

第19回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 22 年 8 月 9 日（月）16：30～18：30

場 所：ホテルはあといん乃木坂 413 号会議室

（東京都港区南青山1-24-4 TEL：03-3403-0531）

議 題

1. 継続審議の評価を受けた技術の再評価結果
2. 追加協力医療機関について
3. 先進医療専門家会議への報告書について
4. 取り下げられた高度医療に係る申請書について

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料 1－1 継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

資料 1－2 高度医療再評価表（番号026）

資料 1－3 前回審議時の評価表（第17回高度医療評価会議資料 1－3）

資料 1－4 出口技術委員からの意見書

資料 2 追加協力医療機関について（番号020）

資料 3 先進医療専門家会議への報告書について（6～7月分）

資料 4 取り下げられた高度医療に係る申請書について（番号013-1）

参考資料 1 高度医療評価制度の概要

参考資料 2 高度医療に係わる申請等の取扱い及び実施上の留意事項について
（平成21年3月31日医政発第0331021号）

参考資料 3 高度医療に係る届出書等の記載要領

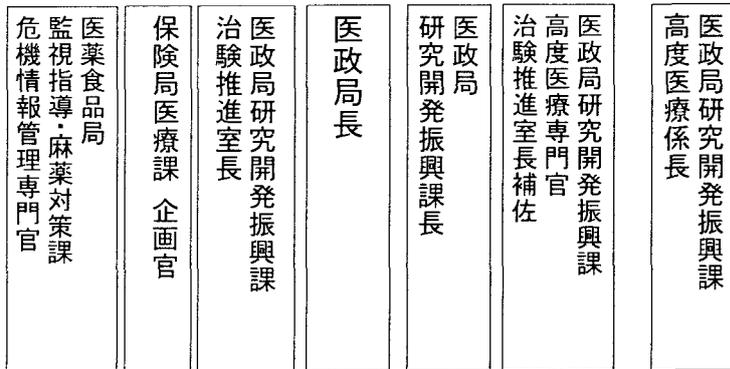
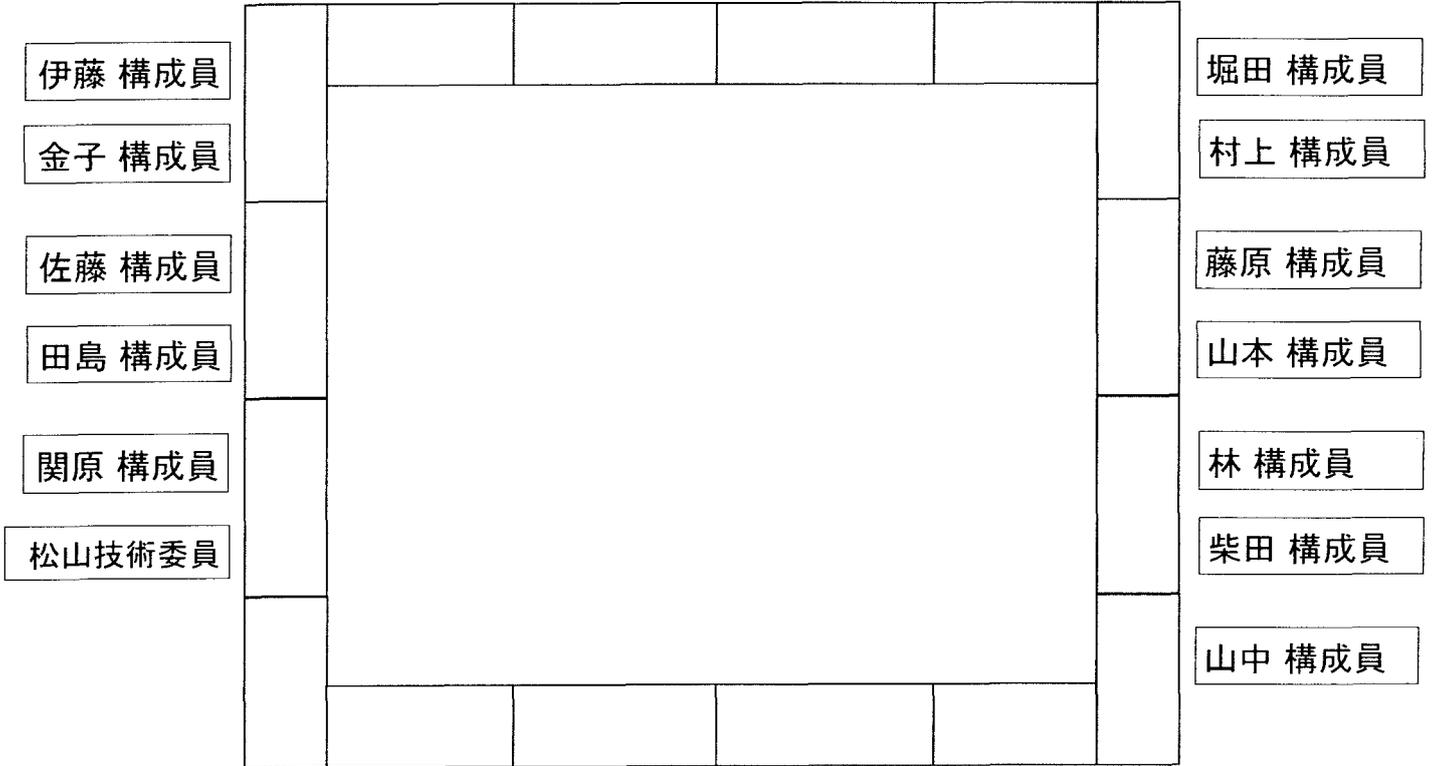
参考資料 4 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を
評価する際の観点について

参考資料 5 医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施
について（平成22年3月30日医政発0330第2号）

第19回 高度医療評価会議
 平成22年8月9日(月) 16:30~18:30
 ホテルはあといん乃木坂413号会議室

山口 座長代理

猿田 座長



出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

高度医療評価会議 開催要綱

1. 目的

高度医療評価制度の創設に伴い、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、一定の要件の下に行われるものについては高度医療として認められることとなったことから、本評価会議において、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認を行うことを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 高度医療に係る申請のあった医療機関の評価
- (2) 高度医療に係る申請のあった医療技術の評価
- (3) 高度医療の実施状況の確認等
- (4) その他

等

3. 評価会議の構成等

- (1) 評価会議は、各分野に係る有識者により構成する。
- (2) 評価会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。
- (3) 評価会議の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加者を求めることができる。

4. 運営等

- (1) 評価会議は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。その他、運営に関する事項は、別に定める運営要項によるものとする。
- (2) 評価会議は、医政局長が主催し、その庶務は医政局研究開発振興課において行う。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう ずみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	神戸学院大学 法学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室長
せきばら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにはこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
◎ やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部 腫瘍統計学研究室 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 臨床研究部 室長

◎ 座長 ○ 座長代理

高度医療評価会議 技術委員名簿

氏 名	役 職
いじま まさふみ 飯島 正文	昭和大学病院長
いっしき たかあき 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
おがわ かおる 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
おち みつお 越智 光夫	広島大学病院長
かとう たつお 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さかい のぶゆき 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さわ よしき 澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
たかはし まさよ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
たがみ じゅんじ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
たなか けんいち 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
たにがわら ゆうすけ 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
でぐち のぶひろ 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
にしおか く す き 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほんだ ひろし 本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
まつやま あきふみ 松山 晃文	先端医療振興財団 先端医療センター研究所 睥島肝臓再生研究グループ グループリーダー
みやざわ ゆきひさ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

●出席者

第17回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
026	転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法	サイトカイン療法不応の進行性腎癌	適応外医薬品 未承認医薬品 または 医療機器	H22.5.18	<ul style="list-style-type: none"> ゾレドロン酸 (製品名：ゾメタ) ノバルティスファーマ株式会社 自己活性化$\gamma$$\delta$型T細胞浮遊液 	東京女子医科大学病院	林	村上	田島	出口 松山	適

高度医療 再評価表 (番号 026)

評価委員 主担当：林

副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

【実施体制の評価】 評価者：村上

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"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 実施体制について問題ないとする。 本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。		
実施条件欄：		

【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	<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"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 疑問の点についての回答で了解いたしました。		
実施条件欄：		

【実施体制の評価】 評価者：松山

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"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 概ねご対応いただいたと認識している。			
実施条件欄：			

【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 checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 同意説明文書の所要項目は網羅されている。 患者相談等の対応も整備されている。			
実施条件欄：			

【プロトコールの評価】 評価者：林

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 照会事項のほとんどの箇所について修正がなされ、概ね妥当なプロトコールと判断した。			

実施条件欄：

被験者の適格基準、対象集団設定での合理的な理由（関連して、有効性および安全性の評価方法）の照会事項において、回答に示された本治療法の位置付けが妥当なものと、評価会議で確認されること

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	35例	予定試験期間	承認日～2013年8月31日	
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。）				
上記、プロトコールの評価の項と同じ。				
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。）				
前述のプロトコールの評価にて指摘された実施条件が全て満たされた場合には適とする。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

本試験は主要エンドポイントである疾患制御率を単群試験デザインによって評価する。IFN- α 無効例を対象とした第III相試験(TARGET試験)の結果に基づき、本試験治療は少なくともプラセボに優る必要があり、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、閾値疾患制御率を60%、期待疾患制御率を80%とする。

本試験ではベイズ法に基づいて症例数を設定する。事前分布をベータ分布 Beta (1, 1) とし、データが得られた下で試験治療の真の疾患制御率が閾値疾患制御率に優る確率が90%以上となった場合に有効、試験治療の真の疾患制御率が閾値疾患制御率に対して20%以上優らない確率が90%以上となった場合に無効と判断する方式を用いる。以上の設定の下、必要症例数を求めると29例となる。解析除外例を考慮して目標症例数35症例を予定症例とした。

2010/7/28

高度医療 026 に対する再評価を踏まえた照会事項

竹内構成員のコメントへの回答について

1. 中間解析についての詳細(p値に関してどの spending function または、conditional probability を適応する等)が記載されていないので、SAP もしくはプロトコルに記載すべきではないか。

回答

貴重なご意見有り難うございました。ご意見に従い、中間解析の詳細につきましては、統計解析計画書(SAP)において事前に規定することに致します。

柴田構成員、山本構成員のコメントへの回答について

2. 両構成員のコメント前半部分の位置づけの明確化については、「本療法は疾患制御率では、～ソラフェニブと同等であり、～有害事象の発生頻度の観点からは、～、ソラフェニブと同等と考えられる。」と記載変更することによって対応がなされたと思われる。

しかしながら、コメント後段の「その上で、今回の試験の主要評価項目及び副次評価及びその設定(閾値、期待値等)について再考すること」については、何ら回答がなされていない。

再度、この部分への回答を求める。

回答

貴重なご意見有り難うございました。本試験治療が有効性において有望であるかを評価するためには、本試験対象集団において最近実施された TARGET 第Ⅲ相試験で観察された結果をヒストリカルコントロールとして比較するのが適切であると考えます。また第Ⅱ相試験レベルで本試験対象集団において有効性を評価する場合、分子標的薬を評価する場合においても同様に、疾患制御率を評価することが広く行われています。また本試験治療の特徴からも、疾患制御(SD以上)の達成は予後の改善に大きく寄与することを期待しています。

以上より、本試験で有望であると判断された後に行う大規模かつ検証的な試験においては、全生存期間など真のエンドポイントを用いた評価を行うことになるかと存じますが、その前段階として探索的な目的で実施する本試験では、疾患制御率において評価するのが適切であると考えます。以上の整理に基づきまして、「2.6.2 エンドポイントとその設定根拠」の1段落目を修正致しました。なお、頂戴した貴重なご意見の趣旨を踏まえまして、本試験終了後に結果を検討する際には、主要評価項目のみに基づくのではなく、副次評価項目等(CR/PR率を含む)も含めた詳細かつ総合的な評価を十分に行うことに致します。

主要評価項目とする疾患制御率の期待値及び閾値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群およびプラセボ群との位置付けを再度整理し直しました。

その結果に基づき、「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の2段落目の該当箇所を「本試験治療

は少なくともプラセボに優る必要があるため、TARGET 第Ⅲ相試験のプラセボ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間上限を参照し、閾値疾患制御率を60%とする。毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を80%とする。

以上より、この閾値疾患制御率60%に対して有意に優り、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合、本試験治療が有望であると考え。」と修正致しました。これに伴いまして、「15.1 目標症例数の設定根拠」の必要症例数を再算定し、関連する記載も修正致しました。

林構成員のコメント回答について

3. コメント①例数設計で用いた期待疾患制御率75%は低い～、について、「QOLを低下させる有害事象の多いソラフェニブより高いQOLの維持が期待できるので低くてよい」との回答は、前述のコメント回答の「疾病制御率がソラフェニブと同等」と矛盾する記述である。

また、修正後プロトコルP34の24行目に「2.6 試験デザインとエンドポイント」の考察に基づき、閾値疾患制御率を55%、期待疾患制御率を75%とする。とあるが、「2.6 試験デザインとエンドポイント」では、閾値疾患制御率の設定根拠のみ（TARGET 第Ⅲ相試験プラセボ群の疾病制御率55%）記載されている。期待制御率設定根拠の記載を追加すべき。

回答

貴重なご意見有り難うございました。主要評価項目とする疾患制御率の期待値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群との位置付けを再度整理し直しました。

その結果に基づき、「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の2段落目の該当箇所を「毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を80%とする。」と修正致しました。

プロトコルの記載について追加コメント：

4. なお、修正後プロトコルP11の10行目「同等の閾値疾患制御率が観察された場合」、26行目「閾値疾患制御率を主要エンドポイントとする」での、「閾値疾患制御率」は「疾患制御率」に修正すべきではないか。

回答

修正致しました。

高度医療026に対する第17回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項への追加回答

平成22年7月28日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/2

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

山中構成員のコメント回答について

本免疫療法が高度医療評価の下で臨床試験として適切に行われ、薬事承認へ向けた開発トラックに迅速に乗せるためにも、対象集団の合理的な設定根拠が必要です。照会した2点についてご回答を頂きましたが、以下に述べる理由から同意することが難しく思います。

5. ① 対象集団をIFN- α 療法が不応となった「肺転移例」としている点について

ですが、頂いたご回答の内容を箇条書きにいたしますと、

- 肺転移やリンパ節転移がある症例ではIFN- α 療法が第一選択肢(肝転移や骨転移がある症例では分子標的薬が第一選択肢)
- 本試験はIFN- α 療法不応例が対象なので、結果的に肺転移を有することが多い
- したがって、「肺転移を有する」ことを選択基準に含めている

となるようです。ご回答を拝見する限り、本試験の対象Aは結果的にBであることが多い、だからBであることも要求するべき、という内容(この場合には、A=IFN- α 療法を最初に施行されて不応となった、B=肺転移を有する)のようです。このロジックからBという条件が必要である、と理解するのは難しく思います。

肺転移を有することが選択基準の中に明確に必要なだとすれば、「初回IFN- α 療法後の不応症例で肺転移を有さないもの」は本試験治療の対象にはならない、ということになります。もし、そうであれば、初回IFN- α 療法後の本免疫療法は肺転移を有する集団のみに効果を有するであろう、と考える別の理由付けが必要にならないでしょうか。

近年、RCCでは分子標的薬が1st lineの第一選択肢になりつつあるなか、IFN- α を1st lineに使うことが考えられるのは肺転移がある場合が多い、という背景があるのかと思います。しかし、分子標的薬全盛でもあえてIFN- α を1st lineとする施設であれば、肺転移を有していなくてもIFN- α を使うケースはありえると思いますし(もし肺転移例以外のIFN- α の使用がありえないのであれば、肺転移という条件は必要ありません)、そういった症例は本免疫療法の施行対象にならないのでしょうか? という疑問です。本免疫療法は「IFN- α の不応例」に対する治療だと理解しています。単施設の試験ですから結果的に肺転移例のみが登録されてしまうのかもしれませんが、この試験以降も見据えた今後の治療開発において対象集団をどのように考えるか、という問題と思います。

回答

貴重な意見をありがとうございます。国内40施設による1998年から2002年に進行性腎癌と診断された1463症例の経過をレトロスペクティブに解析し報告では、肺転移を有するものが811人(62.3%)とあり、先生のご指摘の通り、肺転移を有する患者が多く、対象となる患者に肺転移の患者に偏りがあるものの、ここで肺転移以外の患者を排除する確実な根拠はありませんので、この試験ではご指摘通り肺に限定しないことといたしました。

これに伴い、適格基準の記載については肺に転移・再発を有するStage IV(any T, any N, M1)から転移・再発を有するStage IV(any T, any N, M1)の症例に変更し、肺に限定しない適格基準とさせていただきました。

EUROPEAN UROLOGY 57 (2010) 317-326

Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients, Sei Naito et al

6. ② 対象集団を(1st lineにIFN- α を施行し、不応になった後の)2nd lineとしている点について。標準的には2nd lineとして分子標的薬の使用が考えられるが、分子標的薬よりも前に本試験治療を実施する点について

「毒性が軽度であること、かつそれと分子標的薬と同程度の成績を期待しているので、2nd lineの新たな標準治療として開発したい」という試験の目的は理解いたしました。

しかし、そのような試験目的に照らし合わせますと、現在の閾値、期待値の数字は見直されるべきではないでしょうか。なぜ、プラセボの成績55%(第3相TARRGETの成績)が閾値になるか、そして期待値が分子標的薬より10%も低くてよいのか、の説明が必要と思います。本免疫療法の毒性が分子標的薬に比べて桁違いに軽く、有効性(制御率)で10%劣ったとしてもリスク・ベネフィットのバランスは見合う、ということでしたら、まだ理解できるのですが、しかし、安全性は分子標的薬と同等と考えている、という記述も見られます。

回答

貴重なご意見をありがとうございます。

リスク・ベネフィットのバランスという点で、分子標的薬では、リパーゼ上昇、手足症候群、脱毛、アミラーゼ上昇、発疹、下痢、高血圧、疲労、食欲不振、嘔声、搔痒等とQOLの低下あるいは有害事象に対する治療を必要とするものが多い一方、3.2.3有害事象で記載いたしましたように、本治療法では、クレアチン上昇のため補液等の支持療法1例を除き、

有害事象に対する治療を必要とせず自然寛解いたしました。

これを基に、安全性に言及した記載を致しましたが、ご指摘の通り、安全性はグレード別の頻度で評価されますので、安全性を言及するのは記載として正しくありませんでした。

そこで、2.5 本臨床試験の妥当性の根拠と期待される効果および標準療法との比較の中の「有害事象の発生頻度では、スニチニブより低く、ソラフェニブと同等と考えられるが、本療法では数日後に自然寛解しており、これら分子標的薬より安全性が高いといえる。」という記載を「...本療法では数日後に自然寛解しており、補液等の支持療法1例を除き、有害事象に対する治療を必要としなかった。」と記載変更させていただきました。

それから、2nd line 施行例を対象とすることの理由にリバウンド現象をあげ、過去の研究を引用して説明がなされていますが、いずれの研究結果も適切に解釈がなされていないように思います。以下の(*)にコメントいたしましたので、ご確認ください。

分子標的薬(TKI)のリバウンドに対する懸念を前面に押し出すと、まだデータがあまりないために説明しにくくなるのかもしれませんが、たとえば、「IL-2をIFN- α 後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加する、その治療法の有効性を見る、それに沿って閾値・期待値を設定する」といった考え方はできませんか？分子標的薬が利用可能な現在では無理な考え方ですか？RCCでは分子標的薬登場以降、本邦と海外の間で1st line, 2nd line、さらにサイトカイン療法自体の位置づけも大きく変遷しつつあると思いますが、本邦での標準治療をどう考えるか、という点で閾値・期待値の設定と根拠をお示してください。

上記の点をご再考いただいて、合理的となれば、了承いたします。

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

リバウンド現象の報告もあったことから、2nd line 施行例を対象とすることの理由の一つとして挙げておりました。

しかし、再度、調査したところ、この報告をサポートする論文化された報告も少なく、根拠として挙げるには不十分と判断し、リバウンド現象という記載をプロトコルならびに説明同意文書から削除いたしました。

IL-2をIFN- α 後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加するという貴重なご意見ありがとうございます。

本療法では、抗腫瘍効果を有するIL-2レセプターを発現した $\gamma\delta$ 型T細胞を投与することから、IL-2は $\gamma\delta$ 型T細胞の活性化を目的としておりますので、通常投与量の半量から6分の1の量を用いておりIL-2を標準治療とは言いにくいと考えております。

現時点でインターフェロン α 不応性腎癌のセカンドラインはソラフェニブである事を考

えますと、ヒストリカルコントロールとして、Target 試験との比較をするのが妥当と考えております。

そのような観点から、主要評価項目とする疾患制御率の期待値及び閾値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群およびプラセボ群との位置付けを再度整理し見直すことにいたしました。

「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の2段落目の該当箇所を「本試験治療は少なくともプラセボに優る必要があるため、TARGET 第Ⅲ相試験のプラセボ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間上限を参照し、閾値疾患制御率を60%とする。毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を80%とする。以上より、この閾値疾患制御率60%に対して有意に優り、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合、本試験治療が有望であると考え。」と修正致しました。これに伴いまして、「15.1 目標症例数の設定根拠」の必要症例数を再算定し、関連する記載も修正致しました。

平成22年8月2日 東京女子医科大学 小林博人

(*)ご回答に挙げられていました、第2相試験(Ratain et al, JCO, 2006)、第3相試験(Escudier et al, NEJM, 2007)、レトロスペクティブ研究(Johannsen et al, Eur Urol, 2009)の報告に対する解釈は以下になると思います：

第2相で示されているのは、ソラフェニブによってSDに至った症例をソラフェニブ継続 or 非継続(プラセボ)のいずれかにランダム化したところ、ソラフェニブの方がPFSの改善の傾向を示した、という結果です。この試験結果から、ソラフェニブでPDとなった後にもソラフェニブを続けなければいけない、と解釈するのは臨床的に困難です。

また、第2相と第3相ではランダム化のタイミングが異なります。第2相は2次治療開始後、しばらく経過してSDを達成した後から起算、第3相の方は治療開始時点から起算しています。第3相のプラセボ群PFS中央値の方が長くなるのは必然で、したがって、第2相と第3相のPFSを比較するのは(過去の異なる2試験を比較することに伴う不確かさ、といったレベルではなく)そもそもデザイン的に無理があるように思います。

それから、CR例に対するレトロスペクティブ研究ですが「CRとなった後に投与を中止した12例中5例は再発したので投与を続けているべきだった」という解釈は困難だと思いま

す。ソラフェニブを続けていても再発したかもしれませんし、さらに再発までの時間が短いのか長いかわからないためです。その論文の後に続いて掲載されている Editorial の中で述べられているように「一旦中止したが再発した 5 例にもソラフェニブまたはスニチニブは効いた、すなわち、同じ薬剤をしばらく経ってから rechallenge することは可能性として考えられるかもしれない」ことが、この論文から言えることではないでしょうか。

2010/8/3

高度医療026「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

7月28日付け竹内構成員の照会1.への回答に対する照会。

7. 統計解析計画書(SAP)規定する予定の内容について、方針を明らかにすること。

貴重なご意見大変有り難うございました。先に頂いていたご意見も含め、頂戴したご意見は、中間解析で行う解析の方針を一定の範囲で事前に規定することの重要性をご教示頂いたものであると理解いたしました。申請者もこの点において同意致しますので、「15.4.4 中間解析」に中間解析で行う解析の方針を現時点で可能な限り詳細に記載することに致しました。

平成22年8月3日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

8. 高度医療評価会議における協議を正確に行うため、本申請治療法の位置付けに関して以下の点を修正いただきたい。

1) プロトコール ver1.3 p6 下から3~4行目の

「、ソラフェニブ内服中断によって腫瘍増大速度が速ま」
の部分削除すること。

回答

ご指摘ありがとうございました。

ご指摘の部分削除いたしました。

2) プロトコール 2.1 節などで米国・欧州でのガイドラインに関する言及があるが、腎がんに対する分子標的薬が薬事承認された以降の本邦におけるガイドラインの対応状況・診療実態について、情報を整理して提示すること。

回答

ご指摘ありがとうございます。

2007年に日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドラインが発行され、進行腎癌に対するインターフェロン α 単独療法は推奨グレード A およびインターロイキン2単独療法の推奨グレードは B とされておりますが、進行腎癌患者に対する分子標的治療の推奨グレードは B でサイトカイン療法無効例に対する分子標的治療の推奨グレードも B です。これは、発行当時はまだ本邦で分子標的薬が未承認のため、日本人に対するエビデンスが無いからです。腎癌診療ガイドラインの改訂はされておらず、明確な指標は現状ではありません。しかしながら、各診療施設では欧米に準じた治療が行われており、サイトカイン不応と判断された患者に対し分子標的薬治療が一般的に行われているのが現状でございます。

3) 上記ガイドラインに照らし、「患者さんへの説明」の文書において、下記情報が明確に患者さんに伝わり、本試験への参加の可否を、個々の患者さんが判断できるよう記載を修正追加すること。

- ・ 検証的臨床試験（第Ⅲ相試験）で評価が確立している分子標的薬という標準治療法があり、本試験に参加して試験治療法（免疫療法）を受けると、分子標的薬での治療機会を逸する可能性があり得ること。

- ・本試験治療法は、少数例での第I相試験の経験しか有しておらず、有効性・安全性が確立されている治療法ではない。本試験はこれら評価を確立する途中段階にある臨床試験であること。

回答

ご指摘ありがとうございます。下記の2か所でご指摘の点、記載いたしました。

- ・ 4. なぜこの臨床試験が行われるのでしょうか?のところ、ネクサバールが検証的臨床試験で評価が確立していること、一方本臨床試験は症例数も少なく、まだ有効性安全性が確立しているとは言えないことを挙げました。
- ・ 10. この治療法にはどんな危険性がありますか?の(5)臨床試験参加によるもので、治療機会に関する記述を含め、内容もより客観的なものに変更いたしました。

平成22年8月5日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

8 月 5 日付け照会 8. 2) への回答に対する照会。

2) プロトコール 2.1 節などで米国・欧州でのガイドラインに関する言及があるが、腎がんに対する分子標的薬が薬事承認された以降の本邦におけるガイドラインの対応状況・診療実態について、情報を整理して提示すること。

という前回の照会に対するご回答につきまして：

「本邦におけるガイドラインの対応状況」については、改訂はなされていない、ということでご承知いたしました。

9. もう一点の「診療実態」についてですが、少し追加の説明をお願いしたいと存じます。

「(各診療施設では欧米に準じた治療が行われており、) サイトカイン不応と判断された患者に対し分子標的薬治療が一般的に行われているのが現状」

とあり、額面通りにこれを受け取りますと、欧米でもまずは IFN- α 、その後、分子標的薬が使用され、日本でもそれと同様のアプローチを取っているように読めます。

しかし、欧米では、1st line を対象とした第 3 相試験スニチニブ vs. IFN- α で、スニチニブの優越性が示された以降は、スニチニブが 1st line で、そして、2nd line ではソラフェニブ、エベロリムスなどにスイッチしつつあり、いずれにしても、分子標的薬剤を中心に、治療ガイドラインもすべて塗り換わってきている、と理解しております。

このような欧米における治療法の変遷があること、それに準じて日本での診療実態も変わりつつあって、分子標的薬を 1st line から使う施設が増えていること、しかし、一方で、長年使い慣れよく熟知している、また、欧米人と効き方が異なる可能性もある、さらに僅かながら CR の可能性も持てる IFN- α を 1st line で行なう施設があること(あるいは減りつつあること)、こういった説明が評価会議における判断材料として供されるべき「診療実態」の説明と思えます。

これらの事情を正確に、かつ整理してご説明いただけますよう、重ねてお願い申し上げます。

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

先生のご指摘通り、欧米では進行性腎癌の治療として、分子標的薬を用いた治療が推奨されております。しかし、インターフェロン α またはインターロイキン 2 を用いた治療が全く行われていないという事ではなく、欧州泌尿器科学会のガイドラインでは推奨グレードは C ですが、予後良好群で淡明細胞癌にはファーストラインとしてのオプション

ンとして提示しております(1)。

一方、米国 PDQ のガイドラインでは、推奨グレードを提示してはおりませんがサイトカイン療法も治療のオプションとして提示しており、分子標的薬全盛であっても治療オプションとして提示しております(2)。しかし、欧米と比較して、本邦では IFN α や IL-2 の投与量がかなり異なります。IFN α は欧米では 600-2000 万単位、週 3 回に対し、本邦では 600-900 万単位、週 2-3 回です。また、IL-2 においては本邦では 70-210 万単位、週 2-5 回投与ですが、米国ではその 20 倍程度の高用量を投与します(3)。このように、本邦と欧米では、人種間の差もありますが、進行腎癌に対するサイトカイン療法の違いがあります。

一方、本邦の他施設共同で retrospective に集積した転移性腎癌患者の最近の予後調査から、サイトカイン療法での日本の転移性腎癌患者の予後が欧米と比較して良好である事が報告されました(4)。現在 IFN α については、他施設共同で retrospective に集積した患者の遺伝子多型解析から、細胞内シグナル伝達に関わる STAT3 遺伝子の上流の遺伝子多型が IFN α の奏効と強く相関していることが報告され(5)、その検証を目的とした他施設共同の prospective な試験が行われております。

また、本邦での進行腎癌に対する IL-2 と IFN- α を用いた併用療法の第 II 相試験においても、症例選択によりファーストライン治療としての有効性を示す報告もされております(6)。本邦でも分子標的薬が普及し増加傾向にありますが、サイトカイン療法は、必要な治療オプションとして考えられています。本臨床試験では、サイトカイン療法で不応性となった腎癌に対するセカンドライン治療として提案するものであります。

(1) EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update EURURO-3515; No. of Pages 9

(2) PDQ HP 参照

(3) Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. Ann Intern Med. 1988 Apr;108(4):518-23.

(4) Naito S, et al, Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. Eur Urol. 2009

(5) Ito N et al, STAT3 polymorphism predicts interferon- α response in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 35:2785-91, 2007

(6) Akaza H, et al. Successful Outcome Using Combination Therapy of Interleukin-2 and Interferon- α for Renal Cell Carcinoma Patients with Lung Metastasis. Jpn J Clin Oncol. 2010.

東京女子医科大学 小林 博人 8月5日

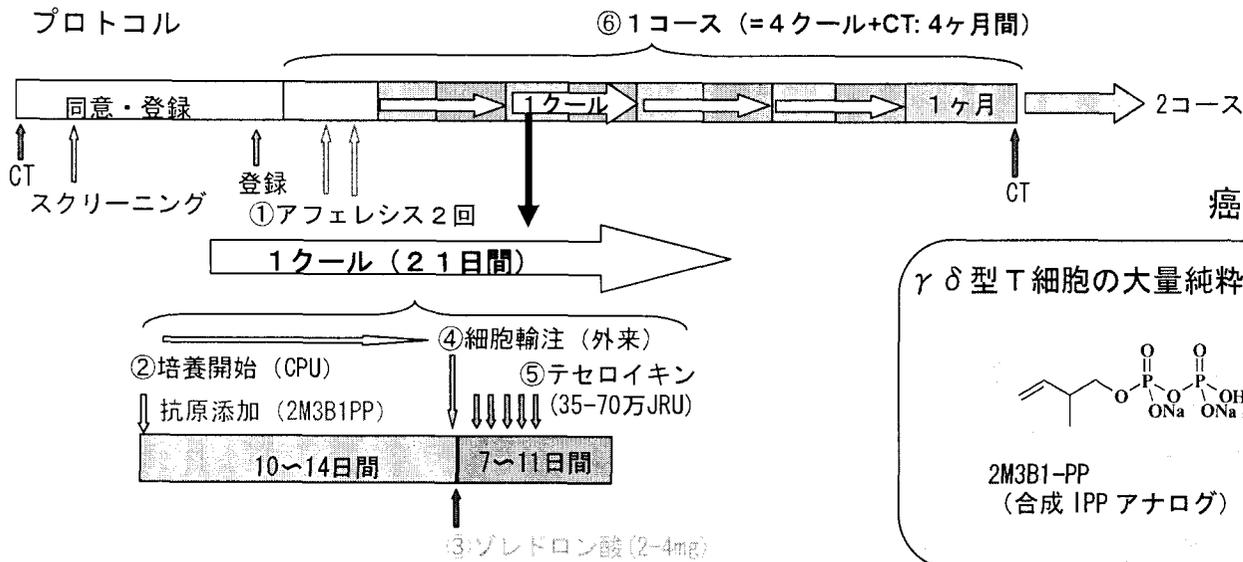
高度医療申請様式第 5 号

高度医療の内容 (概要)

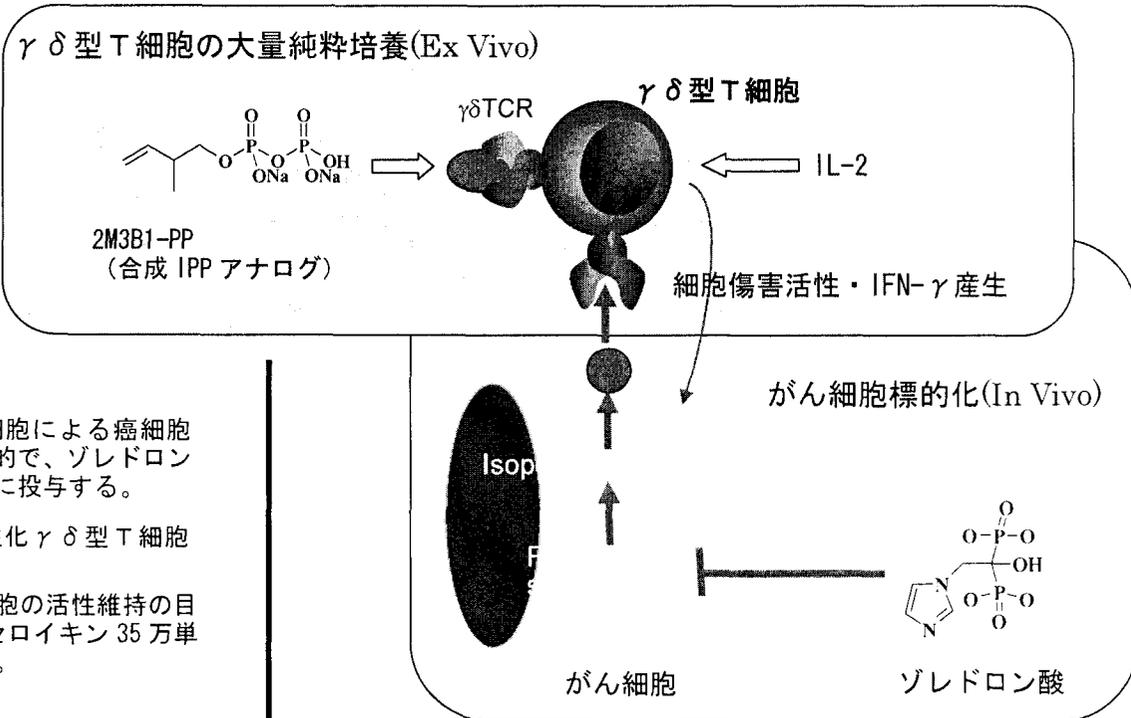
高度医療の名称：転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌
<p>内容：</p> <p>(先進性) 近年 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて $\gamma\delta$ 型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I/IIa 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1% (CR1 例、PR0 例)、疾患制御率 (CR1 例、PR0 例、SD5 例) は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、<u>ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80-87%)であるのに対し 54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%)</u>で、<u>やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。</u>$\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく $\gamma\delta$ 型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区 (スーパー特区) の課題 (「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」) にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。</p> <p>(概要) 末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。$\gamma\delta$ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。</p> <p>(効果) 自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。<u>サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。</u></p> <p>(高度医療に係る費用) 1 コースあたり <u>809,930 円</u>と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 <u>97,840 円</u>は患者からは負担を求めず、高度医療としては <u>712,090 円</u>となる。患者負担については、ゾメタの経費 (151,760 円) は研究費で支払い、<u>560,330 円</u>とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費 (178,200 円) を患者負担に求めないことから 1 コース目については <u>382,130 円</u>となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては <u>382,130 円 + (560,330 円 X 2) = 1,502,790 円</u>となる。</p>

転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法

プロトコル



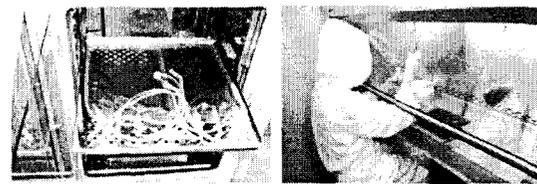
癌標的免疫細胞療法のコンセプト



① 連続血球分離装置を用いて末梢血単核球を採取・濃縮する（アフェレシス）。自己血清100mlを採取する。末梢血単核球はCPUでリンパ球に精製後、使用するまで液体窒素タンク内に保管される。



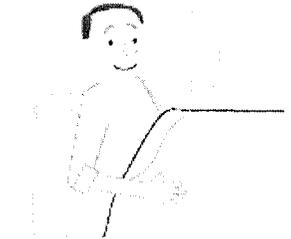
② 東京女子医科大学病院内無菌細胞調整室にてリンパ球を培養する。抗原を加え、 $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導、インターロイキン2を適宜添加して増殖させる。



③ 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞による癌細胞傷害活性を増強させる目的で、ゾレドロン酸（2~4mg）を経静脈的に投与する。

④ 品質試験後の自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞を経静脈的に投与する。

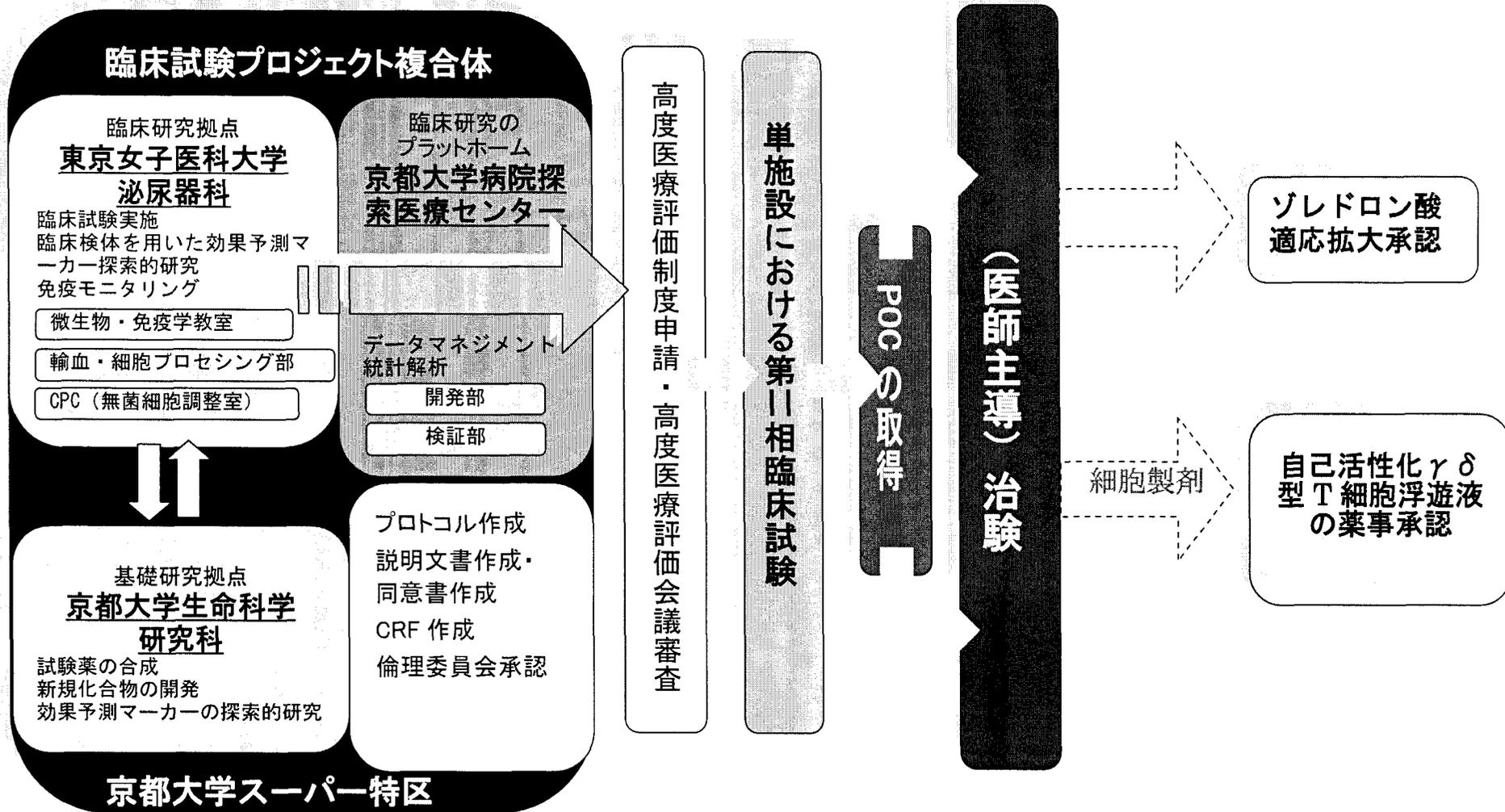
⑤ 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の活性維持の目的で、細胞輸注後よりテセロイキン35万単位を5日間連続投与する。



⑥ ②~⑤の治療を1クールとし、21日毎に4クール施行し、4クール目終了後CT検査を行い治療効果を判定する。2回のアフェレシスと治療4クールおよび効果判定のCTを1コースとし、腫瘍倍加時間の延長を認める場合2コース目を行う。

アフェレシスで採取した末梢血単核球を、体外で $\gamma\delta$ 型T細胞を選択的に刺激する合成IPPアナログの2M3B1PP抗原で誘導し、IL-2によって大量に増殖させる。一方体内に投与したゾレドロン酸によって、がん細胞内のファルネシルピロリン酸合成酵素が阻害され、細胞内にIPPが蓄積し、 $\gamma\delta$ 型T細胞によって認識されやすくなる。がん細胞を認識した $\gamma\delta$ 型T細胞は、がん細胞に対する直接的な細胞傷害活性を示すと同時にIFN- γ 等のサイトカインを産生し、細胞傷害性の免疫反応を惹起することができる。

開発ロードマップ



高度医療 評価表 (番号 026)

評価委員 主担当：林

副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

【実施体制の評価】 評価者：村上

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"/> 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。）		
<p>先行する試験で、本医療技術によりCRが1例認められていることから、次の段階として高度医療の枠組みで有効性（臨床効果）を評価することは適切と考える。ただ、11例中10例にGrade 3以上の有害事象が出現していることから、有害事象の対応を厳格に実施すること。</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。）		

【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	<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"/> 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。）		
<p>限局的腎がんに対する治療の基本は、外科的摘除である。転移・進行性例に対する治療は、サイトカイン療法（インターフェロン、インターロイキン-2）が、日本では第一選択されることが多い。（欧米では分子標的薬が推奨されている）</p> <p>サイトカイン療法の奏効率は20～30%程度であり、サイトカイン不応例には、分子標的薬（スニチニブ、ソラフェニブなど）が使用されている。分子標的薬では、$INF\alpha$に勝る効果であるが、有害事象が多いこと、CRが得にくいこと、投与中止例で急速な増悪がみられることなど投与に制限がある。本邦でのソラフェニブの臨床試験では、サイ</p>		

トカイン抵抗性の進行性腎癌129例に対して投与されPRは19例でCRは認めていない。申請された癌標的免疫療法は、第I/II相試験で疾患制御率が54.5%みられていること、CRがみられることから新たな治療法としてその成果が期待される。

ただし、分子標的薬より先行する理由について念のため確認したい。

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：松山

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"/> 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。)

条件付き承認

転移を有する腎臓癌患者より末梢血単核球を分離し、2メチル3ブテニル1ピロリン酸(2M3B1-PP)にて $\gamma\delta$ T細胞を誘導、IL-2にて選択的増殖をはかり、経静脈的に加工(培養増幅) $\gamma\delta$ T細胞を全身的に投与、当該細胞の腫瘍への集積による癌細胞障害(癌標的免疫作用)を期待するものである。加えて、加工 $\gamma\delta$ T細胞の生体内での活性化持続・増殖のみならず、標的癌細胞の易標的化を期待するとの観点からIL-2およびゾレドロン酸を全身投与するとの新規コンセプトを有する臨床研究プロトコルである。

従前の癌免疫療法と比較し、細胞製剤としての有用性が期待されるのみならず、投与後の活性化とその維持にまで配慮され、臨床研究プロトコルでのIL-2およびゾレドロン酸使用による相乗効果という新規コンセプトを有するsophisticateされた新規細胞製剤・治療法であり、将来的に治験からの薬事承認を目指す高度医療評価制度(第三項先進医療)トラックによる臨床応用にふさわしい申請と考える。

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。)

条件付き承認とすべき点

- 2M3B1-PPの毒性評価、ロットごとの評価、当該試薬における夾雑物の評価、その試薬としての製造体制、製造管理体制、品質管理体制および責任体制について記載されたい。
- パイロットスタディーでは、30mLの末梢血を原料として培養は14日実施している。一方で本申請では1Lのアフェレーシスから得た単核球を原料として培養は11日間であると思われる。この理解が正しいのであれば、異なったプロトコルと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱うとすれば、生物学的同等性が示されればよいのではないか。
- 製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランなど策定の上での臨床研究の実施が望ましい。策定されたものを査読させていただきたい。

- リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。
- 臨床検査技師他が細胞を培養するとのことであるが、これは医師の指導のもとであることを明記されたい。
- 無菌試験など出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応と患者説明手順を明示すべき。
- ヒト献血アルブミンを使用しているので、当該情報は院内輸血部などに保存されるべきである。
- 投与細胞製剤の一部を、レトロスペクティブな検査のため保存されるべきである。
- 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、将来的な展開を見据え、日本薬局方に準じた方法に変更するか、あるいは併用してデータ収集をすることをお勧めする。
- 製造担当者の教育や健康管理に関する手順書なども整備されることをお勧めする。

【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 checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input 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。） 同意説明文書の所要項目は網羅されている。 患者相談等の対応も整備されている。		
（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。）		

【プロトコルの評価】 評価者：林

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。） ーサイトカイン不応性腎癌での標準的治療のひとつとして期待され、そのような治療法		

の位置付けを目指しているかと思う。であれば、例数設計で用いた期待疾病制御率 75% (閾値+20%) は少し低いと思えるが、その設定の根拠を計画書に記載すべきかと考える。

—また、主要エンドポイントを疾患制御率 (CR+PR+SD) としているが、第 I / II a 相臨床試験 (n=11 例) の成績からは、期待される本治療の優れた点として、疾患制御率ではなく、奏功率 (CR+PR、もしくは CR) があげられている。計画書には、奏功率からみた例数設定根拠も一緒に記述するほうが良いのではないだろうか。

—選択基準: 「分子標的薬による治療歴の無い症例」とあるが、当治療は分子標的薬の不応例への適用は考えないのか。

細かな疑問点:

—試験計画書では「登録時の腫瘍倍加時間」の定義が書かれていないようです。腫瘍倍加時間延長の効果判定のベースとなる重要な項目ですので、CRFにあわせて「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出する旨を、計画書でも明記さるべき。

—計画書 P27 9.2 登録前の検査・観察・検査項目の3行目「～観察および検査したを用いてよい。」とは?

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。)

—試験の遂行上の問題への勧告や中間解析の結果からの早期無効中止の勧告などの役割もある「独立データモニタリング委員会」には、試験組織から独立した生物統計家(臨床試験、とくに癌領域の臨床試験の経験のある生物統計家)を加えるべき。また、当試験は単施設試験であるにもかかわらず、いずれの委員も試験実施機関に属している。独立性を明確にするには、実施機関に所属しない者で構成すべきではないか。

【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	継続審議※	不適
予定症例数	35例	予定試験期間	2010年8月1日～2013年8月31日	
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。)				
構成員及び技術委員から提示された実施条件について修正されれば「適」としてよい。				
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。)				

※審議の結果、「継続審議」とし、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

「転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（026）」の指摘への回答書

村上構成員からの指摘事項

1. 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の加工・品質管理に係る体制の情報が不足している。製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者を明記のこと。また、自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の培養時に使用する抗原の製造責任者を明確に記載のこと。

（回答）下記の通り回答致します。

製造管理責任者	東京女子医科大学病院 輸血・細胞プロセッシング部 教授 藤井寿一
品質管理責任者	東京女子医科大学 微生物学免疫学 主任教授 八木淳二
細胞培養責任者	選任中
細胞検査責任者	選任中
自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の培養時に使用する抗原の製造責任者	京都大学 大学院医学研究科 田中義正

2. 京都大学で合成・バイアル化された抗原（2M3B1PP）（製造責任者 田中先生）を、どのような契約等にもとづき東京女子医科大が入手されるのか。

（回答）高度医療評価に申請しているものは、文部科学省の「橋渡し研究支援推進プログラム」の一つで湊長博教授を研究代表者とした、「 $\gamma\delta$ 型T細胞を標的とした癌免疫療法の開発」の下、東京女子医大の田邊一成教授、小林博人助教と京都大学の湊長博教授、田中義正准教授は互いに共同研究者であり、一つのプロジェクトとして田中義正准教授が東京女子医大の院内にて2M3B1PPを製造いたします。

なお、先行する腎癌の研究においても、文部科学省、革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進（通称 がんTR）の下、共同研究として2M3B1PPは院内製造され、供給されておりました。

3. 11例中10例にGrade 3以上の有害事象が出現していることから、有害事象の対応を厳格に実施すること。

（回答）本療法でのグレード3以上の有害事象が91%と高いが、有害事象の内10人（91%）にリンパ球の一過性の減少が見られたためである。

これは、細胞投与後1-2日にみられるもので、支持療法なしで自然軽快する。速やかに回復することより、リンパ球数の減少ではなく、体内でのリンパ球分布の変化によるものと考えられる。

このリンパ球減少を除くとグレード3以上の有害事象の頻度は64%である。その内訳としてはALT上昇(4例、36%)、AST上昇(3例、27%)、クレアチニン上昇(2例、18%)、食欲不振(2例、18%)、低ナトリウム血症(2例、18%)があるが、クレアチン上昇のため補液等の支持療法が1例で要したが、その他は支持療法なしで回復している。

また有害事象報告手順については、先行する臨床第1/IIa相試験の実施におきましても、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、特に有害事象につきましても、重篤な有害事象発生時のマニュアルを作成し、臨床試験を施行して参りました。

本臨床試験につきましても、有害事象対応マニュアルを作成しており、重篤な有害事象発生時には適切に対処いたします。

松山技術委員からの指摘事項

1. 2M3B1-PPがヒトガンマ・デルタ型T細胞を増殖する根拠を示していただきたい。

(回答) 2M3B1-PPがヒトガンマ・デルタ型T細胞を増殖させることは、申請資料【別紙3文献情報 文献要約】腎癌高度医療文献要約の3番目の文献に示しております。

3. Tanaka Y, Kobayashi H, Terasaki T, Toma H, Aruga A, Uchiyama T, Mizutani K, Mikami B, Morita CT, Minato N. Synthesis of pyrophosphate-containing compounds that stimulate Vgamma2Vdelta2 T cells: application to cancer immunotherapy. *Med Chem.* 2007 Jan; 3(1): 85-99.

【目的】ヒトガンマ・デルタ型T細胞のうち、T細胞レセプターの可変領域がガンマ2鎖とデルタ2鎖からなるガンマ・デルタ型T細胞は、ピロリン酸モノエステルやアルカミンやビスホスホン酸などの非ペプチド抗原や腫瘍細胞関連抗原を認識する。われわれは非ペプチド抗原を用いた癌免疫療法を開発するために、様々な非ペプチド抗原を合成し、どのような抗原が最も適しているかを検討した。

【方法】有機化合物合成の手法を用いて様々なピロリン酸エステルを作製した。合成抗原をヒトガンマ・デルタ型T細胞へ反応させ、増殖能や抗腫瘍活性を検討した。【結果】ピロリン酸エステル抗原のうち2メチル3ブテニル1ピロリン酸(2M3B1PP)が最も強力にヒトガンマ・デルタ型T細胞を刺激し、増殖させることがわかった。また、この培養細胞は様々な腫瘍細胞への細胞傷害活性を示した。予め腫瘍細胞をビスホスホン酸などの非ペプチド抗原で処理するとガンマ・デルタ型T細胞による傷害活性が上昇することを認め、癌細胞の標的化ができることがわかった。

【結語】2メチル3ブテニル1ピロリン酸を用いて大量に培養したガンマ・デルタ型

T細胞と癌標的剤としてビスホスホン酸を用いた新しい癌標的免疫療法の開発が可能にあると考えられた。

2. 2M3B1-PPの毒性評価、ロットごとの評価、当該試薬における夾雑物の評価、その試薬としての製造体制、製造管理体制、品質管理体制および責任体制について記載されたい。

(回答) CPCでの細胞培養技術の進歩は目覚ましく、日本薬局方並びに日本薬局方外医薬品に定められていない試薬を使用しなければならぬのが現状でございます。

その管理体制に関しては、それぞれの施設のCPCで定められた検査項目に従い、入荷した試薬の検査項目に不足がある場合はその検査項目を追加し、利用しております。

2M3B1-PPは培養時のみに使用され、培養終了時に洗い流されますので、細胞製剤に残ることはなく、培養液の一成分という位置付けで考えております。

現状では、2M3B1-PPは院内製剤として出荷しておりますが、ロットごとに毒性の評価に関してはエンドトキシン試験、薬物活性に関しては細胞の刺激活性試験を行っております。

現状では、田中義正准教授が製造管理・品質試験・出荷判定を兼務し院内製剤として出荷しているのが現状でございますが、ご指摘の通り、製造管理と品質管理は同一人物が行うことは好ましくなく、試験開始前には独立した管理体制をとりたいと考えております。

3. パイロットスタディーでは、30mLの末梢血を原料として培養は14日実施している。一方で本申請では1Lのアフェレーシスから得た単核球を原料として培養は11日間であると思われる。この理解が正しいのであれば、異なったプロトコールと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱ふとすれば、生物学的同等性が示されればよいのではないか。

(回答) ご指摘の通りパイロットスタディーにおいては、30mLの末梢血より14日間の培養で $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、臨床試験を行いました。休止期の $\gamma\delta$ 型T細胞を2M3B1-PPで刺激し、インターロイキン2を用いて増殖させた場合、細胞表面の活性化マーカー等は、数時間から数日の期間でダイナミックに変化し、その変化の時期は個々の症例により異なるのは、生物学的な多様性の結果であります。

生物製剤として自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞浮遊液を考える場合、製剤に期待される効果は、直接作用による抗腫瘍性効果と、サイトカイン等の液性因子による免疫の賦活化にあります。パイロットスタディーに登録された7人の臨床経過から、投与細胞数の多い方が抗腫瘍効果を期待できることがわかり、引き続いて行われました第I/IIa相の臨床試験では、十分な細胞数を確保する目的でアフェレーシスを用いております。

培養時期の違いは、細胞表面マーカーの解析より、特にIL-2レセプターの発現を検討したところ、培養14日目では発現が低下しており、培養11日目前後が最も効率

に発現している事がわかりました。IL-2 レセプターは細胞増殖にかかわるマーカーであり、投与後生体内での細胞数を増やすという目的では14日間培養した細胞より、11日間培養した細胞を投与した方が合目的と判断し、引き続いて行われました第I/IIa相の臨床試験では、11日間培養とした次第です。

つまり、 $\gamma\delta$ 型T細胞数を増やすという目的のための手段であり、本来の製剤に期待される効果にいたしましては、生物学的には同等のものであります。

4. 製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランなど策定の上での臨床研究の実施が望ましい。策定されたものを査読させていただきたい。

(回答) 自らが執筆した、「細胞療法・再生医療のための細胞プロセッシング」(中外医学社 東京女子医科大学教授 藤井寿一 監修2007年)の「がんに対する免疫療法- $\gamma\delta$ 型T細胞療法」の章内に182頁から196頁にわたり、リンパ球採取から最終製剤調整までを図および写真にて記載しており、安全管理には十分配慮し、培養記録、品質管理記録も残しておりますが、製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランという観点では、小規模で運営しているため、整備が進んでいないのが現状でございます。

本CPCのような小規模施設においては、製造手順書、指図書、記録書および品質管理マスタープランの策定は、人員確保や予算計上など困難な状況ではありますが、本臨床試験を遂行する上で必要最低限の要件は満たしたいと存じます。

5. リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。

(回答)【別紙7医療材料・医薬品等】に記載してございます第一薬品化学会社のリンホプレップです。

2008年8月より取り扱いがコスモ・バイオ株式会社に変更になっております。

6. 臨床検査技師他が細胞を培養するとのことであるが、これは医師の指導のもとであることを明記されたい。

(回答)【同意説明文書】9. この臨床試験はどのようにして行われますが。(2) プロトコル治療について2) プロトコル治療の詳細③「細胞培養は、東京女子医大病院の無菌細胞調製室内で専任の技官によって行われます。」を「細胞培養は、東京女子医大病院の無菌細胞調製室内で専任の技官が、医師の指導のもとに行われます。」に変更いたしました。

7. 無菌試験など出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応と患者説明手順を明示すべき。

(回答) 出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応につきましては、【同意説明文書】10. この治療法にどんな危険性がありますか?の(2)自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞投与によるもの(1%程度の〜)に記載してありますように、品質検査の結果、細菌や真菌の培養液への感染が疑われる場合は当該クールが中止に成ることを記載しており、同意取得前に説明いたします。

またその際には費用がかからない事も【同意説明文書】「16. 治療費はどうなっていますか?」に記載しております。

また、患者説明に関しては、【同意説明文書】9. この臨床試験はどのようにして行われますが。(2)プロトコール治療について2)プロトコール治療の詳細⑥に「自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞製剤の品質テストで真菌や細菌等の混入が疑われ、品質テストに合格しない場合は、主治医がその旨説明し、次クールの予定を速やかに決めます。」を追記しました。

8. ヒト献血アルブミンを使用しているので、当該情報は院内輸血部などに保存されるべきである。

(回答) 東京女子医大病院のGPCは輸血・細胞プロセッシング部に属し、ヒト献血アルブミンも同部より払い出されるもので、ロット番号等は同部に他の血液製剤同様に保存されております。

9. 投与細胞製剤の一部を、レトロスペクティブな検査のため保存されるべきである。

(回答) ご指摘の通り医政発0330第2号(平成22年3月30日)および、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年7月3日)を鑑みて、投与細胞製剤の一部を適切な管理下で保存(-80°Cのフリーザー内で投与後10年間)することにいたします。

本変更により、【プロトコール】10. 本試験で発生する検体について10.2保存方法、保存場所 2)培養 $\gamma\delta$ 型T細胞「細胞投与時に品質管理および免疫モニタリングのために使用し、保存はしない。」を「細胞投与時に品質管理および免疫モニタリングのために使用すると共に、その一部を将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床試験に起因するかどうかを明らかにするために保存する。

保存方法は、細胞ペレットとし、輸血部・細胞プロセッシング部に設置される-80度のフリーザーにて10年保存する。」に変更しました。

また、【同意説明文書】21. 本臨床試験で得られる検体の取り扱いはどうなりますか?に「また、あなたに投与された自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の一部は、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が投与された細胞によるものかを調べる必要がある場合に備えて、10年間保存いたします。

保存した細胞はその目的以外には使用せず、保存期間が終了後は医療廃棄物として適正に廃棄いたします。」を加筆いたしました。

10. 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、将来的な展開を見据え、日本薬局方に準じた方法に変更するか、あるいは併用してデータ収集をすることを勧める。

(回答) 無菌試験に関しましては、第十四日本薬局方において好気培養として、チオグリコール酸(TGC)培地Ⅰ、嫌気培養としてチオグリコール酸培地Ⅱおよび好気培養(真菌及び好気性菌)としてソイビーン・カゼイン・ダイジェスト(SCD)培地が推奨されております。

本試験薬は好気培養で行うため、嫌気培養は不要と考えられます。

現在細菌培養技術も進歩しており、TGC培地やSOD培地とほぼ組成が同じで、より効率に培養できる培地も選択される事があるようです。

無菌試験は外部検査会社へ委託する予定です。

臨床試験開始までに培地の選択をいたします。

マイコプラズマ否定試験に関しては、第十五改正日本薬局方第二追補において「バイオテクノロジー応用医薬品／生物期限由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」が参考情報20として公示されております。

本マイコプラズマ否定試験の対象とされておりますものは、マスター・セル・バンク、ワーキング・セル・バンク及び医薬品製造工程中の培養細胞とされております。

試験方法として、A. 培養法、B. 指標細胞を用いたDNA染色法、C. ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)の3種類があげられております。

一般にマイコプラズマ否定試験の対象とされている細胞は、継体されるものであり、A法では培養に14日程度要し、B法においても指標細胞を適当と認められた細胞保存機関から新しい細胞を入手する必要があるため、また培養に数日間要します。

本臨床試験で使用される製剤は、11日間培養された自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞浮遊液であり、培養細胞そのものを投与し、臨床効果を期待するものです。

また製剤は調整後速やかに投与する必要があり、これらのA法、B法によってマイコプラズマ否定をするのは事実上困難と考えられます。

C法では数時間で検出する事が可能であり、近年広く利用されている方法です。

現在PCRを用いた迅速マイコプラズマ検出キットが多数入手可能であり、本臨床試験実施までに導入する予定です。

しかし、PCR法では必ずしも生きているマイコプラズマの存在を示すものではないため、必要に応じて、A法またはB法による否定試験を行えるようにするため、製剤の一部を -60°C 以下にて保存し、PCR反応で陽性反応が認められた場合使用できるようにいたします。

エンドトキシン試験については、現在検査会社に外注しております。試験方法に関しましては、日米欧3薬局方間で国際調和合意されております Limulus Amebocyte Lysate (LAL) を用いた方法で行っております。

1.1. 製造担当者の教育や健康管理に関する手順書なども整備されることを勧める。

(回答) 製造担当者の教育に関しましては、細胞療法、再生医療に携わる関係者へのテキストブックとして「細胞療法・再生医療のための細胞プロセッシング」(中外医学社 東京女子医科大学教授 藤井寿一 監修 2007年)を用いて、総論から各論まで適時教育しております。

製造担当者の健康管理に関しては、製造担当者は東京女子医科大学職員であり、定期の職員検診、体調により随時受診を行い、健康管理に努めております。

また、CPC内での作業についても、一人1回3時間以内の作業時間を担保するため、午前、午後で1症例の細胞精製および凍結作業、または、製剤出荷作業に限定しております。

林構成員からの指摘事項

1. サイトカイン不応性腎癌での標準的治療のひとつとして期待され、そのような治療法の位置付けを目指しているかと思う。であれば、例数設計で用いた期待疾病制御率75%(閾値+20%)は少し低いと思えるが、その設定の根拠を計画書に記載すべきかと考える。

(回答) 現時点におけるサイトカイン不応性腎癌の標準治療は分子標的薬のソラフェニブです。

本臨床試験が免疫療法という特長を考慮すると、QOLを低下させる有害事象の多いソラフェニブより高いQOLの維持が期待できると考えられます。

よって、本臨床試験における期待疾患制御率を75%と設定しました。

2. また、主要エンドポイントを疾患制御率(CR+PR+SD)としているが、第I/IIa相臨床試験(n=11例)の成績からは、期待される本治療の優れた点として、疾患制御率ではなく、奏功率(CR+PR、もしくはCR)があげられている。計画書には、奏功率からみた例数設定根拠も一緒に記述するほうが良いのではないだろうか。

(回答) サイトカイン療法に不応性腎癌の第1選択は、ソラフェニブです。サイトカイン療法に不応性腎癌に対する第III相試験では、ソラフェニブ群とプラセボ群を、疾患制御率、無増悪生存期間で比較しております。

本臨床試験における対象疾患もサイトカイン療法不応性腎癌であり、現時点の標準療法との比較のため、主要エンドポイントを疾患制御率に設定致しました。

【プロトコール】2.5 本臨床試験の妥当性と期待される効果および標準療法との比較に記載しておりますが、現在本邦では分子標的薬としてソラフェニブ、スニチニブ、エベロリムスの3剤があります。

エベロリムスは他の2剤と作用機序が異なる薬剤で、ソラフェニブ、スニチニブに不応性腎癌への使用が推奨されております。

本来であれば本療法の適応と考えられるサイトカイン不応性腎癌の標準治療薬であるソラフェニブとの比較のみを記載した方が、論点があきらかになったと思われませんが、ソラフェニブの発売半年後にスニチニブは発売され、作用機序が同じため、本療法とスニチニブについても比較をした方が妥当ではないかと思ひ、スニチニブの第III相試験ではCRが得られなかった事を記載した次第です。

論点に誤解を招くような記載であれば、削除いたします。

3. 選択基準：「分子標的薬による治療歴の無い症例」とあるが、当治療は分子標的薬の不応例への適応は考えないのか。

(回答) 本臨床試験の適応外といたしました主な理由は二つございます。

1つ目は、先行する臨床試験の適格条件は、サイトカイン療法不応性腎癌となっております。

本臨床試験は臨床第II相で施行するものであり、先行する臨床試験で最適化がなされていると判断しております。

よって、本臨床試験の適格条件として、分子標的薬治療歴の無い症例といたしました。二つ目の理由は、分子標的薬の作用機序は、腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖シグナルの抑制にあります。

分子標的薬を中断しますと、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起こる事が報告されており、本臨床試験参加にあたり、分子標的薬の中断は倫理的な観点から被験者の利益にはならないと考えました。

4. 試験計画書では「登録時の腫瘍倍加時間」の定義が書かれていないようです。腫瘍倍化時間延長の効果判定のベースとなる重要な項目ですので、CRFにあわせて「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出する旨を、計画書でも明記すべき。

(回答) ご指摘の通り、登録時の腫瘍倍加時間は効果判定の重要な項目であり、「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出します。【プロトコル】9.2登録前の検査・観察・検査項目の(8)に「登録前3ヶ月」と「登録時」のCTによる標的病変の2方向測定より算出した腫瘍体積から算出する」を追記しました。

5. 計画書 P27 9.2 登録前の検査・観察・検査項目の3行目「～観察および検査したを用いてよい。」とは？

(回答) 「観察および検査した結果を用いてよい」に訂正いたします。

6. 試験の遂行上の問題への勧告や中間解析の結果からの早期無効中止の勧告などの役割もある「独立データモニタリング委員会」には、試験組織から独立した生物統計家（臨床試験、とくに癌領域の臨床試験の経験のある生物統計家）を加えるべき。また、当試験は単施設試験であるにもかかわらず、いずれの委員も試験実施機関に属している。独立性を明確にするには、実施機関に所属しない者で構成すべきではないか。

（回答）独立データモニタリングの委員は試験実施機関に属しておりますが、GCP上規定されている治験依頼者が設置することができる治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した委員会という条件は満たしております。

しかしながら、ご指摘の通り、生物統計家を加える方が望ましく、その方向で調整しております。

また、独立データモニタリング委員を実施機関に属さない者で構成すべきとのご指摘ですが、本臨床試験のように比較的少人数の第II相試験で実施する場合、重篤な有害事象発生時や試験の早期中止等を迅速に決める上で、すべての独立データモニタリング委員を実施機関外より選任するのは困難であり、学外委員を加える事で対処したいと思います。

出口技術委員からの指摘事項

1. 分子標的薬（スニチニブ、ソラフェニブなど）の疾患制御率は84%と高く、高度医療申請技術の第I/II相試験は、疾患制御率が54.5%となっており、分子標的薬より先行する理由について確認したい。

（回答）分子標的薬の作用機序は、腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖シグナルの抑制にあります。分子標的薬を中断しますと、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起こる事が報告されているので、分子標的薬を先行させることができません。

本治療法は疾患制御率が極めて高いとは言えませんが、CRの例もあり、3年以上無治療で過ごされている患者もいらっしゃいます。

一方、PDと判定された患者には、直ちに分子標的薬治療に移行していただきますので、患者の不利益は最小限にとどめることが出来ると考えております。

また、先行のファーズI/II試験から改良されている点として、前回の試験では、毎回アフエーシスを行ったが、ゾメタの投与を繰り返すと $\gamma\delta$ T細胞の増殖効率の低下が見られたので、今回は、ゾメタ投与前にアフエーシスを行い、凍結保存し、それを適宜増殖させ患者に投与するスケジュールに変えた。この結果、前回の試験に比べ、疾患制御率の改善が望めるものと期待される。

回答者 東京女子医科大学病院 小林博人

平成22年8月6日

高度医療026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に関する意見

既に第17回高度医療評価会議で述べたことは多くは省略いたします。

転移・再発の腎細胞癌の治療サイトカイン療法、分子標的薬が使用されていますが、その効果には限界があります。今回申請された治療法は既存の免疫療法と比較して癌抗原の微妙な違いに対応できる γ δ 型T細胞を活性化することにより抗腫瘍効果を期待するものです。

また γ δ 型T細胞を活性化するために2メチル3ブテニル1ピロリン酸を用いているが、既存の薬剤に比べ格段に高い培養効率が得られています。

さらに腫瘍細胞を標的化することにより、抗腫瘍効果を高めると申請者は述べています。

本治療は、高度医療として値するものであり、限界のある腎細胞癌治療の現状において、症例を重ねることが望まれます。

高度医療評価会議

技術委員 出口 修宏

追加協力医療機関について (8月受付分)

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
020	再発卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌に対する標準化学療法とベバシズマブの併用療法およびベバシズマブ単独の維持療法	上皮性卵巣癌 原発性腹膜癌 卵管癌	適応外 医薬品	H22. 8. 4	埼玉医科大学国際医療センター	国立病院機構呉医療センター 岩手医科大学付属病院 鳥取大学医学部付属病院 鹿児島市立病院 東北大学病院 国立病院四国がんセンター

平成22年6月24日

「残存聴力活用型人工内耳挿入術（高度医療整理番号007）」
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

信州大学医学部附属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。

記

1. 残存聴力活用型人工内耳挿入術（高度医療整理番号007）
申請（調整）医療機関：信州大学医学部附属病院

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：残存聴力活用型人工内耳挿入術		
適応症：高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者		
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>重度感音難聴に対する治療手法としては、人工内耳の有効性が認められ、既に保険診療として実施されているが、低音部分に残存聴力を有する高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっている。しかしながら、従来の補聴器では十分な補聴は困難であるため、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効な治療法は無いのが現状である。</p> <p>本高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術は、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者の聴取能を大幅に改善することが期待できる先進的な治療法である。本高度医療に用いるインプラント (PULSAR FlexEAS) は、電極の先端が細く柔軟性に富んだ形状をしており、残存聴力を保持しながら人工内耳手術を可能にする先進的な医療機器である。また、スピーチプロセッサ (DUET2) は、マイクで拾った信号を周波数帯域に応じて音響刺激と電気刺激にそれぞれ分離して刺激を行なう先進的な機構を備えている。また、手術手技に関しても、低音部の残存聴力を維持するため、蝸牛の回転軸に沿った方向から電極を挿入する round window アプローチを用いる。本高度医療に用いる残存聴力活用型人工内耳は、既に欧州で CE マークを取得し有効性が確認されているが、欧米で用いられる言語と日本語の言語特性の違いもあるため、日本語を母国語とする日本人においても同様に有効であること確認するとともに、安全性の確認を行うことが重要である。当該技術の有効性を検討するために、術前と術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月時に純音聴力検査・自由音場閾値検査、語音弁別検査を行い、有効性を評価する。また、安全性を検証するために、有害事象の有無および機器の不具合の有無に関し検討を行なう。</p> <p>(概要)</p> <p>低音部分に残存聴力を有する高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対し、全身麻酔下で耳後部を切開し側頭骨を削開、蝸牛を開窓し電極アレイを挿入、固定する手法にて行う。手術手法自体は、電極挿入の手法が異なる以外は、すでに健康保険で実施されている通常的人工内耳挿入術とほぼ同様である。通常的人工内耳挿入術と違い、残存聴力を温存することが可能である。</p> <p>(効果)</p> <p>従来の補聴器では効果の認められない高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対して、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激を併用する「残存聴力活用型人工内耳」を用いることで、聴取能が大幅に改善することが期待される。ヨーロッパを中心に行われた臨床研究では (Kiefer et al., 2005; Gstöttner et al., 2006; Skarzynski et al., 2006, 2007)、単音節の聴取能が大幅に改善しており (正答率平均が 50%以上改善) その有効性が確かめられている。また、信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科において残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した症例では、術前に補聴器装用下で実施した自由音場閾値検査の聴力閾値が 2000Hz は 95dB、4000Hz は 85dB、8000Hz は 85dB であったものが、装用後は 2000Hz が 30dB、4000Hz が 35dB、8000Hz が 45dB と大幅な改善を認めた。また、語音弁別検査においても、術前の最高明瞭度が 100dB でも 15% であったものが、残存聴力活用型人工内耳装用 6 ヶ月後には 60dB で 65%まで改善した。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>81,600円 (様式7号別添一覧表参照)</p>		
申請 (調整) 医療機関	信州大学医学部附属病院	81,600円

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

①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)

②議事概要

信州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:高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者)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、当該技術を適として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(事前評価と本会議におけるコメント)

【臨床研究実施計画】

○高度難聴者の聴覚リハビリテーションとして補聴器と人工内耳がある。補聴器は音響信号を増幅して残存する蝸牛有毛細胞を刺激するものであり、有毛細胞が残存していることが必要条件である。一方、人工内耳は有毛細胞をバイパスして直接、蝸牛神経のらせん神経節細胞を電氣的に刺激するものであり、有毛細胞をはじめとする蝸牛組織の機能を必要としない。人工内耳の適応基準(日耳鼻学会)としては90dB以上の聴力レベルで補聴器では言語聴取が困難な高度難聴者とされているが、特発性進行性感音難聴や一部の遺伝性難聴に特徴的な低音部に残存聴力があるが中～高音域は90dB以上の聴力レベルを高音急墜型または漸傾型感音難聴を呈する高度難聴者は適応にならなかった。また、このような高度難聴者に従来の人工内耳を埋込むと低音部の残存聴力は通常、犠牲になるという問題もあった。人工内耳の電極は蝸牛2.5回転の内、基底回転から1～1.5回転までの挿入となり、頂回転までは到達しない。頂回転は低音部の聴覚を担当するため、もし、低音部の残存聴力を保存し、この残存聴力を補聴器で活用でき、かつ中～高音域を担当する基底回転から1.5回転は人工内耳を活用できれば、相乗効果が期待できることになる。本高度医療はこのようなコンセプトのEAS(補聴器～人工内耳併用型)人工内耳であり、画期的で効果が期待できる。EAS(補聴器～人工内耳併用型)人工内耳の適応聴力を中～高音域が85dB以上と(EUでの適応と同様)、従来の人工内耳の90dBよりやや甘くなっているが、本人工内耳電極の低侵襲性から、中～高音域の残存聴力も保存される可能性も高く、ここでも補聴器とのbi-modal効果が期待できると考えられ、問題はないといえる。なお、責任医師および実施施設はいずれも人工内耳手術の経験の多い施設であり問題ない。

○高度医療実施申請書第3号7.1有効性及び安全性の評価における7-1-4安全性評価項目の中に、手術に伴うと思われる有害事象のみが挙げられている件について、高度医療実施申請書第3号4.予測される安全性情報における4-3人工内耳機器に関する事項の項目で、発生頻度は少ないものの機器の不具合の発生の可能性が記載しており、医療機器なので、有害事象だけでなく機器の不具合についても収集すべきと思われる。

できれば、7-1-4の小項目に機器の不具合を追加することを望む。

なお、症例報告書の方は、有害事象に不具合が含まれると読み替えれば特段、変更す

る必要はないと思われる。

→申請医療機関より事前に回答を得ており、機器の不具合について記載済み。

○高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。

→申請医療機関より事前に回答を得ており、別紙参照。

○参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1,844,070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われるが、この費用負担が不明確です。周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

→申請医療機関より事前に回答を得ており、別紙参照。

【説明同意文書】

○同意手続および同意文書は適切であると考えます。

○患者相談の対応については、信州大学においては適切である。他施設においては、同意書の連絡先の欄が修正されることになろうが、この際に、相談や苦情等の連絡先について適宜対応されることを望む。

○本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

3. 高度医療評価会議での検討結果

信州大学医学部附属病院からの新規技術（残存聴力活用型人工内耳挿入術）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、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1症例以上に設定。それに伴い協力医療機関の削除。名称の変更）があり、再度全構成員に確認を行い、了承を得たので先進医療専門家会議に報告することとした。

高度医療「EAS人工内耳挿入術」に関する意見書に対する回答文章

意見書の内容

1. 高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡または代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。

2. 参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1844070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と見られますが、この費用負担が不明確です。周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

意見書に対する回答

1) 周波数圧縮型（帯域移行型）補聴器に関して

1に関してですが、図に示すように、本高度医療の対象となるような高音急墜型の聴力を呈する方に周波数圧縮型補聴器（周波数帯域移行型補聴器）を使用していただいたときの、聴力検査の結果を示しました。

周波数圧縮型補聴器（周波数帯域移行型補聴器）を用いる事により、高音部分の音の帯域が移行されて可聴範囲には入るように変換されるため、純音聴力検査の結果は改善する（図1）ものの、語音弁別能（日本語聞き取り能力評価尺度のひとつ）は向上せず、かえって悪くなる（図2）というデータを示しております。

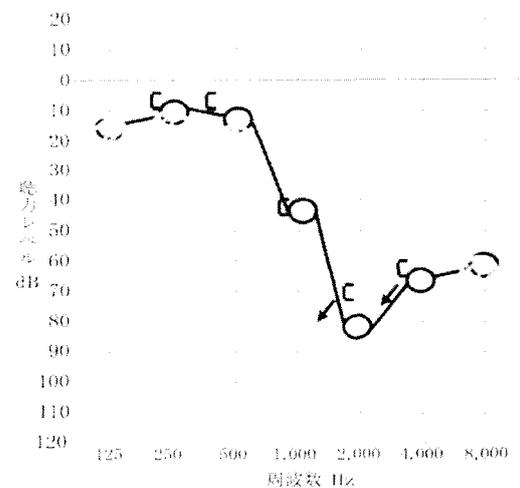
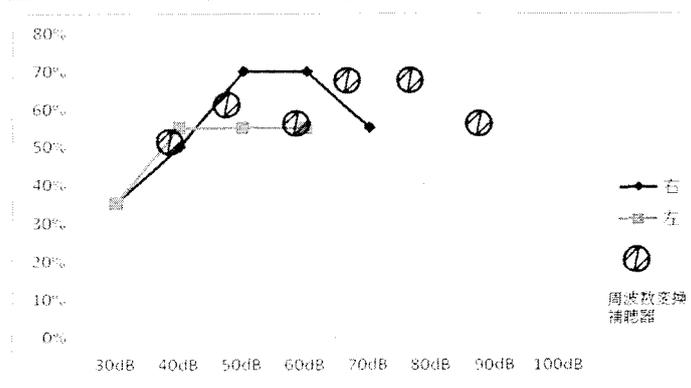


図1 周波数帯域移行型補聴器装用下での聴力

図2 周波数帯域移行型補聴器装用下での語音聴取能



我々としては、周波数圧縮型補聴器（周波数帯域移行型補聴器）はすでに医療用機器として承認

され販売されている一般的な補聴器として考えており、また、語音弁別能の改善も認められなかった事より、コミュニケーション障害を治療するための治療法としては不十分であるため、申請書中では「効果的な治療法は無いのが現状である」という記載をしている次第です。しかしながら、その部分を明確にする必要があるのであれば、例えば下記のように改めることは可能です。

例) 様式 3-2 および 5

しかし、高音急墜あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは出来ず、コミュニケーションに必要な聴力閾値までの補聴は困難な場合がほとんどである。

また、周波数圧縮型補聴器（周波数帯域移行型補聴器）を用いる事により、高音部分の音の帯域が移調されて可聴範囲には入るよう変換されるものの、語音弁別能（日本語聞き取り能力評価尺度のひとつ）は、殆ど向上しない（あるいは、かえって悪くなる（別添））ことより、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者のコミュニケーションを大幅に改善する有効な治療法は無いのが現状である。

患者用説明用紙 項目⑩

現時点で、本高度医療の対象となる難聴の方に対する治療法は補聴器・人工内耳以外はありません。しかし、人工内耳は適応外であるため、補聴器以外の選択肢はありません。また、本高度医療では補聴器の装用効果の低い方を対象とするため、従来型の補聴器では十分な補聴をすることは出来ず、コミュニケーションに必要な聴力閾値までの補聴は困難です。また、周波数圧縮型補聴器（周波数帯域移行型補聴器）を用いる事で、高音部分の音がオクターブ下に移調されて可聴範囲には入るよう変換される補聴器がありますが、このような周波数圧縮型補聴器を用いても語音弁別能（日本語聞き取り能力評価尺度のひとつ）は殆ど向上しないことが明らかとなっているため、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者のコミュニケーションを大幅に改善する有効な治療法は無いのが現状です。

2) 費用負担に関して

2) に関しましては、様式の 12 に記載致しましたように

- ・ 既にヨーロッパ等で承認されている機器であるが、国内では薬事未承認のため入手が困難であるため本高度医療では本申請書で明記した製造・販売会社から機器一式を臨床研究用として無償提供を受け、その有用性を評価する。
- ・ 本高度医療の実施に際して、研究データの取得に関してはメーカーが一切関与しない状態で研究を進める予定であり、各施設の倫理委員会に申請のうえ審査を受けており、利益相反関係は適切に管理されている。

ということで、基本的にはメーカーより臨床研究用として無償で提供を受け、速やかに有用性を評価する事を目的としております。

また、機器は臨床研究用として無償提供を受けますが、様式 6 にありますように、患者自己負担額も 354,375 円必要であるため、周波数圧縮型補聴器と同等以上の自己負担は必要であり、さらに手術のリスクの可能性をきちんと説明する事を考え合わせると、必ずしも手術に誘導するものではないと考えられます。

また、必要であれば対象選定基準に「周波数圧縮型補聴器の装用効果が乏しい方」という項目を加えることで、危惧される手術に誘導する可能性を回避することが可能と考えられます。

高度医療 評価表 (番号 007)

評価委員 主担当：川上
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：小川

高度医療の名称	EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳挿入術
申請医療機関の名称	信州大学医学部附属病院
医療技術の概要	低音部に残存聴力を有するが、高音域の聴取能が極めて悪い、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者に対し、残存聴力を温存させるため、EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳を使用する医療技術。

【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	<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"/> 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。)		

【実施体制の評価】 評価者： 小川

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"/> 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。)		
<p>高度難聴者の聴覚リハビリテーションとして補聴器と人工内耳がある。補聴器は音響信号を増幅して残存する蝸牛有毛細胞を刺激するものであり、有毛細胞が残存していることが必要条件である。一方、人工内耳は有毛細胞をバイパスして直接、蝸牛神経のらせん神経節細胞を電氣的に刺激するものであり、有毛細胞をはじめとする蝸牛組織の機能を必要としない。人工内耳の適応基準(日耳鼻学会)としては90dB以上の聴力レベルで補聴器では言語聴取が困難な高度難聴者とされているが、特発性進行性感音難聴や一部の遺伝性難聴に特徴的な低音部に残存聴力があるが中～高音域は90dB以上の聴力レベルを高音急墜型または漸傾型感音難聴を呈する高度難聴者は適応にならなかった。また、このような高度難聴者に従来の人工内耳を埋込むと低音部の残存聴力は通常、犠牲になるという問題もあった。人工内耳の電極は蝸牛2.5回転の内、基底回転から1～1.5回転までの挿入となり、頂回転までは到達しない。頂回転は低音部の聴覚を担当するため、もし、低音部の残存聴力を保存し、この残存聴力を補聴器で活用でき、かつ中～高音域を担当する基底回転から1.5回転は人工内耳を活用できれば、相乗効果が期待できることになる。本高度医療はこのようなコンセプトのEAS(補聴器～人工内耳併用型)人工内耳であり、画期的で効果が期待できる。EAS(補聴器～人工内耳併用型)人工内耳の適応聴力を中～高音域が85dB以上と(EUでの適応と同様)、従来の人工内耳の90dBよりやや甘くなっているが、本</p>		

人工内耳電極の低侵襲性から、中～高音域の残存聴力も保存される可能性も高く、ここでも補聴器との bi-modal 効果が期待できると考えられ、問題はないといえる。なお、責任医師および実施施設はいずれも人工内耳手術の経験の多い施設であり問題ない。
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	・ 不適
5. 補償内容	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。)		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意手続および同意文書は適切であると考えます。 ・ 患者相談の対応については、信州大学においては適切である。他施設においては、同意書の連絡先の欄が修正されることになろうが、この際に、相談や苦情等の連絡先について適宜対応されることを望む。 		
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。)		

【プロトコルの評価】 評価者： 川上

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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。)		
<p>実施にあたって特段の支障はないものと考えます。</p> <p>微細な指摘事項ですが、いままでに信州大学医学附属病院にて一例の実施例があるようですが、他の参加医療施設での実績はどうなのでしょう。同様の技術での手術実施例はあるようですので実施に支障はないと考えて差し支えはないでしょうか。</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。)		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 • 不適		
予定症例数	24 症例	予定試験期間	承認日～ 平成 25 年 3 月 1 日
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。） 実施にあたり特段の問題はないと考えます。			
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。） 			

「経カテーテル大動脈弁留置術」および「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」についての倫理面からのコメント

高度医療評価会議構成員
神戸学院大学法学部 佐藤 雄一郎

本日の高度医療会議を欠席いたしますので、審査にあたりました上記2案件について、書面にてコメントをさせていただきます。

コメント：

「経カテーテル大動脈弁留置術」について

本申請は、既に承認済みのものについて、対象となる患者の範囲を拡大するものですが、特に倫理的に問題はないものと考えます（とりわけ、本変更によって、同意書および同意取得手続、補償内容、苦情相談には影響はないものと考えました）。

「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」について

本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

以上

意見書（番号 007 EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術）

国立循環器病センター臨床研究開発部
山本晴子

高度医療実施申請書第3号7. 1 有効性及び安全性の評価における7-1-4 安全性評価項目の中に、手術に伴うと思われる有害事象のみが挙げられている件について、高度医療実施申請書第3号4. 予測される安全性情報における4-3 人工内耳機器に関する事項の項目で、発生頻度は少ないものの機器の不具合の発生の可能性が記載しており、医療機器なので、有害事象だけでなく機器の不具合についても収集すべきと思われる。

できれば、7-1-4 の小項目に機器の不具合を追加することを望む。

なお、症例報告書の方は、有害事象に不具合が含まれると読み替えれば特段、変更する必要はないと思われる。

2009年12月4日

EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術についての意見書

高度医療評価会議構成員
金子 剛

1. 高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。

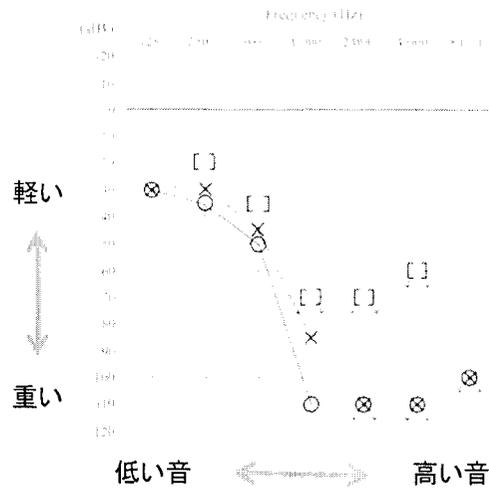
2. 参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1844070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われませんが、この費用負担が不明確です。

周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

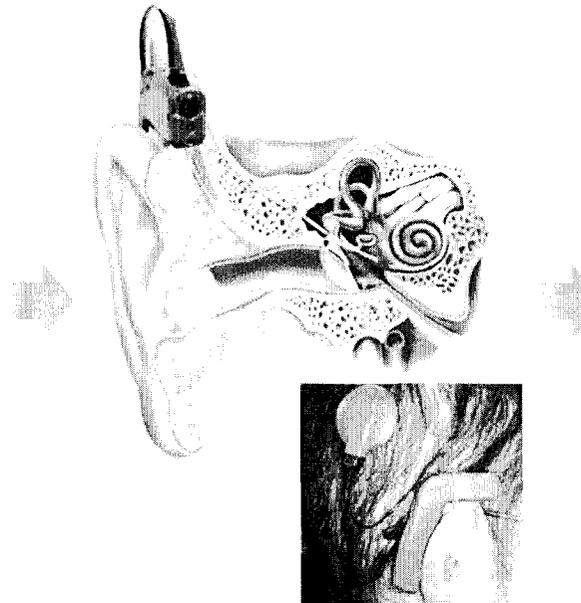
以上

高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術 概要概念図

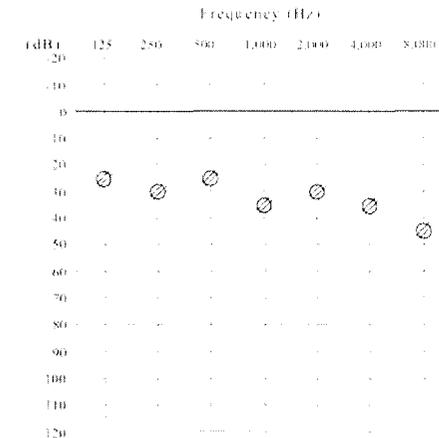
手術前の聴力(聴覚的雑音)



残存聴力活用型人工内耳挿入術



手術後の聴力



高音急墜型・漸傾型の聴力を呈する難聴患者

- ・高音部が高度の難聴
- ・低音部には聴力が残っている
- ・通常の補聴器では補聴が困難

手術

- ・手術により内耳に電極を挿入
- ・通常的人工内耳より先端が細くしなやか(低音部の聴力を温存)
- ・残存聴力を活用する専用の体外器(スピーチプロセッサ)を用いて聴取する。

残存聴力活用型人工内耳装用後

- ・高音部は電気刺激、低音部は音響刺激を併用する「残存聴力活用型人工内耳」を装用することで、聴取能を大幅に改善

高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」スケジュール図

処置

手術～入院期間中

- ・全身麻酔下で手術
- ・手術時間は約3時間
- ・1週間後に創部の確認
および抜糸
- ・入院期間は7～10日間

1ヶ月後

- ・創部の確認
- ・初回マッピング
以降、機械のマッピング(セッティング)が安定するまで、
ほぼ月に1回機器のマッピング(調整)を行う

検査

1ヶ月前～手術まで

- ①患者選定
- ②IC・同意取得
- ③術前検査
 - ・自由音場閾値検査
 - ・語音弁別検査
 - ・純音聴力検査
 - ・画像検査(CT・)MRI
- ④プレカンファ(モニター)

6ヶ月後

- 術後検査①
- ・自由音場閾値検査
 - ・語音弁別検査
 - ・純音聴力検査

12ヶ月後

- 術後検査②
- ・自由音場閾値検査
 - ・語音弁別検査
 - ・純音聴力検査

有効性主要評価項目

- ・自由音場閾値検査: 術前と比較して、2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均聴力が30dB以上改善した例を改善例とする。
- ・語音弁別検査: 静寂下で語音弁別検査を行ない、手術前より最高明瞭度(語音弁別能)が改善した場合を改善例とする。

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：残存聴力活用型人工内耳（製品名：EAS Hearing implant system）

適応疾患：高音急墜・漸傾型の聴力像を呈する両側性の感音難聴患者

臨床研究

- ・ 試験名：EAS人工内耳
- ・ 試験デザイン：1群前後比較試験
- ・ 期間：2008.12～2009.12
- ・ 被験者数：4
- ・ 結果の概要：全例とも聴取能が大幅に改善した。

高度医療

- ・ 試験名：残存聴力活用型人工内耳挿入術
- ・ 試験デザイン：1群前後比較試験
- ・ 期間：承認日～H25.3.1
- ・ 被験者数：24
- ・ 評価項目：聴力検査(自由音場閾値検査)
語音弁別検査

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認：米国(無・現在FDA申請中) 欧州(有、CEマーク取得2006年3月)
ガイドライン記載(無) 進行中の臨床試験(無)

当該高度医療における

選択基準：聴力が次の条件を満たし(125, 250, 500Hzの聴力が65dB以下、2000Hzの聴力が80dB以上、4000, 8000Hzの聴力が85dB以上)
かつ補聴器装用下において語音弁別能が65dBで60%未満の難聴患者

除外基準：伝音難聴および急性進行性の難聴

予想される有害事象：術後感染症

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または治験の追加を検討

平成22年6月14日

「レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験（高度医療整理番号 025）」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

京都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：レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験	
適応症：脂肪萎縮症	
<p>内容：</p> <p>【概要】脂肪萎縮症（以下、本疾患）は、脂肪組織の消失あるいは減少を特徴とする遺伝性あるいは後天性の疾患である。本疾患は脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。本高度医療では、metreleptin (KTR103) を1日1回の自己注射にて皮下投与し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。</p> <p>【先進性】本疾患の国内患者数は、我々の行った全国調査から推定100名以下であることが判明しており、正に希少難病である。しかし現在、本疾患に適応を有する医薬品にはIGF-1があるものの、臨床の場では脂肪萎縮症に伴う糖尿病や高中性脂肪血症の顕著な改善効果はなく、有効な治療とまでは言えない。一方で脂肪組織から分泌されるホルモンとしてレプチンが発見され、レプチンはこれまでの研究から強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンであることが知られている。米国では本疾患を対象とした組換えメチオニルレプチン（metreleptin）の臨床試験が実施され、本疾患に有効であることが示されている。国内では我々のグループが中心となって、脂肪萎縮症を対象に metreleptinの1日1回投与（開始当初は1日2回投与、毎日通院）の臨床試験を実施し、最長で7年間に亘る長期安全性と臨床効果を確認している。また本医療機関での実績は十分にあることに加え、1症例ごとの詳細なデータも存在し品質保証の問題はない。本治療は、基礎研究と臨床研究にて十分裏付けられたエビデンスがあり、これまで有効な治療法がなかった患者に対する先進的な治療法と考え、その治療法の確立の意義が大きい。しかし、これまでの臨床試験は薬事審査に耐えるものではないため、我々は本高度医療を薬事承認申請に向けた第一歩となる質の高い臨床試験として新たに実施し、脂肪萎縮症患者を対象に1日1回自己注射による長期安全性と安定した臨床効果を確認する。なお、本高度医療による臨床試験の結果は、薬事承認のための参考資料として活用する。</p> <p>【効果】本疾患は、幼児から発症する患者が多く、患者は就学時期や就職時期とも重なり、社会生活の中での選択の範囲が制限されることが多かったが、このように有効な治療薬があることで、医療機関への通院の軽減や食事制限の軽減などの生活の質の向上、職業選択の拡大や就業時間制限の軽減などによる生産性の向上などが十分に期待でき、また病状の進行を遅らせることや糖尿病合併症などを防ぐことで不必要な治療薬の削減も期待でき医療経済面での意義も十分あると考えられる。また、これまでの臨床試験では、患者の自己注射は行わず、患者は近医への毎日の通院が必要不可欠であり、自己注射が可能になることでも生活の質は格段に向上すると考えられる。</p> <p>【高度医療に係る費用】 高度医療にかかる費用： 111,000円</p>	
申請医療機関	京都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

① 開催日時：平成22年5月28日(金) 10:30～12:30
(第17回 高度医療評価会議)

② 議事概要

京都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:脂肪萎縮症)について、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「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

○すべての使用例で明らかな効果があり、長期間の投与で心配となる副作用もでない。

○実施責任医師をはじめ、実施者ともに専門性が高く、また、医療機関も本試験を行うにあたり妥当と考える。

○臨床試験であること(さらに、薬が作られるプロセスについても)、本高度医療を受けるのは自由であること、考えられる副作用、他の治療法の存在、補償内容、患者相談など、さらには利益相反についても記述があり、適切である。

指定病院の要件、および在宅での注射について、適切な対応がとられることを望む。

*高度医療評価対象部分(無償提供されるレプチンを除く)について、患者負担となる(IC文書p.19、申請書p.7)と思われるが、実施計画書では研究費から支出するとされている(p.38)ので、統一が必要である。

*同意文書は、16歳で署名欄がわけてあるが、誤解を生じないか。

→事務局より修正が依頼され上記コメントは申請者により適切な形に修正された。

○通常の臨床試験においては、有害事象及び副作用と試験薬との因果関係の判定は、研究責任者/担当医師によって実施されます。本申請では、有害事象/副作用が主要評価項目になっており、また、本試験の結果より、医師主導治験での長期安全性試験の設計根拠になることを考慮しますと、効果安全性評価委員会で判定結果を第三者の立場より検討することを提案します。

→事務局を通じて確認したところ、上記について効果安全性評価委員会は第三者の立場であることが確認できました。

3. 高度医療評価会議での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規技術(レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験)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 025)

評価委員 主担当：竹内 _____
副担当：猿田 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：西岡 _____

高度医療の名称	レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	脂肪萎縮症は、脂肪組織の消失または減少を特徴とする疾患である。脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。脂肪細胞より分泌されるレプチンの血中濃度が著明に低下しておりレプチンを1日1回皮下投与により補充し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。

【実施体制の評価】 評価者：猿田 _____

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。) すべての使用例で明らかな効果があり、長期間の投与で心配となる副作用もでない。		
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：西岡 _____

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。) 実施責任医師をはじめ、実施者ともに専門性が高く、また、医療機関も本試験を行うにあたり妥当と考える。		
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	・ 不適
5. 補償内容	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。） （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。） 臨床試験であること（さらに、薬が作られるプロセスについても）、本高度医療を受けるのは自由であること、考えられる副作用、他の治療法の存在、補償内容、患者相談など、さらには利益相反についても記述があり、適切である。 指定病院の要件、および在宅での注射について、適切な対応がとられることを望む。 ＊高度医療評価対象部分（無償提供されるレプチンを除く）について、患者負担となる（IC 文書 p.19、申請書 p.7）と思われるが、実施計画書では研究費から支出するとされている（p.38）ので、統一が必要である。 ＊同意文書は、16歳で署名欄がわけてあるが、誤解を生じないか。 →事務局より修正が依頼され上記コメントは申請者により適切な形に修正された。</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>		

【プロトコールの評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
<p>コメント欄： 通常の臨床試験においては、有害事象及び副作用と試験薬との因果関係の判定は、研究責任者/担当医師によって実施されます。本申請では、有害事象/副作用が主要評価項目になっており、また、本試験の結果より、医師主導治験での長期安全性試験の設計根拠になることを考慮しますと、効果安全性評価委員会で判定結果を第三者の立場より検討することを提案します。 →事務局を通じて確認したところ、上記について効果安全性評価委員会は第三者の立場であることが確認できました。</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>		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	12例	予定試験期間	4年間	
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。）				
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。）				

「レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験」に関する高度医療評価会議の佐藤構成員からの御指摘に対する回答につきまして

1. 高度医療評価対象部分（無償提供されるレプチンを除く）について、患者負担となる（IC 文書 p.19、申請書 p.7）と思われるが、実施計画書では研究費から支出するとされている（p.38）ので、統一が必要である。

（回答）実施計画書に修正漏れがありましたので、「第3 項先進医療に係る費用」は、患者が負担となる旨訂正致します（実施計画書 P.38）。

2. 同意文書は、16歳で署名欄がわけてあるが、誤解を生じないか。

（回答）16歳で署名欄を分けている理由は、本試験が「臨床研究に関する倫理指針」（以下、倫理指針）に従って立案をしていることによります。倫理指針の第4の2「代諾者からのインフォームド・コンセントを受ける手続」＜細則＞1のロに基づき、16歳以上20歳未満の場合には可能な限り代諾者とともに被験者本人からも同意を得ることとし、16歳未満の被験者に対しても同意文書（アセント文書）の署名を得ることを考えています。

なお、実施計画書 P.37 の「16.3 説明と同意」にも、16歳以上の未成年である場合には、その旨記載していますが、私どもも20歳以上を成年とし、20歳未満を未成年と基本的に考えておりますので、実施計画書の記載漏れを一部追記致します。（実施計画書 P.37）

3. 指定病院の要件、および在宅での注射について、適切な対応がとられることを望む。

（回答）今回予定しているフォローアップ施設には、これまでの臨床研究において患者のフォローにあたり診療情報を共有してきた医師が在籍しておりますが、引き続き、京大とフォローアップ施設間での密な連携体制を構築するよう努めて参ります。また、自己注射の指導の際には注射手技の訓練のみではなく、低血糖症状やその対処法などについても「低血糖予防・対処マニュアル」を作成し患者及び保護者に伝えることとしており、患者が在宅で自己注射による治療が安全に行えるよう配慮して参ります。

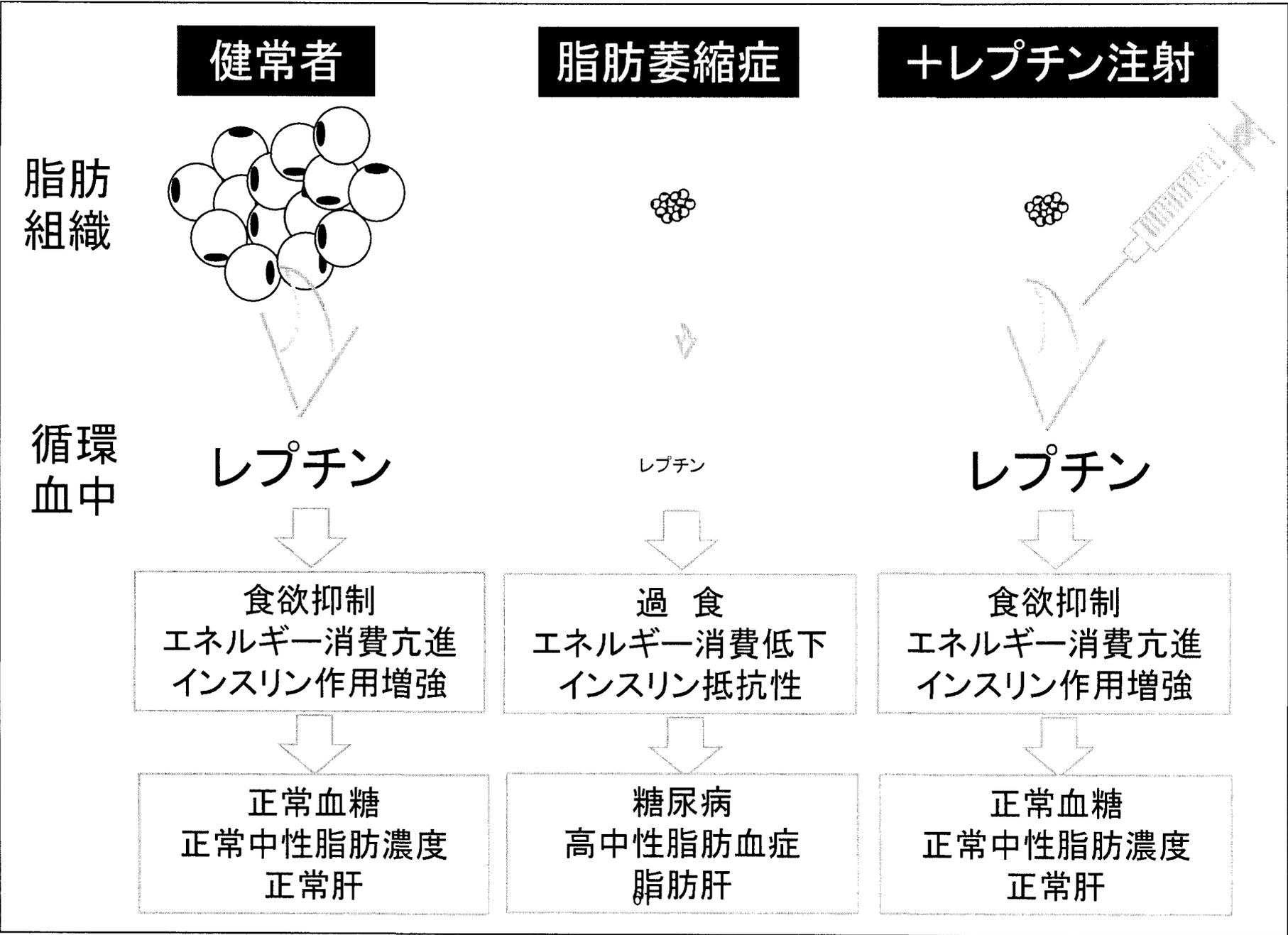
4. 同意文書では、本人＋代諾者の同意日の欄と、「本人が16歳未満の場合」として、本人の署名日と代諾者の同意日とが書いてある欄があります。ですが、16歳で分ける意味があるのか（疫学研究指針では16歳で分けますけれども、臨床研究指針は、未成年者（成年擬制が働く者を除く）は常に代諾が必要です）。そうすると、下の署名欄（16歳未満）を削除するか、あるいは、2つ並べるのであれば、上の欄から代諾者の者を削除し、下の欄を、本人が未成年の場合、とするか、どちらかにすべきではないか。

（回答）同意文書（IC 文書）の2つの署名欄のうち、下の署名欄（16歳未満）の部分を削除し、1つに致しました。なお、アセント文書については、修正はありませんが、IC 文書の版管理のため1.3→1.4に致しました。

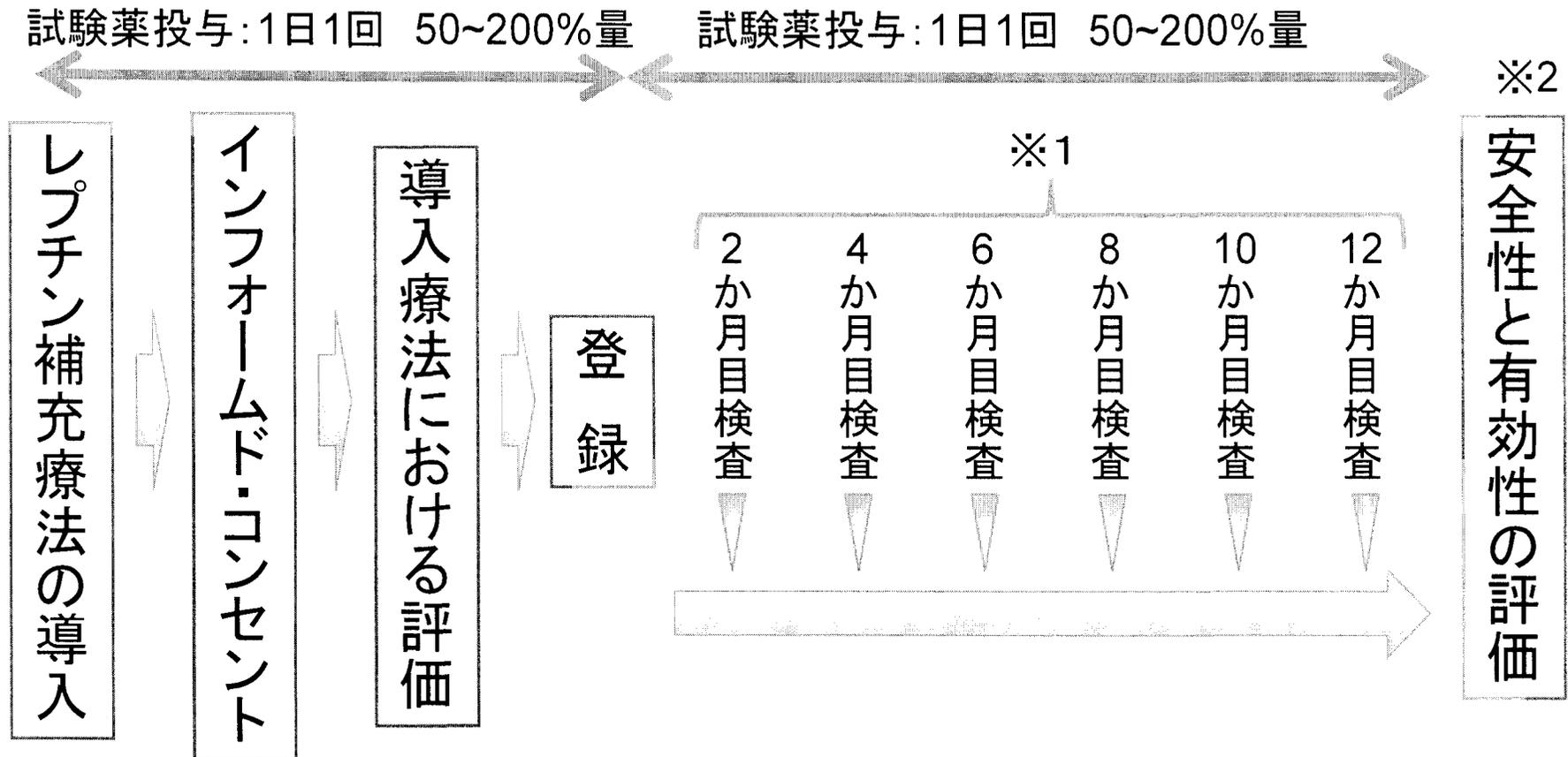
お取り計らいのほど、よろしくお願い申し上げます。

京都大学医学部附属病院
探索医療センター探索医療開発部
伊藤達也

脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法



脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法



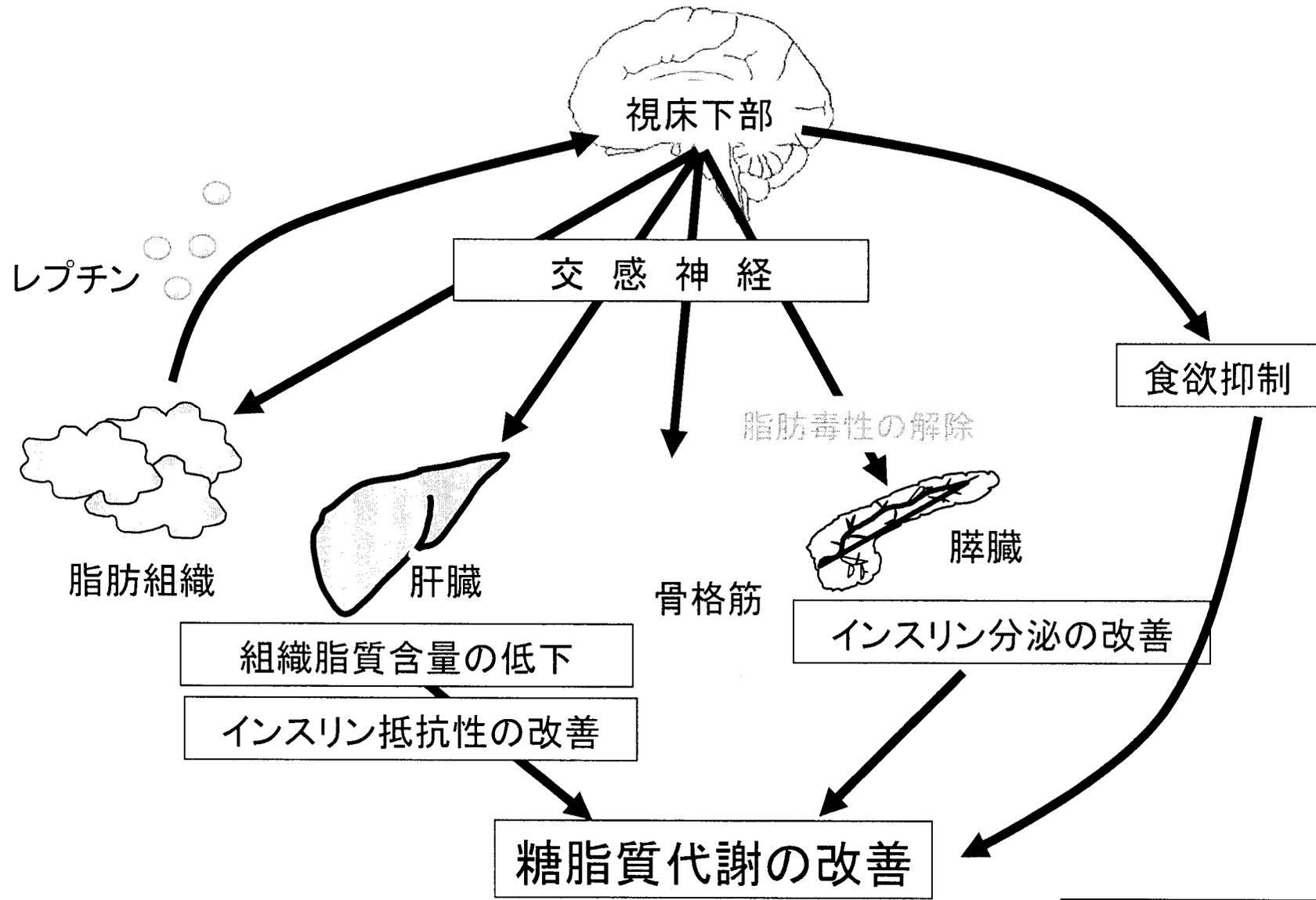
主要エンドポイント:有害事象と副作用

副次エンドポイント: HbA1c、空腹時血漿血糖、空腹時血中中性脂肪濃度、
空腹時血中インスリン濃度

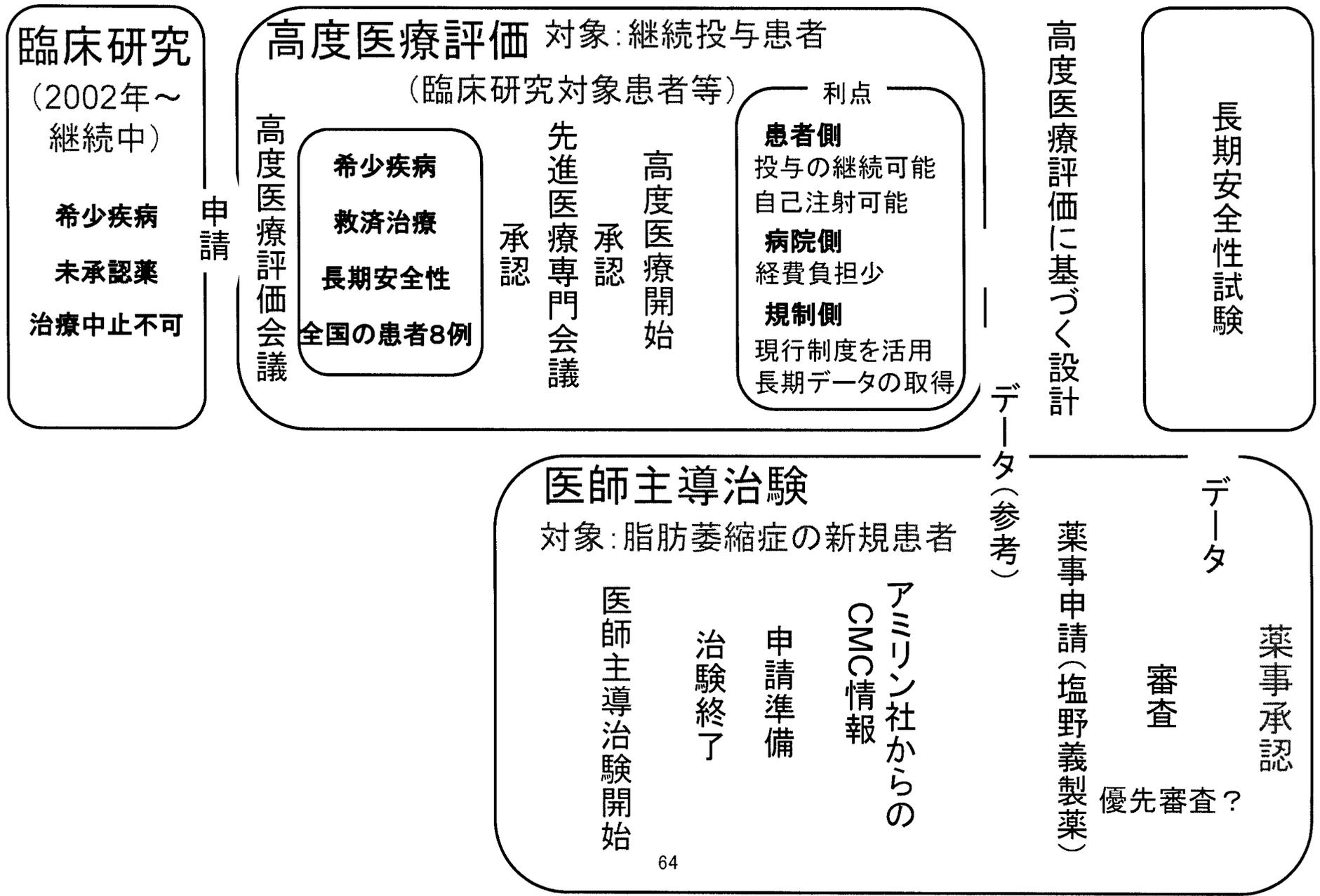
※1:1年1回(導入療法より2年目までは1年2回)の糖尿病の入院検査を京大病院にて行う

※2:安全性と有効性は、1年間の経過により評価する。継続可と判断されれば、次の1年に入る

レプチンの糖脂質代謝改善作用



KTR103の開発ロードマップ



取り下げられた高度医療に係る申請書について

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関
013-1	進行食道癌に対するペプチドワ クチン療法	食道癌	未承認 医薬品	H22. 8. 5	本新規技術について 治験開始が決定され たため	・腫瘍関連抗原エピソードペプチド オンコセラピーサイエンス(株)	山梨大学医学部 附属病院

高度医療評価制度の概要

1 趣旨

医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を、一定の要件の下に、「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認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が目的

2 対象となる医療技術

- (1) 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術

3 高度医療を実施する医療機関の体制に係る要件

- (1) 特定機能病院又は高度医療を実施するにあたり緊急時の対応、医療安全対策に必要な体制等を有する医療機関
- (2) 臨床研究に関する倫理指針などに適合した研究実施体制
- (3) 使用する医薬品・医療機器に関し、適切な入手方法・管理体制 等

4 高度医療の技術内容に係る要件

- (1) 安全性及び有効性の確保が期待できる科学的な根拠を有する医療技術(国内外の使用実績や有用性を示す文献等)
- (2) 臨床研究に関する倫理指針などへの適合
- (3) 患者及び家族への説明と同意等の倫理的な観点からの要件
- (4) 試験記録の管理体制など科学的評価可能なデータ収集に係る要件 等

5 申請手続き等

- (1) 医政局長の主催する「高度医療評価会議」にて評価
- (2) 医政局研究開発振興課が窓口(保険併用については、保険局医療課と連携)

6 高度医療を実施する医療機関の責務

- (1) 実績の公表及び報告
- (2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告 等

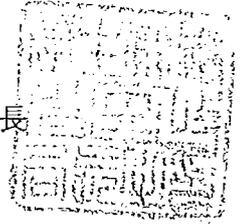
7 実施後の評価等

実施状況の報告や試験計画の終了時等に確認・評価

医政発第0331021号
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

高度医療評価制度に係る申請等の取扱いや実施上の留意事項については「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成20年3月31日付け医政発第0331022号厚生労働省医政局長通知）にて示しているところであるが、今般、高度医療評価制度を運用していく中で、高度医療評価会議等から寄せられた御意見をもとに、当該通知の要件等を一部変更するとともに、不明瞭な部分を明示し、当該通知について下記のとおり全部の改正をするので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知方をよろしく願います。

併せて、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項、先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成20年3月31日付け保医発第0331003号厚生労働省保険局医療課長通知。以下、「先進医療通知」という。）における取扱いにも留意するよう周知方をよろしく願います。

1 高度医療に係る基本的な考え方

(1) 高度医療評価制度の趣旨

薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、当該医療技術を「高度医療」として認め、先進医療の一類型として保険診療と併用できることとし、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て創設されたものが、高度医療評価制度である。

(2) 高度医療の取扱い

高度医療評価制度においては、有効性及び安全性の確保の観点から、制度の対象となる医療技術毎に実施医療機関の要件を設定し、当該要件に適合する医療機関において、その医療機関に所属する医師の主導により適切に実施される医療技術について、高度医療としてその実施を認め、本制度の対象とすることとする。

なお、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、厚生労働省医政局長主催の高度医療評価会議が行い、高度医療に係る申請等の手続については、本通知に定めるところによるものとする。

(3) 用語の定義

- ① 多施設共同研究：高度医療のうち、実施する医療機関が複数存在するものをいう。
- ② 高度医療実施医療機関：申請医療機関又は協力医療機関のいずれかに分類される高度医療を実施する医療機関をいう。
- ③ 申請医療機関：高度医療に係る技術の申請を行う医療機関をいう。
- ④ 協力医療機関：多施設共同研究を行う場合において、高度医療に係る協力を申請医療機関に対して行う機関をいう。
- ⑤ 調整医療機関：協力医療機関のうち、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う機関をいう。（協力医療機関が複数存在する場合において、協力医療機関のうち1の医療機関を調整医療機関とすることができる。）
- ⑥ 実施責任医師：所属する医療機関における高度医療の実施に関して責任を有する医師をいう。

2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

- (1) 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又は第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術

3 高度医療を実施する医療機関の要件

高度医療実施医療機関は、次の（1）から（4）までの要件を満たす保険医療機関であること。

- (1) 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他高度医療を実施するに当たり必要な次の①及び②の体制を有する医療機関であること。
なお、その具体的な内容については、高度医療評価会議において、医療技術ごとに要件を設定する。
 - ① 緊急時の対応が可能な体制を有すること。
 - ② 医療安全対策に必要な体制を有すること。
- (2) 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に適合する実施体制を有すること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）に適合する実施体制を有するなど、医療技術に応じた指針に適合する実施体制を有すること。
- (3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等が適切であること。
- (4) 高度医療実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保すること。

4 高度医療の技術に係る要件

次の（１）及び（２）の要件を満たす医療技術であること。なお、試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等を設定すること。特に、症例報告のみで原著論文としての公表がなされていない技術や過去の使用実績が乏しい技術等については、予定の試験期間及び症例数を限定するとともに、厳重なモニタリング体制を構築する必要があることに、留意されたい。

（１）国内外の使用実績や有用性を示す文献等の科学的な根拠に基づき、有効性及び安全性の確保が期待できる医療技術であること。

（２）高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。

- ① 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に適合していることなど、医療技術に応じた指針に適合していること。
- ② 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
- ③ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、当該高度医療を実施する医師が管理されていること。
- ④ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）であること。
- ⑤ 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
- ⑥ 多施設共同研究の場合は、協力医療機関の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。

（３）なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。

- ① データマネジメント体制が確保されていること。
- ② 多施設共同研究を行う場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること。

5 高度医療に係る申請等

（１）申請

申請医療機関の開設者及び協力医療機関の開設者は、高度医療申請様式第1号による高度医療実施申請書（以下、「申請書」という。）正本1通（添付書類及び添付文献を含む。）及び副本9通（添付書類及び添付文献を含む。）を厚生労働省医政局長に提出すること。なお、申請に当たっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前に相談することとし、別添の「高度医療に係る事前相談申込書」により申し込むこと。

（２）申請書の添付書類

申請医療機関の開設者は、次の書類を申請書に添付すること。また、協力医療機関の開設者は、次の書類のうち、③、⑤、⑥、⑦及び⑩の書類を申請書に添付すること。

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）

- ② 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）
- ③ 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ④ 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）
- ⑤ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ⑥ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑦ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑧ 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申請様式第9号）
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑨ 同意文書（患者及び家族への説明文書）及び同意書の雛形
- ⑩ 第3項先進医療届出書（新規技術）（高度医療別添様式第1号）

（3）申請書の添付文献

申請書には、次の文献を添付すること。なお、添付する文献は、査読のある学術雑誌であることを原則とする。また、②の文献について、添付が困難な場合には、その理由を明示すること。

- ① 当該技術の内容を論述した論文 1本以上
 - ② 当該技術の有効性及び安全性を評価した原著論文 1本以上
- なお、当該医療機関における実績に基づく論文又は報告書があれば併せて添付すること。

（4）評価結果について

高度医療評価会議において高度医療として適当であると認められた技術については、先進医療専門家会議に報告されるものであること。

また、高度医療評価会議における評価結果については、厚生労働省医政局長より、申請医療機関の開設者に連絡するものであること。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における評価結果について協力医療機関に連絡すること。

（5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

既存の高度医療に追加で参加を希望する医療機関の開設者は、高度医療申請様式第1号による申請書正本1通（添付書類を含む。）及び副本9通（添付書類を含む。）を申請医療機関に提出すること。申請医療機関の開設者は、申請書等を厚生労働省医政局長に提出し、高度医療の実施の可否について確認を受けること。その場合の添付書類は、下記に掲げるものとする。

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）
- ② 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ③ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ④ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑤ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）
特定機能病院以外の医療機関が高度医療を実施する場合についてのみ添付すること。
- ⑥ 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申

請様式第9号)

当該申請の段階で高度医療実施医療機関が特定機能病院のみで構成されており、追加で参加を希望する医療機関が特定機能病院でない場合に、当該書類を添付すること。

⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

6 高度医療の取下げ

申請医療機関の開設者は、高度医療に係る申請書を提出後、厚生労働大臣が定める先進医療及び施設基準（平成20年厚生労働省告示第129号。以下「先進医療告示」という。）が当該技術を第3項先進医療と定めた日より前に、何らかの理由により高度医療に係る申請を取り下げる場合には、高度医療取下様式第1号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

また、先進医療告示が当該技術を第3項先進医療と定めた日以降に、何らかの理由により高度医療の取下げを行う場合には、当該技術を高度医療として実施しないこととなる予定日の60日前までに、高度医療取下様式第2号及び第3号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

協力医療機関の開設者は、既に実施されている高度医療に係る申請内容について変更が生じた場合には、申請医療機関に報告すること。申請医療機関の開設者は、協力医療機関の申請内容を含め、既に実施されている高度医療に係る申請内容に変更が生じた場合には、高度医療別添様式第3号、第4号及び申請内容の変更事項に関する添付文書等を、厚生労働省医政局長に提出すること。

高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、必要に応じて、高度医療評価会議を開催し、同会議において評価を行うこと。

8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

高度医療実施医療機関は、次に掲げる事項を実施すること。適切に実施されていないことが判明した場合には、高度医療の取消しその他の措置を行う。

(1) 実績の公表

高度医療実施医療機関は、高度医療に係る実施状況等について公表すること。なお、公表の方法等については、厚生労働科学研究の募集要項（計画の公表）、臨床研究に関する倫理指針に掲げる実績の公表の方法を準用すること。

(2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

高度医療実施医療機関は高度医療の実施により、予期しない重篤な有害事象や不具合等が発生した場合には、速やかに必要な対応を行うこと。また、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、院内での必要な対応を行い、他の高度医療実施医療機関、当該医療技術に係る研究の実施を登録している医療機関等への周知等を行うこと。同時に、これらの対応状況・結果について速やかに公表するとともに、以下に掲げる報告を行うこと。

① 安全性報告

高度医療について、安全性の問題が生じた場合は、高度医療別添様式第5号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。また、高度医療による副作用又は合併症（以下「副作用等」という。）により、次のア又はイに掲げる症例（ア又はイに掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。）が発生したものについては、それぞれア又はイ

に掲げる期日までに地方厚生（支）局長を経由して速やかに厚生労働大臣に報告すること。

ア) 死に至る又はそのおそれのある症例については、発生より7日以内に届け出ること。
イ) 次に掲げる症例（アに掲げるものを除く。）であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないものについては、発生より15日以内に届け出ること。

(ア) 副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（ただし、副作用等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、副作用等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、副作用等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。）

(イ) 日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例

(ウ) (ア) 又は (イ) に掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、ア又は (ア) 若しくは (イ) に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例（例 集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の副作用・合併症が発生することが明らかにされている場合にあっては報告すること。

② 健康危険情報に関する報告

高度医療実施医療機関は、国内外を問わず、自ら実施する高度医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報（以下「健康危険情報」という。）の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は、高度医療別添様式第6号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。

なお、承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する高度医療において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合には、薬事法第77条の4の2第2項に留意し、適切に対応すること。

(3) 立入り調査

高度医療実施医療機関は、試験実施中のプロトコール、症例記録の確認、臨床研究に関する倫理指針に規定する要件への適合状況の確認等のため、厚生労働省が事前の通告なく行う実地調査等に応じること。

(4) 高度医療に関する説明責任

高度医療に係るすべての事項に関する説明責任は、高度医療実施医療機関にあるものとし、医療機関の開設者は、適切に説明責任を果たせるよう、予め、十分な検討を行い、必要な措置を講ずること。

9 医薬品及び医療機器の入手等

2 (1) の医療技術のために使用する医薬品・医療機器の入手に関しては、以下のいずれかの方法によることができる。

(1) 当該高度医療の実施責任医師の指示の下での製造（他者に直接依頼して製造する場合を含む。なお、他者に依頼して製造する場合、高度医療に係る使用に供するもので

あることを添えて文書により製造する者に依頼するとともに、当該文書を保管すること）。

- (2) 当該高度医療の実施責任医師の指示による個人輸入（「医薬品等輸入監視要領」（平成17年3月31日付け薬食発第0331003号厚生労働省医薬食品局長通知）に従って手続きを行うこと）

10 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

(1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

(2) 高度医療ごとの実績報告

高度医療評価会議において承認された試験期間中に実績報告を求められた技術については、求められた期間又は症例数に達した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

(3) 高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した際の報告

高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

(4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

高度医療に係る医薬品・医療機器について、企業から、薬事法に基づく申請等が行われた場合は、厚生労働省医政局長に報告すること。

(5) 随時の報告

(1) から (4) までに掲げる報告の他、高度医療評価会議から報告を求められた場合は、実施状況について報告すること。

11 高度医療の実施後の取扱

高度医療評価会議においては、高度医療実施医療機関からの報告等に基づき、要件の適合性、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における検討を踏まえ、当該試験結果等を踏まえた新たな試験計画に基づく高度医療に係る申請、医薬品等の製造販売業者との協力による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬審第104号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）等の適用や治験への可能性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に相談すること。

なお、高度医療評価会議における検討の結果、当該高度医療の実施が不相当と判断された場合、又は本通知2に規定する高度医療評価制度の対象となる医療技術に該当しないこととなった場合には、当該高度医療を取り消すものとし、理由を付して厚生労働省医政局長から、高度医療実施医療機関に対し通知すること。

12 文書の送付

高度医療に係る申請、申出、届出、報告等については、厚生労働省医政局研究開発振興課に關係文書を送付すること。

1.3 その他

高度医療の届出に当たっては、別添の「高度医療に係る届出書等の記載要領」を参考とする。

1.4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

なお、本通知の適用の際現に申請医療機関の開設者又は協力医療機関の開設者が厚生労働省医政局長に従前の取扱に基づく申請書を提出している場合は、当該申請に関する本通知の手続は、なお従前の例による。

(別添)

FAX : 03-3503-0595

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

医療機関名	
担当者の所属及び氏名	
連絡先	TEL : FAX : e-mail :
医療技術名	
使用する医薬品又は医療機器 (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
相談希望日時 (原則、平日の午後2時～5時)	第1希望 月 日 時 ～ 時 第2希望 月 日 時 ～ 時 第3希望 月 日 時 ～ 時
訪問予定者の氏名 (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください。)	

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として3部ご準備ください。

- (1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
- (2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

高度医療に係る届出書等の記載要領

高度医療に係る届出書等の様式及び実績報告については、以下の留意点に従い記載すること。

1. 開設者氏名

国立高度専門医療センター等が届出する場合であって、その内部で権限の委任が行われているときは、「開設者氏名」欄に病院の管理者氏名を記載しても差し支えないこと。

2. 高度医療実施申請書（高度医療申請様式第1号）

- ① 事務担当者のE-mailアドレスについては、担当者が変更になった場合でも、連絡可能なアドレスを記載することが望ましい。
- ② 被験者等への同意については、説明方法、説明時期などインフォームドコンセントの方法を記載すること。また、「注」にある必須事項についてすべて記載した同意文書の雛形を添付すること。
- ③ 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
- ④ 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。
- ⑤ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。

3. 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）

(1) 「申請医療機関」、「調整医療機関」及び「協力医療機関」

- ① 申請医療機関が、調整医療機関及び協力医療機関についても併せて記載し、提出すること。
- ② 当直体制については、当直医師が所属する診療科名、当直医師の人数を記載すること。
- ③ 医療安全対策については、医療安全責任者氏名、医療安全委員会の開催の頻度、開催日等を記載すること。
- ④ 協力医療機関が複数存在する場合において、協力医療機関のうち、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う医療機関を選定する場合、「調整医療機関」欄に当該医療機関の情報を記載すること。
- ⑤ 協力医療機関が多数の場合には、必要項目の一覧表を作成し、添付すること。

(2) 倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

- ① 「申請医療機関」、「調整医療機関」、「協力医療機関」すべてについて、「倫理審査

委員会の構成員及び承認年月日」を記載すること。

- ② 倫理審査委員会の構成員について、「医学・医療の専門家等自然科学の有識者」、「法律学の専門家等人文・社会科学の有識者」、「一般の立場を代表する者」のいずれに該当するかを明記するとともに、「外部委員」である場合には、その旨を記載すること。また、男女の別についても記載すること。
- ③ 臨床研究の倫理指針において、倫理審査委員会の運営に関して定められた細則を遵守していることを明記すること。

4. 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）

（1）使用する医薬品又は医療機器

- ① 医薬品又は医療機器の一般名、製品名、製造販売業者名及びその連絡先を記載すること。
- ② 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合は、製品毎に記載すること。
- ③ 使用する医薬品又は医療機器の使用法等の情報についても記載すること。

（2-2）承認に関する情報

- ① 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合には、医薬品・医療機器ごとに記載すること。
- ② 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又同法第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器を使用する場合には、「未承認」と記載すること。また、薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的として使用する場合には、「適応外」と記載すること。
- ③ 「適応外使用」の場合には、「薬事承認されている適応等」について、使用する医療機器又は医薬品の薬事法承認番号、薬事法上の使用目的、効能及び効果を記載すること。
- ④ 使用する医薬品又は医療機器が薬事法において適応外使用に該当する場合は、当該医薬品又は医療機器について適応拡大に伴う薬事法一部変更申請の状況等について、製造販売業者等に確認の上で記載すること。
- ⑤ FDA承認、EMEA承認、CEマークの取得以外に、海外における承認等がある場合には記載すること。また、欧米における保険適用の有無についても調査し、記載することが望ましい。

（3）適応症及び期待される効能・効果

- ① 従来から同一の目的で実施されている治療法等がある場合には、当該治療法等の内容を記載の上、従来の方法と比較して、当該技術の有効性に関して記載すること。
- ② 申請医療機関等における実績について具体的なデータを簡潔に記載すること（例 ○例中●例においては、△▲の結果であった）。

- ③ 文献等において示された有効性を簡潔に記載すること。
- ④ 当該技術が検査の場合には、診断の結果がいかなる治療の選択につながるのかについて具体的に記載すること。

(4) 予想される安全性情報

- ① 申請医療機関等において、当該技術を実施した実績がある場合には、その際の有害事象の発生状況について簡潔に記載すること。また、文献等において当該技術に係る有害事象の報告がなされている場合には、その概要を記載すること。
- ② 適応外使用の医薬品又は医療機器については、適応症として使用された際の有害事象の発生状況について記載すること。
- ③ その他、使用する医薬品又は医療機器の特性から予想される安全性情報についても記載すること。

(5) 被験者の適格基準及び選定方法

- ① 選定基準及び除外基準を明確に記載すること。なお、被験者の基準が学会のガイドライン等により定められている場合には、記載すること。
- ② 候補から選定までの方法を記載すること。

(6) 治療計画

- ① 当該医療技術の実施方法を具体的に記載すること。なお、本欄の記載のみでは内容の把握が困難であると予想されるような技術については、その方法を詳記し別途添付すること。

(例) 検査 … 検体内容、検体採取方法、検査方法、主な使用機器の使用法 等
手術 … 術式、主な使用機器の使用法 等

(7) 有効性及び安全性の評価

- ① 収集する情報、有効性及び安全性の評価方法を具体的に記載すること。また、既存の治療方法との比較や、術前と術後の比較により、当該技術が有効であったと判断する場合の判定方法を詳細に記載すること。
- ② 安全性を評価するために収集する有害事象を明確に記載すること。

(7-2) 予定の試験期間及び症例数

- ① 予定の試験期間及び症例数を設定した根拠についても記載すること。
- ② 生物統計学的設定根拠をできる限り記載すること。

(8) モニタリング体制及び実施方法

- ① 高度医療実施医療機関において、実施責任医師、高度医療を実施する医師等の高度医療に携わる者において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法について記載すること。

- ② 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法についても記載すること。
- ③ 高度医療実施医療機関において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法について記載すること。
- ④ 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法についても記載すること。

(9) 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

- ① 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
- ② 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。「有」とした場合については、その内容についても記載すること。
- ③ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。

(10) 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

- ① 診療情報の管理方法だけでなく、有効性、安全性の評価等を行うための記録について、保管場所、記録の入力・閲覧を行う者の範囲等を明確に記載すること。
- ② 記録を保管するコンピュータが、インターネットに接続されていない場合や、情報にアクセスする際にID及びパスワードの入力を必要とする場合には、その旨を記載すること。
- ③ 協力医療機関において、内容がことなる場合には、協力医療機関における取扱い及び管理・保管方法についても記載すること。
- ④ 調整医療機関等が、一元的に試験に係る記録を管理・保管する場合には、具体的な連携方法を記載すること。
- ⑤ 治験センター等の外部機関を活用する場合には、その旨を記載すること。

(11) 患者負担について

- ① 高度医療に係る患者負担額を具体的に記載すること。

(12) 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

- ① 企業等に対して、人材派遣・会議手配・プロトコルの作成補助・データ形成等を依頼する予定がある場合には記載すること。
- ② 開発中のものを含め、市場において競合することが想定される製品を「競合品目」とし、競合品目を開発中又は製造販売中の企業を「競合企業」とする。競合品目が存在する場合には理由も添えて記載すること。

(13) 個人情報保護の方法

- ① 匿名化を行う時期、方法について、具体的に記載すること。

(14) 試験計画の公表方法

- ① 登録済の項目があればID番号まで記載すること。

(15) 文献情報

- ① 添付文献及びその他の参考となる文献の出典情報等を記載すること。

5. 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）

- ① 「内容」欄には、当該技術の内容を簡潔に記載し、先進性、概要、効果、高度医療に係る費用等について記載すること。

6. 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）

- ① 高度医療に関する費用については、典型的な症例について試算したものであり、あくまで参考額であることに留意されたい。
- ② 典型的な症例について、原則として健康保険被保険者本人の場合として記載すること。ただし、やむを得ず他の場合として計算した場合にはその旨を記載すること。
- ③ 添付する「保険外併用療養費分」の内訳は、診療報酬明細書の記載に準ずること。

7. 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）

「機器使用料の内訳」欄の積算方法については以下のとおりである。

ア 機器使用料は使用機器の1回償却費の積算により算出すること。

イ 残存価格購入価格の10分の1

ウ 償却費 = 購入価格 - 残存価格

エ 年間償却費 = 償却費 ÷ 耐用年数

オ 1回償却費 = 年間償却費 ÷ 年間使用回数

カ 届出の時点で耐用年数を過ぎた使用機器については、償却費は発生しないものとして積算すること。

8. 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び第8-2号）

- ① 当該技術の経験症例数については、当該技術が手術等である場合は、助手としての経験症例数及び術者としての経験症例数を記載すること。また、検査等については、実施者としての経験症例数を、「術者（実施者）としての経験症例数」欄に記載すること。
- ② 経験症例数とは、有効かつ安全に実施した症例数であること。
- ③ 診療科別の常勤医師数については、各診療科の常勤医師数を記載すること。また、病理部門、輸血部門等の診療科に準ずる部門において常勤医師が配置されている場合は、当該部門についても記載すること。

- ④ その他については、学会認定施設、当該技術を自施設内で全て実施すること等の要件を記載すること。

9. 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申請様式第9号）

- ① 届出を行う保険医療機関において、当該技術を適切に実施するに当たり必要と考えられる保険医療機関の要件について記載下さい。
- ② 「当該技術の経験症例数」については、当該技術が手術等である場合は、助手としての経験症例数及び術者としての経験症例数を記載すること。また、検査等については、実施者としての経験症例数を、「術者（実施者）としての経験症例数」欄に記載すること。
- ③ 「診療科」については、病理部門、臨床検査部、輸血部等の診療科に準ずる部門についても必要に応じて記載すること。

10. 既評価技術に係る施設届出

高度医療施設届出書（既評価技術）の届出においては、高度医療申請様式第1号、第2号、第4号及び第6号から第9-2号並びに高度医療別添様式第2号を使用することとなるが、記載内容については上記2、3及び6から9と同様であること。

11. 高度医療に伴う副作用・合併症について（高度医療別添様式第5号）

当該技術の実施に伴い副作用、合併症の発生があった症例について、それぞれ記載すること。

12. 高度医療に係る健康危険情報について（高度医療別添様式第6号）

- ① 当該技術に係る健康危険情報を把握した場合に記載すること。
- ② 「情報に関する評価・コメント」については、以下のグレード分類において該当するものを記入の上、当該情報についてのコメントを記載すること。なお、国外の関係機関とは、世界保健機関、米国食品医薬品庁、米国防疫センター等を指すものである。

ア グレードA情報：重要情報

- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠が明確である場合
- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠は明確ではないが重大な健康問題になると予測される場合
- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、国外の関係機関が重大な健康問題として警告している場合

イ グレードB情報：情報提供・経過注視

- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があるが、緊急性が高くない場合
- ・本邦において健康への影響がある可能性は低いが、国外の関係機関が重大な健康問題として警告している場合

- ・本邦において健康への影響がある可能性は低い、科学的根拠が明確である場合
- ウ グレードC情報：参考情報
- ・本邦において健康への影響がある可能性は低く、科学的根拠も明確ではない場合
- ・既知の情報である場合
- ・国内対策が既に行われている場合

1 3. 高度医療実施申請書に係る添付文献の提出方法

- (1) 添付文献については、各論文の1枚目に当該医療技術に関する文献情報に対応した番号等をつけた見出しをつけること。
- (2) 書類は申請書と添付書類をまとめて1つに綴じ、添付文献は別綴とすること。

1 4. その他

- (1) 高度医療実施申請書、添付書類等の用紙は、日本工業規格A列4番とすること。
- (2) 事前相談後、6ヶ月を経過した場合は申請前に再度、事前相談を申し込むこと。
- (3) 同意文書において、患者相談等の対応について、当該診療科だけでなく、医療相談室やCRCなども載せることが望ましい。
- (4) 症例報告書（CRF：Case Report Form）を提出すること。
- (5) 薬事承認までのロードマップを提出すること。

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の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。

医政発0330第2号
平成22年3月30日

各都道府県知事
各政令市長
各特別区長

殿

厚生労働省医政局長

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が留意すべき要件を別添のとおり定めたので、貴管下関係者へ周知方御配慮願いたい。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定による技術的な助言であることを申し添える。

(別添)

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療（ヒトの細胞・組織を採取し、加工した上で、移植又は投与を行う医療をいう。以下同じ。）は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関（医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5に定める「病院」又は「診療所」をいう。）における自家細胞・組織（患者本人の細胞・組織をいう。）を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が尊重すべき要件を定めることとする。

0. 初めに

- ① 実施する再生・細胞医療技術の内容に応じて、有すべき施設、設備等は異なることから、各技術に共通的な事項として、医療機関が確保すべき最低限の要件について定める。
- ② 医師法（昭和23年法律第201号）、歯科医師法（昭和23年法律第202号）、医療法等の法令やガイドライン等医療一般に適用される事項を遵守することは当然のことであることから、再生・細胞医療に固有に求められる事項を中心に定める。特に、再生・細胞医療を研究として実施する場合には、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年厚生労働省告示第425号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）等に基づき実施する必要がある。
- ③ 現段階での再生・細胞医療の実態等を踏まえ、主として、薬事法（昭和35年法律第145号）に基づく承認取得や保険適用をした上で幅広く実施される以前の段階において必要とされる要件を定める。
- ④ 再生・細胞医療における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本要件を一律に適用したり、本要件の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の再生・細胞医療の実施や評価に際しては、本要件の目的を踏まえ、科学的原則やその時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に留意しつつ、ケース・

バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

- ⑤ 本要件は、科学技術の進歩、関連制度の見直し状況等を勘案して、必要に応じ見直しを行うこととする。

第1章 基本的な考え方

- ① 再生・細胞医療の一般化や普及を図ることが目的であり、そのためには、再生・細胞医療は先端的な医療ではあるが、いかに有効性及び安全性の高い形で提供されるかという患者の視点から考えることが重要である。
- ② 複数の医療機関において共同で実施する場合においても、加工の段階が分断されるのではなく、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る各過程が一貫して複数の医療機関により実質的に管理されていることが必要である。共同での医療の実施は、複数の医療機関の関係者が1つのチームとなり、当該関係者がすべての患者の症例を把握しているなど十分な連携体制（顔の見える関係）の中で実施されることが必要である。
- * 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。（「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知））
- ③ インフォームド・コンセントについても、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る一貫したものが必要であるとともに、医療機関は患者がインフォームド・コンセント時の説明を理解できるよう支援するよう努めることが重要である。
- ④ 一般に医療については、臨床研究の段階から企業が加わり利用が拡大していく段階まで、対象患者が拡大するにつれて、上

乗せの要件が求められる。

第2章 総則

再生・細胞医療を1つの医療機関で一貫して実施する場合には以下の要件によるものとする。

1. 再生・細胞医療提供の体制等の在り方

① 医療機関の細胞加工施設（以下、「CPC」という。）において加工された細胞・組織等は、薬事法に基づき有効性及び安全性が評価されたものではないことから、医療機関は、ヒト幹細胞由来であるか否かにかかわらず、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」において求められている体制を有するなど、医療機関として管理・責任体制を明確にするとともに、同指針において求められている安全対策等を講じた上で再生・細胞医療を実施することが求められる。

② 再生・細胞医療の実施については、医療機関としての管理・責任体制を明らかにするために、倫理審査委員会の承認を求めることが必要である。

* 倫理審査委員会に求められる役割：製造・品質管理等に関する手順書や搬送方法の承認、それらが適切に守られているかの確認、依頼医療機関において実施された患者についての有効性及び安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討 等

③ 再生・細胞医療は、医療機関内の複数の医療関係者の連携のもと実施されるものであることから、医療関係者が連携し、患者の診療情報を共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを実施することが必要である。例えば、主治医を中心としてカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行う必要がある。

2. 再生・細胞医療の実施の判断及び細胞・組織の採取

① 患者に再生・細胞医療を実施するか否かの判断に当たっては、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討する必要がある。

- ② 採取段階における安全対策等については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保について」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の規定するところによるものとする。

3. 加工・品質管理体制

- ① 細胞・組織の加工を行う医療機関は、病院や特定機能病院に限定すべきではなく、有効性、安全性及び品質確保のために下記の要件を満たしている医療機関であればよい。
- ② 細胞・組織の加工は、必ずしも医師又は歯科医師が行う必要はないが、医療の一環として、当該医療機関の医師又は歯科医師の実質的な監督の下で実施することが必要である。
- ③ CPCの施設の要件
- 加工した細胞・組織の品質の確保のために、細胞加工室、品質検査室、細胞管理室を有するなど必要な構造設備を備える必要があるとともに、脱衣室と着衣室を別に設けるなど、交差汚染を防止するために必要な対策を講じておく必要がある。
 - 電気冷蔵庫、電気冷凍庫、培養器、顕微鏡、安全キャビネット、モニタリング用機器など、細胞・組織の加工及び保存に必要な設備を有する必要がある。
 - 製品管理、品質管理、バリデーション等について、製造管理の手順に関する文書、品質管理の手順に関する文書、衛生管理の手順に関する文書、教育訓練の手順に関する文書等を定めるとともに、これらに基づき適切に製造管理及び品質管理を行う必要がある。
- ④ CPCの人員の要件
- 製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者の配置が必要である。
 - 少なくとも製造管理責任者と品質管理責任者は分ける必要がある。

- 細胞・組織の加工を監督する医師又は歯科医師、品質管理、製造管理等の責任者及び実施者には十分な知識・経験が必要である。

- ⑤ 加工・品質管理の在り方については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」（平成20年7月9日付け薬食発第0709002号厚生労働省医薬食品局長通知）、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」に規定するところによるものとする。

4. 移植又は投与

- 移植又は投与の段階においては、十分な安全対策等を行う必要がある。

5. 情報管理及び記録の保存

- 再生・細胞医療に関する記録を良好な状態の下で、少なくとも10年間保存しなければならない。

6. 有効性、安全性など治療効果の評価

- ① 評価療養（健康保険法（大正11年法律第70号）第63条第2項第3号に規定する「評価療養」をいう。以下同じ。）の対象でない再生・細胞医療や薬事法に基づく承認取得や保険適用がされていない再生・細胞医療は、まずは研究として実施することが必要である。

実施後は、実施した再生・細胞医療に関する成績について、医療機関は査読のある学術雑誌へ寄稿し評価を受けるなど、第三者の評価を受けた上でホームページで公表することが必要である。

なお、情報公開を行う上では、効果が認められた症例の紹介だけではなく、他の治療を受けた集団と再生・細胞医療を受けた集団の生存期間の延長効果を比較した情報を公開するなど、客観的な有効性及び安全性に関する情報を公開することが必要である。

- ② 治療を目的とする再生・細胞医療であって、研究段階で一定の評価を得たものについては、先進医療(「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養」(平成18年厚生労働省告示第495号)第1条第1号に規定する「先進医療」をいい、高度医療評価制度を含む。以下同じ。)や治験といった評価療養の枠組みの中で、行政の一定の関与の下、有効性及び安全性について更なる評価をすることが必要である。
- ③ 先進医療として実施し、一定の評価が得られた再生・細胞医療については、速やかに治験や薬事承認、保険適用につなげていくことが必要である。
- ④ さらに、保険の対象とならない予防や美容を目的とする再生・細胞医療は、先進医療の対象とならないため、実施医療機関において、より一層有効性及び安全性の確保に万全を期すとともに、特に有効性及び安全性の評価についてインフォームド・コンセントを徹底した上で実施することが必要である。

第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件

再生・細胞医療の実施初期には、1つの医療機関において、患者への移植等や細胞の培養・加工が一貫して行われるが、一定の有効性及び安全性の評価が行われた後には、複数の医療機関において共同で同じ再生・細胞医療を実施することが考えられる。複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合には、第2章の要件に加えて、以下の要件を満たすことが必要である。

1. 再生・細胞医療提供の体制等

- ① 第2章1②に規定する倫理審査委員会は、各々の医療機関が固有のものを設置し、有効性及び安全性、品質に関する情報を共有するためにも、互いの医療機関で開催される際には、少なくとも互いの倫理審査委員会で行われた議論の内容がわかるような書面を提示し、相手の医療機関における実施体制等について理解することが必要である。その上で、相手側の倫理審査委員会の要請がある場合には、医療機関の関係者が出席し、各医療機関における実施体制等について説明を行うことが必要である。

- ② 第2章1③に規定する医療関係者の連携については、複数の医療機関において共同で一体となって再生・細胞医療を実施する場合には、特に重要であり、患者の診療情報を両医療機関の関係者が共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを共同で実施し、各々の医療機関で記録を保存することが必要である。例えば、主治医を中心として両医療機関の医師又は歯科医師の参加によるカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行うことが必要である。
- ③ 両医療機関の関係者は、長期間にわたって、共同で有効性や安全性に関して患者をフォローすることが必要である。
- ④ 両医療機関の医師又は歯科医師は、実施する再生・細胞医療に関する知識・技能（細胞・組織の加工に関する事項を含む。）を有することが必要である。
- ⑤ 第2章3③に規定する製造管理、品質管理、バリデーション等に関することについても、あらかじめ両医療機関で共有することが必要である。
- ⑥ 医療機関が加工を実施した細胞・組織を他の医療機関に提供する場合には、一定の有効性及び安全性が確認されたものが提供されるべきである。したがって、加工を実施する医療機関についても、少なくとも十分な有効性及び安全性が確立されていない段階（臨床研究や評価療養）においては、細胞・組織の加工のみに特化することなく、自ら実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていることが求められる。
- ⑦ 第2章6①に規定する実施した再生・細胞医療に関する成績の評価やホームページでの公表については、複数医療機関で連携して実施する必要がある。

2. 搬送

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と加工したものの搬送があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬

送時間の管理などが重要である。

- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておくことが必要である。
- ③ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。