

先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付 されない費用 ^{1 2} (「高度医療に係る費用」)	保険給付 される費用 ² (「保険外併用療養費」)	総評	その他
009	5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	一般名:PDD用光学視管 製品名:PDD Telescope 30° カールストルツ・エンドスコープ・ジャパン(株)製 (一般名:5-アミノレブリン酸(5-ALA) 製品名:5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ(株)製) ³	5万円 (1回)	25万円	適	別紙1
010	腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法	ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト血球抗原HLA-A24陽性である者に限る。)	一般名:未定(薬剤コード:KVAC-1) 製品名:未定 グリーンペプチド(株)製(製造販売業未登録)、東洋紡績(株)(グリーンペプチド(株)の製造委託先)製)	85万円 (13回) ⁴	35万6千円	適	別紙2

- 1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
- 2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
- 3 5-アミノレブリン酸(原体)は企業より無償提供され、同溶解液は院内製剤として作成される。
- 4 平均的な症例において13回実施されている。

【備考】

「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療の内容（概要）

高度医療の名称：5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断

適応症：筋層非浸潤性膀胱がん（詳細は別添参照）

内容：

（先進性）

膀胱がんは、膀胱鏡検査による観察、組織採取および病理学的診断によって確定診断される。しかし、膀胱鏡検査では視認し得ない病変（がん）の残存により、術後早期かつ頻繁に膀胱内再発を繰り返すことが大きな課題となっている。そこで、蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断により、この視認し得ない病変（がん）を従来行われる膀胱鏡検査より高い精度で検出できれば、その課題を克服することが期待できる。これまでの本邦における本診断法の実施結果ならびにヨーロッパを主とした1,000例を越す臨床試験において、本診断法と従来の膀胱鏡診断と比較して、その診断精度が有意に高かったことが示されている。

本診断法は、特に微小腫瘍や上皮内がんや異形成のような従来の白色光源での膀胱鏡診断では視認困難である平坦腫瘍において有用性が高いとされ、これまでの報告でも平坦腫瘍のうち本診断法でしか検出・同定できなかった病変が約30%認められたと報告されており、本疾患に対する診断精度の向上が期待される。以上から、本診断法が表在性膀胱がんに対する標準的検出法の一つとなり得る可能性がある。

（概要）

本診断法は、光感受性物質である5-アミノレブリン酸（5-ALA）溶解液を経口または経尿道的に投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性（筋層非浸潤性）膀胱がんを赤色に蛍光発光させることでより高い精度で検出しようとする診断方法である。

さらに、本診断法を併用して経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで、従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術では検出・切除し得なかった平坦病変の残存およびその残存腫瘍の発育（再発）を回避することができ、その結果術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。実際に、これまで表在性膀胱がん患者115名に対し本診断法ならびに従来の膀胱鏡診断を施行し、平坦病変を有する患者を正しく陽性と診断した割合が、前者では94.5%、後者では78.9%と差が認められた。また、表在性膀胱がん患者のうち本診断法を用いて経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った57名の無再発率は術後12ヶ月で88%、術後24ヶ月ならびに48ヶ月で76%であったのに対し、従来の膀胱鏡診断後の経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った149名の無再発率は術後12ヶ月で60%、24ヶ月で44%、48ヶ月で32%と、本診断法の併用により再発率の減少が認められた。

（効果）

本診断法に関するこれまでの結果および文献的考察から、本診断法は、従来の膀胱鏡診断と比較して、特に平坦病変の検出や再発症例において、診断精度が高い検査法であると考えられる。本診断法により、表在性膀胱がんの診断精度をさらに向上させ、残存腫瘍を減少させ、その結果として膀胱内再発率を大幅に低下させる可能性がある。表在性膀胱がんの再発に苦しむ患者に対し、本診断法により経尿道的手術の回数を減らすことができれば、患者の身体的・精神的負担を軽減できると同時に医療経済的にも効率的となることが予想される。

（高度医療に係る費用）

約5万円（1回につき）

【別添】「5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準（以下のすべての項目を満たしている症例とする）

- 1) 20 歳以上 80 歳未満。
- 2) ECOG Performance Status（付表 1）が 0-1。
- 3) 心、肺、肝、腎、骨髄機能が保たれており、臨床検査値が以下の条件をすべて満たす。（蛍光膀胱鏡施行前 14 日以内の検査値を用いる）
 - a. 腎機能：BUN 施設正常値の 1.5 倍、血清クレアチニン値 施設正常値の 1.5 倍
 - b. 肝機能：AST (GOT) 施設正常値の 1.5 倍、ALT (GPT) 施設正常値の 1.5 倍、血清総ビリルビン値 施設正常値の 1.5 倍
 - c. 血液：好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、Hb 8.5g/dl 以上
 - d. 心機能・心電図：重篤な異常を認めない
 - e. 肺機能：動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 94% (酸素非投与下)
- 4) 他に活動性の重複癌（血液悪性腫瘍を含む）がない。
- 5) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。

除外基準（以下のうち 1 つでも該当する症例は本研究の対象としない）

- 1) コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者。
- 2) 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3 か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者。
- 3) 同種骨髄移植後の患者。
- 4) 重症の精神障害を有する患者。
- 5) ポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある症例
- 6) 他の臨床研究（治験を含む）に参加している患者。
- 7) 当臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した患者（重複登録の禁止）
- 8) 妊娠、授乳婦である患者。
- 9) その他、医学的、心理学的または他の要因により研究責任医師または研究分担医師が不適當と判断した患者。

先進技術としての適格性	
技術の名称	5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;">[]</div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 · 否 コメント:

平成 2 2 年 2 月 4 日

「5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断 (高度医療整理番号 016)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

高知大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断	
適応症：表在性（筋層非浸潤性）膀胱癌で、経尿道的膀胱腫瘍切除術が適応である症例	
<p>内容： （先進性） 膀胱癌は、膀胱鏡検査による観察、組織採取および病理学的診断によって確定診断される。しかし、膀胱鏡検査では視認し得ない病変(癌)の残存により、術後早期かつ頻回に膀胱内再発を繰り返すことが重大な問題である。そこでこの視認し得ない病変(癌)を的確に検出するべく、国内初の試みでかつ最先端技術である蛍光膀胱鏡を用いた光力学的診断を行っている。本法は、我々のこれまでの結果およびヨーロッパを主とした1000例を越す臨床試験でも、従来の膀胱鏡診断と比較して診断精度が有意に向上したことが証明されており、現在、日米の多くの施設が本法の実施に向け動いている。今後、膀胱癌に対する標準的検出法の一つとなりうると考える。</p> <p>（概要） 光感受性物質である5-アミノレブリン酸(5-ALA)溶解液を経口または経尿道投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌を赤色に蛍光発光させることで的確に検出する診断方法である。</p> <p>本診断法は、特に微小腫瘍や上皮内癌や異形成のような従来の白色光源での膀胱鏡検査では視認困難である平坦腫瘍における診断精度の向上が期待できる。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。</p> <p>（効果） 我々のこれまでの結果および文献的考察から、本法の効果は、従来の膀胱鏡診断と比較して、特に平坦病変の検出や再発症例において有意に感度が高く、診断精度が高い検査法であるといえる。本法によって、癌診断精度をさらに向上させ、腫瘍の残存を減少させ、結果として膀胱内再発率を大幅に低下させうる。膀胱癌に苦しむ患者さんに多大な恩恵をもたらすものと確信する。</p> <p>（高度医療に係る費用） 75,000円（1回につき）</p>	
申請医療機関	高知大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

第1回審議

開催日時： 平成21年9月30日(水) 10:00~12:00
(第11回 高度医療評価会議)

議事概要

平成21年4月23日付けで高知大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:表在性(筋層非浸潤性)膀胱癌)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議および会議終了後におけるコメント)

【臨床研究実施計画】

評価項目(主要評価項目、副次評価項目)、評価方法・データの収集方法、中間解析の目的と解析内容・実施時期を明確にすること。

例えば、無再発生存を評価項目にする場合、本試験結果をどの時点で評価するのか(例えば最終被験者の登録から2年の追跡を経た後に本試験の主たる解析を実施する、等)、また、被験者をどのようにフォローアップし再発と無再発の情報を得るのか具体的に記載すること(観察開始日と再発日・死亡日を記録するだけでは無再発生存割合等を集計することは出来ない。各被験者毎に、再発の有無、再発の場合は再発日、無再発の場合は最後に無再発を確認した日、生死、死亡の場合は死亡日、生存の場合は最後に生存を確認した日の情報が一定期間毎に記録されていること、すなわち Case Report Form(CRF)上にこれらの情報を記録する欄が設けられていることが必要である。なお、被験者毎に2年間の追跡が終了した時点でCRFに記入する方法を採用すると、最終被験者の登録から2年を経るまで無再発生存に関して集計が不可能となることから、一定期間毎に繰り返しCRFの送付・回収が必要であることにも留意されたい)。

あるいは、診断精度を評価項目とする場合、どのような条件で癌の範囲を正確に診断できたと判定するのか具体的に記載すること。診断精度に関しては定義を明らかにすることが必要であり、感度、特異度、PPV等のいずれを評価するのか、また、その評価を行うための情報をどのように得るのかについても記載すること。

さらに、本臨床試験の主たる評価項目を明らかにした上で、予定症例数が過大でないか検討し、目的に合致する適切な被験者数を設定すること。

そのほか、評価項目、評価方法を明確にした後、高度医療に提出した書類に変更の必要性が生じれば、適宜、修正しておくこと。また、CRFを提出すること。

申請様式第3号の3.で、当該技術を使用した場合の無再発生存率が84.2%であり、従来の方法では31.6%とあるが、前者の追跡期間は平均17ヶ月と短く、一方、比較対照とされている従来の方法の追跡期間は明示されていない。追跡期間が異なる集団間で追跡開始例に対する再発例の割合(ないしは追跡開始例に対する無再発生存例の割合)を算出して比較することは、観察期間が短い集団の治療成績を過大評価することになり不適切である。従来の方法の追跡期間

も明示すると共に、打ち切りを考慮した方法(Kaplan-Meier 法など)で算出した値を提示するよう、修正が必要であること。

5-アミノレブリン酸の投与方法で、膀胱内投与と経口投与があるが、どのように被験者を割り振るのか明確にし、試験終了後に両群を比較検討できるような試験実施計画にすること。

協力医療機関の追加が必要ならば、「11．モニタリング体制及び実施方法」、「13．試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法」についても検討を行うこと。CRF の回収時期について記載すること。

【説明同意文書】

説明文書 p.1、2 . 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療(=(1))が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。

同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか(そうだとすると前段はその理由とはならないであろう。)。医師の説明通りに行われることは、研究性を排除することの理由とはならない。

患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい。

同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書(様式第1号)では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4 . では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か(家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう。)。たとえば、「立会人」とか「家族確認」とかではどうか。

同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されている方がよいのではないか。

3 . 高度医療評価会議における審議を踏まえた第1回審議時からの申請書及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

別紙申請書訂正一覧表を参照。

4．高度医療評価会議での検討結果

高知大学医学部附属病院からの新規技術（5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書及び患者への同意説明文書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行い妥当であると判断した。その上で、申請医療機関より施設要件の変更申請（当該技術の実施症例数を20例→10例）があり、再度審査担当構成員に確認を行い、第13回高度医療評価会議にて最終確認を行った結果、「適」とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

高度医療 評価表 (番号 016)

評価委員 主担当：伊藤 _____
副担当：山口 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：出口 _____

高度医療の名称	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請医療機関の名称	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	蛍光剤である 5-ALA を経口投与または経尿道投与し、腫瘍に特異的に集積させ、蛍光膀胱鏡にて蛍光部位を観察し、生検、切除する方法。

【実施体制の評価】 評価者：山口 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【実施体制の評価】 評価者：出口 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【倫理的観点からの評価】評価者：佐藤_____

4 . 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5 . 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄 : (「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>説明文書 p.1、2 . 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療 (= (1)) が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。</p> <p>同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、 の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか？ (そうだとすると前段はその理由とはならないであろう)</p> <p>患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい</p> <p>同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書(様式第1号)では「被験者本人に」とあり、また、説明文書4 . では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か(家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう)</p> <p>(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。)</p>	
<p>実施条件欄 : (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p> <p>上記コメント欄が解決されれば適としてよいものと思量する。</p>	

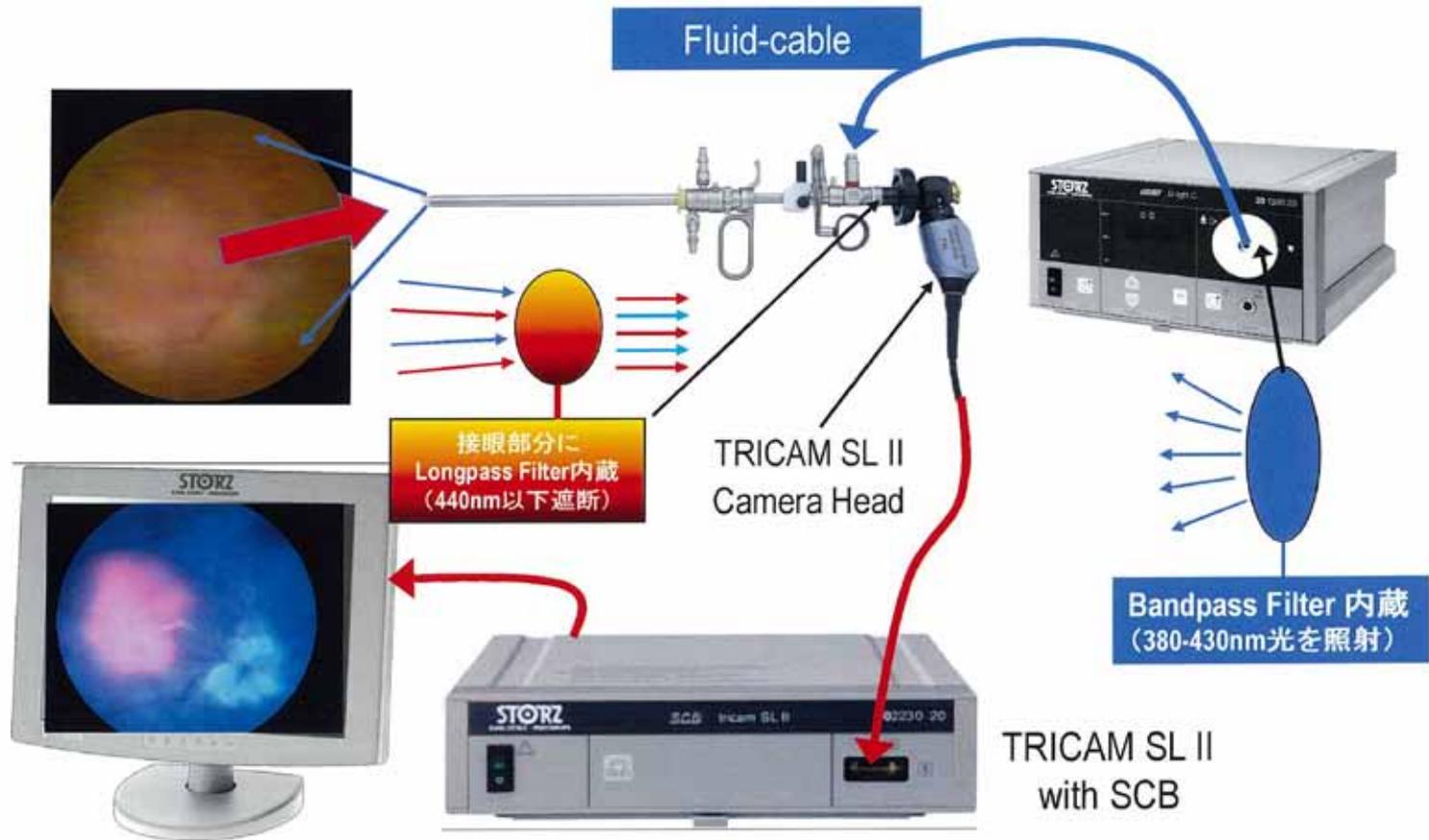
【プロトコールの評価】 評価者：伊藤_____

6 . 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7 . 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8 . 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9 . 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10 . 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12 . 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13 . 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14 . 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15 . 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16 . 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>偽陽性、がんでない dysplasia の検出の可能性も高いようですが、5-ALA も膀胱内投与と局所投与で安全性に大きな懸念はないので 106,000 円の自己負担額が見落としの頻度を下げる利益と見合うかの問題がありますが、被験者の判断だと思います。同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されているとよいと思います(申請者の試験結果では同一患者で白色光と蛍光を使った診断率をみているだけなので、比較試験にはなっていませんので資料を探すのにてこずるかもしれませんが)。</p> <p>このオープン試験では白色光との比較はできませんので、承認資料とするのは困難ですが、がんの検出率をあげる効果はあるのでしょうか。医療としては有効性はあると考えます。少なくとも、再発率が少なかったという外国データはあるようですから。</p>		
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p> <p>他医療機関が参加した時のデータ管理(モニタリングを含む)を記載すること。</p>		

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適 ・ 条件付き適 ・ 不適		
予定症例数	300 症例	予定試験期間	承認日より 5 年間
<p>実施条件 : (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)</p> <p>説明文書 p.1、 2 . 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療 (= (1)) が目指していること自体が(2)ではないのか。先進医療と臨床研究との異同がよく分からない。すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えるなどの対応が必要ではないか。</p> <p>同一箇所、「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分からない。後段は、 の(2)につながるものか。あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか？ (そうだとすると前段はその理由とはならないであろう)</p> <p>患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室や CRC など載せるべきか、検討されたい</p> <p>同意文書には代諾者の署名欄があるが、申請書 (様式第 1 号) では「被験者本人に」とあり、また、説明文書 4 . では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か (家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう)</p> <p>(上記を解決すれば適とする)</p>			
<p>コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)</p> <p>他医療機関が参加した時のデータ管理 (モニタリングを含む) を記載すること。</p>			

5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた光学的診断



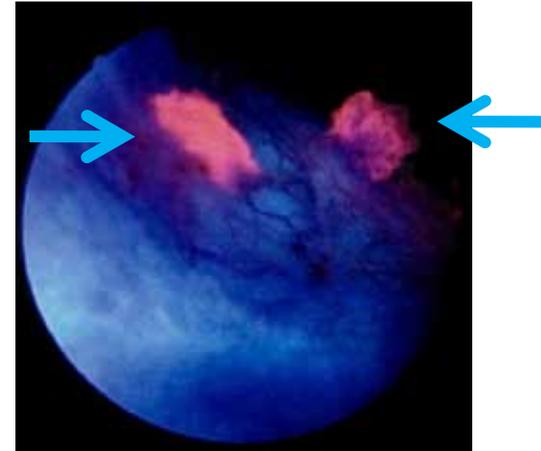
5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による
蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光学的診断

< 従来の膀胱鏡による画像 >

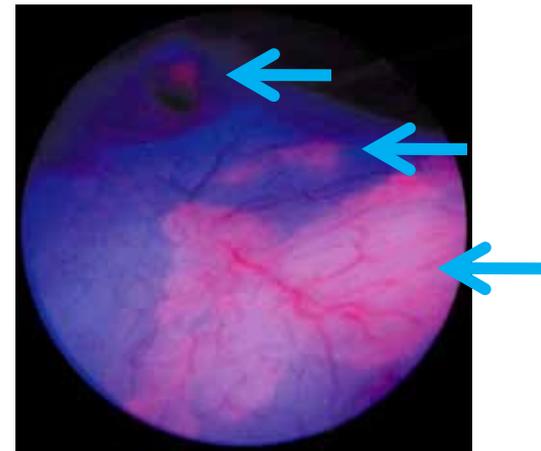


腫瘍部分
及び
平坦腫瘍

< 蛍光膀胱鏡による画像 >



平坦腫瘍



高度医療の内容（概要）

高度医療の名称：腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんワクチン療法
適応症：ドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がん(ヒト白血球抗原 HLA-A24 陽性である者に限る。)(詳細は別添参照)
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>前立腺がんの標準的な治療法としては、手術療法、放射線療法、ホルモン療法が行われる。このうちホルモン療法の効果が不十分となる再燃前立腺がんとなった場合には、抗悪性腫瘍剤であるドセタキセルを用いる治療が世界的な標準療法となる。しかし、前立腺がんの患者は比較的高齢であることが多いため、腎機能や全身状態から抗悪性腫瘍剤による治療が困難であることがあり、その場合の標準療法は確立されていないのが現状である。</p> <p>これに対し本治療法は、このドセタキセル不適格であるホルモン不応性再燃前立腺がんに対して、個別に選択したがんペプチドを用い免疫機能を活用するがん治療法である。</p> <p>まず、がんペプチドワクチン療法とは、免疫機能を活用した治療法の一つである。具体的には、がん細胞特異的に高発現するがん抗原の断片であるペプチドを投与し、体内で抗原提示されたがんペプチドにより細胞傷害性 T 細胞(CTL、リンパ球の一種)が活性化される。この活性化された CTL が、自己正常細胞は傷害せずに、同じ抗原を有するがん細胞を特異的に傷害するという治療効果を期待するものである。</p> <p>さらに本治療法は、12種類のがんペプチドワクチンのうち個々の患者のがん免疫状態に適したものを最大4種類を選択しテーラーメイドで治療することにより、より早期かつ強力な特異免疫賦活効果を狙うものであり、ここに先進性がある。</p> <p>(概要)</p> <p>まず、血液検査にてヒト白血球抗原(HLA)のタイプが HLA-A24 陽性であることを確認する。</p> <p>次に、HLA-A24 により特異的に抗原提示される 12 種類のがんペプチドに対する血液中の抗体量を測定し、抗体量の多い、つまり免疫反応性が高いと推測されるがんペプチドを最大 4 種類まで選択する。</p> <p>以上のように患者個別に選択したがんペプチドワクチンを、それぞれ週に 1 回の頻度で皮下注射し、計 8 回投与にて第 1 治療期間終了とする。第 2 治療期間以降は 2 週間に 1 回の頻度とし、1 治療期間の投与回数は同様に計 8 回とする。</p> <p>(効果)</p> <p>がん免疫機能を賦活することで生命予後延長及び QOL の向上につながることを期待される。また、申請医療機関における臨床研究結果では、24%の患者に対し PSA 値が 50%以上低下したことが確認された。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>約 85 万円(計 13 回投与した場合)</p>

【別添】「腫瘍抗原ペプチドを用いたテラーメイドがんワクチン療法」の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準

- 1) 組織学的に前立腺癌であることが確認されている患者。去勢術、LH-RH アナログ療法単独あるいは抗男性ホルモン剤、女性ホルモン剤等の併用による療法の奏功し、疾患の進行が中断・停止したものが再び増悪した患者（ホルモン不応性再燃前立腺癌）で、ドセタキセルで重篤な過敏症の既往歴のある者、骨髄抑制（WBC \leq 4,000/mm³, 好中球 \leq 2,000/mm³）、腎障害（serum creatinine \geq 1.5mg/dL）、肝障害（AST, ALT \geq 施設基準値上限の1.5倍）、もしくは浮腫を認め担当医がドセタキセル不適格と判断した者。
- 2) 一般状態評価(Performance Status: ECOG)が0-2であること(但し神経症状のみの場合には3までは可能とする)。
- 3) HLA typing 検査によりHLA-A24 陽性であること。
- 4) 投与前の検査にてKVAC-1の12種のペプチドのうち、2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体(IgG)が血漿中に存在することが確認できること。
- 5) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。
- 6) 血液、生化学検査にて以下の基準を満たすこと。

WBC 3,000/mm³
Lymphocyte 900/mm³
Hb 8.0 g/dL
Platelet 75,000/mm³
Serum Creatinine 2.0 mg/dL
Total Bilirubin 1.5 mg/dL

- 7) 20歳以上の患者。
- 8) 患者本人から文書による同意が得られていること。

除外基準

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象としない。

- 1) 重篤な基礎疾患（活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害など）を有する患者。
- 2) 活動性の重複癌を有する患者。
- 3) 重篤なアレルギー疾患の既往のある患者。
- 4) 試験中および最終投与後70日間の避妊に同意しない患者。
- 5) その他、実施責任者又は実施者が本高度医療の対象として不適当と判断した患者。

候補から選定までの方法

選択基準・除外基準のいずれから本試験の候補となり得ると判断された患者に対しては、患者説明文書を用いて試験内容を説明し、参加希望者に対しては文書による同意を得る。その後、所定の検査を行い、適合した場合にのみ当該試験の対象となる。

先進技術としての適格性	
技術の名称	腫瘍抗原ペプチドを用いたテラーメイドがんワクチン療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 5px 0;"> <p>ホルモン不応性前立腺がんに対するペプチドワクチン療法は臨床的には期待されるが、テラーメイドワクチンの供給が限定された機関であることから現時点では「保険収載」の可能性について結論を出すことは適当ではないと考えられる。高度医療評価会議でも指摘されたように数年の症例の積み重ねの報告を受けた後に再判定することが妥当であろうと考えられる。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 · 否 コメント: 「効率性」については、評価が定まっていない現時点で既に保険導入されている医療技術と比較して判断することは困難であるが、有効な代替治療がないことを踏まえて評価した。

平成 22 年 3 月 26 日

「HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法（高度医療整理番号 006）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

久留米大学病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称： HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法	
適応症：ヒト白血球抗原 HLA-A24 陽性かつホルモン不応性再燃前立腺癌（ドセタキセルの適応とならない症例：不適格症例）	
<p>内容：</p> <p>（先進性） 多種類のがんペプチドワクチン候補の中から、個々のがん患者のがん免疫状態に適したものを最大 4 種類選んで皮下投与することにより、がん細胞に対して、より早期にかつより強力な特異免疫賦活効果が得られる。</p> <p>（概要） 標準治療抵抗性前立腺がん患者のがん免疫能は低下しておりワクチンによる特異免疫の賦活化は生命予後の延長に貢献する。しかし従来型の定まった抗原や定まったペプチドを投与するワクチン療法ではがん特異免疫の賦活度が低く、生命予後延長が期待できない場合が多い。多種類のがんワクチン候補ペプチドの中から、個々のがん患者の免疫状態に適したものを選んで皮下投与することにより、がん細胞に対して、より早期かつより強力な免疫賦活効果を大多数の患者で得ることが可能となる。この治療法は外来治療が可能であり、QOL を維持したまま実施可能である。</p> <p>（効果） がん免疫機能を賦活することが可能になり生命予後延長及び QOL 向上につながることを期待される。さらに限定症例（1-2 割）では画像評価での著しい腫瘍縮小効果も期待される。</p> <p>（高度医療に係る費用） 当該高度医療に必要な費用の一部として 1 回のペプチド投与につき 60,000 円を患者負担とする。毎週 8 回投与を第 1 治療期間とすると、480,000 円負担となる。第 2 治療期間（2クール）も同様の負担となる。但し投与間隔は隔週投与になる。HLA 検査は初診時のみ実施で 1 万円、ワクチンペプチドを決定するための免疫検査は初診時、並びに 1 治療クール（8 回投与）毎の最終回に実施で 1 回 3 万円となる。 臨床効果を得るために必要なワクチン投与回数に関する情報は得られていないが、過去の試験結果に基づき平均的な患者における負担額の合計を試算すると、850,000 円（13 回投与。検査料込）となる。</p>	
申請（調整）医療機関	久留米大学病院
協力医療機関	なし

2．高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

開催日時：平成21年7月23日(木) 13:00～14:30

(第10回 高度医療評価会議)

議事概要

久留米大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:前立腺癌)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、本会議より指摘された条件を適切に反映し、再度高度医療評価会議にて審議することとした。

本会議での指摘事項

医療技術の有効性について

高度医療評価会議における構成員の審査の中で、このペプチドワクチンが有効性が確立しているとの認識で「条件付き適」と評価したものではないこと。

その上で申請書類から、有効性を評価出来る試験計画であることが確認出来る内容に修正されることが、高度医療評価会議で認可する上での必須条件であること。

本ペプチドワクチンは、国内・海外において未承認医薬品であり、早期薬事承認取得の観点からは、当該臨床試験終了後は、治験での実施が推奨されること。

この医療技術を、薬事申請・承認に結びつけるためには治験の実施が必須であることから、薬事承認を取得するまでのロードマップを明示すること。

試験計画の設定について

バイオマーカー(HLA-A24)を用いてサブグループを作り、陽性群と陰性群の間で治療効果を比較する試験計画であるが、ペプチドワクチン投与の有効性を調べる上では、そのバイオマーカーによる患者の予後の違いが生じる可能性があることを念頭に置く必要がある。このバイオマーカーにより予後が変わらないというデータが文献的にも示され認知されているのであれば提出すること。

認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験(治験)実施の可否判断に寄与する試験計画に修正すること。

本技術の対象疾患について

神経膠芽腫については提出された論文だけでは、個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断しがたいため、神経膠芽腫を対象から削除すること。

医療技術の名称が、その他の癌ペプチドを用いた医療技術と区分が曖昧になるため、適応症を含めた名称に修正すること。

高度医療の実施体制について

有効性についての正確な評価ができるまでは、本医療技術の施行については、特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること。

高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示すること。

プロトコールは昨年 9 月、施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、本医療技術の現況を鑑みると、平成 21 年 4 月 1 日施行の改正臨床研究倫理指針を遵守する様な安全性報告体制とすべきであること。

プロトコール治療中あるいはプロトコール治療終了後 30 日以内死亡は、原病死も(因果関係を問わず)報告することが適切であると思慮されること。

費用負担について

検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。

(HLA-A24 のタイプの測定費用など、保険診療外(高度医療部分)に該当する検査の費用について。)

説明同意文書について

治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭に置いて、分かり易く説明すること。

治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数・効果の定義、腫瘍の縮小割合と生存期間(過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報)を具体的に記載すること。

他の治療方法の有無について明確に記載すること。

患者相談の対応は、試験に係る者(実施責任者・実施者全て)の氏名を記載し、連絡先としては、日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。

患者がいつでも連絡を取れる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)。

利害衝突について具体的に記載すること。詳細は「評価表の別紙」を参照のこと。

(この事項について、申請書内様式第 3 号 1 2 . にも記載を追加・修正すること)

同意説明文書の文章を全体的に見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること(具体例は下記の通りであるが、全体的に見直し適宜修正すること)。

- 1) 「患者」の呼称を統一すること。
- 2) 前立腺癌患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には」の下線部分を削除すること。
- 3) 6. 予想される副作用とその対処(2)中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。」の文面があるが、意味が理解しづらいので適切に修正すること。

高度医療評価制度で認可された後の本医療技術の取扱いについて

定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験の継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

2) 第2回審議

開催日時： 平成21年12月9日(水) 10:30~12:30
(第12回 高度医療評価会議)

議事概要

久留米大学病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:前立腺癌)について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

本会議での指摘事項

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P10~11】

1-9 試験の評価

後に第 相試験を実施することが前提で、その為の見極めをすることが本試験の目的であるのならば、比較に関して求められる厳密さの度合いは低くなっても(科学的観点からは)差し支えないと思います(それを保険の観点から許容していただけるかどうかは別問題ですが)。

とはいえ、対照群においても、プロトコール治療を受ける方達と同じ適格基準を満たすことを条件に入れるほうが良いと考えます。

「ドセタキセル抵抗性 HRPC + ドセタキセル不適格 HRPC の人(対照群)」vs「ドセタキセル不適格 HRPC の人(本試験での治療群)」や、「適格基準を満たさない人 + 適格基準を満たす人(対照群)」vs「適格基準を満たす人(本試験での治療群)」の比較をしても仕方がないため。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P10~11】

1-8 予定症例数と試験期間

1) 登録予定症例： 予定登録症例数 55 症例。

プロトコールに被験者数 55 例の設定根拠は記さなくて良いのでしょうか。

また、申請書の修正箇所をまとめたファイルに記されている「高度医療申請様式 3 号 7

- 2 . 予定の試験期間及び症例数」の修正後の内容「3) 症例数の設定根拠：登録期間 48 カ月、追跡期間 12 カ月、試験期間は 60 カ月とし、エラーは 0.05、検出力は 0.8、対照群（BSC 群）とワクチン群との例数比を 2/3 とした。」は編集ミスではないでしょうか。再修正が必要だと思います。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P11】

解析の対象となる参加患者（ワクチン治療群）の選択

同意撤回等の臨床研究倫理指針逸脱例はすべての解析の対象外とする。

現実の臨床試験における「同意撤回」には、

- (1) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。ただし、予後の追跡には応じる」
- (2) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。ただし、先行して得られている過去のデータ使用には応じる」
- (3) 「患者さんがプロトコール治療中止を希望。さらに予後の追跡も拒否。加えて、先行して得られている過去のデータ使用も拒否。」

の 3 通りがあり得ます。

本申請者のいう「同意撤回」が(3)のみを指すのであれば現行の規定で問題ありませんが、現実によく生じるのは(1)です。また、(1)の状況で被験者を解析の対象外とするのは不適切です。具体的には、

- (1)の場合：予後を追跡して解析対象に含める
- (2)の場合：その時点までのデータを解析に含める（その時点で打ちきりとなる）
- (3)の場合：解析対象から除外する

【高度医療前立腺プロトコール改訂 P12】

記録用紙の種類と提出期限

高度医療評価会議への報告

「5)経過データ記録用紙：終了後 14 日以内」

経過データを終了後に集積すると、中間解析時に殆どデータが無いということになります。これで良いのでしょうか？（試験の途中で被験者がプロトコール治療中止を希望した場合、その申し出が前項の(2)であった場合に打ちきりとすることも困難になります）

登録期間は 4 年です。一様に登録がなされるとすると、50%の症例が登録された時点とは、登録開始 2 年後で 27 例が登録されていることとなります。

この時点で、一年間の追跡が終了している人はさらに半分になり、13 例になります。すなわち、経過データ記録用紙を終了後に提出することにすると、13 例での中間解析を行うこととなりますが、それでよいのですか？

また、中間解析時の群間比較結果は研究者に提示しないものですが、申請者が結果を知

らない状況で高度医療評価会議に中間解析結果を提示するつもりであれば、その手続きを詰めておかなければなりません。

加えて、中間解析時の多重性の調整の方法を記しておくことが必要です（もしこの中間解析が早期有効中止を行うためのものではなく、ペプチドワクチンの効果が無かった場合のみ中止をするのであれば、検定をしないという前提で多重性の調整は不要です。蛇足になりますが、中間解析には目的が二つあります。無効中止と有効中止です。一つは、新しい治療の毒性が著しく強いとか、効果が著しく低い等という場合に、さらに被験者を登録することは非倫理的であるので、止めるというのが無効中止。もう一つは、あたらしい治療が想定以上に効果大で、試験の終了まで追跡せずとも試験を止めて結果を報告すべきという状況で、これは有効中止です。後者の場合は必ず多重性の調整が必要です）。

【高度医療前立腺プロトコール改訂 同意説明文 P2】

5．臨床試験と高度医療評価制度について

一部を以下に抜粋します。

（2）厚生労働省からまだ医薬品としての承認を受けていない未承認薬を使用する臨床試験では、同時に行われる他の治療も含めてすべての診療・医療行為に対して健康保険の適用はできません（混合診療の禁止）。しかし未承認薬を使用する臨床試験であっても、安全性や効果が見込めることが科学的に証明されている治療であると認められた場合には大学病院等で実施する場合に限定して混合診療を行うことが認められています。これを高度医療評価制度といいます。

下線の部分は科学的に証明されてというのはいいすぎかもしれませんので、

「、安全性や効果が期待しうる診断・治療と評価された場合には大学病院など特定の医療機関で混合診療を行うことが認められています。」ぐらいでどうでしょうか。

第2回審議を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

会議後の追加指摘事項

「ドセタキセル不適格」の定義があいまいではないか。

追加指摘事項を踏まえた申請書の変更内容

別紙修正一覧表参照。

4．高度医療評価会議での検討結果

久留米大学病院からの新規技術（HLA-A24 陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その上で、追加指摘事項を反映した申請書を審査担当構成員に確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 006)

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 猿田 副担当： 田島 技術委員： _____

高度医療の名称	個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	久留米大学附属病院
医療技術の概要	再発前立腺癌及び神経膠芽腫に対して、多種類のがんペプチドワクチン候補の中からがん免疫状態に適したものを最大4種類選択及び投与することにより、がん細胞に対する特異免疫を賦活させる技術。

【実施体制の評価】 評価者： 猿田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 一部適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 別紙のとおり (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。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 別紙のとおり	

【プロトコルの評価】 評価者： 伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input type="checkbox"/> 一部適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input type="checkbox"/> 一部適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との 関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>前立腺がんを適応にするものについてはPSAの減少がみられる症例もあり、有効性が期待されるが、神経膠芽腫については提出された論文だけでは被験者から個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断し難い。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。</p>		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 不適		
予定症例数	55例	予定試験期間	20年10月1日～25年9月30日
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>効果が期待できそうな点は前立腺がんにおけるPSAの低下であり、現時点においては前立腺がんのみと考えます。</p> <p>有効性についての正確な評価ができるまでは、高度医療試験成績を臨床試験コーディネーターなどが関与する特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すべきと考えます。</p>			
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p>			

久留米大学医学部付属病院申請「個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法」

高度医療評価会議・評価担当構成員からの指摘事項のまとめ

1. 医療技術の有効性について

高度医療評価会議における構成員の審査の中で、このペプチドワクチンが有効であると
の認識で「条件付き適」と評価したものではないこと。

その上で申請書類から、有効性を評価出来る試験計画であることが確認出来る内容に修
正されることが、高度医療評価会議で認可する上での必須条件であること。

本ペプチドワクチンは、国内・海外において未承認医薬品であり、早期薬事承認取得の
観点からは、治験での実施が推奨されること。

この医療技術を、薬事申請・承認に結びつけるためには治験の実施が必須であることか
ら、引き受け企業等、薬事承認を取得するまでのロードマップを明示すること。

2. 試験計画の設定について

バイオマーカー(HLA-A24)を用いてサブグループを作り、陽性群と陰性群の間で治療効
果を比較する試験計画であるが、ペプチドワクチン投与の有効性を調べる上では、その
バイオマーカーによる患者の予後の違いが生じる可能性があることを念頭に置く必要が
ある。

探索的試験であっても結果を適切に解釈するためにはこのバイオマーカーにより
予後が変わらないというデータを示す必要があり、既にその様なデータが文献的
にも示され認知されているのであれば提出すること。

認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験(治験)実施の可否判断
に寄与する試験計画に修正すること。

3. 本技術の対象疾患について

神経膠芽腫については提出された論文だけでは、個人負担を徴収可能とするほどの有効
性があるとは判断しがたいため、神経膠芽腫を対象から削除すること。

医療技術の名称が、その他の癌ペプチドを用いた医療技術と区分が曖昧になるため、適
応症を含めた名称に修正すること。

4. 高度医療の実施体制について

有効性についての正確な評価ができるまでは、本医療技術の施行については、特定機能
病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること。

高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する
医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示する
こと。

プロトコールは昨年9月、施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、本医療
技術の現況を鑑みると、平成21年4月1日施行の改正臨床研究倫理指針を遵守する様
な安全性報告体制とすべきであること。

プロトコル治療中あるいはプロトコル治療終了後 30 日以内死亡は、原病死も（因果関係を問わず）報告することが適切であると思慮されること。

5 . 費用負担について

検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。

(HLA-A24 のタイプの測定費用など、保険診療外(高度医療部分)に該当する検査の費用について。)

6 . 説明同意文書について

治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭に置いて、分かり易く説明すること。

治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数・効果の定義、腫瘍の縮小割合と生存期間（過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報）を具体的に記載すること。

他の治療方法の有無について明確に記載すること。

患者相談の対応は、試験に係る者(実施責任者・実施者全て)の氏名を記載し、連絡先としては、日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。

患者がいつでも連絡を取れる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)。利害衝突について具体的に記載すること。詳細は「評価表の別紙」を参照のこと。

(この事項について、申請書内様式第3号12.にも記載を追加・修正すること)

同意説明文書の文章を全体的に見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること(具体例は下記の通りであるが、全体的に見直し適宜修正すること)。

- 1) 「患者」の呼称を統一すること。
- 2) 前立腺癌患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験には**は**いられる参加希望の場合には」の下線部分を削除すること。
- 3) 6. 予想される副作用とその対処(2)中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。」の文面があるが、意味が理解しづらいので適切に修正すること。

7 . 高度医療評価制度で認可された後の本医療技術の取扱いについて

定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験の継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること。

国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を 評価する際の観点について

平成 21 年 9 月 30 日
第 11 回高度医療評価会議

高度医療評価会議において、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術を評価する際に 特に必要とする要件

1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
2. 関係する法令又は指針(GCP もしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその 1 症例ごとの十分な検討がなされていること。
3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。

II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件では あるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術について は特に厳密に考慮されるべき要件

4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。

III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求 められる要件

6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。