

第38回先進医療会議(平成28年1月14日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	保険給付されない 費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される 費用※2 (「保険外併用療養費 に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応 等)
087	難治性褐色細胞腫患者に131I-MIBGを用いる内照射療法	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)	・メタ-ヨード-ベンジルグアニジン(MIBG-131I) National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM	53万6千円 (研究費負担(MIBG治療薬) は51万1千円。)	50万3千円	21万7千円	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)

2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの

(1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術

(2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)

4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、

当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ 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。 ^{131}I-MIBG の国内製造が可能かどうか。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

先進医療会議構成員（福井構成員）からの指摘事項

日付：平成 28 年 1 月 7 日

所属： 金沢大学附属病院

実施責任医師：稲木 杏吏

- | |
|---|
| <p>1. ^{131}I-MIBG については国内で薬事承認ですが、国内で製造可能かどうか、併せて本技術の普及性に関連して国内から調達可能かどうかについて説明してください。</p> |
|---|

（回答）

重要なお指摘をいただき、誠にありがとうございます。

^{131}I -MIBG に関して、現在のところ国内で製造している企業はなく、本先進医療ではポーランド POLATOM 社で製造された薬剤を使用することとしております。しかしながら、放射性医薬品企業である富士フイルム RI ファーマ社（FRI 社）が、POLATOM 社から技術移転を受けて国内製造に向けた検討を開始しております。また、ロードマップにも記載いたしましたように、本先進医療に続いて、FRI 社で製造する治験薬を用いて企業治験を実施し、本先進医療と治験の結果に基づいて薬事承認申請を行う予定であります。

なお、本件については、PMDA との薬事戦略相談（事前面談）においても確認されており、薬事承認後は FRI 社から医薬品として ^{131}I -MIBG の国内調達が可能となる見通しであります。

「難治性褐色細胞腫患者に¹³¹I-MIBG を用いる内照射療法(整理番号 NCC01)」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

国立大学法人 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は有効性・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: 難治性褐色細胞腫患者に ¹³¹ I-MIBG を用いる内照射療法
適応症等: 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、 (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
内容: (先進性) 現在、悪性褐色細胞腫に保険適応のある抗腫瘍薬としてはシクロホスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジンがあり、これらの併用(CVD 療法)が、難治性褐色細胞腫における標準的な治療となっている。これまでの後ろ向き研究の結果から、本治療(¹³¹I-MIBG内照射療法)はCVD 療法と同等あるいはそれ以上の治療効果が得られ、かつCVD 療法よりも低侵襲であり有害事象の頻度及び重症度において優位であることが期待される。 (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、(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: ¹²³I-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(¹³¹I-MIBG)を投与し、その安全性及び有効性を評価する。 (効果) 生存期間の延長、自覚症状(動悸、切迫感、発汗、熱感、冷感、便秘、癌性疼痛)及び他覚症状(高血圧、頻脈、不整脈、高血糖)の緩和

(先進医療にかかる費用) 本技術に係る費用は、1,256,480円である。うち先進医療に係る費用は、1回施行あたり536,300円である。(内訳は、MIBG治療薬の購入費および輸入代行費用等の510,850円は日本医療研究開発機構委託研究開発費にて支弁され、実施施設負担は30円である。)よって患者負担分は人件費24,370円と使用医療器材料の1,050円の和である25,420円となる。

申請医療機関	国立大学法人 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 27 年 12 月 1 日(火) 18:00～18:40

(第 2 回 先進医療評価委員会)

(2)議事概要

国立大学法人 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 2 回先進医療評価委員会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2)先進医療B「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」に対する第 2 回先進医療評価委員会における指摘に対する回答書 参照

3. 先進医療評価委員会での検討結果

国立大学法人 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委員長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。

先進医療 B 実施計画等評価表(番号 NCC01)

評価委員 主担当:直江 委員
 副担当:田島 委員(倫理担当) 副担当:大門 委員(生物統計担当)

先進医療の名称	難治性褐色細胞腫患者に ¹³¹ I-MIBGを用いる内照射療法
申請医療機関の名称	金沢大学附属病院
医療技術の概要	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。

【実施体制の評価】 評価者:直江 委員

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。) 難治性褐色細胞腫は予後不良であり、化学療法のほかは MIBG 内照射療法(当該申請)が適応とされるが、我が国では未だ後者は承認されていない。申請者らはこれまで当該医療技術の実施の経験を積んでおり、医療機関としてもその体制にも問題はないと考える。 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。)	

【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 委員（倫理担当）

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	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。） ・ 難治性褐色細胞腫を対象とする臨床試験のため、補償が無いことは止むを得ないと思いますが、説明文書の12頁6項本文中に、副作用に限らず健康被害が生じた場合に補償が無いことを明記する必要があります。 ・ 説明文書に、臨床試験と関係の無い、患者さんの一般相談窓口の電話番号も記載して下さい。 ・ 細かな誤字脱字の問題ですが、説明文書5頁5行目の「治療後終了後」を「治療終了後」に、7頁4）1行目「患者」を「患者さん」に、訂正して下さい。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門 委員（生物統計担当）

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ 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	適 ・ 不適

法	
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ 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	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。） 試験実施計画書は丁寧に仕上げられていると考えます。	
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。） 本試験における試験薬の投与量は 7,400MBq と設定しているものの、各施設において設定されている施設基準数量が 7,400MBq を下回る場合は、施設基準数量を超えない最大量を投与することを許容しています。各施設での放射線管理の視点からやむを得ないものでありますが、この投与量の施設間差が安全性・有効性の評価及びそれらの結果の解釈・実地への還元可能性に影響を及ぼさないか幾分気になりました。その影響についての申請者の見解を示しいただき、影響が予期されるようであれば、その善処策を実施計画書で記述していただきたいです。	

【1～16の総評】直江 委員

総合評価	☒ 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例	予定試験期間	2 年間	
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。） プロトコル上は中止基準に満たない場合はずっと継続となるのか？（これまでの事例で 65GBq と大量を用いて軽快している例もあるようだが・・・）Max は記載しなくても良いか？ 今回の先進医療における目的に、「治験に先立って実施し、PMDA での承認申請の効率化に寄与する」とある。1)今回使用するポーランド POLATOM 社製薬剤の結果はこの先進医療後に治験を予定している富士フィルム RI ファーマ社製薬剤の治験を立案する場合に活用可能か？2)今回のデータの二次利用についてはあらためて同意を得る（プロトコルp85）としているが、透明性を担保しつつデータを申請（予定）企業と活用してこそ、先進医療結果が生きていくのではないかな？				
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。）				

第2回 先進医療評価委員会	資料 1-3
平成 27 年 12 月 1 日	

平成 27 年 12 月 1 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： 難治性褐色細胞腫患者に 131I-MIBG を用いる内照射療法

実施医療機関名：金沢大学附属病院

実施責任医師名：稲木 杏吏

難治性褐色細胞腫を対象とする臨床試験のため、補償が無いことは止むを得ないと思いますが、説明文書の12頁6項本文中に、副作用に限らず健康被害が生じた場合に補償が無いことを明記する必要があります。

<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。説明文書 12 ページの該当部分を下記のように訂正いたします。

(旧)

今回行う治療に伴う副作用が発生した場合には、副作用についての適切な治療を行います。しかしながら、それに伴う費用はご自身の負担となります

⇒

(新)

今回行う治療に伴う副作用が発生した場合には、副作用についての適切な治療を行います。しかしながら、副作用やその他の健康被害に対する補償はなく、健康被害の治療に伴う費用はご自身の負担となります

説明文書に、臨床試験と関係の無い、患者さんの一般相談窓口の電話番号も記載して下さい。

<回答>

貴重なご意見をいただき、誠にありがとうございます。

17 ページの末尾に 下記を追記します。

<一般相談窓口>

細かな誤字脱字の問題ですが、説明文書5頁5行目の「治療後終了後」を「治療終了後」に、7頁4)1行目「患者」を「患者さん」に、訂正して下さい。

<回答>

誠にありがとうございます。ご指摘に従って訂正いたします。

5 ページ 5 行目

治療後終了後 ⇒ 治療終了後

7 ページ 4)

患者 ⇒ 患者さん

本試験における試験薬の投与量は 7,400MBq と設定しているものの、各施設において設定されている施設基準数量が 7,400MBq を下回る場合は、施設基準数量を超えない最大量を投与することを許容しています。

各施設での放射線管理の視点からやむを得ないものでありますが、この投与量の施設間差が安全性・有効性の評価及びそれらの結果の解釈・実地への還元可能性に影響を及ぼさないか幾分気になりました。その影響についての申請者の見解を示いただき、影響が予期されるようであれば、その善処策を実施計画書で記述していただきたいです。

<回答>

貴重なご意見を頂き、誠にありがとうございます。

本試験において想定されている追加施設は金沢大学附属病院(施設基準数量 16,650MBq)以外に 3 施設ございますが、各施設の施設基準数量は 2 施設が 7,400MBq、1 施設が 5,550MBq となっております。従いまして、この記載における「施設基準数量を超えない最大量」は、5,550MBq を前提としていただくとお考えください。明確に記載しておらず申し訳ありません。

まず、過去の研究における有害事象を検討しますと、7,400MBq 以下においては Grade3 以上の非血液毒性、Grade4 以上の血液毒性の報告はございません。また、当施設も参加した Yoshinaga らの文献では、3,700MBq 投与群と比較して、3,700MBq より大の投与群では全有害事象の頻度が多い傾向にあったものの、全有害事象、血液毒性いずれも有意差は見られませんでした。上記に鑑みますと、5,550MBq 投与群、7,400MBq 投与群においては実地臨床問題となる重篤な有害事象の発生の頻度は変わらないと考えております。

次に、有効性に関しましては、これまでの非臨床における基礎的検討および放射線生物学的見地から、単回投与量よりも総投与量が重要であると考えられます。臨床的にも、当施設の Wakabayashi らの報告により、MIBG 治療回数、すなわち総投与量が全生存期間に有意に影響するとの結果が Cox 回帰分析によって明らかとなっております。以上より、5,550-7,400MBq 単回投与における有効性には差はないと考えております。ただし本治療は 6 か月という長期周期を要する反復になるので、低い 5,500MBq に各施設の投与量を合わせるのではなく、可能な限り 7400MBq を投与することが適切と考えます。

なお、有効性および安全性の大きな用量間差がないことについては、臨床試験として初めて実施する本試験のデータに基づいてこそ更に詳細な確認が行うことが可能であり、本試験で部分集団解析を計画しておりますことを申し添えます。

ただし、有害事象の評価においては、最低投与量の記載がなく施設基準数量が我々の想定より低い施設における低用量の治療が許容されうるのはプロトコール上の問題と言えますので、該当部分を以下のように訂正いたします。

5.2.1.項 放射線内照射療法

(旧)

投与量については 7,400MBq とする。ただし、施設基準数量が 7,400MBq を下回る施設に限り、施設基準数量を超えない最大量を投与する。

(新)

投与量については 7,400MBq とする。施設基準数量が 7,400MBq を下回る施設に限り、施設基準数量を超えない最大量を投与するが、5,550MBq を最低量とする。

また、実施計画書 2.3.4.項にも上記の見解について追記いたします。

プロトコール上は中止基準に満たない場合はずっと継続となるのか？(これまでの事例で 65GBqと大量を用いて軽快している例もあるようだが・・・)Max は記載しなくても良いか？

<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。

本試験は、重篤な有害事象がなく管理可能でありかつ無増悪であるならば 24 週毎に MIBG 療法を実施し、治療毎にその有害事象等を把握いたしますので、安全性・有効性の評価及びモニタリング・監査が厳密に規定された先進医療の枠組みの中で、反復投与及び長期的な安全性も副次的に評価できるようにしております。また、本プロトコールの規定上、本試験の対象患者は既に治療選択肢が極めて限られており、有効性・安全性の点から臨床上的利益が不利益を上回るならば、上限を設定せず治療を継続する現状のプロトコールは研究計画及び倫理的側面から妥当と考えております。

平成 27 年 12 月 3 日

先進医療評価委員会における指摘事項に対する回答書

先進医療技術名： 難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法

実施医療機関名：金沢大学附属病院

実施責任医師名：稲木 杏吏

様式第 9 号「先進医療名及び適応症：」の項
現在の先進医療名の記載の後に（ 適応症 ）を追記すること。

<回答>

適切なご指摘をいただき、ありがとうございます。

適応症として以下を記載いたします。

（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）

様式第 9 号「当直体制」の項
実施診療科（放射線科等）における当直体制までは不要と考える。
「1 名以上の当直」と修正すること。

<回答>

適切なご指摘をいただき、どうもありがとうございます。上記のように修正いたします。

臨床試験実施計画書 P.86 下から3行

説明同意文書 P.14 7行目～12行目

の記載では、本試験の結果を二次利用する際に、改めて同意を取得することとされているが、本試験への参加時に、本試験の結果を今後の新薬開発の根拠として用いる予定であることなどを説明の上、同意を受けておくよう修正すること。

<回答>

適切にご指摘をいただき、誠にありがとうございます。下記のように該当箇所を訂正いたします。

臨床試験実施計画書 P86

特に「1.目的」に記載したように、本試験の成果を医薬品医療機器法上の承認の申請の効率化に活用することについては、説明文書を用いてあらかじめ研究対象者に説明し、同意を取得する。その他の研究目的での二次利用の際にはあらためて同意を得ることを原則とするが、該当する指針に基づき研究の情報の公開等を行う。

説明同意文書 P14

さらに、試験終了後にこれらの検査結果を調べて、MIBG 治療に関する有益な結果が得られた場合、厚生労働省関連機関や製薬企業と連携して MIBG 治療薬をあたらしいおくりとして開発し、健康保険で使えるようにすることを目指します。その際には、容易に個人を特定できる情報（例えば氏名、住所など）を除く、治療効果や副作用に関わる可能性のある情報（例えば年齢、性別など）を、改めて同意をいただくことなく試験終了後も利用させていただきますのでご了承ください。

一方、その他の目的でああなたの検査結果を別の研究に用いる際は、その研究計画を作成し、病院の所定の手続き(医学倫理審査委員会の承認など)を経た後に研究計画を公表します。この際には、あなたに新たな研究への参加の意思があることを再度確認し、同意が得られた場合のみあなたの検査結果を利用させていただきます。

医療技術の概要図

難治性褐色細胞腫を対象とした 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

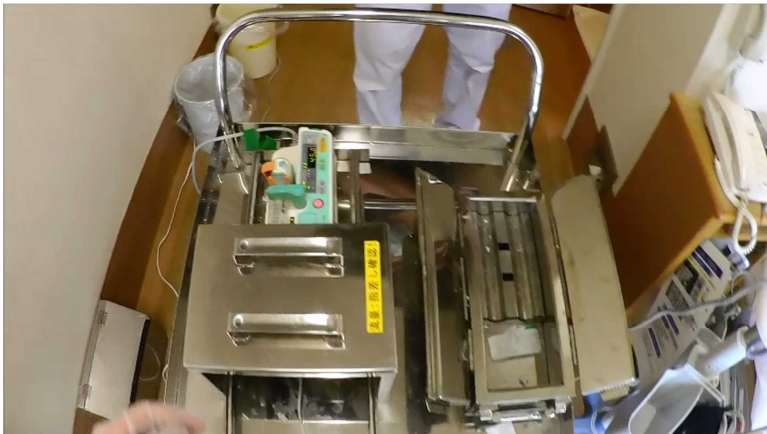
概要

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 ^{131}I を標識したカテコールアミン類似物質 3-ヨードベンジルグアニジン (^{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。

技術の特徴

^{131}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



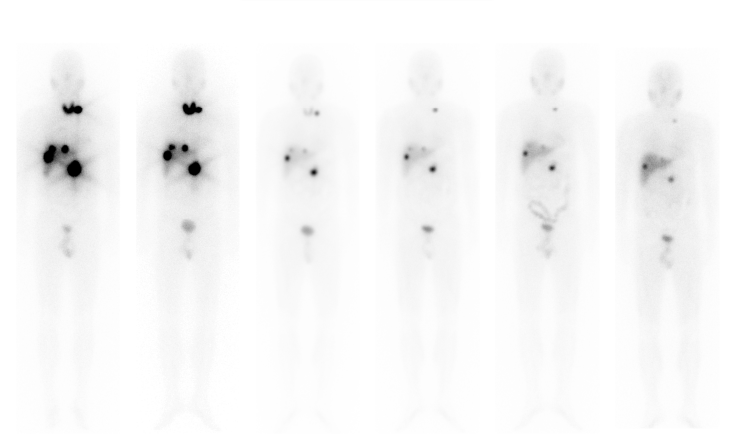
調製時及び投与時の薬剤は、鉛遮蔽体内に配置される。治療薬の投与は約1時間で終了する。

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}I -MIBG もしくは ^{123}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

試験機器名 : 3-ヨード [¹³¹I] ベンジルグアニジン

適応疾患 : 難治性褐色細胞腫（パラグングリオーマ）

先行研究

- ・ 先行する前向き研究はなし
- ・ 自費診療における治療実績の後ろ向き観察研究あり

1. Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Prognostic values of initial responses to low-dose (131)I-MIBG therapy in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Nucl Med*. Nov 2013;27(9):839-846.

2. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, et al. Effects and safety of I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: Results from a multicenter observational registry. *Endocrine journal*. Sep 11 2014.

ポーランド POLATOM 社製薬剤

先進医療

- ・ 先進医療技術名：先難治性褐色細胞腫を対象とした ¹³¹I-MIBG 内照射療法
- ・ 2015 年 10 月 13 日～2017 年 10 月 31 日
- ・ 被検者数：20 例
- ・ 主要評価項目：用量反応毒性
- ・ 副次評価項目：有害事象および有害反応の種類と頻度、RECIST における奏効率、MIBG シンチグラフィにおける奏効率、全生存期間、無増悪生存期間

治験

- ・ 試験名：未定
- ・ 試験デザイン：
非盲検単群試験
- ・ 治験：
医師主導治験
もしくは
企業治験

富士フイルム RI ファーマ社製薬剤

申請パッケージ

- ・ FRI 治験（評価資料）
- ・ 先進医療試験（参考）
- ・ 公知資料等

薬事承認申請

当該先進医療における

選択規準：難治性褐色細胞腫

除外規準：活動性重複癌、MIBG 無効、重篤な合併症の存在など

予想される有害事象：血液及びリンパ系障害、心臓障害、内分泌障害、胃腸障害、一般・全身障害及び投与部位の状態、傷害、中毒及び処置合併症、臨床検査、代謝及び栄養障害、神経系障害、精神障害、腎及び尿路障害、皮膚及び皮下組織障害、血管障害（CTCAE v4.0）

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**）

【別添 1】「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」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】「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」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：

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）

効能・効果：

生存期間の延長、自覚症状（動悸、切迫感、発汗、熱感、冷感、便秘、癌性疼痛）及び他覚症状（高血圧、頻脈、不整脈、高血糖）の緩和が期待される。

背景：

切除可能な褐色細胞腫（パラガングリオーマを含む）は外科的切除が第一選択である。切除不能症例（主として悪性褐色細胞腫）に対する標準的治療は存在しないが、全身治療として化学療法（2012 年 10 月より保険適応）もしくは MIBG 内照射療法が施行される。また、局所制御を目的として化学薬品やラジオ波による焼灼術、経皮的血管塞栓術が検討されることがある。また、血中カテコラミン高値によるカテコラミン症状緩和のために、交感神経 α 受容体拮抗薬、交感神経 β 受容体拮抗薬が投与される。

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) における神経内分泌腫瘍のガイドライン (NCCN Guidelines Version 1.2015) においては局所切除可能例、局所切除不可能例、遠隔転移例に分けて記載されている。切除不能例では放射線治療及び交感神経 α 受容体遮断薬 (α -ブロッカー) を基本として、 α -メチルチロシン（本邦未承認）、交感神経 β 受容体遮断薬 (β -ブロッカー)、減量手術（可能であれば）の記載がある。遠隔転移例については① α -ブロッカー持続投与を基本として α -メチルチロシン、 β ブロッカー、減量手術、②臨床試験、③CVD 療法、④MIBG 内照射療法が挙げられている。尚、いずれも推奨エビデンスレベルは 2A である。

米国国立がん研究所医師データ照会 (NCI-PDQ) においては、治療として①外科的切除、②放射線治療 (MIBG 内照射療法を含む)、③化学療法、④焼灼術、⑤塞栓術、⑥分子標的療法が挙げられている。化学療法としてシクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン併用療法 (CVD 療法) が挙げられており、本邦においても 2013 年より薬事承認されている。また、治療可能な状況であるならば、本試験で行う MIBG 内照射療法が選択肢に挙がる。しかしながら、いずれの治療においても予後延長効果の報告はなく、その臨床的有用性も限定的とされる。また、再発性もしくは悪性褐色細胞腫に対する根治を目標とした放射線外照射については報告がない。これらの治療が無効であった場合や選択されなかった場合は緩和的放射線外照射を含む症状緩和治療となる。

Hescot らの報告によれば、悪性褐色細胞腫の 1、2、5 年後の全生存率は 94%、85%、44%

であった。

標準治療と試験治療：

難治性褐色細胞腫（パラガングリオーマを含む）に対する標準的治療法は存在しない。本試験の研究対象者の治療選択肢は、MIBG 療法、化学療法（CVD 療法）もしくは対症療法を含む症状緩和療法、他の臨床試験への参加等である。研究対象者の状態により、リスク/ベネフィットバランスを検討し、治療選択を行うことになる。MIBG 療法を未実施の場合は、本療法が国際的なガイドラインに掲載されている治療法であり推奨できる。一方、MIBG 療法実施後の増悪の場合は、MIBG 再治療の有効性が明らかでないため、CVD 療法が未実施であればこれが治療選択肢として優先される可能性がある。

本試験における試験薬の投与量は 7,400MBq と設定した。本試験において設定した投与量を繰り返すことにより、Grade 4 以上の有害事象の発現を抑えつつ、合併症、腫瘍関連死の改善をもたらすことが強く期待できる。ただし、各施設において設定されている施設基準数量が 7,400MBq を下回る場合は、施設基準数量を超えない最大量を投与する。

目的：

褐色細胞腫の標準的治療は外科的切除であるが、切除困難あるいは不可能な例や、外科的切除を行うも根治に至らなかった例の予後は不良である。すなわち、初発時に原発巣の高度な局所進展を有する例、初発時に遠隔転移を有する例、外科的切除後に再発を来した例、外科的切除後に遠隔転移を生じた例で、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。本研究は、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、以下の主要評価項目及び副次評価項目に基づき、その安全性及び有効性を評価する。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。

【別添 3】「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」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

選択基準

以下の項目をすべて満たす場合に適格とする。

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。

*2.1.3「病期分類」で示した診断基準に従って診断する。ここで、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は本診断基準の「確実例」のみとする。

2) 難治性褐色細胞腫である。

本研究では、下記(1)～(4)のいずれかを満たし、かつ外科的切除や根治的放射線外照射*が不可能なものを難治性褐色細胞腫と定義する。

(1) 初発時に原発巣の高度な局所進展を有する褐色細胞腫／パラガングリオーマ

(2) 初発時に遠隔転移を有する悪性褐色細胞腫／悪性パラガングリオーマ

(3) 外科的切除を行うも局所再発を来した褐色細胞腫／パラガングリオーマ

(4) 外科的切除を行うも遠隔転移再発を来した悪性褐色細胞腫／悪性パラガングリオーマ

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 日以内の検査値が以下のすべてを満たす。

4)-1 骨髄機能

① 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤非投与下で白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$

② 非輸血下でヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$

③ 非輸血下で血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

※「G-CSF 製剤非投与下」とは、G-CSF 使用歴がない、もしくは使用歴がある場合は最後の使用から 8 日以上経過していることとする。

※「非輸血下」とは、輸血歴がない、もしくは輸血歴がある場合は最後の輸血から 29 日以上経過していることとする。

4)-2 腎機能

推定糸球体濾過量（eGFR） $\geq 30\text{mL/min/1.73m}^2$

4)-3 肝機能

① アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） $< 100\text{IU/L}$

② アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $< 100\text{IU/L}$

③ 乳酸脱水素酵素（LDH） $< 400\text{IU/L}$

4)-4 心機能

NYHA 心機能分類が I 度以下

4)-5 糖尿病・内分泌疾患

HbA1c $< 8.0\%$ (NGSP)

4)-6 呼吸状態

大気中における血中酸素飽和度（ SpO_2 ） $\geq 96\%$ である。

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) アイソ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

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／多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん／多発がんとする。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／多発がんに含まない。また、以下に示す家族性褐色細胞腫として合併するがんは活動性の重複がん／多発がんに含まない。
 - ① 多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN2）における甲状腺髄様癌
 - ② von Hippel Lindau 病（VHL）における網膜血管芽腫
 - ③ 神経線維腫症 1 型（NF1）における神経線維腫
- 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) 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
 - ② C 型肝炎ウイルス感染症
 - ③ HIV 感染症
 - ④ その他全身的治療を要する感染症
- 6) コントロール困難なカテコラミン発作の既往がある。
コントロール困難なカテコラミン発作とは、 $\alpha \cdot \beta$ ブロッカー、Ca 拮抗薬等による厳格な血圧・心拍数コントロールにおいても、安静時における拡張期血圧 $> 100\text{mmHg}$ もしくは心拍数 $> 100/\text{min}$ が 10 分以上持続するものとする。
- 7) 致死性不整脈もしくは心静止の既往がある。
- 8) 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
- 9) 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）

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 年の間の挙児希望、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。

【別添 4】「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」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

主要評価項目：用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）

重篤な有害反応に対する厳密な経過観察を含む何らかの追加の介入を必要とする有害反応として、Grade 3 以上の非血液毒性または Grade 4 以上の血液毒性を用量制限毒性(DLT)とする。DLT が発現した患者の割合を DLT 発現率とする。DLT の評価期間は、第 1 コースの投与日から第 1 コースのコース治療 12 週後の安全性評価終了時までとする。

ただし、以下の非血液毒性については除外する。

悪心

放射線宿酔による Grade 3 相当の悪心（カロリーや水分の経口摂取が不十分）は制吐剤使用下においてもしばしば出現し、カロリーや水分の経静脈的補給を行うが、MIBG 内照射療法による原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。

また、以下の非血液毒性については、その重篤度を考慮して Grade 4 以上を含め、Grade 3 以下を含めない。

1) 嘔吐

放射線宿酔による Grade 3 相当の嘔吐（24 時間に 6 エピソード以上の嘔吐）は制吐剤使用下においても稀に出現し、絶食、カロリーや水分の経静脈的補給を行うが、MIBG 内照射療法による原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。

2) 食欲不振

放射線宿酔による Grade 3 相当の食欲不振（静脈内輸液/経管栄養/TPN を要する）は制吐剤使用下においても稀に出現し、絶食、カロリーや水分の経静脈的補給を行うが、MIBG 内照射療法による原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。

3) 高血圧

MIBG 内照射療法中に生じる Grade 3 相当の高血圧（収縮期血圧 $\geq 160\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 100\text{mmHg}$ ）は、原疾患のカテコラミン分泌に起因する場合と MIBG 内照射療法に伴う腫瘍崩壊によるカテコラミン放出に起因する場合との鑑別は極めて困難である。また、Grade 4 相当（生命を脅かす、緊急処置を要する）に至らない限りにおいては、MIBG 内照射療法による原疾患への治療効果を考慮すると許容されるべきものと考えられる。

副次評価項目

- ・有害事象および有害反応の種類と頻度
- ・RECIST における奏効率（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）

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、プロトコル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】「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」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：承認日～2017 年 10 月

予定症例数：20 例

既の実績のある症例数：

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 48 歳 性別 ♂・女	悪性褐色細胞腫	(自) 2014 年 8 月 8 日 (至) 2014 年 8 月 14 日	軽快	2001 年に左副腎腫瘍を指摘され、同年 10 月 15 日に左副腎、脾尾部、脾合併切除施行、術後病理にて褐色細胞腫と診断された。2006 年 8 月に多発肝転移、傍大動脈リンパ節転移にて再発した。同年 10 月より化学療法（CVD 療法）を行うも増悪したため、2007 年 1 月 30 日、2007 年 7 月 23 日、2008 年 1 月 21 日、2008 年 9 月 8 日、2009 年 9 月 10 日、2011 年 1 月 17 日に I- ^{131}I MIBG 治療を実施した（合計 65.12GBq、国内最大投与量）。最終治療後においては多発肝転移は消失し、某大動脈リンパ節は著明に縮小し部分奏効と判断した。血液毒性は全治療期間において最大で Grade2 程度、非血液毒性は潜在性甲状腺機能低下を認めた。現在も部分寛解状態で外来経過観察中である。
整理番号 2 年齢 70 歳 性別 ♂・女	悪性褐色細胞腫	(自) 2015 年 9 月 9 日 (至) 2015 年 9 月 14 日	軽快	2013 年 7 月に後腹膜原発腫瘍および多発骨病変を指摘された。I- ^{123}I MIBG シンチグラフィ検査にて原発巣及び多発骨病変に集積を認め、後腹膜原発悪性パラガングリオーマおよび多発骨転移と診断された。同年 10 月 30 日後腹膜腫瘍切除術施行、病理にてパラガングリオーマと診断された。2014 年 2 月 3 日～6 日検査入院、同年 2 月 25 日～3 月 4 日治療入院、2 月 8 日 I- ^{131}I MIBG 7.4GBq を投与した。多発原発巣の縮小、血中・尿中カテコラミン低下を認め、総合効果で部分奏効（PR）と判断した。現在は外来経過観察中である。
整理番号 3	悪性褐色細胞腫	(自)	軽快	2013 年腹部超音波にて左副

年齢 43 歳 性別 男・ 女	細胞腫 (悪性パ ラガング リオー マ)	2015 年 2 月 11 日 (至) 2015 年 2 月 16 日		腎腫瘍を指摘された。同年 9 月 19 日切除術施行、腫瘍は副腎外に存在したが、左副腎内にも小病変が存在した。いずれも病理にて褐色細胞腫と診断された。2013 年 11 月に多発肺転移出現した。2014 年 7 月 24 日、2015 年 2 月 12 日 I-131MIBG 7.4GBq (合計 14.8GBq) を投与した。初回治療後の CT では肺転移はいずれも著明な縮小を認め、2 回目治療後の評価においても肺転移はさらに縮小あるいは癒痕化・消失し、総合効果は部分奏効 (PR) と判断した。現在は外来経過観察中である。
---------------------------	----------------------------------	---	--	---

他、悪性褐色細胞腫 26 例

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 4 年齢 72 歳 性別 男・ 女	悪性褐色細胞腫	(自) 2005 年 8 月 18 日 (至) 2005 年 9 月 9 日	死亡	1996 年 5 月に左副腎原発褐色細胞腫に対し外科的切除術を施行された。2003 年に第 5-7 胸椎に骨転移再発を認め、悪性褐色細胞腫と診断された。2005 年 8 月 29 日 I-131MIBG 7.4GBq 投与した。同年 9 月 1 日より下肢の痺れ感、麻痺、疼痛が出現し、Th5-7 の放射線照射に伴う浮腫性腫大による脊髄横断症状と診断された。同年 9 月 9 日退院、2008 年 4 月原疾患死となった。
整理番号 5 年齢 37 歳 性別 男・ 女	悪性褐色細胞腫 (悪性パ ラガング リオー マ)	(自) 2014 年 5 月 28 日 (至) 2014 年 6 月 2 日	死亡	2013 年 7 月に左腎門部腫瘍及び肝転移を指摘され、同年 9 月に左腎門部腫瘍及び肝転移切除術を施行され、術後病理にて悪性褐色細胞腫と診断された。同年 12 月に左鎖骨・左座骨転移、多発肝転移再発した。2014 年 5 月 29 日 I-131MIBG 7.4GBq 投与した。治療入院中は明らかな有害反応なく経過したが、原疾患の急速な増悪を認め、同年 10 月 6 日原疾患死となった。
整理番号 6 年齢 45 歳 性別 男・ 女	悪性褐色細胞腫	(自) 2014 年 5 月 13 日 (至) 2014 年 5 月 19 日	増悪	2011 年動悸、頭痛、腹部～背部痛、便秘、動悸で発症、右副腎原発腫瘍と診断された。同年 12 月 5 日、腫瘍切除術施行、褐色細胞腫と診断された。2013 年 5 月 31 日

					I-123MIBG シンチグラフィにて多発骨転移再発と診断された。2013 年 9 月 12 日、2014 年 5 月 15 日 I-131MIBG 7.4GBq（合計 14.8GBq）を投与した。初回治療後の CT にて右腎近傍に径 10mm 程度の腫瘤が出現した。2 回目治療後の I-131MIBG シンチグラフィでは初回と比較して骨転移、右腎近傍腫瘤への集積は低下が見られるものの、右腎近傍腫瘤の出現を増悪と判断し治療を終了、現在は骨転移に対しゾレドロン酸の投与を行いながら外来経過観察中である。
--	--	--	--	--	---

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の主たる目的は、用量制限毒性を主要評価項目として、 ^{123}I -MIBG 集積陽性の難治性褐色細胞腫（パラガングリオーマを含む）患者に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の安全性を確認することにある。

「2.4.1.エンドポイントの設定根拠」で述べた通り、本試験において設定される ^{131}I -MIBG の投与量（7,400MBq/回）においては、最も頻繁に見られる血液毒性についても、輸血もしくは G-CSF 製剤投与を必要とする Grade 4 の毒性は実地臨床には経験しておらず、また非血液毒性についても Grade 3 以上の有害反応が生じることはまれであると考ええる。

用量制限毒性について、全治療例 15 例の場合に得られる精度を求めると、15 例中 0 例（0%）発現の場合の片側 90%信頼区間（片側有意水準 10%）の上限は 14%、15 例中 1 例（7%）発現の場合は 24%、15 例中 2 例（13%）発現の場合は 32%となる。全治療例 30 例の場合について同様に求めると、30 例中 0 例（0%）の場合は 7%、30 例中 2 例（7%）の場合は 17%、30 例中 4 例（13%）の場合は 25%となる。安全性の評価は症例数が多ければ多いほど、詳細な毒性プロファイルの検討が可能となるが、一般に癌領域においては殺細胞性抗腫瘍薬の用量制限毒性として 33%程度が許容されていることを考慮すると、15 例中 2 例（13%）の発現が観察された場合にも、この 33%を超えないことを検討できる精度が達成できることが分かる。

以上の考察に基づき、全国規模でも実施可能施設が限定される本治療法の実施可能数、及び 2 割程度の解析除外例を考慮して、本試験の予定登録数を 20 例（全治療例 15 例以上）とする。なお登録数に到達する前に、主たる解析（「10.1 主たる解析と判断規準」を参照）の対象となる全治療例が 15 例以上になることが明らかになった場合には、その時点で全登録例が予定登録数である 20 例未満であっても登録を終了する。ただし、登録終了を判断した時点で既に試験についての説明（「11.4 説明と同意」）を行っている患者が試験参加に同意した場合には、倫理的観点から試験への登録を行う。

【別添 6】「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

説明と同意取得

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、同意文書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意文書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は研究責任者が保管する。原本はカルテもしくは研究機関で定められた保管場所に保管する。

症例登録

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターまで登録適格性確認票を FAX で送付し、原本は診療科で保管する。なお、データセンターからの登録完了通知の連絡をもってプロトコル治療開始とする。

データセンター

金沢大学附属病院先端医療開発センター データセンター部門

Fax 番号 076-234-4346（受付日時 月～金の 9-17 時（祝日を除く））

内照射療法

以下のレジメンを 1 コースとして、研究計画書に記載するプロトコル治療中止もしくは変更規準を満たすまで 24 週ごとに繰り返し治療を行う

薬剤	投与量	投与法	投与日
^{131}I -MIBG	7,400MBq	1 時間以上かけて点滴静注	第 0 日とする

投与量は ^{123}I -MIBG シンチグラフィ時に得られた全身クリアランスデータから、MIRD 法により全身線量（骨髄線量に近似）を推定し、全身線量で 2Gy を超えない投与量であることを確認する。ただし、2 回目以降の治療においては前回治療時データで線量計算を行うことが可能であるため、線量設定目的のトレーサスタディは省略することを可とする。投与量については 7,400MBq とする。ただし、施設基準数量が 7,400MBq を下回る施設に限り、施設基準数量を超えない最大量を投与する。また、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 $\pm$ 10%の範囲を許容する。

**【別添 7】「難治性褐色細胞腫患者に ¹³¹I-MIBG を用いる内照射療法」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：難治性褐色細胞腫患者に ¹³¹ I-MIBG を用いる内照射療法 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）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要（放射線科、放射線診断科、放射線治療科、またはこれらに相当する診療科）・不要
資格	☐ 要（日本核医学会認定核医学専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☐ 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	☐ 要（ 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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☐ 要（放射線科、放射線診断科、放射線治療科、またはこれらに相当する診療科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：放射線科、放射線診断科、放射線治療科、またはこれらに相当する診療科の常勤医 1 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☐ 要・不要 具体的内容：循環器内科、内分泌内科、内分泌・代謝内科またはこれらに相当する診療科の常勤医 1 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☐ 要（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（ 400 床以上）・不要
看護配置	☐ 要（ 10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☐ 要（ 1 名以上の当直 ）・不要
緊急手術の実施体制	要・ ☐ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	☐ 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	☐ 要・不要 審査開催の条件：原則として月に 1 回開催すること
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ 要 (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)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ ☒ 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。歯科医師も含まれる。