

平成29年2月9日

## 先進医療評価委員のコメント等に対する回答書①

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

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

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

## &lt;回答&gt;

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

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

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

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

平成 29 年 2 月 13 日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書②

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

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

1 研究計画書

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

<回答>

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

ご指摘を受けまして以下のように記載を変更し、明確化いたします。

2.3.2.項 外科切除術

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

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

### 2.3.3.項 放射線治療

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

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

#### 2 患者さんの年齢:

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

#### <回答>

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

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

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

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

<回答>

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

4 初発例(HiMEC)、再発例(BU+Mel)に対する前処置について:

現在登録中の初発の進行例では自家移植でBU+Melを用います。

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

<回答>

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

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

(修正前)

### 3.2.節 除外基準

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

(修正後)

### 3.2.節 除外基準

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

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

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

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

<回答>

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

## 6 説明文書:

### ・研究の目的

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

### <回答>

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

## 7 他の治療法

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

### <回答>

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

## 8 予期される不利益

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

### <回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。説明文書 第5章 2-3)に追記いたしました。

## 9 全体

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

<回答>

ご指摘ありがとうございます。

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

また、褐色細胞腫の誤記を改めました。失礼いたしました。

平成 29 年2月13日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書③

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

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。説明文書 第2章の記載を全面的に見直しました。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。説明文書 第3章の記載を全面的に見直しました。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。4章 1)に試験期間と参加予定人数をまとめて記載いたしました。4章 3)は削除しました。



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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。説明文書 第 4.章の検査スケジュール表を修正いたしました。

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

<回答>

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

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。2017 年 1 月の倫理審査委員会で承認された患者負担額別紙を添付いたします。提出が遅れて大変申し訳ありませんでした。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。2016 年 11 月の倫理審査委員会で承認されたアセント文書を添付いたします。提出が遅れて大変申し訳ありませんでした。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。(またはあなたのお子さん)を(または未成年の患者さん)と修正し、両親以外の代諾者にも対応するようにいたしました。

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

<回答>

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

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。当院では先進医療を含む臨床試験に関する患者相談対応を整備しております。説明文書 臨床試験に関する窓口の章に、連絡先を追記いたしました。

平成 29 年 2 月 16 日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書③-2

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

実施医療機関名： 金沢大学附属病院

実施責任医師名： 荒木 来太

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき誠にありがとうございます。 ) を挿入いたしました。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき誠にありがとうございます。すべて 患者さん に統一しました。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき誠にありがとうございます。費用負担に関する表を説明文書の末尾に添付しました。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき誠にありがとうございます。代諾者記入欄にご本人との関係を記載する欄を設けました。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき誠にありがとうございます

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

その他、第7章の記載を本先進医療Bの患者さん用に修正いたしました。