

第 43 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋保護療法

2016年 9月 29日

(画像データ一部追加：10月6日)

大阪市立大学医学部附属病院

循環器内科学教授 葭山 稔

1. 本研究では主要評価項目として、MRIによる虚血領域と梗塞領域を定量的、経時的に評価する事を定めていますが、先般の審議の際に回答された事例では、経時的に評価できたものは2例しかなく、またそのうち1例は解析がうまくいっていないという現状であったようです。よって当該研究チームが実際にその経験と実現可能性を持ち合わせているかにつき、依然として懸念があります。ついてはこれまでの事例（同一症例の経時的变化についての解析も含めて）の画像と評価の実際の経験例につき、「連続10症例分」の経験症例を示して頂き、定量的、経時的測定につき安定した解析結果をもたらすことをご提示下さい。但しこの10例にあっては必ずしも当該研究による実薬投与症例でなくてもよく、急性心筋梗塞の実臨床経験で得られたものでも結構です。
2. 本研究に用いられる IL-11 製剤は、本邦で未承認であり海外から導入して使用される状況のようです。実施届出書等の記載によれば、本薬剤の本邦における臨床開発では PMDA 薬事戦略相談（事前面談のみで、対面助言に到っていない）を施行しており、また国内某製薬企業が開発を断念した旨が示されていますが、今後本邦での薬事承認取得へのロードマップにつき、知財の取扱計画や PMDA への相談のフォローアップを含め、1) 国内での当該効能取得や保険償還実現を誰がどのように担う予定なのか、また2) 直近の進捗状況をお示し下さい。
3. 本研究にあっては平成 27 年度から AMED の研究費を獲得している旨記載がありますが、来年度末でその期間が終了する事が予測される一方で、本研究の進捗は遅延していると言わざるを得ないと思います。ついては AMED の研究費助成期間が終了した後の、本研究の資金調達計画につき、どのような方向性としているかをお示し下さい。
4. 申請書類に添付されている医薬品概要書は海外の添付文章の翻訳と思われるのですが、その中に本試験薬剤の作用として「20%以上に体液貯留が出現」等

の、心臓機能に好ましくないと思われる事象があげられていると認識します。それらに対する同意説明が充分か、あるいはそれらにより心機能による症例登録制限を設ける必要がないかにつき、再検討をお願い致します。

【回答】

1. 本臨床試験においては、「試験実施計画書 18.8 画像中央判定委員会」に記しておりますように放射線科医3名が、画像中央判定委員会となって、MRI画像を読影いたします。また、「試験実施計画書 6.1.2 盲検化」に記載いたしましたように、本試験は「被験者、主要評価項目の評価者盲検」であり、主要評価項目の評価者である画像中央判定委員会は、臨床データを知ることなくMRI画像を評価することになります。

今回、本回答に際し、画像中央評価判定委員会の放射線科医（1名）が連続10例のMRI画像の解析を行いました。（試験時には合議制をとる予定です。）これまでSTEMI後MRIを施行しました10症例に関しまして、施行順にお示しいたします。前回ご説明申し上げました段階では、症例6の急性期まで結果をお示しいたしましたが、その後、症例5、6の慢性期データ、症例7-10の急性期評価のデータを追加いたしました。測定値を下表に示します。症例1~3まで撮影方法を順次改善し、それらの結果から撮像プロトコルを完成させ、症例4以降はそのプロトコルに従って撮像を行っております。

	急性期			慢性期	
	AAR/LV (%)	IA/LV (%)	救済率 (%)	IA/LV (%)	救済率 (%)
症例 1	58.8	63.3	-7.7		
症例 2	36.6	27.4	25.1	37.8	-3.4
症例 3	64.9	41.0	36.8	29.4	54.7
症例 4	7.0	5.3	24.3		
症例 5	68.2	42.8	37.2	19.9	70.8
症例 6	51.5	32.6	36.7	29.6	42.5
症例 7	39.2	26.5	32.4	16.6	58.7
症例 8	33.5	13.4	60.0		
症例 9	58.0	35.8	38.0		
症例 10	32.1	18.0	43.9		

AAR: Area at Risk、IA: Infarct Area、LV: Left Ventricle

AAR/LV: T2 画像より測定 IA/LV: 遅延造影画像から測定

T2 画像および慢性期の遅延造影に関しましては、当初より鮮明なシグナルを得ております。従いまして、主要評価項目であります慢性期心筋救済率の測定は、信頼性が高いと考えられます。

一方、急性期の遅延造影に関しましては、当初は、症例1のように十分なシグナルが得られない症例もございましたが、造影剤投与後撮像まで10分間の時間をとることにより、梗塞部位に造影剤が移行するようになり、鮮明な画像が得られるようになりました。その結果、症例4以降、安定して副次評価項目の一つである急性期心筋救済率が得られるようになっております。

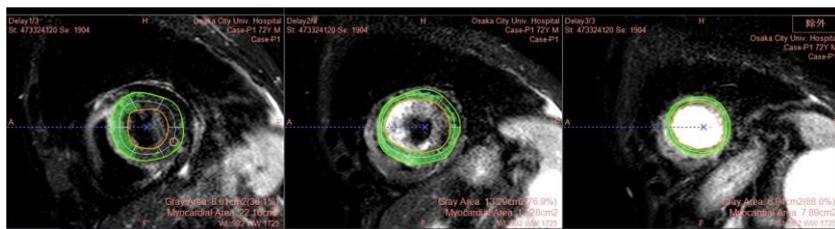
以上より、急性期、慢性期いずれにおいても、MRIによる心筋救済率の評価は可能な準備状況にあると考えております。

以下に実際の画像をお示しいたします。

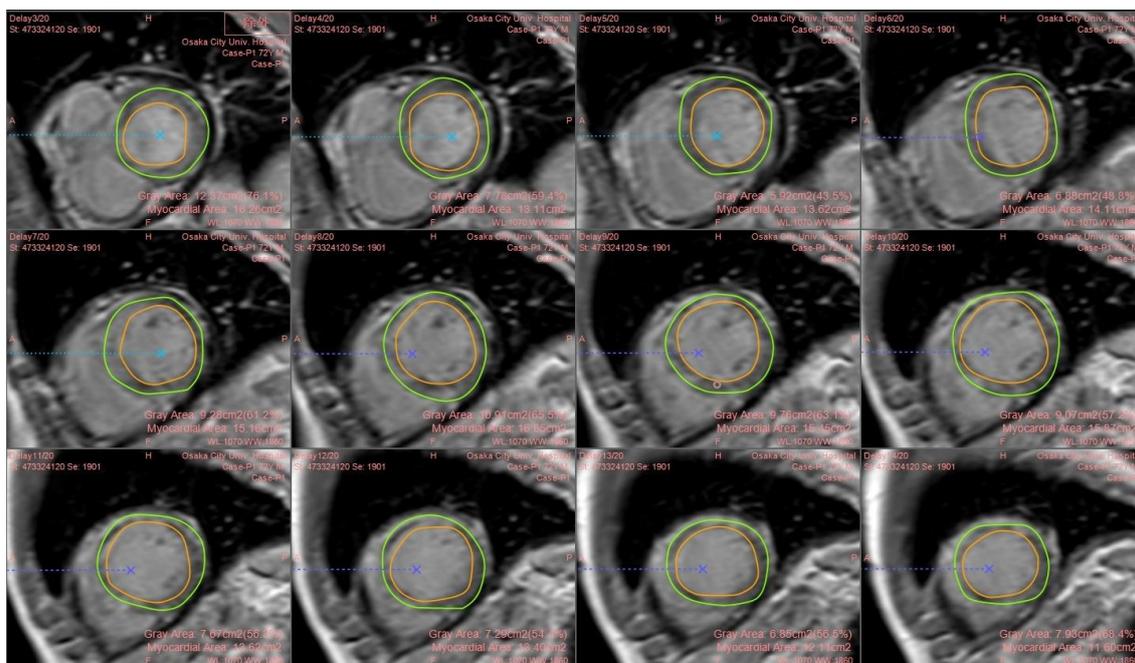
【症例1】

急性期

T2 画像



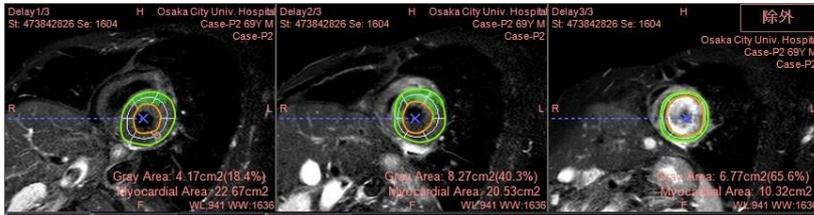
遅延造影



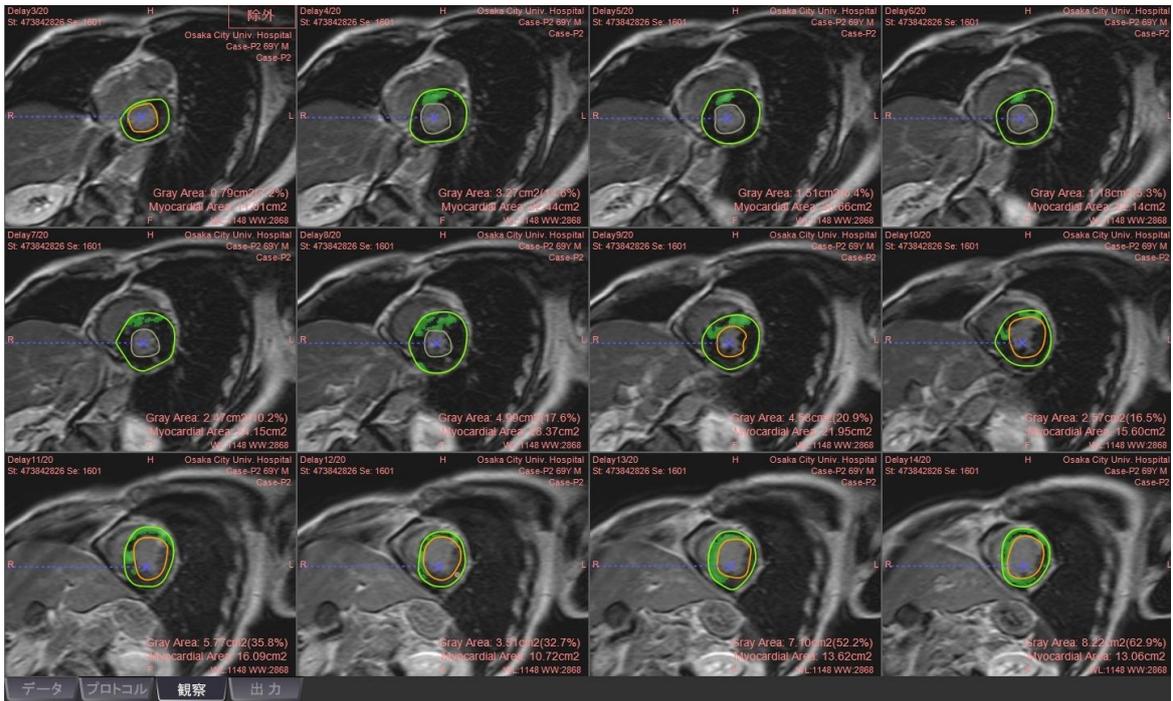
【症例 2】

急性期

T2 画像

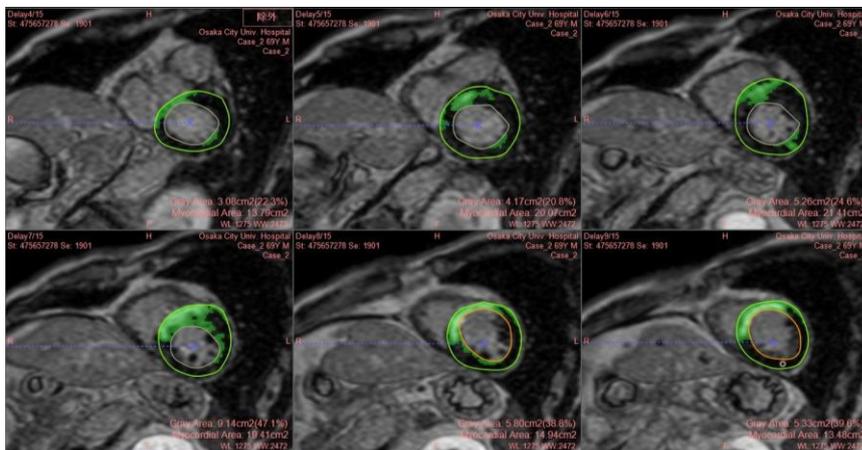


遅延造影



慢性期

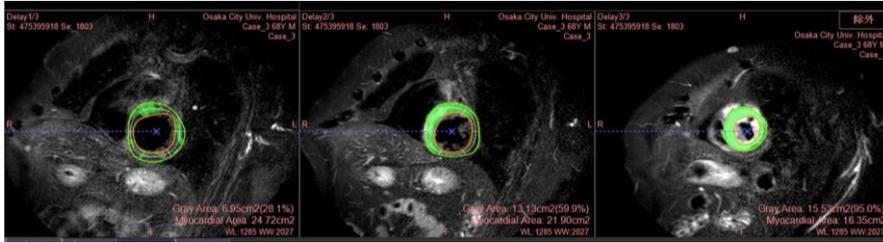
遅延造影



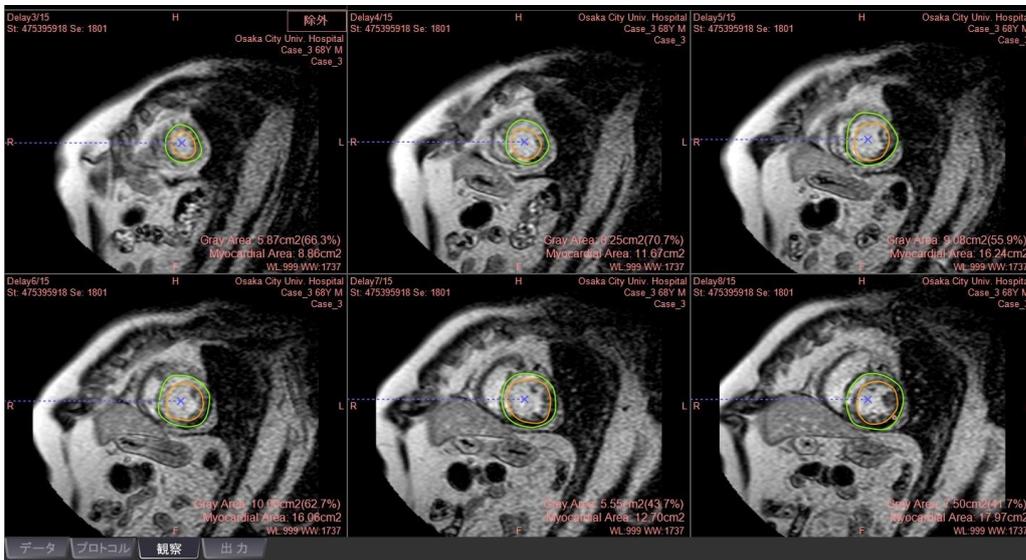
【症例 3】

急性期

T2 画像

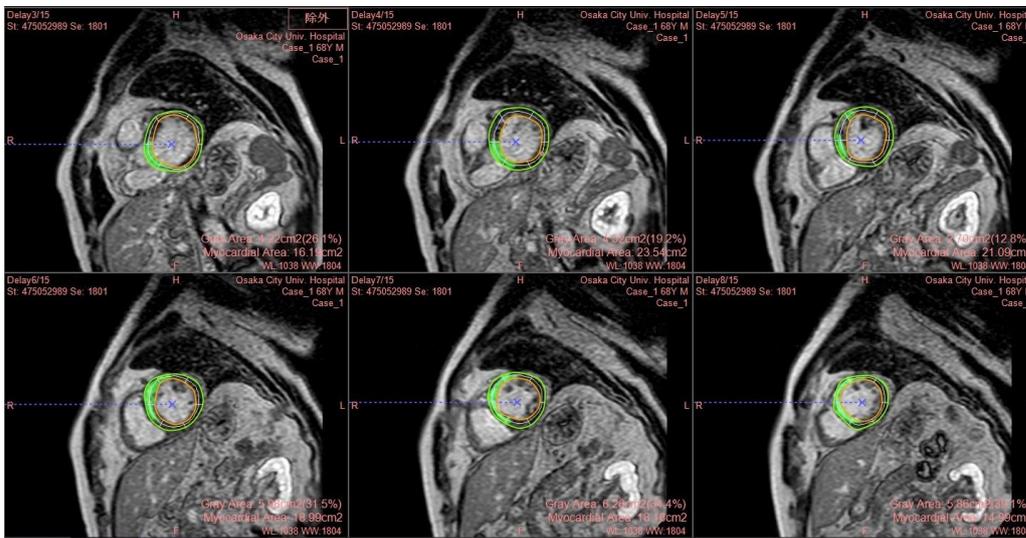


遅延造影

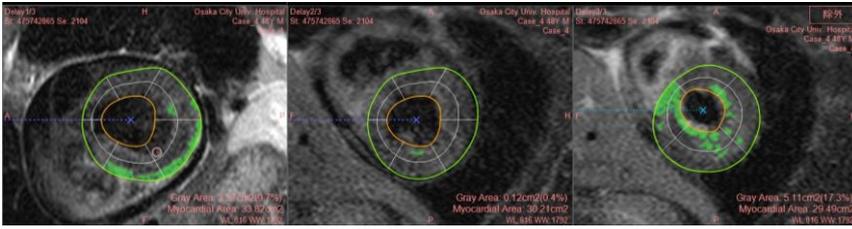


慢性期

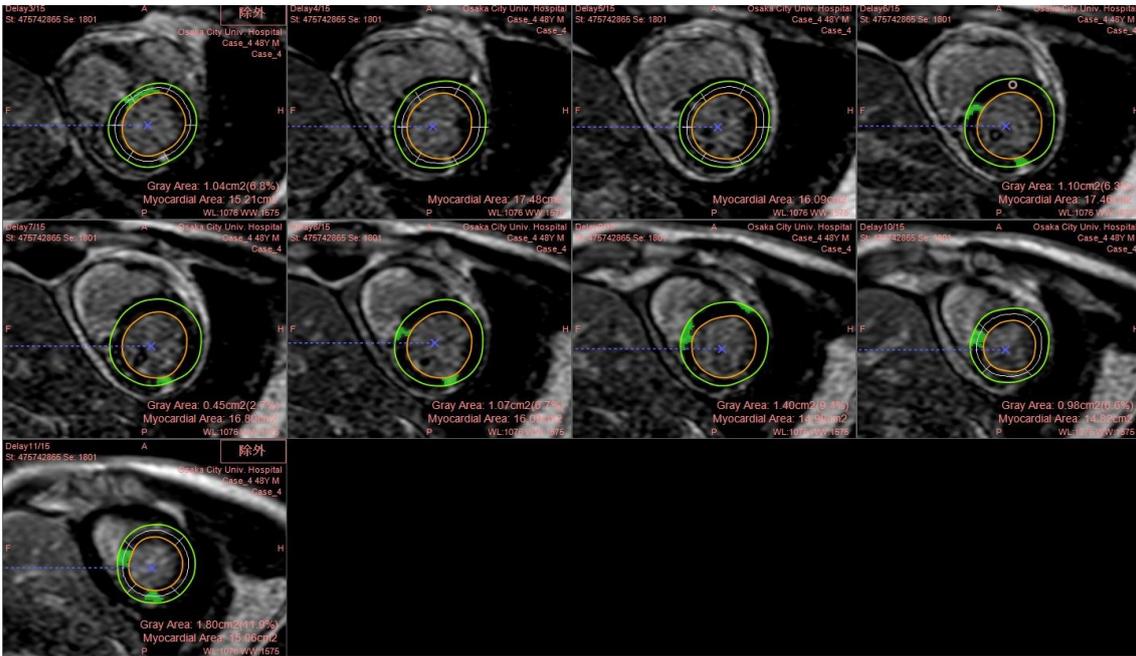
遅延造影



【症例 4】
急性期
T2 画像



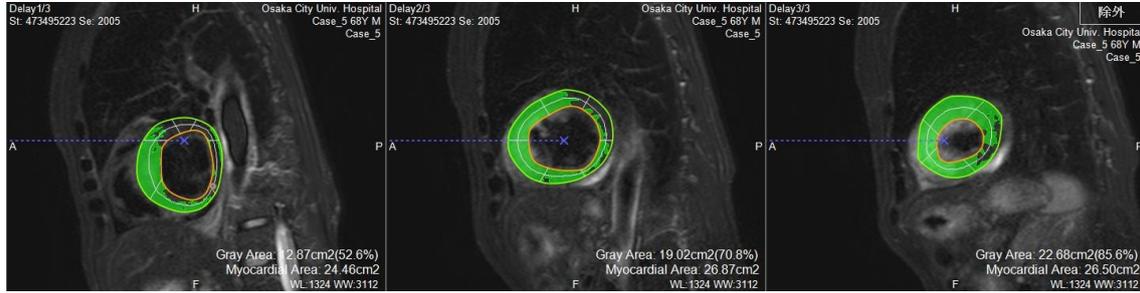
遅延造影



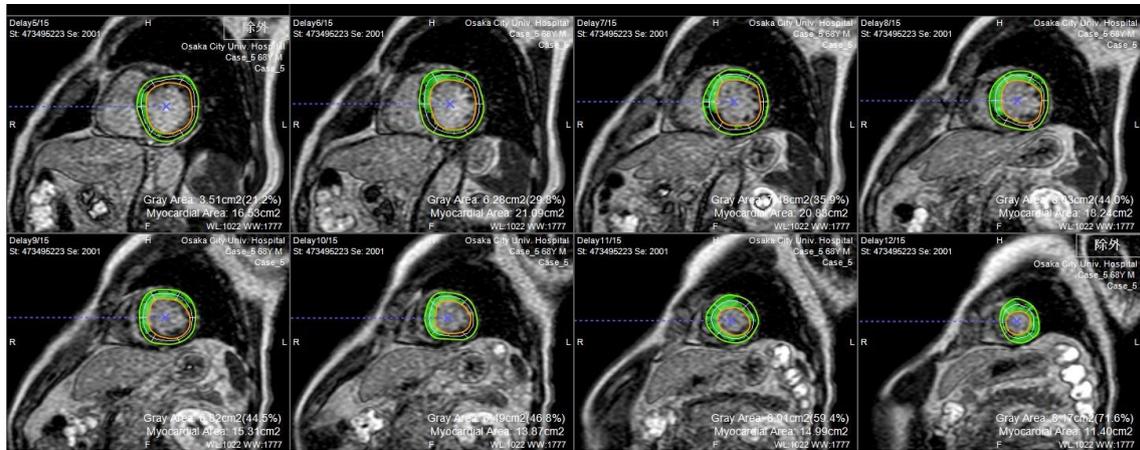
【症例 5】

急性期

T2 画像

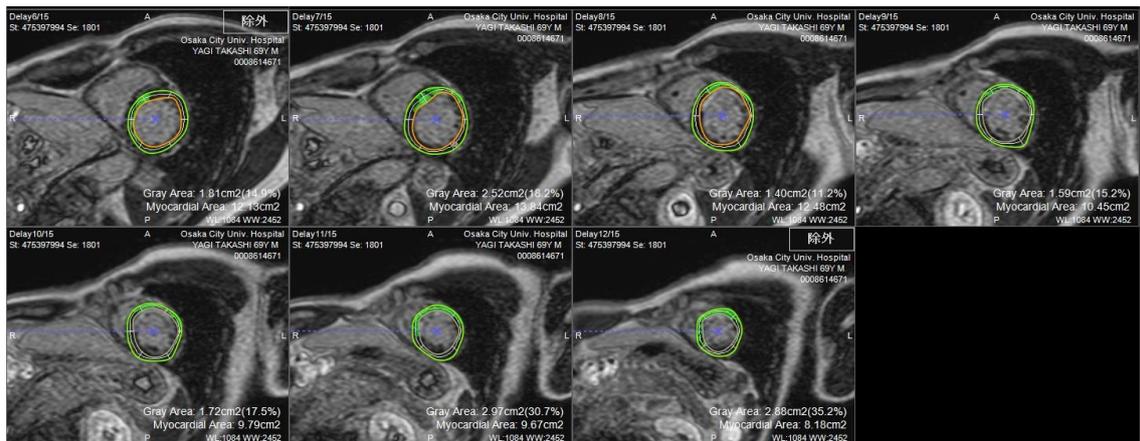


遅延造影



慢性期

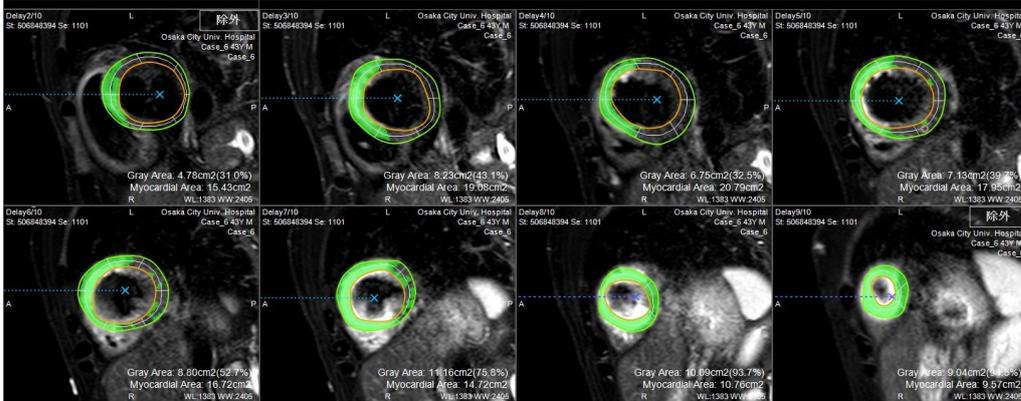
遅延造影



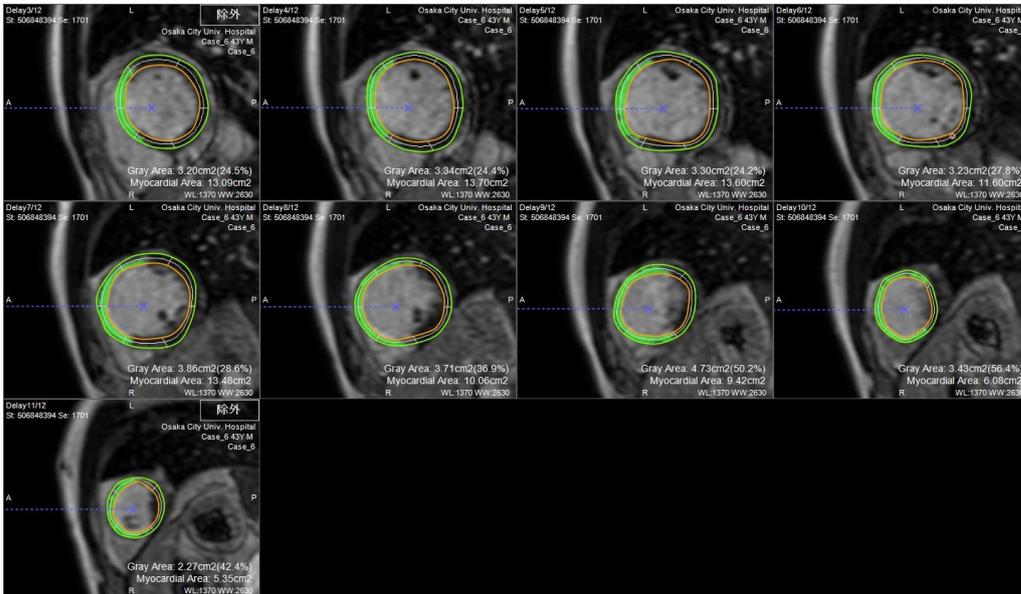
【症例6】

急性期

T2画像

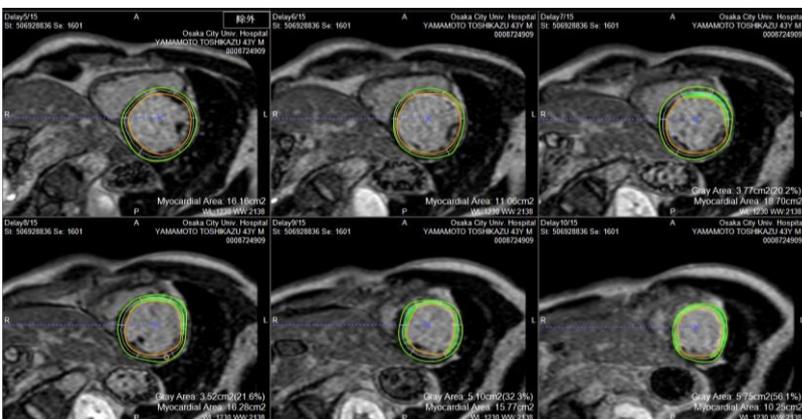


遅延造影

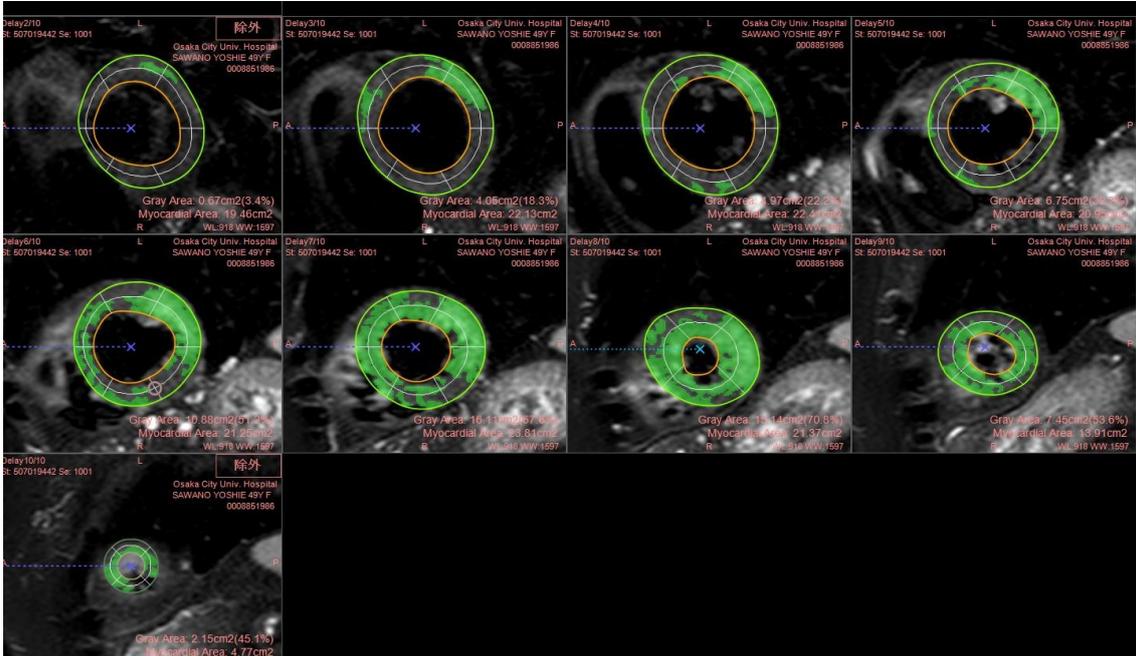


慢性期

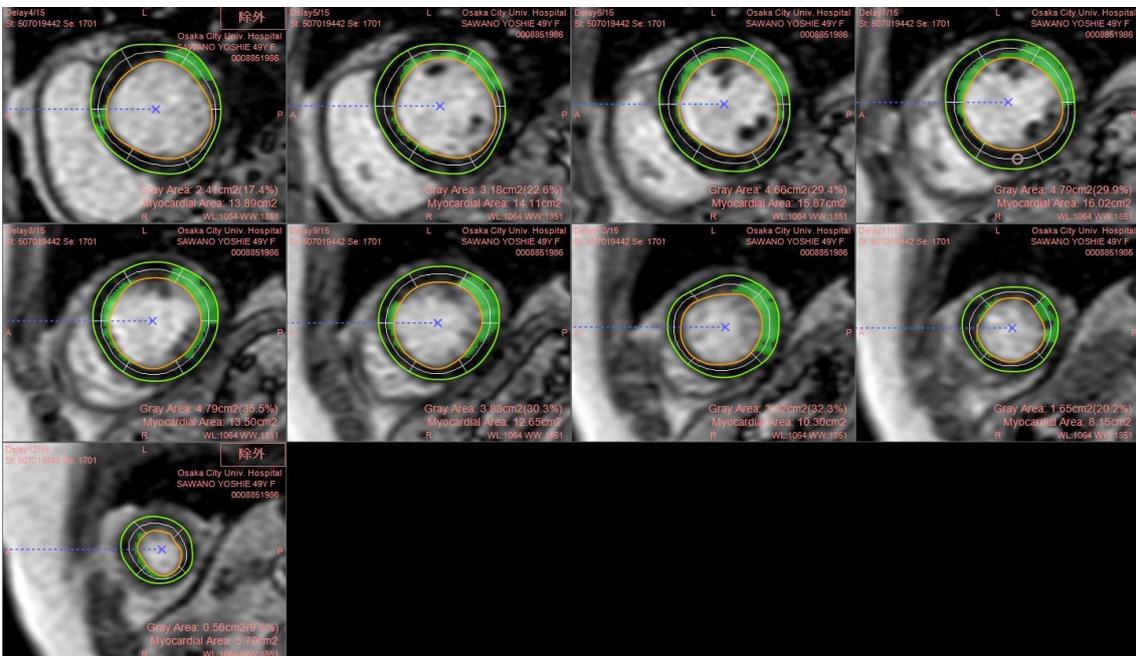
遅延造影



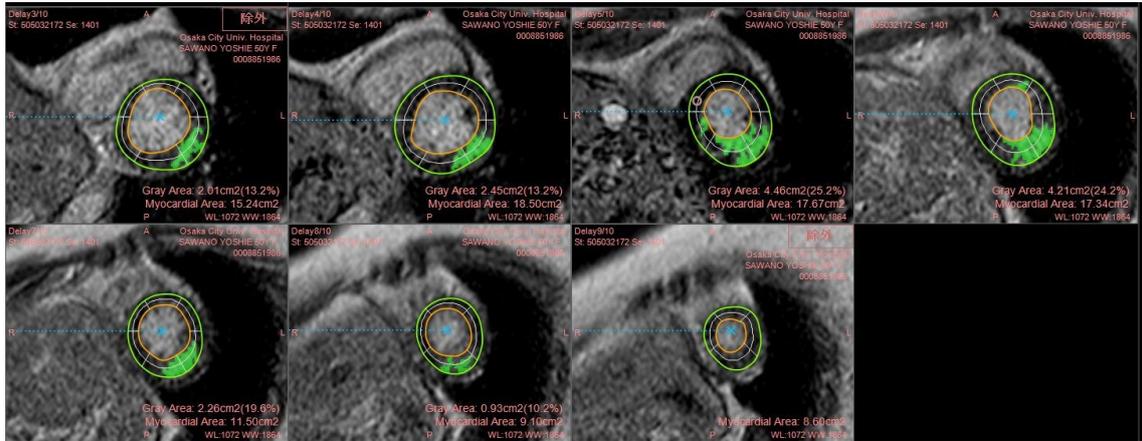
【症例7】 急性期 T2 画像



遅延造影



慢性期 遅延造影

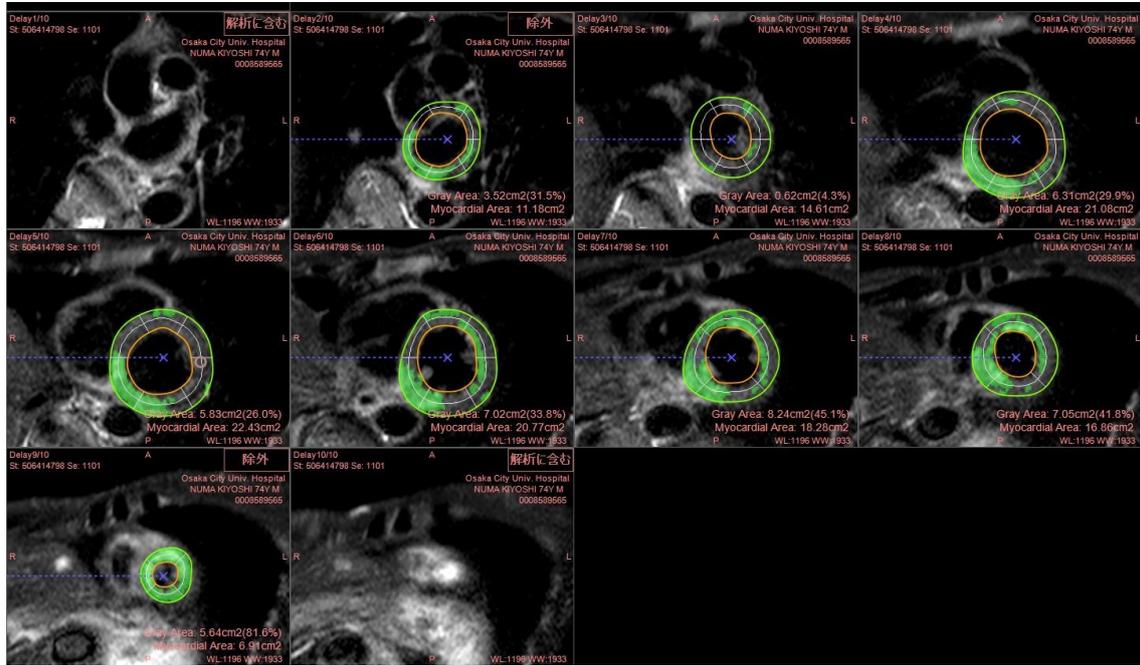


心軸が時計方向に回転しております

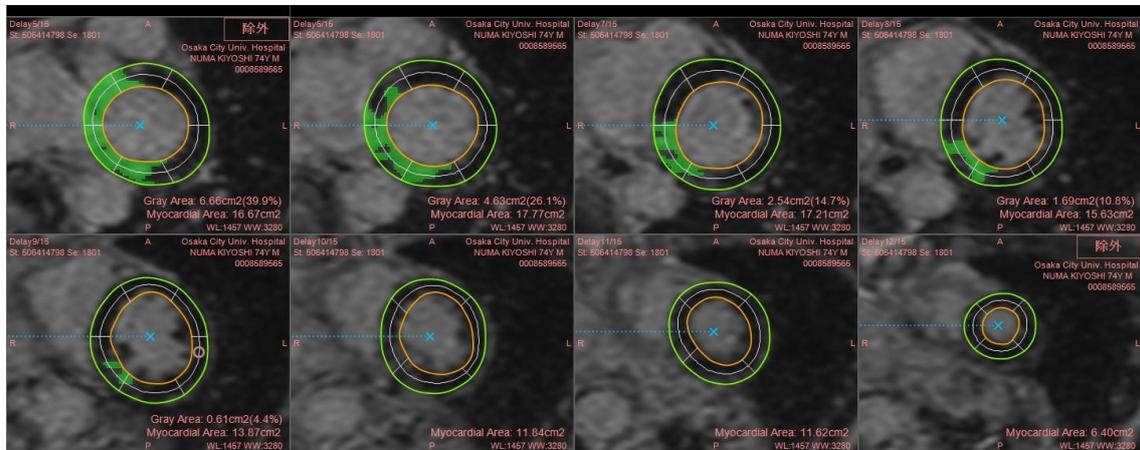
【症例 8】

急性期

T2 画像



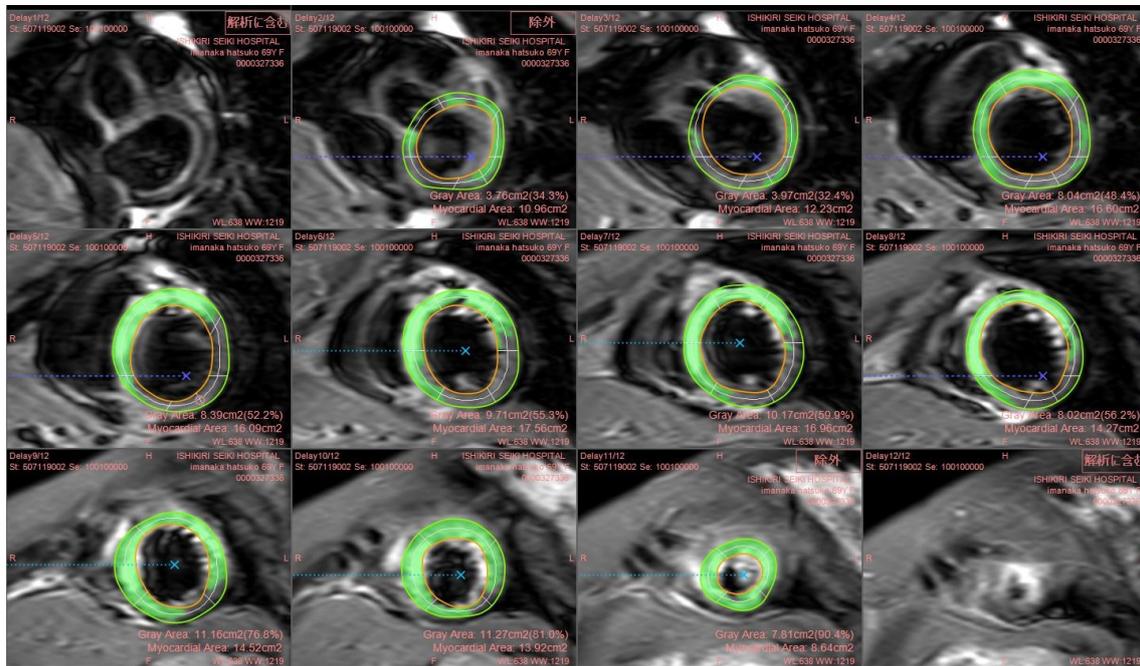
遅延造影



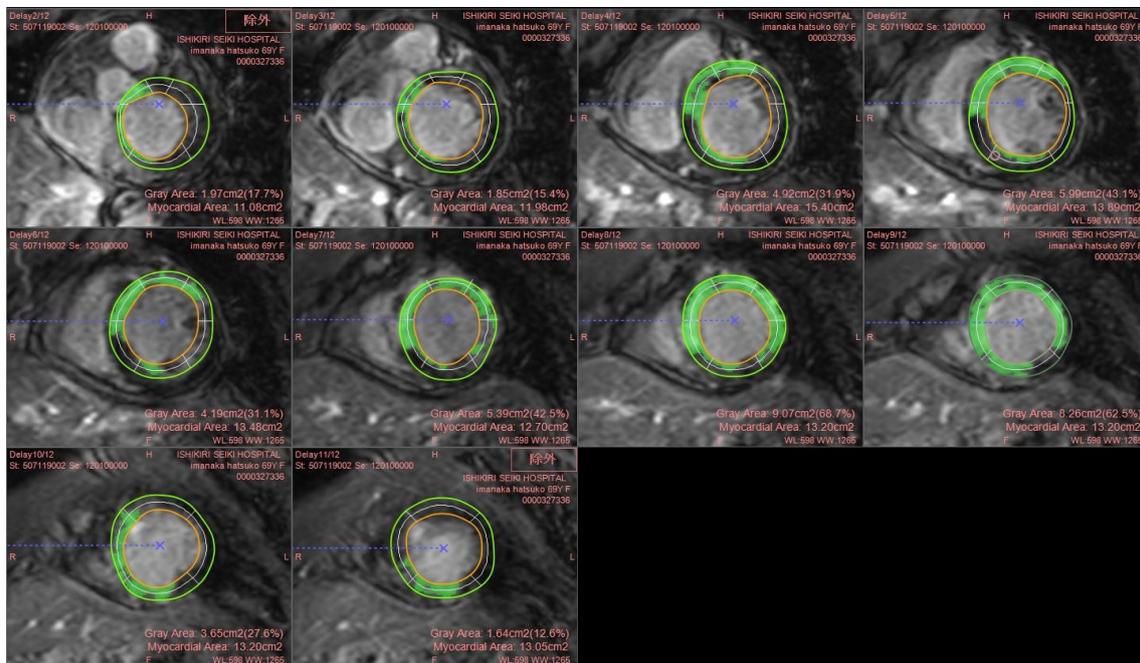
【症例 9】

急性期

T2 画像



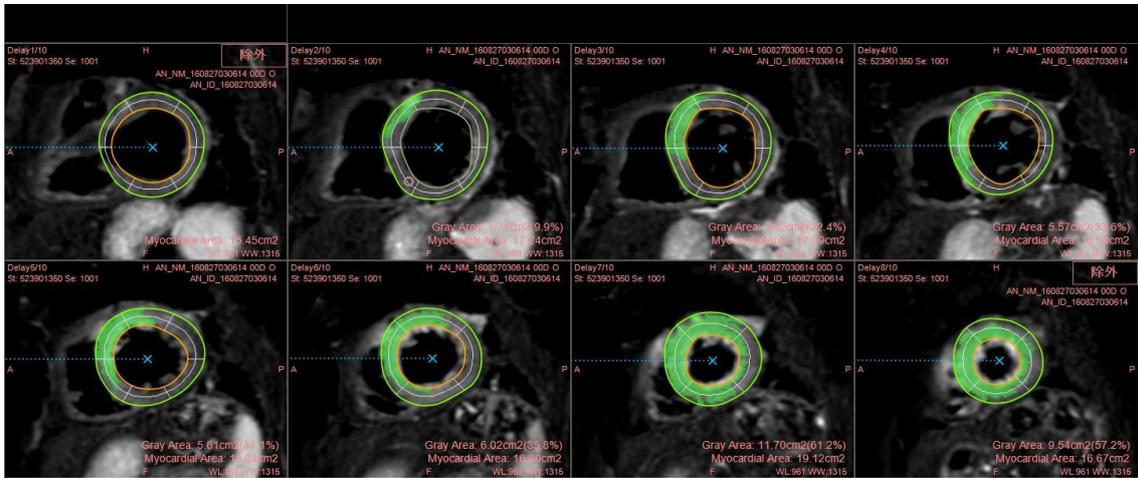
遅延造影



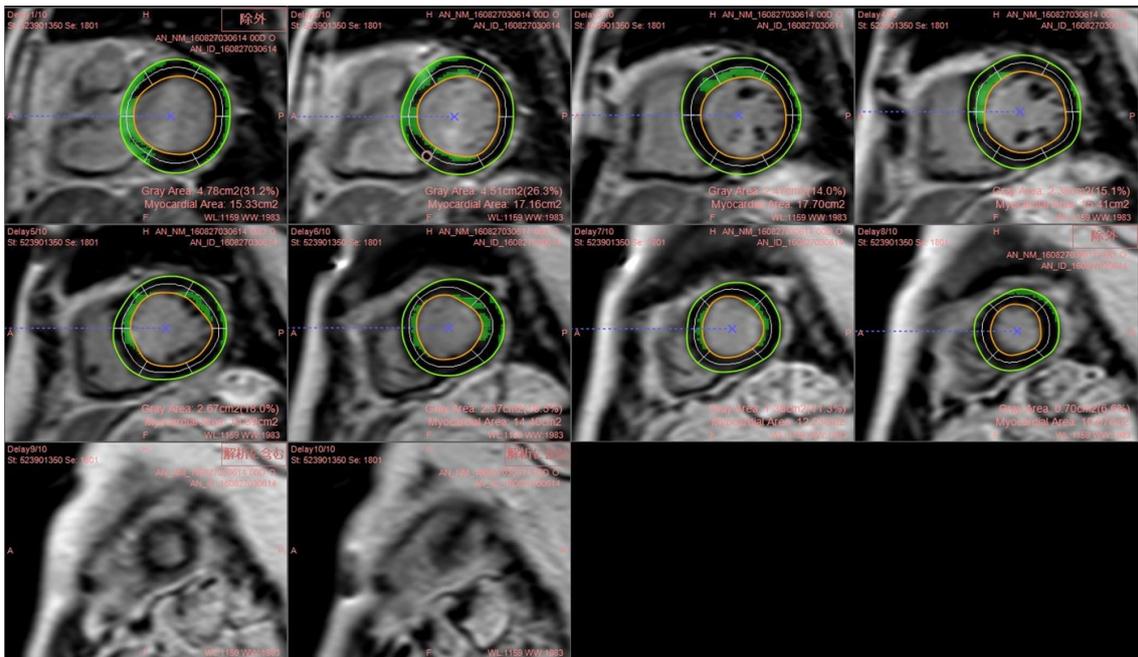
【症例 10】

急性期

T2 画像



遅延造影



2. 先進医療制度下に実施される本試験が終了後、開発企業と薬事承認申請について相談することを当該企業医薬開発部長と面談し約束しております。本試験結果が本薬剤の有用性を強く示しているにも関わらず開発企業が前向きではない場合、申請者らが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に医療上必要性の高い薬剤として申請し、厚生労働省から開発要請をしていただくことを考慮いたしております。

3. 先進医療技術審査部会で承認または条件付き承認が得られれば、AMEDの先進医療枠に応募する予定でございます。不採択であれば、別枠の資金獲得を模索する予定であります。

4. 体液の貯留に関しては、説明文書「浮腫、不整脈、発熱が予測されますが、これらの予測はいずれも連続投与を行った臨床試験に基づいており、本試験では1回のみ投与であることから、それらの発現頻度に関しては不明です。」において「浮腫」として説明を行っておりますが、正確のため、「浮腫（体液貯留）、不整脈、発熱が予測されますが、これらの予測はいずれも連続投与を行った臨床試験に基づいており、本試験では1回のみ投与であることから、それらの発現頻度に関しては不明です。」と変更いたします。

体液貯留は、薬理的にはIL-11が弱いながらも炎症作用を有するため、連続投与試験としてIL-11を連日投与することで血管内皮の透過性が上昇することによって生じたものと理解されます。急性心筋梗塞では、IL-11より強い炎症性サイトカイン（IL-6など）が大量に産生され、産生されたこれらサイトカインが浮腫、体液貯留を惹起し得ますので、試験参加の可否を、体液の貯留の有無によって判断するというよりは、原疾患の重症度に基づいて試験責任（分担）医師に判断を委ねるほうが妥当と考えます。また、当該概要書に「臨床的に明らかでない血性心不全患者、うっ血性心不全を発現しやすい患者、積極的な水分補給を受けている患者、心不全の既往歴があり代償性が良好で適切な薬物療法を受けている患者、関連疾患により体液貯留を発現する可能性がある患者または体液貯留により本人の疾患が悪化する可能性がある患者に対しては、本剤を慎重に使用すること」との記載があります。本臨床試験では、患者が来院時、試験責任（分担）医師が不要と判断する場合以外は、心臓超音波検査を行うこととなっております。上記の症状を認める患者は、必然的に心臓超音波検査の対象となりますので、試験参加のリスクが高いと判断された場合、本試験の実施計画書の除外基準-8)項に該当することより、症例登録患者から除外されると考えます。

なお、当該概要書に「体液貯留は、本剤の投与中止後数日以内に回復する」と記載されており、前述の通り、本試験における本剤の投与は単回投与であることから、本剤による体液貯留が発現する可能性は極めて低いと考えております。しかしながら、本試験においては、投与中及び投与開始後 24 時間にわたってモニター心電図検査を実施し、投与後 24、48、72 時間に血液学的・生化学的検査によって体液バランスの管理を行うことより、被験者の安全性には万全を期する計画でおります。

以上