

第25回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 23 年 7 月 13 日（水）16：00～18：00

場 所：中央合同庁舎 4 号館 共用 108 会議室（1 階）

（東京都千代田区霞が関 3－1－1 TEL：03-5253-2111）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果について
2. 協力医療機関の追加について
3. 先進医療専門家会議の審議結果等について
4. 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035）
- 資料 1－3 質問事項への回答
- 資料 1－4 新規申請技術の概要及びロードマップ
- 資料 2 協力医療機関の追加について
- 資料 3－1 } 先進医療専門家会議の審査結果等
- 資料 3－2 }
- 資料 3－3 }

参考資料 1 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 2 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

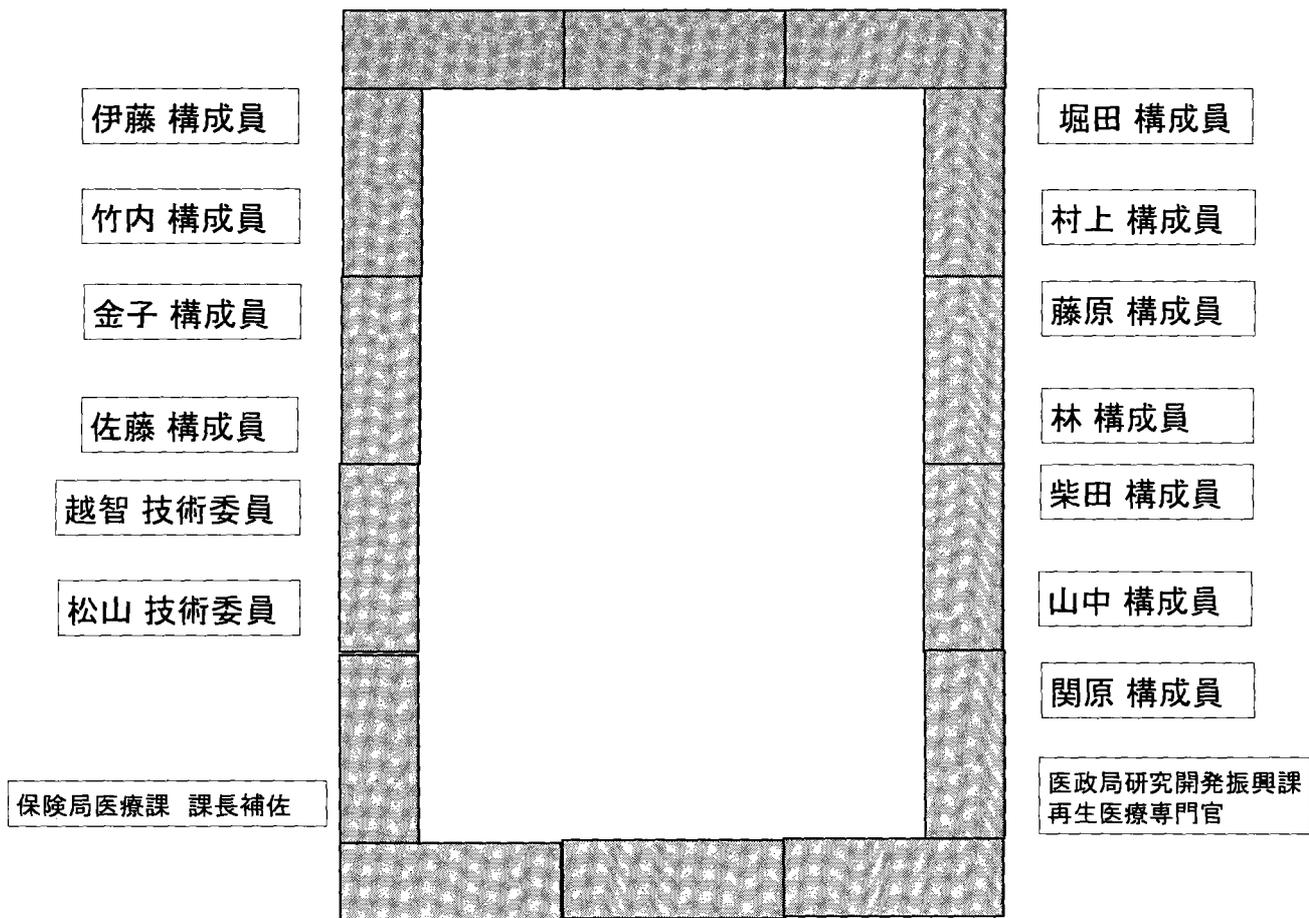
参考資料 3 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年7月3日）

参考資料 4 医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施  
について  
（平成22年3月30日医政発第0330第2号）

参考資料 5 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」について

**第25回 高度医療評価会議**  
 平成23年7月13日(水) 16:00~18:00  
 中央合同庁舎4号館1階 108号会議室

山口 座長代理      猿田 座長



- |                |               |                        |                  |                      |                                   |                      |
|----------------|---------------|------------------------|------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 保険局医療課<br>課長補佐 | 保険局医療課<br>企画官 | 医政局研究開発振興課<br>再生医療推進室長 | 医政局研究開発振興課<br>課長 | 医政局研究開発振興課<br>治験推進室長 | 医政局研究開発振興課<br>高度医療専門官<br>治験推進室長補佐 | 医政局研究開発振興課<br>高度医療係長 |
|----------------|---------------|------------------------|------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

## 高度医療評価会議 開催要綱

### 1. 目的

高度医療評価制度の創設に伴い、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、一定の要件の下に行われるものについては高度医療として認められることとなったことから、本評価会議において、高度医療に係る要件の適合性の評価及び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	東京学芸大学教育学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部 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 臨床研究センター 臨床研究部 腫瘍統計学研究 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 飯島 正文	昭和大学病院長
い っ し 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 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
お ち 越智 光夫	広島大学理事・副学長（医療担当） 広島大学大学院整形外科教授
か と う 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さ か い 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さ わ 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 ほ し 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 か し ま 高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長
た が み 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
た な か 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
た に が わ ら 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 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
て ら も と 寺本 明	日本医科大学大学院医学研究科長・脳神経外科 主任教授
に し お か 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほ ん だ 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 松山 晃文	先端医療振興財団 先端医療センター研究所 静岡肝臓再生研究グループ グループリーダー
み や ざ わ 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

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	
035	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術併用療法	軟骨無形成症などの骨系統疾患、下肢長不等により骨延長術の適応のある症例	H23.6.10	未承認 医薬品	骨髄由来骨形成細胞、多血小板血漿、トロンビンおよびカルシウムの複合体	名古屋大学医学部附属病院	竹内	金子	佐藤	越智 松山	適

## 高度医療 評価表 (番号 035 )

評価委員 主担当：竹内 \_\_\_\_\_  
 副担当：金子 \_\_\_\_\_ 副担当：佐藤 \_\_\_\_\_ 技術委員：越智、松山 \_\_\_\_\_

高度医療の名称	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	骨延長術時に骨髄液を 40ml 採取し、間葉系幹細胞を含む付着性細胞を自己血清により 3 週間培養して骨芽細胞へ分化誘導する。培養液中に細菌、真菌、エンドトキシン及びマイコプラズマの汚染がないことを移植前に確認する。多血小板血漿は移植 48 時間以内に 200ml の自己血より精製する。これらを骨延長部位に移植し、延長部位の骨形成を促進させ、早期の軸圧負荷およびピン抜去を可能とする治療法である。

【実施体制の評価】 評価者：金子 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	適 ・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
PRP をスcafford と細胞増殖因子として用いる点が斬新であり、先行する臨床研究において良好な成績が得られている。治療期間の短縮、合併症の軽減が期待でき、臨床に直結する有望な研究である。別添の質疑応答を経て、問題点が解消されたので、適とする。		
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。)		

【実施体制の評価】 評価者：越智

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 2002 年より培養骨髄細胞と PRP にトロンビンとカルシウムを加え移植する方法で骨延長術（40 肢 70 骨以上）の治療にかかる期間の短縮を行い、その有効性と安全性の実績を有している。	
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。）	

【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 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 我が国における骨再生の臨床研究を牽引する素晴らしいプロトコールだと思います。実施にあたり、問題となりそうな点については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、疑義が解消されたので「適」とします。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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。） 当初、説明文書の項目名、小児用説明文書の内容、同意書における小児のいわゆるアセント欄など、いくつか気になる点があったが、事務局を通じてやりとりをした結果、すべて改善された。 患者相談等の対応についても、適当であると考えて。 （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：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：本臨床試験では、無作為化比較試験実施は適切ではなく、ヒストリカルコントロールとの比較試験は適切であると判断致します。症例数設定根拠では、35例68骨データから算出されており、治療細胞の均一化等を考慮し、独立データモニタリング委員会が設置され、本試験のデザイン（症例数、被験者の背景）、有効性、安全性が検討され、本試験継続が審議されることは重要であると判断いたします。</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>		

【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		予定試験期間		
<p>実施条件： 本臨床研究に参加される被験者の背景因子がばらつく可能性があるため、5症例毎に高度医療事務局に報告して頂くこととする。必要に応じて、高度医療評価会議に報告し、同会議において評価を行う。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

## 高度医療審査の照会事項（金子構成員）に対する回答

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 6 月 30 日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

1. 骨延長器除去時期の決定法として治療計画の 10 ページに記載されている方法は、主観を排除可能な方法と考えてよいか？

単純レントゲンの 2 方向撮影にて、延長部位における 3 つの皮質の連続性によって固定器を除去するというのは、骨延長術においては一般的な延長器除去決定方法です。この方法は inter-observer reliability が高いとされていますが、本試験ではさらに検者の主観をできるだけ排除するために、複数の小児整形外科医によるカンファレンスで器械除去時期を決定することとしています。

2. 添付論文 1) -③ 527 ページ Fig. 3 に BMC と PRP の 2 回目の注入を行ったことが示されている。また論文の中に 17 骨に 25 回の注入がなされたと記載されている。これは 40% と高頻度であるので、初めから再注入可能とするプロトコルにしたほうが良いのではないか？

2 回移植を行う場合、骨髄細胞は手術時に採取したものを培養途中で半量凍結保存し、延長が終了してから解凍、培養ののち使用していましたが、凍結した骨髄細胞を解凍して用いる場合、fresh な細胞と比較して骨形成マーカーの値が低いという基礎研究データを得ております。また、1 回目の注入は延長初期、2 回目は延長終了後ということになりますが、ラットを用いた動物実験では延長後に細胞を移植した方が、延長終了後に移植するよりも骨形成能が優れているというデータも得ております。これら基礎研究データより、2 回目の移植の有効性は 1 回目と比較して少ないことが予想されます。また、延長初期の細胞移植 1 回のみで良好な治療成績を獲得していること、および患者さんへの負担の軽減などを総合的に判断して、fresh な細胞の 1 回の移植というプロトコルを作成しました。

3. 初回手術後 3 週間で BMC-PRP を注入するのが最もよいとされている。細胞の調整の面からは最適かもしれないが、臨床的にはどうか？この時期は延長の初期段階であり、early consolidationの可能性はないのか？

特に細胞治療効果の高い大腿骨延長においては、early consolidationの可能性がないとは言い切れませんが、軟部組織の状態を詳細に評価しながら、延長速度を調整することにより early consolidation を回避することは可能と考えています。それよりも、骨形成能が乏しくて治療に難渋することが多いこと、上述したように延長期の移植の骨形成促進効果が高いこと、さらに延長初期に良好な骨形成を獲得することが治療期間の短縮に最も重要であることなどを考慮して、この移植時期が本法に最適であると考えています。

4. 高度医療後の臨床開発までを、一施設のみでおこなうことには無理があるのではないか？

骨延長術を施行している他の施設（あいち小児保健医療総合センター、大阪母子保健総合医療センター、愛知県心身障害者コロニー中央病院など）や企業も臨床試験の結果に注目しています。高度医療承認後はそれら施設や企業の協力も考えています。

## 高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 6 月 30 日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

1. 統計解析を整形外科の医師が行うこととなっております。生物統計家にご参画いただくわけにはゆきませんかでしょうか。今回は t 検定で検出力を試算し、症例数を 40 例としておられますが、解析方法の工夫で症例数を減じることができ、有用性が検証されれば保険適用への道筋が早くなるのではないかと考えます。

ご指摘ありがとうございます。統計解析責任者は本学の生物統計家（社会生命医学予防医学講座教授 濱島信之先生）に変更させていただきます。治療計画（プロトコール）もその旨、変更いたします。

2. 2-8：Trypsin-EDTA がブタ膵臓由来トリプシンであれば、高度医療評価を経て治験から製造販売承認を受ける際に、その使用の適切性の説明が求められると思われまます。

ご指摘のとおり、この試験のプロトコールはブタ膵臓由来トリプシンを使用することとしています。しかし、Invitrogen 社の TrypLE Select（動物由来およびヒト由来の原料を使用していない組替え型の細胞解離剤）がトリプシンの代替にならないかどうか、検討していく予定です。

3. 2-10：細胞調製物は OS medium に懸濁するとあります。OS medium の組成内容の品質の担保について考慮することをお勧めします。

ご指摘ありがとうございます。添加している試薬（デキサメサゾン、グリセロリン酸、アスコルビン酸）の効能を評価することは困難かと思しますので、試験に使用する OS medium を早めに調整して（自己血清を早めに採取すれば可能です）、他のコントロールとなる細胞（どの細胞を使用するかは今後の検討課題です）における細胞増殖能や骨分化能をもって medium の品質を評価したいと思ひます。medium の品質を担保する方法については、これ以外にも今後、検討していきたいと思ひます。

4. 2-10：生細胞率は 60%とあります。これまでの症例でのデータを遡り、60%にまで下げる必要はあるでしょうか。

これまでのデータでは、生細胞率は多くの例で 80%以上となっています。ご指摘のとおり、生細胞率の基準は 70%に変更させていただきます。

5. 細胞調製物の無菌検査などは患者さんへの投与後に得られると思います。もし、それらが陽性であった場合の対処法について、説明文書にご記載いただければ幸いです。

ご指摘ありがとうございます。培養細胞については、臨床試験前の安全性試験をクリアした後、臨床試験にて実績を積み重ねてきました（これまでは無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験すべて陰性です）。したがって、培養細胞の安全性はかなり担保されているとは思いますが、陽性になる可能性も否定できないため、説明文書に陽性時の対応について記載させていただきます。

## 高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成23年6月30日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

## 説明文書

<成人用?>

タイトル番号は、説明文書の必須項目の番号のように見受けられるが、わかりにくいので、最終的なバージョンでは、適切な項目名に直すことが必要のように思います（例：1. 当該試験への参加が任意であること、2. 当該試験への参加に同意しないことを持って不利益な対応を受けないこと、3. 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること、を適切にまとめる）

トロンビンの適応外使用については説明があるが（21）、本方法がヒト幹細胞臨床研究であることの説明は不要でしょうか？

<こども用?>

たとえば、ピン、トロンビン、カルシウム、については、適切な言い換えが必要のように思います。

<成人用>

（別添1）のとおり、作成し直しました。

<こども用>

（別添2）新旧対照表のとおり修正させていただきました。

## 同意文書

こどもの署名欄（いわゆるアセント）は不要でしょうか？

（別途3）同意文書のとおり同意文書に被験者および保護者の署名欄をもうけるようにします。

## 「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」を受ける方へ

### (1) 説明書の主旨

#### 【試験の意義、目的と試験参加へのお願い】

骨延長術は骨切りをして切り離された骨を骨延長器で固定し、器械を徐々に伸ばしていくことにより体内に新たな骨を形成し、骨を伸ばす画期的な治療法です。しかし、ゆっくりと骨を伸ばす必要があり、治療に非常に時間がかかるといった問題点があります。骨を切り、骨延長器を装着する手術自体は数時間で済みますが、実際に延長して骨ができて体重が支えられるようになるまでには長い期間が必要となります。伸ばす量にもよりますが、1年以上の入院期間が必要とされることが多く見られます。この治療法では、長い間、皮膚の上からワイヤーやピンが露出することになりますので、湿潤なわが国においては、どんなに清潔にしているとしても皮膚とワイヤーやピンの周りに感染症を起こしてしまいます。治療期間が長ければ長いほど、感染症や感染症以外の合併症が起こる確率が高くなりますので、あまり好ましいことではありません。

骨髄（骨の中身）の細胞の中にはいろいろな種類の細胞に分化する幹細胞が存在し、特定の条件下で骨髄細胞を培養することにより、骨芽細胞（骨を作ることができる細胞）を獲得することができます。この試験は、手術時にあなたの体から骨髄中の細胞を採取して、これを培養して骨芽細胞に分化させて、骨を作りたい場所に戻してやるという治療です。さらに移植する前日あるいは当日に採血（200ml）し、多血小板血漿（血小板の豊富な血漿）を精製します。これは、細胞の増殖を活性化だけでなく、トロンビン、カルシウムと一緒に注入することにより、体内でかたまり、細胞をそこに留める働きを持っています。培養した骨髄細胞と多血小板血漿を混合し、トロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植します。骨髄を採取するのに要する時間は数分であり、また、移植手術は1つの骨に約30分程度を要するのみです。この方法を用いた骨延長術の有用性はすでに動物実験で確認されています。骨を早く作ることが出来れば治療期間が短縮し、それにとともなう合併症も減少させることが予想されます。この試験は5年間に約30骨の延長術に対して行う予定で、目的は培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術をヒトに応用した際に有効であり、かつ、安全に実施できるかどうかを検討することです。

この説明文書は、あなたにこの試験への参加と協力をお願いするため、試験の内容を含め、あなたが同意する手続きについて説明したものです。あなたがこの説明をよく理解でき、試験に参加し、協力しても良いと考える場合には「同意書」に署名することによって、同意の表明をお願いいたします。

#### 【研究参加の同意表明の任意性と、表明後の同意撤回の自由】

この試験の参加にあたっては患者さんの同意を尊重します。参加するかどうかはご自身でお決め下さい。また同意された後でも、患者さんの自由意思によりいつでも撤回が可能です。仮に同意ができ

ない、または参加を取りやめるとなった場合でも、今後の治療にはいっさいの不利益とはなりません。今までどおりの治療が受けられますのでご安心下さい。

(2) 試験計画の説明

試験題目	軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術
試験機関名	名古屋大学医学部大学院医学系研究科整形外科学講座
試験責任者の職名・氏名	教授 石黒直樹 講師 鬼頭浩史
共同実施機関名・責任者の氏名	なし (ただし、共同実施を行う機関や責任者が追加される可能性があります)
対象とする疾患名	骨延長を要する症例 各種骨系統疾患(軟骨無形成症、軟骨低形成症など)に伴う-3SD以下の著しい低身長を呈する症例 外傷や先天性疾患により3cm以上の下肢長不等を有する症例
調査する全ての資料項目 (日常診療から得る情報も含む)	延長量(レントゲンにて測定します) 総治療期間(器械装着期間) 合併症(感染、骨折など) 培養細胞の品質、多血小板血漿の数 (但し、委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります)

この試験は、平成16年3月23日に行われた当院の生命倫理委員会・バイオ先端臨床研究委員会(患者さんの安全を守る立場から、臨床試験の内容が科学的および倫理的に妥当であるかどうかの審議を行う委員会です。)において、①課題名、実施責任者、実施分担者、対象疾患、実施場所、提供者、検体の種類・量、共同研究機関の有無等の申請の概要及び、②研究課題の概要、目的・必要性・意義・予測される利益、方法、予測される危険・利益、倫理的配慮等の研究課題の具体的説明について審査の結果、承認されており、その承認内容に基づき行われます。また、国が定めた指針(「ヒト幹細胞臨床研究指針」)の承認も得ており、それに従って行われます。

【試験の目的】

軟骨無形成症や軟骨低形成症に伴う低身長の患者さんや外傷や先天的な要因により下肢長不等を有する患者さんを対象として、培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術が、治療期間を短縮させることができるかどうか、また、感染症や骨折などの合併症を発現させることなく安全に治療できるかどうかを検証することを目的としています。

【研究への参加をお願いする理由】

この研究は、30歳未満で著しい低身長症の患者さんや3cm以上の脚長差がある患者さんなど、骨延長術を必要とするすべての患者さんを対象としています。今回、あなたの病状が、この研究に参加していただく基準にあてはまっているため、研究への参加をお願いしています。あなたの同意が得られた場合、この研究にご協力いただくことになりま

す。なお、あなたが未成年の場合は、あなた以外に代諾者(親権者など)の方にも同意書に署名していただきます。この試験は骨延長術の治療成績を向上させる可能性を秘めており、患者さんに対する利益も大きいものと考えます。この試験の有効性を医学的に検討するには、数多くの患者さんに参加していただく必要がありますが、骨延長を必要とする方は多くはないため、被験者の条件を満たす方の参加を望みます。

#### 【試験の方法】

今回の試験では、通常の骨延長術に加えて、培養骨髄細胞の移植手術を行います。

手術時にあなたの体から骨髄(骨の中身)中の細胞を採取します。この骨髄細胞を培養して骨芽細胞(骨を作ることができる細胞)に分化させます。このようにして得られた培養骨髄細胞を骨を作りたい場所に移植します。また、移植する前日あるいは当日に採血(200mL)し、多血小板血漿を精製します。多血小板血漿は、細胞の増殖を活性化するだけでなく、トロンビン、カルシウムと一緒に注入することにより、体内でかたまり、細胞をそこに留める働きを持っています。したがって、移植する際は、培養した骨髄細胞と多血小板血漿を混合し、トロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植します。これにより、より高い効果が得られると考えています。骨髄を採取するのに要する時間は数分であり、また、移植手術は1つの骨に約30分程度を要するのみです。

この試験に用いられるヒトトロンビン末は、通常では局所の止血のために粉末のまま撒布するか、あるいは生理食塩水に溶かして噴霧して用います。この試験のように注射で体内へ投与する使用法は本薬剤では適応外となります。しかし、効果的な骨形成能を獲得するためには、培養細胞や多血小板血漿を固めて注射した部位に留まらせることが必須であるため、この試験ではヒトトロンビン末を有害事象に充分に注意しながら注射により使用します。

なお、採取した骨髄液中に含まれる単核細胞(骨芽細胞になり得る細胞)が $1.0 \times 10^7$ 個以上、生きている細胞の割合(生細胞率)が90%以上の場合のみ、細胞培養に進みます。約3週間培養後の細胞では、総細胞数 $1.0 \times 10^7$ 個以上、生細胞率70%以上、無菌試験陰性、エンドトキシン試験1.0 EU/ml以下、マイコプラズマ試験陰性という規格をクリアした場合にのみ、移植手術に進みます。ただし無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験は移植後に結果が判明する可能性もあります。万が一、移植後にそれらいずれかが陽性となった場合は、抗生剤の投与など適切な対応をさせていただきます。移植後は、有効性を評価するために定期的にレントゲン撮影を実施して、延長した骨の長さを計測させていただきます。また、安全性の評価のために血液検査を実施します。血液検査は約5mlの採血を移植後1週間以内に行い、炎症反応(白血球数やCRP)を調べます。

【実施計画などをさらに知りたいとき】

ご希望があれば、他の患者さんの個人情報の保護やこの研究の独創性の確保に支障をきたさない範囲内で、この研究の計画および方法についての資料を入手または閲覧することができます。また、骨延長術を数多く施行している小児関連施設へ本試験の結果を提供する可能性があります。この場合、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であるかどうか倫理委員会で審査を行います。

### (3) 試料提供者にもたらされる利益及び不利益および試験終了後の対応

#### 1) 利益について

培養骨髄細胞移植を併用した脚延長術により骨が早くできるようになると、足を伸ばすために装着する創外固定器と延長器を着けている期間を短縮できると考えられることから、以下のような利益が得られるのではないかと考えています。

- ①入院期間が短縮できる。
- ②器具を着けていることによる煩わしさ（お風呂に入れない、消毒が必要、脚で立つことに制限がある等）を感じる期間が短くなる。
- ③学校に早く通学できるようになる。
- ④関節が硬くなることが少なくなる。
- ⑤リハビリテーションを早期に開始できる。

#### 2) 不利益について

予想される不利益としては骨髄細胞を採取する分、約10分程度手術時間が余分にかかります。採取した骨髄細胞は十分に整った環境で骨を作る細胞に分化させますが、万一、培養中にカビ、細菌が混ざり込んだ場合、採取した骨髄細胞は破棄させていただきますので、骨髄細胞の採取は無駄になってしまいます。しかし、骨髄細胞を放棄した場合でも、従来どおりの骨延長術を続ける事によって治療は可能です。ただし、骨形成は促進できませんから従来通りの時間がかかります。また、以下のような危険性が予想されます。

- ① 細胞を移植する際に用いるトロンビンにより、過敏症が発現する可能性がある。これに対しては、適切かつ迅速に過敏症対策が出来る手術室ですべての移植操作を行います。
- ② 骨髄細胞を培養して骨芽細胞に分化させる際、ウイルスが混入する可能性がある。培養器、クリーンベンチ等の設備を専用として、一度に一症例のみを対象とし、ほかの目的にはいっさい同時期には使用しません。特に培養器は専用として用います。培養液に添加する血清は本人のものを採血によりいただいて使用します。以上より、汚染発生を防止します。
- ③ 移植部位の感染の可能性がある。

注射部位を注意深く観察し、感染徴候があれば即座に抗生剤の投与などにより対応します。

#### 3) 試験終了後の対応について

この試験に関する記録は電子カルテとして保存し、利用者IDやパスワードによるカルテ利用制限を行うことにより、あなたの個人情報を厳重に管理します。試験終了後は、骨延長部位の状態に対する定期的な診察を継続して行っています。

#### (4) 健康被害が発生した場合の対応

細胞移植に伴う合併症としては、感染と過敏症が挙げられます。移植部位に感染が生じると疼痛や腫脹を伴いますので、直ちに主治医に申し出て下さい。過敏症に関しては、移植直後に生じることが多いので、手術室で対応可能と思います。しかし、その後に体調不良が生じるようであれば、この場合も直ちに主治医に申し出て下さい。その他、この試験に参加している間に健康被害が生じた場合には、その程度にかかわらず直ちに主治医に申し出て下さい。主治医が十分な診療と適切な処置を行います。その診療は保険診療により行います。

本試験に参加したことが原因で健康被害が生じたと推定される場合は、本学が保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。その際は、まず病院の窓口で一旦お支払い頂いた後、あなたのお支払い額に相当する金額を負担させていただきます。さらに、その健康被害の程度に応じた補償が受けられます。一方、休業補償金、差額ベッド料金、医療手当て等のお支払いはできません。この試験以外の原因による場合や、試験との因果関係が認められない場合、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響している場合、そして試験自体が無効であったという効能不発揮の申し出については補償の対象とはなりません。詳細につきましては、「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」をご覧ください。

#### (5) 研究に参加しなかった場合の対応（他の治療法の有無やその内容）

手足の骨を延長する方法はほかにもありますが、いずれの方法も骨延長器を用いた場合と比較して、①十分な脚延長効果が得られない、②金属など内固定材料を骨癒合後抜去する必要がある、③骨癒合が得られない場合もあるといった問題があり、現在はあまり実施されていないのが現状です。したがって、時間はかかりますが、現段階では脚延長器を使用した脚延長術は有用な方法と考えられます。骨延長術の欠点である時間が掛かることを少しでも少なくして、骨癒合を早める方法が色々と考案されました。現在、確実に骨を早く作る決まった方法はまだ見つかりません。弱い電気を通したり、電磁波を当てたり、あるいは薬剤を用いる方法も動物実験では研究されていますが、この目的で実用化には至っていません。従ってヒトに骨延長術の骨癒合を早める方法は未だ確実なものはありません。動物実験では骨髄細胞移植、骨髄細胞由来骨芽細胞移植が骨の治りを助けてよい結果が得られています。もしも、この研究にされなかった場合は、培養骨髄細胞の移植手術を併用しないで骨延長術を実施することになります。

(6) 診療記録の調査と個人情報の保護

医療行為に関する個人情報は、個人情報保護法および名古屋大学医学部の個人情報保護規定に基づき管理・保護されます。データベース化した診療情報やこの研究のためだけに収集された検体もしくは解析された結果は、連結可能匿名化を行います。その際、個人名を付した連結表は厳重に保管され、決して他に漏れることはありません。また、あなたの人権が守られながら正しくこの試験が行われているかどうかを確認するために、関係者があなたのカルテなどの診療録を見ることになります。ただし、その場合でもあなたの個人情報が関係者以外の人に漏れることはありません。この試験に参加することに同意された場合は、あなたの診療録を関係者が見ることについて承諾いただけたこととなりますので、ご了承ください。

(7) 試験結果を伝えることについて

試験の結果についてはあなた（未成年者の場合は親権者）に対して説明を行いません。また、今後の治療方針に大きな変更が生じるなど、あなたやあなたの親権者がその結果を知ることが有益であると判断される場合には、研究を担当する医師からあなたやあなたの親権者に、結果の説明をうけるか否か問い合わせることがあります。

(8) 試験を受ける人の意思決定能力に問題がある場合の結果の伝え方

細胞療法の結果については、あなたが未成年者である場合には、基本的に親権者に御説明します。未成年者本人が明確に説明を希望している場合には、その未成年者にも説明をします。

(9) 試験結果の公表

本試験の成果が医学論文として学術雑誌およびデータベース上で公表される場合がありますが、氏名などの個人情報は掲載されませんので、あなたのデータであると特定されることはなく、プライバシーを侵害するようなことは一切ありません。

(10) 試験から生ずる知的所有権について

本試験の実施に伴い生じた発明等に係る本知的財産権は、名古屋大学の単独所有となります。尚、詳細については、『名古屋大学職務発明規定』（別紙）によります。

(11) 目的とする検査が終わった検体がどう扱われるか

データおよび採取した検体は原則として研究終了後は廃棄されることになっております。しかし、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も厳重に保管させていただきます。将来、そのデータおよび採取した検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について生命倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。

(12) 研究用の検査の費用について

費用(360,900円)は自己負担(保険適用外)となります。この費用は高額療養費の払い戻しの対象となっておりません。ただし、税金の医療費控除が受けられます。また、この試験以外の入院費用、薬剤などは保険適用となります。

(13) 利益相反について

私たちは、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学官連携を推奨しています。

一方で、産学官連携を進めた場合、臨床研究が企業の利益のために行われるのではないか、研究についての説明が公正に行われないのではないかといった疑問が生じることがあります。このような、患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反(衝突)している状態を利益相反と呼びます。患者さんの利益が最優先されることは当然のことですが、臨床研究においては利益相反の判断がきわめて難しくなっています。

本試験は文部科学省の特別教育研究経費で行いますので、そのような開示すべき利益相反はありません。

(14) 問い合わせ・苦情の受付先

この試験について、わからないことや心配なこと、疑問に思ったことがありましたら、遠慮なく下記にご相談ください。

<体調不良や治療内容に関すること>

時間内 担当医師 052-741-2111 (内線 5095)

時間外 当直医師 052-741-2111 (内線 3910)

<苦情等の相談先>

8:30~17:15 名古屋大学医学部医学系研究科 経営企画課 052-744-2792

17:15~8:30 名古屋大学医学部附属病院 総合当直 052-744-2832

(別添2)

平成 23 年 6 月 30 日

名古屋大学医学部附属病院 鬼頭 浩史

申請課題名：軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術  
文 書 名：小児用説明文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
小児用説明文書	ピン	金属でできた太いネジ	構成員の先生より アドバイス
小児用説明文書	トロンビン・カルシウムというもの	それをからだの中で固めるためのくすり	構成員の先生より アドバイス

## 同意文書

私は、「軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術」を受けるにあたり、以下の内容について説明文書のとおり説明を受け、十分に理解した上で、自らの意思によりこの試験を受けることに同意します。

(同意した項目にチェックを打つこと)

### 〈同意事項〉

- 当該試験への参加が任意であること
- 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 被験者として選定された理由について
- 高度医療の意義、目的、方法、期間について
- この試験の実施者の氏名及び職名について
- 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応について
- 被験者及び代託者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手及び閲覧することができること
- 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該試験の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先について
- 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること
- 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関係組織との関わりについて
- 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容について
- 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報について
- 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由
- 他の治療方法に関する事項について
- 診療記録の調査及びプライバシーの保護について
- 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われることについて
- 倫理委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該高度医療に係る倫理審査委員会に関する事項について
- 費用負担について
- 適応外の医薬品を使用することについて

上記のことについて十分に説明を受け、同意しました。

同意日：平成 年 月 日

保護者署名： \_\_\_\_\_ (被験者が未成年の場合に限る)

被験者署名： \_\_\_\_\_

担当医師

説明日：平成 年 月 日

医師名： \_\_\_\_\_ (署名) 職名： \_\_\_\_\_

## 高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 7 月 5 日

名古屋大学医学部附属病院

整形外科 鬼頭浩史

有効性評価についてのデザインについて：

本申請では、比較対象として、ヒストリカルコントロールとの比較になっております。

被験者の患者背景の多様性を考慮しますと、適切であると判断できますが、臨床試験が開始し、患者さんのリクルートが開始された時に、matched controlが必要になると判断でき、患者リクルートに非常に時間がかかると予想されま

す。  
全ての患者さんが臨床試験に参加はできないので、現在まで集積されたデータより、有効性に影響を与える因子を考慮し、matched controlを回避できるデザインも考案できると考えております。

本臨床試験には、専門の生物統計学者の参加が望ましく、最終解析も、デザインに適切な解析の考慮が必要であると判断します。

《回答》

ご指摘のように、被験者の背景の多様性を考慮して、本試験ではこれまでに当院で細胞移植を併用せずに骨延長術を施行し、データのそろっている 35 例 68 骨をヒストリカルコントロールとしました。論文でも示されているが、データがすべてそろっているコントロール群が存在する場合、matched controlによる解析の必要性は乏しいと判断し、本試験では介入群とヒストリカルコントロール群を t 検定で比較し、有効性の検討を行います。

さらに有効性に影響を与える因子を考慮する必要があるため、分散解析等により探索的に他の要因の影響を補正することを計画しています。

添付論文の著者で、生物統計学者である名古屋大学予防医学教室教授の浜島信之を統計解析責任者とします。

## 高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する  
培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 7 月 7 日

名古屋大学医学部附属病院

整形外科 講師 鬼頭浩史

回答有難うございました。

本臨床試験は、患者さんの背景因子が多様であると考察されるため、ヒストリカルコントロールとの比較になっております。本試験にリクルートされる患者さんの背景因子がヒストリカルコントロールとマッチした場合のみ登録可能となると判断いたします。その場合には、登録に要する期間が非常に長くなると判断できます。または、データがそろっている 35 例の患者背景に限定して患者さんをリクルートするのでしょうか？

《回答》

ご指摘ありがとうございます。

患者背景が多様であるとのこと指摘ですが、本試験は治療計画にも示したように、年齢 30 歳未満、体重 20kg 未満で低身長あるいは脚長差を有する症例を対象とします。低身長症例に関しては、疾患の頻度を考慮しても（あるいはこれまでの治療経験からも）、ほとんどが軟骨無形成症および軟骨低形成症（これらはいずれも FGFR3 の遺伝子異常によって発症するため、同一疾患と考えます）が対象となることが予想されます。これら疾患の骨延長手術年齢に関しては、10 歳～20 歳で行われることがほとんどであり、延長量も 7～10cm のことが多く、年齢、延長量ともに多様性は少ないと思われまます。

一方、脚長差症例に関しては、小児期の外傷後の症例、すなわちもともとの骨格異常を有しないものが多く、骨の形成異常を伴う原疾患を有するものは少ないことが予想されます。年齢に関しては、低年齢だとその後の成長を見越した脚長補正が必要となるため成長終了時に行うことが多く、15 歳～20 歳くらいに限定されるものと思います。したがって低身長症例、脚長差症例ともに背景が多様であるとは考えておりません。

しかし、低身長症例と脚長差症例との間にはご指摘のように多様性（原疾患、延長量など）が存在するため、それぞれ別々に有効性を検討していく予定とし

第 25 回高度医療評価会議	資料1-3
平成 23 年7月 13 日	

ております。これまでのヒストリカルコントロールも低身長症例、脚長差症例別々にデータを収集してあります（発表した論文におきましても、低身長、脚長差別々に結果を検討しております。Bone 40:522-528, 2007）したがって、リクルートされる患者さんをヒストリカルコントロールとマッチさせることは、それほど困難で時間がかかるとは考えておりません。  
よろしくお願ひ申し上げます。

第 25 回高度医療評価会議	資料1-3
平成 23 年7月 13 日	

### 高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（3）

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 7 月 6 日  
名古屋大学医学部附属病院  
整形外科 鬼頭浩史

モニタリング体制につきまして：

本臨床研究では、試験モニタリングの体制は設置されておりますが、臨床研究の進捗状況を第三者の委員会：独立データモニタリング委員会（本臨床試験に関与していない臨床医 3 名、生物統計学者 1 名）の設置が必要であると判断します。5 例毎に独立モニタリング委員会において、安全性、有効性を審議して頂き、臨床試験の継続を審議して頂きたいと判断します。独立データモニタリング委員会の委員長より本研究の責任者に試験継続の可否について報告することが適切であると判断します。

《回答》

ご指摘ありがとうございます。独立データモニタリング委員会を設置し、5 例毎に安全性、有効性を審議して、試験継続の可否を検討していきたいと思っております。別添の臨床医 3 名、生物統計学者 1 名による委員会を設置いたします。

第 25 回高度医療評価会議	資料1-3
平成 23 年 7 月 13 日	

(別添)

<研究組織及び実施体制>

研究代表者

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学講座 教授 石黒 直樹

研究責任者

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学講座 講師 鬼頭 浩史

研究事務局

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学講座 木全 誉

統計解析責任者

名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学講座 教授 浜島 信之

効果安全性評価委員会

名古屋市立大学病院 整形外科 教授 大塚 隆 信\*

名古屋大学医学部附属病院 整形外科 准教授 西田 佳 弘 (専門：腫瘍)

名古屋大学医学部附属病院 小児科 講師 高橋 義 行 \*：委員長

独立データモニタリング委員会

名古屋大学医学部附属病院 脳神経外科 准教授 水野正明\*

名古屋市立大学医学部 公衆衛生学 准教授 小嶋雅代

名古屋大学医学部附属病院 形成外科 講師 八木俊路朗

名古屋大学医学部附属病院 整形外科 助教 平岩秀樹 (膝・肩 治療グループ)

※尚、本臨床研究は整形外科：小児治療グループが行うものである。

モニタリング担当者

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター モニタリング室

太田有美、工藤未嘉、鈴木晶子

監査担当者

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 監査室

小倉佳奈、石黒陽子、中尾泰子

## 高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答（4）

高度医療技術名：

軟骨無形成症等骨系統疾患に伴う低身長症例および下肢長不等症例に対する培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術

平成 23 年 7 月 12 日  
名古屋大学医学部附属病院  
整形外科 講師 鬼頭浩史

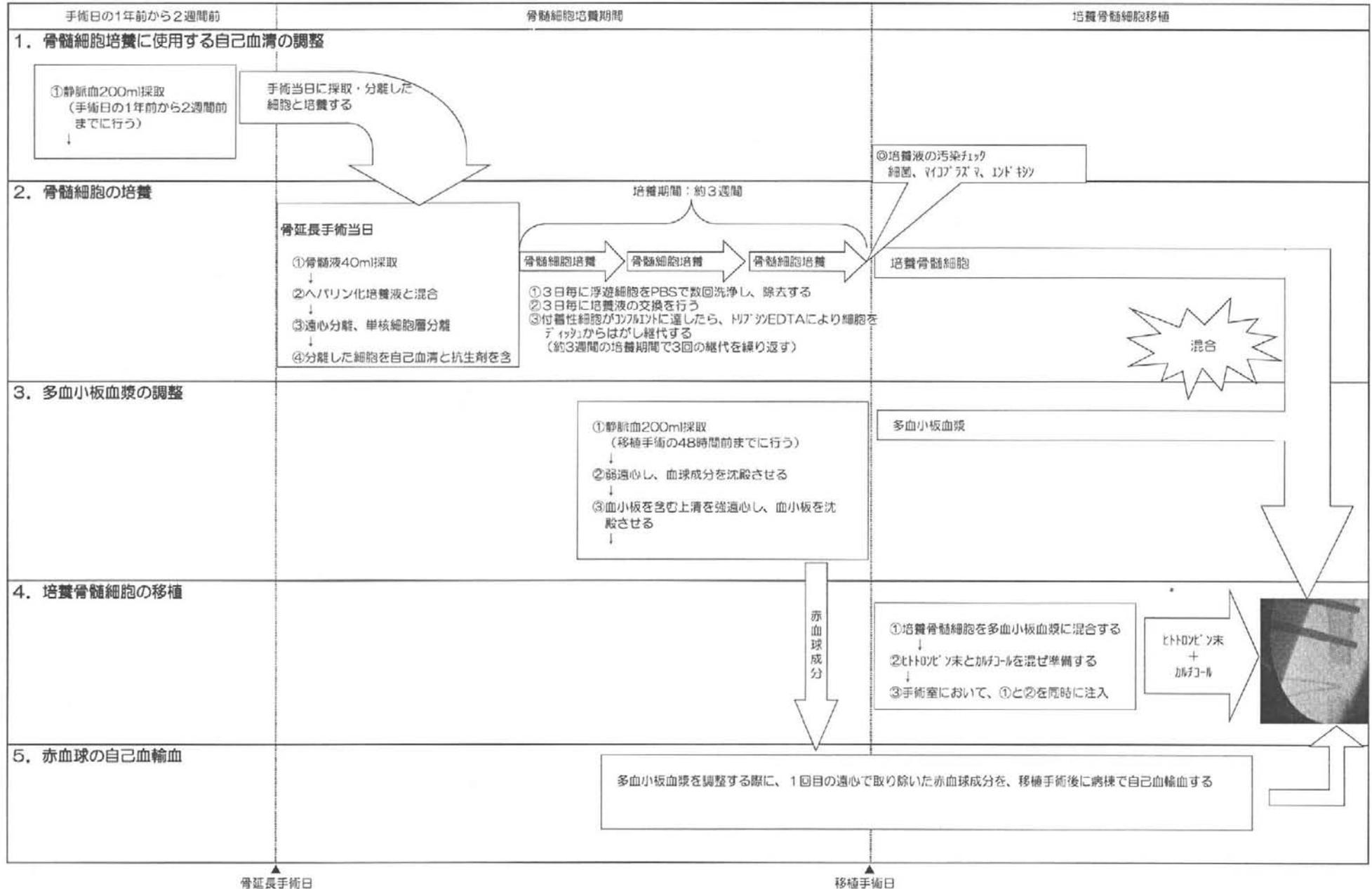
プロトコルに有効性の記載：

有効性の測定方法、有効性の測定時期等について詳細な記載をすること。

《回答》

ご指摘ありがとうございます。治療計画に有効性の判定方法および判定時期につき、加筆しました。手術時年齢、延長量、Healing Index および合併症の頻度を Mann-Whitney  $U$  test を用いてコントロール群、細胞移植群で統計学的に比較し、有意差検定をもって有効性を評価します。なお、延長量に大きな差を認めることが予想されるため、低身長症例、脚長不等症例別々に検討します。治療効果に影響をおよぼすであろう手術時年齢と延長量に両群間で有意な差がなく、Healing Index あるいは合併症の頻度が細胞移植群で有意に小さい場合をもって、本試験を有効と判定します。さらに、延長部位（大腿骨延長、下腿骨延長）別に上記の各種パラメーター（手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度）を両群間で統計学的に比較検討し、延長部位による治療効果も合わせて判定します。測定時期に関しては、合併症の有無を骨延長器除去後 3 ヶ月まで調査する必要があるため、骨延長器除去後 3 ヶ月の時点で本試験の有効性を判定します。なお有効性判定ののちも、小児症例に関しては骨成熟時まで、成人の症例に関しては、延長部位のリモデリングが完成するまで（延長部が完全に髄腔化するまで）フォローアップを継続いたします。よろしくお願いいたします。

# 培養骨髓細胞移植を併用した骨延長術の概要



骨延長手術日

移植手術日



デキサメサゾン  
+  $\beta$ グリセロリン酸  
アスコルビン酸



単核細胞



遠心

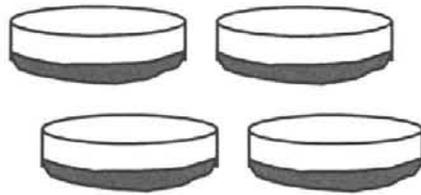
骨髄液 : 40ml



3週間培養

継代 :

5000 cells/cm<sup>2</sup>



骨芽細胞



トロンビン&カルシウム

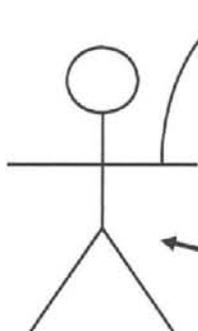
体内でゲル化

混合



静脈血 : 200ml

多血小板血漿



自己血輸血  
(赤血球)

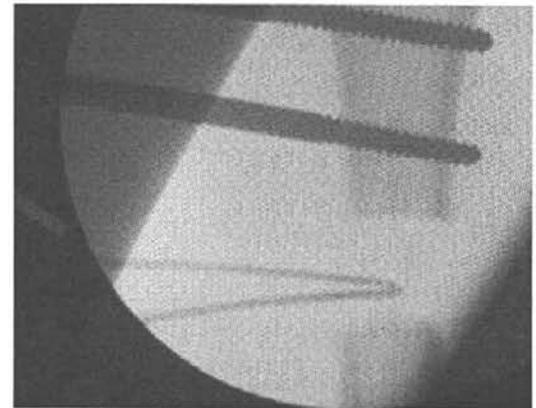
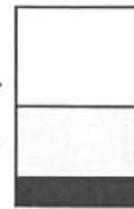
弱遠心



上清除去

強遠心

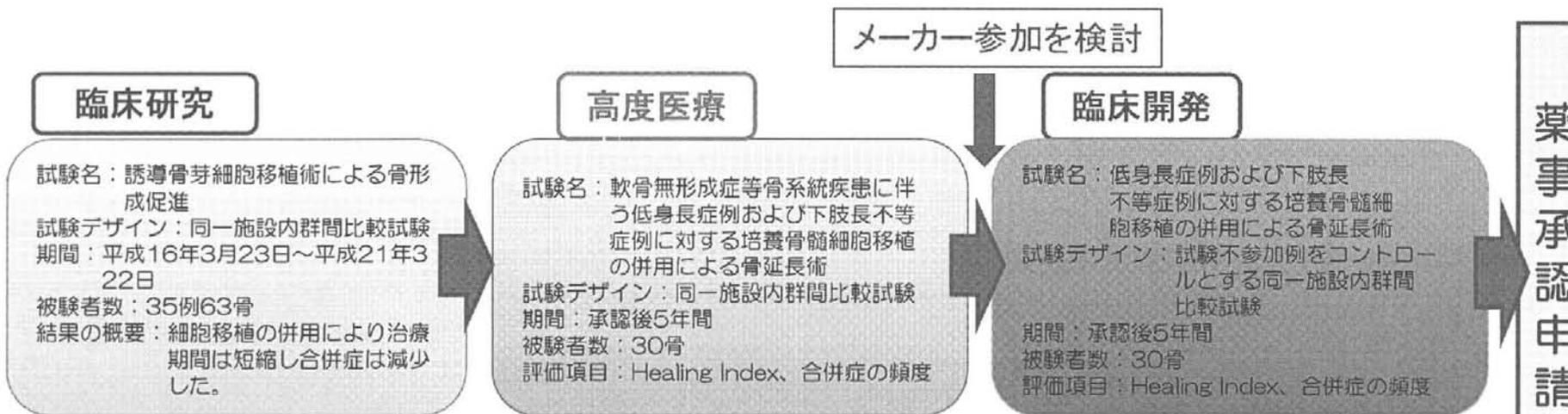
血小板沈殿



# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名：骨髄由来骨形成細胞・担体複合体

適応疾患：骨系統疾患による低身長症例および下肢長不等例



394-10

## 欧米での現状

薬事承認：米国（有・~~無~~） 欧州（有・~~無~~）  
 ガイドライン記載：（有・~~無~~） 進行中の臨床試験（有・~~無~~）

当該高度医療における

- ・ 選択基準：-3SD以下の低身長例および3cm以上の下肢長不等例
- ・ 除外基準：30歳以上、体重20kg未満、精神病および精神症状の合併、HIV抗体、HCV抗体、HBV抗体陽性、梅毒陽性
- ・ 予想される有害事象：移植部位の感染、血液製剤による過敏症

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
 または臨床開発の追加を検討

## 追加協力医療機関について

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
020	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法	上皮性卵巣がん 卵管がん 原発性腹膜がん	適応外 医薬品	H23.7.11	埼玉医科大学国際医療センター	公益財団法人がん研究会 有明病院 国立病院機構呉医療センター 岩手医科大学附属病院
022	蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光力学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	適応外 医療機器	H23.7.7	高知大学医学部附属病院	奈良県立医科大学附属病院
029	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法	脂肪萎縮症	未承認 医薬品	H23.7.11	京都大学医学部附属病院	慶應義塾大学病院
032	神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びペバシズマブ静脈内投与療法	原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器に対する脳放射線治療後に生じた脳放射線壊死	適応外 医薬品	H23.7.11	大阪医科大学附属病院	千葉県がんセンター 筑波大学附属病院
-	原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法  ※高度医療評価会議での指摘事項に対する修正については完了しており、今回の協力医療機関の追加と併せて先進医療専門家会議へ報告予定。	原発性ALアミロイドーシス	適応外 医薬品	H23.7.8	社会保険京都病院	札幌医科大学附属病院 日本赤十字社医療センター 金沢大学附属病院 愛知医科大学病院 九州大学病院

平成23年2月4日

「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療（高度医療整理番号 030）」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

大阪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：症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

適応症：脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死

内容：

（先進性）

近年、医療の発達により悪性脳腫瘍患者の生存期間は延長している。これらの患者は放射線治療を複数回受けることも多く、放射線壊死に遭遇する機会は増えている。特に遅発性の放射線障害あるいは脳放射線壊死は壊死部を中心に強い脳浮腫を呈し、臨床症状を呈するにいたる。この浮腫を抑えることができるのは、今のところ手術のみであり、内科的治療法では困難である。しかし、切除不能部位の脳腫瘍にこそ放射線治療が複数回必要となることが多く、脳放射線壊死の多くは切除不能である。この浮腫の発生機序に VEGF が大きく関与しており、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブは効果が期待される。実際自験例では著明な効果を認めているが、海外からの報告もわずかであり、今後大規模試験が組まれる予定もないのが現状である。

（概要）

脳放射線壊死では MRI 上で壊死巣の周囲に著明な浮腫を認め、この浮腫によって何らかの症状を呈することが多い。脳放射線壊死では、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により、周囲から放出される VEGF を抑えることで浮腫の軽減が期待できる。投与量や投与期間は不明であるが、この浮腫は永続するものではないので、ある一定期間をこの治療にて凌げば脳放射線壊死患者の ADL を維持することが可能と考える。

（効果）

脳放射線壊死に対する既存の確実な治療法は確立されていない。文献上では、副腎皮質ステロイド、抗凝固剤、高圧酸素療法などの内科的治療の報告があるが、どれも症例数がすくなく、著明な効果も得られていない。また、壊死巣を除去する手術は有効な治療法であるが、手術を受けた脳放射線壊死 44 例のうち、術後 19 例（43%）が完全回復、改善 16 例（36%）、悪化 2 例（5%）であったが、合併症による死亡例が 7 例（16%）であり、効果も期待できるがリスクの高い治療法ではある。過去 5 年間にわれわれが経験した症候性放射線壊死は 27 例であり、内科的治療に反応した症例は 4 例であり、他の症例は壊死巣除去やベバシズマブの投与を行っている。内科的治療では 30% 程度の奏効率と考える。ベバシズマブの脳放射線壊死に対する効果は、投与した症例全てにおいて画像上の改善を認めたと報告されている。臨床症状は 6 例のうち 3 例が改善、3 例が不変という報告もある。外科的治療でも一定の改善効果が期待できるが、危険性が伴うこと、また切除不能部位は治療できないという欠点もある。これらの欠点を補い、同等以上の治療効果が期待できるのがベバシズマブであると考えている。

(高度医療に係る費用) * 1回分を体重 40kg として試算した場合、98,650 円 高度医療にかかる総費用：(実施回数 6 回分) 98,650 円×6 回=591,900 円 研究事務局負担額 98,650 円×3 回=295,950 円 患者自己負担額 98,650 円×3 回=295,950 円 このほか、脳放射線壊死に対する診断のためのアミノ酸トレーサーによる PET はトレーサーの種類を問わず、一律 75000 円を患者負担とする。	
申請医療機関	大阪医科大学附属病院
協力医療機関	京都大学医学部附属病院 社会医療法人厚生会木沢記念病院

## 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 11 月 25 日(金) 10:30~12:30 (第 21 回 高度医療評価会議)

#### 議事概要

大阪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 21 回高度医療評価会議資料 1-2~1-4 参照。

### 2) 第 2 回審議

開催日時：平成 23 年 1 月 25 日(火) 10:30~12:30 (第 22 回高度医療評価会議)

#### 議事概要

大阪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「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)

別紙第 22 回高度医療評価会議資料 1-2~1-3 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪医科大学附属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 再評価表 (番号 030)

評価委員 主担当：柴田  
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：本田、寺本

高度医療の名称	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により周囲から放出される血管内皮細胞増殖因子を抑え、脳放射線壊死において MRI 上で壊死巣の周囲に著明に認められる浮腫の軽減を図る。

【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	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄： 大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院の3施設で実施することは適切であると考ええる。</p> <p>なお、プロトコルには記載されているが、第21回会議紹介事項3)への回答にある「ベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする」との旨を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」にも記載していただくことを求める。</p>		
<p>実施条件欄：</p>		

【実施体制の評価】 評価者：本田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄： 問題であった転移性腫瘍での出血発症率がベマシズマブに左右されないことが論文として報告された。脳への放射線治療患者は原発腫瘍より、転移性腫瘍の患者の方が多く、定位照射により長期予後が期待される患者が多い。放射線壊死そのものが</p>		

平成 23 年 1 月 25 日

易出血性であるので注意を要するが、転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死も含めてよろしいのではないか。添付文書での「原則禁忌」に関しては、患者への説明等、規定は必要である。

限定された施設から開始することは適切と判定する。

実施体制は満足するべき体制が整っていると判断した。

実施条件欄：

【実施体制の評価】 評価者：寺本

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： 申請者からの回答と共に、本治療法は転移性脳腫瘍に対して脳出血の発症を助長しないとの結果（Clin Cancer Res 16, 2010）が最近報告された。ただ、ベバシズマブ（アバスタチン®）の現行の添付文書の中に‘原則禁忌’と明記されている事実が懸念される。医学的、あるいは統計的には確かに脳出血を有意に惹起はしないかも知れないが、そもそも脳出血発症が想定される病態であるので、試験症例中に重篤な脳出血が偶発（？）した場合の対応だけは考えておかねばならない。 転移性脳腫瘍の患者と家族に対しては、特に脳出血のリスク、添付文書の記載内容とその今日的解釈を十分に理解してもらう必要がある。		
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	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：		
実施条件欄：		

## 【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：

CRF の内容や回収方法・回収時期等を具体的に定義し参加する研究者に誤解無く伝わるように規定することは、複数ある施設で同時並行的に被験者への治療が行われうる多施設臨床試験を実施する上で必須である。これは形式論や書類の体裁整備の問題ではなく、本申請については対象集団や施設をどこまで広げて実施されるべきかが問われたものであることから、特に重要な論点であると考えます。

解析方法等、臨床試験実施計画書の記載についてはより丁寧に記載する余地があるが、主要評価項目の解析方法は明確であること、主要評価項目で統計学的に有意な結果が得られた場合にその臨床的意義がどう解釈されるのかについても臨床試験実施計画書に記されていることから、内容は許容しうると考えた。

臨床試験の対象となる被験者の範囲についても、現在選択可能な治療法のもとの unmet medical needs、試験治療によって期待されるベネフィット、リスクを改めて考察した上で定められている。

その他の事項も含め、修正を要する箇所について適切に対応頂いたと判断し、いずれの項目も「適」とした。

## 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適      条件付き適      継続審議      不適		
予定症例数	40 例	予定試験期間	承認日～2 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			

※試験期間及び症例数の設定根拠

脳放射線壊死は難治性疾患であり、この病態に対する標準治療は存在せず、上記「被験者の適格基準及び選定方法」に記したように「本治療以外に症状の改善が期待できない症例」が対象となっている。

過去 5 年間（2004 年 6 月より 2009 年 7 月）に大阪医科大学において、経験した症候性放射線壊死は 27 例であり、そのうち 6 例に本プロトコル治療に則り、ベバシズマブの投与を完結した。ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は 22 例中 4 例のみであった。よって 20%がステロイドホルモン、抗凝固療法等の内科的治療により改善している。（Miyatake S et al 論文投稿中）脳放射線壊死に対する標準的治療法がないことから、上記経験より閾値を 20%に設定し、大阪医科大学でのベバシズマブの使用経験から期待値を 45%に設定した。この条件で、有意水準 5%(両側)、検出力 90%以上とするために必要な症例数は 37 例と算出された。その上で、症例の脱落等を考慮し、予測される全体での目標症例数を 40 例とした。

平成 22 年 12 月 22 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項(柴田構成員)」に対して以下の回答を行う。

1) 治療方法の標準化が必要であり、まず単施設でそれが出来た後に他の医療機関を含める方針とすべきではないか。

すでに大阪医科大学においては、以下の治療方針を確立し遵守している。

すなわち、症候性放射線壊死に対して、アミノ酸トレーサーによる診断確定後、まずは 1 か月以上、ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミン E 内服等の内科的治療を行う。その後臨床症状および画像上浮腫の改善を認めない症例に対しては、手術もしくはベバシズマブ投与による治療を行う。この際、まず手術による壊死巣除去を優先し、壊死巣除去術が困難な(病変が機能野にある、あるいは手術ハイリスク)患者に対してのみ、ベバシズマブ投与による治療を行う。

この治療方針はプロトコル 1 1-1 2 ページ、「5. 患者選択基準」にすでに明記している。よって、本臨床試験においては、このプロトコルを遵守することが参加条件となる。この点はすでにプロトコルに明記しているので、新旧対応表は用意していない。

2) 今回選択された有効性の評価指標によって、対象となる患者での臨床経過による変動と、今回の試験治療の効果による変動とが区別可能であるのか、用いられている有効性の評価指標によって治療の有効性が示し得るものであるのか、評価指標設定の妥当性について説明されたい。

以下にステロイド、ワーファリン、ビタミン E が著効を示した、症候性脳放射線壊死の症例を提示する。この症例は膠芽腫に対して、BNCT、追加 X 線加療、テモゾロミド内服加療により良好な臨床経過を示していたが、加療 1 年半後に症候性放射線壊死を来たした。壊死巣除去を行い、その後抗凝固、ビタミン E の内服加療により放射線壊死の発症の予防に努めており、良好な経過であったが、この時点で妊娠を希望され、催奇形成の恐れのある、テモゾロミドとワーファリンの投与を中止した。その半年後より、失見当識、動作緩慢等の症状が出現し、1 月間、ワーファリンのみ再開したところ、以下の MRI が示すように、顕著な浮腫の軽快を示し、上記臨床症状も軽快した。

われわれの限られた経験ではあるが、このようにステロイド、抗凝固、ビタミン E 等の内科的加療が奏効を示す症例は、1 月間で有効に作用し、無効例にはこの治療をいたずらに伸ばしても軽快しない。かつ無効な治療を長期に渡り行うと症状が不可逆的となること

も予想されるので、倫理的観点からも 1 月間という内科的治療期間を設定した。この点は申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に記している。

また、同申請書 7-2 「予定の試験期間及び症例数」に記したように、ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は 22 例中 4 例のみであり、われわれが経験したベバシズマブの奏効率（申請書 3. 「期待される適応症、効能及び効果」に記した数値を用いると 6 例中 4 例の 66.7%）とは十分に統計学的有意差を証明するものと思われる。

ワーファリン中止 6 ヶ月後、  
ワーファリン再開直前

ワーファリン再開 1 月後



この点はすでに申請書に明記しているので、新旧対応表は用意していない。

### 3) 臨床試験デザインについて

対象（原発性のみとするか転移性も含めるか）、医療機関の範囲に係わる指摘を踏まえ、試験デザインを変更すること。

医療機関の範囲に関する計画変更の案としては、

- a. 今回の臨床試験を二段階試験とし、まず単施設で数例の登録・経過観察を行った後に一定の条件（事前に臨床試験実施計画書に定めた基準）を満たすことが確認できた段階で、参加する医療機関を拡大し同一臨床試験として継続する。
- b. 今回の臨床試験を単施設のみの試験として速やかに実施し、その結果を踏まえ、改めて次の試験を多施設臨床試験として計画・実施する。

などが考えられる。

a.、b.共に単施設での実施を含めることの臨床試験運営上のメリットとして、仮に事前に想定した CRF 収集やデータ管理等の手続きに混乱が生じても、単施設であれば軌道修正が可能で、臨床試験結果が十分に解析出来ない・被験者の安全性を担保するための管理に問題が生じる可能性を避けられる等が挙げられる。なお、a.の場合、試験の進捗管理、中間段階でのデータの収集・解析、協力医療機関拡大の手続き等、臨床試験実施のロジスティクスが複雑になることから、申請者側の体制によっては、臨床試験実施時に混乱が生じる可能性がある。一方、現在提出されている臨床試験実施計画書からは、この臨床試験結果のみで薬事承認を取得するまでの根拠を示すことは困難であると思われることから、b.のデザインを選択したとしても、開発上のデメリットはさほど大きくないと思われる。

以上の 2 案以外であっても、被験者の安全性に配慮した科学的・倫理的に妥当なデザインで、かつ、申請者側の体制・臨床試験実施上の経験等から実施可能なデザインがあれば提案されたい。

この照会は「臨床試験デザイン」について、以下の 2 つの問題を含有している。

すなわち、対象疾患に転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死をも含めるか否かという問題、および参加医療機関の範囲に関する問題である。

まず、対象疾患に転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死をも含めるか否かについて、意見を述べる。

結論として、十分な規定を設けた上で、含めるべきと考える。

まず、転移性脳腫瘍を原因疾患とした脳放射線壊死を対象とすべきではないという論拠は、プロトコル「2.2 試験計画の対象」に記したように、「初期の海外臨床試験 (Ph1) において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めた例が報告され、以後の試験では脳転移を有する患者が除外されたことから、日本国内では、現行の添付文書において、脳転移を有する患者は【原則禁忌】とされている。」ことによるとと思われる。

ヨーロッパでは同様に転移性脳腫瘍に対して、ベバシズマブの投与は当初禁忌として取り扱われたが、その後実施した臨床試験等から、脳転移患者での脳出血に関するデータが集積され、転移性脳腫瘍に対するベバシズマブの投与は必ずしも出血のリスクを助長しないことが明らかにされたことを受けて、(Clin Cancer Res; 16(1); 269-78, 2010)、「禁忌」の項から「脳転移を有する患者」の記載は削除された。プロトコルではこの論文を引用文献に追加している。以上が安全性の観点から、「転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死を除外する必要はない」という論拠である。この部分はプロトコルに明記した。ただし、脳放射線壊死自体、自然経過として、出血を来すことが多く、注意を要する病態である。

ついで、自験例 (平成 22 年 1 月 19 日付け回答文書における大阪医科大学症例 2、5、6 例目) や、木沢記念病院での症例 (別添資料「木沢記念病院経験症例」Case HN) のように、実際に転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症候性脳放射線壊死でも原発性脳腫瘍を

基礎疾患とした症候性脳放射線壊死と同様にベバシズマブの投与が有効であることを経験している。また、実臨床の間では転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療が盛んに行われ、症候性脳放射線壊死を引き起こし、治療に難渋する症例が多く、数の上でも、原発性脳腫瘍を原因疾患とした症候性脳放射線壊死よりも多いことが予想される。

また、欧米からは転移性脳腫瘍を原因疾患とした症候性脳放射線壊死に対して、ベバシズマブ投与の有効性を示した報告はなく、学問的にも遂行に値する臨床試験と考える。ただし、転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症例の選択は、当然慎重を期する必要がある、以下に述べる規定を設け、プロトコル 1 2 ページ、「5. 患者選択基準」および申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に明記した。

(11) 転移性脳腫瘍に対する放射線治療後の脳放射線壊死を対象とする場合は上記条件に加えて以下の条件を満たすことが必要である。

- a) アミノ酸もしくは FDG をトレーサーとする PET もしくは他の画像診断で、原発巣、脳内転移巣および全身に活動性の病変を認めないこと。
- b) 腫瘍マーカー測定可能症例では少なくともその値が正常値以内であること。

また、(9) の 3 か月以上の生存が期待できる患者も当然そのまま適応される。

ついで、参加医療機関の範囲について、意見を述べる。参加医療機関を大阪医科大学一施設に限って臨床試験を始めるという考えが、a 案、b 案に共通しており、同両案の違いはその臨床試験の規模の違いにある。もともと、施設を絞る方針は、大阪医科大学以外の施設における経験症例数が少ないことを論拠にしたものと思われる。

一方、申請書に記載した症例数（京都大学および木沢記念病院各 1 例）は申請書の初稿を用意した 2010 年初頭に各施設に問い合わせを行った折の回答による記載であり、そのまま平成 22 年 1 月 10 日付けの回答文書に経験症例として厚労省に提出したものである。実際には京都大学は更に 5 例、木沢記念病院も 5 例（前回記載分を含めると両施設とも計 6 例）の症候性脳放射線壊死に対するベバシズマブの治療経験を有し、その臨床経験は十分であると考えられる（別添資料京大病院経験症例、木沢記念病院経験症例参照）。よって、本臨床試験を開始するにあたり、大阪医科大学以外に、京都大学、木沢記念病院は当初からの参画をお願いし、高度医療評価会議においても認めていただきたい。

また、本臨床試験を安全に実施するために以下の施設参加基準を設け、プロトコルに追加記載した。以下プロトコル 8 ページ、「2.7 本試験参加施設基準」より抜粋。

2.5 試験計画設定の根拠の項で紹介したように、また、8. 予期される有害反応で記載するように、ベバシズマブの使用により、重篤な副作用をきたす可能性も想定できる。よって、そのようは有害事象に対応しうる施設を本臨床試験の参加施設として登録する。すなわち、本試験参加施設基準として、最低 3 例のベバシズマブ投与経験を有する施設とする。ただし、この 3 例は本臨床試験の対象である症候性脳放射線壊死のみならず、悪性神経腫瘍に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用経験も認めるものとする。後者も

その施設基準としてカウントする根拠を述べる。上述のように、悪性神経膠腫に対するベバシズマブの一回投与量は本臨床試験で用いる投与量の倍量であり、かつ使用期間も長期間にわたる。よって、副作用に遭遇する機会は悪性神経膠腫に使用する方が、本臨床試験に使用する場合よりも多いことが容易に想像できる。それゆえ、ベバシズマブの使用経験として、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としての使用経験もカウントすることは妥当と思われる。また、参加施設内で、症候性放射線壊死症例や神経膠腫以外の悪性腫瘍に対してベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする。

また、本臨床試験が承認開始されて後、上記資格を有する施設が参加を希望する場合は順次許可するものとする。

実際には上記 3 施設以外に、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用経験の豊富な施設が数施設、本プロトコルを倫理申請中であり、適宜、参加施設の追加をお願いしたい。ただし、厚生労働省からの照会に対して、大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院はその経験症例を詳細に開示しているが、「悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用」は企業治験に属するものもあり、経験症例数の提示は可能であるが、すべての患者情報の開示は困難かも知れない。

大阪医科大学を含め、3 施設だけでこれだけの症例数を経験しているので、参加施設の拡大を考慮すれば、2 年間 40 例の目標は十分に達成可能と思われる。

以上が頂いた照会事項に対する回答であるが、それ以外に以下の点を改訂したい。

4) 対象疾患を「症候性脳放射線壊死」と明記し、プロトコル、申請書を訂正した。

評価会議参加委員の方から、実際の放射線壊死に対する内科的治療の制御率は本申請書に記載している 20%程度より高いのではという指摘を頂いたが、症候性脳放射線壊死の自験例による制御率は申請書に記載したとおりである。委員のご指摘はおそらく画像上造影を受け、かつ脳浮腫をきたすが、臨床症候を示さない、無症候性放射線壊死をも含めた印象に基づきご意見の可能性もあり、本試験の対象をよりの確に表現するため、症候性脳放射線壊死と明記した。

5) 経過観察期間を最終治療終了後 1 年と変更した。その根拠は本臨床試験における主要評価項目である抗浮腫効果は、経験したすべての症例で投与終了後(多くは投与中)より速やかに現れた。また、副次評価項目のうち、最も評価期間が長期間にわたることが予想される項目は、「治療 1 年以内の壊死再発率」であり、この 1 年を越えて壊死が再発した症例は経験していない。よって、経過観察期間は 1 年で十分と思われる。

申請書 8. 「モニタリング体制及び実施方法」での経過観察表を「治療終了後から 1 年間」とした。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

6) 上記に伴い。プロトコル、申請書の治療期間（6 回投与）と観察期間中の効果判定のスケジュールを治療終了 1 年後に改訂した。

7) 本試験の主要評価項目が奏効率の算定にあり、プロトコルに「MRI 上、周辺浮腫が投与前と比べ 30%以上縮小している状態が 4 週間以上続いたものを奏効と定義する。」との記載があるので、プロトコル 9.2.4. 「病巣所見 (MRI)」での画像評価の時期に「試験治療開始前の MRI に比較して 30%以上の浮腫体積の改善が認められれば、その 1 ヶ月後に MRI 検査を追加し、その効果が 1 ヶ月持続するか検討を行う。」を追加した。また、評価をより客観的に行うため、患者主治医（治療医）がその治療効果を判定するのではなく、プロトコル 11 「エンドポイント」の定義欄に「試験治療開始前の MRI に比較して 30%以上の浮腫体積の改善が認められれば、その 1 ヶ月後に MRI 検査を追加し、その効果が 1 ヶ月持続するか検討を行う。この評価は治療担当医ではなく、画像評価委員が行う。」を追加した。

8) 施設によりアミノ酸 PET の料金に差が認められていたので、本臨床試験ではすべてのアミノ酸 PET の料金を一律 7 5 0 0 0 円とし、患者負担とすることをプロトコル 「14, 費用」および、申請書「11. 患者負担」についての欄に明記した。

この回答以降、CRF の改訂作業を要し、それに伴い申請書、プロトコルの改訂も悲痛様になる可能性も十分考えられるが、とりあえずはこれをもって、照会事項に対する回答としたい。

平成23年 1月12日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での柴田大朗構成員よりの指摘事項(柴田構成員)」に対して以下の回答を行う。

本技術を臨床試験下で評価すること自体を否定するものではないが、臨床試験を実施する前に臨床試験実施計画・体制の変更・修正が必要であると考え。以下に主な論点を挙げる。

・ 被験者の適格基準及び選定方法について：

本技術に関する既存情報の量と質・本技術の開発の段階・今後の開発ロードマップも考慮した上で、対象とする各部分集団毎のリスク・ベネフィットの比較考量を行い、どこまでを対象とするかを定める必要がある。

・ 有効性及び安全性の評価方法、モニタリング体制及び実施方法、試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について：

・ 「主要評価項目(浮腫の改善)」とタイトルが付けられたCRF がいつ記入されるべきものであるのかが曖昧となっているが、プロトコル(臨床試験実施計画書)に明確に定める必要がある(CRF 上は「30%以上縮小している状態が4週間以上続いた状態が確認できたときにご記入をお願いいたします」、申請書p15 には「治療効果判定票」を治療終了から2 ヶ月以内に提出とされている)。

・ その他の CRF についても、どのタイミングで、どのCRF を、どのように提出するのかが臨床試験実施計画書に定められておらず、また、被験者の治療中・追跡期間中はCRF のコピーを回収し最終的に原本を回収するとされているがCRF の各ページに被験者番号を記載する欄が設けられていない(申請書p15 では異なるタイミングでCRF の一部を提出する旨記載されているが、CRF34 ページ中、被験者番号を記載する欄は一箇所のみである)など、本臨床試験実施計画書に従って「長期」にわたる「前向きの研究」を「多施設」で実施した場合、モニタリング並びに試験に係る記録の管理に問題が生じることが強く懸念される。これらを明確に定め、臨床試験実施計画書に記載する必要がある。

・ 予定試験期間は 2 年(申請書p14)とされているが、登録期間は2 年間、追跡期間は最終登録日より1 年(臨床試験実施計画書p21)、最終登録より2 年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する(申請書p15)とされていることから、(これらの記載が正しいのであれば)本臨床試験結果が得られるのは早くても試験開始後4 年経過した時点となる。重篤な有害事象は安全性評価委員会にて検討する旨定められているが、その他の有害事象・副作用の発現状況をその時点まで集計しないままに被験者登録を進めていくことが妥当であるのか、検討が必要である。

- ・ その他：
- ・ 提出された「治療概要」p2 のシエーマによると、放射線壊死を来した患者に対し「既存治療 ステロイド 抗凝固薬 など」と「新規治療 ベバシズマブ」とが並列に記されている。しかしながら、本臨床試験は内科的治療で十分な症状の改善を認めない患者を対象としたものであり、本試験で示し得ることと、結果として主張しようとしていることとの間に乖離がある(主張と臨床試験デザインとの間に乖離がある)。この点を整理する必要がある。
- ・ 効果安全性評価委員会、画像評価委員会の名簿(臨床試験実施計画書 p24)は付されているがその役割が明示されておらず、また、臨床試験審査委員会(同p22)がどのような組織であるのかが記されていないので追記が必要である。

柴田構成員よりの指摘は以下に要約できるものとする。

- 1) 対象疾患に転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症候性脳放射線壊死も含めるメリットがあるか否か。
- 2) 浮腫の改善を CRF に記載すべき時期の明確化
- 3) 浮腫以外の項目も含めた CRF の記載時期の明確化と CRF の改訂
- 4) 試験期間とその評価の時期の明確化
- 5) 重篤な副作用、有害事象発生時の対応について
- 6) 治療概要 2 ページ目のシエーマについて
- 7) 臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会と画像評価委員会の役割について

- 1) について

平成 22 年 1 月 28 日提出の「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答のうち(3)で回答済み。

- 2-4) について

申請書 14 ページ、8. モニタリング体制及び実施方法に以下のように明記した。合わせて症例報告書(CRF)も改訂したので、参照いただきたい。

症例報告書ならびに以下の書類を、症例ごとに提出期限内( )に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する。

- a. 登録時
  - 登録適格性確認票(CRF 2)、患者背景(CRF 3)、原疾患治療歴(CRF 4)、放射線壊死詳細(CRF 5)、併用薬(CRF 6)、治療前情報(CRF 7)
- b. 試験開始時(登録より 14 日以内)
  - 試験開始報告書(CRF 9)、第 1 回目投与(CRF 10)
- c. 治療中(治療日もしくは診察日から 14 日以内)
  - 第 1 ~ 6 回目投与(CRF 10-12, 14-16)および 3 回投与後評価(CRF 13)、6 回投与後評価(CRF 17)

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

- d. 経過観察中(診察日から 4 週間以内)  
投与終了後 1 カ月 (CRF 18))、3 カ月 (CRF 19)、6 カ月 (CRF 20)、9 カ月 (CRF 21)、12 カ月 (CRF 22)  
また、経過中に追加で診察した場合は、投与終了後○カ月 (CRF 28)を提出する。
- e. 治療効果を認めた時(治療効果を認めた時点から 4 週間以内)  
治療効果判定票 (CRF 25)
- f. 試験終了時(死亡、その他の理由により、試験終了後 4 週間以内)  
試験終了報告書 (CRF 26)、最終観察結果 (CRF 27)、ステロイド投与情報 (CRF 8)
- g. 試験中止時(死亡、その他の理由により、試験中止後 4 週間以内)  
試験中止報告書 (CRF 26)、最終観察結果 (CRF 27))、ステロイド投与情報 (CRF 8)
- h. 有害事象発生時(緊急性のないものは発生認識後 4 週間以内)  
有害事象報告書 (CRF 23)
- i. その他  
PET を追加施行したときは、PET 所見 (CRF 29)) (PET 撮影後の診察日より 14 日以内)を提出  
診察などで別記するべき所見を認めたときは、その他診察所見など (CRF 24) (試験終了時)に提出

以上の改変については新旧対応表(柴田構成員 2-4)を参照のこと。

#### 5)について

緊急報告義務のある有害事象を以下に定義し、試験計画書に記載した。

##### 10.1.1. 緊急報告義務のある重篤有害事象

- (1) プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡；  
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、  
後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば緊急  
報告の対象となる。

(「30 日」とは最終プロトコル治療日を day1 としその日から数えて 30 日を指す。)

- (2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)  
および 7.6.1. 休薬・投与中止基準に挙げた投与を中止すべき有害事象

報告方法を以下のように定め、試験計画書に記載した。

##### 10.2.1. 緊急報告

報告義務のある有害事象のうち緊急報告の対象となる重篤な有害事象が生じた場合、  
分担研究者は、有害事象に関する症例報告書 (CRF 23 有害事象報告書)を用いて主任研  
究者に報告する(報告手順の詳細については、付録 1 参照)。なお、各施設の医療機関  
長への報告や厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚  
生労働省医薬局への自発報告や薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から  
企業への自発報告はそれぞれの医療機関の規約に従って各施設の分担研究者の責任に  
おいて適切に行なうこと。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

#### 10.2.2. 通常報告

緊急報告の対象とならない有害事象が生じた場合は、各分担研究者がその発生を認識して 4 週間以内に有害事象に関する症例報告書 (CRF 23 有害事象報告書) を用いて、主任研究者に報告するものとする。

#### 対応手順

10.3. 主任研究者/研究事務局の対応として以下に記載した。

登録停止と分担研究者への緊急通知の必要性の有無の判断

分担研究者から報告を受けた主任研究者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等についての判断を行い、必要に応じて登録の一時停止や分担研究者への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる (対応手順については付録 1 参照)。

以上の改変については新旧対応表 (柴田構成員 5) を参照のこと。

#### 6) について

平成 22 年 11 月 19 日提出の「高度医療 030 「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項 (11 月 17 日分) に対する回答」(2) で以下のように回答している。

既存治療 (ステロイド 抗凝固薬 など) のみを選択し、これを維持継続した場合と、新規治療 ベバシズマブを選択した場合に予想される経過を並列に記載している。「既存治療 (ステロイド 抗凝固薬 など) 維持継続した場合」に予想される臨床経過の悪化が「新規治療 ベバシズマブ」を選択すれば場合により治癒も予想されるという概念図を示している。

#### 7) について

「臨床試験審査委員会」と「効果安全性評価委員会」は同義で使用しており、試験計画書の記載を「効果安全性評価委員会」で統一した。その役割は「独立モニタリングと最終効果判定 (主要および副次評価項目) が妥当であるか否かの判定を行う」とし、試験計画書に記載した。

「画像評価委員会」は治療終了 1 年後に、画像情報以外を伏せたうえで、独自に画像効果判定を行う。脳浮腫の 30% 以上の軽減が 1 月以上持続したかどうかの判定はこの委員会が行う。

以上の改変については新旧対応表 (柴田構成員 7) を参照のこと。

平成 23 年 1 月 17 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答（平成 22 年 12 月 22 日）への再質問(村上構成員)」に対して以下の回答を行う。

「症候性脳放射線壊死に対するステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療に関して」

適格基準に記載されている「(6) ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を 1 月間おこなっても十分な症状の改善を認めない患者」で、他の医療機関においても大阪医科大学で確立された当該内科的治療のレジメンと同様のものが実施されるかと考えてよろしいでしょうか？もしそうでない場合は、3 剤について、各薬剤の投与量、投与方法、あるいは、3 剤併用で 1 ヶ月間投与するのか、そうでないのか、さらに 3 剤以外に何か内科的治療法があるのか等、使用薬剤のレジメンをより具体的にプロトコルに記述することが大切と考えますが、対応が可能でしょうか？

適格基準に記載されている「(6) ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を 1 月間おこなっても十分な症状の改善を認めない患者」には、他の医療機関においても大阪医科大学で確立された当該内科的治療のレジメンと同様のものを実施していただきます。このことを周知徹底いたしておりますし、この治療を行っても反応しない症例にのみ、ペバシズマブの投与を考慮します。また、新規施設の加入条件にもこの条項を残し、周知徹底の上、この治療を遵守していただくことを条件として新規施設としての加入を考慮します。

以上。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 19 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答（平成 22 年 12 月 22 日、平成 23 年 1 月 12 日）への再質問（柴田構成員）」に対して以下の回答を行う。

(1) 12/22 付 回答 2) について

今回用いるプライマリエンドポイントが薬効の存在を示すために利用可能であることと、それが本薬の臨床的な有用性を示すために利用可能であること（例えば被験者・患者の臨床上意義の認められる変化を示すものであること）とは必ずしも一致しない。そのため、統計学的に有意な差が示されたとしても、本臨床試験で検討している治療法が即臨床現場で使用される意義を有するものと主張できるか否かが明確にされているとは言い難い。

ただし、既存の情報でこれ以上の詳細な検討を行うことは困難であるとも予想されるので、少なくとも、本試験の結果を解析する際に、プライマリエンドポイントと本試験で収集する神経症状等の情報や、副次評価項目として挙げられている項目との関連を検討するよう臨床試験実施計画書に定めること。

確かにこの指摘は当を得たものとする。画像上脳浮腫の軽快を認めても、すでに腫瘍そのものが機能野を侵しているもの、あるいは壊死巣が不可逆的に機能野を損傷している場合は臨床症状の軽快は難しいことを経験している。しかしながら、このような症例でも対処療法に用いるステロイド量を軽減でき、少なくともステロイドの副作用の軽減には十分なメリットを有すると思われる。

以下の一文を臨床試験実施計画書、副次評価項目の最後に追記した。

「主要および副次評価項目は CRF に記載し、本試験終了後に解析、発表する。

主要評価項目の脳浮腫の改善は、必ずしも臨床症状の改善と一致しない場合も想定しうるが、対処療法に用いるステロイドの使用量の軽減には少なからず効果を認めるものと予想される。」

(2) 1/12 付回答の CRF 内容・モニタリング関連の事項について

① CRF に関する事項に関して、申請書の「8. モニタリング体制及び実施方法」、「10. 試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」の改訂は行われているが、臨床試験実施計画書そのものへの反映が漏れているので対応すること（CRF への説明書きは構わないが、臨床試験実施計画書本体に記す必要がある）。

なお、本申請に関しては、特に多施設での実施を許容しうるかが論点の一つになっていたことから、単なる書類の形式の問題に留まらず、他施設での状況を適宜把握しつつ臨床試験を実施しうる体制が確保出来るか否かは重要なポイントの一つであることを申し添える。

まず、CRF 変更の内容を以下のように臨床試験実施計画書本体に追記した。

#### 10. データ収集

##### 10.1. 症例報告書 (Case Report Form: CRF) の種類と提出期限

##### 10.2. 症例報告書の送付方法

を追加した。

データ収集や有害事象の連絡等多施設で行うことを前提に改変している。

② 「27. 最終観察結果」の CRF を試験終了・中止報告書と共に提出するよう修正されているが、「試験終了・中止理由」の項目の中には、予後の追跡調査を継続した方が良好な状況を示す項目も含まれる (例を挙げると、現在の規定では「有害事象の発現」によってプロトコール治療を中止した被験者は、治療終了後 1 年以内の壊死再発を確認できないことになる)。被験者毎のプロトコール治療の中止と、追跡調査の中止とは別の問題である。「患者の追跡が不能」「死亡」「試験全体の終了」など、「試験終了・中止」となっているものの後の追跡が出来ないケースと追跡が出来る (あるいは行うべき) ケースとの区別を明確にした上で「27. 最終観察結果」の回収方法を修正し、申請書・臨床試験実施計画書等に反映すること。

ご指摘の点を以下に反映させている。

CRF 登録説明書に

#### 1 1) 試験を途中で中止する場合

試験の中止が決まれば、**2 6. 試験終了・中止報告書**の書類を記載する。また今までに治療効果判定を行っていない場合には、**2 5. 治療効果判定票**の書類も記載する。最終投与後 1 2 カ月の時点で、試験中止後観察できたところまでの内容を 2 7. 最終観察結果の書類に記載する。その際、8. ステロイド投与情報の書類等未提出の書類を含め、最終投与終了 12 ヶ月の時点より 4 週間以内に事務局に提出する。

#### (3) 1/12 付回答の本治療の臨床上の位置付けに関連する事項について

6) として回答されている内容について、平成 22 年 11 月 19 日提出の回答並びに平成 23 年 1 月 12 日提出回答を踏まえ、やはり治療概要のシェーマの変更が必要であると考え。

まず対象となる全ての患者に対して既存治療を行い、その上で継続する治療方針と本試験治療を行う治療方針とが並置される図 (既存の治療の後に分岐する図) に置き換えるこ

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

と（なお、もしも現状の図で表現される状況を目指しているのであれば、本試験の結果からはそのような主張ができないので、開発シエーマの中に本試験の結果得られる知見と目指している状況との間を埋める知見を得るための別の試験・研究が追加される必要がある）。

「症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。」上記文章を治療概要に追加し、図を差し替えた。

なお、新旧対応表はプロトコル、申請書、CRF ごとに作製し、添付している。

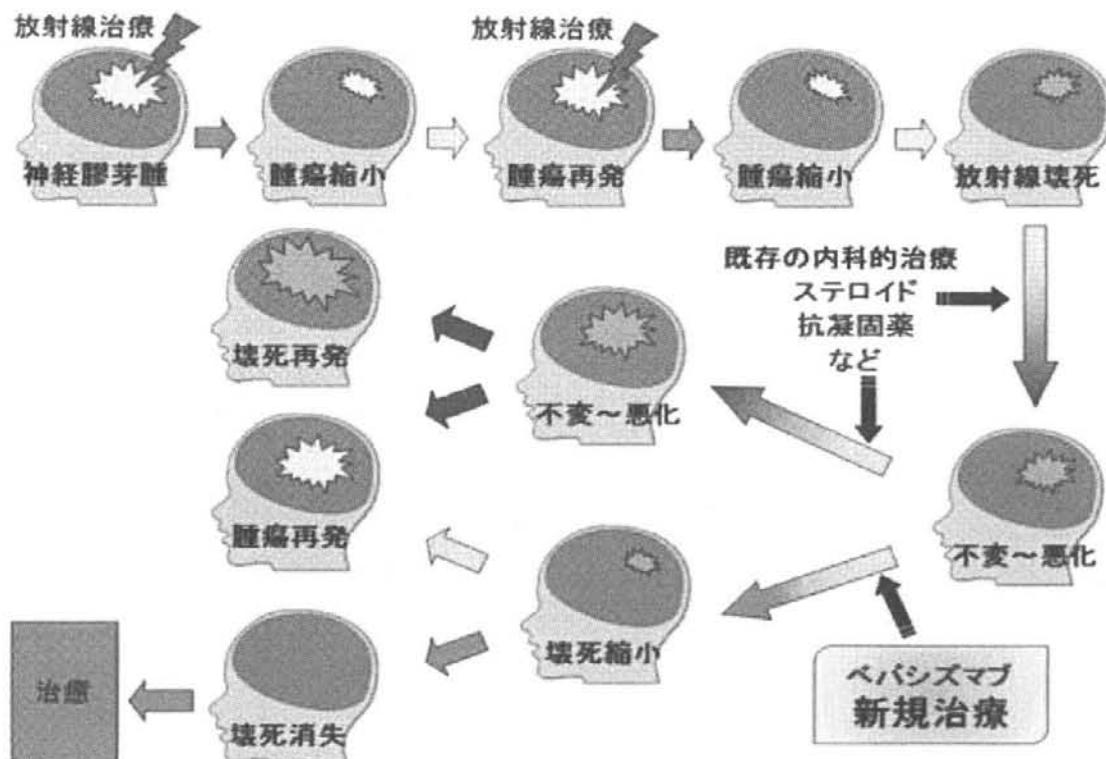
以上。

技術内容を解説した資料（図表などを用いた簡単な解説書）

### 脳放射線壊死に対するベバシズマブ治療の解説

悪性脳腫瘍、特に神経膠芽腫は難治性脳腫瘍である。日本でも 2006 年に新薬であるテモゾロミドが承認されたが、それでも生存期間の中央値は 14 カ月程度である。よって、神経膠芽腫に対しては現在でも集学的治療が必要である。近年の放射線治療の発達により、生存期間中に放射線治療を組み合わせることも少なくない。線量が増えると腫瘍細胞死を得られるのと同時に正常脳細胞死である脳放射線壊死が生じる機会も増えてくる。集学的治療により生存期間の延長が得られても、放射線壊死により症状を呈すれば、その生存期間の質は低下する。

現在まで、脳放射線壊死に対して確実な効果が得られる治療がなかったが、ベバシズマブにはその可能性があると考えている。症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。放射線治療により腫瘍細胞を十分死滅させ、かつ放射線壊死をベバシズマブにて抑制することができれば、神経膠芽腫等悪性脳腫瘍に対する治療の道が開けてくると考えている。



# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ベバシズマブ (製品名：アバスチン)

高度医療での適応疾患：症候性脳放射線壊死

学会  
要望

## 臨床研究

- ・ 試験名：放射線治療後の中枢神経系放射線壊死に対するベバシズマブによる治療効果に関する研究
- ・ 試験デザイン：1群臨床試験
- ・ 期間：2009年～2010年
- ・ 被験者数：8人
- ・ 結果の概要：全例にて画像上の効果を認める

## 高度医療

- ・ 試験名：脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与
- ・ 試験デザイン：1群臨床試験
- ・ 期間：2010年～2011年
- ・ 被験者数：40人
- ・ 評価項目：壊死に伴う浮腫の軽減効果

公知申請検討

## 欧米での現状

\* 米国にて14例の無作為二重盲検プラセボ対照試験にて有効性が証明されたのみである

薬事承認：米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)

ガイドライン記載：(有~~無~~)

→有りならば概要：

進行中の臨床試験(有~~無~~)

→有りならば概要：

当該高度医療における

選択基準：内科的治療に不応性の症候性脳放射線壊死で状態が良好な患者

除外基準：重篤な合併症や出血疾患の合併例、手術治療可能例など

予想される有害事象：血栓塞栓症、頭蓋内出血など

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討

平成23年2月10日

## 「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン (TS-1) 術後療法 (高度医療整理番号 031)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

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

## 1. 高度医療の概要

高度医療の名称：エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するティーエスワン (TS-1) 術後療法	
適応症：乳がん	
<p>(先進性) 原発性乳癌に対する再発抑制を目的とした手術後の化学療法は、アンストラサイクリン系薬剤やタキサン系薬剤を中心としたレジメンが標準的に行われているが、近年、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌には、これら従来のレジメンによる術後補助療法は抵抗性(効果が低い)であることが報告されている。この患者群の治療成績を向上させるためには、標準的化学療法で根絶出来なかった化学療法抵抗性の不顕性微小転移を制御する治療戦略が有効と考えられる。</p> <p>これまでに、UFT (テガフル・ウラシル) を評価した臨床研究の結果より、UFTはホルモン受容体陽性乳癌への再発抑制効果が高いことが示唆されている。TS-1 (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム) はUFTに配合されているウラシルよりも強力な5-FU不活化酵素 (DPD) 阻害剤であるギメラシルが配合されており、より高い再発抑制効果が期待される。</p> <p>そこで、本試験は、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の原発性乳癌を対象とし、標準的な術後ホルモン療法とTS-1の長期投与(1年間)を併用することにより、微小転移をdormancy statusに導いて再発抑制効果を高めることを目的として計画された。</p> <p>(概要) 対象症例は、組織学的に浸潤性乳癌と診断された女性(病期Stage I～III AおよびIII B)で根治手術および標準的な術前または術後化学療法が施行された(対象によっては標準的化学療法の省略を可とする)、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性で、再発リスクが中間以上である患者とする。本試験に登録された症例は、標準的術後ホルモン療法単独、または標準的術後ホルモン療法とTS-1の併用療法のいずれかに割り付けられ、両群ともに標準的術後ホルモン療法5年間を実施、併用療法群は標準的術後ホルモン療法と同時にTS-1を1年間投与する。TS-1は体表面積およびクレアチニンクリアランスによって規定された投与量を朝食後および夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして、投与開始から1年間、投与を繰り返す。</p> <p>(効果) 標準的な術後ホルモン療法とTS-1を併用することにより、標準的な術後ホルモン療法単独と比較して、再発効果を高めることが期待できる。</p> <p>(高度医療に係る費用)(1コース、3週間) 約45,800円 注：TS-1の費用は企業が負担するため、患者負担は280円になる。</p>	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

① 開催日時：平成23年1月25日(火) 10:30～12:30  
(第22回 高度医療評価会議)

### ② 議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:乳がん)について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

別紙第22回高度医療評価会議資料2-2～2-4参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規技術(エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法)に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、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 031)**

評価委員 主担当： 山中

副担当： 堀田 副担当： 佐藤 技術委員： 高嶋

高度医療の名称	エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	原発性乳癌に対する標準的化学療法で根絶できない不顕性微小転移を制御すべく、標準療法に抵抗性である(効果が低い)ER 陽性かつ HER2 陰性の乳癌患者を対象とし、術後標準的ホルモン療法単独治療に対し、TS-1 を併用することで、再発抑制効果が高められるかを検証する。

**【実施体制の評価】 評価者：堀田**

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： 1. 申請者をはじめ協力医療機関の実施責任医師は乳癌領域におけるリーダー的な存在であり、診療及び臨床試験に精通しており実施体制として問題はない。 2. 申請医療機関と協力医療機関は特定機能病院もしくはがん診療連携拠点病院かつ全がん協参加施設であり、がんの診療及び臨床試験体制は充実している。 3. ER 陽性・HER2 陰性乳癌の再発リスク中間以上例に対する再発抑制を目的とした術後化学療法として UFT の有効性が示唆されている。わが国で開発された TS-1 は UFT より高い再発抑制効果が期待されており、ホルモン療法との併用の有効性がランダム化比較試験で検証できれば、新たな標準的治療法を確立することに貢献するとともに、TS-1 の現在の手術不能または再発乳癌の適応に加えて、術後再発抑制の適応拡大の公知申請につながることを期待される。	
実施条件欄：	

**【実施体制の評価】 評価者：高嶋**

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： 1. 申請者および試験協力医師はいずれも日本の乳がん診療を代表する者であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験の責任医師として関わってきた精通者であることから医師体制に問題はないと考える。 2. 申請医療機関および協力医療機関はいずれも日本の乳がん診療を代表する	

医療機関であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験を遂行してきた実績を有するため、医療機関の実施体制は十分整っていると考える。ただし、予定症例数 1400 例の大規模臨床試験を完遂するためには、申請医療機関の強力なリーダーシップと協力医療機関の協力体制の構築が必要である。

3. ER 陽性かつ HER2 陰性乳がんは化学療法感受性が低いため、現在の標準的術後補助化学療法では再発抑制効果が不十分であり、新たな治療戦略が早急に求められている。これまでの本邦で行われた臨床試験結果から、UFT は ER 陽性乳がん感受性があり、かつ内分泌療法との同時併用により高い再発抑制効果を示すことが示されている。本研究で評価される TS-1 は UFT の抗腫瘍効果を高めた薬剤であり、本試験の対象である ER 陽性かつ HER2 陰性乳がんの予後をさらに改善することが期待できる。また本試験は無作為化比較第Ⅲ相試験であるため、試験結果は TS-1 の乳がん術後補助療法に対する適応拡大公知申請に十分に役立つものと思われる。

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	<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： 当初、相談窓口欄が空欄になっていたが、事務局を通じた指摘により、乳腺外科のCRCが記入された。よって、相談体制も含めて、手続、同意文書の内容、補償内容は適切であると判断する。			
実施条件欄：			

【プロトコールの評価】 評価者： 山中

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：

1. 本邦における実施可能性を考慮した上で、よく練られた試験計画です。
2. 専門データセンターによる中央モニタリングや統計解析の実施が担保されています。監査も計画されています。
3. プロトコール治療（内分泌療法±TS-1）以前に実施された治療内容ごとの再発リスク評価など一部複雑な部分がありますが、計画書はこの点も含めて細部の整合性まで配慮されています。別紙を除いて特段のコメントはありません。

## 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	1400 例	予定試験期間	2011 年 4 月 1 日～ 2019 年 3 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。）				
実施体制の評価、倫理的観点からの評価、プロトコールの評価を踏まえまして、総合評価「適」と判断します。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

## ※試験期間及び症例数の設定根拠

わが国で、腋窩リンパ節転移陰性再発ハイリスク乳癌を対象として実施された N-SAS-BC 01 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 87.8%、CMF 群で 88.0%であった。また、腋窩リンパ節転移陽性乳癌を対象として実施された CUBC 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 72.2%、CMF 群で 76.3%であった。これら 2 試験の併合解析における ER 陽性症例での、5 年無再発生存は UFT 群で 85.5%、CMF 群で 84.1%であった。

本試験での対照群は N-SAS-BC 01 と CUBC 併合解析の対象よりも再発リスクがやや高くなることが予想される為、5 年 Invasive Disease-free survival を 83%とし、ハザード比 0.70（この場合試験治療群[TS-1 併用群]の 5 年 Invasive Disease-free survival は 87.8%となる）と仮定し、登録期間を 3 年間、追跡期間を登録終了後 5 年間、 $\alpha=0.05$ （両側）、 $\beta=0.2$  として必要症例数を算定すると、1 群 684 例必要となる（必要イベント数は合計 248）。不適格除外例を考慮し、各群 700 例（両群 1400 例）を目標症例数とした。

第 22 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 15 日

「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン (TS-1) 術後療法」の同意説明文書に対する照会事項(佐藤構成員)

1, 相談窓口が空欄になっている。おそらく、各参加施設の実情にあわせて書き入れられることになるのだと思うが、主治医以外の（できれば医師以外の）相談体制が取られることを望む。

**【回答】**

ご指摘の通り、相談窓口には、主治医以外の相談体制を設けることが必要と考えております。

本院では、相談窓口として担当診療科（乳腺外科）に所属する CRC を相談窓口とし、担当 CRC 名および連絡先を説明文書に記載することといたします。

参加施設においても、主治医以外の相談体制を設けるよう周知いたします。

回答者 戸井雅和

平成 23 年 1 月 21 日

「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン (TS-1) 術後療法」に対する照会事項(山中構成員)に対する回答書

1, ①主要エンドポイントを **Invasive Disease-free survival (IDFS)** と設定できること、②5 年 IDFS 率を約 5%向上させれば (ハザード比 0.7)、TS-1 上乗せによるリスク/ベネフィットのバランスは釣り合うと考えられること、この 2 点の臨床的背景について、プロトコール内にご追記ください。

#### 【回答】

①□ ステージ I-III の早期乳癌の術後補助療法においては、薬効を評価する指標として、無病生存期間 (**Disease-free survival : DFS**) が使用されている。しかしながら、**Hudis** らは **DFS** の定義は各試験によってまちまちであり、正確に **DFS** を評価するためには **DFS** の定義を標準化する必要があると報告し (**Hudis et al, J Clin Oncol 2007;25:2127-32**)、早期乳癌の術後補助療法の臨床試験におけるより正確な指標として **Invasive Disease-free survival (IDFS)** を挙げている。**IDFS** は割付日を起算日として、再発と判断された日 (ただし非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌、その他全ての上皮内癌は除く)、再発以外の癌病変の出現が判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち、いずれか最も早い方までの期間と定義されている。

**IDFS** はこれまでに報告された大規模な臨床試験においても、よく利用されている指標であり、アメリカ食品医薬品局等で承認を受けたアロマターゼ阻害剤を評価した臨床試験においても本指標が採用されている。 これらから、本試験においても、**IDFS** を主要評価項目と設定する。

② 早期乳癌の標準的術後補助療法として用いられていたアンストラサイクリンによる治療に、タキサンを追加することにより予後が改善するかを検証した代表的な試験である。**The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344** 試験では、アンストラサイクリンのみの治療 (**AC**) にパクリタキセル (**PTX**) を追加することで、5 年無病生存率は **AC** 群で 65%、**AC** 群に **PTX** を追加した群で 70%であったと報告されている (ハザード比 0.72)。また、同様にアンストラサイクリン (**FEC**) にドセタキセル (**DTX**) の追加効果を検証した試験では、5 年無病生存率は **FEC** 群で 73.2%、**FEC** に **DTX** を追加した群で 78.4%であったと報告されている (ハザード比 0.82)。このように、早期乳癌の術後補助療法にて、薬剤の上乗せ効果を検証したこれらの試験では、5 年無病生存率が 5%程度上乗せされた結果により (ハザード比が約 0.7 から 0.8)、現在の標準的治療であるアンストラサイクリンにタキサンを追加するレジメンが確立されている。

また、これまでに術後補助療法としての **TS-1** の有用性は、胃癌に対する大規模比較

試験 (ACTS-GC) により、その効果が証明されている (Sakuramoto et al, N Engl J Med 2007;357:1810-20)。本試験は、手術単独群に対する TS-1 の 1 年間投与の有効性を検証することを目的として行われ、ハザード比を 0.7 として症例数が設定された。この試験結果、胃癌術後患者に対して、TS-1 の 1 年間投与により、安全性に問題なく、死亡リスクを 32% 低減させることが証明されている (ハザード比 0.68)。

本試験で評価する TS-1 は経口剤で簡便かつ安全に服用でき、術後補助療法での 1 年間投与の有効性が証明されていること、他の標準治療であるアンスラサイクリンやタキサン等の注射剤に比べて副作用が低いこと、これまでに報告されている薬剤の上乗せを検証した乳癌術後補助療法の臨床試験での 5 年無病生存率およびハザード比の値を勘案すると、本試験の設定であるハザード比 0.7 (IDFS の 5% の向上) が達成されれば、乳癌患者に対して非常に高い利益をもたらすことができ、リスク/ベネフィットのバランスは十分に確保される。

以上のことから、プロトコルの背景に以下のように追記いたします (追加箇所: 下線部)。

【プロトコル 12 ページ】

2.4.5. 目標症例数の設定根拠

わが国で、腋窩リンパ節転移陰性再発ハイリスク乳癌を対象として実施された N・SAS-BC 01 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 87.8%、CMF 群で 88.0% であった。また、腋窩リンパ節転移陽性乳癌を対象として実施された CUBC 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 72.2%、CMF 群で 76.3% であった。これら 2 試験の併合解析における ER 陽性症例での、5 年無再発生存は UFT 群で 85.5%、CMF 群で 84.1% であった。

本試験での対照群は N・SAS-BC 01 と CUBC 併合解析の対象よりも再発リスクがやや高くなることが予想される為、5 年 Invasive Disease-free survival を 83% とし、ハザード比 0.70 (この場合試験治療群[S-1 併用群]の 5 年 Invasive Disease-free survival は 87.8% となる) と仮定し、登録期間を 3 年間、追跡期間を登録終了後 5 年間、 $\alpha=0.05$  (両側)、 $\beta=0.2$  として必要症例数を算定すると、1 群 684 例必要となる (必要イベント数は合計 248)。不適格除外例を考慮し、各群 700 例 (両群 1400 例) を目標症例数とした。

なお、目標ハザード比は、これまでに報告された TS-1 の胃癌術後療法を評価した ACTS-GC の結果、乳癌術後補助療法において薬剤の上乗せ効果を検証した臨床試験のハザード比および毒性等を考慮して設定した (Sakuramoto et al, N Engl J Med 2007;357:1810-20, Henderson et al J Clin Oncol 2003;21:976-983, Roché et al J Clin Oncol 2006;24: 5664-5671)。

また、本試験においては、主要評価項目である無病生存期間を正確に定義するために、Invasive Disease-free survival を採用した (Hudis et al, J Clin Oncol 2007;25:2127-32)。

回答者 戸井雅和

# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤  
(製品名：ティーエスワン配合カプセルT20/T25、ティーエスワン配合カプセル顆粒T20/T25)

高度医療での適応疾患：乳癌

## 治験

- ・ 試験名：企業治験3種①前期第Ⅱ相、②後期第Ⅱ相A、③後期第Ⅱ相B
- ・ 試験デザイン：1群第Ⅱ相試験
- ・ 被験者数：①23例、②83例、③55例
- ・ 結果の概要：奏効率  
①41%、②42%、③22%  
※③はタキサン無効例を対象

## 高度医療

- ・ 試験名：エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法ランダム化比較第Ⅲ相試験
- ・ 試験デザイン：2群第Ⅲ相試験
- ・ 期間：2011年4月～2019年3月
- ・ 被験者数：1400例
- ・ 評価項目：浸潤性疾患のない生存期間

学会  
要望

公知申請  
検討

### 欧米での現状

薬事承認：米国・無 欧州・無、ガイドライン記載：無、進行中の臨床試験：無

### 国内での現状

【使用実績】：1999年の発売以来約10年にわたる使用実績(再審査期間終了)

【適応】：胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能・進行再発乳癌、膵癌、胆道癌

【製造販売後臨床試験】：約4000例(実施中含む) 【使用成績調査】：約8000例(実施中含む)

当該高度医療における

選択基準：エストロゲン受容体陽性HER2陰性で根治手術施行後の女性乳癌

除外基準：重複癌、重篤な合併症等

予想される有害事象：骨髄抑制、消化器毒性

公知に至らなければ

新しい試験デザインの  
高度医療を検討

# エストロゲン受容体(ER)陽性 HER2陰性乳癌に対する ティーエスワン(TS-1)術後療法

## 標準療法で根絶できない不顕性微小転移\*を制御する治療戦略

\*通常の検査では検出できない転移

### 乳癌患者

ER陽性 HER2陰性

標準療法(細胞障害性化学療法・ホルモン療法)による術後補助療法には抵抗性である(効果が低い)

### 試験に参加可能な患者

手術 および  
化学療法  
(術前または術後)  
※化学療法は省略可

不顕性  
微小転移  
残存  
(再発リスク  
中間以上)

### 高度医療試験治療

ホルモン療法 5年

TS-1 : 1年

### UFT:ユーエフティ

(テガフル・ウラシル)

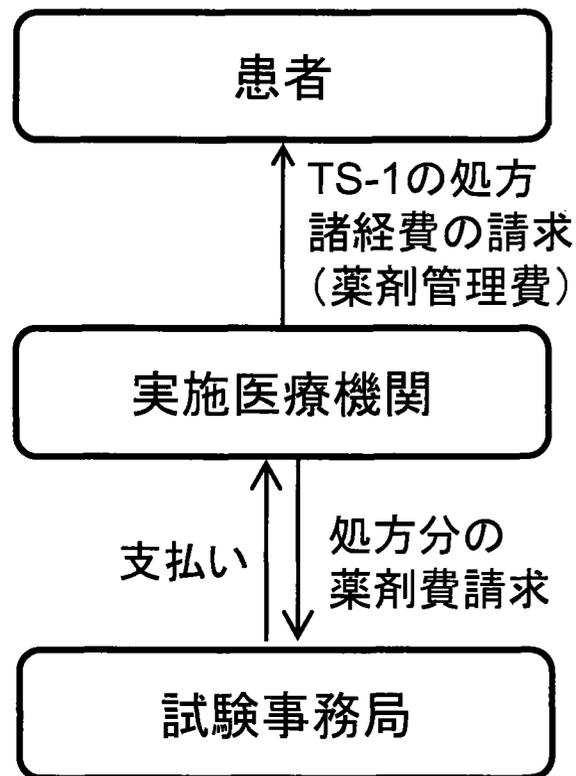
これまでの臨床研究結果より、従来の化学療法及びホルモン療法に抵抗性とされるエストロゲン受容体陽性乳癌への再発抑制効果が高いことが示唆されている。

### TS-1:ティーエスワン

(テガフル・ギメラシル・オテラシウムカリウム)

UFTに配合されているウラシルよりも強力な5-FU不活化酵素(DPD)阻害剤であるギメラシルが配合されており、より高い再発抑制効果が期待される。

# 薬剤無償提供の方法



- ① 実施医療機関と事務局は、予め薬剤費の支払いに関して契約を交わす
- ② 実施医療機関は、TS-1の市販薬を患者に処方し、処方記録を元に負担金額を提示し(個別の診療報酬明細書を添付)、事務局にその費用を請求する(薬剤管理費は患者請求とする)
- ③ 事務局は、症例報告書(Web上)に入力された患者情報と、医療機関からの請求内容を確認し、負担金額を納入する

※治験で実施されている費用支払いを応用した方法

保険外併用療養費の支給対象外経費に相当する経費を治験依頼者に請求し納入する方法を用いる  
(例) 治験薬と併用される同種・同効薬は、市販薬を用いその費用を治験依頼者に請求

平成23年2月14日

「局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（高度医療整理番号019）」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

大阪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：局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療	
適応症：年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌（T2～T3/N0/M0）症例	
<p>（先進性）本治療法の特徴は、1）血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断＋抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤（シスプラチン）を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること、2）また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱灌流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチン（分子量約300で、クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去でき）の95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきざす有効な治療効果を得ること、の2点を特徴とする膀胱温存治療である。本治療法は、高齢者や全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者に対しても根治の可能性をもたらす極めて画期的な先進治療であると思われる。</p> <p>（概要）2本の血流塞栓用バルーン付のカテーテルを両側の大腿動脈からのアプローチで左右の上殿動脈にそれぞれ挿入し、遠位側および近位側のバルーンが標的血管である膀胱動脈を挟み込む位置でバルーンを拡張・固定して、膀胱動脈に選択的に非常に高濃度のシスプラチンを投与する。また、それと同時に、内腸骨静脈に留置した透析用のカテーテルから、膀胱還流後の血液を透析にかけることによって、シスプラチンの95%を除去する。さらに、放射線照射治療を骨盤域に50G y（2Gy x 25days）、膀胱局所に10Gy加えることによって、極めて高い殺細胞効果をもたらされる。</p> <p>（効果）これまで、75歳以上、あるいは、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例28例に本治療を施行し、奏効率は93%を認めている。特に①腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では85.7%がCRに到達し、全例が最長12年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢98歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例62例における治療成績においても、約9割の症例にCRが得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。</p> <p>（高度医療に係る費用）18万円</p>	
申請医療機関	大阪医科大学附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

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

### ② 議事概要

大阪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「条件付き適」とし、本会議にて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。

(本会議におけるコメント)

別紙第13回高度医療評価会議資料2-4参照

(会議終了後におけるコメント)

別紙申請医療機関からの回答書参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪医科大学附属病院からの新規技術(局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療)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 019 )

評価委員 主担当：山本  
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口

高度医療の名称	高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤 (シスプラチン) を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること。また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱灌流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチンの 95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の 2 点を特徴とする膀胱温存治療である。

## 【実施体制の評価】 評価者：山口

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。)	
対象を 75 歳以上、あるいはクレアチニン 1.5mg 以上としているが、むしろ正常腎機能の患者を対象に、本法の有効性を検証すべきではないか。有効性が検証された後に、腎機能低下、高齢者などにおける安全性を検証する試験を行うのがよいのではないか。	
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>有用な技術である。 安全性についても重篤な有害事象は認められない。</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。）		

【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	<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。）		
<p>説明文書・同意書は、必要な事項は網羅されている。 問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>		
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：山本

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 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療法の選択方法を患者の自由意志で決定する一方で、目標症例数が、試験群とコントロール群が1対1とされている。2つの治療法のモダリティが異質であるため、無作為化割付は困難が予想され、患者の意思に任せることについては受容するが、その場合1対1の比率には到底ならないことが予想される。そのため、症例数が試験群に大きく偏ることをあらかじめ仮定して、症例数設定等を行う必要がある。もしくは、単一群のオープン試験として、コントロールを他の研究やデータベースから引用するなどの工夫が必要と思われる（生物統計家の意見も必要）。</li> <li>・ 盲検化ができないため、有効性・安全性の評価の信頼性を担保するためには、評価担当者の独立性が重要である。現在の効果・安全性評価委員は、研究会組織や試験実施責任者・担当者が含まれており、独立性が保てない構造である。国際的に高い信頼を得るためにも評価メンバーの再考を求める。</li> </ul>	
<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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の指摘内容について修正すること。</li> <li>・ (整備事項)</li> </ul> <p>「試験実施要綱」の付録1から12（各種報告書類）に、患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢等の個人情報記載欄がある。個人情報保護の観点から、これらの情報はマスキングされるべきであり、症例登録後は個々の症例に関する情報は登録番号のみで管理されることが望ましい。</p>	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	110例	予定試験期間	4年	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の指摘および委員会の議論で生じた指摘について修正すること。</li> </ul>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有用な技術と思われるため、体制を適切に整備して実施していただきたい。</li> </ul>				

本日の会議を欠席させていただきますため、以下の審査（倫理的観点から）の結果を書面で提出させていただきます。

1. 名称および申請者：高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（大阪医科大学附属病院）

2. 評価結果およびコメント

同意に係る手続き、同意文書 適

同意文書は、比較的わかりやすくできていると考えた。説明すべき事項（丸数字など\*）も網羅されている。

\* ただし、最終的な説明文書では、丸数字は削除されるものと理解した。

補償内容 適

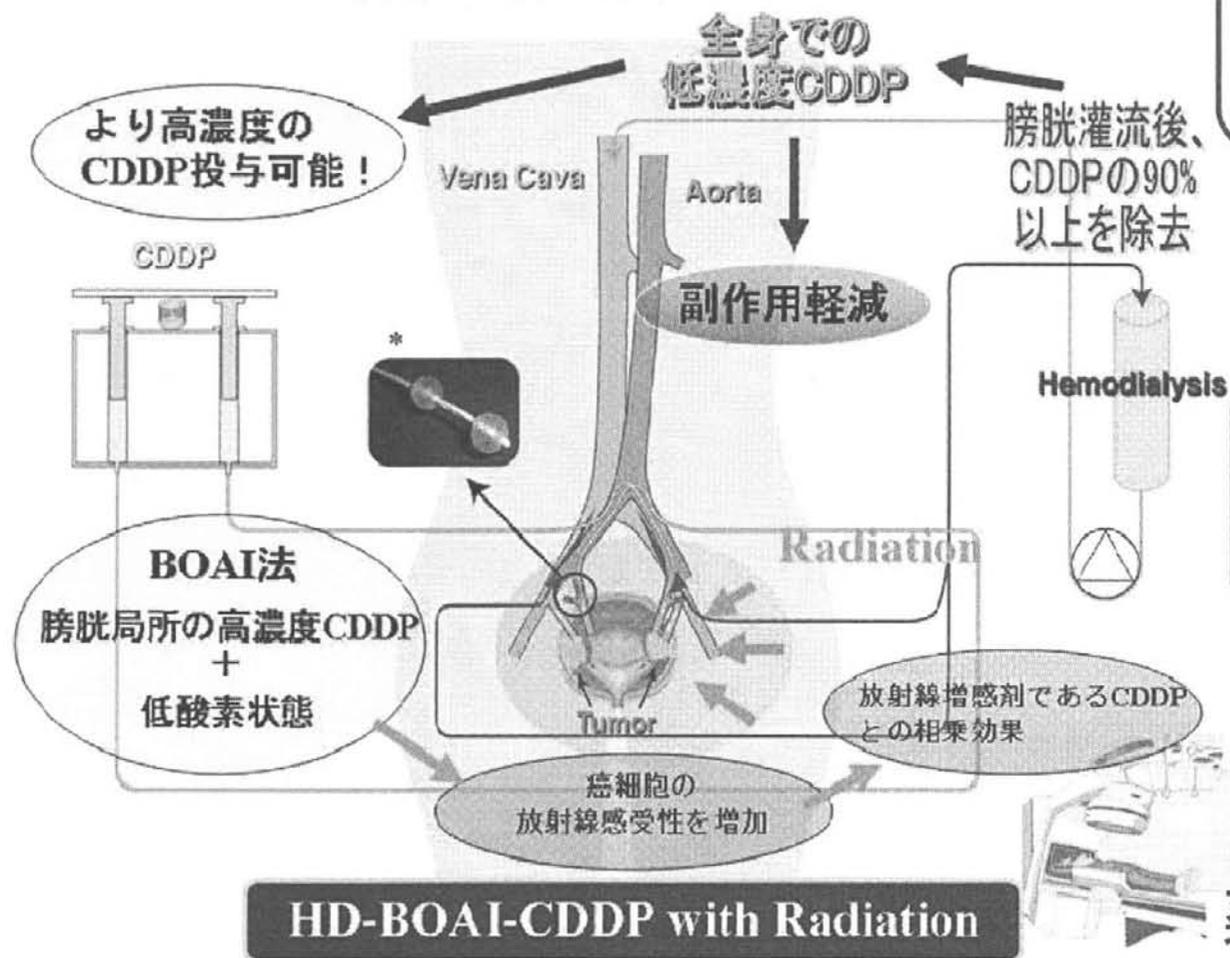
抗がん剤を用いる臨床研究であり、また、患者にメリットがあることも考えると、健康被害に対して金銭補償を行わないことはやむを得ないとする。なお、健康被害に対しては速やかに適切な治療がなされるものと理解した。

また、問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。

以上です。ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

# 進行膀胱癌の集学的治療(膀胱温存) (抗癌剤シスプラチン動脈注射+透析による回収)

膀胱温存療法のシエーマ



シスプラチン  
動脈注射(適応外)

⇒ 後発品のため  
治験されない

透析膜の  
適応外使用

⇒ 透析による  
腎不全予防

薬と機器を組み合わせた  
臨床試験: 企業治験困難

シスプラチン: 腎不全のリスクあり

## 高度医療評価会議 回答書

平成 22 年 2 月 19 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課  
高度医療係 御中

宮田俊男 先生御侍史  
山口俊晴 先生御侍史  
山本晴子 先生御侍史  
堀田知光 先生御侍史  
柴田大郎 先生御侍史  
他 皆様方

この度は、「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 1 月 29 日に開催された審議会における御指摘内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

### 指摘事項 1 (山口俊晴 先生より)

- ① まずは手術不能例に限定した臨床試験にするべきではないか。(シングルアーム試験)
- ② エンドポイントも明確にした方がよい。

回答:

- ① 対象症例を、元来、標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例とした“シングルアーム臨床試験”に変更し、本治療法の有用性をよりクローズアップしたプロトコールに修正いたしました。
- ② 基本的に、エンドポイントは無増悪生存期間と定義する。効果判定方法の定義 (治療効果・総合効果・最良総合効果、効果判定不能例、無増悪生存期間生存期間、および、奏効期間など)、再発、転移の定義、および、それらを認めた場合における対処法をより詳細に記載し、エンドポイントがより明確になるよう修正しました。

### 指摘事項 2 (山口俊晴 先生より)

20例ぐらいやった毎に、治療が完遂できたかどうか、それから、安全が担保されたのかどうかと

いうことを報告し、その状況がまずいようであれば途中でストップするということになると思います。

#### 回答

ご指摘に従い、本治療法の安全性をさらに担保するため、20例毎に効果安全性評価委員会を開催し、安全性に関する中間解析を行い、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver 4.0 日本語訳 JCOG 版に準拠した grade4 以上の有害事象、あるいは、以下に規定する重篤な有害事象(死に至る場合・生命を脅かす場合・入院または入院期間の延長が必要な場合・永続的または顕著な機能不全に陥る場合・その他、患者にとって著しく有害なことが示唆される場合)など「試験の中止・終了を必要とする事象」が発生していないことを確認した上でその後の試験を進めるようプロトコールを変更しました。

変更箇所:

- ① 申請用高度医療申請書類-BOAI-高齢者申請用紙 高度医療申請様式第3号  
7. 有効性及び安全性の評価 B. 安全性評価、8. モニタリング体制及び実施方法
- ② 浸潤性膀胱癌治療研究会－実施要綱の 8.予想される有害事象、16.5.事務局の責務 (3) 効果・安全性評価委員会での検討、および、19. モニタリングと監査

に下記に示す文章をそれぞれ追記しました。

#### 注)安全性に関する中間解析について

本治療法の安全性をさらに担保するため、20例毎に効果安全性評価委員会を開催し、安全性に関する中間解析を行う。この解析結果において、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver 4.0 日本語訳 JCOG 版に準拠した grade4 以上の有害事象、あるいは、以下に規定する重篤な有害事象(・死に至る場合・生命を脅かす場合・入院または入院期間の延長が必要な場合・永続的または顕著な機能不全に陥る場合・その他、患者にとって著しく有害なことが示唆される場合)など「試験の中止・終了を必要とする事象」が発生していないことを確認した上でその後の試験を進めることとする。

#### 指摘事項 3 (山本晴子 先生より)

評価表の内容についてそれぞれ修正が必要。

- ① 現在の有効性、安全性評価委員には、研究会組織、試験担当者が含まれている。
- ② 付録書類に患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの記載がある。

回答:

① 有効性、安全性評価委員から、研究会組織、試験担当者を削除し、下記の如く、4名の他大学泌尿器科教授、および、本学、薬理学、公衆衛生学教室教授の合計6名によるメンバーに再考しました。

朝日 通雄 (大阪医科大学薬理学教授)

植村 天受 (近畿大学泌尿器科教授)

奥山 明彦 (大阪大学泌尿器科教授)

河野 公一 (大阪医科大学衛生、公衆衛生学教授)

藤澤 正人 (神戸大学泌尿器科教授)

三木 恒治 (京都府立医科大学泌尿器科教授)

② 付録書類から、患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの記載欄を削除し、これらの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理するよう修正しました。

#### 指摘事項 4 (堀田知光 先生より)

普及性を検討するためには多施設臨床研究が望ましい。

回答:

御指摘の如く、多施設共同試験を企画しました。

#### 指摘事項 5 (柴田大郎 先生より)

① エンドポイントの定義を明確にすること。

② 解析方法を詳細に記載すること。

③ 予後因子についても検討すること。

回答:

① 効果判定方法の定義 (治療効果・総合効果・最良総合効果、効果判定不能例、無増悪生存期間生存期間、および、奏効期間など)、再発、転移の定義、および、それらを認めた場合における対処法をより詳細に記載し、エンドポイントがより明確になるよう修正しました。

②③ 構成員の諸先生方のご意見に従い、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難であり、“血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療”を行うことが膀胱全摘術に比較して、有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象とした、シングルアーム臨床試験として修正、企画再考を行いました。このため、予定症例数の設定は、これまで当教室において 年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する患者に当該治療 (HD-BOAI-CDDP法) を施行した33例を試験群、そして、比較対照群として、75歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはないため、便宜上、70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として解析した予測

値を参考にしました(すなわち、一次評価項目である5年無増悪生存率は試験群73.5%、対照群49.1%であり、これに基づき期待非再発率(5年無増悪生存率)を73.5%、閾値非再発率(5年無増悪生存率)を49.1%、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ エラー0.1 とすると、二項分布に基づく、試験群の必要適格例数は71例となるため、約10%の不適格例を見込んで予定登録数を80例としました)。また、当該治療法の i) 治療効果、および、ii) 生存率への寄与に関しては、年齢、性別、T-stage、および、ECOG-performans statous, それぞれの因子において、i) 治療効果に関してはロジスティック回帰分析を用いて、また、ii) 生存率への寄与に関しては、Kaplan-Meier 法、(層別)、および、log-rank 検定を用いて無増悪生存期間生存期間の解析を行い、それぞれにおいて予後因子の検討を行う予定にしております(尚、これに加えて、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を加える予定です)。

## 指摘事項 6

① 「無増悪生存期間」と「無再発生存期間」(どちらもFPS)が混在しています。

回答:無再発生存期間に統一しました。

② 付録のCRFについては、患者イニシャルやカルテ番号は削除されましたが、今度は、施設からデータセンターに送る際に、登録番号を書く欄がありません。受け取ってからデータセンター側が登録番号を記載するようになっていますが、それでは、データセンター側がどの被験者の情報なのかわからないのではないかと思います。データセンターの担当者等と、実際のやりとりをシミュレーションした上で再度、様式について修正して頂くほうがよいと思われます。

回答:各施設において患者識別するための施設確認番号を「症例登録票」に記入するように修正しました。尚、「症例登録票」および、実施要綱を下記の如く修正しました。

「症例登録票」に以下の文章を追記しました。

『本「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入してください。尚、個人情報保護法の観点から「付録2:試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで御報告を頂きますようお願い申し上げます。』

実施要綱を下記の如く変更しました。

### 3.1. 試験デザインの概要

#### (3) 患者の登録: 多施設共同試験

1. 試験担当医師は、対象症例の適格性を確認し、文書による同意を得た後、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。尚、個人情報保護法の観点から「付録2: 試

「験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

修正点は以上です。先生方におかれましては、日々、極めてお忙しいことと拝察申し上げますが、何卒、宜しく御指導、御鞭撻の程お願い申し上げます。

大阪医科大学  
泌尿器科  
東 治人 拝

## 高度医療評価会議 回答書

平成 22 年 3 月 16 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 2 月 22 日にメールにて頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 ①-④ においては、今回の修正点を青色で、前回までの修正点を赤色で記載してあります。

- ① 改訂第 5 版 高度医療申請書類
- ② 改訂第 5 版 臨床試験-実施要綱
- ③ 改訂第 5 版 臨床試験-実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- ④ 改訂第 5 版 患者さんへの説明文

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

### 指摘事項 1

(1)現時点で集積している患者のデータに基づき、無再発生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、治療成績に影響を与える要因を確認すること、また、全生存期間に関しても同様の解析によって治療成績に影響を与える要因を確認すること、をあらかじめ行っておくべきである。

回答:

- ① 前回の改訂第 4 版での指摘事項 6 「無増悪生存期間」と「無再発生存期間」(どちらも FPS)が混在しています」に対しての御回答:「無再発生存期間に統一しました」を撤回し、無増悪生存期間(PFS:Progression Free Survival)に統一するよう、変更いたしました。

② これまでに OMC-regimen を施行された 62 例のデータに基づいて、無増悪生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、CR 誘導率を含めた治療成績、および、全生存期間に影響を与える要因をあらかじめ確認し、下記表 1, 2 のごとく結果が得られました。これらの結果を、申請書、および、プロトコールに提示するとともに、これらの結果から、適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定するよう、(T4, リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織である症例は、適応外とする)プロトコールを吟味いたしました。

表1 ロジスティック回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

i) 改訂第 5 版プロトコール (Page 5 line 33)

1, 背景

これまで、我々は本治療法を用いて、62 例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では約 9 割の症例が CR に誘導され、CR に誘導された症例の全例が(最長 14 年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 163 週間、範囲 32-736 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=66-143 週)。

また、CR 誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子を Cox 回帰分析を用いて検討した結果、下記表の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

表1 Cox 回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Odds Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, (page 7, line 15)

### 3. 期待される適応症、効能及び効果

これまでの当該治療を用いて治療した 62 例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では約 9 割の症例を CR に誘導し、また、CR に誘導された症例の全例が(最長 14 年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均 163 週間、範囲 32-736 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=66-143 週)。

また、CR 誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子を Cox 回帰分析を用いて検討した結果、下記表(1, 2)の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組

織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

表1 ロジスティック回帰分析によるCR誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

## 指摘事項 2

- ① 今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示する旨を事前にプロトコールに定めること。

回答: 今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示するよう、プロトコールを修正、改訂しました。

改訂第5版プロトコール (Page 23 line 2)

なお、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stageおよび ECOG-performance statusを説明変数としたCOX回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR誘導率)についても年齢、性別、T-stageおよびECOG-performance statusを説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行うこととする。(尚、これに加えて、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を加える予定です)。

- ② なお、本試験で行われるべき予後因子に関わる検討は、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立しているか否かの検討である。両集団間で比較可能性がないようであれば、仮に試験治療を受けた集団の成績がよくとも、試験治療の有用性を示す根拠にはなり得ない。

回答: 全く、ご指摘の通りであります。前回の評価会議にて、下記の理由により膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコールを企画再考するように御指導を頂き修正させていただきました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です(75歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはなく統計学的解析は困難である)。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

**「前回の評価会議にて、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコールを企画再考するように御指導を頂いた理由」**

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となります。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは、臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがあり、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画再考するように御指導を頂き、今回修正いたしました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です(75歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはなく統計学的解析は困難である)。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

### 指摘事項 3

サンプルサイズの設定根拠は、主たる解析方法とされている Logrank 検定(プロトコール P2112.1.1))と対応がとれていないが、研究者として本当にこれでよいと考えているのか、改めて見解を問いたい。

なお、「期待非再発率(5年無増悪生存率)を 73.5%、閾値非再発率(5年無増悪生存率)を 49.1%、 $\alpha$  エラー0.05、 $\beta$  エラー0.1 とすると、二項分布に基づく、試験群の必要適格例数は 71 例となる」はそもそも計算が間違っています。

回答：今回、サンプルサイズの設定根拠に使用されたコントロール群、試験群における対象症例の条件設定は、コントロール群では、癌が膀胱内に限局した臨床病期 T3N0M0 以下の症例を対象としているのに対して、試験群では、できる限り症例数を増やすため stage T4、および、リンパ節転移を含めた症例を対象としており、不適切なデータ比較であると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、試験群の対象症例の条件も「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 症例に統一して解析を行いました。その結果、5 年無増悪生存率は、試験群では 88.4%、コントロール群では 49.1%となりました。しかし、近年の診断および手術等に使用する医療機器の進歩による治癒率の向上を鑑み、本治療の 5 年無増悪生存率を 83%、膀胱全摘術の 5 年無増悪生存率を最良と考えられる 63%と想定し、有意水準( $\alpha$ )を 0.05、検出力( $1-\beta$ )を 0.9 で、登録期間 3 年、観察期間 5 年として 2 群比較試験を実施したと仮定した場合、nQuery Advisor Ver 6.0(Statistical Solutions Ltd. Ireland)で計算した結果、1 群 88 例必要であることから、脱落を考慮して 100 例としました。これらの解析結果を踏まえて、下記の如く i) 改訂第 5 版プロトコール、および、改訂第 5 版申請書を修正しました。

- i) 改訂第 5 版プロトコール (Page 23 line 9)
- ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, (page 18, line 1)

#### 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

① 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これま

で当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、49.1%であった。

② 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-CDDP法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は88.4%であった。

③ 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

④ 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

⑤ 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間:3年間(年間登録数は35例と見込む)、追跡期間:5年間、

総研究期間:8年間(最終登録から5年間)

#### 指摘事項 4

無再発生存期間を算出する際、非CR例をどのように取り扱うのかを明示する必要がある。なお、改訂版プロトコルおよび回答書では無再発生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてあるが、改訂版申請書では無増悪生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてありますがどうされるのでしょうか。また、最後に無再発(あるいは無増悪)であることが確認された日を記録しなければ、エンドポイントの解析が行えないので修正が必要です。

回答:改訂第5版プロトコル、および改訂第5版申請書では、プライマリエンドポイントを無増悪生存期間に統一するように改訂し、非CR例(PR、および、SD症例)も含めるように改訂いたしました。また、解析方法についても追加記載しております。

#### i) 改訂第5版プロトコル

① (page 8, line 1)

##### 2.目的

局所浸潤性膀胱癌に対する、透析併用 CDDP 動注/放射線併用療法の有用性と、安全性を検討する。

一次評価項目は、無増悪生存期間(PFS)とする。

二次評価項目は、OS、CR 導入率、QOL、および、有害事象発現割合 とする。

② (page 22, line 24)

## 13.2. 解析方法

治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行う。無増悪生存期間については治療開始日を起算日とし、明らかな病態の増悪が認められた日またはあらゆる原因による死亡が確認された日のうち早いものをイベントとし、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 17, line 10)

### 7. 有効性及び安全性の評価

A) 有効性評価: 治療効果の判定

② 治療効果: 以下の項目に従い、長期にわたる治療効果を検討する。

2) 無増悪生存期間(Progression free survival: PFS) 治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪(RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的増悪を含む)までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行い、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

### 指摘事項 5

同意説明文書 P3 には「90%以上の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません」と記されている。一方、改訂版プロトコール P23 にはこれまでに実施された患者データのち、今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%であると記されている。もしそうであれば、同意説明文書の説明のしかたは不適切ということにならないか。改訂を要すると考えます。

回答: 同意説明文書 P3 では癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合での治療成績についてのべています「癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。」

改訂版プロトコール P23 に提示されたデータ「今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%である」はできる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例での検討であったため、ご指摘の如く不適切なデータであると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、症例の条件を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の治療成績に統一して解析を再度行いました。その結果、85.7% の症例が CR に誘導され、5 年無増悪生存率は、88.4%となり、これらの解析結果を下記の如く同意説明文書に記述しました。

i) 同意説明文書 (page 3, line 27)

我々はこの方法を 14 年前から開始し、これまでに 70 名以上の局所浸潤膀胱癌の患者様に施行し、癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。また、今回の臨床試験の条件である、75 歳以上の高齢者、および、腎機能低下症例でも、これまでに我々の施設で施行した 28 例の解析では 24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最長 12 年間の無再発生存例を含め、治療後、根治に導かれた全例に再発、転移を認めておりません。

ii) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 9)

13.3. 目標症例数

100 例

【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、49.1%であった。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-CDDP法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は 88.4%であった。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間:3年間(年間登録数は35例と見込む)、追跡期間:5年間、

総研究期間: 8 年間(最終登録から 5 年間)

iii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, (page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75 歳以上の高齢者、および、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数 100 例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまでもすでに 75 歳以上の高齢者、および、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例) 28 例に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年以上の観察期間を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 138 週間、範囲 16~660 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=57~191)。

iv) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 5 号, (page 27, line 33)

[効果] これまで、75 歳以上、あるいは、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例 28 例に本治療を施行し、奏成功率は 93%を認めている。特に①腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では 85.7%が CR に到達し、全例が最長 12 年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢 98 歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例 62 例における治療成績においても、約 9 割の症例に CR が得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。

#### 指摘事項 6

改訂版プロトコール P8 では、症例登録票の「施設確認番号」を記入するのは各施設の側とされているが、本試験は最大 5 年の追跡を行うことになるが、施設確認番号と患者とのリンクはデータセンター側では管理できないため、各施設で責任を持って管理しなければどの患者が本臨床試験に登録されているかわからなくなるというトラブルが必ず生じる(イニシャル、カルテ番号、生年月日、年齢のわからない患者を、ID 番号なしに特定することは著しく困難である。仮に被験者のカルテに施設管理番号を記録していたとして、いったんどの被験者が臨床試験に登録されている被験者がわからなくなってしまうたら、試験途中で必ず生じるデータセンター側からの問い合わせに回答することが困難となる。多施設臨床試験を数年間にわたって実施する場合、どの患者が被験者であったかが施設側で特定できなくなることは、頻度は高くないものの、必ず起こるといってよいトラブルである)。各施設における施設確認番号の管理責任者と保管方法を明確に定める必要があります。

回答：各施設における施設管理責任者を明確に定め、施設において被験者の特定ができるよう、プロトコルを改訂し、改訂第5版プロトコルに下記の如く明記いたしました。

改訂第5版プロトコル (page 8, line 16)

1. 試験担当医師は、対象症例の適格性を確認し、文書による同意を得た後、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。（「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。また、施設において被験者の特定ができるよう、各施設における施設管理責任者を定める。尚、個人情報保護法の観点から「付録2：試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。）

#### 指摘事項 7

改訂版プロトコル P8、P13 に「登録後は、原則として治療中止基準が発生するまで継続する。」と書いてあるが、全生存期間をエンドポイントに含めるのであれば、この規定は間違いではないか。ちなみに治療中止基準そのものが定められてない。また、p17 に「試験の中止・終了」という項があるが、

- ①患者個人のプロトコル治療の中止(化学療法を途中でやめるなど)
- ②患者個人の追跡・経過観察の中止
- ③本試験全体の中止

とが曖昧にされており問題です。①は頻繁に起こることであるが追跡・経過観察は続けるのが一般的であって、すなわちプロトコル治療が中止となることを(当該患者の)試験中止と呼ぶことは不適切です。

回答：ご指摘のとおり、プロトコル治療中止と試験中止の区別が曖昧な記載になっておりましたので、改訂第5版プロトコル、および、改訂第5版の当該箇所を以下のとおり修正致しました。

#### Ⅰ「プロトコル治療中止について」

i) 改訂第5版プロトコル

A. 付録、および、参考資料 (page 4, line 11)

付録 9. プロトコル治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、  
プロトコル治療中止後 4 週間以内)

B. 3.1. 試験デザインの概要 (page 10, line 21)

(7) プロトコル治療の中止

死亡、その他の理由でプロトコル治療を中止した場合、プロトコル治療中止報告書を提出する。

C. 5.7. プロトコル治療の中止 (page 17, line 21)

(1) プロトコル治療の中止基準

- ① 患者、家族または同意を得た代理人からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。
- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処置、転帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記録する。
- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

D. 15. データの収集 (page 24, line 23)

付録 9. プロトコル治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、プロトコル治療中止後 4 週間以内)

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号

A. 6.9 プロトコル治療の中止 (page 16, line 16)

(1) プロトコル治療の中止基準

- ① 患者からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。
- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処置、転帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記録する。
- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事

務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

B. 8. モニタリング体制及び実施方法 (page 19, line 13)

9. プロトコール治療中止報告書 (プロトコール治療中止後 4 週間以内)

**II. 「試験の中止について」**

i) 改訂第 5 版プロトコール

(page 26, line 31)

17.2. 試験の中止

(1) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

(2) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号 (page 19, line 17)

**8. モニタリング体制及び実施方法**

**【試験の中止について】**

(3) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

(4) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

**指摘事項 8**

- ①今回、改訂版プロトコールや改訂版申請書に、既存データのサブグループ解析結果が示されているが、各結果を示す際に対象者数を明記するべきと考えます。(たとえば「特に腫瘍が T3 以下」など。
- ② なお、改訂版申請書で年齢を区切らない場合の T3 以下の観察期間が最長 15 年と記されているが(P7L19)、観察期間の最大値は 636 週になっており、どちらかの数字が間違いなのではないか?)

回答:

① 改訂版プロトコール、および、改訂版申請書に提示した、既存データのサブグループ解析結果は、(できる限り症例数を増やすため) stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例 33 例での検討です。

改訂第 5 版プロトコールでは、年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する症例におけるサブグループ解析結果の条件設定を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 例の解析結果を提示するように修正し、また、下記の如く、プロトコール、および、申請書に対象症例の条件「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」、および、対象者数「28 例」を明記しました。

i) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 11)

【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、49.1%であった。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-CDDP法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は88.4%であった。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

ii) 改訂第 5 版申請書 (page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数100例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまでもすでに75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例)28例に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長12年の無再発生存症例を含め、CRを達成をした全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均138週間、範囲16~660週、第1~第3四分位[Qu]=57~191)。

② ご指摘の如く、追跡期間(平均、範囲、第1~第3四分位[Qu])のデータがアップデートされておらず、不適当なデータ提示となっております。プロトコル、および、申請書における全てのデータをアップデートし、適切なデータ提示に改訂しました。

i) 改訂第5版プロトコル (page 5, line 33)

これまで、我々は本治療法を用いて、62例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

ii) 改訂第5版申請書 (page 7, line 15)

これまでの当該治療を用いて治療した62例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例をCRに誘導し、また、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

修正点は以上です。先生方におかれましては、日々、極めてお忙しいことと拝察申し上げますが、何卒、宜しく御指導、御鞭撻の程お願い申し上げます。

大阪医科大学  
泌尿器科  
東 治人 拝

高度医療申請019「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」に関わる指摘事項への回答書

平成 22 年 4 月 9 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 2 月 22 日、および、3 月 31 日 に頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 ①～④ においては、今回の修正点を青色で、前回までの修正点を赤色で記載してあります。

- ① 改訂第 5 版 高度医療申請書類
- ② 改訂第 5 版 臨床試験－実施要綱 ←③のファイルと同一なので省略しております。
- ③ 改訂第 5 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- ④ 改訂第 5 版 患者さんへの説明文

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

回答日時：平成 22 年 4 月 9 日

回答者：

所属：大阪医科大学・泌尿器科

氏名：東 治人

## A、3/31 メールにて御指摘を頂いた、指摘事項について

### 指摘事項

今回の回答内容は、基本的に、提出されている参考文献を元にされていると考える（Azuma H, et al. Am J Clin Oncol 2009）。指摘事項1への回答に記載されている解析の表は、当該文献のデータと同一なので元の生データの内容がわかるが、指摘事項2、3の、「70歳以上あるいはsCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘した27例」の対照群と、「年齢75歳以上の高齢者、および、癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の28例」についてはおそらく、当該文献の症例から切り出したサブグループと思われるが、生データがわからず、回答内容が適切かどうか判断できない。この2グループについて、文献のtable 1およびtable 4にあるような形に整理して再提出頂きたい。

回答:

(1) 御指摘まことにありがとうございます。上記御指摘に従い、これまで当科で施行した

① 70歳以上の膀胱全摘症例 27例

② 75歳以上のBOAI-CDDP 施行症例 28例

における、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率を提示する図表を作成し、下記のごとく添付資料として提示しました。

① 本回答書には付録資料、表1、表2、図1として提示しました。

表 1: 患者背景

表 2: 治療効果、および、転帰

図 1: 生存率

② 高度医療申請書、および、臨床試験実施要綱には、参考資料（参考資料 2-1, 2-1, 2-3）として提示しました。

資料2-1: 患者背景

資料2-2: 治療効果、および、転帰

資料2-3: 生存率

(2) また、上記の事項を踏まえて、本回答書（指摘事項2、3、および、8）、高度医療申請書（page 8 - 13, および、page 21）、および、臨床試験実施要綱（page 21 - 23）を修正、改訂しました。

B. 2月22日にメールにて御指摘頂いた指摘事項に、今回の修正を加味した回答書

指摘事項 1

(1)現時点で集積している患者のデータに基づき、無再発生存期間に関して、治療群を説明変数としたCox回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数としたCox回帰を行い、治療成績に影響を与える要因を確認すること、また、全生存期間に関しても同様の解析によって治療成績に影響を与える要因を確認すること、をあらかじめ行っておくべきである。

I. 回答:

- ① 前回の改訂第4版での指摘事項6「無増悪生存期間」と「無再発生存期間」(どちらもFPS)が混在しています」に対する御回答:「無再発生存期間に統一しました」を撤回し、無増悪生存期間(PFS:Progression Free Survival)に統一するよう、変更いたしました。
- ② これまでにOMC-regimenを施行された62例のデータに基づいて、無増悪生存期間に関して、治療群を説明変数としたCox回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数としたCox回帰を行い、CR誘導率を含めた治療成績、および、全生存期間に影響を与える要因をあらかじめ確認し、下記表1,2のごとく結果が得られました。これらの結果を、申請書、および、プロトコールに提示するとともに、これらの結果から、適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定するよう、(T4,リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織である症例は、適応外とする)プロトコールを吟味いたしました。

表1 ロジスティック回帰分析によるCR誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
<b>T-stage</b>	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
<b>N-stage</b>	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
<b>Pathology</b>	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
<b>P. S.</b>	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
<b>Sex</b>	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
<b>Age</b>	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
<b>Amount of CDDP</b>	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

## II. プロトコール、および、申請書における修正点

### i) 改訂第5版プロトコール (Page 5 line 33)

#### 1. 背景

これまで、我々は本治療法を用いて、62例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

また、CR誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子をCox回帰分析を用いて検討した結果、下記表の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

### ii) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 7, line 15)

#### 3. 期待される適応症、効能及び効果

これまでの当該治療を用いて治療した62例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例をCRに誘導し、また、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

また、CR誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子をCox回帰分析を用いて検討した結果、下記表(1, 2)の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

## 指摘事項 2

- ① 今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示する旨を事前にプロトコールに定めること。

### I. 回答:

今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示するよう、プロトコールを修正、改訂しました。

### II. プロトコールにおける修正点

改訂第 5 版プロトコール (Page 23 line 2)

なお、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status を説明変数とした COX 回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果 (CR 誘導率) についても年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行うこととする。(尚、これに加えて、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を加える予定です)。

- ② なお、本試験で行われるべき予後因子に関わる検討は、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立しているか否かの検討である。両集団間で比較可能性がないようであれば、仮に試験治療を受けた集団の成績がよくとも、試験治療の有用性を示す根拠にはなり得ない。

### I. 回答:

全く、ご指摘の通りであります。前回の評価会議にて、下記の理由により膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコールを企画再考するように御指導を頂き修正させていただきました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70 歳以上、あるいは、sCr 1.5 以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した 27 例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です (75 歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはなく統計学的解析は困難である)。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

### II. 「前回の評価会議にて、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコー

### ルを企画再考するように御指導を頂いた理由」

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となります。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは、臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがあり、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画再考するように御指導を頂き、今回修正いたしました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です。尚、これまでに当科で施行した、①70歳以上の膀胱全摘症例 27例、②75歳以上のBOAI-CDDP 施行症例 28例における解析データ（患者背景、治療効果、転帰、および、生存率）を下記のごとく付録資料にまとめましたのでご参照いただければ幸甚です。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

### III. 付録資料:

上記、これまでに当科で施行した、

① 70歳以上の膀胱全摘症例 27例

② 75歳以上のBOAI-CDDP 施行症例 28例

における、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率 を下記のごとく付録資料にまとめました。

付録資料 表1: 患者背景

付録資料 表2: 治療効果、転帰

付録資料 図1: 生存率

### 指摘事項 3

サンプルサイズの設定根拠は、主たる解析方法とされている Logrank 検定(プロトコール P2112.1.1))と対応がとれていないが、研究者として本当にこれでよいと考えているのか、改めて見解を問いたい。

なお、「期待非再発率(5年無増悪生存率)を 73.5%、閾値非再発率(5年無増悪生存率)を 49.1%、 $\alpha$  エラー 0.05、 $\beta$  エラー 0.1 とすると、二項分布に基づく、試験群の必要適格例数は 71 例となる」はそもそも計算が間違っています。

#### I. 回答:

今回、サンプルサイズの設定根拠に使用されたコントロール群、試験群における対象症例の条件設定は、コントロール群では、癌が膀胱内に限局した臨床病期 T3N0M0 以下の症例を対象としているのに対して、試験群では、できる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例を対象としており、不適切なデータ比較であると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、試験群の対象症例の条件も「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 症例に統一して解析を行いました。その結果、5 年無増悪生存率は、試験群では 92.1%、コントロール群では 51.6%となりました (付録資料 表 1, 2、および、図 1)。しかし、近年の診断および手術等に使用する医療機器の進歩による治癒率の向上を鑑み、本治療の 5 年無増悪生存率を 83%、膀胱全摘術の 5 年無増悪生存率を最良と考えられる 63%と想定し、有意水準( $\alpha$ )を 0.05、検出力( $1-\beta$ )を 0.9 で、登録期間 3 年、観察期間 5 年として 2 群比較試験を実施したと仮定した場合、nQuery Advisor Ver 6.0(Statistical Solutions Ltd. Ireland)で計算した結果、1 群 88 例必要であることから、脱落を考慮して 100 例としました。

#### II. プロトコール、および、申請書における修正点

上記の解析結果を踏まえて、下記の如く i) 改訂第 5 版プロトコール、および、改訂第 5 版申請書を修正しました。

i) 改訂第 5 版プロトコール (Page 23 line 8)

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, (page 21, line 1)

#### 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが

困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

① 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、51.6%であった（参考資料 2 参照）。

② 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者（癌が膀胱内に限局している症例）28例における当該治療（HD-BOAI-CDDP法）のCR誘導率は85.7%、奏功率（CR+PR）は92.9%、5年無増悪生存率は 92.1%であった（参考資料 2 参照）。

③ 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

④ 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

⑤ 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準（ $\alpha$ ）を両側0.05、検出力（ $1-\beta$ ）を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間：3年間（年間登録数は35例と見込む）、追跡期間：5年間、

総研究期間：8年間（最終登録から5年間）

#### 指摘事項 4

無再発生存期間を算出する際、非 CR 例をどのように取り扱うのかを明示する必要がある。なお、改訂版プロトコールおよび回答書では無再発生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてあるが、改訂版申請書では無増悪生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてありますがどうされるのでしょうか。また、最後に無再発(あるいは無増悪)であることが確認された日を記録しなければ、エンドポイントの解析が行えないので修正が必要です。

#### I. 回答:

改訂第 5 版プロトコール、および改訂第 5 版申請書では、プライマリエンドポイントを無増悪生存期間に統一するように改訂し、非 CR 例(PR, および、SD 症例)も含めるように改訂いたしました。また、解析方法についても追加記載しております。

#### II. プロトコール、および、申請書における修正点

##### i) 改訂第 5 版プロトコール

###### ① (page 8, line 1)

###### 2.目的

局所浸潤性膀胱癌に対する、透析併用 CDDP 動注/放射線併用療法の有用性と、安全性を検討する。

一次評価項目は、無増悪生存期間(PFS)とする。

二次評価項目は、OS、CR 導入率、QOL、および、有害事象発現割合 とする。

###### ② (page 22, line 24)

###### 13.2. 解析方法

治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行う。無増悪生存期間については治療開始日を起算日とし、明らかな病態の増悪が認められた日またはあらゆる原因による死亡が確認された日のうち早いものをイベントとし、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

##### ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号、(page 20, line 10)

###### 7. 有効性及び安全性の評価

###### A) 有効性評価:治療効果の判定

② 治療効果: 以下の項目に従い、長期にわたる治療効果を検討する。

2) 無増悪生存期間(Progression free survival:PFS) 治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪(RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的増悪を含む)までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行い、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

## 指摘事項 5

同意説明文書 P3 には「90%以上の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません」と記されている。一方、改訂版プロトコール P23 にはこれまでに実施された患者データのち、今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%であると記されている。もしそうであれば、同意説明文書の説明のしかたは不適切ということにならないか。改訂を要すると考えます。

### I. 回答:

同意説明文書 P3 では癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合での治療成績についてのべています「癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。」

改訂版プロトコール P23 に提示されたデータ「今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%である」はできる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例での検討であったため、ご指摘の如く不適切なデータであると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、症例の条件を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の治療成績に統一して解析を再度行いました。その結果、85.7% の症例が CR に誘導され、5 年無増悪生存率は、92.1%となり、これらの解析結果を下記の如く同意説明文書に記述しました(付録資料 表 1、2、および、図 1 参照)。

### II. 同意説明文書、プロトコール、および、申請書における修正点

#### i) 同意説明文書 (page 3, line 27)

我々はこの方法を 14 年前から開始し、これまでに 70 名以上の局所浸潤膀胱癌の患者様に施行し、癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。また、今回の臨床試験の条件である、75 歳以上の高齢者、および、腎機能低下症例でも、これまでに我々の施設で施行した 28 例の解析では 24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最長 12 年間の無再発生存例を含め、治療後、根治に導かれた全例に再発、転移を認めておりません。

#### ii) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 6)

##### 13.3. 目標症例数

100 例

## 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40-63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、51.6%であった(参考資料 2)。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-シスプラチン法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は92.1%であった(参考資料 2)。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間:3年間(年間登録数は35例と見込む)、追跡期間:5年間、

総研究期間:8年間(最終登録から5年間)

iii) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号、(page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数100例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまですでに75歳以上の高齢者、および、

sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例) 28例に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長12年以上の観察期間を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均153週間、範囲43~666週、第1~第3四分位(Qu)=67~199、参考資料2参照)。

iv) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第5号、(page 30, line 33)

[効果] これまで、75歳以上、あるいは、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例28例に本治療を施行し、奏効率は93%を認めている。特に①腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では85.7%がCRに到達し、全例が最長12年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢98歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例62例における治療成績においても、約9割の症例にCRが得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。

## 指摘事項 6

改訂版プロトコール P8 では、症例登録票の「施設確認番号」を記入するのは各施設の側とされているが、本試験は最大 5 年の追跡を行うことになるが、施設確認番号と患者とのリンクはデータセンター側では管理できないため、各施設で責任を持って管理しなければどの患者が本臨床試験に登録されているかわからなくなるというトラブルが必ず生じる(イニシャル、カルテ番号、生年月日、年齢のわからない患者を、ID 番号なしに特定することは著しく困難である。仮に被験者のカルテに施設管理番号を記録していたとして、いったんどの被験者が臨床試験に登録されている被験者がわからなくなってしまうたら、試験途中で必ず生じるデータセンター側からの問い合わせに回答することが困難となる。多施設臨床試験を数年間にわたって実施する場合、どの患者が被験者であったかが施設側で特定できなくなることは、頻度は高くないものの、必ず起こるといってよいトラブルである)。各施設における施設確認番号の管理責任者と保管方法を明確に定める必要があります。

### I. 回答:

各施設における施設管理責任者を明確に定め、施設において被験者の特定ができるよう、プロトコールを改訂し、改訂第 5 版プロトコールに下記の如く明記いたしました。

### II. プロトコール、および、申請書における修正点

改訂第 5 版プロトコール (page 8, line 16)

1. 試験担当医師は、対象症例の適格性を確認し、文書による同意を得た後、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。また、施設において被験者の特定ができるよう、各施設における施設管理責任者を定める。尚、個人情報保護法の観点から「付録2:試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

## 指摘事項 7

改訂版プロトコール P8、P13 に「登録後は、原則として治療中止基準が発生するまで継続する。」と書いてあるが、全生存期間をエンドポイントに含めるのであれば、この規定は間違いではないか。ちなみに治療中止基準そのものが定められてない。また、p17 に「試験の中止・終了」という項があるが、

①患者個人のプロトコール治療の中止(化学療法を途中でやめるなど)

②患者個人の追跡・経過観察の中止

③本試験全体の中止

とが曖昧にされており問題です。①は頻繁に起こることであるが追跡・経過観察は続けるのが一般的であって、すなわちプロトコール治療が中止となることを(当該患者の)試験中止と呼ぶことは不適切です。

### I. 回答:

ご指摘のとおり、プロトコール治療中止と試験中止の区別が曖昧な記載になっておりましたので、改訂第 5 版プロトコール、および、改訂第 5 版の当該箇所を以下のとおり修正致しました。

### II. プロトコール、および、申請書における修正点

#### I 「プロトコール治療中止について」

i) 改訂第 5 版プロトコール

A. 付録、および、参考資料 (page 4, line 11)

付録 9. プロトコール治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、

プロトコール治療中止後 4 週間以内)

B. 3.1. 試験デザインの概要 (page 10, line 21)

(7) プロトコール治療の中止

死亡、その他の理由でプロトコール治療を中止した場合、プロトコール治療中止報告書を提出する。

C. 5.7. プロトコール治療の中止 (page 17, line 21)

(1) プロトコール治療の中止基準

① 患者、家族または同意を得た代理人からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。

② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。

- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処  
置、転  
帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記録する。
- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

D. 15. データの収集 (page 24, line 23)

付録 9. プロトコル治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、  
プロトコル治療中止後 4 週間以内)

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号

A. 6.9 プロトコル治療の中止 (page 19, line 16)

(1) プロトコル治療の中止基準

- ① 患者からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。
- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処置、転  
帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記

録する。

- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

#### B. 8. モニタリング体制及び実施方法 (page 22, line 13)

##### 9. プロトコール治療中止報告書 (プロトコール治療中止後 4 週間以内)

### II. 「試験の中止について」

#### i) 改訂第 5 版プロトコール

(page 26, line 31)

##### 17.2. 試験の中止

###### (1) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

###### (2) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

#### ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号 (page 22, line 17)

### 8. モニタリング体制及び実施方法

#### 【試験の中止について】

###### (3) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

###### (4) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

## 指摘事項 8

- ①今回、改訂版プロトコルや改訂版申請書に、既存データのサブグループ解析結果が示されているが、各結果を示す際に対象者数を明記するべきと考えます。(たとえば「特に腫瘍が T3 以下」など。
- ② なお、改訂版申請書で年齢を区切らない場合の T3 以下の観察期間が最長 15 年と記されているが(P7L19)、観察期間の最大値は 636 週になっており、どちらかの数字が間違いなのではないか?)

### I. 回答:

- ① 改訂版プロトコル、および、改訂版申請書に提示した、既存データのサブグループ解析結果は、(できる限り症例数を増やすため) stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例 33 例での検討です。

改訂第 5 版プロトコルでは、年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する症例におけるサブグループ解析結果の条件設定を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 例の解析結果を提示するように修正し、また、下記の如く、プロトコル、および、申請書に対象症例の条件「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」、および、対象者数「28 例」を明記しました。

### II. プロトコル、および、申請書における修正点

- i) 改訂第 5 版プロトコル (page 23, line 8)

#### 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

- (1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、51.6%であった(参考資料 2)。