

平成30年12月12日

「¹³¹I-MIBGを用いた内照射療法（旧告示53）」の総括報告書に関する評価について

先進医療評価委員会
座長 山口 俊晴

金沢大学附属病から提出のあった総括報告書について、先進医療評価委員会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称： ¹³¹ I-MIBGを用いた内照射療法
適応症等： 難治性褐色細胞腫（パラガングリオーマを含む。）
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: 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 ¹³¹ 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。 臨床研究登録ID：UMIN000018497
医療技術の試験結果： [安全性の評価結果] 問題なし。 [有効性の評価結果] 有効性を判断することは困難である。 [総括] 安全に行えるが、有効性は判断できない。

2. 先進医療評価委員会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成30年12月11日（火）10:00～12:00
（第4回 先進医療評価委員会）

(2)議事概要及び検討結果

金沢大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療評価委員会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第4回先進医療評価委員会 資料1-1、1-2、1-3 参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第4回先進医療評価委員会 資料1-4 参照

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: ¹²³ 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 (¹³¹ 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	<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>
<p>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、¹³¹I-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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

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>
<p>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</p>	

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¹³¹I-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 type="checkbox"/> E. その他</p>
<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）。</p> <p>¹³¹I-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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

安全性	<p><input 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>
<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。</p>	

<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：本内照射療法を行える施設に限定される。</p>	

難治性褐色細胞腫を対象とした ^{131}I -MIBG 内照射療法に関する研究
総括報告書について先進医療評価委員からの照会事項に対する回答書

2018年12月10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】

照会事項1の回答では、患者の治療中止理由として12例中8例で「試験期間終了のため次コース治療に進めず」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影響するとされていますが、試験期間延長による試験治療や生存期間観察の継続に関する検討内容と試験終了に至った理由を説明してください。また、後治療について、終了後に私費診療を行った例数や有効性・安全性上の情報について収集している情報があれば説明してください。

<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。

本先進医療は、研究計画書に示す通り、2017年10月末までの試験期間内で、前コースの ^{131}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りうる計画)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。ご指摘の通り、MIBG の総投与量が全生存期間に影響すると考えられます(参考文献26)が、新たな研究費の獲得が困難であったため、当初の研究計画を変更することなく予定通り先進医療を終了いたしました。

なお、試験期間終了のため次コース治療に進めなかった8名のうち同意の得られた研究対象者2名については、試験期間終了後に私費診療として内照射療法を実施しております(1名は病変を部分切除後に1回内照射療法施行:画像評価で増悪、安全性に問題なし、もう1名は内照射療法を1回施行後私費診療困難なため経過観察:画像評価増悪なし 安全性に問題なし)。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}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。

上記の2名以外に、本先進医療でCRになった後に再発し本年秋に1回内照射療法をした患者(安全性に問題なし)と、本先進医療で3コース終了後に本年春に1回内照射療法を行い画像評価(CT, ^{123}I -MIBG シンチグラフィ, ^{18}F -FDG-PET)で無増悪も、尿中カテコラミンが上昇したため経過観察となった患者(治療後 grade1 の貧血あり)がおります。

難治性褐色細胞腫を対象とした ¹³¹I-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 I-MIBG シンチグラフィにて PR となったため
7	2016/7/13	2	¹²³ 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 ¹³¹I-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、¹³¹I-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}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

(別紙 2)

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

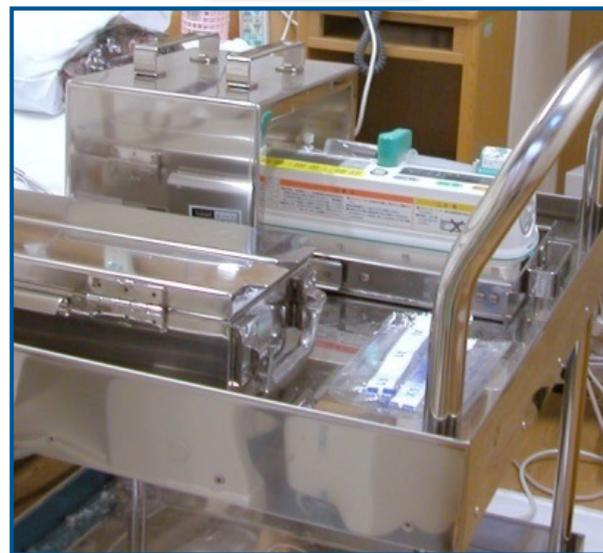
¹³¹I-MIBGは、体内に存在するすべての腫瘍細胞に効果的に取り込まれ、病変の部位に関わらず殺腫瘍効果が期待できる。抗腫瘍薬と比較して有害反応は軽微でありかつ単回投与であるため患者の身体的・社会的負担が軽く、患者の生活の質を低下させることなく治療が可能である。

治療病室



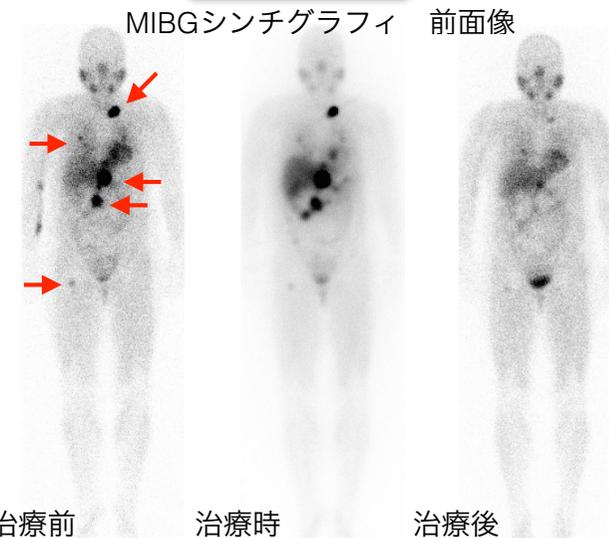
患者以外の放射線被ばくを避けるため、**放射線管理区域内**の治療病室にて治療を実施する。

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。