

第4回 先進医療評価委員会

- (1) 日時：平成30年12月11日(火) 10:00～10:30
- (2) 場所：航空会館 7階 703会議室
(東京都港区新橋1-18-1 TEL:03-3501-1272)
- (3) 出席者：山口座長、直江座長代理、足立構成員、天野構成員、佐藤構成員、
高橋構成員、田島構成員、手良向構成員、中西構成員
(事務局)
国立がん研究センター先進医療評価室長
国立がん研究センター先進医療評価室長補佐
国立がん研究センター先進医療評価室員
国立がん研究センター先進医療評価室事務局長
- (4) 議題：「難治性褐色細胞腫を対象とした¹³¹I-MIBG内照射療法(旧告示53)」
の総括報告書の評価について

○山口座長

それでは、委員の方がそろったようなので、少し早いのですが「第4回先進医療評価委員会」を始めさせていただきます。

本日はお忙しいところ、また朝からお集まりいただきありがとうございます。

本日は上田孝文委員、藤原恵一先生、それから大門貴志先生からは御欠席の連絡を頂いておりますが、12名の委員のうち9名が御出席いただいておりますので、定足数を満たしております。本委員会が成立したことを申し上げます。

それでは、議事に先立ちまして、事務局より配布資料及び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評価室室長補佐

事務局より配布資料について、確認させていただきます。

1枚紙で議事次第と配布資料の一覧を記載した用紙がありますが、それに沿って御確認いただければと存じます。

机上配布資料として、議事次第に続いて座席表、開催要綱、運用細則、構成員名簿、そして資料1-1は総括報告書に関する評価表、資料1-2は先進医療評価委員からの照会事項に対する回答書、資料1-3は事務局からの照会事項に対する回答書、資料1-4は概略図です。そのほか、金沢大学から提出されました資料2「先進医療に係る定期・総括報告書」、資料3「総括報告書」、資料4「研究実施計画書」、資料5「説明同意文書」等の資料一式をファイルにて御用意しております。落丁等がありましたら、事務局までお知らせください。よろしいでしょうか。

それでは、利益相反の確認をさせていただきます。申請医療機関や対象となる医薬品の将来の申請予定企業については、様式 1-1 の申請医療機関、医薬品・医療機器・再生医療等製品情報を御覧ください。申請医療機関との関係、対象となる国内企業に関しては、利益相反のないことを事前に確認させていただいております。なお、Polatom 社については海外の企業でしたので、事前の確認は行いませんでしたが、Polatom 社も含め、事前の届出以外に何らかの利益相反がありましたら、この場で御報告をお願いいたします。よろしいですか。該当なし、ということで了解いたしました。以上です。

○山口座長

それでは早速、議事に入りたいと思います。

まず、総括報告書の事前の評価について、事務局から御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評価室室長補佐

総括報告書の評価について、事務局より説明いたします。なお、撮影されている傍聴者の方は、ここまでとさせていただきますので、御協力をお願いいたします。

本日御評価いただく技術は、先進医療 B(旧告示 53)「難治性褐色細胞腫患者に ^{131}I -MIBG を用いる内照射療法」です。適応症は「難治性褐色細胞腫」、申請医療機関は金沢大学附属病院です。審査担当委員は、主担当を直江委員にお願いし、副担当は大門委員にお願いしております。

○山口座長

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、主担当の直江委員より、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。

○直江構成員

それでは資料 1-1 を御覧ください。医療技術の概要ですが、褐色細胞腫のうち、初発時に原発巣の高度な局所進展を有するもの、あるいは、初発時に遠隔転移を有するもの、あるいは、外科的切除後に局所再発を来したもの、あるいは、外科的切除後に遠隔転移が生じたもののいずれかで、かつ、外科的切除や根治的放射線外照射が不可能なものは、難治性の褐色細胞腫と考えられます。

本先進医療は、I-123 標識-ヨードベンジルグアニジン集積陽性のこれら難治性褐色細胞腫(パラガングリオーマを含む)患者を対象として、放射線内照射療法用薬剤である I-131 標識 3-ヨードベンジルグアニジン(^{131}I -MIBG)を投与し、その安全性と有効性を評価するものです。

結論ですが、まず、医療技術の試験結果としましては、有効性の評価結果は、これを判断することは困難である。安全性に関しましては問題なし。よって、安全に行えるが、有効性は判断できないということになりました。

今日は大門委員が欠席ですので、大門委員のほうの評価からお話をしたいと思います。4 ページを御覧ください。

まず、有効性に関しましては「E. その他」になっております。コメント欄を簡単に読み

上げます。

RECISTによる最良総合判定では奏率が10%、MIBGシンチグラフィによる判定では、奏率が第1コース後35%、第2コース後15%、第3コース後15%であった。また、6か月時の全生存割合、無増悪生存割合はそれぞれ100%、80%であった。¹³¹I-MIBG内照射法に関するこれまでの成績は、画像上奏率が0~83%、腫瘍マーカー上の奏率は20~100%と報告されています。これら成績のばらつきは、患者背景、投与回数、評価法との違いによるものと思われませんが、それがゆえに、本試験の成績との比較は困難であります。また、無増悪生存期間、全生存期間に関するこれまでの成績は、2つの論文において無増悪生存期間の平均値が23.1か月、23.5か月、全生存期間の中央値が4.7年、42か月と報告されています。本試験における追跡期間はこれら文献よりも短く、イベント数も少ないため、無増悪生存期間、全生存期間に関してもこれまでの成績と比較は困難であります。加えて、本試験は、安全性の評価を主たる目的とした単群の非盲検試験であるので、本試験治療の既存治療や過去の成績に対する優劣を論じることはできない。それゆえ、上記のように評価した。こういうことであります。

それから、安全性に関しましては「A.問題なし」となっております。コメント欄を読み上げます。

用量制限毒性は、全20例中に認められなかった。また、有害事象と関連ある治療中止例もなかった。難治性の疾患を扱っていることも踏まえると、上記のとおり評価した。

技術的成熟度は「A.当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる」となっております。コメント欄は、本内照射療法を行える施設に限定される、ということになっております。

それでは、2ページにお戻りください。私の有効性の評価です。同じく「E.その他」としております。コメント欄を読み上げます。

難治性褐色細胞腫の治療として、化学療法が行われており、本邦からの報告も含め、画像上の奏率は22~55%、腫瘍マーカーでの奏率は36~72%とあります。一方、¹³¹I-MIBG内照射法では、画像上奏率は0~83%、腫瘍マーカー上の奏効率20~100%と報告されています。後者における大きなばらつきは、背景の異なる少数例を対象としていることや、投与方法、評価法等によると思われるが、これまでの症例を合算すると画像上の奏率は33%、腫瘍マーカー奏率は34%となります。本試験ではプロトコル逸脱例はなく、全20例で規定量が投与されております。効果判定はRECIST判定及びMIBGシンチグラフィを用いました。前者での最良総合判定では奏率が10%、後者では第1コース後では奏率35%で、第2コース後15%、第3コース後も15%でありました。計画書では第1コース実施12週後に増悪がなければ、24週後に次コースの内照射療法を実施する計画ですが、同時に期間内に終了することにもなっており、担当医が試験参加・継続が困難と判断し中止した12例中8例において、試験期間終了が理由とされております。また、観察期間が短くイベントも少ないため、全生存期間中央値並びに無増悪生存期間中央値は算出できておりません。本結果は安全性を主要評価項目とした試験であり、こ

の結果のみでは有効性を判断することは難しい。ただ、RECIST で CR10%、シンチグラフィで奏功率 35%の結果は、これまでの報告と大きく異なるものではなさそうである。

安全性は「A.問題なし」といたしました。コメントです。

海外の報告によれば、高用量の内照射例で血液毒性が出やすいと報告されているが、本邦での経験も含め、7,400NBq以下の用量では、Grade3以上の非血液毒性又はGrade4の血液毒性の報告はありませんでした。本試験では、7,400NBqの用量が用いられ、安全性の判断としては、Grade3以上の非血液毒性又はGrade4の血液毒性を用量制限毒性(DLT)として評価しております。全20例中にDLTを認めた症例はなく、研究者らは「安全性に問題なし」と判断しております。主担当はこれを支持いたします。また、有害事象と関連のある治療中止例もなかったことは評価できると思います。Grade1程度であっても血球回復遅延例もあることから、「ほとんど副作用なし」とは言えませんが、難治性腫瘍に対する治療法として許容できる範囲と考えられます。

技術的成熟度は、「A.当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指示の下であれば実施できる」といたしました。そのコメントとしましては、放射線内照射のための手術が必要である、ということです。

総合的なコメント欄ですが、海外試験を含めて200例以上の¹³¹I-MIBG内照射法実施例があるが、化学療法と比較して奏功率が格段に優れているわけではなさそうであり、実際、本試験においても有効例は限定的でありました。有害事象や長期成績・QOLについての比較検討はこれからの課題であるが、治療間隔が長い12週で評価して、24週1サイクルということではありますが、それは内照射療法のメリットではありますけれども、治療のできる施設が限定されるというデメリットもあります。

薬事承認に対する助言ですけれども、今回の治療で安全性は担保されたものと考えますけれども、有効性については判断できなくて、その結果、薬事承認を急ぐべきだという助言はできないと、そのような結論に達しました。以上であります。

○山口座長

ありがとうございました。直江先生からは、大門先生の生物統計学的観点からの評価も含めて御説明いただきました。

それでは、ほかの委員の先生から、今の御説明に対して何か御質問、御意見はありませんか。

○中西構成員

余り評価した試験がないということではあります、今回はRECIST判定が出ています。これまではRECISTの判定は文献上はないということですか。

○直江構成員

はい。今回はそういう意味では、ちょっと厳しい判定というふうに考えております。

○中西構成員

その下の画像上の判定とここに記載した、主としてシンチグラフィ等で判定と考えてよろしいということですか。

○直江構成員

いえ、論文を見ていただければ分かりますけれども、主に画像ですが、幾つか組み合わせたもの、それぞれの試験で、多少、評価法が若干異なっております。

○中西構成員

ありがとうございます。

○山口座長

ほかにありませんか。本試験はやはり安全性が第一の評価項目で、有効性は良ければということでした。期待したほどはいい例が余りなかったので、ちょっと残念な気がしますが、安全性は間違いなく担保できたのではないかと思います。どなたか何かコメントはありませんか。

○高橋構成員

フォローアップが結構短いのが問題だとは思いますが、この試験としては、もうここで安全性だけ見るので終了ということでもよろしいのですか。

○直江構成員

その点が一番、そもそもプロトコールとしましては、安全性を見る試験であるということで今回はなされているということですので、主に一番懸念されるのは、先ほど言いました血液毒性、その他ということです。ですから一定程度、血液が回復した時点で、毒性評価はほぼ 24 週もあれば終わるということですので、この試験としてはこれで完結しているということです。

先ほど述べましたように、試験期間は後ろが決まっております、本当はそれを何サイクルか繰り返すと。例えば PD にならない限りは、24 週サイクルを 2 サイクル、3 サイクルと繰り返すというふうになっているのですけれども、その間に試験期間がなくなってしまっていて、そこで中止をしたというのが 12 例中 8 例ありました。

その 8 例に対する照会も資料 1-2、1-3 に載っておりますけれども、ここは事務局のほうから問合せを頂いておりますが、その後どうなったかということも含めて、この資料 1-2 の所で、試験期間終了のために次コース治療に進めなかった 8 例のうち、同意の得られた研究対象者 2 名については、私費の診療として内照射療法を実施しているということです。

ただ、患者の経済的な負担も大きいということで、どうなったかというのは括弧の中に書いてあります。1 名は病変を部分切除後に 1 回の内照射療法を施行と、これは増悪したと、安全性には問題ないと。もう 1 名は 1 回施行後、私費の診療が困難だということで、経過観察とし、画像評価は増悪はないと、安全性には問題なかったということです。

観察をして、最終的に生存とか、患者さんに対するアウトカム評価までいくという試験ではもともとなかったということなので、これで有効性を判断するというのはなかなか難しい試験かなとは思っております。

次の資料 1-3 の所にも、担当医が試験参加・継続が困難と判断した 12 例の登録日、治療コース数とありますが、ほとんどがやはり 1 コースで終了のために次コース治療に進めない。ここは例えば試験期間の組み入れの関係でこのようになっているのですけれども、試験期間を延ばすとか、そういうことがあり得たのかなと、今になって思うところではあります。以上です。

○山口座長

ありがとうございました。今のは非常に大きな問題だと思います。資料 1-3 の 3 ページを見ると、何か治験が走っているようだけれども、こういうものにそういう患者さんたちが参加することは、やはりできないわけですか。

○国立がん研究センター先進医療評価室室長補佐

事務局からお答えします。照会事項 5 のほうで、公開されている情報での企業治験、富士フィルム富山化学株式会社の治験の情報を公開しております。私たちの把握している範囲では、未治療例の患者さんが参加している治験と理解しています。したがって、自費診療を受けている方が参加できるというものではないようです。

○山口座長

ほかにありませんか。

○天野構成員

今、御説明になられた点に関連してですが、資料 1-3 の 3 ページの照会事項 5 で、国内治験の状況だけは、状況というか、登録されているということは説明いただいているのですが、この公開情報のみを基に御説明いただいているので、この程度の記述にとどまっていると思いますが、こちらのほうは順調に進捗しているのか、また、こちらのほうでは有効性の評価というのは可能なものなのかというのが 1 点です。

また、こちらの治験のほうは未治療例を対象にしているということでしたが、例えば、拡大治験等で患者さんの救済などを行うことは可能なのかということについて、分かる範囲で教えていただければと思います。

○国立がん研究センター先進医療評価室室長補佐

試験の具体的な計画、例えばプロトコールなどについては、この検討会議のほうで入手しているものではありませんので、コメントはできません。

おっしゃったような拡大治験などの準備を進めていくということはあるのかと思います。

○山口座長

この委員会として、「そういうことも検討してください」という付記はできるわけですか。

○国立がん研究センター先進医療評価室室長補佐

付記は可能だと思います。

○山口座長

患者さんとしては、我々が何か安全性だけを見て、その後、治療を受けられないという状況は最悪なので、何とかそういう道が開ける努力をしてくださいということは、是非このグループには申し上げたいと思いますけれども、いかがですか。ほかに御指摘はないでしょうか。

この治療法は昔から結構行われており、期待も大きかったと思います。患者さんも説明を聞いたときには非常に分かりやすいコンセプトなので、期待するところが大きかったので、途中で中止というのは、ちょっと寂しいかなという感じは確かにしますね。

ただ、今回は割と迅速に安全性が確認されたということは非常に大きなポイントで、この委員会としての役割は果たせたと思うので、今、御指摘のあったようなことについては、是非、コメントを添えて返したいと思います。ほかに何かありませんか。

それでは、ただいまの質疑応答も踏まえまして、直江委員に総括的な御説明とまとめをお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○直江構成員

繰り返しになりますけれども、3 ページと最初のページの所をもう一度見ますと、安全性はこの試験で担保されたものと考えておりますが、先ほど来お話をしておりますように、この試験で有効性を判断するのは難しいということで、有効性については本試験では分からないということが結論です。以上です。

○山口座長

ありがとうございました。

それでは、MIBG の技術につきましては、技術的成熟度は「A」で、当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる、という結論にさせていただき、助言としましては、「当該内照射療法を行える施設において経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる安全性の担保されたものとするが、有効性については判断できない」といたします。

なお、今日のディスカッションの中でありましたように、今、企業治験が実施中でありますけれども、やはり医療上の必要性が高いということは十分認識されておりますので、企業として拡大治験の実施について十分に検討して、滞りのないように、そして患者さんに迷惑の掛からないように、期待に応えられるようにしていただきたいということを付記したいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。非常に皆様から活発な御意見を頂きました。本日の審議は以上です。今後の流れにつきまして、事務局より御説明をお願いします。

○国立がん研究センター先進医療評価室室長

皆様方、今日はありがとうございました。この後は先進医療会議のほうにこの報告を上げさせていただきまして、肅々と結果を金沢大学のほうにお伝えするということになると思います。

○山口座長

直江先生から何かありますか。

○直江構成員

いえ、特にはないです。

○山口座長

これは親会議の先進医療会議に報告していただくことになるかと思えます。それでは、第4回先進医療評価委員会を終了いたします。

本日はお忙しいところ、ありがとうございました。