

先進医療B 総括報告書に関する評価表（旧告示53）

評価委員 主担当： 直江構成員  
副担当： 大門構成員

先進医療の名称	131I-MIBGを用いた内照射療法
申請医療機関の名称	国立大学法人 金沢大学附属病院
医療技術の概要	褐色細胞腫のうち、(1)初発時に原発巣の高度な局所進展を有するもの、(2)初発時に遠隔転移を有するもの、(3)外科的切除後に局所再発を来したものの、(4)外科的切除後に遠隔転移を生じたもののいずれかで、かつ外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものは難治性の褐色細胞腫と考えられる。本先進医療は、I-123標識3-ヨードベンジルグアニジン（I-123 3-iodo- benzylguanidine: <sup>123</sup> I-MIBG）集積陽性のこれら難治性褐色細胞腫（パラングリオーマを含む）患者を対象として放射線内照射療法用薬剤であるI-131標識3-ヨードベンジルグアニジン（ <sup>131</sup> I-MIBG）を投与し、その安全性及び有効性を評価する。
医療技術の試験結果	<p>有効性の評価結果</p> <p>有効性を評価するデザインにはなっていないため、有効性を判断することは困難である。</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>問題なし。</p> <p>結論</p> <p>安全に行えるが、有効性は判断できない。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000018497

主担当：直江構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
-----	--

コメント欄： 難治性褐色細胞腫の治療として、化学療法（CVD療法）が行われており、本邦からの報告も含め、画像上の奏効率 22-55%、腫瘍マーカーでの奏効率 36-72%とある。一方、<sup>131</sup>I-MIBG 内照射法では、画像上奏効率 0-83%、腫瘍マーカー上の奏効率 20-100%と報告されている。後者における大きなばらつきは、背景の異なる少数例を対象としている事や、投与量、評価法等によると思われるが、これまでの症例を合算すると画像上奏効率 33%、腫瘍マーカー奏効率 34%となる。

本試験ではプロトコル逸脱例はなく、全 20 例で規定量が投与された。効果判定は RECIST 判定および MIBG シンチグラフィーを用いた。前者での最良総合判定では奏効率が 10%（CR10%、PR なし；95%信頼区間：1.2%～31.7%）、後者では第 1 コース後では奏効率 35%、第 2 コース後 15%、第 3 コース後 15%であった。研究計画書では第 1 コース実施 12 週後に増悪がなければ、24 週後に次コースの内照射療法を実施する計画であるが、同時に試験期間内に終了することにもなっており、担当医が試験参加・継続が困難と判断し中止した 12 例中 8 例において試験期間終了が理由とされた。また観察期間が短くイベントも少ないため、全生存期間中央値ならびに無増悪生存期間中央値は算出できていない。

本結果は安全性を主要評価項目とした試験であり、この結果のみでは有効性を判断することは難しい。ただ RECIST で CR10%、シンチグラフィーで奏効率 35%の結果は、これまでの報告と大きく異なるものではなさそうである。

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
-----	---

コメント欄： 海外からの報告によれば、高用量の内照射例で血液毒性が出やすいと報告されているが、本邦での経験を含め 7,400NBq 以下の用量では、Grade3 以上の非血液毒性または Grade4 の血液毒性の報告はなかった。本試験では 7,400NBq の用

量が用いられ、安全性の判断としては、Grade3 以上の非血液毒性または Grade4 の血液毒性を用量制限毒性 (DLT) が評価された。全 20 例中に DLT を認めた例はなく、研究者らは「安全性に問題なし」と判断した。主担当はこれを支持する。また有害事象と関連のある治療中止例もなかったことは評価できる。Grade1 程度であっても血球回復遅延例もあることから、「ほとんど副作用なし」とは言えないが、難治性腫瘍に対する治療法として許容できる範囲と考える。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：放射線内照射のための施設が必要である。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>海外試験を含めて200例以上の<sup>131</sup>I-MIBG内照射法実施例があるが、化学療法と比較して奏効率が優れているわけではなさそうである。実際、本試験においても有効例は限定的であった。有害事象や長期成績・QOLについての比較検討はこれからの課題である。治療間隔が長いことは内照射法のメリットではあるが、治療施設が限定されるというデメリットも有る。</p>
------------------	--

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>安全性の担保はされたものと考えているが、有効性については判断できず、薬事承認を急ぐべきとは言えない。</p>
---	---

副担当：大門構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
-----	---

コメント欄：RECISTによる最良総合判定では奏効率が10%（CR10%、PRなし；95%信頼区間：1.2%～31.7%），MIBGシンチグラフィーによる判定では奏効率が第1コース後35%、第2コース後15%、第3コース後15%であった。また、6カ月時の全生存割合、無増悪生存割合はそれぞれ100%、80%であった（追跡期間中の死亡例は原病死1例、6カ月以内の増悪例は4例であり、全生存期間、無増悪生存期間の中央値は推定できない）。

<sup>131</sup>I-MIBG内照射法に関するこれまでの成績は、画像上奏効率0-83%、腫瘍マーカ一上の奏効率20-100%と報告されている（総括報告書「9.2 対照群の選択を含む試験デザインについての考察」参照）。これら成績のバラツキは、患者背景、投与回数、評価法との違いによるものと思われるが、それが故に、本試験の成績との比較は困難である。

また、無増悪生存期間、全生存期間に関するこれまでの成績は、2つの文献において無増悪生存期間の平均値が23.1カ月、28.5カ月、全生存期間の中央値が4.7年、42カ月と報告されている（総括報告書「9.2 対照群の選択を含む試験デザインについての考察」参照）。本試験における追跡期間はこれら文献よりも短く、イベント数も少ないため、無増悪生存期間、全生存期間に関してもこれまでの成績と比較は困難である。

加えて、本試験は、安全性の評価を主たる目的とした単群の非盲検試験であるので、本試験治療の既存治療や過去の成績に対する優劣を論じることはできない。それ故、上記のように評価した。

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：用量制限毒性（Grade3以上の非血液毒性又はGrade4の血液毒性）は、全20例中に認められなかった。また、有害事象と関連のある治療中止例もなかった。

難治性の疾患を扱っていることも踏まえると、上記のとおり評価した。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：本内照射療法を行える施設に限定される。	