

難治性褐色細胞腫を対象とした  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法に関する研究  
 総括報告書について事務局からの照会事項に対する回答書

2018 年 12 月 4 日

回答者：実施責任医師 金沢大学附属病院 核医学診療科 若林 大志

【照会事項 1】  
 総括報告書 10.1 患者の内訳 (p53) の中止理由について、{担当医が試験参加・継続が困難と判断した} が 12 例いとされています。治療計画では、MIBG の総投与量が全生存期間に有意に影響する (研究実施計画書 p23) とされていますが、各症例毎に担当医が試験参加・継続が困難と判断した理由の詳細を説明してください。また、12 例において予定治療が継続されず中止となったことが、結果解釈に与える影響について説明してください。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

{担当医が試験参加・継続が困難と判断した} 12 例の登録日、治療コース数と理由については下記の通りです。

登録番号	登録日	治療コース数	理由
2	2016/3/4	3	FDG-PET 検査で増悪と判定されたため
5	2016/5/18	1	$^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィにて PR となったため
7	2016/7/13	2	$^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィにて CR となったため
8	2016/7/29	2	FDG-PET 検査で増悪と判定されたため
13	2016/11/24	2	試験期間終了のため次コース治療に進めず
14	2017/1/13	2	試験期間終了のため次コース治療に進めず
15	2017/2/6	1	試験期間終了のため次コース治療に進めず
16	2017/2/9	1	試験期間終了のため次コース治療に進めず
17	2017/2/10	1	試験期間終了のため次コース治療に進めず
18	2017/3/1	1	試験期間終了のため次コース治療に進めず
19	2017/4/21	1	試験期間終了のため次コース治療に進めず
20	2017/7/14	1	試験期間終了のため次コース治療に進めず

本先進医療は、研究計画書 0.章シエーマ および 10.3.節に示す通り、**2017 年 10 月 8 日までの試験期間内**で、前コースの  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法実施 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 (登録時期により治療コース数が異なる計画) として立案し、貴評価委員会でご承認をいただいております。登録番号 13 以下の 8 例は、12 週後に無増悪であったものの試験期間終了が迫っていたために次コースの内照射療法を実施できず中止となりました。ご指摘の通り、MIBG の総投与量が全生存期間に有意に影響すると考えられる (参考文献 26) ため、この中で同意の得られた研究対象者には、試験期間終了後に私費診療として内照射療法を継続しておりますが、患者の経済的負担も大きく、本先進医療および現在進行中の企業治験 (照会事項 5) の成果により、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法が薬事承認・保険償還に至ることを願っております。主要エンドポイントである第 1 コース治療終了 12 週後までの用量制限毒性の発現の解釈への影響はありません。また、本先進医療は登録からの観察期間が最長 619 日と短いので、全生存期間についての結果解釈への影響は少ないと考えます。

【照会事項 2】

総括報告書 11.4.1.2 全生存期間 (p67) の解析について、追跡期間中に 1 例が打ち切りとなっていますが、この症例の登録番号と打ち切りとなった理由について明示して下さい。また、11.4.1.3 の無増悪生存期間 (p68) のグラフで打ち切りとなっている症例が全生存期間のグラフで打ち切りとなっていない理由について説明して下さい。

なお、本グラフの脚注部分、及び、先進医療に係る定期・総括報告書 (別紙 7) の p3 「追跡期間中に認められた死亡は 1 例のみであったため」との部分に、それぞれ 229 日目に死亡となった事実を追記して下さい。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

本先進医療は、研究計画書 9.4.1.項に規定する主要エンドポイント(第 1 コース治療終了 12 週間までの用量制限毒性の発現)を評価するため、10.3.節に示す通り 登録期間を 2017 年 7 月末までとし、その 12 週後の 2017 年 10 月末までの試験期間を設定し、貴評価委員会にご承認をいただきました。登録番号 20 の研究対象者は 2017 年 7 月に登録されたため、1 コース 12 週目の安全性・有効性評価日が試験期間終了直前となったことから、試験期間終了時に打ち切りとなっております。なお、総括報告書 図 11.4-1 と図 11.4-2 の打ち切りはいずれもこの登録番号 20 の研究対象者ですが、症例報告書の最終生存確認日(2017 年 10 月 26 日)と中止決定日(2017 年 11 月 11 日)が異なっていたため、両図の打ち切り日にずれを生じていますことをお許しください。

ご指摘に基づき、図 11.4-1 の脚注と別紙 7 に、229 日目に原病死となった事実を追記しました。

【照会事項 3】

総括報告書 11.4.1.3 無増悪生存期間 (p68) の解析について、追跡期間中に 1 例が打ち切りとなっていますが、この症例の登録番号と打ち切りとなった理由について明示して下さい。また増悪症例番号が示されている 5 例のうち、168 日以降に増悪となった症例については増悪日を明示して下さい。

なお、本グラフの脚注部分に、及び、先進医療に係る定期・総括報告書 (別紙 7) の p3 の無増悪生存期間に関する記載部分に、168 日以降に増悪となった患者については増悪日を明示して下さい。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

図 11.4-2 の打ち切りについては照会事項 2 で回答いたしました。

増悪症例番号が示されている 5 例のほかに、168 日以降に増悪となった症例は下記の 3 例です。

登録番号 2 424 日目

登録番号 4 253 日目

登録番号 8 250 日目

ご指摘に基づき、図 11-4-2 の脚注と別紙 7 に上記 3 名の増悪日を記載しました。

【照会事項 4】

照会事項 1 において、『試験期間終了が迫っていたために次コースの内照射療法を実施できず中止となりました』と回答されています。研究計画書の改訂・試験期間の延長の手続きが行われなかった背景・経緯についてご説明ください。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

当院で実施された観察研究や文献等から、MIBG 内照射療法に関連する有害事象は照射後 2 ヶ月以内に発生すると考えられたため、本先進医療では主要エンドポイントを第 1 コース治療終了 12 週後までの用量制限毒性の発現に設定し、この期間内の安全性情報を収集することを主目的としています。また、

- 1) 研究代表者 絹谷清剛が獲得した 2015-2017 年度 AMED 革新的がん医療実用化研究事業の期間内に本先進医療を完遂・終了し、ロードマップの通り速やかに企業治験(照会事項 5)に移行して実用化を目指す
- 2) 登録期間終了間際に登録された研究対象者の安全性を 12 週間にわたり観察し、主要エンドポイントを達成する

上記 1) 2) を考慮し、登録期間を 2017 年 7 月末まで、試験期間をその 3 ヶ月後の 2017 年 10 月末までと設定いたしました。研究計画通りに最終研究対象者(20 例目)の登録を 2017 年 7 月 14 日に実施することができましたので、試験期間の延長等の手続きを実施しておりません。

【照会事項 5】

131I-MIBG の国内での開発状況についてご説明ください。申請時のロードマップで説明のあった富士フィルム RI ファーマ株式会社による治験等が実施されている場合は、治験概要と進捗状況について公開情報などを利用して可能な範囲でご説明ください。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。申請時のロードマップで説明しました富士フィルム富山化学株式会社による治験は、JapicCTI-173751 および PMDA の主たる治験情報として以下のように登録・公開されています。

試験の概要: これまでに MIBG 内照射療法を受けたことがない難治性褐色細胞腫(パラガン グリオーマを含む)患者を対象として、3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ ) による内照射療法を実施した時の有効性及び安全性を評価する

予定試験期間: 2017 年 11 月 1 日~2019 年 12 月 31 日

目標症例数: 13

試験実施施設: 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