 : 代謝 : *In Vitro*

該当資料なし。

2.6.5.11 薬物動態試験 : 推定代謝経路

該当資料なし。

2.6.5.12 薬物動態試験 : 薬物代謝酵素の誘導 / 阻害

該当資料なし。

2.6.5.13 薬物動態試験 : 排泄

2.6.5.13.1 尿及び糞中排泄

組織分布試験 (2.6.5.5.1 参照) に表を含めた。

2.6.5.14 薬物動態試験 : 排泄 : 胆汁中

該当資料なし。

[redacted]

2.6.5.15 薬物動態試験 : 薬物相互作用

2.6.5.15.1 CYP に及ぼす影響

2.6.5.15.1.1 ヒト肝 CYP に対する阻害作用

被験物質 : MIBG
試験番号 : [redacted]
CTD における記載箇所 : 4.2.2.6.3

試験系	ヒト肝ミクロソーム (プール) における MIBG の CYP 阻害作用 (*in vitro*)		
分子種	CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4		
基質	Phenacetin，Bupropion，Amodiaquine，Diclofenac，*S*-Mephenytoin，Bufuralol，Testosterone 及び Midazolam		
定量対象物質	ND		
定量法	ND		
CYP 分子種	評価した酵素活性	IC_{50} (μmol/L) [a]	時間依存的阻害 [b, c] の有無
CYP1A2	Phenacetin O-deethylase	> 5	無
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	> 5	無
CYP2C8	Amodiaquine N-deethylase	> 5	無
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylase	> 5	無
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4'-hydroxylase	> 5	無
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylase	3.57	無
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylase	> 5	無
CYP3A4	Midazolam 1'-hydroxylase	> 5	無

ND : データなし。[a] : MIBG 添加濃度を 0，0.01，0.03，0.1，0.3，0.5，1，3 及び 5 μmol/L に設定した。[b] : MIBG 添加濃度を 1，3 及び 5 μmol/L に設定した。[c] : 基質添加 30 分前よりヒト肝ミクロソームと MIBG をプレインキュベートした。

[redacted]

2.6.5.15.1.2　ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導

被験物質 : MIBG
試験番号 : [redacted]
CTD における記載箇所 : 4.2.2.6.4

試験系	ヒト肝細胞 (Donor 1，3 及び 5) における MIBG の CYP 酵素誘導 (*in vitro*)						
分子種	CYP1A，2B6，2C9，2C19 及び 3A						
基質	ND						
定量対象物質	ND						
定量法	ND						
CYP 分子種	MIBG 濃度 (μmol/L)	誘導倍率 (倍) [a]			陽性対照に対する割合 (%) [b]		
		Donor 1	Donor 3	Donor 5	Donor 1	Donor 3	Donor 5
CYP1A	0.5	1.08	1.06	1.04	3.71	0.242	0.956
	1.5	0.948	0.979	1.24	-2.46	-0.0897	6.05
	5	0.610	0.871	1.06	-18.4	-0.557	1.56
CYP2B6	0.5	1.17	1.03	1.07	1.25	4.04	0.263
	1.5	1.06	0.820	1.15	0.440	-2.52	0.597
	5	0.523	0.465	1.06	-3.42	-7.49	0.239
CYP2C9	0.5	1.04	1.14	1.10	3.05	6.29	5.20
	1.5	1.15	0.831	1.27	11.1	-7.66	14.6
	5	1.29	0.755	1.09	20.5	-11.1	4.98
CYP2C19	0.5	1.08	0.830	1.06	13.8	-15.2	4.21
	1.5	1.17	1.07	1.07	27.0	6.68	4.72
	5	0.966	0.712	1.05	-5.57	-25.8	3.31
CYP3A	0.5	1.30	1.09	1.31	7.09	3.21	0.724
	1.5	1.18	1.01	1.22	4.32	0.393	0.517
	5	1.00	0.569	1.16	0.0561	-14.7	0.366

ND : データなし。[a] : 溶媒対照を添加した時の CYP 酵素活性に対する MIBG を添加した時の CYP 酵素活性の倍率を示す。[b] : 陽性対照 (CYP1A : Omeprazole, CYP2B6 : Phenobarbital，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A : Rifampicin) による誘導倍率に対する MIBG による誘導倍率の割合を示す。

[redacted]

2.6.5.15.2 MAO に対する阻害作用

被験物質 ：MIBG
試験番号 ： なし。
CTD における記載箇所 ：4.2.2.6.1

試験系	MAO によるチラミン酸化反応に対する MIBG の阻害作用 (*in vitro*)	
分子種	MAO	
基質	チラミン (^{14}C)	
定量対象物質	放射性物質	
定量法	放射能測定法	
試験濃度 (μmol/L)	チラミン酸化物の放射能 (cpm) [a]	阻害率 (%)
0	821 ± 11	92.9
100	58 ± 11	
0	1326 ± 50	56.6
10	576 ± 78	
0	1187 ± 46	11.5
1	1050 ± 55	

[a]：平均値 ± 標準偏差 (n = 3) 。

[redacted]

2.6.5.15.3 P-糖たん白質による輸送

被験物質 : ^{125}I-MIBG
試験番号 : なし。
CTD における記載箇所 : 4.2.2.6.2

試験系	P-糖たん白質発現細胞を用いた輸送実験 (*in vitro*) : MIBG							
分子種	P-糖たん白質							
基質	^{125}I-MIBG : 100 nmol/L							
定量対象物質	放射性物質							
定量法	放射能測定法							
測定時間 (分)	Apical-to-Basolateral [a, b]				Basolateral-to-Apical [a, b]			
	輸送薬物量 (pmol/cm^2)		細胞内薬物量 (pmol/mg protein)		輸送薬物量 (pmol/cm^2)		細胞内薬物量 (pmol/mg protein)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
15	1.0	0.6	ND	ND	1.6	2.6	ND	ND
30	2.4	1.6	ND	ND	3.6	5.0	ND	ND
60	4.0	3.0	ND	ND	7.4	9.6	ND	ND
120	8.0 [c]	5.6	0.86	0.54	13 [c]	17	1.4	1.0

ND : データなし。+ : LLC-GA5-COL150 (P-糖たん白質発現細胞) を使用。- : LLC-PK1 (P-糖たん白質非発現細胞) を使用。[a] : 平均値 (n = 3) 。[b] : (添付資料 4.2.2.6.2 の Fig. 4 より読み取った概算値) 。 [c] : $P < 0.05$ (unpaired t test, vs LLC-PK1) 。

試験系	P-糖たん白質発現細胞を用いた輸送実験 (*in vitro*) : ダウノマイシン							
分子種	P-糖たん白質							
基質	ダウノマイシン (^{3}H) : 100 nmol/L							
定量対象物質	放射性物質							
定量法	放射能測定法							
測定時間 (分)	Apical-to-Basolateral [a, b]				Basolateral-to-Apical [a, b]			
	輸送薬物量 (pmol/cm^2)		細胞内薬物量 (pmol/mg protein)		輸送薬物量 (pmol/cm^2)		細胞内薬物量 (pmol/mg protein)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
15	0.31	0.31	ND	ND	0.92 [c]	0.31	ND	ND
30	0.46	0.46	ND	ND	2.0 [c]	0.62	ND	ND
60	1.1	0.92	ND	ND	4.0 [c]	1.4	ND	ND
120	2.0	2.3	0.87 [c]	7.3	7.0 [c]	2.8	1.7 [c]	6.8

ND : データなし。+ : LLC-GA5-COL150 (P-糖たん白質発現細胞) を使用。- : LLC-PK1 (P-糖たん白質非発現細胞) を使用。[a] : 平均値 (n = 3) 。[b] : (添付資料 4.2.2.6.2 の Fig. 3 より読み取った概算値) 。 [c] : $P < 0.01$ (unpaired t test, vs LLC-PK1) 。

2.6.5.16 薬物動態試験 ： その他

該当資料なし。

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 2
2.6.6.1 まとめ 2
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験 3
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験 3
2.6.6.1.3 局所刺激性試験 3
2.6.6.1.4 その他の毒性試験 3
2.6.6.1.4.1 免疫毒性試験 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.2.1 マウス単回静脈内投与毒性試験 3
2.6.6.2.2 マウス単回経口投与毒性試験 4
2.6.6.2.3 マウス単回腹腔内投与毒性試験 5
2.6.6.2.4 ラット単回静脈内投与毒性試験 6
2.6.6.2.5 ラット単回経口投与毒性試験 6
2.6.6.2.6 ラット単回腹腔内投与毒性試験 7
2.6.6.2.7 イヌ単回静脈内投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 9
2.6.6.3.1 イヌ 4 週間反復投与毒性試験 9
2.6.6.4 遺伝毒性試験 10
2.6.6.5 がん原性試験 11
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 11
2.6.6.7 局所刺激性試験 11
2.6.6.8 その他の毒性試験 11
2.6.6.8.1 免疫毒性試験 11
2.6.6.8.2 光毒性試験 12
2.6.6.9 考察及び結論 12
2.6.6.9.1 単回投与毒性試験 12
2.6.6.9.2 反復投与毒性試験 13
2.6.6.9.3 その他の毒性試験 14
2.6.6.9.3.1 免疫毒性試験 14
2.6.6.9.3.2 放射性毒性 14
2.6.6.10 図表 15
2.6.6.11 参考文献 15

表

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム 2
表 2.6.6.3-1 定常状態における未変化体の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ (ng•hr/mL) 10
表 2.6.6.3-2 定常状態における未変化体の平均血中 C_{max} (ng/mL) 10

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

F-1614 (以下，本剤) は，2012 年 12 月に開催された「第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において，「医療上の必要性が高い」と評価された。20[redacted] 年 [redacted] 月に開発の意思を表明し，約 [redacted] 年かけて新たな製造設備の導入並びに製剤及び製法の開発を行い，2017 年 [redacted] 月に治験を開始するに至っている。この間の 2016 年 2 月には，金沢大学附属病院が主体となり，医療上の必要性の高い抗がん剤を用いた先進医療 B により，本剤と同等品質の製剤である National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM 社製を使用した治療が開始された。本剤の非臨床試験 (毒性試験) については，他社製造製剤ではあるものの，同等品質製剤での先進医療 B による臨床研究や海外の臨床試験成績にて本剤の有効性，安全性が示唆されていたこと，3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (^{131}I-MIBG) による核医学治療は，既に国内外の診療ガイドライン[1,2]で示唆されていたこと，海外では既承認の ^{131}I-MIBG 製剤が褐色細胞腫の治療に用いられていたこと，及び国内でも個人輸入によって褐色細胞腫の治療に用いられていたことを踏まえ，臨床試験開始を優先させ，新たな非臨床試験は実施しなかった。

以上より，本承認申請では，本剤と同じ ^{131}I-MIBG を有効成分とする診断用途の放射性医薬品であるフェオ MIBG-I131 注射液 (富士フイルム RI ファーマ株式会社 / 現 富士フイルム富山化学株式会社 / 2016 年承認整理) の承認申請で利用した試験報告書を用いて，単回投与毒性を論述した。また [redacted] 試験報告書から反復投与毒性，局所刺激性及び免疫毒性について論述した。実施した毒性試験プログラムを表 2.6.6.1-1 に示した。

なお，被験物質には非放射性ヨウ素を用いた 3-ヨードベンジルグアニジン (MIBG) 及び硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン (硫酸 MIBG) が利用されているが，いずれも ^{131}I-MIBG と同一の化学構造を有する化合物及びその硫酸塩であることから，これらの検討結果より ^{131}I-MIBG の毒性を推測し，本剤の毒性を考察した。

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP 適用 a)
単回投与毒性試験	静脈内 経口 腹腔内	マウス，ラット，イヌ マウス，ラット マウス，ラット	硫酸 MIBG 硫酸 MIBG 硫酸 MIBG	適 b) 適 b) 適 b)
反復投与毒性試験 4 週間	静脈内	イヌ	MIBG	適
その他毒性試験 免疫毒性試験	静脈内	ラット	MIBG	適

a) GLP : Good Laboratory Practice
b) マウス，ラット及びイヌの単回投与毒性試験で用いた被験物質の特性試験は，非 GLP 下で実施した。

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，マウス，ラット及びイヌを用いて硫酸 MIBG の単回投与毒性を評価した (添付資料 4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.2 参照)。

マウスの静脈内, 経口及び腹腔内投与における最大非致死量は, 雌雄ともにそれぞれ 25, 210 及び 41 mg/kg を示した。また，ラットの静脈内，経口及び腹腔内投与における最大非致死量は，雌雄ともにそれぞれ 19，384 及び 39 mg/kg を示した。更に，イヌの静脈内投与における最大非致死量は雄で 23.0 mg/kg，雌で 15.4 mg/kg を示した。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

[redacted]試験報告書に基づき，イヌを用いて MIBG の 4 週間反復投与毒性を評価した (添付資料 4.2.3.2.1 参照)。

死亡例は見られなかった。MIBG の投与中に一過性の呼吸不整と心拍数の異常が見られたものの，おおむね投与時にのみ発現する一過性の所見であることから，有害ではないと判断された。これ以外に，MIBG に起因する所見は見られていないことから，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断された。

2.6.6.1.3 局所刺激性試験

単独での試験は実施せず，[redacted]試験報告書に基づき，イヌを用いた MIBG の 4 週間反復投与毒性試験における投与部位観察より，局所刺激性を評価した (添付資料 4.2.3.2.1 参照)。投与部位に MIBG に起因した異常は確認されなかった。

2.6.6.1.4 その他の毒性試験

2.6.6.1.4.1 免疫毒性試験

[redacted]試験報告書に基づき，MIBG の免疫機能への影響を評価した (添付資料 4.2.3.2.1 参照)。

ラット T 細胞依存性抗体産生試験を実施したが，本試験条件下において，MIBG に起因した免疫機能への影響は見られなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

硫酸 MIBG を哺乳動物に投与したときの毒性を質的及び量的に明らかにすることを目的に，フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，マウス及びラットにおける単回静脈内投与，単回経口投与及び単回腹腔内投与毒性並びにイヌにおける単回静脈内投与毒性を評価した。いずれの試験も Good Laboratory Practice (GLP) 下で実施したが，被験物質の特性試験は非 GLP 下で実施した。

2.6.6.2.1 マウス単回静脈内投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，マウスに硫酸 MIBG を単回静脈内投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のマウス (ICR) における単回静脈内投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 7 群で 1 群当たり 10 例，対照群 (0 mg/kg) を置き，硫酸 MIBG を 25，27，30，33，36，40 mg/kg の投与用量で設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の LD_{50} を Probit 法により算出した。また，最大非致死量についても算出した。更に，摂餌量及び飲水量について，ケージ毎に試験期間中に 1 回測定し，体重は投与直前，投与後 4，8 及び 13 日に測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績：36 及び 40 mg/kg 投与群の雌雄全例で，投与直後から約 30 秒後に強直性けいれんが発現し，投与後約 1 分から 2 分で全例が死亡した。27，30 及び 33 mg/kg 投与群の死亡例についても，投与後約 1 分から，間代性ないし強直性けいれんの発現があり，投与後約 5 分から 10 分までにその死亡が確認された。生存例については，投与後約 6 時間までに立毛あるいは腹臥が見られたが，投与後 1 日以降は全例で特記すべき異常は認められなかった。更に，摂餌量，飲水量及び体重に異常は認められなかった。死亡例剖検では，拡張期心停止が散見されたが，病理組織学的検査で心臓に異常が見られなかったことから，硫酸 MIBG が直接の原因としては考えられなかった。更に死後変化による肝臓の赤色化が見られたが，他に特記すべき異常は見られなかった。生存例剖検では，全例において異常は確認されなかった。なお LD_{50} は，雄で 31 mg/kg，雌で 30 mg/kg を示し，最大非致死量は雌雄ともに 25 mg/kg を示した。得られた最大非致死量をアロメトリック補正[3)]に基づいてヒト等価用量に変換すると，MIBG として 1.7 mg/kg[a]となり，本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg)[b] と比較して 15 倍に相当する。

2.6.6.2.2 マウス単回経口投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，マウスに硫酸 MIBG を単回経口投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のマウス (ICR) における単回経口投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 7 群で 1 群当たり 10 例，対照群 (0 mg/kg) を置き，硫酸 MIBG を 210，284，384，519，700，945 mg/kg の投与用量で設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の LD_{50} を Probit 法により算出した。また，最大非致死量についても算出した。更に，摂餌量及び飲水量について，ケージ毎に試験期間中に 1 回測定し，体重は投与直前，

[a] マウス投与量25 mg/kg (硫酸MIBGとして) にヒト等価用量変換係数 (0.081) を乗じた後，MIBG量変換係数 (275.09÷324.13) を乗じることで計算した。275.09はMIBG分子量，324.13は硫酸MIBG分子量を示す。

[b] 本剤の有効期間 (検定日時から30時間) における比放射能 (最小値) は1050 MBq/mgであり，臨床用量7.4 GBqにおけるMIBG量 (最大値) は7.0 mg (26 μmol) となる。ヒトの体重を60 kgと仮定すると，最大臨床用量は，MIBGとして0.12 mg/kgと計算される。

投与後 4，8 及び 13 日に測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績 : 投与直後は対照群と比べて異常を認めなかったが，945 mg/kg 投与群は投与後約 30 分で，700 mg/kg 投与群は投与後約 1 時間で自発運動の消失が全例に見られ，死亡例全例に間代性けいれんが発現した。また，945 mg/kg 投与群については，投与後約 2 時間から約 7 時間までに雌雄全例が死亡し，700 mg/kg 投与群については，投与後約 3 時間から約 7 時間経過までに雄 9/10 例，雌全例が死亡した。519 mg/kg 投与群については，雄の 8/10 例と雌の 9/10 例が投与後約 3 時間で，腹臥，歩行失調の傾向を呈していたが，その内の雄 4/10 例，雌 5/10 例が投与後約 6 時間で死亡した。また，投与後 1 日では，519 mg/kg 投与群の雌雄各 2/10 例及び 384 mg/kg 投与群の雌 1/10 例が死亡した。投与後 2 日では，前日に歩行失調，体温低下を示していた 384 mg/kg 投与群の雌雄各 2/10 例及び 284 mg/kg 投与群の雌雄各 1/10 例が死亡した。生存例については，284 mg/kg 以上の投与群に共通して腹臥，立毛，脱力などの状態が見られたが，全て正常に回復した。更に，摂餌量，飲水量及び体重に異常は認められなかった。死亡例剖検では，投与開始日に死亡した全例に拡張期心停止が見られたが，病理組織学的検査で心臓に異常が見られなかったことから，硫酸 MIBG が直接の原因としては考えられなかった。更に死後変化による肺の赤色化，肝臓の退色化あるいは黒赤色化が見られたが，他に特記すべき異常は見られなかった。生存例剖検では，全例において異常は確認されなかった。なお LD_{50} は，雄で 471 mg/kg，雌で 432 mg/kg を示し，最大非致死量は雌雄ともに 210 mg/kg を示した。

2.6.6.2.3 マウス単回腹腔内投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，マウスに硫酸 MIBG を単回腹腔内投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のマウス (ICR) における単回腹腔内投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 7 群で 1 群当たり 10 例，対照群 (0 mg/kg) を置き，硫酸 MIBG を 30，41，55，74，100，135 mg/kg の投与用量で設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の LD_{50} を Probit 法により算出した。また，最大非致死量についても算出した。更に，摂餌量及び飲水量について，ケージ毎に試験期間中に 1 回測定し，体重は投与直前，投与後 4，8 及び 13 日に測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績：投与直後は対照群を含めて全投与群で異常は認められなかったが，55 mg/kg 投与群から 135 mg/kg 投与群の雌雄全例に，投与後約 10 分から腹部をしぼる状態が観察され，135 mg/kg 投与群の雌雄全例は投与後約 1 時間から 6 時間までに死亡した。また，100 mg/kg 投与群の雌雄各 2/10 例については，投与後約 5 時間から腹臥，体温低下及び昏睡が続いた後，投与後約 6 時間で死亡した。投与後 1 日には，投与日から体温低下，鎮静あるいは昏睡を続けていた動物のうち，100 mg/kg 投与群の雌雄各 8/10 例，74 mg/kg 投与群の雄 5/10 例，雌 6/10 例及び 55 mg/kg 投与群の雄 3/10 例，雌 4/10 例が死亡した。また，投与

後 2 日には，55 及び 74 mg/kg 投与群のそれぞれの雌雄各 2/10 例が死亡した。生存例については，全例で特記すべき異常は見られなかった。更に，摂餌量及び飲水量に異常は認められなかった。体重については，雌でわずかに用量相関性を示す体重減少の傾向が見られたが，雄では異常は認められなかった。死亡例剖検では，死後変化による肺の赤色化及び肝臓の黒赤色化が見られた他に特記すべき異常は見られなかった。生存例剖検では，55 mg/kg 以上の投与群で肝臓に軽度の癒着が見られたのみで，他に異常は確認されなかった。なお LD_{50} は，雄で 60 mg/kg，雌で 57 mg/kg を示し，最大非致死量は雌雄ともに 41 mg/kg を示した。

2.6.6.2.4　ラット単回静脈内投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，ラットに硫酸 MIBG を単回静脈内投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のラット (Wistar) における単回静脈内投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 7 群で 1 群当たり 10 例，対照群 (0 mg/kg) を置き，硫酸 MIBG を 16，19，23，28，33，40 mg/kg の投与用量で設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の LD_{50} を Probit 法により算出した。また，最大非致死量についても算出した。更に，摂餌量及び飲水量について，ケージ毎に試験期間中に 1 回測定し，体重は投与直前，投与後 4，8 及び 13 日に測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績：40 mg/kg 投与群の雌雄全例に投与直後から脱力及び間代性けいれんが見られ，投与後約 30 秒には雌雄各 7/10 例が死亡し，約 1 分以内に雌の全例，約 5 分以内に雄の全例が死亡した。33 mg/kg 投与群については，投与後約 30 秒で腹臥，けいれんが見られ，投与後約 2 分から 5 分までに雌雄全例が死亡した。また，23 及び 28 mg/kg 投与群の死亡例についても時間的なずれがあるものの，その死に至るパターンは同様であった。23 mg/kg 以上の投与群の生存例では，投与後 1 日まで腹臥の状態が見られたが，投与後 2 日以降は回復した。更に，摂餌量，飲水量及び体重に異常は認められなかった。死亡例剖検では，全例において拡張期心停止が見られたが，病理組織学的検査で心臓に異常が見られなかったことから，硫酸 MIBG が直接の原因としては考えられなかった。生存剖検例では，全例において異常は確認されなかった。なお LD_{50} は，雌雄ともに 25 mg/kg を示し，最大非致死量は雌雄ともに 19 mg/kg を示した。得られた最大非致死量をアロメトリック補正 [3]に基づいてヒト等価用量に変換すると，MIBG として 2.6 mg/kg[c]となり，本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg)[b] と比較して 22 倍に相当する。

2.6.6.2.5　ラット単回経口投与毒性試験

[c] ラット投与量19 mg/kg (硫酸MIBGとして) にヒト等価用量変換係数 (0.162) を乗じた後，MIBG量変換係数 (275.09÷324.13) を乗じることで計算した。275.09はMIBG分子量，324.13は硫酸MIBG分子量を示す。

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，ラットに硫酸 MIBG を単回経口投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のラット (Wistar) における単回経口投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 7 群で 1 群当たり 10 例，対照群 (0 mg/kg) を置き，硫酸 MIBG を 284，384，519，700，945，1276 mg/kg の投与用量で設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の LD_{50} を Probit 法により算出した。また，最大非致死量についても算出した。更に，摂餌量及び飲水量について，ケージ毎に試験期間中に 1 回測定し，体重は投与直前，投与後 4，8 及び 13 日に測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績：雌雄の各投与群共に投与後約 30 分までは異常が認められなかったが，1276 mg/kg 投与群の雌雄全例で投与後約 1 時間から軽度の歩行失調及び横臥の傾向が見られ，投与後約 2 時間には，けいれん，脱力あるいは体温低下の状態が見られ，投与後約 3 時間から 6 時間までに全例が死亡した。945 mg/kg 投与群についても，多少の時間のずれがあるものの，1276 mg/kg 投与群と同様な状態が認められ，投与後約 6 時間までに雌雄各 8/10 例が死亡した。投与後 1 日では，945 mg/kg 投与群の雄 2/10 例，雌 1/10 例，700 mg/kg 投与群の雌雄各 4/10 例が死亡した。投与後 2 日では，945 mg/kg 投与群の雌 1/10 例，700 mg/kg 投与群の雌雄各 2/10 例，519 mg/kg 投与群の雌 1/10 例が死亡した。投与後 3 日では，519 mg/kg 投与群の雄 1/10 例，投与後 4 日では，519 及び 700 mg/kg 投与群の雌各 1/10 例，投与後 5 日では，700 mg/kg 投与群の雄 1/10 例が死亡した。これらの死亡例には，腹臥，歩行失調，脱力及び体温低下などが見られていたが，生存例でこれらの状態が見られていたものは，投与後 4 日以内に回復した。更に，摂餌量及び飲水量に異常は認められなかった。体重については，雄の 700 mg/kg 群で投与後 11 及び 13 日に用量相関性の体重減少の傾向が見られたが，雌では異常は認められなかった。死亡例剖検では，1276 mg/kg 投与群のうち投与日に死亡した例で，検体の胃内貯留が認められ，投与後 1 日以降の死亡例は，死後変化として肝臓の黒赤色化又は赤色化が認められたが，その他の異常は認められなかった。生存例剖検では，全例において異常は確認されなかった。なお LD_{50} は，雄で 639 mg/kg，雌で 620 mg/kg を示し，最大非致死量は雌雄ともに 384 mg/kg を示した。

2.6.6.2.6 ラット単回腹腔内投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，ラットに硫酸 MIBG を単回腹腔内投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のラット (Wistar) における単回腹腔内投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 7 群で 1 群当たり 10 例，対照群 (0 mg/kg) を置き，硫酸 MIBG を 28，39，55，77，107，150 mg/kg の投与用量で設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の LD_{50} を Probit 法により算出した。また，最大非致死量についても算出した。更に，

摂餌量及び飲水量について，ケージ毎に試験期間中に 1 回測定し，体重は投与直前，投与後 4，8 及び 13 日に測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績：投与直後は対照群を含めて全投与群で異常を認めなかったが，107 及び 150 mg/kg 投与群の雌雄全例において，投与後約 30 分で腹臥，けいれんあるいは振戦がそれぞれに見られた。更に，投与後約 1 時間から 3 時間までに 150 mg/kg 投与群の雌雄全例が死亡し，投与後約 2 時間から 6 時間までに 107 mg/kg 投与群の雄 8/10 例，雌 9/10 例が死亡した。77 mg/kg 投与群では，雄 2/10 例，雌 4/10 例が投与後約 6 時間経過までに死亡した。またこれらは，全て間代性けいれん後に死亡した。投与後 1 日では，77 mg/kg 投与群の雄 1/10 例と 55 mg/kg 投与群の雌雄各 1/10 例が死亡した。生存例については，腹臥，歩行失調が見られたが，時間の経過と共に回復傾向を示し，投与後 4 日には，全例が回復した。摂餌量及び飲水量に異常は認められなかった。体重は用量相関性を示す減少傾向が認められたが，その発育程度は正常範囲内であった。死亡例剖検では，107 及び 150 mg/kg 投与群の死亡した全例で，検体の腹腔内貯留が認められ，55 及び 77 mg/kg 投与群投与後 1 日の死亡例では，死後変化として肺の赤色化及び肝臓の黒赤色化が認められたが，その他の異常は認められなかった。生存例剖検では，55，77 及び 107 mg/kg の投与群で肝臓に軽度の癒着が見られたのみで，他に異常は確認されなかった。なお LD_{50} は，雄で 84 mg/kg，雌で 79 mg/kg を示し，最大非致死量は雌雄ともに 39 mg/kg を示した。

2.6.6.2.7　イヌ単回静脈内投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.2 参照)

フェオ MIBG-I131 注射液の承認申請で利用した試験報告書に基づき，イヌ (ビーグル) に硫酸 MIBG を単回静脈内投与したときの毒性を評価した。

硫酸 MIBG のイヌ (ビーグル) における単回静脈内投与毒性試験を行い，安全性を検討した。動物の群数は，雌雄各 3 群で 1 群当たり 2 例とした。投与量は，予備試験での成績及び硫酸 MIBG のマウス，ラットを用いての単回投与毒性試験による成績を参考に，本試験では雄は 23.0 (低用量)，28.8 (中用量) 及び 36.0 (高用量) mg/kg の 3 用量，雌は 15.4 (低用量)，19.2 (中用量) 及び 24.0 (高用量) mg/kg の 3 用量を設定した。硫酸 MIBG 投与直後から投与後 13 日 (投与日を投与後 0 日とする) まで動物の生死並びに一般状態を観察し，観察期間終了時の概略の致死量及び最大非致死量を算出した。更に，体重及び摂餌量について毎日測定した。また，死亡例については発見後可及的速やかに，観察終了時の生存例については安楽死後に剖検及び病理組織学的検査を行った。

試験成績：死亡個体は，雌雄共に高用量の全例と中用量の各 1/2 例に見られた。死亡例は,投与中から異常な舌なめずりと口腔粘膜蒼白並びに心拍数の増加が観察された。また，投与直後には，脱力，昏睡，起立不能，四肢の間代性けいれん，呼吸抑制などが見られ，1 例はこの時期に死亡した。これらの状態は投与後約 2，3 分から軽減し，投与後約 5 分にはほぼ回復したが，投与後 15 分から嘔吐が発現し，その後，横臥沈静，流涎，強直性又は間代性けいれん，呼吸不整，体温低下，心拍数微弱などの状態を呈し死に至った。生存例では，投与直後には死亡例とほぼ同様な状態の変化が見られたが，再発する状態変化が比較

的軽度であり，速やかに回復した。

死亡例剖検において，全例に肺の縮小が見られ，病理組織学的検査においても肺に軽度うっ血像が認められる例があることから，死亡時に観察された呼吸不整の出現と考え合わせ，死因との関連性が疑われた。一方，剖検において胃，小腸及び大腸粘膜にわたる暗赤色化が中用量及び高用量群に頻発したが，通常の単回投与毒性試験の死亡例にもしばしば認められる剖検所見であり，病理組織学的検査でも異常が認められなかったことから硫酸MIBG による特異的な変化とは考えられなかった。生存例剖検では，数例に肝臓及び腎臓の退色が観察されたが，病理組織学的検査において，雌の中用量群の 1/2 例で肝臓にごく軽度のうっ血像が見られた以外は，他に異常は認められていないために，これらの変化が硫酸 MIBG によって誘発されたものかどうか判定出来なかった。

摂餌量は，雄の低用量群の 1/2 例で軽度の食欲減退が見られたが，投与後 1 日以降は回復した。更に雌では投与当日から投与 4 日後まで軽度の食欲減退が見られたが，投与後 5 日以降は回復した。また，体重において大きな異常は認められなかった。

本試験では，硫酸 MIBG の毒性発現が投与直後に認められ，一時的に回復した後に再び出現するパターンが見られた。死亡は 1 例を除き，一般状態が一時的に回復した後に観察されたもので，死因としては一般状態の変化及び病理組織学的検査結果から，呼吸不全及び循環不全がその原因と考えられる。しかし，生存例では特記すべき変化を残すことなく速やかに回復した。なお概略の致死量は，雄で 28.8 mg/kg，雌で 19.2 mg/kg を示し，最大非致死量は雄で 23.0 mg/kg，雌で 15.4 mg/kg を示した。得られたイヌの雄及び雌の最大非致死量をアロメトリック補正 [3]に基づいてヒト等価用量に変換すると，MIBG としてそれぞれ 10.6 mg/kg[d]及び 7.1 mg/kg[d] となり，本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg)[b] と比較して雄で 90 倍，雌で 60 倍に相当する。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 イヌ 4 週間反復投与毒性試験

(添付資料 4.2.3.2.1 参照)

[redacted]試験報告書に基づき，イヌ (ビーグル) に MIBG を 4 週間反復静脈内投与したときの毒性を評価した。

雌雄各 5 群で 1 群当たり 7 例, 陰性対照 (生理食塩液), 溶媒 (0 mg/kg/日), MIBG を 0.22, 0.66 及び 1.085 mg/kg/日の用量で静脈内投与した。更に 1 群当たり雌雄各 3 例を回復性試験群として設定した。また，投与回数及び間隔は 1 日 1 回で 29 日間連続とし，投与終了後 28 日間の回復期間を設定した。

試験成績：本試験では死亡例は見られなかった。全ての MIBG 投与群で，投与中，一過性の呼吸不整と心拍数の異常が見られた。雄の 1.085 mg/kg 投与群では，陰性対照群及び溶媒群と比較して心拍数が 30%減少していた。しかしながら，これらの症状は投与時にの

[d] イヌ投与量15.4又は23.0 mg/kg (硫酸MIBGとして) にヒト等価用量変換係数 (0.541) を乗じた後，MIBG量変換係数 (275.09÷324.13) を乗じることで計算した。275.09はMIBG分子量，324.13は硫酸MIBG分子量を示す。

み発現する一過性の所見であることから，有害ではないと判断された。また，溶媒群及び 1.085 mg/kg 投与群において，肝臓及び胆のうの重量が 0.22 及び 0.66 mg/kg 投与群と比較して減少していた。更に，脳の重量が雌の 0.22 mg/kg 投与群で上昇しており，雌の唾液腺の体重当たりの重量は陰性対照群と比較して全ての MIBG 投与群で上昇していた。病理所見では投与部位に慢性的な炎症，血管周囲及び皮下周辺の出血や繊維化などが見られた。これらの所見は，MIBG 用量と関連性が見られないこと，陰性対照群でも観察される所見であること，又は静脈内投与に関連した所見と考えられることなどから，MIBG に関連した所見とは判断されなかった。本試験において MIBG に関連した有害な所見は観察されなかったことから，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断された。この用量をアロメトリック補正[3)]に基づいてヒト等価用量に変換すると，MIBG として 0.6 mg/kg[e]となり，本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg)[b] と比較し 5.0 倍に相当する。

表 2.6.6.3-1 及び表 2.6.6.3-2 にトキシコキネティクスの結果を示した。定常状態における未変化体の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ (24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積) 及び平均血中 C_{max} (最高濃度) において性差は見られず，用量相関性を示す上昇が見られた。また，反復投与時に MIBG が体内に蓄積する傾向が観察された。

表 2.6.6.3-1 定常状態における未変化体の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)

1 日投与量 (mg/kg)	イヌ (動物数: n=7)					
	Day1		Day15		Day28	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0 (Saline)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0 (Vehicle)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.22	32.9	34.0	63.8	73.9	67.4	68.5
0.66	116	110	294	272	230	237
1.085	204	185	337	290	364	361

NA : 該当データなし，n

表 2.6.6.3-2 定常状態における未変化体の平均血中 C_{max} (ng/mL)

1 日投与量 (mg/kg)	イヌ (動物数: n=7)					
	Day1		Day15		Day28	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0 (Saline)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0 (Vehicle)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.22	18.2	13.0	17.3	17.1	16.0	15.0
0.66	47.2	47.2	82.7	84.6	57.6	56.3
1.085	96.6	81.9	70.2	54.8	87.2	87.9

BQL : 定量下限未満

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし。本剤は，治療用の放射性医薬品であり，遺伝毒性を示す可能性があるものと判断し，実施していない。

[e] イヌ投与量1.085 mg/kg (MIBGとして) にヒト等価用量変換係数 (0.541) を乗じることで計算した。

放射性同位体を用いる医薬品に遺伝毒性を発現する可能性があることは，米国 FDA が発出している腫瘍治療用放射性医薬品の非臨床試験に関するガイダンス[4)] に明記されるなど，広く認識されているものと考えられる。これを踏まえ，本剤が放射性同位体を用いた抗悪性腫瘍剤であることから，放射線に起因して遺伝毒性を発現する可能性は否定できないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし。本剤は，放射性同位体を利用した抗がん剤であるため，がん原性を示す可能性があるものと判断し，試験を実施していない。

放射性同位体を用いる医薬品にがん原性を発現する可能性があることは，米国 FDA が発出している腫瘍治療用放射性医薬品の非臨床試験に関するガイダンス[4)] に明記されるなど，広く認識されているものと考えられる。これを踏まえ，本剤が放射性同位体を用いた抗悪性腫瘍剤であることから，放射線に起因してがん原性を発現する可能性は否定できないと判断した。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし。本剤は，治療用の放射性医薬品であり，生殖発生毒性を示す可能性があるものと判断し，試験を実施していない。

放射性同位体を用いる医薬品に遺伝毒性や生殖発生毒性を発現する可能性があることは，米国 FDA が発出している腫瘍治療用放射性医薬品の非臨床試験に関するガイダンス[4)] に明記されるなど，広く認識されているものと考えられる。これを踏まえ，本剤が放射性同位体を用いた抗悪性腫瘍剤であることから，放射線に起因して生殖発生毒性を発現する可能性は否定できないと判断した。

2.6.6.7 局所刺激性試験

単独での試験は実施しなかった。[redacted]試験報告書に基づき，反復投与毒性試験 (2.6.6.3.1 参照) において投与部位の異常の有無を評価した。投与部位に MIBG に起因した異常は確認されなかった。当該試験における MIBG の最高用量は，本剤の最大臨床用量の 5.0 倍に相当する。これを踏まえ，本剤の臨床使用時において，局所刺激性について重要な毒性を発現する可能性は低いと判断した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 免疫毒性試験

(添付資料 4.2.3.7.2.1 及び 4.2.3.7.2.2 参照)

[redacted]試験報告書に基づき，MIBG の免疫毒性を評価した。

MIBG の免疫への影響を検討するため，ラット T 細胞依存性抗体産生試験を実施した。

ラット (SD) に MIBG を 0.65，1.95，及び 4.5 mg/kg の用量で 1 日 1 回，12 日間静脈内投与した。また，陰性対照として生理食塩液群及び溶媒群，陽性対照として 25 mg/kg シクロホスファミド群を設定した。また，1 群当たりの動物数は，陰性対照群は雌雄 10 例ずつ，陽性対照群は雌雄 5 例ずつ，MIBG 投与群は雌雄 12 例ずつとした。それぞれ解剖日の 4 日前にヒツジ赤血球 (SRBC) を静脈内投与して免疫を行い，解剖日に採取した脾細胞中の抗 SRBC 抗体産生細胞数を測定した。

試験成績：陽性対照群では抗 SRBC 抗体産生細胞の明らかな減少が見られた。1 日目の投与後 4 時間の採血後に 4.5 mg/kg/日 MIBG 投与群の雌で 2/12 例が死亡，7 日目の採血後に 0.65 mg/kg/日 MIBG 投与群の雌で 1/12 例が死亡した。いずれもトキシコキネティクス用の採血後に死亡しており，肉眼的所見や臨床症状が見られなかったことから，採血方法が原因で死亡したと考えられた。本試験条件下において，MIBG に起因した免疫機能への影響は見られなかった。また，本試験と同様の試験を再度実施したが，MIBG 投与群において動物の死亡は見られず，MIBG に起因した免疫機能への影響も見られなかった。最高用量である 4.5 mg/kg/日をアロメトリック補正 [3]に基づいてヒト等価用量に変換すると，MIBG として 0.7 mg/kg[f]となり，これは本剤の最大臨床用量 (MIBG として 0.12 mg/kg)[b] と比較して 6.2 倍に相当する。

2.6.6.8.2 光毒性試験

本剤の光毒性試験は実施しなかった。硫酸 MIBG の苛酷試験 (粉末，光安定性試験) において，HPLC による類縁物質の分析で検出した分解物の存在比率は最も大きいもので 0.09%であり，未変化体の HPLC 純度は 99.83～99.84%であったことから (2.3.S.7.1.2 原薬 (硫酸 3-ヨードベンジルグアニジン) 参照)，MIBG の光に対する安定性は高い。これを踏まえ，MIBG は「医薬品の光安全性評価ガイドライン」[5] に示される，UV あるいは可視光の吸収により反応性に富んだ分子種を形成するものには該当しないと考え，本剤の光毒性に関する懸念は小さいと判断した。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 単回投与毒性試験

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

マウス及びラットについて静脈内，経口及び腹腔内投与を実施したが，各投与経路において毒性が見られる用量や毒性が現れる時期の違いはあるものの，いずれも似た症状及び所見が得られ，投与経路に特徴的と考えられる重大な症状及び所見は見られなかった。また，本剤の臨床投与経路は静脈内となるため，ここでは各動物種における静脈内投与の結果について考察する。

マウスにおける主要な症状として中枢神経系の症状 (けいれん，立毛など) が見られた。ラットでも同様に中枢神経系の症状 (けいれん，脱力など) が見られた。イヌでは主要な症状及び異常所見として中枢神経系の症状 (脱力，昏睡，起立不能，けいれん，流涎，体

[f] ラット投与量4.5 mg/kg (MIBGとして) にヒト等価用量変換係数 (0.162) を乗じることで計算した。

温低下，嘔吐など)，心血管系の症状 (心拍数の異常，口腔粘膜蒼白) 及び呼吸系の症状 (呼吸抑制，肺の縮小，肺のうっ血像など) が見られた。しかしながら，いずれの症状も投与直後に発生し，その後生存例では回復傾向が見られると共に観察期間終了後の剖検で異常は認められなかった。マウス及びラットでは雌雄ともに症状が共通であり，性差及び種差は見られないと考えられた。イヌについても，けいれんなどの中枢神経系の症状は共通していた。また，呼吸系の異常がイヌにおいて見られているが，GE Healthcare Canada Inc.が提供している AdreView: Product Monograph[6]において，マウス及びラットに硫酸 MIBG を単回静脈内投与した毒性試験が報告されおり，いずれも無呼吸などの呼吸系の異常が見られている。これらの結果から，硫酸 MIBG の毒性プロファイルに明らかな種差はないと考えられた。

硫酸 MIBG の毒性としてマウス，ラット及びイヌで見られた症状は，いずれも投与直後に発生し，その後生存例では回復傾向が見られると共に観察期間終了後の剖検で異常は認められなかった。また，最大非致死量は本剤の最大臨床用量の 15 倍以上であることから，臨床における本剤の用法及び用量の範囲では，重篤な急性毒性を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.2 反復投与毒性試験

[redacted]試験報告書に基づき，本剤の反復投与毒性を考察した。なお，単回投与毒性試験の考察 (2.6.6.9.1 参照) で議論したように，マウス，ラット及びイヌの毒性プロファイルに明らかな種差はないと考えられたため，本剤の反復投与毒性はイヌ 1 種類のみで評価可能と判断した。

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

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

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

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

回投与毒性試験で明らかにされている。以上のことから，これらの毒性所見が本剤の臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.3 その他の毒性試験

2.6.6.9.3.1 免疫毒性試験

[redacted]試験報告書に基づき，本剤の免疫毒性を考察した。

ラット T 細胞依存性抗体産生試験において，本剤の最大臨床用量の 6.2 倍相当における MIBG を投与しても免疫機能への影響は見られなかった。以上より，本剤の臨床使用時において，MIBG に起因して免疫毒性が発現する可能性は低いと判断した。

一方，本剤は放射性同位体を用いる抗悪性腫瘍剤であることから，^{131}I-MIBG による内照射療法に関するガイドライン案[1)]に示されているように，放射線に起因して骨髄抑制を発現する可能性がある。

2.6.6.9.3.2 放射性毒性

本剤の放射性毒性評価は自社で実施していないことから，公表論文を用いて考察した。

Rutgers M らは，神経芽腫又は褐色細胞腫細胞株を移植した担癌モデルマウス (BALB/c *nu/nu*) に ^{131}I-MIBG を単回静脈内投与した治療実験において，マウス体重減少は最大で平均 7% (50～100 MBq 投与後 4 日付近) であり，^{131}I-MIBG の毒性は許容可能であったことを報告している (添付資料 4.2.1.1.2 参照)。この公表論文の最大用量である 100 MBq は，本剤の最大臨床用量と比較して 3.3 倍[g]に相当する。

^{131}I-MIBG の主要放射性代謝物の 1 つである遊離ヨウ素 131 (2.6.4.5.1.1 参照) は甲状腺に集積することが予想され，実際に ^{131}I-MIBG をラット (Wistar) に静脈内投与した組織分布試験において，放射性物質は甲状腺に高集積する (2.6.4.4.1 参照)。Torlak V らは，ラット (Fisher) の胃内にヨウ素 131 (2.4～10 MBq，64～277 μCi) を投与した時の甲状腺毒性を検討しており，ヨウ素 131 非投与群と比べてヨウ素 131 投与群では，甲状腺体積及び質量が有意に減少し (t-test，$P<0.05$)，病理組織学的検討で甲状腺の血管壁のヒアリン肥厚，壊死性濾胞，強い炎症反応及び濾胞内の壊死細胞の剥離が観察される等，甲状腺に対するヨウ素 131 の毒性を報告している[7)]。

また，^{131}I-MIBG を核医学治療で用いた時の代表的な副作用については，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[1)]で既に明らかになっており，放射線に起因すると考えられる事象が報告されている。早期に出現する副作用として，一時的な嘔気あるいは嘔吐 (放射線宿酔)，白血球，赤血球及び血小板減少などの骨髄抑制等が記載されている。また，晩期に出現する副作用として，甲状腺機能低下症，遷延する骨髄抑制 (血小板減少，白血球減少等)，口腔乾燥症 (唾液腺炎，唾液腺機能低下による唾液分泌低下)，及び非常に稀ではあるが二次性悪性腫瘍 (他の癌及び白血病) が記載されている。

Rutgers M らの報告より，本剤の最大臨床用量の 3.3 倍まで ^{131}I-MIBG の毒性は許容可能であったことを考慮すると，申請した用法及び用量の範囲において，本剤の放射性毒性が重大な問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。以上より，本剤の毒性については，

---

[g] 当該試験のヒト等価用量は，マウスの体重を20 gとした時のマウス用量 (100 MBq/0.02 kg) にヒト等価用量変換係数 (0.081) を乗じることで計算した。なお，本剤の最大臨床用量は7400 MBq/60 kgとした。

適切なヨード剤の使用，臨床検査値のフォロー及び骨髄機能等の観察を行うことで，対処は可能であると考えた。

2.6.6.10 図表

毒性試験の概要文中に図表を含めた。

2.6.6.11 参考文献

1) 絹谷 清剛, 吉永 恵一郎, 樋口 徹也, 神宮司 メグミ, 河本 博, 栗原 宏明. 神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 -2014 年改訂-. 日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 ^{131}I-MIBG 内照射療法検討委員会.

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

3) Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2005.

4) Guidance for Industry. Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Aug, 2019.

5)「医薬品の光安全性評価ガイドライン」[平成26年 (2014年) 5月21日薬食審査発0521第1号]

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

7) Torlak V, Zemunik T, Modun D, Capkun V, Pesutić-Pisać V, Markotić A, et al. ^{131}I-induced changes in rat thyroid gland function. Braz J Med Biol Res. 2007;40:1087-94.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験 : 一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス : トキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス : トキシコキネティクス試験成績の一覧表 5
2.6.7.4 毒性試験 : 被験物質 (バッチ毎) 一覧 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 7
2.6.7.6 反復投与毒性試験 : 重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験 : 重要な試験 11
2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験 11
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験 11
2.6.7.10 がん原性試験 11
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 : 重要な試験以外の試験 11
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 : 受胎能及び着床までの初期発生に関する試験 11
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 : 胚・胎児発生に関する試験 11
2.6.7.14 生殖発生毒性試験 : 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 11
2.6.7.15 新生児を用いた試験 11
2.6.7.16 局所刺激性試験 12
2.6.7.17 その他の毒性試験 13
2.6.7.17.1 免疫毒性試験 13

2.6.7 毒性試験概要表
2.6.7.1 毒性試験 : 一覧表

被験物質 : MIBG 及び硫酸 MIBG

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
単回投与毒性試験	ICR マウス	静脈内	―	0，25，27，30，33，36，40	適 [a]	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
	ICR マウス	強制経口	―	0，210，284，384，519，700，945	適 [a]	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
	ICR マウス	腹腔内	―	0，30，41，55，74，100，135	適 [a]	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
	Wistar ラット	静脈内	―	0，16，19，23，28，33，40	適 [a]	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
	Wistar ラット	強制経口	―	0，284，384，519，700，945，1276	適 [a]	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
	Wistar ラット	腹腔内	―	0，28，39，55，77，107，150	適 [a]	[redacted]	12-02[redacted]	4.2.3.1.1
	ビーグル犬	静脈内	―	雄：23.0，28.8，36.0 雌：15.4，19.2，24.0	適 [a]	[redacted]	12-01[redacted]	4.2.3.1.2
反復投与毒性試験	ビーグル犬 [b]	静脈内	29 日間	0，0.22，0.66，1.085	適	[redacted] [c]	[redacted]	4.2.3.2.1

2.6.7.1 毒性試験 ： 一覧表 (続き)

被験物質 ：MIBG

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
その他毒性試験 免疫毒性試験	SD ラット	静脈内	12 日間	0，0.65，1.95，4.5	適	[redacted][c]	[redacted]	4.2.3.7.2.1 4.2.3.7.2.2

2/2

－ ：該当なし
[a]：被験物質の特性試験については非 GLP 下で実施した。
[b]：被験物質として MIBG を用いた。
[c]：試験主導企業を示す。

2.6.7.2 トキシコキネティクス : トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質 : MIBG

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号	記載箇所 Section
イヌ 4 週間反復投与毒性試験	ビーグル犬	静脈内	0，0.22，0.66，1.085	適	[redacted]	4.2.3.2.1

[redacted]

2.6.7.3 トキシコキネティクス : トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質 : MIBG

定常状態での未変化体の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)

1 日投与量 (mg/kg)	イヌ					
	Day1		Day15		Day28	
	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
0 (Saline)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0 (Vehicle)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.22	32.9	34.0	63.8	73.9	67.4	68.5
0.66	116	110	294	272	230	237
1.085	204	185	337	290	364	361

NA : 該当データなし

定常状態での未変化体の平均血中 C_{max} (ng/mL)

1 日投与量 (mg/kg)	イヌ					
	Day1		Day15		Day28	
	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
0 (Saline)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0 (Vehicle)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.22	18.2	13.0	17.3	17.1	16.0	15.0
0.66	47.2	47.2	82.7	84.6	57.6	56.3
1.085	96.6	81.9	70.2	54.8	87.2	87.9

BQL : 定量下限未満

2.6.7.4 毒性試験 : 被験物質 (バッチ毎) 一覧

被験物質 : 硫酸 MIBG

ロット番号	含量 (%)	規格設定された不純物 (%)			試験番号	試験の種類
		―	―	―		
申請規格	―	―	―	―		
211[redacted]	> 99.4	―	―	―	12-02[redacted]	マウス及びラットの単回投与毒性試験
161[redacted]	> 99.7	―	―	―	12-01[redacted]	イヌの単回静脈内投与毒性試験

― : データなし

上記 2 試験を除き，反復投与毒性試験及び免疫毒性試験で用いた被験物質の特性に関するデータなし。

[redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質 ： 硫酸 MIBG

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ICR マウス	静脈内 (生理食塩液)	0, 25, 27, 30, 33, 36，40	10M 10F	25	27	≥ 25 : 生存例については投与後 6 時間まで立毛，腹臥が見られたが，投与後翌日以降で異常は見られなかった。 ≥ 27 : 強直性又は間代性けいれんが投与後数分以内に見られ，投与後 10 分までに 27 mg/kg で 1/10M，1/10F，30 mg/kg で 4/10M，5/10F，33 mg/kg で 8/10M，9/10F が死亡した。 ≥ 36 : 投与直後から強直性けいれんが見られ，投与後 2 分以内に全例が死亡した。 LD_{50} M : 31 mg/kg LD_{50} F : 30 mg/kg	12-02[redacted]
ICR マウス	強制経口 (0.5%CMC 溶液)	0, 210, 284, 384, 519, 700, 945	10M 10F	210	284	≥ 284 : 腹臥，歩行失調，体温低下が見られ，投与後数時間から 2 日以内に 284 mg/kg で 1/10M，1/10F，384 mg/kg で 2/10M，3/10F，519 mg/kg で 6/10M，7/10F が死亡した。生存例では，立毛，腹臥，脱力などが見られたが，投与後 1 日以降に回復した。 ≥ 700 : 全例に自発運動の消失，死亡例の全例に間代性けいれんが見られ，投与後数時間以内に 1 例を除き死亡した。 LD_{50} M : 471 mg/kg LD_{50} F : 432 mg/kg	12-02[redacted]
ICR マウス	腹腔内 (生理食塩液)	0, 30, 41, 55, 74, 100, 135	10M 10F	41	55	≥ 55 : 投与後 10 分から腹部をしぼる状態が全例に観察された。さらに一部で体温低下，昏睡が見られた後，投与後数時間から 2 日までに 55 mg/kg で 5/10M，6/10F，74 mg/kg で 7/10M，8/10F が死亡した。 ≥ 100 : 腹臥，体温低下，昏睡が見られた後，投与後数時間から翌日までに全例が死亡した。 LD_{50} M : 60 mg/kg LD_{50} F : 57 mg/kg	12-02[redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験 (続き)

被験物質 ： 硫酸 MIBG

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
Wistar ラット	静脈内(生理食塩液)	0, 16, 19, 23, 28, 33，40	10M 10F	19	23	≥ 23：腹臥，けいれんが見られ，投与後 24 時間以内までに 23 mg/kg で 3/10M，3/10F，28 mg/kg で 7/10M，8/10F が死亡した。生存例は投与翌日まで腹臥が見られたが，その後回復した。 33：投与後 30 秒で腹臥，けいれんが見られ，投与後 5 分以内に全例が死亡した。 40：投与直後から脱力，及び間代性けいれんが見られ，投与後 5 分以内に全例が死亡した。 LD_{50} M：25 mg/kg LD_{50} F：25 mg/kg	12-02[redacted]
Wistar ラット	強制経口(0.5%CMC 溶液)	0, 284, 384, 519, 700, 945, 1276	10M 10F	384	519	≥ 519：腹臥，歩行失調，脱力，体温低下が見られ，投与翌日から 5 日以内に 519 mg/kg で 1/10M，2/10F，700 mg/kg で 7/10M，7/10F が死亡した。生存例でも同様の症状が見られていたが，投与後 4 日以内に回復した。 ≥ 945：投与後 1 時間から歩行失調，横臥が，投与後 2 時間からけいれん，脱力，体温低下が見られ，投与後数時間から 2 日までに全例が死亡した。 LD_{50} M：639 mg/kg LD_{50} F：620 mg/kg	12-02[redacted]
Wistar ラット	腹腔内(生理食塩液)	0, 28, 39, 55, 77, 107, 150	10M 10F	39	55	生存例は腹臥，歩行失調が見られたが，時間経過とともに回復した。 55：投与翌日に雌雄 1/10 ずつの死亡例が見られた。 77：死亡例は間代性けいれんが見られた後，投与後数時間までに 2/10M，4/10F が死亡した。また，翌日に 1/10M が死亡した。 ≥ 107：投与後 30 分から全例に腹臥，けいれん，振戦が見られ，投与後数時間までに 150 mg/kg の全例と 107 mg/kg で 8/10M，9/10F が死亡した。 LD_{50} M：84 mg/kg LD_{50} F：79 mg/kg	12-02[redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験 (続き)

被験物質 ： 硫酸 MIBG

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ビーグル犬	静脈内 (生理食塩液)	M:23.0, 28.8, 36.0 F:15.4, 19.2, 24.0	2M 2F	M：23.0 F：15.4	M：28.8 F：19.2	雌雄共に高用量の全例と中間用量の各 1/2 例に死亡が見られた。 死亡例は，投与直後から，脱力，昏睡，起立不能，四肢の間代性けいれん，呼吸抑制などが見られた。これらの状態は一旦回復したが，投与後 15 分から嘔吐が発現し，その後，横臥沈静，流涎，強直性又は間代性けいれん，呼吸不整，体温低下，心拍数微弱などの状態を呈し死に至った。 生存例では，投与直後には死亡例とほぼ同様な状態の変化が見られたが，再発する状態変化が比較的軽度であり，速やかに回復した。	12-01[redacted]

3/3

2.6.7.6 反復投与毒性試験 : 重要な試験以外の試験

被験物質 : MIBG

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ビーグル犬	静脈内 (生理食塩液)	29 日間	0，0.22， 0.66，1.085	主試験群 7M 7F 回復性試験群 3M 3F	1.085	本試験では死亡例は見られなかった。 ≥ 0.22 : 一過性の呼吸不整と心拍数の増加が見られた。 1.085 : 雄で生理食塩液及び溶媒群と比較して30%の心拍数の減少が見られた。 投与部位に MIBG に関連した毒性は認められなかった。 MIBG の投与中に一過性の呼吸不整及び心拍数の異常が見られたものの，おおむね投与時にのみ発現する一過性の所見であることから，有害ではないと判断した。これ以外に，MIBG に起因する所見は見られていないことから，無毒性量は最高用量である 1.085 mg/kg と判断した。	[redacted]

－ : データなし

2.6.7.7 反復投与毒性試験 : 重要な試験
該当資料なし。

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験
該当資料なし。

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験
該当資料なし。

2.6.7.10 がん原性試験
該当資料なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験 : 重要な試験以外の試験
該当資料なし。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 : 受胎能及び着床までの初期発生に関する試験
該当資料なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験 : 胚・胎児発生に関する試験
該当資料なし。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 : 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし。

2.6.7.15 新生児を用いた試験
該当資料なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験

反復投与毒性試験 (2.6.7.6 参照) に表を含めた。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1　免疫毒性試験

報告書の題名：[redacted]　被験物質 ：MIBG

動物種/系統 ：SD ラット
試験開始週齢 ：データなし
初回投与年月日 ：データなし

投与期間 ：12 日間
休薬期間 ：データなし
溶媒/投与形態 ：生理食塩液

試験番号 ：[redacted]
CTD における記載箇所 ：4.2.3.7.2.1, 4.2.3.7.2.2
投与方法 ：静脈内
GLP 適用 ：適

試験方法 ：解剖日の 4 日前に SRBC を静脈内投与して免疫を行い，解剖日に採取した脾細胞中の抗 SRBC 抗体産生細胞数を測定した。
特記事項 ：結果の概要に記載した。

薬剤	Saline		Vehicle		MIBG						シクロホスファミド	
投与量 (mg/kg/日)	0		0		0.65		1.95		4.5		25	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:10	F:10
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
結果の概要	1 日目の投与後 4 時間の採血後に 4.5 mg/kg 投与群の雌で 2/12 例が死亡，7 日目の採血後に 0.65 mg/kg 投与群の雌で 1/12 例が死亡した。いずれもトキシコキネティクス用の採血後に死亡しており，肉眼的所見や臨床症状が見られなかったことから，採血方法が原因で死亡したと考えられた。本試験条件下において，MIBG に起因した免疫機能への影響は見られなかった。また，本試験と同様の試験 (試験番号 ：[redacted]) を再度実施したが，動物の死亡は見られず，MIBG に起因した免疫機能への影響も見られなかった。											