

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 福井次矢 技術専門委員:

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">           131I-MIBG が国内製造されること         </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 期待される安全性・有効性が示されたなら、速やかに保険収載すべきと 考える。

平成 29 年 5 月 11 日

## 「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法（整理番号NCC02）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療評価委員会

座長 山口 俊晴

金沢大学附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療評価委員会で有効性・安全性について検討を行い、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

先進医療の名称：高リスク群神経芽腫に <sup>131</sup> I-MIBGを用いた内照射療法	
適応症等： 神経芽腫	
内容： (先進性) 神経芽腫は神経堤起源の小児悪性腫瘍で、そのうち高リスク群では寛解導入化学療法、外科手術、大量化学療法及び自家末梢血幹細胞移植、放射線外照射による集学的治療が行われるが依然予後不良である。 <sup>131</sup> I-MIBG は神経芽腫に集積し特異的内照射が可能な薬剤である。効果が用量依存的であり高用量を用いた場合、非血液毒性がごく軽度な反面、血液毒性により骨髄救済が必要となることが多い。そのため高用量の <sup>131</sup> I-MIBG を神経芽腫の大量化学療法及び自家末梢血幹細胞移植と併用することで治療効果を増強し、かつ両療法の骨髄救済を兼ね安全に実施することができる。	
(概要) 大量化学療法および造血幹細胞移植を計画している高リスク群神経芽腫の初発及び再発例に対して、大量化学療法に先行して臨床的最大用量の <sup>131</sup> I-MIBG (666MBq/kg) を投与する。 <sup>131</sup> I-MIBG単独での安全性を評価したのち、引き続いて大量化学療法および造血幹細胞移植を実施し最終的に有効性および安全性の評価を行う。	
(効果) 生存率の向上、腫瘍量縮小	
(先進医療にかかる費用) 本技術にかかる総費用は 959,340 円である。先進医療に係る費用は体重 14 kg の患者の場合 595,000 円である。研究者負担及び施設負担等はなく、よって患者負担は 595,000 円である。 ただし、それぞれの患者の体重により薬剤の投与量が異なるため患者負担額は増減する。 ※体重ごとの先進医療に係る費用は別添のとおり	
申請医療機関	金沢大学附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療評価委員会における審議概要

(1)開催日時：平成29年2月20日（月） 11:00～12:20

（第3回先進医療評価委員会）

### (2)議事概要

金沢大学附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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3回先進医療評価委員会 資料1-1、1-2 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」に対する第3回先進医療評価委員会における指摘事項 参照

（別紙3）【3/16付】先進医療「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」に対する第3回先進医療評価委員会における指摘事項への回答 参照

（別紙4）【4/10付】先進医療「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」に対する第3回先進医療評価委員会における指摘事項への回答-1 参照

（別紙5）【4/10付】先進医療「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」に対する第3回先進医療評価委員会における指摘事項への回答-2 参照

## 3. 検討結果

金沢大学附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療評価委員会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

## 体重別の先進医療料

体重 (kg)	投与量 (mCi)	薬剤費 (円) 1 コーロ122円 (2016年平均)	人件費、材 料費等(円)	合計 (円)	先進医療料 (円) (100円未満四 捨五入)
5	90	327,669	30,056	357,725	357,700
6	108	426,794	30,056	456,850	456,900
7	126	426,794	30,056	456,850	456,900
8	144	426,794	30,056	456,850	456,900
9	162	442,044	30,056	472,100	472,100
10	180	442,044	30,056	472,100	472,100
11	198	442,044	30,056	472,100	472,100
12	216	549,709	30,056	579,765	579,800
13	234	549,709	30,056	579,765	579,800
14	252	564,959	30,056	595,015	595,000
15	270	564,959	30,056	595,015	595,000
16	288	564,959	30,056	595,015	595,000
17	306	717,362	30,056	747,418	747,400
18	324	717,362	30,056	747,418	747,400
19	342	717,362	30,056	747,418	747,400
20	360	732,612	30,056	762,668	762,700
21	378	732,612	30,056	762,668	762,700
22	396	732,612	30,056	762,668	762,700
23	414	842,717	30,056	872,773	872,800
24	432	842,717	30,056	872,773	872,800
25	450	842,717	30,056	872,773	872,800
26	468	857,967	30,056	888,023	888,000
27	486	857,967	30,056	888,023	888,000
28	504	957,092	30,056	987,148	987,100
29	522	957,092	30,056	987,148	987,100
30	540	957,092	30,056	987,148	987,100
31	558	972,342	30,056	1,002,398	1,002,400
32	576	972,342	30,056	1,002,398	1,002,400
33	594	972,342	30,056	1,002,398	1,002,400
34	612	1,071,467	30,056	1,101,523	1,101,500
35	630	1,071,467	30,056	1,101,523	1,101,500
36	648	1,071,467	30,056	1,101,523	1,101,500

体重別薬剤費内訳

体重 [kg]	投与量 [mCi]	投与量 [MBq]	必要量 [mCi]	必要量 [MBq]	100mCi 缶[本]	50mCi缶 [本]	薬剤費[EUR]	薬剤費[JPY]	送料・手数料 他[JPY]	合計金額[JPY]
5	90	3,330	100	3,700	1	0	€ 750	¥91,500	¥236,169	¥327,669
6	108	3,996	150	5,550	1	1	€ 1,400	¥170,800	¥255,994	¥426,794
7	126	4,662	150	5,550	1	1	€ 1,400	¥170,800	¥255,994	¥426,794
8	144	5,328	150	5,550	1	1	€ 1,400	¥170,800	¥255,994	¥426,794
9	162	5,994	200	7,400	2	0	€ 1,500	¥183,000	¥259,044	¥442,044
10	180	6,660	200	7,400	2	0	€ 1,500	¥183,000	¥259,044	¥442,044
11	198	7,326	200	7,400	2	0	€ 1,500	¥183,000	¥259,044	¥442,044
12	216	7,992	250	9,250	2	1	€ 2,150	¥262,300	¥287,409	¥549,709
13	234	8,658	250	9,250	2	1	€ 2,150	¥262,300	¥287,409	¥549,709
14	252	9,324	300	11,100	3	0	€ 2,250	¥274,500	¥290,459	¥564,959
15	270	9,990	300	11,100	3	0	€ 2,250	¥274,500	¥290,459	¥564,959
16	288	10,656	300	11,100	3	0	€ 2,250	¥274,500	¥290,459	¥564,959
17	306	11,322	350	12,950	3	1	€ 2,900	¥353,800	¥363,562	¥717,362
18	324	11,988	350	12,950	3	1	€ 2,900	¥353,800	¥363,562	¥717,362
19	342	12,654	350	12,950	3	1	€ 2,900	¥353,800	¥363,562	¥717,362
20	360	13,320	400	14,800	4	0	€ 3,000	¥366,000	¥366,612	¥732,612
21	378	13,986	400	14,800	4	0	€ 3,000	¥366,000	¥366,612	¥732,612
22	396	14,652	400	14,800	4	0	€ 3,000	¥366,000	¥366,612	¥732,612
23	414	15,318	450	16,650	4	1	€ 3,650	¥445,300	¥397,417	¥842,717
24	432	15,984	450	16,650	4	1	€ 3,650	¥445,300	¥397,417	¥842,717
25	450	16,650	450	16,650	4	1	€ 3,650	¥445,300	¥397,417	¥842,717
26	468	17,316	500	18,500	5	0	€ 3,750	¥457,500	¥400,467	¥857,967
27	486	17,982	500	18,500	5	0	€ 3,750	¥457,500	¥400,467	¥857,967
28	504	18,648	550	20,350	5	1	€ 4,400	¥536,800	¥420,292	¥957,092
29	522	19,314	550	20,350	5	1	€ 4,400	¥536,800	¥420,292	¥957,092
30	540	19,980	550	20,350	5	1	€ 4,400	¥536,800	¥420,292	¥957,092
31	558	20,646	600	22,200	6	0	€ 4,500	¥549,000	¥423,342	¥972,342
32	576	21,312	600	22,200	6	0	€ 4,500	¥549,000	¥423,342	¥972,342
33	594	21,978	600	22,200	6	0	€ 4,500	¥549,000	¥423,342	¥972,342
34	612	22,644	650	24,050	6	1	€ 5,150	¥628,300	¥443,167	¥1,071,467
35	630	23,310	650	24,050	6	1	€ 5,150	¥628,300	¥443,167	¥1,071,467
36	648	23,976	650	24,050	6	1	€ 5,150	¥628,300	¥443,167	¥1,071,467

## 新規申請技術の評価結果

整理 番号	先進医療名	適応症等	受付日	承認 状況	医薬品・医療機器・ 再生医療等製品情報	申請 医療機関	審査担当構成員				総評
							主 担当	副 担当	副 担当	副 担当	
NCC 02	高リスク群神 経芽腫に <sup>131</sup> I-MIBG を用いた内 照射療法	神経芽腫	H28.2.1	未承認 医薬品	販売名：メタ-ヨード-ベンジル グアニジン (MIBG- <sup>131</sup> I)  申請予定企業名： 富士RIファーマ 株式会社  承認状況：米国 なし 欧州 フランス  効能効果：褐色細胞腫、 神経芽腫、 甲状腺髄様癌	金沢大学 附属病院	中西	足立	田島	手良向	保留

**先進医療 B 実施計画等評価表(番号 NCC02)**

評価委員 主担当:中西 委員  
 副担当:足立 委員(臨床担当)  
 副担当:田島 委員(倫理担当)  
 副担当:手良向 委員(生物統計担当)

先進医療の名称	高リスク群神経芽腫に <sup>131</sup> I-MIBGを用いた内照射療法
申請医療機関の名称	金沢大学附属病院
医療技術の概要	大量化学療法および造血幹細胞移植を計画している高リスク群神経芽腫の初発及び再発例に対して、大量化学療法に先行して臨床的用量の <sup>131</sup> I-MIBG(666MBq/kg)を投与する。 <sup>131</sup> I-MIBG 単独での安全性を評価したのち、引き続いて大量化学療法および造血幹移植を実施し最終的に有効性及び安全性の評価を行う。

## 【実施体制の評価】 評価者:足立 壮一

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	
<p>I-<sup>131</sup>I MIBGによる内照射療法を大量化学療法及び造血幹細胞移植前に施行して、I-<sup>131</sup>I MIBGの用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)を評価する第I相試験と理解いたしました。以下にコメントします。</p> <p>○研究計画書</p> <p>懸念点は、対象が「高リスク群神経芽腫初発または再発例」となっており、初発例も含まれていることです。再発例のみであれば全く問題のない研究計画であると思いますが、プロトコールには外科手術および外照射は併用しないと記載されておりますので、初発例でMIBGの取り込みが思ったほどではなかった場合に、通常行われる巨視的病巣(存在)部に対するアジュバントの外照射を行わなくて倫理的に許されるのかという懸念が浮かびます。計画書記載の通り、高リスク例に対する初回治療の標準治療法は確立されていないものの、アジュバントの外照射の予後改善効果は広く認められていると考えますので、仮に画像上病巣が残存した場合もプロトコールにのっとり手術や外照射なしで経過観察を行うのでしょうか？</p>	

○患者さんの年齢:

確か MIBG 治療を投与された後、ある程度体内の放射線が減衰するまでの数日間隔離された個室で一人で生活しないと聞かれないと聞いています。自施設から、上手に練習して完遂できた低年齢の症例を報告していましたが、他施設から転院して行く可能性が高いこのような臨床試験では安全性のことを考慮して、年齢制限を加えた方が良いと思います。年齢制限するのであれば、不要かもしれませんが、アセント文書がありません。

○初発例(自家末梢血幹細胞移植)、再発例(臍帯血)に対する移植ソースについて:

初発例で治療終了後腫瘍が残存して登録を希望された場合に、2 回目の移植を希望された場合に同種移植を選択される場合があると思います。

また、再発例でも必ずしも臍帯血を選択するとは限らない気がします(HLA 一致血縁ドナーがいた場合など)。個人的には、ドナーソースはそこまで厳密に限定しなくても良いと思います。

○初発例(HIMEC)、再発例(BU+Mel)に対する前処置について:

現在登録中の初発の進行例では自家移植で BU+Mel を用います。

プロトコル登録した後に再発した例で、MIBG を併用するとは言えもう一度 BU+Mel 使用するのとは好まれないと思います。また、適格基準を設けているとは言っても、初回治療後に腎障害などの臓器障害を有する症例は多いので RIC レジメンなども許容できるようなプロトコルの方が参加しやすいと思います。

「データマネジメント責任者または担当者」「モニタリング担当者」「監査担当者」「効果安全性評価委員会」などについて、実施体制の記載が不十分です。有害事象報告について、流れや記載に不整合がみられるので、整備してください。

○説明文書

・研究の目的

本試験の主たる目的が「用量制限毒性」の検討であることについて、記載が不明確です。

・他の治療法

他の治療法(p14)について、「今のところ、決まった治療法が出来ていない」のであれば、「従来通りの強化療法などを行います」だけでは情報が不十分で、詳しく記載することが必要と思います。

・予期される不利益

前述の「他の治療法」として、本試験と同様な強化療法が行なわれない場合は、本試験の予期される不利益に強化療法についても記載が必要です。

・全体

「患者さん」「あなた」などの表記が混在・誤記・「褐色細胞腫」の記載が残存しています。

【実施体制の評価】 評価者：（専門領域の技術委員が参画の場合に「追加」）

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 優子

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>○説明文書3頁の病気に関する説明において、第1段落中、前段が初発例、後段が再発例を説明していると目されるが、その区別が明確にされていないため分かりにくく、より丁寧な説明が求められる。</p> <p>○同4頁のアメリカにおける臨床試験の説明において、有用或いは良い治療効果というのみでは客観性を欠くので、具体的にどの程度の効果が出たかについて記載する必要がある。</p> <p>○同頁の試験期間と参加予定人数の項目に後者の記載が無く、7頁に別途記載があって整理されていない。</p> <p>○同6～7頁の検査スケジュール表が両頁に跨がっていて見にくく、また欄外の「*1」が表中では「*」のみで表示されている。</p> <p>○同 11 頁の補償の説明について、副作用に限定して説明が行われているが、あらゆる健康被害を含む補償について説明する必要がある。</p> <p>○同 12 頁記載の患者負担額別紙を説明文書末尾に添付していない（説明文書の後、同意文書の前に添付する必要がある。）。</p> <p>○研究対象者が未成年の場合、16 歳以上であれば必ず、また6、7歳以上は出来るだけ、インフォームドアセントを得るものとしているが、その説明文書が無い。</p> <p>○代諾者について、「法律上の権限を有する代理人」としながら、説明文書と同意文書には「あなた（またはあなたのお子さん）」と記載して、代諾者を両親のみに限定しており矛盾がある。</p> <p>○補償は一切行わないとしているが、補償保険加入等の補償に関する検討状況の説明</p>	

が無いため、適切とは判断出来ない。

○患者相談窓口として、試験実施診療科のみならず、病院全体の患者相談窓口も説明文書に記載する必要がある。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄:(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

上記問題点の総てが解消されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者:手良向 聡

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄:(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄:(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【1～16の総評】 評価者:中西 洋一

総合評価	<input type="checkbox"/> 適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
------	----------------------------	---	-------------------------------	-----------------------------

予定症例数		予定試験期間	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>倫理的な点において、指摘があったようにインフォームドアセントに関する様式が不十分です。一定年齢以上の被験者に対するものを作成するか、または、適応除外条件とするか、明確にしておくことが必要と判断されます。この点について明確にした上で、再度提出してください。</p>			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>			

平成29年2月9日

## 先進医療評価委員のコメント等に対する回答書①

先進医療技術名： 高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

1 「10.1 主たる解析と判断規準」に、「6 例中 5 例以上の症例において DLT 発現なしを確認できた場合、本治療法が安全であると判断する」という記載がありますが、これだけでは解析対象例が 6 例以外(5 例、7 例、8 例など)になった場合の決定規準が明確ではないので、例えば、「割合の 95%信頼区間の下限がある値を超えた場合に安全と判断する」というような規準を定めておく必要があると思います。

## &lt;回答&gt;

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

本試験では、まず全治療例が 6 例以上となるために、予定登録症例数として最大 8 例を予定しています。このため「6 例中 5 例以上の症例において DLT 発現なしを確認できた場合、本治療法が安全であると判断する」というように記載致しました。

ご指摘の通り、登録症例が全て治療された場合には最大 8 例が全治療例となります。その場合にも基準としては、1 例まで DLT を許容することを想定しています。従いまして、ご指摘の記載部分に関しましては「全治療例(最大 8 例)のうち 1 例以下を除く全ての症例において DLT 発現なしを確認できた場合、本治療法が安全であると判断する」に変更することで記載整備をさせて頂きたいと考えます。

なお、早期安全性を評価する本試験では、抗がん剤の一般的な第 I 相試験(k+k デザイン)でもそうであるように、必ずしも統計的精度を担保した量的な評価のみではなく、DLT の種類など質的な評価も含めて総合的な評価を行うことを予定しています。従いまして、ご提案のように信頼区間を用いた判断は必ずしも適切でないように考えます。これまでに実施されている抗がん剤の第 I 相試験(k+k デザイン)を例にとっても、信頼区間に基づく厳密な判断はあまり用いられていないと考えますので、本試験でも採用致しません。

平成 29 年 2 月 13 日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書②

先進医療技術名： 高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

1 研究計画書

懸念点は、対象が「高リスク群神経芽腫初発または再発例」となっており、初発例も含まれていることです。再発例のみであれば全く問題のない研究計画であると思いますが、プロトコルには外科手術および外照射は併用しないと記載されておりますので、初発例で MIBG の取り込みが思ったほどではなかった場合に、通常行われる巨視的病巣(存在)部に対するアジュバントの外照射を行わなくて倫理的に許されるのかという懸念が浮かびます。計画書記載の通り、高リスク例に対する初回治療の標準治療法は確立されていないものの、アジュバントの外照射の予後改善効果は広く認められていると考えますので、仮に画像上病巣が残存した場合もプロトコルにのっとり手術や外照射なしで経過観察を行うのでしょうか？

<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。ご指摘頂きましたように、高リスク群神経芽腫の初発例に対して、原発巣の外科手術および原発腫瘍床や残存転移巣への放射線外照射は本邦において標準的に実施されている治療法と認識しております。本試験プロトコルにおける「外科手術および外照射を併用しない」との記載は本試験治療にこれらの治療を含まないことを意味しています。具体的には本試験への登録後、MIBG 投与、大量化学療法および造血幹細胞移植、造血幹細胞輸注 4 週後の評価を終えるまでの期間に外科手術や外照射を併用しないという意味です。外科手術や外照射の既往や本試験治療後の実施を制限するものではありませんので、初発例におけるこれら外科手術や放射線外照射は本試験プロトコル範囲外で必要に応じて実施することになります。

ご指摘を受けまして以下のように記載を変更し、明確化いたします。

2.3.2.項 外科切除術

(修正前)本試験における外科切除術の併用はない。また、外科切除術の既往の有無も問わない。

(修正後)本試験における外科切除術の併用はない。外科切除術の既往の有無は問わない。また、本試験治療終了後の外科切除術の実施は制限しない。

### 2.3.3.項 放射線治療

(修正前)本試験における放射線外照射の併用はない。また、放射線外照射の既往の有無も問わない。

(修正後)本試験における放射線外照射の併用はない。放射線外照射の既往の有無は問わない。また、本試験治療終了後の放射線外照射の実施は制限しない。

#### 2 患者さんの年齢:

確か MIBG 治療を投与された後、ある程度体内の放射線が減衰するまでの数日間隔離された個室で一人で生活しないといけないと聞いています。自施設から、上手に練習して完遂できた低年齢の症例を報告していましたが、他施設から転院して行く可能性が高いこのような臨床試験では安全性のことを考慮して、年齢制限を加えた方が良いと思います。年齢制限するのであれば、不要かもしれませんが、アセント文書がありません。

#### <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。ご指摘頂きましたように MIBG 投与後は患児からの放射線量が減衰するまで数日間の隔離が必要になります。これまで他院から紹介の患児に関しては日常生活が完全に自立する年齢に達していない場合は実施しておりませんでした。(当院かかりつけの幼児については複数例実施しております)しかし、神経芽腫の 89%は日常生活が自立していない 5 歳未満に発症するため、初発例へ適応する場合は年齢制限を解除する必要性がありました。また、5 歳未満の小児においては安全性の担保が年齢で割り切れない側面があります。具体的にはまだ背も小さく独歩したばかりの 1 歳児ではベッド柵の徹底で安全に隔離できる場合も多いですが、3 歳児ごろにはベッド柵を乗り越え、ドアを開ける身体能力を獲得しますのでむしろ危険が増え別の対応が必要になります。本試験では年齢制限を設けない代わりに、日常生活の訓練や看護師による介助方法、患児の性格などを十分に検討し安全に実施できると判断された場合に限り登録することとしたいと考えております。症例によっては登録前数ヶ月間、訓練や評価、また環境へ慣れるために転院していただく必要があると考えております。なお、2016 年 11 月の当院倫理審査委員会にて審議済みのアセント文書を添付いたします。このたび提出が遅れて大変失礼いたしました。

3 初発例(自家末梢血幹細胞移植)、再発例(臍帯血)に対する移植ソースについて:

初発例で治療終了後腫瘍が残存して登録を希望された場合に、2回目の移植を希望された場合に同種移植を選択される場合があると思います。

また、再発例でも必ずしも臍帯血を選択するとは限らない気がします(HLA 一致血縁ドナーがいた場合など)。個人的には、ドナーソースはそこまで厳密に限定しなくても良いと思います。

<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。ご指摘頂きました初発例に対する2回(タンDEM)移植に関しては想定しておりませんでした。高リスク群神経芽腫が難治であることを鑑みるとタンDEM移植との組み合わせは将来的には非常に魅力的な治療法と思われます。しかし現時点では初発例に対するタンDEM移植自体が試験的な治療法ですので、本邦で初めての試みでありMIBGの安全性を主要評価項目とする本試験での実施は躊躇されます。また、再発例のドナーソースに関して臍帯血を採用したのは、近年本邦において神経芽腫に対する臍帯血移植(KIR リガンドミスマッチを含む)の有用性が学会報告されるようになっており、臍帯血に多い生着不全をMIBG内照射が更に助長するか否かを副次的評価項目として検討するためです。MIBGと組み合わせる前処置、ドナーソースは複数考えられますが、予定登録数が非常に少ないため出来るだけプロトコール治療が均一となるように初発、再発の2パターンのみで規定いたしました。

4 初発例(HiMEC)、再発例(BU+Mel)に対する前処置について:

現在登録中の初発の進行例では自家移植でBU+Melを用います。

プロトコール登録した後に再発した例で、MIBGを併用するとは言えもう一度BU+Mel使用するのは好まれないと思います。また、適格基準を設けているとは言っても、初回治療後に腎障害などの臓器障害を有する症例は多いのでRICレジメンなども許容できるようなプロトコールの方が参加しやすいと思います。

<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。本試験は本邦で初めてのMIBG治療の臨床試験となりますので、初発例ではこれまで当院でやり慣れているMIBGとMEC療法+自家移植の組み合わせにて前方視的に安全性を確認したいと考えております。初発症例に対するBuMel療法は本邦で臨床試験が現在実施中で結果が出ておりませんので、今回は初発例への適用は差し控えました。一方で再発例は通常治療では

極めて予後不良と考えられますので、より試験的な MIBG 治療と臍帯血移植との組み合わせを提案した次第です。再発例の前処置については、MEC 療法後の再発を想定して BuMel 療法と規定いたしました。BuMel 療法後の再発例はご指摘のように再度 BuMel を実施するのは好ましくないと考えられますので、本試験の対象外となります。ご指摘を受けて以下のように除外基準を修正したいと思います。

(修正前)

### 3.2.節 除外基準

13)その他、本試験の試験治療に支障を来すことが予想される、もしくは担当医が不適当と判断した場合。

(修正後)

### 3.2.節 除外基準

13)本試験で用いる大量化学療法と同一の大量化学療法レジメンによる治療歴のある患者。すなわち、初発例では MEC 療法、再発例では BuMel 療法の治療歴のある患者。

14)その他、本試験の試験治療に支障を来すことが予想される、もしくは担当医が不適当と判断した場合。

また、RICレジメンの使用に関しては、本試験では臍帯血移植の生着に関して MIBG 内照射が影響するか否かを副次的評価項目として検討する予定です。予定登録症例数も少ないため RIC レジメンと BuMel レジメンが混在することで生着についての評価が不明瞭となる恐れがあると思われます。RIC レジメンなど他レジメンとの組み合わせは今後の臨床試験の候補とさせていただければと思います。

5 「データマネジメント責任者または担当者」「モニタリング担当者」「監査担当者」「効果安全性評価委員会」などについて、実施体制の記載が不十分です。有害事象報告について、流れや記載に不整合がみられるので、整備してください。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございました。データマネジメント責任者、モニタリング担当者、監査担当者、効果安全性評価委員会など試験実施体制に関する研究計画書の別紙を遅れて事務局に提出いたしております。大変ご迷惑をおかけして申し訳ありませんでした、なお、有害事象報告に関して記載整備をいたしましたので、ご査収のほどお願いいたします。

## 6 説明文書:

### ・研究の目的

本試験の主たる目的が「用量制限毒性」の検討であることについて、記載が不明確です。

### <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。今回の臨床試験がMIBG治療によって、後に予定されている強化療法(大量化学療法と造血幹細胞移植)を実施するのに支障となるような副作用が生じるか否かを検証することを主な目的としている旨を説明文書の3.章 今回の臨床試験について の項に明記いたしました。なお、他の委員からのご意見にも対応するため、3.章の記載を全面的に見直しました。

## 7 他の治療法

他の治療法(p14)について、「今のところ、決まった治療法が出来ていない」のであれば、「従来通りの強化療法などを行います」だけでは情報が不十分で、詳しく記載することが必要と思います。

### <回答>

貴重なご指摘をいただき、ありがとうございます。説明文書の13.章 他の治療法について の項に他の治療法について可能な範囲で詳しく記載いたしました。大量化学療法の具体的内容(レジメン)、移植ソース、大量化学療法以外の化学療法の内容などは各施設で異なるため詳記いたしませんでした。

## 8 予期される不利益

前述の「他の治療法」として、本試験と同様な強化療法が行なわれない場合は、本試験の予期される不利益に強化療法についても記載が必要です。

### <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。説明文書 第5.章 2-3)に追記いたしました。

## 9 全体

「患者さん」「あなた」などの標記が混在・誤記・「褐色細胞腫」の記載が残存しています。

<回答>

ご指摘ありがとうございます。

患者を一般的に指す場合に「患者さん」(9箇所)、今回の被験者候補ご自身を指す場合に「あなた」(35箇所)、と書き分けております。もし不適切な表現がございましたらご指導を賜りたく存じます。

また、褐色細胞腫の誤記を改めました。失礼いたしました。

平成 29 年2月13日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書③

先進医療技術名： 高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

1 説明文書3頁の病気に関する説明において、第1段落中、前段が初発例、後段が再発例を説明していると目されるが、その区別が明確にされていないため分かりにくく、より丁寧な説明が求められる。

<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。説明文書 第2章の記載を全面的に見直しました。

2 同4頁のアメリカにおける臨床試験の説明において、有用或いは良い治療効果というのみでは客観性を欠くので、具体的にどの程度の効果が出たかについて記載する必要がある。

<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。説明文書 第3章の記載を全面的に見直しました。

3 同頁の試験期間と参加予定人数の項目に後者の記載が無く、7頁に別途記載があって整理されていない。

<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。4.章 1)に試験期間と参加予定人数をまとめて記載いたしました。4.章 3)は削除しました。

4 同6～7頁の検査スケジュール表が両頁に跨がっていて見にくく、また欄外の「\*1」が表中では「\*」のみで表示されている。

<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。説明文書 第 4.章の検査スケジュール表を修正いたしました。

5 同 11 頁の補償の説明について、副作用に限定して説明が行われているが、あらゆる健康被害を含む補償について説明する必要がある。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございました。説明文書 第 6.章に追記いたしました。

6 同 12 頁記載の患者負担額別紙を説明文書末尾に添付していない(説明文書の後、同意文書の前に添付する必要がある。)

<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。2017 年 1 月の倫理審査委員会で承認された患者負担額別紙を添付いたします。提出が遅れて大変申し訳ありませんでした。

7 研究対象者が未成年の場合、16 歳以上であれば必ず、また6、7歳以上は出来るだけ、インフォームドアセントを得るものとしているが、その説明文書が無い。

<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。2016 年 11 月の倫理審査委員会で承認されたアセント文書を添付いたします。提出が遅れて大変申し訳ありませんでした。

8 代諾者について、「法律上の権限を有する代理人」としながら、説明文書と同意文書には「あなた(またはあなたのお子さん)」と記載して、代諾者を両親のみに限定しており矛盾がある。

<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。(またはあなたのお子さん)を(または未成年の患者さん)と修正し、両親以外の代諾者にも対応するようにいたしました。

9 補償は一切行わないとしているが、補償保険加入等の補償に関する検討状況の説明が無いため、適切とは判断出来ない。

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございました。今回国内 3 社の損保会社に研究計画を提示し臨床研究保険商品の見積もりを依頼しましたところ、残念ながら各社とも補償特約の設定を謝絶したため、補償金等を支払うことができません。ご理解いただきますようお願いいたします。

10 患者相談窓口として、試験実施診療科のみならず、病院全体の患者相談窓口も説明文書に記載する必要がある。  
(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

<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。当院では先進医療を含む臨床試験に関する患者相談対応を整備しております。説明文書 臨床試験に関する窓口の章に、連絡先を追記いたしました。

平成 29 年 2 月 16 日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書③-2

先進医療技術名： 高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

1 説明文書3頁中段の自家造血幹細胞移植を説明する括弧書きの締め「）」が落ちています。「……造血幹細胞を用いる移植方法」の後に入れるものと推察しますが、書き加えて下さい。

<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。 ) を挿入いたしました。

2 「患者さん」「患者」「患者さま」が混在しているので、「患者さん」に統一して下さい。

<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。すべて 患者さん に統一しました。

3 費用負担に関する別表を独立させず、説明文書の末尾に添付して一体化させて下さい。

<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。費用負担に関する表を説明文書の末尾に添付しました。

4 同意文書の代諾者記入欄に、患者さん本人との関係を記載する欄を設けて下さい。

<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。代諾者記入欄にご本人との関係を記載する欄を設けました。

5 アセント文書は学童向けのもののみになっていますが、説明文書の内容が平易でないため学童以外の未成年者向けのものも必要です。検討して下さい。

<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

本試験でのアセントについては、研究参加の意志をある程度表出できるであろう6、7歳以上(学童以上)において取得するように努める予定です。これ以下の年齢層では意志の表出が困難と思われるので取得を想定しておりません。また、当院での1日放射線使用許容量上限からは、体重36kgまでの患者に対して本試験で規定される666MBq/kg のMIBGが投与可能となります。そのため、研究対象者の体重は36kgまで(5.4.2.項に減量規準を設けており、体重3による適格規準は設けておりません)を想定しております。これは標準的には小学校高学年、下位3パーセンタイルとしても中学校1年生程度の体重となります。このためアセント文書に関しては学童向けのみでの対応としたいと考えております。

その他、第7章の記載を本先進医療Bの患者さん用に修正いたしました。

平成 29 年 2 月 20 日  
第 3 回先進医療評価委員会  
委員長 山口 俊晴

先進医療技術名:高リスク群神経芽腫に  $^{131}\text{I}$ -MIBG を用いた内照射療法  
申請医療機関:金沢大学付属病院  
実施責任医師:荒木来太

上記申請を平成 29 年 2 月 20 日第 3 回先進医療評価委員会において審議し、「条件付適」といたしました。以下の点について、対応又は検討してください。

1. 研究実施計画書
  - 1) 対象患者に関して、初発例・再発例に加え再発例(難治)を研究の対象に含めることが可能か検討してください。初発例に行くことが倫理的に問題ないか、再発難治例にすべきではないかとの意見も、委員から出ましたので、対象患者に関しては、十分、吟味し、研究計画書の大幅改定も含めて、ご検討ください。
  - 2) 国内外の神経芽腫領域の診療実態(他の治療選択肢)・研究動向、本研究で実施する大量化学療法のレジメンの根拠・位置付けについて、「2.背景と試験計画の根拠」に詳細に記載すること。
  - 3) 対象患者が少ないことや他の治療選択肢が限られることを踏まえ大量化学療法のレジメンの規定を緩めることが可能か検討してください。
  - 4) 除外規準に、「5.4.2.減量規準 1)」に基づく体重の上限を明記すること。
  - 5) 乳児など低年齢児のエントリー時には、登録前に環境になれるため(あるいは治療可能か否かを判断するため)の訓練期間を設けているようであるが、その適格性を確認する手順(回答書②の 2)を規定すること。
  - 6) 「10.1 主たる解析と判断規準」における判断の基準や流れでは、1 例以下であれば安全(正確には大量化学療法に移行可能)と判断されるとあるが、例えば、極端な例として最初の 2 例に DLT が生じた場合、安全であるか否かの仮説に対する答えがこの時点で得られることになり、試験は早期中止ということになるはずである。この理解でよいのか。実施計画書の記載からは正確には読み取れない。また、660MBq で安全でないと判断されたとき、dose-de-escalation を行って、もう一つ下のレベルで検討を行う用量探索デザインも可能であるのではないかと考える(実施計画書を拝見する限り、そのレベルでも有効性は示唆されているとの記載もあるので)。あるいは、例えば、上記のような極端な例として最初の 2 例に DLT が生じた場合のような状況で中止することを考えておられず、同じ用量で登録を継続するであれば、それがわかるように記載すること。ただし、この場合のように、途中で閾値を達成できず安全でないと仮説に対する答えが得られていて、規定の治療例を達成するまで登録を行うことは奇妙である。いずれにしてもデザインについて検討が必要である。

## 2. 説明・同意文書

- 1) 患者都合、薬剤の輸入を待っている間の疾患進行等の理由により、投与できなかった場合の費用負担を誰が担うのかについて明記すること。
- 2) 他の治療選択肢(特に初回治療時には複数の選択肢があること)を十分に記載すること。加えて、治療成績、予後に関する最新の情報を記載すること。
- 3) 代諾者への説明文書については、乳児など低年齢児のエントリー時には、登録前に環境になれるための訓練期間を設けて適格性を確認する、訓練の結果エントリーできない場合もあること等、より具体的に記載すること。
- 4) 登録される可能性のある年齢の患者用アセント文書(例:中学・高校生向け)を作成すること。

以上

第3回先進医療評価委員会 委員長  
山口 俊晴 先生 侍史

平成29年2月20日に貴委員会からご指摘いただいた項目につきまして下記のように  
対応・検討いたしましたので、ご査収のほどよろしくお願いたします。

2017年3月16日

申請医療機関: 金沢大学附属病院  
実施責任医師: 荒木 来太

#### 1. 研究実施計画書

1) 対象患者に関して、初発例・再発例に加え再発例（難治）を研究の対象に含めることが可能か検討してください。初発例に行うことが倫理的に問題ないか、再発難治例にすべきではないかとの意見も、委員から出ましたので、対象患者に関しては、十分、吟味し、研究計画書の大幅改定も含めて、ご検討ください。

ご指摘を受けまして対象患者について再検討いたしました。本試験ではMIBG治療を、あらかじめ予定されている大量化学療法及び造血幹細胞移植へ先行して追加することの是非を検討したいと考えております。そのため、大量化学療法及び造血幹細胞移植を標準的に実施する患者群を対象とする必要があります。

初発例については、強化療法の一環として世界的にも大量化学療法及び自家移植が標準的に実施されており最適な患者群と考えられます。倫理的な観点においては国外でのMIBG治療の研究動向からも妥当と判断しております。すなわち国外では2000年以降、既に再発難治性患者においてMIBGを併用した大量化学療法の安全性と一定の効果が示された事から、米国Children's Oncology Group (COG)において高リスク群神経芽腫の初発患者に対しての臨床試験が開始され

(<https://childrensoncologygroup.org/index.php/anbl09p1>, J Clin Oncol. 33:3008-17, 2015においても紹介)、2016年9月28日に試験が終了しています (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01175356, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175356>)。2017年3月15日時点でこの試験の結果は公表されていませんが、このような研究動向から初発例に対する治療戦略の一つとしてMIBG治療が位置付けられているように見

受けられます。本邦では製造販売や実施施設の問題からMIBG治療について現状では欧米に大きく遅れをとっておりますので、本試験を通じて安全性を評価し本邦におけるMIBG治療を前進させることで、将来的な標準治療との併用の可能性を検討していきたいと考えております。

一方で再発患者に関しては大量化学療法及び造血幹細胞移植が標準的に実施されている訳ではないように思われます。病勢や臓器予備能、患者・家族の希望が総合的に勘案され、移植を選択する症例もあれば延命とQOLを重視した化学療法を選択する症例もあると認識しております。しかしご指摘のように再発例への本試験の適用を拡大することは社会的ニーズに沿ったご意見と思われまますので、下記3)でも述べます大量化学療法レジメン規定とドナーソースの規定を緩和することで、より多くの再発例が参加できる様に対応したいと思えます。しかし、前治療でPDの再発症例については移植でのメリットを得られる可能性は極めて低く、かつMIBG隔離期間の安全を確保しがたいため除外致したく存じます。

以上を踏まえ、研究計画書を大幅改訂し、「2.1.7.項 対象集団選択の根拠」へ追加記載し、「3.1.節 適格基準」と「3.2.節 除外基準」を修正いたしました。

2) 国内外の神経芽腫領域の診療実態（他の治療選択肢）・研究動向、本研究で実施する大量化学療法のレジメンの根拠・位置付けについて、「2.背景と試験計画の根拠」に詳細に記載すること。

ご指摘に従い、「2.章 背景と試験計画の根拠」、特に「2.1.4.項 病期別の標準治療と予後の概略」に詳細に追加記載いたしました。

3) 対象患者が少ないことや他の治療選択肢が限られることを踏まえ大量化学療法のレジメンの規定を緩めることが可能か検討してください。

ご指摘頂きました大量化学療法レジメンについて上記2)で述べました様に、本邦ではMECが標準治療（対照）でBuMelは現在試験中（JNBSG JN-H-15研究）という位置付けですので、本試験の初発例ではMECを採用しそれに試験としてのMIBGを付加するデザインとしておりました。しかし、欧州ではBuMelが初発例での標準レジメンとされるに至り、本邦でもそのような認識に変わりつつあるのが現状と思われます。また、1)の対象患者に関するご指摘とも関連しますが、再発症例では臓器予備能からBuMel実施が困難な症例や画一的なレジメン設定が困難な症例も

あろうかと思われます。本試験ではMIBG治療を先行追加することの是非を評価したいと考えており、大量化学療法レジメンの是非を評価することが目的ではありません。従って貴重なご指摘に従い、大量化学療法レジメンについて研究計画書5.2.3.項では、

「MEC療法またはBuMel療法のいずれかを用いることを推奨するが、他のレジメンやRIST (Reduced intensity stem cell transplantation)の使用を許容する。」

と改訂し、他のレジメンやRISTを許容することを明記いたします。またドナーソースに関して特に再発例では様々なソースが考えられるかと思われますので、3.1.節4)および5.2.4.項を改訂し、本試験では規定しないことにいたします。

4) 除外規準に、「5.4.2.減量規準 1)」に基づく体重の上限を明記すること。

ご指摘に従い、5.4.2.項 減量規準 1)に基づき、3.2.節 除外規準に

14) 施設放射線使用許容量の制限により、登録時の体重kgあたり444MBqを投与できない患者。(使用許容量上限が24,000MBqの場合は体重54kgを超える患者)

を追加いたしました。また、5.2.1.項にも

5.4.2.項 1)に示すように、施設放射線使用許容量上限に応じて、444MBq/kgまでの減量を許容するが、それ以上の減量を行わない。

と明記いたしました。

5) 乳児など低年齢児のエントリー時には、登録前に環境になれるため（あるいは治療可能か否かを判断するため）の訓練期間を設けているようであるが、その適格性を確認する手順（回答書②の2）を規定すること。

ご指摘の低年齢児の適格性確認手順につきまして、本試験登録前に使用するチ

エックリストを添付いたします。要訓練・要検討とされた児童については訓練や再検討により項目要件が満たされるか否か再評価します。不適格要件を一切認めない低年齢児のみ適格と最終評価いたします。この評価をもとに、研究実施計画書 3.1.節 適格基準7) および3.2.節 除外基準11) の適否を判断し、登録いたします。

6) 「10.1 主たる解析と判断規準」における判断の基準や流れでは、1 例以下であれば安全（正確には大量化学療法に移行可能）と判断されるとあるが、例えば、極端な例として最初の2 例にDLT が生じた場合、安全であるか否かの仮説に対する答えがこの時点で得られることになり、試験は早期中止ということになるはずである。この理解でよいのか。実施計画書の記載からは正確には読み取れない。また、660MBq で安全でないと判断されたとき、dose-de-escalation を行って、もう一つ下のレベルで検討を行う用量探索デザインも可能であるのではないかと考える(実施計画書を拝見する限り、そのレベルでも有効性は示唆されているとの記載もあるので)。あるいは、例えば、上記のような極端な例として最初の2 例にDLT が生じた場合のような状況で中止することを考えておられず、同じ用量で登録を継続するであれば、それがわかるように記載すること。ただし、この場合のように、途中で閾値を達成できず安全でないと仮説に対する答えが得られていて、規定の治療例を達成するまで登録を行うことは奇妙である。いずれにしてもデザインについて検討が必要である。

ご指摘に従い、10.1.節に

試験途中でDLT発現が1例でも明らかになった場合、その発現ごとに、研究代表者は、副研究代表者、統計解析責任者と協議した上で、効果安全性評価委員会に審議を依頼する。2例目以降のDLT発現が明らかになった場合、登録を一時中断して、上記の対応を行うと共に、試験継続の可否についても審議を依頼する。

と追記いたしました。

## 2. 説明・同意文書

1) 患者都合、薬剤の輸入を待っている間の疾患進行等の理由により、投与できな

かった場合の費用負担を誰が担うのかについて明記すること。

ご指摘に従い、8.章に、

また治療薬を発注後に、万一あなたのご病状が悪化されてこの治療を受けられなくなった場合には、その(治療薬の)購入費は請求いたしません。

と追記いたしました。

2) 他の治療選択肢（特に初回治療時には複数の選択肢があること）を十分に記載すること。加えて、治療成績、予後に関する最新の情報を記載すること。

ご指摘頂いた他の治療選択肢について、2.章に標準的な治療に関して記載しており、また、13.章に本試験に参加しない場合の選択肢を記載してあります。加えて、13.章へ「また、高リスク群神経芽腫を対象とした本試験以外の臨床試験に関する情報を希望される場合はそれぞれの施設（病院）での担当医へお尋ねください。」と追記いたしました。

本試験は強化療法の一部（大量化学療法と造血幹細胞移植）に関連した試験ですので、寛解導入化学療法に関する臨床試験、外科手術に関する臨床試験、抗GD2抗体など維持療法に関する臨床試験については治療相が異なるため記載を控えたいと存じます。また、強化療法において本試験と同様に検証段階にある他の臨床試験について、当該臨床試験の実施主体ではない当院がMIBGに関する本試験の説明・同意文書中でご紹介することは不適切と思われるので記載は控えたいと存じます。

また、「治療成績、予後に関する最新の情報」につきまして、本邦の神経芽腫診療の専門家による組織、Japan Children's Cancer Group (JCCG) 神経芽腫委員会（旧JNBSG: Japan Neuroblastoma Study Group）の一般向けホームページにおいては(<http://www.jnbsg.jp/gashu/prognosis/>)、2017年3月15日現在、以下のような記載になっております。「高リスクは最も治りにくいグループで、治療法の中心は化学療法です。最も強い化学療法と造血細胞移植を併用した超大量抗がん剤療法、放射線療法が行われることが一般的です。手術は補助的な役割となります。このような強力な治療にもかかわらず、全体の長期生存は約30%であり、生存率を改善することが最大の課題です。」このJNBSGにおいて現在公表されている最

新の試験結果（JN-H-07プロトコール2007年3月～2009年2月）によると5年無増悪生存率が $32.2 \pm 6.8\%$ 、5年全生存率が $48.4 \pm 7.2\%$ とされていますので、この数字をもとに、2章に治療成績と予後に関する最新の情報を記載しました。

3) 代諾者への説明文書については、乳児など低年齢児のエントリー時には、登録前に環境になれるための訓練期間を設けて適格性を確認する、訓練の結果エントリーできない場合もあること等、より具体的に記載すること。

ご指摘に従い、4.章 3) 治療・検査スケジュール 3-1) 試験登録前に、

MIBG 治療では MIBG 投与後数日間は独りでアイソトープ治療室内にて生活していただく必要があります（後述）。そのため本試験への参加を予定されている患者さんは登録予定日の約 2 ヶ月前に日常生活の様子（食事やトイレなど）や独りである際に安全か否かを確認するため受診していただきます。心配な点があった場合、当院（内容によってはかかりつけ医療機関）で訓練・検討を重ね再度当院で確認致します。訓練の後にも心配な点が解消されない場合は不適格となり登録できない場合があります。

と追記いたしました。

4) 登録される可能性のある年齢の患者用アセント文書（例：中学・高校生向け）を作成すること

ご指摘に従い、中学・高校生の研究対象者向けのアセント文書を作成いたしました。

平成 29 年 4 月 10 日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書

先進医療技術名： 高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法

実施医療機関名：金沢大学附属病院

実施責任医師名：荒木 来太

1. 初発例に対する本治療の遂行の根拠として、結果も出ていないCOG臨床試験を挙げているので、本試験はやはり再発例限定で開始すべきだと考えます。

<回答>

貴重なご指摘を頂きありがとうございます。初発症例へのMIBG治療についての説明が不足しており誠に申し訳ございませんでした。上記根拠として以下に、初発例に対する国内外のこれまでのMIBG治療実績についてご説明いたします。

MIBG治療と大量化学療法の併用療法に関して、米国では24名の初発の治療抵抗性症例を対象にPhase I 用量漸増試験(MIBGとMECの併用)を実施し(*J Clin Oncol*. 2006; 24: 500-506 文献(31))、その結果を受けてPhase II studyとして50名の初発患者(寛解導入療法に対しno response (NR)症例27名、PD症例15名、PR症例8名)に対して12 or 8 mCi/kg(GFRにより選択)のMIBGとMECの併用療法を実施し、毒性が許容範囲であったことが報告されております(*Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 673-681 文献(32))。この試験における治療反応率は38%(PR症例)、10%(NR & PD症例)、で、3年無病生存率38±17%(PR症例)、20±7%(NR & PD症例)と報告されています。神経芽腫の寛解導入療法後の状態としては急性白血病とは異なりCR(完全に原発巣および転移巣が消失)までに達することは比較的少なく、順調な場合でも多くがPRと判定されるのが一般的と思われます。上記のPhase II臨床試験では寛解導入療法は規定されていませんでしたが寛解導入療法後にPRであった症例を含めてMIBG併用MEC療法が実施され結果が論文報告されております。このような臨床試験結果を踏まえ、米国COGでは前回の回答でお示した初発の高リスク群を

対象とした臨床試験を実施するに至っております。

また、ドイツにおいて1996年11月から2003年12月に実施された German Pediatric Oncology Group (GPOH) NB97 研究では1歳以上で stage 4 の初発の神経芽腫患者 309 名が登録され、寛解導入療法後に  $^{123}\text{I}$ -MIBG 集積残存病変を認めた 111 名のうち 40 名に  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療が実施されており、後方視的な解析結果が論文報告されております (*Nuklearmedizin*. 2006; **45**: 145-151 文献(33))。この試験は強化療法における MEC での ASCT と骨髄非破壊的な化学療法のランダム化試験でしたが、主治医の裁量で  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療が実施されました。その結果、MIBG 治療に関連した重度の有害事象は生じず、MIBG 治療を受けた患者群では 3 年無病生存率  $46 \pm 8\%$ 、3 年全生存率  $58 \pm 9\%$  であり、MIBG 治療を受けなかった患者群 (3 年無病生存率  $19 \pm 5\%$ 、3 年全生存率  $43 \pm 6\%$ ) よりも有意に良好でした。しかし、ASCT を受けた患者群 (66 名) に限り解析すると、MIBG あり群は 3yr-EFS  $49 \pm 9\%$ 、3yr-OS  $59 \pm 10\%$ 、MIBG なし群は 3yr-EFS  $33 \pm 9\%$ 、3yr-OS  $59 \pm 9\%$  と有意差を認めませんでした。著者らは MIBG 投与量が様々であったことや MIBG 治療実施の有無がランダム化されていなかったことがこの報告の問題点であるが、理論的には放射線内照射は外照射と同様に神経芽腫細胞に有効であり次期プロトコルでも  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療は組み込まれると述べています。

大量化学療法との併用ではありませんが、オランダのグループにおいて初発の stage 4 神経芽腫に対し寛解導入化学療法よりも前に  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療を固定用量で 2 コース (7400MBq、5500MBq) 実施し、その後より寛解導入化学療法を開始するパイロット試験が報告されています (*Eur J Cancer*. 2017; **76**: 188-196 文献(34))。32 名の登録患者のうち、5 名が MIBG 陰性神経芽腫、6 例が全身状態不良のため MIBG 治療は実施されず、21 名が  $^{131}\text{I}$ -MIBG 先行治療を受けました。神経芽腫の診断後 2 週間以内に  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療が開始され、38% の症例で PR 以上の治療反応性を示しました。また、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療後に幹細胞による骨髄救済は要さず、その後の寛解導入化学療法にも支障がなかったと報告されています。著者らは全体の治療計画の中での最良の  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療実施時期は未確立であるとして、将来の臨床試験において大量化学療法 (+ASCT) 前の  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療を考慮していると述べています。

金沢大学附属病院におけるこれまでの先行臨床研究の実績としては、約 70 名の神経芽腫患児に対し MIBG 治療を実施し、そのうち 8 名は初発症例でした。これら 8 名の初発症例を後方視的に解析した結果を 2016 年度日本小児血液・がん学会学術集会において報告しております (日本小児血液・がん学会雑誌 2016 年 53 巻 4 号 Page 241 文献(36))。その結果、 $^{131}\text{I}$ -MIBG による重篤な有害事象は認めず、8 例全例生存し、8 例中 7 例が無増悪生存しており、少数かつ短期間の観察 (観察期間の中央値 2.9 年) ではありますが良好な成績でした。

以上を踏まえまして本先進医療の対象として初発症例も含めるように計画した次第です。日本再興戦略で最先端医療迅速評価制度と位置付けられたこの画期的な先進医療の枠組みの中で、ぜひとも初発・再発例を対象とするわが国初の介入研究の成績を明らかにし、最終的に保険診療への導入を目指したいと切望しております。どうかご理解とご指導を賜りたくよろしくお願い申し上げます。

上記の文献報告や当院での診療実績について、研究計画書の「第 2.3.節 治療計画設定の根拠」(p.26-p.28)へ追加記載しました。

平成 29 年 4 月 10 日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書

先進医療技術名： 高リスク群神経芽腫に 131I-MIBG を用いた内照射療法

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

1. 再発例にも適応が拡大されたことは評価できる。一方、安全性の評価という観点では、初発例と再発例では、有害事象の出方が大きく異なることが予想される。それぞれの群で評価できるような計画が望まれる。

<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。

本試験は8例(全治療例6例以上)の小規模試験であり、サブグループ解析については必ずしも十分な精度が保証されないと考えております。従いまして、研究計画書で明示する主要な解析としては、初発・再発に分けた DLT 率の評価は計画していませんでした。

一方、現時点での統計解析計画書(案)では、個別の症例の有害事象の一覧表の作成を計画しています。少数例の検討ではありますが、このような一覧表に基づくことにより、各症例の属性(初発/再発含む)とも対応させた記述的な検討は可能と考えています。頂戴したご意見を踏まえ、統計解析責任者とも協議いたしまして、統計解析計画書に、研究対象者ごとに作成する有害事象の一覧表には患者属性として、性別、年齢、初発/再発を含める旨記載いたします。

# 医療技術の概要図

## 高リスク群神経芽腫を対象とした I-131 3-iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) 内照射療法

申請医療機関：金沢大学附属病院

### 概要

高リスク群神経芽腫の初発例、再発例に対し、 $\beta$ 線放出核種である  $^{131}\text{I}$  を標識したカテコールアミン類似物質 3-イodobenジルグアニジン ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) を投与する。 $^{131}\text{I}$ -MIBG は腫瘍細胞へ集積して  $\beta$ 線を放出し、殺腫瘍効果を発揮する。 $^{131}\text{I}$ -MIBG 投与後に大量化学療法および造血幹細胞移植を実施し、殺腫瘍効果の相乗および放射線被ばくに伴う骨髄抑制に対する救済を図る。

### 技術の特徴

$^{131}\text{I}$ -MIBG は、体内に存在する全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。

### 薬剤投与



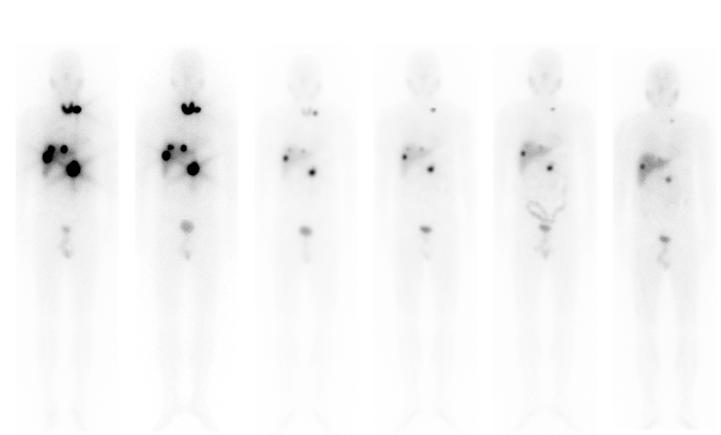
調製時及び投与時の薬剤は、鉛遮蔽体内に配置される。治療薬の投与は約1時間で終了する。

### 治療病室



患者以外へ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。

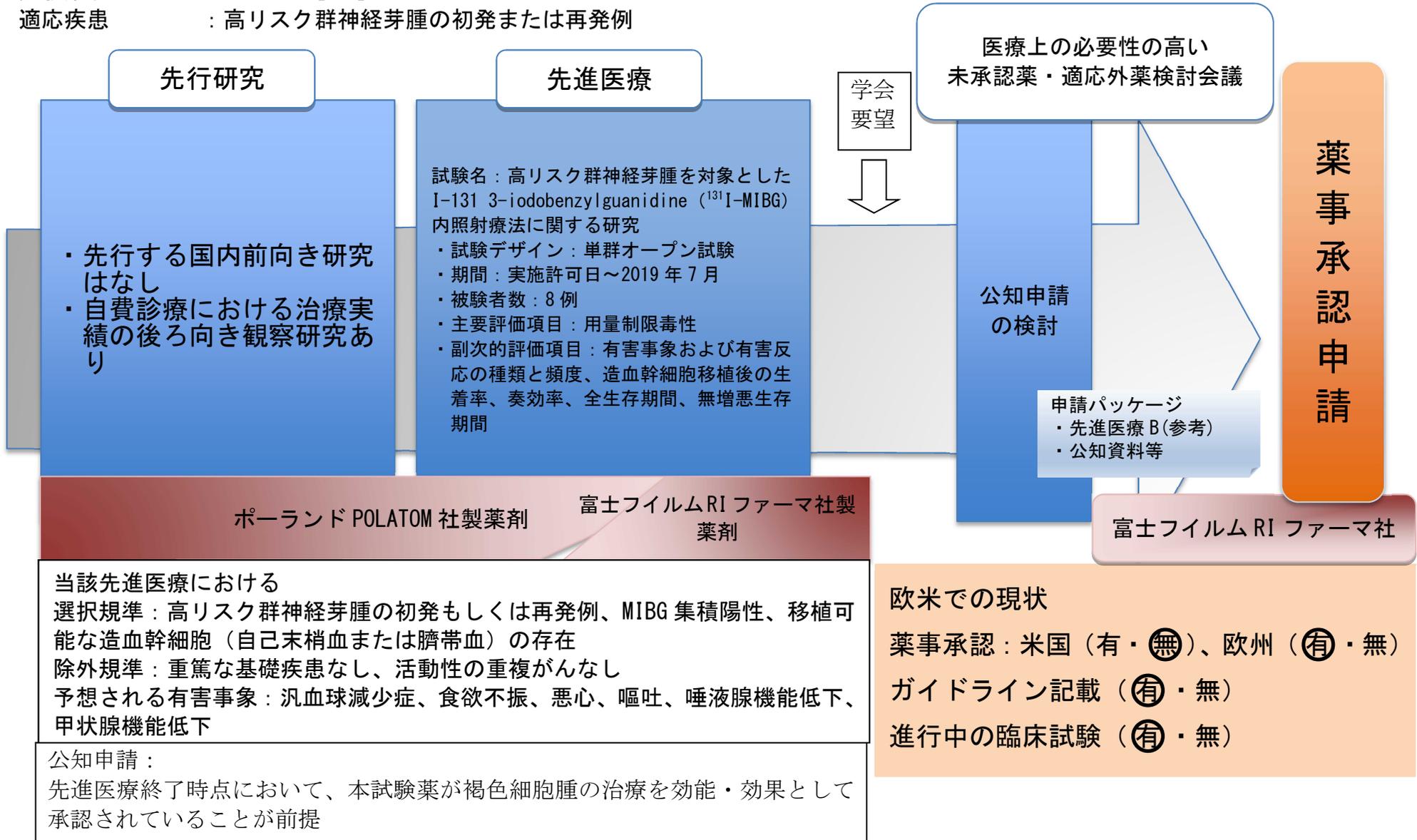
### 治療効果



治療後に  $^{131}\text{I}$ -MIBG もしくは  $^{123}\text{I}$ -MIBG の集積部位 = 病変部位を特定でき、治療効果も判定できる。

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名 : 3-ヨード [<sup>131</sup>I] ベンジルグアニジン  
 適応疾患 : 高リスク群神経芽腫の初発または再発例



【別添 1】「高リスク群神経芽腫に  $^{131}\text{I}$ -MIBG を用いた内照射療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立大学法人金沢大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添2】「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」の期待される  
適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

神経芽腫

効能・効果：

生存期間の延長、自覚症状の緩和

神経芽腫は神経堤の交感神経副腎系細胞を起源とした小児悪性腫瘍であり、発症年齢、病期、腫瘍の生物学的特性によって低リスク群、中間リスク群、高リスク群に分類し治療される。本邦での発症率は年間200名程度と推定されており、そのうち高リスク群は50名程度と考えられている。低リスク群、中間リスク群の生命予後は5年全生存率90%以上と良好だが、高リスク群神経芽腫は強力な集学的治療（寛解導入化学療法、外科手術、大量化学療法及び自家造血幹細胞移植による強化療法、放射線療法など）によっても5年全生存率30%程度と予後不良疾患である。また、高リスク群の再発例では更に予後不良と考えられており、高リスク群の初発及び再発例に対する新たな治療法開発が求められている。

<sup>131</sup>I-MIBG (Meta-iodobenzylguanidine)はノルエピネフリン類似物でノルエピネフリントランスポーターにより神経芽腫へ特異的に取り込まれることで、腫瘍特異的な内照射を可能としている。欧米では1990年代より神経芽腫への応用が開始され、Matthayらは難治性神経芽腫を対象とした<sup>131</sup>I-MIBG単独での試験で高用量での有効性を示している(666MBq/kg投与群131例中49例で有効(37%))。この試験では非血液毒性は稀であったが、血液毒性は重度で36%の症例であらかじめ凍結保存していた造血幹細胞による骨髄救済が必要であった。このことから近年は神経芽腫の標準的強化療法であり同様に骨髄救済を必須とする大量化学療法と<sup>131</sup>I-MIBG療法の併用が研究されるようになった。すでにYanikらは大量化学療法(メルファラン、エトポシド、カルボプラチン：MEC療法)と444MBq/kgの<sup>131</sup>I-MIBGを併用した第2相試験を実施し、寛解導入化学療法に対し抵抗性症例では3年無病生存率20%、全生存率62%、部分奏功症例では3年無病生存率38%、全生存率75%との成績を示し、毒性のプロファイルからも<sup>131</sup>I-MIBGとMEC療法は併用可能と結論づけている。最近の米国での動向として、<sup>131</sup>I-MIBGの効果が用量依存的事から臨床的用量(666MBq/kg)の<sup>131</sup>I-MIBGに引き続いて大量化学療法(BuMeI療法)及び自家末梢造血幹細胞移植を行うという強化療法が実施されており将来的な標準的強化療法への採用が検討され、より一層の腫瘍量縮小および生存率の向上が期待されている。

【別添3】「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準

1) 神経芽腫と確定診断されている。

\* ここでいう「神経芽腫」とは組織学的な Neuroblastoma（狭義の神経芽腫）、Ganglioneuroblastoma（神経節芽腫）、Ganglioneuroma（神経節腫）の3つの組織型を総称する疾患である。

2) Children's Oncology Group (COG) リスク分類もしくは International Neuroblastoma Risk Group (INRG) 治療前分類において高リスク群へ分類される初発もしくは再発例。

3) 初発もしくは再発時に1つ以上の病変において<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィにて集積陽性を示す。

4) 十分に移植可能な造血幹細胞が確保されている。

5) 登録前28日以内の検査値が以下のすべてを満たす。

5)-1 骨髄機能

① 好中球数が500/ $\mu$ l以上

(G-CSF使用中でも好中球数が500/ $\mu$ l以上となればよい。一旦好中球数が500/ $\mu$ l以上となればG-CSF使用終了後に好中球数が500/ $\mu$ l未満となっても開始基準を満たしていると判定してよい)

② 血小板輸血が不要で、血小板数  $\geq 2 \times 10^4/\text{mm}^3$

③ ヘモグロビン  $\geq 7.0 \text{ g/dl}$

5)-2 腎機能

血清クレアチニンが下記の年齢別基準値以下であること

5歳未満 0.8 mg/dl

5歳以上10歳未満 1.2 mg/dl

10歳以上18歳未満 1.5 mg/dl

かつ、クレアチンクリアランス（体表面積補正）が70 ml/分/1.73m<sup>2</sup>以上

5)-3 肝機能

① アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）年齢別基準値\*上限の5倍以下

② アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）年齢別基準値\*上限の5倍以下

③ 総ビリルビン値 年齢別基準値\*上限の3倍以下（体質性黄疸の場合を除く）

\*未成年者の年齢別基準値上限は表 年齢別基準値上限 を参照

5)-4 心機能

NYHA 心機能分類がI度以下。

5)-5 呼吸状態

大気中における経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>） $\geq 94\%$ である。

6) ECOG Performance Status Scale (PS)が0または1である。

7) アイソトープ治療病室内での隔離が可能と見込まれる。

8) 試験参加について、登録時年齢が20歳以上の場合は研究対象者本人から、16歳以上20歳未満の場合は研究対象者本人と代諾者から、16歳未満の場合は代諾者から文書で同意が得られている。

## 除外基準

以下の何れか1つ以上の項目を満たす場合には不適格とする。

### 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、同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がんとする。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、活動性の重複がんに含まない。

### 2) 登録前28日以内の<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィにて骨髄のびまん性転移を認める。

### 3) 前治療における神経芽腫の病勢が International Neuroblastoma Response Criteria (INRC)において進行(Progressive disease: PD)の場合。

すなわち、前治療にて新規病変の出現、または測定可能病変の25%以上の増大、または骨髄中腫瘍細胞の陽性化を認める場合。

### 4) 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およびキャリア

(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体もしくは HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA が陰性であれば除外されない。HBV-DNA が陽性であった場合は本研究より除外される。なお、HB ワクチンによる HBs 抗体単独陽性者は上記の除外基準に該当しない。)

#### ② C型肝炎ウイルス感染症

#### ③ HIV 感染症

#### ④ その他の活動性感染症を有する

### 5) 致死性不整脈もしくは心静止の既往がある。

### 6) 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

### 7) 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）

### 8) 妊娠中、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

### 9) 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。

### 10) 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。

### 11) 隔離による医療行為・放射線管理が困難である。

### 12) 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。

- 13) 本試験で用いる大量化学療法と同一の大量化学療法レジメンによる治療歴のある患者。
- 14) 施設放射線使用許容量の制限により、登録時の体重kg あたり444MBq を投与できない患者。(使用許容量上限が24,000MBq の場合は体重54kg を超える患者)
- 15) その他、本試験の試験治療に支障を来すことが予想される、もしくは担当医が不相当と判断した場合。

### 選定方法

大量化学療法が計画されている高リスク群神経芽腫の初発および再発症例が本試験への参加を希望した場合に候補者となる。口頭および文書にて試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、候補者（もしくは代諾者）が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験参加について依頼し同意文書を取得する。候補者が未成年者（満20歳未満）である場合、法律上の権限を有する代理人（代諾者）からインフォームドコンセントを取得する。候補者が未成年者であっても試験参加についての決定等について意志を表すことができる場合（16歳以上）では、候補者からもインフォームドコンセントまたはインフォームドアセントを得る。未成年者で試験参加への意志をある程度表すことができる場合（通常、6～7歳以上）では、法律上の権限を有する代諾者からの同意の他、候補者からのインフォームドアセントを得るように努める。

候補者が上記の適格基準に該当し、除外基準に該当しないことを確認し選定する。

表 年齢別基準値上限

年齢	AST(男)	AST(女)	ALT(男)	ALT(女)	総ビリルビン(男女)
0～1ヶ月	62.0	62.0	45.0	45.0	3.20
1～2ヶ月	64.0	64.0	50.0	50.0	2.30
2～3ヶ月	65.0	65.0	54.5	54.5	1.35
3～4ヶ月	66.0	66.0	56.0	56.0	0.80
4～5ヶ月	67.0	67.0	56.0	56.0	0.62
5～6ヶ月	68.0	68.0	55.5	55.5	0.60
6～7ヶ月	68.0	68.0	54.5	54.5	0.59
7～8ヶ月	67.5	67.5	53.0	53.0	0.59
8～9ヶ月	66.5	66.5	50.5	50.5	0.59
9～10ヶ月	65.5	65.5	48.0	48.0	0.59
10～11ヶ月	63.9	63.9	45.0	45.0	0.59
11～12ヶ月	61.5	61.5	42.0	42.0	0.59
1歳	56.5	57.0	38.4	38.4	0.67
2歳	49.0	50.0	34.0	34.0	0.80
3歳	43.0	44.0	30.0	30.0	0.85
4歳	40.8	41.5	28.0	28.0	0.85
5歳	38.7	39.0	28.0	27.0	0.85
6歳	37.5	37.5	28.0	27.0	0.85
7歳	36.0	35.5	28.0	27.0	0.85
8歳	34.8	33.5	28.5	27.0	0.85
9歳	33.0	32.0	29.0	27.0	0.90
10歳	32.0	31.0	30.0	27.0	0.95

11 歲	31.5	30.0	31.0	27.5	1.00
12 歲	31.0	29.5	32.0	28.0	1.10
13 歲	31.0	29.0	33.0	28.0	1.20
14 歲	30.0	28.0	34.0	28.5	1.25
15 歲	30.0	28.0	35.0	29.0	1.30
16 歲	30.0	28.0	36.0	29.5	1.35
17 歲	30.0	28.0	37.0	30.0	1.40
18 歲	30.0	28.0	38.0	30.5	1.40
19 歲	31.0	27.5	39.0	31.0	1.40
20 歲	32.0	27.0	41.0	32.0	1.40

【別添4】「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

①主要評価項目：用量制限毒性

神経芽腫を対象として臨床的最大用量の<sup>131</sup>I-MIBG（666MBq/kg）と大量化学療法を併用するために、本試験ではその最初の段階として<sup>131</sup>I-MIBG（666MBq/kg）の安全性の評価を目的としている。<sup>131</sup>I-MIBG療法後2週間以内かつ大量化学療法の開始前を評価期間とし、この期間の用量制限毒性を主要評価項目として評価を行う。用量制限毒性は「引き続き大量化学療法を開始するにあたり支障となる<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法単独による有害事象」と定義する。具体的には以下の7項目からなる大量化学療法開始基準に支障となるような有害事象を指す。

- (1) ECOG Performance Status Scale (PS)が0または1
- (2) 酸素非投与での経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>モニター）が94%以上
- (3) 脱毛および血液毒性を除く、Grade 3以上（CTCAE ver. 4.0）の有害事象がないこと
- (4) 血清クレアチニンが下記の開始基準値以下であること  
5歳未満 0.8 mg/dl  
5歳以上10歳未満 1.2 mg/dl  
10歳以上18歳未満 1.5 mg/dl
- (5) クレアチンクリアランス（体表面積補正）が70 ml/分/1.73m<sup>2</sup>以上
- (6) 活動性感染症がない
- (7) その他、担当医が不相当と考える合併症を認めない。

ただし、<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法により上記の有害事象が認められた場合でも安全性評価時点までに改善し以後の大量化学療法を開始可能な場合は用量制限毒性には含まず、試験治療を継続する。

安全性評価時点に上記の大量療法開始基準に支障を来す有害事象を認めた場合、2週間を限度に経過を観察し、開始基準を満たした場合には試験治療を継続する。2週間を過ぎても開始基準を満たさなかった場合、試験治療を中止とする。

②副次的評価項目

- ・有害事象及び有害反応の種類と頻度
- ・造血幹細胞移植後の生着率
- ・RECISTに準拠した奏効率（Response rate: RR）
- ・MIBGシンチグラフィによる奏効率
- ・全生存期間（Overall survival: OS）
- ・無増悪生存期間（Progression free survival: PFS）

### ③有害事象

本研究における有害事象とは、本研究に登録され、試験治療が開始された研究対象者、およ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)、症状または疾病とし、試験治療との因果関係の有無は問わない。すなわち、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。

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする。

1. 非重篤
2. 重篤

重篤な有害事象とは有害事象のうち以下に該当するものをいう。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他、a～eに準じて重篤であるもの

試験治療との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する、

1. 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
2. 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
3. 不明：情報不足により因果関係を否定できない

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、時間的關係等を勘案して判断する。因果関係の判定は、研究責任者または担当医師が行う。

試験治療との因果関係が否定できない、あるいは不明である有害事象を、有害反応と定義する。

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 回復
2. 軽快
3. 回復したが後遺症あり
4. 未回復
5. 死亡
6. 不明

【別添5】「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2017年5月～2019年7月

予定症例数：8例（全治療例6例以上）

既に実績のある症例数：

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 3歳 性別 男・女	神経芽腫	(白) 2014年8月6日 (至) 2014年8月11日	軽快	2014年1月(2歳11ヶ月時)発症の高リスク群神経芽腫で初発時に多発骨・骨髄転移を認めていた(病期4)。N-myc遺伝子増幅はなかった。寛解導入化学療法後には蝶形骨に1箇所 <sup>123</sup> I-MIBG集積が残存した。2014年8月7日に <sup>131</sup> I-MIBG療法(666MBq/kg)を実施、その後メルファラン、エトポシド、カルボプラチンによる大量化学療法及び自家末梢血幹細胞移植を実施した。同年11月26日の <sup>123</sup> I-MIBG検査では異常集積を指摘できなかった。現在、再発所見なく、外来にて経過観察中である。
整理番号2 年齢 4歳 性別 男・女	神経芽腫	(白) 2014年10月15日 (至) 2014年10月20日	軽快	2014年1月(3歳7ヶ月時)発症の高リスク群神経芽腫(左副腎原発、多発骨・骨髄転移、病期4、N-myc遺伝子増幅なし)の女兒。寛解導入化学療法、原発巣摘出術を施行し、2014年10月16日に <sup>131</sup> I-MIBG療法(666MBq/kg)を行い、その後メルファラン、エトポシド、カルボプラチンによる大量化学療法及び自家末梢血幹細胞移植を実施した。現在、再発所見なく外来にて経過観察中である。
整理番号3 年齢 1歳 性別 男・女	神経芽腫	(白) 2014年12月17日 (至) 2014年12月22日	軽快	2014年6月(8ヶ月時)発症の高リスク群神経芽腫(左副腎原発、肝転移、多発骨・骨髄転移、N-myc遺伝子増幅あり)の男児。寛解導入化学療法の後、2014年12月18日に <sup>131</sup> I-MIBG療法(666MBq/kg)を行い、その後メルファラン、エトポシド、カルボプラチンによる大量化学療法及び自家末梢血幹細胞移植を実施した。現在、再発所見なく外来にて経過観察中である。

他 3例(病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 5 歳 性別 男・女	神経芽腫	(白) 2013 年 1 月 17 日 (至) 2013 年 1 月 21 日	再発	2012 年 5 月 (5 歳 2 ヶ月時) 発症の高リスク群神経芽腫 (左副腎原発、多発骨・骨髄転移、病期 4、N-myc 遺伝子増幅なし) の男児、寛解導入化学療法の後、2013 年 1 月 17 日に <sup>131</sup> I-MIBG 療法 (666MBq/kg) を行い、その後メルファラン、エトポシド、カルボプラチンによる大量化学療法及び自家末梢血幹細胞移植を実施した。その後は外来にて経過観察していたが、2014 年 8 月 6 日に再発、サルベージ化学療法にて第 2 寛解となったが 2016 年 8 月 5 日に再々発し現在加療中である。
整理番号 2 年齢 歳 性別 男・女		(白) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 3 年齢 歳 性別 男・女		(白) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

全治療例を 6 例以上としたのは、一般的な抗がん剤の第 1 相試験で求められるものと同程度の精度が得られるように考えたためである。また、全治療例が 6 例以上となるように予定症例数を 8 例とした。

【別添6】「高リスク群神経芽腫に<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

## 6. 治療計画

本試験では本邦での高リスク群神経芽腫に対する標準的強化療法である大量化学療法に対し臨床的最大用量（666MBq/kg）の<sup>131</sup>I-MIBG療法を先行して組み合わせることを前提として、まずは<sup>131</sup>I-MIBG単独での安全性を評価する。<sup>131</sup>I-MIBGと大量化学療法の併用の利点は治療効果を増強し、かつ両療法の骨髄救済を1回の造血幹細胞輸注で兼ねることにある。これまでの知見からは<sup>131</sup>I-MIBG療法による重篤な有害事象はほとんど生じないと考えられるが、未知の有害事象により大量化学療法の開始が遅延もしくは実施困難になった場合、本併用療法の大きな欠点となりうる。そのため本邦で初の神経芽腫を対象とした<sup>131</sup>I-MIBG療法の臨床試験である本試験においては<sup>131</sup>I-MIBG単独での安全性評価を主目的とし、引き続き大量化学療法実施に際し支障のないことを確認する。

### ① <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法

<sup>131</sup>I-MIBG 666MBq/kg, div

シリンジ等に分注後、投与前後にウェル型電離箱式キュリメーター等にて放射能を測定し、実際の投与量を記録する。実際の投与量は予定投与量±10%の範囲を許容する。

### ② <sup>131</sup>I-MIBG 後の安全性評価（①より2週間以内）

### ③ 大量化学療法および造血幹細胞移植

大量化学療法はMEC療法（メルファラン、エトポシド、カルボプラチン）またはBuMeI療法（ブスルファン、メルファラン）のいずれかを用いることを推奨するが、他のレジメンやRIST (Reduced intensity stem cell transplantation) の使用を許容する。大量化学療法終了後に造血幹細胞移植（自家造血幹細胞移植もしくは同種造血幹細胞移植）を実施する。

### ④ 有効性及び安全性の評価（③の4週間後）

【別添7】「高リスク群神経芽腫に <sup>131</sup>I-MIBG を用いた内照射療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：高リスク群神経芽腫に <sup>131</sup> I-MIBG を用いた内照射療法	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	要 ( ) ・ <input type="checkbox"/> 不要
資格	要 ( ) ・ <input type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> ( 5 ) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> ( 5 ) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として ( 1 ) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として ( 1 ) 例以上 ・ 不要]
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	要 ( ) ・ <input type="checkbox"/> 不要
実施診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> (第1種放射線取扱主任者資格を有する医師もしくは診療放射線技師もしくは薬剤師) ・ 不要
病床数	要 ( 床以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 ( 対1看護以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> (実施診療科における診療科当職あり) ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> ( 1 症例以上) ・ 不要
その他（上記以外の要件、例； 遺伝カウンセリングの実施体制 が必要 等）	
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として ( ) 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。