

第20回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 22 年 10 月 8 日（金） 10：30～12：30

場 所：ホテルはあといん乃木坂 312 号会議室

（東京都港区南青山1-24-4 TEL：03-3403-0531）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果
2. 先進医療専門家会議への報告書について
3. その他

〔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 新規申請技術の評価結果

資料 1－2 高度医療評価表（番号029）

資料 2 先進医療専門家会議への報告書について（8月分）

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 「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」等について

第20回 高度医療評価会議
 平成22年10月8日(金) 10:30~12:30
 ホテルはあといん乃木坂312号会議室

葉梨 構成員 山口 座長代理 猿田 座長 堀田 構成員 村上 構成員



伊藤 構成員

竹内 構成員

佐藤 構成員

関原 構成員

出口 技術委員

大臣官房厚生科学課
研究企画官



藤原 構成員

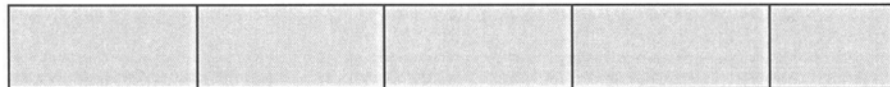
山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

保険局医療課
企画官

保険局医療課
課長補佐



医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
危機情報管理専門官

医薬食品局
審査管理課
課長補佐

医薬食品局
審査管理課
医療機器審査管理室長補佐

医薬食品局
審査管理課
医療機器審査管理室長

医政局
研究開発振興課長

医政局
研究開発振興課
治験推進室長

医政局
研究開発振興課
課長補佐

高度医療専門官
治験推進室長補佐

医政局
研究開発振興課

高度医療係長
医政局
研究開発振興課

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。この他、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 すみのぶ 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 たらう 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
せきはら 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 くにひこ 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 先進医療・治験推進部長

◎ 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 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 り 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 膝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

新規申請技術の評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	受付日	承認状況	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	根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断	根治的前立腺全摘除術(開腹手術または腹腔鏡手術)の適応がある前立腺癌患者	H22.9.8	適応外医療機器 未承認医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・ 蛍光腹腔鏡 (製品名: HOPKINS II Straight Forward Telescope 30°) カールストルツ・エンドスコピー・ジャパン株式会社 ・ 5-アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA) コスモ・バイオ株式会社 	高知大学医学部附属病院	竹内	山口	佐藤	出口	継続審議

高度医療 評価表 (番号 029)

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口

高度医療の名称	根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断
申請医療機関の名称	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	光感受性物質である 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 溶解液を経口投与し、根治的前立腺全摘除術 (開放手術または腹腔鏡手術) の際に蛍光腹腔鏡など光力学診断システムを用いて外科的切除縁における残存癌を赤色に蛍光発光させることでの確に検出する。

【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： いずれ他施設の参加を得て、研究が進められるように記載されているが、それぞれの施設における前立腺手術および本診断法の精度や質は何を目安に、どのように担保されるのか。また、本施設のパイロットスタディでは 8 ヶ月間に 12 例の登録しかないが、予定期間内に症例数が確保できるという根拠はなにかあるのか。	
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： 申請様式第 3 号 11 頁 7-2.2 予定症例数 の項目で各プロトコールに 165 例とし、かつ用量設定試験 15 症例が含まれている。 用量設定試験を施行した後 7-2.4 で述べている必要症例数に 10%不適格症例を加えた目標数で検討することが望ましいと思われます。	
実施条件欄：	

【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： 問い合わせ、苦情に関する窓口の記載もきちんとされている 説明・同意文書に分かりにくい点などがあったが、適切に対応された。			
実施条件欄：			

【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
コメント欄： （１）プロトコールの主要評価項目について再考する必要があると判断します。本プロトコールでは、安全性が主要評価項目、有効性が副次的評価項目と設定されております。安全性の評価項目において、2%の発現率の検出を目的に症例数が計算されており、その結果必然的に症例数が多くなっております。本試験は、高度医療の枠組みで実施されますので、次に想定されている治験とのバランスを考慮して評価項目・症例数は設定すべきであると考えます。 （２）中間解析についての主要評価項目に関する統計解析について詳細な記載が必要であると判断します。また、中間解析結果は、効果安全性評価委員会で検討されますが、構成委員の利益相反からの観点から判断しますと構成委員の再検討が必要であると判断します。 （３）モニタリング体制・実施方法については問題ないと判断しますが、多施設からのデータ収集が必須となり、中間解析におけるモニタリング、データ品質管理の実施体制の構築が必要であると判断します。			
実施条件欄：			

【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	180例×2		予定試験期間	承認日～2年3カ月間
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。） ロードマップにおける高度医療と治験とのすみ分けを明確にすることにより、高度医療での枠組みにおいてどのエビデンスを構築するかを考慮に入れ、プロトコルを再検討することが望まれる。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

登録期間は承認日から2年間で、各被験者の観察期間は手術施行日より3カ月間であり、追跡調査期間は登録期間を含む2年3カ月間を予定する。

登録後、「6 治療計画」にしめす研究手技を開始された症例は全例が観察・追跡対象となる。実施責任者、実施者は、被験者が追跡調査を拒否した場合をのぞき、観察期間以後も全例にたいして追跡調査を可能な限り行う。予定追跡期間終了時点で、さらに追跡の延長が必要と判断された症例については、延長理由と期限を明記し、効果安全性委員会に諮問する。予定症例数の登録が達成されなかった場合には、研究班において期間延長につき検討する。

この技術が汎用されるための重要な基礎的データとして、2%以上の重篤な副作用の有無を95%の確率で確認するために、治療以外の要因を考慮せず二項分布に従って計算すると、必要症例は149症例となる。従ってこの臨床研究で集積した149症例で重篤な副作用を認めなければ、本手技が汎用された場合の重篤な副作用の発生率が2%未満であると推定できる。10%程度の不適格症例を見込んで165例とした。

その本試験に先立って、用量設定試験として、各プロトコル毎に、5-ALA 20 mg/kg × 5 症例（計 10 症例）、5-ALA 10 mg/kg × 5 症例（計 10 症例）、5-ALA 5 mg/kg × 5 症例（計 10 症例）。

平成22年9月24日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断」に関するコメントへの回答書

佐藤構成員のコメント回答について

1. 「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章中における臨床試験について、たとえばですが、「現在は医学的に効果ははっきりしていない手技について、患者さんのデータを集めることによって、その効果をはっきりさせることをいいます」などではどうでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章中に臨床試験の説明を加筆させていただきます。

2. 「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章「また、手術や治療は担当の医師の説明通りに行われますので、新しい治療法や新しい薬物の開発を行うための研究ではありません。」に関して、説明通りに行われることと、研究でないこととは、理由と結果の関係にならないと思います。

また、臨床試験であれば、「新しい治療法や薬物の開発」ではないのか(その保険適用を目指す、と上にあるわけですし)という疑問も残ります。

【回答】

ご指摘の通り、「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章中の「新しい治療法や新しい薬物の開発を行うための研究ではありません」を削除させていただきます。

3. 「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 方法・期間」の項の文章中において、「この試験では」という文言は、直前の12名を対象としたものと区別がつきにくい。

「今回の」ではどうでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 方法・期間」の項の文章中の「この試験では、....」を「今回の試験では、....」と変更させていただきます。

4. 「9. 本試験結果の本人へのお知らせ」の項の文章「個々の結果だけでは不十分だと考えます。」に関して、いわんとするところは分かるのですが、もう少し説明が必要なように思います。

「現時点での本試験の診断結果の精度については明確でないところもあります」などではどうでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、「9. 本試験結果の本人へのお知らせ」の項の文章を変更させていただきました。

5. 「12. 費用について」の項の文章「そのうち提供される薬剤費用を除いた52,000円」に関して詳細に記載すべき。誰から?無償で。

【回答】

ご指摘の通り、「12. 費用について」の項の文章中に薬剤提供元を加筆させていただきました。

高知大学医学部泌尿器科

井上 啓史

平成22年9月28日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断(029)」に関するコメントへの回答書

山口構成員のコメント回答

1. いずれ他施設の参加を得て、研究が進められるように記載されているが、それぞれの施設における前立腺手術および本診断法の精度や質は何を目安に、どのように担保されるのか。

【回答】

高度医療申請様式第9号「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」に示したように、「I. 実施責任医師の要件」、特に当該技術に関して、その経験年数は不要、経験症例数は5例以上としました。

ご存知の通り、根治的前立腺全摘除術は、開放手術はもちろんのこと、腹腔鏡下手術も、前立腺癌に対する標準的手術で、保険診療でもあり、確立された術式と言えます。本試験はこの前立腺全摘除術の術中に、切除断端を青色光で励起してその励起部位の赤色蛍光の有無を観察し、さらにその観察部位を生検・切除するというものであり、特別な技術は要さずかつ手術自体の流れを妨げるものでもありません。

使用する蛍光腹腔鏡は、赤色蛍光の励起および観察のためのフィルターが体外の装置に装備されていることを除けば、従来の硬性腹腔鏡と基本構造は全く同一です。また、従来の白色光および蛍光励起のための青色光が、手許のスイッチにて即時切り替え可能で操作も極めて単純です。これまで本施設でのパイロットスタディにおいても、術者による差異なく問題なく実施できており、再現性の高い診断方法です。

ゆえに、上記のごとく当該技術に係る要件を決定しました。しかし、ご指摘の通り、本試験の質をより安定して担保するために、下記のごとく当該技術に係る研修・指導を要件として加えることとし、これに伴い当該技術の経験症例数を減じることとしました。

高度医療申請様式第9号「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」の「I. 実施責任医師の要件」に関して、

旧) 当該技術の経験症例数: 実施者〔術者〕として(5)例以上 [それに加え、助手又は術者として()例以上・不要]

その他(上記以外の要件): 特になし

新) 当該技術の経験症例数: 実施者〔術者〕として(3)例以上 [それに加え、助手又は術者として()例以上・不要]

その他(上記以外の要件): 高度医療実施施設での当該技術に係る研修または高度医療実施施設から派遣医師による当該技術に係る指導を受けること。

2. また、本施設のパイロットスタディでは8ヶ月間に12例の登録しかないが、予定期間内に症例数が確保できるという根拠はなにかあるのか。

【回答】

高度医療申請様式第3号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」に示したように、予定試験期間として登録期間は承認日から2年間、予定症例数は開放手術および腹腔鏡手術に関する各プロトコル毎に、参加施設全体で、165症例（計330症例）としました。

本施設のパイロットスタディでは8ヶ月間に12例施行であり、年間約20例の登録が推定され、ご指摘の通り本施設単独での試験完遂は困難と予想されます。しかし現在、高度医療(第3項先進医療)技術「5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断」に協力医療機関として参加申請準備中である3施設(山口大学、奈良県立医科大学、埼玉医科大学)、既に光力学診断(対膀胱癌)を実施中だが技術経験症例数または技術経験年数が不足の3施設(独立行政法人国立病院機構高知病院、医療法人近森会近森病院、秋田大学)、光力学診断機器購入準備中の4施設(広島大学、大分大学、関西医科大学、東京慈恵医科大学)、これら既に本試験への積極的な参加意思を示して頂いている10施設にご協力頂くことにより、開放手術・腹腔鏡手術ともに本試験における予定症例数の確保は十分可能であると考えます。

参考資料

1) 開放手術により前立腺全摘除術を実施している施設

高知大学	20 症例 / 年
独立行政法人国立病院機構高知病院	10 症例 / 年
医療法人近森会近森病院	10 症例 / 年
埼玉医科大学	70 症例 / 年
広島大学	20 症例 / 年
大分大学	40 症例 / 年
東京慈恵医科大学	50 症例 / 年
山口大学	30 症例 / 年
奈良県立医科大学	30 症例 / 年
秋田大学	10 症例 / 年
合計	290 症例 / 年 以上

2) 腹腔鏡手術により前立腺全摘除術を実施している施設

高知大学	10 症例 / 年
広島大学	30 症例 / 年
東京慈恵医科大学	150 症例 / 年
関西医科大学	100 症例 / 年
秋田大学	30 症例 / 年
合計	320 症例 / 年 以上

高知大学医学部泌尿器科
井上 啓史

平成22年9月28日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸（5-ALA）による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断（029）」に関するコメント（平成22年9月27日）への回答書

出口構成員のコメント回答

1. 申請様式第3号 11頁 7-2.2 予定症例数 の項目で各プロトコールに165例とし、かつ用量設定試験15症例が含まれている。用量設定試験を施行した後7-2.4で述べている必要症例数に10%不適格症例を加えた目標数で検討することが望ましいと思われまます。

【回答】

ご指摘の通りであると思います。これに従って、予定症例数に関して、本試験は各プロトコールに165例とし、かつこれに先立って用量設定試験15症例と変更させていただきます。この点を踏まえて、「高度医療申請様式第3号」「説明文書」「開放前立腺全摘術PDDプロトコール 実施計画書」「腹腔鏡下前立腺全摘術PDDプロトコール 実施計画書」「ロードマップ」「スケジュール図」を下記のごとく変更させていただきます。

●高度医療申請様式第3号における「7-2. 予定の試験期間及び症例数」の「7-2.2 予定症例数」に関して、

旧) 開放手術および腹腔鏡手術に関する各プロトコール毎に、参加施設全体で、165症例（計330症例）。その内、用量設定試験として、…。

新) 開放手術および腹腔鏡手術に関する各プロトコール毎に、参加施設全体で、165症例（計330症例）。その本試験に先立って、用量設定試験として、…。

●高度医療申請様式第3号における「7-2. 予定の試験期間及び症例数」の「7-2.4 試験期間及び症例数の設定根拠」に関して、

旧) この技術が汎用されるため… 10%程度の不適格症例を見込んで165例とした。上記予定症例数については…。

新) この技術が汎用されるため… 10%程度の不適格症例を見込んで本試験の予定症例数を165例とした。上記予定症例数については…。

●説明文書における「2. 本試験の内容（意義・目的・方法及び期間）」の「方法・期間」に関して、

旧) 今回の試験では、まず… 最適な5-ALAの投与量を調べた後、300名の患者さんにおいてその最適投与量によって安全性を主とする臨床的有用性を評価します。

新) 今回の試験では、まず... 最適な5-ALAの投与量を調べた後、330名の患者さんにおいてその最適投与量によって安全性を主とする臨床的有用性を評価します。

●開放前立腺全摘術PDDプロトコール実施計画書における「8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡」の「8.1 予定症例数」に関して、

旧) 参加施設全体で、165例

その内、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで165例とした。

新) 参加施設全体で、本試験 165例

その本試験に先立って、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで本試験予定症例数を165例とした。

●腹腔鏡下前立腺全摘術PDDプロトコール実施計画書における「8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡」の「8.1 予定症例数」に関して、

旧) 参加施設全体で、165例

その内、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで165例とした。

新) 参加施設全体で、本試験 165例

その本試験に先立って、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで本試験の予定症例数を165例とした。

●ロードマップにおいて

旧) 高度医療

・1群非対照試験(少数症例に対し、漸減による用量設定試験実施)

・被験者数: 165名

新) 高度医療

・1群非対照試験(少数症例に対し、漸減による用量設定試験実施): 15名(開放手術), 15名(腹腔鏡下手術)

・本試験被験者数： 165 名(開放手術), 165 名(腹腔鏡下手術)

●スケジュール図における

旧) 本試験

5-ALA 最適用量 ×150 症例

新) 本試験

5-ALA 最適用量 ×165 症例

*開放手術および腹腔鏡下手術において、各々本スケジュールに従って用量設定試験および本試験を行う

高知大学医学部泌尿器科

井上 啓史

平成22年10月4日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断(029)」に関する照会事項(平成22年9月30日)への回答書

竹内構成員のコメント回答

1. 本試験では、症例数確保のために、単施設から多施設共同試験に拡張すると考えられます。その際、標本組織採取に関して施設間差が生じることが危惧されます。標本採取の手順書等の準備はお考えでしょうか？

【回答】

「高度医療申請様式第3号」の「6-1.3 組織採取(体内)」「6-1.4 組織採取(摘出組織)」に記した採取方法が基本手順となります。本試験においては、「検査所見・病変記録」に示した泌尿器科専門医師においては見慣れた部位別での、赤色の蛍光発光した部分を過不足なく採取するという単純な方法です。さらには、参加施設に対する要件として「高度医療申請様式第9号」で示した「高度医療実施施設での当該技術に係る研修または高度医療実施施設からの派遣医師による当該技術に係る指導を受けること」もあり、現時点では標本採取に関する手順書等は準備しておりません。

2. 標本での診断は、各施設での判定に委ねると理解しておりますが、施設間での差は生じないと理解して宜しいでしょうか？

【回答】

本試験における採取組織の評価としての「病理学的診断」は、一般診療における「病理学的診断」と同一です。ゆえに、施設間や個人間での差は存在しないものと考えています。ただし、診断に苦慮する検体に関しては、2つのプロトコールともに「1.4.3 病理検査解析責任者」である「降幡睦夫(高知大学医学部病理学教授)」が当該施設における「病理検査解析責任者」とともに評価、検討することで解決しうるものと考えます。

3. 中間解析についての主要評価項目に関する統計解析について詳細な記載が必要であると判断します。また、中間解析結果は、効果安全性評価委員会で検討されますが、構成委員の利益相反からの観点から判断しますと他機関からの委員の参加が必要であると考えます。また、委員として中間解析担当者としての統計学者の参加も必須と判断します。

【回答】

中間解析についての主要評価項目に関する統計解析について詳細な記載をというご指摘に関して、「7-1.4 統計解析」の「7-1.4.4 中間解析」に「解析方法は「6-1.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す各手技が施行された全被験者数を分母として、有害事象および副作用・合併症について最悪の grade の頻度を求め、因果関係にかかわらず全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。本研究開始後に認められた副作用・合併症(有害事象のうち研究との

因果関係を否定できない事象)はさらに別途再集計するとともに、grade、発現症例数、件数および発現割合を算出する。」を加筆しました。

また、効果安全性評価委員に関しては、下記としました。

1.4.2 統計解析責任者

安田 誠史 高知大学医学部医療学講座（公衆衛生学）教授

1.6 効果安全性評価委員会

■■■■■■ 高知大学医学部附属病院長

■■■■■■ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 臨床統計学・疫学 教授

■■■■■■ 高知医療再生機構

4. モニタリング体制・実施方法については問題ないと判断しますが、モニタリング、データ品質管理を実施する担当者の記載・情報が必要であると判断します。

【回答】

モニタリング、データ品質管理を実施する担当者に関しては、下記としました。

1.5 モニタリング・データ品質管理体制

1.5.1 モニタリング責任者

■■■■■■ 高知大学医学部附属病院臨床試験センター 臨床研究担当部門長

1.5.2 データ品質管理責任者」

■■■■■■ 高知大学医学部附属病院臨床試験センター 臨床研究担当部門

高知大学医学部泌尿器科

井上 啓史

平成22年10月5日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した 5-アミノレブリン酸 (5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断 (029)」に関する照会事項 (平成22年10月4日)への回答書

竹内構成員のコメント回答

1. 平成22年10月4日付照会事項3への回答は、中間解析でのどのアルファ—spending function を使ってp—値をどのように消費するかへの回答をお願いします。

【回答】

今回の中間解析では、各手技が施行された全被験者を分母として、有害事象に関する最悪の Grade の頻度を求め、因果関係に関わらず全ての事象を表示し、重篤な有害事象に関しては別途集計することとしており、仮説検定の実施は予定しておりませんので、 α の消費については設定不要であると考えております。

2. ロードマップでの治験の記載についてですが、治験では、第2相試験 (用量反応試験) 第3相試験 (有効性・安全性試験) を提唱されています。

主要評価項目が診断精度となっていますので、予測できる被験者数は、高度医療での被験者数 (180名 x 2) よりは少数になると判断できると思いがいかでしょうか。

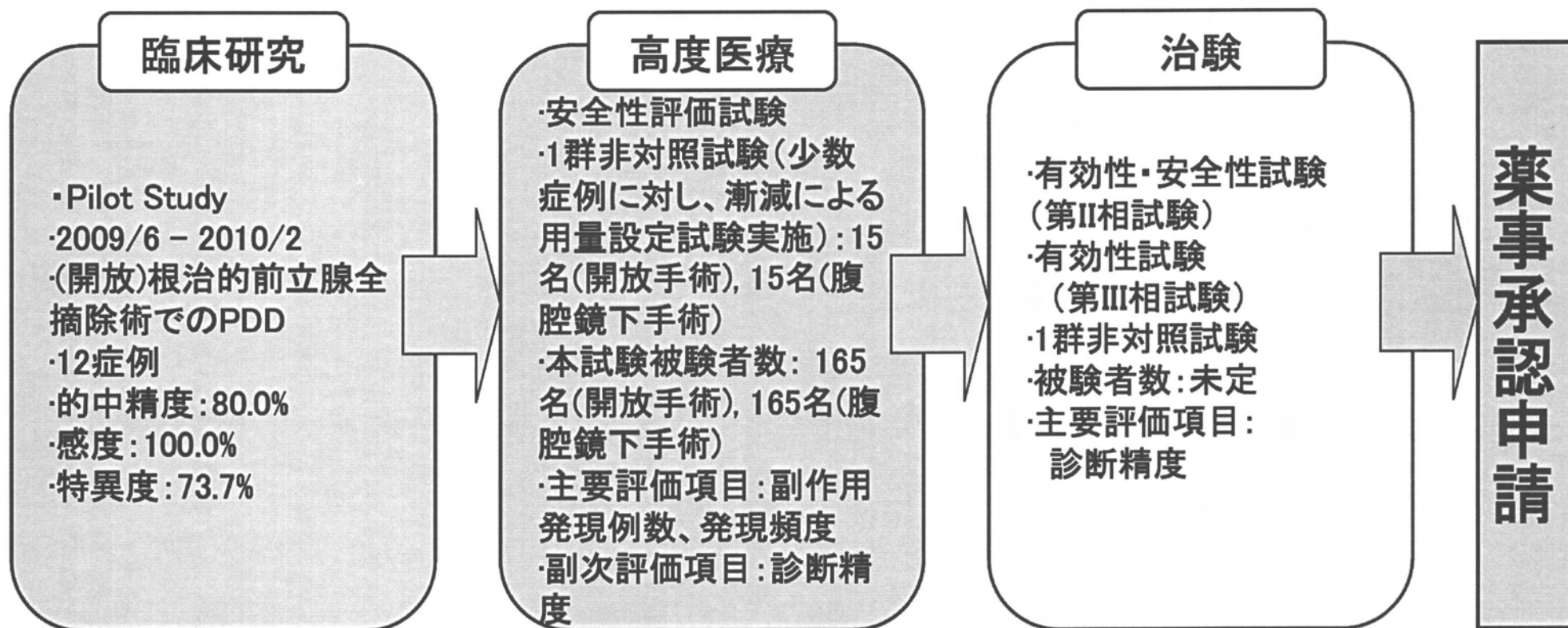
【回答】

ご指摘の通り、診断精度のみであれば、第2相試験 (用量反応試験) については30-60例/群となる可能性があります。第3相試験 (有効性・安全性試験) については、審査当局の意向も考慮した上で100-200例となる可能性があると考えております。

高知大学医学部泌尿器科
井上 啓史

薬事承認申請までのロードマップ(治験)

- 試験薬 : 5-アミノレブリン酸塩酸塩
- 試験機器 : 蛍光内視鏡システム(製品名:HOPKINS II Straight Forward Telescope + D-Light AF System + Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)
- 高度医療での適応疾患:根治的前立腺全摘除術(開放手術・腹腔鏡手術)の適応のある前立腺癌



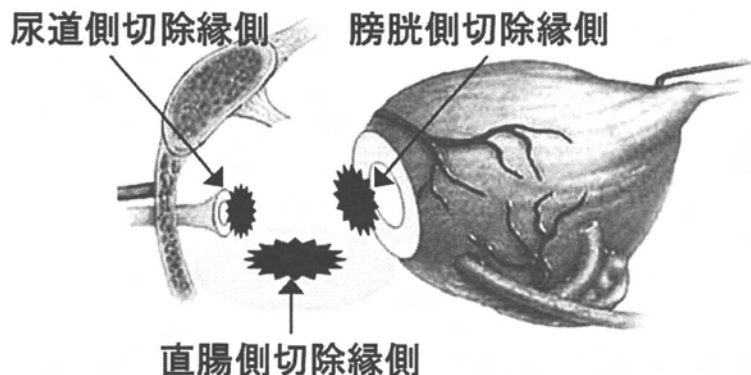
- 当該高度医療における選択基準 :20-80歳、ECOG 0-1、腎・肝機能≦施設正常値の1.5倍、活動性の重複癌がないこと
- 除外基準 :感染症、重篤な合併症、ポルフィリン過敏、同種骨髄移植後
- 予想される有害事象:光過敏、AST/ALT上昇

欧米での現状
 薬事承認(薬剤):米国なし 欧州別適応
 薬事承認(機器):米国なし 欧州有
 ガイドライン記載:無
 進行中の臨床試験:無

高度医療「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断」概要概念図

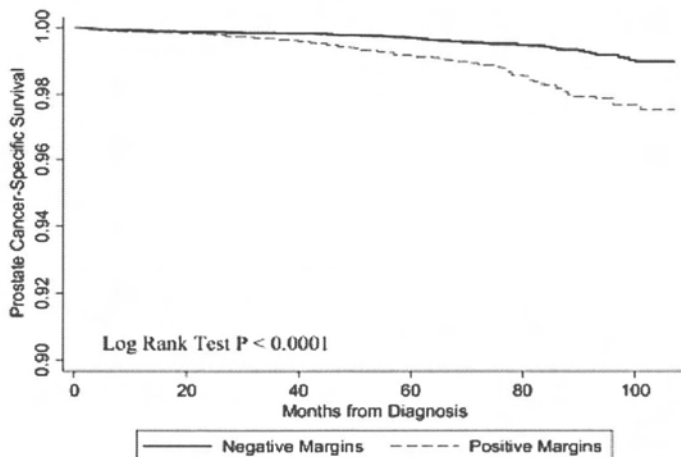
限局性前立腺癌の標準手術である
従来の根治的前立腺全摘除術

外科的切除縁での癌残存を約 30%に認める。



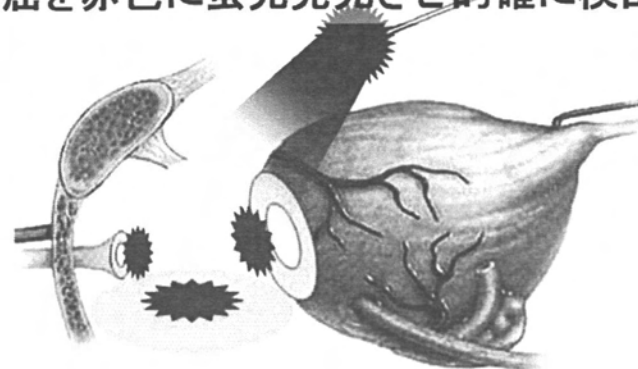
切除縁の癌残存は、前立腺癌特異的死亡率を
1.7~2.7倍増加させる重大予後不良因子である。

Wright JL, et al. J Urol. 183 (6), 2213-8, 2010.



蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断
で補助する根治的前立腺全摘除術

残存癌を赤色に蛍光発光させる的確に検出する。



高知大学

- ・ 有害事象は認めない。
- ・ 診断精度: 的中精度 80.0%、感度 100.0%、特異度 73.7%。

文献報告

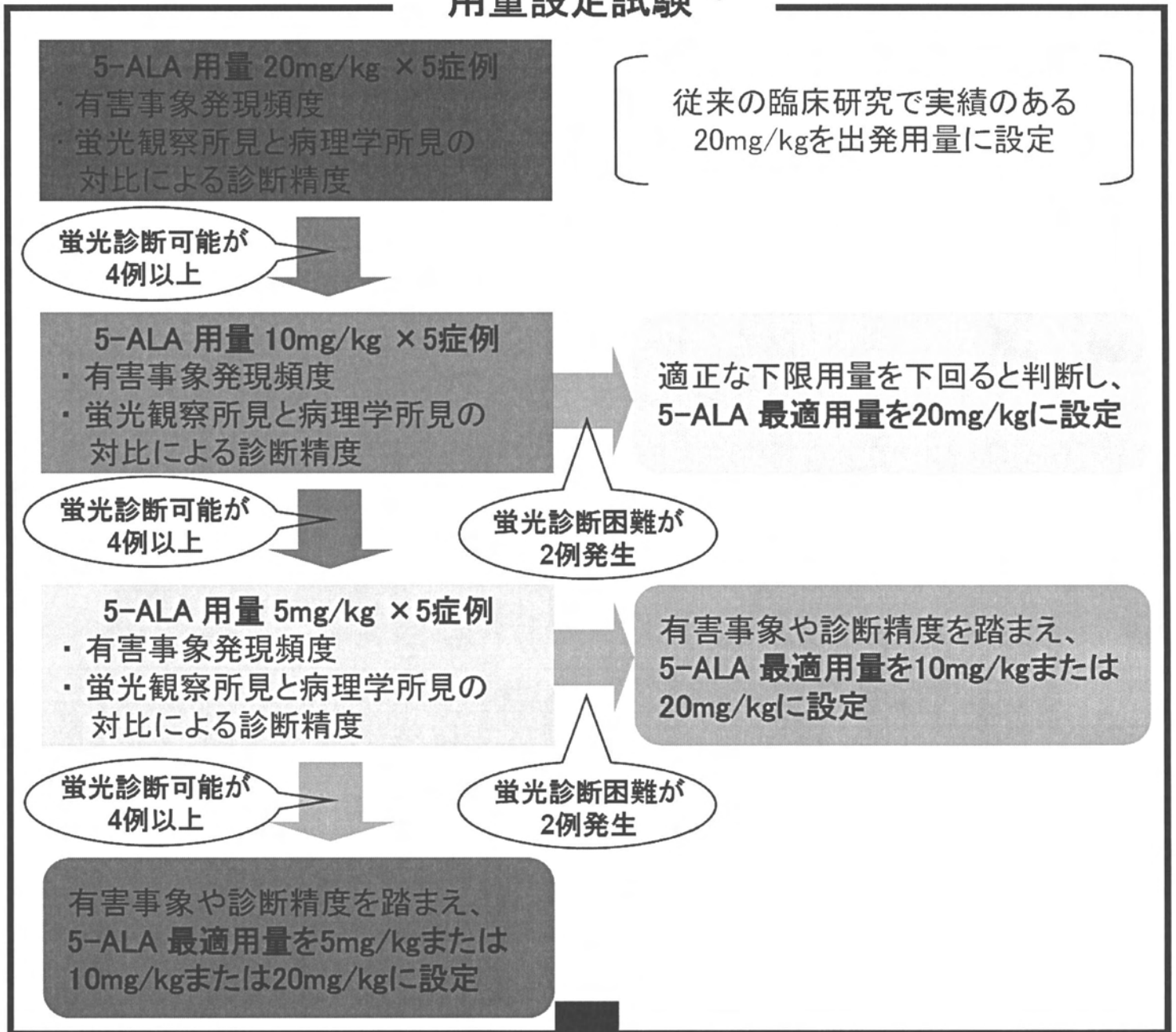
- ・ 有害事象は認めない。
- ・ 診断精度: 感度 38-75%、特異度 88-100%、全症例の 50-75%が本診断によって切除縁の残存癌を検出・切除できた。

Zaak D, et al.: Urology, 72 (2), 345-8, 2008.

Adam C, et al.: Eur Urol, 55 (6), 1281-8, 2009.

Ganzer R, et al.: J Endourol, 23 (9), 1387-94, 2009.

高度医療「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における 残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による 蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断」スケジュール図 用量設定試験 *



本試験 *

5-ALA 最適用量 × 165症例

- ・ 主要評価項目 : 早期および遅発有害事象のGrade別発現頻度
- ・ 副次的評価項目 : 診断精度 (感度、特異度、positive predictive value、negative predictive value、ROC curve)

* 開放手術および腹腔鏡下手術において、各々本スケジュールに従って
用量設定試験および本試験を行う

高度医療の内容 (概要)

<p>高度医療の名称: 根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断</p>
<p>適応症: 根治的前立腺摘除術 (開放手術または腹腔鏡手術) が適応である限局前立腺癌症例</p>
<p>内容:</p> <p>(先進性)</p> <p>本研究は、Zaak Dら (Urology, 72 (2), 345-8, 2008)、Adam Cら (Eur Urol, 55 (6), 1281-8, 2009)、Ganzer Rら (J Endourol, 23 (9), 1387-94, 2009)により初期経験を報告されたばかりの世界的にも先進性の高い臨床的取組みである。我々も、基礎実験において複数の前立腺癌の培養細胞株での光感受性物質 5-アミノレブリン酸 (5-ALA)による蛍光発光を確認しており (Pathobiology, 76 (6), 303-14, 2009)、この結果より本研究の整合性は担保されたものと考え、2009年6月より高知大学医学部附属病院において、医師主導の臨床試験として前立腺癌において開放手術として根治的前立腺全摘除術の際に本診断法を12症例に実施している。今後更なる症例集積が必要であると考えられる。</p> <p>また、本研究は、予備試験として5-ALAの用量設定試験で最適投与量を探索する。5-ALA 20mg/kg以下での腫瘍組織の蛍光強度と診断精度を検討した報告は世界的にも例がなくこの点も科学的価値が高い。</p> <p>(概要)</p> <p>光感受性物質である5-アミノレブリン酸(5-ALA)溶解液を経口投与し、根治的前立腺全摘除術(開放手術または腹腔鏡手術)の際に蛍光腹腔鏡など光力学診断システムを用いて外科的切除縁における残存癌を赤色に蛍光発光させることで的確に検出する診断方法である。また、本研究では、5-ALAの用量設定試験で安全性と有用性、経済性がバランスする最適投与量を探索した後、最適投与量による本試験で安全性を主とする臨床的有用性を評価する。</p> <p>本診断法により、従来の根治的前立腺全摘除術では高率にみられる前立腺尖部など外科的切除縁での残存癌の検出が期待できる。さらに、本診断法を併用した根治的前立腺全摘除術を行うことで術後切除断端における再発率の低下も見込まれる。</p> <p>(効果)</p> <p>我々のこれまでの結果および文献的考察から、本法の効果は、従来の根治的前立腺全摘除術と比較して、外科的切除縁での癌の残存を減少させ、その結果として術後切除縁における再発率を大幅に低下させうる。前立腺癌に苦しむ患者さんに多大な恩恵をもたらすものと確信する。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>68,000円 (患者負担は提供される薬剤費用を除いた52,000円) (1回につき)</p>

平成 22 年 8 月 26 日

「インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植（高度医療整理番号 018）」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

福島県立医科大学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： インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植							
適応症：インスリン依存状態糖尿病							
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>1）膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。</p> <p>2）膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができている。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。</p> <p>（概要）</p> <p>膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して、他人より提供された膵臓から分離した膵島組織を移植することで血糖の安定性を取り戻すことを可能とする医療である。</p> <p>局所麻酔下に膵島組織を門脈内に輸注する方法で移植され、低侵襲かつ高い安全性を有することが特徴である。</p> <p>本治療法においては、血糖安定性を獲得するまで移植は複数回（原則3 回まで）実施でき、免疫抑制法は新たに有効性が確認されているプロトコールが採用されている。</p> <p>（効果）</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>（高度医療に係る費用） 典型例として福島医大のものを下記に記載した。</p> <table border="1" data-bbox="343 1619 997 1787"> <tr> <td>入院分</td> <td>10,382,695 円</td> </tr> <tr> <td>外来分</td> <td>2,752,538 円</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>13,135,233 円</td> </tr> </table>		入院分	10,382,695 円	外来分	2,752,538 円	計	13,135,233 円
入院分	10,382,695 円						
外来分	2,752,538 円						
計	13,135,233 円						
申請医療機関	福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	<p>東北大学病院</p> <p>国立病院機構千葉東病院</p> <p>京都大学医学部附属病院</p> <p>大阪大学医学部附属病院</p> <p>福岡大学病院</p>						

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

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

議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での指摘事項)

別紙第12回高度医療評価会議資料1-4 評価表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年1月29日(月) 10:30～12:30 (第13回高度医療評価会議)

議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

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

(本会議における主なコメント)

【指摘点1】

湄島移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画のもと、3例の湄島分離を実施出来る体制を確保すること。

【指摘点2】

同意書で、臨床試験期間中の研究費や薬剤無償提供も含めて、費用負担をより明確にするだけでなく、臨床試験期間終了後の費用負担についても、具体的な数値を入れて補足すること。

【関連指摘点】

表中「高度医療」のすぐ上のマス目は空白であり誰が負担するのか不明瞭です。ここは「被保険者負担」として左隣のマス目と結合するか、あるいは「私費あるいは病院負担」と書く必要があると思います。

【指摘点3】

同意書で、緊急連絡先以外にも、試験全体についての相談窓口も記載すること。

【指摘点4】

MMFの血中濃度測定は行わないということであるが、新しい医療技術を評価し、薬事承認に繋げるための臨床研究であり、重篤な感染症等も懸念されるので、MMFの血中濃度モニタリングを追加するべきではないか。

【関連指摘点】

MMF 血中濃度測定 of 測定時期・測定方法については実施計画書（プロトコール）中に明記してください。CRF の改変だけでは不十分です。

【指摘点 5】

移植臓器への拒絶反応をモニタリングするマーカー等の探索が必要ではないか。

【指摘点 6】

リンパ球のクロスマッチ検査の意義について。検査結果によって臓器移植の実施に際し、判断の基準になるのか明確に書かれていない。移植した臓器が生着するか、あるいは拒絶されるか事前に判るような指標を開発することが重要と考えられる。

バックアップのデータとして、HLA をとっておくというのも検討の余地があるのではないかとの意見あり。

【指摘点 7】

サイモグロブリンやエタネルセプトなど個々の免疫抑制剤の入っている意義、理由を説明すること。特に組み合わせる意義と、組み合わせることによって生じるリスク

【指摘点 8】

一次登録と二次登録の間にはタイムラグがあるはずだが、そうであれば二次登録時の適格性の確認方法を明らかにしておくべきと考えます。

【指摘点 9】

臨床試験実施計画書・CRF ともに研究者自身による再 review・研究者自身による CRF への記入テストを行われることを強くお勧めします。

【指摘点 10】

臨床試験実施計画書の表紙など、わかりやすいところにバージョン・改訂履歴が記載されるべきである。

【指摘点 11】

抗 TNF 製剤あるいは免疫抑制剤投与下の B 型肝炎ウイルスの再活性化に対する対応が必要。

3. 高度医療評価会議での検討結果

福島県立医科大学附属病院からの新規技術に関して、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 018)

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【実施体制の評価】 評価者：猿田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p> <p>この技術は膵島移植研究会として、これまで検討されてきた医療技術であり、申請は、現在、この研究会の責任者が所属する福島医科大学から出されています。画期的技術で非常に効果的な治療です。問題点は膵島組織の分離のところだけです。</p>	

【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 checked="" 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>実施責任医師の体制；分離した膵島を移植する際に、放射線科医師の協力を得るのであれば、当該放射線科医師を実施者に加え、当該手技の責任を明確とすることをお勧めする。</p> <p>実施医療機関の体制；膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては、膵島を分離することが可能か不明である。公知情報を忖度するに、膵臓の procurement 後の保存状況、膵島の分離における純度と回収率は実施者の手技に依存する。この点を</p>	

勘案し、既実施経験保有施設のみでの許可とし、膵島分離・移植の経験を有しない施設にあつては概ね3例の膵島分離・移植を臨床研究下にて実施、分離膵島の純度、工程管理状況、被移植症例のデータ等を勘案したうえで実施可能水準に達したと判断された場合に第3項先進医療として再申請されたい。

医療技術の有用性等；膵島移植は、1974年に世界で初めて実施され、我が国では2003年国立千葉東病院の剣持らが先陣を切って以来、京都大学など複数の施設で臨床研究として実施されてきた。貼付の学術論文などを見る限り、現状で1型糖尿病患者にとっては究極の治療法であるといえ、有害事象報告を勘案しても有用性は高く、推進すべき医療技術であると認識する。膵臓移植と比較し、免疫抑制剤の用量を減じることが可能で、本申請においてもエドモントン・プロトコールよりも長期予後を改善させる免疫抑制剤プロトコールの使用を試みている。免疫抑制剤プロトコールの明確化がなされればより望ましい。

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。）

実施医療機関の体制；膵島分離・移植の経験を有しない施設を除外して再度申請が望ましい。

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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。）

医療技術の有用性等：膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く推進を期待する医療技術である。移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。これまで国内外で実施された膵島移植においてエドモントン・プロトコール（抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス）に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文（Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006）はエドモントン・プロトコールを用いたものである。しかしながら本研究では、サイモグロブリン、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。

申請者の添付した文献②-1は免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3は6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを用いておりプロトコールが異なる。

本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度について見解を提示されたい。

移植臓器への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントに対して至適な用量を個別調節するのか明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回臓器移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

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。）
すでに国内外で相応の実績のあるエドモントン・プロトコールであれば、高度医療としての実施は適と判断する。しかしながら、未だ臨床評価結果が出ていない新しい投薬法は有効性と安全性が未知であることから、保険併用の高度医療ではなく、まずは純然たる臨床研究として実施することが望ましい。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

- 臨床試験に参加することによって得られる利益の内容の記述が抽象的で不明確なので、既実施の18症例の結果について、より具体的に説明すべきである。
- 副作用の説明が甘く実態を正確に表していないので、厳しい内容についても正しく記述する必要がある。
- 費用についての説明が分かりにくく、費用負担内訳表の中で、被保険者負担の一部負担金の部分のみ色付けすると、その額のみが患者負担であるとの誤解も

与えかねないので、少なくとも本文中に臨床試験期間中の患者負担額が最大で14,105,645円（福島県立医科大学の場合）となり、その後も移植の効果を持続させるには免疫抑制剤等の患者費用負担が続くことを明記すべきである。

- 臨床試験により起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについての記述が無い。
- 担当医師の問い合わせ連絡先の記載が不十分で連絡が付くかどうか疑問視される上、患者相談等の対応が整備されていない。
(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。)

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。)
上記問題点を総て修正すれば適としてよい。

【プロトコールの評価】 評価者： 柴田 _____

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。)

【総論】

本臨床試験プロトコールの骨子については許容できるものと考えますが、「10. 有効性及び安全性の評価方法」「11. モニタリング体制及び実施方法」等については臨床試験実施前に改善を要する問題点が散見されます。データ収集方法・解析方法が十分に詰められておらず、臨床試験運営や結果の解析が困難となる可能性が大であることから、改めてデータセンター並びに生物統計学専門家と相談をした上で別途記す問題点について修正が必要と考えます。

本申請を「不適」とするためではなく「適」として実施していただくために何が必要かという観点から、また、新しい治療法を開発するために熱意をもって本申請に関わられている先生方に対して敬意をいただくからこそ、敢えて厳しくコメントさせていただきます。

【重大な問題点】

現在の臨床試験実施計画書（2009年2月版、以下同）の規定・データの集め方では、本試験の主要エンドポイントは集計不可能である（「初回移植から1年後にHbA1c<7.0%であり、かつ重症低血糖発作が消失する（初回移植後90日から移植後365日にかけて）」に該当する被験者割合を算出できない）。また、現時点で、臨床試験実施計画書の「15.1.症例報告書の様式」とCRFとの間で、項目の軽微な差違にとどまらずCRF体裁そのものが異なっており、CRF回収等のロジスティクスにも影響を与える。すなわち、本臨床試験の運営、結果の解析が実質的に困難となる可能性が高い。

このような状況が生じたのは、臨床試験実施計画書作成にあたって、データセンターや生物統計学専門家を交えた検討が十分になされていないためではないか、との懸念をいだかざるを得ない。また、臨床試験実施計画書「19.プロトコルの改訂」に「試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル委員の承認を得て改訂を行い、所属する医療機関の臨床研究審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。」（中略）「改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を臨床研究責任医師、臨床研究分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。」とされているが、本試験実施中に現状と同様の問題を生じさせる原因となるため、このような規定はすべきでない。プロトコル作成時・改訂前には必ずデータセンター並びに生物統計学専門家との調整を行うべきである。

改めてデータセンター・生物統計学専門家と相談した上で臨床試験実施計画書を改訂していただきたい。

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。）

【その他の問題点】

<再移植、再々移植の対象について>

- ・ 本試験で用いられるプロトコル治療の対象となるのがどのような患者であるのかは、適格基準・除外基準で定められるが、再移植、再々移植の対象がどのような患者であるのかは現在の臨床試験実施計画書では特定されていない。再移植、再々移植を実施するための患者要件を明らかにするべきである。
 - 対象を明確にしなければ、そのような患者に対する現状での（本プロトコル治療以外の）ベストな治療は何かが明らかにならない。現状でのベストな治療が何か明らかにならないと、そのような患者さんたちにおける既存治療の問題点やunmet medical needsが何であるかが明確にならない。既存治療の問題点やunmet medical needsが明らかにならないと、当該要件を満たす患者に対して本プロトコル治療を実施することのリスク・ベネフィット評価が出来ず、また、本プロトコル治療の良さを評価するための臨床試験デザインやエンドポイントの選択、達成すべきハードルの高さ等の設定が出来ない。

- なお、申請書と臨床試験実施計画書・CRF との間で除外基準の記載に齟齬がある。修正されたい。

<主要エンドポイントについて>

- ・ 現在の臨床試験実施計画書の規定では主要エンドポイントの解析は不可能である。また、適格例の定義、再移植・再々移植例の取扱い、想定されていない転帰をとられた患者さんがいた場合の対応等が不明瞭であり、集計対象自体が曖昧である。これらの問題点を修正する必要がある。
- ・ 申請書「7-2. 予定の試験期間及び症例数」に閾値割合40%、期待割合70%とされているが、この設定根拠を明らかにすべきである。
 - 臨床試験実施計画書を読む限りでは、本臨床試験の結果、仮に仮説が証明できなかった場合にどのような意思決定を行うのか・どのような対応を行うのかについて十分に検討されていないように思われる。この点については事前に検討しておくことが重要である。

<その他のエンドポイントについて>

- ・ 重症低血糖発作が関係するエンドポイント、インスリン離脱が関連するエンドポイント、再移植・再々移植を受けた患者の割合は、主要エンドポイントと同様に現状の規定では解析が不可能である。臨床試験実施計画書の内容(及びCRF)を適切に修正する必要がある。なお、修正にあたっては、集計対象となる被験者が明確に特定できるように記載されたい。
 - 現在の規定・CRF 等では、条件を満たす重症低血糖発作が規定された期間内に起きたか否かを特定することが出来ない、インスリン離脱が達成されたか否かを特定できない・いつの時点での評価であるかが特定されていない、個々の被験者で再移植・再々移植が行われなかったのか解析時点でCRFの回収が遅れているだけなのかの区別が出来ない、等といった問題点がある。

<プロトコール治療について>

- ・ 免疫抑制剤の使用法も含め、本プロトコール治療選択の根拠、現時点で考えられる選択肢の中で最適化されたものであることについて明らかにする必要がある。
 - 本項の内容は、上述の対象患者における既存治療の問題点や unmet medical needs を明確にすることと関係している。
- ・ 免疫抑制剤として使用する7 薬剤のうち6 剤は適応外使用とはいえ移植に関連する効能・効果に関して薬事法上の承認を得ているが、エタネルセプトは薬事法上の承認があるのは関節リウマチのみである。エタネルセプトを本臨床試験で用いることの妥当性について臨床試験実施計画書内では十分に説明されていないことから、この点について十分な検討が必要であり、さらに、本剤に関し

ては将来の薬事法上の適応拡大の可能性があるのか否かについても検討が必要と考える（なお、同意説明文書、臨床試験実施計画書で、一般名：エンブレル、商品名：エタネルセプトと記されているが、逆である）。

- ・ エタネルセプトは他剤に比べて移植領域での使用経験は少ない一方、関節リウマチを対象とした使用において重篤な感染症が発生するリスクが報告されていること、抗TNF 製剤を投与されたB 型肝炎ウイルスキャリアの方において（多くの場合他の免疫抑制作用を持つ薬剤併用時に）B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているようであること、など、安全性の観点から慎重になるべき状況にあるとも考えられる。これらを踏まえても本プロトコール治療に含めることが妥当であることについて、説明が必要と考える。
- ・ 免疫抑制剤の費用負担に関して、申請書・臨床試験実施計画書の記載と同意説明文書の記載との間に齟齬がある。後者では製薬会社負担と記されていることから、訂正を要する。

<臨床試験の実施方法等について>

- ・ 臨床試験実施計画書「5.3 臨床研究候補者選定」「6.2 症例登録」によると、ドナーが見いだされた後に本試験のデータセンターへ「症例登録票」を送付し登録を行うように読めるが、申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」「高度医療様式第6号 治療の概要」によると、適格基準を満たした段階でドナー発生以前に登録を行うようにも読める。臨床試験の運営だけでなくIC の取り方にも影響を与えることから、いずれであるのかを明確にする必要がある。
- ・ 臨床試験実施計画書「20.2. 臨床研究の早期中止」に「中間解析により臨床研究治療の有効性における著しい劣性が確認された場合。」予定より早期に臨床研究を中止する場合があると規定されているが、「13.4. 中間解析」には「有効性及び安全性に関する中間解析は実施しない。」とされている。「14. 独立データモニタリング委員会」の項の内容も含め、整合性を取るべきである。場合によっては、現行の臨床試験実施計画書に規定されているCRF の体裁・データ回収方法では、独立データモニタリング委員会における議論に必要なデータが揃わないこともあり得るため、事前にデータセンター・生物統計学専門家も含めて十分な検討をしておく必要がある。
- ・ 症例報告書およびそれに準ずる書類の管理方法に関して、申請書「10. 試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」に記載されている内容と、臨床試験実施計画書「17.4. 個人情報の保護」に定められている管理方法とに齟齬がある。試験の根幹に係わる資料であることから混乱が生じないように訂正が必要である。併せて、連結可能匿名化を行うために施設内で付される被験者識別コード（CRF上は被験者識別番号とされている）は臨床研究責任医師および臨床研究分担医師が管理するとされているが、長期にわたる臨床試験であり情報の散逸等を防ぐための施設内での管理方法・責任の所在について臨床試験実施計画書内に明確に定めることを検討されたい。

<その他>

- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRF で、臨床研究中止理由の項目に「移植臓器の機能が消失した場合」、「併用禁止療法で規定されている治療を行った場合」があるが、これらを理由に追跡を中止してしまった場合、解析対象として残るのは良い成績であった被験者だけになり、そのような集団で見かけ上良い数値が得られたとしても、本プロトコル治療の有用性を示す根拠とはならない。このような場合に臨床研究中止とするのが妥当か、再検討されたい。なお、プロトコル治療中止理由を記録するCRF、臨床試験実施計画書p53~54 に規定されている治療終了・中止時の「MAGE 値, LI 値, Clarke score, HYPO score, を算出（75 日目はClarke score を除く）」を記録するCRF が無いようである。
- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRF で、臨床研究中止の理由の中に「登録後に不適格症例であることが判明した場合」という項目があるが、登録時に（ないしは治療を実施しようとした時点で）適格基準を満たしていたのであれば、そのような患者さんは将来本治療法を日常診療下で用いる際にも治療対象となる方であるはずであり、もしそうであるならば、そのような方も追跡を継続し情報を得るべきではないか。この点について再検討されたい。
- ・ 副作用について集計するとされているが、有害事象ベースのデータ収集のみで因果関係についての情報が取られていない。CRF の修正が必要と考える。なお、有害事象について本試験の免疫抑制剤で頻発する副作用名をCRF 上にプレプリントしておく方が良いのではないかと考えられるため、検討されたい。
- ・ 申請書、同意説明文書等で本臨床試験が「治験」であるとの記載が散見されるが、これは明らかに間違いであるので訂正が必要である。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	・	条件付き適 ※	・	不適
予定症例数	20例		予定試験期間	4年3カ月	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）					
<p>本申請の技術は、これまでのデータを見る限り臨床的に有用な治療法になりうる と期待されるが、現在の臨床試験実施計画のまま高度医療として臨床試験を実施し た場合、本申請技術の有用性を十分に評価できずに逆に実用化の足枷になることが 懸念される。そのため、各評価者からの指摘を踏まえた臨床試験実施計画の改訂を 条件として、条件付き適と判断する。</p>					
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）					

※審議の結果、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

意見書（技術委員 谷川原祐介、2009年11月30日）

高度医療（番号 018）インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植

膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く新規の医療技術として今後の発展を期待する。移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過剰の免疫抑制は感染・発癌リスクを始め種々の副作用を伴うことから、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。

これまで国内外で実施された膵島移植において、エドモントン・プロトコール（抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス）に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文（Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006）はエドモントン・プロトコールを用いたものである。

しかしながら本研究ではエドモントン・プロトコールとは異なり、サイモグロブリン（ATG）、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。申請者の添付した文献②-1は調査報告であるため免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3はわずか6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、MMFを用いたものであるがこれともプロトコールが異なる。申請者は米国で現在実施中の臨床試験（CIT-06 および CIT-07）に準拠したとのことであるが、膵島移植のCIT-07試験ではATGまたは抗CD-25モノクローナル抗体 daclizumab、シロリムス、低用量タクロリムス、エタネルセプトであり、腎移植後膵島移植を対象とするCIT-06試験ではATGまたは daclizumab、エタネルセプトを既に投与しているカルシニューリン阻害剤に上乗せするものであり、本研究ではシロリムスをMMFに置き換えた点で異なる。ATG およびエタネルセプトが追加されたCIT-06 および CIT-07の免疫抑制療法がエドモントン・プロトコールに比べ、果たして有効且つ安全であるかは、これらの試験結果を待たないと判断できない。さらに、mTOR阻害剤シロリムスを核酸代謝拮抗剤MMFに置き換えた根拠、並びにMMFの用量設定根拠も不明である。

したがって、本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

合理的な根拠がない場合、現時点で最も臨床的エビデンスが蓄積され、有効性と安全性が確認されているエドモントン・プロトコールを用いることが倫理的に妥当であると判断する。

さらに、エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

また、シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度につ

いて見解を提示されたい。

移植臓器への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントの状態に対応して至適な用量を個別調節するのかを明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回臓器移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

以上。

意見書（今回審議される新規申請案件及び試験計画変更技術4件の共通意見）

構成員：関原健夫

いずれの案件も治療が難しい患者には朗報で、実施責任者やチームの医師達も治療実施に積極的になるのは当然です。一方患者にとっても治療効果が高いために、前向きに参加するはずですが、リスクや代替治療、この新治療を受けなかった場合との比較、コスト等を正しく理解することは患者には困難で、結局医師達の説明如何です。これは高度医療の宿命で、患者が医師を信頼して一緒に新治療に挑戦するしかないのでしょうか。

「インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植」についてコメントします。

○I型糖尿病の膵島移植の症例は少なく、コストも高価である。患者に対する明確なコストと効果説明が必要。また少ない症例を6件の医療機関に分散して実施するのは妥当か、この種の高度医療は治験も含め医療機関の特化が必要ではないか。

平成21年12月7日

高度医療 再評価表 (番号 018)

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【実施体制の評価】 評価者：猿田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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>本治療法は血糖不安定な重症インスリン依存性糖尿病に対する治療として、大変重要な治療法であり、先へ進めたい医療であります。これまで膵・膵頭移植研究会で協力して治療法を改善してきています。膵島分離、膵頭移植の技術に関しては、この研究班に属しておられる各施設の先生方は、しっかりと実施できる状態にあると思います。</p> <p>移植前・移植後の免疫抑制薬の使用がきわめて重要ですが、当初とられていた方法を改善し、今回計画されているサイモブロブリン、2回目以降はバンリキシマブ、維持にタクロリムスあるいはネオオーラル等を用いる方法は海外の成果からみて妥当と思われます。柴田先生、谷川原先生さらに松山先生からの指摘事項にしっかり対応されておられ、全体的にみてよろしいのではないかと思います。</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： 松山

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>実施責任医師の体制； 分離した腓島を移植する際に関与する医師（放射線科医または内科医）を実施者に加えたということでした。</p> <p>実施医療機関の体制； コラゲナーゼ問題で一時的に中止している間にかなりのスタッフが入れ替わっていると思われますが、入れ替わり後の認定はどのようにされているのでしょうか。腓島分離は個人の「技」によるところが大きいと仄聞しております。</p> <p>各施設の、現スタッフの大動物での経験が不明です。また、施設認定の更新制度は設定されておられますか？また、それら大動物によるコールドランの結果の信頼性保証及び validation はいかがされておられますか？</p> <p>臨床腓島移植未経験施設にあつては、経験施設からの第一手技者としての腓島分離経験医師の応援を受け、当該医師参画の下、概ね3例の腓島分離を実施することが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。</p> <p>医療技術の有用性等； 免疫抑制剤プロトコールに関しては谷川原先生のご判断にお任せいたします</p> <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>純粹に技術的要件の観点からは、臨床腓島移植経験施設にあつては了とすべきであり、臨床腓島移植未経験施設にあつても、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、概ね3例の腓島分離を実施することが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。</p> <p>GCP 水準での臨床データの蓄積による適正な評価を経、一日も早い保険診療化に期待します。</p>	

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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 type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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>移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過度の免疫抑制は被験者に重大な副作用をもたらさう。前回の「本研究における免疫抑制療法の根拠が明確でない」というコメントは、薬剤選択および用量の両者について指摘したものである。他の臓器移植・造血幹細胞移植の経験から、免疫抑制剤は画一的あるいは経験的な投薬を行うのではなく、個々の患者の拒絶反応・副作用・薬物血中濃度など客観的指標をモニタリングしつつ個別最適化することが鉄則とされている。これは用量ベースでさじ加減するよりは薬物血中濃度に基づいて投薬量を個別に調整する方がより安全で有効な投薬法であることが証明されているからである。膵島移植を今後普及・発展させるためには免疫抑制プロトコルの標準化は必須であり、且つ画一的な投薬法ではなく個々の患者の状態に応じて最適化する投薬法が確立されねばならない。</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>本研究の重要性は十分に認識しているが、高度医療の枠組みで実施するからには、将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに、被験者に対する高度の安全性が保証されねばならない。</p> <p>本研究においては、単に欧米を追従するのではなく、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索をも含める必要があるのではないか。</p> <p>移植膵島の機能維持を優先するあまり過剰免疫抑制に陥る懸念がある。長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については、定期的に薬物血中濃度をモニタリングすることが被験者の安全性を担保するために必須である。MMFの血中濃度測定は技術的に難しいことではなく、他の移植領域で有効且つ安全な目標濃度が設定されているため、被験者保護の観点から追加すべきと考える。</p>	

【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	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。）		
訂正された説明・同意文書で異存ありません。		
（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： 柴田

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。）		
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>第12回高度医療評価会議時の指摘内容に対しご対応いただきましたので、前回「不適」とした項目のいずれについても「適」と判断いたします。</p> <p>ただし、本申請に係わる医療技術については各施設の倫理審査委員会における承認を得ている旨申請書に記載されていますが、臨床試験実施計画書改訂に関して本臨床試験が開始される前に改めて各施設での倫理審査委員会の承認を得ていただくことを前提としたうえでの判断です。</p> <p>なお、臨床試験実施計画は当該研究に関与する研究者間での peer review/critical review を経て、各施設での倫理審査委員会での承認を得るべきもので、本来であれば、計画に関する科学性・倫理性の担保は研究者並びに各参加施設の責任において主体的に、かつ、自律的になされるべきものであらうと考えます。</p>		

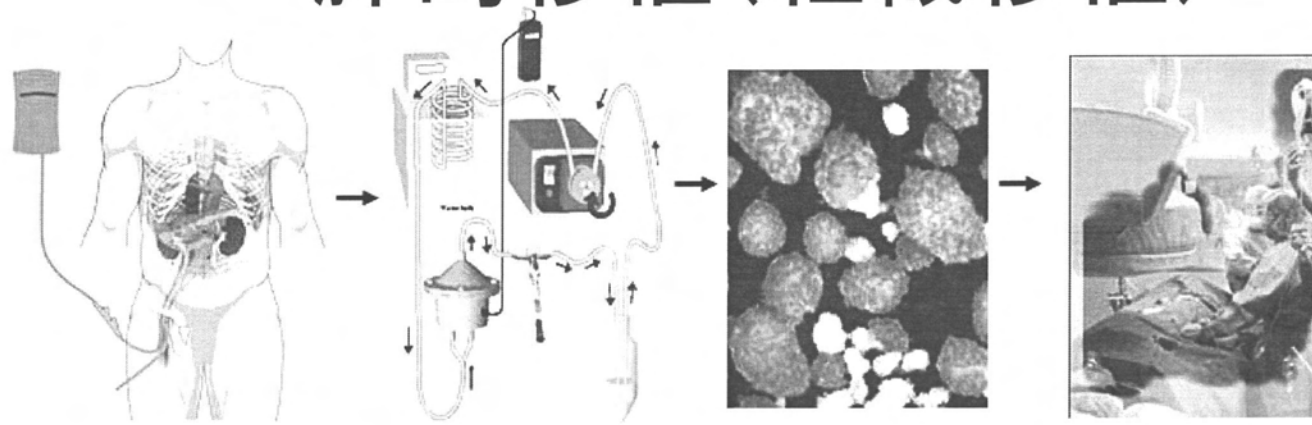
(最終的に実施計画書を fix するまでに検討していただきたい事項)

- ・ 本研究では「臨床研究適格基準を満たした待機患者を本臨床研究へ登録(臨床試験実施計画書 p27)」することになっており、この待機患者としての登録を行い、その後、ドナー発生後に「膵島移植実施連絡票」をデータセンターに送付することになっています(同 p30)。これら2つの登録手続きを便宜上一次登録と二次登録と呼ぶことにすると、適格性の確認とその情報の記録は一次登録時のみとなっています。一次登録と二次登録の間にはタイムラグがあるはずですが、もしそうであれば二次登録時の適格性の確認方法を明らかにしておくべきと考えます(それを GRF で記録すべきかどうかは別途決めていただく必要があります)。
- ・ 臨床試験実施計画書・GRF 共に、研究者自身による再 review・研究者自身による GRF への記入テストを行われることを強くお勧めします(混乱を招く可能性があるミスが残っています)。
- ・ 臨床試験実施計画書の表紙等、判りやすいところにバージョン・改訂履歴が記されていませんが、(このような書類を用いると通常は)各施設の倫理審査委員会での審査の実務に不都合を生じさせるので、明記された方が良いと考えます。

【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	20例		予定試験期間	4年3カ月
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。)				
以下の2点について対応がなされることを条件とし、条件付き適と判断する。				
① 臨床膵島移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、3例の膵島分離を実施すること				
② 将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに被験者に対する高度の安全性が保証されることが重要であるため、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索に努めると共に、長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については定期的に薬物血中濃度をモニタリングするよう定めること				
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。)				

重症インスリン依存性糖尿病に対する 膵島移植（組織移植）



膵臓摘出保存 → 膵島分離 → 膵島評価 → 移植膵島障害拒絶反応制御

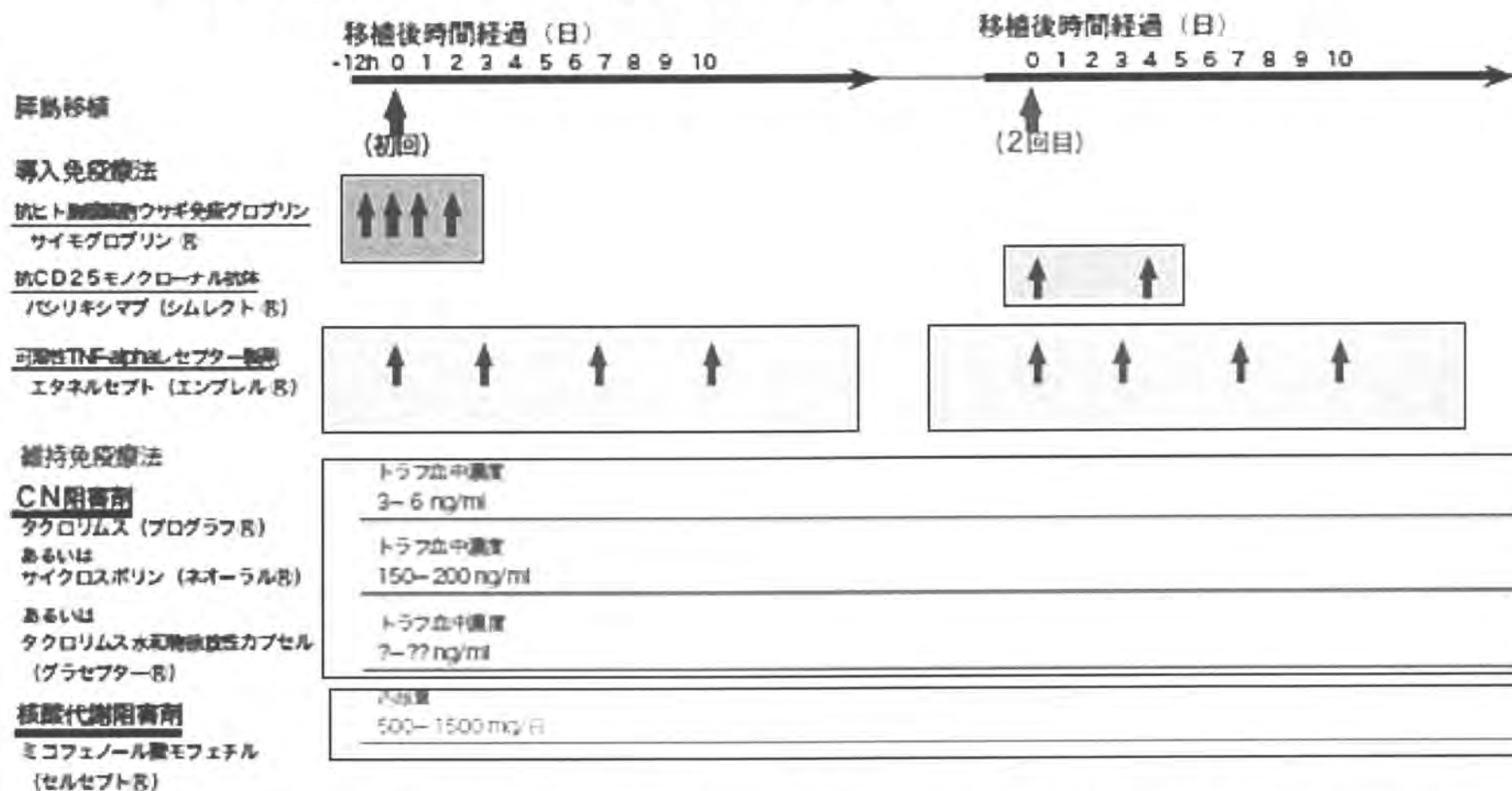
心停止ドナー
M-Kyoto 液
Iodixanol-
比重遠沈法
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
抗サイトカイン療法

膵島を生着させるため、
免疫抑制剤（多剤）を使用

新しい医療技術であり、
すべて適応外になる
橋渡し研究（文部科学省）

トランスレーショナルリサーチ

膵島移植での免疫抑制剤のプロトコール



維持免疫療法の薬剤に関してはいずれも膵臓移植には適応があるが、膵島移植になると適応外になる。

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬：

導入療法用

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（製品名：サイモグロブリン）

バシリキシマブ（製品名：シムレクト）

エタネルセプト（製品名：エンブレル）

維持療法用

カルシニューリン阻害剤

タクロリムス（製品名：プログラフ）

サイクロスポリン（製品名：ネオーラル）

タクロリムス水和物徐放性カプセル（製品名：グラセプター）

核酸代謝阻害剤

ミコフェノール酸モフェチル（製品名：セルセプト）

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

高度医療での適応疾患：インスリン依存状態糖尿病

高度医療

- ・ 試験名：インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー臍島移植
- ・ 試験デザイン：1群前向き試験、多施設共同試験
- ・ 期間：2010年11月(見込)～ [第一例目の登録 から4年3ヶ月間]
- ・ 被験者数：20例
- ・ 評価項目：(主要)初回移植から1年後(365日±15日後)にHbA1c<7.0%であり、かつ初回移植後90日から移植後365日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合

当該高度医療における

選択基準(抜粋)：内因性インスリン分泌が枯渇している。
糖尿病に対するインスリン強化療法を行っている。
過去12ヶ月間に重症低血糖発作が1回以上発症している。

除外基準(抜粋)：体重が80kgを超えている。もしくは、BMIが25kg/m²を超えている。

インスリン必要量が0.8IU/kg/日以上、あるいは55U/日以上。
未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。活動性感染症の合併。担癌状態。

予想される有害事象：(移植術によるもの)腹腔内出血、創感染、門脈閉塞による肝障害
(併用薬剤によるもの)白血球減少症、好中球減少症、貧血、血小板減少症、不眠症、頭痛、下痢、感染症、皮膚異常、浮腫、肝機能障害、腎機能障害、悪性新生物など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

欧米での現状

薬事承認: 米国(有) 欧州(有)、ガイドライン(無)

進行中の臨床試験

概要: 4つの膵島移植に関する第3相臨床試験が国立衛生研究所の臨床試験として登録されている。そのうちのふたつの多施設共同試験の概要を記す。

1) 試験名: **1型糖尿病における膵島移植** (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00434811 (CIT-07))

・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験

・期間: 2006年10月～2011年1月

[1年程度延長の見込(研究責任者とのパーソナル・コミュニケーション)]

・被験者数: 48例

・評価項目: (主要) HbA1c が 7.0% 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失

2) 試験名: **腎移植後の1型糖尿病における腎移植後の膵島移植の有効性**

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00468117 (CIT-06))

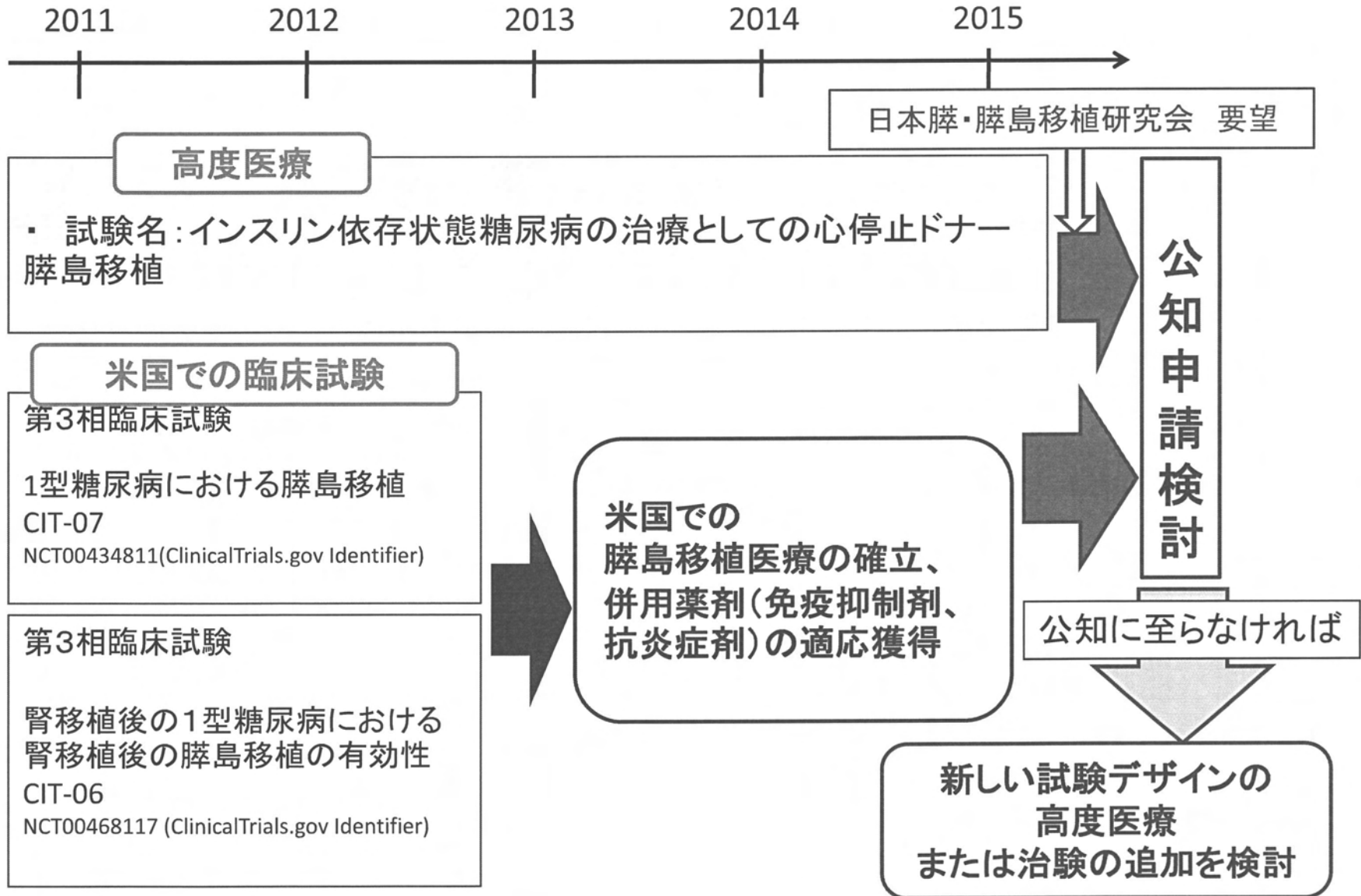
・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験

・期間: 2007年1月～2013年1月 [主要評価項目のための臨床データ収集完了予定]

・被験者数: 48例

・評価項目: (主要) HbA1c が 6.5 % 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失、またはHbA1c の1%以上の低下と重症低血糖発作の消失

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)



平成 22 年 8 月 17 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（高度医療整理番号 026）」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

東京女子医科大学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：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、PRO 例)、疾患制御率 (CR1 例、PRO 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、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%) で、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。</u></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</p>

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。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。

(高度医療に係る費用) 1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、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 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。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、560,330 円とする。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 382,130 円となる。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 382,130 円+ (560,330 円 X 2) =1,502,790 円となる。

申請医療機関	東京女子医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第 1 回審議

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

議事概要

東京女子医科大学病院から申請のあった新規高度医療技術について、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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での指摘事項)

○堀田構成員

今回の治療法は既存の γ δ T 細胞療法と比べて、新しい部分があるのか。あるのであれば、どういう点で独自性があり、有用性が期待されるのか。

○猿田座長

11 例で 10 例がリンパ球の減少が出ているのは、すべて一過性に戻っているものの、減少の主な原因として何が考えられるのか。

○山中構成員

①選択基準に最初から肺転移に限定している理由について説明していただきたい。前回の臨床研究で CR 症例が肺転移症例であったという理由だけならば、対象集団について、再考が必要と思われる。今後の臨床導入を考えた場合、「肺転移のある」腎細胞癌のみを治療対象とするのは合理的でしょうか？

②オーソドックスに考えれば、分子標的薬の後に当該治療を検討すべきと考えられる。

分子標的薬の投与を中止すると急速に増大する症例が存在するということが、Ⅲ相

でエビデンスのあるソラフェニブ等の分子標的薬の前に当該治療を行う理由として十分でしょうか？分子標的薬の投与を中止すると急速に増大するような症例の割合がどれくらいかというデータはあるのでしょうか。

分子標的薬の前に投与するのに分子標的薬よりも少し劣る成績でよいとしている点も含めて、分子標的薬の前に投与するという対象集団設定の合理的理由が必要。もしくは、分子標的薬の後に当該治療を行なうことも検討していただきたい。

○柴田構成員、山本構成員

当該免疫治療が、現在の標準治療の中でどのような位置づけとなる可能性があるのか、(例えばソラフェニブよりも有効性が勝るのか、有効性は同等だが安全性に勝るのか等) 計画書の中で明確にされていない。

POC 取得前であることを踏まえ、当該免疫治療が取り得る治療上の位置づけとそれを評価するための評価項目を整理し、計画書内に記載すること。

その上で、今回の試験の主要評価項目及び副次評価項目及びその設定(閾値、期待値等)について再考すること。

○山口構成員

SD というのは、少し悪化したものも含まれているわけで、客観的には奏効率を選択すべきだと思うのですが、いかがですか。

○竹内構成員

有効性、安全性それぞれについて、中間解析を検討すべきである。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容
別紙新旧対応表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年8月9日(月) 16:30~18:30 (第19回高度医療評価会議)

議事概要

東京女子医科大学病院から申請のあった高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「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)

○村上構成員

実施体制について問題ない考える。

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。

○出口技術委員

疑問の点についての回答で了解いたしました。

○松山技術委員

概ねご対応いただいたと認識している。

○田島構成員

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。

○林構成員

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。

3. 高度医療評価会議での検討結果

東京女子医科大学病院からの新規技術に関して、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 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	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。）

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ールである。

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、臨床研究プロトコールでの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、異なったプロトコールと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱おうとすれば、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。