

様式第1号

先進医療に係る定期・総括報告書

別紙7

1. 標題

先進医療名	¹³¹ I-MIBG を用いた内照射療法
実施医療機関名	国立大学法人金沢大学附属病院
使用医薬品、医療機器又は再生医療等製品	<p>使用医薬品： 製剤名：Meta-Iodobenzylguanidine-131I (MIBG-1311) for therapeutic use, solution for injection 製造販売業者名及び連絡先 National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM 輸入業者:Link Healthcare 東京都中央区日本橋 1-2-10 東洋ビル 4F 03-6869-0661 規格 ATC Code: V10X A02</p>
先進医療承認日	2016年 2月 1日
先進医療（予定）終了日	2017年 10月 31日
倫理基準等の遵守	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、試料、記録等が適切に保存されている。
報告書作成日	2018年 7月 5日
実施責任医師	若林 大志（放射線診断科）
実施者	絹谷 清剛 萱野 大樹 稲木 杏吏 赤谷 憲一 山瀬 喬史 渡辺 悟 廣正 智
問い合わせ窓口	問い合わせ先（担当者の役職及び氏名）：経営管理課臨床試験係長 三宅 泰子 Tel : 076-265-2048 Fax : 076-234-4309

※ 本報告書には、当該先進医療の内容がわかる概略図（1枚程度）を添付すること。

2. 概要

臨床研究登録 I D (先進医療 A については該当する場合のみ記入) : UMIN000018497
目的 : 本研究は国内未承認用量の ^{131}I -MIBG を用いる先進医療 B として、治験に先立って実施し、医薬品医療機器法上の承認の申請の効率化に寄与する。
技術の内容 : (1000字以内を目安) 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: ^{123}I -MIBG) 集積陽性のこれら難治性褐色細胞腫 (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 (^{131}I -MIBG) を投与し、その安全性及び有効性を評価する。
患者数 ① 登録数 : 20 人 【①/② : 6.25 %】 ② 日本国内における当該疾病患者数 : 320 人 (患者数の根拠 : 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 (成瀬班) の平成 21 年度研究報告書)
診断及び主要な組入れ基準 : (先進医療 A は該当する部分のみ) 【対象疾患】 難治性褐色細胞腫 (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) 【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。2) 難治性褐色細胞腫である。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 日以内の検査値が臓器機能保持のためのすべて基準を満たす。5) ECOG Performance Status Scale で 0 または 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) アイトープ治療病室内隔離期間中、摂食排泄およ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 MIBG 内照射療法で、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 MIBG 内照射療法で、治療時あるいは治療後に MIBG 内照射療法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) MIBG 内照射療法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) 医師が本試験の登録には不相当と判断した感染症があり、かつ試験期間中に加療を要する。6) コントロール困難なカテコラ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) 医師が本試験の登録には

不相当と判断したコントロール不良の疾患がある。9) 医師が本試験の登録には不相当と判断した疾患もしくは症候がある。10) 妊娠中、初回 MIBG 内照射療法日から最終 MIBG 内照射療法後 1 年間の挙児希望、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。11) 精神病また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) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）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。

実施計画（スケジュール）：

登録期間：最初の患者登録日から 2017 年 7 月 31 日

試験期間：最初の患者登録日から 2017 年 10 月 31 日

データ固定：2018 年 1 月

統計解析：2018 年 2 月

総括報告書作成：2018 年 6 月

評価基準（先進医療Aについては該当する部分があれば記入）

【主要評価項目】 安全性評価基準：用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）
有効性評価基準：該当なし

【副次評価項目】 安全性評価基準：有害事象および有害反応の種類と頻度

有効性評価基準：RECISTによる奏効率（Response rate: RR）、MIBGシンチグラフィにおける奏効率、全生存期間（Overall Survival: OAS）、無増悪生存期間（Progression free survival: PFS）

結果の一覧

（別添）実績報告を添付すること。

結果の要約

安全性の評価結果：全20例にDLTは認められなかった。有害事象の発現率、有害反応の発現率はいずれも100%であった。転帰が死亡となった有害事象は認められなかった。また、研究計画書で規定した観察期間中には重篤な有害事象は認められなかった。なお、死亡例が1例認められたが、死亡理由は原病死であった。

有効性の評価結果：全20例のRECISTに準拠した最良総合効果判定は、CR例が10%、PR例はなく、SD例が65%、PD例が15%、NE例が10%であり、奏効率は10%（95%信頼区間：1%–31%）であった。

全20例のMIBGシンチグラフィによる総合効果判定は、第1コース後でCR例が10%、PR例が25%、SD例が40%、PD例が20%、Non-CR/NonPD例が5%であり、奏効率は35%（95%信頼区間：15%–59%）であった。第2コース後の総合効果判定（全20例）は、CR例が5%、PR例が10%、SD例が20%、PD例が5%、不明が60%あり、奏効率は15%（95%信頼区間：6%–61%）であった。第3コース後の総合効果判定（全20例）は、CR例がなく、PR例が15%、不明が85%であり、奏効率は15%（95%信頼区間：29%–100%）であった。

全生存期間について、登録から6か月以内に死亡イベントは認められず、6か月生存割合は100%と推定された。追跡期間中に認められた死亡は1例のみ（229日目に原病死）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。

無増悪生存期間について、登録から6か月以内に4例の増悪イベントが認められ、6か月無増悪生存割合は80%と推定された。増悪は5例のみであったため、無増悪生存期間中央値（点推定値）は算出できなかった。なお、168日目以降に増悪となった患者は3名である（250日目、253日目、424日目）

発生した有害事象：有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度では、「臨床検査」が最も多く、95%を占めた。次いで、「胃腸障害」が85%、「代謝および栄養障害」が75%であった。有害反応のSOC別発現頻度も、「臨床検査」が95%、「胃腸障害」が75%、「代謝および栄養障害」が70%であった。有害事象の基本語（PT）別の発現頻度では、50%以上発現した有害事象として、「血小板数減少」が75%、「食欲減退」が70%、「リンパ球数減少」が65%、「悪心」が55%、「白血球数減少」が50%であった。有害反応のPT別の発現頻度もほぼ同様に、50%以上発現した有害反応として、「血小板数減少」が75%、「食欲減退」が70%、「リンパ球数減少」が65%、「悪心」が50%、「白血球数減少」が50%であった。

評価時期別有害事象および有害反応の発現頻度では、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はほとんど変化がなかった。Grade4の有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見について予期せぬ臨床的に意義のある変動は認めなかった。

結論：難治性褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBGの有効性ならびに安全性が確認された。

報告書作成日：2018年 7月 5日

（総括報告書の場合、先進医療Bにおいては、下記の事項についても記載すること。）

<留意事項>

総括報告書は、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成8年5月1日 薬審第335号 各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省薬務局審査課長通知）に準拠して作成すること。なお、本臨床研究に含まれない項目については、「該当なし」と記載すること。

3. 目次：

4. 略語・略号及び用語の定義一覧：

本報告書の中で用いられる略語・略号の一覧表及び用語（専門用語、一般的でない用語又は測定単位）の一覧表、及びそれらの定義を示すこと。また、略語・略号が初めて用いられる箇所では、その正式名称を記載し、括弧内に略語・略号を示すこと。

5. 倫理：

5.1 倫理審査委員会：

実施計画及びその修正が、医療技術の内容に応じた指針、臨床研究法又は再生医療等安全性確保法に基づく委員会により審査されたことを確認し、記載すること。また、委員会名、委員会における審査の経緯及び指摘事項、及び本臨床研究が承認された年月日を記載し、本報告書に委員とその職名を示した一覧表を添付すること。

フォルダ「5.1 倫理審査委員会」参照

5.2 先進医療の倫理的実施：

先進医療がヘルシンキ宣言及び医療技術の内容に応じた指針、臨床研究法又は再生医療等安全性確保法に基づいて実施されたことを確認し、記載すること。また、実施計画書、同意説明文書に基づいて計画を実施していること、及び被験者のプライバシー保護を行っていることを明記すること。

5.3 患者への情報及び同意：

インフォームド・コンセントが、いつどのように取得されたか、すべての症例で適切に取得されたかを記載すること。また、患者への説明文書及び同意書の見本を本報告書に添付すること。

フォルダ「5.3 説明文書・同意文書」参照

6. 実施責任医師等及び管理組織：

管理組織については、実施責任医師、実施者、協力者、管理・モニタリング・評価委員会、実施機関、統計担当者、臨床検査施設、開発業務受託機関等を簡潔に記載すること。また、実施責任医師、実施者、及び協力者について、氏名・所属・学位・資格・臨床研究における役割を示した一覧表及び簡潔な（1ページ）履歴書を本報告書に添付すること。

フォルダ「6 実施責任医師等履歴書」参照

7. 緒言：

本技術の背景、根拠、対象疾患、治療法、期間、主要評価項目についての簡潔な記載、及び社会的状況や本技術によって得られると考えられる医療的利益、今後の展望等について簡潔に記載すること。

8. 実施目的：

実施目的を記載すること。（2. 概要の「目的」と同様の内容でも構わない。）

9. 実施計画：

9.1 全般的デザインと計画—記述：

全体的な計画とデザインについて、必要に応じてシェーマ図等を用いて、簡潔かつ明瞭に記述すること。

9.2 デザインについての考察：

本計画のデザインで安全性・有効性を評価できることとした根拠と問題点を記載すること。

9.3 対象母集団の選択：

9.3.1 選択基準：

患者母集団の選択基準を記述し、実施目的に照らしてその母集団が適切であることを考察すること。

9.3.2 除外基準：

対象患者の除外基準を特定し、その根拠（例えば、安全性への配慮、管理上の理由又は実施対象としての適切性の不足）を示すこと。

9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り：

実施を打ち切る場合の基準があらかじめ定められていれば記述すること。また、被験者について、追跡観察の種類と期間が計画されていれば記述すること。

9.4 治療法：

9.4.1 治療法：

投与経路、投与方法、用量及び投与スケジュールを詳細に記述すること。

9.4.2 治療材料の同定：

治療に使われた材料、機器について、簡潔に記述すること。

9.4.3 患者の割付け方法：

9.4.4 用量の選択：

各患者に投与された材料の用量を示し、その用量選択の根拠（例えば、動物実験のデータ）を記述すること。

9.4.5 各患者の用量の選択と投与時期：

各患者に投与される材料の用量を選択する手順及び投与の時期について記述すること。

9.4.6 盲検化：

特定の患者又は全ての患者について、どのような状況で開鍵することとしたか、その際に従う手順及び誰が患者コードを参照できたかも含め、盲検化を行うために用いた特定の手順を示すこと（例えば、容器のラベルの貼り方、盲検を破ったことが判るようなラベル）。

9.4.7 前治療及び併用療法：

実施開始前及び実施期間中に使用が認められた薬剤と使用方法、それらの使用が記録されたか否か及びその記録方法、並びに許容又は禁止された併用療法に関する取り決め及び手順を記述すること。許容された併用療法が実施に及ぼした影響について考察する

こと。

9.4.8 治療方法の遵守：

治療方法の遵守の確認及び記録のためにとられた手段について記述すること。

9.5 安全性及び有効性の項目：

9.5.1 安全性の項目：

安全性を判定するために用いる主たる測定項目及びエンドポイントを明確に規定すること。また、測定項目が選択された理由も示すこと。

9.5.2 有効性の項目：

有効性を判定するために用いる主たる測定項目及びエンドポイントを明確に規定すること。また、測定項目が選択された理由も示すこと。

9.5.3 測定項目の適切性：

安全性又は有効性の評価法が標準的なものでなかった場合、その信頼性、正確性及び適切性について記述すること。

9.5.4 濃度の測定：

9.6 データの品質保証：

データの品質を保証するために実行された品質保証及び品質管理の方法について簡潔に記述すること（例えば、実施者の訓練、カルテ記載やデータ収集に関する標準業務手順書の策定、モニタリング、監査の実施）。

9.7 統計手法と症例数の決定：

9.7.1 統計及び解析計画：

統計解析、比較及び検定の計画について記述すること。

9.7.2 症例数の決定：

計画された症例数及びその設定根拠、例えば統計的な考察又は実施上の制約を提示すること。

9.8 実施又は計画された解析に関する変更：

実施開始後に行われた実施又は計画された解析に関する変更を全て記述すること。また、変更の時期と理由、変更を決定するために用いた手順、変更の責任者等を記載すること。

10. 対象患者：

10.1 患者の内訳：

対象となった各患者について、年齢、性別、診断名、既往症、用いた材料、及び用法に関する詳細（例えば、投与日時、投与部位、投与量）を明記すること。

10.2 実施計画書からの逸脱：

実施への組み入れ又は除外基準、実施方法、患者の管理又は患者の評価に関する重要な逸脱について全て記述すること。

11. 有効性の評価：

11.1 解析したデータセット：

有効性の解析に採用した患者を正確に定義すること。

11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性：

11.3 治療の遵守状況の測定：

解析対象となった症例が逸脱無く治療が行われたかを記述すること。

11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表：

11.4.1 有効性の解析：

主要な有効性の測定値すべてを項目毎に一覧にし、解析を行った上、有効性に関する考察を行い一定の結論を記述すること。

11.4.2 統計・解析上の論点（該当する部分について記入のこと）：

11.4.2.1 共変量による調整

11.4.2.2 脱落又は欠測値の取扱い

11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング

11.4.2.4 多施設共同研究

11.4.2.5 多重比較・多重性

11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

11.4.2.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

11.4.2.8 部分集団の検討

11.4.3 個別反応データの作表：

11.4.4 材料の用量，材料濃度及びそれらと反応：

11.4.5 材料－患者の相互作用：

11.4.6 患者ごとの表示：

11.4.7 有効性の結論：

12. 安全性の評価：

12.1 安全性の解析：

安全性に関するデータについて、全身症状、血液、尿検査等の評価項目毎に図表などを用いて記載し、統計学的解析結果についても記述すること。

12.2 有害事象：

臨床研究期間中に発生した全ての有害事象を一覧にまとめ、それらに対する考察を安全性評価の観点から記載すること。

12.2.1 有害事象の簡潔な要約：

12.2.2 有害事象の表示：

12.2.3 有害事象の分析：

12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表：

12.3 死亡、その他の重篤な有害事象：

12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表：

- 12.3.1.1 死亡
- 12.3.1.2 その他の重篤な有害事象
- 12.3.1.3 他の重要な有害事象

12.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述：

12.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察：

12.4 臨床検査値の評価：

12.4.1 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表：

12.4.2 各臨床検査項目の評価：

- 12.4.2.1 臨床検査値
- 12.4.2.2 個々の患者の変化
- 12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常

12.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目：

12.6 安全性の結論：

13. 考察と全般的結論：

本報告書の総括として、考察と結論をまとめる。全ての新しい又は予想外の所見を明確にし、その意義を説明すること。また、結果の臨床的適切性及び重要性について論じること。

14. 引用文献の一覧表：

関連する文献一覧表を提出すること。引用文献は、バンクーバー規約で国際的に認められている基準、又は「Chemical Abstracts」に使われている方式に従って示すこと。

15. 付録：

実施計画書、倫理委員会委員の一覧、実施責任医師等の一覧等を付録として添付すること。

実施計画書：フォルダ「15 付録」内「1. 実施計画書」参照

倫理委員会委員一覧：フォルダ「15 付録」内「2. 倫理審査委員一覧」参照

実施責任医師等一覧：フォルダ「15. 付録」内「3. 実施責任医師等一覧」参照

医療技術の概略図

難治性褐色細胞腫を対象としたI-131 3-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) 内照射療法

申請医療機関：金沢大学附属病院

概要

難治性褐色細胞腫（原発巣の高度局所進展例、遠隔転移例、外科的切除後の再発例で外科的切除、根治的放射線外照射が不可能なもの）に対し、**β線放出核種**である¹³¹Iを標識したカテコールアミン類似物質（**¹³¹I-MIBG**）を投与する。¹³¹I-MIBGは腫瘍細胞へ集積してβ線を放出し、殺腫瘍効果を発揮する。

技術の特徴

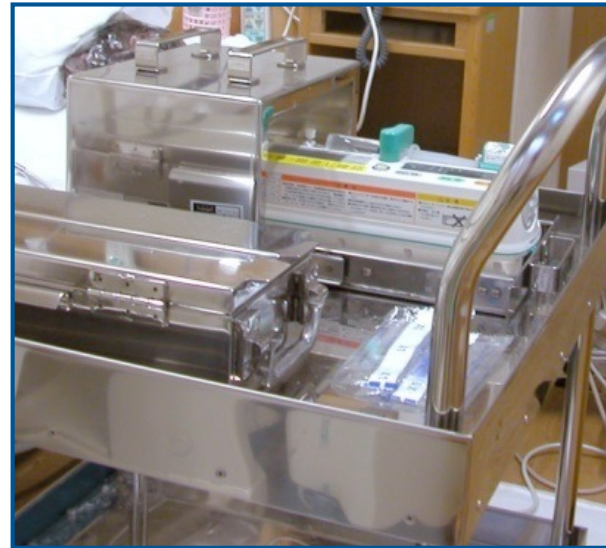
¹³¹I-MIBGは、体内に存在するすべての腫瘍細胞に効果的に取り込まれ、病変の部位に関わらず殺腫瘍効果が期待できる。抗腫瘍薬と比較して有害反応は軽微でありかつ単回投与であるため患者の身体的・社会的負担が軽く、患者の生活の質を低下させることなく治療が可能である。

治療病室



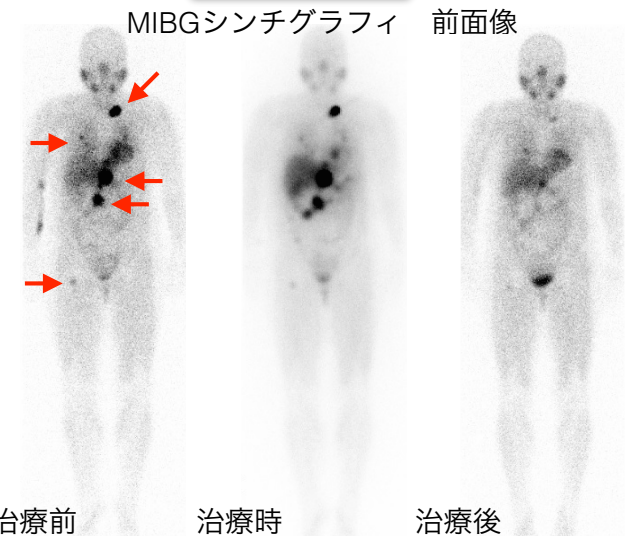
患者以外の放射線被ばくを避けるため、**放射線管理区域内**の治療病室にて治療を実施する。

薬剤投与



調整時及び投与時の薬剤は、**鉛遮蔽体**に配置される。治療薬の投与は約1時間で終了する。

治療効果



治療前に確認した¹²³I-MIBGの集積部位＝**病変**（赤矢印）へ¹³¹I-MIBGが集積する。治療後に¹²³I-MIBGの集積低下を確認することで治療後の効果判定も行える。