

初発高リスク群神経芽腫に対する  
I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG)  
を用いた内照射療法

治験実施計画書

自ら治験を実施する者  
金沢大学附属病院 核医学診療科  
稲木 杏吏

2022年4月1日 Ver.4.2

作成・改訂履歴

---

版数	作成（改訂）年月日
第 1.0 版	2019 年 9 月 30 日
第 2.0 版	2019 年 11 月 7 日
第 2.1 版	2019 年 11 月 29 日
第 2.2 版	2020 年 2 月 25 日
第 2.3 版	2020 年 4 月 1 日
第 2.4 版	2020 年 6 月 1 日
第 3.0 版	2020 年 8 月 13 日
第 3.1 版	2020 年 10 月 1 日
第 4.0 版	2021 年 3 月 19 日
第 4.1 版	2021 年 8 月 2 日
第 4.2 版	2022 年 4 月 1 日

機密保持に関する供述:

本治験実施計画書に含まれる情報は、本治験に直接係る者および治験審査委員会委員以外に開示してはならない。また、本情報は事前の書面による 自ら治験を実施するもの の承諾なしに本治験の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

## 目次

1. 目的	8
2. 背景と根拠	8
2.1. 国内外における対象疾患の状況(対象疾患に関する疫学データを含む)	8
2.2. これまでに実施されてきた標準療法の経緯及び内容	8
2.3. 治験薬開発の背景及び経緯	9
2.4. 現在の <sup>131</sup> I-MIBG 治療及び治療成績	11
2.5. 当該臨床試験の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点	12
2.6. プロトコール治療による利益と不利益	13
2.6.1. 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク	13
2.6.2. 被験者に予想される利益	13
2.7. 研究デザイン	13
2.7.1. 治験デザイン	13
2.7.2. コホート移行	15
3. 治験薬情報	16
3.1. 有効成分	16
3.1.1. 化学名	16
3.1.2. 構造式	16
3.1.3. 分子式	16
3.1.4. 分子量	16
3.1.5. <sup>131</sup> Iの核物理学的特性	16
3.2. 製剤	16
3.2.1. 治験成分記号	16
3.2.2. 剤型	16
3.2.3. 成分・分量	17
3.2.4. 物理的・化学的性質	17
3.2.5. 貯法	17
3.2.6. 有効期限	17
3.2.7. 取扱い上の注意	17
3.3. 治験薬の表示・包装	17
3.4. 治験薬の提供・保管・管理・回収	17
3.5. 治験薬の処方	17
4. 診断基準と病期・病型・病態分類	18
5. 適格基準	21
5.1. 選択基準	21
5.2. 除外基準	24
6. 説明と同意	25
6.1. 説明文書及び同意文書の作成	25

6.2. 同意の取得	25
6.2.1. 同意の取得時期と方法	25
6.2.2. 代諾者による同意	26
6.2.3. インフォームド・アセント	26
6.3. 説明文書・同意文書の改訂	26
7. 症例登録	27
7.1. 症例登録の手順	27
8. 治療計画	27
8.1. プロトコール治療開始基準	27
8.2. プロトコール治療	28
8.2.1. <sup>131</sup> I-MIBG 内照射療法	29
8.2.2. 大量化学療法	29
8.2.3. 造血幹細胞移植	32
8.3. プロトコール治療変更基準	32
8.3.1. <sup>131</sup> I-MIBG の減量基準	32
8.3.2. MEC 療法における減量基準	32
8.3.3. BuMel 療法における減量基準	32
8.4. プロトコール治療中止基準	32
8.5. 併用療法・支持療法	33
8.5.1. 規定とする併用療法・支持療法	33
8.5.2. 推奨される併用療法・支持療法	33
8.5.3. 許容される併用療法・支持療法	34
8.5.4. 推奨されない／許容されない併用療法・支持療法	34
8.6. 後治療	35
8.7. 治験期間中の避妊	35
9. 有害事象の評価・報告	35
9.1. 有害事象及び副作用の定義	35
9.2. 有害事象の評価及び判定基準	36
9.2.1. 有害事象の重症度の評価	36
9.2.2. 有害事象の重篤性	36
9.2.3. 因果関係の区分	36
9.2.4. 有害事象の転帰	36
9.3. 有害事象の報告と発現時の対応	37
9.3.1. 有害事象発現時の対応	37
9.3.2. 緊急報告対象事象	37
9.3.3. 報告手順	37
9.4. 予期される有害事象	38
9.5. 妊娠等に関する情報入手時の対応	38

10. 観察・検査・調査項目とスケジュール	38
10.1 治験期間	38
10.2 観察・検査・調査項目	39
10.3 登録前評価項目	40
10.3.1 登録までに行う検査	40
10.3.2 登録前 28 日以内に行う検査	40
10.4 プロトコル治療期間中の検査と評価項目	41
10.4.1 プロトコル治療開始前 7 日以内に評価する安全性評価	41
10.4.2 <sup>131</sup> I-MIBG 内照射療法治療日に評価する安全性評価	42
10.4.3 <sup>131</sup> I-MIBG 内照射療法治療翌日～隔離解除日に評価する安全性評価	42
10.4.4 隔離解除日～大量化学療法治療前の安全性評価	42
10.4.5 プロトコル治療終了後の安全性評価	42
10.4.6 プロトコル治療終了後の有効性評価	43
10.5 プロトコル治療中止後の検査と評価項目	43
10.6 追跡期間の検査と評価項目	44
10.7 転帰調査	44
11. 目標登録症例数と治験実施予定期間	44
11.1 目標登録症例数	44
11.2 治験実施予定期間	44
12. 評価項目及び評価方法	45
12.1 主要評価項目	45
12.2 副次評価項目	45
13. 統計学的考察	47
13.1 目標登録症例数及びその設定根拠	47
13.2 解析対象集団	47
13.3 解析項目・方法	47
13.3.1 主要評価項目の主たる解析方法	47
13.3.2 副次評価項目の解析方法	48
13.3.3 欠測データの取扱い等	48
13.4 中間解析	48
14. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂	48
14.1 治験実施計画書の遵守	48
14.2 治験実施計画書の逸脱又は変更	48
14.3 治験実施計画書の改訂	49
15. 治験の終了または中止	49
15.1 治験の終了	49
15.2 治験の中止	49
15.2.1 治験の中止基準	49

15.2.2. 治験の中止決定の手順.....	49
16. 症例報告書.....	50
16.1. 症例報告書の作成.....	50
16.2. 症例報告書作成上の注意.....	50
16.3. 送付方法.....	50
17. 治験の品質管理及び品質保証.....	51
17.1. 直接閲覧.....	51
17.1.1. 症例報告書の原資料の特定.....	51
17.2. 品質管理.....	51
17.2.1. モニタリング.....	51
17.2.2. データマネジメント.....	51
17.3. 品質保証.....	51
17.3.1. 監査.....	51
17.4. 原資料の直接閲覧の保証.....	52
18. 記録の保存.....	52
18.1. 実施医療機関.....	52
18.2. 治験審査委員会.....	52
18.3. 治験責任医師.....	52
19. 治験実施体制及び各種委員会.....	53
19.1. 治験責任医師.....	53
19.2. 効果安全性評価委員会.....	53
19.3. 治験薬提供者.....	53
19.4. 症例登録センター.....	53
19.5. 統計解析.....	53
19.6. データマネジメント.....	54
19.7. モニタリング.....	54
19.8. メディカルライティング.....	54
19.9. 監査.....	55
20. 治験実施上の倫理的配慮.....	55
20.1. GCP 等の遵守.....	55
20.2. 治験審査委員会.....	55
20.2.1. 治験実施の審査.....	55
20.2.2. 継続審査.....	55
20.3. 被験者の個人情報保護に関する事項.....	55
21. 治験の費用負担及び補償.....	56
21.1. 資金源及び利益相反.....	56
21.2. 治験に関する費用.....	56
21.3. 健康被害に対する補償.....	56

---

22. 試験の登録、成果の帰属と公表.....	56
22.1. 臨床試験登録.....	56
22.2. 成果の帰属と公表.....	56
23. 文献.....	56
24. 付録.....	58
別添1 評価スケジュール.....	1
別添2-1 <sup>131</sup> I-MIBG との相互作用が示唆されている薬剤.....	1
別添2-2 ガイドライン未記載であるが、相互作用が生じ得る薬剤.....	1
別添3 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義.....	1

## 1. 目的

I-123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (I-123 3-iodo- benzylguanidine:  $^{123}\text{I}$ -MIBG) 集積陽性の高リスク初発神経芽腫患者を対象として、 $^{131}\text{I}$ -MIBG の忍容性、安全性及び有効性を検討する。

## 2. 背景と根拠

### 2.1. 国内外における対象疾患の状況（対象疾患に関する疫学データを含む）

神経芽腫は神経堤の交感神経副腎系細胞を起源とした悪性腫瘍で小児悪性腫瘍の中では白血病、脳腫瘍に次いで多く、本邦における年間発生数は 320 例程度と推定される。腫瘍は身体の様々な交感神経系組織から発生し約 65%が腹部、その半数は副腎髄質から発生する。その他、頸部、胸部、骨盤部から発生し、リンパ節や骨・骨髄転移を来す。発症年齢、病期、腫瘍の生物学的特性により悪性度が著しく異なることが知られており[1]、これらの因子の組み合わせから再発のリスクを 3 群に分類し治療方針を決定する。高リスク群では初期化学療法の反応が良好であったとしても再発を来すことが多く、幹細胞移植を組み込んだ強力な化学療法を行っても 5 年無増悪生存率は 32%にすぎない[1, 2]。

### 2.2. これまでに実施されてきた標準療法の経緯及び内容

本邦での全国的な神経芽腫治療研究は 1980 年代から厚生省班研究として開始され、欧米並みの臨床研究体制構築の必要性から 2006 年に日本神経芽腫研究グループ (Japan Neuroblastoma Study Group, JNBSG)(現 JCCG: Japan Children's Cancer Group 神経芽腫委員会)が発足し、その後の全国的な治療研究が推進されるようになった。

JNBSGとして初の高リスク神経芽腫に対する治療研究(早期第II相)「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療研究」は2006年6月より施設限定で開始された。この研究はそれまで寛解導入療法の途中で原発巣切除術を行っていたところを MEC(メルファラン、エトポシド、カルボプラチンの併用)による大量化学療法後に切除術を遅延するという試験であったが、2008年2月の時点(11例が登録)で 6 例が試験中止となりその後の登録が停止された(後に中止症例の解析が行われプロトコル治療の安全性が確認された)。

2007年3月から「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第II相臨床試験(JN-H-07)」が開始された(2009年2月終了)。この試験では欧米と同様に寛解導入化学療法の途中で原発巣切除術を行い、MEC による大量化学療法と自家移植を実施し、その後局所放射線外照射を行い治療が完了するという治療計画となっていた。2012年5月時点での報告では登録された 50 例中プロトコル治療完了例は39例、無病生存が17例、再発が30例(再発生存7例)、合併症死3例で、5年無増悪生存率 $32.2 \pm 6.8\%$ 、5年全生存率 $48.4 \pm 7.2\%$ であった。

2011年5月から「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法 第II相臨床試験(JN- H-11)」が開始された(2015年9月終了)。原発巣切除術を欧米の様な寛解導入化学療法途中に実施するのではなく、MEC による大量化学療法後に遅延させて実施するという治療計画であった(結果は現時点で未公表)。

JNBSG による最新の高リスク神経芽腫治療研究として 2015 年 2 月より「高リスク神経芽腫に対する ICE 療法を含む寛解導入療法と BU+LPAM による大量化学療法を用いた遅延局所療法 第 II 相臨床試験(JN-H-15)」が開始された。この試験では、本邦での標準的治療(JN-H-07)と異なる点として、シスプラチンベースだった寛解導入化学療法の一部分を ICE 療法に置き換えること、大量化学療法については SIOPEN での知見により MEC から BuMel へ変更すること、原発巣切除は BuMel 後のいわゆる遅延局所療法とすることの 3 点を挙げており現在解析作業中である。

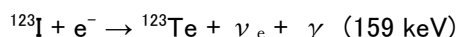
また近年、本邦での他の研究グループにおいて強化療法としての大量化学療法および自家移植を実施後、更に追加で KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor)リガンドミスマッチ臍帯血移植や他のソースによる同種移植を実施する試み(auto-allo タンデム移植)が行われている。高リスク神経芽腫の維持療法に関しては、欧米では 13-cis-レチノイン酸による分化誘導療法や抗 GD2 抗体による免疫療法が維持療法として標準的に実施されるようになってきている。

### 2.3. 治験薬開発の背景及び経緯

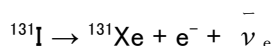
本治験薬は、3-ヨードベンジルグアアニジン( $^{131}\text{I}$ ) (以下  $^{131}\text{I}$ -MIBG という。)を有効成分とし、褐色細胞腫等発生学的に神経堤細胞由来の細胞から発生した腫瘍に対する治療用として開発された放射性薬剤である。本治験薬の開発は、副腎に特異的に集積する標識化合物の検索が行われる中、1980 年に米国ミシガン大学の Wieland らがグアネチジン類似物質のヨード標識体である  $^{131}\text{I}$ -MIBG が副腎シンチグラフィに有用であることを報告したことに端を発する[3, 4]。グアネチジンは交感神経遮断性降圧剤であり、 $^{131}\text{I}$ -MIBG は副腎髄質・交感神経末端でノルアドレナリンと類似の挙動(取り込み、貯蔵、放出)を示し、ノルアドレナリン摂取能を持つ神経内分泌細胞に取り込まれる。取り込みは細胞内外の細胞膜を介した単純拡散と特異的受容体である neuronal uptake-1 による能動的摂取依存し、 $^{131}\text{I}$ -MIBG の集積機序は極めて選択的かつ特異的である。さらに 1981 年には Sisson らが  $^{131}\text{I}$ -MIBG が褐色細胞腫のシンチグラフィに有用であることを報告し副腎髄質由来腫瘍のイメージングへの道が開かれた[5]。その特異的分布により解剖学的異常によらず病巣機能を反映できることから、異所性病巣や転移巣をも描出が可能であり、きわめて有用な病巣全身検索の画像診断法として確立した。その後、神経芽腫、甲状腺髄様癌、カルチノイド等の局在診断にも役立つと報告され、これらの疾患に対して全身検索の有用な診断法として現在は臨床的に用いられている。

診断薬としての MIBG はさらに、Kline らによってベータ線非放出・ガンマ線放出核種である

$^{123}\text{I}$  標識の MIBG が開発された[6]。 $^{123}\text{I}$  は以下に示す通り、壊変モードとして軌道電子捕獲によりイメージングに適したエネルギーのガンマ線(159 keV)を放出すること、物理的半減期が短い(約 13.22 時間) $^{131}\text{I}$ -MIBG よりも投与量を多くすることができることから、褐色細胞腫の画像診断には  $^{131}\text{I}$  標識製剤よりも有用であることが示されている[7]。そのため、 $^{123}\text{I}$ -MIBG は多くの国において神経芽腫及び褐色細胞腫の診断目的に用いられており、本邦においてもミオ MIBG-I123 注射液(富士フイルム富山化学株式会社(現・PDR ファーマ株式会社))として利用可能である。



一方、 $^{131}\text{I}$  は、ガンマ線・ベータ線放出核種である。物理的半減期は 8.04 日、ガンマ線のエネルギーは 0.364 MeV(81%)で、主なベータ線の最大エネルギーは 606 keV である。 $^{131}\text{I}$  より放出されたベータ線は、腫瘍組織内で  $^{131}\text{I}$  の位置から平均 2 mm の範囲において抗腫瘍作用(放射線生物効果)が期待される。



$^{131}\text{I}$ -MIBG の持つ特異的集積機序を利用すれば、 $^{131}\text{I}$ -MIBG を大量(検査時の約 33 倍)投与することで腫瘍部分に特異的、かつ、病変に悉皆的に放射線照射をする事が原理的に可能であり( $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法)、1980 年代より治療応用への研究が始まった[8-14]。海外においては、褐色細胞腫及びパラガングリオーマ患者に対する  $^{131}\text{I}$ -MIBG 単独治療、神経芽腫に対する  $^{131}\text{I}$ -MIBG 単独治療並びに大量化学療法及び骨髄移植併用治療の臨床試験が実施され、切除不能の褐色細胞腫、パラガングリオーマ及び神経芽腫患者の治療については既に承認され市販されているが、本邦ではいずれの疾患に対しても未承認である。

本治験薬の有効成分を用いた医薬品については、2012 年 12 月 26 日開催の「第 14 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(厚生労働省主催)において、医療上の必要性の高い医薬品と評価され開発要望品となり、富士フイルム RI ファーマ株式会社(現・PDR ファーマ株式会社)が開発の意思を示した。また、先進医療制度の運用見直しの一環として、2013 年 11 月 14 日開催の「第 12 回先進医療会議」(厚生労働省主催)にて独立行政法人国立がん研究センターによる外部評価の対象とすることが決定された。当時富士フイルム RI ファーマ株式会社では既存設備の大規模な改修が必要で高用量の  $^{131}\text{I}$ -MIBG の国内製造が不可能であったため、国外製造の  $^{131}\text{I}$ -MIBG(POLATOM 社製剤)を試験薬とし、本邦において神経芽腫に対する本試験薬の使用経験のある金沢大学附属病院が主体となり、「医療上の必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療 B」を申請し、告示番号 57 「 $^{131}\text{I}$ -MIBGを用いた内照射療法 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。)」として実施されたところである。

今般、本治験の実施責任医師は、上記の先行研究により  $^{131}\text{I}$ -MIBG の国内における適切な取扱い、対象患者等に関する基礎的検証が完了したと考え、先行した先進医療 B を引き継いだ医師主導治験として、高リスク群初発神経芽腫患者を対象とした第 I 相試験を計画したものである。

なお、製造販売承認申請予定者である富士フイルム富山化学株式会社(現・PDR ファーマ株式会社)は、その後 POLATOM 社から治療用  $^{131}\text{I}$ -MIBG の製造技術を獲得し、同一製剤として褐色細胞腫を対象とした承認申請を予定している。

## 2.4. 現在の $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療及び治療成績

$^{131}\text{I}$ -MIBG 単独の治療について、米国では 1990 年代前半より難治性神経芽腫の患者を対象とした 96.2~673.4 MBq/kg の範囲での用量漸増試験が実施されており[15]、403.3 MBq/kg 以上の投与量で奏効例が見られた。有害事象については、Grade 3 以上の非血液毒性は生じず、444 MBq/kg 以上の投与においては 80%以上の症例で Grade 4 の血液毒性が出現した。444 MBq/kg 以上の高用量における MIBG 治療の有用性を示唆した報告であり、この結果から、1990 年後半より UCSF Benioff Children's Hospital が中心となって New Approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT) Study として MIBG 治療が実施されることとなった。Matthay らは、造血幹細胞が凍結保存されていない患者群には  $^{131}\text{I}$ -MIBG (444 MBq/kg)を、造血幹細胞が凍結保存されている患者群に対しては更に増量した 666 MBq/kg を投与するという第 II 相試験を実施した[16, 17]。その結果、有意差はないものの奏効率は 444 MBq/kg 投与群 4/16 症例(25%)に対して 666 MBq/kg 投与群 49/131 例(37%)と、より高用量での有用性が示唆された。また、666 MBq/kg 投与群においては 49/148 例(33%)に於いて救済的造血幹細胞移植が必要であった。

$^{131}\text{I}$ -MIBG 治療では重度の非血液毒性は認めないが、効果を期待し高用量を用いると重度の血液毒性を生じてしばしば造血幹細胞移植による救済を必要とすることから、神経芽腫の標準的強化療法となった大量化学療法との併用が研究されるようになった。

米国では 24 名の初発の治療抵抗性症例を対象に第 I 相用量漸増試験(MIBG と MEC: メルファラン、エトポシド、カルボプラチンの併用)を実施し[18]、その結果を受けて第 II 相として 50 名の初発神経芽腫患者(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 MIBG と MEC の併用療法を実施した[19]。この試験では GFR に基づき MIBG の投与量を 296 MBq/kg (GFR = 60~99 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)、444 MBq/kg (GFR  $\geq$  100 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)と規定していた。治療反応率は 10% (NR & PD 症例)、38% (PR 症例)で、3 年無病生存率 20 $\pm$ 7%(NR & PD 症例)、38 $\pm$ 17%(PR 症例)であった。また、非血液の用量制限毒性は全 50 症例中 6 例にとどまり、好中球生着は移植後 10 日、血小板生着は移植後 15 日

と良好であったことから  $^{131}\text{I}$ -MIBG と MEC 療法との併用は許容されると結論付けている。最近の米国での動向としては、臨床的最大投与量とされている 666 MBq/kg の  $^{131}\text{I}$ -MIBG と大量化学療法 (BuMel 療法) の併用療法について高リスク群神経芽腫の全初発症例を対象として臨床試験を実施し、将来的な標準的強化療法への採用が検討されている。

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た[20]。この試験は強化療法における MEC での自家造血幹細胞移植と骨髄非破壊的な化学療法のランダム化試験であったが、主治医の裁量で  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療が実施された。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あった。しかし、MEC 療法 (および自家造血幹細胞移植) を受けた患者群 (66 名) に限り解析すると、MIBG 実施群は 3 年無病生存率  $49 \pm 9\%$ 、3 年全生存率  $59 \pm 10\%$ 、MIBG 未実施群は 3 年無病生存率  $33 \pm 9\%$ 、3 年全生存率  $59 \pm 9\%$  と有意差を認めなかった。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ールでも  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療は組み込まれるとしている。

一方、大量化学療法と併用しない  $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法の初発症例への応用も報告されている。オランダのグループでは初発の 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 (7,400 MBq、5,500 MBq) 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結果を報告した[21]。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た。また、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療後に造血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を認めなかった。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 (+ 自家造血幹細胞移植) 前の  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治療を考慮しているとしている。

## 2.5. 当該臨床試験の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点

当科では、このような予後不良群の患児で、化学療法無効例を対象に  $^{131}\text{I}$ -MIBG による内照射療法を、2001 年より国内放射性医薬品メーカー (株式会社第一ラジオアイソトープ研究所、現・PDR ファーマ株式会社) 製造 MIBG を用いて、症例ごと個別に倫理委員会に諮ることにより、また 2002 年からは包括承認を受け治療を行った。さらに、2005 年に、本製剤の国内メーカー供給停止に伴い、院内臨床試験として海外承認製剤 (Polatom 社、ポーランド) 個人輸入使用

を開始し、現在まで治療を継続してきた。現在、小児 MIBG 治療を行っているのは、国内では金沢大学附属病院のみである。

本治療の主たる毒性は骨髄毒性であるが、これまでは安全マージンを大きくとるため、骨髄耐用線量に余裕を持った投与量(3,700-7,400 MBq を標準投与量と設定)で治療を行ってきた(体重あたり平均投与量 266.4 MBq/kg)。この投与量による抗腫瘍効果は軽微であり寛解に至る治療効果は得がたい状況であることが判明した。したがって、最近は紹介元医療機関から、寛解導入を目指して、先に述べた欧米で報告されている MIBG 治療後に大量化学療法と幹細胞移植その他の骨髄サポートを前提とした大投与量(444-666 MBq/kg)による治療を求められることが多くなってきた。

なお、本院アイソトープ病棟の放射線管理に関わる法制度上の一日使用上限は 24.42 GBq であるため、この範囲内の投与量設定である。

## 2.6. プロトコール治療による利益と不利益

### 2.6.1. 被験者に生じる負担並びに予測されるリスク

短期的な不利益として、大量治療を施行する場合は骨髄機能のための造血幹細胞移植が必要である。長期的な不利益として、頻度不明ながら放射線被曝による一時的不妊、二次性発癌の可能性が存在する。「9.4. 予期される有害事象」で示される有害事象が発現しうる。

### 2.6.2. 被験者に予想される利益

本治療が奏効した場合は、奏効率の改善、無増悪期間の延長及び生存期間の延長が期待される。

## 2.7. 研究デザイン

### 2.7.1. 治験デザイン

本治験は、MIBG 集積陽性の高リスク群初発神経芽腫患者を対象に、<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法を実施する非盲検、非対照、単施設の第 I 相試験である。治験治療は、被験者に体重当たり 666 MBq の治験薬を約1時間かけて静注することで行う(単回投与)。なお、施設放射線使用許容量上限に応じて、444 MBq/kg までの減量を許容するが、それ以上の減量を行わない。MIBG 内照射療法後に、大量化学療法及び造血幹細胞移植を実施する。

また、本試験は「忍容性評価コホート」と忍容性評価後の「拡大コホート」で構成される。「忍容性評価コホート」では、6 例を登録し、用量制限毒性(DLT)評価期間中の DLT 発現率に基づき忍容性を評価し、「拡大コホート」への移行の可否を判断する。

各コホートの主要評価項目及び副次評価項目は、以下のとおりである。

#### 【主要評価項目】

##### 忍容性評価コホート

忍容性: 用量制限毒性(DLT)

##### 拡大コホート

安全性:有害事象及び有害反応の種類と頻度

【副次評価項目】

忍容性評価コホート

安全性: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

有効性:Revised INRC 基準に基づく奏効率、全生存期間及び無増悪生存期間

拡大コホート

安全性:造血幹細胞移植後の生着率

有効性:Revised INRC 基準に基づく奏効率、全生存期間及び無増悪生存期間

【設定根拠】

1) 非盲検、非対照試験

本治験薬は放射性薬剤であり、核医学治療病室での被験者管理及び放射線防護の観点から盲検化は不可能であるため、非盲検試験とした。また、本治験の対象となる高リスク群神経芽腫の患者数は極めて少ないため、治験の実施可能性を考慮した非対照試験とした。

2) 単施設

本治験薬は放射性薬剤であり、核医学治療病室での被験者管理及び放射線防護の観点並びに高用量の放射性薬剤の取扱い可能施設が限られることから、単施設での試験とした。

3) 治験薬の用法・用量

本治験薬の有効成分である  $^{131}\text{I}$ -MIBG の有効性としては、海外において難治性神経芽腫の患者を対象とした用量漸増試験が実施され、403.3 MBq/kg 以上の投与量で奏効例が見られたこと、造血幹細胞が凍結保存されている患者群に対して更に増量した 666 MBq/kg を投与するという第 II 相試験が実施され、有意差はないものの奏効率は 444 MBq/kg 投与群 4/16 症例 (25%) に対して 666 MBq/kg 投与群 49/131 例 (37%) と、より高用量での有用性が示唆されている。

安全性としては、海外における初発の治療抵抗性症例を対象とした第 II 相試験として、50 名の初発神経芽腫患者に対して MIBG 444 MBq/kg (GFR  $\geq$  100 ml/min/1.73m<sup>2</sup> の場合) と MEC の併用療法を実施した試験において、非血液の用量制限毒性は全 50 症例中 6 例にとどまり、好中球生着は移植後 10 日、血小板生着は移植後 15 日と良好であったことから  $^{131}\text{I}$ -MIBG と MEC 療法との併用は許容されると結論付けられている。

以上より、本治験薬の投与量は先進医療 B と同一の 666 MBq/kg と設定し、MIBG 内照射とともに大量化学療法及び造血幹細胞移植を本治験のプロトコール治療として規定した。

4) 主要評価項目

国外の試験において  $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法 (666 MBq/kg) 単独では 90%以上の患者において Grade 3~4 の血液毒性を認め、36%の患者において骨髄救済を要している[16]。しかし、 $^{131}\text{I}$ -MIBG に関連した非血液毒性は投与中の高血圧 (53 名中 1 名)、下痢 (同 1 名)、口腔内乾燥 (同 1 名) といずれも軽度で稀であった[16]。その他、急性期の副反応としては軽度の吐き気や嘔吐、亜急性期では甲状腺機能低下症が報告されている[15]。本試験では標準治療の 1 つである大量化学療法の前に  $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法を実施する。前述の通り、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法中では重篤な有害事象が殆ど生じないことが期待される。しかしながら、本邦では初の神経芽腫を対象とした  $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法の治験であり、これまでの先行試験では未知であった有害事象の発現により、大量化学療法の遅延または実施困難に至れば、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法を大量化学療法に先立って実施することの大きなデメリットと考えられ、本療法の最初の段階として評価すべき重要なポイントである。また、大量化学療法の実施後には大量化学療法自体の特徴から重篤な非血液毒性が予め高頻度で予想されるが、これまでの知見から  $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法によって、大量化学療法の実施後の有害事象が増強される可能性は極めて低いと考えられる。従って最初の段階として実施する本試験の目的は、 $^{131}\text{I}$ -MIBG を大量化学療法に先行して併用することの安全性を評価することであり、大量化学療法の開始前の  $^{131}\text{I}$ -MIBG に関する安全性を主として評価することが重要であると考えられる。

なお、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法の重篤な非血液毒性は甲状腺機能低下症を除き投与後数日間で評価可能と考えられる。

以上の根拠を踏まえ、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法後 14 日以内かつ大量化学療法前の安全性評価時点において、引続く大量化学療法を開始するにあたり支障となる  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法単独による有害事象を用量制限毒性と定義し、先進医療 B と同じく本研究での「忍容性評価コホート」の主要評価項目とした。

#### 5) 副次評価項目

有効性については、2017 年の NCI (米国立癌研究所) の臨床試験計画会議の合意声明「Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria」(Revised INRC) により評価する。

### 2.7.2. コホート移行

「忍容性評価コホート」から「拡大コホート」への移行は、治験責任医師が効果安全性評価委員会と協議の上、「忍容性評価コホート」の DLT 発現例数に基づき、治験責任医師が最終決定する。

「忍容性評価コホート」で DLT 評価期間中に被験者 6 例中 1 例も DLT が発現しなかった場合又は 1 例の DLT を認めた場合、忍容可能と判断し「拡大コホート」へ移行する。DLT 評価期間中に 2 例以上の DLT を認めた場合、原則治験終了とするが、効果安全性評価委員

会と協議の結果、忍容性があると判断した場合には、「拡大コホート」へ移行する。

### 3. 治験薬情報

#### 3.1. 有効成分

##### 3.1.1. 化学名

日本名: 3-イオベングアン(<sup>131</sup>I)

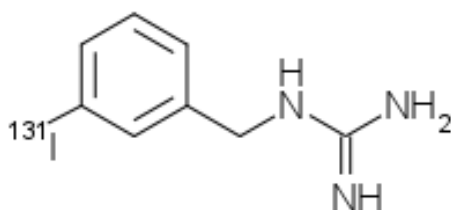
3-ヨードベンジルグアニジン(<sup>131</sup>I)

英名: 3-iodobenguane(<sup>131</sup>I)

3-iodobenzylguanidine(<sup>131</sup>I)

略名: <sup>131</sup>I-MIBG

##### 3.1.2. 構造式



##### 3.1.3. 分子式

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub><sup>131</sup>IN<sub>3</sub>

##### 3.1.4. 分子量

279.09

##### 3.1.5. <sup>131</sup>Iの核物理学的特性

物理的半減期: 8.0252 日

主なベータ線エネルギー: 最大 606.3 keV (平均 191.6 keV) (89.6%)

主なガンマ線エネルギー: 364.5 keV (81.5%)

ベータ線組織内平均飛程: 2 mm

#### 3.2. 製剤

##### 3.2.1. 治験成分記号

I-131 MIBG

##### 3.2.2. 剤型

水性の注射剤

### 3.2.3. 成分・分量

検定日時において、1 バイアル(10 mL)中に以下の成分を含む。

有効成分:	3-イオベンゲアン( <sup>131</sup> I)(放射能として)	3.7 GBq
	3-イオベンゲアンとして	2.068 – 3.162 mg
添加物:	ベンジルアルコール(安定剤)	100 mg
	塩化ナトリウム(等張化剤)	0.26 – 90 mg
	ピロ亜硫酸ナトリウム	適量
	硫酸銅(II)五水和物	適量
	酢酸ナトリウム三水和物(pH調整剤)	適量
	氷酢酸(pH調整剤)	適量
	注射用水(溶剤)	適量

### 3.2.4. 物理的・化学的性質

無色～淡黄色透明の液

### 3.2.5. 貯法

遮光・凍結保存(-15°C以下)

解凍後の保存は 25°C以下で 2 時間まで

### 3.2.6. 有効期限

製造後 4 日(検定日)

### 3.2.7. 取扱い上の注意

放射線を安全に遮へいできる貯蔵施設または貯蔵設備(貯蔵箱)に保存すること。

管理区域内でのみ使用すること。

使用に際しては放射線を安全に遮へいすること。

その他、放射線関連法令を遵守すること。

### 3.3. 治験薬の表示・包装

別途定めた当該治験に係る「治験薬の管理に関する手順書」に記載する。

### 3.4. 治験薬の提供・保管・管理・回収

提供された治験薬、残余治験薬、治験薬の出納について、治験薬管理者が管理する。これらの手順については、当該治験に係る「治験薬の管理に関する手順書」に従う。なお、本治験薬は本治験のみに使用し、他の目的に使用してはならない。

### 3.5. 治験薬の処方

治験責任医師又は治験分担医師は、治験スケジュールに従い、治験薬を処方する。

#### 4. 診断基準と病期・病型・病態分類

神経芽腫は小児の青色小型円形細胞腫瘍の一つで、腫瘍細胞である神経堤由来の神経芽細胞と間質のシュワン様細胞から構成される。国際神経芽腫病理分類 (International Neuroblastoma Pathology Classification: INPC) [2] に従い、神経芽細胞の分化／成熟度やシュワン様細胞からなる間質の多寡によって

- 1) Neuroblastoma (NB)
- 2) Ganglioneuroblastoma (GNB), intermixed
- 3) Ganglioneuroma (GN)
- 4) Ganglioneuroblastoma (GNB), nodular

の各組織型へ分類される。このうち 1)NB 及び 4)GNB, nodular の NB 結節は更に分化度に応じて亜分類 (Undifferentiated, Poorly differentiated, Differentiating)され、腫瘍細胞の増殖性を示す組織学的所見としての Mitosis-karyorrhexis index を付記される。GN は Maturing もしくは Mature へ亜分類される。最終的に診断時年齢を加味した病理学的な予後分類 (Favorable, Unfavorable) がなされる。

広く一般に用いられている病期分類である神経芽腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System: INSS) を表 1-1 に示す [2, 22]。

表 1-1 神経芽腫国際病期分類 (INSS)

1	限局性腫瘍で、肉眼的に完全切除。組織学的な腫瘍残存は問わない。同側のリンパ節に組織学的な転移を認めない（原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節転移はあってもよい）。
2A	限局性腫瘍で、肉眼的に不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認めない。
2B	限局性腫瘍で、肉眼的に完全または不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認める。対側のリンパ節に転移を認めない。
3	切除不能の片側性腫瘍で、正中線（対側椎体縁）を越えて浸潤。同側の局所リンパ節の転移は問わない。または、片側発生の限局性腫瘍で対側リンパ節転移を認める。または、正中発生の腫瘍で椎体縁を越えた両側浸潤（切除不能）か、両側リンパ節転移を認める。
4	いかなる原発腫瘍であるかにかかわらず、遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚、および／または他の臓器に播種している（病期 4S は除く）。
4S	限局性腫瘍（病期 1、2A、2B）で、播種は皮膚、肝、および／または骨髄に限られる（1 歳未満の患者のみ）。骨髄中の腫瘍細胞は有核細胞の 10%未満で、それ以上は病期 4 である。MIBG シンチグラフィーが行われるならば骨髄への集積は陰性。

一方、INSS は外科手術の所見が加味されるが、外科的アプローチは施設毎に異なるため、近年、術前の画像所見を基にして病変の広がりを表現した新たな神経芽腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Risk Group Staging System: INRGSS、表 1-2) が開発され、本邦においても用いられつつある[23]。

表 1-2 International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)

病期	定義
L1	Image-defined risk factors (IDRFs)と呼称される重要臓器への浸潤を認めない限局性腫瘍。腫瘍は頸部、胸部、腹部、骨盤部など身体の一部に限局する。IDRFの定義を満たさない脊柱管内への腫瘍進展はL1とする。
L2	一つ以上のIDRFsが陽性の限局性腫瘍。
M	遠隔転移あり（MSを除く）。
MS	18ヶ月（547日）未満の転移を有する症例で、転移は皮膚、肝臓、骨髄（10%未満）に限る。MIBG検査での骨と骨髄への集積は陰性でなければならない。原発巣はL1もしくはL2。

また、神経芽腫は一般的に、米國小児がん研究グループ(Children's Oncology Group: COG)提唱のCOGリスク分類(表 1-3)により低・中間・高リスク群に分類されている。

表 1-3 Children's Oncology Group リスク分類

病期	年齢	MYCN 遺伝子	INPC	Ploidy	リスク
2A/2B	0~30歳	+			高
3	0~30歳	+			高
3	≥547日	-	Unfavorable		高
4	<365日	+			高
4	365~<547日	+			高
4	365~<547日			DNA index=1	高
4	365~<547日		Unfavorable		高
4	≥547日				高
4S	<365日	+			高
3	≥365日	-	Favorable		中間
3	365~<547日	-	Unfavorable		中間
3	<365日	-	Unfavorable		中間
3	<365日	-		DNA index=1	中間
3	<365日	-	Favorable	DNA index>1	中間
4	<365日	-	Favorable	DNA index>1	中間
4	<365日	-	Unfavorable		中間
4	<365日	-	Favorable	DNA index=1	中間
4	365~<547日	-	Favorable	DNA index>1	中間
4S	<365日	-	Unfavorable		中間
4S	<365日	-	Favorable	DNA index=1	中間
1	0~30歳				低
2A/2B	0~30歳	-			低
4S	<365日	-	Favorable	DNA index>1	低

さらに近年、International Neuroblastoma Risk Group (INRG)より新たなリスク分類(表 1-4)

が提唱され病期分類(INRGSS)と同様に本邦においても用いられつつある[23]。

表 1-4 International Neuroblastoma Risk Group 治療前分類

INRG 病期	年齢 (月)	組織型	分化度	MYCN 増幅	11q 異常	Ploidy	リスク
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					Very low
L1		上記以外		-			Very low
				+			High
L2	<18	上記以外		-	-		Low
					+		Intermediate
	≥18	GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	-	-		Low
					+		Intermediate
		Poorly differentiated or undifferentiated	-	-		Intermediate	
				+		High	
M	<18			-		Hyperdiploid	Low
	<12			-		Diploid	Intermediate
	12 ~ <18			-		Diploid	Intermediate
	<18			+			High
	≥18						High
MS	<18			-	-		Very low
					+		High
					+		High

低リスク群及び中間リスク群の生命予後は良好であり、外科的切除とリスクに応じた術前・術後化学療法により 5 年全生存率は 90%以上とされている一方で、初発高リスク群における 5 年生存率は約 30%、特に再発神経芽腫における 5 年生存率は 10%未満と、幹細胞移植を組み込んだ強力な化学療法を行っても非常に予後不良である。

## 5. 適格基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

### 5.1. 選択基準

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例で、本邦の診療ガイドラインで推奨される寛解導入療法を受けている。
- 3) 初発時に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  $\geq 2 \times 10^4 / \mu$ l
- ③ ヘモグロビン  $\geq 7.0$  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(文献[24]より改変)

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

5)-4 心機能

NYHA 心機能分類が1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>) ≥ 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、同意取得時年齢が、20歳以上の場合は被験者本人から、16歳以上20歳未満の場合は被験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。

## 5.2. 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)[22]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

(HCV抗体が陽性の場合、HCV-RNAが陰性であれば除外されない。)

③ HIV感染症

(HIV抗原・抗体が共に陽性の場合、HIV-1-RNAが陰性であれば除外されない。)

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、ワルファリン、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(ただし、授乳婦が MIBG 内照射療法後 80 日まで授乳を中断することに合意できる場合を除く)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本治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) 本治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 444 MBq を投与できない患者。(使用許容量上限が 24,420 MBq の場合は体重 55 kg を超える患者)
- 15) 「8.5.4. 推奨されない／許容されない併用療法・支持療法」に記載された薬剤のうち、必要な休薬期間を設けられない患者
- 16) その他、本治験のプロトコール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當と判断した場合。

## 6. 説明と同意.

### 6.1. 説明文書及び同意文書の作成

治験責任医師は説明文書及び同意文書を作成し、あらかじめ治験審査委員会で承認を得る。説明文書に記載すべき項目については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」第 51 条及びそのガイダンスに基づき、作成する。

### 6.2. 同意の取得

#### 6.2.1. 同意の取得時期と方法

治験責任医師又は治験分担医師は、患者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、患者が内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加について自由意思による同意を患者本人から文書で取得する。同意文書には、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師、並びに患者が説明文書の内容を十分に理解した上で、治験に参加することに同意する旨を記載した同意文書に、記名押印又は署名し、各自日付を記入する。なお、治験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該治験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。治験責任医師又は治験分担医師は、記名捺印又は署名した同意文書の写しを説明文書とともに被験者に交付し、同意文書原本はカルテとともに実施医療機関で保存する。

### 6.2.2. 代諾者による同意

本治験の対象疾患は神経芽腫であり、患者の年齢構成を考慮して、未成年者を被験者の対象に加える。したがって患者本人から文書による同意取得が困難な場合が想定される。その場合には治験責任医師又は治験分担医師は、代諾者に対して説明文書を用いて十分説明し、治験への参加について自由意思による同意を文書で取得する。なお、代諾者としては、被験者の家族構成等を勘案して、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

被験者の父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者(未成年者を除く。)、又は被験者の代理人(代理権を付与された任意後見人を含む。)

この場合、同意文書と共に、被験者と代諾者の関係を示す記録を残す。

- 1) (被験者が 16 歳以上の未成年者の場合) 当該治験への参加にあたり十分なインフォームド・コンセントの後に、患者本人及び代諾者の自由意思による文書同意を得る。また、同意取得時点で 20 歳未満の被験者が治験参加中に成年に達した場合には、改めて治験継続について文書による同意取得を行う。
- 2) (被験者が 16 歳未満の場合) 当該治験への参加にあたり代諾者への十分なインフォームド・コンセント及びできる限り患者本人へインフォームド・アセントの後に、代諾者の自由意思による文書同意を得る。
- 3) (被験者本人の文書同意を得ることが困難な成年者の場合) 当該治験への参加にあたり十分なインフォームド・コンセントの後に、代諾者の自由意思による文書同意を得る。

### 6.2.3. インフォームド・アセント

当該治験では、16 歳未満の者を被験者とすることから、その理解度に応じ、研究の目的及び方法を説明したインフォームド・アセント文書を作成し、被験者の研究参加の意向を確認する。

## 6.3. 説明文書・同意文書の改訂

治験への参加の継続について被験者/代諾者の意思に影響を及ぼすと考えられる新たな情報が得られた場合、治験責任医師又は治験分担医師は、速やかに被験者/代諾者に伝え、治験へ

の参加の継続について被験者/代諾者の意思を確認し、記録に残す。治験責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、実施医療機関の長に提出して、治験審査委員会の承認を得る。なお、新たな情報とは、新たな安全性の情報又は当該疾患に関わる新治療等の開発に関する情報等を指す。治験責任医師又は治験分担医師は、改訂した説明文書を用いて被験者/代諾者に十分説明し、治験への参加の継続について被験者本人/代諾者の意思を再度確認するとともに、文書により同意を取得する。

## 7. 症例登録

### 7.1. 症例登録の手順

- 1) 治験責任医師又は治験分担医師は対象患者(代諾者が必要な場合は代諾者)より文書にて同意を取得する。
- 2) 治験責任医師又は治験分担医師は同意取得後、治験責任医師(別途個人情報管理責任者を設置する場合は個人情報管理責任者とする)が保管する被験者リストに被験者と被験者識別コードを対応させる必要事項(同意取得日、被験者識別コード、被験者名、カルテ番号、等)を記載し、治験責任医師(又は個人情報管理責任者)は被験者識別コードリスト(又は被験者リスト、被験者登録名簿)を自らの管理下で施錠可能な場所にて保管する。
- 3) 治験責任医師又は治験分担医師はすべての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認して、症例登録票に被験者識別コードを含む必要事項を記載した後、症例登録センターに FAX で送付する。
- 4) 症例登録センターは適格性の確認を行い、適格性に問題がなければ被験者登録番号が記載された登録確認票を作成し、治験責任医師又は治験分担医師へ FAX で送付する。
- 5) 治験責任医師又は治験分担医師は登録確認票を受領し、内容を確認した後、治験を開始する。
- 6) 同意撤回、中止、脱落等が生じたときは、速やかに治験責任医師に報告する。

## 8. 治療計画

### 8.1. プロトコール治療開始基準

プロトコール治療開始前 7 日以内の測定項目において、以下の条件をすべて満たした場合にプロトコール治療を開始する。

(1) ECOG Performance Status Scale (PS)が 0 または 1

(2) 好中球数が  $500/\mu\text{l}$  以上

(G-CSF を使用中でも好中球数が  $500/\mu\text{l}$  以上となればよい。一旦好中球数が  $500/\mu\text{l}$  以上となれば G-CSF 使用終了後に好中球数が  $500/\mu\text{l}$  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)

- (3) 血小板輸血が不要であり、血小板数が $20,000/\mu\text{l}$ 以上に回復している
- (4) 酸素非投与での経皮的動脈血酸素飽和度( $\text{SpO}_2$ モニター)が94%以上
- (5) 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

- (6) 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

- (7) クレアチニンクリアランス(体表面積補正)が $70 \text{ ml}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上
- (8) ヘモグロビンが $7.0 \text{ g}/\text{dl}$ 以上
- (9) 活動性感染症がない
- (10) その他、担当医が不相当と考える合併症を認めない。

## 8.2. プロトコール治療

プロトコール治療を「 $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法と、それに続く大量化学療法および造血幹細胞移植」と定義する。

登録後 28 日以内にプロトコール治療を開始する。プロトコール治療開始前から入院を要する。

以下の理由により、登録後 28 日以内にプロトコール治療を開始できなかった場合、その理由に応じて以下のように対応する。

被験者の状態変化に関わるもの

例として、

- ・病状の増悪等により、プロトコール治療開始前に被験者選択基準を逸脱した
- ・同意撤回
- ・その他、被験者または代諾者の社会的事由により治療が不可能となった

「プロトコール治療中止」として症例報告書(CRF)に詳細を記載し、「10.5. プロトコール治療中止後の検査と評価項目」に沿った経過観察を行う。

被験者の状態変化に関わらないもの

例として、

- ・ $^{131}\text{I}$ -MIBG の製造・輸送トラブル
- ・薬剤バイアルの破損

CRF に理由を記載する。登録後 29~56 日以内のプロトコール治療開始が可能な場合は、プロトコール治療開始基準を満たしていることを確認の上プロトコール治療を開始する。プロトコール治療が登録後 57 日以後に遅延する場合は、「プロトコール治療中止」として CRF に詳細を記載する。

### 8.2.1. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法

以下のレジメンにより、約 1 時間かけて <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法を行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
<sup>131</sup> I-MIBG	666 MBq/kg	Div	day 0

「8.3.1. <sup>131</sup>I-MIBG の減量基準」に示すように、施設放射線使用許容量上限に応じて、444 MBq/kg までの減量を許容するが、それ以上の減量を行わない。

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。

投与前後に血圧、心拍数、自覚症状を確認する。確認頻度は、「10.4.2. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法治療日に評価する安全性評価」に準じて行うが、担当医が必要に応じて追加してよい。放射線宿酔予防として、<sup>131</sup>I-MIBG 投与日から 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗型制吐剤が推奨される。投与間隔等については各薬剤の用法・用量に従う。

本療法は医療法施行規則(昭和 23 年厚生省令第 50 号。以下、「規則」という。)第 30 条の 8 に規定する診療用放射性同位元素使用室内にて実施する。投与中の全身状態については、放射線遮蔽版やコミュニケーションシステムを用いて遠隔観察・対話を行い、医療従事者の被曝低減を図る。診療用放射性同位元素使用室からの退出は、規則第 30 条の 15 に基づき「放射性医薬品を投与された患者の退出について」(平成 10 年 6 月 30 日付け医薬安発第 70 号厚生労働省医薬安全局安全対策課長通知)別添「放射性医薬品を投与された患者の退出に関する指針」により、患者体表面から 1メートルの点における 1センチメートル線量当量率が 30 (μSv/h)未滿となった時点で可能とする。

### 8.2.2. 大量化学療法

#### 8.2.2.1. 大量化学療法開始基準

<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法終了後、「10.4.3. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法治療翌日～隔離解除日に評価する安全性評価」で定義されている隔離解除日(許容範囲: 隔離解除日+3 日)及び <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法終了後 11 日(許容範囲: 第 8 日～第 14 日)時に以下の(1)～(7)のすべてを満たすことを確認し、<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法終了後 14 日以内に、「8.2.2.2. 大量化学療法レジメン」のレジメンで大量化学療法を実施するが、隔離解除日から大量化学療法開始前までの期間も有害事象等の確認が必要なため一時退院は許容しない。<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法終了後 14 日(<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法実施日から 2 週後の同曜日)の時点まで大量療法開始基準に支障を来す有害事象(DLT)を認めている場合、2 週間(<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法終了後 14 日から 2 週後の同曜日)を限度に経過を観察し、開始基準を満たした場合にはプロトコル治療を継続する。2 週間を過ぎても開始基準を満たさなかった場合、「8.4.プロトコル治療中止基準」に従う。

てプロトコール治療を中止とする。

- (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

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) クレアチニンクリアランス (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。

### 8.2.2.2. 大量化学療法レジメン

大量化学療法は以下のレジメン 1)、2)のいずれかを用いることを推奨する。

#### 1) MEC 療法

Mel:メルファラン(▲)、VP-16:エトポシド(●)、CBDCA:カルボプラチン(■)

	1 回量 (mg/m <sup>2</sup> )	総量 (mg/m <sup>2</sup> )	日										
			-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
Mel	100	200	▲	▲									移植
VP-16	200	800			●	●	●	●					
CBDCA	400	1,600			■	■	■	■					

#### 1-1) メルファラン

メルファラン 100mg/m<sup>2</sup>/日を移植日前 9 日目、8 日目に点滴静注する。

被験者体重が 10kg 未満の場合は、3.3mg/kg/日を使用する。

クレアチニンクリアランスが 100ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の被験者ではメルファランを「8.4.2.減量基準」に従い、クレアチニンクリアランス値に応じた減量を行う。

添付の溶解液に溶解後、生食等で希釈して点滴静注する。溶解後は安定性が低下するため速やかに使用し、室温においては調整から 1.5 時間以内に投与を終了すること。

#### 1-2) エトポシド

エトポシド 200mg/m<sup>2</sup>/日を移植日前 7 日目、6 日目、5 日目、4 日目に点滴静注する。

被験者体重が 10kg 未満の場合は、6.7mg/kg/日を使用する。

生食等で 0.4mg/ml 以下の濃度に希釈して 2 時間程度かけてゆっくり投与する。

#### 1-3) カルボプラチン

カルボプラチン 400mg/m<sup>2</sup>/日を移植日前 7 日目、6 日目、5 日目、4 日目に 24 時間持続点滴静注する。

被験者体重が 10kg 未満の場合は、13.3mg/kg/日を使用する。

クレアチニンクリアランスが 140ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の被験者では、カルボプラチンを「8.4.2. 減量基準」に従い、クレアチニンクリアランス値に応じた減量を行う。

5%ブドウ糖液に希釈して 24 時間で持続静注する。ダブルルーメンの中心静脈カテーテルが挿入不能などの場合には、カルボプラチンの投与時間を 22 時間程度に短縮する。

1-4) メルファラン、エトポシド、カルボプラチンの投与量は有効数字 2 桁とし、次桁を四捨五入する。メルファラン、エトポシド、カルボプラチンはいずれも最大投与量を設けない。

## 2) BuMel 療法

Bu: ブスルファン(○)、Mel: メルファラン(▲)

	1 回量	総量	日										
			-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
Bu	0.8~1.2 mg/kg	12.8~19.2 mg/kg	○ ×4	○ ×4	○ ×4	○ ×4							移植
Mel	90 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>							▲	▲			

### 2-1) ブスルファン

ブスルファン 0.8~1.2mg/kg × 4 回(6 時間毎)/日を移植日前 9 日目、8 日目、7 日目、6 日目に 2 時間で点滴静注する。

ブスルファンの 1 回量は薬剤添付文書通りに、実体重で 9kg 未満の場合 1.0mg/kg、9kg 以上 16kg 未満の場合 1.2mg/kg、16kg 以上 23kg 以下の場合 1.1mg/kg、23kg 超 34kg 以下の場合 0.95mg/kg、34kg 超の場合 0.8mg/kg とする。また、肥満被験者(BMI が 25 以上)では標準体重から換算した投与量とする。

### 2-2) メルファラン

メルファラン 90mg/m<sup>2</sup>/日を移植日前 4 日目、3 日目に点滴静注する。

被験者体重が 10kg 未満の場合は、3.0mg/kg/日を使用する。

添付の溶解液に溶解後、生食等で希釈して点滴静注する。溶解後は安定性が低下するため速やかに使用し、室温においては調整から 1.5 時間以内に投与を終了すること。

2-3) ブスルファン、メルファランの投与量は有効数字 2 桁とし、次桁を四捨五入する。ブスルファン、メルファランの最大投与量は設けない。

3) 投与開始時刻など医療経済的な事情や被験者の医学的な事情による上記 1)、2)のレジメンの1週間以内の日程変更は許容する。

### 8.2.3. 造血幹細胞移植

「8.2.2.大量化学療法」終了後に自家末梢血幹細胞移植を実施する。

## 8.3. プロトコール治療変更基準

### 8.3.1. <sup>131</sup>I-MIBG の減量基準

被験者の体重によって、666MBq/kg の用量では施設の放射線使用許容量上限を超える場合がある。その場合、施設の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。

### 8.3.2. MEC 療法における減量基準

#### 1) メルファランの減量基準

クレアチニンクリアランス(体表面積補正)が 70ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 100ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満であった場合に、以下の計算式によってメルファランの投与量(絶対投与量)を算出し、これを投与量とする(算出された投与量は体表面積あたりの投与量ではなく、実際に投与する絶対投与量である)。

$$\text{メルファランの投与量 (mg)} = \text{規定値} \times \text{CCr 測定値 (ml/min/1.73m}^2) / 100$$

この式における CCr は体表面積補正を行っている値を用いる。

規定値は、100mg/m<sup>2</sup> で計算された値を用いる。体重 10kg 未満の被験者では 3.3mg/kg を用いる。

#### 2) エトポシドはクレアチニンクリアランス値での投与量変更は行わない。

#### 3) カルボプラチンの減量基準

クレアチニンクリアランス(体表面積補正)が 70ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 140ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満であった場合に、以下の計算式によって、target AUC を 4.1(1 回あたり)としたカルボプラチンの投与量(絶対投与量)を算出し、これを投与量とする(算出された投与量は体表面積あたりの投与量ではなく、実際に投与する絶対投与量である)。

$$\text{カルボプラチン投与量 (mg)} = 4.1 \times \{ \text{CCr (ml/min)} + [\text{体表面積} \times 15] \}$$

この式における CCr は体表面積補正を行っていない値を用いる。

ただし、体重 10kg 未満の被験者では、上記計算式で算出された投与量と 13.3mg/kg/日 で算出された投与量のいずれか少ない用量を選択する。

### 8.3.3. BuMeI 療法における減量基準

BuMeI 療法におけるブスルファン、メルファランの減量基準は設けない。

## 8.4. プロトコール治療中止基準

治験責任医師又は治験分担医師は、以下の理由で治験の継続が不可能と判断した場合には、

プロトコル治療を中止する。中止の日付、理由、経過をカルテならびに症例報告書(CRF)に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

有害事象発生により中止した場合には、可能な限り現状に回復するまでフォローアップする。

なお、プロトコル治療中止日は、担当医がプロトコル治療中止と判断した日とする。

- 1) 被験者または代諾者からの治験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
- 4) 原疾患の悪化のため、治験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- 5) 合併症の増悪により治験の継続が困難な場合
- 6) 有害事象により治験の継続が困難な場合
- 7) 「8.2.2.1. 大量化学療法開始基準」を満たさなかった場合
- 8) プロトコルにより治験薬を減量してきたが、下限に達しても治験薬の投与が困難な場合
- 9) 妊娠が判明した場合
- 10) 転居等により被験者が来院しない場合
- 11) 治験全体が中止された場合
- 12) その他の理由により、医師が治験を中止することが適当と判断した場合

## 8.5. 併用療法・支持療法

### 8.5.1. 規定とする併用療法・支持療法

甲状腺ブロック

$^{131}\text{I}$ -MIBGはその製造過程あるいは保存期間において $^{131}\text{I}$ が遊離するため、無機ヨードによる甲状腺ブロックは必須とする。 $^{131}\text{I}$ -MIBG投与の1~3日前(少なくとも投与前24時間より早く)から投与後7日までヨウ化カリウム300mg/日の経口投与を行うこととするが、被験者の体重を考慮して減量してもよい。

### 8.5.2. 推奨される併用療法・支持療法

1)  $^{131}\text{I}$ -MIBG内照射療法時

セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の投与

$^{131}\text{I}$ -MIBG投与により悪心・嘔吐・食欲不振などの上部消化管症状が高頻度に出現する。放射線内照射療法に伴うこれらの症状に対する確立した対症治療はないが、セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬であるグラニセトロン塩酸塩(カイトリル®:中外製薬株式会社)、ラモセトロン塩酸塩(ナゼア®:アステラス製薬株式会社)やパロノセトロン塩酸塩(アロキシ®:大鵬薬品工業株式会社)の有用性が報告されており[25]、使用が推奨される。本邦においてはグラニセトロン塩酸塩のみ放射線治療による悪心・嘔吐への保険適用があるため、ガイドラインにおいて推奨される投与方法を記す。症状に応じて適宜増減する。

グラニセトロン塩酸塩:いずれもグラニセトロンとして

治療初日～治療後 3 日

(静注) 40  $\mu$ g/kg/回、1 日 2 回

(内服) 2mg/回、1 日 1 回

2) 大量化学療法及び造血幹細胞移植時

2-1) 大量輸液: 大量化学療法期間中は 3000ml/m<sup>2</sup>/日程度の大量輸液により利尿を確保する。

2-2) 制吐剤の使用

2-3) 痙攣予防: ブスルファン投与時には遅くとも投与前日から最終投与日の翌日まで痙攣予防を行う。クロナゼパム 0.1mg/kg/日(分 2)もしくはバルプロ酸ナトリウム(血中濃度により適宜増減、非徐放製剤、分 3)などを使用。

2-4) 類洞閉塞症候群 (Sinusoidal Obstruction Syndrome; SOS) 予防: SOS 予防として低分子ヘパリン及びウルソデオキシコール酸を使用してもよい。

2-5) 腸内殺菌及び感染予防: ニューキノロン系抗菌薬等による腸内殺菌及び抗真菌薬による真菌感染予防を行ってもよい。また、適宜、ガンマグロブリンの補充を行う。発熱などの感染兆候を認めた場合には広域スペクトルの抗菌薬による治療を行う。

2-6) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤: 造血幹細胞輸注後、第 5 日より連日投与を推奨する。

### 8.5.3. 許容される併用療法・支持療法

1) 疼痛に対する非オピオイド鎮痛薬、オピオイドの使用(大量化学療法及び造血幹細胞移植時)

2) 経口摂取不良時の高カロリー輸液

3) 本プロトコル治療に関連する、あるいは関連しない合併症に対し、担当医が医学的に必要と判断したあらゆる治療を許容する。ただし、8.5.4. 推奨されない/許容されない併用療法・支持療法に記載されている内容を除く。

### 8.5.4. 推奨されない/許容されない併用療法・支持療法

1) <sup>131</sup>I-MIBG との相互作用が示唆されている薬剤

別添2-1に掲げる薬剤については、本邦の <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン案[14]およびヨーロッパ核医学会の MIBG 治療ガイドライン[13]において <sup>131</sup>I-MIBG との相互作用が示唆されており、薬剤に応じた <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法前休薬期間を設ける。

2) <sup>131</sup>I-MIBG との相互作用が生じ得ると考えられる薬剤

別添2-2に掲げる薬剤については、ガイドラインにおける記載はないものの、作用機序からは相互作用を生じ得ると考えられる。これらについては休薬期間を設定する根拠がないため、使用は許容されない。

3) 本治験計画に規定されていない、がん治療を目的とした抗悪性腫瘍薬、免疫療法、治験、

その他の民間療法。

## 8.6. 後治療

プロトコール治療中止後またはプロトコール治療終了後、後治療は制限しない。

## 8.7. 治験期間中の避妊

治験期間中並びに治験薬の最終投与から 7 ヶ月間 および 大量化学療法 of 最終投与から 6 ヶ月間、女性患者と男性患者の妊娠可能なパートナーは、以下のいずれかを実施することにより確実に避妊することとする。

・完全な禁欲(性交渉をしない)

又は

・以下の避妊法いずれかを正しく使用する

- 1) 黄体ホルモン付加 IUD (IUS; Intrauterine System)
- 2) 銅付加 IUD
- 3) 両側卵管結紮術
- 4) 男性パートナーの精管切除(手術の成功が確認されている)
- 5) 経口避妊薬(配合剤又はプロゲステロン単剤)とコンドームの併用

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、治験期間中並びに治験薬の最終投与から 4 ヶ月間 および 大量化学療法 of 最終投与から 6 ヶ月間、性行為の際には上記の有効な避妊法のいずれかと男性用コンドームを併用することとする。

また、同じ避妊期間、被験者の精子及び卵子は提供しないこととする。

## 9. 有害事象の評価・報告

### 9.1. 有害事象及び副作用の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと、すなわち、治験薬が投与された被験者に生じたすべての好ましくないあるいは意図しない疾病又はその徴候(臨床検査値の異常を含む。)のことで、治験薬との因果関係の有無は問わない。併用薬の副作用や合併症に伴い発現した症状であっても、被験者にとって好ましくない徴候であれば、有害事象に含める。なお、病勢の進行又は新病変の出現及び原疾患に伴う症状・臨床検査値異常は有害事象とみなさない。また、臨床検査値及びその他の検査結果の異常は、それらが臨床的徴候又は症状を伴った場合、臨床的に意義があると判断された場合、治療を要した場合あるいは治療薬の変更を要した場合のみ、有害事象とみなす。

「重篤な有害事象」とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの

- 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) その他、1)～5)に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

副作用とは、有害事象のうち、当該医薬品の使用との因果関係が否定できないもの(医薬品の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの。因果関係が不明なものも含む)をいう。

予測できない副作用とは、副作用のうち、治験薬概要書又は添付文書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

## 9.2. 有害事象の評価及び判定基準

### 9.2.1. 有害事象の重症度の評価

本治験では、有害事象および副作用の評価は CTCAE v4.0-JCOG を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade 判定する。有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 1～4の定義内容にもっとも近いものに Grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合には、その臨床的な必要性から Grading する。本治験では、CTCAEv4.0 で1段階以上 Grade が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判定する。治験薬投与前より発現していた有害事象についても、Grade が1段階以上悪化した場合に有害事象として報告する。

### 9.2.2. 有害事象の重篤性

有害事象の重篤性は、以下のいずれかとする。

1. 非重篤
2. 重篤

### 9.2.3. 因果関係の区分

治験薬およびプロトコール治療との因果関係は、それぞれ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ない: 治験薬またはプロトコール治療との合理的な因果関係がある(情報不足で因果関係不明の場合も含む)
2. 因果関係が否定できる: 治験薬またはプロトコール治療との合理的な因果関係がない。

### 9.2.4. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。

1. 回復: 有害事象が CTCAE v4.0 で Grade 0 又は治験薬投与前の Grade へ戻った
2. 軽快: 有害事象が CTCAE v4.0 で Grade 1 へ戻った(Grade 2 以上の AE に適用)
3. 未回復: 有害事象が消失せず、有害事象発現時と同じ Grade である
4. 回復したが後遺症あり: 有害事象は消失したが、後遺症がある
5. 死亡: 被験者が死亡した

6. 不明: 情報がなく、転帰が不明

### 9.3. 有害事象の報告と発現時の対応

#### 9.3.1. 有害事象発現時の対応

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者に有害事象が発現時の場合、まず被験者の治療・安全を確保するとともに、適切な処置を行う。本治験における有害事象の観察期間は、プロトコール治療開始後からプロトコール治療終了又は中止後 4 週までとし、可能な限り回復するまでその後も追跡観察する。4 週以内に後治療を開始した場合は後治療開始時点までとする。

治験責任医師及び治験分担医師は、発現した有害事象について以下の評価を行い、症例報告書に記載する。有害事象が複数発現した場合には事象別に判断する。

1. 被疑薬の特定
2. 発現した有害事象の重篤性及び重篤度
3. 治験薬との因果関係の有無
4. 予測可能性

#### 9.3.2. 緊急報告対象事象

緊急報告義務のある有害事象

「重篤な有害事象」

#### 9.3.3. 報告手順

治験責任医師は、当該治験の「安全性情報の管理に関する手順書」に従い、重篤な有害事象等を直ちに治験実施医療機関の長に報告するとともに、当該有害事象が 7 日報告又は 15 日報告(医薬品医療機器等法施行規則第 273 条第 1 項第 1 号及び 2 号)に該当するか判断する。治験責任医師は、報告が必要と判断した場合、「安全性情報の管理に関する手順書」に従って、独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。治験責任医師は、医薬品医療機器総合機構に報告した有害事象について、文書で治験実施医療機関の長に速やかに報告する。治験責任医師は、詳細情報及び追加情報についても同様に報告及び通知を行う。

<緊急時の連絡先>

治験責任医師: 稲木 杏吏

金沢大学 医薬保健研究域

住所 金沢市宝町 13-1

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

<休日・夜間>

金沢大学附属病院 核医学診療科医局



## 9.4. 予期される有害事象

下表は治験薬概要書の表6-1に挙げられている副作用である。

器官別大分類(SOC)*	基本語(PT)
血液及びリンパ系障害	白血球減少症、血小板減少症、骨髄機能不全、汎血球減少症、好中球減少症、貧血、発熱性好中球減少症
心臓障害	急性心筋梗塞、心房細動、動悸
内分泌障害	性腺機能低下、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、バセドウ病
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、非感染性唾液腺炎、腹痛、腹部膨満
肝胆道系障害	肝機能異常、高ビリルビン血症
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症、発熱、疲労、倦怠感
感染症及び寄生虫症	带状疱疹、感染、唾液腺炎、耳下腺炎
臨床検査	血圧上昇、トランスアミンアーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、糸球体濾過率異常、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘマトクリット減少、ノルアドレナリン増加
代謝及び栄養障害	高血糖、食欲減退、体液貯留
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	骨髄異形成症候群、骨髄線維症、急性骨髄性白血病
神経系障害	高血圧性脳症、浮動性めまい、脊髄圧迫、頭痛、意識消失
精神障害	激越
生殖系及び乳房障害	早発閉経、卵巣機能不全、無月経、精巣機能不全
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群、気質化肺炎、肺塞栓症、肺炎、肺毒性
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症、多汗症
血管障害	起立性低血圧、高血圧、深部静脈血栓症、奇異的昇圧反応

\* MedDRA/J ver.19.0 を使用した。

## 9.5. 妊娠等に関する情報入手時の対応

治験中に被験者が妊娠した場合、プロトコル治療を直ちに中止し、妊娠の詳細情報を収集する。被験者のパートナーが妊娠した場合も、パートナーの妊娠の詳細情報を収集する。妊娠の転帰が死産、先天性障害/先天性欠損症又は母体における重篤な事象となった場合、これを重篤な有害事象として実施医療機関の長に報告する。治験責任医師又は治験分担医師は、子を追跡し、治験終了後であっても治験薬と関連している可能性のある情報はすべて収集する。

## 10. 観察・検査・調査項目とスケジュール

### 10.1 治験期間

各被験者の「治験期間」は、それぞれの同意取得日から本治験における転帰調査終了日までとする。

## 10.2. 観察・検査・調査項目

以下の項目について、登録前、治療期間中、治療中止・終了後における安全性および有効性の評価を行う。各検査のタイミングについては「10.3. 登録前評価項目」、「10.4. プロトコール治療期間中の検査と評価項目」、「10.5. プロトコール治療中止後の検査と評価項目」、「10.6. 追跡期間中の検査と評価項目」、及び「10.7. 転帰調査」にて定める。また、別添1「評価スケジュール」も参照のこと。

評価スケジュールとして、<sup>131</sup>I-MIBG 投与日(第0日とする)を起算日とする場合、治療前7日以内とは治療前かつ投与日を含めて投与日から遡って7日以内(投与日から7日前の同曜日まで)、治療後14日以内とは治療後かつ投与日を含めて投与日から14日以内(投与日から14日後の同曜日まで)とそれぞれ定義する。

また、登録日を起算日とする場合、登録前28日以内とは登録前かつ登録日を含めて登録日から遡って28日以内(登録日から4週前の同曜日まで)と定義する。

さらに、大量化学療法前7日以内とは、大量化学療法開始日を起算日とした場合、大量化学療法開始日を含めて開始日から遡って7日以内(開始日から7日前の同曜日まで)と定義する。

### 理学所見及び生理機能検査

身長、体重、体表面積、全身状態(PS)、安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、心臓超音波検査、安静時心電図

### 血液検査

血液型(ABO式およびRh式)、白血球数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP、FDP-Ddimer、ATIII、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、アルカリホスファターゼ(ALP)、C反応性蛋白(CRP)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、シスタチンC、尿酸(UA)、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、IgG、IgA、IgM、HbA1c、空腹時血糖(FBS)、BNP、遊離トリヨードサイロニン(fT3)、遊離サイロキシン(fT4)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、サイログロブリン、神経特異的エノラーゼ(NSE)、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量(HBs 抗体又はHBc 抗体が陽性の場合、「免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン」に従い、HBV-DNA 定量検査を1~3 ヶ月を目安に継続する。結果が20 IU/mL(2.1 log copies/mL)以上となった場合は、治験薬投与の中止を検討し、速やかに肝臓専門医を受診する)、HCV抗体、HCV-RNA(HCV抗体が陽性の場合)、HIV抗原・抗体、HIV-1-RNA(HIV 抗原・抗体が共に陽性の場合)

### 骨髄検査

骨髄有核細胞数、巨核球数、骨髄像、フローサイトメトリーによる CD45 陰性かつ CD56 陽性細胞集団比率

#### 骨髄生検

病理組織学的診断を行う。

#### 尿検査

入院し 24 時間蓄尿したクレアチニンクリアランス (Ccr、体表面積補正) を測定する。乳幼児などで蓄尿が困難な場合は尿道カテーテルを挿入し蓄尿する。尿道カテーテル挿入が不適切な場合は、血清クレアチニンや血清シスタチン C を用いた小児糸球体濾過量推算値 (eGFR) で代用することを許容する。ただし、各評価時点では同一の測定方法を用いて比較する。他の尿検査項目は随時尿でも構わない。

尿定性、尿中クレアチニン、尿中アドレナリン、尿中ノルアドレナリン、尿中ドーパミン、尿中メタネフリン (MN)、尿中ノルメタネフリン (NMN)、尿中バニリルマンデル酸 (VMA)、尿中ホモバニリン酸 (HVA)

#### 画像検査

CT およびシンチグラフィの撮像条件は 別添 3 Revised INRC による効果判定を参照して設定する。また、画像診断の観点から CT よりも評価が優れると判断される場合は、MRI による画像評価を許容する。ただし、ある病変同士を比較する際には同一モダリティ、同一シーケンスで撮像した画像で評価する。

胸部単純 X 線撮影、CT 撮影かつ/または MRI 撮影、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィ

#### 妊娠検査

妊娠可能な女性被験者の場合、妊娠検査 (血中又は尿中 hCG 測定) を実施する。

「妊娠可能な女性」の定義: 初潮を経験し、閉経していない (別の医学的理由を伴わずに 12 ヶ月以上連続で無月経の状態にない) 女性とする。ただし不妊手術 (子宮摘出術、両側卵管摘出術、両側卵巣摘出術) を受けた場合又は卵巣機能不全が医学的に確認された場合を除く

\* 経過観察、後観察期間に関しては、金沢大学附属病院または紹介元で施行した情報を取得し、金沢大学附属病院で評価することも許容する。

### 10.3. 登録前評価項目

#### 10.3.1. 登録までに行う検査

登録前までに以下の項目を評価する。登録前までであれば時期は問わない。

血液検査: 血液型 (ABO 式および Rh 式)

#### 10.3.2. 登録前 28 日以内に行う検査

登録前 28 日以内に以下の項目を評価する。いずれも実施保険医療機関において実施するものとする。

1) 理学所見及び生理機能検査

身長、体重、体表面積、全身状態(PS)、安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、心臓超音波検査、安静時心電図

2) 血液検査

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP、FDP-Ddimer、ATIII、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CRP、BUN、クレアチニン、シスタチンC、UA、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、IgG、IgA、IgM、HbA1c、FBS、BNP、fT3、fT4、TSH、サイログロブリン、NSE、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量(HBs 抗体又はHBc 抗体が陽性の場合)、HIV抗原・抗体、HIV-1-RNA(HIV 抗原・抗体が共に陽性の場合)、HCV抗体、HCV-RNA(HCV抗体が陽性の場合)

3) 骨髄検査

骨髄有核細胞数、巨核球数、骨髄像、CD45 陰性 CD56 陽性細胞比率

4) 骨髄生検

病理組織学的診断

5) 尿検査

尿定性、尿中クレアチニン、尿中アドレナリン、尿中ノルアドレナリン、尿中ドーパミン、尿中メタネフリン、尿中ノルメタネフリン、尿中 VMA、尿中 HVA、クレアチニンクリアランス(Ccr、体表面積補正)

6) 画像検査

胸部単純 X 線撮影、CT 撮影かつ/または MRI 撮影、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィ

7) 妊娠検査

血中又は尿中 hCG(妊娠可能な女性のみ)

## 10.4. プロトコール治療期間中の検査と評価項目

### 10.4.1. プロトコール治療開始前 7 日以内に評価する安全性評価

プロトコール治療前 7 日以内に以下の項目を評価する。

1) 理学所見

体重、全身状態(PS)、安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)

2) 血液検査

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CRP、BUN、クレアチニン、UA、Na、K、Cl、Ca、P、Mg

#### 10.4.2. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法治療日に評価する安全性評価

<sup>131</sup>I-MIBG 投与日(第0日)の MIBG 投与前に1回、投与後6時間以内に1回、以下の項目を評価する。

なお、投与後6時間以内とは、投与終了時間を起算として6時間以内と定義する。

理学所見

安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状

#### 10.4.3. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法治療翌日～隔離解除日に評価する安全性評価

診療用放射性同位元素使用室へ隔離中は、1日1回、以下の項目を評価する。

理学所見

全身状態(PS)、安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)

なお、隔離期間とは、<sup>131</sup>I-MIBG 投与日から被験者の線量当量率が「8.2.1. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法」に記載の基準まで減衰し、診療用放射性同位元素使用室より退出できるまでの期間、隔離解除日とは、被験者の線量当量率が「8.2.1. <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法」に記載の基準まで減衰したことを担当医が確認して、診療用放射性同位元素使用室から退出した日とそれぞれ定義する。

#### 10.4.4. 隔離解除日～大量化学療法治療前の安全性評価

<sup>131</sup>I-MIBG 投与後、診療用放射性同位元素使用室内での隔離期間が終了した後に、<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法単独での安全性の評価、及び引き続き大量化学療法及び造血幹細胞移植が実施可能か否かを評価する。なお、下記評価項目は、隔離解除日(許容範囲:隔離解除日+3日)及び大量化学療法前検査として<sup>131</sup>I-MIBG 投与後11日(許容範囲:第8日～14日)の値とし、もし<sup>131</sup>I-MIBG 投与後14日時点で「12.1. 主要評価項目」において定義されている用量制限毒性(Dose Limiting Toxicity: DLT)」が出現しているときは前記「隔離解除日」、「<sup>131</sup>I-MIBG 投与後11日後」に加え、<sup>131</sup>I-MIBG 投与後28日以内の大量化学療法投与前直近の値とする。

1) 理学所見

体重、全身状態(PS)、安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)

2) 血液検査

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CRP、BUN、クレアチニン、UA、Na、K、Cl、Ca、P、Mg

3) 尿検査

尿中クレアチニン、クレアチニンクリアランス(Ccr、体表面積補正)

#### 10.4.5. プロトコール治療終了後の安全性評価

プロトコール治療終了後(造血幹細胞輸注終了後)に「12.2. 副次評価項目」の2)に基づく生着

日以降に以下の項目を評価する。ただし下記評価項目は、移植後 28 日以内に生着が得られた場合は生着日以降の直近の値とし、移植後 28 日以内に生着が得られなかった(生着不全)場合は、移植後 28 日(許容範囲: 第 21~34 日)の値とする。

1) 理学所見

体重、全身状態(PS)、自覚症状、他覚症状

2) 血液検査

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CRP、BUN、クレアチニン、シスタチン C、UA、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、fT3、fT4、TSH、サイログロブリン

#### 10.4.6. プロトコール治療終了後の有効性評価

プロトコール治療終了(造血幹細胞輸注終了)4 週後(造血幹細胞輸注終了後第 28 日、許容範囲: 第 14~41 日)に以下の項目を評価する。

1) 理学所見

自覚症状、他覚症状

2) 血液検査

NSE

3) 骨髄検査

骨髄像、CD45 陰性 CD56 陽性細胞比率

4) 骨髄生検

病理組織学的診断

5) 尿検査

尿中クレアチニン、尿中アドレナリン、尿中ノルアドレナリン、尿中ドーパミン、尿中メタネフリン、尿中ノルメタネフリン、尿中 VMA、尿中 HVA

6) 画像検査

CT 撮影かつ/または MRI 撮影、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィ

#### 10.5. プロトコール治療中止後の検査と評価項目

プロトコール治療を中止した場合(「8.4.プロトコール治療中止基準」を参照)、中止が決定された日±14 日(中止が決定された日を含み、2 週前の同曜日から 2 週後の同曜日まで)にまでに以下の項目を評価する。

1) 理学所見

体重、全身状態(PS)、安静時血圧、安静時心拍数、自覚症状、他覚症状、経皮動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、心臓超音波検査、安静時心電図

2) 血液検査

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板

数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CRP、BUN、クレアチニン、シスタチン C、fT3、fT4、TSH、サイログロブリン、NSE

3) 尿検査

尿中クレアチニン、尿中アドレナリン、尿中ノルアドレナリン、尿中ドーパミン、尿中メタネフリン、尿中ノルメタネフリン、尿中 VMA、尿中 HVA

4) 画像検査

CT 撮影、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィ

## 10.6. 追跡期間の検査と評価項目

プロトコール治療中止後又はプロトコール治療終了後(有効性評価)検査日を起算日として、24週、48週、96週(許容範囲:±8週)に、治験実施期間内に以下の項目を評価する。

1) 画像検査(再発又は増悪が確認されるまで)

<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィ

2) 血液検査

fT3、fT4、TSH、サイログロブリン

3) 甲状腺機能評価

甲状腺機能低下症の有無

4) 骨髄検査(再発又は増悪が確認されるまで)

骨髄像、CD45 陰性 CD56 陽性細胞比率

5) 骨髄生検(再発又は増悪が確認されるまで)

病理組織学的診断

## 10.7. 転帰調査

プロトコール治療中止後又はプロトコール治療終了後は年に 1 回、原疾患の状態及び生存状況、死亡の場合は死因、追跡不能の場合はその理由を調査する。

## 11. 目標登録症例数と治験実施予定期間

### 11.1. 目標登録症例数

忍容性評価コホート 目標登録症例数 6 例

拡大コホート(忍容性評価後) 目標登録症例数 0-6 例

### 11.2. 治験実施予定期間

登録期間 承認日から 2023 年 3 月 31 日

観察期間 2023 年 6 月まで

治験実施予定期間 2023 年 11 月まで

## 12. 評価項目及び評価方法

### 12.1. 主要評価項目

#### 忍容性評価コホート

##### 1) 用量制限毒性

「8.2.2.1. 大量化学療法開始基準」における以下 7 項目の開始基準の支障となる有害事象を示す。

- (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) クレアチニンクリアランス (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、プロトコール治療を継続する。

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プロトコール治療を継続する。2週間を過ぎても開始基準を満たさなかった場合、プロトコール治療を中止とする。

#### 拡大コホート

##### 1) 有害事象及び有害反応の種類と頻度

有害事象は CTCAE v4.0-JCOG を用い、全経過中で最悪の Grade によって評価する。有害反応は、有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないか不明と判断されるすべての有害事象とする。有害事象の評価及び判定基準については「9. 有害事象の評価・報告」を参照のこと。

### 12.2. 副次評価項目

忍容性評価コホートでは 1)～5)を評価し、拡大コホートでは 2)～5)を評価する。

##### 1) 有害事象及び有害反応の種類と頻度

有害事象は CTCAE v4.0-JCOG を用い、全経過中で最悪の Grade によって評価する。有害反応は、有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係が否定できないか不明と判断されるすべての有害事象とする。有害事象の評価及び判定基準については「9. 有害事象の評価・報告」を参照のこと。

## 2) 造血幹細胞移植後の生着率

下記の「生着」の定義を満たした被験者の割合を生着率とする。

3 ポイント以上の連続した検査日において好中球数  $500/\mu\text{l}$  を上回ること。また、この最初の日を「生着日」とする。

移植後28日目までに生着を確認できなかった場合を「生着不全」と定義する。

## 3) Revised INRC による奏効率

Revised INRC による効果判定により、CR、PR、MR のいずれかである被験者の割合を奏効率とする。効果判定の具体的評価方法については別添3参照のこと。

## 4) 全生存期間 (Overall survival: OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

## 5) 無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪 (progression)」は、Revised INRC による効果判定での Progressive disease (PD) の基準により判定し、判定を行った日を増悪日とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では画像診断に基づいて増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする
- ・ 毒性や被験者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 「画像上の増悪疑い」ではなく、「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。
- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

## 13. 統計学的考察

### 13.1. 目標登録症例数及びその設定根拠

日本国内における当該疾病患者数: 320 人/年 (患者数の根拠: 小児がん診療ガイドライン 2016 年版における神経芽腫の新規発生数) とされ、日本国内における当該技術の対象となる患者数は 60-70 人/年 (患者数の根拠: 神経芽腫プロトコル、2008 年度 進行神経芽腫の発生予測数) とされている。本治験の研究期間内では金沢大学附属病院で最大 2 人/年が見込まれ、治験期間内での実施可能症例数として忍容性評価コホートを設定した。また他院からの紹介患者の増加に伴い、忍容性評価後に、安全性と有効性を評価する拡大コホートとして、実施可能症例数を設定した。

### 13.2. 解析対象集団

主要評価項目(忍容性評価コホートのみ)及び副次評価項目の解析は、Full Analysis Set (FAS) を対象としたものを主解析とする。また、Per Protocol Set (PPS) を対象とした解析も実施し、解析結果の安定性を確認する。

FAS は、全ての登録された症例から、①確定診断により対象外疾患と判定されている症例、②明確に定義された客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する症例)、③登録以降プロトコル治療を一度も受けていない症例、④登録以降のデータが全くない症例、いずれかに該当する症例を除いた集団と定義する。

PPS は、治験実施計画書の主要変数に関する最低限の規定を満たす症例で、プロトコル治療を終了し、適格性基準やプロトコル治療、併用禁止薬等に関する重大なプロトコル違反が認められない症例と定義する。

### 13.3. 解析項目・方法

#### 13.3.1. 主要評価項目の主たる解析方法

##### 忍容性評価コホート

神経芽腫を対象として、臨床的最大用量の  $^{131}\text{I}$ -MIBG (666 MBq/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  $^{131}\text{I}$ -MIBG (666 MBq/kg) の安全性の評価を目的としている。 $^{131}\text{I}$ -MIBG 療法後 2 週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 (Dose Limiting Toxicity: DLT) を主要評価項目として評価を行う。

主たる解析として、忍容性評価コホートの全治療例を対象として、本試験の主要評価項目である DLT の発現の有無を求め、その割合により DLT 発現率を推定する。区間推定は二項分布に基づく正確な方法を用いて、両側 95% 信頼区間を求める。

早期安全性評価を目的として実施する本試験では、忍容性評価コホートの全治療例のうち 1 例以下で DLT が発現した場合に、本剤の忍容性があると判断する。試験途中に DLT 発現が 1 例で

も明らかになった場合、その発現ごとに、治験責任医師は、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、治験継続の可否についても審議を依頼する。

### **拡大コホート**

有害事象と副作用の評価: 全治療例を対象として、有害事象及び副作用の種類と頻度を求める。必要に応じて、95%信頼区間を求める。信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法により算出する。

#### **13.3.2. 副次評価項目の解析方法**

有害事象と副作用の評価: 全治療例を対象として、有害事象及び副作用の種類と頻度を求める。必要に応じて、95%信頼区間を求める。信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法により算出する。

Revised INRCによる奏効率: FASを対象としてシンチグラフィにおける奏効率を求める。95%信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法により算出する。

造血幹細胞移植後の生着率: 全登録例を対象とし、移植した造血幹細胞の生着率を求める。95%信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法により算出する。

全生存期間: FASを対象として全登録例を対象として、全生存曲線を求める。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。必要に応じて、中央値や年次率を求める。

無増悪生存期間: 全登録例を対象として、無増悪生存曲線を求める。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。必要に応じて、中央値や年次率を求める。

#### **13.3.3. 欠測データの取扱い等**

欠落値は補填せず、欠落のまま解析を行う。

### **13.4. 中間解析**

本治験では、中間解析を実施しない。

## **14. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更並びに改訂**

### **14.1. 治験実施計画書の遵守**

治験責任医師は、治験実施計画書及び説明文書・同意文書について、実施医療機関の長に提出し、文書による治験実施の承認を得る。治験責任医師等は治験実施計画書を遵守して治験を実施する。

### **14.2. 治験実施計画書の逸脱又は変更**

治験責任医師又は分担医師は、次の場合を除き治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得る前に、治験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

- ① 被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむをえない場合
- ② 治験の事務的事項に関する変更である場合

①の場合、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、実施医療機関の長及び治験審査委員会に提出して承認を得なければならない。

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び治験審査委員会に速やかに文書で報告する。

治験責任医師は、治験実施計画書からの逸脱があった場合には逸脱事項をその理由とともにすべて記録しなければならない。

### 14.3. 治験実施計画書の改訂

治験責任医師が治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、治験審査委員会から改訂を指示された場合あるいは効果安全性評価委員会から改訂を提言された場合には、治験責任医師は治験実施計画書の改訂案を作成し、実施医療機関の長に改訂内容及びその理由を報告し、治験審査委員会の承認を得なければならない。治験実施計画書の改訂に伴い、症例登録票や症例報告書の内容に影響がある場合は、速やかに当該箇所を改訂する。

## 15. 治験の終了または中止

### 15.1. 治験の終了

すべての被験者で、本治験実施計画書で規定された観察・検査・調査が終了したのち、治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨及び治験結果の概要を文書で報告する。実施医療機関の長は治験審査委員会に対して、本治験の終了を速やかに文書で通知するとともに、治験責任医師から提出された報告書に基づき、本治験結果の概要を報告する。また、治験責任医師は治験終了届書を医薬品医療機器総合機構に届け出るとともに、JRCT に総括報告書の概要を公表する。

### 15.2. 治験の中止

#### 15.2.1. 治験の中止基準

治験責任医師は以下の場合に本治験を中止する。

- 1) 本治験薬の品質、有効性又は安全性に関する事項などにより、治験責任医師が本治験の継続を困難と判断した場合。
- 2) 1)の情報に基づき、実施医療機関の長が治験の中止を指示した場合。
- 3) 1)の情報に基づき、効果安全性評価委員会により本治験の中止が提言された場合。

#### 15.2.2. 治験の中止決定の手順

治験責任医師は、「15.2.1. 治験の中止基準」で定めた中止基準に該当する事項が発生した場合、直ちに治験の中止について協議する。治験の中止を決定した場合、治験責任医師は効果安全性評価委員会に報告する。治験責任医師は速やかに被験者に中止及びその理由を伝え、被

験者の安全性を確保する。治験責任医師は実施医療機関の長、治験審査委員会及び所属する医療機関の関連部門にその旨を文書で報告し、定められた手続きに従う。

## 16. 症例報告書

### 16.1. 症例報告書の作成

当該治験で用いる CRF の種類と提出期限は以下の通り

1) 登録適格性確認票	登録時
2) 治療前、経過、治療終了	プロトコル治療中止／出来るだけ早く
3) 追跡調査、転帰調査	調査用紙に記載された期限内

治験責任医師又は治験分担医師は「症例報告書作成、変更又は修正の手引き」に従って症例報告書を作成する。ただし、医学的判断を伴わない事項については、治験責任医師又は治験分担医師の監督のもと、治験協力者が記入してもよい。治験分担医師又は治験協力者が作成した症例報告書については、治験責任医師が記載内容に問題ないことを確認する。治験責任医師は、作成した症例報告書をデータセンターに提出する。

症例報告書には以下の記載を含む

- 同意取得
- 被験者の背景
- 手術や病理検体入手情報
- 検査結果
- 治験薬投与等の情報
- 併用治療の情報
- 有害事象の情報

### 16.2. 症例報告書作成上の注意

治験責任医師又は治験分担医師は、症例報告書をすみやかに作成する。症例報告書の変更または修正は、「症例報告書作成、変更又は修正の手引き」に従う。治験責任医師は、治験分担医師が行った症例報告書の変更又は修正についても点検し、問題がないことを確認する。症例報告書の記入内容が原資料との間に何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成し、保存する。内容についての照会に際しては速やかに回答し、修正等が必要な場合には対応する。

### 16.3. 送付方法

被験者者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、被験者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

## 17. 治験の品質管理及び品質保証

### 17.1. 直接閲覧

本治験の信頼性の確保のため、モニタリング担当者、監査担当者、治験審査委員会および規制当局は、症例データと試験実施に係る文書に対して直接閲覧を実施することができる。

#### 17.1.1. 症例報告書の原資料の特定

- 1) 症例報告書に記載する基となる根拠データがあるもの
  - ・被験者の同意及び被験者への情報提供に関する記録
  - ・診療録、ワークシート、看護記録、症例登録に関する文書、本治験で規定された評価・検査。観察記録等、症例報告書作成のもととなった記録
  - ・本治験で規定された治療に関する記録
- 2) 症例報告書の記載が原資料となるもの
  - ・選択基準・除外基準の判定
  - ・併用薬・併用療法の使用理由
  - ・有害事象の重篤性・重症度・転帰・因果関係、コメント
  - ・本治験の中止理由、転帰に関するコメント
  - ・治験責任医師等のコメント

### 17.2. 品質管理

#### 17.2.1. モニタリング

モニタリング担当者は、本治験が GCP、治験実施計画書、標準業務手順書及び関連する法規等に従って安全かつ適切に実施されていること、並びにデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、当該治験に係る「モニタリング手順書」に従って、モニタリングを実施する。原資料の直接閲覧を含むモニタリングの方法や頻度に関しては別途モニタリング計画書を作成し、規定する。モニタリング担当者は、原資料と症例報告書に何らかの矛盾がある場合には、その理由を説明した記録を治験責任医師より入手する。

#### 17.2.2. データマネジメント

データマネジメント担当者は、治験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、標準業務手順書に基づいてデータの取扱いの各段階において品質管理を実施する。データマネジメント担当者は、症例報告書の回収、データの点検・入力・変更・修正などのデータ固定までの手順について、当該治験に係る「データマネジメント計画書」等に基づき実施する。

### 17.3. 品質保証

#### 17.3.1. 監査

監査担当者は、本治験の実施、データ作成、文書化及び報告が、GCP、治験実施計画書、標準業務手順書及び関連する法規等を遵守して実施されていることを、モニタリング及び治験の品

質管理業務とは独立・分離して評価する。監査担当者は、本治験に係る監査計画書及び監査手順書に従い、品質保証活動の一環として、第三者の立場から監査を実施する。

#### 17.4 原資料の直接閲覧の保証

実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング、監査ならびに規制当局及び治験審査委員会による調査を受け入れ、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

### 18. 記録の保存

#### 18.1. 実施医療機関

実施医療機関の長は、GCP で定められた資料を保存する。資料の保存期間は以下の①または②のうち遅い日までとする。

① 製造販売承認申請予定者が被験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日、あるいは開発中止もしくは本治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日

② 本治験の中止又は終了後3年が経過した日

治験責任医師は当該資料について、保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長に通知する。

#### 18.2. 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は、GCP で定められた資料を保存する。資料の保存期間は以下の①または②のうち遅い日までとする。

① 製造販売承認申請予定者が被験薬に係る医薬品についての製造販売の承認を受ける日、あるいは開発中止もしくは本治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から3年が経過した日

② 本治験の中止又は終了後3年が経過した日

治験責任医師は当該資料について、保存の必要がなくなった場合には、その旨を治験審査委員会の設置者に通知する。

#### 18.3. 治験責任医師

治験責任医師は、治験等の実施に係わる文書(申請書類の控え、治験審査委員会からの通知文書、実施医療機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、(スクリーニング名簿)、同意に係る文書、登録に係る文書、重篤有害事象等の対応に係る文書、症例報告書等の控え、治験実施に係る契約書、治験薬の入手及び使用、廃棄等の処分に関する記録、各種手順書、モニタリング報告書、監査報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など)を「18.1. 実施医療機関」の①または②のうち遅い日まで保存する。また

治験責任医師は、JRCT に総括報告書の概要が公表された日又は当該研究の結果の最終公表（論文等）がなされた日のいずれか遅い時期から電子データ及び実験・観察ノートは10年を経過した日、その他の文書については5年を経過した日までの期間、適切に保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

診療録については、当院の規定に基づき、保管・廃棄を行う。

## 19. 治験実施体制及び各種委員会

### 19.1. 治験責任医師

[役割]

本治験に係る業務を統括するとともに、治験分担医師、治験協力者等によるチームの責任者として管理・指導する。

金沢大学附属病院 核医学診療科 講師 稲木 杏吏

住所: 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1



### 19.2. 効果安全性評価委員会

[役割]

治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議する。

石川県立中央病院 小児内科 診療部長 荒木 来太

### 19.3. 治験薬提供者

Andrzej Soltana 7 St., 05-400 Otwock, Poland

National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM

### 19.4. 症例登録センター

[役割]

登録内容を治験実施計画書の選択基準及び除外基準等と照合し、その結果を治験責任医師に連絡する。

責任者

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 今井 康人

住所 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1



### 19.5. 統計解析

[役割]

治験実施計画書に記載された解析方法に従い、当該治験に係る「統計解析計画書」を作成し、

その計画書に従って解析・集計を行う。治験実施計画書の作成から治験の総括報告書作成までの統計に係る事項の助言を行う。

東京都新宿区小川町 6-29 アクロポリス東京  
イーピーエス株式会社

拡大コホートに関する解析

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 宮城 栄重、遠山 直志  
住所 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1



## 19.6 データマネジメント

[役割]

- 1) データ管理の準備(当該治験に係るデータマネジメント計画書の作成、症例報告書チェックリストの作成等)
- 2) データの管理(データベースへの入力を含む)
- 3) データの矛盾点についてフィードバックの実施
- 4) コーディング(有害事象等)

責任者

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 今井 康人  
住所 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1



## 19.7. モニタリング

[役割]

モニタリング業務を行う。

責任者

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 杉本 修治  
住所 〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1



## 19.8. メディカルライティング

[役割]

治験の総括報告書(案)を作成する。

東京都新宿区小川町 6-29 アクロポリス東京  
イーピーエス株式会社

## 19.9. 監査

[役割]

治験の品質確保のために、治験が GCP、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われているかをモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価する。

責任者

PDR ファーマ株式会社 監査室 菅井 貴久

住所 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビルディング

電話: 03-6263-0512

## 20. 治験実施上の倫理的配慮

### 20.1. GCP 等の遵守

本治験は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(1964 年)」及びその改訂版に基づく倫理原則、医薬品医療機器等法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成 9 年厚生省令第 28 号)」及びその改正省令並びにガイダンス、標準業務手順書並びに本治験実施計画書を遵守して実施する。

### 20.2. 治験審査委員会

#### 20.2.1. 治験実施の審査

本治験は、治験を実施することの適否について、倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から治験審査委員会(金沢大学附属病院受託研究審査委員会)の審査を受ける。

#### 20.2.2. 継続審査

1) 治験責任医師は、治験審査委員会の継続審査を受けるために、本治験の現況の概要を年 1 回又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、実施医療機関の長に文書にて報告する。

2) 実施医療機関の長は、必要に応じて、実施医療機関における本治験継続の適否について治験審査委員会の意見を聴くことができる。

### 20.3. 被験者の個人情報保護に関する事項

本治験の関係者は、関係法規に従って被験者の個人情報及びプライバシー保護に充分配慮する。

被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は、被験者識別コードで行う。本治験の実施に係る原資料及び被験者の同意文書等の直接閲覧並びに本治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に充分配慮する。なお、作成された症例報告書は本治験の目的以外には使用しない。また、本治験で知り得た情報は、一切、第三者に漏洩しない

保存場所： 金沢大学核医学診療科

保存責任者： 滝 淳一

## 21. 治験の費用負担及び補償

### 21.1. 資金源及び利益相反

本治験は治験責任医師、治験分担医師の研究グループが金沢大学附属病院、特定非営利活動法人ゴールドリボン・ネットワーク、公益財団法人がんの子どもを守る会、特定非営利活動法人ハートリンクワーキングプロジェクトおよび富士フィルム富山化学株式会社(現・PDR ファーマ株式会社)からの資金提供を受けて実施する。

本治験で起こりうる利益相反について、治験責任医師及び治験分担医師は実施医療機関に対して自己申告を行い、金沢大学臨床研究利益相反マネジメント委員会の規程に従い対応する。

### 21.2. 治験に関する費用

本治験では、保険外併用療養制度が適用されるため、治験薬及び治験薬と同様の効能又は効果を有する医薬品(同種同効薬)に係る投薬又は注射に係る費用以外は、保険外併用療養費制度の下に保険診療として実施され、被験者の健康保険が適用される。なお、本治験薬並びに同種同効薬に係る費用は、実施医療機関が全額を負担する。

### 21.3. 健康被害に対する補償

本治験に起因した健康被害が発生した場合には、適切な治療を行う。本治験には適切な補償保険が設定できないため、被験者の健康被害に対する金銭的な補償は準備しない。この点については受託研究審査委員会の承認を得るとともに、被験者および代諾者に十分説明し、理解と同意の上で本研究の参加を求めることとする。

## 22. 試験の登録、成果の帰属と公表

### 22.1. 臨床試験登録

本治験は登録開始前に、JRCT に研究内容を登録し、公表する

### 22.2. 成果の帰属と公表

本治験の成果は、研究グループに帰属するものとする。本治験の結果を医薬品承認申請等の目的で使用する権利については、必要に応じて協議し、別途定めることとする。結果の公表にあたっては、研究グループ内で協議して著者を選出し、学会又は論文にて報告する。

## 23. 文献

1. Maris, J.M., et al., *Neuroblastoma*. *Lancet*, 2007. **369**(9579): p. 2106-20.
2. 日本小児がん学会, *小児がん診療ガイドライン 2011年版*. 2011.
3. Wieland, D.M., et al., *Imaging the adrenal medulla with an I-131-labeled*

- antiadrenergic agent*. J Nucl Med, 1979. **20**(2): p. 155-8.
4. Wieland, D.M., et al., *Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine*. J Nucl Med, 1980. **21**(4): p. 349-53.
  5. Sisson, J.C., et al., *Scintigraphic localization of pheochromocytoma*. N Engl J Med, 1981. **305**(1): p. 12-7.
  6. Kline, R.C., et al., *Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine*. J Nucl Med, 1981. **22**(2): p. 129-32.
  7. Lynn, M.D., et al., *Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[123I]iodobenzylguanidine: concise communication*. J Nucl Med, 1984. **25**(4): p. 436-40.
  8. Shapiro, B., *A review of the status of radio-iodinated-MIBG therapy for neuroendocrine tumors*. Int Med, 1991. **2**: p. 61-68.
  9. Shapiro, B., *Summary, conclusions, and future directions of [131I]metaiodobenzylguanidine therapy in the treatment of neural crest tumors*. J Nucl Biol Med, 1991. **35**(4): p. 357-63.
  10. Castellani, M.R., et al., *Role of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan*. Q J Nucl Med, 2000. **44**(1): p. 77-87.
  11. Safford, S.D., et al., *Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma*. Surgery, 2003. **134**(6): p. 956-62; discussion 962-3.
  12. 絹谷清剛, *131I-MIBG による悪性神経内分泌腫瘍の内用療法*. 臨床放射線, 2007. **52**(7): p. 855-862.
  13. Giammarile, F., et al., *EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(5): p. 1039-47.
  14. Kinuya, S., et al., *Draft guidelines regarding appropriate use of I-MIBG radiotherapy for neuroendocrine tumors : Guideline Drafting Committee for Radiotherapy with I-MIBG, Committee for Nuclear Oncology and Immunology, The Japanese Society of Nuclear Medicine*. Ann Nucl Med, 2015.
  15. Matthay, K.K., et al., *Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma*. J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 229-36.
  16. DuBois, S.G., et al., *Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-*

*metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma.* J Clin Oncol, 2004. **22**(12): p. 2452-60.

17. Matthay, K.K., et al., *Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma.* J Clin Oncol, 2007. **25**(9): p. 1054-60.

18. Matthay, K.K., et al., *Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study.* J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 500-6.

19. Yanik, G.A., et al., *131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study.* Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(4): p. 673-81.

20. Schmidt, M., et al., *Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004.* Nuklearmedizin, 2006. **45**(4): p. 145-51; quiz N39-40.

21. Kraal, K.C., et al., *Feasibility, toxicity and response of upfront metaiodobenzylguanidine therapy followed by German Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2004 protocol in newly diagnosed stage 4 neuroblastoma patients.* Eur J Cancer, 2017. **76**: p. 188-196.

22. Brodeur, G.M., et al., *Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment.* J Clin Oncol, 1993. **11**(8): p. 1466-77.

23. Cohn, S.L., et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report.* J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 289-97.

24. 田中敏章, 山下敦, and 市原清志, *潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定.* 日本小児科学会雑誌, 2008. **112**(7): p. 1117-1132.

25. Basch, E., et al., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* J Clin Oncol, 2011. **29**(31): p. 4189-98.

26. Julie R. Park, et al., *Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting.* J Clin Oncol, 2017. **35**(22): p. 2580-7

## 24. 付録

1. 添付文書 (<sup>131</sup>I-MIBG)

別添 1 評価スケジュール

項目毎のスケジュール

検査項目	登録前		治療前 7日 以内	MIBG 投与日 投与前 と投与 6時間 以内	Day1 ~ 隔離 日 の期間 内毎日	隔離解除日 ~ 大量化学 療法投与日			プロト コル治 療中 止	プロト コル 治療 終了	追跡 検査	転帰 調査
		28日 以内				*1	*2	*3				
身長												
体重												
体表面積												
PS												
安静時血圧												
安静時心拍数												
自覚症状												
他覚症状												
SpO <sub>2</sub>												
心臓超音波検査												
安静時心電図												
血液型												
白血球数												
白血球分画												
赤血球数												
ヘモグロビン												
ヘマトクリット												
網赤血球数												
血小板数												
PT												
APTT												
フィブリノーゲン												
FDP												
FDP-Ddimer												
ATIII												
総蛋白												
アルブミン												
総ビリルビン												
AST												
ALT												
LDH												
ALP												
CRP												
BUN												
クレアチニン												
シスタチン C												
UA												
Na, K, Cl, Ca, P, Mg												
IgG, IgA, IgM												
HbA1c												
FBS												
BNP												
FT3												

ft4												
TSH												
サイログロブリン												
NSE												
HBs 抗原												
HBs 抗体												
HBc 抗体												
HBVDNA 定量*4												
HCV 抗体												
HCV-RNA*5												
HIV 抗原												
HIV 抗体												
HIV-1-RNA*6												
骨髄検査											*9	
骨髄生検											*9	
尿定性												
尿中クレアチニン												
尿中アドレナリン												
尿中ノルアドレナリン												
尿中ドーパミン												
尿中メタネフリン												
尿中ノルメタネフリン												
尿中 VMA												
尿中 HVA												
Ccr												
胸部単純 X 線撮影												
CT 撮影		*7								*7		
<sup>123</sup> I-MIBG シンチグラフィ											*9	
妊娠検査(hCG)*8												
甲状腺機能評価												
転帰												

\*1: 隔離解除日

\*2: <sup>131</sup>I-MIBG 投与後 11 日

\*3: <sup>131</sup>I-MIBG 投与後 28 日以内で大量化学療法投与前の直近日

\*4: HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合に検査し、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に従い、HBV-DNA 定量検査を 1~3 カ月を目安に継続する。結果が 20 IU/mL (2.1 log copies /mL) 以上となった場合は、治験薬投与の中止を検討し、速やかに肝臓専門医を受診する

\*5: HCV 抗体が陽性の場合

\*6: HIV 抗原・抗体が共に陽性の場合

\*7: CT 撮影かつ／または MRI 撮影を実施する

\*8: 妊娠可能な女性のみ

\*9: 再発又は増悪が確認されるまで

別添 2 - 1 <sup>131</sup>I-MIBG との相互作用が示唆されている薬剤

心血管作動薬及び交感神経刺激薬		
分類	薬剤名	休薬期間
心室性不整脈に対する抗不整脈薬	アミオダロン	事実上設定不能
αβ阻害薬	ラベタロール	72 時間
アドレナリン作動性神経遮断薬	ブレチリウム	48 時間
	グアネチジン	48 時間
	レセルピン	48 時間
α阻害薬	フェノキシベンザミン (静注)	15 日
カルシウム拮抗薬	アムロジピン	48 時間
	ジルチアゼム	24 時間
	フェロジピン	48 時間
	イスラジピン	48 時間
	ラシジピン	48 時間
	レルカニジピン	48 時間
	ニカルジピン	48 時間
	ニフェジピン	24 時間
	ニモジピン	24 時間
	ニソルジピン	48 時間
ベラパミル	48 時間	
変力性交感神経刺激薬	ドブタミン	24 時間
	ドパミン	24 時間
	ドベキサミン	24 時間
血管収縮性交感神経刺激薬	エフェドリン	24 時間
	メタラミノール	24 時間
	ノルエピネフリン	24 時間
	フェニレフリン	24 時間
β2 刺激薬	サルブタモール	24 時間
	テルブタリン	24 時間
	エフォルモテロール	24 時間
	バンブテロール	24 時間
	フェノテロール	24 時間
	サルメテロール	24 時間
その他の交感神経刺激薬	オルシブレナリン	24 時間
全身及び局所鼻粘膜充血除去薬	プソイドエフェドリン	48 時間
	フェニレフリン	48 時間
	エフェドリン	24 時間
	キシロメタゾリン	24 時間
	オキシメタゾリン	24 時間
緑内障用交感神経刺激薬	ブリモニジン	48 時間
	ジピベフリン	48 時間
精神神経用剤		
向精神病薬	クロルプロマジン	24 時間
	ベンペリドール	48 時間
	フルペンチキソール	48 時間 (デボ剤は 1 ヶ月)
	フルフェナジン	24 時間 (デボ剤は 1 ヶ月)
	ハロペリドール	48 時間 (デボ剤は 1 ヶ月)

	レボメプロマジン	72 時間
	ペリシアジン	48 時間
	ペルフェナジン	24 時間
	ピモジド	72 時間
	ピポチアジン	デポ剤として 1 ヶ月
	プロクロルペラジン	24 時間
	プロマジン	24 時間
	スルピリド	48 時間
	チオリダジン	24 時間
	トリフルオペラジン	48 時間
	ズクロペンチキソール	48 時間 (デポ剤は 1 ヶ月)
	アミスルプリド	72 時間
	クロザピン	7 日
	オランザピン	7~10 日
	クエチアピン	48 時間
	リスペリドン	5 日 (デポ剤は 1 ヶ月)
	セルチンドール	15 日
	ゾテピン	5 日
鎮静性抗ヒスタミン薬	プロメタジン	24 時間
オピオイド鎮痛薬	トラマドール	24 時間
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	48 時間
	アモキサピン	48 時間
	クロミプラミン	24 時間
	ドスレピン	24 時間
	ドキセピン	24 時間
	イミプラミン	24 時間
	ロフェプラミン	48 時間
	ノルトリプチリン	24 時間
	トリミプラミン	48 時間
三環系類似の抗うつ薬	マプロチリン	48 時間
	ミアンセリン	48 時間
	トラゾロン	48 時間
	ベンラフラキシン	48 時間
	ミルタゼピン	8 日
	レボキセチン	3 日
中枢神経刺激薬	アンフェタミン類	48 時間
	アトモキセチン	5 日
	メチルフェニデート	48 時間
	モダフィニル	72 時間
	コカイン	24 時間
	カフェイン	24 時間

**別添 2-2 ガイドライン未記載であるが、相互作用が生じ得る薬剤**

---

<b>分類</b>	<b>薬剤名</b>
向精神病薬	アリピプラゾール
	ブロナンセリン
	ブロムペリドール
	パリペリドン
	ペロスピロン
	スピペロン
	チミペロン
	トリミプラミン
	四環系抗うつ薬

---

### 別添 3 観察・検査・調査項目に関連する基準の定義

#### 腫瘍縮小効果

<Revised INRC による評価>

2017 年の NCI(米国立癌研究所)の臨床試験計画会議の合意声明「Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria」に従って行う[26]。

#### 原発巣の反応性

Response	解剖学および MIBG (FDG-PET†)イメージング
CR	残存する軟部組織が 10mm 未満 かつ MIBG または FDG-PET 取り込みの完全な消失
PR	最長径が 30%以上減少 かつ MIBG または FDG-PET の取り込みが不変、改善、または消失
PD	最長直径の 20%をこえる増加 かつ 最長径で最低限 5 mm 以上の増大‡
SD	PR、PD を満たさない
<p>CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease</p> <p>†MIBG 陰性腫瘍に用いる</p> <p>‡MIBG の集積が変動しているが、PD の基準を満たさない場合は PD とみなされない。</p>	

#### 転移性軟部組織病変および骨病変の腫瘍反応性

レスポンス	解剖学および MIBG(FDG-PET*)イメージング
CR	<p>すべての疾患部位の消失で次のように定義される:</p> <p>非原発のターゲット病変および非ターゲット病変の大きさが 10 mm 未満、かつ</p> <p>ターゲット病変として特定したリンパ節が</p>

	<p>短軸 10 mm 未満に縮小、かつ</p> <p>非原発病変の MIBG 取り込みまたは FDG-PET (MIBG 陰性腫瘍の場合) 取り込みが完全に消失</p>
PR	<p>非原発のターゲット病変の直径の合計†がベースラインと比較して 30%以上減少し、以下のすべてを満たす:</p> <p>非ターゲット病変のサイズは不変か縮小</p> <p>新しい病変なし かつ</p> <p>MIBG 絶対骨スコアが<math>\geq 50\%</math>減少(相対 MIBG 骨スコア<math>\geq 0.1 \sim \leq 0.5</math>)または FDG-PET 陽性の骨病変の数が 50%以上減少‡§</p>
PD	<p>以下のいずれか:</p> <p>CT/MRI によって検出された新規の軟部組織病変で、MIBG または FDG-PET が陽性</p> <p>解剖学的イメージングで確認された新規の軟部組織病変で生検において神経芽腫または ganglioneuroblastoma であることが確認された</p> <p>MIBG 陽性の新規骨部位</p> <p>FDG-PET 陽性の骨部位 (MIBG-nonavid 腫瘍の場合) であり、腫瘍と一致する CT/MRI 所見を認める、または組織学的に神経芽腫または ganglioneuroblastoma であることが確認されている</p> <p>最長直径の 20%以上の増加、研究における最小の合計を基準として、(これが研究で最小の場合のベースラインの合計を含みます) およびターゲットの軟部組織病変の直径の合計が最小で 5 mm の増加</p> <p>相対 MIBG スコア<math>\geq 1.2</math> §</p>
SD	<p>非原発病変において PR, PD の基準を満たさない</p>
<p>CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease</p> <p>*MIBG 陰性腫瘍に用いる</p>	

†個別のリンパ節(すなわち、頸部、腋窩リンパ節)の短軸長の合計と非リンパ節軟部転移部の最長径の合計を加えたものと定義される。集塊の非離散リンパ節の塊は、最も長い直径を使用して測定される。

‡軟部組織に転移性病変をもつ患者では、軟部組織部位での MIBG および/または FDG-PET の取り込みが消失する必要はない。すべてのサイズの減少基準を満たす必要がある。

§ 相対 MIBG スコアは、治療反応性評価時の骨病変の絶対スコアを、治療介入前のベースラインでの骨病変の絶対スコアで割った値。同じスコアリング方法(例: キュリーまたは International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma)は、すべての評価時点で使用する必要がある。MIBG-SPECT または MIBG-SPECT/CT をスコアリングの目的で使用できるが、すべての評価で同じイメージング手法を使用する必要がある。

### 転移性骨髄病変の反応性

レスポンス	cytology†/histology‡
CR	ベースライン腫瘍の関与とは無関係に、再評価時に腫瘍浸潤を認めない
PD	次のいずれか: 腫瘍浸潤を認めなかったが、再評価時に5%を超える腫瘍浸潤を認める OR 以前比較し腫瘍の割合が2倍を超え、再評価時に腫瘍の割合が20%を超える
MD	次のいずれか: 腫瘍浸潤が5%以下であったものが、再評価時に腫瘍浸潤が0%より多く~5%以下 腫瘍浸潤がなかったが、再評価時に腫瘍浸潤が5%以下 OR 初発時20%以上の腫瘍浸潤があり再評価時に0%より多く5%以下の腫瘍浸潤残存
SD	再評価時の腫瘍浸潤が5%以上で陽性のままだが、CR、MD、またはPD基準を満たさない
CR, complete response; MD, minimal disease; PD, progressive disease; SD, stable disease	
NOTE: 同時に採取された2つ以上の部位からの骨髄穿刺または生検間で結果が一致し	

ない場合は、最も割合の高いものを評価に用いる。

\*反応は、新規症例では臨床試験に登録する前のベースラインと治療中の特定の時点（すなわち、診断時および治療開始前、寛解導入、幹細胞救助強化を伴う大量化学療法、強化後免疫療法などの特定の治療段階の前）で比較される。

†免疫細胞学的検査を用いる。（推奨であり必須ではない）

‡免疫組織学的検査を用いる。Burchille らの報告による方法が推奨される。

## 全反応性

各要素（原発巣、転移性軟部組織病変および骨病変、骨髄病変）を統合して評価する

レスポンス	
CR	すべての要素が CR
PR	少なくとも1つの要素が PR、かつ他のすべての要素が CR か MD*(骨髄)か PR(軟部組織または骨)または NI†、かつ PD の要素がない
MR	少なくとも1つの要素が PR または CR で、少なくとも1つの要素が SD、かつ PD の要素がない
SD	1つの要素が SD で、他のいずれかの要素が SD または NI†、かつ PD の要素がない
PD	いずれかのコンポーネントで PD
CR, complete response; MD, minimal disease; MR, minor response; NI, not involved; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease. *骨髄病変の評価のみ †試験登録時も以後も病変がない部位	