

令和3年9月10日
令和3年11月1日修正

「¹³¹I-MIBGを用いた内照射療法(告示旧39)」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
委員長 山口 俊晴

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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称:

¹³¹I-MIBGを用いた内照射療法

適応症等:

神経芽腫

(COGリスク分類又はINRG治療前分類で高リスク群と診断されるものであって、化学療法及び造血幹細胞移植が行われる予定のものに限る。)

医療技術の概要:

神経芽腫は多様性を示す腫瘍であるため、病期分類、診断時年齢、腫瘍の生物学的特性などに基づき低・中間・高リスク群に分類されている。初発高リスク群における5年生存率は約30%、再発神経芽腫における5年生存率は10%未満と非常に予後不良な疾患で、標準的治療は確立されていない。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)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。¹³¹I-MIBGは、抗腫瘍薬と比較して体内に存在するすべての腫瘍細胞にピンポイントに取り込まれ、病変の部位に関わらず殺腫瘍効果が期待できる。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: ¹²³I-MIBG)集積陽性の初発及び再発高リスク群神経芽腫症例を対象として、¹³¹I-MIBG内照射(666MBq/kg)を標準的な強化療法である大量化学療法(および造血幹細胞移植)前に投与し安全性と有効性を検証する。

臨床研究登録ID: jRCTs041180030

医療技術の試験結果:

[有効性の評価結果]

全登録例8例において造血幹細胞移植が行われ、造血幹細胞が生着した症例は100.0%(95%信頼区間:63.1-100.0%)であった。RECISTに準拠した効果判定は、SDが87.5%(7/8例)、NEが12.5%(1/8例)であり、奏効率は0.0%(95%信頼区間:0.0-36.9%)であった。MIBGシンチグラフィによる効果判定は、CRが62.5%(5/8例)、SDが37.5%(3/8例)であり、奏効率は62.5%(95%信頼区間:24.5-91.5%)であった。造血幹細胞移植後4週間以内にイベントが発現しなかったため、全生存期間中央値(点推定値)は算出できなかった。登録日からの経過年数の最小値は0.51年、中央値は1.576年、最大値は2.53年であった。同様に造血幹細胞移植後4週間以内にイベントが発現しなかったため、無増悪生存期間中央値(点推定値)は算出できなかった。登録日からの経過日数の最小値は45日、中央値は59.5日、最大値は86日であった。

[安全性の評価結果]

全治療例 8 例に用量制限毒性は認められなかった。全試験期間で発現した主な有害事象は、下痢、骨髄抑制、食欲不振、発熱、嘔吐(各 8 例中 8 例で100.0%)、倦怠感、発熱性好中球減少症(各 8 例中 7 例で87.5%)、悪心、腹痛(各 8 例中 6 例で75.0%)であった。主な有害反応は、骨髄抑制、食欲不振(各 8 例中 8 例で 100.0%)であった。

評価時期別の有害事象発現状況は、¹³¹I-MIBG 内照射療法施行により、主な有害事象(CTCAE v4.0 全Grade)(有害反応も同様)として、食欲不振が 8 例中 8 例(100.0%)、骨髄抑制が 8 例中 7 例(87.5%)に認められた。大量化学療法開始により、主な有害事象として、嘔吐が 8 例中 7 例(87.5%)、倦怠感、悪心が 8 例中 6 例(75.0%)に認められた。試験治療終了以降の主な有害事象として、鼻出血が 8 例中 4 例 (50.0%)に認められた。

死亡例は認められず、ダブルルーメンカテーテルの不具合(試験薬を投与していないルーメンの破損)が生じたが、試験薬との因果関係は否定された。再留置に伴い入院期間が延長したため、重篤な有害事象として報告した。特に問題とすべき臨床検査値異常やバイタルサインの異常は認められなかった。

[総括]

高リスク群神経芽腫に対する¹³¹I-MIBG の安全性が確認され、RECISTに準拠した効果判定での奏効率は0.0%、MIBGシンチグラフィによる効果判定での奏効率は62.5%であった。

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:令和 3 年 9 月 10 日(金)15:00～
(第 5 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)

第 5 回先進医療評価委員会 資料 1 参照

本医療技術の安全性は確認されたと考える。一方、有効性については、¹³¹I-MIBG 内照射療法に大量化学療法及び幹細胞移植を併用した場合の有効性を示唆する成績は得られたものの、本医療技術の大量化学療法及び幹細胞移植への上乗せ効果については、大量化学療法及び造血幹細胞移植と成績を比較するため、現時点では評価できない。この点は更なる追跡または有効性を確認するための別試験等で明らかにする必要がある。

(評価技術の概要)

第 5 回先進医療評価委員会 資料 2 参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表(旧告示39)

評価委員 主担当： 中西構成員
副担当： 飛田構成員

先進医療の 名称	¹³¹ I-MIBGを用いた内照射療法 神経芽腫
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	神経芽腫は多様性を示す腫瘍であるため、病期分類、診断時年齢、腫瘍の生物学的特性などにに基づき低・中間・高リスク群に分類されている。初発高リスク群における5年生存率は約30%、再発神経芽腫における5年生存率は10%未満と非常に予後不良な疾患で、標準的治療は確立されていない。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)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。¹³¹I-MIBGは、抗腫瘍薬と比較して体内に存在するすべての腫瘍細胞にピンポイントに取り込まれ、病変の部位に関わらず殺腫瘍効果が期待できる。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: ¹²³I-MIBG) 集積陽性の初発及び再発高リスク群神経芽腫症例を対象として、¹³¹I-MIBG内照射(666MBq/kg)を標準的な強化療法である大量化学療法(および造血幹細胞移植)前に投与し安全性と有効性を検証する。(臨床試験登録ID: jRCTs041180030)
医療技術の 試験結果	有効性の評価結果 全登録例8例において造血幹細胞移植が行われ、造血幹細胞が生着した症例は100.0%(95%信頼区間:63.1-100.0%)であった。RECISTに準拠した効果判定は、SDが87.5%(7/8例)、NEが12.5%(1/8例)であり、奏効率は0.0%(95%信頼区間:0.0-36.9%)であった。MIBGシンチグラフィによる効果判定は、CRが62.5%(5/8例)、SDが37.5%(3/8例)であり、奏効率は62.5%(95%信頼区間:24.5-91.5%)であった。造血幹細胞移植後4週間以内にイベントが発現しなかったため、全生存期間中央値(点推定値)は算出できなかった。登録日からの経過年数の最小値は

	0.51 年、中央値は 1.576 年、最大値は 2.53 年であった。同様に造血幹細胞移植後 4 週間以内にイベントが発現しなかったため、無増悪生存期間中央値(点推定値)は算出できなかった。登録日からの経過日数の最小値は 45 日、中央値は 59.5 日、最大値は 86 日であった。 安全性の評価結果 全治療例 8 例に用量制限毒性は認められなかった。全試験期間で発現した主な有害事象は、下痢、骨髄抑制、食欲不振、発熱、嘔吐(各 8 例中 8 例で 100.0%)、倦怠感、発熱性好中球減少症(各 8 例中 7 例で 87.5%)、悪心、腹痛(各 8 例中 6 例で 75.0%)であった。主な有害反応は、骨髄抑制、食欲不振(各 8 例中 8 例で 100.0%)であった。 評価時期別の有害事象発現状況は、¹³¹I-MIBG 内照射療法施行により、主な有害事象(CTCAE v4.0 全 Grade)(有害反応も同様)として、食欲不振が 8 例中 8 例(100.0%)、骨髄抑制が 8 例中 7 例(87.5%)に認められた。大量化学療法開始により、主な有害事象として、嘔吐が 8 例中 7 例(87.5%)、倦怠感、悪心が 8 例中 6 例(75.0%)に認められた。試験治療終了以降の主な有害事象として、鼻出血が 8 例中 4 例(50.0%)に認められた。 死亡例は認められず、ダブルルーメンカテーテルの不具合(試験薬を投与していないルーメンの破損)が生じたが、試験薬との因果関係は否定された。再留置に伴い入院期間が延長したため、重篤な有害事象として報告した。特に問題とすべき臨床検査値異常やバイタルサインの異常は認められなかった。 結論 高リスク群神経芽腫に対する ¹³¹I-MIBG の安全性が確認され、RECIST に準拠した効果判定での奏効率は 0.0%、MIBG シンチグラフィによる効果判定での奏効率は 62.5%であった。
臨床研究登録 ID	jRCTs041180030

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。 ☒ E. その他
コメント欄：¹³¹I-MIBG 内照射療法単独の有効性については、シンチグラフィ画像上 CR が 62.5%、SD が 37.5%であり、有効性を示唆する成績が得られた。一方、RECIST 評価における奏効割合は 0%であった。本医療技術の最終的な目標は従来から実施されている大量化学療法と造血幹細胞移植に ¹³¹I-MIBG 内照射療法を併用することにより有効性の向上を図ることにある。したがって、有効性評価は ¹³¹I-MIBG 内照射療法、大量化学療法、造血幹細胞移植の 3 者の併用によるアウトカムを評価することが必要である。本試験においては、初発例 75%、再発例 25%と治療予後が異なる集団が含まれており、加えて症例数及び追跡期間不足のために、現時点で有効性を判断することはできない。	

安全性	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：本試験の安全性に関しては 1) ¹³¹I-MIBG 内照射療法単独の安全性、及び 2) ¹³¹I-MIBG 内照射療法を併用した大量化学療法及び造血幹細胞移植の安全の 2 点から評価する必要がある。1) については、試験に登録された 8 例すべてで試験薬との因果関係のある重篤有害事象をきたすことなく大量化学療法・造血幹細胞移植へ移行できており、安全性は確認できたと考える。2) については、大量化学療法において不可避の有害事象は発生しているものの大量化学療法において通常見られる範囲のものであり、¹³¹I-MIBG 内照射療法の併用によって有害事象が増加・重症化されたとは考えられない。また、造血幹細胞生着率は 100%で、1.576 年 (0.51 年～2.53 年) 時においてイベントの発生もないことより、安全性は確認できたものとする。	

技術的成熟度	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。 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。 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。 D. その他
コメント欄：¹³¹I-MIBG 内照射療法は、比較的安全な治療手技であることは本試験から確認することはできたが、治療の特性上、特殊な設備、放射性物質の取り扱いに習熟した者や有資格者、小児血液学の専門家等が必須である。したがって、高い技術的成熟度が求められる。	

総合的なコメント欄	1) ¹³¹I-MIBG 内照射療法単独の安全性と有効性について 本試験における主要評価項目である DLT はいずれの症例でもみられず、¹³¹I-MIBG 内照射療法単独の安全性は確認された。また、副次評価項目である MIBG シンチグラフィによる奏効割合は、62.5%で有効性を示唆するものであった。 2) ¹³¹I-MIBG 内照射療法を併用した大量化学療法及び造血幹細胞移植の安全性と有効性について 本試験の最終的な目的は ¹³¹I-MIBG 内照射療法を併用した大量化学療法及び造血幹細胞移植の安全性と有効性を評価することである。安全性については、大量化学療法において不可避の有害事象は発生しているものの許容範囲内のものであった。また、全症例で造血幹細胞の生着がみられており、¹³¹I-MIBG 内照射療法を併用することの安全性は確認されたと考える。0.51 年～2.53 年の追跡期間中にイベントの発生がなかったことも、安全性を裏付けする成績と思われる。一方、有効性については、RECIST による奏効割合は 0%であり、加えて症例数及び追跡期間不足のために現時点で有効性を判断することはできない。とはいえ、シンチグラフィ画像上の有効性が示されていること、追跡期間中にイベントも発生
-----------	---

	していないこと等は、本医療技術の有効性を期待させるものと思われる。 以上の点をまとめると、本医療技術の安全性は確認されたと考える。一方、有効性については、¹³¹I-MIBG 内照射療法単独の有効性を示唆する成績は得られたものの、本医療技術については、¹³¹I-MIBG 内照射療法の大量化学療法及び造血幹細胞移植とセットでの成績を見る必要があるため、現時点では評価できない。この点は更なる追跡または有効性を確認するための別試験等で明らかにする必要がある。
--	---

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	本試験において¹³¹I-MIBG内照射療法の安全性は確認され、かつその有効性を示唆する成績が得られた。しかし、現時点では追跡期間不足のために予後改善に繋がるかどうかは断定できない。ついては有効性を確認するための臨床第Ⅱ相試験の追加が望まれる。しかし、希少疾患であり、追加試験の実施は必ずしも容易でないことも理解できる。予後を大幅に改善できるという追跡結果が示された場合には薬事承認申請の効率化に資する可能性がある。ついては今後とも予後の追跡を厳密に行っていただきたい。
--	--

副担当：飛田構成員

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。 ☒ E. その他
コメント欄： 本試験が高リスク群神経芽腫患者を対象に、本医療技術 2 週以内かつ大量化学療法開始前の評価期間における DLT を評価する第 I/II 相非対照のオープン試験であることから、従来の医療技術と比較することができないため、その他と評価しています。 今後、本医療技術の薬事承認取得に向けたロードマップを検討し、適当な比較対照を設定した上で、本医療技術の有効性及び安全性を評価できる試験を実施する必要があると考えます。	

安全性	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： DLT は認められず、重篤な有害事象の発現は 1 例のみとのことで、安全性については大きな問題はないと思われるものの、8 例の少数例での検討であることから、B と評価しています。	

技術的成熟度	☒ 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。 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。 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。 D. その他
コメント欄：	

先進医療評価委員会からの指摘事項

先進医療技術名： ^{131}I -MIBG を用いた内照射療法 神経芽腫

2021 年 11 月 1 日

所属・氏名： 金沢大学附属病院核医学診療科

若林 大志

1. 本先進医療の副次評価項目である有効性の評価は、内照射、大量化学療法、造血幹細胞移植後の評価であるため、本研究では、それらを併用したときの安全性および有効性は確認されているが、内照射単独療法の有効性に関しては、今回は確認していないということによいか。
総括報告書には内照射単独療法の有効性であるようにも解釈できる記載があり、誤解を招きやすいため、確認させていただきたい。

【回答】

ご指摘の通り、本先進医療の副次評価項目であります有効性の評価は、 ^{131}I -MIBG 内照射療法を併用した大量化学療法及び造血幹細胞移植後に実施しております。したがって ^{131}I -MIBG 内照射単独療法での有効性は確認しておりません。

以上

高リスク神経芽腫を対象とした I-131 3-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) 内照射療法

申請医療機関：金沢大学附属病院

概要

初発及び再発の高リスク神経芽腫（発症年齢、病期、腫瘍の生物学的特性により超低、低、中間、高リスクと分類される）に対し、 **β 線放出核種**である ^{131}I を標識したカテコールアミン類似物質（ **^{131}I -MIBG**）を投与する。 ^{131}I -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。本試験では強化療法として **^{131}I -MIBG**内照射療法（MIBG治療）を**大量化学療法**と併用し、両療法の骨髄救済を一度の**造血幹細胞移植**で済ませる。

技術の特徴

^{131}I -MIBGは、抗腫瘍薬と比較して体内に存在するすべての腫瘍細胞にピンポイントに取り込まれ、病変の部位に関わらず殺腫瘍効果が期待できる。

治療病室



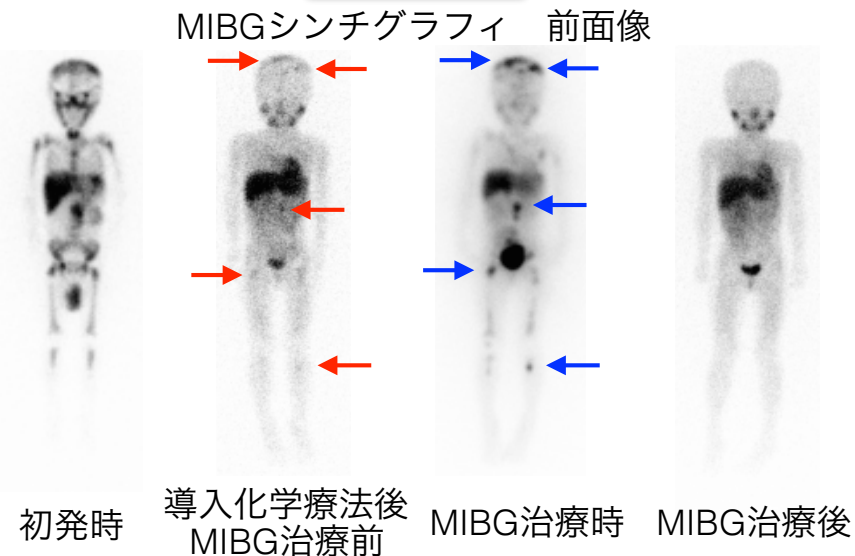
患児以外の放射線被ばくを避けるため、**放射線管理区域内**の治療病室にて治療を実施する。

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。

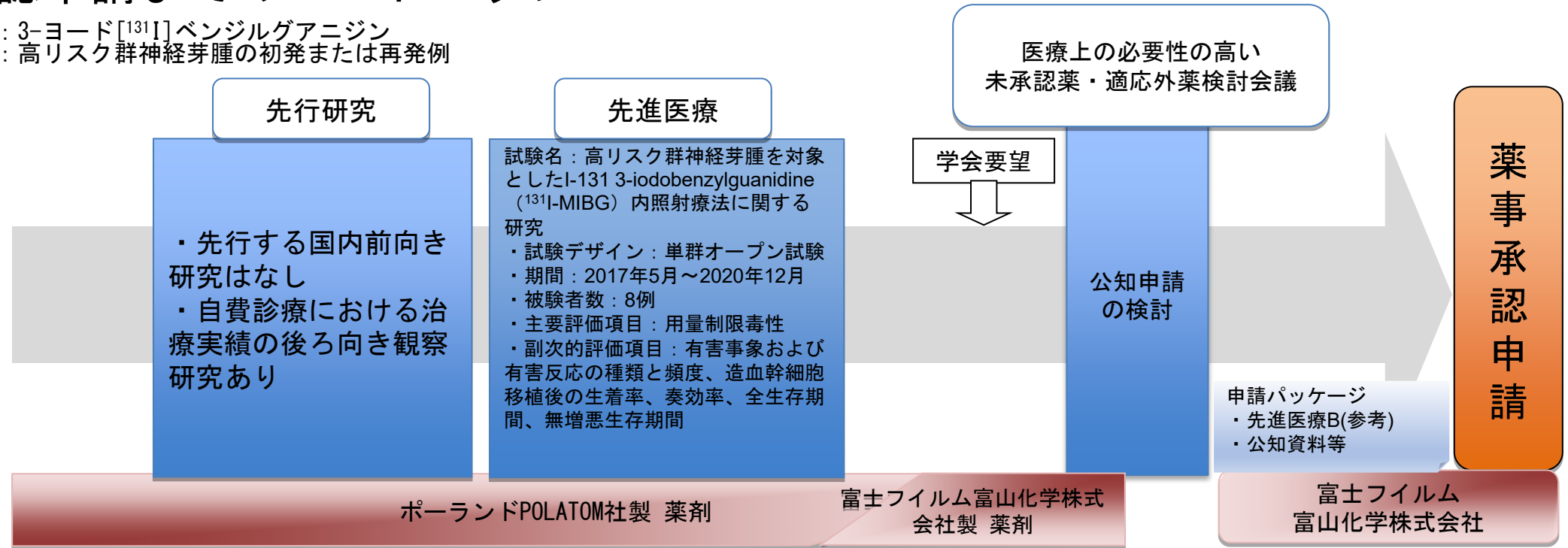
治療効果



MIBG治療前に確認した ^{123}I -MIBGの集積部位＝病変（赤矢印）へ ^{131}I -MIBG（青矢印）が集積する。治療後に ^{123}I -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。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名 : 3-ヨード^[131]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



当該先進医療における
選択規準：高リスク群神経芽腫の初発もしくは再発例、MIBG集積陽性、移植可能な造血幹細胞（自己末梢血または臍帯血）の存在
除外規準：重篤な基礎疾患なし、活動性の重複がんなし
予想される有害事象：汎血球減少症、食欲不振、悪心、嘔吐、唾液腺機能低下、甲状腺機能低下

公知申請：
本試験薬が褐色細胞腫の治療を効能・効果として承認（2021年9月6日に審議予定）されていることが前提

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無）、欧州（有・無）

ガイドライン記載（有・無）

進行中の臨床試験（有・無）

人道的見地による2件の医師主導治験（ロードマップ外）

試験名：初発高リスク群神経芽腫に対するI-131 MIBGを用いた内照射療法
試験名：第一再発高リスク群神経芽腫に対するI-131 MIBGを用いた内照射療法

- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：2020年3月～適応拡大に至るまで
- ・ 被験者数：各試験6例
- ・ 主要評価項目：用量制限毒性