

## 第5回 先進医療評価委員会

- (1) 日 時：令和3年 9月10日(金) 15:00~17:00
- (2) 場 所：国立がん研究センター 第一会議室  
(東京都中央区築地5-1-1 TEL: 03-3542-2511)
- (3) 出席者：山口座長、足立構成員、天野構成員、上田構成員、佐藤構成員、  
高橋構成員、田島構成員、直江構成員、中西構成員、飛田構成員、  
藤原構成員  
(事務局)  
国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室長  
国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室員  
国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室事務局長
- (4) 議 題：「 $^{131}\text{I}$ -MIBGを用いた内照射療法 神経芽腫(旧告示39)」の総括報告書の  
評価について

### ○山口座長

それでは定刻となりましたので、第5回先進医療評価委員会を始めさせていただきます。  
本日はお忙しい中をお集まりいただきましてありがとうございます。

本日は大門委員より御欠席の連絡をいただいております。12名の委員のうち11名の委員  
にお集まりいただいておりますので、開催要件を満たし、本委員会が成立していることを申  
し添えます。

それでは議事に先立ちまして、事務局より配付資料と本日の審査案件の確認をお願いい  
たします。

### ○国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室長

配付資料について確認させていただきます。議事次第に続いて座席表、先進医療評価委員  
会開催要綱、先進医療評価委員会運営細則、構成員名簿、資料1としまして総括報告書に関  
する評価表、資料2、医療技術の概略図を御用意しております。その他、委員の先生方には  
申請機関から提出された総括報告書を一式、別途お送りしております。申請機関から提出さ  
れました総括報告書、実施計画書、同意説明文書等がその一式となります。

お手元の資料に過不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

続いて利益相反の確認をさせていただきます。申請医療機関との関係、対象となる国内の企業に関して、あらかじめ事務局より各委員に対し利益相反がないことを確認させていただいております。事前の届出以外に、もし何らかの利益相反がございましたらこの場で御報告をお願いいたしますが、よろしいでしょうか。それでは該当なしということで承知いたしました。

なお、本日はオンラインでの開催となり、構成員の先生方には大変御不便をおかけしております。御発言いただく際には、初めにお名前をおっしゃっていただくようお願いいたします。その他、途中で接続トラブル等がございましたら、事前に事務局よりお送りしています連絡先にお知らせいただきますようお願いいたします。

また、ウェブ会議ソフトに手挙げ機能が付いておりますので、こちらでお知らせいただいても結構でございます。

以上でございます。

#### ○山口座長

ありがとうございました。

それでは早速議事に入りたいと思います。本日の議題は金沢大学からの申請があり、2017年から実施していた「神経芽腫に対する<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法の総括報告書の評価について」となっております。事務局から御説明をお願いします。

#### ○国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室長

はい、事務局より説明させていただきます。それでは資料1、総括報告書に関する評価表を御覧ください。御評価いただく技術は先進医療B、旧告示39「<sup>131</sup>I-MIBGを用いた内照射療法、神経芽腫」です。適応症は神経芽腫、申請医療機関は金沢大学附属病院です。審査担当委員は主担当を中西委員にお願いし、副担当を飛田委員にお願いしております。

試験の概要は、資料1に加えて資料2の概要図及びロードマップをあわせて御参照ください。

以上です。

## ○山口座長

ありがとうございました。では当該技術の総括報告書の事前の評価結果につきまして、主担当の中西委員より臨床的観点からの有効性と安全性の評価をお願いいたします。

## ○中西構成員

承知いたしました。今画面に出ていると思いますが、先進医療B、総括報告書に関する評価表です。これにつきまして、まず医療技術の概要から読み上げさせていただきます。

神経芽腫は多様性を示す腫瘍であるため、病期の分類、診断時の年齢、腫瘍の生物学的特性などに基づき低・中間・高リスク群に分類されています。初発高リスク群における5年生存率は約30%、再発神経芽腫における5年生存率は10%未満と非常に予後不良な疾患で、標準的治療は確立されていません。 $\beta$ 線放出核種である $^{131}\text{I}$ を標識したカテコールアミン類似物質 $^{131}\text{I}$ -MIBGは腫瘍細胞へ集積して $\beta$ 線を放出し、殺腫瘍効果を発揮します。 $^{131}\text{I}$ -MIBGは、抗腫瘍薬と比較して体内に存在するすべての腫瘍細胞にピンポイントに取り込まれ、病変の部位に関わらず殺細胞効果が期待できます。ここで言うすべての腫瘍細胞というのは、この対象としている神経芽腫の細胞であります。

本先進医療は、 $^{123}\text{I}$ 標識3-ヨードベンジルグアニジン( $^{123}\text{I}$ -MIBG)集積陽性の初発及び再発高リスク群神経芽腫症例を対象として、 $^{131}\text{I}$ -MIBG内照射を標準的な強化療法である大量化学療法並びに造血幹細胞移植、これの前に投与して安全性と有効性を検討するものであります。

続きまして、医療技術の試験結果でありますけれども、有効性の評価結果につきましては、全登録症例は8例であります。その8例すべてにおいて造血幹細胞移植が行われました。造血幹細胞が生着した症例は100%、95%信頼区間は63.1から100.0であります。RECISTに準拠した効果判定は、SDが87.5%、8例中7例。NEが12.5%、8分の1例でありまして、奏効率は0.0%、95%信頼区間が0.0から36.9%でありました。MIBGシンチグラフィによる効果判定は、CRが62.5%、8分の5。SDが37.5%、8分の3であり、奏効率は62.5%、95%信頼区間が24.5から91.5%でありました。造血幹細胞移植後4週間以内にイベントが発現しなかったため、全生存期間中央値(点推定値)は算定できませんでした。登録日からの経過年数の最小値は0.51年、中央値は1.576年、最大値は2.53年でありました。同様に造血幹細胞移植後4週間以内にイベントが発現しなかったため、無増悪生存期間中央値(点推定値)は算定できませんでした。登録日からの経過日数の最小値が45日、中央値が59.5

日、最大値は 86 日でありました。

安全性の評価結果といたしましては、全治療例 8 例に用量制限毒性は認められなかった。全試験期間で発現した主な有害事象は、下痢、骨髄抑制、食欲不振、発熱、嘔吐、これは 8 例中全例で 100%に見られております。倦怠感、発熱性好中球減少症、これは 8 例中 7 例、87.5%。悪心、腹痛、こちらは 75%でありました。主な有害反応は、骨髄抑制、食欲不振、これは全例で起こっています。

評価時期別の有害事象の発現状況は、<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法施行により、主な有害事象、これは CTCAE のバージョン 4.0 の全グレードで、有害事象も同様でありますけれども、それで見つかった場合に食欲不振が 8 例中 8 例、骨髄抑制が 8 例中 7 例に認められました。大量化学療法開始により、主な有害事象として、嘔吐が 8 例中 7 例、倦怠感、悪心が 8 例中 6 例に認められました。試験治療終了以降の主な有害事象として、鼻出血が 8 例中 4 例に認められました。

死亡例は認められず、ダブルルーメンカテーテルの不具合、これは試験薬を投与していないルーメンの破損でありました、これが生じたけれども、試験薬との因果関係は否定されています。再留置に伴い入院期間が延長したため、重篤な有害事象として報告されていません。特に問題とすべき臨床検査値異常やバイタルサインの異常は認められなかったということで、結論としては高リスク群神経芽腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG の安全性が確認され、RECIST に準拠した効果判定での奏効率は 0.0%、MIBG シンチグラフィによる効果判定での奏効率は 62.5%であった。これが研究者側からの報告であります。

続きまして、主担当としてのこれに対する評価を申し上げたいと思います。

まず有効性でありますけれども、A、B、C、D、E のうちの E. その他といたしました。コメントにありますように、この <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法単独の有効性については、シンチグラフィ画像上 CR が 62.5%、SD が 37.5%ということで、有効性を示唆する成績が得られました。一方、RECIST 評価における奏効割合は 0%でありました。本医療技術の最終的な目標は、従来から実施されている大量化学療法と造血幹細胞移植に <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法を併用することによって有効性の向上を図ることにあります。したがって、有効性の評価は <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法、大量化学療法、造血幹細胞移植の 3 者の併用によるアウトカムを評価することが必要であります。本試験においては、初発例 75%、再発例 25%と、治療予後が異なる集団も含まれておりまして、加えて症例数、それから追跡期間が不足しておりますので、現時点でこの治療法の有効性を判断することはできないというふうに考えました。これが有効性に

ついでのコメントであります。

続きまして安全性、こちらにつきましては B. あまり問題なしとさせていただきました。コメント欄です。本試験の安全性に関しては、1)  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法単独の安全性及び 2)  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法を併用した大量化学療法及び造血幹細胞移植の安全の 2 点から評価する必要がありますと考えました。単独のもの 1) につきましては、試験に登録された 8 例すべてで試験薬との因果関係のある重篤有害事象を来すことなく大量化学療法・造血幹細胞移植へ移行できており、安全性は確認できたと考えております。一方、3 者を併用した 2) につきましては、大量化学療法において不可避の有害事象は発生しているものの、大量化学療法において通常見られる範囲のものであり、また  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法の併用によって有害事象が増加・重症化されたとは考えられません。また、造血幹細胞生着率は 100% で、中央値で 0.576 年、その時点におけるイベントの発生もないことから、安全性は確認できたものと考えます。

続きまして、技術的な成熟度であります。これにつきましてはちょっと迷いましたけれども、一応 C の当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できないとさせていただきました。その理由をコメント欄に書いております。

$^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法そのものは、比較的安全な治療手技であることは本試験から確認することができました。しかしながら、この治療の特性上、特殊な設備、放射性物質の取扱いに習熟した者や有資格者、小児血液学の専門家等が必須であります。したがって、このところ手技単独でいえば A かもしれませんけれども、そういった特殊な技術や経験等を持ったシステム、体制が必要ということで、ここでは C の高い技術的成熟度が求められると判断いたしました。このことにつきましてはまた議論があろうかと思っておりますけれども、私の判断はそういうこととさせていただきました。

最後に総合的なコメント欄につきまして申し上げます。1)  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法単独の安全性と有効性について。本試験における主要評価項目である DLT はいずれの症例でも見られず、 $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法の安全性は確認されました。また副次評価項目である MIBG シンチグラフィによる奏効割合は 62.5% で、有効性を示唆するものであります。

2)  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法を併用した大量化学療法及び造血幹細胞移植の安全性と有効性。セットとしての安全性、有効性でありますけれども、本試験の最終的な目標は  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射を併用した、これをアドオンした上での大量化学療法及び造血幹細胞移植の安全性と有効性を評価することです。安全性につきましては、大量化学療法において不可避の

有害事象は発生しているものの、許容範囲のものでありました。また全症例で造血幹細胞の生着が見られており、<sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法を併用することの安全性は確認されたと考えます。0.51年から2.53年の追跡期間中にイベントの発生がなかったことも、安全性を裏付ける成績と思われます。一方、有効性については RECIST による奏効割合は0%であり、加えて症例数及び追跡期間不足のため現時点で有効性を判断することはできません。とはいえ、シンチグラフィ画像上の有効性が示されていること、追跡期間中にイベントが発生していないことなどは本医療技術の有効性を期待させるものと思われます。

以上の点をまとめますと、本医療技術の安全性は確認されたと考えます。一方、有効性については <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法単独の有効性を示唆する成績は得られたものの、本医療技術についてはこの内照射療法に大量化学療法、造血幹細胞、セットでの成績を見る必要があるため、現時点では評価はできないと判断いたしました。有効性につきましては、さらなる追跡、または有効性を確認するための別試験で明らかにする必要があるのではないかと考えまました。

以上であります。

#### ○山口座長

ありがとうございました。

続いて飛田委員から、生物統計学的観点からの評価について御説明をお願いいたします。

#### ○飛田構成員

飛田です。よろしくお願ひします。私の評価に関してですが、共有されている画面上で説明させていただきます。

まずこの試験が高リスク群の神経芽腫患者を対象に、本医療技術、2週以内かつ大量化学療法開始前の評価期間における DLT を評価するための第 I・II 相の非対照のオープン試験であり、目標症例数に関しても一般的な抗がん剤の第 I 相試験で実施されているのと同程度の精度が得られるような目標症例数、全治療例 6 例ということで、実際には 8 例が予定登録症例数として設定されているような試験です。この医療技術が計画されたときの評価の段階でどのような議論がされたかというのは、ちょっと私は今回初めてなのであまり定かではないのですが、そもそも従来の医療技術と比較することができるような試験デザインではありませんでしたので、先ほど中西委員からもこの試験の有効性に関する成

績が報告されていたかと思いますが、その内容等も含めまして今回の試験成績で有効性に関してはEのその他と評価させていただいています。

これも私は中西委員と同様な考えなのですが、今後この医療技術での薬事承認取得に向けたロードマップ、今回の資料の中にも含まれていたのですが、それについては再検討して、今後適当な比較対照を設定した上で本技術の有効性及び安全性を評価できるような試験を実施する必要があると考えています。

続いて安全性に関しては、今回のDLTを評価する期間の中でDLTは認められていないということ、重篤な有害事象の発現は1例のみということでしたので、このDLT評価期間中での安全性については大きな問題がないと考えています。ただ今回、8例の少数例の検討ですので、この8例でその後の大量化学療法、造血幹細胞移植等々を行った上での安全性に関する情報に関しては、まだまだ十分な例数には足りていないのではないかと考えてEという評価をさせていただいています。

それから技術的成熟度に関してですが、ちょっとこれは私も少し専門外のところがありましたので、この総括報告書、計画書等々を確認させていただくと、当該申請医療機関で先行研究として既に何例かされていることも含めると、当該分野を専門とした経験を積んだ医師の指導のもとであれば実施できるのではないかと考えて、Aとさせていただいています。

以上です。

○山口座長

ありがとうございました。それではほかの委員の先生方から、これまでの御説明に対して何か御質問、御意見はございませんか。どうぞ。

○足立構成員

京都大学の人間健康臨床研究開発学講座で日本小児がん研究グループ、JCCGの理事長をしております足立でございます。まずJCCGの理事長として、小児がんの先進医療の評価を中西先生、飛田先生にさせていただきまして心より感謝申し上げます。ありがとうございます。

その上で確認なのですが、プライマリエンドポイントは奏効率で、かつ奏効率に関してはRECISTで評価するということが規定されていたということによろしかったでしょうか。

○山口座長

中西先生、何かありますか。

○中西構成員

プライマリと明確に記載はなくて、これは安全性と有効性ということになっておりました。それで、DLT を見るというのが安全性に関してのプライマリエンドポイントであったかと思えます。実際にはその有効性に関するところのエンドポイントについては明確ではなかったというふうに認識しております。したがって、こういう二重の回答をさせていただきました。

○足立構成員

分かりました。ですので特に RECIST で評価しないといけないという規定はないということによろしいですか。

○中西構成員

RECIST で評価をする、そしてまたシンチでも評価をするということで、二重に書いてありました。どちらがプライマリという記載はありませんでした。したがって、それぞれについての評価をいたしました。

○足立構成員

なるほど。RECIST で評価される場合も当然多いかと思うのですけれども、例えば NANT レスポンスクライテリアというのがございまして、必要だったら共有させていただきますけれども、その場合は MIBG シンチとか CT とか骨髄所見とか、個別に評価項目がございまして、NANT スコアの MIBG シンチの CR だと、ちょっと画像を全然見ていないので分からないのですけれども、MIBG シンチが消えているということで CR になりますので、62.5%に奏効率になるのではないかと愚考するのですけれども、いかがでしょうか。

○中西委員

その点につきましては非常にプロミシングなデータではないかと思っております。ただ、最初のプロトコールにそういう記載がなかったので、そのことについては勘案しております。

せん。

また、この治療については従来法というのが「大量化学療法プラス造血幹細胞移植」、それにこの MIBG を追加することによって有効性を高めようというのが最終目標と記載がありました。したがって、追加によって本当に有効性が高められたかどうかというのは、やはりその後の予後を見ていかないといけないのだろうと考えました。その評価項目の 1 つは RECIST 判定かと思いましたが、もちろん生存予後等とイベントのことは見ていく必要があると思いますが、それについては期間が足りないということもありましたし、それそのものが最終的なエンドポイントになっていないこともありまして、報告では記載がありませんでした。

つまり、これはあくまでもこの治療そのものが完結することを見ているのではなくて、大量化学療法にアドオンすることによってより有効性が高まるかどうかというのを臨床的に見ていきたいということでしたので、私の有効性の判断というのは先ほど申し上げたとおりになった次第です。

以上です。

#### ○足立構成員

もちろん中西先生の後半部分に関しては 100%同意なのですが、それと有効性を見るに当たっては初発例が 75%で再発例は 25%なので、なぜもっと再発例でしなかったのだと思ったというところはあるのですが、ただこれは非常に小児がんの患者の場合は施設を移動して治療することがなかなか難しい現状がございますし、成人がんと比べてやはり症例数が少ないということがございますので、先生方がおっしゃるとおりと思うのですが、追跡はしないといけないのですけれども、症例数が足りないとか、いろいろなことを言われてもなかなか難しいかなというふうなところが正直なところございまして、私が申し上げたいのは、奏効率が RECIST でされることももちろんそれはありと思うのですが、NANT スコアで評価していただくこともありかと思えます。事務局の方、私から共有することはできますか。

#### ○国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室長

いたします。

○足立構成員

ちょっとぼやけていて大変恐縮なのですが、見えていますでしょうか。

○国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室長

はい、小さいですが確認はできました。

○足立構成員

先ほどダウンロードしたばかりなので、しかもぼやけているのですけれども。

○中西構成員

ちょっと小さくて見えないですね。

○足立構成員

ちょっとこれは拡大方法が分からないのですけれども、また必要なら文献をお送りします。こちらに MIBG レスポンスというのがございまして、それぞれこの NANT スコアですと CT、MRI、MIBG、骨髄所見、オーバーオールレスポンスというのがそれぞれあるのですけれども、この NANT スコアで有効性を判断している企業治験等も多数あると承知しておりますので、こちらの MIBG レスポンスですとちょっと画像を私は確認しておりませんので分かりませんが、奏効率のところを見ますと MIBG の取り込みは全くなくなったのが 62.5%ということですので、MIBG レスポンスでの CR という形での奏効率、NANT スコアでは 62.5%になるのではないかとということが申し上げたかったこととございます。

以上です。

○中西構成員

この NANT スコアの中には CT、MRI ですとか、オーバーオールレスポンスもありますが、実際に MIBG レスポンスは報告にもありましたように CR60%を越していますけれども、この NANT スコアというのはそれ以外の、例えば画像所見とか、ボーンマローレスポンスとか、このあたりも全部含めてのトータルで判断するのですか、それともその中の MIBG だけが特に中心になるという理解なのでしょうか。そこを教えていただければ幸いです。

○足立構成員

私は研究計画書がどのように書いてあったかが分からないので、そこがキーなのですが、MIBG レスポンスだけを見るということで、その部分の奏効率としては 62.5%かなと思いますので、ですから RECIST では確かに奏効率が 0%だけれども、NANT スコアでは 62.5%であることを併記していただけるのもいいのかなと思うのですけれども。

○中西構成員

先生、このテーブル 1 は NANT スコアの中には MIBG のレスポンスはその中の一部になっています。CR、MRI のレスポンスは RECIST とほぼ同じでしょうから、ここでは恐らく奏効割合は 0 ですよ。全部 SD ですよ。

○足立構成員

はい。

○中西構成員

それ以外のものについては、まだ個々にレポートに記載のないものがありましたけれども、NANT スコアという場合にはこの全部を入れるわけではないのですか。報告の中では RECIST のレスポンスと MIBG のレスポンスが 2 つ併記して書いてありましたけれども、NANT と言ってしまうとこれ全部になってくると、その中の MIBG だけが CR としか言いようがないと思いますが、それはいかがでしょうか。

○足立構成員

ですので、研究計画書がその全部の項目を入れてするか、MIBG の治験では、例えば当然骨髄所見の判定ができない症例もありますし、それから今回の症例は固形使用ですので骨髄所見は当然関係ないと。ですので中西先生がおっしゃっているのは、CT、MRI、今回の症例だと MIBG のところだけでほかはゼロなので、総合判定がどうなるかという御質問だと思うのですけれども、研究計画書でどのようにするか、記載しているかということだと私は理解しておりますので、RECIST に関してゼロだということに関しては全くそのとおりだと思っております。

○中西構成員

了解いたしました。研究計画書は併記してあって、RECIST 判定をすると、加えてシンチグラフィにする評価をするということで、NANT スコアに関しては記載がなかったと認識しています。すなわち2つの評価項目があって、片や0、片や62.5というCRということがレポートとして書いてありました。したがって、その計画書並びにそこからの結果を基にコメントを出させていただいた次第です。

○足立構成員

はい、了解いたしました。

○山口座長

よろしいでしょうか。ほかにございませんか。

ちょっと足立先生にお伺いしたいのですけれども、大量化学療法と幹細胞移植、これは標準的な治療として行われるということで一応評価されたわけですね。そういう今の標準的な大量化学療法の場合の評価というのは、やはり0%なのではないでしょうか。これはある程度効果があると評価されたから標準治療として行われているのではないですか。

○足立構成員

ちょっと音声途中で途切れたのですけれども。

○山口座長

要するに今回有効性を評価するときに、0%だったとありますが、大量化学療法という標準治療もやっているのにおかしくないかという質問です。

○足立構成員

大量化学療法に引き続いての造血幹細胞移植ですね。はい。

○山口座長

上乗せしているわけですね。

○足立構成員

はい。

○山口座長

それでもゼロということは、今やっている標準的な治療というのはそんなに奏効率の低いものなのでしょうか。

○足立構成員

標準的治療、特にこういう再発難治神経芽細胞腫に対する標準的治療というのは、残念ながらないので、こういう先進医療技術が必要であると理解しておりますので。海外では、御存じの方も多いと思うのですが、GD2 抗体というのが既にこういう再発難治の神経芽細胞腫に対しては標準治療として認められていて、つい最近日本でも保険収載されたところでございます。

それから、MIBG シンチの海外での臨床試験の情報を申し上げますと、まだ結果は出ていないのですが、アメリカの COG のグループで第Ⅲ相臨床試験が MIBG を組み込んで、恐らく来月の COG ミーティングと SIOP とかで報告が出ると思うのですが、現時点では報告は公表はされていないということだと思っておりますので、海外では MIBG シンチのこの内照射に関して標準的治療と言えるかどうか分からないのですが、通常行われている技術として評価されているということは事実としてあるかと思っております。

○山口座長

もう1つ、大量化学療法の効果判定に MIBG のシンチグラフィによる評価は行われているのでしょうか。

○中西構成員

本邦でということでしょうか。

○山口座長

本邦に限りません。つまり、この数字が本当に従来の方法に比べて、シンチグラフィの判定でもいいのか悪いのかということを示唆するようなデータはあるのでしょうか。

○中西構成員

大量化学療法と、今回の治療法に関しては本邦では当然初めてですので、先進医療ということで評価にかけていると思いますし、先ほど申し上げたように海外でも今のところはデータは公表されておられません。

○山口座長

ありがとうございました。中西先生がおっしゃるように、やはりなかなかこの有効性の評価に関しては難しいところが今回あったように思います。まだまだ、海外でもかなり早くからやられていて、結構スパッとしたデータが出ていなくて、いろいろなものを対象にいろいろなやり方が行われていて、標準的と言えるかどうかはなかなか厳しいところがあるのではないかと思いますけれども、そのあたり委員の先生から何か御意見はありますか。はい先生、どうぞ。

○直江構成員

直江ですけれども、よろしいですか。今の山口先生の御質問ですけれども、ちょっと私の理解が間違っていたのかなと思って聞いていたのですが、これは内照射の評価は大量化学療法と移植をやる前に一旦行うと思っていたのですが、違いましたか。

○山口座長

治療が終わってから1か月後だったと思います。

○直江構成員

最初の治療が終わってから1か月後にこれをやっているわけですか。

○山口座長

そのように僕には読めました。

○直江構成員

そうすると、移植も終わっているわけですね。

○山口座長

少なくとも化学療法は終わっていると思います。

○直江構成員

大量化学療法は終わっているということですね。なるほど。ちょっとこの評価表を見せていただいている、内照射の前後の記載は非常に詳しいのですけれども、大量化学療法、それから移植後の成果がほとんど書いていないのですね、実は。例えばこの症例は大量化学療法の後に自家移植か、同種移植を選べることになっているのですが、8例中何例が自家移植で、何例が同種移植なのかということが全く記載がないですし、それからあとは先ほど非常に予後が悪いということで、中西先生御指摘のとおりなのですが、5年生存率が大体初発で30%、再発で10%ということで、まだこれは観察期間が1.5年しかないということで、本当に有効性については何も言えないなと思っていて、評価委員のおっしゃるとおりだと思って聞いていたのですが、いずれにしても移植後の成果については非常に記載が乏しいということについてはちょっとコメントしたいなと思っています。私の質問というよりもコメントですけれども、以上です。

○山口座長

ありがとうございます。

○足立構成員

よろしいでしょうか。内照射は移植前だと理解しております。

○直江構成員

移植前に内照射をして、その後に……。

○足立構成員

ええ、その後移植に到達できるかどうかという、内照射をやってから移植です。

○直江構成員

内照射の効果をいつ判定しているのかということですね。大量化学療法の前なのか、大量化学療法プラス移植が終わって一定期間がたった後か、ちょっとそこが読み取れなかったのですが。

○足立構成員

僕の理解では、当然それは内照射で、神経芽細胞腫というのは白血病と違いますので、ある程度画像的に CR になっていなければ移植には持ち込めないと思いますので、当然僕は内照射後の、することによって難治性、難治性というのは初発が 75%で難治性で言えるのかということは置いておいて、難治性の神経芽細胞腫で内照射で CR62.5%に持ち込んで、CR になったら当然では移植しましょうかということになりますので、移植に持ち込めたことはそれなりに意義のあることかなと思っております。

○直江構成員

そうすると、先ほどの話は大量化学療法の前に内照射単独の効果をこの症例 8 例で見たということでしょうか。

○足立構成員

そのように僕は理解しているのです。ですからそれなりに REGIST では確かにゼロなのですけれども、ですからそれは先ほど申し上げたのはそういうことで、MIBG で消えていて、62.5%で、しかも移植に持ち込めたということだけでも生存のチャンスが出たということで、それなりに有効性はあるのではないかと。ちょっと私の言い方が不十分で申し訳なかったのですけれども、先生も白血病の御専門家ですからよく分かると思いますし、白血病は非寛解でもハプロ移植するとか、いろいろなやり方がありますが、固形腫瘍は正直非寛解であればもうあとは緩和療法をするしかないとか、CAR-T 細胞療法とか最近はありますけれども、画像で CR に内照射だけでも 8 例中 5 例持ち込めて、かつ移植に行けたと。恐らくそれ以外の症例はどうされたかちょっと分かりませんが、それは多分施設に返されていると思いますので、8 例中 5 例が持ち込めて、画像上 CR になって移植まで行ってサバイブできるチャンスができたということだけでも、それなりに評価してもいいのかなとは思っています。

#### ○直江構成員

おっしゃるとおりです。そうすると話はつじつまが合うわけですね。そうすると、逆にいうと、ではもう少し自家移植をやって1か月も2か月も、1か月28日以内に全例リカバリしたというところまではあるのですが、ではRECISTでもう一度再評価したら何例腫瘍が実際に縮んで、RECIST上評価をしたらどうだったかということが知りたいわけですね。でも全く書いていないのです。だからこれはちょっと、なんでそこが書いていないのかですけれども、そういうプロトコールだったと言えればそこまでなのですけれども、だから私が言いたいのは、これは核医学の先生だけでやっていて、血液内科も含めて全体のトータルの研究計画書になっていないのです。

#### ○山口座長

ちょっといいですか。重要なポイントで、私が読んだところでは、これは治療が終わって1か月後に判定するという具合に書いてあったと思うのです。その治療がどこかということは、ちょっと今指摘があったように分かりにくいところなのですけれども、私は当然大量化学療法も終わって、幹細胞移植も終わって1か月後と理解しています。

#### ○足立構成員

長期の評価をしないといけないということは事実だと思います。ただ、先ほど私が申し上げたかったのはそういうことで、移植まで普通だったらたどり着けない患者さんがたどり着けているということは事実としてあることだと思います。

#### ○山口座長

ちょっと議論が混乱しましたけれども、有効性に関しては治療終了後1か月目にやっていますので、当然治療はMIBGだけで終わっているわけではなくて、大量化学療法も含まれているものと理解しています。よろしいですか。

あと、安全性に関しましては委員の先生から御報告があったように、これは一致しているところだと思いますけれども、大きな問題はないと理解してよろしいでしょうか。このあたり、何か御意見はありますか。

それでは、ほかに何か御意見、御質問はありますか。それでは、一応安全性に関しては問題なさそうですけれども、有効性に関しては何とも言えないということが結論かと思いま

すけれども、中西先生、最後に何か御追加とかとりまとめがございましたら御発言をお願いします。

○中西構成員

足立先生の御発言にもありましたように、これは希少疾患です。なかなか患者さんをリクルートするのは大変だろうというのは十分理解できます。したがって、直江先生の御指摘もあったように、プロトコールについては、その後のフォローのところが十分でなくて、これで何が分かるのかが若干疑問を持たざるを得ないところではあります。最終的には生存への寄与というところが見られるかどうか非常に重要で、そういう意味ではこのプロトコールの中に記載されたわけではないけれども、実際にこの<sup>131</sup>I-MIBGを追加することがどれぐらい生存に寄与したのか、すなわち75%の初発例の方の予後が、5年生存率がどのぐらいあったのかというのはぜひ見ていただきたいと思ひますし、それが非常によい成績であれば、それはそれでこの有用性についてはやはり評価すべきではないかと思ひています。ただ、その時期は大分先になってしまうでしょうし、プロトコール外のものでアッパがどこまでできるか分かりませんが、そこはぜひ研究者にお願い申し上げたいと思ひう点であります。

あとは、これは私は専門外ですからよく分かりませんが、プロミシングなデータがシンチで出たのだとすれば、この技術が本当に有効かどうかということについて追加できないだろうか、もう少し長期予後で大量化学療法とのセットとしての有効性が見られないのだろうかというのが思ひうところでありまして、追加して何か有効性を示すための検討があれば、それについてもっと詳しいことが分かるかなと思ひました。

以上が私が感じたところでございます。

○山口座長

ありがとうございました。委員の先生、ほかに何か御発言はありますでしょうか。はい、どうぞ。

○上田構成員

よろしいですか。大阪の上田と申します。私は軟部肉腫、骨肉腫の専門家で、神経芽細胞腫の専門ではないのですが、同じ希少がんの1つとして、この場合症例のリクルートが大変

で、1例1例の治療成績を大事にする必要があると思うのです。先ほどの報告書を見ますと、ヨーロッパでは既にこの治療法が承認されていて、米国では承認されていないのが現状で、安全性も今回本邦で確かめたので問題ないということだと、やはり有効性が今後重要になるのですが、軟部肉腫の場合もそうなのですから、RECIST で評価するというのも、臨床上有効性を担保することには必ずしもならないのです。ということで、肉腫の場合だったら Choi のクライテリアとか、先ほど NANT のクライテリアが出ましたが、肉腫などでは Choi のクライテリアとか、それから FDG-PET-CT で評価するという、従来の RECIST 以外の治療効果判定法も使いながら、結局はやはり中西先生がおっしゃったように、サバイバルにどのぐらい寄与するかというのが非常に重要だと思いますので、このプロトコールでは直接ないですけれども、やはり今後のフォローアップを足していただくのと同時に、それで有効性を探索すると同時に、症例数をもう少しやっていただいて長期フォローすることで有効性を見ながら、この治療法の真の有効性があるかどうかを検証して、承認するかどうかを決定していく。ここで有効かどうか分からないからストップではなくて、安全性がよければ、問題なければ継続していただいて、ある程度臨床的に、特にサバイバルのデータですね、無増悪生存、オーバーオールサバイバルのデータがある程度出てくれば、再度審議して承認へ向かう、そうでなければ承認しないというところで落としどころにしてはどうかと思いました。

以上です。

#### ○山口座長

貴重な御意見ありがとうございます。中西先生よろしいでしょうか

#### ○中西構成員

今の上田先生の意見に基本的に賛成です。例えばそれ以外の医療技術などでも、非常にリクルートが難しい患者さんがおられた場合、これぐらいのデータではというときに、先進医療に追加して症例を組んだり、あるいは新たに先進医療として治療、研究を継続することで、有効な症例が本当にどれぐらいあるかということの評価しているケースはほかにもたくさんあると思っています。私自身は、できればこの治療法に非常に期待できるということであれば、先進医療として、継続はもう今回一応閉じたのかもしれませんが、改めて有効性を検証するためにやっていくことは先進医療でありますので、保険外併用療養も使える

というので、患者さんによってはある意味福音になるかなと思いますので、それが現時点においては最もリーズナブルな方法ではないかと感じている次第でございます。

以上です。

○山口座長

貴重な御意見ありがとうございました。ほかにどなたか御意見はありますか。

○高橋構成員

済みません、よろしいでしょうか。がん研の高橋ですが、ちょっと改めて研究計画書を見させていただくと、59 ページを見ていただきたいのですが、やはり CT や MIBG は大量化学療法の後には記載がないので、報告書だけではよく分からないのですが、やはり画像所見としては基本的には大量化学療法後の所見を見ていると思わざるを得ないかなと思います。

あとは、基本的の方針としては私自身も中西先生、上田先生の御意見に賛成で、症例を加えることはやはり難しいと思いますので、プロトコルではもう終了となっておりますが、別のプロトコルを立てる、あるいはちょっと修正するというので長期フォローをしていただいで評価していただくのが非常に有用なのではないかと私自身も考えます。

以上です。

○山口座長

ありがとうございました。ほかにございませんか。はい、どうぞ。

○藤原構成員

よろしいでしょうか。埼玉医大の藤原でございます。先ほど足立先生がおっしゃった米国における現状というのがちょっと聞き取れなかったのですが、これから結果が出てくる状況なのでしょうか。

○足立構成員

そのように理解しております。多分 COG の秋のミーティングが 10 月にありますので、恐らくそこで報告が出て、10 月の SIOP で発表になるのではないかと推測しております。

○藤原構成員

そうしますと、もしそこで有効性が証明されたとしたら、やはりこの医療技術というのは、一般に届けられるような道を残しておくことを日本としても考えておくということが必要なのではないかと感じました。

以上でございます。

○山口座長

ありがとうございました。ほかにございませんか。

それではないようですので、ただいまの質疑応答も踏まえて先進医療会議に御報告したいと思います。

以上で本日の審議は終了いたします。今後の流れについて、事務局より説明をお願いいたします。

○国立がん研究センター先進医療費用対効果評価室長

活発な御審議をいただきありがとうございました。本技術については、今後親会議の先進医療会議に本日の結果を報告させていただきます。以上です。本日はありがとうございました。本日の議事録については、作成次第先生方に御確認をお願いし、その後公開させていただきますのであわせてよろしく願いいたします。

○山口座長

それでは第5回先進医療評価委員会を終了いたします。活発な御議論どうもありがとうございました。