

平成27年12月1日

先進医療評価委員のコメント等に対する回答書

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

実施医療機関名：金沢大学附属病院

実施責任医師名：稲木 杏吏

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。説明文書 12 ページの該当部分を下記のように訂正いたします。

(旧)

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

⇒

(新)

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

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

<回答>

貴重なご意見をいただき、誠にありがとうございます。

17 ページの末尾に 下記を追記します。

<一般相談窓口>

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 電話:076-265-2049

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

<回答>

誠にありがとうございます。ご指摘に従って訂正いたします。

5 ページ 5 行目

治療後終了後 ⇒ 治療終了後

7 ページ 4)

患者 ⇒ 患者さん

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

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

<回答>

貴重なご意見を頂き、誠にありがとうございます。

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

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

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

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

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

5.2.1.項 放射線内照射療法

(旧)

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

(新)

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

また、実施計画書 2.3.4.項にも上記の見解について追記いたします。

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

<回答>

貴重なご指摘をいただき、誠にありがとうございます。

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