

- 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ため、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 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。

ーまた、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。

ー選択基準：「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应例への適用は考えないのか。

細かな疑問点：

ー試験計画書では「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。

ー計画書 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。)

ー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細胞と含塞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、クレアチニ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I/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は、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ない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。

(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か。(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 γ δ 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℃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 γ δ 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 γ δ 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、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る、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、論点があっけりとしたと思われるが、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、計画書でも明記さるべき。

(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。【プロトコール】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

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	条件付き適	継続審議	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と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す。

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する。」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の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、下記の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」の説明と思います。

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

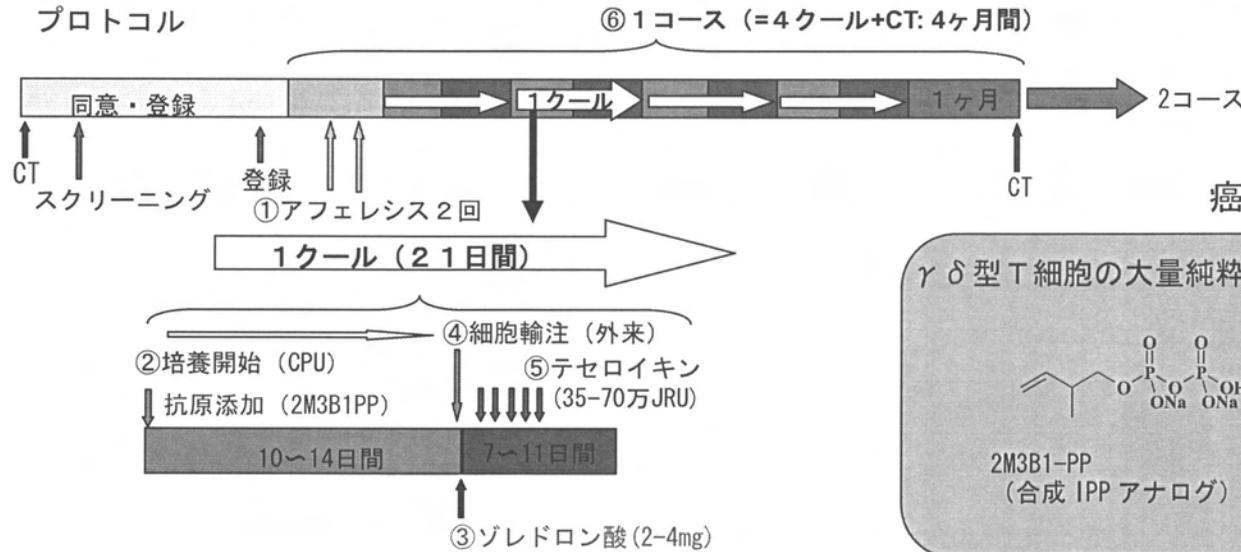
(5) Ito N et al, STAT3 polymorphism predicts interferon- α response in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 35:2785-91, 2007

(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.

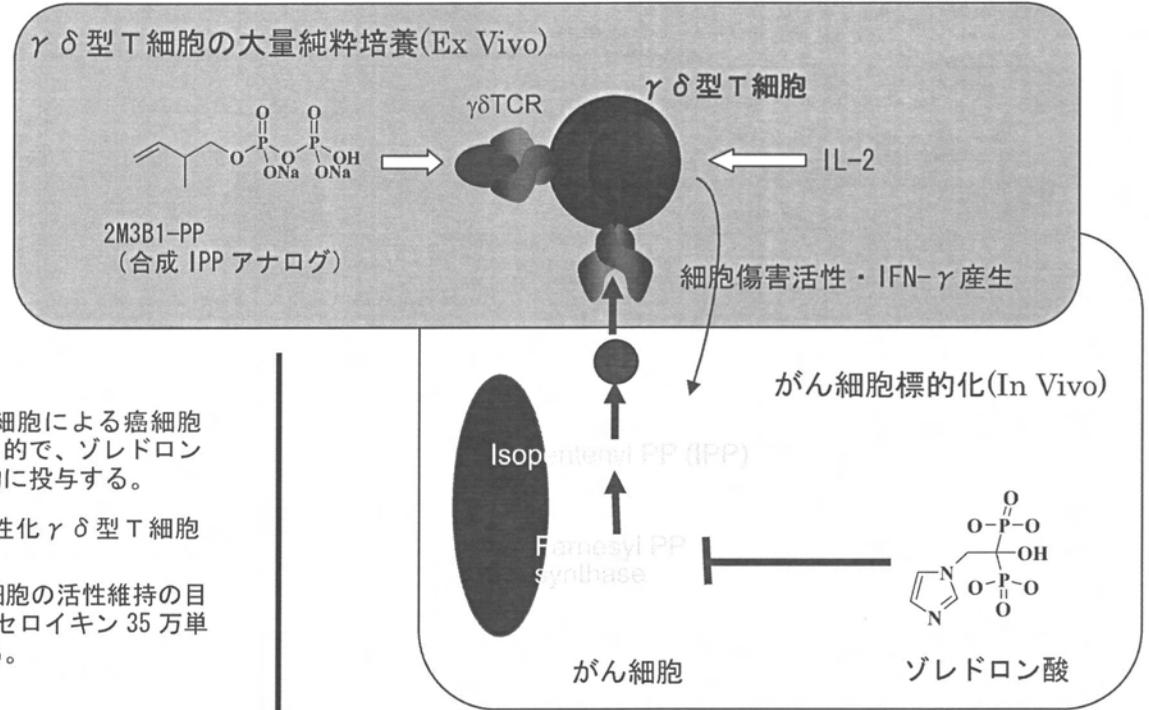
東京女子医科大学 小林 博人 8月5日

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

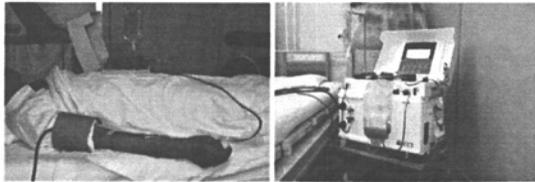
プロトコル



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(アフエレシス)。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。

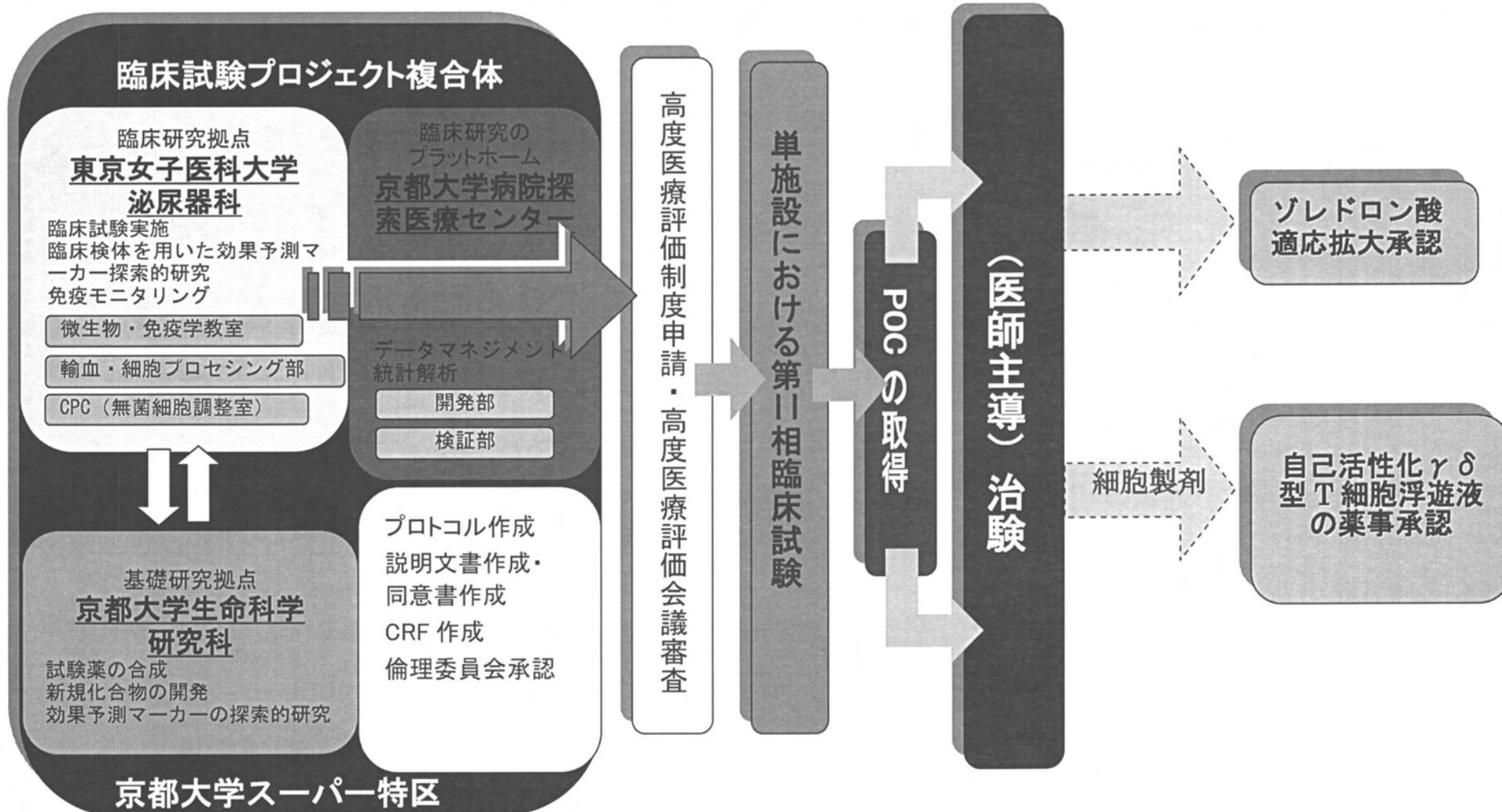
⑤ 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の活性維持の目的で、細胞輸注後よりテセロイキン35万単位を5日間連続投与する。



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回のアフエレシスと治療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。

アフエ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



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

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

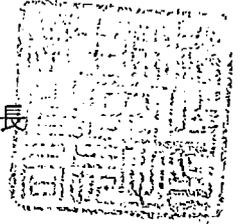
7 実施後の評価等

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も報告すること。

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係る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い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。

F A X : 0 3 - 3 5 0 3 - 0 5 9 5

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

<u>医療機関名</u>	
<u>担当者の所属及び氏名</u>	
<u>連絡先</u>	TEL : FAX : e-mail :
<u>医療技術名</u>	
<u>使用する医薬品又は医療機器</u> (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)	
<u>相談希望日時</u> (原則、毎週火、木曜日の午後)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
<u>訪問予定者の氏名</u> (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2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。

健康長寿のためのライフ・イノベーションプロジェクト

平成23年度要望額 約233億円

※ 厚生労働省、文部科学省、経済産業省連携事業

研究開発事業

○ 難病、がん等の疾患分野の医療の実用化研究を効果的に推進し、健康寿命を延伸

1. 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化のための研究事業

・ 革新的な医療の実現に資するため、難病やがん、肝炎、精神疾患など、社会的影響が大きい疾病の原因解明や診断法・治療法・予防法の開発、再生医療技術の臨床実現化のための研究等を推進する。

2. 日本発のがんワクチン療法による革新的がん治療の開発事業

・ がん患者が仕事とがん治療を両立できるような日常生活の質の向上のため、日本発のがんワクチン療法の実用化に向けた大規模臨床開発研究を強力に推進する。

7. 福祉用具・介護ロボット実用化の支援事業

・ 福祉用具や介護ロボット等の実用化を支援するため、試作段階にある当該機器等に対する臨床的評価及び介護保険施設等におけるモニター調査(20件の機器を目処)の機会を提供する。

3. 世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点の整備事業

・ 日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するため、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験等の実施拠点となる医療機関の人材確保、診断機器等の整備、運営に必要な経費について財政支援を行う。

4. 先端医療技術等の開発・研究の推進事業(国立高度専門医療研究センター)

・ 独立行政法人国立高度専門医療研究センターの豊富な症例数、専門性などの特性を活かし、日本発の革新的な医薬品・医療技術の開発に資するため、研究の基礎となるバイオリソースを蓄積し、医薬品・医療機器の開発を行うとともに、研究成果の迅速な実用化を図るための知的財産管理の体制整備を行う。

整備推進事業

○ 日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出による日本復活

5. 日本発シーズの実用化に向けた医薬品・医療機器に関する薬事戦略の相談事業

・ 日本発シーズ(医薬品・医療機器の候補となる物質等)の実用化のため、産学官一体となった取組を進め、大学・ベンチャー等における医薬品・医療機器候補選定の最終段階から治験に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する薬事戦略相談を実施する。

6. 医療情報データベース基盤の整備事業

・ 医薬品等の安全対策を推進するため、全国の大学病院等5か所において、電子カルテ等のデータを活用した医療情報データベースを構築し、1,000万人規模のデータ収集を行う。

有機的連携

(研究開発事業)健康長寿のためのライフ・イノベーションプロジェクト

○ 難病、がん等の疾患分野の医療の実用化の研究等を効果的に推進し、健康寿命を延伸！

1. 難病、がん、肝炎等の疾患の克服

☆ 難病(難治性疾患)の克服

【現状認識と課題】

・多くの難治性疾患各々に、診断基準、治療法の確立等を目的に研究を着実に実施。

【課題解決の取組】

○次世代遺伝子解析装置利用による疾患遺伝子等の同定
・患者等の協力を得て、神経難病(パーキンソン病など)等の原因を遺伝子レベルで解明し、特定の疾患の罹りやすさ及び薬剤の効果などの遺伝子的な要因の事前把握及び治療法の開発を目指す。

☆ 肝炎の克服

【現状認識と課題】

・ウイルス性肝炎は国内最大級の感染症であり、放置することで肝硬変や肝がんといった重篤な疾病に進行。

【課題解決の取組】

○総合的な肝炎対策研究
・平成22年1月に施行された肝炎対策基本法の趣旨を踏まえ、肝炎対策を総合的に推進するための基盤となる研究を推進

☆ 心の健康のための精神・神経疾患の克服

【現状認識と課題】

・臨床ネットワークの構築、医療と地域生活の支援の融合が重要。

【課題解決の取組】

○地域精神科モデル医療研究センターの構築
・関係臨床研究の推進及び関係人材の育成支援を図る。

☆ 再生医療の臨床実現化の加速

【現状認識と課題】

・前臨床研究から臨床研究まで一貫した推進体制の欠如。

【課題解決の取組】

○再生医療の臨床実現化のハイウェイ
・iPS細胞、ES細胞を用いての、世界に先駆けた再生医療技術創出のための臨床研究を行い得る医療機関に対し、具体的なプロジェクトによる基盤整備を実施。開発環境の加速的な構築を図る。

2. がん治療研究の推進

【現状認識と課題】

・がんは国民最大の死亡原因であり、今後更に増加。

【課題解決の取組】

○がんワクチンの開発など新たな診断・治療技術の確立
・国際的に先進性や革新性を持つ技術について、新たに研究推進

3. 新薬・医療機器の創出

【現状認識と課題】

・海外に先行した日本発の医薬品・医療機器の創出が必要

【課題解決の取組】

○臨床試験拠点推進研究事業
・ヒトに初めて投与・使用する試験等、新規医薬品・医療機器の有効性及安全性を早期・探索的に評価する研究を推進

4. 先端医療技術等の創出

【現状認識と課題】

・各センターの特徴を生かした研究事業
・バイオリソースの蓄積・ネットワーク化等による研究のけん引

【課題解決の取組】

○各センターの特徴を生かした研究の実施

7. 福祉用具・介護ロボットの実用化

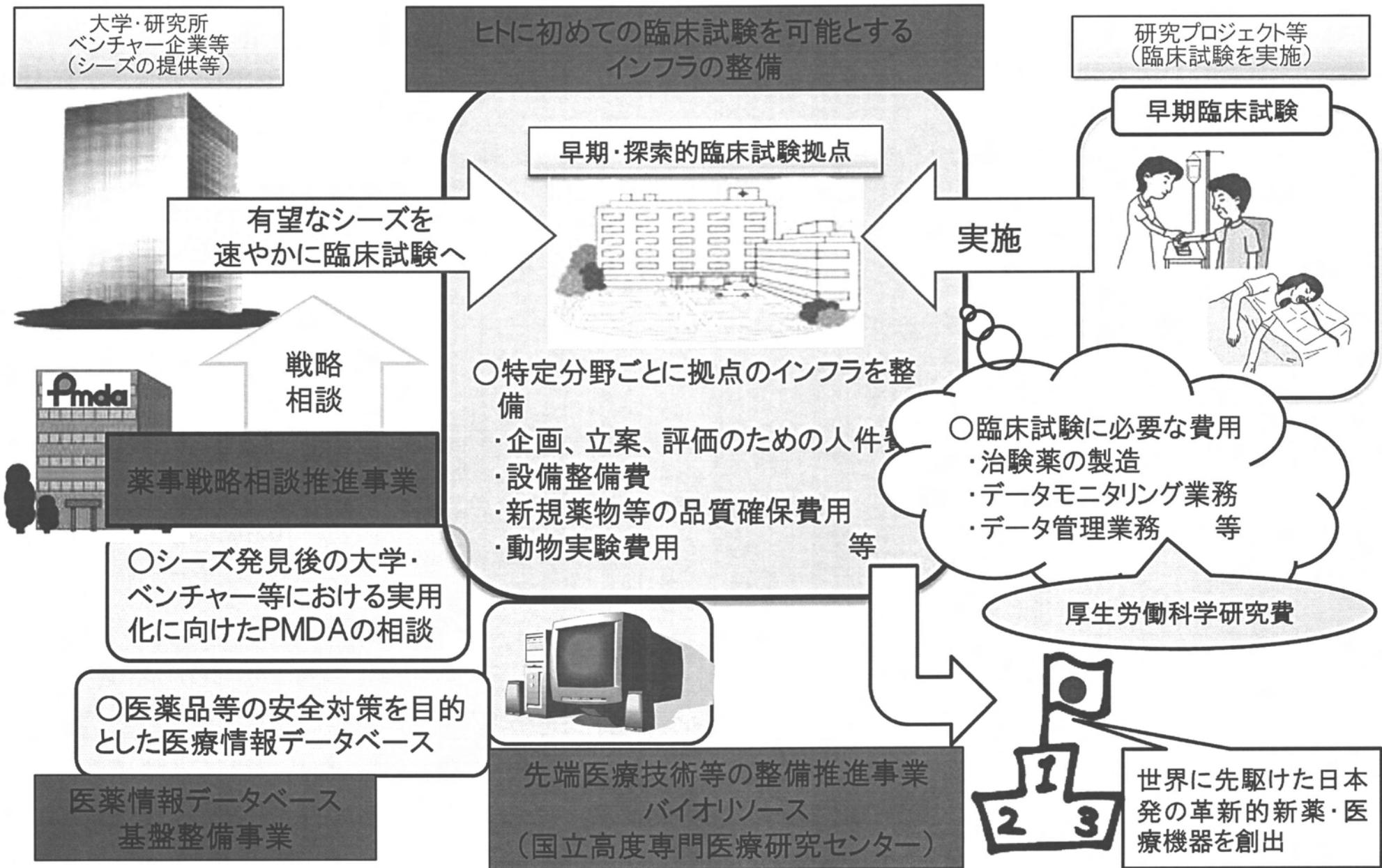
【現状認識と課題】

・要介護高齢者の増加や介護期間の長期化

【課題解決の取組】

○福祉用具・介護ロボット実用化支援
・試作段階にある当該機器等に対する臨床的評価及び介護保険施設等におけるモニター調査等の機会を提供する

(整備推進事業)健康長寿のためのライフ・イノベーションプロジェクト



新薬・医療機器の創出(臨床試験拠点の整備事業/研究費)

キャッチフレーズ (「世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出する」等)

背景: 我が国は世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験体制(人材及び設備)が不十分であるため、基礎研究成果(シーズ)が日本発であっても、インフラの整った海外で先行して実用化された後、遅れて日本に導入される状況にある。

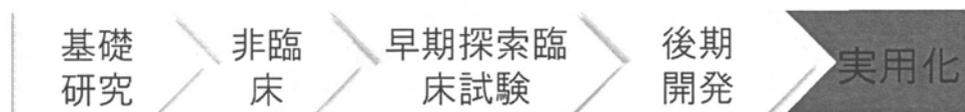
概要: ○ 企業・研究機関が有する日本発の新規薬物・機器の早期・探索的な臨床試験を実施可能となるようインフラを整備する予定の医療機関(「がん(バイオ医薬品、診断薬等)」、「神経・精神疾患領域」、「脳心血管領域(医療機器)」等を重点分野として公募し、5か所支援)に対して、
 ○ 日本初の有望なシーズを評価し日本発の革新的新薬等を世界に先駆けて創出するために、
 ○ 早期・探索的臨床試験(具体的な開発企業の目処が立っているもの)の実施に必要な体制の整備を行う。
 ○ 実施医療機関の体制整備費と個別の具体的な研究費を連動させることにより迅速な実用化を図る。

整備費 10億円程度/年/機関 5箇所程度(5年継続)
 研究費※ 1.8億円程度/年/課題 5課題程度(3~5年継続)
 ※開発企業がなく、医師主導治験を実施する場合

目標: 新規薬物・機器について、世界に先駆けて承認又は日本での開発段階が世界中で最も進んでいる状況を実現すること。

(事業イメージ)

世界初



この段階を支援

特定分野の早期・探索的臨床試験拠点病院

ヒトに初めての臨床試験を可能とするインフラを整備

(重点分野の例)

- ・がん
- ・神経・精神疾患
- ・脳心血管領域

- ・研究者・臨床研究コーディネーター等の人材
- ・診断機器等設備

(整備費51億円)

- 医師主導治験を実施する場合
- 以下の費用を補助
- ・ 治験薬の製造(GMP対応)
- ・ プロトコル作成
- ・ データ管理業務
- ・ 治験相談費用 等

(研究費 9億円)

整備費と研究費の連動が必要

世界に先駆けた日本発の革新的新薬・医療機器を創出

難病、がん、肝炎等の疾患の克服(再生医療の実現化ハイウェイ関連分野)

キャッチフレーズ (「再生医療のいち早い実現化のために、関係省庁が連続的に支援を実施」)

背景: ヒトES・iPS細胞を含むヒト幹細胞を用いた再生医療技術の実現化に向けた研究は、国際競争が激化しており、日本は海外に遅れをとりつつある。

概要: ヒトES・iPS細胞を含むヒト幹細胞を用いた再生医療技術を実現化するためには、関係省庁(基礎研究を推進する文科省、臨床研究を推進する厚労省、周辺機器の開発等を推進する経産省)が連携し、再生医療の実現に向けた取組を一体的に進めることが重要である。まず、文科省は、厚労省と協働して、研究課題の採択及び評価を実施し、数年以内に臨床研究に到達することを目指すこととしている。また、厚労省は、ヒトES・iPS細胞を用いた臨床研究の実施に先立ち、切れ目のない基礎研究から臨床研究への移行を可能とする仕組みを構築するとともに、効率的で加速度的な臨床研究が実施できる臨床研究支援体制等の基盤構築を目的とした研究を実施する(再生医療臨床実現化ハイウェイ研究事業)。さらに、経産省は、再生医療の基盤となる細胞評価装置、培養装置等の周辺機器などの開発を行うこととしている。

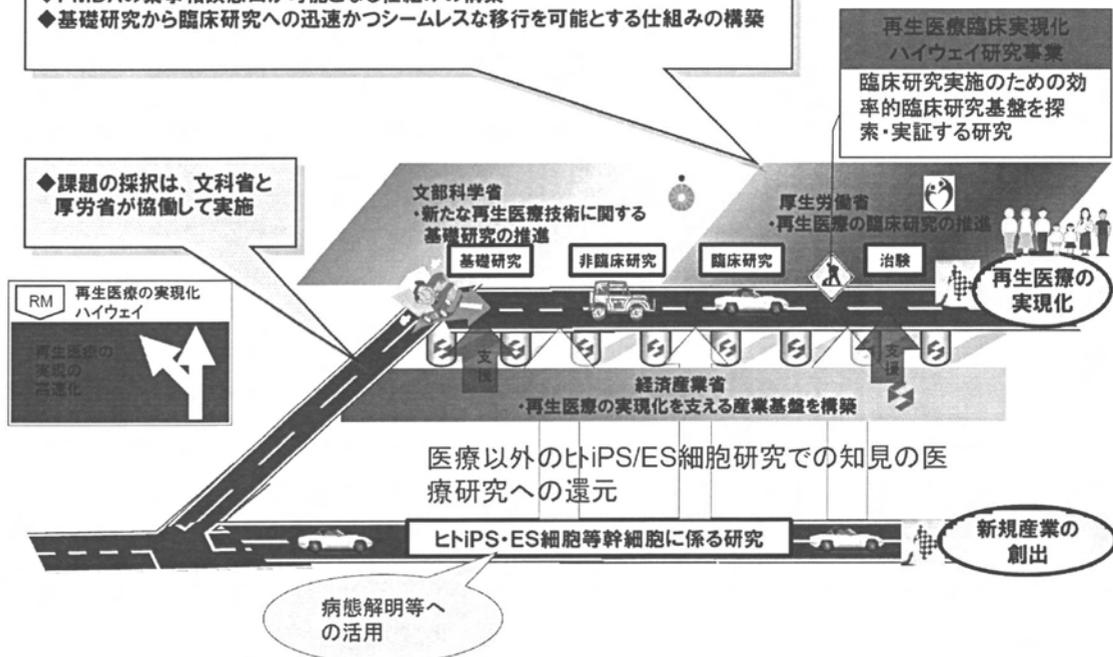
目標: 基礎研究から臨床研究への迅速かつシームレスな移行を可能とし、ヒトES・iPS細胞を含むヒト幹細胞を用いた安全な再生医療をいち早く実現化する。

(事業イメージ)

関係省庁が有機的に連携し、再生医療の実現に向けた取組を一体的に推進

- ◆文科省、厚労省が協働して評価を実施し、結果が芳しくないものは非臨床研究段階から支援を打ち切り。
- ◆PMDAの薬事相談窓口が可能となる仕組みの構築
- ◆基礎研究から臨床研究への迅速かつシームレスな移行を可能とする仕組みの構築

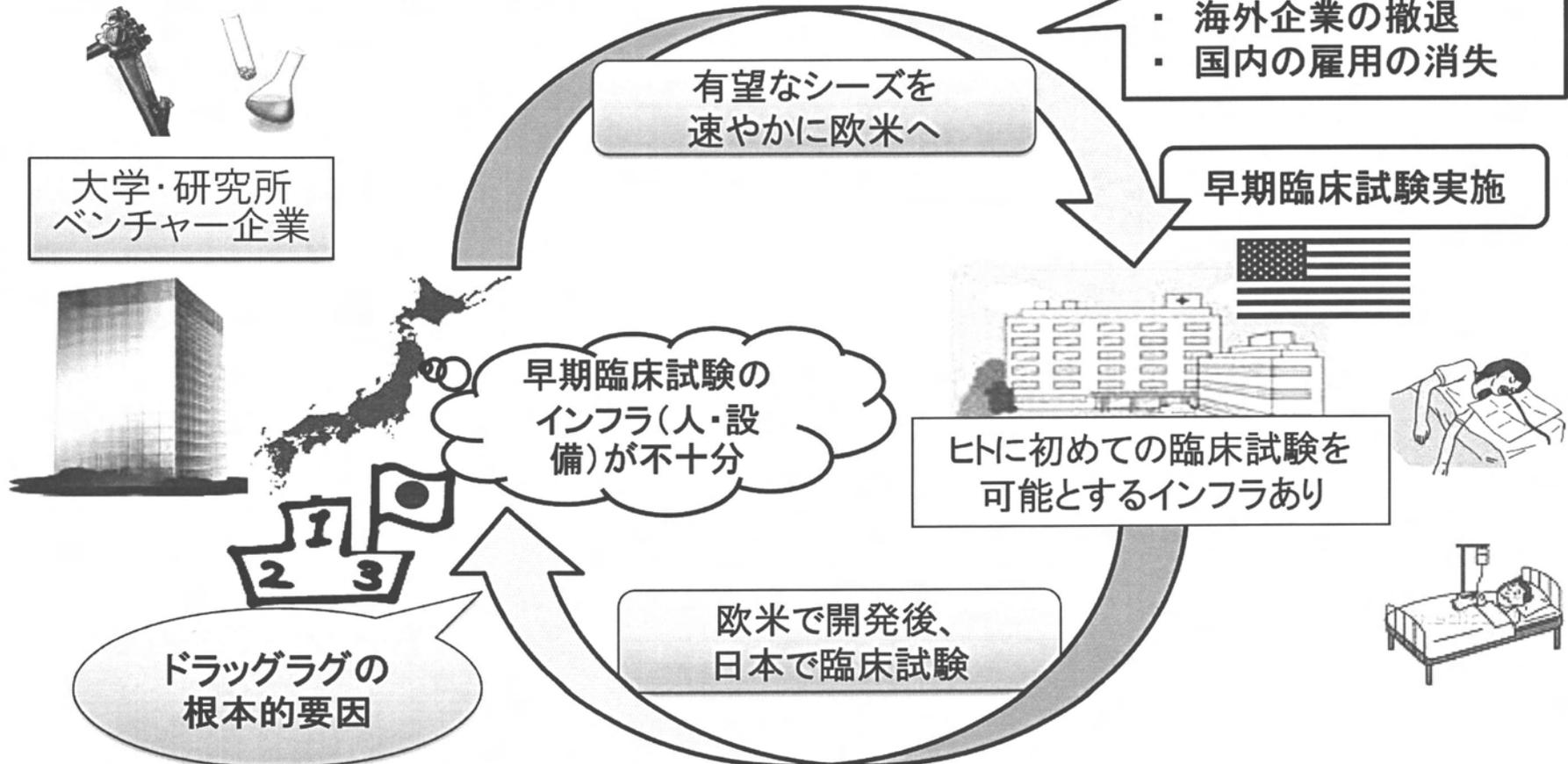
- ◆課題の採択は、文科省と厚労省が協働して実施



世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための 臨床試験拠点整備事業及び推進研究事業

- 本事業は、日本発の革新的新薬等を世界に先駆けて創出することを目的とするもの
- ・「少子高齢社会の日本モデル」の「4. 質の高いサービスを利用する」に該当
 - ・「元気な日本復活特別枠」の「a. 新成長戦略(21の国家プロジェクト)」及び「c. 国民生活の安全・安定」に該当

＜要望の背景＞ 現状の医薬品・医療機器開発の問題点



多施設共同臨床試験グループでの事例
ー臨床試験実施計画立案プロセス、安全性情報の取扱いについてー

国立がん研究センター 柴田大朗

①臨床試験実施計画立案のプロセスについて

JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）では、新規臨床試験を立ち上げるにあたって、プロトコル審査委員会(PRC)で、医師・生物統計家・CRC・データセンターメンバーによる peer review を行っている。

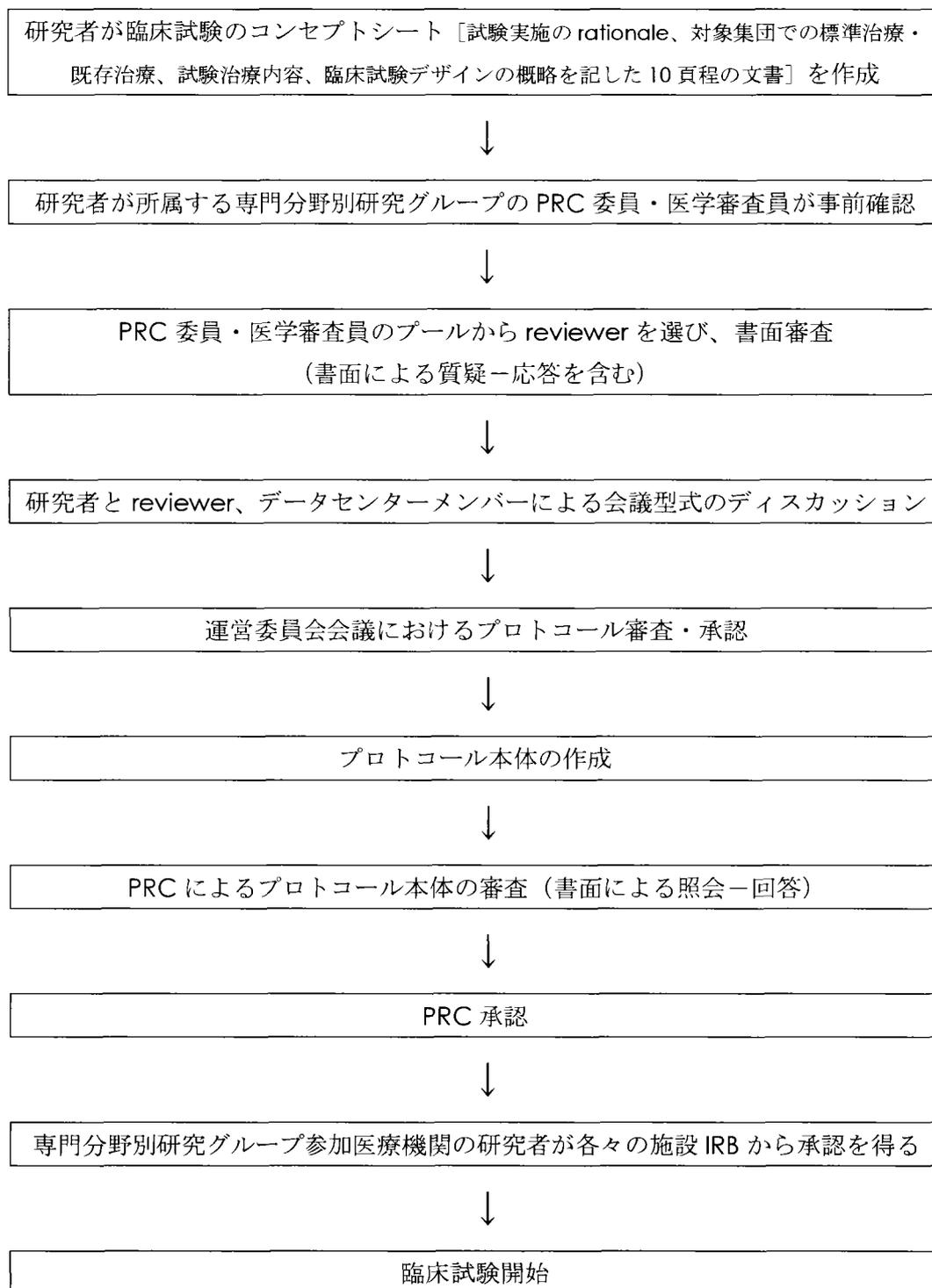
この peer review は、実施する臨床試験の科学性・倫理性を担保すると共に試験の質を一定水準以上に保つことを目的としたものであるが、組織として臨床試験計画立案に係わるノウハウを蓄積することができ、また、reviewer の役割を担う研究者個人のスキルアップにも繋がることから、副次的に、将来の研究の質を上げる・研究の計画及び実施を効率化するための投資と見なすことも出来る。

通常、研究者が自ら臨床試験の計画立案に携わる数は少なく、（研究者個人が自ら方法論に関する研鑽を積むことは研究者である以上当然必要なことであるが）個人の努力に任せた質の担保を求めることは困難であることが多い。また、review を担う側はボランティアであり、負担は決して小さくない。しかしながら、ad hoc な peer review システムではなく、研究に係わるノウハウを蓄積・共有する恒常的な peer review システムを設けることで、計画立案側には自らの研究の質の向上、review 側には自らの研究スキルの向上・将来自ら計画する研究の質の向上というインセンティブを与えることが可能となる。

<PRC の役割と構成>

- ・プロトコルコンセプトの予備審査を行い、運営委員会審査に諮るか否かを決定する。
- ・JCOG 研究のプロトコル審査を行い、実施を承認する。
- ・委員長 1、副委員長 3、委員 [医学] 12、委員 [生物統計学] 3、委員 [CRC] 3、医学審査員 [医学] 31（14 の専門分野別研究グループから 2～3 名ずつ選出）、事務局長 1、事務局 1

<臨床試験開始までの流れ>



②安全性情報の取扱いについて

