2.7 臨床概要

目次

略号一覧 2
専門用語の説明 4
化合物一覧 5
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 7

略号一覧

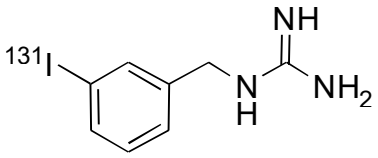
略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CRF	Case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CVD	Cyclophosphamide, Vincristine, Dacarbazine	シクロホスファミド, ビンクリスチン，ダカルバジン
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DA	Dopamine	ドパミン
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ECOG PS	ECOG performance status	-
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EDC	Electronic data capture	電子データ収集システム
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	-
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	-
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
FBS	Fasting blood sugar	空腹時血糖値
fT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
fT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GOT	Glutamic oxaloacetic acid transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GPT	Glutamic pyruvic acid transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	グルタミールトランスペプチダーゼ
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

略語	英語	日本語
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
5-HT_3	5-Hydroxytryptamine 3	5-ヒドロキシトリプタミン 3
IC_{50}	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
IR	Increased Rate	集積増加比
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	Lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
KPS	Karnofsky Performance Scale	-
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MEN2	Multiple endocrine neoplasia type 2	多発性内分泌腫瘍症 2 型
MIBG	Meta-iodobenzylguanidine 又は 3-Iodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン 又は 3-ヨードベンジルグアニジン
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮影法
NE	Not evaluable	評価不能
NF1	Neurofibromatosis type 1	神経線維腫症 1 型
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PPGL	Pheochromocytoma・Paraganglioma	褐色細胞腫・パラガングリオーマ
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）
RECIST (guideline)	Response evaluation criteria in solid tumours (guideline)	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RR	Reduction Rate	集積低下率
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	Saturation of percutaneous oxygen	血中酸素飽和度
SPECT	Single photon emission computed tomography	単光子放出コンピュータ断層撮影
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験治療下での有害事象
TSH	Thyroid stimulation hormone	甲状腺刺激ホルモン
VHL	von Hippel-Lindau disease	フォン・ヒッペル・リンドウ病
VMAT	Vesicular monoamine transporter	小胞モノアミン輸送体
WHO	World health organization	世界保健機関

専門用語の説明

用語	説明
F-1614	申請製剤及び治験薬：3-ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）の識別記号
$AUC_{0\text{-}inf}$	薬物動態パラメーター（無限大時間までの血液中放射能濃度－時間曲線下面積）
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が 1 Bq。
cDNA	相補的 DNA
cpm	放射線計測の単位（カウント・パー・ミニット） 放射線の線量計を使って，1 分間に何回放射線を測定できたかを表す。
LLC-PK1	ブタ腎臓由来細胞株
MDR1	ATP 加水分解のエネルギーを利用してさまざまな物質を細胞の中から外へ輸送する膜タンパク質の 1 つ。
SPECT 画像	放射性薬剤から放出されるガンマ線を一定時間単位で計測し，この操作を身体の 360 度断面上で繰り返してコンピュータ処理を行い，最終的に断面画像上の放射性薬剤の分布画像として表示した画像。
Sv	実効線量の単位（シーベルト）。 生体が放射線を受けたときその影響の度合いを測る物差しとして使われる単位で，吸収線量から放射線の種類や性質，臓器・組織の種類を考慮して算出される。
プラナー画像	放射性薬剤から放出されるガンマ線を平面的に計測し，放射能分布を平面的に表示した画像。

化合物一覧

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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

F-1614 は，検定日時において 1 バイアル (5.0 mL) 中に有効成分である 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下，^{131}I-MIBG) を 1.85 GBq 含有する注射剤である。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

申請者による企業治験に先立ち，先進医療 B として，海外で市販されている POLATOM 社 (ポーランド) 製の治療用 ^{131}I-MIBG 製剤を個人輸入し，難治性の褐色細胞腫・パラガングリオーマ患者を対象とした臨床研究 (以下，先進医療 B) が実施された (2016 年 2 月～2017 年[redacted] 月)。申請者は，POLATOM 社と技術提携し，同社製の治療用 ^{131}I-MIBG 製剤と同一規格となる F-1614 を供給する準備を整え，先進医療 B に続き，企業治験として難治性の褐色細胞腫・パラガングリオーマ患者を対象とした国内第 II 相臨床試験を実施した (2018 年 1 月～20[redacted] 年[redacted] 月)。

また，本申請にあたり，F-1614 と含有量が異なるものの同一有効成分である，診断用途のフェオ MIBG-I 131 注射液 (1 バイアル (1.0 mL) 中に有効成分である ^{131}I-MIBG を 20 MBq 含有) の国内第 I 相臨床試験の成績を，F-1614 の薬物動態/臨床薬理の参考資料とした。

F-1614 の申請に利用した臨床試験及び臨床研究で用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1-1 臨床試験及び臨床研究に用いた製剤の一覧

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

* 申請者が，診断用製剤であるフェオ MIBG-I 131 注射液の承認取得 (1993 年) の際に使用した試験である (その後，2016 年に承認整理した)。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

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

2.7.1.1.3 分析法の概観

F-1614 を用いた分析は実施していない。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.4 付録

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 2
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1.3 ヒトにおける薬物動態の文献報告 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 3
2.7.2.2.1.1 ヒト肝 CYP に対する阻害作用 3
2.7.2.2.1.2 ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導 3
2.7.2.2.1.3 モノアミン酸化酵素に対する阻害作用 3
2.7.2.2.1.4 P-糖蛋白質による輸送 4
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.2.2.1 フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験 4
2.7.2.2.3 ヒトにおける薬物動態の文献報告 8
2.7.2.2.3.1 甲状腺髄様癌患者における血中放射能濃度 (診断用量，治療用量) と尿中排泄(診断用量) に関する報告 8
2.7.2.2.3.2 褐色細胞腫及びパラガングリオーマ患者における尿中排泄 (治療用量) 及び尿中代謝物に関する報告 9
2.7.2.2.3.3 褐色細胞腫患者における尿中排泄 (診断用量) 及び尿中代謝物に関する報告 11
2.7.2.2.3.4 褐色細胞腫，神経芽腫及びカルチノイド患者における尿中排泄 (治療用量) に関する報告 12
2.7.2.2.3.5 褐色細胞腫患者における糞中排泄 (治療用量) に関する報告 13
2.7.2.2.4 吸収線量に関する報告 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた試験 14
2.7.2.3.2 薬物動態 14
2.7.2.3.3 PK/PD 解析 15
2.7.2.3.4 内因性要因の検討 15
2.7.2.3.5 外因性要因の検討 15
2.7.2.3.6 QT 間隔延長に対する検討 16
2.7.2.4 特別な試験 16
2.7.2.5 付録 16
2.7.2.6 参考文献 19

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

F-1614 は，3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (^{131}I-MIBG) を有効成分とし，褐色細胞腫等の核医学治療を目的として開発を進めた放射性医薬品である。

F-1614 の承認申請にあたり薬物動態試験，QT/QTc 評価試験等の臨床薬理に係る新たな試験は未実施であるが，「フェオ MIBG-I 131 注射液*（F-1614 と同じ有効成分を含有した診断用途の放射性医薬品）」の第 I 相臨床試験結果，及び国内外の文献報告より，臨床薬理学的プロファイルを評価した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験

検討項目	被験物質	添付資料番号/資料区分	記載箇所
ヒト CYP に対する阻害作用	MIBG[1]	4.2.1.3.3 / 参考	2.7.2.2.1.1
ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導	MIBG[1]	4.2.1.3.3 / 参考	2.7.2.2.1.2
モノアミン酸化酵素の阻害作用	MIBG[1]	4.2.2.6.1 / 参考	2.7.2.2.1.3
P-糖蛋白質による輸送	^{125}I-MIBG[2]	4.2.2.6.2 / 参考	2.7.2.2.1.4

[1] 3-iodobenzylguanidine
[2] 3-iodobenzylguanidine (^{125}I)

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

国内第 II 相臨床試験において，日本人の褐色細胞腫患者に F-1614 を 7.4 GBq (最低用量は 5.55 GBq) 投与した際の薬物動態データの取得を検討したが，治療用量を投与後の被験者からは高エネルギーの γ 線が放出され，放射線防護措置を講じた場合でも採血者の被曝が甚大であることから実施しなかった。

一方，F-1614 と同じ有効成分を含有する「フェオ MIBG-I 131 注射液」では，日本人の褐色細胞腫患者を対象とした薬物動態が第 I 相臨床試験において検討されている。診断用量 (^{131}I-MIBG として 18.5 MBq を投与) ではあるものの，治療用量である F-1614 の薬物動態を推測する礎になると考えられる。当該試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示した。

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の概要

試験名	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 /資料区分 記載箇所
D-8504[1] の第 I 相臨床試験	日本 19[redacted]～[redacted]	安全性 薬物動態	多施設共同 単群 非盲検	褐色細胞腫患者: 4 名 褐色細胞腫疑診患者: 8 名	D-8504 18.5 MBq 単回静脈内投与	5.3.3.2.1 /参考 2.7.2.2.2.1

[1] D-8504: フェオ MIBG-I 131 注射液

* 現富士フイルム富山化学株式会社より1993年に上市，2016年に承認整理した (効能・効果：シンチグラフィによる褐色細胞腫，神経芽細胞腫または甲状腺髄様癌の診断，用法・用量：20～40 MBqを静脈より投与し，1～4日後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る)。

2.7.2.1.3　ヒトにおける薬物動態の文献報告

^{131}I-MIBG 製剤は，1980 年に見出されて以降，褐色細胞腫，甲状腺髄様癌，神経芽腫，カルチノイドといった神経堤由来の神経内分泌腫瘍の診断や治療に対して海外で広く臨床使用されてきた経緯があり，薬物動態に関する報告も複数存在する。治療用途で日本人の褐色細胞腫患者に投与した際の薬物動態について，外挿資料として用いた文献報告の一覧を表 2.7.2.1-3 に示した。

表 2.7.2.1-3 ヒトにおける薬物動態の文献報告

著者	対象	^{131}I-MIBG の用量	評価項目	記載箇所
Clarke ら [1)]	甲状腺髄様癌患者	診断用量 治療用量	血中放射能濃度， 尿中排泄 [1]	2.7.2.2.3.1
Wafelman ら [2)]	褐色細胞腫，パラガングリオーマ，神経芽腫，カルチノイド患者	治療用量	尿中排泄， 尿中代謝物	2.7.2.2.3.2
Mangner ら [3)]	褐色細胞腫患者	診断用量 治療用量	尿中排泄 [2]， 尿中代謝物 [2]	2.7.2.2.3.3
Wafelman ら [4)]	褐色細胞腫，神経芽腫，カルチノイド患者	治療用量	尿中排泄	2.7.2.2.3.4
Geatti ら [5)]	褐色細胞腫患者	治療用量	糞中排泄	2.7.2.2.3.5

[1] 尿中排泄は，診断用量のみの検討
[2] 尿中排泄は診断用量で，尿中代謝物は治療用量での検討

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1　ヒト肝 CYP に対する阻害作用

(添付資料 4.2.1.3.3)

3-ヨードベンジルグアニジン (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。その結果，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。

2.7.2.2.1.2　ヒト肝細胞における CYP 酵素誘導

(添付資料 4.2.1.3.3)

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。その結果，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。

2.7.2.2.1.3　モノアミン酸化酵素に対する阻害作用

(添付資料 4.2.2.6.1)

モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する MIBG の阻害作用について検討した。13.8 U (1 U は，pH 7.4，25°C 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 の放射標識したチラミン (^{14}C-チラミン) 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°C 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。その結果，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 であった。

F-1614 の最大予定臨床用量は MIBG として 7.0 mg (26 µmol) であり，ヒト血漿を 3.0 L としたときの最高血漿中濃度は 8.5 µmol/L と計算される。しかし，F-1614 は約 1 時間かけての持続投与であること，フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験や海外の文献報告において投与後の ^{131}I-MIBG は急速に血中から消失している [1]ことから，最高血漿中濃度は 8.5 µmol/L を下回ると想定される。また，^{131}I-MIBG による核医学治療時のヒト血漿中濃度は 0.1 µmol/L 未満になるとの報告もある [6]。これらから，MAO 阻害作用により他剤との薬物相互作用が問題になる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.4 P-糖蛋白質による輸送

(添付資料 4.2.2.6.2)

P-糖蛋白質による MIBG の輸送について，ブタ腎臓由来細胞株 LLC-PK1 (P-糖蛋白質非発現) と，LLC-PK1 にヒト MDR1 cDNA を導入し，頂端膜側 (Apical) に P-糖蛋白質を発現させた LLC-GA5-COL150 を用いて検討した。その結果, 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ず，細胞に取り込まれた MIBG 量に関しても，細胞間に有意差はみられなかった。これは P-糖蛋白質の基質であるダウノマイシンでの結果と大きく異なっており，MIBG は P-糖蛋白質で輸送されないことが示唆された。P-糖蛋白質の基質となる薬剤との薬物動態学的相互作用が発生する可能性は低いものと考えられた。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 フェオ MIBG-I 131 注射液の国内第 I 相臨床試験

(添付資料 5.3.3.2.1)

フェオ MIBG-I 131 注射液は, F-1614 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。同製剤の国内第 I 相臨床試験は，19[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月に多施設共同，単群，非盲検の試験デザインで実施した。褐色細胞腫患者 (4 名) 及びその疑診患者 (8 名) に対して，ルゴール液等を用いての甲状腺ブロック下，18.5 MBq の ^{131}I-MIBG を静脈内に単回投与し，血中放射能濃度の時間的推移及び尿中への排泄経過を検討した。

(1) 血中放射能濃度の時間的推移

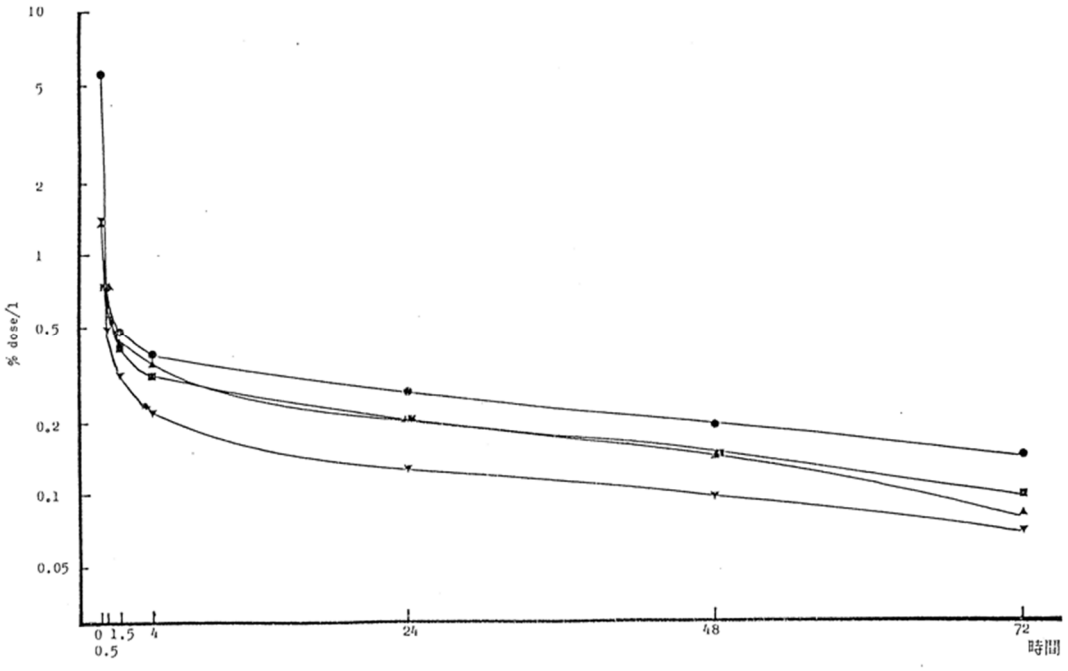
投与直後から投与後 72 時間までの血中放射能濃度の平均値の推移を表 2.7.2.2-1 に，被験者ごとの血中放射能濃度の推移について，褐色細胞腫患者分を図 2.7.2.2-1 に，その疑診患者分を図 2.7.2.2-2 に示した。褐色細胞腫患者における血中放射能濃度は，投与後急激に減少し，4 時間後では 0.2～0.4%dose/L となった。その後は緩やかに減少し，24 時間後及び 72 時間後には，それぞれ 0.1～0.3%dose/L 及び 0.1%dose/L となり，2 相性の消失を示した。また，疑診患者においても同様に，投与放射能は血中から速やかに消失した。

表 2.7.2.2-1 血中放射能濃度の平均値の推移

投与後	褐色細胞腫 (n = 4) Mean (Min～Max)	疑診 (n = 8) Mean (Min～Max)	全被験者 (n = 12) Mean (Min～Max)
～5 分	2.76 (n = 3) (1.35～5.52)	2.89 (n = 7) (0.945～7.11)	2.85 (n = 10) (0.945～7.11)
0.5 時間	0.682 (0.489～0.757)	0.623 (0.533～0.785)	0.643 (0.489～0.785)
1.5 時間	0.408 (0.317～0.478)	0.481 (0.329～0.590)	0.456 (0.317～0.590)
4 時間	0.319 (0.221～0.386)	0.381 (0.284～0.505)	0.360 (0.221～0.505)
24 時間	0.201 (0.127～0.266)	0.276 (0.132～0.431)	0.251 (0.127～0.431)
48 時間	0.144 (0.097～0.190)	0.223 (0.146～0.325)	0.196 (0.097～0.325)
72 時間	0.099 (0.070～0.144)	0.162 (0.112～0.215)	0.141 (0.070～0.215)

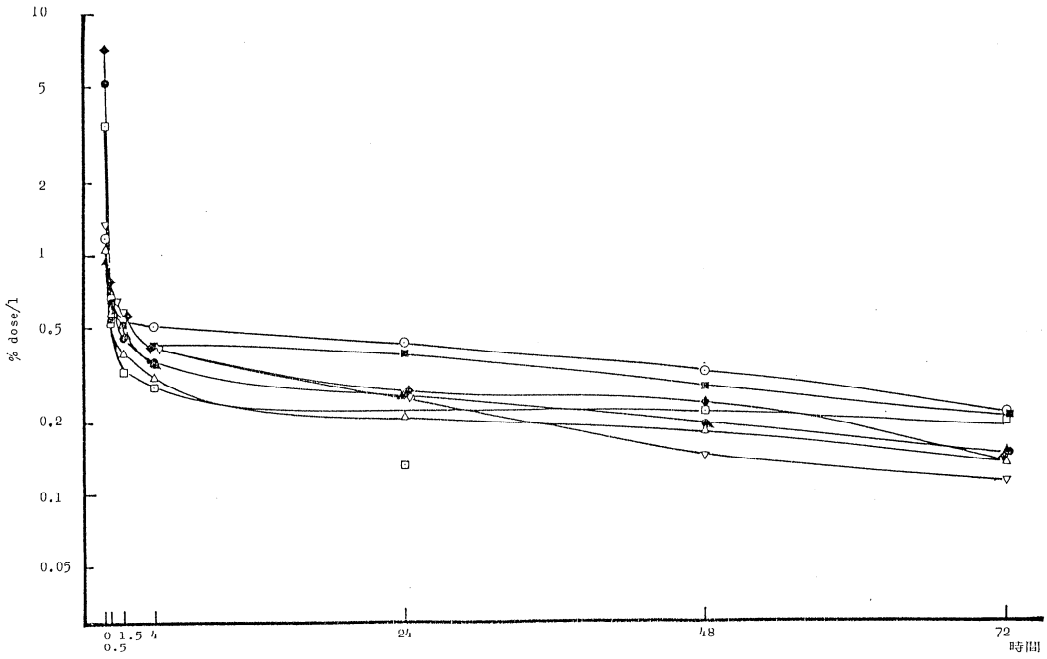
単位: %dose/L
(添付資料 5.3.3.2.1 の表 1 を改変)

図 2.7.2.2-1 褐色細胞腫患者ごとの血中放射能濃度推移



(n = 4)
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 1)

図 2.7.2.2-2 褐色細胞腫の疑診患者ごとの血中放射能濃度推移



(n = 8)
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 2)

(2) 尿中排泄

投与後 0～24 時間，投与後 24～48 時間，投与後 48～72 時間の 3 分画にて蓄尿し，各分画の尿量 (mL) 及び 1 mL あたりの放射能 (cpm/mL) から，投与放射能に対する排泄率を算出した。累積尿中排泄率の平均値の推移を表 2.7.2.2-2 に示した。褐色細胞腫患者における尿中排泄率は，投与後 24 時間までの平均で約 44%，48 時間までに約 56%，72 時間までに約 65%であった。褐色細胞腫の疑診患者においては，投与後 24 時間までの平均で約 50%，48 時間までに約 68%，72 時間までに約 75%であった。

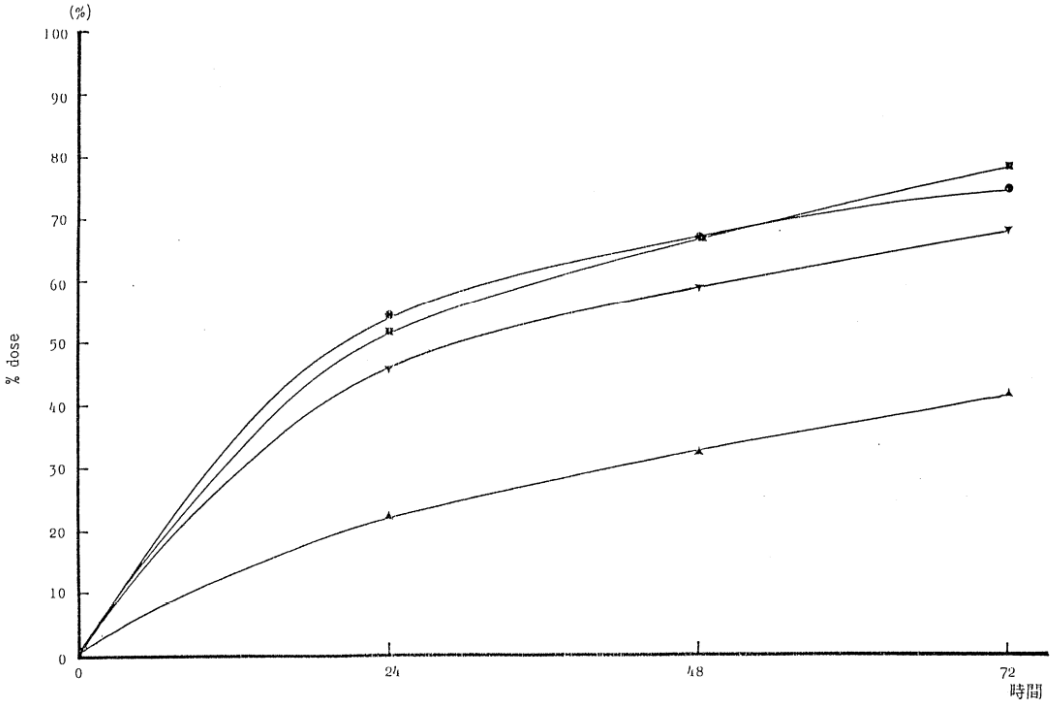
褐色細胞腫患者及びその疑診患者ごとの累積尿中排泄率の推移を，それぞれ図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に示した。血中放射能濃度の推移と同様，尿中排泄においても褐色細胞腫患者とその疑診患者との間に顕著な差はみられず，また，血中放射能の消失から尿中への排泄についても速やかであることが確認された。

表 2.7.2.2-2 尿中排泄率の平均値の推移

投与後	褐色細胞腫 (n = 4) Mean (Min～Max)	疑診 (n = 8) Mean (Min～Max)	全被験者 (n = 12) Mean (Min～Max)
0～24 時間	43.5 (22.3～54.4)	50.4 (28.6～74.3)	48.1 (22.3～74.3)
0～48 時間	56.2 (32.2～66.9)	68.3 (40.9～95.1)	64.3 (32.2～95.1)
0～72 時間	65.2 (41.1～77.8)	75.4 (50.5～100.0)	72.0 (41.1～100.0)

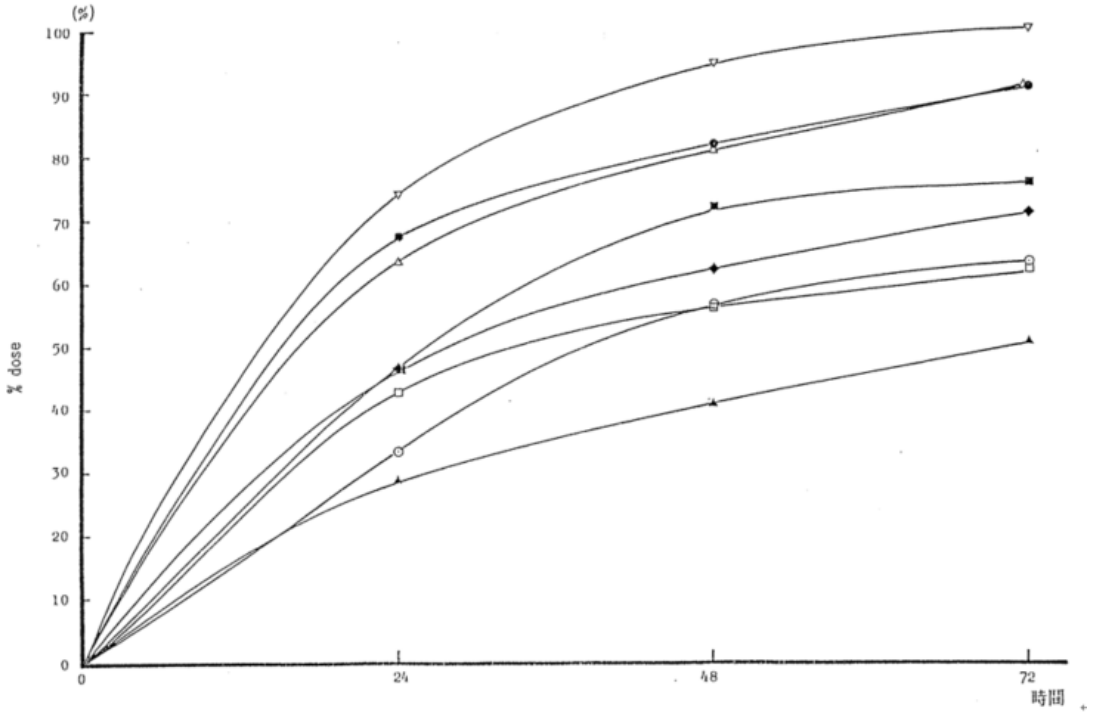
単位: %dose
(添付資料 5.3.3.2.1 の表 5 を改変)

図 2.7.2.2-3 褐色細胞腫患者ごとの累積尿中排泄率



(n = 4)
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 8)

図 2.7.2.2-4 褐色細胞腫の疑診患者ごとの累積尿中排泄率



(n = 8)
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 9)

2.7.2.2.3 ヒトにおける薬物動態の文献報告

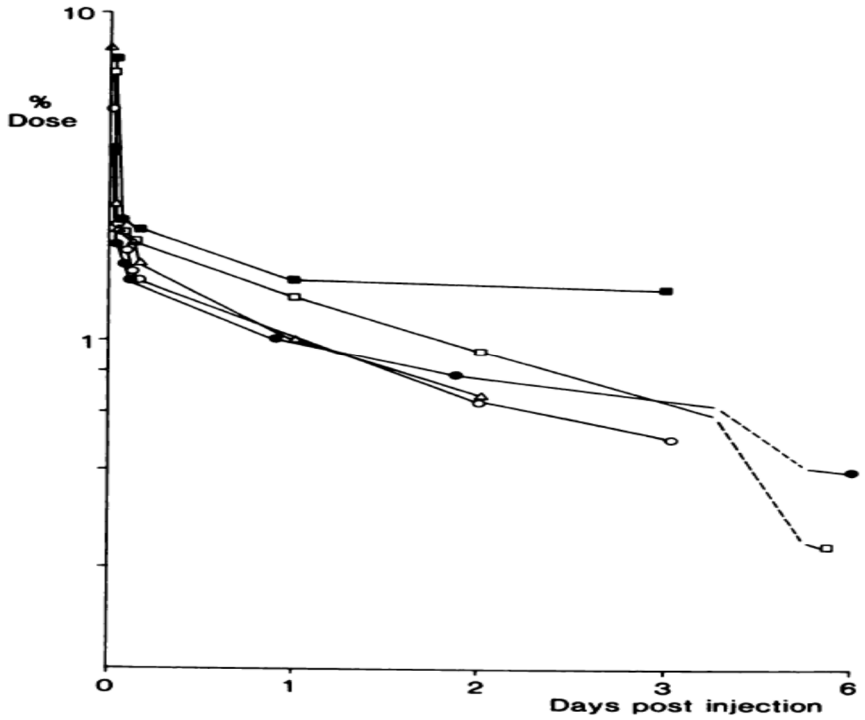
2.7.2.2.3.1 甲状腺髄様癌患者における血中放射能濃度（診断用量，治療用量）と尿中排泄（診断用量）に関する報告

Clarke らは，褐色細胞腫と同様の神経堤に由来し，^{131}I-MIBG が集積する甲状腺髄様癌の患者に対し，診断用量及び治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の血中放射能濃度推移及び診断用量を投与した際の累積尿中排泄率について報告している [1)]。

甲状腺髄様癌患者 3 名に ^{131}I-MIBG を投与後，血中放射能を経時的に測定した。^{131}I-MIBG の投与量は，診断用量が 37 MBq，治療用量が 3.7 GBq 及び 5.5 GBq で，投与直後，5 分後，1，2，3，4，24，48，72 時間後に採血を行った。3 名のうち 2 名は診断用量と治療用量のそれぞれについて，1 名は診断用量のみ検討した（図 2.7.2.2-5 参照）。3 名ともに，血中放射能は投与直後より速やかに消失し，投与 5 分後には 10%未満となり，48 時間後の血中放射能濃度は 1%未満であった。診断用量と治療用量を投与された 2 名の血中放射能濃度の推移において，用量による違いは認められなかった。

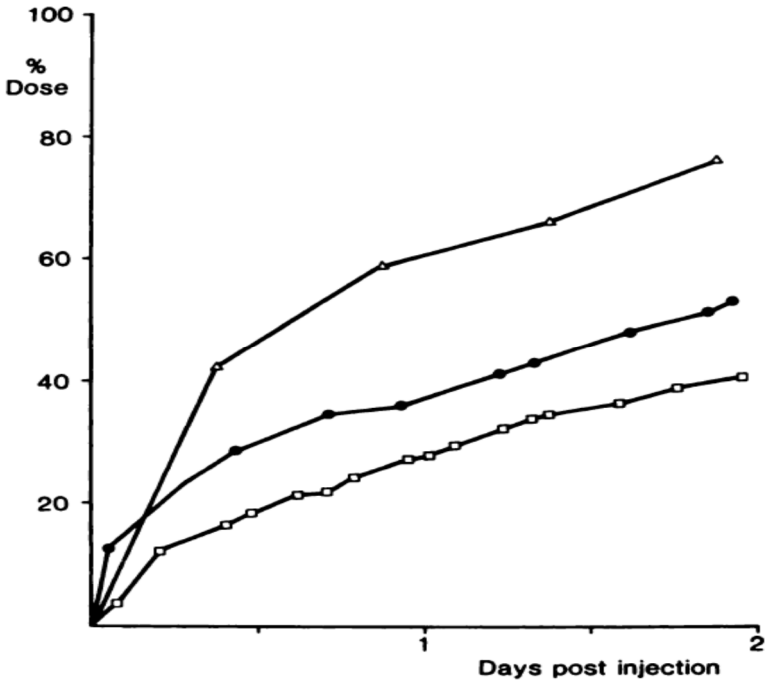
また，甲状腺髄様癌患者 3 名に診断用量である 37 MBq の ^{131}I-MIBG を投与した際の尿中排泄率は，投与から 24 時間までに約 30%～60%，48 時間までに約 40%～80%であった（図 2.7.2.2-6 参照）。

図 2.7.2.2-5 甲状腺髄様癌患者に診断用量及び治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の血中放射能濃度の推移



患者 1 (○；治療用量，●；診断用量)，患者 2 (□；診断用量，■；治療用量)，患者 3 (Δ；診断用量)

図 2.7.2.2-6 甲状腺髄様癌患者に診断用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の累積尿中排泄率



患者 1 (●)，患者 2 (□)，患者 3 (Δ)

2.7.2.2.3.2 褐色細胞腫及びパラガングリオーマ患者における尿中排泄（治療用量）及び尿中代謝物に関する報告

Wafelman らは，褐色細胞腫，パラガングリオーマ，神経芽腫及びカルチノイド患者に治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の尿中排泄率や尿中代謝物について報告している [2]。

褐色細胞腫及びパラガングリオーマの患者に，治療用量である 3.7～7.5 GBq の ^{131}I-MIBG を 4 時間かけて静脈内投与し，投与開始時を起点として投与終了時，24 時間後まで，その後は 24 時間ごとの蓄尿検体の尿中放射能から累積尿中排泄率を算出した。褐色細胞腫及びパラガングリオーマ患者各 2 名の累積尿中排泄率（投与放射能）及び消失半減期（$t_{1/2,elim}$）を表 2.7.2.2-3 に示した。累積尿中排泄率（投与放射能）の平均値±標準偏差は，褐色細胞腫患者において，投与から 24 時間までに 58±5%，48 時間までに 77±6%，72 時間までに 87±6%であった。同様に，パラガングリオーマ患者では，投与から 24 時間までに 49±5%，48 時間までに 65±10%，72 時間までに 73±9%であった。消失半減期の平均値±標準偏差は，褐色細胞腫患者で 17.8±2.4 時間，パラガングリオーマ患者で 20.3±3.3 時間であった。

また，^{131}I-MIBG の累積尿中排泄率を表 2.7.2.2-4 に示した。褐色細胞腫及びパラガングリオーマ患者共に，尿中排泄物の大部分は未変化体であった。

表 2.7.2.2-3 患者個別の累積尿中排泄率 (投与放射能) 及び消失半減期

Patient (course)	Dose (GBq)[a]	Cumulative renal excretion of total radioactivity (%dose) 0～4 h	0～24 h	0～48 h	0～72 h	0～96 h	0～120 h	0～144 h	$t_{1/2,elim}$[b] (h)
Pheochromocytoma patients									
V.B.(5)	7.37	12	57	71	78	82	−	−	15.4
V.B.(6)	7.46	19	66	87	95	−	−	−	15.0
J.C.(1)	6.68	15	54	74	84	90	−	−	19.1
J.C.(2)	6.95	18	55	78	89	94	−	−	19.4
J.C.(3)	6.83	12	57	75	87	94	−	−	20.2
Mean±SD		15±3	58±5	77±6	87±6	90±6			17.8±2.4
Paraganglioma patients									
C.M.(1)	7.04	16	51	70	76	83	87	90	19.3
C.M.(2)	7.23	17	55	75	83	90	94	−	19.6
C.M.(3)	6.96	19	50	70	79	86	−	−	19.9
R.B.(1)	7.40	−	50	61	64	67	70	72[d]	16.9
R.B.(2)[c]	3.65	18	41	51	62	65	70	73[e]	25.8
Mean±SD		18±1	49±5	65±10	73±9	78±11	80±12		20.3±3.3

−: Not determined
[a] Dose expressed as total radioactivity (including free [^{131}I]iodide)
[b] $t_{1/2,elim}$: Elimination half-life
[c] Patients with one or more incomplete urine collection; data were corrected using exposure rate measurements
[d] At t = 216 h 78% of the dose was excreted
[e] At t = 216 h 82% of the dose was excreted

表 2.7.2.2-4 患者個別の累積尿中排泄率 (^{131}I-MIBG) 及び消失半減期

Patient (course)	Cumulative renal excretion of ^{131}I-MIBG (%dose) 0～4 h	0～24 h	0～48 h	0～72 h	0～96 h	0～120 h	0～144 h	$t_{1/2,elim}$[a] (h)
Pheochromocytoma patients								
V.B.(5)	12	50	62	68	72	−	−	14.8
V.B.(6)	18	58	75	82	−	−	−	14.5
J.C.(1)	14	42	56	63	66	−	−	17.0
J.C.(2)	16	44	60	67	71	−	−	17.2
J.C.(3)	11	47	60	68	73	−	−	18.1
Mean±SD	14±3	48±6	63±7	70±7	70±3			16.3±1.6
Paraganglioma patients								
C.M.(1)	15	42	57	61	66	70	73	18.2
R.B.(2)[b]	17	33	38	45	46	49	51	15.3

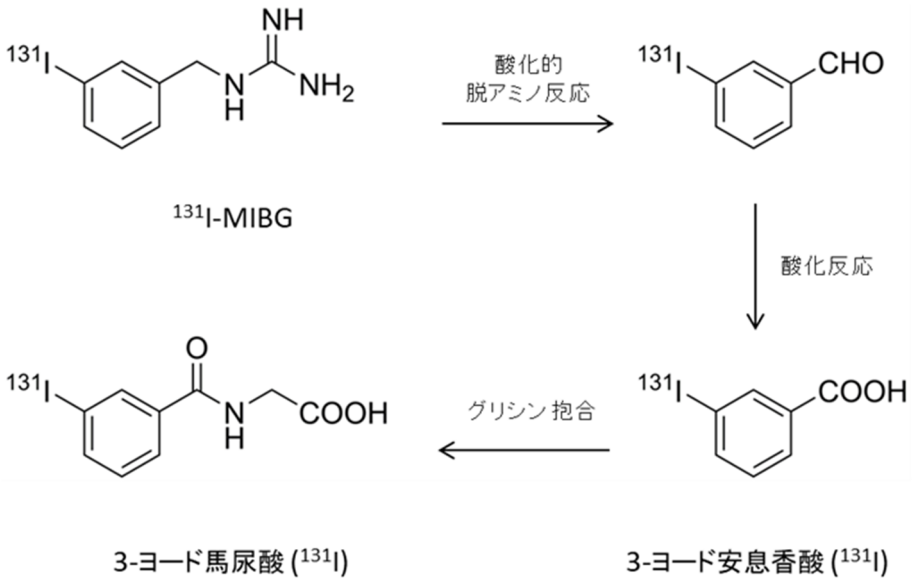
−: Not determined
[a] $t_{1/2,elim}$: Elimination half-life
[b] Patients with one or more incomplete urine collection; data were corrected using exposure rate measurements

治療用量である 3.1～7.5 GBq の ^{131}I-MIBG が投与された褐色細胞腫，パラガングリオーマ，神経芽腫及びカルチノイド患者の尿を分析した。その結果，大部分 (>85%) が未変化体であったが，全ての患者から遊離ヨウ素 131 (約 6%)，3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) (約 4%)，構造不明の代謝物 ^{131}I-X (約 2.5%) が検出された。一部の患者からは 3-ヨード安息香酸 (^{131}I) も検出された。

検出された代謝物から，^{131}I-MIBG の酸化的脱アミノ化によるメタヨードベンズアルデヒド (^{131}I) を経て 3-ヨード安息香酸 (^{131}I) が生成し，次いでグリシン抱合を受けた分が 3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) になったと考えられた。推定代謝経路を図 2.7.2.2-7 に示した。また，代謝臓器としては肝臓又は腎臓と考えられるが，3-ヨード馬尿酸 (^{131}I) の生成量と放射性

物質の肝集積量との間に関連がみられなかったことから，主要代謝臓器は腎臓と推察された。

図 2.7.2.2-7 ^{131}I-MIBG の推定代謝経路

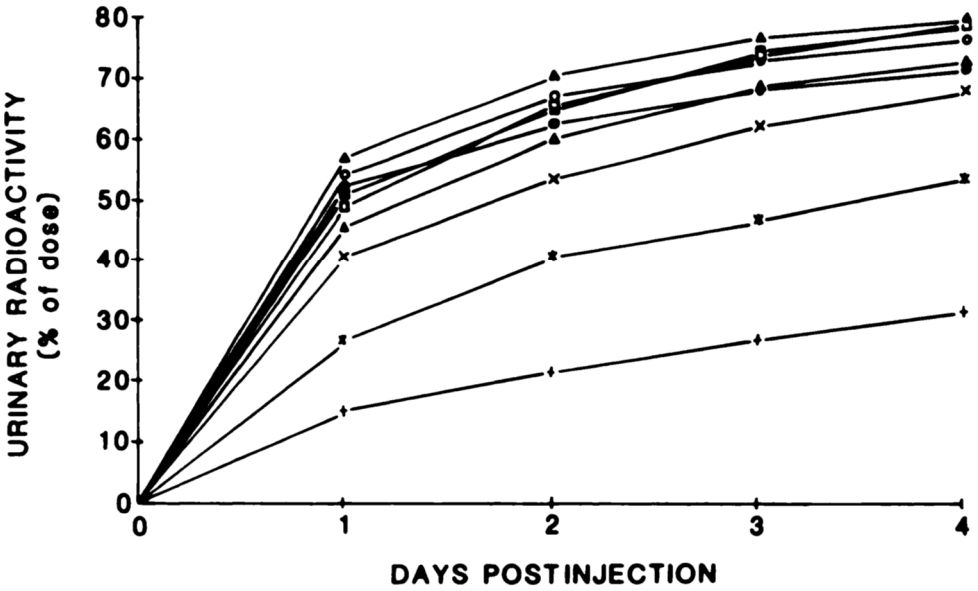


2.7.2.2.3.3 褐色細胞腫患者における尿中排泄（診断用量）及び尿中代謝物に関する報告

Mangner らは，診断用量の ^{131}I-MIBG を褐色細胞腫患者に投与した際の累積放射能尿中排泄率及び治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の尿中代謝物について報告している [3)]。

転移がある 9 名の褐色細胞腫患者に，診断用量である 15.5～19.6 MBq の ^{131}I-MIBG を投与した後の累積尿中排泄率を図 2.7.2.2-8 に示した。腎機能のパラメータ（尿素窒素及び血清クレアチニン）が正常であった患者 1～6 の累積尿中排泄率は類似していたが，基準レベルよりも高値の患者 7～9 では，尿中排泄率の低下が認められた。患者 1～6 での累積尿中排泄率は，投与 1 日後までが約 45%～55%，2 日後までが約 60%～70%，3 日後までが約 70%～80%であった。一方，患者 7～9 における累積尿中排泄率は，投与 1 日後までが約 15%～40%，2 日後までが約 20%～55%，3 日後までが約 25%～60%であった。

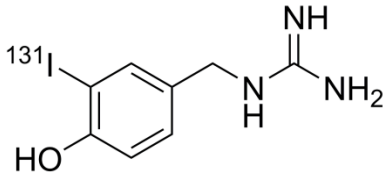
図 2.7.2.2-8 診断用量の ^{131}I-MIBG 投与後の累積尿中排泄率



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

また，褐色細胞腫患者に治療用量である 4.1～7.9 GBq の ^{131}I-MIBG を投与し，投与後 4 時間及び投与後 24 時間ごとに 6 日間採尿し代謝物を分析したところ，一部の患者から少量の 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (図 2.7.2.2-9 参照) が検出された。

図 2.7.2.2-9 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)



2.7.2.2.3.4 褐色細胞腫，神経芽腫及びカルチノイド患者における尿中排泄 (治療用量) に関する報告

Wafelman らは，神経堤由来の神経内分泌腫瘍である，褐色細胞腫，神経芽腫及びカルチノイド患者に治療用量の ^{131}I-MIBG 又は非放射性の MIBG を投与した際の尿中排泄率の検討結果を報告している [4]。

2～73 歳の褐色細胞腫，神経芽腫及びカルチノイド患者に，治療用量の ^{131}I-MIBG (3.7～7.4 GBq，MIBG として 1.7～5.8 mg) を 4 時間かけて静脈内投与した際の，投与後 24 時間までの MIBG (mg) の累積尿中排泄率を検討した。さらに，カルチノイド患者へ非放射性 MIBG (14～80 mg) を 4 時間かけて投与した際の，投与後 24 時間までの MIBG (mg) の累積尿中排泄率を検討した。その結果，化学量として 1.7～80.0 mg の範囲で，MIBG の投与

量 (mg) と投与後 24 時間までの MIBG の累積尿中排泄率の間には，線形性が認められた (r = 0.9556)。このことは，今回の試験条件下において MIBG の排泄機構が飽和していないことを示唆している。ゆえに，治療用量の ^{131}I-MIBG を投与するにあたり MIBG として 80 mg までの範囲では，放射能の体内からの排泄を減少させないと考えられた。

2.7.2.2.3.5 褐色細胞腫患者における糞中排泄 (治療用量) に関する報告

Geatti らは，治療用量の ^{131}I-MIBG を褐色細胞腫患者及び神経芽腫患者に投与した際の累積放射能糞中排泄率を報告している [5]。

褐色細胞腫患者 5 名について，治療用量である 7.4～8.1 GBq の ^{131}I-MIBG を投与し，72 時間後までの累積糞中排泄率を検討した結果，0.02%～0.77%であった。

2.7.2.2.4 吸収線量に関する報告

国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiological Protection: ICRP) の Publication 53[7] に，診断用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の年齢ごとの各臓器の吸収線量が示されている (表 2.7.2.2-5 参照)。表には，単位放射能あたりの吸収線量が示されており，治療用量である 7.4 GBq の F-1614 を投与した際の各臓器の吸収線量を推測することが可能である。

表 2.7.2.2-5 ^{131}I-MIBG を 1 MBq 相当投与した際の各臓器の吸収線量

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

[a] ULI: Upper large intestine
[b] LLI: Lower large intestine

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた試験

MIBG は CYP2D6 を阻害したが，それ以外の分子種も含め時間依存的阻害作用はみられず，CYP 酵素誘導作用も示さないと考えられた。

MAO によるチラミンの酸化反応を濃度依存的に阻害した。臨床上は 1 時間かけての持続投与であることから最高血漿中濃度は低く抑えられ，投与後は急速に血中から消失しているとの報告もあることから，MAO 阻害作用により他剤との薬物相互作用が問題となる可能性は低いと考えられた。また，P-糖蛋白質で輸送されず，基質となる薬剤との薬物動態学的相互作用が発生する可能性も低いと考えられた。

2.7.2.3.2 薬物動態

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

- PPGL と同様の神経堤に由来し ^{131}I-MIBG が集積する甲状腺髄様癌患者において，診断用量及び治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の血中放射能濃度推移のプロファイルに明確な差は認められないこと [1] (2.7.2.2.3.1 参照)。
- 甲状腺髄様癌患者に診断用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 30%～60%，48 時間までに約 40%～80%であった [1] (2.7.2.2.3.1 参照) のに対し，褐色細胞腫患者では 24 時間までに約 45%～55%，48 時間までに約 60%～70% [3] (2.7.2.2.3.3 参照) と近似していること。また，褐色細胞腫患者とパラガングリオーマ患者に治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 49%～58%，48 時間までに約 65%～77% [2] (2.7.2.2.3.2 参照) と，診断用量の ^{131}I-MIBG を投与した際と大きな差がみられないこと。
- 褐色細胞腫患者に治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の累積糞中排泄率は，72 時間までに 0.02%～0.77%であり [5] (2.7.2.2.3.5 参照)，排泄のほとんどは尿中を経路とすると考えられること。

さらに，フェオ MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験 (^{131}I-MIBG として 18.5 MBq を投与) の結果 (2.7.2.2.2.1 項参照) を基として，日本人の褐色細胞腫患者に治療用量 (5.55～7.4 GBq) の ^{131}I-MIBG を投与した際の薬物動態を論じることは，以下の理由により可能と考えた。

- 日本人の褐色細胞腫患者に診断用量の ^{131}I-MIBG を投与した後の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 44%，48 時間までに約 56%である (表 2.7.2.2-2 参照) のに対し，外国人の褐色細胞腫患者の累積尿中排泄率は 24 時間までに約 45%～55%，48 時間までに約 60%～70% (図 2.7.2.2-8 参照) であり，両者のプロファイルに明確な差は認められず，薬物動態に民族差はないと考えられること。
- 診断用量の ^{131}I-MIBG 投与後の血中放射能濃度の推移において，日本人の褐色細胞腫患者 (図 2.7.2.2-1 参照) と外国人の甲状腺髄様癌患者 (図 2.7.2.2-5 参照) とのプロファイルに，明確な差は認められないと考えられること。

- 診断用量の ^{131}I-MIBG 投与後の累積尿中排泄率の推移において，日本人褐色細胞腫患者（図 2.7.2.2-3 参照）と外国人の甲状腺髄様癌患者（図 2.7.2.2-6 参照）とのプロファイルに，明確な差は認められないと考えられること。
- 外国人の甲状腺髄様癌患者において，診断用量及び治療用量の ^{131}I-MIBG を投与した際の血中放射能濃度推移のプロファイルに明確な差は認められないと考えられること（図 2.7.2.2-5 参照）。

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

1. 静注後，血中から投与放射能は速やかに消失する。
2. 主要排泄経路は尿中排泄であり，静注後の投与放射能は速やかに尿中に排泄（72 時間までの累積で概ね 70%）される。
3. 糞中への排泄は僅か（72 時間までの累積で概ね 0.8%以下）である。
4. 尿中への排泄の大部分（投与放射能の概ね 85%以上）は未変化体のままである。
5. 代謝物としては，遊離ヨウ素 131，3-ヨード馬尿酸（^{131}I），構造不明の代謝物 ^{131}I-X，3-ヨード安息香酸（^{131}I）及び 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジルグアニジン（^{131}I）が想定される。

2.7.2.3.3 PK/PD 解析

実施していない。

2.7.2.3.4 内因性要因の検討

(1) 民族差

褐色細胞腫と甲状腺髄様癌は，ともに ^{131}I-MIBG が集積する神経堤由来の神経内分泌腫瘍である。日本人の褐色細胞腫患者と外国人の甲状腺髄様癌患者での静脈内投与後の血中放射能の推移に大きな差異は認められなかったこと，及び日本人の褐色細胞腫患者と外国人の褐色細胞腫患者の尿中排泄率に大きな差異は認められなかったことから，F-1614 の薬物動態に民族差はないと考えられた。

(2) 腎機能

^{131}I-MIBG は尿中排泄が主であるが，腎機能が低下した患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。少数の被験者による限られた情報であるが，外国人の褐色細胞腫患者で腎機能のパラメータ（尿素窒素及び血清クレアチニン値）が基準レベルより高値だった場合に，^{131}I-MIBG の投与後の尿中排泄率が低下したとの報告がある [3)]（図 2.7.2.2-8 参照）。したがって，腎機能の低下は，F-1614 の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

2.7.2.3.5 外因性要因の検討

^{131}I-MIBG の腫瘍細胞内への uptake-1 を介した取り込み，輸送及び貯蔵に影響する薬物は，薬物動態全般への関与は大きくないものの，F-1614 の治療効果に影響を及ぼすものと考え

られる。欧州核医学会 (European Association of Nuclear Medicine: EANM) の MIBG 治療ガイドライン [8]及び本邦での神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案 [9]には，^{131}I-MIBG との相互作用が示唆される薬剤及び推奨される休薬期間が示されている (表 2.7.2.5-1 参照)。

2.7.2.3.6 QT 間隔延長に対する検討

F-1614 の QT/QTc 評価試験は，実施していない。その理由を以下に示した。

対象とする PPGL 患者は，長期にわたるカテコールアミンの曝露により不整脈をはじめとする心血管系の障害を有していることが多く，そのような患者では F-1614 に起因する QT 間隔延長の正確な評価は困難と考えた。

また, イヌを用いたテレメトリー試験から, ヒトに換算して F-1614 の臨床用量 (7.4 GBq) の 14 倍まで QT 間隔の延長を認めなかった (2.6.2.4.2.1 参照)。

さらに，F-1614 の投与直後から 12 誘導心電図データを収集することは，投与された被験者から大量の放射線が放出されるため，術者の放射線被曝が非常に大きくなり実施することができない。ホルター心電図モニタリングを行うことで，投与直後からの心電図を測定することは可能であるが,「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」 (平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号) では,「ホルター心電図モニタリングは QT/QTc 間隔の主要な評価方法としてこれまでに十分に検証されたとは考えられない」と記載されている。したがって，投与直後からの心電図データを得ることは困難であると判断した。

日本人における F-1614 の QT 間隔延長のリスクについて，国内第 II 相臨床試験では 16 名の日本人 PPGL 患者に F-1614 が投与されたが，失神，心室性頻脈又は心室細動等の QT 間隔延長に伴う症状は認められなかった。先進医療 B でも 20 名の日本人 PPGL 患者に延べ 31 回，F-1614 と同等品質の POLATOM 社の ^{131}I-MIBG 製剤が投与されたが，QT 間隔延長に伴う症状は認められなかった。また，海外で承認されている ^{131}I-MIBG 製剤の添付文書でも，QT 間隔延長に係るリスクの記載はなかった。^{131}I-MIBG 製剤の海外使用成績に関する公表論文も調査したが，QT 間隔延長に伴う症状の報告はなかった。

^{131}I-MIBG 製剤は欧州では既に 20 年以上にわたって PPGL の治療に使用されており，国内においても個人輸入により治療が行われ，特段，安全性上の問題がなかった実態を踏まえると，日本人における F-1614 の QT 間隔延長のリスクは極めて低いと考える。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし

2.7.2.5 付録

(1) 表 2.7.2.5-1 ^{131}I-MIBG との相互作用が示唆される薬剤

表 2.7.2.5-1 ^{131}I-MIBG との相互作用が示唆される薬剤

分類	薬剤名	推奨される休薬期間	
		EANM ガイドライン [1]	国内ガイドライン [2]
抗不整脈薬 (心室性不整脈)	アミオダロン	休薬は実用的でない	−
α・β遮断薬	ラベタロール	72 時間	1～2 週間
アドレナリン作動性神経遮断薬	ブレチリウム	48 時間	1～2 週間
	グアネチジン	48 時間	1～2 週間
	レセルピン	48 時間	1～2 週間
α 遮断薬	フェノキシベンザミン (静脈内投与のみ)	15 日間	−
カルシウム拮抗薬	アムロジピン	48 時間	−
	ジルチアゼム	24 時間	−
	フェロジピン	48 時間	−
	イスラジピン	48 時間	−
	ラシジピン	48 時間	−
	レルカニジピン	48 時間	−
	ニカルジピン	48 時間	−
	ニフェジピン	24 時間	1～2 週間
	ニモジピン	24 時間	−
	ニソルジピン	48 時間	−
	ベラパミル	48 時間	1～2 週間
交感神経作動薬 (変力性)	ドブタミン	24 時間	−
	ドパミン	24 時間	1～2 週間
	ドペキサミン	24 時間	−
交感神経作動薬 (血管収縮性)	エフェドリン	24 時間	1～2 週間
	メタラミノール	24 時間	−
	ノルエピネフリン	24 時間	−
	フェニレフリン	24 時間	−
β_2 作動薬 (交感神経作動薬)	サルブタモール	24 時間	−
	テルブタリン	24 時間	1～2 週間
	ホルモテロール	24 時間	−
	バンブテロール	24 時間	−
	フェノテロール	24 時間	−
	サルメテロール	24 時間	−
その他のアドレナリン受容体作動薬	オルシプレナリン	24 時間	−
	イソプレナリン	−	1～2 週間
総合感冒薬 (全身性及び局所性)	プソイドエフェドリン	48 時間	−
	フェニレフリン	48 時間	−
	エフェドリン	24 時間	1～2 週間
	キシロメタゾリン	24 時間	−
	オキシメタゾリン	24 時間	−
交感神経作動薬 (緑内障)	ブリモニジン	48 時間	−
	ジピベフリン	48 時間	−
ヒスタミン拮抗薬 (鎮静型)	プロメタジン	24 時間	1～2 週間
オピオイド鎮痛薬	トラマドール	24 時間	−
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	48 時間	1～2 週間
	アモキサピン	48 時間	−
	クロミプラミン	24 時間	−
	ドスレピン (ドチエピン)	24 時間	−

表 2.7.2.5-1 ^{131}I-MIBG との相互作用が示唆される薬剤 (続き)

分類	薬剤名	推奨される休薬期間	
		EANM ガイドライン [1]	国内ガイドライン [2]
三環系抗うつ薬 (続き)	ドキセピン	24 時間	−
	イミプラミン	24 時間	1～2 週間
	ロフェプラミン	48 時間	−
	ノルトリプチリン	24 時間	−
	トリミプラミン	48 時間	−
抗うつ薬	マプロチリン	48 時間	1～2 週間
	ミアンセリン	48 時間	−
	トラゾドン	48 時間	1～2 週間
	ベンラファキシン	48 時間	−
	ミルタザピン	8 日間	−
	レボキセチン	3 日間	−
抗精神病薬 (神経遮断薬)	クロルプロマジン	24 時間	1～2 週間
	ベンペリドール	48 時間	−
	フルペンチキソール	48 時間	−
		1 ヶ月 (徐放性製剤)	−
	フルフェナジン	24 時間	−
		1 ヶ月 (徐放性製剤)	−
	ハロペリドール	48 時間	1～2 週間
		1 ヶ月 (徐放性製剤)	−
	レボメプロマジン	72 時間	−
	ペリシアジン	48 時間	−
	ペルフェナジン	24 時間	−
	ピモジド	72 時間	−
	ピポチアジン	1 ヶ月 (徐放性製剤)	−
	プロクロルペラジン	24 時間	−
	プロマジン	24 時間	−
	スルピリド	48 時間	−
	チオリダジン	24 時間	−
	トリフロペラジン	48 時間	−
	ズクロペンチキソール	48 時間	−
		1 ヶ月 (徐放性製剤)	−
	アミスルプリド	72 時間	−
	クロザピン	7 日間	−
	オランザピン	7～10 日間	−
	クエチアピン	48 時間	−
	リスペリドン	5 日間	−
		1 ヶ月 (徐放性製剤)	−
	セルチンドール	15 日間	−
	ゾテピン	5 日間	−
	ドロペリドール	−	1～2 週間
中枢神経刺激薬	アンフェタミン類 (デキサアンフェタミン等)	48 時間	1～2 週間
	アトモキセチン	5 日間	−
	メチルフェニデート	48 時間	−
	モダフィニル	72 時間	−
	コカイン	24 時間	1～2 週間
	カフェイン	24 時間	−

[1] EANM procedure guidelines for ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine (^{131}I-mIBG) therapy.[8)]
[2] 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 [9)]

2.7.2.6 参考文献

1. Clarke SE, Lazarus CR, Edwards S, Murby B, Clarke DG, Roden TM, et al. Scintigraphy and treatment of medullary carcinoma of the thyroid with iodine-131 metaiodobenzylguanidine. J Nucl Med. 1987;28(12):1820-5.
2. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maessen HJ, Maes RA, Beijnen JH. Renal excretion of iodine-131 labelled meta-iodobenzylguanidine and metabolites after therapeutic doses in patients suffering from different neural crest-derived tumours. Eur J Nucl Med. 1997;24(5):544-52.
3. Mangner TJ, Tobes MC, Wieland DW, Sisson JC, Shapiro B. Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma. J Nucl Med. 1986;27(1):37-44.
4. Wafelman AR, Nortier YL, Rosing H, Maessen HJ, Taal BG, Hoefnagel CA, et al. Renal excretion of meta-iodobenzylguanidine after therapeutic doses in cancer patients and its relation to dose and creatinine clearance. Nucl Med Commun. 1995;16(9):767-72.
5. Geatti O, Shapiro B, Shulkin B, Hutchinson R, Sisson JC. Gastrointestinal iodine-131-meta-iodobenzylguanidine activity. Am J Physiol Imaging. 1988;3(4):188-91.
6. 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(6):545-59.
7. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 53 : Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Ann ICRP. 1988;18(1-4).
8. 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(5):1039-47.
9. 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. 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 − [Internet]. 日本核医学会; 2014 [cited 2020 Jul 2]. Available from: https://member.jsnm.org/portal/file/MIBG2014.pdf.

目次

2.7.3 臨床的有効性 2
2.7.3.1 背景及び概観 2
2.7.3.1.1 有効性を評価した試験の概観 2
2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン 2
2.7.3.1.2.1 国内第 II 相臨床試験 2
2.7.3.1.2.2 先進医療 B：臨床研究 7
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 11
2.7.3.1.3.1 尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 国内第 II 相臨床試験 13
2.7.3.2.1.1 有効性の評価 13
2.7.3.2.2 先進医療 B：臨床研究 21
2.7.3.2.2.1 有効性の評価 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 28
2.7.3.3.2.1 RECIST 規準による客観的奏効率 28
2.7.3.3.2.2 ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 28
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 28
2.7.3.3.3.1 高齢者／非高齢者における有効性 28
2.7.3.3.3.2 骨転移あり／なしの被験者における有効性 29
2.7.3.3.3.3 実投与放射能の違いによる有効性 30
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 33
2.7.3.6 付録 34
2.7.3.7 参考文献 37

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験の概観

F-1614 の有効性の評価には，評価資料に区分した，難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ (以下，難治性 PPGL) 患者を対象に国内で実施した第 II 相臨床試験 (以下，国内第 II 相臨床試験)，及び参考資料に区分した，難治性 PPGL 患者を対象に実施された先進医療 B の臨床研究 (以下，先進医療 B) を用いた。

有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験 [実施計画書 No.]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
国内第 II 相臨床試験 [P-1614-21]	日本 2018.1～ 20[redacted]	有効性 安全性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 17 名	F-1614 7.4 GBq[a] 静脈内単回	5.3.5.2.1 評価資料
先進医療 B [iCREK2014-10]	日本 2016.2～ 2017.[redacted]	忍容性 安全性 有効性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 20 名	^{131}I-MIBG[b] 7.4 GBq[a]/回 [c] 静脈内	5.3.5.2.2 参考資料

[a] ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。
[b] 欧州で承認済みの POLATOM 社製の治療用製剤 (F-1614 は POLATOM 社製製剤と同等品質)。
[c] 被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに繰り返し投与した。

2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン

2.7.3.1.2.1 国内第 II 相臨床試験

(添付資料 5.3.5.2.1，評価資料)

国内第 II 相臨床試験は，^{123}I 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (以下，^{123}I-MIBG) 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として，F-1614 による核医学治療を実施した時の有効性及び安全性を評価する目的で，2018 年 1 月から 20[redacted] 年[redacted] 月にかけて国内 4 施設で実施した。試験デザインの概要を表 2.7.3.1-2 に示した。

組み入れの対象は，難治性 PPGL の患者であり，スクリーニング時に実施した CT (又は MRI) 画像で確認された標的病変の 1 つ以上において ^{123}I-MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す患者とした。また，有効性評価の観点から，スクリーニング時の尿中カテコールアミン類について，いずれかの検査値が 2 回の検査のいずれも基準値上限の 3 倍以上を示す患者とした。

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

有効性の主要評価項目は，尿中カテコールアミン類の奏効率とした。尿中カテコールアミン類の検査は，投与日から 12 及び 24 週後に 24 時間蓄尿をそれぞれ 2 回行い，中央検査機関による一括測定にて実施した。

なお，尿中カテコールアミン類はアドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン及びノルメタネフリン，尿中カテコールアミンはアドレナリン及びノルアドレナリン，尿中カテコールアミン代謝産物はメタネフリン及びノルメタネフリンとした。

表 2.7.3.1-2 国内第 II 相臨床試験のデザインの概要

項目	内容
目的	^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として，F-1614 による核医学治療を実施した時の有効性及び安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同，単群，非盲検試験
投与期間	一日 (単回投与)
診断及び組入れ基準	＜選択基準＞ (1) 褐色細胞腫，パラガングリオーマ，悪性褐色細胞腫，悪性パラガングリオーマのいずれかと診断されている患者。 (2) 以下に定義する難治性 PPGL と診断されている患者。 下記 1) ～ 4) のいずれかを満たし，かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものを難治性 PPGL と定義する。 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL 3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL 4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL (3) RECIST 規準 (version 1.1) に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者。 (4) スクリーニング時に実施された CT (又は MRI) 画像で確認された標的病変の 1 つ以上で，スクリーニング時に実施された ^{123}I-MIBG シンチグラフィで集積陽性が確認されている患者。 (5) スクリーニング時の尿中カテコールアミン類について，いずれかの検査値が基準値上限の 3 倍以上を示す患者。なお，検査値については，2 回の検査のいずれも基準値上限の 3 倍以上を示す必要がある。 (6) スクリーニング時の検査値が以下のすべての基準を満たす患者。 1) 骨髄機能 a) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤非投与下で白血球数 ≥ 3000/mm^3 b) 非輸血下でヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL c) 非輸血下で血小板数 ≥ 10×10^4/mm^3 2) 腎機能 a) 推定糸球体濾過量 (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73m^2 3) 肝機能 a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) < 100 IU/L b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) < 100 IU/L c) 乳酸脱水素酵素 (LDH) < 400 IU/L 4) 心機能 a) NYHA 心機能分類が I 度以下 5) 糖尿病・内分泌疾患 a) HbA1c < 8.0% (NGSP 値) 6) 呼吸状態 a) 大気中における血中酸素飽和度 (SpO_2) ≥ 96%

表 2.7.3.1-2 国内第 II 相臨床試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
診断及び組入れ基準 (続き)	(7) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。 (8) 6 ヶ月以上の生存が期待できる患者。 (9) 核医学治療病室内隔離期間中，摂食，排泄及び睡眠の自立が見込める患者 (10) 標準的な治療法で効果がなかった，又は他に適切な治療法がない患者 (11) 同意時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 (12) 治験参加について本人から文書で同意が得られている患者。 ＜除外基準＞ (1) 活動性の重複がんを有する患者。 (2) これまでに MIBG 内照射療法を受けたことのある患者。 (3) ^{131}I-MIBG の集積を抑制する薬剤を所定の期間，中止することができない患者。 (4) スクリーニング検査の 7 日前から F-1614 投与後 24 週まで α-メチルパラチロシンの服用を中止することができない患者。 (5) 登録前 8 週以内に，手術療法，CVD 療法，肝転移に対する経カテーテル肝動脈塞栓術，骨転移に対する薬物療法，又は放射線外照射療法を受けたことがある患者。 (6) 前治療において，治療時あるいは治療後に治療との因果関係を否定できない Grade 2 以上の非血液毒性の発現を認め，かつ治験期間中に加療を要する患者。 (7) 以下のいずれかの感染症があり，かつ治験期間中に加療を要する患者。 a) B 型肝炎ウイルス感染症 b) C 型肝炎ウイルス感染症 c) HIV 感染症 d) その他全身的治療を要する感染症 (8) ステロイド剤又はその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与 (内服又は静脈内) を必要とする疾患があり，かつ治験期間中にも加療を要する患者。 (9) コントロール困難なカテコールアミン発作の既往がある患者。 コントロール困難なカテコールアミン発作とは，αβ 遮断薬，Ca 拮抗薬等による厳格な血圧・脈拍数コントロールにおいても，安静時における拡張期血圧>100 mmHg もしくは脈拍数>100/min が 10 分以上持続するものとする。 (10) 致死性不整脈もしくは心静止の既往がある患者。 (11) コントロール不良の以下のいずれかの疾患がある患者。 a) 症候性不整脈 b) 甲状腺機能異常 (甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症) c) 呼吸器疾患 (状況を問わず薬物療法や酸素投与，持続式陽圧呼吸療法などの理学療法を要するもの) d) 胸腹水貯留

表 2.7.3.1-2 国内第 II 相臨床試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
診断及び組入れ基準 (続き)	(12) 以下のいずれかの疾患もしくは症候がある患者。 a) 冠動脈疾患 (狭心症，心筋梗塞など) b) アミオダロンによる加療を要する不整脈 c) 重症心弁膜症 d) 大動脈疾患 e) 出血傾向のある疾患・状態 (血友病，特発性血小板減少性紫斑病など何らかの病態に基づくものや, ワーファリン, アスピリン投与下など, 他疾患に対する加療のための薬物療法に基づくもの) (13) 妊娠中，産後 28 日以内，又は授乳中 (ただし，授乳婦は F-1614 投与開始後から投与 6 ヶ月後まで授乳を中断することに合意できる場合を除く) のいずれかに該当する女性患者。 (14) 妊娠する可能性がある女性患者で F-1614 投与後 6 ヶ月間避妊することに合意できない患者, 又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で F-1614 投与後 6 ヶ月間避妊することに合意できない患者。 (15) 精神病又は精神症状を合併しており治験への参加が困難と判断される患者。 (16) 隔離による医療行為・放射線管理が困難である患者。 (17) ヨウ化カリウム内服によるアレルギー症状, あるいはその疑いの既往がある患者。 (18) 疼痛などの症状を有する病変に対し, 治験期間中にその症状に対して緩和的放射線外照射を要する，あるいはそのおそれがある患者。 (19) 同意日の前 3 ヶ月以内に，他の治験に参加している患者。 (20) その他, 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として適切ではないと判断した患者。
被験者数	計画時： ・ 目標被験者数 ：13 名 解析時： ・ 登録被験者数 ：17 名 ・ 投与被験者数 ：16 名 ・ 完了被験者数 ：13 名 ・ 有効性解析対象被験者数 (FAS)：17 名
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1614 用量及び投与方法： ・ 被験者に 7.4 GBq の F-1614 を約 1 時間かけて静注した。投与量について, ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。 ・ 甲状腺ブロックとして，F-1614 投与の 1～3 日前 (少なくとも投与前 24 時間より早く) から投与後 7 日までヨウ化カリウム 300 mg/日の経口投与を行った。

表 2.7.3.1-2 国内第 II 相臨床試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法(続き)	・ F-1614 投与による悪心・嘔吐・食欲不振などの上部消化管症状を緩和するため，投与日の投与前に 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を投与した。
有効性の評価項目	(1) 主要評価項目 1) 尿中カテコールアミン類の奏効率 尿中カテコールアミン類の最良減少効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された被験者の割合とした。 (2) 副次評価項目 1) 尿中カテコールアミンの奏効率 尿中カテコールアミンの最良減少効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 2) 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率 尿中カテコールアミン代謝産物の最良減少効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 3) 尿中カテコールアミン類の経時推移 各尿中カテコールアミン類について，ベースラインと各評価時点での検査値とした。 4) 中央判定による客観的奏効率 (ORR) 読影委員会により RECIST 規準 (version 1.1) の最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 5) 施設判定による ORR 治験責任医師又は治験分担医師により RECIST 規準 (version 1.1) の最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 6) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 治験責任医師又は治験分担医師により ^{123}I-MIBG シンチグラフィの最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 7) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL 評価 被験者が回答した EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D の質問票の，ベースラインと各評価時点での尺度又はインデックススコアとした。
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2018 年 1 月 22 日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
実施医療機関	金沢大学附属病院，群馬大学医学部附属病院，北海道大学病院，鹿児島大学病院

2.7.3.1.2.2 先進医療 B：臨床研究

(添付資料 5.3.5.2.2，参考資料)

先進医療 B として実施された臨床研究は，^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として，核医学治療用薬剤の ^{131}I 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (以下，^{131}I-MIBG) を投与したときの忍容性，安全性及び有効性を評価する目的で，2016 年 2 月から 2017 年[redacted]月にかけて国内 4 施設で実施された。試験デザインの概要を表 2.7.3.1-3 に示した。

組み入れの対象は，難治性 PPGL 患者であり，1 つ以上の病変において ^{123}I-MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す患者とした。

7.4 GBq の ^{131}I-MIBG (POLATOM 社製の治療用製剤) を 1 時間以上かけて静注するレジメンを 1 コースとし，被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに繰り返し投与した。投与量について，^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。

主な有効性の評価項目は，RECIST 規準による客観的奏効率，^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率であり，有効性評価は各コース ^{131}I-MIBG 投与日から 12 週後に実施した。

表 2.7.3.1-3 先進医療 B のデザインの概要

項目	内容
目的	^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として ^{131}I-MIBG による核医学治療の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，単群，非盲検試験
投与期間	一日 (単回投与) を 1 コースとし，1 コースを 24 週ごとに繰り返した
診断及び組入れ基準	＜選択基準＞ (1) 褐色細胞腫，パラガングリオーマ，悪性褐色細胞腫，悪性パラガングリオーマのいずれかと診断された患者。 (2) 難治性 PPGL である患者。 下記いずれかを満たし，かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能な患者 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL 3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL 4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL (3) 1 つ以上の病変 (原発病変，再発病変を問わない) において ^{123}I-MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す。 (4) 登録前 28 日以内の検査値が以下のすべてを満たす。 1) 骨髄機能 a) G-CSF 製剤非投与下で白血球数 ≥ 3000/mm^3 b) 非輸血下でヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL c) 非輸血下で血小板数 ≥ 10×10^4/mm^3

表 2.7.3.1-3 先進医療 B のデザインの概要（続き）

項目	内容
診断及び組入れ基準 (続き)	2) 腎機能 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2 3) 肝機能 a) AST < 100 IU/L b) ALT < 100 IU/L c) LDH < 400 IU/L 4) 心機能 NYHA 心機能分類が I 度以下 5) 糖尿病・内分泌疾患 HbA1c < 8.0% (NGSP 値) 6) 呼吸状態 大気中における SpO_2 ≥ 96%である。 (5) ECOG Performance Status Scale で 0 又は 1，Karnofsky Performance Scale で 80%以上である。 (6) 登録時年齢が 20 歳以上である。 (7) 核医学治療病室内隔離期間中，摂食排泄及び睡眠の自立が見込める。 (8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。 ＜除外基準＞ (1) 活動性の重複がんを有する。 (2) これまでに実施した ^{131}I-MIBG による核医学治療で，治療後半年以内に実施された治療効果判定で明らかな増悪を認めている。 (3) これまでに実施した ^{131}I-MIBG による核医学治療で，治療時あるいは治療後に ^{131}I-MIBG による核医学治療との因果関係を否定出来ない Grade 2 以上の非血液毒性あるいは Grade 3 以上の血液毒性の出現を認めている。 (4) ^{131}I-MIBG による核医学治療を除く前治療において，治療時あるいは治療後に治療との因果関係を否定出来ない Grade 2 以上の非血液毒性の出現を認め，かつ試験期間中に加療を要する。 (5) 以下のいずれかの感染症があり，かつ試験期間中に加療を要する。 1) B 型肝炎ウイルス感染症 2) C 型肝炎ウイルス感染症 3) HIV 感染症 4) その他全身的治療を要する感染症 (6) コントロール困難なカテコールアミン発作の既往がある。 (7) 致死性不整脈もしくは心静止の既往がある。 (8) コントロール不良の以下のいずれかの疾患がある。 1) 症候性不整脈 2) 甲状腺機能異常 (甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症) 3) 呼吸器疾患 (状況を問わず薬物療法や酸素投与，持続式陽圧呼吸療法などの理学療法を要するもの)

表 2.7.3.1-3 先進医療 B のデザインの概要 (続き)

項目	内容
診断及び組入れ基準 (続き)	4) 胸腹水貯留 (9) 以下のいずれかの疾患もしくは症候がある。 1) 冠動脈疾患 (狭心症，心筋梗塞など) 2) アミオダロンによる加療を要する不整脈 3) 重症心弁膜症 4) 大動脈疾患 5) 出血傾向のある疾患・状態 (血友病，特発性血小板減少性紫斑病など何らかの病態に基づくものや，ワーファリン，アスピリン投与下など，他疾患に対する加療のための薬物療法に基づくもの) (10) 妊娠中，初回の ^{131}I-MIBG による核医学治療日から最終の ^{131}I-MIBG による核医学治療後 1 年の間の挙児希望，産後 28 日以内，授乳中のいずれかに該当する女性。 (11) 精神病又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。 (12) ステロイド剤又はその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与 (内服又は静脈内) を必要とする疾患があり，かつ試験期間中にも加療を要する。 (13) 隔離による医療行為・放射線管理が困難である。 (14) ヨウ化カリウム内服によるアレルギー症状，あるいはその疑いの既往がある。 (15) 疼痛などの症状を有する病変に対し，試験期間中にその症状に対して緩和的放射線外照射を要する，あるいはそのおそれがある。
被験者数	計画時：20 名 解析時： 登録被験者数　：20 名 有効性解析対象被験者数　：20 名
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：^{131}I-MIBG (製造販売元：National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM) 用量及び投与方法： ・ 「7.4 GBq の ^{131}I-MIBG を 1 時間以上かけて静注する」レジメンを 1 コースとし，被験者が継続基準を満たした場合，24 週ごとに繰り返した。ただし，^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，それを超えない最大量を投与するが，5.55 GBq を最低量とした。各コースとも ^{131}I-MIBG の用法用量は一定とした。 ・ 甲状腺ブロックとして，^{131}I-MIBG 投与の 1～3 日前から投与後 7 日までヨウ化カリウム 300 mg/日の経口投与を行った。 ・ 放射線宿酔予防のために 5-HT$_3$ 受容体拮抗型制吐剤の使用を推奨した。 ・ 下記の継続基準をすべて満たさなかった場合は治療を休止し，治療休止後 84 日以内に継続基準をすべて満たした場合は治療再開を検討することとした。また，下記のいずれかの治療中止基準に抵触した場合はプロトコル治療を中止した。

表 2.7.3.1-3 先進医療 B のデザインの概要 (続き)

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法(続き)	＜継続基準＞ (1) G-CSF 製剤非投与下で白血球数 ≥ 3000/mm^3 (2) 非輸血下でヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL (3) 非輸血下で血小板数 ≥ 10×10^4/mm^3 (4) eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m^2 (5) Performance status は ECOG の規準で 0 又は 1, Karnofsky Performance Scale で 80%以上 (6) AST < 100 IU/L (7) ALT < 100 IU/L (8) LDH < 400 IU/L ＜治療中止基準＞ (1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合 下記 1), 2) のいずれかを満たした場合を増悪と判定する。 1) 各コース治療 12 週後の［RECIST 総合効果］で進行 (PD) と判定された場合 2) 1) を満たさず，かつコース治療 12 週後の［MIBG シンチグラフィ総合効果］で PD と判定された場合 (2) 有害事象に関わる以下のいずれかの理由によりプロトコル治療が継続できない場合 1) Grade 3 以上の非血液毒性もしくは Grade 4 の血液毒性が認められた場合 (非血液毒性 : CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象) 2) Grade 3 の血液毒性が 85 日以上遷延した場合 3) 次コース開始予定の時点で継続基準のいずれかを満たさず，プロトコル治療の休止に該当し，次コース開始が 85 日以上遅延した場合 4) 1), 2) に該当しない有害事象により次コース開始が 85 日以上遅延した場合 5) 3) 以外で担当医がプロトコル治療中止を要すると判断した場合 (3) 有害事象との関連が否定できない理由により，被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。 (4) 有害事象との関連が否定できる理由により，被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合 登録後，プロトコル治療開始前の被験者拒否の場合やプロトコル治療中の本人や家人の転居など，有害事象との関連が否定できる場合 (5) プロトコル治療中の死亡

表 2.7.3.1-3 先進医療 B のデザインの概要 (続き)

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法 (続き)	(6) 担当医が試験参加・継続が困難と判断した場合 (7) その他，登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった)，プロトコル違反が判明，登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など
有効性の評価項目	(1) RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (2) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 (3) 全生存期間 (4) 無増悪生存期間
試験期間	最初の被験者の同意取得日：2016 年 2 月 [redacted] 日 最後の被験者の検査・観察終了日：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日
実施医療機関	金沢大学附属病院，群馬大学医学部附属病院，北海道大学病院，鹿児島大学病院

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

各試験の有効性の評価項目を表 2.7.3.1-4 に示した。

悪性褐色細胞腫の治療目的は，「副腎腫瘍取扱い規約第 3 版」[1)]では，腫瘍の根治ではなく高カテコールアミン血症の是正であるとしている。これは，悪性褐色細胞腫の根治が極めて困難であること，また患者が日常生活を営む上で大きく影響する症状は，カテコールアミン過剰による動悸，血圧変動 (発作性高血圧と起立性低血圧)，麻痺性イレウスによる重度の便秘であり，主な死因もカテコールアミン過剰による不整脈や心不全であるためである。本内容を踏まえ，国内第 II 相臨床試験では ^{131}I-MIBG による核医学治療の治療効果を評価するための主要項目として，尿中カテコールアミン類の奏効率を設定した。なお，カテコールアミンの測定には血中測定と尿中測定があるが，持続的なカテコールアミンの分泌を調べるためには尿中カテコールアミン類を測定する方が信頼性が増すこと，血中カテコールアミンは採血時の体位や被験者の精神状態等で大きく変動することが知られていること，また厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班が作成した褐色細胞腫診療指針 2010 に記載された「褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の診断基準 (案)」[2)]でも検査所見として尿中カテコールアミン類が示されていることから，尿中カテコールアミン類の奏効率を主要評価項目に選定した。

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B で共通する有効性評価項目は，RECIST 規準 (version 1.1) による ORR 及び ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率であった。これらの評価時期は試験間で異なっており，国内第 II 相臨床試験では F-1614 投与日から 12 及び 24 週後，先進医療 B では各コース ^{131}I-MIBG 投与日から 12 週後に評価された。また，国内第 II 相臨床試験の RECIST 規準 (version 1.1) による ORR の評価は，治験責任医師又は治験分担医師による施設判定に加え，中央判定を実施した。中央判定は，試験結果の偏りの低減及び精度の向上を目的とし，治験依頼者である富士フイルム富山化学株式会社及び実施医療機関から独立した，読影委員会が行った。

表 2.7.3.1-4 各試験の有効性の評価項目

	国内第 II 相臨床試験	先進医療 B
主要評価項目	・尿中カテコールアミン類の奏効率	-
副次評価項目	・尿中カテコールアミンの奏効率 ・尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率 ・尿中カテコールアミン類の経時推移 ・RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (中央判定) ・RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (施設判定) ・^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 ・EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL	・RECIST 規準 (version 1.1) による ORR ・^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 ・全生存期間 ・無増悪生存期間

各試験で設定した有効性評価項目の評価方法のうち，国内第 II 相臨床試験で尿中カテコールアミン類，尿中カテコールアミン及び尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率の評価に用いた「尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準」を表 2.7.3.1-5 に示した。

なお，国内第 II 相臨床試験で設定した他の有効性評価項目の評価方法は【添付資料 5.3.5.2.1 の 9.5.1.2】，先進医療 B で設定された有効性評価項目の評価方法は【添付資料 5.3.5.2.2 の 9.5.3】を参照のこと。

2.7.3.1.3.1 尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準

国内第 II 相臨床試験において，WHO 基準[3]及び海外臨床研究[4-8]で広く使用されている基準をもとに設定した，尿中カテコールアミン類の減少効果の判定規準を表 2.7.3.1-5 に示した。

スクリーニング (ベースライン) 時に実施した 2 回の 24 時間蓄尿検査でいずれも基準値上限の 3 倍以上であったアドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン及びノルメタネフリンを評価対象項目とした。

表 2.7.3.1-5 尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準

効果	判定規準
CR (完全奏効)	対象としたカテコールアミン類の値がすべて正常化。
PR (部分奏効)	対象としたカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し，すべて 50%を超えて減少。
PD (進行)	対象としたいずれかのカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し，25%以上上昇。
SD (安定)	対象としたいずれかのカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し 50%を超えて減少していない，且つ対象としたすべてのカテコールアミン類の値が 25%以上の上昇をしていない。
NE (評価不能)	何らかの理由により，上記のいずれにも判定できない。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 II 相臨床試験

(添付資料 5.3.5.2.1，評価資料)

2.7.3.2.1.1 有効性の評価

(1) 尿中カテコールアミン類の奏効率

ベースライン時に基準値上限の 3 倍以上であった尿中カテコールアミン類 (アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン，ノルメタネフリン) の最良減少効果 (confirmation なし) の判定に基づいて算出した奏効率を表 2.7.3.2-1 に示した。

17 名中，PR が 4 名 (23.5%)，SD が 8 名 (47.1%)，PD が 4 名 (23.5%) 及び NE が 1 名 (5.9%，F-1614 投与前の脱落により評価不能) であり，奏効率 (CR+PR) は 23.5% (17 名中 4 名) (90%CI : 8.5, 46.1) であった。

奏効率の閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果，奏効率は有意に高かった (p = 0.009)。

表 2.7.3.2-1 尿中カテコールアミン類の奏効率 (国内第 II 相臨床試験：FAS)

FAS	N = 17 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	8 (47.1)
PD	4 (23.5)
NE	1 (5.9)
Response Rate (CR+PR)	4 (23.5)
[90%CI][a)]	[8.5, 46.1]
Binomial Test[b)]	p = 0.009

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

b) One-sided test (α = 5%) based on the null hypothesis (Response Rate ≤ 5%)

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-4)

(2) 尿中カテコールアミンの奏効率

ベースライン時に尿中カテコールアミン (アドレナリン，ノルアドレナリン) が基準値上限の 3 倍以上であった被験者を対象とし，尿中カテコールアミンの最良減少効果について検討した結果を表 2.7.3.2-2 に示した。

データが得られた 6 名中，PR が 1 名 (16.7%)，SD が 2 名 (33.3%) 及び PD が 3 名 (50.0%) であり，奏効率 (CR+PR) は 16.7% (6 名中 1 名) (90%CI : 0.9, 58.2) であった。

表 2.7.3.2-2 尿中カテコールアミンの奏効率 (国内第 II 相臨床試験：FAS)

FAS	N[a)] = 6 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	1 (16.7)
SD	2 (33.3)
PD	3 (50.0)
NE	0
Response Rate (CR+PR)	1 (16.7)
[90%CI][b)]	[0.9, 58.2]

a) Number of subjects with urinary catecholamines at baseline which is 3 times greater than upper limit of normal
b) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-5)

(3) 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率

ベースライン時に尿中カテコールアミンの代謝産物 (メタネフリン，ノルメタネフリン) が基準値上限の 3 倍以上であった被験者を対象とし，尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率について検討した結果を表 2.7.3.2-3 に示した。

17 名中，PR が 4 名 (23.5%)，SD が 9 名 (52.9%)，PD が 3 名 (17.6%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり，奏効率 (CR+PR) は 23.5% (17 名中 4 名) (90%CI : 8.5, 46.1) であった。

表 2.7.3.2-3 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率 (国内第 II 相臨床試験：FAS)

FAS	N[a)] = 17 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	9 (52.9)
PD	3 (17.6)
NE	1 (5.9)
Response Rate (CR+PR)	4 (23.5)
[90%CI][b)]	[8.5, 46.1]

a) Number of subjects with urinary catecholamine metabolites at baseline which is 3 times greater than upper limit of normal
b) Clopper-Pearson's exact confidence interval

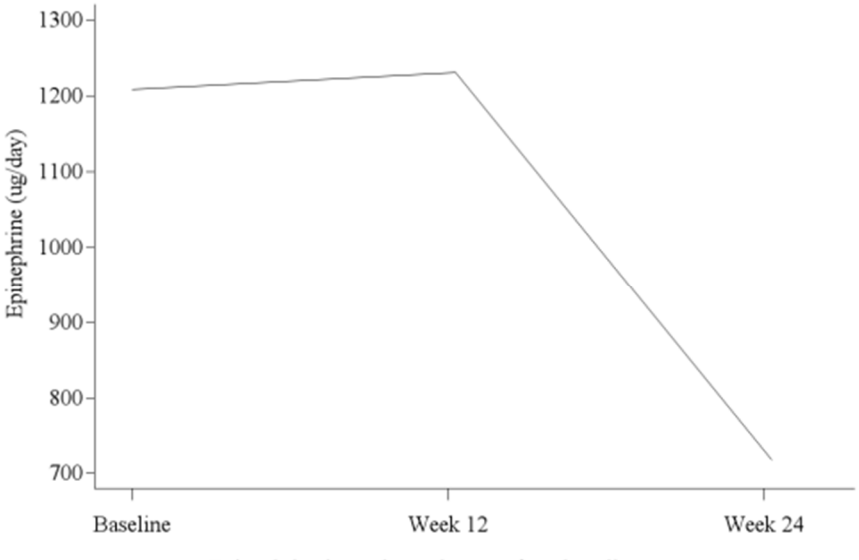
(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-6)

(4) 尿中カテコールアミン類の経時推移

減少効果判定の評価対象となった尿中カテコールアミン類の各々 (アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン及びノルメタネフリン) について，被験者ごとの経時推移を図 2.7.3.2-1～図 2.7.3.2-4 に示した。

被験者によるばらつきが大きかったが，経時的に減少する傾向が認められた。

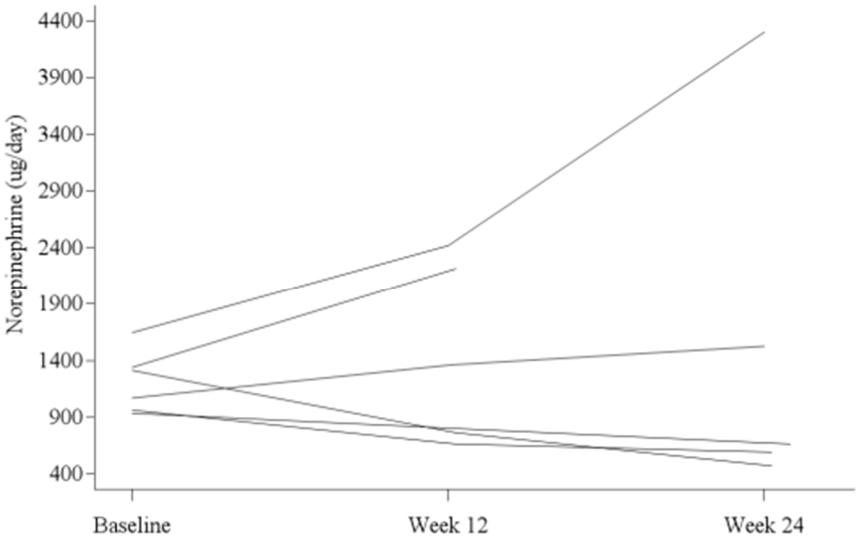
図 2.7.3.2-1 尿中カテコールアミン類の被験者ごとの経時推移 –アドレナリン–
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



(Baseline: n=1, Week12: n=1, Week24: n=1)

(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-2)

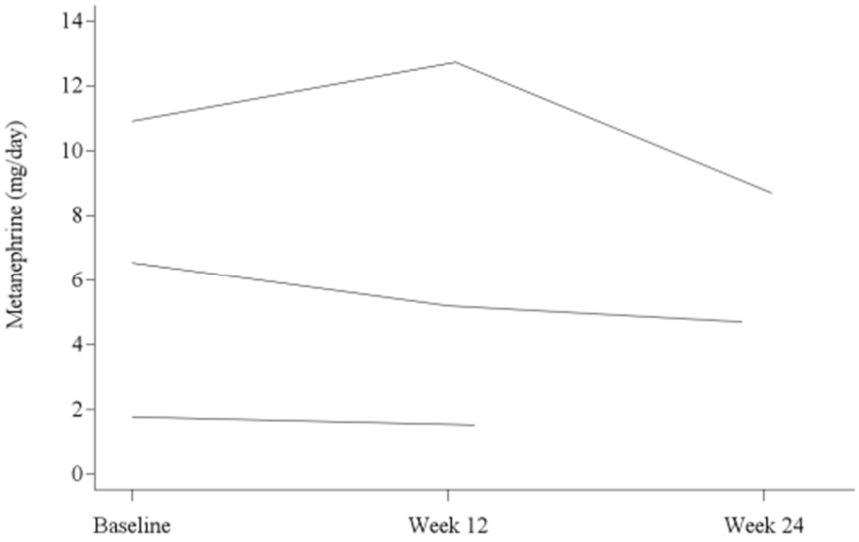
図 2.7.3.2-2 尿中カテコールアミン類の被験者ごとの経時推移 –ノルアドレナリン–
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



(Baseline: n=6, Week12: n=6, Week24: n=5)

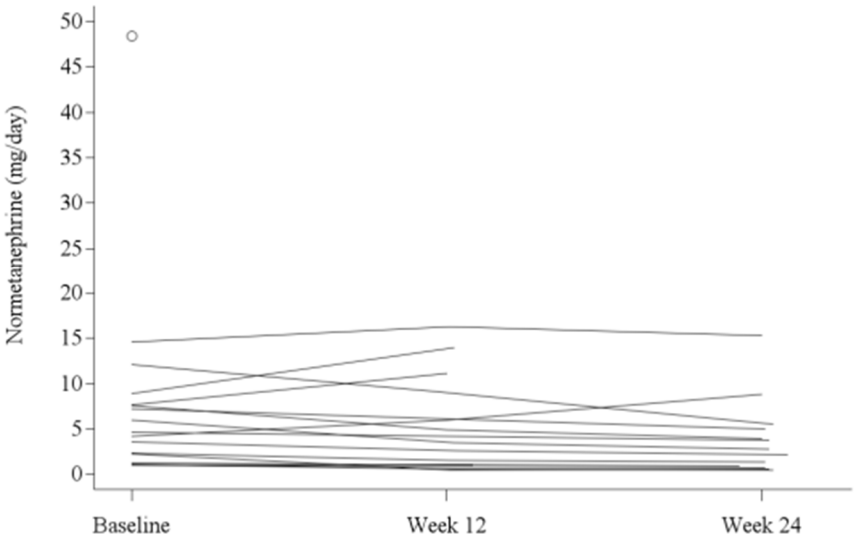
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-2)

図 2.7.3.2-3 尿中カテコールアミン類の被験者ごとの経時推移 –メタネフリン–
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



(Baseline: n=3, Week12: n=3, Week24: n=2)
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-2)

図 2.7.3.2-4 尿中カテコールアミン類の被験者ごとの経時推移 –ノルメタネフリン–
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



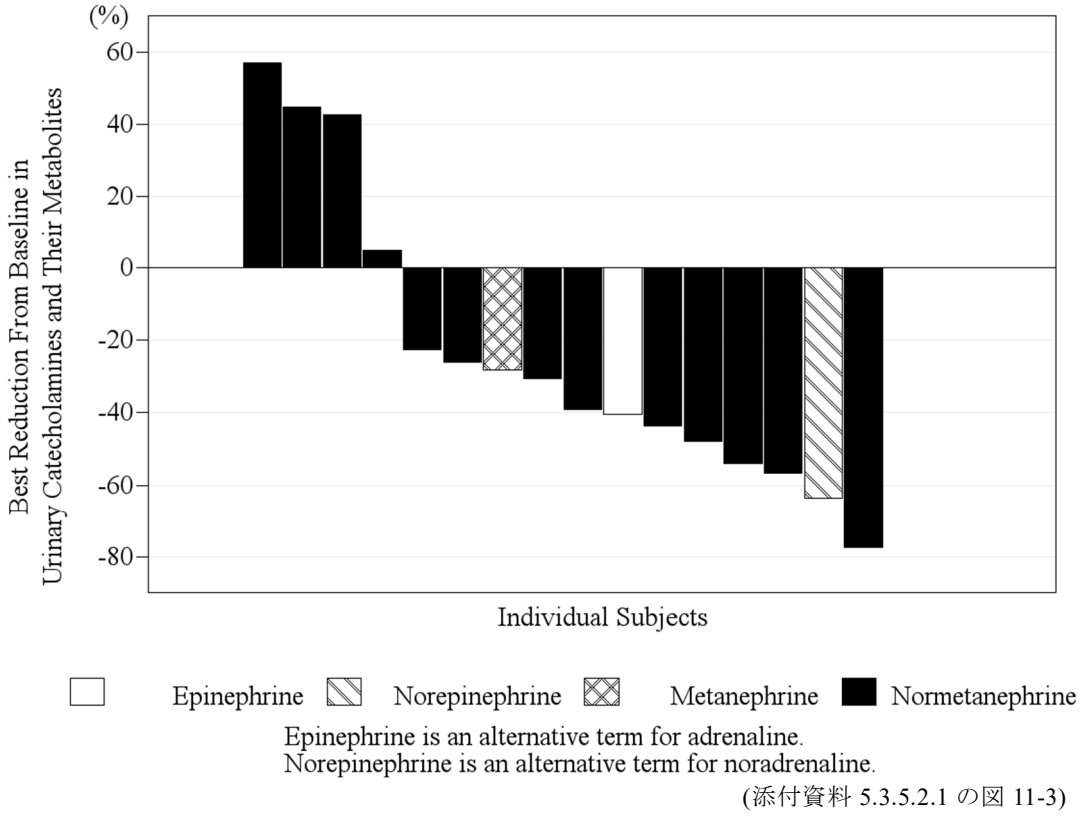
(Baseline: n=17, Week12: n=16, Week24: n=13)
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-2)

(5) 尿中カテコールアミン類の最大減少率

減少効果判定の評価対象となった尿中カテコールアミン類について，被験者ごとに変化率が最大減少を示すカテコールアミン類を抽出した Waterfall Plot を図 2.7.3.2-5 に示した。

データが得られた 16 名中 12 名で尿中カテコールアミン類が「減少」を示し，その内訳はノルメタネフリンが 9 名，アドレナリン，ノルアドレナリン及びメタネフリンが各 1 名であった。50%以上の「減少」は 4 名であり，内訳は 1 名がノルアドレナリン，3 名がノルメタネフリンであった。

図 2.7.3.2-5 尿中カテコールアミン類の最大減少率 (Waterfall Plot)
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-3)

(6) RECIST 規準による客観的奏効率

中央判定及び施設判定における，RECIST 規準 (version 1.1) による ORR を表 2.7.3.2-4 に示した。

中央判定では，ベースライン評価において 14 名が標的病変ありと判定され，2 名が非標的病変のみと判定された。また，1 名は F-1614 投与前に治験中止となったため評価不能であった。最良総合効果は，17 名中 PR が 1 名 (5.9%)，SD が 12 名 (70.6%)，Non-CR/Non-PD が 2 名 (11.8%)，PD が 1 名 (5.9%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり，ORR は 5.9% (17 名中 1 名) (90%CI : 0.3, 25.0) であった。

施設判定では，ベースライン評価において 17 名が標的病変ありと判定されたが，1 名は F-1614 投与前に試験中止となったため評価不能であった。最良総合効果は，17 名中

PR が 2 名 (11.8%)，SD が 12 名 (70.6%)，PD が 2 名 (11.8%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり，ORR は 11.8% (17 名中 2 名) (90%CI : 2.1, 32.6) であった。

表 2.7.3.2-4 RECIST 規準による ORR (中央判定，施設判定) (国内第 II 相臨床試験：FAS)

FAS	Central Assessment N = 17 n (%)	Local Assessment N = 17 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)		
CR	0	0
PR	1 (5.9)	2 (11.8)
SD	12 (70.6)	12 (70.6)
Non-CR/Non-PD	2 (11.8)	-
PD	1 (5.9)	2 (11.8)
NE	1 (5.9)	1 (5.9)
Objective Response Rate (CR+PR)	1 (5.9)	2 (11.8)
[90%CI][a)]	[0.3, 25.0]	[2.1, 32.6]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-7)

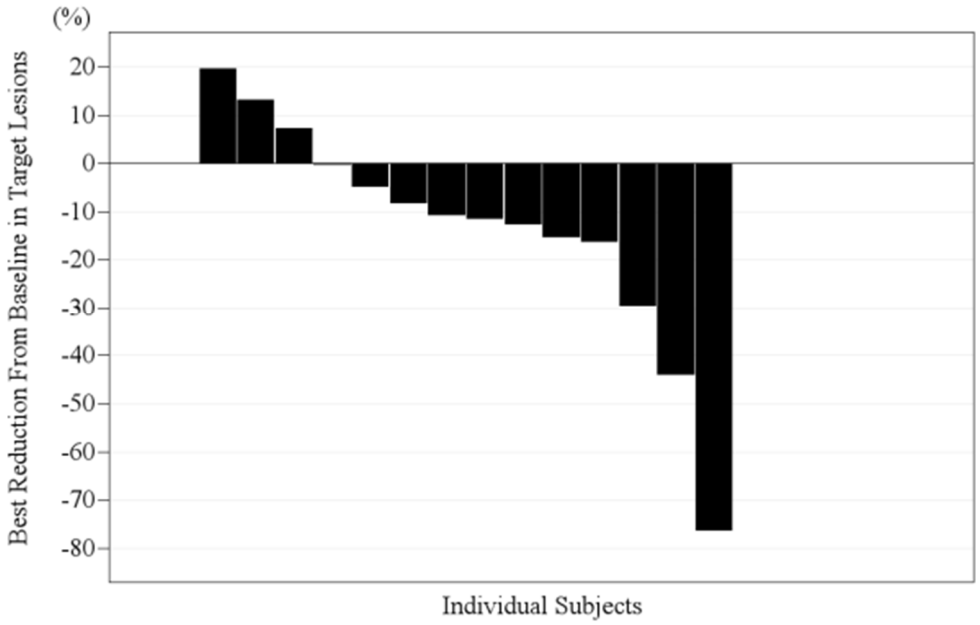
(7) 標的病変の腫瘍径和の最大減少率

中央判定及び施設判定における腫瘍径和の最大減少率の Waterfall Plot を図 2.7.3.2-6 及び図 2.7.3.2-7 に示した。

中央判定では，データの得られた 14 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し，30%以上の縮小が 2 名 (しかしながら，うち 1 名は新病変が出現し，最良総合効果は PD と判定された) にみられた。また 3 名に 20%未満の「増大」がみられ，1 名については変化が認められなかった。

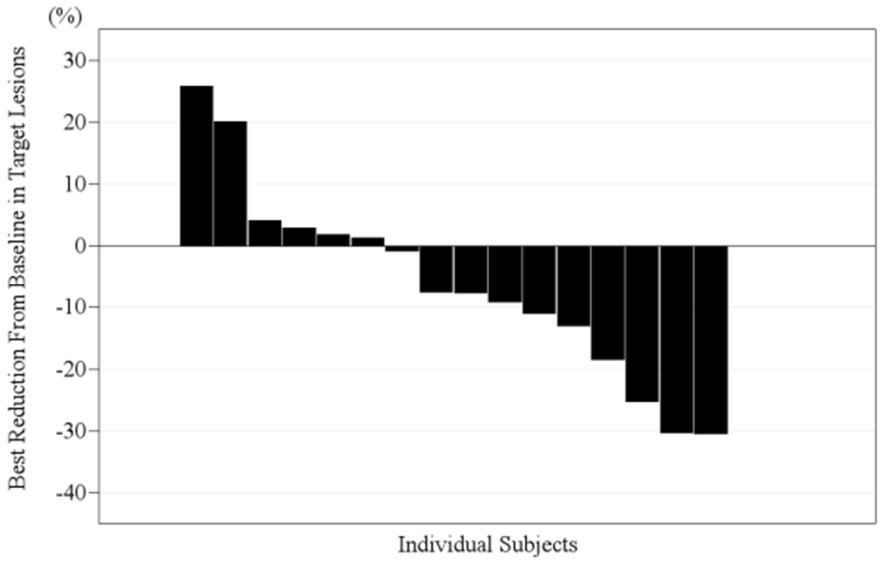
施設判定では，データの得られた 16 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し，30%以上の「縮小」が 2 名にみられた。また，20%以上の「増大」が 2 名に，20%未満の「増大」が 4 名に認められた。

図 2.7.3.2-6 腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) (中央判定)
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-4)

図 2.7.3.2-7 腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) (施設判定)
(国内第 II 相臨床試験：FAS)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-5)

(8) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる施設判定での奏効率

治験責任医師又は治験分担医師による ^{123}I-MIBG シンチグラフィの最良総合効果 (confirmation なし) について検討した結果を表 2.7.3.2-5 に示した。

17 名中，PR が 5 名 (29.4%)，SD が 8 名 (47.1%)，PD が 3 名 (17.6%) 及び NE が 1 名 (5.9%，F-1614 投与前の脱落により評価不能) であり，奏効率は 29.4% (17 名中 5 名) (90%CI : 12.4, 52.2) であった。

表 2.7.3.2-5 ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 (国内第 II 相臨床試験：FAS)

FAS	N = 17 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	5 (29.4)
SD	8 (47.1)
PD	3 (17.6)
NE	1 (5.9)
Response Rate (CR+PR)	5 (29.4)
[90%CI][a)]	[12.4, 52.2]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-8)

(9) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価

1) EORTC QLQ-C30 質問票による被験者の QOL 評価

全般的健康状態に関する被験者ごとの推移は，ばらつきが大きく，各被験者での評価時点間の変動は一定の方向性を示しておらず，F-1614 の投与によると考えられる特徴的な傾向は認められなかった【添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-6】。

2) EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価

インデックススコア及び VAS スコア共に特徴的な傾向は認められなかった【添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-7】。

2.7.3.2.2 先進医療 B：臨床研究

(添付資料 5.3.5.2.2，参考資料)

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

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

2.7.3.2.2.1 有効性の評価

(1) RECIST 規準による客観的奏効率

RECIST 規準 (version 1.1) による ORR を表 2.7.3.2-6 に示した。

RECIST 規準による最良総合効果判定は，20 名中 CR が 2 名 (10.0%)，PR はなく，SD が 13 名 (65.0%), PD が 3 名 (15.0%), NE が 2 名 (10.0%) であり, ORR は 10.0% (95% CI : 1.2, 31.7) であった。

表 2.7.3.2-6 RECIST 規準による ORR (先進医療 B：FAS)

項目	カテゴリー	例数	割合(%)	95% CI
対象例数		20	100.0	-
RECIST 規準による最良総合効果判定	CR	2	10.0	-
	PR	0	0.0	-
	SD	13	65.0	-
	PD	3	15.0	-
	NE	2	10.0	-
	不明	0	0.0	-
	ORR (CR+PR)	2	10.0	[1.2, 31.7]

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4-1 より抜粋，改変)

(2) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率

MIBG シンチグラフィによる奏効率を表 2.7.3.2-7 に示した。

第 1 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は, 20 名中 CR が 2 名 (10.0%), PR が 5 名 (25.0%), SD が 8 名 (40.0%), PD が 4 名 (20.0%), Non-CR/Non-PD が 1 名 (5.0%) であり，奏効率は 35.0% (95% CI : 15.4, 59.2) であった。

第 2 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は, 20 名中 CR が 1 名 (5.0%), PR が 2 名 (10.0%)，SD が 4 名 (20.0%)，PD が 1 名 (5.0%)，不明が 12 名 (60.0%) であり，奏効率は 15.0% (95% CI : 6.0, 61.0) であった。

第 3 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は，20 名中 CR がなく，PR が 3 名 (15.0%)，不明が 17 名 (85.0%) であり，奏効率は 15.0% (95% CI : 29.2, 100.0) で

あった。

表 2.7.3.2-7 MIBG シンチグラフィによる奏効率 (先進医療 B：FAS)

項目	カテゴリー	例数	割合(%)	95% CI
対象例数		20	100.0	-
MIBG シンチグラフィによる総合効果判定 (第 1 コース)	CR	2	10.0	-
	PR	5	25.0	-
	SD	8	40.0	-
	PD	4	20.0	-
	Non-CR/Non-PD	1	5.0	-
	NE	0	0.0	-
	不明	0	0.0	-
	奏効率 (CR+PR)	7	35.0	[15.4, 59.2]
MIBG シンチグラフィによる総合効果判定 (第 2 コース)	CR	1	5.0	-
	PR	2	10.0	-
	SD	4	20.0	-
	PD	1	5.0	-
	Non-CR/Non-PD	0	0.0	-
	NE	0	0.0	-
	不明	12	60.0	-
	奏効率 (CR+PR)	3	15.0	[6.0, 61.0]
MIBG シンチグラフィによる総合効果判定 (第 3 コース)	CR	0	0.0	-
	PR	3	15.0	-
	SD	0	0.0	-
	PD	0	0.0	-
	Non-CR/Non-PD	0	0.0	-
	NE	0	0.0	-
	不明	17	85.0	-
	奏効率 (CR+PR)	3	15.0	[29.2, 100.0]

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4-1 より抜粋，改変)

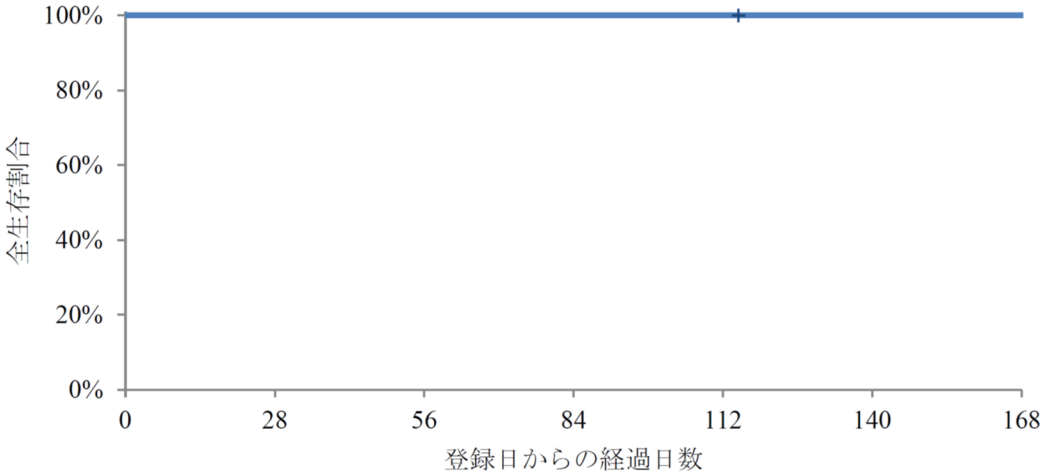
(3) 全生存期間

全生存期間を図 2.7.3.2-8 に示した。

先進医療 B における全生存期間は，登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間とした。

全生存期間について，登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に死亡イベントは認められず，6 ヶ月生存率は 100.0%と推定された。追跡期間中に認められた死亡は 1 名のみであったため，全生存期間中央値 (点推定値) は算出できなかった。

図 2.7.3.2-8 全生存期間 (先進医療 B：FAS)



	登録日からの経過日数							全生存期間
統計量	0	28	56	84	112	140	168	中央値 (日)
全生存率	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	点推定値：-
全生存例数	20	20	20	20	20	19	19	95% CI 下限：-
イベントあり例数	0	0	0	0	0	0	0	95% CI 上限：-
打ち切り例数	0	0	0	0	0	1	1	
観察期間 (日) %値	最小値：115，25%値：281，中央値：368.5，75%値：512.5，最大値：619							

※死亡症例番号：[redacted]，死亡理由：原病死 (229 日目)

(添付資料 5.3.5.2.2 の図 11.4-1)

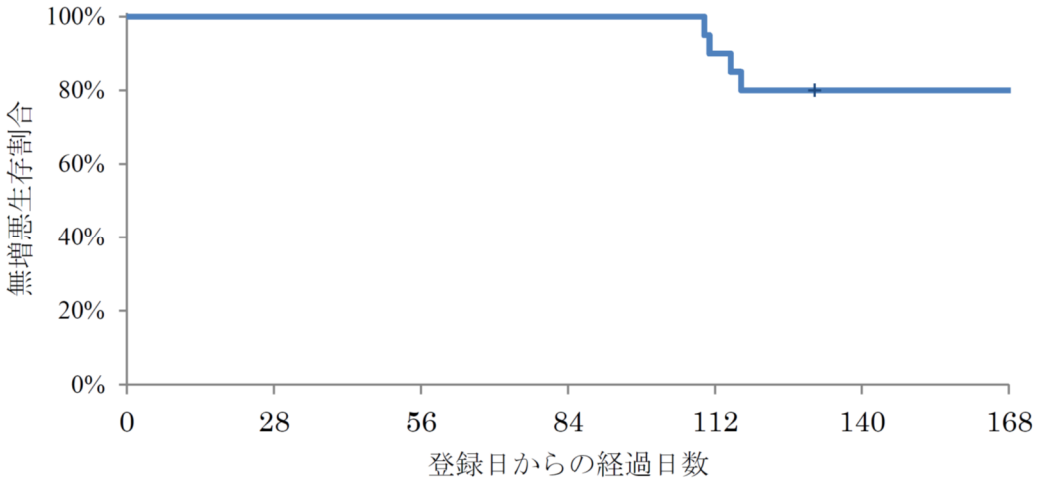
(4) 無増悪生存期間

無増悪生存期間を図 2.7.3.2-9 に示した。

先進医療 B における無増悪生存期間は，登録日を起算日とし，増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした (なお,「増悪」は「RECIST 規準による総合効果」又は「MIBG シンチグラフィによる総合効果」の画像診断に基づく PD により判断した)。

無増悪生存期間について，登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に 4 名の増悪イベントが認められ，6 ヶ月無増悪生存率は 80.0%と推定された。増悪は 5 名のみであったため，無増悪生存期間中央値 (点推定値) は算出できなかった。

図 2.7.3.2-9 無増悪生存期間 (先進医療 B：FAS)



	登録日からの経過日数							無増悪生存期間
統計量	0	28	56	84	112	140	168	中央値 (日)
無増悪生存率	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	90.0%	80.0%	80.0%	点推定値：-
無増悪生存例数	20	20	20	20	18	15	15	95% CI 下限:301
イベントあり例数	0	0	0	0	2	4	4	95% CI 上限：-
打ち切り例数	0	0	0	0	0	1	1	
観察期間 (日) %値	最小値：110，25%値：165.5，中央値：297.5，75%値：470，最大値：619							

※増悪症例番号：[redacted]

(添付資料 5.3.5.2.2 の図 11.4-2)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B では，概ね同じ選択基準及び除外基準が規定されており，対象集団は両試験とも ^{123}I-MIBG シンチグラフィ陽性の難治性 PPGL 患者であった。両試験間で異なる点として，国内第 II 相臨床試験では，尿中カテコールアミン類の奏効率を有効性評価項目としたため，選択基準として「スクリーニング時の尿中カテコールアミン類 (アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン及びノルメタネフリン) について，いずれかの検査値が，2 回の検査のいずれも基準値上限の 3 倍以上を示した患者」と規定した。しかしながら，難治性 PPGL の患者では一般的に，カテコールアミンが過剰に分泌されていると考えられることから，国内第 II 相臨床試験の患者集団と先進医療 B の患者集団で大きな差異はないと考えられた。

市販後に想定される集団は，同様に ^{123}I-MIBG シンチグラフィ陽性の難治性 PPGL 患者であり，国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B の患者集団と大きな差異はないと考えられた。

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

年齢 (平均値±標準偏差) は，国内第 II 相臨床試験で 59.1±15.2 歳，先進医療 B で 51.2±14.4 歳であった。性別は，国内第 II 相臨床試験では女性が多く (女性の割合：58.8%)，先進医療 B では男性が多かった (男性の割合：70.0%)。対象疾患は，国内第 II 相臨床試験では褐色細胞腫 (悪性を含む) が 13 名 (76.5%)，パラガングリオーマ (悪性を含む) が 4 名 (23.5%) であり，先進医療 B では褐色細胞腫 (悪性を含む) が 13 名 (65.0%)，パラガングリオーマ (悪性を含む) が 7 名 (35.0%) であった。難治性褐色細胞腫の分類は，国内第 II 相臨床試験では，「外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL」が 14 名 (82.4%)，「初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL」が 2 名 (11.8%)，「外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL」が 1 名 (5.9%) であり，先進医療 B では「外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL」が 13 名 (65.0%)，「初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL」が 5 名 (25.0%)，「初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL」が 5 名 (25.0%)，「外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL」が 4 名 (20.0%) であった。何らかの既往歴ありの被験者は，国内第 II 相臨床試験で 3 名 (17.6%)，先進医療 B で 11 名 (55.0%) であった。何らかの合併症ありの被験者は，国内第 II 相臨床試験で 17 名 (100%)，先進医療 B で 18 名 (90.0%) であった。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性及び他の基準値 (国内第 II 相臨床試験)

	FAS N = 17 n (%)
Age (years)	
>= 65	6 (35.3)
< 65	11 (64.7)
n	17
Mean (SD)	59.1 (15.2)
Median	62.0
Min, Max	28, 84
Sex	
Male	7 (41.2)
Female	10 (58.8)
Height	
n	17
Mean (SD)	162.2 (9.0)
Median	161.9
Min, Max	149.3, 176.4
BMI	
>= 25	2 (11.8)
>= 18.5 to < 25	13 (76.5)
< 18.5	2 (11.8)
n	17
Mean (SD)	22.0 (2.8)
Median	21.9
Min, Max	17.1, 28.1
Medical History	
No	14 (82.4)
Yes	3 (17.6)
Complications	
No	0
Yes	17 (100)
Diagnosis	
Pheochromocytoma	13 (76.5)
Paraganglioma	4 (23.5)
Time From First Diagnosis to Enrollment (Month)	
>= 61	10 (58.8)
< 61	7 (41.2)
n	17
Mean (SD)	120 (118)
Median	68
Min, Max	3, 468
Definition of Refractory PPGLs[a)]	
Locally Advanced PPGLs at Initial Diagnosis	0
PPGLs With Distant Metastasis at Initial Diagnosis	2 (11.8)
Local Recurrence of PPGLs After Surgical Resection	1 (5.9)
Recurrence of PPGLs With Distant Metastasis After Surgical Resection	14 (82.4)

a) PPGLs: Pheochromocytoma and Paraganglioma

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-1 より抜粋，改変)

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性及び他の基準値 (先進医療 B)

項目	カテゴリー／統計量	全登録例
対象例数		20 (100.0%)
性別	男	14 (70.0%)
	女	6 (30.0%)
年齢	例数	20
【文書同意取得時】	平均値	51.2
	標準偏差	14.4
	最小値	21
	中央値	51.5
	最大値	76
	不明例数	0
身長 (cm)	例数	20
【文書同意取得時】	平均値	166.09
	標準偏差	8.14
	最小値	149.2
	中央値	167.50
	最大値	181.2
	不明例数	0
褐色細胞腫診断	褐色細胞腫	0 (0.0%)
	パラガングリオーマ	1 (5.0%)
	悪性褐色細胞腫	13 (65.0%)
	悪性パラガングリオーマ	6 (30.0%)
	不明	0 (0.0%)
褐色性細胞診断からの	例数	20
経過年数	平均値	5.14
【文書同意取得日】	標準偏差	4.90
	最小値	0.3
	中央値	4.25
	最大値	17.8
	不明例数	0
難治性褐色細胞腫判断	初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL	5 (25.0%)
(複数選択可能)	初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL	5 (25.0%)
	外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL	4 (20.0%)
	外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL	13 (65.0%)
	不明	0 (0.0%)
既往歴有無	無	9 (45.0%)
	有	11 (55.0%)
合併症有無	無	2 (10.0%)
	有	18 (90.0%)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2-1，表 11.2-2，表 11.2-3 より抜粋，改変)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 RECIST 規準による客観的奏効率

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

ORR は，国内第 II 相臨床試験の中央判定で 5.9% (17 名中 1 名) (90%CI : 0.3, 25.0)，施設判定で 11.8% (17 名中 2 名) (90%CI : 2.1, 32.6) であった。先進医療 B では 10.0% (20 名中 2 名) (95%CI : 1.2, 31.7) であった。

国内第 II 相臨床試験と先進医療 B では評価時期及び投与回数，及び RECIST 規準による評価で confirmation あり/なしに違いがあったものの，いずれの試験でも奏効例が認められた。

2.7.3.3.2.2 ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率

国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B では，いずれも ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率を評価した。ただし，国内第 II 相臨床試験では F-1614 を単回投与し，投与日から 12 及び 24 週後に評価したが，先進医療 B では各コースの ^{131}I-MIBG 投与から 12 週後に評価した。

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

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

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内第 II 相臨床試験では，尿中カテコールアミン類の奏効率及び RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (中央判定，施設判定) に関して，被験者の登録時点の年齢 (高齢者 : 65 歳以上，非高齢者 : 65 歳未満)，骨転移 (有無)，実投与放射能 (6 GBq 未満，6 GBq 以上) にて層別したサブグループ解析を実施した。

2.7.3.3.3.1 高齢者／非高齢者における有効性

尿中カテコールアミン類の奏効率及び RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (中央判定，施設判定) に関して，高齢者／非高齢者別に評価した。

尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) は，高齢者で 16.7% (6 名中 1 名) (90%CI : 0.9, 58.2)，非高齢者で 27.3% (11 名中 3 名) (90%CI : 7.9, 56.4) であった (表 2.7.3.3-3)。

RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は，高齢者で中央判定，施設判定ともに 0% (6 名中 0 名) (90%CI : 0, 39.3) であり，非高齢者での ORR は中央判定で 9.1% (11 名中 1 名) (90%CI : 0.5, 36.4)，施設判定で 18.2% (11 名中 2 名) (90%CI : 3.3, 47.0) であった (表 2.7.3.3-4)。

限られた被験者数ではあるが，尿中カテコールアミン類の奏効率及び RECIST 規準による ORR に，年齢による特定の傾向は認められず，有効性への影響はないと考えられた。

表 2.7.3.3-3 尿中カテコールアミン類の奏効率のサブグループ解析 (高齢者／非高齢者)
(国内第 II 相臨床試験)

FAS	Age	
	>= 65 N = 6 n (%)	< 65 N = 11 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)		
CR	0	0
PR	1 (16.7)	3 (27.3)
SD	4 (66.7)	4 (36.4)
PD	0	4 (36.4)
NE	1 (16.7)	0
Response Rate (CR+PR)	1 (16.7)	3 (27.3)
[90%CI][a)]	[0.9, 58.2]	[7.9, 56.4]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-9)

表 2.7.3.3-4 RECIST 規準による ORR のサブグループ解析 (高齢者／非高齢者)
(国内第 II 相臨床試験)

FAS	Central Assessment		Local Assessment	
Age	>= 65 N = 6 n (%)	< 65 N = 11 n (%)	>= 65 N = 6 n (%)	< 65 N = 11 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)				
CR	0	0	0	0
PR	0	1 (9.1)	0	2 (18.2)
SD	4 (66.7)	8 (72.7)	5 (83.3)	7 (63.6)
Non-CR/Non-PD	1 (16.7)	1 (9.1)	-	-
PD	0	1 (9.1)	0	2 (18.2)
NE	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Objective Response Rate (CR+PR)	0	1 (9.1)	0	2 (18.2)
[90%CI][a)]	[0.0, 39.3]	[0.5, 36.4]	[0.0, 39.3]	[3.3, 47.0]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-12)

2.7.3.3.3.2 骨転移あり／なしの被験者における有効性

骨は PPGL の転移の好発部位であることから [9]，尿中カテコールアミン類の奏効率及び RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (中央判定，施設判定) に関して，骨転移のあり／なし別に評価した。

尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) は，骨転移が「なし」の場合は 16.7% (6 名中 1 名) (90%CI : 0.9, 58.2), 骨転移が「あり」の場合は 27.3% (11 名中 3 名) (90%CI : 7.9, 56.4) であった (表 2.7.3.3-5)。

RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は，骨転移が「なし」の場合は中央判定で 0% (6 名中 0 名) (90%CI : 0, 39.3)，施設判定で 16.7% (6 名中 1 名) (90%CI : 0.9, 58.2) であり，骨転移が「あり」の場合は中央判定，施設判定ともに 9.1% (11 名中 1 名) (90%CI : 0.5, 36.4) であった (表 2.7.3.3-6)。

限られた被験者数ではあるが，これより，骨転移の有無に関わらず有効性が期待できると考えられた。

表 2.7.3.3-5 尿中カテコールアミン類の奏効率のサブグループ解析 (骨転移の有／無)
(国内第 II 相臨床試験)

FAS	Bone Metastasis	
	No N = 6 n (%)	Yes N = 11 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)		
CR	0	0
PR	1 (16.7)	3 (27.3)
SD	2 (33.3)	6 (54.5)
PD	3 (50.0)	1 (9.1)
NE	0	1 (9.1)
Response Rate (CR+PR)	1 (16.7)	3 (27.3)
[90%CI][a)]	[0.9, 58.2]	[7.9, 56.4]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-10)

表 2.7.3.3-6 RECIST 規準による ORR のサブグループ解析 (骨転移の有／無)
(国内第 II 相臨床試験)

FAS	Central Assessment		Local Assessment	
Bone Metastasis	No N = 6 n (%)	Yes N = 11 n (%)	No N = 6 n (%)	Yes N = 11 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)				
CR	0	0	0	0
PR	0	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (9.1)
SD	5 (83.3)	7 (63.6)	4 (66.7)	8 (72.7)
Non-CR/Non-PD	0	2 (18.2)	-	-
PD	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (9.1)
NE	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Objective Response Rate (CR+PR)	0	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (9.1)
[90%CI][a)]	[0.0, 39.3]	[0.5, 36.4]	[0.9, 58.2]	[0.5, 36.4]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-13)

2.7.3.3.3.3 実投与放射能の違いによる有効性

投与放射能は 7.4 GBq を投与することとしたが, ^{131}I の施設基準数量が施設単位で 2 分化 (7.4 GBq：3 施設，5.55 GBq：1 施設) していることから，尿中カテコールアミン類の奏効率及び RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (中央判定，施設判定) に関して，実投与放射能を 6 GBq の上下で分類して評価した。

尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) は, 実投与放射能が 6 GBq 未満の場合は 0% (2 名中 0 名) (90%CI : 0, 77.6)，6 GBq 以上の場合は 28.6% (14 名中 4 名) (90%CI : 10.4, 54.0) であった (表 2.7.3.3-7)。

RECIST 規準 (version 1.1) による ORR は，実投与放射能が 6 GBq 未満の場合は中央判定，施設判定ともに 0% (2 名中 0 名) (90%CI : 0, 77.6) であり，6 GBq 以上の場合は中央判定で 7.1% (14 名中 1 名) (90%CI : 0.4, 29.7)，施設判定で 14.3% (14 名中 2 名) (90%CI : 2.6, 38.5) であった (表 2.7.3.3-8)。

実投与放射能が 6 GBq 以上の投与群で奏効率が高く得られたが，6 GBq 未満の投与群は被験者数が 2 名のみと少ないため，何らかの傾向を論ずることはできないと考えられた。

表 2.7.3.3-7 尿中カテコールアミン類の奏効率のサブグループ解析
(6 GBq 未満／6 GBq 以上) (国内第 II 相臨床試験)

FAS	Actual Radioactivity [b)]	
	< 6	>= 6
	N = 2	N = 14
	n (%)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)		
CR	0	0
PR	0	4 (28.6)
SD	1 (50.0)	7 (50.0)
PD	1 (50.0)	3 (21.4)
NE	0	0
Response Rate (CR+PR)	0	4 (28.6)
[90%CI][a)]	[0.0, 77.6]	[10.4, 54.0]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval
b) One subject without the study drug injection was not included the analysis.
(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-11)

表 2.7.3.3-8 RECIST 規準による ORR のサブグループ解析
(6 GBq 未満／6 GBq 以上) (国内第 II 相臨床試験)

FAS	Central Assessment [b)]		Local Assessment [b)]	
Actual radioactivity (GBq)	< 6	>= 6	< 6	>= 6
	N = 2	N = 14	N = 2	N = 14
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)				
CR	0	0	0	0
PR	0	1 (7.1)	0	2 (14.3)
SD	1 (50.0)	11 (78.6)	1 (50.0)	11 (78.6)
Non-CR/Non-PD	1 (50.0)	1 (7.1)	-	-
PD	0	1 (7.1)	1 (50.0)	1 (7.1)
NE	0	0	0	0
Objective Response Rate (CR+PR)	0	1 (7.1)	0	2 (14.3)
[90%CI][a)]	[0.0, 77.6]	[0.4, 29.7]	[0.0, 77.6]	[2.6, 38.5]

a) Clopper-Pearson's exact confidence interval
b) One subject without the study drug injection was not included the analysis.
(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-14)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に申請する用法・用量を示した。

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。

本有効性の評価で用いた国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B での用法・用量の一覧を表 2.7.3.4-1 に示した。

表 2.7.3.4-1 国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B での用法・用量の一覧

試験	投与方法
国内第 II 相臨床試験	7.4 GBq の F-1614 を約 1 時間かけて静注する。投与量について，施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与する。
先進医療 B	「^{131}I-MIBG の 7.4 GBq を 1 時間以上かけて静注する」レジメンを 1 コースとし，患者が治療中止もしくは変更基準を満たすまで 24 週ごとに繰り返し治療を行う。ただし，施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，それを超えない最大量を投与するが，5.55 GBq を最低量とした。

申請する用法及び用量で実施した国内第 II 相臨床試験では，主要評価項目である尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) が 23.5%を示し，かつ，閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果，奏効率は有意に高かった (p = 0.009)。さらに，尿中カテコールアミン類の最大減少率は，データの得られた 16 名中 12 名で「減少」を示した。また, RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (confirmation なし) は, 中央判定で 5.9% (17 名中 1 名) (90%CI : 0.3, 25.0) であった。標的病変の腫瘍径和の最大減少率は，中央判定において，データの得られた 14 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し，30%以上の縮小が 2 名 (しかしながら，うち 1 名は新病変が出現し，最良総合効果は PD と判定された) にみられた。^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率は，29.4% (17 名中 5 名) (90%CI : 12.4, 52.2) であり，^{123}I-MIBG の取り込み減少が認められた。

一方，^{131}I の施設基準数量が施設単位で 2 分化 (7.4 GBq : 3 施設，5.55 GBq : 1 施設) していることから実投与放射能を 6 GBq の上下で分類して評価した結果では，尿中カテコールアミン類の奏効率 (CR+PR) は，実投与放射能が 6 GBq 未満の場合は 0% (2 名中 0 名) (90%CI : 0, 77.6)，6 GBq 以上の場合は 28.6% (14 名中 4 名) (90%CI : 10.4, 54.0) であった。また, RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (confirmation なし) は, 実投与放射能が 6 GBq 未満の場合は中央判定で 0% (2 名中 0 名) (90%CI : 0, 77.6), 6 GBq 以上の場合は中央判定で 7.1% (14 名中 1 名) (90%CI : 0.4, 29.7) であった。6 GBq 未満の被験者 2 名の尿中カテコールアミン類の最良減少効果 (confirmation なし) はそれぞれ SD 及び PD で，RECIST 規準 (version 1.1) による最良総合効果 (confirmation なし) は中央判定でそれぞれ SD 及び Non-CR/Non-PD であった。しかしながら，6 GBq 未満の被験者 2 名のうち 1 名は，全被験者の中で唯一，スクリーニング時の尿中カテコールアミン類が 4 項目すべてで基準値上限の 3 倍以上を示した被験者であり，それにも関わらず，F-1614 投与日から 24 週後には 4 項目すべてで約 20%～40%の減少がみられた。また，先進医療 B においては 20 名中 1 名で ^{131}I-MIBG が 5.55 GBq (単回) 投与され, 投与日から 12 週後の RECIST 規準 (version 1.1) に

よる最良総合効果 (confirmation なし) は SD，^{123}I-MIBG シンチグラフィの最良総合効果 (confirmation なし) は PR であった。これらの結果から，投与被験者数は少ないものの，5.55 GBq の F-1614 又は ^{131}I-MIBG 投与により，有効性が示唆されるデータも得られており，最小投与量として 5.55 GBq を設定することは妥当であると考えられた。

以上より，F-1614 の申請する用法・用量を「通常，成人には 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) として 1 回 5.55～7.4 GBq を 1 時間かけて点滴静注する。」と設定した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

国内第 II 相臨床試験において，F-1614 投与日から 24 週後の効果の持続を検討した。尿中カテコールアミン類について，データが得られた 13 名中 11 名で，評価対象となった尿中カテコールアミン類がベースラインからの「減少」を示した【添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.6-1 参照】。RECIST 規準による総合効果は，データが得られた 16 名中 1 名で PR，9 名で SD であり，多くの被験者で病勢の進行は認められなかった。また，標的病変の腫瘍径和では，データが得られた 11 名中 9 名で，ベースラインからの「縮小」が認められた【添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.6-10 参照】。これらの結果から，多くの被験者において，F-1614 の単回投与で少なくとも 24 週後まで治療効果の持続が認められた。

F-1614 の耐薬性は検討していない。

2.7.3.6 付録

(1) 図表

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験 [実施計画書 No.]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数 (登録時/ 有効性解析対象/ 安全性解析対象)	被験薬 投与量 投与方法	男/女 年齢 (平均値±SD)	主な有効性評価項目	主な有効性評価の結果
国内第 II 相 臨床試験 [P-1614-21]	日本 2018.1～ 20[redacted]1	有効性 安全性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 17 名/17 名/16 名	F-1614 7.4 GBq[a] 静脈内単回	7 名/10 名 59.1±15.2 歳	尿中カテコールアミン類の奏効率	PR：4/17 名 (23.5%) SD：8/17 名 (47.1%) PD：4/17 名 (23.5%) NE：1/17 名 (5.9%) 奏効率 (CR+PR)：23.5% (4/17 名) (90%CI : 8.5, 46.1) ・奏効率の閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果は有意 (p = 0.009) であった。
							RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (中央判定/施設判定)	【中央判定】 PR：1/17 名 (5.9%) SD：12/17 名 (70.6%) Non-CR/Non-PD：2/17 名 (11.8%) PD：1/17 名 (5.9%) NE：1/17 名 (5.9%) ORR (CR+PR)：5.9% (1/17 名) (90%CI : 0.3, 25.0) 【施設判定】 PR：2/17 名 (11.8%) SD：12/17 名 (70.6%) PD：2/17 名 (11.8%) NE：1/17 名 (5.9%) ORR (CR+PR)：11.8% (2/17 名) (90%CI : 2.1, 32.6)
							^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率	PR：5/17 名 (29.4%) SD：8/17 名 (47.1%) PD：3/17 名 (17.6%) NE：1/17 名 (5.9%) 奏効率 (CR+PR)：29.4% (5/17 名) (90%CI : 12.4, 52.2)

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約 (続き)

試験 [実施計画書 No.]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数 (登録時/ 有効性解析対象/ 安全性解析対象)	被験薬 投与量 投与方法	男/女 年齢 (平均値±SD)	主な有効性評価項目	主な有効性評価の結果
先進医療 B [iCREK2014-10]	日本 2016.2～ 2017.[redacted]	忍容性 安全性 有効性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 20 名/20 名/20 名	^{131}I-MIBG[b] 7.4 GBq[a]/回 [c] 静脈内	14 名/6 名 51.2±14.4 歳	RECIST 規準 (version 1.1) による ORR[d]	CR：2/20 名 (10.0%) SD：13/20 名 (65.0%) PD：3/20 名 (15.0%) NE：2/20 名 (10.0%) ORR (CR+PR)：10.0% (2/20 名) (95%CI : 1.2, 31.7)
							^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率	【第 1 コース】 CR：2/20 名 (10.0%) PR：5/20 名 (25.0%) SD：8/20 名 (40.0%) PD：4/20 名 (20.0%) Non-CR/Non-PD：1/20 名 (5.0%) 奏効率 (CR+PR)：35.0% (7/20 名) (95%CI : 15.4, 59.2) 【第 2 コース】 CR：1/20 名 (5.0%) PR：2/20 名 (10.0%) SD：4/20 名 (20.0%) PD：1/20 名 (5.0%) 不明：12/20 名 (60.0%) 奏効率 (CR+PR)：15.0% (3/20 名) (95%CI : 6.0, 61.0) 【第 3 コース】 PR：3/20 名 (15.0%) 不明：17/20 名 (85.0%) 奏効率 (CR+PR)：15.0% (3/20 名) (95%CI : 29.2, 100.0)

[a] ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。
[b] 欧州で承認済みの POLATOM 社 (ポーランド) 製の治療用製剤 (F-1614 は POLATOM 社製製剤と同一規格)。
[c] 被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに繰り返し投与した。
[d] 複数回投与後の結果を含む。

2.7.3.7 参考文献

1. 褐色細胞腫・傍神経節細胞腫 (パラガングリオーマ). In: 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会, editor. 副腎腫瘍取扱い規約　第3版. 東京: 金原出版株式会社; 2015.
2. 成瀬光栄. 総括研究報告. In: 成瀬光栄, editor. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成. 東京: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班; 2010.
3. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47(1):207-14.
4. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, et al. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with ^{131}I-MIBG therapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15(4):193-8.
5. Charbonnel B, Chatal JF, Brendel AJ, Lanehche B, Lumbroso J, Marchandise X, et al. [Treatment of malignant pheochromocytoma by 131-I-metaiodobenzylguanidine]. Ann Endocrinol (Paris). 1988;49(4-5):344-7.
6. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. ^{131}I-MIBG therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(4):725-33.
7. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine ^{131}I-mIBG]. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(1):47-60.
8. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS, Jr., et al. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Surgery. 2003;134(6):956-62; discussion 62-3.
9. Hamidi O, Young WF, Jr., Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(9):3296-305.
10. 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(5):1039-47.
11. 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. 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 [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 2]. Available from: https://member.jsnm.org/portal/file/MIBG2014.pdf.

目次

2.7.4 臨床的安全性.....3
2.7.4.1 医薬品への曝露.....3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....3
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象試験.....3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法.....4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....7
2.7.4.1.2.1 国内第 II 相臨床試験.....7
2.7.4.1.2.2 先進医療 B.....7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....9
2.7.4.1.3.1 国内第 II 相臨床試験.....9
2.7.4.1.3.2 先進医療 B.....11
2.7.4.2 有害事象.....12
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....13
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象.....14
2.7.4.2.1.2 死亡.....19
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....20
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....21
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....25
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....26
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....26
2.7.4.3.1 国内第 II 相臨床試験.....26
2.7.4.3.2 先進医療 B.....29
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....30
2.7.4.4.1 国内第 II 相臨床試験.....30
2.7.4.4.2 先進医療 B.....30
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....30
2.7.4.5.1 内因性要因.....30
2.7.4.5.1.1 年齢.....30
2.7.4.5.1.2 性別.....31
2.7.4.5.1.3 腎機能.....31
2.7.4.5.1.4 肝機能.....31
2.7.4.5.2 外因性要因.....31
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....31
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....31
2.7.4.5.5 妊孕性.....31
2.7.4.5.6 過量投与.....32
2.7.4.5.7 薬物乱用.....32
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象.....32
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....32
2.7.4.6 市販後データ.....32

2.7.4.7 付録 33
2.7.4.8 参考文献 77

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験 [実施計画書 No.]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 安全性解析対象被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
国内第 II 相臨床試験 [P-1614-21]	日本 2018.1～ 20[redacted]	有効性 安全性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 16 名	F-1614 7.4 GBq[a] 静脈内単回	5.3.5.2.1 評価資料
先進医療 B [iCREK2014-10]	日本 2016.2～ 2017.[redacted]	忍容性 安全性 有効性	多施設共同 単群 非盲検	難治性 PPGL 患者 20 名	^{131}I-MIBG[b] 7.4 GBq[a]/回 [c] 静脈内	5.3.5.2.2 参考資料

[a] ^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り, 5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。
[b] 欧州で承認済みの POLATOM 社製の治療用製剤 (F-1614 は POLATOM 社製製剤と同一規格)。
[c] 被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに繰り返し投与した。

F-1614 の開発では，2018 年～20[redacted] 年に，申請者は，^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ (以下，難治性 PPGL) 患者を対象に，F-1614 による核医学治療を実施したときの有効性，安全性の評価を目的とした国内第 II 相臨床試験 (以下，国内第 II 相臨床試験) を実施した。F-1614 の投与は単回とし，投与量は 7.4 GBq (ただし，^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設においては，5.55 GBq を最低用量として施設基準数量を超えない最大量を投与する) とした。

国内第 II 相臨床試験に先行して，2016 年～2017 年には，金沢大学附属病院が主体となり，先進医療 B として臨床研究 (以下，先進医療 B) が実施された。先進医療 B では，^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として，治療用 ^{131}I-MIBG を投与した際の忍容性，安全性及び有効性が評価された。なお，先進医療 B では，試験薬として POLATOM 社 (ポーランド) 製の治療用 ^{131}I-MIBG 製剤 (F-1614 は当該製剤と同一規格) が用いられた。また，プロトコル治療は，7.4 GBq (ただし，^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設においては，5.55 GBq を最低用量として施設基準数量を超えない最大量を投与する) を静注するレジメンを 1 コースとし，被験者が継続基準を満たした場合には，24 週ごとに繰り返し実施された。日本人での忍容性について，第 1 コースを対象に用量制限毒性 (DLT) が評価された。

F-1614 の安全性は, 国内第 II 相臨床試験を評価資料とし, 先進医療 B を参考資料として, 2 試験から検討した。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

(1)　安全性の評価方法

各臨床試験の安全性の評価方法を表 2.7.4.1-2 に示す。

国内第 II 相臨床試験（評価資料）と先進医療 B (参考資料) の安全性の評価項目，評価時期，有害事象及び重篤な有害事象の定義は，2 試験で類似していた。

表 2.7.4.1-2 安全性の評価方法

	国内第 II 相臨床試験	先進医療 B
安全性の評価項目及び評価時期	<評価項目> a) 有害事象 b) 体重 c) ECOG Performance Status (PS) d) 自覚症状及び他覚所見 e) バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温） f) 血中酸素飽和度 (SpO_2) g) 臨床検査（血液学，血液生化学，尿定性) h) 心臓超音波検査 i) 12 誘導心電図検査 <有害事象の収集期間> 登録～投与後 24 週又は治験中止時の検査日（検査が行えなかった場合は中止を決定した日)	<評価項目> a) 有害事象 b) 体重 c) ECOG PS 及び Karnofsky Performance Scale (KPS) d) 自覚症状及び他覚所見 e) バイタルサイン（血圧，心拍数) f) SpO_2 g) 臨床検査（血液学，血液生化学) h) 心臓超音波検査 i) 12 誘導心電図検査 <有害事象の収集期間> 登録～試験治療終了後又は中止後 24 週
	<評価時期> 投与前 b)～i) 投与日 d)～f) 投与翌日～核医学治療病室退出日 c)～f) 投与後 2，4，6，8，16 及び 20 週 b)～g) ただし，g) は血液学のみ。 投与後 12，24 週，及び中止時 b)～i)	<評価時期> 各コース投与前 b)～g)， ただし，第 1 コースのみ b)～i) 各コース投与日 d)～e) 各コース投与翌日～投与後 4 日以内 c)～f) 各コース投与後 2，4，6，8，16 及び 20 週 b)～e)，g) ただし，g) は血液学のみ。 各コース投与後 12 週及び中止時 b)～i)

表 2.7.4.1-2 安全性の評価方法 (続き)

	国内第 II 相臨床試験	先進医療 B
有害事象の定義	有害事象とは，治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候 (臨床検査値の異常を含む) をいい，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 有害事象には以下を含めた。 · 登録日以降に出現した，当該被験者では従来観察されていない事象であり登録前には発現していない症状，徴候 · 本治験で規定された介入 (採血，画像診断等) により生じた合併症 · 治験責任医師又は治験分担医師により判断された従来から存在した病的症状で，登録日以降に重症度又は頻度が悪化したもの，又は性質が変化したもの なお，「褐色細胞腫の増大及び転移」は，原則として，有害事象として取り扱わないこととした (有効性評価項目として評価する)。 治験薬投与開始以降に発現した有害事象 (治験薬投与開始前から存在した症状や徴候が治験薬投与開始後に悪化した場合を含む) は，「治験治療下での有害事象 (Treatment emergent adverse event : TEAE) 」と定義し，登録日から治験薬投与開始直前までに発現した有害事象は，「治験治療前の有害事象」と定義し，TEAE とはみなさなかった。	有害事象とは，本研究に登録され，プロトコル治療が開始された研究対象者，及び試験薬を投与する医療者等に生じた，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む)，症状又は疾病とし，試験治療との因果関係の有無は問わないこととした。 原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状であっても，研究対象者にとって好ましくない徴候であれば，すべて有害事象に含めることとした。 試験治療開始前より症状が悪化した場合を有害事象と判定した。臨床検査値の異常も同様に判定した。試験治療開始前から発現していた事象についても，試験治療開始後に症状が悪化した場合に有害事象として報告することとした。 試験治療終了又は中止後 24 週間以内までに研究対象者に発現した有害事象は，因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象としたが，後治療開始後に発現又は悪化した有害事象については，本研究の評価対象としないこととした。
重篤な有害事象の定義	1) 死に至るもの 2) 生命を脅かすもの 3) 治療のための入院，又は入院期間の延長が必要となるもの 4) 永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの 5) 先天異常／先天性欠損を来すもの 6) その他の医学的に重要な事象	1) 死に至るもの 2) 生命を脅かすもの 3) 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4) 永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの 5) 先天異常を来すもの 6) その他，1)～5) に準じて重篤であるもの
重症度の区分	有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に準じて 5 段階 (Grade 1～5) で判定した。	有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて 5 段階 (Grade 1～5) で判定した。

表 2.7.4.1-2 安全性の評価方法 (続き)

	国内第 II 相臨床試験	先進医療 B
因果関係の区分	1) 関連あり:有害事象の発生と治験薬との因果関係について，以下の根拠に基づいた合理的な可能性が存在する。 【因果関係の合理的な可能性の根拠】 ・時間的関連性がある ・治験薬投与中止による消失 ・治験薬投与再開による再発 ・正確な既往歴の裏づけから説明可能 ・他に説明できる原因がない ・その他，治験責任医師又は治験分担医師による判断 2) 関連なし:有害事象の発生と治験薬との因果関係に合理的な可能性が存在しない。	1) 因果関係が否定できない:試験治療との合理的な因果関係がある 2) 不明:情報不足により因果関係を否定できない 3) 因果関係が否定できる:試験治療との合理的な因果関係がない 試験治療との因果関係の判定に際しては，研究対象者の全身状態，合併症，併用薬・併用療法，時間的関係等を勘案して判断した。 有害事象のうち，試験治療との因果関係が否定できないか不明と判断されるすべての有害事象を，有害反応とした。
用量制限毒性 (DLT) の定義	−	重篤な有害反応に対する厳密な経過観察を含む何らかの追加の介入を必要とする有害反応として，Grade 3 以上の非血液毒性又は Grade 4 以上の血液毒性を DLT とした。 ただし，非血液毒性について，「悪心」は除外することとし,「嘔吐」「食欲不振」「高血圧」は, Grade 4 以上を含め, Grade 3 以下を含めないこととした。 DLT の評価期間は，第 1 コースの投与日から第 1 コースのコース治療 12 週後の安全性評価終了時までとした。
臨床検査	血液学的検査 赤血球数，白血球数，白血球分画 (好中球, 好酸球, 好塩基球, リンパ球, 単球) ，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数 血液生化学的検査 AST (GOT)，ALT (GPT)，ALP，γ-GTP，LDH，C 反応性蛋白 (CRP)，総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，総コレステロール，尿素窒素 (BUN)，尿酸，ナトリウム，カリウム，クロル，カルシウム，推算糸球体濾過量 (eGFR)，HbA1c，脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)，遊離トリヨードサイロニン (fT3)，遊離サイロキシン (fT4)，甲状腺刺激ホルモン (TSH) 尿定性 蛋白，糖，ウロビリノーゲン，潜血	血液学的検査 白血球数，白血球分画，ヘモグロビン，網赤血球数，血小板数 血液生化学的検査 AST，ALT，ALP，LDH，CRP，総蛋白，アルブミン, 総ビリルビン, BUN, eGFR, HbA1c，空腹時血糖値 (FBS)，BNP，fT3，fT4，TSH

(2) 有害事象の読み替え

観察された有害事象について，CRF に記載された有害事象名を，国内第 II 相臨床試験及

び先進医療 B 共に MedDRA (ver.23.0) に従い読み替えた。

(3) 安全性解析対象

国内第 II 相臨床試験では，登録された被験者のうち，F-1614 が投与された被験者を安全性解析対象集団とした。また，先進医療 B では，登録された被験者のうち，プロトコル治療の一部又は全部が行われた被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験では，登録された 17 名のうち 16 名の被験者に F-1614 を投与した。4 施設中 3 施設では，7.4 GBq を予定投与量として，難治性 PPGL 患者計 14 名に F-1614 を約 1 時間かけて静注した。また，残りの 1 施設では ^{131}I の施設基準数量が 5.55 GBq であったため，5.55 GBq を予定投与量として，難治性 PPGL 患者 2 名に F-1614 を約 1 時間かけて静注した。実投与放射能に基づいた F-1614 の曝露状況を，表 2.7.4.1-3 に示した。被験者 16 名の F-1614 の実投与放射能の平均値±標準偏差 (SD) は 7.24±0.88 GBq，最小値は 5.09 GBq，最大値は 8.69 GBq であった。

表 2.7.4.1-3 F-1614 の曝露状況 (国内第 II 相臨床試験)

	N = 16 n (%)
Actual Radioactivity (GBq)	
>= 8	2 (12.5)
>= 6 to < 8	12 (75.0)
< 6	2 (12.5)
n	16
Mean (SD)	7.24 (0.88)
Median	7.37
Min, Max	5.09, 8.69

(添付資料 5.3.5.2.1 表 11-3)

2.7.4.1.2.2 先進医療 B

先進医療 B では，登録された 20 名全員にプロトコル治療の一部又は全部が行われた。

4 施設中 3 施設では，1 コース当たり 7.4 GBq の ^{131}I-MIBG を予定投与量として難治性 PPGL 患者計 19 名に，残る 1 施設では，^{131}I の施設基準数量が 5.55 GBq であったため，1 コース当たり 5.55 GBq の ^{131}I-MIBG を予定投与量として難治性 PPGL 患者 1 名に投与された。

^{131}I-MIBG の曝露について，コース別の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に，複数回投与を受けた集団ごとの曝露状況を表 2.7.4.1-5 に，試験全体としての曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示した。

投与を第 1 コースのみ実施した被験者が 12 名，第 2 コースまで実施した被験者が 5 名，第 3 コースまで実施した被験者が 3 名であった。第 1～3 コースの実投与放射能の平均値±SD は，それぞれ 7.24±0.49 GBq (n = 20)，7.42±0.36 GBq (n = 8)，7.27±0.52 GBq (n = 3) であった。複数回投与を受けた集団の曝露について，2 回投与を受けた集団 (n = 8) の累積実投与放射能の平均値±SD は 14.81±0.35 GBq であり，最小値は 14.04 GBq，最大値は 15.15 GBq であった。3 回投与を受けた集団 (n = 3) の累積実投与放射能の平均値±SD は

22.14±0.28 GBq であり，最小値は 21.84 GBq，最大値は 22.37 GBq であった。試験全体の実投与放射能の平均値±SD は 11.29±5.74 GBq であり，最小値は 5.55 GBq，最大値は 22.37 GBq であった。

表 2.7.4.1-4 コース別の ^{131}I-MIBG の曝露状況 (先進医療 B)

Course 1	N = 20 n (%)
Actual Radioactivity (GBq)	
>= 8	0 (0)
>= 6 to < 8	19 (95.0)
< 6	1 (5.0)
n	20
Mean (SD)	7.24 (0.49)
Median	7.36
Min, Max	5.55, 7.92
Course 2	N = 8 n (%)
Actual Radioactivity (GBq)	
>= 8	0 (0)
>= 6 to < 8	8 (100.0)
< 6	0 (0)
n	8
Mean (SD)	7.42 (0.36)
Median	7.50
Min, Max	6.68, 7.81
Course 3	N = 3 n (%)
Actual Radioactivity (GBq)	
>= 8	0 (0)
>= 6 to < 8	3 (100.0)
< 6	0 (0)
n	3
Mean (SD)	7.27 (0.52)
Median	7.44
Min, Max	6.68, 7.68

【添付資料 5.3.5.2.2 表 11.3-1 より抜粋，改変】

表 2.7.4.1-5 複数回投与を受けた集団の ^{131}I-MIBG の曝露状況 (先進医療 B)

2 administrations	
Actual Radioactivity (GBq)	
n	8
Mean (SD)	14.81 (0.35)
Median	14.86
Min, Max	14.04, 15.15
3 administrations	
Actual Radioactivity (GBq)	
n	3
Mean (SD)	22.14 (0.28)
Median	22.22
Min, Max	21.84, 22.37

【添付資料 5.3.5.2.2 表 11.3-1 より抜粋，改変】

表 2.7.4.1-6 試験全体の ^{131}I-MIBG の曝露状況 (先進医療 B)

Total	
Actual Radioactivity (GBq)	
n	20
Mean (SD)	11.29 (5.74)
Median	7.60
Min, Max	5.55, 22.37

【添付資料 5.3.5.2.2 表 11.3-1 より抜粋，改変】

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第 II 相臨床試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-7 に示した。

被験者全体の年齢 (平均値±SD，以下同様) は 58.4±15.5 歳であり，65 歳以上の患者は 16 名中 5 名 (31.3%) であった。また，性別は男性 6 名 (37.5%)，女性 10 名 (62.5%) であり，BMI は 22.1±2.9 であった。ECOG PS は，14 名 (87.5%) が「0」，2 名 (12.5%) が「1」であった。また，すべての被験者に合併症が認められ，多く見られた合併症は，原疾患に伴う高血圧 (13 名，81.3%) や便秘症 (7 名，43.8%) であった。

対象疾患に関しては，褐色細胞腫が 13 名 (81.3%)，パラガングリオーマが 3 名 (18.8%) であった。PPGL と診断されてから治験登録時までの経過月数 (平均値±SD) は，123±121 ヶ月 (最小値：3 ヶ月，最大値：468 ヶ月) であった。難治性 PPGL の分類は，初発時に遠隔転移を有した被験者が 2 名 (12.5%)，外科的切除を行うも局所再発を来した被験者が 1 名 (6.3%)，外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した被験者が 13 名 (81.3%) であり，遠隔転移を有する被験者が多かった。本治験への登録前に，原疾患の治療として手術を受けていた被験者は 15 名 (93.8%)，化学療法は 2 名 (12.5%)，放射線療法は 2 名 (12.5%)，その他の治療を受けていた被験者は 4 名 (25.0%) であった。

治験期間中に併用薬を使用した被験者は 16 名全員 (100%) であり，事前に規定した制吐剤 (5-HT$_3$ 受容体拮抗薬) は被験者全員で使用されていた。一方，甲状腺ブロックとして事前に規定したヨウ化カリウムは，被験者全員に使用されたが，被験者 1 名 (症例番号:F-107) で F-1614 投与後 7 日まで使用するところが 6 日までしか使用されなかった。それ以外に，合併症や有害事象の治療薬が使用されたが，規定した併用禁止薬を使用した被験者はいなかった。治験期間中に併用療法を実施した被験者は 2 名 (12.5%) であり，有害事象の治療として実施されたが，規定した併用禁止療法を実施した被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-7 安全性解析対象集団の人口統計学的特性 (国内第 II 相臨床試験)

	N = 16 n (%)
Age (years)	
Mean (SD)	58.4 (15.5)
Median	58.0
Min, Max	28, 84
Sex	
Male	6 (37.5)
Female	10 (62.5)
BMI	
Mean (SD)	22.1 (2.9)
Median	22.1
Min, Max	17.1, 28.1
ECOG Performance Status	
0	14 (87.5)
1	2 (12.5)
Complications	
No	0
Yes	16 (100)
Diagnosis	
Pheochromocytoma	13 (81.3)
Paraganglioma	3 (18.8)
Time From First Diagnosis to Enrollment (Month)	
Mean (SD)	123 (121)
Median	87
Min, Max	3, 468
Definition of Refractory PPGLs[a)]	
Locally Advanced PPGLs at Initial Diagnosis	0
PPGLs With Distant Metastasis at Initial Diagnosis	2 (12.5)
Local Recurrence of PPGLs After Surgical Resection	1 (6.3)
Recurrence of PPGLs With Distant Metastasis After Surgical Resection	13 (81.3)
Prior Therapy (Operation)	
No	1 (6.3)
Yes	15 (93.8)
Prior Therapy (Chemotherapy)	
No	14 (87.5)
Yes	2 (12.5)
Prior Therapy (Radiotherapy)	
No	14 (87.5)
Yes	2 (12.5)
Prior Therapy (Other)	
No	12 (75.0)
Yes	4 (25.0)
Concomitant Medications	
No	0
Yes	16 (100)
Concomitant Therapies	
No	14 (87.5)
Yes	2 (12.5)

a) PPGLs: Pheochromocytoma and Paraganglioma

(添付資料 5.3.5.2.1 表 11-1 より抜粋，改変)

2.7.4.1.3.2　先進医療 B

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に示した。

年齢 (平均値±SD) は，51.2±14.4 歳であった。性別は男性が 14 名 (70.0%)，女性が 6 名 (30.0%) であった。既往歴ありの被験者が 11 名 (55.0%) で，合併症ありの被験者が 18 名 (90.0%) であった。最も多い合併症は PPGL によく認められる高血圧で 11 名 (55.0%) であった。

対象疾患に関しては, 悪性褐色細胞腫が 13 名 (65.0%), パラガングリオーマが 1 名 (5.0%) 及び悪性パラガングリオーマが 6 名 (30.0%) であった。PPGL と診断されてからの経過年数 (平均値±SD) は, 5.14±4.90 年 (最小値 : 0.3 年, 最大値 : 17.8 年) であった。難治性 PPGL の分類 (複数選択可能) は,「初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL」及び「初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL」がそれぞれ 5 名 (25.0%),「外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL」が 4 名 (20.0%),「外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL」が 13 名 (65.0%) であった。

表 2.7.4.1-8 安全性解析対象集団の人口統計学的特性 (先進医療 B)

項目	カテゴリー／統計量	全治療例
対象被験者数		20 (100.0%)
性別	男	14 (70.0%)
	女	6 (30.0%)
年齢	被験者数	20
【文書同意取得時】	平均値	51.2
	SD	14.4
	最小値	21
	中央値	51.5
	最大値	76
	不明	0
身長 (cm)	被験者数	20
【文書同意取得時】	平均値	166.09
	SD	8.14
	最小値	149.2
	中央値	167.50
	最大値	181.2
	不明	0
PPGL 診断	褐色細胞腫	0 (0.0%)
	パラガングリオーマ	1 (5.0%)
	悪性褐色細胞腫	13 (65.0%)
	悪性パラガングリオーマ	6 (30.0%)
	不明	0 (0.0%)
PPGL 診断からの	被験者数	20
経過年数	平均値	5.14
【文書同意取得日】	SD	4.90
	最小値	0.3
	中央値	4.25
	最大値	17.8
	不明	0
難治性 PPGL の分類	初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL	5 (25.0%)
(複数選択可能)	初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL	5 (25.0%)
	外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL	4 (20.0%)
	外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL	13 (65.0%)
	不明	0 (0.0%)
既往歴有無	無	9 (45.0%)
	有	11 (55.0%)
合併症有無	無	2 (10.0%)
	有	18 (90.0%)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2-1，表 11.2-2，表 11.2-3 より抜粋，改変)

2.7.4.2 有害事象

国内第 II 相臨床試験では，治験薬投与開始以降に発現した有害事象である TEAE を集計し，評価した。一方，先進医療 B では，試験に登録されてからの有害事象が集計された。また，先進医療 B では試験薬が投与された被験者に加えて，試験薬を投与する医療者等に生じた有害事象も評価の対象であったが，試験薬を投与した医療者等に有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験の TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

F-1614 が投与された 16 名全員 (100%) に TEAE が認められた。また，F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE も 16 名全員 (100%) に認められた。

TEAE のうち，転帰が死亡となった重篤な有害事象 (SAE) が 1 名 (6.3%) に発現したが，F-1614 との因果関係は否定された。また，その他の SAE の発現はなく，治験中止に至る TEAE の発現もなかった。

TEAE が発現した被験者 16 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は，6 名 (37.5%) であった。そのうち，Grade 5 であった被験者は，前述の 1 名 (6.3%) であり，Grade 4 であった被験者はおらず，Grade 3 であった被験者は 5 名 (31.3%) であった。

F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE を発現した被験者 16 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 6 名 (37.5%) で，いずれも Grade 3 であった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約 (国内第 II 相臨床試験)

	N = 16	
	All-Causality n (%)	Treatment-Related by Investigator n (%)
All Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)	16 (100)	16 (100)
Death	1 (6.3)	0
Serious TEAEs Other Than Death	0	0
Discontinuation	0	0
Maximal severity[1]		
Grade 1	1 (6.3)	3 (18.8)
Grade 2	9 (56.3)	7 (43.8)
Grade 3	5 (31.3)	6 (37.5)
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (6.3)	0
>= Grade 3	6 (37.5)	6 (37.5)

TEAEs from onset the study drug administration to week 24 (or discontinuation of the study) were counted.
[1] If a patient experienced more than one event, the analysis was done on the basis of most severe event.
(添付資料 5.3.5.2.1 表 12-1 及び表 14.3.1-2 より抜粋，改変)

(2) 先進医療 B

先進医療 B の評価時期 (コース) 別の有害事象及び有害反応を発現した被験者数を表 2.7.4.2-2 に示した。

すべてのコースで，有害事象及び有害反応の発現率は 100%であった。

重篤な有害事象は発現しなかった。ただし，試験治療中止後の死亡が 1 名で認められた。当該被験者の死亡は，試験治療中止後に後治療を開始した後の事象であったため，有害事象の評価対象とはならなかった。また，試験中止に至る有害事象は発現しなかった。

評価時期 (コース) 別の有害事象及び有害反応の重症度を表 2.7.4.7-3 に示した。

第 1 コースで有害事象が発現した 20 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 7 名 (35.0%) であり，いずれも Grade 3 であった。第 1 コースで有害反応が発現した 20 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 7 名 (35.0%) であり，

いずれも Grade 3 であった。

第 2 コースで有害事象を発現した 8 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 5 名 (62.5%) であり，いずれも Grade 3 であった。第 2 コースで有害反応を発現した 8 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 5 名 (62.5%) であり，いずれも Grade 3 であった。

第 3 コースで有害事象を発現した 3 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 1 名 (33.3%) であり，Grade 3 であった。第 3 コースで有害反応を発現した 3 名のうち，最も高い重症度が Grade 3 以上であった被験者は 1 名 (33.3%) であり，Grade 3 であった。

表 2.7.4.2-2 評価時期別の有害事象及び有害反応を発現した被験者数 (先進医療 B)

	投与被験者数	有害事象	有害反応
第 1 コース	20	20 (100.0%)	20 (100.0%)
第 2 コース	8	8 (100.0%)	8 (100.0%)
第 3 コース	3	3 (100.0%)	3 (100.0%)
全コース	20	20 (100.0%)	20 (100.0%)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.3-2 より抜粋，改変)

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験で認められた有害事象について，器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で分類した TEAE の発現被験者数を表 2.7.4.2-3 に示した。

PT 別で 2 名以上 (発現率 10%以上) に認められた有害事象は，「リンパ球数減少」が 13 名 (81.3%)，「悪心」が 11 名 (68.8%)，「血小板数減少」が 10 名 (62.5%)，「便秘」及び「白血球数減少」が各 7 名 (43.8%)，「食欲減退」及び「頭痛」が各 6 名 (37.5%)，「倦怠感」が 5 名 (31.3%)，「上咽頭炎」，「好中球数減少」及び「背部痛」が各 4 名 (25.0%)，「動悸」が 3 名 (18.8%)，「口内炎」，「嘔吐」，「非感染性唾液腺炎」，「疼痛」，「脳性ナトリウム利尿ペプチド増加」，「浮動性めまい」，「咳嗽」及び「高血圧」が各 2 名 (12.5%) であった。

F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定され，PT 別で 2 名以上 (発現率 10%以上) に認められた有害事象は，「リンパ球数減少」が 13 名 (81.3%)，「悪心」が 11 名 (68.8%)，「血小板数減少」が 10 名 (62.5%)，「白血球数減少」が 7 名 (43.8%)，「食欲減退」及び「頭痛」が各 6 名 (37.5%)，「便秘」及び「倦怠感」が各 5 名 (31.3%)，「好中球数減少」が 4 名 (25.0%)，「非感染性唾液腺炎」，「脳性ナトリウム利尿ペプチド増加」及び「高血圧」が各 2 名 (12.5%) であった。

SOC 及び PT で分類した TEAE の重症度別の発現被験者数を表 2.7.4.7-1 に示した。なお，同一被験者が同一の TEAE を発現した場合は，最も重症度の高い Grade で集計した。重症度が Grade 3 以上の有害事象は 6 名 (37.5%) に認められた。Grade 3 以上の有害事象は，「リンパ球数減少」が 5 名 (31.3%) に，「悪性褐色細胞腫」が 1 名 (6.3%) に，「高血圧」が 1 名 (6.3%) に発現した。これらの事象のうち「リンパ球数減少」と「悪性褐色細胞腫」は同一被験者に発現した。「リンパ球数減少」は，5 名とも Grade 3 と判定され，F-1614 との因果関係は 5 名全員で「関連あり」と判定された。「悪性褐色細胞腫」は，Grade 5 と判定されたが，F-1614 との因果関係は「関連なし」と判定された。「高血圧」は，Grade 3 と判定され，F-1614 との因果関係は「関連あり」と判定された。

表 2.7.4.2-3 SOC 及び PT 別の TEAE の発現被験者数 (国内第 II 相臨床試験)

SOC PT	N = 16 All-Causality n (%)	 Treatment-Related by Investigator n (%)
All	16 (100)	16 (100)
Cardiac disorders	4 (25.0)	2 (12.5)
Palpitations	3 (18.8)	1 (6.3)
Left ventricular dysfunction	1 (6.3)	1 (6.3)
Gastrointestinal disorders	16 (100)	15 (93.8)
Abdominal discomfort	1 (6.3)	1 (6.3)
Abdominal pain	1 (6.3)	0
Abdominal pain lower	1 (6.3)	0
Constipation	7 (43.8)	5 (31.3)
Dental caries	1 (6.3)	0
Diarrhoea	1 (6.3)	0
Dyspepsia	1 (6.3)	1 (6.3)
Gastric ulcer	1 (6.3)	0
Inguinal hernia	1 (6.3)	0
Nausea	11 (68.8)	11 (68.8)
Salivary gland pain	1 (6.3)	1 (6.3)
Stomatitis	2 (12.5)	1 (6.3)
Vomiting	2 (12.5)	1 (6.3)
Noninfective sialoadenitis	2 (12.5)	2 (12.5)
General disorders and administration site conditions	7 (43.8)	6 (37.5)
Chest discomfort	1 (6.3)	0
Malaise	5 (31.3)	5 (31.3)
Pain	2 (12.5)	1 (6.3)
Infections and infestations	6 (37.5)	0
Gastroenteritis	1 (6.3)	0
Hordeolum	1 (6.3)	0
Nasopharyngitis	4 (25.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	3 (18.8)	0
Ligament sprain	1 (6.3)	0
Rib fracture	1 (6.3)	0
Contusion	1 (6.3)	0
Thermal burn	1 (6.3)	0
Investigations	14 (87.5)	14 (87.5)
Blood bilirubin increased	1 (6.3)	1 (6.3)
Lymphocyte count decreased	13 (81.3)	13 (81.3)
Neutrophil count decreased	4 (25.0)	4 (25.0)
Platelet count decreased	10 (62.5)	10 (62.5)
White blood cell count decreased	7 (43.8)	7 (43.8)
Brain natriuretic peptide increased	2 (12.5)	2 (12.5)
Hepatic enzyme increased	1 (6.3)	0

表 2.7.4.2-3 SOC 及び PT 別の TEAE の発現被験者数 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC PT	N = 16 All-Causality n (%)	 Treatment-Related by Investigator n (%)
Metabolism and nutrition disorders	6 (37.5)	6 (37.5)
Decreased appetite	6 (37.5)	6 (37.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (43.8)	1 (6.3)
Arthritis	1 (6.3)	1 (6.3)
Back pain	4 (25.0)	0
Flank pain	1 (6.3)	0
Pain in extremity	1 (6.3)	0
Musculoskeletal chest pain	1 (6.3)	0
Musculoskeletal stiffness	1 (6.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (12.5)	0
Sarcoma of skin	1 (6.3)	0
Phaeochromocytoma malignant	1 (6.3)	0
Nervous system disorders	8 (50.0)	6 (37.5)
Dizziness	2 (12.5)	0
Dizziness postural	1 (6.3)	0
Headache	6 (37.5)	6 (37.5)
Reproductive system and breast disorders	2 (12.5)	1 (6.3)
Amenorrhoea	1 (6.3)	1 (6.3)
Metrorrhagia	1 (6.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (18.8)	0
Cough	2 (12.5)	0
Pleural effusion	1 (6.3)	0
Vascular disorders	2 (12.5)	2 (12.5)
Hypertension	2 (12.5)	2 (12.5)

MedDRA ver. 23.0
TEAEs from onset the study drug administration to week 24 (or discontinuation of the study) were counted.

(添付資料 5.3.5.2.1 表 12-2 より抜粋，改変)

(2) 先進医療 B

全コースをとおして被験者 20 名に発現した有害事象及び有害反応の種類と発現率を表 2.7.4.2-4 に示した。

全コースをとおして，PT 別で 2 名以上 (発現率 10%以上) に発現した有害事象は，「血小板数減少」が 15 名 (75.0%)，「食欲減退」が 14 名 (70.0%)，「リンパ球数減少」が 13 名 (65.0%)，「悪心」が 11 名 (55.0%)，「白血球数減少」が 10 名 (50.0%)，「便秘」，「倦怠感」及び「貧血」が各 9 名 (45.0%)，「好中球数減少」が 8 名 (40.0%)，「嘔吐」及び「傾眠」が各 5 名 (25.0%)，「頭痛」が 4 名 (20.0%)，「唾液管の炎症」，「下痢」，「注入部位反応」及び

「心不全」が各 3 名 (15.0%),「血圧上昇」,「体重減少」,「腹部不快感」,「低アルブミン血症」,「末梢性浮腫」,「高血圧」及び「低血圧」が各 2 名 (10.0%)であった。

全コースをとおして，PT 別で 2 名以上 (発現率 10%以上) に発現した有害反応は,「血小板数減少」が 15 名 (75.0%),「食欲減退」が 14 名 (70.0%),「リンパ球数減少」が 13 名 (65.0%),「白血球数減少」及び「悪心」が各 10 名 (50.0%),「貧血」が 9 名 (45.0%),「好中球数減少」及び「倦怠感」が各 8 名 (40.0%),「便秘」が 6 名 (30.0%),「嘔吐」が 5 名 (25.0%),「唾液管の炎症」及び「心不全」が各 3 名 (15.0%),「血圧上昇」,「体重減少」,「腹部不快感」及び「頭痛」が各 2 名 (10.0%) であった。

評価時期 (コース) 別の有害事象及び有害反応の発現率を表 2.7.4.7-2 に示した。

第 1 コースで発現した有害事象及び有害反応の評価について，PT 別で 2 名以上 (発現率 10%以上) に発現した有害事象は,「血小板数減少」が 15 名 (75.0%),「食欲減退」が 14 名 (70.0%),「リンパ球数減少」が 12 名 (60.0%),「悪心」が 10 名 (50.0%),「便秘」及び「倦怠感」が 8 名 (40.0%),「白血球数減少」が 7 名 (35.0%),「貧血」及び「傾眠」が各 5 名 (25.0%),「好中球数減少」が 4 名 (20.0%),「嘔吐」,「頭痛」及び「心不全」が各 3 名 (15.0%),「血圧上昇」,「唾液管の炎症」,「低アルブミン血症」,「高血圧」及び「低血圧」が各 2 名 (10.0%) であった。

第 1 コースの PT 別で 2 名以上 (発現率 10%以上) に発現した有害反応は,「血小板数減少」が 15 名 (75.0%),「食欲減退」が 14 名 (70.0%),「リンパ球数減少」が 12 名 (60.0%),「悪心」が 9 名 (45.0%),「倦怠感」が 8 名 (40.0%),「白血球数減少」が 7 名 (35.0%),「便秘」及び「貧血」が 5 名 (25.0%),「好中球数減少」が 4 名 (20.0%),「嘔吐」及び「心不全」が各 3 名 (15.0%),「血圧上昇」,「唾液管の炎症」及び「頭痛」が各 2 名 (10.0%) であった。

第 2 コースの PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は,「血小板数減少」及び「白血球数減少」が各 6 名 (75.0%),「リンパ球数減少」,「好中球数減少」及び「食欲減退」が 5 名 (62.5%),「悪心」,「便秘」及び「貧血」が各 4 名 (50.0%),「倦怠感」が 3 名 (37.5%),「嘔吐」,「唾液管の炎症」,「下痢」及び「傾眠」が各 2 名 (25.0%) であった。

第 2 コースの PT 別で 2 名以上に発現した有害反応は,「血小板数減少」及び「白血球数減少」が各 6 名 (75.0%),「リンパ球数減少」,「好中球数減少」及び「食欲減退」が 5 名 (62.5%),「悪心」及び「貧血」が各 4 名 (50.0%),「便秘」,「嘔吐」,「唾液管の炎症」及び「倦怠感」が各 2 名 (25.0%) であった。

第 3 コースの PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は,「血小板数減少」,「リンパ球数減少」,「白血球数減少」,「好中球数減少」,「便秘」,「食欲減退」,「注入部位反応」及び「貧血」が各 2 名 (66.7%) であった。

第 3 コースの PT 別で 2 名以上に発現した有害反応は,「血小板数減少」,「リンパ球数減少」,「白血球数減少」,「好中球数減少」,「食欲減退」及び「貧血」が各 2 名 (66.7%) であった。

評価時期 (コース) 別の有害事象及び有害反応の重症度を表 2.7.4.7-3 に示した。

Grade 3 以上の有害事象について，全コースをとおして Grade 5 及び 4 の有害事象が発現した被験者はいなかった。第 1 コースの Grade 3 の有害事象は,「リンパ球数減少」が 5 名 (25.0%),「血圧上昇」,「食欲減退」及び「高血圧」が各 1 名 (5.0%) であった。これらの事象は，すべて有害反応と判定された。第 2 コースの Grade 3 の有害事象は,「リンパ球数減少」が 4 名 (50.0%),「白血球数減少」が 3 名 (37.5%),「血圧上昇」及び「食欲減退」が各 1 名 (12.5%) であった。これらの事象は，すべて有害反応と判定された。第 3 コースの

Grade 3 の有害事象は，「血小板数減少」，「リンパ球数減少」，「白血球数減少」「好中球数減少」が各 1 名 (33.3%) であった。これら事象は，すべて有害反応と判定された。

表 2.7.4.2-4 有害事象及び有害反応の種類と発現率 (先進医療 B)

有害事象名：SOC 有害事象名：PT	有害事象			有害反応		
	被験者数	割合(%)	95% CI	被験者数	割合(%)	95% CI
対象被験者数	20	100.0	-	20	100.0	-
いずれかの有害事象・有害反応あり	20	100.0	(83.2, 100.0)	20	100.0	(83.2, 100.0)
臨床検査	19	95.0	(75.1, 99.9)	19	95.0	(75.1, 99.9)
血小板数減少	15	75.0	(50.9, 91.3)	15	75.0	(50.9, 91.3)
リンパ球数減少	13	65.0	(40.8, 84.6)	13	65.0	(40.8, 84.6)
白血球数減少	10	50.0	(27.2, 72.8)	10	50.0	(27.2, 72.8)
好中球数減少	8	40.0	(19.1, 63.9)	8	40.0	(19.1, 63.9)
血圧上昇	2	10.0	(1.2, 31.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
体重減少	2	10.0	(1.2, 31.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
血中ビリルビン増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
単球数増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
胃腸障害	17	85.0	(62.1, 96.8)	15	75.0	(50.9, 91.3)
悪心	11	55.0	(31.5, 76.9)	10	50.0	(27.2, 72.8)
便秘	9	45.0	(23.1, 68.5)	6	30.0	(11.9, 54.3)
嘔吐	5	25.0	(8.7, 49.1)	5	25.0	(8.7, 49.1)
唾液管の炎症	3	15.0	(3.2, 37.9)	3	15.0	(3.2, 37.9)
下痢	3	15.0	(3.2, 37.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
腹部不快感	2	10.0	(1.2, 31.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
上腹部痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
非感染性唾液腺炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
口内乾燥	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
胃炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
食道炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
非感染性歯肉炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
代謝および栄養障害	15	75.0	(50.0, 91.3)	14	70.0	(45.7, 88.1)
食欲減退	14	70.0	(45.7, 88.1)	14	70.0	(45.7, 88.1)
低アルブミン血症	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
低蛋白血症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	12	60.0	(36.1, 80.9)	11	55.0	(31.5, 76.9)
倦怠感	9	45.0	(23.1, 68.5)	8	40.0	(19.1, 63.9)
注入部位反応	3	15.0	(3.2, 37.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
末梢性浮腫	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
注射部位反応	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
注入部位血管外漏出	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
疼痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
血液およびリンパ系障害	9	45.0	(23.1, 68.5)	9	45.0	(23.1, 68.5)
貧血	9	45.0	(23.1, 68.5)	9	45.0	(23.1, 68.5)

表 2.7.4.2-4 有害事象及び有害反応の種類と発現率 (先進医療 B) (続き)

有害事象名：SOC 有害事象名：PT	有害事象			有害反応		
	被験者数	割合(%)	95% CI	被験者数	割合(%)	95% CI
神経系障害	8	40.0	(19.1, 63.9)	4	20.0	(5.7, 43.7)
傾眠	5	25.0	(8.7, 49.1)	1	5.0	(0.1, 24.9)
頭痛	4	20.0	(5.7, 43.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
味覚異常	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
感覚鈍麻	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
心臓障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	4	20.0	(5.7, 43.7)
心不全	3	15.0	(3.2, 37.9)	3	15.0	(3.2, 37.9)
動悸	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
上室性期外収縮	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
血管障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
高血圧	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
低血圧	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
起立性低血圧	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
皮下出血	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
多汗症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
そう痒症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
皮膚炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
筋肉痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
背部痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
頚部痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
筋骨格系胸痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
感染症および寄生虫症	4	20.0	(5.7, 43.7)	-	-	-
ウイルス性上気道感染	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
歯肉炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
インフルエンザ	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
皮膚感染	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
咳嗽	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
湿性咳嗽	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
傷害，中毒および処置合併症	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
転倒	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
腎および尿路障害	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
血尿	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
精神障害	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
不眠症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-

MedDRA ver. 23.0

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.3-1 より抜粋，改変)

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内第 II 相臨床試験

転帰が死亡となった重篤な有害事象 (事象名 (PT) :悪性褐色細胞腫) が被験者 1 名に発現した。

死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

表 2.7.4.2-5 死亡に至った有害事象 (国内第 II 相臨床試験)

症例番号	性別	年齢	投与量 (GBq)	有害事象 (PT)	有害事象発現日 (Day)*	Grade	重篤/非重篤	転帰日 (Day)*	転帰	治験薬の処置	因果関係
[redacted]	女	[redacted]	7.3569	悪性褐色細胞腫	20[redacted] (161)	5	重篤	20[redacted] (177)	死亡	該当せず	関連なし

MedDRA ver.23.0
*F-1614 投与日を Day 1 とする。

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.2-1 より抜粋，改変)

当該被験者は，F-1614 投与から 160 日後に，悪性褐色細胞腫の進行及び軽度低酸素血症のため入院し，重篤な有害事象として報告された。その後被験者からの申し出で治験中止となった後，死亡の転帰を辿った。当該事象について，治験責任医師は，原疾患の進行によるものであり，F-1614 との因果関係は「関連なし」と判断した。

(2) 先進医療 B

転帰が死亡となった重篤な有害事象の発現はなかった。ただし，試験治療中止後の死亡が 1 名で認められた。当該被験者の死亡は，試験治療中止 (登録日から 112 日目) 後，後治療を実施した後に発現した事象であったため，有害事象の評価対象とはならなかった。なお，死亡理由は原病死であった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内第 II 相臨床試験

治験治療下での重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-6 に示した。転帰が死亡となった重篤な有害事象である「悪性褐色細胞腫」(1 名) の他に，重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-6 重篤な有害事象 (国内第 II 相臨床試験)

	N = 16	
SOC	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
PT	n (%)	n (%)
All	1 (6.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (6.3)	0
Phaeochromocytoma malignant	1 (6.3)	0

MedDRA ver. 23.0
TEAEs from onset the study drug administration to week 24 (or discontinuation of the study) were counted.

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 12-3 より抜粋，改変)

(2) 先進医療 B

重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1) 国内第 II 相臨床試験

1) 治験中止に至る有害事象

治験の中止に至る TEAE はなかった。

2) 注目すべき有害事象

a) 骨髄抑制

F-1614 は放射性医薬品であり, 放射線被曝による骨髄抑制を引き起こす可能性がある。骨髄抑制に関連した以下の有害事象が発現した。

・リンパ球数減少

リンパ球数減少は，16 名中 13 名 (81.3%) に発現が認められ，13 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は，13 名中 5 名が Grade 3 であったが，残りの 8 名は Grade 2 以下であり，発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復又は軽快の転帰となった。

・血小板数減少

血小板数減少は，16 名中 10 名 (62.5%) に発現が認められ，10 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は，10 名全員が Grade 1 であり，発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復の転帰となった。

・白血球数減少

白血球数減少は，16 名中 7 名 (43.8%) に発現が認められ，7 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は，7 名全員が Grade 2 以下であり，発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復又は軽快の転帰となった。

・好中球数減少

好中球数減少は，16 名中 4 名 (25.0%) に発現が認められ，4 名全員で F-1614 との因果関係が「関連あり」と判定された。重症度は，4 名全員が Grade 1 であり，発現した被験者全員が無治療で時間経過とともに回復又は軽快の転帰となった。

b) 二次性悪性腫瘍

F-1614 は放射性医薬品であり，他の核医学治療と同様に二次性悪性腫瘍を引き起こす可能性がある。

F-1614 投与後 24 週まで有害事象を収集したが，二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はなかった。

c) 甲状腺機能低下症

^{131}I-MIBG から遊離した放射性ヨウ素 (^{131}I) は甲状腺に集積する性質があるため, 甲状腺の被曝により，甲状腺機能低下症に関連する有害事象が発現し得る。そのため，投与前から投与後 7 日までヨウ化カリウムを服用 (甲状腺ブロック) した上で，臨床検査で遊離トリヨードサイロニン (fT3)，遊離サイロキシン (fT4) 及び甲状腺刺激ホルモン

(TSH) を測定し，甲状腺機能をモニタリングした。

ヨウ化カリウムの服薬があらかじめ規定していた期間から 1 日足りなかった 1 名の被験者を含め，甲状腺機能低下症等の甲状腺に関連した有害事象の発現はなかった。

d) 唾液腺炎

^{131}I-MIBG から遊離した放射性ヨウ素 (^{131}I) は唾液腺に集積する性質があるため，唾液腺炎等の唾液腺に関連する有害事象が発現し得る。

F-1614 との因果関係が「関連あり」の有害事象において，唾液腺痛が 16 名中 1 名 (6.3%)，非感染性唾液腺炎が 16 名中 2 名 (12.5%) に発現した。いずれの事象も重症度は Grade 1 であり，無治療で回復の転帰となった。

e) 悪心，嘔吐，食欲減退

F-1614 は放射性医薬品であるため，投与後の放射線宿酔による悪心，嘔吐，食欲減退といった有害事象が発現し得る。そのため，F-1614 の投与前に，予防的に 5-HT$_3$ 受容体拮抗型制吐剤を必須とした。

F-1614 との因果関係が「関連あり」の有害事象において，悪心が 16 名中 11 名 (68.8%)，嘔吐が 16 名中 1 名 (6.3%)，食欲減退が 16 名中 6 名 (37.5%) に，F-1614 投与から数日以内に発現した。悪心の重症度は，2 名が Grade 2 で，それ以外は Grade 1 であり，転帰は全員が回復であった。嘔吐の重症度は，Grade 1 であり，転帰は回復であった。食欲減退の重症度は，1 名が Grade 2 で，それ以外は Grade 1 であり，転帰は全員が回復であった。

(2) 先進医療 B

1) 試験中止に至る有害事象

試験中止に至る有害事象の発現はなかった。

2) 用量制限毒性

主要評価項目として，^{131}I-MIBG による核医学治療の安全性を DLT の発現率で評価した。安全性解析対象 20 名における DLT の発現の有無を表 2.7.4.2-7 に示した。20 名全員に DLT は認められなかった。

表 2.7.4.2-7 DLT の発現の有無

項目	カテゴリー	被験者数	割合(%)	95% CI
対象被験者数		20	100.0	
用量制限毒性	無	20	100.0	(83.2, 100.0)
発現有無	有	0	0.0	-

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.2-1 より抜粋，改変)

3) 注目すべき有害事象

a) 骨髄抑制

骨髄抑制に関連した以下の有害反応が発現した。また，24 週間隔で投与を繰り返した場合の有害反応の発現率，重症度及び同一被験者における再発についても注目した。

・リンパ球数減少

評価時期別有害反応の発現率は，第 1 コースが 20 名中 12 名 (60.0%)，第 2 コースが 8 名中 5 名 (62.5%)，第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。

重症度について，第 1 コース (20 名) では Grade 3 が 5 名 (25.0%)，Grade 2 が 7 名 (35.0%) で発現し，第 2 コース (8 名) では Grade 3 が 4 名 (50.0%)，Grade 2 が 1 名 (12.5%) で発現し，第 3 コース (3 名) では Grade 3 が 1 名 (33.3%)，Grade 2 が 1 名 (33.3%) で発現した (表 2.7.4.7-3)。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について，第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 6 名であり，1 名は初発で，5 名は再発であった。再発の 5 名中 2 名は初発時の重症度 (Grade 3) と変わらなかったが，残る 3 名では Grade 2 から Grade 3 へと重症度が高くなって再発していた。

・血小板数減少

評価時期別有害反応の発現率は，第 1 コースが 20 名中 15 名 (75.0%)，第 2 コースが 8 名中 6 名 (75.0%)，第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。

重症度について，第 1 コース (20 名) では Grade 2 が 2 名 (10.0%)，Grade 1 が 13 名 (65.0%) で発現し，第 2 コース (8 名) では Grade 2 が 2 名 (25.0%)，Grade 1 が 4 名 (50.0%) で発現し，第 3 コース (3 名) では Grade 3 が 1 名 (33.3%)，Grade 1 が 1 名 (33.3%) で発現した (表 2.7.4.7-3)。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について，第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 6 名であり，6 名全員が再発であった。再発の 6 名中 4 名は初発時の重症度 (Grade 1) と変わらなかったが，残る 2 名では Grade 2 から Grade 3 又は Grade 1 から Grade 2 へと重症度が高くなって再発していた。

・白血球数減少

評価時期別有害反応の発現率は，第 1 コースが 20 名中 7 名 (35.0%)，第 2 コースが 8 名中 6 名 (75.0%)，第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。

重症度について，第 1 コース (20 名) では Grade 2 が 7 名 (35.0%) で発現し，第 2 コース (8 名) では Grade 3 が 3 名 (37.5%)，Grade 2 が 2 名 (25.0%)，Grade 1 が 1 名 (12.5%) で発現し，第 3 コース (3 名) では Grade 3 が 1 名 (33.3%)，Grade 2 が 1 名 (33.3%) で発現した (表 2.7.4.7-3)。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について，第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 7 名であり，3 名が初発で，4 名が再発であった。再発の 4 名中 1 名は初発時の重症度 (Grade 2) と変わらなかったが，残る 3 名では Grade 2 から Grade 3 へと重症度が高くなって再発していた。

・好中球数減少

評価時期別有害反応の発現率は，第 1 コースが 20 名中 4 名 (20.0%)，第 2 コースが 8 名中 5 名 (62.5%)，第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。

重症度について，第 1 コース (20 名) では Grade 2 が 4 名 (20.0%) で発現し，第 2 コース (8 名) では Grade 2 が 4 名 (50.0%)，Grade 1 が 1 名 (12.5%) で発現し，第 3 コース (3 名) では Grade 3 が 1 名 (33.3%)，Grade 2 が 1 名 (33.3%) で発現した (表

2.7.4.7-3)。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について，第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 6 名であり，4 名が初発で，2 名が再発であった。再発の 2 名中 1 名は初発時の重症度 (Grade 2) と変わらなかったが，残る 1 名では Grade 2 から Grade 3 へと重症度が高くなって再発していた。

・貧血

評価時期別有害反応の発現率は，第 1 コースが 20 名中 5 名 (25.0%)，第 2 コースが 8 名中 4 名 (50.0%)，第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。

重症度について，第 1 コース (20 名) では Grade 1 が 5 名 (25.0%) で発現し，第 2 コース (8 名) では Grade 2 が 1 名 (12.5%)，Grade 1 が 3 名 (37.5%) で発現し，第 3 コース (3 名) では Grade 2 が 1 名 (33.3%)，Grade 1 が 1 名 (33.3%) で発現した (表 2.7.4.7-3)。

投与を繰り返した場合の同一被験者における本有害反応の再発について，第 2 コース以降で本有害反応を発現したのは 5 名であり，4 名が初発で，1 名が再発であった。再発の 1 名は，Grade 1 から Grade 2 へと重症度が高くなって再発していた。

b) 二次性悪性腫瘍

試験治療終了又は中止後 24 週まで有害事象を収集したが，二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はなかった。

c) 甲状腺機能低下症

投与前から投与後 7 日までヨウ化カリウムを服用 (甲状腺ブロック) した上で，臨床検査で遊離トリヨードサイロニン (fT3)，遊離サイロキシン (fT4) 及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) を測定し，甲状腺機能をモニタリングした。

甲状腺機能低下に関連する有害事象の発現はなかった。

d) 唾液腺炎

唾液腺に関連した有害反応として，唾液管の炎症が第 1 コースで 20 名中 2 名 (10.0%) に，第 2 コースで 8 名中 2 名 (25.0%) に発現した。また，非感染性唾液腺炎が第 1 コースで 20 名中 1 名 (5.0%) に発現した。

重症度はすべて Grade 1 であった。

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

e) 悪心，嘔吐，食欲減退

投与前に，予防的に 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を使用することを推奨とした。

評価時期別有害反応の発現率について，悪心では，第 1 コースが 20 名中 9 名 (45.0%)，第 2 コースが 8 名中 4 名 (50.0%)，第 3 コースが 3 名中 1 名 (33.3%) であった。嘔吐では，第 1 コースが 20 名中 3 名 (15.0%)，第 2 コースが 8 名中 2 名 (25.0%)，第 3 コースが 3 名中 1 名 (33.3%) であった。食欲減退では，第 1 コースが 20 名中 14 名 (70.0%)，

第 2 コースが 8 名中 5 名 (62.5%)，第 3 コースが 3 名中 2 名 (66.7%) であった。

有害反応の重症度について，悪心は，第 1 コース (20 名) では Grade 2 が 5 名 (25.0%)，Grade 1 が 4 名 (20.0%) であり，第 2 コース (8 名) では Grade 2 が 1 名 (12.5%)，Grade 1 が 3 名 (37.5%) であり，第 3 コース (3 名) では Grade 2 が 1 名 (33.3%) であった。嘔吐は，第 1 コース (20 名) では Grade 2 が 1 名 (5.0%)，Grade 1 が 2 名 (10.0%) であり，第 2 コース (8 名) では Grade 1 が 2 名 (25.0%) であり，第 3 コース (3 名) では Grade 1 が 1 名 (33.3%) であった。食欲減退は，第 1 コース (20 名) では Grade 3 が 1 名 (5.0%)，Grade 2 が 4 名 (20.0%)，Grade 1 が 9 名 (45.0%) であり，第 2 コース (8 名) では Grade 3 が 1 名 (12.5%)，Grade 2 が 1 名 (12.5%) であり，Grade 1 が 3 名 (37.5%) であり，第 3 コース (3 名) では，Grade 1 が 2 名 (66.7%) であった。

投与を繰り返した場合の同一被験者における，これらの有害反応の再発について，第 2 コース以降で悪心を発現したのは 5 名であり，1 名が初発で，4 名が再発であった。再発があった 4 名では，再発時の重症度は変わらなかった。第 2 コース以降で嘔吐を発現したのは 3 名であり，2 名が初発で，1 名が再発であった。再発があった 1 名では，再発時の重症度は変わらなかった。第 2 コース以降で食欲減退を発現したのは 5 名であり，全員が再発であった。再発があった 5 名のうち，3 名では再発時の重症度は変わらなかったが，残る 2 名では，Grade 2 から Grade 3 又は Grade 1 から Grade 2 へと重症度が高くなって再発していた。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　国内第 II 相臨床試験

SOC 別の有害事象及び F-1614 との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

SOC 別の有害事象は，発現率が高かった順に，「胃腸障害」が 16 名 (100%)，「臨床検査」が 14 名 (87.5%)，「神経系障害」が 8 名 (50.0%)，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各 7 名 (43.8%)，「感染症および寄生虫症」及び「代謝および栄養障害」が各 6 名 (37.5%) であった。

SOC 別の F-1614 との因果関係が「関連あり」の有害事象では，発現率が高かった順に，「胃腸障害」が 15 名 (93.8%)，「臨床検査」が 14 名 (87.5%)，「神経系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」が各 6 名 (37.5%) であった。

(2)　先進医療 B

SOC 別の有害事象及び有害反応を表 2.7.4.7-2 に示した。

全コースをとおしての SOC 別の有害事象は，発現率が高かった順に，「臨床検査」が 19 名 (95.0%)，「胃腸障害」が 17 名 (85.0%)，「代謝および栄養障害」が 15 名 (75.0%)，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 12 名 (60.0%)，「血液およびリンパ系障害」が 9 名 (45.0%)，「神経系障害」が 8 名 (40.0%) であった。

SOC 別の有害反応では，発現率が高かった順に，「臨床検査」が 19 名 (95.0%)，「胃腸障害」が 15 名 (75.0%)，「代謝および栄養障害」が 14 名 (70.0%)，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11 名 (55.0%)，「血液およびリンパ系障害」が 9 名 (45.0%) であった。

第 1 コースの SOC 別の有害事象は，発現率が高かった順に，「臨床検査」が 17 名 (85.0%)，「胃腸障害」が 16 名 (80.0%)，「代謝および栄養障害」が 15 名 (75.0%)，「一般・全身障害

および投与部位の状態」が 10 名 (50.0%),「神経系障害」が 8 名 (40.0%) であった。

第 1 コースの SOC 別の有害反応は,発現率が高かった順に,「臨床検査」が 17 名 (85.0%),「代謝および栄養障害」が 14 名 (70.0%),「胃腸障害」が 13 名 (65.0%),「一般・全身障害および投与部位の状態」が 9 名 (45.0%) であった。

第 2 コースの SOC 別の有害事象は，発現率が高かった順に，「臨床検査」及び「胃腸障害」が各 8 名 (100.0%),「代謝および栄養障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 5 名 (62.5%),「血液及びリンパ系障害」が 4 名 (50.0%) であった。

第 2 コースの SOC 別の有害反応は，発現率が高かった順に，「臨床検査」及び「胃腸障害」が各 8 名 (100.0%),「代謝および栄養障害」が 5 名 (62.5%),「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「血液及びリンパ系障害」が 4 名 (50.0%) であった。

第 3 コースの SOC 別の有害事象は，発現率が高かった順に，「臨床検査」,「胃腸障害」,「代謝および栄養障害」,「一般・全身障害および投与部位の状態」,「血液及びリンパ系障害」及び「神経系障害」が各 2 名 (66.7%) であった。

第 3 コースの SOC 別の有害反応は，発現率が高かった順に，「臨床検査」,「代謝および栄養障害」及び「血液及びリンパ系障害」が各 2 名 (66.7%) であった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内第 II 相臨床試験で認められた転帰が死亡となった重篤な有害事象 (悪性褐色細胞腫) は 1 件であり，詳細は，【添付資料 5.3.5.2-1 の 12.3.2】に示した。

先進医療 B で認められた死亡例 1 件は，有害事象の評価対象外であったが，詳細は，【添付資料 5.3.5.2-2 の 12.4.4.1】に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　国内第 II 相臨床試験

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

血液学的検査項目においては，リンパ球数，血小板数，白血球数，赤血球数及びヘマトクリット値について，F-1614 投与後に施設基準値を下回る症例が散見された。

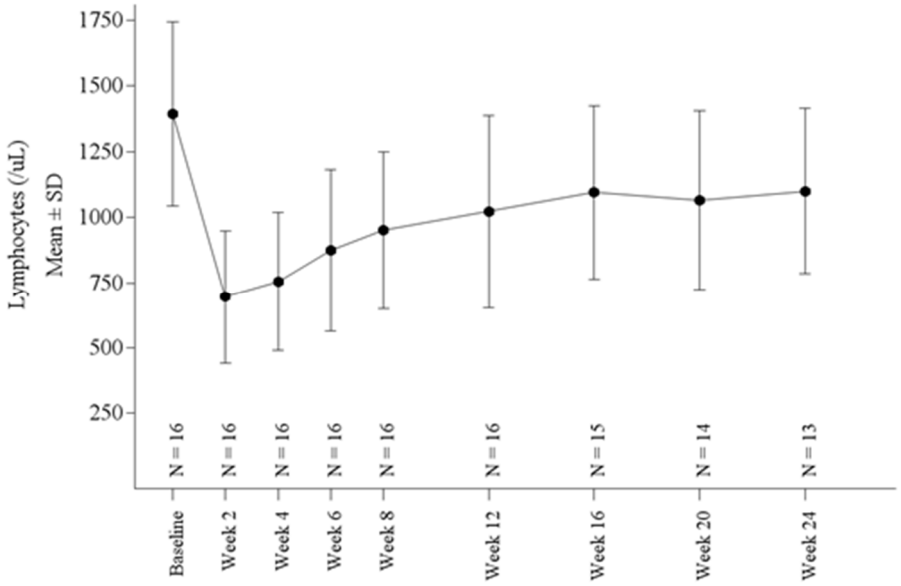
血液生化学的検査項目及び尿定性検査項目では，F-1614 投与後に施設基準値の上限を上回る，あるいは下限を下回る傾向は認められなかった。

(1)　リンパ球数

測定時期ごとのリンパ球数の平均値の推移を図 2.7.4.3-1 に示した。

平均値は，F-1614 投与 2 週後にベースラインから大きく減少し，その後緩やかに改善する傾向が見られた。

図 2.7.4.3-1 リンパ球数の推移 (国内第 II 相臨床試験)



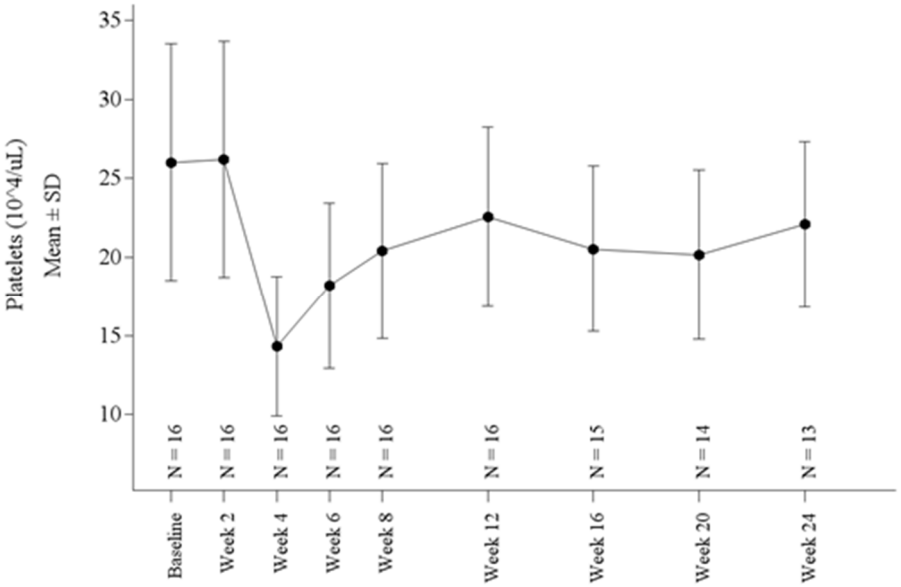
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-3)

(2) 血小板数

測定時期ごとの血小板数の平均値の推移を図 2.7.4.3-2 に示した。

平均値は, F-1614 投与 4 週後に大きく減少し, その後緩やかに改善する傾向が見られた。

図 2.7.4.3-2 血小板数の推移 (国内第 II 相臨床試験)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-3)

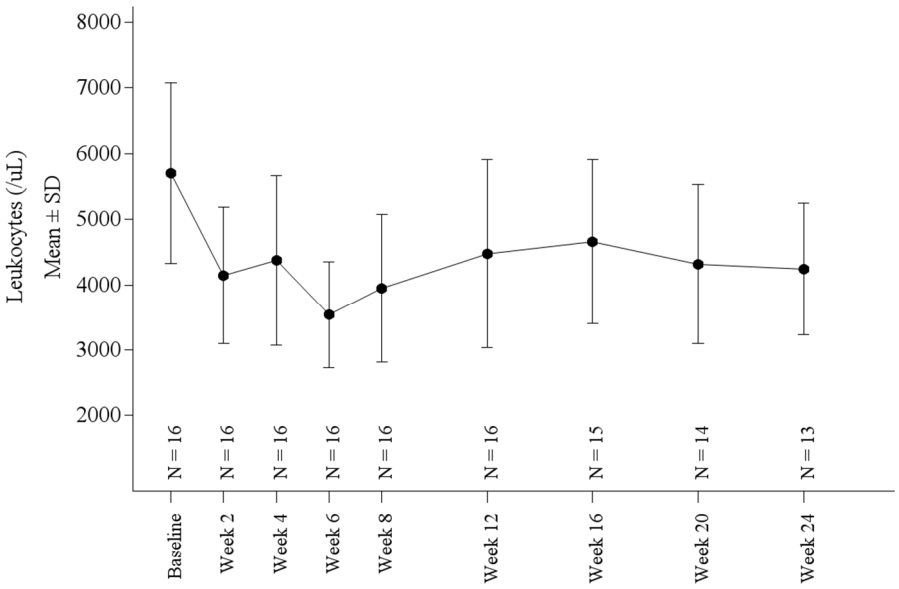
(3) 白血球数

測定時期ごとの白血球数の平均値の推移を図 2.7.4.3-3 に示した。

平均値は，F-1614 投与 6 週後に最も低値となり，その後緩やかに改善する傾向が見られ

た。

図 2.7.4.3-3 白血球数の推移 (国内第 II 相臨床試験)



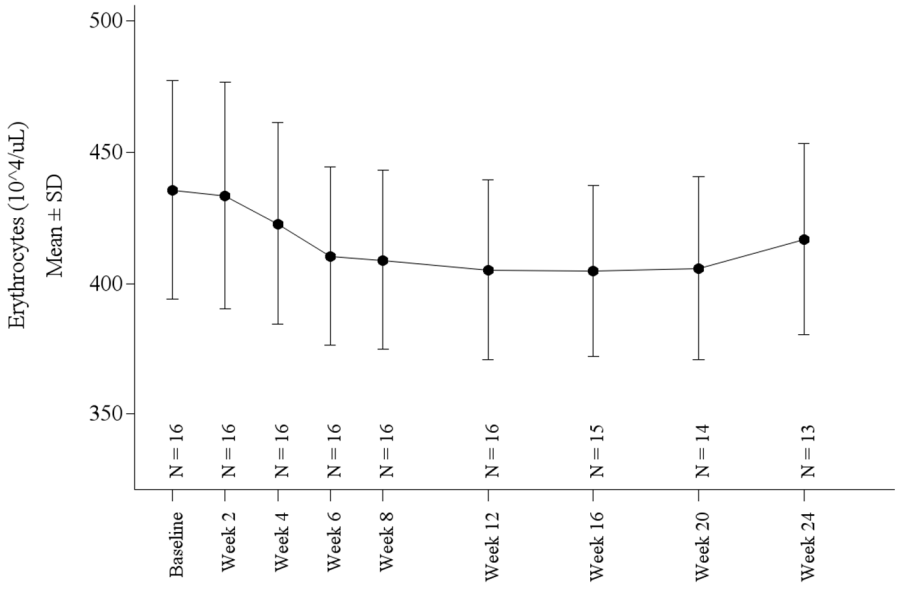
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-3)

(4) 赤血球数

測定時期ごとの赤血球数の平均値の推移を図 2.7.4.3-4 に示した。

平均値は，F-1614 投与から 12 週間後にかけて緩やかに減少し，24 週でやや改善が見られた。

図 2.7.4.3-4 赤血球数の推移 (国内第 II 相臨床試験)



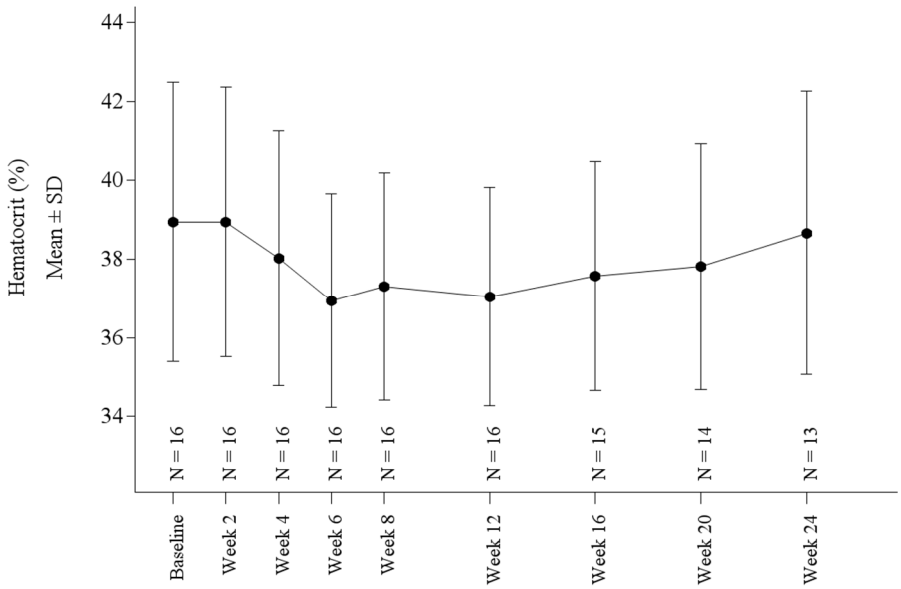
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-3)

(5) ヘマトクリット値

測定時期ごとのヘマトクリット値の平均値の推移を図 2.7.4.3-5 に示した。

平均値は，F-1614 投与 6 週後が最も低値となり，その後緩やかに改善する傾向が見られた。

図 2.7.4.3-5 ヘマトクリット値の推移 (国内第 II 相臨床試験)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-3)

2.7.4.3.2 先進医療 B

先進医療 B では，血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。

発現頻度が高かった臨床検査に関する有害事象は，血小板数減少，リンパ球数減少，白血球数減少であったため，血小板数，リンパ球 (%)，白血球数の各コースにおける最小値を表 2.7.4.3-1，表 2.7.4.3-2 及び表 2.7.4.3-3 に示した。

血小板数では，最小値は第 3 コース治療後 6 週に $4.2\times10^4/mm^3$ であった。リンパ球 (%) では，最小値は第 1 コース治療後 2 週に 3.0%であった。白血球数では，最小値は第 2 コース治療後 12 週に $1610/mm^3$ であった。

血小板数減少，リンパ球数減少，白血球数減少などの臨床検査値の異常変動は認められたが，それ以外で問題となる重要な変化及び異常値は認められなかった。

表 2.7.4.3-1 血小板数の推移 (先進医療 B)

		血小板数 ($\times10^4/mm^3$)	
検査時期	被験者数	平均値	最小値
登録後	20	20.39	12.9
第 1 コース治療後 6 週	20	13.61	5.8
第 2 コース治療後 2 週	8	16.84	10.8
第 2 コース治療後 6 週	8	11.89	5.0
第 3 コース治療後 2 週	3	14.77	10.6
第 3 コース治療後 6 週	3	9.00	4.2

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.5-1 より抜粋，改変)

表 2.7.4.3-2 リンパ球の推移 (先進医療 B)

検査時期	被験者数	リンパ球 (%)	
		平均値	最小値
登録後	20	25.60	10.5
第 1 コース治療後 2 週	20	17.73	3.0
第 2 コース治療後 2 週	8	17.43	7.3
第 2 コース治療後 8 週	8	26.99	5.0
第 3 コース治療後 2 週	3	24.23	20.8
第 3 コース治療後 12 週	3	28.60	16.3

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.5-2 より抜粋，改変)

表 2.7.4.3-3 白血球数の推移 (先進医療 B)

検査時期	被験者数	白血球数 (/mm^3)	
		平均値	最小値
登録後	20	5598.5	3090
第 1 コース治療後 6 週	20	4172.5	2070
第 2 コース治療後 2 週	8	4360.0	2330
第 2 コース治療後 12 週	8	3567.5	1610
第 3 コース治療後 2 週	3	3723.3	2300
第 3 コース治療後 8 週	3	2810.0	1760

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.5-3 より抜粋，改変)

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 国内第 II 相臨床試験

国内第 II 相臨床試験のバイタルサインでは，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温を測定した。また，SpO_2，ECOG PS，心臓超音波検査及び 12 誘導心電図検査，体重を観察項目として実施した。

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められず，また，その他の観察項目いずれにおいても特記すべき変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 先進医療 B

先進医療 B のバイタルサインでは，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数を測定した。また，SpO_2，ECOG PS 又は KPS，心臓超音波検査及び 12 誘導心電図検査，体重を観察項目として実施した。

バイタルサイン及びその他の検査項目において，2 名で投与後に血圧の低下が認められたものの，全体的に特に問題とすべき変動は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

国内第 II 相臨床試験では，20 歳以上を組み入れ基準としたため，小児での安全性は検討していない。安全性解析対象集団 16 名の年齢は，28 歳から 84 歳までであり，そのうち 65 歳以上は 5 名，65 歳未満は 11 名であった。65 歳以上と 65 歳未満で，TEAE を比較した結果を表 2.7.4.7-4 に示した。

限られた症例の結果であるが，65 歳以上及び 65 歳未満では，TEAE 及び F-1614 との因果関係が「関連あり」の TEAE の発現率に明らかな差異はなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

国内第 II 相臨床試験の安全性解析対象集団 16 名において，男性は 6 名，女性は 10 名であった。男性と女性で，TEAE を比較した結果を表 2.7.4.7-5 に示した。

限られた症例の結果であるが，男性及び女性では，TEAE 及び F-1614 との因果関係が「関連あり」の TEAE の発現率に明らかな差異はなかった。

2.7.4.5.1.3 腎機能

内因性要因として，腎機能は検討していない。

F-1614 は主に腎排泄であり，腎機能の低下した患者では尿中排泄が低下したとの報告[1)]があるため，腎機能は薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。したがって，安全性プロファイルにも影響を及ぼす可能性があるが，^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案[2)]では，GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 相当は絶対的禁忌と記載されており，腎機能が低下した患者での投与は想定されない。なお，国内第 II 相臨床試験では，eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 を満たす患者を対象とした。

2.7.4.5.1.4 肝機能

内因性要因として，肝機能は検討していない。

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

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因については，検討していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

臨床試験では，薬物相互作用について検討していない。

欧州核医学会の MIBG 治療ガイドライン[3)]及び国内の神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案[2)]では，^{131}I-MIBG との相互作用が示唆される薬剤及び相互作用が生じ得ると考えられる薬剤が示されており，それらの薬剤に応じた休薬期間が記載されている【表 2.7.2.5-1 参照】。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

F-1614 の生殖毒性試験は実施していない。また，F-1614 の乳汁移行は不明である。

神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案[2)]では，妊娠中は絶対的禁忌，授乳を中断できない場合は相対的禁忌と記載されている。これらを踏まえ，国内第 II 相臨床試験では，妊娠中又は授乳中の患者を対象から除外した。したがって，妊婦及び授乳中への患者には投与すべきではなく，授乳中に F-1614 による治療を予定する場合は子供を離乳させる必要がある。

2.7.4.5.5 妊孕性

F-1614 の生殖発生毒性試験は実施していないため，妊孕性への影響は不明である。しかしながら，F-1614 は放射性医薬品であり，高用量の放射能を投与することから，生殖能へ

悪影響を及ぼす可能性が考えられる。そのため，国内第 II 相臨床試験では男女ともに試験期間である治療後 6 ヶ月間は避妊することとした。これらを踏まえ，F-1614 による治療後の一定期間は避妊することを注意喚起する予定である。

2.7.4.5.6　過量投与

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

2.7.4.5.7　薬物乱用

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

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

臨床試験では F-1614 の離脱症状及び反跳現象を検討していない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後データ

F-1614 は国内外で市販されていない。

2.7.4.7 付録

(1) 図表

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験)
表 2.7.4.7-2 評価時期別の有害事象及び有害反応の発現率 (先進医療 B)
表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B)
表 2.7.4.7-4 65 歳以上と 65 歳未満における TEAE の比較 (国内第 II 相臨床試験)
表 2.7.4.7-5 男女別 TEAE の発現率の比較 (国内第 II 相臨床試験)

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験)

SOC PT Grade	N = 16 All-Causality n (%)	 Treatment-Related by Investigator n (%)
All	16 (100)	16 (100)
Grade 1	1 (6.3)	3 (18.8)
Grade 2	9 (56.3)	7 (43.8)
Grade 3	5 (31.3)	6 (37.5)
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (6.3)	0
>= Grade 3	6 (37.5)	6 (37.5)
Cardiac disorders	4 (25.0)	2 (12.5)
Grade 1	3 (18.8)	1 (6.3)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Palpitations	3 (18.8)	1 (6.3)
Grade 1	2 (12.5)	0
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Left ventricular dysfunction	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Gastrointestinal disorders	16 (100)	15 (93.8)
Grade 1	12 (75.0)	13 (81.3)
Grade 2	4 (25.0)	2 (12.5)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Abdominal discomfort	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Abdominal pain	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Abdominal pain lower	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Constipation	7 (43.8)	5 (31.3)
Grade 1	7 (43.8)	5 (31.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Dental caries	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Diarrhoea	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Dyspepsia	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Gastric ulcer	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Inguinal hernia	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Nausea	11 (68.8)	11 (68.8)
Grade 1	9 (56.3)	9 (56.3)
Grade 2	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Salivary gland pain	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Stomatitis	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 1	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Vomiting	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 1	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Noninfective sialoadenitis	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 1	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
General disorders and administration site conditions	7 (43.8)	6 (37.5)
Grade 1	6 (37.5)	5 (31.3)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Chest discomfort	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Malaise	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 1	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Pain	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Infections and infestations	6 (37.5)	0
Grade 1	3 (18.8)	0
Grade 2	3 (18.8)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Gastroenteritis	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Hordeolum	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Nasopharyngitis	4 (25.0)	0
Grade 1	3 (18.8)	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	3 (18.8)	0
Grade 1	2 (12.5)	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Ligament sprain	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Rib fracture	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Contusion	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Thermal burn	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Investigations	14 (87.5)	14 (87.5)
Grade 1	3 (18.8)	4 (25.0)
Grade 2	6 (37.5)	5 (31.3)
Grade 3	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	5 (31.3)	5 (31.3)
Blood bilirubin increased	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Lymphocyte count decreased	13 (81.3)	13 (81.3)
Grade 1	3 (18.8)	3 (18.8)
Grade 2	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 3	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	5 (31.3)	5 (31.3)
Neutrophil count decreased	4 (25.0)	4 (25.0)
Grade 1	4 (25.0)	4 (25.0)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Platelet count decreased	10 (62.5)	10 (62.5)
Grade 1	10 (62.5)	10 (62.5)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
White blood cell count decreased	7 (43.8)	7 (43.8)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	6 (37.5)	6 (37.5)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Brain natriuretic peptide increased	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 1	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Hepatic enzyme increased	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Metabolism and nutrition disorders	6 (37.5)	6 (37.5)
Grade 1	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Decreased appetite	6 (37.5)	6 (37.5)
Grade 1	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (43.8)	1 (6.3)
Grade 1	6 (37.5)	1 (6.3)
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Arthritis	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Back pain	4 (25.0)	0
Grade 1	4 (25.0)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Flank pain	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Pain in extremity	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Musculoskeletal chest pain	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Musculoskeletal stiffness	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (12.5)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (6.3)	0
>= Grade 3	1 (6.3)	0
Sarcoma of skin	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Phaeochromocytoma malignant	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (6.3)	0
>= Grade 3	1 (6.3)	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	8 (50.0)	6 (37.5)
Grade 1	7 (43.8)	5 (31.3)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Dizziness	2 (12.5)	0
Grade 1	2 (12.5)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Dizziness postural	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Headache	6 (37.5)	6 (37.5)
Grade 1	5 (31.3)	5 (31.3)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Reproductive system and breast disorders	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 1	2 (12.5)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Amenorrhoea	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Metrorrhagia	1 (6.3)	0
Grade 1	1 (6.3)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (18.8)	0
Grade 1	2 (12.5)	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0

表 2.7.4.7-1 SOC 及び PT 別 TEAE の重症度 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

SOC	N = 16	
PT	All-Causality	Treatment-Related by Investigator
Grade	n (%)	n (%)
Cough	2 (12.5)	0
Grade 1	2 (12.5)	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Pleural effusion	1 (6.3)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (6.3)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	0	0
Vascular disorders	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	1 (6.3)	1 (6.3)
Hypertension	2 (12.5)	2 (12.5)
Grade 1	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 2	0	0
Grade 3	1 (6.3)	1 (6.3)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
>= Grade 3	1 (6.3)	1 (6.3)

MedDRA ver. 23.0
TEAEs from onset the study drug administration to week 24 (or discontinuation of the study) were counted.
If a patient experienced more than one event, the analysis was done on the basis of most severe event.

(Page 16 of 16)
(添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.1-2 より抜粋，改変)

表 2.7.4.7-2 評価時期別の有害事象及び有害反応の発現率 (先進医療 B)

事象名	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース		全コース	
SOC	被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3	被験者数：	20
PT	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
いずれかの有害事象・有害反応あり	20 (100.0%)	20 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)
臨床検査	17 (85.0%)	17 (85.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	19 (95.0%)	19 (95.0%)
血小板数減少	15 (75.0%)	15 (75.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	15 (75.0%)	15 (75.0%)
リンパ球数減少	12 (60.0%)	12 (60.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	13 (65.0%)	13 (65.0%)
白血球数減少	7 (35.0%)	7 (35.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	10 (50.0%)	10 (50.0%)
好中球数減少	4 (20.0%)	4 (20.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	8 (40.0%)	8 (40.0%)
血圧上昇	2 (10.0%)	2 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (10.0%)	2 (10.0%)
体重減少	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (10.0%)	2 (10.0%)
血中ビリルビン増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
単球数増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
胃腸障害	16 (80.0%)	13 (65.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	17 (85.0%)	15 (75.0%)
悪心	10 (50.0%)	9 (45.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	11 (55.0%)	10 (50.0%)
便秘	8 (40.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	9 (45.0%)	6 (30.0%)
嘔吐	3 (15.0%)	3 (15.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (25.0%)	5 (25.0%)
唾液管の炎症	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0	3 (15.0%)	3 (15.0%)
下痢	1 (5.0%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0	3 (15.0%)	1 (5.0%)
腹部不快感	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (10.0%)	2 (10.0%)
上腹部痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
非感染性唾液腺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
口内乾燥	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
胃炎	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
食道炎	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
非感染性歯肉炎	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
代謝および栄養障害	15 (75.0%)	14 (70.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	15 (75.0%)	14 (70.0%)
食欲減退	14 (70.0%)	14 (70.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	14 (70.0%)	14 (70.0%)
低アルブミン血症	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)
低蛋白血症	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (50.0%)	9 (45.0%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	12 (60.0%)	11 (55.0%)
倦怠感	8 (40.0%)	8 (40.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	0	9 (45.0%)	8 (40.0%)
注入部位反応	1 (5.0%)	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)
末梢性浮腫	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)
注射部位反応	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
疼痛	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0

表 2.7.4.7-2 評価時期別の有害事象及び有害反応の発現率 (先進医療 B) (続き)

事象名	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース		全コース	
SOC	被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3	被験者数：	20
PT	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
血液およびリンパ系障害	5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	9 (45.0%)	9 (45.0%)
貧血	5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	9 (45.0%)	9 (45.0%)
神経系障害	8 (40.0%)	4 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	8 (40.0%)	4 (20.0%)
傾眠	5 (25.0%)	1 (5.0%)	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	5 (25.0%)	1 (5.0%)
頭痛	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	4 (20.0%)	2 (10.0%)
味覚異常	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
心臓障害	4 (20.0%)	4 (20.0%)	0	0	0	0	4 (20.0%)	4 (20.0%)
心不全	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0	0	0	0	3 (15.0%)	3 (15.0%)
動悸	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
上室性期外収縮	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
血管障害	4 (20.0%)	2 (10.0%)	0	0	0	0	4 (20.0%)	2 (10.0%)
高血圧	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)
低血圧	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)
起立性低血圧	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (15.0%)	1 (5.0%)	0	0	1 (33.3%)	0	4 (20.0%)	1 (5.0%)
皮下出血	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
多汗症	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
そう痒症	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
背部痛	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
頚部痛	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
筋骨格系胸痛	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
感染症および寄生虫症	4 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	4 (20.0%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
歯肉炎	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
インフルエンザ	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
皮膚感染	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (5.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)
咳嗽	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
湿性咳嗽	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
転倒	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
腎および尿路障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)
血尿	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)

表 2.7.4.7-2 評価時期別の有害事象及び有害反応の発現率 (先進医療 B) (続き)

事象名	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース		全コース	
SOC	被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3	被験者数：	20
PT	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
精神障害	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
不眠症	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (5.0%)	0

MedDRA ver. 23.0

(Page 3 of 3)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.3-2 より抜粋，改変)

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
All		20 (100%)	20 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
	Grade 1	3 (15.0%)	3 (15.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	10 (50.0%)	10 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	7 (35.0%)	7 (35.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	7 (35.0%)	7 (35.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
臨床検査		17 (85.0%)	17 (85.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	3 (15.0%)	3 (15.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
	Grade 2	9 (45.0%)	9 (45.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	5 (25.0%)	5 (25.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	5 (25.0%)	5 (25.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血小板数減少		15 (75.0%)	15 (75.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	13 (65.0%)	13 (65.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
リンパ球数減少		12 (60.0%)	12 (60.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	7 (35.0%)	7 (35.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
白血球数減少		7 (35.0%)	7 (35.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	7 (35.0%)	7 (35.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	0	0	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
好中球数減少		4 (20.0%)	4 (20.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血圧上昇		2 (10.0%)	2 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
体重減少		1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名 Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC	被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
血中ビリルビン増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
単球数増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Grade 1	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
血中アルカリホスファターゼ増加		0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
胃腸障害		16 (80.0%)	13 (65.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 1	10 (50.0%)	8 (40.0%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	1 (33.3%)	0
	Grade 2	6 (30.0%)	5 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
悪心		10 (50.0%)	9 (45.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	4 (20.0%)	4 (20.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	0	0
	Grade 2	6 (30.0%)	5 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
便秘		8 (40.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 1	8 (40.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
嘔吐		3 (15.0%)	3 (15.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
唾液管の炎症		2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
	Grade 1	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
下痢		1 (5.0%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
腹部不快感		1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
上腹部痛		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
非感染性唾液腺炎		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
口内乾燥		0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
胃炎		0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
食道炎		0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
非感染性歯肉炎		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害		15 (75.0%)	14 (70.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	10 (50.0%)	9 (45.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 2	4 (20.0%)	4 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
食欲減退		14 (70.0%)	14 (70.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	9 (45.0%)	9 (45.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 2	4 (20.0%)	4 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
低アルブミン血症		2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
低蛋白血症		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		10 (50.0%)	9 (45.0%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 1	8 (40.0%)	8 (40.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 2	2 (10.0%)	1 (5.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
倦怠感		8 (40.0%)	8 (40.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	0
	Grade 1	7 (35.0%)	7 (35.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0
	Grade 2	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
注入部位反応		1 (5.0%)	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫		1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
注射部位反応		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
注入部位血管外漏出		0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
疼痛		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害		5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	5 (25.0%)	5 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
貧血		5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	Grade 1	5 (25.0%)	5 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
神経系障害		8 (40.0%)	4 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 1	8 (40.0%)	4 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
傾眠		5 (25.0%)	1 (5.0%)	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0
	Grade 1	5 (25.0%)	1 (5.0%)	2 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
頭痛		3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 1	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
味覚異常		1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
感覚鈍麻		0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
心臓障害		4 (20.0%)	4 (20.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	4 (20.0%)	4 (20.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
心不全		3 (15.0%)	3 (15.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
動悸		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
上室性期外収縮		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
血管障害		4 (20.0%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
高血圧		2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
低血圧		2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
起立性低血圧		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		3 (15.0%)	1 (5.0%)	0	0	1 (33.3%)	0
	Grade 1	3 (15.0%)	1 (5.0%)	0	0	1 (33.3%)	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
皮下出血		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
多汗症		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名 SOC PT	Grade	第 1 コース 被験者数： 有害事象	 20 有害反応	第 2 コース 被験者数： 有害事象	 8 有害反応	第 3 コース 被験者数： 有害事象	 3 有害反応
そう痒症		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
皮膚炎		0	0	0	0	1 (33.3%)	0
	Grade 1	0	0	0	0	1 (33.3%)	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		3 (15.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	3 (15.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
筋肉痛		0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
背部痛		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
頚部痛		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		4 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 1	3 (15.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
ウイルス性上気道感染		1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
歯肉炎		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
皮膚感染		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
呼吸器，胸郭および縦隔障害		1 (5.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
咳嗽		0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 1	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽		1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症		1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B) (続き)

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
転倒		1 (5.0%)	1 (5.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 1	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0
	Grade 2	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
血尿		1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0
精神障害		1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-3 評価時期別の有害事象及び有害反応の重症度 (先進医療 B)（続き）

事象名	Grade	第 1 コース		第 2 コース		第 3 コース	
SOC		被験者数：	20	被験者数：	8	被験者数：	3
PT		有害事象	有害反応	有害事象	有害反応	有害事象	有害反応
不眠症		1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 1	1 (5.0%)	0	1 (12.5%)	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0	0
	>= Grade 3	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 23.0

(Page 20 of 20)
【添付資料 5.3.5.2.2 の表 14.2.2 より抜粋，改変】

表 2.7.4.7-4 65 歳以上と 65 歳未満における TEAE の比較 (国内第 II 相臨床試験)

	N = 16							
	All-Causality				Treatment-Related by Investigator			
Age	<65 (n = 11)		>=65 (n = 5)		<65 (n = 11)		>=65 (n = 5)	
SOC PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiac disorders								
Palpitations	3	27.3	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Left ventricular dysfunction	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Gastrointestinal disorders								
Abdominal discomfort	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Abdominal pain	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Abdominal pain lower	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Constipation	5	45.5	2	40.0	4	36.4	1	20.0
Dental caries	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Diarrhoea	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dyspepsia	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Gastric ulcer	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Inguinal hernia	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
Nausea	7	63.6	4	80.0	7	63.6	4	80.0
Salivary gland pain	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Stomatitis	1	9.1	1	20.0	0	0.0	1	20.0
Vomiting	2	18.2	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Noninfective sialoadenitis	2	18.2	0	0.0	2	18.2	0	0.0
General disorders and administration site conditions								
Chest discomfort	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Malaise	3	27.3	2	40.0	3	27.3	2	40.0
Pain	1	9.1	1	20.0	1	9.1	0	0.0
Infections and infestations								
Gastroenteritis	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hordeolum	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nasopharyngitis	4	36.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications								
Ligament sprain	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Contusion	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Thermal burn	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations								
Blood bilirubin increased	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Lymphocyte count decreased	10	90.9	3	60.0	10	90.9	3	60.0
Neutrophil count decreased	2	18.2	2	40.0	2	18.2	2	40.0
Platelet count decreased	6	54.5	4	80.0	6	54.5	4	80.0
White blood cell count decreased	5	45.5	2	40.0	5	45.5	2	40.0
Brain natriuretic peptide increased	1	9.1	1	20.0	1	9.1	1	20.0
Hepatic enzyme increased	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders								
Decreased appetite	4	36.4	2	40.0	4	36.4	2	40.0

表 2.7.4.7-4 65 歳以上と 65 歳未満における TEAE の比較 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

	N = 16							
	All-Causality				Treatment-Related by Investigator			
Age	<65 (n = 11)		>=65 (n = 5)		<65 (n = 11)		>=65 (n = 5)	
SOC PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthritis	0	0.0	1	20.0	0	0.0	1	20.0
Back pain	3	27.3	1	20.0	0	0.0	0	0.0
Flank pain	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pain in extremity	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal chest pain	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal stiffness	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Sarcoma of skin	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Phaeochromocytoma malignant	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nervous system disorders								
Dizziness	2	18.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dizziness postural	0	0.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
Headache	4	36.4	2	40.0	4	36.4	2	40.0
Reproductive system and breast disorders								
Amenorrhoea	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0
Metrorrhagia	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough	1	9.1	1	20.0	0	0.0	0	0.0
Pleural effusion	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders								
Hypertension	2	18.2	0	0.0	2	18.2	0	0.0

MedDRA ver. 23.0

(Page 2 of 2)

【添付資料 5.3.5.2.1 表 16.2.8.1 より抜粋，改変】

表 2.7.4.7-5 男女別 TEAE の発現率の比較 (国内第 II 相臨床試験)

	N = 16							
	All-Causality				Treatment-Related by Investigator			
Sex	Male		Female		Male		Female	
SOC PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiac disorders								
Palpitations	1	16.7	2	20.0	0	0.0	1	10.0
Left ventricular dysfunction	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
Gastrointestinal disorders								
Abdominal discomfort	1	16.7	0	0.0	1	16.7	0	0.0
Abdominal pain	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Abdominal pain lower	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Constipation	2	33.3	5	50.0	2	33.3	3	30.0
Dental caries	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Diarrhoea	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dyspepsia	1	16.7	0	0.0	1	16.7	0	0.0
Gastric ulcer	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Inguinal hernia	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Nausea	5	83.3	6	60.0	5	83.3	6	60.0
Salivary gland pain	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
Stomatitis	1	16.7	1	10.0	0	0.0	1	10.0
Vomiting	1	16.7	1	10.0	0	0.0	1	10.0
Noninfective sialoadenitis	0	0.0	2	20.0	0	0.0	2	20.0
General disorders and administration site conditions								
Chest discomfort	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Malaise	3	50.0	2	20.0	3	50.0	2	20.0
Pain	0	0.0	2	20.0	0	0.0	1	10.0
Infections and infestations								
Gastroenteritis	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Hordeolum	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Nasopharyngitis	2	33.3	2	20.0	0	0.0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications								
Ligament sprain	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Rib fracture	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Contusion	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Thermal burn	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Investigations								
Blood bilirubin increased	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
Lymphocyte count decreased	4	66.7	9	90.0	4	66.7	9	90.0
Neutrophil count decreased	2	33.3	2	20.0	2	33.3	2	20.0
Platelet count decreased	5	83.3	5	50.0	5	83.3	5	50.0
White blood cell count decreased	3	50.0	4	40.0	3	50.0	4	40.0
Brain natriuretic peptide increased	1	16.7	1	10.0	1	16.7	1	10.0
Hepatic enzyme increased	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders								
Decreased appetite	2	33.3	4	40.0	2	33.3	4	40.0

(Page 1 of 2)

表 2.7.4.7-5 男女別 TEAE の発現率の比較 (国内第 II 相臨床試験) (続き)

	N = 16							
	All-Causality				Treatment-Related by Investigator			
Sex	Male		Female		Male		Female	
SOC PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Arthritis	1	16.7	0	0.0	1	16.7	0	0.0
Back pain	0	0.0	4	40.0	0	0.0	0	0.0
Flank pain	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Pain in extremity	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal chest pain	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Musculoskeletal stiffness	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)								
Sarcoma of skin	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Phaeochromocytoma malignant	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Nervous system disorders								
Dizziness	1	16.7	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Dizziness postural	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Headache	4	66.7	2	20.0	4	66.7	2	20.0
Reproductive system and breast disorders								
Amenorrhoea	0	0.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0
Metrorrhagia	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough	1	16.7	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Pleural effusion	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
Vascular disorders								
Hypertension	1	16.7	1	10.0	1	16.7	1	10.0

MedDRA ver. 23.0

【添付資料 5.3.5.2.1 表 16.2.8.1 より抜粋，改変】

2.7.4.8 参考文献

1. Mangner TJ, Tobes MC, Wieland DW, Sisson JC, Shapiro B. Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma. J Nucl Med. 1986;27(1):37-44.
2. 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. 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 [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 2]. Available from: https://member.jsnm.org/portal/file/MIBG2014.pdf.
3. 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(5):1039-47.

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

【2.7.2「参考文献」】参照

2.7.3 臨床的有効性

【2.7.3「参考文献」】参照

2.7.4 臨床的安全性

【2.7.4「参考文献」】参照

目次

表 2.7.6-1 臨床試験一覧 2
2.7.6.1 フェオ MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験の概要 3
2.7.6.2 国内第 II 相臨床試験の概要 14
2.7.6.3 先進医療 B：臨床研究の概要 42

表 2.7.6-1 臨床試験一覧

試験の相 (資料分類)	試験番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 用法・用量 投与期間	被験者数 (名)	対象 (人種)	試験の 進行状況 報告書の種類
第 I 相 (参考資料)	番号なし	5.3.3.2.1	薬物動態及び安全性	多施設共同 単群 非盲検	・フェオ MIBG-I 131 注射液 [a] ・18.5 MBq ・単回静脈内投与	12 (褐色細胞腫 4, 疑診例 8)	褐色細胞腫及び その疑診例 (日本人)	完了 完全な報告書
第 II 相 (評価資料)	P-1614-21	5.3.5.2.1	有効性及び安全性	多施設共同 単群 非盲検	・F-1614 ・7.4 GBq[b] ・単回静脈内投与	17	難治性 PPGL[c] (日本人)	完了 完全な報告書
先進医療 B 臨床研究 (参考資料)	iCREK 2014-10	5.3.5.2.2	忍容性，安全性及び 有効性	多施設共同 単群 非盲検	・^{131}I-MIBG 製剤 [d] ・7.4 GBq[b]/回 ・24 週ごとに静脈内投与	20	難治性 PPGL[c] (日本人)	完了 完全な報告書

PPGL: 褐色細胞腫・パラガングリオーマ

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

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

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

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

[d] 製剤名: Meta-Iodobenzylguanidine-^{131}I (MIBG-^{131}I) for therapeutic use, solution for injection, 製造販売元: National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM

2.7.6.1 フェオ MIBG-I 131 注射液の第 I 相臨床試験の概要

試験名：D-8504 の第 I 相臨床試験

(添付資料 5.3.3.2.1，参考資料)

日本人の褐色細胞腫患者での F-1614 の薬物動態評価を検討したが，放射線防護の措置を講じても採血等に伴う試験者の被曝が大きくなることが想定されたため，実施困難と判断した。そのため，フェオ MIBG-I 131 注射液の薬物動態を評価した本試験の結果を用いて，F-1614 の薬物動態を推測した。

フェオ MIBG-I 131 注射液 (成分記号：D-8504) は，診断用の 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 製剤である。1993 年 4 月 2 日に「シンチグラフィによる褐色細胞腫，神経芽細胞腫または甲状腺髄様癌の診断」の効能効果で承認されたが，2016 年 6 月 16 日に承認を整理した。

2.7.6.1.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	国内で臨床応用するに先立ち，褐色細胞腫患者 (日本人) における診断用 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) (以下，D-8504) の静脈内投与時の安全性を確認し，血中濃度推移及び尿中排泄を検討する。
治験デザイン	多施設共同，単群，非盲検
治験方法	・褐色細胞腫又は褐色細胞腫を伴う症候群患者 (いずれも疑診例を含む) を対象に，D-8504 を 18.5 MBq 単回静脈内投与し，血中放射能濃度推移，各関心領域 (腫瘍，心臓，肝臓) における放射能分布の時間推移及び尿中への排泄を検討した。 ・血中放射能濃度推移及び放射能分布は，D-8504 投与後 0.5，1.5，4，24，48，72 時間に採血と撮像を行い評価し，尿中への排泄は，0～24，24～48，48～72 時間の 3 分画に分けて蓄尿し評価した。 ・安全性は自覚症状から評価した。
投与期間	1 日 (単回投与)

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	(1) 選択基準 下記の 1) ～4) のいずれかにより褐色細胞腫であることが強く疑われる者 1) 高血圧 2) 血中カテコールアミン濃度異常高値 3) 尿中カテコールアミン又は代謝産物の異常高値 4) 他の画像診断法 (CT，超音波，血管造影等) で異常所見を認める (2) 除外基準 1) 18 歳未満の者 2) 妊娠又は妊娠している可能性のある女性並びに授乳中の女性 3) カテコールアミンの貯蔵及び分泌に影響するとされている薬剤 (三環系抗うつ剤，レセルピン等) の投薬を受けている者
被験者数	解析時：褐色細胞腫患者 4 名及び褐色細胞腫疑診患者 8 名
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：D-8504 用量及び投与方法:放射能として 18.5 MBq (MIBG として 0.100～0.167 mg) を単回静脈内投与 前処理 : ルゴール液等により少なくとも投与 1 日前から投与 3 日後まで甲状腺ブロックを行った。
観察項目	(1) 血中放射能濃度推移 投与直後及び投与後 0.5，1.5，4，24，48，72 時間に各回 2～3 mL ずつヘパリン (又は EDTA) 採血し，各時間の血液 1 mL ずつ及び放射能既知 D-8504 標準溶液の放射能 (cpm/mL) を測定し，投与量に対する血中放射能の割合を算出した。 (2) 関心領域における放射能分布 副腎 (腫瘍部位), 心臓及び肝臓が一視野内に収まるように背面からガンマカメラをセットし，投与後 0.5，1.5，4，24，48，72 時間に計数を行い，副腎 (腫瘍部位)，心臓及び肝臓それぞれの投与後 0.5 時間のカウントに対する各時点のカウントの割合を算出した。 (3) 尿中排泄 投与後 0～24，24～48，48～72 時間の 3 分画に分けて蓄尿し，各分画の尿量 (mL), 及び 1 mL ずつの放射能 (cpm/mL) を血中放射能濃度推移に準じて測定し，投与量における累積尿中排泄率を算出した。 (4) 安全性 試験中の副作用を収集した。
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月
実施医療機関	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 対象被験者

褐色細胞腫患者 4 名及び褐色細胞腫の疑診患者 8 名に対し，甲状腺ブロックを行ったうえで D-8504 を 18.5 MBq 単回静脈内投与した。

2.7.6.1.2.2 血中放射能濃度推移

D-8504 の血中放射能濃度推移を，表 2.7.6.1-2，図 2.7.6.1-1 及び図 2.7.6.1-2 に示した。全被験者の血中放射能濃度は投与後急速に減少し，4 時間後には 0.221～0.505%dose/L となった。その後は緩やかに減少し，24 時間後には 0.127～0.431%dose/L，72 時間後には 0.070～0.215%dose/L となり，2 相性の消失を示した。また，褐色細胞腫患者群が疑診患者群に比べやや低値を示したが，有意な差ではなかった。

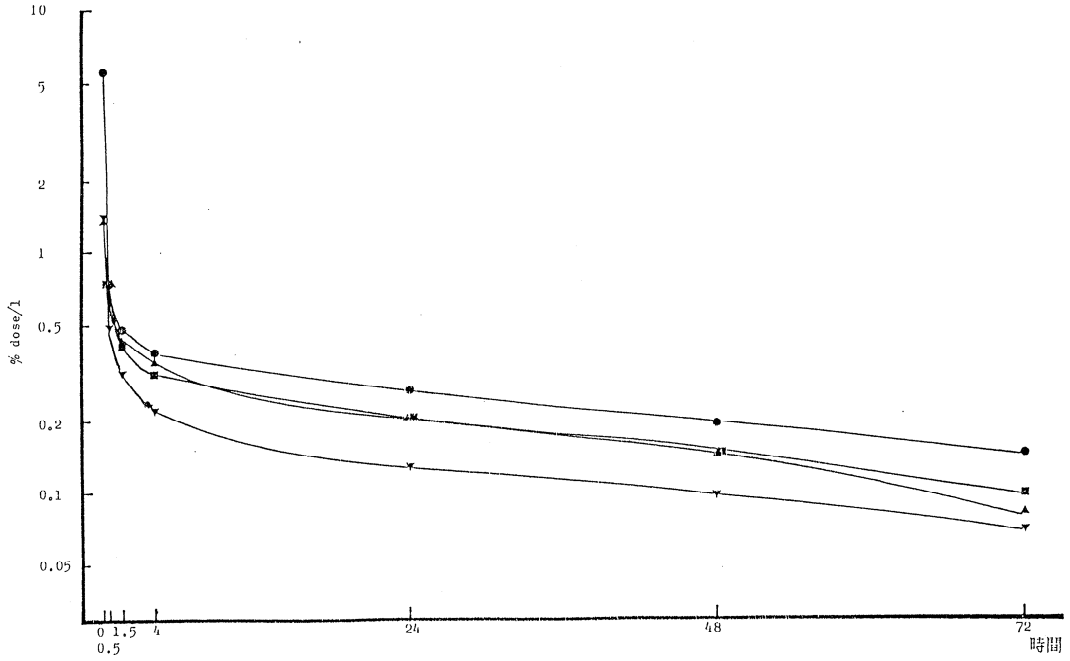
表 2.7.6.1-2 血中放射能濃度推移

投与後	褐色細胞腫 (n = 4) Mean (Min～Max)	疑診 (n = 8) Mean (Min～Max)	全被験者 (n = 12) Mean (Min～Max)
～5 分	2.76 (n = 3) (1.35～5.52)	2.89 (n = 7) (0.945～7.11)	2.85 (n = 10) (0.945～7.11)
0.5 時間	0.682 (0.489～0.757)	0.623 (0.533～0.785)	0.643 (0.489～0.785)
1.5 時間	0.408 (0.317～0.478)	0.481 (0.329～0.590)	0.456 (0.317～0.590)
4 時間	0.319 (0.221～0.386)	0.381 (0.284～0.505)	0.360 (0.221～0.505)
24 時間	0.201 (0.127～0.266)	0.276 (0.132～0.431)	0.251 (0.127～0.431)
48 時間	0.144 (0.097～0.190)	0.223 (0.146～0.325)	0.196 (0.097～0.325)
72 時間	0.099 (0.070～0.144)	0.162 (0.112～0.215)	0.141 (0.070～0.215)

単位：%dose/L

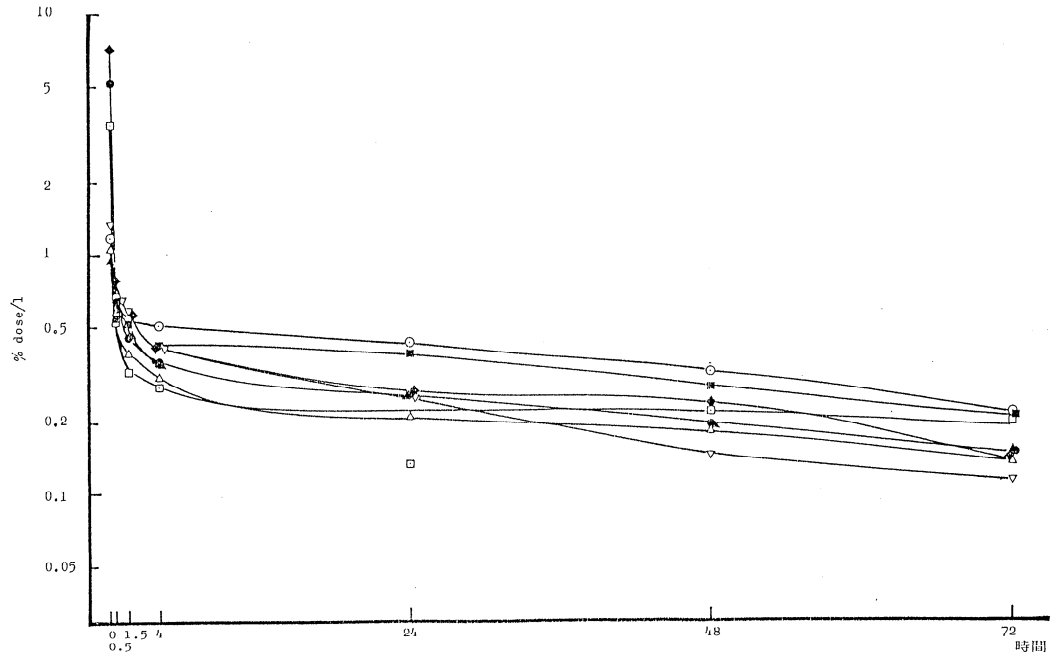
（添付資料 5.3.3.2.1 の表 1）

図 2.7.6.1-1 褐色細胞腫患者の血中放射能濃度推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 1）

図 2.7.6.1-2 褐色細胞腫疑診患者の血中放射能濃度推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 2）

2.7.6.1.2.3　関心領域における放射能分布

副腎 (腫瘍部位)，心臓及び肝臓の放射能推移を，表 2.7.6.1-3～表 2.7.6.1-5 及び図 2.7.6.1-3～図 2.7.6.1-7 に示した。心臓，肝臓における放射能分布の経時的推移には褐色細胞腫患者群と疑診患者群の間に顕著な差は見られなかった。また，副腎 (腫瘍部位) は心臓，肝臓と比べて放射能の消失が遅く，経時的に腫瘍／臓器比が増加するため，適当な時間の後にシンチグラムを施行することにより腫瘍の描出が可能であることが示唆された。

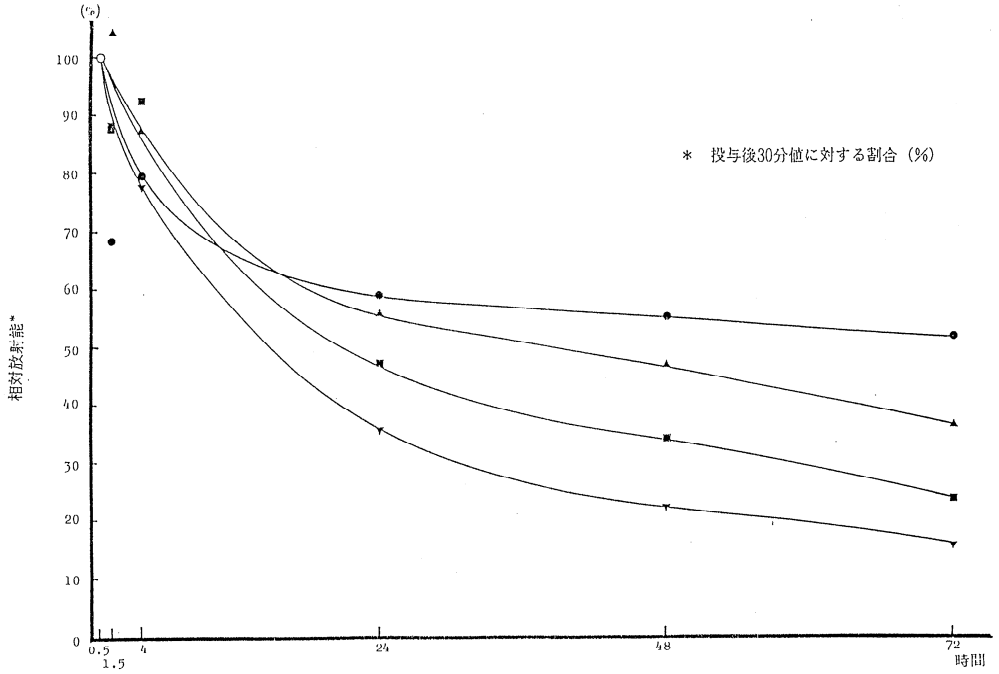
表 2.7.6.1-3 褐色細胞腫患者の副腎 (腫瘍部位) における放射能の推移

投与後	相対放射能 (n = 4) Mean (Min～Max)
0.5 時間	100
1.5 時間	87.0 (68.3～104.2)
4 時間	84.2 (77.5～92.5)
24 時間	49.5 (35.6～59.3)
48 時間	39.5 (22.0～55.1)
72 時間	31.7 (15.4～51.6)

投与後 0.5 時間後値に対する割合
単位：%

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 2）

図 2.7.6.1-3 褐色細胞腫患者の副腎 (腫瘍部位) における D-8504 の放射能推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 3）

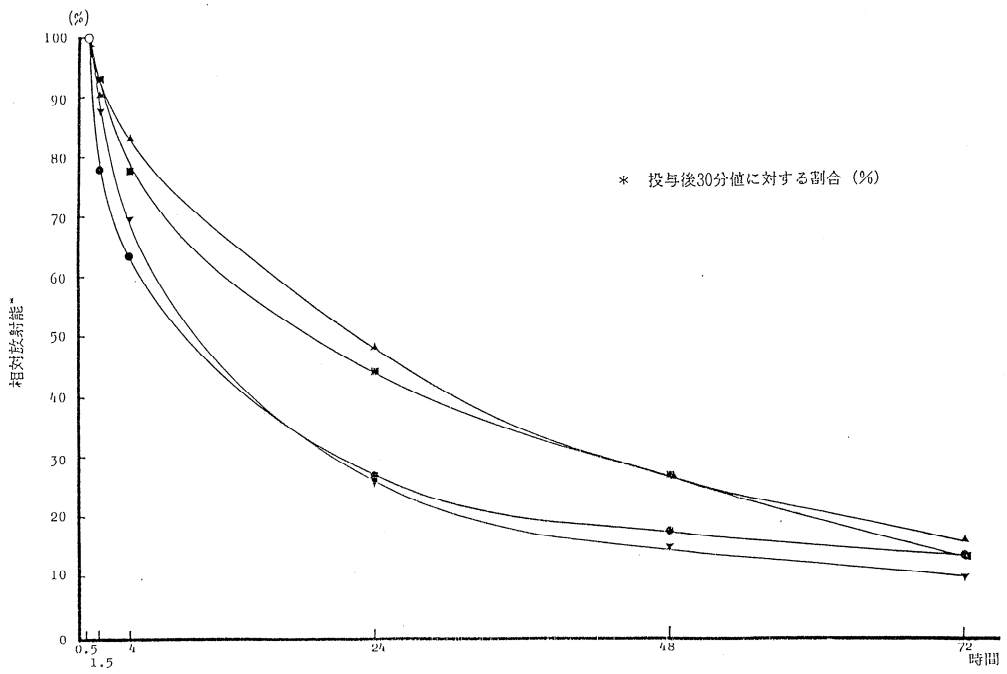
表 2.7.6.1-4 心臓における放射能の推移

投与後	褐色細胞腫 (n = 4) Mean (Min～Max)	疑診 (n = 8) Mean (Min～Max)	全被験者 (n = 12) Mean (Min～Max)
0.5 時間	100	100	100
1.5 時間	87.3 (78.0～90.5)	90.9 (74.1～102.2)	89.7 (74.1～102.2)
4 時間	73.5 (63.4～83.3)	76.5 (58.8～88.4)	75.5 (58.8～88.4)
24 時間	36.2 (25.5～48.2)	40.1 (33.7～46.7)	38.8 (25.5～48.2)
48 時間	21.4 (14.8～26.8)	27.7 (22.7～30.9)	25.6 (14.8～30.9)
72 時間	13.5 (9.59～15.9)	18.6 (14.1～24.0)	16.7 (9.59～24.0)

投与後 0.5 時間後値に対する割合
単位：%

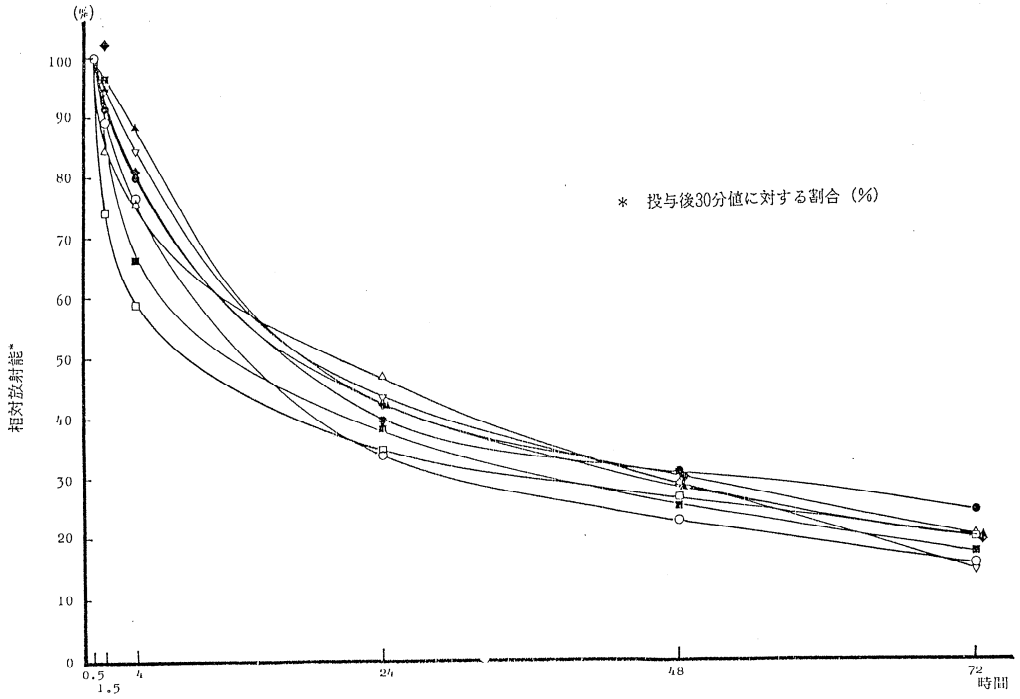
（添付資料 5.3.3.2.1 の表 3）

図 2.7.6.1-4 褐色細胞腫患者の心臓における D-8504 の放射能推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 4）

図 2.7.6.1-5 褐色細胞腫の疑診患者における心臓の D-8504 の放射能推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 5）

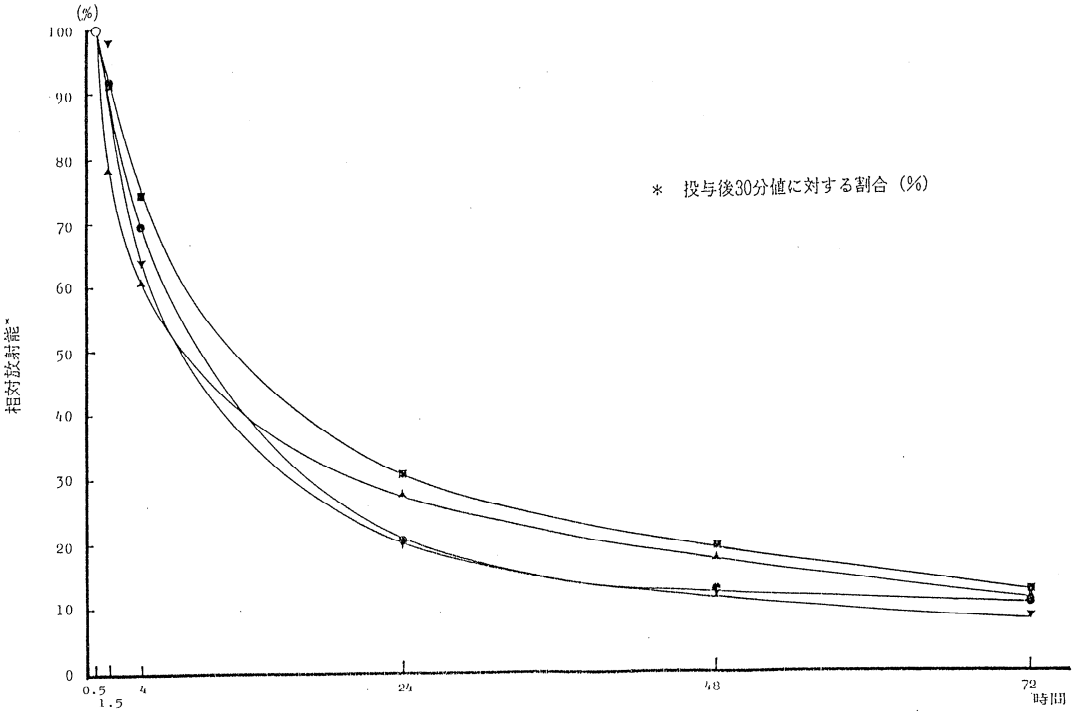
表 2.7.6.1-5 肝臓における放射能の推移

投与後	褐色細胞腫 (n = 4) Mean (Min～Max)	疑診 (n = 8) Mean (Min～Max)	全被験者 (n = 12) Mean (Min～Max)
0.5 時間	100	100	100
1.5 時間	90.0 (78.4～98.2)	92.5 (80.4～102.9)	91.7 (78.4～102.9)
4 時間	67.2 (60.9～74.4)	69.5 (59.9～77.3)	68.8 (59.9～77.3)
24 時間	24.7 (19.8～30.9)	33.3 (26.8～38.8)	30.4 (19.8～38.8)
48 時間	15.4 (11.9～19.4)	21.2 (17.4～25.5)	19.3 (11.9～25.5)
72 時間	10.7 (8.45～12.5)	15.0 (9.46～21.0)	13.6 (8.45～21.0)

投与後 0.5 時間後値に対する割合
単位：%

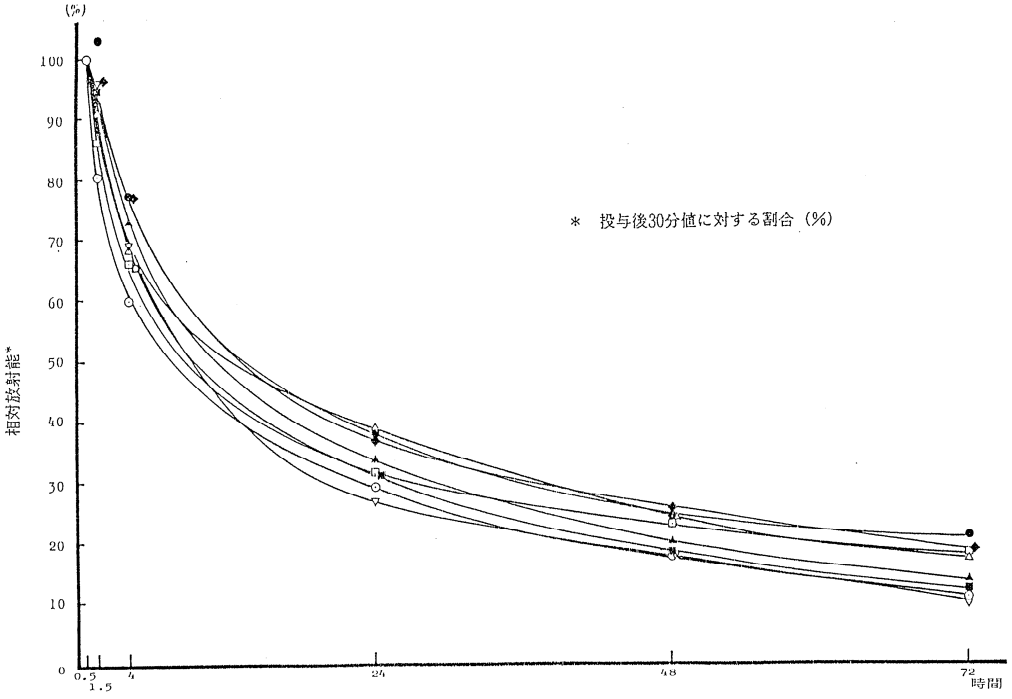
（添付資料 5.3.3.2.1 の表 4）

図 2.7.6.1-6 褐色細胞腫患者における肝臓の D-8504 の放射能推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 6）

図 2.7.6.1-7 褐色細胞腫の疑診患者の肝臓における D-8504 の放射能推移



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 7）

2.7.6.1.2.4　尿中排泄

D-8504 の尿中排泄の推移を，表 2.7.6.1-6，図 2.7.6.1-8 及び図 2.7.6.1-9 に示した。尿中排泄は 24 時間後で投与量の 22.3～74.3%，72 時間後には 41.1～100.0%が排泄された。本剤の血中濃度推移及び尿中への排泄ともに，褐色細胞腫患者群と疑診患者群の間に顕著な差は見られず，血中の消失から尿中への排泄は速やかであることが確認された。

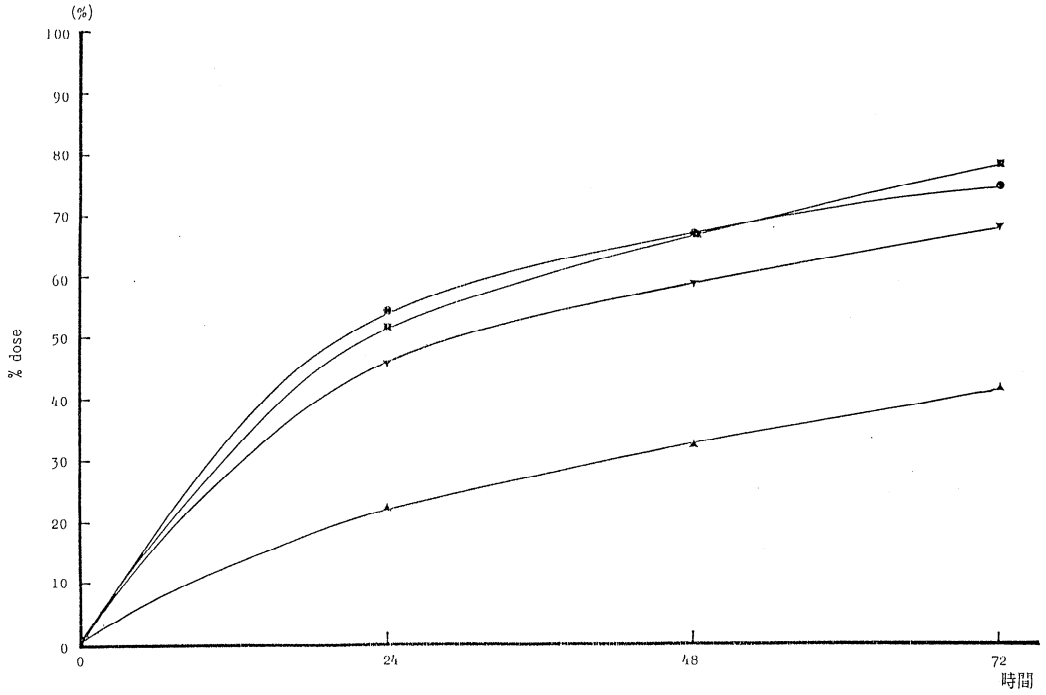
表 2.7.6.1-6 尿中排泄の推移

投与後	褐色細胞腫 (n = 4) Mean (Min～Max)	疑診 (n = 8) Mean (Min～Max)	全被験者 (n = 12) Mean (Min～Max)
0～24 時間	43.5 (22.3～54.4)	50.4 (28.6～74.3)	48.1 (22.3～74.3)
0～48 時間	56.2 (32.2～66.9)	68.3 (40.9～95.1)	64.3 (32.2～95.1)
0～72 時間	65.2 (41.1～77.8)	75.4 (50.5～100.0)	72.0 (41.1～100.0)

単位：%dose

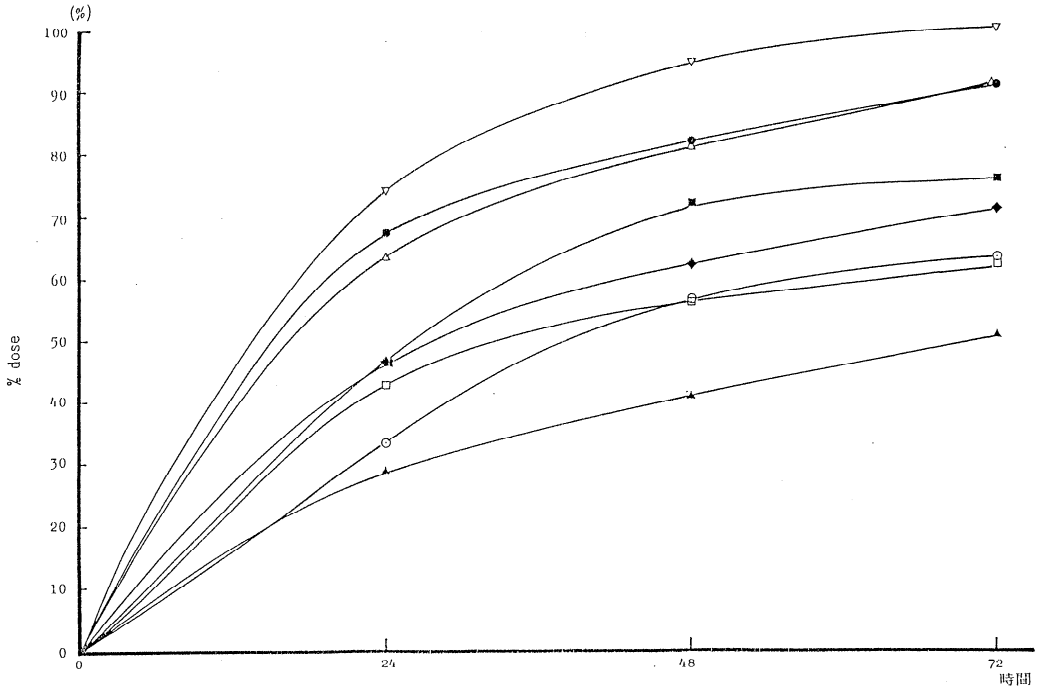
（添付資料 5.3.3.2.1 の表 5）

図 2.7.6.1-8 褐色細胞腫患者における D-8504 の累積尿中排泄率



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 8）

図 2.7.6.1-9 褐色細胞腫の疑診患者における D-8504 の累積尿中排泄率



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 9）

2.7.6.1.2.5　安全性の評価

全ての被験者で副作用は認められなかった。

2.7.6.1.2.6　まとめ

褐色細胞腫患者及び褐色細胞腫の疑診患者に D-8504 を投与したところ, 血中放射能濃度は急速に減少し，4 時間後には 0.221～0.505%dose/L となった。その後は緩やかに減少し，24 時間後には 0.127～0.431%dose/L，72 時間後には 0.070～0.215%dose/L となった。

関心領域の放射能分布について，心臓及び肝臓における放射能分布の経時的推移は褐色細胞腫患者と褐色細胞腫の疑診患者の間に著しい差は認められなかった。副腎 (腫瘍部位) は心臓，肝臓と比べて放射能の消失が遅く，経時的に腫瘍/臓器比が増加した。

また，D-8504 は投与後速やかに尿中に排泄された。投与した 24 時間後で投与量の 22.3～74.3%，72 時間後には 41.1～100.0%が排泄された。

D-8504 が投与された全ての被験者に副作用は認められなかった。

2.7.6.2 国内第Ⅱ相臨床試験の概要

試験名：難治性の褐色細胞腫 (パラガングリオーマを含む) 患者を対象とした F-1614 の第 II 相臨床試験

(添付資料 5.3.5.2.1，評価資料)

2.7.6.2.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	^{123}I 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I-MIBG) 集積陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ (PPGL) 患者を対象として，F-1614 による核医学治療を実施した時の有効性及び安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同，単群，非盲検試験
治験方法	・ ^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象に F-1614 による核医学治療を実施した。 ・ 被験者に 7.4 GBq の F-1614 を約 1 時間かけて静注したときの有効性及び安全性を評価した。投与量について，^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。 ・ 有効性の主要評価項目は，尿中カテコールアミン類*の奏効率とした。検査は，投与日から 12 及び 24 週後に行い，中央検査機関による一括測定にて実施した。 * カテコールアミン (アドレナリン及びノルアドレナリン) 及びカテコールアミン代謝産物 (メタネフリン及びノルメタネフリン) ・ 有効性の副次評価項目は，尿中カテコールアミンの奏効率，尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率，尿中カテコールアミン類の経時推移，RECIST 規準 (version 1.1) による中央判定及び施設判定での客観的奏効率 (ORR)，^{123}I-MIBG シンチグラフィによる施設判定での奏効率，EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価とした。画像検査及び QOL 調査は，投与日から 12 及び 24 週後に実施した。 ・ 安全性は，有害事象，体重，ECOG Performance Status，バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温)，血中酸素飽和度 (SpO_2)，臨床検査，心臓超音波検査及び 12 誘導心電図検査により評価した。
投与期間	1 日 (単回投与)

項目	内容
診断及び主要な組み入れ基準	＜選択基準＞ (1) PPGL，悪性 PPGL のいずれかと診断された。 (2) 以下に定義する難治性 PPGL と診断された。 下記 1) ～ 4) のいずれかを満たし，かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものを難治性 PPGL と定義した。 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL 3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL 4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL (3) RECIST 規準 (version 1.1) に則った測定可能病変を 1 つ以上有した。 (4) スクリーニング時に実施した CT (又は MRI) 画像で確認された標的病変の 1 つ以上において，スクリーニング時に実施の ^{123}I-MIBG シンチグラフィで集積陽性が確認された。 (5) スクリーニング時の以下の尿中カテコールアミン類について，いずれかの検査値が，2 回の検査のいずれも基準値上限の 3 倍以上を示した。 アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン，ノルメタネフリン (6) スクリーニング時の検査値が以下のすべての基準を満たした。 1) 骨髄機能 a) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤非投与下で白血球数 ≥ 3000/mm^3 b) 非輸血下でヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL c) 非輸血下で血小板数 ≥ 10×10^4/mm^3 ※「G-CSF 製剤非投与下」とは，G-CSF 使用歴がない，もしくは使用歴がある場合は最後の使用から 8 日以上経過。 ※「非輸血下」とは，輸血歴がない，もしくは輸血歴がある場合は最後の輸血から 29 日以上経過。 2) 腎機能 推定糸球体濾過量 (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73m^2 3) 肝機能 a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) < 100 IU/L b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) < 100 IU/L c) 乳酸脱水素酵素 (LDH) < 400 IU/L 4) 心機能 NYHA 心機能分類が I 度以下

項目	内容
診断及び主要な組み入れ基準 (続き)	5) 糖尿病・内分泌疾患 HbA1c < 8.0% (NGSP) 6) 呼吸状態 大気中における血中酸素飽和度 (SpO_2) ≥ 96% (7) ECOG Performance Status が 0 または 1。 (8) 6 ヶ月以上の生存が期待できた。 (9) 同意時の年齢が 20 歳以上の日本人。 ＜除外基準＞ (1) これまでに MIBG 核医学治療を受けた。 (2) ^{131}I-MIBG の集積を抑制する薬剤を所定の期間，中止できない。 (3) 登録前 8 週以内に，手術療法，CVD 療法，肝転移に対する経カテーテル肝動脈塞栓術, 骨転移に対する薬物療法, 又は放射線外照射療法を受けた。 (4) コントロール困難なカテコールアミン発作の既往がある。 コントロール困難なカテコールアミン発作とは，αβ 遮断薬，Ca 拮抗薬等による厳格な血圧・脈拍数コントロールにおいても，安静時における拡張期血圧 > 100 mmHg もしくは脈拍数 > 100/min が 10 分以上持続するものとした。 (5) 致死性不整脈もしくは心静止の既往がある。 (6) 妊娠中，産後 28 日以内，又は授乳中 (ただし，授乳婦は治験薬投与開始後から投与6ヶ月後まで授乳を中断することに合意できる場合を除く) のいずれかに該当する女性。 (7) 妊娠する可能性がある女性患者で治験薬投与後 6 ヶ月間避妊することに合意できなかった, 又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で治験薬投与後 6 ヶ月間避妊することに合意できなかった。 (8) ヨウ化カリウム内服によるアレルギー症状, あるいはその疑いの既往がある。 (9) 同意日の前 3 ヶ月以内に，他の治験に参加していた。 (10) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として適切ではないと判断した。
被験者数	計画時： ・ 目標被験者数： 13 名 解析時： ・ 登録被験者数： 17 名 ・ 投与被験者数： 16 名 ・ 完了被験者数： 13 名 ・ 有効性解析対象被験者数： 17 名 ・ 安全性解析対象被験者数： 16 名

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1614 用量及び投与方法： ・ 被験者に 7.4 GBq の F-1614 を約 1 時間かけて静注した。投与量について，施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。 ・ 甲状腺ブロックとして，F-1614 投与の 1～3 日前 (少なくとも投与前 24 時間より早く) から投与後 7 日までヨウ化カリウム 300 mg/日の経口投与を行った。 ・ F-1614 投与による悪心・嘔吐・食欲不振などの上部消化管症状を緩和するため，投与日の投与前に 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤を投与した。
評価基準	(1) 有効性主要評価項目 1) 尿中カテコールアミン類の奏効率 尿中カテコールアミン類の最良減少効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された被験者の割合とした。 (2) 有効性副次評価項目 1) 尿中カテコールアミンの奏効率 尿中カテコールアミンの最良減少効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 2) 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率 尿中カテコールアミン代謝産物の最良減少効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 3) 尿中カテコールアミン類の経時推移 各尿中カテコールアミン類について，ベースラインと各評価時点での検査値とした。 4) 中央判定による ORR 読影委員会により RECIST 規準 (version 1.1) の最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 5) 施設判定による ORR 治験責任医師又は治験分担医師により RECIST 規準 (version 1.1) の最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 6) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 治験責任医師又は治験分担医師により ^{123}I-MIBG シンチグラフィの最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者の割合とした。 7) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL 評価 被験者が回答した EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D の質問票の，ベースラインと各評価時点での尺度又はインデックススコアとした。

項目	内容
評価基準 (続き)	(3) 安全性評価項目 1) 有害事象 登録日から治験薬投与後 24 週 (Day 169±7) 又は治験中止時の検査 (治験中止時の検査が行えなかった場合は中止を決定した日) までに発現した有害事象 2) 体重 3) ECOG Performance Status 4) 自覚症状及び他覚所見 5) バイタルサイン (収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温) 6) 血中酸素飽和度 (SpO_2) 7) 臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査) 8) 心臓超音波検査 9) 12 誘導心電図検査
統計方法	(1) 有効性解析 (主要解析) 尿中カテコールアミン類の奏効率とその正確な両側 90%信頼区間を算出し，奏効率の閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した。 (2) 有効性解析 (副次解析) 1) 尿中カテコールアミンの奏効率 尿中カテコールアミンの奏効率とその正確な両側 90%信頼区間を算出した。 2) 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率とその正確な両側 90%信頼区間を算出した。 3) 尿中カテコールアミン類の経時推移 各尿中カテコールアミン類の測定値について，評価時点ごと及び各評価時点におけるベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 4) 尿中カテコールアミン類の最大減少率 被験者ごとに減少率が最大となるカテコールアミン類を抽出し，Waterfall Plot を作成した。 5) 中央判定による ORR 中央判定による ORR とその正確な両側 90%信頼区間を算出した。 6) 施設判定による ORR 施設判定による ORR とその正確な両側 90%信頼区間を算出した。 7) 標的病変の腫瘍径和の最大減少率 中央判定及び施設判定における標的病変の腫瘍径和の最大減少率に対して Waterfall Plot を作成した。 8) ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率とその正確な両側 90%信頼区間を算出した。

項目	内容
統計方法 (続き)	9) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL 評価 EORTC QLQ-C30 は，被験者により記録された各尺度について，評価時点ごと及びベースラインと各評価時点での差分の記述統計量を算出した。 EQ-5D は，被験者により記録された各尺度に基づき得られるインデックススコアについて，評価時点ごと及び各評価時点におけるベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 (3) 安全性解析 1) 治験治療下での有害事象 (TEAE) 発現した TEAE の種類，重症度及び発現率について集計した。 2) バイタルサイン，血中酸素飽和度 (SpO_2) 測定時点ごとに，バイタルサイン (収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温) 並びに SpO_2 の記述統計量を算出した。 3) 臨床検査 検体採取時点ごとに，血液学的検査及び血液生化学的検査については記述統計量を算出し，尿検査については頻度集計を実施した。さらに，各項目別に基準範囲から外れる異常値の発現数を集計した。また，個々の被験者における各項目の変動について治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。 4) 体重，ECOG Performance Status，心臓超音波検査，12 誘導心電図検査 測定時点ごとに，体重について記述統計量を算出した。また，ECOG Performance Status，心臓超音波検査及び 12 誘導心電図検査による異常所見の有無について頻度集計を実施した。
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2018 年 1 月 22 日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
実施医療機関	金沢大学附属病院，群馬大学医学部附属病院，北海道大学病院，鹿児島大学病院

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 対象被験者

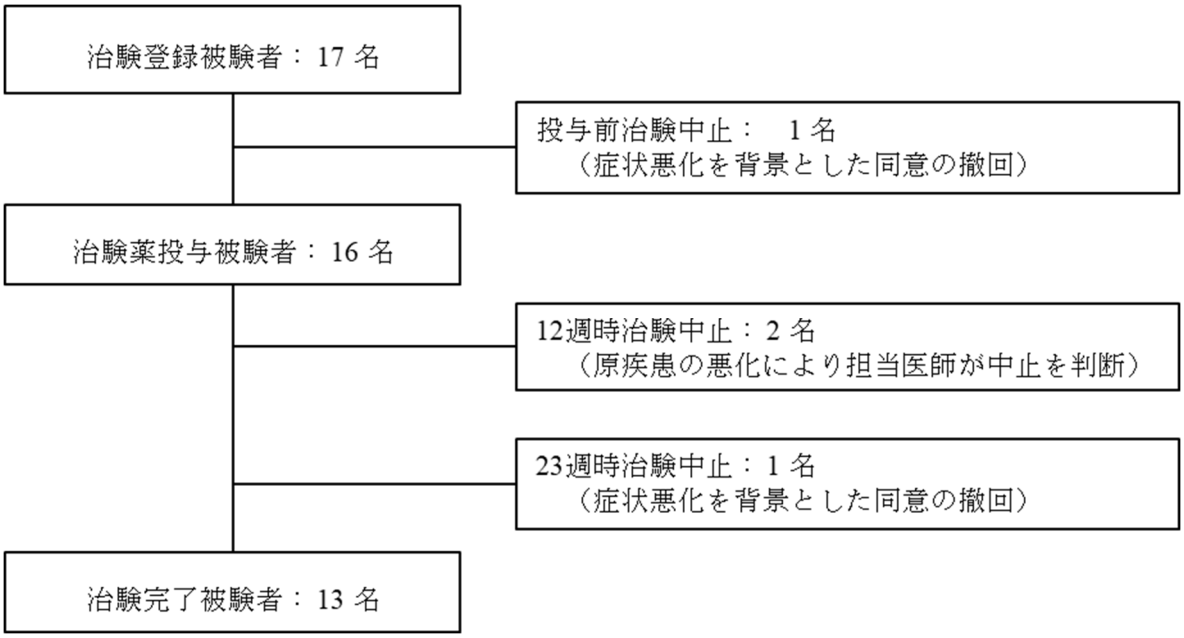
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

本治験には 17 名の被験者が登録され，そのうち投与前に治験中止となった 1 名を除く 16 名の被験者に治験薬が投与された。13 名の被験者が治験実施計画書に規定された検査・観察を完了した。

上述の 1 名を含め合計 4 名の被験者が治験を中止した。そのうち 2 名は原疾患の増悪が認められたために担当医師が治験中止の判断を下し，残りの 2 名は症状の悪化を背景とした同意の撤回により治験中止となった。

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 10-1 参照)

(2) 有効性及び安全性解析対象集団の構成

被験者として登録された 17 名すべてを有効性解析対象集団の FAS 解析対象とし，治験薬の投与を受けた 16 名を PPS 解析及び安全性解析の対象集団とした。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

被験者全体 (FAS) の年齢 (平均値±標準偏差，以下同様) は 59.1±15.2 歳であり，65 歳以上の患者は 17 名中 6 名 (35.3%) であった。また，性別は男性 7 名 (41.2%)，女性 10 名 (58.8%) であり，BMI は 22.0±2.8 であった。ECOG Performance Status は 14 名 (82.4%) が「0」，3 名 (17.6%) が「1」であり，すべての被験者に合併症が認められた。

対象疾患である難治性の褐色細胞腫は 13 名 (76.5%)，パラガングリオーマは 4 名 (23.5%) であり，初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL が 2 名 (11.8%)，外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL が 1 名 (5.9%)，外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した

悪性 PPGL が 14 名 (82.4%) であった。本治験への登録前に，原疾患の治療として手術を受けていた被験者は 16 名 (94.1%)，化学療法の受療は 3 名 (17.6%)，放射線療法の受療は 3 名 (17.6%)，その他の治療を受けていた被験者は 5 名 (29.4%) であった。また，治験期間中に 17 名全員が併用薬の投与を受けており，併用療法の受療は 2 名 (11.8%) であった。RECIST の標的病変が比較的多くみられた臓器は，骨が 5 名 (29.4%)，リンパ節が 5 名 (29.4%)，肝臓が 3 名 (17.6%)，肺が 3 名 (17.6%)であり，骨転移がみられた被験者は 11 名 (64.7%) であった。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

		FAS	PPS / Safety
		N = 17 n (%)	N = 16 n (%)
Age (years)	>= 65	6 (35.3)	5 (31.3)
	< 65	11 (64.7)	11 (68.8)
	Mean (SD)	59.1 (15.2)	58.4 (15.5)
	Min, Max	28, 84	28, 84
Sex	Male	7 (41.2)	6 (37.5)
	Female	10 (58.8)	10 (62.5)
BMI	>= 25	2 (11.8)	2 (12.5)
	>= 18.5 to < 25	13 (76.5)	12 (75.0)
	< 18.5	2 (11.8)	2 (12.5)
	Mean (SD)	22.0 (2.8)	22.1 (2.9)
	Min, Max	17.1, 28.1	17.1, 28.1
ECOG Performance Status	0	14 (82.4)	14 (87.5)
	1	3 (17.6)	2 (12.5)
Complications	No	0	0
	Yes	17 (100)	16 (100)
Diagnosis	Pheochromocytoma	13 (76.5)	13 (81.3)
	Paraganglioma	4 (23.5)	3 (18.8)
Definition of Refractory PPGLs[a]	Locally advanced PPGLs at initial Diagonosis	0	0
	PPGLs With Distant Metastasis at Initial Diagnosis	2 (11.8)	2 (12.5)
	Local Recurrence of PPGLs After Surgical Resection	1 (5.9)	1 (6.3)
	Recurrence of PPGLs With Distant Metastasis After Surgical Resection	14 (82.4)	13 (81.3)
Prior Therapy (Operation)	No	1 (5.9)	1 (6.3)
	Yes	16 (94.1)	15 (93.8)
Prior Therapy (Chemotherapy)	No	14 (82.4)	14 (87.5)
	Yes	3 (17.6)	2 (12.5)
Prior Therapy (Radiotherapy)	No	14 (82.4)	14 (87.5)
	Yes	3 (17.6)	2 (12.5)
Prior Therapy (Other)	No	12 (70.6)	12 (75.0)
	Yes	5 (29.4)	4 (25.0)

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (続き)

		FAS	PPS / Safety
		N = 17 n (%)	N = 16 n (%)
Concomitant Medications	No	0	0
	Yes	17 (100)	16 (100)
Concomitant Therapies	No	15 (88.2)	14 (87.5)
	Yes	2 (11.8)	2 (12.5)
Organ of Target Lesion (RECIST)[b)]	Liver	3 (17.6)	2 (12.5)
	Lung	3 (17.6)	3 (18.8)
	Lymph Node	5 (29.4)	4 (25.0)
	Adrenal Gland	1 (5.9)	1 (6.3)
	Bone	5 (29.4)	5 (31.3)
	Peritoneum	1 (5.9)	1 (6.3)
	Pleura	2 (11.8)	1 (6.3)
	Other	5 (29.4)	5 (31.3)
Organ of Non-Target Lesion (RECIST)[b]	Liver	4 (23.5)	3 (18.8)
	Lung	7 (41.2)	6 (37.5)
	Lymph Node	8 (47.1)	7 (43.8)
	Bone	10 (58.8)	9 (56.3)
	Peritoneum	2 (11.8)	2 (12.5)
	Pleura	1 (5.9)	0
	Other	2 (11.8)	2 (12.5)
Bone Metastasis	No	6 (35.3)	6 (37.5)
	Yes	11 (64.7)	10 (62.5)

[a] PPGLs: Pheochromocytoma and Paraganglioma
[b] Multiple answers allowed

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-1 より抜粋，改変)

2.7.6.2.2.2 有効性の評価

(1) 主要評価項目：尿中カテコールアミン類の奏効率

尿中カテコールアミン類 (アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン及びノルメタネフリン) の最良減少効果 (confirmation なし) について検討した。結果を表 2.7.6.2-3 に，効果判定に用いた基準を表 2.7.6.2-4 に示した。

17 名中, PR が 4 名 (23.5%), SD が 8 名 (47.1%), PD が 4 名(23.5%) 及び NE が 1 名 (5.9%, 治験薬投与前の脱落により評価不能) であり，奏効率 (CR+PR) は 23.5% (17 名中 4 名) (90%CI: 8.5, 46.1) であった。

また，閾値を 5%とした正確な二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果，奏効率は有意に高く (p = 0.009)，F-1614 の有効性が示唆された。

表 2.7.6.2-3 尿中カテコールアミン類の奏効率

FAS (N = 17)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	8 (47.1)
PD	4 (23.5)
NE	1 (5.9)
Response Rate (CR+PR)	4 (23.5)
(90%CI)[a]	(8.5, 46.1)
Binomial Test[b]	p = 0.009

[a] Clopper-Pearson's exact confidence interval
[b] One-sided test (α = 5%) based on the null hypothesis (Response Rate ≤ 5%)

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-4，改変)

表 2.7.6.2-4 尿中カテコールアミン類の減少効果判定規準

効果	判定規準
CR（完全奏効）	対象としたカテコールアミン類の値がすべて正常化。
PR（部分奏効）	対象としたカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し，すべて 50%を超えて減少。
PD（進行）	対象としたいずれかのカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し，25%以上上昇。
SD（安定）	対象としたいずれかのカテコールアミン類の値がベースライン値と比較し 50%を超えて減少していない，且つ対象としたすべてのカテコールアミン類の値が 25%以上の上昇をしていない。
NE（評価不能）	何らかの理由により，上記のいずれにも判定できない。

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 9-2，参照)

(2) 副次評価項目：尿中カテコールアミンの奏効率

ベースライン時に尿中カテコールアミン (アドレナリンもしくはノルアドレナリン) が基準値上限の 3 倍以上であった被験者を対象とし，尿中カテコールアミンの最良減少効果について検討した結果を表 2.7.6.2-5 に示した。なお，効果判定の基準は表 2.7.6.2-4 に準じた。

データが得られた 6 名中，PR が 1 名 (16.7%)，SD が 2 名 (33.3%) 及び PD が 3 名 (50.0%) であり，奏効率は 16.7% (6 名中 1 名) (90%CI: 0.9, 58.2) であった。

表 2.7.6.2-5 尿中カテコールアミンの奏効率

FAS (N[a] = 6)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	1 (16.7)
SD	2 (33.3)
PD	3 (50.0)
NE	0
Response Rate (CR+PR)	1 (16.7)
(90%CI) [b]	(0.9, 58.2)

[a] Number of subjects with urinary catecholamines at baseline which is 3 times greater than upper limit of normal
[b] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-5，改変)

(3) 副次評価項目：尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率

ベースライン時に尿中カテコールアミン代謝産物 (メタネフリンもしくはノルメタネフリン) が基準値上限の 3 倍以上であった被験者を対象とし，尿中カテコールアミン代謝産物の最良減少効果について検討した結果を表 2.7.6.2-6 に示した。なお，効果判定の基準は表 2.7.6.2-4 に準じた。

データが得られた 17 名中, PR が 4 名 (23.5%), SD が 9 名 (52.9%), PD が 3 名 (17.6%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり，奏効率は 23.5% (17 名中 4 名) (90%CI: 8.5, 46.1) であった。

表 2.7.6.2-6 尿中カテコールアミン代謝産物の奏効率

FAS (N[a] = 17)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	4 (23.5)
SD	9 (52.9)
PD	3 (17.6)
NE	1 (5.9)
Response Rate (CR+PR)	4 (23.5)
(90%CI)[b]	(8.5, 46.1)

[a] Number of subjects with urinary catecholamine metabolites at baseline which is 3 times greater than upper limit of normal
[b] Clopper-Pearson's exact confidence interval

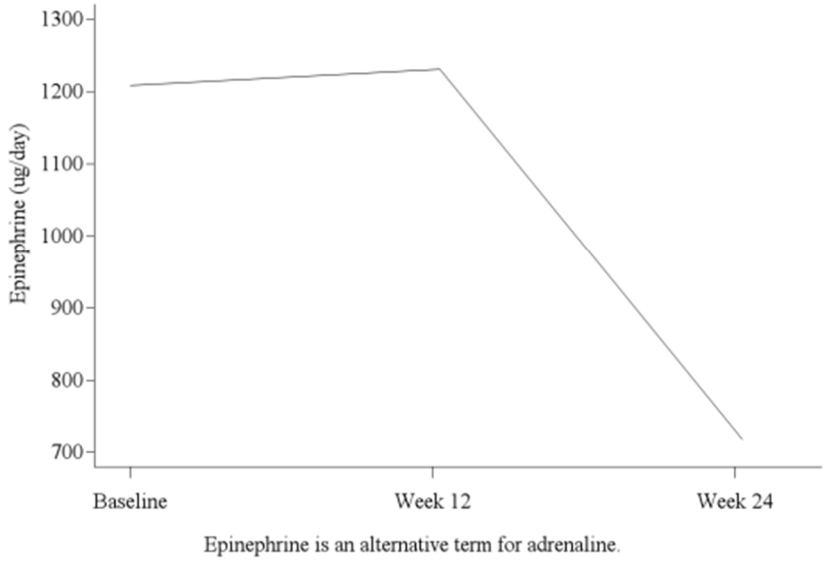
(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-6，改変)

(4) 副次評価項目：尿中カテコールアミン類の経時推移

尿中カテコールアミン類の各々 (アドレナリン，ノルアドレナリン，メタネフリン及びノルメタネフリン) について，スクリーニング時の 2 回の検査でいずれも基準値上限の 3 倍以上であった被験者ごとの経時推移を図 2.7.6.2-2 に示した。

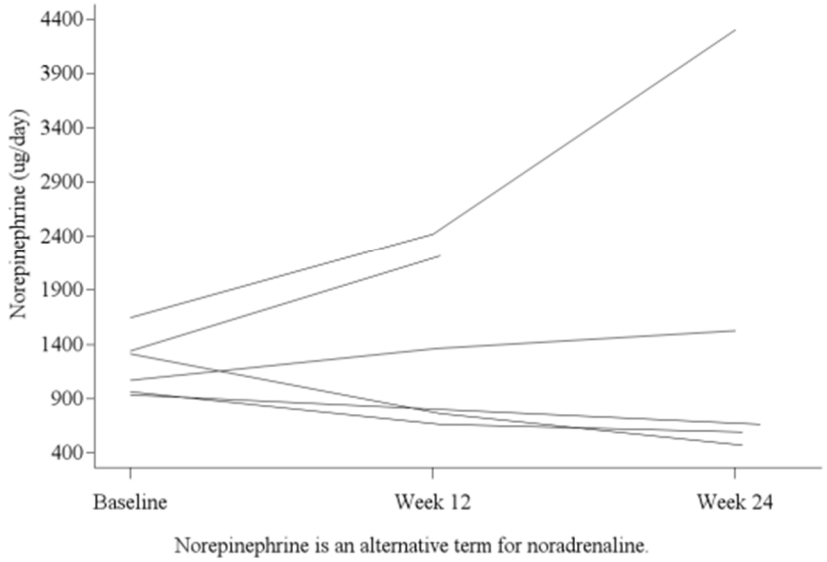
被験者によるばらつきが大きかったが，経時的に減少する傾向が認められた。

図 2.7.6.2-2 尿中カテコールアミン類の被験者ごとの経時推移
－アドレナリン－



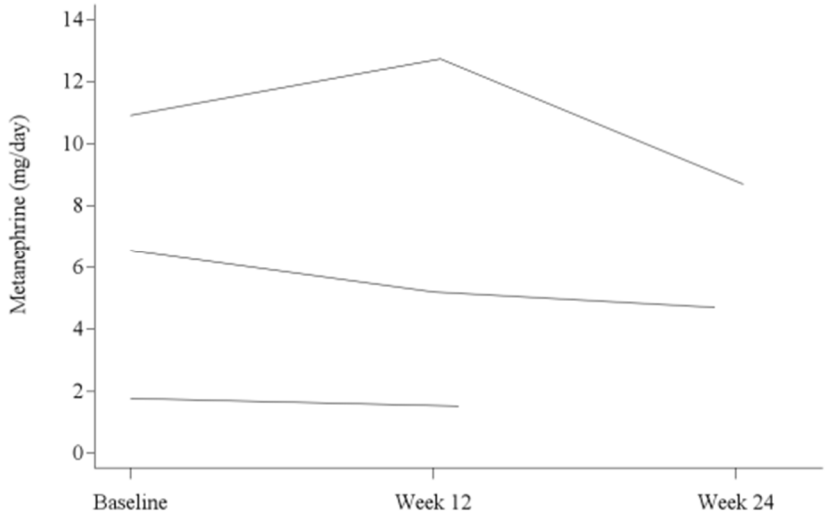
(Baseline: n = 1, Week12: n = 1, Week24: n = 1)

－ノルアドレナリン－



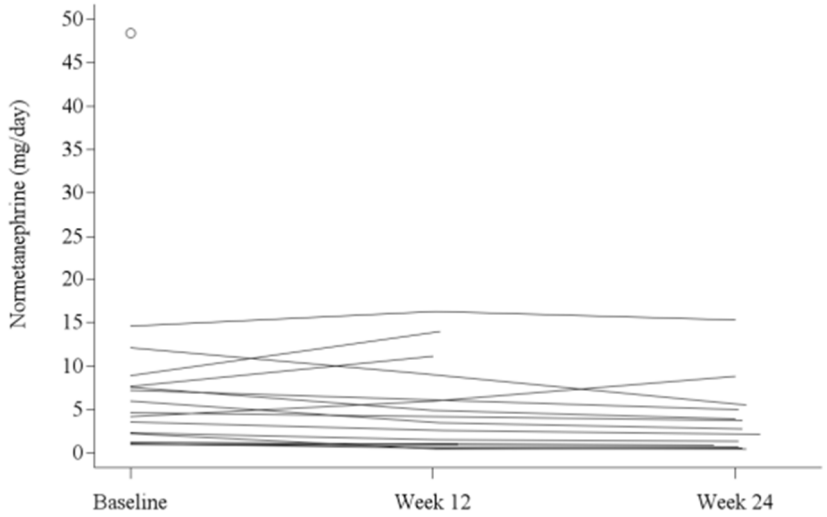
(Baseline: n = 6, Week12: n = 6, Week24: n = 5)

図 2.7.6.2-2 尿中カテコールアミン類の被験者ごとの経時推移 (続き)
－メタネフリン－



(Baseline: n = 3, Week12: n = 3, Week24: n = 2)

－ノルメタネフリン－



(Baseline: n = 17, Week12: n = 16, Week24: n = 13)

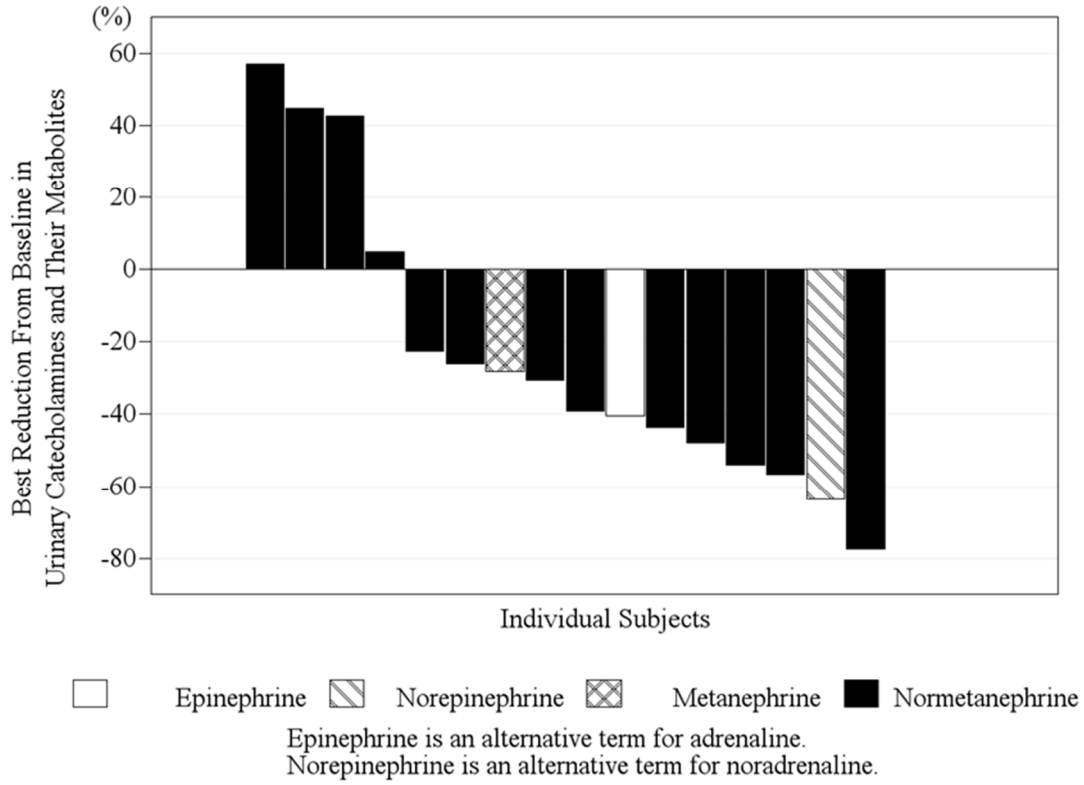
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-2 参照)

(5) 副次評価項目：尿中カテコールアミン類の最大減少率

スクリーニング時の 2 回の検査でいずれも基準値上限の 3 倍以上であった尿中カテコールアミン類について，被験者ごとに変化率が最大減少を示すカテコールアミン類を抽出した Waterfall Plot を図 2.7.6.2-3 に示した。

データが得られた 16 名中 12 名で尿中カテコールアミン類が「減少」を示し，その内訳はノルメタネフリンが 9 名，アドレナリン，ノルアドレナリン及びメタネフリンが各 1 名であった。50%以上の「減少」は 4 名であり，内訳は 1 名がノルアドレナリン，3 名がノルメタネフリンであった。

図 2.7.6.2-3 尿中カテコールアミン類の最大減少率 (Waterfall Plot)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-3 参照)

(6) 副次評価項目：客観的奏効率

中央判定 (読影委員会) 並びに施設判定 (治験責任医師又は治験分担医師) による ORR は，RECIST 規準 (version 1.1) の最良総合効果 (confirmation なし) が CR 又は PR と判定された被験者の割合として算出した。結果を表 2.7.6.2-7 に示した。

中央判定では，ベースライン評価において 14 名が標的病変ありと判定され，2 名が非標的病変のみと判定された。また，1 名は治験薬投与前に治験中止となったため評価不能であった。最良総合効果は，17 名中 PR が 1 名 (5.9%)，SD が 12 名 (70.6%)，Non-CR/Non-PD が 2 名 (11.8%), PD が 1 名 (5.9%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり, ORR

は 5.9% (17 名中 1 名) (90%CI: 0.3, 25.0) であった。

一方, 施設判定では, ベースライン評価において 17 名が標的病変ありと判定されたが, 1 名は治験薬投与前に治験中止となったため評価不能であった。最良総合効果は, 17 名中 PR が 2 名 (11.8%), SD が 12 名 (70.6%), PD が 2 名 (11.8%) 及び NE が 1 名 (5.9%) であり, ORR は 11.8% (17 名中 2 名) (90%CI: 2.1, 32.6) であった。

表 2.7.6.2-7 中央判定, 施設判定による客観的奏効率

FAS	Central Assessment N = 17 n (%)	Local Assessment N = 17 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)		
CR	0	0
PR	1 (5.9)	2 (11.8)
SD	12 (70.6)	12 (70.6)
Non-CR/Non-PD	2 (11.8)	-
PD	1 (5.9)	2 (11.8)
NE	1 (5.9)	1 (5.9)
Objective Response Rate (CR+PR) (90%CI)[a]	1 (5.9) (0.3, 25.0)	2 (11.8) (2.1, 32.6)

[a] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-7 改変)

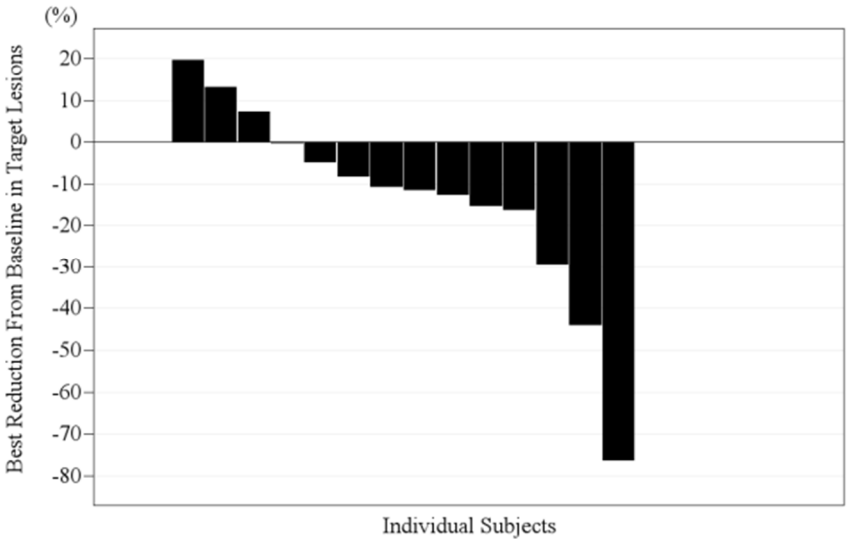
(7) 副次評価項目：標的病変の腫瘍径和の最大減少率

中央判定 (読影委員会) 及び施設判定 (治験責任医師又は治験分担医師) による標的病変の腫瘍径和の最大減少率の Waterfall Plot を, それぞれ図 2.7.6.2-4 及び図 2.7.6.2-5 に示した。

中央判定では, データの得られた 14 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し, 30%以上の縮小が 2 名 (うち 1 名は新病変が出現し, 最良総合効果は PD と判定された) にみられた。また, 20%未満の「増大」が 3 名にみられ, 未変化は 1 名であった。

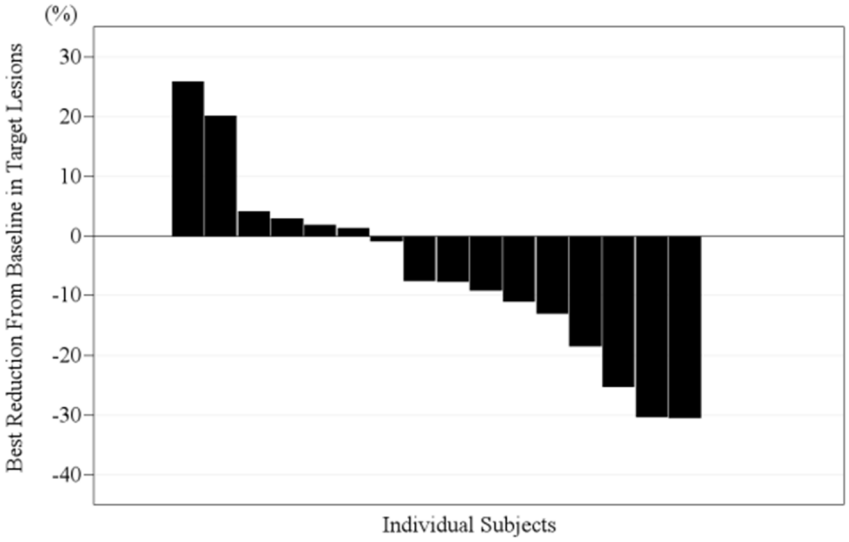
施設判定では, データの得られた 16 名中 10 名が腫瘍径和の「縮小」を示し, 30%以上の「縮小」が 2 名にみられた。また, 20%以上の「増大」が 2 名 (12 週時中止例) に, 20%未満の「増大」が 4 名にみられた。

図 2.7.6.2-4 腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) (中央判定)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-4 参照)

図 2.7.6.2-5 腫瘍径和の最大減少率 (Waterfall Plot) (施設判定)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-5 参照)

(8) 副次評価項目：^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率

治験責任医師又は治験分担医師による ^{123}I-MIBG シンチグラフィの最良総合効果 (confirmation なし) について検討した。^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率を表 2.7.6.2-8 に示した。

17 名中，PR が 5 名 (29.4%)，SD が 8 名 (47.1%)，PD が 3 名 (17.6%) 及び NE が 1 名 (5.9%，治験薬投与前の脱落により評価不能) であり，奏効率は 29.4% (17 名中 5 名) (90%CI: 12.4, 52.2) であった。

表 2.7.6.2-8 ^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率

FAS (N = 17)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)	
CR	0
PR	5 (29.4)
SD	8 (47.1)
PD	3 (17.6)
NE	1 (5.9)
Response Rate (CR+PR)	5 (29.4)
(90%CI)[a]	(12.4, 52.2)

[a] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-8，改変)

なお，評価は以下の手順により実施した。

1) 測定可能病変の定義

以下のすべてを満たす病変を測定可能病変とした。

- 全身プラナー画像において明確に集積を指摘できる。
- 同部位の SPECT 画像においても明確に集積を指摘できる。
- 同部位の集積は全身プラナー画像において境界を規定できる，もしくは同部位において CT 等の形態画像で測定可能な病変が指摘できる。
- 「2.7.6.2.2.2(8)2) 標的病変及び非標的病変の選択とベースライン記録」において設定されている正常部位の集積を規定できる。

2) 標的病変及び非標的病変の選択とベースライン記録

a) 標的病変

スクリーニング時に認められた測定可能病変について，それぞれに設定した正常部位との平均カウントの集積増加比 (Increased Rate of Mean Count: IRmean) 及び最大カウントの集積増加比 (Increased Rate of Maximal Count: IRmax) を全身プラナー画像にて測定した。

$$\text{集積増加比 (IR)} = \frac{\text{測定可能病変のカウント} - \text{正常部位のカウント}}{\text{正常部位のカウント}}$$

正常部位の集積については，下記のうち上から順に測定可能な部位を選択した。

i) 肝内：測定可能病変が肝内にあり，測定可能な正常肝が十分存在する。

ii) 対側の同部位：i) を満たさず，測定可能病変が正中に存在せず，測定可能病変の対側に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

iii) 大腿部：ii) を満たさず，大腿部に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

iv) 肺野：iii) を満たさず，肺野に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

v) 頭蓋内：iv) を満たさず，頭部に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

このうち，IRmean の高い順に 5 つまで，1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変とした。選択の際には，測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと，繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさを考慮して選択した。

b) 非標的病変

標的病変として選択されなかった病変は，測定可能か否かを問わずすべて非標的病変とした。同一臓器内の複数の非標的病変は，1 病変とした (例：複数の腫大骨盤リンパ節，多発性肝転移)。

3) 腫瘍集積減少効果の判定

F-1614 の投与日から 12 及び 24 週後に，スクリーニング時と同じ検査法にて標的病変の IRmean 及び IRmax を全身プラナー画像にて測定するとともに，非標的病変の評価を行った。

4) 標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

各標的病変の IRmean 及び IRmax について，ベースラインからの集積低下率 (Reduction Rate of IRmean or IRmax：RRmean 及び RRmax) を求めた。

$$\text{集積低下率 (RR) (\%)} = \frac{\text{ベースラインの IR} - \text{評価時点の IR}}{\text{ベースラインの IR}} \times 100$$

標的病変のシンチグラフィ効果判定は表 2.7.6.2-9 の規準に従った。

表 2.7.6.2-9 標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

効果	判定規準
CR (完全奏効)	すべての標的病変の消失。すなわち，全身プラナー画像及び SPECT 画像において明らかな標的病変の集積を認めず，かつすべての病変の RRmean 及び RRmax が 90%以上である。
PR (部分奏効)	すべての RRmean 及び RRmax が 30%以上であるが，少なくとも 1 つの RRmean 又は RRmax が 90%未満である。
PD (進行)	少なくとも 1 つの RRmean 又は RRmax が-30%未満である。
SD (安定)	すべての RRmean 及び RRmax が-30%以上であるが，少なくとも 1 つの RRmean 又は RRmax が 30%未満である。
評価の欠損あり	なんらかの理由で検査が行えない場合，又は CR，PR，PD，SD いずれにも判定できない場合。

IRmean 及び IRmax は CT などの形態画像を参考に，測定可能な限り実測値を記録する。標的病変の集積が低下しすぎて測定できない，あるいは CT などの形態画像にて明らかに病変が消失したと判断された場合には，ベースラインにて設定した関心領域 (Region of Interest) を用いて評価する。ただし，病変が縮小した結果，生理的集積が病変の存在した部位に重複していることが全身プラナー画像及び SPECT 画像で明らかな場合 (例えば腹腔内病変における腸管の生理的集積) は，RR を 100%として良い。 (添付資料 5.3.5.2.1 の表 9-7，参照)

5) 非標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

非標的病変のシンチグラフィ効果判定は表 2.7.6.2-10 の規準に従った。

表 2.7.6.2-10 非標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

効果	判定規準
CR (完全奏効)	すべての非標的病変の集積が消失し、腫瘍マーカー (尿中カテコールアミン類) がすべて基準値上限以下となった場合。
Non-CR/Non-PD (非 CR/非 PD)	1 つ以上の非標的病変の集積の残存、かつ/又は腫瘍マーカー (尿中カテコールアミン類) のいずれかが基準値上限を超える場合。
PD (進行)	既存の非標的病変の「明らかな増悪」* (再発を含む)。
評価の欠損あり	何らかの理由で検査が行えなかった場合、又は CR、Non-CR/Non-PD、PD いずれにも判定できない場合。

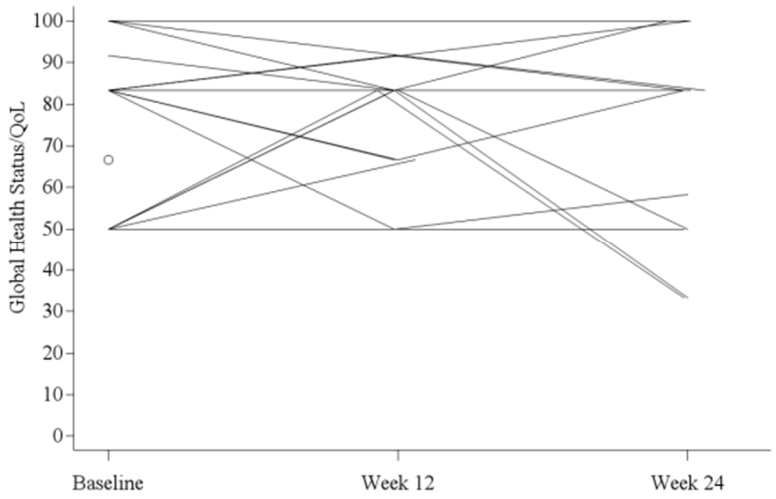
* 測定可能病変を有する場合：標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/Non-PD とする。
測定不能病変のみを有する場合：全体の腫瘍量が明らかに増加していると判断されるような場合（すなわち、非標的病変の集積を一定とした場合、正常部位のカウントが明らかに減少していると判断されるなど)、「明らかな増悪」とする。

(9) 副次評価項目：EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D による QOL 評価

評価時点ごとの実測値の変化について，EORTC QLQ-C30 による全般的健康状態に関する被験者ごとの推移を図 2.7.6.2-6 に，また，EQ-5D によるインデックススコア及び VAS スコアの被験者ごとの推移を図 2.7.6.2-7 に示した。

両評価方法とも被験者間のばらつきが大きく，各被験者での評価時点間の変動は一定の傾向を示しておらず，治験薬の投与によると考えられる特徴的な傾向は認められなかった。

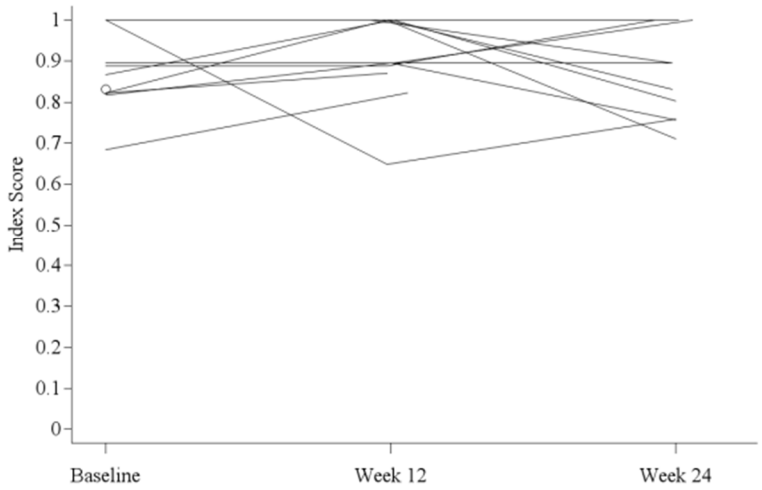
図 2.7.6.2-6 EORTC QLQ-30 による全般的健康状態の QOL 評価の推移



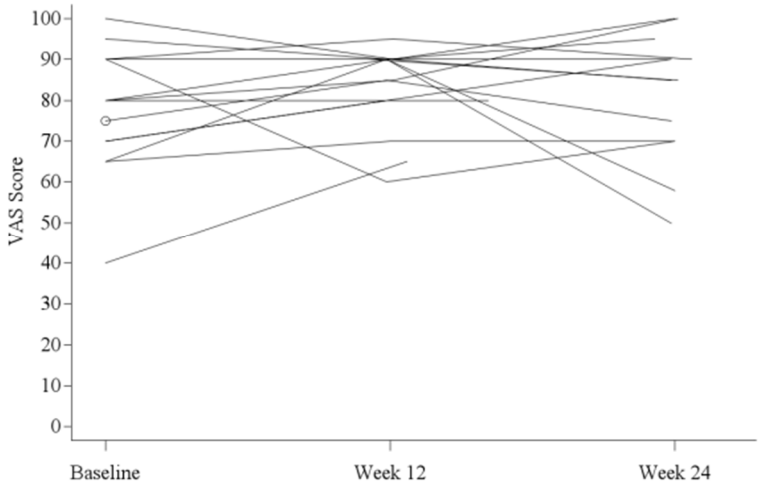
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-6 より抜粋)

図 2.7.6.2-7 EQ-5D による QOL 評価の推移

－Index Score－



－VAS Score－



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-7 より抜粋)

(10) 副次評価項目：尿中カテコールアミン類の奏効率のサブグループ解析

尿中カテコールアミン類の奏効率について，登録時点の年齢 (65 歳以上と 65 歳未満)，骨転移 (有無) 及び実投与放射能 (6 GBq 未満と 6 GBq 以上) にて分類したサブグループ解析を実施した。各々の結果を表 2.7.6.2-11 に示した。

年齢が 65 歳以上での奏効率 (CR+PR) は 16.7% (90%CI: 0.9, 58.2)であり，65 歳未満での奏効率は 27.3% (90%CI: 7.9, 56.4) であった。

骨転移が「なし」の場合の奏効率は 16.7% (90%CI: 0.9, 58.2) であり，「あり」の場合の奏効率は 27.3% (90%CI: 7.9, 56.4) であった。

実投与放射能が 6 GBq 未満の場合の奏効率は 0% (90%CI: 0.0, 77.6)，6 GBq 以上の場合の奏効率は 28.6% (90%CI: 10.4, 54.0) であった。

表 2.7.6.2-11 尿中カテコールアミン類の奏効率のサブグループ解析

FAS	Age		Bone Metastasis		Actual Radioactivity[a]	
	>= 65 N = 6 n (%)	< 65 N = 11 n (%)	No N = 6 n (%)	Yes N = 11 n (%)	< 6 N = 2 n (%)	>= 6 N = 14 n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	1 (16.7)	3 (27.3)	1 (16.7)	3 (27.3)	0	4 (28.6)
SD	4 (66.7)	4 (36.4)	2 (33.3)	6 (54.5)	1 (50.0)	7 (50.0)
PD	0	4 (36.4)	3 (50.0)	1 (9.1)	1 (50.0)	3 (21.4)
NE	1 (16.7)	0	0	1 (9.1)	0	0
Response Rate (CR+PR) (90%CI)[b]	1 (16.7) (0.9, 58.2)	3 (27.3) (7.9, 56.4)	1 (16.7) (0.9, 58.2)	3 (27.3) (7.9, 56.4)	0 (0.0, 77.6)	4 (28.6) (10.4, 54.0)

[a] One subject without the study drug injection was not included the analysis.
[b] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-9～表 11-11，改変)

(11) 副次評価項目：客観的奏効率のサブグループ解析

中央判定 (読影委員会) 並びに施設判定 (治験責任医師又は治験分担医師) による RECIST 規準 (version 1.1) の ORR について，登録時点の年齢 (65 歳以上と 65 歳未満)，骨転移 (有無) 及び実投与放射能 (6 GBq 未満と 6 GBq 以上) にて分類したサブグループ解析を実施した。各々の結果を表 2.7.6.2-12，表 2.7.6.2-13 及び表 2.7.6.2-14 に示した。

年齢が 65 歳以上での ORR は中央判定，施設判定ともに 0% (90%CI: 0.0, 39.3) であり，65 歳未満での ORR は中央判定が 9.1% (90%CI: 0.5, 36.4)，施設判定が 18.2% (90%CI: 3.3, 47.0) であった。

骨転移が「なし」の場合の ORR は中央判定が 0% (90%CI: 0.0, 39.3)，施設判定が 16.7% (90%CI: 0.9, 58.2) であり，「あり」の場合の ORR は中央判定，施設判定ともに 9.1% (90%CI: 0.5, 36.4) であった。

実投与放射能が 6 GBq 未満の場合の ORR は中央判定，施設判定ともに 0% (90%CI: 0.0, 77.6) であり，6 GBq 以上の場合の ORR は中央判定が 7.1% (90%CI: 0.4, 29.7)，施設判定が 14.3% (90%CI: 2.6, 38.5) であった。

表 2.7.6.2-12 客観的奏効率のサブグループ解析 (年齢)

FAS	Central Assessment		Local Assessment	
Age	>= 65	< 65	>= 65	< 65
	N = 6	N = 11	N = 6	N = 11
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)				
CR	0	0	0	0
PR	0	1 (9.1)	0	2 (18.2)
SD	4 (66.7)	8 (72.7)	5 (83.3)	7 (63.6)
Non-CR/Non-PD	1 (16.7)	1 (9.1)	-	-
PD	0	1 (9.1)	0	2 (18.2)
NE	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Objective Response Rate (CR+PR) (90%CI)[a]	0 (0.0, 39.3)	1 (9.1) (0.5, 36.4)	0 (0.0, 39.3)	2 (18.2) (3.3, 47.0)

[a] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-12 参照)

表 2.7.6.2-13 客観的奏効率のサブグループ解析 (骨転移)

FAS	Central Assessment		Local Assessment	
Bone Metastasis	No	Yes	No	Yes
	N = 6	N = 11	N = 6	N = 11
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)				
CR	0	0	0	0
PR	0	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (9.1)
SD	5 (83.3)	7 (63.6)	4 (66.7)	8 (72.7)
Non-CR/Non-PD	0	2 (18.2)	-	-
PD	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (9.1)
NE	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Objective Response Rate (CR+PR) (90%CI)[a]	0 (0.0, 39.3)	1 (9.1) (0.5, 36.4)	1 (16.7) (0.9, 58.2)	1 (9.1) (0.5, 36.4)

[a] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-13 参照)

表 2.7.6.2-14 客観的奏効率のサブグループ解析 (実投与放射能)

FAS	Central Assessment [b]		Local Assessment[a]	
Actual radioactivity (GBq)	< 6	>= 6	< 6	>= 6
	N = 2	N = 14	N = 2	N = 14
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Best Overall Response (Without Confirmation)				
CR	0	0	0	0
PR	0	1 (7.1)	0	2 (14.3)
SD	1 (50.0)	11 (78.6)	1 (50.0)	11 (78.6)
Non-CR/Non-PD	1 (50.0)	1 (7.1)	-	-
PD	0	1 (7.1)	1 (50.0)	1 (7.1)
NE	0	0	0	0
Objective Response Rate (CR+PR) (90%CI)[b]	0 (0.0, 77.6)	1 (7.1) (0.4, 29.7)	0 (0.0, 77.6)	2 (14.3) (2.6, 38.5)

[a] One subject without the study drug injection was not included the analysis.
[b] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-14 参照)

2.7.6.2.2.3 安全性の評価

(1) 曝露量

治験薬の投与量 (実投与放射能) の分布を表 2.7.6.2-15 に示した。

投与期間は 1 日 (単回投与) で，実投与放射能 (平均値±標準偏差) は 7.24±0.88 GBq であった。また，7.4 GBq の用量に対し，最も高い実投与量は 8.69 GBq であった。

表 2.7.6.2-15 投与量 (実投与放射能) の分布

	N = 16 n (%)
Actual Radioactivity (GBq)	
>= 8	2 (12.5)
>= 6 to < 8	12 (75.0)
< 6	2 (12.5)
n	16
Mean (SD)	7.24 (0.88)
Median	7.37
Min, Max	5.09, 8.69

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-3 参照)

(2) 有害事象の種類と頻度

器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で分類した TEAE の発現被験者数と頻度を表 2.7.6.2-16 に示した。

2 名以上に認められた有害事象は，SOC 別では，心臓障害が 4 名 (25.0%)，胃腸障害が 16 名 (100%)，一般・全身障害および投与部位の状態が 7 名 (43.8%)，感染症および寄生虫症が 6 名 (37.5%)，傷害，中毒および処置合併症が 3 名 (18.8%)，臨床検査が 14 名 (87.5%)，代謝及び栄養障害が 6 名 (37.5%)，筋骨格系および結合組織障害が 7 名 (43.8%)，良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞とポリープを含む) が 2 名 (12.5%)，神経系障害が 8 名 (50.0%)，生殖系及び乳房障害が 2 名 (12.5%)，呼吸器，胸郭および縦

隔障害が 3 名 (18.8%) 及び血管障害が 2 名 (12.5%) であった。

また，PT 別において 2 名以上に認められた有害事象は，動悸が 3 名 (18.8%)，便秘が 7 名 (43.8%)，悪心が 11 名 (68.8%)，口内炎が 2 名 (12.5%)，嘔吐が 2 名 (12.5%)，非感染性唾液腺炎が 2 名 (12.5%)，倦怠感が 5 名 (31.3%)，疼痛が 2 名 (12.5%)，上咽頭炎が 4 名 (25.0%)，リンパ球数減少が 13 名 (81.3%)，好中球数減少が 4 名 (25.0%)，血小板数減少が 10 名 (62.5%)，白血球数減少が 7 名 (43.8%)，脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が 2 名 (12.5%)，食欲減退が 6 名 (37.5%)，背部痛が 4 名 (25.0%)，浮動性めまいが 2 名 (12.5%), 頭痛が 6 名 (37.5%), 咳嗽が 2 名 (12.5%) 及び高血圧が 2 名 (12.5%) であった。これらのうち，悪心，非感染性唾液腺炎，倦怠感，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少，脳性ナトリウム利尿ペプチド増加，食欲減退，頭痛及び高血圧は，発現したすべての被験者で治験薬の投与との因果関係が「関連あり」と判定された。

表 2.7.6.2-16 TEAE 発現被験者数

SOC PT	N = 16 All-Causality n (%)	 Treatment-Related by Investigator n (%)
All	16 (100)	16 (100)
Cardiac disorders	4 (25.0)	2 (12.5)
Palpitations	3 (18.8)	1 (6.3)
Left ventricular dysfunction	1 (6.3)	1 (6.3)
Gastrointestinal disorders	16 (100)	15 (93.8)
Abdominal discomfort	1 (6.3)	1 (6.3)
Abdominal pain	1 (6.3)	0
Abdominal pain lower	1 (6.3)	0
Constipation	7 (43.8)	5 (31.3)
Dental caries	1 (6.3)	0
Diarrhoea	1 (6.3)	0
Dyspepsia	1 (6.3)	1 (6.3)
Gastric ulcer	1 (6.3)	0
Inguinal hernia	1 (6.3)	0
Nausea	11 (68.8)	11 (68.8)
Salivary gland pain	1 (6.3)	1 (6.3)
Stomatitis	2 (12.5)	1 (6.3)
Vomiting	2 (12.5)	1 (6.3)
Noninfective sialoadenitis	2 (12.5)	2 (12.5)
General disorders and administration site conditions	7 (43.8)	6 (37.5)
Chest discomfort	1 (6.3)	0
Malaise	5 (31.3)	5 (31.3)
Pain	2 (12.5)	1 (6.3)
Infections and infestations	6 (37.5)	0
Gastroenteritis	1 (6.3)	0
Hordeolum	1 (6.3)	0
Nasopharyngitis	4 (25.0)	0

表 2.7.6.2-16 TEAE 発現被験者数 (続き)

SOC PT	N = 16 All-Causality n (%)	 Treatment-Related by Investigator n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (18.8)	0
Ligament sprain	1 (6.3)	0
Rib fracture	1 (6.3)	0
Contusion	1 (6.3)	0
Thermal burn	1 (6.3)	0
Investigations	14 (87.5)	14 (87.5)
Blood bilirubin increased	1 (6.3)	1 (6.3)
Lymphocyte count decreased	13 (81.3)	13 (81.3)
Neutrophil count decreased	4 (25.0)	4 (25.0)
Platelet count decreased	10 (62.5)	10 (62.5)
White blood cell count decreased	7 (43.8)	7 (43.8)
Brain natriuretic peptide increased	2 (12.5)	2 (12.5)
Hepatic enzyme increased	1 (6.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	6 (37.5)	6 (37.5)
Decreased appetite	6 (37.5)	6 (37.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (43.8)	1 (6.3)
Arthritis	1 (6.3)	1 (6.3)
Back pain	4 (25.0)	0
Flank pain	1 (6.3)	0
Pain in extremity	1 (6.3)	0
Musculoskeletal chest pain	1 (6.3)	0
Musculoskeletal stiffness	1 (6.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (12.5)	0
Sarcoma of skin	1 (6.3)	0
Phaeochromocytoma malignant	1 (6.3)	0
Nervous system disorders	8 (50.0)	6 (37.5)
Dizziness	2 (12.5)	0
Dizziness postural	1 (6.3)	0
Headache	6 (37.5)	6 (37.5)
Reproductive system and breast disorders	2 (12.5)	1 (6.3)
Amenorrhoea	1 (6.3)	1 (6.3)
Metrorrhagia	1 (6.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (18.8)	0
Cough	2 (12.5)	0
Pleural effusion	1 (6.3)	0
Vascular disorders	2 (12.5)	2 (12.5)
Hypertension	2 (12.5)	2 (12.5)

MedDRA ver. 23.0
TEAEs from onset the study drug administration to week 24 (or discontinuation of the study) were counted.

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 12-2，改変)

(3) 有害事象の分析

重症度が Grade 3 以上の有害事象は 6 名の被験者に認められた。その内訳は，リンパ球数減少が 5 名 (31.3%，いずれも Grade 3 で治験薬投与との関連あり)，悪性褐色細胞腫が 1 名 (6.3%，Grade 5 で治験薬投与との関連なし) 並びに高血圧が 1 名 (6.3%，Grade 3 で治験薬投与との関連あり) であった。

SOC 別で半数以上の被験者に発現した有害事象は，胃腸障害，臨床検査及び神経系障害であった。胃腸障害は 16 名の被験者全員に発現した。Grade 2 の PT 別での有害事象は齲歯の 1 名 (6.3%)，胃潰瘍の 1 名 (6.3%) 及び悪心の 2 名 (12.5%)で，その他は Grade 1 であった。

臨床検査の有害事象は 14 名 (87.5%) に発現した。リンパ球数減少が 13 名 (81.3%) に発現しており，Grade 1 が 3 名 (18.8%)，Grade 2 が 5 名 (31.3%) 及び Grade 3 が 5 名 (31.3%) と中等度及び重度の被験者が多くみられた。白血球数減少も 7 名 (43.8%) に発現しており，Grade 1 が 1 名 (6.3%) 及び Grade 2 が 6 名 (37.5%) であった。また，いずれも Grade 1 ではあるが，血小板数減少が 10 名 (62.5%) に発現した。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡が 1 名で認められたが，死亡理由は原病死であった。

本被験者は,「悪性褐色細胞腫 (左副腎, 右胸膜播種, 縦隔リンパ節転移, 多発骨転移)」と診断されており,胸水を合併していた。治験薬投与後 24 週時の入院検査直前 (Day 161) に近医 (紹介元) を受診し，悪性褐色細胞腫の進行と軽度低酸素血症を認め緊急入院となった。安静のみで経過観察していたが低酸素血症が改善せず，本人からの申し出 (同意の撤回) により治験を中止した。CVD 治療を検討するも積極的治療を希望されず，麻薬等による疼痛管理を中心とした緩和医療へと移行し，Day 177 に死亡した。

本件の他に重篤な有害事象は認められなかった。

(5) その他の重要な有害事象

治験の中止に至る有害事象は発生しなかった。

本治療に特異的な有害事象として放射性唾液腺炎が考えられるが，本治験において唾液腺痛が 1 名及び非感染性唾液腺炎が 2 名に発現した (いずれも Grade 1)。

(6) 臨床検査値

血液学的検査項目においては，Lymphocytes (リンパ球数)，Erythrocytes (赤血球数)，Leukocytes (白血球数) 及び Hematocrit (ヘマトクリット値) について F-1614 投与後に施設基準値を下回る症例が散見された。血液生化学的検査項目及び尿定性検査項目に関しては，F-1614 投与後に施設基準値の上限を上回る，もしくは下限を下回る傾向は認められなかった。

リンパ球数減少と血小板数減少については，治験薬投与後に減少した場合においてもその後の経過で徐々に回復する傾向がみられた。

(7) バイタルサイン，その他の安全性に関連する観察項目

バイタルサイン (収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数及び体温), 血中酸素飽和度 (SpO_2), ECOG Performance Status，心臓超音波検査及び 12 誘導心電図検査において，安全性上問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.4　まとめ

主要評価項目である尿中カテコールアミン類の奏効率は 23.5%と，症例設計時に期待値として設定した 35%より低めであったものの，閾値を 5%とした二項検定 (有意水準片側 5%) を実施した結果，奏効率は有意に高かった (p = 0.009)。RECIST 規準 (version 1.1) の ORR (confirmation なし) は，中央判定が 5.9%，施設判定が 11.8%であった。また，標的病変の腫瘍径和の最大減少率においては，中央判定ではデータの得られた 14 名中 10 名の腫瘍径和の「縮小」が示され，施設判定では 16 名中 10 名に腫瘍径和の「縮小」が示された。これらより，治験薬投与の有効性が示唆された。

安全性に関し, Grade 4 以上に該当する有害事象として死亡が 1 名の被験者に認められたが，原疾患の進行によるものであり治験薬投与との関連性は否定された。Grade 3 に該当する有害事象としてリンパ球数減少が 5 名に，高血圧が 1 名に発現した。また，Grade 2 以下の骨髄毒性 (リンパ球数減少，血小板数減少，白血球数減少), 消化器毒性 (悪心，便秘) が多く認められたが，既知のものであった。リンパ球数及び血小板数については，治験薬投与後に減少した場合においてもその後の経過で徐々に回復する傾向がみられた。これらの他, バイタルサイン (収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数及び体温), 血中酸素飽和度 (SpO_2), ECOG Performance Status，心臓超音波検査及び 12 誘導心電図検査においても，安全性上問題となるような異常及び変動は認められなかった。

以上より，F-1614 の有効性については，難治性 PPGL に起因する高カテコールアミン血症の是正が見込め，且つ腫瘍の縮小もみられた。また，安全性についても一過性のリンパ球数減少に留意すべき以外に特段の懸念すべき傾向がみられなかったことから，^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL に対する F-1614 治療の有用性が示されたものと考える。

2.7.6.3 先進医療 B：臨床研究の概要

試験名：難治性褐色細胞腫を対象とした I-131 3-iodobenzylguanidine (^{131}I-MIBG) 内照射療法に関する研究

(添付資料 5.3.5.2.2，参考資料)

本研究は，金沢大学附属病院が主体となり，先進医療 B として実施された臨床研究である。

2.7.6.3.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	I-123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (^{123}I-MIBG) 集積陽性の難治性褐色細胞腫・パラガングリオーマ (以下，PPGL) 患者を対象として核医学治療用薬剤である I-131 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I-MIBG) を投与し，主要評価項目及び副次評価項目に基づき，その安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，単群，非盲検試験
試験方法	・ ^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者を対象として ^{131}I-MIBG による核医学治療を実施した。 ・ 被験者に 7.4 GBq の ^{131}I-MIBG を 1 時間以上かけて静注するレジメンを 1 コースとし，被験者が継続基準を満たした場合に 24 週ごとに繰り返し投与し，安全性及び有効性を評価した。投与量について，^{131}I の施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設では，5.55 GBq を最低量として施設基準数量を超えない最大量を投与した。 ・ 安全性の主要評価項目は，用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity：以下，DLT) とした。 ・ 安全性及び有効性の副次評価項目は，有害事象及び有害反応の種類と頻度，RECIST 規準 (version 1.1) における客観的奏効率 (ORR)，^{123}I-MIBG シンチグラフィにおける奏効率，全生存期間，無増悪生存期間とした。 ・ 安全性は，体重，全身状態 (ECOG Performance Status 及び Karnofsky Performance Scale)，血圧，心拍数，自覚症状，他覚症状，血中酸素飽和度 (SpO_2)，心臓超音波検査，心電図及び臨床検査により評価した。 ・ 安全性評価は，各コース ^{131}I-MIBG 投与後 4 日以内は連日，その後は投与後 2，4，6，8，12，16，20 週，及び最終コース終了後 12 週 (治療終了) に実施した。 ・ 有効性評価は，各コース ^{131}I-MIBG 投与後 12 週に実施した。
投与期間	一日 (単回投与) を 1 コースとし，1 コースを 24 週ごとに繰り返した

項目	内容
診断及び組入れ基準	＜選択基準＞ (1) 褐色細胞腫，パラガングリオーマ，悪性褐色細胞腫，悪性パラガングリオーマのいずれかと診断された患者。 (2) 難治性 PPGL である患者。 下記いずれかを満たし，かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能な患者 1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL 2) 初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL 3) 外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL 4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL (3) 1 つ以上の病変 (原発病変，再発病変を問わない) において ^{123}I-MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す。 (4) 登録前 28 日以内の検査値が以下のすべてを満たす。 1) 骨髄機能 a) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤非投与下で白血球数 ≥ 3000/mm^3 b) 非輸血下でヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL c) 非輸血下で血小板数 ≥ 10×10^4/mm^3 2) 腎機能 推定糸球体濾過量 (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73m^2 3) 肝機能 a) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) < 100 IU/L b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) < 100 IU/L c) 乳酸脱水素酵素 (LDH) < 400 IU/L 4) 心機能 NYHA 心機能分類が I 度以下 5) 糖尿病・内分泌疾患 HbA1c < 8.0% (NGSP) 6) 呼吸状態 大気中における SpO_2 ≥ 96%である。 (5) ECOG Performance Status Scale で 0 又は 1, Karnofsky Performance Scale で 80%以上である。 (6) 登録時年齢が 20 歳以上である。 (7) 核医学治療病室内隔離期間中，摂食排泄及び睡眠の自立が見込める。 (8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

項目	内容
診断及び組入れ基準 (続き)	＜除外基準＞ (1) 活動性の重複がんを有する。 ここで活動性の重複がんとは，同時性重複がん／多発がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん／多発がんとする。ただし，局所治療により治癒と判断され，治癒後の無病期間が 1 年を超えた carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は，活動性の重複がん／多発がんに含めない。また，以下に示す家族性褐色細胞腫として合併するがんは活動性の重複がん／多発がんに含めない。 1) 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) における甲状腺髄様癌 2) von Hippel Lindau 病 (VHL) における網膜血管芽腫 3) 神経線維腫症 1 型 (NF1) における神経線維腫 (2) これまでに実施した ^{131}I-MIBG による核医学治療で，治療後半年以内に実施された治療効果判定で明らかな増悪を認めている。 (3) これまでに実施した ^{131}I-MIBG による核医学治療で，治療時あるいは治療後に ^{131}I-MIBG による核医学治療との因果関係を否定出来ない Grade 2 以上の非血液毒性あるいは Grade 3 以上の血液毒性の出現を認めている。 (4) ^{131}I-MIBG による核医学治療を除く前治療において，治療時あるいは治療後に治療との因果関係を否定出来ない Grade 2 以上の非血液毒性の出現を認め，かつ試験期間中に加療を要する。 (5) 以下のいずれかの感染症があり，かつ試験期間中に加療を要する。 1) B 型肝炎ウイルス感染症 2) C 型肝炎ウイルス感染症 3) HIV 感染症 4) その他全身的治療を要する感染症 (6) コントロール困難なカテコールアミン発作の既往がある。 (7) 致死性不整脈もしくは心静止の既往がある。 (8) コントロール不良の以下のいずれかの疾患がある。 1) 症候性不整脈 2) 甲状腺機能異常 (甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症) 3) 呼吸器疾患 (状況を問わず薬物療法や酸素投与，持続式陽圧呼吸療法などの理学療法を要するもの) 4) 胸腹水貯留 (9) 以下のいずれかの疾患もしくは症候がある。 1) 冠動脈疾患 (狭心症，心筋梗塞など) 2) アミオダロンによる加療を要する不整脈 3) 重症心弁膜症 4) 大動脈疾患 5) 出血傾向のある疾患・状態 (血友病，特発性血小板減少性紫斑病など何らかの病態に基づくものや，ワーファリン，アスピリン投与下など，他疾患に対する加療のための薬物療法に基づくもの)

項目	内容
診断及び組入れ基準 (続き)	(10) 妊娠中，初回の ^{131}I-MIBG による核医学治療日から最終の ^{131}I-MIBG による核医学治療後 1 年の間の挙児希望，産後 28 日以内，授乳中のいずれかに該当する女性。 (11) 精神病又は精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。 (12) ステロイド剤又はその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与 (内服又は静脈内) を必要とする疾患があり，かつ試験期間中にも加療を要する。 (13) 隔離による医療行為・放射線管理が困難である。 (14) ヨウ化カリウム内服によるアレルギー症状，あるいはその疑いの既往がある。 (15) 疼痛などの症状を有する病変に対し，試験期間中にその症状に対して緩和的放射線外照射を要する，あるいはそのおそれがある。
被験者数	計画時：20 名 解析時： 登録例 ：20 名 有効性解析対象集団 (全登録例) ：20 名 安全性解析対象集団 (全治療例) ：20 名 [被験者数の設定根拠] 本試験の主たる目的は，DLT を主要評価項目として，^{123}I-MIBG 集積陽性の難治性 PPGL 患者に対する ^{131}I-MIBG による核医学治療の安全性を確認することにある。 DLT について，全治療例 15 名の場合に得られる精度を求めると，15 名中 0 名 (0%) 発現の場合の片側 90%信頼区間 (Confidence Interval：以下，CI) (片側有意水準 10%) の上限は 14%，15 名中 1 名 (7%) 発現の場合は 24%，15 名中 2 名 (13%) 発現の場合は 32%となる。全治療例 30 名の場合について同様に求めると，30 名中 0 名 (0%) の場合は 7%，30 名中 2 名 (7%) の場合は 17%，30 名中 4 名 (13%) の場合は 25%となる。安全性の評価は症例数が多ければ多いほど，詳細な毒性プロファイルの検討が可能となるが，一般に癌領域においては殺細胞性抗腫瘍薬の DLT として 33%程度が許容されていることを考慮すると，15 名中 2 名 (13%) の発現が観察された場合にも，この 33%を超えないことを検討できる精度が達成できることが分かる。 以上の考察に基づき，全国規模でも実施可能施設が限定される本治療法の実施可能数，及び 2 割程度の解析除外例を考慮して，本試験の予定登録数を 20 名 (全治療例 15 名以上) とした。なお登録数に到達する前に，主たる解析 (下記，「統計方法 (1) 」を参照) の対象となる全治療例が 15 名以上になることが明らかになった場合には，その時点で全登録例が予定登録数である 20 名未満であっても登録を終了することとした。ただし，

項目	内容
被験者数 (続き)	登録終了を判断した時点で既に試験についての説明を行っている患者が試験参加に同意した場合には，倫理的観点から試験への登録を行った。
被験薬の用量及び投与方法	被験薬名：Meta-Iodobenzylguanidine-^{131}I (MIBG-^{131}I) for therapeutic use, solution for Injection (製造販売元：National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM) 用量及び投与方法： ・ 「7.4 GBq の ^{131}I-MIBG を 1 時間以上かけて静注する」レジメンを 1 コースとし，被験者が継続基準を満たした場合，24 週ごとに繰り返した。ただし，施設基準数量が 7.4 GBq を下回る施設に限り，それを超えない最大量を投与するが，5.55 GBq を最低量とした。各コースとも ^{131}I-MIBG の用法用量は一定とした。 ・ 甲状腺ブロックとして，^{131}I-MIBG 投与の 1～3 日前 (少なくとも投与前 24 時間より早く) から投与後 7 日までヨウ化カリウム 300 mg/日の経口投与を行った。 ・ 放射線宿酔予防のために 5-HT_3 受容体拮抗型制吐剤の使用を推奨した。 ・ 下記の継続基準のいずれかを満たさなかった場合は治療を休止し，治療休止後 84 日以内に継続基準をすべて満たした場合は治療再開を検討することとした。また，下記のいずれかの治療中止基準に抵触した場合はプロトコル治療を中止した。 ＜継続基準＞ (1) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤非投与下で白血球数 ≥ 3000/mm^3 (2) 非輸血下でヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL (3) 非輸血下で血小板数 ≥ 10×10^4/mm^3 (4) 推定糸球体濾過量 (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73m^2 (5) Performance status は ECOG の規準で 0 又は 1，Karnofsky Performance Scale で 80%以上 (6) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) < 100 IU/L (7) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) < 100 IU/L (8) 乳酸脱水素酵素 (LDH) < 400 IU/L ＜治療中止基準＞ (1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合 下記 1)，2) のいずれかを満たした場合を増悪と判定する。 1) 各コース治療 12 週後の［RECIST 総合効果］で進行 (PD) と判定された場合 2) 1)を満たさず，かつコース治療 12 週後の［MIBG シンチグラフィ総合効果］で PD と判定された場合 (2) 有害事象に関わる以下のいずれかの理由によりプロトコル治療が継続できない場合

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法(続き)	1) Grade 3以上の非血液毒性もしくはGrade 4の血液毒性が認められた場合 (非血液毒性：CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象) 2) Grade 3 の血液毒性が 85 日以上遷延した場合 3) 次コース開始予定の時点で継続基準のいずれかを満たさず，プロトコル治療の休止に該当し，次コース開始が 85 日以上遅延した場合 4) 1)，2) に該当しない有害事象により次コース開始が 85 日以上遅延した場合 5) 3) 以外で担当医がプロトコル治療中止を要すると判断した場合 (3) 有害事象との関連が否定できない理由により，被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。 (4) 有害事象との関連が否定できる理由により，被験者がプロトコル治療の中止を申し出た場合 登録後，プロトコル治療開始前の被験者拒否の場合やプロトコル治療中の本人や家人の転居など，有害事象との関連が否定できる場合 (5) プロトコル治療中の死亡 (6) 担当医が試験参加・継続が困難と判断した場合 (7) その他，登録後治療開始前の増悪 (急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった)，プロトコル違反が判明，登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など
評価基準	(1) 主要評価項目 ^{131}I-MIBG による核医学治療の安全性を DLT の発現率により評価した。 ＜DLT の定義＞ 重篤な有害反応に対する厳密な経過観察を含む何らかの追加の介入を必要とする有害反応として，Grade 3 以上の非血液毒性又は Grade 4 以上の血液毒性を DLT とした。DLT が発現した患者の割合を DLT 発現率とした。DLT の評価期間は，第 1 コースの投与日から第 1 コースのコース治療 12 週後の安全性評価終了時までとした。ただし，以下の非血液毒性については除外することとした。 1) 悪心 放射線宿酔による Grade 3 相当の悪心 (カロリーや水分の経口摂取が不十分) は制吐剤使用下においてもしばしば出現し，カロリーや水分の経静脈的補給を行うが，^{131}I-MIBG による核医学治療の原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。 また，以下の非血液毒性については，その重篤度を考慮して Grade 4 以上を含め，Grade 3 以下を含めない。

項目	内容
評価基準 (続き)	2) 嘔吐 放射線宿酔による Grade 3 相当の嘔吐 (24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐) は制吐剤使用下においても稀に出現し，絶食，カロリーや水分の経静脈的補給を行うが，^{131}I-MIBG による核医学治療の原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。 3) 食欲不振 放射線宿酔による Grade 3 相当の食欲不振 (静脈内輸液/経管栄養/中心静脈栄養を要する) は制吐剤使用下においても稀に出現し，絶食，カロリーや水分の経静脈的補給を行うが，^{131}I-MIBG による核医学治療の原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。 4) 高血圧 ^{131}I-MIBG による核医学治療中に生じる Grade 3 相当の高血圧 (収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg) は，原疾患のカテコールアミン分泌に起因する場合と ^{131}I-MIBG による核医学治療に伴う腫瘍崩壊によるカテコールアミン放出に起因する場合との鑑別は極めて困難である。また，Grade 4 相当 (生命を脅かす，緊急処置を要する) に至らない限りにおいては，^{131}I-MIBG による核医学治療の原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。 (2) 副次評価項目 ^{131}I-MIBG による核医学治療の安全性及び有効性を，以下の項目を用いて評価した。 ・有害事象及び有害反応*の種類と頻度 * 有害事象は CTCAE v.4.0-JCOG を用い，全コース中の最悪の Grade によって評価した。有害反応は，有害事象のうち，プロトコル治療との因果関係が否定できないか不明と判断されるすべての有害事象とした。 ・RECIST 規準 (version 1.1) による ORR ・^{123}I-MIBG シンチグラフィによる奏効率 ・全生存期間 登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間 (生存例では最終生存確認日，追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとした)。 ・無増悪生存期間 登録日を起算日とし，増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間 (「増悪」は［RECIST 総合効果］又は［MIBG シンチグラフィ総合効果］の画像診断に基づく PD により判断した。増悪と判断されていない生存例では画像診断に基づいて増悪がないことが確認された最終日 (最終無増悪生存確認日) をもって打ち切りとした)。

項目	内容
統計方法	(1) 主要評価項目の解析 全治療例を対象として，本試験の主要評価項目である DLT 発現の有無を求め，その割合により DLT 発現率を推定した。区間推定は二項分布に基づく正確な方法を用いた。 (2) 副次評価項目の解析 全治療例を対象として，有害事象及び有害反応の種類と頻度を求めた。必要に応じて，95% CI を求めた。95% CI は，二項分布に基づく正確な方法により算出した。 全登録例を対象とし，RECIST 規準 (version 1.1) における ORR を求めた。95% CI は，二項分布に基づく正確な方法により算出した。 全登録例を対象とし，^{123}I-MIBG シンチグラフィにおける奏効率を求めた。95% CI は，二項分布に基づく正確な方法により算出した。 全登録例を対象として，全生存曲線及び無増悪生存曲線を求めた。生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。必要に応じて，中央値や年次率を求めることとした。
試験期間	最初の被験者の同意取得日：2016 年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の検査・観察終了日：2017 年[redacted]月[redacted]日
実施医療機関	金沢大学附属病院，鹿児島大学病院，群馬大学医学部附属病院，北海道大学病院

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 対象被験者

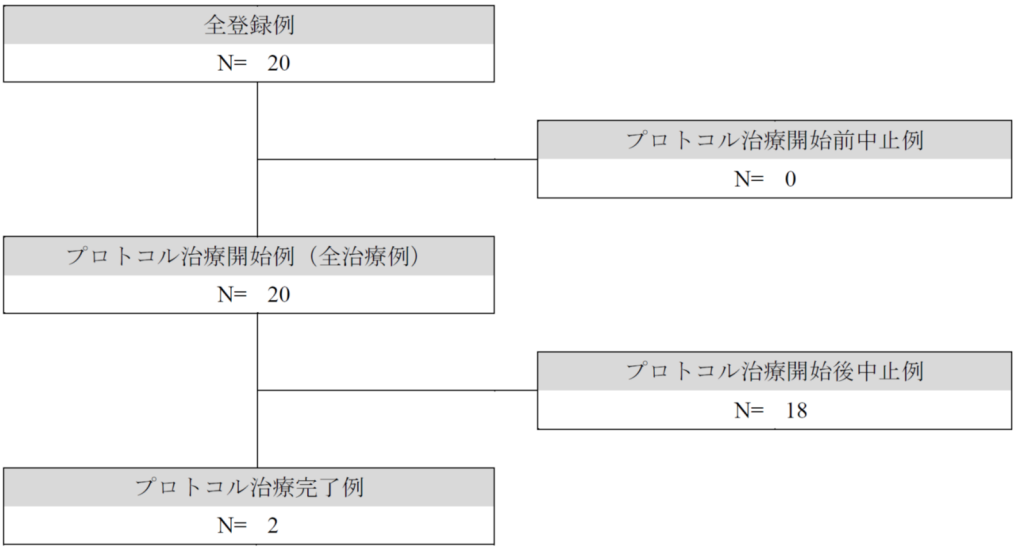
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。

本試験に登録された被験者は 20 名であり，全例に治療を行った。プロトコル治療完了例が 2 名，プロトコル治療開始後中止例が 18 名であった。

18 名の中止理由 (重複含む) は，「担当医が試験参加・継続が困難と判断した」が 12 名，「投与 12 週後 (コース治療 84 日後) の［RECIST 総合効果］で PD と判定されず，［MIBG シンチグラフィ総合効果］で PD と判定された」が 3 名，「有害事象との関連はなく，患者がプロトコル治療の中止を申し出た」及び「有害事象との関連が否定できる理由」が各 1 名，「投与 12 週後 (コース治療 84 日後) の［RECIST 総合効果］で PD と判定された」が 2 名であった。

図 2.7.6.3-1 被験者内訳



(添付資料 5.3.5.2.2 の図 10.1-1)

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-2 に示した。

性別は, 被験者 20 名のうち男性が 14 名 (70.0%), 女性が 6 名 (30.0%) であった。年齢 (平均値 ± 標準偏差) は，51.2±14.4 歳 (最小値：21 歳，最大値：76 歳) であった。PPGL と診断されてからの経過年数 (平均値 ± 標準偏差) は，5.14±4.90 年 (最小値：0.3 年，最大値：17.8 年) であった。

難治性 PPGL の判断 (複数選択可能) は，被験者 20 名のうち「外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL」が 13 名 (65.0%),「初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL」が 5 名 (25.0%),「初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL」が 5 名 (25.0%),「外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL」が 4 名 (20.0%) であった。何らかの既往歴ありの被験者が 11 名 (55.0%) で，何らかの合併症ありの被験者が 18 名 (90.0%) であった。最も多い合併症は褐色細胞腫によく認められる高血圧で 11 名 (55.0%) であった (添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2-3 参照)。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	カテゴリー／統計量	全登録例	全治療例
対象被験者数		20 (100.0%)	20 (100.0%)
性別	男	14 (70.0%)	14 (70.0%)
	女	6 (30.0%)	6 (30.0%)
年齢	被験者数	20	20
【文書同意取得時】	平均値	51.2	51.2
	標準偏差	14.4	14.4
	最小値	21	21
	中央値	51.5	51.5
	最大値	76	76
	不明被験者数	0	0
身長 (cm)	被験者数	20	20
【文書同意取得時】	平均値	166.09	166.09
	標準偏差	8.14	8.14
	最小値	149.2	149.2
	中央値	167.50	167.50
	最大値	181.2	181.2
	不明被験者数	0	0
PPGL 診断	褐色細胞腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	パラガングリオーマ	1 (5.0%)	1 (5.0%)
	悪性褐色細胞腫	13 (65.0%)	13 (65.0%)
	悪性パラガングリオーマ	6 (30.0%)	6 (30.0%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (続き)

項目	カテゴリー／統計量	全登録例	全治療例
PPGL 診断からの経過年数【文書同意取得日】	被験者数	20	20
	平均値	5.14	5.14
	標準偏差	4.90	4.90
	最小値	0.3	0.3
	中央値	4.25	4.25
	最大値	17.8	17.8
	不明被験者数	0	0
難治性 PPGL 判断 (複数選択可能)	初発時に原発巣の高度な局所進展を有する PPGL	5 (25.0%)	5 (25.0%)
	初発時に遠隔転移を有する悪性 PPGL	5 (25.0%)	5 (25.0%)
	外科的切除を行うも局所再発を来した PPGL	4 (20.0%)	4 (20.0%)
	外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性 PPGL	13 (65.0%)	13 (65.0%)
	不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)
既往歴有無	無	9 (45.0%)	9 (45.0%)
	有	11 (55.0%)	11 (55.0%)
合併症有無	無	2 (10.0%)	2 (10.0%)
	有	18 (90.0%)	18 (90.0%)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2-1 より抜粋，改変)
(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2-2 より抜粋，改変)
(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.2-3 より抜粋，改変)

2.7.6.3.2.2 安全性の評価

(1) 曝露量

プロトコルでは ^{131}I-MIBG の規定投与量は 7.4 GBq (最低量は 5.55 GBq) の±10%とし，全例の各投与量は規定のとおり遵守された。

^{131}I-MIBG 投与を 1 コースのみ実施した症例が 12 名，2 コースまで実施した症例が 5 名，3 コースまで実施した症例が 3 名であった。^{131}I-MIBG 総投与量の最小値は 5.55 GBq で，最大値は 22.37 GBq であった。

(2) 主要評価項目：DLT

全治療例の DLT の検討結果を表 2.7.6.3-3 に示す。全 20 名に DLT は認められなかった。

表 2.7.6.3-3 用量制限毒性 (全治療例)

項目	カテゴリー	被験者数	割合(%)	95% CI
対象被験者数		20	100.0	
用量制限毒性発現有無	無	20	100.0	(83.2, 100.0)
	有	0	0.0	-

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.2-1)

(3) 副次評価項目：有害事象及び有害反応の種類と頻度

有害事象及び有害反応の種類と頻度を表 2.7.6.3-4 に示す。

有害事象，有害反応ともに 20 名全員 (100.0%) に認められた。

SOC 別の有害事象では，「臨床検査」が 19 名 (95.0%) で最も多く，次いで，「胃腸障害」が 17 名 (85.0%)，「代謝および栄養障害」が 15 名 (75.0%) であった。SOC 別の有害反応も同様に，「臨床検査」が 19 名 (95.0%) で最も多く，次いで，「胃腸障害」が 15 名 (75.0%)，「代謝および栄養障害」が 14 名 (70.0%) であった。

PT 別の有害事象では，10 名 (50.0%) 以上発現した有害事象として，「血小板数減少」が 15 名 (75.0%)，「食欲減退」が 14 名 (70.0%)，「リンパ球数減少」が 13 名 (65.0%)，「悪心」が 11 名 (55.0%)，「白血球数減少」が 10 名 (50.0%) であった。PT 別の有害反応もほぼ同様に，10 名 (50.0%) 以上発現した有害反応として，「血小板数減少」が 15 名 (75.0%)，「食欲減退」が 14 名 (70.0%)，「リンパ球数減少」が 13 名 (65.0%)，「悪心」が 10 名 (50.0%)，「白血球数減少」が 10 名 (50.0%) であった。

評価時期別有害事象及び有害反応では，第 1 コースから第 3 コースまでの各コースにおける主な発現事象の種類はほとんど変化がなかった (添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.3-2 参照)。

表 2.7.6.3-4 有害事象及び有害反応の種類と頻度 (全治療例)

有害事象名：SOC 有害事象名：PT	有害事象			有害反応		
	被験者数	割合(%)	95% CI	被験者数	割合(%)	95% CI
対象被験者数	20	100.0	-	20	100.0	-
いずれかの有害事象・有害反応あり	20	100.0	(83.2, 100.0)	20	100.0	(83.2, 100.0)
臨床検査	19	95.0	(75.1, 99.9)	19	95.0	(75.1, 99.9)
血小板数減少	15	75.0	(50.9, 91.3)	15	75.0	(50.9, 91.3)
リンパ球数減少	13	65.0	(40.8, 84.6)	13	65.0	(40.8, 84.6)
白血球数減少	10	50.0	(27.2, 72.8)	10	50.0	(27.2, 72.8)
好中球数減少	8	40.0	(19.1, 63.9)	8	40.0	(19.1, 63.9)
血圧上昇	2	10.0	(1.2, 31.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
体重減少	2	10.0	(1.2, 31.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
血中ビリルビン増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
単球数増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
胃腸障害	17	85.0	(62.1, 96.8)	15	75.0	(50.9, 91.3)
悪心	11	55.0	(31.5, 76.9)	10	50.0	(27.2, 72.8)
便秘	9	45.0	(23.1, 68.5)	6	30.0	(11.9, 54.3)
嘔吐	5	25.0	(8.7, 49.1)	5	25.0	(8.7, 49.1)
唾液管の炎症	3	15.0	(3.2, 37.9)	3	15.0	(3.2, 37.9)
下痢	3	15.0	(3.2, 37.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
腹部不快感	2	10.0	(1.2, 31.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
上腹部痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
非感染性唾液腺炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
口内乾燥	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
胃炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
食道炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
非感染性歯肉炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
代謝および栄養障害	15	75.0	(50.0, 91.3)	14	70.0	(45.7, 88.1)
食欲減退	14	70.0	(45.7, 88.1)	14	70.0	(45.7, 88.1)
低アルブミン血症	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
低蛋白血症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	12	60.0	(36.1, 80.9)	11	55.0	(31.5, 76.9)
倦怠感	9	45.0	(23.1, 68.5)	8	40.0	(19.1, 63.9)
注入部位反応	3	15.0	(3.2, 37.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
末梢性浮腫	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
注射部位反応	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
注入部位血管外漏出	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
疼痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
血液およびリンパ系障害	9	45.0	(23.1, 68.5)	9	45.0	(23.1, 68.5)
貧血	9	45.0	(23.1, 68.5)	9	45.0	(23.1, 68.5)
神経系障害	8	40.0	(19.1, 63.9)	4	20.0	(5.7, 43.7)
傾眠	5	25.0	(8.7, 49.1)	1	5.0	(0.1, 24.9)
頭痛	4	20.0	(5.7, 43.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
味覚異常	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
感覚鈍麻	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)

表 2.7.6.3-4 有害事象及び有害反応の種類と頻度 (全治療例) (続き)

有害事象名：SOC 有害事象名：PT	有害事象			有害反応		
	被験者数	割合(%)	95% CI	被験者数	割合(%)	95% CI
心臓障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	4	20.0	(5.7, 43.7)
心不全	3	15.0	(3.2, 37.9)	3	15.0	(3.2, 37.9)
動悸	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
上室性期外収縮	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
血管障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	2	10.0	(1.2, 31.7)
高血圧	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
低血圧	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
起立性低血圧	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
皮下出血	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
多汗症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
そう痒症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
皮膚炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	4	20.0	(5.7, 43.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
筋肉痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
背部痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
頚部痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
筋骨格系胸痛	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
感染症および寄生虫症	4	20.0	(5.7, 43.7)	-	-	-
ウイルス性上気道感染	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
歯肉炎	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
インフルエンザ	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
皮膚感染	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	10.0	(1.2, 31.7)	1	5.0	(0.1, 24.9)
咳嗽	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
湿性咳嗽	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
傷害，中毒および処置合併症	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
転倒	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
腎および尿路障害	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
血尿	1	5.0	(0.1, 24.9)	1	5.0	(0.1, 24.9)
精神障害	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-
不眠症	1	5.0	(0.1, 24.9)	-	-	-

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.3-1)

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象

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

(5) その他の重要な有害事象

本試験において，Grade 4 の有害事象は認められなかった。著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常及びそれにより試験薬投与の中止，又は重要な処置をせざるを得なかった事象は認められなかった。

(6) 臨床検査値

本試験において予想された血小板数減少，リンパ球数減少，白血球数減少の臨床検査値の異常変動は認められたが，それ以外で問題となる重要な変化及び異常値は認められなかった。

血小板数，リンパ球 (%)，白血球数の各コースにおける最小値を表 2.7.6.3-5，表 2.7.6.3-6，表 2.7.6.3-7 に示した。

血小板数では，最小値は第 3 コース治療後 6 週に $4.2\times10^4/mm^3$ であった。リンパ球 (%) では，最小値は第 1 コース治療後 2 週に 3.0%であった。白血球数では，最小値は第 2 コース治療後 12 週に $1610/mm^3$ であった。

表 2.7.6.3-5 血小板数の推移

検査時期	被験者数	血小板数 ($\times10^4/mm^3$) 平均値	最小値
登録後	20	20.39	12.9
第 1 コース治療後 6 週	20	13.61	5.8
第 2 コース治療後 2 週	8	16.84	10.8
第 2 コース治療後 6 週	8	11.89	5.0
第 3 コース治療後 2 週	3	14.77	10.6
第 3 コース治療後 6 週	3	9.00	4.2

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.5-1 より抜粋，改変)

表 2.7.6.3-6 リンパ球の推移

検査時期	被験者数	リンパ球 (%) 平均値	最小値
登録後	20	25.60	10.5
第 1 コース治療後 2 週	20	17.73	3.0
第 2 コース治療後 2 週	8	17.43	7.3
第 2 コース治療後 8 週	8	26.99	5.0
第 3 コース治療後 2 週	3	24.23	20.8
第 3 コース治療後 12 週	3	28.60	16.3

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.5-2 より抜粋，改変)

表 2.7.6.3-7 白血球数の推移

検査時期	被験者数	白血球数 ($/mm^3$) 平均値	最小値
登録後	20	5598.5	3090
第 1 コース治療後 6 週	20	4172.5	2070
第 2 コース治療後 2 週	8	4360.0	2330
第 2 コース治療後 12 週	8	3567.5	1610
第 3 コース治療後 2 週	3	3723.3	2300
第 3 コース治療後 8 週	3	2810.0	1760

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 12.5-3 より抜粋，改変)

(7) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2 名で投与後に血圧の低下が認められたものの，全体的に特に問題とすべき変動は認められなかった。

2.7.6.3.2.3 有効性の評価

(1) 副次評価項目：RECIST 規準による客観的奏効率

RECIST 規準 (version 1.1) による ORR (CR+PR) を表 2.7.6.3-8 に示した。

RECIST 規準 (version 1.1) による最良総合効果判定は，20 名中 CR が 2 名 (10.0%)，PR はなく，SD が 13 名 (65.0%)，PD が 3 名 (15.0%)，NE が 2 名 (10.0%) であり，ORR は 10.0% (95% CI：1.2, 31.7) であった。

表 2.7.6.3-8 RECIST 規準 (version 1.1) による客観的奏効率 (全登録例)

項目	カテゴリー	被験者数	割合(%)	95% CI
対象被験者数		20	100.0	-
RECIST 規準による最良総合効果判定	CR	2	10.0	-
	PR	0	0.0	-
	SD	13	65.0	-
	PD	3	15.0	-
	NE	2	10.0	-
	不明	0	0.0	-
	CR+PR	2	10.0	(1.2, 31.7)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4-1 より抜粋，改変)

(2) 副次評価項目：MIBG シンチグラフィによる奏効率

MIBG シンチグラフィによる奏効率 (CR+PR) を表 2.7.6.3-9 に示した。

第 1 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は，20 名中 CR が 2 名 (10.0%)，PR が 5 名 (25.0%)，SD が 8 名 (40.0%)，PD が 4 名 (20.0%)，Non-CR/Non-PD が 1 名 (5.0%) であり，奏効率は 35.0% (95% CI：15.4, 59.2)であった。

第 2 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は，20 名中 CR が 1 名 (5.0%)，PR が 2 名 (10.0%)，SD が 4 名 (20.0%)，PD が 1 名 (5.0%)，不明が 12 名 (60.0%) であり，奏効率は 15.0% (95% CI：6.0, 61.0) であった。

第 3 コースの MIBG シンチグラフィによる総合効果判定は，20 名中 CR がなく，PR が 3 名 (15.0%)，不明が 17 名 (85.0%) であり，奏効率は 15.0% (95% CI：29.2, 100.0) であった。

表 2.7.6.3-9 MIBG シンチグラフィによる奏効率 (全登録例)

項目	カテゴリー	被験者数	割合(%)	95% CI
対象被験者数		20	100.0	-
MIBG シンチグラフィによる総合効果判定 (第 1 コース)	CR	2	10.0	-
	PR	5	25.0	-
	SD	8	40.0	-
	PD	4	20.0	-
	Non-CR/Non-PD	1	5.0	-
	NE	0	0.0	-
	不明	0	0.0	-
	CR+PR	7	35.0	(15.4, 59.2)
MIBG シンチグラフィによる総合効果判定 (第 2 コース)	CR	1	5.0	-
	PR	2	10.0	-
	SD	4	20.0	-
	PD	1	5.0	-
	Non-CR/Non-PD	0	0.0	-
	NE	0	0.0	-
	不明	12	60.0	-
	CR+PR	3	15.0	(6.0, 61.0)
MIBG シンチグラフィによる総合効果判定 (第 3 コース)	CR	0	0.0	-
	PR	3	15.0	-
	SD	0	0.0	-
	PD	0	0.0	-
	Non-CR/Non-PD	0	0.0	-
	NE	0	0.0	-
	不明	17	85.0	-
	CR+PR	3	15.0	(29.2, 100.0)

(添付資料 5.3.5.2.2 の表 11.4-1 より抜粋，改変)

なお，MIBG シンチグラフィによる腫瘍集積減少効果は，以下の手順で評価した。

1) 測定可能病変の定義

以下のすべてを満たす病変を測定可能病変とした。

- 全身プラナー画像において明確に集積を指摘できる。
- 同部位の SPECT 画像においても明確に集積を指摘できる。
- 同部位の集積は全身プラナー画像において境界を規定できる，もしくは同部位において CT 等の形態画像で測定可能な病変が指摘できる。
- 2.7.6.3.2.3(2)2) において設定されている正常部位の集積を規定できる。

2) 標的病変及び非標的病変の選択とベースライン記録

a) 標的病変

ベースライン時に認められた測定可能病変について，それぞれに設定した正常部位との平均カウントの集積増加比 (Increased Rate of Mean Count: IRmean) 及び最大カウントの集積増加比 (Increased Rate of Maximal Count: IRmax) を全身プラナー画像にて測定した。

$$\text{集積増加比 (IR)} = \frac{\text{測定可能病変のカウント} - \text{正常部位のカウント}}{\text{正常部位のカウント}}$$

正常部位の集積については，下記のうち上から順に測定可能な部位を選択した。

i) 肝内：測定可能病変が肝内にあり，測定可能な正常肝が十分存在する。

ii) 対側の同部位：i) を満たさず，測定可能病変が正中に存在せず，測定可能病変の対側に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

iii) 大腿部：ii) を満たさず，大腿部に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

iv) 肺野：iii) を満たさず，肺野に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

v) 頭蓋内：iv) を満たさず，頭部に測定可能病変もしくは測定に際し問題となる集積が存在しない。

このうち，IRmean の高い順に 5 つまで，1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変とした。選択の際には，測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと，繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさを考慮して選択した。

b) 非標的病変

標的病変として選択されなかった病変は，測定可能か否かを問わずすべて非標的病変とした。同一臓器内の複数の非標的病変は，1 病変とした (例：複数の腫大骨盤リンパ節，多発性肝転移)。

3) 腫瘍集積減少効果の判定

各コース ^{131}I-MIBG 投与 12 週後に，ベースライン時と同じ検査法にて，標的病変の IRmean 及び IRmax を全身プラナー画像にて測定するとともに，非標的病変の評価を行った。

4) 標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

各標的病変の IRmean 及び IRmax について，ベースラインからの集積低下率 (Reduction Rate of IRmean or IRmax：RRmean 及び RRmax) を求めた。

$$\text{集積低下率 (RR) (\%)} = \frac{\text{ベースラインの IR} - \text{評価時点の IR}}{\text{ベースラインの IR}} \times 100$$

標的病変のシンチグラフィ効果判定規準は表 2.7.6.3-10 に従った。

表 2.7.6.3-10 標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

効果	判定規準
CR (完全奏効)	すべての標的病変の消失。すなわち，全身プラナー画像及び SPECT 画像において明らかな標的病変の集積を認めず，かつすべての病変の RRmean 及び RRmax が 90%以上である。
PR (部分奏効)	すべての RRmean 及び RRmax が 30%以上であるが，少なくとも 1 つの RRmean 又は RRmax が 90%未満である。
PD (進行)	少なくとも 1 つの RRmean 又は RRmax が-30%未満である。
SD (安定)	すべての RRmean 及び RRmax が-30%以上であるが，少なくとも 1 つの RRmean 又は RRmax が 30%未満である。
NE (評価の欠損あり)	なんらかの理由で検査が行えない場合，又は CR，PR，PD，SD いずれにも判定できない場合。

※ IRmean 及び IRmax は CT などの形態画像を参考に，測定可能な限り実測値を記録する。標的病変の集積が低下しすぎて測定できない，あるいは CT などの形態画像にて明らかに病変が消失したと判断された場合には，ベースラインにて設定した関心領域 (Region of Interest) を用いて評価する。ただし，病変が縮小した結果，生理的集積が病変の存在した部位に重複していることが全身プラナー画像及び SPECT 画像で明らかな場合 (例えば腹腔内病変における腸管の生理的集積) は，RR を 100%として良い。

5) 非標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

非標的病変のシンチグラフィ効果判定規準は表 2.7.6.3-11 に従った。

表 2.7.6.3-11 非標的病変のシンチグラフィ効果判定規準

効果	判定規準
CR (完全奏効)	すべての非標的病変の集積が消失し，腫瘍マーカー (血中カテコールアミン，尿中カテコールアミン) がすべて基準値上限以下となった場合。
Non-CR/Non-PD (非 CR/非 PD)	1 つ以上の非標的病変の集積の残存，かつ/又は腫瘍マーカー (血中カテコールアミン，尿中カテコールアミン) のいずれかが基準値上限を超える場合。
PD (進行)	既存の非標的病変の「明らかな増悪」* (再発を含む)。
NE (評価の欠損あり)	何らかの理由で検査が行えなかった場合，又は CR，Non-CR/Non-PD，PD いずれにも判定できない場合。

* 測定可能病変を有する場合：標的病変の効果が SD や PR であっても，非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには，全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に，腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし，そうでない場合には Non-CR/Non-PD とする。
測定不能病変のみを有する場合：全体の腫瘍量が明らかに増加していると判断されるような場合 (すなわち，非標的病変の集積を一定とした場合，正常部位のカウントが明らかに減少していると判断されるなど)，「明らかな増悪」とする。

6) 新病変出現の有無

ベースラインのシンチグラフィでは存在しなかった病変の集積が治療開始後に認められた場合，新病変の出現ありとした。

ただし，新病変とするには，ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違による画像上の変化ではないことや，腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことを必要とした。

ある病変の集積が消失し，後に再び出現した場合には，測定を継続した。新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず，臨床的に適切な時期を空けてシ

ンチグラフィ検査を再検査した。再検査したシンチグラフィ検査にて新病変であると確定した場合，新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とした。

7) シンチグラフィ総合効果

本試験で規定された時点ごとに，表 2.7.6.3-12 に従い，シンチグラフィ総合効果を判定した。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は，標的病変の効果と新病変出現の有無により判定した。非標的病変のみを有する場合には，表 2.7.6.3-13 に従った。

表 2.7.6.3-12 各時点での総合効果：標的病変 (非標的病変の有無にかかわらず) を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	Non-CR/Non-PD 又は NE	なし	PR
SD	Non-CR/Non-PD 又は NE	なし	SD
NE	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり 又は なし	PD
問わない	PD	あり 又は なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 2.7.6.3-13 各時点での総合効果：非標的病変のみを有する場合

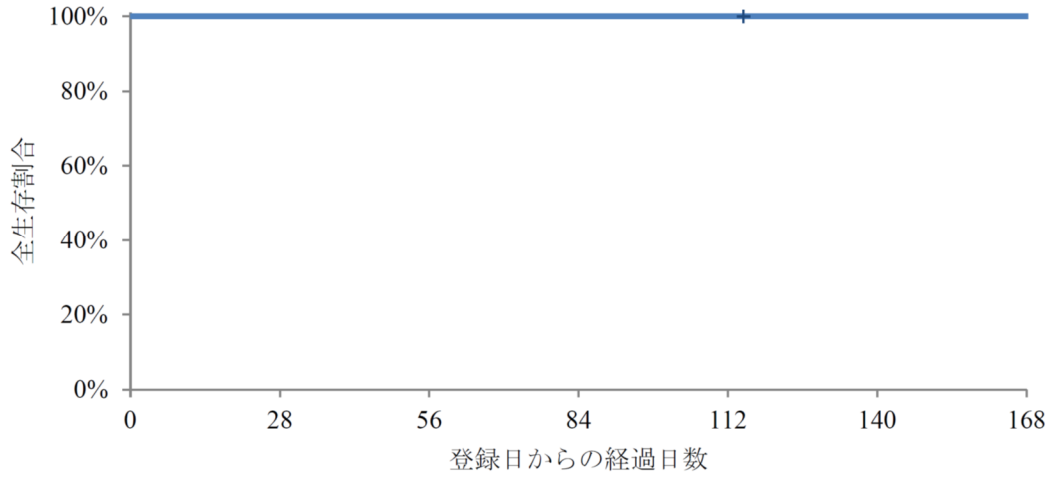
非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
NE	なし	NE
PD	あり 又は なし	PD
問わない	あり	PD

(3) 副次評価項目：全生存期間

全生存期間を図 2.7.6.3-2 に示した。

全生存期間について，登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に死亡イベントは認められず，6 ヶ月生存割合は 100.0%と推定された。追跡期間中に認められた死亡は 1 名のみであったため，全生存期間中央値 (点推定値) は算出できなかった。

図 2.7.6.3-2 全生存期間 (全登録例)



	登録日からの経過日数							全生存期間
統計量	0	28	56	84	112	140	168	中央値 (日)
全生存割合	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	点推定値：-
全生存例数	20	20	20	20	20	19	19	95% CI 下限：-
イベントあり例数	0	0	0	0	0	0	0	95% CI 上限：-
打ち切り例数	0	0	0	0	0	1	1	
観察期間 (日) %値	最小値：115，25%値：281，中央値：368.5，75%値：512.5，最大値：619							

※死亡症例番号：[redacted]，死亡理由：原病死 (229 日目)

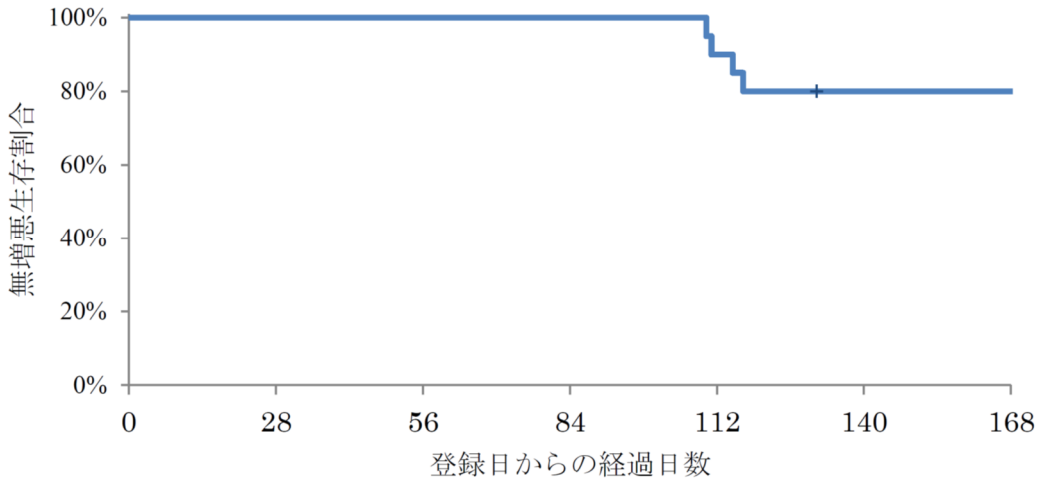
(添付資料 5.3.5.2.2 の図 11.4-1)

(4) 副次評価項目：無増悪生存期間

無増悪生存期間を図 2.7.6.3-3 に示した。

無増悪生存期間について，登録から 6 ヶ月 (168 日) 以内に 4 名の増悪イベントが認められ，6 ヶ月無増悪生存割合は 80.0%と推定された。増悪は 5 名のみであったため，無増悪生存期間中央値 (点推定値) は算出できなかった。

図 2.7.6.3-3 無増悪生存期間 (全登録例)



	登録日からの経過日数							無増悪生存期間
統計量	0	28	56	84	112	140	168	中央値 (日)
無増悪生存割合	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	90.0%	80.0%	80.0%	点推定値：-
無増悪生存例数	20	20	20	20	18	15	15	95% CI 下限:301
イベントあり例数	0	0	0	0	2	4	4	95% CI 上限：-
打ち切り例数	0	0	0	0	0	1	1	
観察期間 (日) %値	最小値：110，25%値：165.5，中央値：297.5，75%値：470，最大値：619							

※増悪症例番号：[redacted]

(添付資料 5.3.5.2.2 の図 11.4-2)

2.7.6.3.2.4 まとめ

難治性 PPGL に対する ^{131}I-MIBG の安全性及び有効性が確認された。また，全被験者において DLT が認められなかったことから，本治療法の忍容性に問題がないことが明らかになった。さらに，複数回投与でも Grade 4 以上の有害事象の発現は認められず，繰り返し投与に対する治療の安全性も確認できた。