

第28回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成23年12月21日（水）16：30～18：30

場 所：中央合同庁舎第5号館 専用22会議室（18階）

（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

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039）
- 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 先進医療専門家会議の審議結果等
- 資料4 先進医療制度・高度医療制度の見直しについて（案）

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

第28回 高度医療評価会議
平成23年12月21日(水) 16:30~18:30
中央合同庁舎第5号館 専用22会議室(18階)

山口 座長代理

猿田 座長

伊藤 構成員

金子 構成員

葉梨 構成員

田島 構成員

関原 構成員

松山 技術委員

村上 構成員

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

珠玖 技術委員

医薬食品局
審査管理課
課長補佐

保険局医療課
課長補佐

保険局医療課
課長補佐

保険局医療課
企画官

医政局研究開発
振興課長

医政局研究開発
振興課
治験推進室長

医政局研究開発
振興課
専門官

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 感覚器・形態外科部長
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	独立行政法人 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 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
いじま まさふみ 飯島 正文	昭和大学病院長
いっしき たかあき 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
おがわ かおる 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
おち みつお 越智 光夫	広島大学理事・副学長（医療担当） 広島大学大学院整形外科教授
かとう たつお 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さかい のぶゆき 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さわ よしき 澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
し く ひろし <u>珠玖 洋</u>	<u>三重大学大学院医学系研究科 教授</u>
たかはし まさよ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
たかしま しげみつ 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 じゅんじ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
たなか けんいち 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
たにがわら ゆうすけ 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
でぐち のぶひろ 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
てらもと あきら 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 く す き 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほんだ ひろし 本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
まつやま あきふみ 松山 晃文	先端医療振興財団 再生医療研究開発部門 膝島肝臓再生研究グループ 部門長補佐
みやざわ ゆきひさ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

● 出席者

新規申請技術の評価

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	
039	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療	標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌	H23. 10. 3	未承認 医薬品 または 医療機器	自己 $\gamma\delta$ T細胞懸濁液 東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学（メディ ネット）講座	東京大学医学部附属病院	柴田	藤原	田島	松山 珠玖	適

高度医療 評価表 (番号 039)

評価委員 主担当：柴田
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：松山、珠玖

高度医療の名称	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	患者末梢血から自己リンパ球を採取し、その中に含まれる $\gamma\delta$ T 細胞をゾレドロン酸とインターロイキン 2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す（点滴静注）。アフエレーシス（細胞成分分離採血）で採取した自己リンパ球を分注して凍結保存し培養に用いて、 $\gamma\delta$ T 細胞の投与（点滴静注）を 2 週間毎に 6 回実施する。

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input 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。） メディネット社が本臨床試験以外の日本全国の医療機関に供給して実施している同様の細胞療法を高度医療医療評価制度下での実施にする必要はないのでしょうか？	
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：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 申請機関との質疑応答の中で、技術的側面での問題点はおおむね改善された。漫然と実施されるのではなく、高度医療評価制度であることから有効性・安全性にかかる科学的根拠を適切に収集されたい。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：珠玖

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>1. アプローチの科学的妥当性；γ δ 型 T 細胞の抗原認識特異性、生体内に於ける抗腫瘍活性については、現在未解明な部分が多い。一方で、試験管内（in vitro）の実験系では、γ δ 型 T 細胞の速やかで強い刺激活性化と、腫瘍細胞に対する障害性を含めた興味深い免疫生物学的知見が報告され、がんに対する免疫的治療へのアプローチが期待される。抗原特異性が比較的明確にされている α β 型 T 細胞と異なり、γ δ 型 T 細胞には未知の要素が強く、それを用いた治療法開発は、現在探索的な面が強い。</p> <p>2. 疾患適応とプロトコールの妥当性；進行性肺がんに対する新たな治療法の開発は強く望まれているところである。とりわけ有効で侵襲性の少ない免疫的治療法の開発には期待が寄せられ、γ δ 型 T 細胞療法は、肺がんを含め比較的多くの癌種への適応が期待される。γ δ 型 T 細胞を抗原認識レセプター（TCR）に対する人工的リガンドを用いて調整、輸注してヒトに於ける抗腫瘍性効果を検証する探索的早期臨床試験がいくつか進められている。アプローチの安全性については、一定の結果が得られている。輸注する細胞量、回数、間隔等については妥当に設定されているが、今後の臨床試験により更に知見を重ねることが重要である。進行性の肺がん患者に於いて、十分な細胞量の確保と、臨床的有効性の評価に必要な観察時間等が担保されることが望まれる。</p> <p>3. 細胞調整法と技術的体制の妥当性；γ δ 型 T 細胞の至適な調整法は確立されたものではない。しかしながら、本臨床試験の為に細胞を調整する東京大学 22 世紀医療センター免疫学細胞治療学（メディネット治療学講座）教室は、これまでの前臨床試験及び第 I 相試験を通して、細胞調整の安定した技術を作りつつあると考えられる。また、施設内に設置された細胞調整室（CPC）に於いては、(株)メディネット等で蓄積された技術的ノウハウを習得した技術員等が SOP に基づき GMP 準拠の細胞調整を十分に行い得ると考えられる。</p> <p>4. 臨床試験実施の妥当性；本臨床試験は、東京大学呼吸器外科学教室と東京大学 22 世紀医療センター免疫細胞治療学（メディネット治療学講座）及び東京大学医学部附属病院臨床研究センター等との緊密な連携によって実施が可能である。</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：田島

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。）		
1. 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。		
2. 患者相談等の対応は整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコールの評価】 評価者：柴田

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
主な論点を以下に記す。		
当初提出されたプロトコール（研究実施計画書）には、主要評価項目である無増悪生存期間が明確に定義されていない不備が見られたが、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱い等について明記する旨の変更がなされた。		
また、当初提出されたプロトコールでは、無増悪生存期間の評価間隔が先行研究と比較して今回の臨床試験で相対的に長い間隔での評価とされていたことについて、本治療法の成績を過大評価して誤った判断を下してしまいかねない可能性を指摘したところ、評価間隔を変更する旨の変更がなされた。厳密には先行研究と異なる部分があるが、本治療法の開発プロセスに占める本臨床試験の位置づけを踏まえ、許容しうると考えた。		
なお、今回の臨床試験では、「被験者の自由意志に基づく強い要望があり、試験責任医師または試験分担医師が何らかの臨床上の有効性を認め投与継続が妥当であると判断した場合には、1 コースの継続投与を可能とし、その後も同様とする」と定められていたが、あくまで本治療法は未だ有効性・安全性が確立しておらずこれら进行评估している過程にあるもので、開発段階の治療法であるために本臨床試験実施が実施されるところで		

第 28 回高度医療評価会議	資料1-2
平成 23 年 12 月 21 日	

ある。そのような状況である以上、漫然と投与継続することは避けるべきである。しかしながら、本臨床試験の規定、継続投与される場合であっても一定の基準の中で行われること、事前に定めた方法に基づき臨床試験下で情報が収集されること等に鑑み、臨床試験に参加される方に本治療法に関する適切な情報提供がなされた上で行われるのであれば許容して差し支えないと考えた。

今回実施される臨床試験は検証的な試験ではなく、この臨床試験のみで本治療法の有効性が証明できたと結論づけることはできない。しかしながら、今回の臨床試験により、更なる開発継続の検討に貢献する情報・開発を進める際に活用できる情報が得られるよう計画されていると判断しうる。

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。）

【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	85 例	予定試験期間	～平成 26 年 9 月 30 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。）				
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。）				

高度医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

日付：平成 23 年 10 月 26 日

所属：東京大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：中島 淳

1. 高度医療申請様式第 3 号「7. 有効性及び安全性の評価」・研究実施計画書 p22
 「14. 2 解析項目及び解析方法」について、主要評価項目である無増悪生存期間
 の定義が記されていない。生存期間と同様に、起算日、イベントとする事象、
 打ち切りの扱いについて明示する必要がある。高度医療申請様式第 3 号、研究
 実施計画書の該当部分を改訂すること。

回答

高度医療申請様式第 3 号「7. 有効性及び安全性の評価」・研究実施計画書 p22「14. 2
 解析項目及び解析方法」を以下のとおり変更致しました。

(1) 無増悪生存期間解析

本試験では、登録日を起算日として、増悪または理由を問わない死亡をイ
 ベントとする。また、増悪と判断されていない生存例は打ち切りとする。増悪と
 打ち切りの定義は以下の通りとする。

【増悪と打ち切りの定義】

状況	増悪または打ち切り日	アウトカム
ベースラインの腫瘍 評価なし	登録日	打ち切り
予定された来院の 間に増悪が立証された	下記の内早い方： ・新しい病変が明らかになった放 射線学的評価日（増悪が新しい病 変に基づいている場合）； または ・測定された病変の最後の放射線 学的評価日（増悪が病変測定値の 合計の増加に基づいている場合）	イベント （増悪）
増悪なし	測定された病変の最後の放射線 学的評価日	打ち切り
立証されていない増	測定された病変の最後の放射線	打ち切り

悪のため治療中止	学的評価日	
毒性またはその他の理由による治療中止	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
新しい抗がん治療の開始	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
最初の PD 評価前に死亡	死亡日	イベント (増悪)
適正な評価のための来院の間に死亡	死亡日	イベント (増悪)
放射線学的評価が 8 週以上空いた後に死亡または増悪	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り

2. 研究実施計画書 p20 に「原疾患の悪化」に関して、「画像上の PD」と(画像 PD を伴わない)「臨床的増悪」とが挙げられている。もしこれらを共に無増悪生存期間のイベントとするのであれば、現在提出されている CRF では臨床的増悪のイベント日、打ち切り日が特定出来ず、無増悪生存期間が算出出来ないことが懸念される。また、画像上の PD については、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで「臨床的に明らかに増悪では無いと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない」とされているが、こちらについても現状の CRF ではこの情報を記録することができないのではないか。研究実施計画書、CRF の改訂が必要ないか、検討すること。

回答

このご指摘は、指摘事項 1 にも関連しております。ご指摘により「無増悪生存期間の定義、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱いについて」を明示することが出来ましたので、このご指摘された点もより明確になったと考えております。

ご指摘いただいた研究実施計画書 p20 に「原疾患の悪化」は、個々の症例における中止基準 (4) 原疾患の悪化のため、投与継続が好ましくないと判断された場合の補足説明として記載致しました。CRF の記載に関しましては、終了状況/健在確認のページ中止理由にこのような状況を記載いたします。

「原疾患の悪化は、RECIST を参考にした画像上の PD (進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、

臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。」は、試験責任医師/分担医師が診療時において、投与継続の可否の判断基準として用いますが、評価においては、指摘事項 1 の回答で記載しました増悪と打ち切りの定義に従います。

3. 高度医療申請様式第 3 号・研究実施計画書で引用されている非小細胞肺癌を対象とした薬物療法の臨床試験での無増悪生存期間の評価間隔は 4 週ないしは 8 週に一度と定められているようだが、本試験では少なくとも必須項目としてはそれよりも長い間隔での評価とされている。この場合、無増悪生存期間を実態以上に長めに推定してしまう可能性が生じる。そのため、無増悪生存期間中央値が 3 ヶ月～4 ヶ月程度と想定される被験者集団を対象とした臨床試験でありながら評価間隔が相対的に長いために、仮に本試験の結果が統計学的に有意であったとしても真の効果を期待させるものではない・後の開発継続の可否判断に貢献する根拠とはならない、とみなされる懸念もある。この点について、本試験の結果はあくまで探索的かつ preliminary なものであって、仮に統計学的に有意な結果が出たとしても上述のような可能性・試験計画上の限界を加味して解釈すべきものと割り切っているのか、申請者の見解を示されたい。

回答

ご指摘いただいた点は非常に重要な点でございます。観察・検査スケジュールをより厳密にするため、画像診断を治療用細胞採取から投与 1 回目まで (0 日)、投与 3 回目 (28 日)、投与 6 回目 (70 日)、最終投与後 28 日となるよう投与 3 回目を追加しました。また、追跡期間中の画像診断を「4 週から 8 週に 1 回」の頻度で継続的に観察する。」と変更致しました。

4. 高度医療申請様式第 3 号「7-2 予定の試験期間及び症例数」及び研究実施計画書 p24 「15. 目標症例数および設定根拠」について、現在提示されている被験者数設定根拠と、主たる解析方法との対応がとれていないように見受けられる。そのため、本試験結果を予定された解析方法にもとづいて解析した場合、実質的な検出力が計画段階の 78%を下回ってしまうことが懸念される。この可能性については織り込み済みで現在の設定とされていると理解して良いか。申請者の見解を示されたい。

回答

ご指摘の点をふまえ、また、実際に登録可能な例数を再度確認し、予定症例数

を以下に変更致します。

予定症例数：85 例

試験期間及び症例数の設定根拠：

本試験においては、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値が 3 ヶ月より長い場合に、プロトコル治療の有効性が確認されたと判断する。

閾値無増悪生存期間（中央値）を 3 ヶ月、期待無増悪生存期間を 4 ヶ月、片側有意水準 5%、検出力を 80%とし、登録期間を 2 年、登録期間終了後の観察期間を 1 年とした場合の必要適格例数は 75 例となる。先行して行われた第 1 相試験において、登録 16 例中 2 例（12.5%）が登録後不適格判明等の理由で解析対象から除外されたことを考慮し、目標登録例数を 85 人と設定した。本試験実施施設において集積可能な患者数は 2 年間で 80-90 人と推定され、2 年間で十分登録可能な例数と考えられる。

5. 本試験では、「被験者の自由意志に基づく強い要望があり、試験責任医師または試験分担医師が何らかの臨床上的有効性を認め投与継続が妥当であると判断した場合には、1 コースの継続投与を可能とし、その後も同様とする」と定められている。このように継続投与された被験者における有効性・安全性のデータ収集方法、解析時の取扱い方針について説明されたい。

回答

被験者が他の治療法がない末期がん患者である本研究において、本治療において何らかの臨床的な有効性が認められた場合、研究で定めた 1 コースの終了を持って治療を終了することが患者の理解を得られない場合もございます。そこでそのような場合には、投与継続を可能といたしました。

継続投与された被験者における有効性・安全性のデータ収集方法は 1 コース目と同様に実施いたします。より明確になるよう、実施計画書、同意説明文書に＜追加治療時の観察・検査スケジュール＞を追記致しました。CRF は Web 入力形式のものをプリントアウトしたため、1 回目のページのみが印刷されておりますが、投与毎に、また観察毎にページが作成され、これらの観察・検査結果を記載する事が可能であるため、変更はございません。

解析時の取り扱いに関しては、継続投与された被験者を含めて解析します。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（1）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 11 月 14 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

【高度医療申請書】

1. P4 倫理審査委員会委員の構成について

外部委員として、大学内教官のみが選定されていますが、これで構成は良いのでしょうか。

回答

倫理審査委員会（臨床試験審査委員会）の構成に関して、GCP 運用通知（平成 20 年 10 月 1 日）では、第 28 条第 1 項第 5 号に「実施医療機関の職員等は、「実施医療機関と利害関係を有しない者」に該当しない。ただし、例えば、実施医療機関が複数の学部を有する大学の医学部の附属病院である場合に、他学部（法学部等）の教員で実施医療機関と業務上の関係のない場合には、「実施医療機関と利害関係を有しない者」の対象と考えられる。」と記載があり、これに則り組織されています。また、倫理指針にある男女両性の委員からなることも規定されています。

2. P8 選択基準について

骨髄機能として白血球・好中球数について規定されているのは合理的だと思いますが、 $\gamma\delta$ T 細胞数についての規定がありません。一定数以下の場合は無効推定が成り立つので、除外基準に入れる必要があるかもしれません。

回答

ご指摘のとおり、末梢血中に $\gamma\delta$ T 細胞の比率 0.5% 以下の場合には培養が困難であり、2% 以上の場合は治療用の培養が可能である場合が多いという傾向はございますが、より正確に判断するために末梢血中の $\gamma\delta$ T 細胞数/頻度を確認した上、スモールスケールの事前培養テストを行い治療投与用自己 $\gamma\delta$ T 細胞の調製可否を決定しております。「選択基準(4) 事前の検査により $\gamma\delta$ T 細胞の増殖が可能と判断された患者。」がご指摘いただいた点に該当いたします。

3. P9 除外基準について

感染症として HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合は除外されています。そのほかの感染症について除外されていないのはなぜでしょうか。(自己血清を用いての培養でしょうか)

回答

本試験では、自己末梢血単核球から $\gamma\delta T$ 細胞を培養いたします。「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A」におきましても、21. ウイルスの増幅確認の項にリンパ球が宿主細胞となる場合、HIV と HTLV のウイルス試験の実施が求められております。これらにウイルスに関しまして、除外対象とするとともに品質管理項目としております。指摘事項 5 に関連いたしますが、そのほかの感染症については、自己血漿を用いての培養であることから、被験者本人への投与は可能と判断致しました。細胞調整者への感染リスク対策を講じて慎重に対応しております。

4. P10 事前検査について

- (1) 本項目を選択基準かあるいは除外基準にいれるか否か、ご検討ください。
- (2) $\gamma\delta T$ 細胞の増殖事前検査を実施されています。スモールスケールと投与スケールの相関性に関する事前検討データ、科学的根拠はあるでしょうか。
- (3) 投与スケールでの $\gamma\delta T$ 細胞数を推定し、 1×10^9 個以上で純度が 60%以上を見込める場合をエンロールされるとのことです。抗腫瘍効果は目的細胞の純度で規定されるのでしょうか、あるいは $\gamma\delta T$ 細胞数で規定されるのでしょうか。
- (4) 純度 60%で合格という根拠をお示しください。また、のこり 40%の不純物に関する検討はこれまでなされたでしょうか。

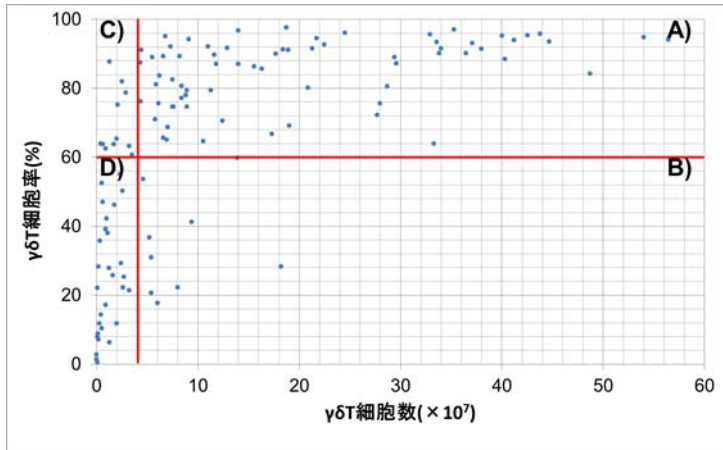
回答

(1) 「選択基準(4) 事前の検査により $\gamma\delta T$ 細胞の増殖が可能と判断された患者。」といたしております。

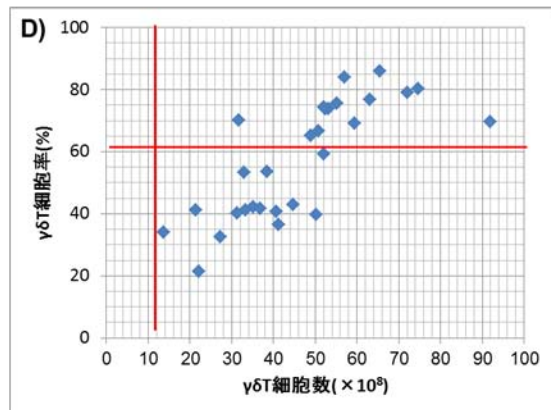
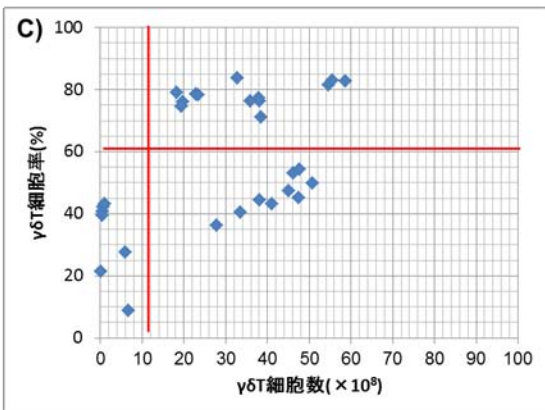
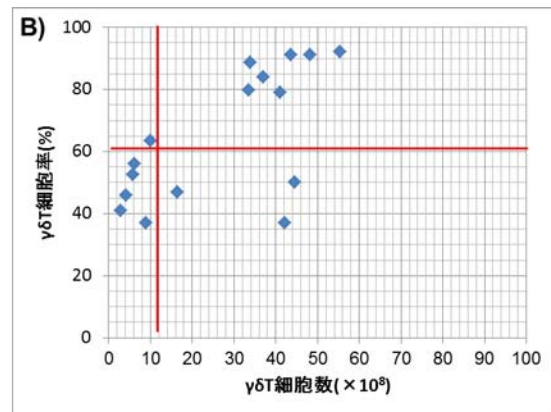
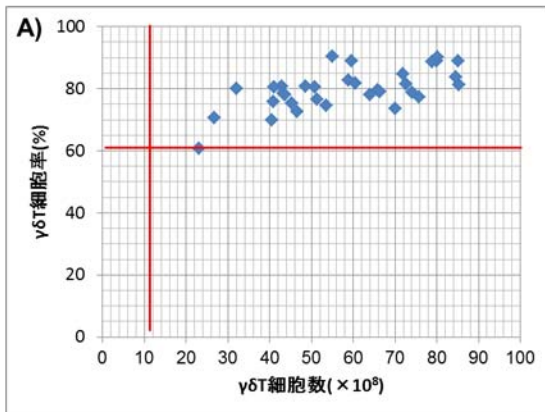
(2) $\gamma\delta T$ 細胞の事前検査に関して、スモールスケールと投与スケールの培養を比較検討し基準を設定しました。スモールスケール培養で培養終了時に得られた結果を A) $\gamma\delta T$ 細胞率 60%以上かつ $\gamma\delta T$ 細胞数 4×10^7 個以上の 2 条件を満たしたものと、B)、C)のどちらか一方の条件を満たしたものと、D)またはどちらの条件も満たさなかったものに分類し、それらを投与スケールでの培養結果を比較検討しました。その結果、A)群の試料では投与スケールの培養において 39 回の培養中 39 回において、培養終了時に $\gamma\delta T$ 細胞率 60%以上かつ $\gamma\delta T$ 細胞数 1×10^9 個以上を満たしました(100%)が、B)、C)、D)群ではそれぞれ 16 回培養中 8 回(50.0%)、29 回培養中

16 回(55.2%)29 回培養中 14 回(48.3%)しか基準を満たしませんでした。このように、事前検査でのスモールスケールの培養と投与スケールの培養が相関する A 群($\gamma\delta$ T 細胞率 60%以上かつ $\gamma\delta$ T 細胞数 4×10^7 個以上)の場合に、 $\gamma\delta$ T 細胞の増殖が可能と判断しております。

(i) スモールスケール培養で得られた $\gamma\delta$ T 細胞 (事前培養検査)



(ii) 投与スケール培養で得られた $\gamma\delta$ T 細胞



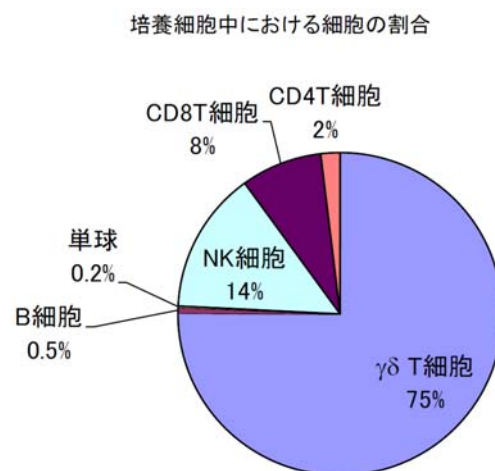
(3) 抗腫瘍効果は $\gamma\delta$ T 細胞数で規定され、 $\gamma\delta$ T 細胞の純度 (60%以上) は、 $\gamma\delta$ T 細胞以外の細胞が生体に好ましくない影響を及ぼす可能性を避ける目的で規定しています (次の 4 で回答)。細胞数に関しては、一般に直径 0.5cm の腫瘍で腫瘍細胞数は 1×10^8 個と考えられ、十分な活性化自己 $\gamma\delta$ T 細胞を腫瘍に届けるには、投与細胞数は多い方が良く考えられます。Rosenberg らの報告によると、メラノーマの患者に最大 13×10^{10} 個の腫瘍浸潤リンパ球を経静脈に投与しているが、特に重篤な障害はみられておらず、 10^{11} 個までは投与可能と考えております。本試験では、事前培養で確認した情報に基づき、個々の患者における末梢血中に存在する $\gamma\delta$ T 細胞数とその培養効率を確認した上で、全身状態が不安定な末期がん患者においても安全にアフエレーシスを実施可能な必要最小限のアフエレーシス処理量を設定し、留意しながら PBMC を採取しています。最終的に PBMC を $1.5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 個を播種して 14 日間培養すると 1×10^9 個 $\sim 1 \times 10^{10}$ 個の $\gamma\delta$ T 細胞が得られることから、末期がん患者において安全に調整可能な投与細胞数で、最大量を投与する設定にしております。

(4) 純度の設定根拠に関しましては、「治験薬の概要 p. 29 2.3.2.2 確認試験」に記載いたしました通り、 $\gamma\delta$ T 細胞の割合が 60% 以下の場合、IL-4 などの抑制性サイトカイン産生細胞などが混入し、期待される抗腫瘍効果が得られない可能性が懸念されます。これまでの検討により $\gamma\delta$ T 細胞の割合が低く、CD4 陽性細胞比率が高い場合、免疫抑制性サイトカインである IL-4 を産生する細胞や免疫制御性 T 細胞 (CD4 陽性 Foxp3 陽性 T 細胞) などが培養細胞に含まれることを確認しております。

逆に $\gamma\delta$ T 細胞の割合が 60% 以上の場合培養産物に含まれる $\gamma\delta$ T 細胞以外の細胞は、CD8 もしくは CD4 陽性 T 細胞と NK 細胞 (CD3 陰性、CD56 陽性) であることを確認しております (試験薬概要書 17 ページ)。

これらの細胞に関しましても $\gamma\delta$ T 細胞の割合が 60% でも、免疫抑制作用が無いことを確認しております。抗腫瘍効果が期待される $\gamma\delta$ T 細胞が安定的に得られ、その作用を阻害するあるいは生体に好ましくない作用を及ぼす可能性を持つ細胞を含まないことから、 $\gamma\delta$ T 細胞率 60% 以上を設定しております。

すべての投与細胞をフローサイトメーターで解析し、右図のような細胞組成を確認し、 $\gamma\delta$ T 細胞の純度に加えて、免疫



制御性 T 細胞 (CD4 陽性 Foxp3 陽性 T 細胞) が混入する事を否定しております。

5. P11

CPC について、交差汚染防止のために各室が厳密に室圧及び気流がコントロールされているとのこと。室圧が陰圧でも管理できる施設であれば B 型肝炎や C 型肝炎感染患者さんに対しても本プロトコールの適応が可能だと思います。ご教授ください。

回答

ご指摘のとおり B 型肝炎や C 型肝炎感染患者にも本プロトコールは対応しております。

当 CPC は GMP ハード基準 (薬局等構造設備規則第 10 条及び GMP 省令第 9 条) に完全に準拠した CPC となっております。全外気空調方式を採用し、培養室へ供給したクリーンエアーをすべて HEPA フィルターで処理した後に外気排出します。通常であれば培養室へ供給したクリーンエアーは、その多くが外気処理空調フィルターへの不可低減のためにリサイクルされますが、全外気空調方式にすることで、完全な部屋ごとの独立性が確保され、交差汚染やバイオハザード封じ込めを実現しております。

また、当 CPC は 4 つの培養室が備えられていますが、部屋の入退室において動線を一方向 (One-Way 方式) とし、培養する細胞の種類毎に部屋を区別できるように設計されております。これにより混同・汚染のリスクを最小限にできるような施設であります。また当 CPC では入室側のエアロックで山を作り、清浄度を確保し、脱衣室を陰圧にして封じ込めをしております。

6. P12

(1) エンドトキシン測定を行い、基準値を超えた場合には治療に用いないとあります (治療ではなく、厳密には本臨床研究には用いないですが)。エンドトキシン基準値の設定根拠をご教授ください。局法でのエンドトキシン基準値は、エンドトキシンが医薬品等の夾雑物として投与されることを想定されて設定されたものです。免疫系細胞の場合エンドトキシンの夾雑により活性化されて、試験系に影響を及ぼす可能性を否定できません。

(2) ③投与にて、「1 コース 6 回の細胞投与を基本とする。効果が認められた患者では、 $\gamma\delta$ T 細胞の投与を継続する」とあります (患者ではなく、被験者です)。これはプロトコールとしてよろしくないと思いますが、ご見解をご教授ください。

(1) エンドトキシン基準値の設定根拠に関しましては、「治験薬の概要 p. 32 2.3.2.7 エンドトキシン検査」に記載いたしました通り、日本薬局方の注射用水の基準にて判定を参考に設定しております。点滴量と時間から算出する日本薬局方が定めるエンドトキシン規格値は約 2.7EU/mL ですが、安全域を持たせて、1桁低い濃度を規格としております。エンドトキシン受容体を解明したポイトラー博士と、その受容体を発現し生体内でエンドトキシンに反応する樹状細胞を発見したスタインマン博士が本年度のノーベル医学生理学賞を受賞されましたように、エンドトキシンが免疫系を活性化することは紛れも無い事実であり、治療のメカニズムに樹状細胞が深く関与する「がんワクチン」などでは、ご指摘のようにエンドトキシンによる免疫系の活性化が試験に大きな影響を及ぼすと考えられます。しかしながら、本臨床研究は、*ex vivo* で培養した $\gamma\delta T$ 細胞を「移入する治療」であり、投与した $\gamma\delta T$ 細胞が直接腫瘍細胞に作用することから、樹状細胞などの活性化の影響を受ける可能性はわずかであると考えられます。本臨床研究に於いては、「エンドトキシンが医薬品等の夾雑物として投与される」設定が適切であると考えております。

(2) ③投与にて、「1 コース 6 回の細胞投与を基本とする。効果が認められた患者では、 $\gamma\delta T$ 細胞の投与を継続する」を「1 コース 6 回の細胞投与を基本とする。効果が認められた患者では、PD となるまで $\gamma\delta T$ 細胞の投与を継続する。」と継続投与の上限を明確にしました。さらに、本臨床試験では無増悪生存期間を主要評価項目としております。実施計画書に無増悪生存期間の定義、起算日、イベントとする事象、打ち切りの扱いなどが明示されておらず、不明瞭でしたので、高度医療申請様式第 3 号「7. 有効性及び安全性の評価」・研究実施計画書 p22 「14.2 解析項目及び解析方法」を以下のとおり変更致しました。

(1) 無増悪生存期間解析

本試験では、登録日を起算日として、増悪または理由を問わない死亡をイベントとする。また、増悪と判断されていない生存例は打ち切りとする。増悪と打ち切りの定義は以下の通りとする。

【増悪と打ち切りの定義】

状況	増悪または打ち切り日	アウトカム
ベースラインの腫瘍評価なし	登録日	打ち切り
予定された来院の間に増悪が立証された	下記の内早い方： ・新しい病変が明らかになった放射線学的評価日(増悪が新しい病	イベント (増悪)

	変に基づいている場合) ; または ・測定された病変の最後の放射線学的評価日(増悪が病変測定値の合計の増加に基づいている場合)	
増悪なし	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
立証されていない増悪のため治療中止	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
毒性またはその他の理由による治療中止	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
新しい抗がん治療の開始	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り
最初の PD 評価前に死亡	死亡日	イベント (増悪)
適正な評価のための来院の間に死亡	死亡日	イベント (増悪)
放射線学的評価が 8 週以上空いた後に死亡または増悪	測定された病変の最後の放射線学的評価日	打ち切り

また、観察・検査スケジュールをより厳密にするため、画像診断を治療用細胞採取から投与 1 回目まで (0 日)、投与 3 回目 (28 日)、投与 5 回目 (70 日)、最終投与後 1 カ月後、最終投与後 3 カ月後としました。また、追跡期間中の画像診断を「4 週から 8 週に 1 回の頻度で継続的に観察する。」こととしました。

以上のように、1 コース 6 回を基本と記載しておりますが、適切な頻度で慎重に観察を行い、増悪を認めた時点で投与は終了するため、投与回数は 6 回に満たないことも想定しております。被験者が他の治療法がない末期がん患者である本研究において、本治療において何らかの臨床的な有効性が認められた場合、研究で定めた 1 コースの終了を持って治療を終了することが患者の理解を得られない場合もございます。そこで、6 回投与以後 PD でなければ、さらに $\gamma \delta$ を PD になるまで続けることを想定し、投与継続を可能といたしました。継続投与された被験者における有効性・安全性のデータ収集方法は 1 コース目と同様に実施いたします。より明確になるよう、実施計画書、同意説明文書に〈追加治療時の観察・検査スケジュール〉を追記致しました。解析時の取り扱いに関し

ては、継続投与された被験者を含めて解析します。

7. P13 有効性及び安全性評価

QOL などとありますが、「など」は不適切だと思います。

回答

ご指摘の通り、「など」表現は不適切でしたので、実施計画書および同意説明文書より削除いたします。

8. P14

(1) 3) 腫瘍マーカー、QOL の推移にておいて、「・・・それぞれ適切な解析方法を用いて解析する」とあります。どのような解析手法でしょうか。

(2) 有害事象の観察期間は最終投与後 28 日までとなっていますが、不適切と考えます。

回答

(1) 測定された各腫瘍マーカー及び QOL スコアの測定時期毎の要約統計量を算出し、t 検定等を適用させ推移についてのプロファイルを解析する。

(2) 有害事象の観察に関しては JCOG の有害事象データの収集ポリシーに従いますが、薬物と比較して $\gamma\delta T$ 細胞が生体内で生存する可能性があることから、有害事象の観察期間を 3 ヶ月と修正致します。有害事象の観察期間は $\gamma\delta T$ 細胞投与 1 回目から最終投与後 3 ヶ月まで、または中止時まで発生した全ての有害事象は、カルテおよび症例報告書に記載する。また、追跡期間中（最終投与 3 ヶ月以降）に発生した有害事象は、 $\gamma\delta T$ 細胞投与と因果関係があると判断されたものについてはカルテおよび症例報告書に記載する。

9. P15

予定の試験期間および症例数

(1) 試験期間は、先進医療として認められた日付からであり、さかのぼることはできません。

(2) 確認ですが、解析症例数にレトロスペクティブ症例は入らないということでしょうか。

回答

(1) 現在提出のものは臨床試験審査委員会審査時のプロトコルであり、プロトコルの作成が平成 23 年 7 月 12 日であったため、仮に試験実施期間を平

成 23 年 10 月 1 日～平成 26 年 9 月 30 日と記載しておりますが、先進医療として認められた後、審査の過程での修正を踏まえて改めて試験開始日を設定いたします。

(2) 承認され次第本臨床研究を開始いたします。解析症例数にレトロスペクティブ症例は含めません。

10. モニタリング体制及び実施方法

症例の適格性判断は、肺癌キヤンサーボードにてなされるということです。厳格な症例選択が必要なプロトコルであり、幅広の肺癌患者さんへの有用性は検証しない（できていない）と理解しました。

回答

ご指摘のとおり、本申請医療技術は、東京大学医学部附属病院における本臨床試験の対象患者に対する医療技術の評価であり、「幅広の肺癌患者さんへの有用性は検証しない（できていない）」と認識しております。「幅広の肺癌患者さんへの有用性」は、本臨床試験により本治療の有効性が明らかとなった場合に、治験を実施し本治療法の有効性および安全性を検証するための第 3 相試験を実施する予定にしております。

11. P16 試験にかかる記録の取扱いおよび管理・保存方法

データの管理をメディネット寄付講座でおこなうということには、疑問を呈します。本高度医療評価制度申請者である病院長の責務にて、保存願います。また、研究発表後 5 年で廃棄とあります。いわゆる特生基準にのっとりデータと資料の保管保存を求めます。

回答

今回、申請書「10. 試験にかかる記録の取扱いおよび管理・保存方法」での記載した内容が、データ管理、臨床試験にかかる記録、細胞などの検体の保管について混同した記載となっておりましたので、申請書および実施計画書を以下の通り修正しました。

【申請書「10. 試験にかかる記録の取扱いおよび管理・保存方法」】

試験責任医師は、診療録に記録を残すとともに、試験等の実施に係わる必須文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を個人情報保護のもと、東京大学医学

部附属病院呼吸器外科で管理・保存し、研究発表後 5 年後に廃棄する。東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、CRF の入力は、担当する試験責任医師と分担医師に ID とパスワードを発行して管理する。全てのデータへのアクセスは、試験責任医師および試験分担医師、モニタリングデータマネジメント担当者限定する。

また、 $\gamma\delta T$ 細胞を投与した記録（患者氏名、住所、電話番号、製剤の名称、製造番号、使用年月日等）は、特定生物由来製品の安全性対策を参考に東京大学医学部附属病院呼吸器外科で 20 年以上責任をもって保管する。

【実施計画書「20. 記録の保存」】

試験責任医師は、本試験の実施に係る必須文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意文書、症例報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を個人情報保護のもと、東京大学医学部附属病院呼吸器外科にて試験終了後 5 年間まで適切に保管する。

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、症例報告書の入力は、担当する試験責任医師と試験分担医師に ID とパスワードを発行して管理する。全てのデータのアクセスは、試験責任医師および試験分担医師、モニタリングデータマネジメント担当者限定する。

また、本試験で得られた試料（細胞やその他の検体）の保存に関しては、試験責任医師の責任の下、免疫細胞治療学（メディネット）講座にて施設管理者（垣見和宏）が投与細胞の一部は 10 年、それ以外の試料は試験終了後 5 年間まで凍結保存するものとし、期間満了後は、オートクレーブ処理等の適切な処理を行い破棄するものとする。試料（細胞やその他の検体）の保管については寄付講座が終了した場合でも協力講座の東京大学医学部附属病院呼吸器外科で責任をもって引き続き管理する。

なお、試料を施設外に持ち出す場合には、個人情報特定できないように配慮した上で、管理者の責任下で行うものとする。

また、 $\gamma\delta T$ 細胞を投与した記録（患者氏名、住所、電話番号、製剤の名称、製造番号、使用年月日等）は、特定生物由来製品の安全性対策を参考に東京大学医学部附属病院呼吸器外科にて 20 年以上保管する。

12. P17 患者負担について

「平均的な投与回数は 6 回」とあります。プロトコール上、6 回が上限となっていますので、上限は 132 万円と理解します。そのようにご変更ください。

回答

指摘事項 6 (2) とも関係しておりますが、本臨床研究の主要評価項目は無増悪生存期間です。本試験においては、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値が 3 ヶ月より長い場合に、プロトコール治療の有効性が確認されたと判断することから、1 コース 6 回 (隔週で 3 ヶ月) を基本と記載しておりますが、適切な頻度で慎重に観察を行い、増悪を認めた時点で投与は終了するため、投与回数は 6 回に満たないことも想定しております。また、6 回投与以後 PD でなければ、さらに $\gamma\delta T$ 細胞の投与を PD になるまで続けることも想定しております。患者負担に関しましては、投与回数 6 回までの 132 万円を上限とし、以後の追加投与は研究費で賄うことといたします。

13. 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

「本試験の細部加工施設の管理・運用および CPC 内の細胞調整については、東京大学と株式会社メディネットとの契約に基づき実施する。」とあります。当該契約にかかるすべての文書の開示を求めます。また、各種法令への抵触の有無を申請者たる病院長名でお示しください。

回答

本試験は、東京大学医学部附属病院が行う臨床研究であり、東京大学医学部附属病院・呼吸器外科が責任をもって「肺がんに対する $\gamma\delta T$ 細胞治療」を実施するアカデミアが主体の臨床試験です。治療に用いる「 $\gamma\delta T$ 細胞の培養」は、細胞培養施設を有する免疫細胞治療学講座*が行います。本試験の細胞調製については、東京大学と株式会社メディネットとの業務委託契約に基づき院内業務の一部として実施する予定です。

症例ごとの治療方針の決定と、安全管理に関わる事項に関しては、カンサーボードでの検討の上、呼吸器外科の試験責任医師が決定しており、免疫細胞治療学講座に属する医師が試験責任医師の指導の下に培養と投与を行なっています。

データの信頼性に関しては、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、データはセンターが管理するサーバーに保存されます。また、臨床研究支援センターが、モニタリングを行いその品質を担保します。

試験協力者として本試験に参加する培養技術士は、委託先のメディネット社

の社員であります。東京大学医学部附属病院に臨床登録員として登録し、本試験の手順書に従って業務を行います。

研究者の利益相反に関しては、東京大学大学院医学系研究科・医学部および医学部附属病院利益相反行為等防止規則に則り設置された、利益相反アドバイザリー機関により、教職員の産学連携活動について適切な利益相反のマネジメントが行われています。本試験の計画・実施・報告においても、研究申請時に利益相反自己申告書を提出し確認を受けています。

免疫細胞治療学講座*

がん治療における免疫細胞治療技術および普及医療としての基盤を確立することを目的として、株式会社メディネットの寄附を受けて東京大学医学部附属病院に設置されているものです。

14. P25 人件費の積算根拠

(1) 培養技術者の平均時給 4500 円は、技術者の平均時給としては高額ではないか？

(2) 培養技術者の手技等が原因で患者が不利益を被った場合、誰が責任を取ることになるのか？

回答

(1) 本臨床研究に従事する培養技術者は、生物系あるいは生命科学系大学院修士課程を終了し、さらに専門研修を受講した後に採用されています。培養技術者は医師の監督指導のもとに作業に当たりますが、医師と情報を共有するために必要な医学生物学的な知識に加えて、医師には不足しがちな安全管理や品質管理に関する専門的な知識や情報を持ったプロフェッショナルとしてチームに参加し、安全で質の高い細胞医療の実現のために必要不可欠な貢献をしています。大学 3-4 年の看護師の時給が 3500 円、大学 6 年の医師の時給が 5500 円であることから、本試験に従事する培養技術者の教育、知識、経験から鑑みて時給 4500 円が妥当であると設定いたしました。

(2) 本臨床研究は、東京大学医学部附属病院が行う臨床研究であり、患者に対する一義的な責任は東京大学医学部附属病院が負います。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（2）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 11 月 14 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

【実施計画書】

1. P5 3. 試験薬

剤形・含有量にて、 $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10} / 110 \text{ mL}$ と細胞濃度に 10 倍の開きがあります。肺塞栓症等のリスクは評価されましたでしょうか。

回答

細胞数の設定根拠に関しましては、「試験薬の概要 p. 29 2.3.2.1 細胞数並びに生細胞率」に記載しております。先行した第 I 相臨床試験では、患者末梢血 70 mL から 14 日間培養した $\gamma\delta$ T 細胞を投与致しました。投与細胞数は患者によりかなり差があり、 1×10^8 個 $\sim 1 \times 10^{10}$ 個ほどでありましたが、肺塞栓等を含め投与細胞数が関連する有害事象は認めておりません。

細胞移入治療に於ける投与細胞数に関しては、この分野の第一人者である Rosenberg らの報告によりますと、メラノーマの患者に本試験の 10 倍以上の細胞数に当たる最大 13×10^{10} 個の腫瘍浸潤リンパ球を経静脈に投与しておりますが、特に重篤な障害はみられておりません。

2. P7

(5) 細胞の調製及び品質検査

エンドトキシン検査と無菌性検査を実施しているが、マイコプラズマ検査は実施されていませんでしょうか。

(8) 血漿分画製剤の使用について

ヒトアポトランスフェリン (Research Diagnostics inc) を使用されておりますが、これは生体内に同時投与されます。これはヒト血液由来ですか。それなら、その安全性の担保方策をご教授ください。洗浄希釈されるというご意見ですが、そうなら感染症伝播のリスク低減のため残存試験が必要だと思います。

回答

(5) 細胞の調製及び品質検査

マイコプラズマ検査は工程中の培養液と最終加工細胞について 2 回、

Polymerase chain reaction (PCR) 法にて実施致します。最終製品における検査結果は投与後に判明するため、培養工程中にも否定検査を実施し、投与時の感染リスクを低減しております。PCR 法は、必ずしも生菌マイコプラズマの存在を示すものではないことから、必要に応じて日本薬局方が定める培養法と指標細胞を用いた DNA 染色法の両者による否定検査を実施できるよう、最終加工細胞の一部を -60°C 以下にて保管いたします。

補足：PCR 法を選択した根拠と、PCR 法に関して

日本薬局方にはマイコプラズマ否定試験として、A. 培養法、B. 指標細胞を用いた DNA 染色法、C. PCR 法の 3 種の収載があり、いずれの方法にも一長一短があることから、A 法と B 法を組み合わせる行うことが求められ、C 法は、A 法及び B 法を補完する試験法として位置付けられております。しかしながら、A 法は、判定までに 28 日以上の日数を要し、B 法も 1 週間程度の日数を要するため、培養工程中に検査を実施しても検査結果が投与後にしか得られないというデメリットがございます。投与前に可能な限り安全性を担保する為には、C 法の迅速性はメリットが大きく、現実的な手法であります。

しかしながら、日局で例示される C 法のプライマーは、元々動物由来の原料を用いるバイオテクノロジー応用医薬品を想定し、汚染頻度の高い 12 種に限定したプライマー設計となっております。それに対して、本臨床試験に用いる投与細胞においては、病原性マイコプラズマを含む Mollicutes 属を網羅的に検出可能なプライマーを選択すべきであると考え、MycoSEQ mycoplasma detection system (ライフテクノロジーズジャパン) を選択いたしました。この検出試薬は、欧州薬局方 5.8 Section<2.6.7>の NAT 法で実施する場合のガイドラインの要求項目について、試薬メーカーにて妥当性が検証されており、計画された培養系における検出感度は、力価検定されたマイコプラズマ菌液 (Mycosafe Diagnostics GmbH より入手) を用いた確認実験を行い、 10cfu/reaction の検出感度を確認しております。

(8) 血漿分画製剤の使用について

ご指摘いただきましたヒトアポトランスフェリンは、ヒト血液由来の製品であり、培養に用いる ALyS 培地に含まれております。ALyS 培地は、東京女子医科大学病院に於いて第 3 項先進医療として実施されている「転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法 サイトカイン不応性の転移性又は再発の腎細胞がん」の培養においても使用されており、 $\gamma\delta$ T 細胞の培養に必要な培地と考えております。

本培地中に含まれるヒトアポトランスフェリンは、HIV1、HIV2、HBV、HCV 否定試験が実施されております。しかしながら、有害反応の危険性が全くないとは言いきれないため、血漿分画製剤の注意に従って、培養工程におけるウイルス検査を実施致します。また、未知の病原体による感染症の危険性がゼロではないことを考慮し、治療後の細胞と血清を凍結保管します。血漿分画成分を使用した記録やその保管につきましては、本製品を使用した患者の氏名、住所、電話番号、製剤の名称、製造番号、使用年月日等の記録を 20 年以上保管いたします。また、当該製剤に関わる保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するために当該記録が必要となった場合、患者の利益になる時に限り、国や製造業者等に記録を提供いたします。

このようなリスクが存在することは、同意説明書14ページ（6）血漿由来成分の使用について、において被験者にも説明しています。

3. P9

除外基準では HIV と HTLV-1 感染患者さんのみが除外されていますが、それ以外の感染症の除外の必要はありませんか？もし、他の感染症は除外しないのであれば、CPC 構造での対策と、細胞調製者のリスク対策を教えてください。

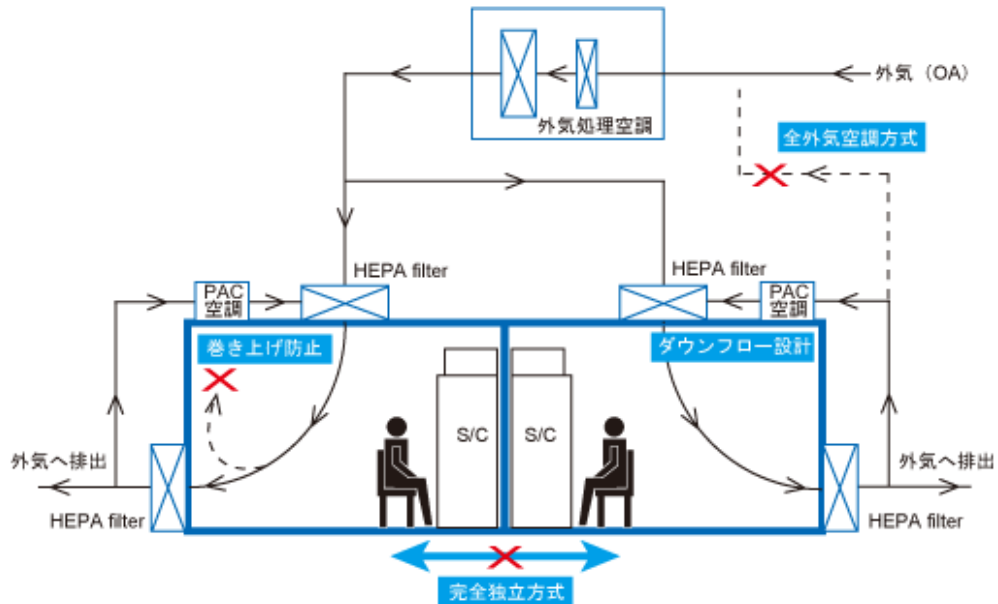
回答

本試験では、末梢血単核球から $\gamma\delta$ T 細胞を培養します。T 細胞に感染する可能性があるウイルスに関して、培養工程においてウイルスが増殖することを懸念して HIV と HTLV-1 感染患者を除外対象として設定しました。さらに、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係る Q&A」において、21. ウイルスの増幅確認の項にリンパ球が宿主細胞となる場合、HIV と HTLV のウイルス試験の実施が求められております。そこで、これらのウイルスに関しまして、除外対象とするとともに品質管理項目としております。そのほかの感染症については、自己血漿を用いての培養であることから、被験者本人への投与は可能と判断致しました。細胞調製者への感染リスク対策を講じて慎重に対応しております。

当 CPC は GMP ハード基準（薬局等構造設備規則第 10 条及び GMP 省令第 9 条）に完全に準拠した CPC となっております。全外気空調方式を採用し、培養室へ供給したクリーンエアーをすべて HEPA フィルターで処理した後に外気排出します。通常であれば培養室へ供給したクリーンエアーは、その多くが外気処理空調フィルターへの負荷低減のためにリサイクルされますが、全外気空調方式にすることで、完全な部屋ごとの独立性が確保され、交差汚染やバイオハザード封じ込めを実現しております（図 1）。

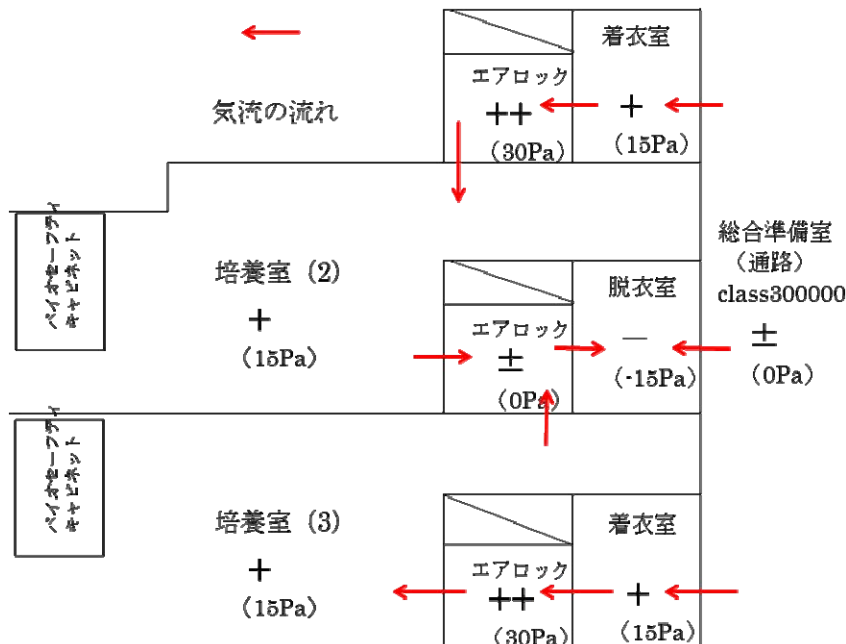
図 1

【完全独立方式の設計】



当 CPC は 4 つの培養室が備えられていますが、部屋の入退室において動線を一方方向 (One-Way 方式) とし、培養する細胞の種類毎に部屋を区別できるように設計されております。これにより混同・汚染のリスクを最小限にできるような施設であります。また当 CPC では入室側のエアロックで山を作り、清浄度を確保し、脱衣室を陰圧にして封じ込めをしております。図 2 に当 CPC の培養室と隣接する部屋の室圧設定と気流の流れを示します。

図 2 CPC 内培養室と隣接する各部屋の室圧設定および気流の流れ（一部抜粋）



ハード面での対策に加えて、HBV または HCV 感染検体を取り扱う際には、検体のラベルにカラーコードシステムを用いて注意を促し、安全対策やリスクマネジメントの教育・研修を行うとともに、HBV ワクチンの接種、抗体の確認と年 1 回の定期健康診断を行っています。

4. P11

6.2. 試験のアウトライン

確認です。同一被験者は、複数回本プロトコールに参加しないことを明示してください。また、本申請が上がってくるということは、いまだ医療技術として特殊な療養であるという認識ですから、許可された施設以外は保険外併用療法はできないと考えます。コメントをください。

回答

ご指摘のように、同一被験者は、複数回本プロトコールに参加することはできません。実施計画書 15 ページ 6.10. 症例登録方法に明示しました。本研究は、「高度医療に関わる申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」に基づいた申請でございます。当該医療機関において、本研究の申請書・実施計画書に記載した対象患者に限定した治療法と理解しております。

5. P15

6. 11. 試験終了後の対応

本プロトコル治療は終了し、以後の二次治療については特に規定せず最適を考えられる治療を行い、とあります。肺癌の標準治療に従うと明記すべきではありませんか？

回答

本研究では、① 手術適応外初発例の場合は、日本肺癌学会編(2005 年版)ガイドラインなどで規定されている標準治療（ファーストラインおよびセカンドラインの治療）に対して抵抗性（RECIST 基準で PD に相当）を示した症例。

② 手術後再発例の場合は、再発に対する初回化学療法に対して抵抗性（RECIST 基準で PD に相当）を示した症例。を対象にしております。本治療で PD となった場合には、ガイドラインで定めた標準治療が存在しません。

以後の二次治療をより具体的に説明するために、実施計画書・説明文書に「試験期間終了後の治療法として、あなたの身体の状態に応じて、ドセタキセル単剤、ペメトレキセド単剤（扁平上皮癌以外の場合のみ）、エルロチニブ単剤、ゲフィチニブ単剤（がんに EGFR 遺伝子変異を有する場合のみ）による抗がん剤治療や対症療法を中心にした緩和医療を行うことが可能と考えられます。」と記載致しました。

6. P26

22. 研究組織

（1）試験協力者に株式会社メディネットの培養技術士として 2 名記載されていますが、病院職員ではないのですか？

（2）この研究組織について、利益相反について議論が十分におこなわれましたか？

回答

（1）培養技術士は、東大病院の職員ではなく、業務委託先の(株)メディネットの社員です。東京大学医学部附属病院に臨床登録員として登録し、試験協力者として研究に参加します。リスクマネジメントや感染防御対策など、東大病院職員と同様の教育研修を受け、本試験の手順書に従って業務を行います。

（2）本試験は、東京大学医学部附属病院が行う臨床研究であり、東京大学医学部附属病院・呼吸器外科が責任をもって「肺癌に対する $\gamma\delta T$ 細胞治療」を実施するアカデミアが主体の臨床試験です。治療に用いる「 $\gamma\delta T$ 細胞の培養」は、細胞培養施設を有する免疫細胞治療学講座*が行います。本試験の細胞調製

については、東京大学と株式会社メディネットとの業務委託契約に基づき院内業務の一部として実施する予定です。

症例ごとの治療方針の決定と、安全管理に関わる事項に関しては、キャンサーボードでの検討の上、呼吸器外科の試験責任医師が決定しており、免疫細胞治療学講座に属する医師が試験責任医師の指導の下に培養と投与を行なっています。

データの信頼性に関しては、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにデータセンターを設置し、データはセンターが管理するサーバーに保存されます。また、臨床研究支援センターが、モニタリングを行いその品質を担保します。

研究者の利益相反に関しては、東京大学大学院医学系研究科・医学部および医学部附属病院利益相反行為等防止規則に則り設置された、利益相反アドバイザリー機関により、教職員の産学連携活動について適切な利益相反のマネジメントが行われています。本試験の計画・実施・報告においても、研究申請時に利益相反自己申告書を提出し確認を受けています。

免疫細胞治療学講座*

がん治療における免疫細胞治療技術および普及医療としての基盤を確立することを目的として、株式会社メディネットの寄附を受けて東京大学医学部附属病院に設置されているものです。

7. 計画書のなかで、合計 6 回の投与と限定した記載とそうでない記載の混在が認められます。すべて洗い出しをお願いしたいと思います。

回答

プロトコールには、6 回投与に限定すると規定しておりません。投与回数 6 回は 1 回のアフエーシスで調製する培養数であり、負担金額を算出するための標準的な回数として用いました。次の指摘事項にも関連しておりますが、「自己 $\gamma\delta$ T 細胞投与は 2 週間隔 PD になるまで継続する」が明確になるよう実施計画書を修正致しました。

【同意説明文書】

8. P9

追加治療が可能と記載されていますが、これはプロトコール上問題があり、計画書の中でも齟齬があります。

回答

本臨床研究の主要評価項目は無増悪生存期間です。本試験においては、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値が 3 ヶ月より長い場合に、プロトコール治療の有効性が確認されたと判断することから、1 コース 6 回(隔週で 3 ヶ月)を基本としておりますが、適切な頻度で慎重に観察を行い、6 回投与以後 PD でなければ、さらに $\gamma\delta T$ 細胞の投与を PD になるまで続けます。中止基準で定めるとおり、増悪を認めた時点で投与は終了するため、投与回数は 6 回に満たないことも想定しております。また、解析時の取り扱いに関しては、継続投与された被験者を含めて解析します。

患者負担に関しましては、投与回数 6 回までの 132 万円を上限とし、以後の追加投与は研究費で賄うことといたします。

同意説明文書 9 ページの記載は以下のとおり修正しました。

「また、試験責任医師がこの治療により、がんが進行するのを抑制した、あるいはがんが小さくなったなど何らかの臨床的な効果を認めて継続可能であると判断すれば、さらに継続して追加治療を行うことが可能です。」

9. P13

血漿分画製剤の使用について

ヒトアポトランスフェリンですが、これは製剤として認可されていますか？そのような記載です。

回答

使用いたします培地に含まれるヒトアポトランスフェリンは、製剤ではございません。誤解を招く表現ですので、「血漿分画製剤」を「ヒト血液由来成分」と修正いたしました。

【補足資料】

10. 発行部署が株式会社メディネットとなっておりますが、なぜですか？病院長の責務で申請を出されていると思うのですが。

回答

東大とメディネットの共同研究として実施した先行研究では、メディネットから培養技術士が東大病院に出向し、試験責任医師の指導のもと東大病院の臨床登録員として、東大病院の手順書に従い業務に従事しました。先行研究において使用した補足資料の各書類には製造管理者の垣見（東大病院）の捺印がございますように、最終的に東大病院が確認して採用した東大の手順書です。

東大病院が主体となって行う本臨床試験では、培養業務の委託を受けるメディネット社の培養技術士が東大病院の臨床登録員として、東大病院の手順書に従い業務を実施します。説明が不足して誤解を与えたこととお詫び申し上げますとともに、試験責任医師、製造管理者の役割をより明確に記載致しました本臨床試験で用いる当院のマニュアルを提出させていただきます。

【品質管理マニュアル・文書管理基準書】

11. 株式会社メディネットのマニュアルであって、東大病院のマニュアルではありません。作成しなおしてください。作成後、再度査読させていただきます。

回答

指摘事項 10 とあわせて、補足資料の位置づけが不明瞭で、誤解を与えたこととお詫び申し上げます。東大病院のマニュアル類を提出させていただきます。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（3）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 12 月 8 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

【高度医療申請書】

1. 倫理審査委員会委員の構成について

本申請は治験ではありませんので GCP ではありません。臨床研究指針への合致を説明してください。（回答（1）1 の回答に対する更問）

回答

前回「外部委員として、大学内教官のみが選定されていますが、これで構成は良いのでしょうか。」とのご指摘をいただきました。説明が不十分でご迷惑をおかけして申し訳ありませんでした。外部委員の規定に関して臨床研究指針及びその Q&A に具体的な規定が記載されていないため、臨床研究に関する倫理指針に加えて GCP 運用通知（平成 20 年 10 月 1 日）もあわせて参考にいたしました。

臨床研究に関する倫理指針では、倫理委員会の構成について「医学・医療の専門家、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、外部委員を含まなければならない。また男女両性で構成されなければならない」と規定されています。当院の審査委員会の構成もこれに則り適切に構成されております。

申請書に外部委員「川本 隆史」の記載が漏れておりました。申請書の記載を修正いたします。

倫理委員会（臨床試験審査委員会）構成員：

【医学・医療の専門家等自然科学の有識者】

（内部委員）

黒川 峰雄（血液腫瘍内科：教授 男）

鈴木 洋史（薬剤部：部長 男）

山下 尋史（循環器内科：講師 男）

秋下 雅弘（老年病科：准教授 男）

阪本 良弘（人工臓器・移植外科：講師 男）

野村 幸世（胃・食道外科：准教授 女）

伊藤 晃成（薬剤部：副部長 男）

（外部委員）

真田 弘美（大学院医学系研究科・老年看護学／創傷看護：教授 女）

金生 由紀子（大学院医学系研究科・総合脳医学講座：准教授 女）

【法律学の専門家等人文・社会科学の有識者】

（内部委員）

赤林 朗（医療倫理学 心療内科：教授 男）

（外部委員）

樋口 範雄（大学院法学政治学研究科・外国法：教授 男）

池澤 優（大学院人文社会系研究科・宗教学宗教史学：教授 男）

大橋 弘（大学院経済学研究科・現在経済：准教授 男）

【一般の立場を代表する者】

（内部委員）

水上 純一（事務部：管理課長 男）

志茂 弘明（事務部：医事課長 男）

（外部委員）

川本 隆史（大学院教育学研究科・基礎教育学コース教授 男）

2. 選択基準について

これまでの先生方の研究結果から、解答にありますように $\gamma\delta T$ 細胞比率が0.5%以下では培養が困難でなるということでしたら、スモールスケール培養での検定に入る以前に、除外されるべきではないでしょうか。被験者に過剰な期待とスモールスケール検定の期間に、より適切な医療を受ける機会を失わせるリスクがあります。なお、この検定に関してはあくまで今後の除外基準の策定のための研究であると想定されるので、もし被験者への請求へ算定されているのであれば減額をもとめます。再計算をお願いします。（回答（1）2の回答に対する更問）

回答

ご指摘のとおりと存じます。スモールスケールの検定の期間に、被験者のより適切な医療を受ける機会を失わせるリスクを避けるため、0.5%未満の患者は事前培養テストを行わず、除外することといたします。スモールスケールの培養に関わる費用はすべて研究費で負担しており、被験者への請求の算定には関与しておりません。

申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。

・ 高度医療申請様式 3 号 5. 被験者の適格基準及び選定方法

・ 実施計画書 p9 「4.1 選択基準」

「(4) 事前の検査により末梢血中の $\gamma\delta T$ 細胞比率が 0.5%以上で、かつ $\gamma\delta T$ 細胞の増殖が可能と判断された患者。」

・ 高度医療申請様式 3 号 6. 治療計画 A. 事前検査 ②事前 $\gamma\delta T$ 細胞検査

・ 実施計画書 p6 「3.2. 入手方法および保管管理」

「次に事前 $\gamma\delta T$ 細胞検査を実施する。末梢血 7.5mL を採血して末梢血単核細胞 (PBMC) を分離して、PBMC の $\gamma\delta T$ 細胞比率を測定する。 $\gamma\delta T$ 細胞の比率が 0.5%以上と認められた被験者に対してスモールスケールの培養テストを行い、治療に用いるために必要な自己の $\gamma\delta T$ 細胞が培養可能かどうかを判定する。」

3. 除外基準について

細胞培養という点では類似があるヒト幹細胞臨床研究指針下での再生医療研究では、本申請で用いられている細胞培養施設のスペックである場合、HBV あるいは HCV のような感染症被験者由来の培養細胞の利用を控えていただいております。本申請でも、陰圧管理ができるスペックではないため、その他感染症を保有する被験者は除外すべきと考えます。(回答(1)3の回答に対する更問)

回答

ご指摘を踏まえ、本臨床試験においては、HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合に加えて、HBV あるいは HCV 感染症患者は被験者から除外いたします。

申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。

・ 高度医療申請様式 3 号 5. 被験者の適格基準及び選定方法 【除外基準】(2)

・ 実施計画書 p10 「4.2. 除外基準」

「HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。」

・ 説明文書 p4 「3. この試験の方法 (1) 対象となる患者さんについて」

「ただし、その他の試験の参加に必要な基準に合った方に参加していただきます。感染検査 (HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体) が陽性である方や、妊娠を希望する方や妊婦、授乳婦の方などは参加いただけません。」

4. 事前検査について

これまでの細胞免疫研究では、純度 70%以上でお願いしております。東京女子医科大学で実施されている $\gamma\delta T$ 細胞を用いるものでも 70%以上の純度ということでした。なぜ 70%以上と規定できないのでしょうか。本申請プロトコルでは、十分な純度をもった細胞培養が不可能なのでしょうか。

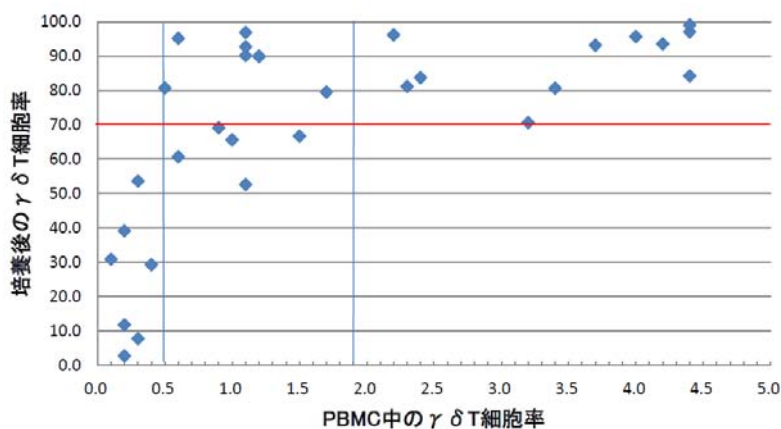
そのほかの点については、あくまで臨床研究の枠組みのなかで行われますので、了とします。

一方、高度医療評価制度は薬事への連結トラックですので、数年以内に治験を実施されると認識しています。薬事開発を目指して有効性・安全性を反映させる品質を担保すべく、研究をお進めください。(回答(1)4の回答に対する更問)

回答

ご指摘のとおり、投与細胞の純度 70%以上といたします。培養後の $\gamma\delta T$ 細胞比率が 60%以下の場合には、 $\gamma\delta T$ 細胞以外の細胞中に IL-4 などの抑制性サイトカインを産生する細胞や免疫抑制性 T 細胞 (CD4 陽性 Foxp3 陽性 T 細胞) が混入する可能性が否定できないというデータに基づき「投与に用いるべきではない基準」として設定しておりました。「投与可能な細胞」の基準としては、より安全で質の高い細胞を投与するために $\gamma\delta T$ 細胞比率 70%以上といたします。

指摘事項 2. とも関連して、我々の最近 30 例の成績を示します。末梢血中の $\gamma\delta$ 細胞比率が 0.5%未満の場合 14 日の培養後に $\gamma\delta$ 細胞比率が 70%以上になることはありませんでした (7/7)。一方 2%以上の場合全例で 70%以上の $\gamma\delta T$ 細胞比率を達成しております (11/11)。0.5%-2.0%では、7/12 例では 70%以上の $\gamma\delta T$ 細胞を得ることが出来ましたが、5/12 例では 70%の基準を満たしていませんので、アフエレーシスに進む前に事前培養テストが必要と判断しております。



申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。

・高度医療申請様式 3 号 6. 治療計画 A. 事前検査 ②事前 $\gamma\delta$ T 細胞検査

・実施計画書 p6 「3. 2. 入手方法および保管管理」

「培養開始時の PBMC 数、 $\gamma\delta$ T 細胞比率と 10 日間の培養によって得られた $\gamma\delta$ T 細胞数、 $\gamma\delta$ T 細胞比率をもとに、治療用の採血を実施した場合に得られる $\gamma\delta$ T 細胞を推定し、 1×10^9 個以上の $\gamma\delta$ T 細胞が得られ、その細胞比率が 70%以上を占めることが見込める患者を合格とする。」

5. CPC について

本申請も CPC は陰圧管理ができるスペックではないため、その他感染症を保有する被験者は除外すべきと考えます。GMP ハード基準は感染症を有する細胞組織加工医薬品を製造する場合には、上乘せ規制が必要であり、生ワクチンを製造する際の基準が参考となります。(回答(1)5の回答に対する更問)

回答

CPC に関する本指摘事項は、除外基準に関する指摘事項 3 と関連しておりますが、ご指摘を踏まえ、本臨床試験においては、HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合に加えて、HBV あるいは HCV 感染症患者は被験者から除外いたします。

申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。

・高度医療申請様式 3 号 5. 被験者の適格基準及び選定方法 【除外基準】(2)

・実施計画書 p10 「4. 2. 除外基準」

「HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。」

・説明文書 p4 「3. この試験の方法 (1) 対象となる患者さんについて」

「ただし、その他の試験の参加に必要な基準に合った方に参加していただきます。感染検査 (HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体) が陽性である方や、妊娠を希望する方や妊婦、授乳婦の方などは参加いただけません。」

6. 解析方法について

プロファイリングを t 検定などで検定すると記載がありますが、t 検定よりも non-parametric 解析の方が良いかも知れませんが、生物統計家に入っていたら、本試験の品質を向上させていただくことを期待します。(回答(1) 8の回答に対するコメント)

回答

ご指摘を踏まえ、以下のように訂正致します。

「測定された各腫瘍マーカー及び QOL スコアの測定時期毎の要約統計量を算出するとともに、これらの反復測定データに対して一般線形モデルを用いて経時プロファイルの解析などを行う。」また、統計解析責任者として東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学講座・特任准教授山口拓洋が研究組織に加わっております。

7. 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

培養工程で、東大病院の医師が常に立ち会っているという理解でよろしいでしょうか。法令への抵触はないと病院が判断しているという理解でよろしいでしょうか。メディネット社の技術員として、当該細胞培養技術者がメディネット社から給与を得ているという状況が、国民の耳目に適切に映るのか疑念があります。(回答(1) 13の回答に対する更問)

回答

培養工程において技術員が従事する時間帯中は、常時当院の医師が立ち会っております。当院は本治療に要する細胞調製の工程中で必要な箇所を民法上の契約に基づいてメディネット社に委託し、出向した技術員が実施します。

8. 人件費の積算根拠

時給 4500 円のうちの程度が技術員本人に入るのでしょうか。この点が、メディネット社を介在させることによるブラックボックスで、契約内容によりませんが不適切といわれても現状では論駁仕様がありません。被験者への請求は通常の水準（他臨床研究では 1500 円程度）とし、差額は研究費などで賄われるべきと考えます。(回答(1) 14(1)の回答に対する更問)

回答

高度医療申請様式第 7 号 3 人件費の積算根拠に記載しました通り、既に今回の被験者への請求については、治療用細胞培養にかかる 4.5 時間 (x2 名) のみの請求となっており、本細胞医療を実行するために必要となる成分採血後の末

第 28 回高度医療評価会議	資料1-3
平成 23 年 12 月 21 日	

梢血の処理（6 時間×2 名）、本来安全性の確保のために最も重要なステップの一つである微生物やウイルス感染検査を含む治療用細胞品質検査（4.5 時間×2 名）に従事する技術員の人件費は、既に除いた状態となっております。また、細胞調製の工程では、地震・停電等を含めた施設環境面での対応や機器のアラーム発生時には時間外であっても医師と共に技術員が対応をしています。これらの人件費はすべて被験者に請求しておりません。これ以上の研究費による支払いは対応が難しいのが実情です。

また、細胞調製は、未だ工業製品のように機械化による生産ができる訳ではなく、技術員の能力に頼る部分が非常に大きく、教育研修と経験の蓄積が重要だと考えます。こうした世に数少ない技術員の雇用を継続しその能力を保つためには、1500 円程度の人件費で対応できません。また、教育研修も勤務時間に含まれますが、被験者に請求しておりません。

高度医療審査の照会事項（松山技術委員）に対する回答（4）

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 12 月 8 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

【実施計画書】

1. 3. 試験薬

肺塞栓症のリスクは、高度医療評価制度の目的とする薬事展開において、本細胞製剤のように経静脈的に投与される際には、必須の検査項目となります。今回の臨床研究では、動物実験などによる安全性用量設定試験が実施されていないため、より慎重な検査項目・エンドポイントの設定が求められます。Rosenberg らの報告と本研究にて用いられる細胞調整方法は異なる場合、品質特性が異なりますので参考となっても検討する必要があります。（回答（2）1の回答に対する更問）

回答

ご指摘のとおり、肺塞栓症のリスクに対しても慎重に対応するため、投与前後にパルスオキシメーターでと経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）を測定し、咳嗽、呼吸困難などの症状の出現を慎重に観察することを徹底いたします。予期される有害事象（実施計画書 8 ページ）への肺塞栓症の記載と、観察項目のバイタルサイン（20 ページ）に経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）を追記致しました。

2. 入手方法および保管管理

(5) 細胞の調製及び品質検査

マイコプラズマ検査に関しては、PCR 法はあくまで参考であり、indicator 法と培養法のいずれかとの併用が望ましいと理解されています。局法プライマーはあくまで参考情報であると記載されており（局法を再読してください）、ご使用の MycoSEQ mycoplasma detection system が国際的にも認められているとのことですので、試験ごとに validation をしっかりされるという前提で当該 PCR 法による検出試験の実施を否定するものではありません。しかし PCR 法は特異性が低いという課題もあり、また MycoSEQ システムは 10cfu/reaction とすると、感度が低いのではないかと危惧します。細胞の出荷時に同時に培養法あるい

は indicator 法のいずれかを併用することを推奨します。(回答 (2) 2 (5) の回答に対する更問)

(8) 血漿分画製剤の使用について

了解いたしました。ALyS 培地に使用されているヒト血漿由来成分につき、すべて追跡管理がなされていることを製造販売業者に確認し、確認書面をご提出ください。(回答 (2) 2 (8) の回答に対する更問)

回答

(5) ご推奨頂きましてありがとうございます。PCR 法に加えまして、生菌検出が可能な培養法を適時併用いたします。また、indicator 法 (DNA 染色法) の必要性も考慮いたしまして、最終加工細胞の一部を -60°C 以下にて保管いたします。

(8) 血漿分画製剤の使用につきましては、製造販売業者に追跡管理がなされていることを確認致しました。確認書面を添付いたします (添付資料 1)。

3. 除外基準

東京大学の本 CPC は陰圧管理ができないとのことでしたら、その他の感染症保有被験者は当該臨床研究から除外されるべきと考えます。これは、細胞培養者の労務健康管理という観点と、患者間の感染症の伝播という公衆衛生上リスクの低減のためにお勧めする次第です。(回答 (2) 3 の回答に対する更問)

回答

ご指摘を踏まえ、本臨床試験においては、HIV 抗体あるいは HTLV-1 抗体が陽性である場合に加えて、HBV あるいは HCV 感染症患者は被験者から除外いたします。

申請書及び実施計画書の記載を以下のとおり修正いたします。

・高度医療申請様式 3 号 5. 被験者の適格基準及び選定方法 【除外基準】(2)

・実施計画書 p10 「4. 2. 除外基準」

「HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体及び HTLV-1 抗体のいずれかが陽性である患者。」

・説明文書 p4 「3. この試験の方法 (1) 対象となる患者さんについて」

「ただし、その他の試験の参加に必要な基準に合った方に参加していただきます。感染検査 (HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体) が陽性である方や、妊娠を希望する方や妊婦、授乳婦の方などは参加いただけません。」

4. 研究組織

東大病院病院長の責任を明確化するため、メディネット社の社員を東大病院の職員とすることはできませんでしょうか。また利益相反については、学府のなかからだけではなく、国民の目から見た議論を期待します。(回答(2)6の回答に対する更問)

回答

当院内で行われる全ての医療行為に関する管理・監督責任は、当院の病院長に帰します。当院内に実施される細胞調製及びその関連業務に従事するメディネット社の培養技術員については、個人との雇用契約がない出向者であり、当院ではこれらの者について臨床登録員という制度で管理しています。臨床登録員になるにあたっては、履歴書、出向元の承諾書、誓約書を取得し、当院として管理を行っています。また、臨床登録員は当院の規則を遵守するのは当然のこと、常勤職員と同様の医療安全をはじめとする各種院内研修の受講が義務付けられており、病院長の指揮・命令に従い、診療等に従事しております。

【補足資料】

5. おおむね了解しました。臨床登録員という位置づけがあいまいですので、この扱いについて東大病院の規定を読ませてください。(回答(2)10の回答に対する更問)

回答

臨床登録員という制度は当院独自のものであり、説明が不足しており、申し訳ございませんでした。臨床登録員は前問でご説明いたしましたように当院内で診療等に従事する出向者を位置づけたものであります。臨床登録員に関する当院内の説明を別紙の資料として添付いたします(添付資料2)。

添付資料 1

2011年12月7日

東京大学医学部附属病院
免疫細胞治療学講座 御中

株式会社 細胞科学研究所
品質保証課 担当 石屋 聡理



ALyS 培養液に含まれるヒト血漿由来成分の管理体制について

1. ヒト血漿由来成分

(1) ヒト血清アルブミン

オランダ、アムステルダムの CLB Red Cross 社製 人アルブミン製剤 “Cealb”

(2) ヒトアポトランスフェリン

米国 Fitzgerald 社 Transferrin protein (Apo) Cat. #30R-AT019

2. ウイルス否定検査項目

ヒト血清アルブミン： 血液供給ドナー毎の HIV-1 antibody、HIV-2 antibody、HCV antibody、HBsAg、HTLV-I、HTLV-II 検査。アルコール沈殿法による分画と製剤の60℃、10時間加熱処理による殺菌処理。(製剤の添付文書による)

ヒトアポトランスフェリン： 原料の HIV-1 HIV-2 antibody、HCV antibody、HBsAg、HAV、等の検査。(Fitzgerald 社データシートによる)

3. 記録

これらの製品を原材料として使用した培養液の製造番号と製造日および、原材料の製造番号は、製品の製造記録として製品販売開始から現在まで継続的に保管しております。

なお、弊社では血液由来成分を使用した培養液の製造記録は、保管期間30年と規定しています。

4. 追跡管理

上記3の記録を用いて、培養液の製造番号から原材料(ヒト血漿由来成分)メーカーの製造記録をトレースすることが可能です。

また、ウイルスなどが検出され健康被害の可能性が認められた場合、ヒト血漿由来成分提供メーカーと弊社双方から情報提供可能な体制を構築しております。

以上

各診療科（部）長
各診療科（部）人事部員 殿

病 院 長

臨床登録医申請書・臨床登録員申請書・登録研究医申請書・
登録研究員申請書の受付について

標記のことについて、本学以外に所属する者が本院で診療等に従事する場合は、下記のとおり申請を行うものとします。

ただし、当該年度4月1日の時点で60歳以上の者の場合は、引き続き診療等に従事する65歳未満の者とします。

なお、申請書類は貴科（部）にて取りまとめの上、ご提出願います。

記

1. 申請の種類

- ①臨床登録医・・・医師免許を取得し、診療等に従事する医師で、医籍登録後10年以上経過している医師
 - ②臨床登録員・・・医師免許の取得がなく、医療に従事する者
 - ③登録研究医・・・医師免許を取得しているが、本院では研究のみに従事する医師
 - ④登録研究員・・・医師免許の取得がなく、研究のみに従事する者
- ※従事終了後において在職等の証明はできません。**従事終了後、在職等の証明を必要とする可能性がある場合は、医師にあつては「研修登録医」にて、医師以外にあつては「病院研修生」にて申請を行って下さい（申請にあたり研修料が発生します）。

2. 提出書

(1) 医師免許保持者で本院にて診療等に従事する医師

- ①臨床登録医申請書又は登録研究医申請書（申請書）
 - ②履歴書（様式2-1）
 - ③診療・研究・診療補助従事承諾書（様式2-2）
 - ④誓約書（様式2-3）
 - ⑤保険医登録票（写）（臨床登録医のみ）
 - ⑥健康診断書（写）（臨床登録医のみ、必須の検査項目は以下のとおり）
- ※新規申請者－従事開始日より3ヶ月以内のもの（ただし、申請の種類、所属の変更等による新規者については、1年以内に受診したもので可）で、雇入時健康診断の項目に準ずること**
- 更新申請者－従事開始日より1年以内に受診したもの**
- ⑦端末利用申請書（臨床登録医のうち利用者のみ、登録研究医で利用を希望する者は「要望（理由）書（書式自由、企画情報運営部長宛）」を添付すること）

(2) 医師免許の取得がなく本院にて診療等に従事する者

- ①臨床登録員申請書又は登録研究員申請書（申請書）
 - ②履歴書（様式2-1）
 - ③診療・研究・診療補助従事承諾書（様式2-2）
 - ④誓約書（様式2-3）
 - ⑤健康診断書（写）（臨床登録員のみ、必須の検査項目は以下のとおり）
- ※新規申請者－従事開始日より3ヶ月以内のもの（ただし、申請の種類、所属の変更等による新規者については、1年以内に受診したもので可）で、雇入時健康診断の項目に準ずること**

更新申請者－従事開始日より1年以内に受診したもの

必須の検査項目（労働安全衛生法に準拠）

①身長・体重、BMI②視力検査③聴力検査④血圧測定⑤胸部X P検査⑥尿検査（尿蛋白定性、尿糖定性、尿潜血反応）⑦心電図検査（35歳の者、40歳以上の者）⑧血液生化学検査（AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総コレステロール(T-GUO)、クレアチニン、尿酸(UA)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、血小板数、HDLコレステロール、中性脂肪(TG)、血糖(FBS))⑨便潜血反応検査（40歳以上）⑩腹囲⑪既往歴及び業務歴の調査⑫自覚症状及び他覚症状の有無

※記入内容等に誤り・不備はないか、不足の書類はないか、必ず確認の上、提出して下さい。書類が不足している場合には受理しません。

※従事開始日を過ぎてからの申請は、原則として受理しませんのでご注意願います。

3. 提出期限 診療等への従事を開始する1ヶ月前

4. 提出先・照会先 総務課総務企画チーム教育研修担当（総合研修センター）
内線：32211、32212 E-mail soken@h.u-tokyo.ac.jp

5. 留意事項

- (1) 診療を行う場合は賠償責任保険にご加入願います。加入していない者は届出が受理されない場合があります。
- (2) 申請は当該年度内となります。引き続き診療等に従事する場合は、更新の手続きが必要になります。
- (3) 診療等を中止する場合は、速やかに「診療・診療補助・研究従事中止届」を上記担当まで提出して下さい。

平成 年 月 日

診療・研究・診療補助従事承諾書

東京大学医学部附属病院長 殿

施設名 _____

施設長名 _____ 印

所在地 _____

電話番号 () _____

当施設では、下記のとおり貴院で診療・研究・診療補助に従事することを承諾します。

記

1. 氏 名

2. 身 分

3. 期 間 平成 年 月 日 ～ 平成 年 月 日 (当該年度内)

4. 貴院での従事日

※ 従事日の記入例 ①毎週月曜日 (午後) ②毎月第1、第3月曜日 (一日)

平成 年 月 日

誓 約 書

東京大学医学部附属病院長 殿

施設名 _____

身 分 _____

氏 名 _____ 印 _____

私は、貴院において診療等に従事するための受入を許可された場合は、貴院の指示及び

貴学の諸規則を遵守することを誓います。

なお、上記に反した場合は、診療等への従事の停止または許可を取り消されても異議は

ありません。

高度医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

高度医療技術名：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導
 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療

平成 23 年 12 月 8 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

【同意説明文書】

1. 臨床試験に参加することにより期待される利益について、6. (1) には単に「治療効果を得られる」としか書かれておらず、また 1. (3) において既実施の臨床試験の治療成績が記載されているが、この記載ぶりも「病気の進行が抑制されるという結果を得ることができました（病勢コントロール率 40%）」と書かれているのみで、具体的にどのような効果があるのかわかりにくい。

回答

ご指摘を踏まえ、6. (1) を以下のように訂正致します。

「私たちは、平成 18 年 1 月 6 日に本学倫理委員会から承認を得て、肺癌の患者さんに $\gamma\delta$ T 細胞を用いた臨床試験を行いました。大きな副作用もなく、生活の質を落とさず治療を継続することができました。これまでの臨床試験では、15 人の肺癌患者さんが参加され、6 例（40%）の患者さんにおいて、CT などの画像診断で腫瘍の増大を認めたり新しい腫瘍の出現を認めたりすることなく、治療中安定した状態を保つことができました。 $\gamma\delta$ T 細胞治療は肺癌に対する既存の化学療法や放射線治療とは異なるメカニズムでがん細胞に働きかけ、QOL を維持しながら治療効果を得られることが期待されています。」

1. (3) に関しては次の指摘事項と関連するため下記に記載致します。

2. 高度医療の意義を説明している 1. (3) が、一般人にはわかりにくく、特に*1～5 を付して説明している内容が難解で、注の役割を果たしていない。

回答

ご指摘を踏まえ、専門用語を削除し、1. (3) を以下のように訂正致します。

「今回の治療で用いる $\gamma\delta$ T 細胞は体の中の血液中のリンパ球の一種です。普段はリンパ液や血流に乗って全身を循環し、がんや感染症などからからだを守る役割を担っています。 $\gamma\delta$ T 細胞は、正常細胞とがん細胞を見分けるためのア

ンテナ（受容体と呼ばれる）を持っており、がん細胞表面に存在するわずかな目印を感知してがん細胞を攻撃しますが、目印を持たない正常細胞を攻撃しない細胞として知られています。そこで、私たちは、がん細胞のみを感知して攻撃することが期待できる $\gamma\delta T$ 細胞を大量に培養する技術を開発し、がんの治療に用いることにしました。

この臨床試験でおこなう $\gamma\delta T$ 細胞治療では、あなた自身の血液から $\gamma\delta T$ 細胞を採取して、無菌培養室で 2 週間培養し、数を増やし活性化させてからもう一度あなたの静脈内に点滴して体に戻します。

私たちは、今回の臨床試験（高度医療）を行う前に、平成 18 年 1 月 6 日に倫理委員会の承認を得て、肺癌の患者さんに $\gamma\delta T$ 細胞を用いた臨床試験を行った結果、大きな副作用もなく、生活の質を落とさず治療を継続することができました。進行した肺がん患者さん 15 例に対する治療成績は 6 例の患者さんで病気の進行*が抑制されるという結果を得ることができました（病勢コントロール率 40%）。

*進行とは、治療前後の CT などの画像を比較して腫瘍の長さが治療前に比べて 20%以上増大すること。または新しい腫瘍の出現を認めること。

$\gamma\delta T$ 細胞治療は、がんの治療として厚生労働省の承認はまだ得られておらず、世界的にもまだ臨床試験により、その効果の検討が行われている段階です。肺がんに対する $\gamma\delta T$ 細胞治療の安全性が確認され、また臨床効果も認められたため、第 II 相試験を行うことにしました。本臨床試験では、参加される患者さんを増やして、さらに有効性の評価をすることになりました。

現在、東京大学医学部附属病院 呼吸器外科では、非小細胞肺がん以外に大腸がんの肺転移手術後の患者さんを対象に $\gamma\delta T$ 細胞を用いた臨床試験を実施しています。その他、胃・食道外科では胃がんと食道がんを対象に、肝胆膵外科では膵がん術後、肝内胆管がん・胆道がん術後などを対象に $\gamma\delta T$ 細胞を用いた臨床試験が実施されています。」

3. 臨床試験に起こりうる危険と必然的に伴う不快な状態が記載されている 6.

(3)に「肺がんによる症状」があるが、これは臨床試験の実施によって起こるものでなく、肺がん患者一般に起こる症状であれば、記載する必要が無く、却って誤解を招くことになる。

回答

ご指摘を踏まえ、6(3)を削除致しました。

4. 当該試験終了後の対応として、効果判定後もできるだけ継続して診療・検査を受けてもらうことのみが書かれているが、効果が認められた場合は追加投与を行うのであればそれを記載し、また「7. この試験に参加しない場合の他の治療法」に記載された内容が、不参加の場合や参加を中止した場合のみならず、終了後の対応としても当てはまると考えられるので、補充する必要がある。

回答

追加投与を行うことは、9 ページに記載し、また、同じページの4. この試験への予定参加期間に引き続き、「 $\gamma\delta T$ 細胞の投与に関係する参加予定期間は全体で約 26 週間（追加投与毎に2週間延長）を予定しています。」と記載しておりますので、「この試験に参加された場合は投与終了もしくは中止後もできるだけ継続して診療・検査を受けていただくことを予定しています。観察期間終了後も当院での診察の中で病状をお聞きしたり必要な検査を行います。」と変更致します。

また、

7. この試験に参加しない場合の他の治療方法に関しては、

「この臨床試験に参加しない場合や参加を中止した場合は、従来と同じ治療を行います。具体的には、当院呼吸器外科及びその連携病院・施設において、」に続く「まだ施行していない別の化学療法を試みるか、がんにより生じる苦痛を和らげる治療（緩和治療）などが考えられます。」を削除し、「あなたの身体の状態に応じて、ドセタキセル単剤、ペメトレキセド単剤（扁平上皮癌以外の場合のみ）、エルロチニブ単剤、ゲフィチニブ単剤（がん EGFR 遺伝子変異を有する場合のみ）による抗がん剤治療や対症療法を中心にした緩和医療を行うことが可能と考えられます。」と変更・追記致します。

5. 利益相反の問題について、16. に、免疫細胞治療学（メディネット）講座が株式会社メディネットの寄附を受けて設置されたと書かれているが、同社の事業内容、特に本臨床試験と関わりのあるものについての説明が無い。

回答

ご指摘を踏まえ、以下の文章を同意説明文書（p19）に追記致しました。

「株式会社メディネットが公開している事業概要によれば、同社は「医療機関に対して免疫細胞療法の実施に必要な技術・ノウハウ、施設、資材、専門技術者、システム等を包括的に提供するトータルソリューションサービスを事業

化」しているとのこと。同社と東京大学医学部附属病院の間では、細胞調製等に係る業務について同社からの支援サービスを受けるといった内容の契約を締結し、同社の技術者が当院医師の指揮・監督下で培養を行った都度、東京大学医学部附属病院が支援サービス料を支払います。」

6. 患者相談窓口として、臨床試験担当部局のみが挙げられており、特に「一般問い合わせ相談窓口」が免疫細胞治療学（メディネット）講座となっていて、一般の窓口になっていないため、患者相談対応が十分整備されていない。

回答

東大病院「がん相談支援センター」では、(1) がん療養上の各種相談（医療費、福祉・介護など社会的なサポートの活用法）(2) セカンドオピニオンの受け方 (3) 医師の説明が理解できなくて困っている方への相談・支援 (4) がんに関する一般的な情報の提供など、当該臨床試験を含め、がんに関して適切な診療が受けられるように、様々な相談に応じるとともに適切な情報を提供しています。一般の窓口に関して、以下のように修正致しました。

【一般問い合わせ相談窓口】

東京大学医学部附属病院 がん相談支援センター

月曜日～金曜日 8:30～16:00

03-5800-9061

標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療

調製した製剤の患者への投与までのプロセス

① 施設

免疫細胞治療を安全に効率よく実施するために

- ①がん患者の診療を行う外来診療部門
- ②細胞調製部門 (CPC)
- ③免疫モニタリングを行う研究部門

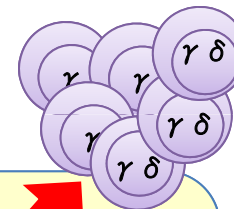
の3つの部門を合わせた免疫細胞治療専門講座を設置
呼吸器外科と密接に連携し細胞培養とその投与を担当する。



免疫細胞治療学講座に設置した細胞加工施設 (CPC) は、ハード面はGMPに準拠し、ソフト面である細胞加工プロセスにおいては高度な自主管理基準を制定し、ISO9001の認証を取得している。講座所属の2名の常勤医師と2名の細胞培養技術者が担当する。



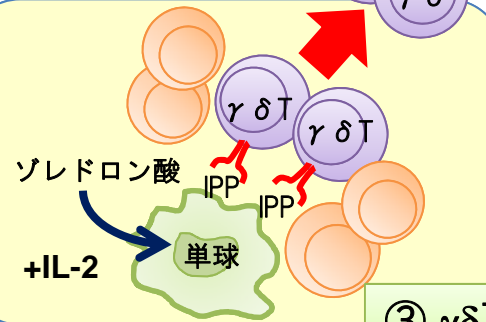
② 末梢血の採取



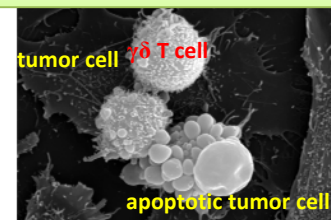
末梢血7.5mlを採血して末梢血単核細胞 (PBMC) を分離して、スモールスケールの事前培養テストを行い、治療に用いるための自己 $\gamma\delta$ T細胞培養の可否を判定する。

治療開始前に、アフェレーシス (成分採血) を行う。

得られた血液は、直ちにパスボックスを介して隣接するCPCに送られ、末梢血単核細胞 (PBMC) を採取する。PBMCは使用するまで凍結保存される。

③ $\gamma\delta$ T細胞の培養

ゾレドロン酸は、コレステロール代謝の中心に位置するメバロン酸経路のFPP合成酵素を阻害し、細胞内に中間代謝産物である Isopentenyl Pyrophosphate (IPP) を蓄積させる。末梢血中に存在する $\gamma\delta$ T細胞は、その受容体を用いてIPPを認識する。PBMCにIL-2とゾレドロン酸を加えて培養すると、単球内に蓄積したIPPに反応した $\gamma\delta$ T細胞を選択的に刺激活性化し増殖させることが可能である。14日間の培養で $1 \sim 10 \times 10^9$ 個の $\gamma\delta$ T細胞を得る。

④ $\gamma\delta$ T細胞の投与

品質検査後に得られた活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞を患者に経静脈投与する。正常細胞と異なり、がん細胞内にはIPPが蓄積しており、がん細胞を認識した $\gamma\delta$ T細胞は、直接的な細胞傷害活性に加えて、IFN- γ などのサイトカインを産生し、抗腫瘍効果を発揮する。2週間間隔で6回の投与を1クールとし、効果が認められれば2週間間隔の投与を継続して実施する。

標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療

開発ロードマップ

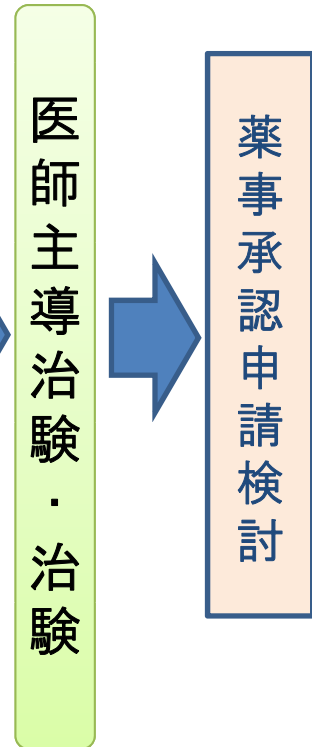
試験(薬):ゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞
適応疾患:標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

臨床研究

試験名:自己 $\gamma\delta$ T細胞療法の非小細胞肺癌に対する安全性および効果に関する研究
試験デザイン:第I相探索的研究
被験者数:15例
結果の概要:重篤な有害事象を認めず、安全に治療を実施した。15例中6例で病態の安定化(stable disease)を認めた(病勢コントロール率40%)。中央生存期間は589日、中央無増悪生存期間は126日であった。

高度医療(本申請)

試験名:標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療
試験デザイン:単群第II相臨床試験
被験者数:85例
評価項目:
無増悪期間(Time to Progression : TTP)
全生存期間(Overall Survival : OS)
病勢制御率(Disease Control Rate : DCR)
奏効率(Response Rate : RR)



類似の治療の現状

薬事承認:米国(無)欧州(無)

日本では、東京女子医大・京都大学グループにより、サイトカイン療法不応性の転移・再発腎癌を対象に「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」が、高度医療として実施されている。

オーストラリアのThe Brisbane Clinic for Lymphoma, Myeloma and Leukaemia based at Greenslopes Private Hospitalにおいて、 $\gamma\delta$ T細胞の移入治療が実施されている。

フランスでは、Innate Pharma社(117 Avenue de Luminy, 13276 Marseille Cedex 09, France (innate-pharma.com)が、「IPH1101」という名の $\gamma\delta$ T細胞活性物質の薬品を開発中である。

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または治験の追加を検討

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
018	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法	腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）	適応外医薬品	H23. 11. 16	東京大学医学部附属病院	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
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. 12. 15	埼玉医科大学国際医療センター	東京慈恵会医科大学附属病院 東京慈恵会医科大学附属柏病院 東京慈恵会医科大学附属第三病院 群馬県立がんセンター
024	パクリタキセル腹腔内反復投与療法	胃切除後の進行性胃がん（腹膜に転移しているもの、腹腔洗浄細胞診が陽性であるもの又はステージII若しくはIIIであって肉眼型分類が3型（長径が八センチメートル以上のものに限る。）若しくは4型であるものに限る。）	適応外医薬品	H23. 11. 24	名古屋大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学附属病院 群馬大学医学部附属病院 金沢医科大学病院 兵庫県立淡路病院
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ベバシズマブ静脈内投与療法	神経症状を呈する脳放射線壊死（脳腫瘍又は隣接する組織の腫瘍に対する放射線治療後のものに限る。）	適応外医薬品	H23. 12. 8	大阪医科大学附属病院	北海道大学病院 東京都立駒込病院 杏林大学医学部附属病院 熊本大学医学部附属病院
035	急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与療法	急性心筋梗塞（再灌流療法の成功したものに限る。）	適応外医薬品	H23. 12. 14	大阪大学医学部附属病院	日本医科大学付属病院 獨協医科大学病院 独立行政法人労働者健康福祉機構 東労災病院 公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 独立行政法人労働者健康福祉機構 大阪労災病院 東大阪市立総合病院

(別添様式第3-1号)

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
適応症	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
内容	<p>(先進性)</p> <p>著しい低身長あるいは脚長差を有する疾患に対して骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長することが必須なため治療期間は長期にわたる。長期間の治療期間中には、感染や関節拘縮、仮骨形成不全などさまざまな合併症が生じやすい。骨延長術に伴う合併症は、ほとんどが延長部位の仮骨形成不全に由来する。したがって、延長部位の骨形成をいかにして促進させるかが骨延長術正否の鍵となる。</p> <p>骨延長術における骨形成促進に関して、組織工学的手法を用いた細胞移植の併用はこれまでに報告がない。骨延長術における治療期間の短縮を目的として、骨形成能を有する骨髄間葉系幹細胞と、細胞増殖因子を豊富に含む多血小板血漿による組織工学的手法を用いた骨再生療法を開発した。本法は侵襲が小さく安全性も高いことに加え、有効な仮骨形成が獲得でき、治療期間の短縮が期待できる先進性の高い医療技術と考える。</p> <p>(概要)</p> <p>骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。</p> <p>(効果)</p> <p>本院で施行した骨髄細胞移植を併用しない従来の骨延長術は35例68肢であり、平均のHealing Index (1cm延長するのに要する期間)は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ37.7日/cm、69.4日/cmであった。一方、本法を併用した骨延長術41例74肢の平均Healing Indexは低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ31.0日/cm、37.1日/cmであり、治療期間は著明に短縮した。低身長症では、平均で9cmの延長を行っているので、Healing Indexが6.7日/cm (37.7-31.0)と小さくなると6.7日/cm×9cm=60.3日すなわち約2カ月の治療期間が短縮することとなる。</p> <p>本法では骨髄細胞、多血小板血漿ともに自家組織であるため、感染や免疫反応の危険性が少なく安全性が高い。さらに、注射による移植であるためきわめて侵襲が少ない。本法は、骨形成を促進する新しい低侵襲治療法として、従来の同種骨あるいは自家骨移植の代用となり得る可能性を秘めている。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>360,900円</p>
申請(調整)医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)

骨欠損のため骨延長術を要する 30 歳以下の症例が適応となる。

具体的には軟骨無形成症、軟骨低形成症などの各種骨系統疾患に伴う著しい低身長の症例、あるいは外傷や先天性疾患による左右の下肢長差を有する症例である。

ただし、 $-3SD$ 以上の低身長症例、3cm 未満の脚長差を有する症例は除外する。

またスクリーニング検査により、HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBV 抗原陽性、梅毒トレポネーマ陽性など、ウィルス感染症（キャリアを含む）を有する症例も除外する。

また、精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と思われるもの、および 200ml 採血の安全性を考慮して体重 20kg 未満の症例も除外する。

適格基準を満たすものに説明文書に基づいて説明し、同意を得たのちに当試験に参加する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 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
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 [] B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント: 従来の方法に比べて有効性が高く、低侵襲の上に安全性も確認 されており、十分に先進技術・医療に値する技術である。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

「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（高度医療整理番号 035）」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

名古屋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：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	
適応症：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	
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>著しい低身長あるいは脚長差を有する疾患に対して骨延長術は有効な治療法であるが、緩序に延長することが必須なため治療期間は長期にわたる。長期間の治療期間中には、感染や関節拘縮、仮骨形成不全などさまざまな合併症が生じやすい。骨延長術に伴う合併症は、ほとんどが延長部位の仮骨形成不全に由来する。したがって、延長部位の骨形成をいかにして促進させるかが骨延長術正否の鍵となる。</p> <p>骨延長術における骨形成促進に関して、組織工学的手法を用いた細胞移植の併用はこれまでに報告がない。骨延長術における治療期間の短縮を目的として、骨形成能を有する骨髄間葉系幹細胞と、細胞増殖因子を豊富に含む多血小板血漿による組織工学的手法を用いた骨再生療法を開発した。本法は侵襲が小さく安全性も高いことに加え、有効な仮骨形成が獲得でき、治療期間の短縮が期待できる先進性の高い医療技術と考える。</p> <p>（概要）</p> <p>骨延長術時に骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清含有の骨芽細胞誘導培地にて3週間培養し骨芽細胞へ分化誘導する。多血小板血漿は移植前日に自己静脈血より遠心分離法により精製する。培養細胞の安全性を確認後、培養細胞と多血小板血漿を混合してトロンビン、カルシウムとともに骨延長部位に注射により移植して、早期に骨形成を促す治療法である。</p> <p>（効果）</p> <p>本院で施行した骨髄細胞移植を併用しない従来の骨延長術は35例68肢であり、平均のHealing Index（1cm延長するのに要する期間）は低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ37.7日/cm、69.4日/cmであった。一方、本法を併用した骨延長術41例74肢の平均Healing Indexは低身長症例、脚長不等症例でそれぞれ31.0日/cm、37.1日/cmであり、治療期間は著明に短縮した。低身長症では、平均で9cmの延長を行っているので、Healing Indexが6.7日/cm（37.7-31.0）と小さくなると6.7日/cm×9cm=60.3日すなわち約2カ月の治療期間が短縮することとなる</p> <p>本法では骨髄細胞、多血小板血漿ともに自家組織であるため、感染や免疫反応の危険性が少なく安全性が高い。さらに、注射による移植であるためきわめて侵襲が少ない。本法は、骨形成を促進する新しい低侵襲治療法として、従来の同種骨あるいは自家骨移植の代用となり得る可能性を秘めている。</p> <p>（高度医療に係る費用）</p> <p>360,900円</p>	
申請医療機関	名古屋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7月13日(水) 16:00～17:00

(第25回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

名古屋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。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第25回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第25回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

名古屋大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

高度医療 評価表 (番号 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採取し、間葉系幹細胞を含む細胞を自己血清下で培養し骨芽細胞へ分化誘導する。 細胞の安全性を確認後、自己血より精製した多血小板血漿とともに骨延長部位に移植し、早期に骨形成を促す治療法である。

【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	・ <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。） 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	・ <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。） 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	・ <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。） 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いる。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコールの評価】 評価者：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
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。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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

高度医療 035 に対する第 25 回高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

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 9 月 1 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

1. 効果安全性評価委員会及び独立データモニタリング委員会の役割を明確にし、メンバーも含め再考すること。

【再考の際、考慮していただきたい事項】

- ・全く試験に関連していない(独立した)先生にみていただいて判断していただくこと。
- ・同一整形外科で診療グループが違うだけの助手の先生では問題があること。
- ・独立データモニタリングで判断された内容を高度医療事務局に報告していただくこと。
- ・2つの委員会を併存させるのは、かえって権限等々で混乱をまねき、運営のときに混乱するのではないか。

2. 高度医療評価会議事務局に5症例毎に報告すべき事項としては、安全性に関わる事項と登録された被験者の背景因子に関わる事項が考えられる。1. の検討結果によって効果安全性評価委員会/独立データモニタリング委員会に報告する事項・時期等が確定されるが、あわせて、高度医療評価会議事務局に報告する内容等についても予め手順を定めておくこと。

1：ご指摘ありがとうございます。別添1のとおり委員を見直し委員会を1本化しました。

2：ご指摘ありがとうございます。別添2の独立データモニタリング委員会運営概要のとおり運営体制を構築しております。

3. 第25回高度医療評価会議時資料1-3「質問事項への回答」に記載されている解析方針などは、そもそも臨床試験実施計画書（治療計画）に記載すべきことである。一部は臨床試験実施計画書 p12 に記されているが、回答内容から漏れがあるため、適宜臨床試験実施計画書を改訂すること。

【改訂の際、考慮していただきたい事項】

- ・本試験はランダム化比較試験では無く、ヒストリカルコントロール(外部対照)の情報と本臨床試験の情報とを比較するものである。そのため、外部対照の集団と本試験の集団との間の比較可能性がなければ、治療効果の比較は困難である。資料1-3の(1)、(2)で指摘されていることはまさにこの点についてであり、この点を踏まえ解析方法を明確にする必要がある。具体的には、①比較可能性を確認するための集計・解析、②主たる仮説を検証するための解析（及び(4)で記されている結果の解釈）、③探索的解析の3つに区別して、各々の解析対象となる集団を明記すると共に解析方法を記すことを勧める。
- ・「手術時年齢、延長量、Healing Index」等を挙げ「有意差検定をもって有効性を評価」とされているが、「手術時年齢」の外部対照と本試験データとの有意差は治療効果を示すものではない。解析の目的を明確にする必要がある。また、「大腿骨延長、下腿骨延長に分けて（略）延長部位による治療効果を判定する」と記されているが、これは単なる探索的解析として行うものなのか、大腿骨延長例と下腿骨延長例とが混在した集団同士では比較可能性の観点から不適切なために分けて比較するのかを明確にすべきであり、かつ資料1-3の(4)に記されている比較可能性に影響を与え得る他の要因に関する記載が臨床試験実施計画書（治療計画）に欠けているので盛り込む必要がある。
- ・これらを記した上で、もしも②の主たる仮説を検証するための解析が本試験に登録される患者さんの一部に基づく解析になるのであれば、本試験の検出力が十分であるのか否かを確認する必要が生じる。解析方法を明確にすることに伴って臨床試験実施計画書（治療計画）p11-12の目標数の設定根拠の記載事項・検討内容に変更が必要になるようであれば、あわせて改訂されたい。
- ・なお、資料1-3の(1)で論文（Hamajima, N. et al. J Clin Epidemiol 47(9):971-975, 1994）を引用して「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」と主張されておられるが、この論文は「ケース・コントロール研究」において既に「比較可能」と見なしうるコントロールが存在する場合の議論がなされているものであって、ヒストリカルコントロール（外部対照）との比較可能性そのものが問われている今回の議論においては不適切な引用である。
- ・臨床試験実施計画書（治療計画）の記載変更に伴い、特に②の主たる仮説を検証するための解析及び結果の解釈については、高度医療申請様式第3号への反映もしていただきたい。

- ・提出されている臨床試験実施計画書（治療計画）は「作成年月日：平成 21 年 8 月 17 日」となっているが、その後に改訂された内容を含むものと思われる。実施計画書の日付、改訂履歴は逐次更新すること。
- ・回答にあたって、変更箇所を記した新旧対照表をつけること。

3：ご指摘ありがとうございます。治療計画を見直しました。また治療計画の見直しに伴い、申請書の様式 3 号も変更しました。修正した治療計画、申請書様式 3 号及び新旧対照表を送付しますのでよろしくご査収願います。

効果安全性評価委員会と独立モニタリング評価委員会について

本臨床研究“軟骨無形性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”において、

効果安全性評価委員会の役割は、臨床研究の継続の適否、臨床研究実施計画書の変更を審議することを目的として、臨床研究の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価することを目的としている。

一方、独立モニタリング委員会は5症例毎に別途、安全性、有効性を審議し臨床試験の継続を審議する委員会である。

効果安全性評価委員会と独立モニタリング委員会は、その目的においては若干異なるものの安全性・有効性の審議・臨床試験の継続の審議という点で同じであるため、独立モニタリング委員会のメンバーを外部委員だけとし独立性を担保し、そのメンバーを、

①：名古屋市立大学病院 整形外科 教授 大塚隆信（委員長）

②：名古屋医療センター 小児科 部長 堀部敬三

③：あいち小児保健医療総合センター 整形外科 部長 服部 義

④：名古屋市立大学医学部 公衆衛生学 准教授 小嶋雅代（生物統計専門家）

に見直すことにより効果安全性評価委員会の役割と独立モニタリング委員会の役割の両委員会の役割を果たす独立データモニタリング委員会に1本化することとする。

《 独立データモニタリング委員会の運営概要 》



骨延長器除去後3ヵ月で治療効果に影響を与える背景因子、Healing Index および合併症の頻度をt検定等で解析。
5症例毎に独立データモニタリング委員会に報告！！



独立データモニタリング委員会

委員メンバー

名古屋市立大学病院	整形外科 教授 大塚隆信 (委員長)
名古屋医療センター 小児科	部長 堀部敬三
あいち小児保健医療総合センター	整形外科 部長 服部 義
名古屋市立大学医学部 公衆衛生学	准教授 小嶋雅代 (生物統計専門家)



報告されたデータ及び結果をもとに安全性及び有効性を評価し
試験継続の可否を審議する。
審議結果については、研究責任者へ報告すると共に翌月までに
厚生労働省へ報告する。



◆ 審議結果
研究責任者に報告

◆ 審議結果
厚生労働省へ報告

平成 23 年 8 月 29 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 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：治療計画

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
治療計画 作成年月日	作成年月日:平成 21 年 8 月 17 日	平成21年8月17日 改定 平成23年6月30日 改定 平成23年7月 5日 改定 平成23年7月 6日 改定 平成23年8月10日 改定 最終改定年月日:平成 23 年 8 月 29 日	高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応
治療計画 9-1. 比較対象 (コントロール)	以前当施設で施行された	これまでに当施設で施行された	高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応

<p>治療計画 9-2. 調査項目</p>	<p>コントロール群、細胞移植群両群において手術時年齢、延長部位（大腿骨、下腿骨）、延長量およびHealing Index を調査する。延長量は単純レントゲンにて延長部位を計測することにより算出する。</p>	<p>コントロール群、細胞移植群両群において手術時年齢、延長部位（大腿骨、下腿骨）、延長量、Healing Index および追加治療を要する合併症の有無を調査する。延長量は単純レントゲンにて延長部位を計測することにより算出する。</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>
<p>治療計画 9-5. 有効性の 判定方法および 判定時期</p>	<p>手術時年齢、延長量、Healing Index および合併症の頻度を Mann-Whitney <i>U</i> 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て有意差検定を行う。なお、延長量に大きな差を認めることが予想されるため、比較は低身長症例、脚長不等症例別々に施行する。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する。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する。有効性の判定時期は、骨延長器除去後3ヶ月時点とする。なお有効性判定のちも、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する。</p>	<p>治療効果に影響を与える背景因子として、手術時年齢、延長量、延長部位（大腿骨、下腿骨）、疾患（低身長症例、脚長不等症例）が挙げられる。ヒストリカルコントロールとの比較可能性を確認するため、これら背景因子をコントロール群と細胞移植群において統計学的に比較、解析する。背景因子に両群間で差を認めない場合には、Healing Index および合併症の頻度を t 検定（two sample test）にて統計学的に解析して有意差検定を行い、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する。背景因子のいずれかに両群間で有意な差を認める場合には、重回帰分析により背景因子による影響を補正したのちに有効性を判定する。さらに、延長部位別（大腿骨延長、下腿骨延長）や疾患別（低身長症例、脚長不等症例）の治療効果についても探索的解析を加え、細胞移植の有効性を検討する。</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>
<p>治療計画 12-3. 解析方法</p>	<p>培養骨髄細胞移植を併用した群と併用していない群において手術時年齢、延長量、Healing Index、合併症の頻度を Mann-Whitney <i>U</i> test を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって本試験の治療効果を判定する。さらに大腿骨延長、下腿骨延長に分けて、上記パラメーター（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を判定する。</p>	<p>まず、治療効果に影響を及ぼすと思われる背景因子（手術時年齢、延長量、延長部位、疾患）につき、培養骨髄細胞移植を併用した群とヒストリカルコントロールにおいて比較可能性を検討する。背景因子に両群間で有意な差を認めない場合には、Healing Index および合併症の頻度を t 検定（two sample test）を用いて両群間で統計学的に比較し、有意差検定をもって本試験の治療効果を判定する。背景因子に両群間で差を認める場合には、重回帰分析により背景因子の影響を補</p>	<p>高度医療評価 会議における 指摘事項への 対応</p>

		正して効果判定を行う。さらに探索的解析として、延長部位別（大腿骨延長、下腿骨延長）による治療効果、疾患別（低身長症例、脚長不等症例）による治療効果についても検討を加える。	
--	--	---	--

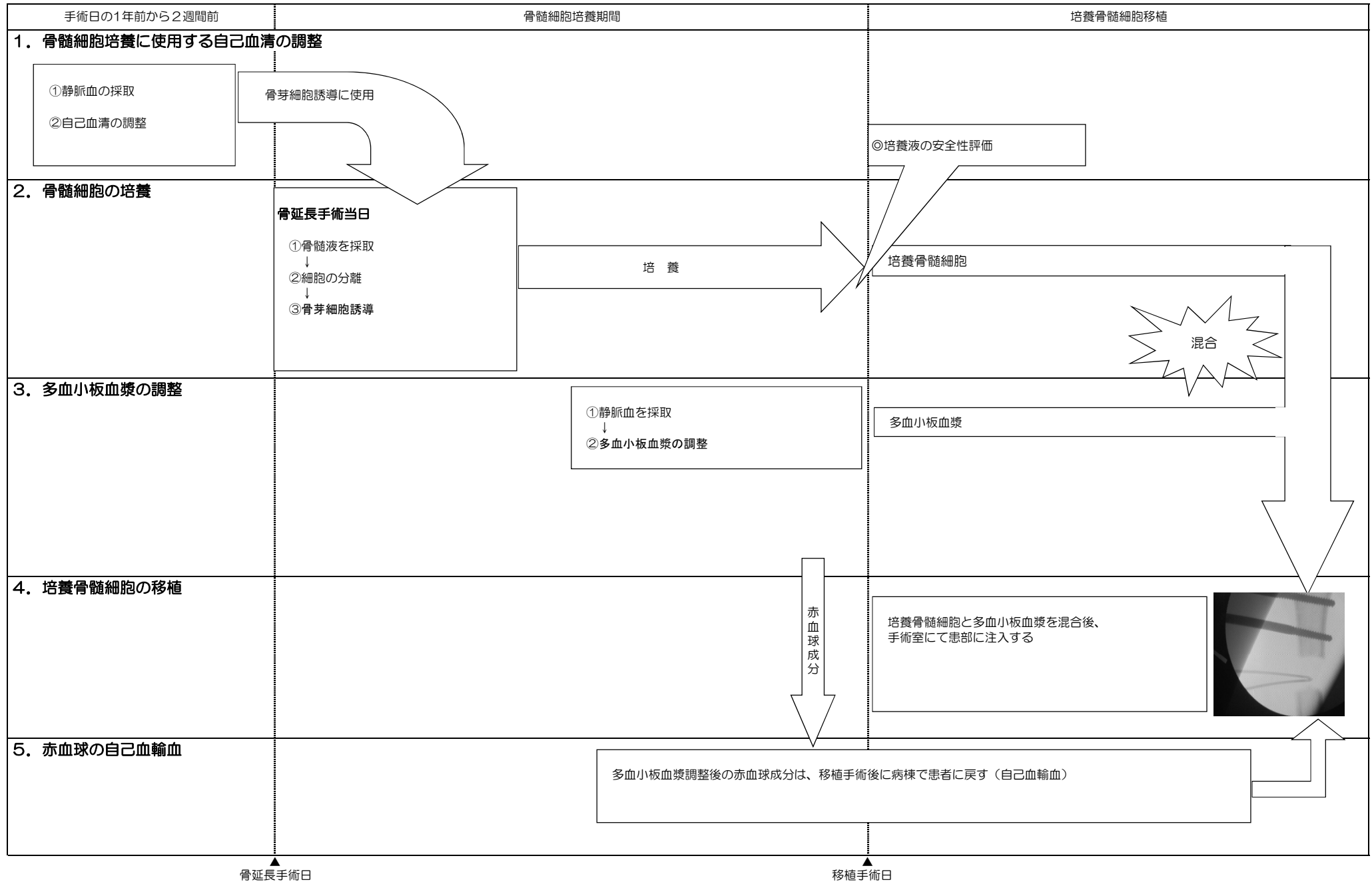
平成 23 年 8 月 29 日
名古屋大学医学部附属病院
整形外科 講師 鬼頭浩史

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：高度医療申請書様式第 3 号

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
高度医療申請書様式第 3 号 7. 有効性及び安全性の評価	Healing Index を Mann-Whitney U test を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって細胞移植による治療効果を評価する。	Healing Index を t 検定 (two sample test) を用いて統計学的に比較し、有意差検定をもって細胞移植による治療効果を評価する。 治療成績に影響を及ぼすと思われる背景因子（手術時年齢、延長量、延長部位および疾患）が両群間で有意な差を認めた場合には重回帰解析を行い、背景因子の影響を補正して治療効果を判定する。さらに、それぞれの背景因子に関する探索的解析も追加して、有効性を総合的に判定する。	高度医療評価会議における指摘事項への対応

培養骨髄細胞移植を併用した骨延長術の概要

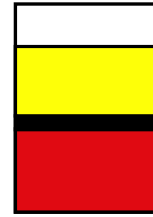




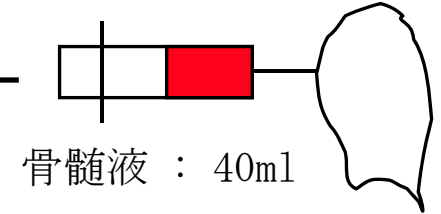
デキサメサゾン
+ β グリセロリン酸
アスコルビン酸



単核細胞



遠心

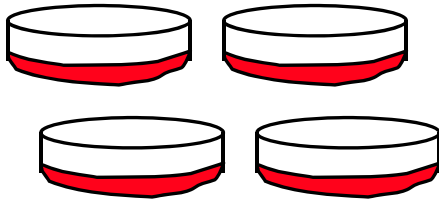


骨髓液 : 40ml

3週間培養

継代 :

5000 cells/cm²



骨芽細胞



トロンビン&カルシウム

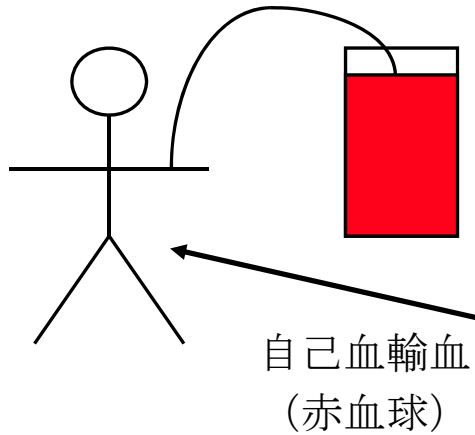
体内でゲル化



静脈血 : 200ml

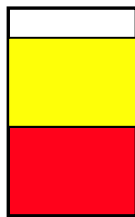
多血小板血漿

混合



自己血輸血
(赤血球)

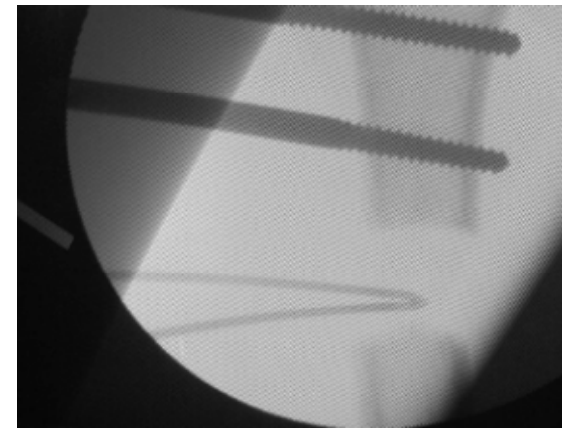
弱遠心



上清除去

強遠心

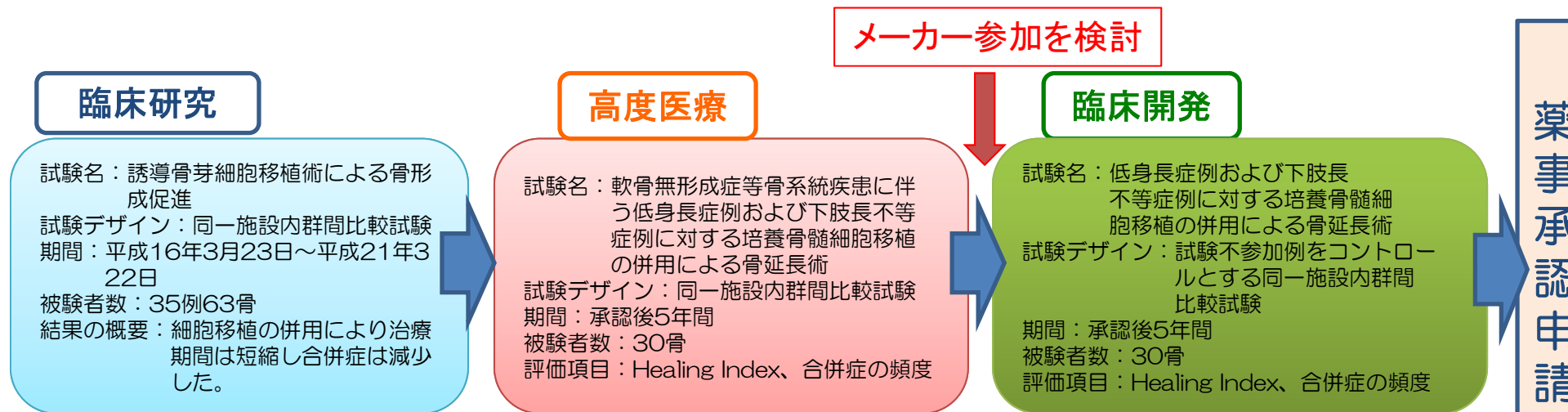
血小板沈殿



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



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

先進医療制度・高度医療制度の見直しについて（案）

1. 問題の所在

- これまで、先進医療専門家会議等において、
 - ・ 第 2 項先進医療技術の中で、特に有効性の評価が確立していない段階の技術については評価体制を充実すべき（適切な実績評価を行うための手順の明確化や高度医療のような施設個別承認制の導入等）
 - ・ 先進医療として保険併用が認められた技術についても、一定期間の実績に基づく評価を徹底すべき（漫然と保険併用を継続するべきでない）
 - ・ 第 3 項先進医療（高度医療）技術の審査における先進医療専門家会及び高度医療評価会議の連携を強化すべき（役割分担の明確化）などについて、問題提起がなされたところ。

- また、新成長戦略（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定。別紙 1）及び規制・制度改革に係る対処方針（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定。別紙 2）においても、先進医療に対する規制緩和を図り、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続きを簡素化することが求められ、具体的には、
 - ① 現在の先進医療制度よりも手続きが柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討
 - ② 一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこととされている。

2. 中医協におけるこれまでの検討状況

中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について」と題して、平成 22 年 10 月 15 日から平成 23 年 2 月 16 日までの 7 回にわたり検討を重ね、平成 23 年 5 月 18 日の中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方（案）（先進医療制度の手続、評価、運用の見直し）」（別紙 3）として報告され、了承されたところ。

具体的には、

- ① 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の効率化、重点化を図ることを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。

- ② 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について、当該実施計画書の審査については、先進医療会議（仮称）が適当と認めた場合には、

第 28 回高度医療評価会議	資料4
平成 23 年 12 月 21 日	

一定の要件を満たす機関（がん治療に高度の知見を有し、実施期間の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する期間）に委託できることとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議（仮称）において適否を判断することが出来ることとする。

- ③ 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について、国内において数例の実績がない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

3. 今後の対応案（別紙4）

以上の中医協での検討結果を踏まえ、平成 24 年度より、以下のとおりとはどうか。

○ 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の統合

・ 審査体制について

今回の統合により、現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査を先進医療会議（仮称）で行うこととする。ただし、実施計画等を厳格に審査する必要のある技術については、先進医療技術審査部会（仮称）を設置し審査することとする。

これにより、有効性・安全性の重複審査等の問題の解決が期待される。また、本会議及び部会の開催日程を予め決めておくことにより、本会議の審査から部会の審査へのスムーズな移行が期待される。

・ 申請書及び申請窓口について

申請書の様式を統一し、申請窓口となる事務局についても統一することとする。

これにより、申請誤りによる返戻がなくなり、申請書を最初から作成し直すという医療機関の手間が省くことができることが期待される。

なお、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性の高い抗がん剤とされた薬剤に関する先進医療の実施については、技術の安全性等の確認方法、実施可能な医療機関の要件、プロトコール審査が可能な外部機関の選定要件などを、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第 2 回開発要望（平成 23 年 9 月 30 日締め切り）の検討状況も踏まえながら、今後検討。

また、先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化等についても、臨床研究中核病院（仮称）等の制度化に向けた検討状況等も踏まえながら、今後検討。

以上

「新成長戦略」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・ライフ・イノベーションにおける国家戦略プロジェクト

今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点に置いたプロジェクトに取り組む。また、医療分野での日本の「安心」技術を世界に発信し、提供する。

4. 医療の実用化促進のための医療機関の選定制度等

がんや認知症などの重点疾患ごとに、専門的医療機関を中心としたコンソーシアムを形成し、研究費や人材を重点的に投入するほか、先進医療に対する規制緩和を図ることにより、国民を守る新医療の実用化を促進する。

また、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続を簡素化する。

これにより、必要な患者に対し世界標準の国内未承認又は適応外の医薬品・医療機器を保険外併用にて提供することで、難治療疾患と闘う患者により多くの治療の選択肢を提供し、そのような患者にとってのドラッグ・ラグ、デバイス・ラグを解消する。

新たな医薬品・医療機器の創出、再生医療市場の顕在化などにより、2020年までに年間約7,000億円の経済効果が期待される。

「規制・制度改革に係る対処方針」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・各分野における規制改革事項・対処方針

2. ライフイノベーション

規制改革事項	保険外併用療養の拡大
対処方針	<p>・現在の先進医療制度よりも手続が柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討し、結論を得る。具体的には、例えば、再生医療等を含めた先進的な医療や、我が国では未承認又は適応外の医薬品を用いるものの海外では標準的治療として認められている療法、或いは、他に代替治療の存在しない重篤な患者に対する治験中又は臨床研究中の療法の一部について、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこと等について検討する。 <平成22年度中に結論></p>

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について(案)

(先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

我が国における、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグや、我が国発の新医薬品の開発及び実用化の促進等といった課題については、研究開発の支援や、薬事承認の迅速化等が直接のアプローチとなるが、これに加えて、医療保険制度における先進医療制度についても、こうした課題に資するよう、その運用の見直しを以下のとおり行うこととする。

1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下「未承認薬等検討会議」という)において医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業により治験が着手され、又は薬事承認に係る公知申請がされることが原則であるが、これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、開発企業の公募中等、長期間治験が見込まれない場合に、これに係る技術を先進医療の対象とすることとする。

未承認薬等検討会議における開発要望の募集の際に、海外における標準的使用状況(米国の承認状況等)の記載欄を設けることとしているが、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、この海外における標準的使用状況の情報を活用し、先進医療としての適格性等を先進医療会議(仮称)において確認することにより、先進医療の対象技術として告示することとする。(中医協へ報告)

また、先進医療会議(仮称)において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定し(医療機関群)、これに該当する医療機関については、実施計画書を審査することにより、実施可能とする。(中医協へ報告)

- ・ 医療機関の施設属性・・・臨床研究中核病院(ICH-GCP水準の臨床研究を実施)都道府県がん診療連携拠点病院、特定機能病院等
- ・ 医療機関の施設要件・・・治験が適切に実施できる体制が整備されていること等
- ・ 当該実施計画書の審査については、先進医療会議(仮称)が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関(がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関)に委託できるとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議(仮称)において適否を判断することができることとする。

実施医療機関において、当該先進医療のデータの質を確保することにより、薬事承認の一定の効率化を図ることとする。

なお、データの質の確保のためには、一定の要件を満たすような臨床試験が実施される必要があり、具体的な要件については、今後関係部局と調整することとする。

次回の未承認薬等検討会議における要望募集が夏に行われる予定であるため、医療上の必要性の議論の結果や、企業による開発状況等に応じて適宜実施する。

2．先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

現在、先進医療の対象技術の申請においては、国内において数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

この場合には、申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととし、先進医療会議（仮称）において、この適否を判断する。

- ・安全性等の確認において必要な項目の例・・・臨床研究中核病院等であること、
治験が適切に実施できる体制が整備されていること等

この申請方法により先進医療を実施することができる医療機関としては、特に臨床研究中核病院等の高度な臨床研究を、安全かつ有効に行うことができる機関とするよう適切に審査を行う。

当該スキームを認めるに当たっては、分野ごとに以下の取扱いとする。

- ・適応外薬、未承認薬

新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別にこの取扱いの適用を検討すること。

- ・上記以外の医療技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ、医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3．現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の整理について

現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の効率化、重点化を図ること、上記1の取扱いを迅速に行うことを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。

新たな会議体（「先進医療会議（仮称）」）においては、以下の項目について審査を行う

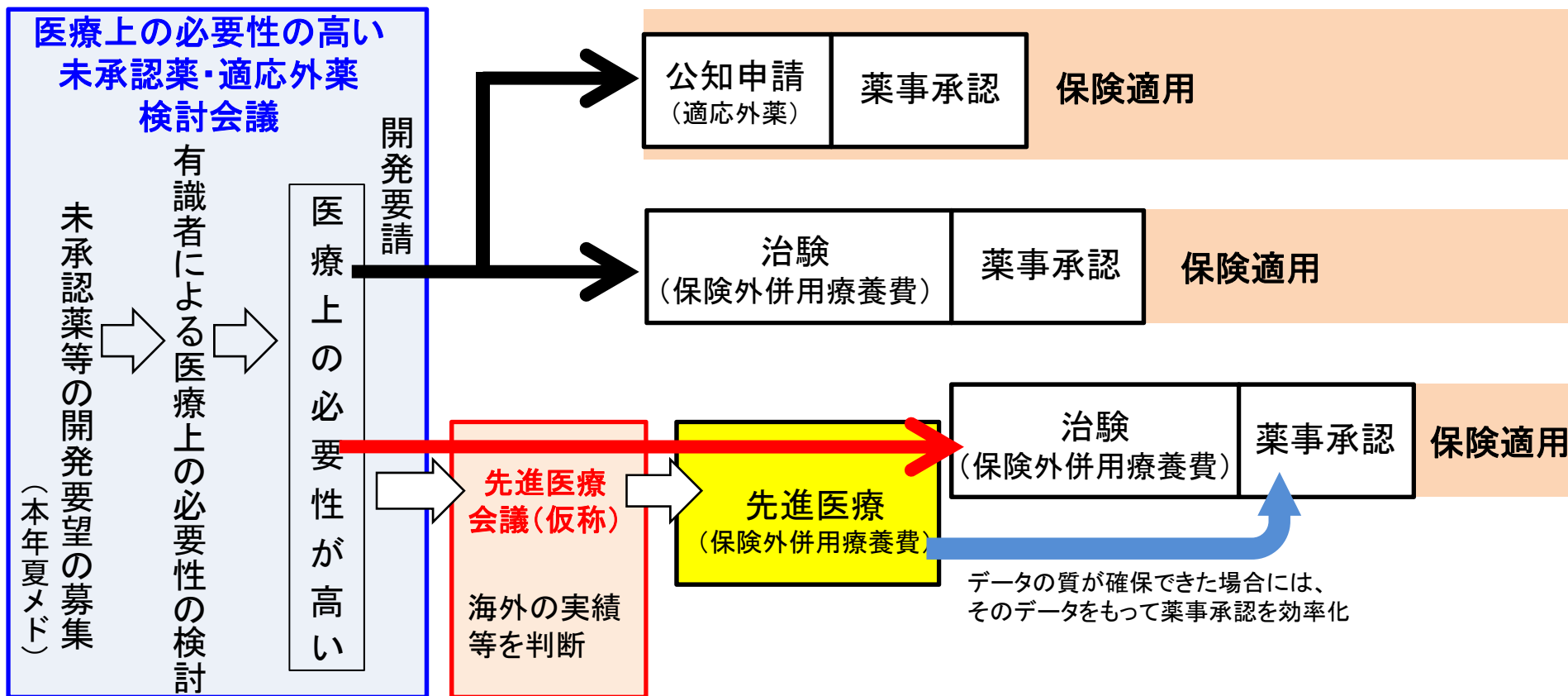
- ・ 個別の医療機関から申請のあった技術（未承認の医薬品、医療機器等を用いたものを含む。）について、倫理性、安全性、有効性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 当該技術を実施する医療機関について、実施機関の施設要件の設定又は個別の医療機関の実施の可否を審査。【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 上記1のスキームにおいて、未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等に鑑み、先進医療の対象とすることの可否の審査。実施可能な医療機関群の設定。また、当該技術を実施する医療機関の申請による実施計画書の審査。

当該会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

現行の評価療養の枠組みを変更するものではない。

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について (先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

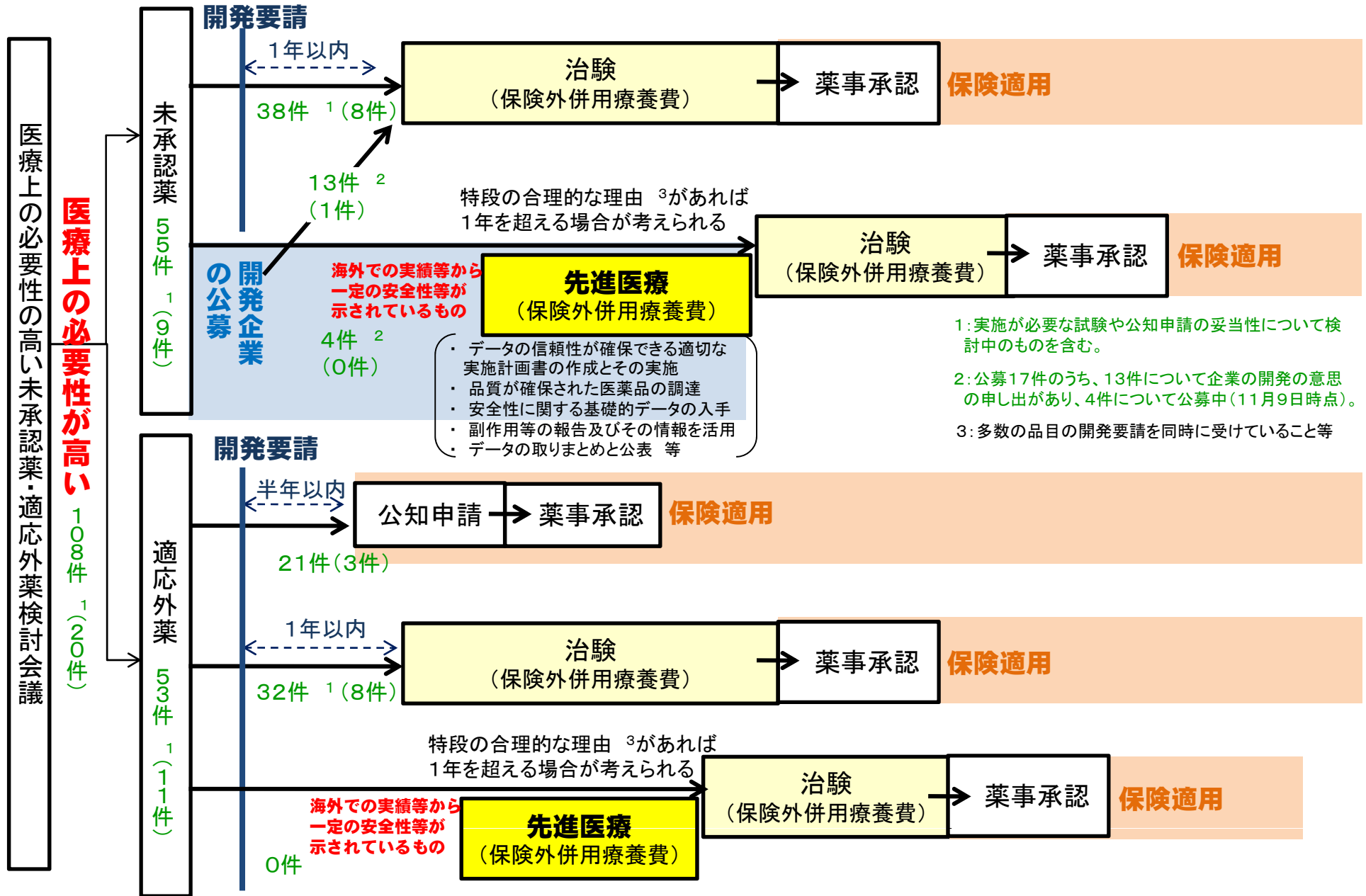
1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に係る先進医療の実施について



- ① 医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等を判断した上で、あらかじめ先進医療の対象として告示
- ② 実施可能な医療機関の属性(医療機関群)をあらかじめ特定
- ③ 医療機関は、実施計画書(プロトコル)審査のみで実施可能(外部機関の審査を活用可能)

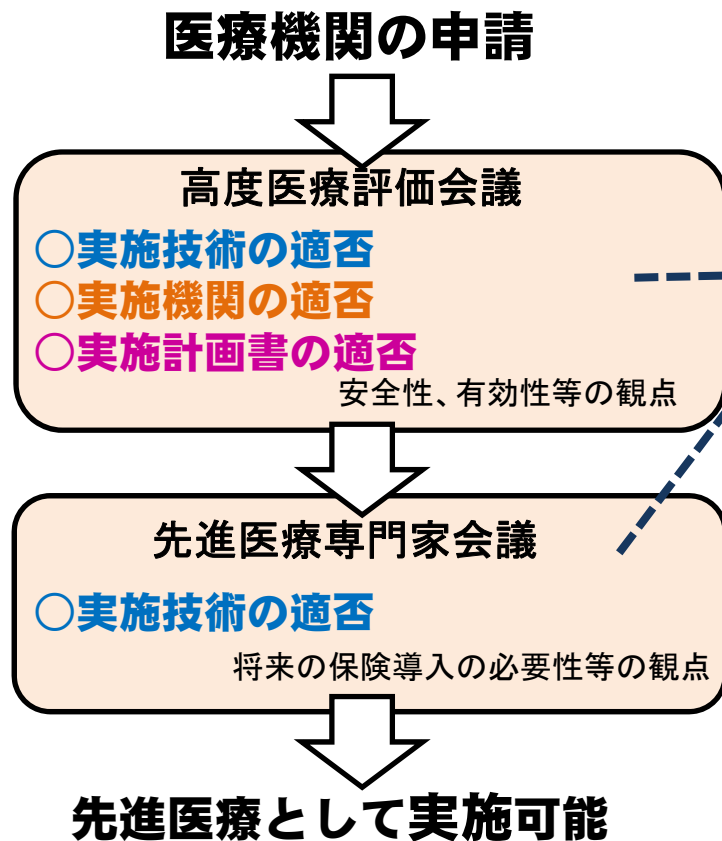
【①～③は先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の活用のイメージ

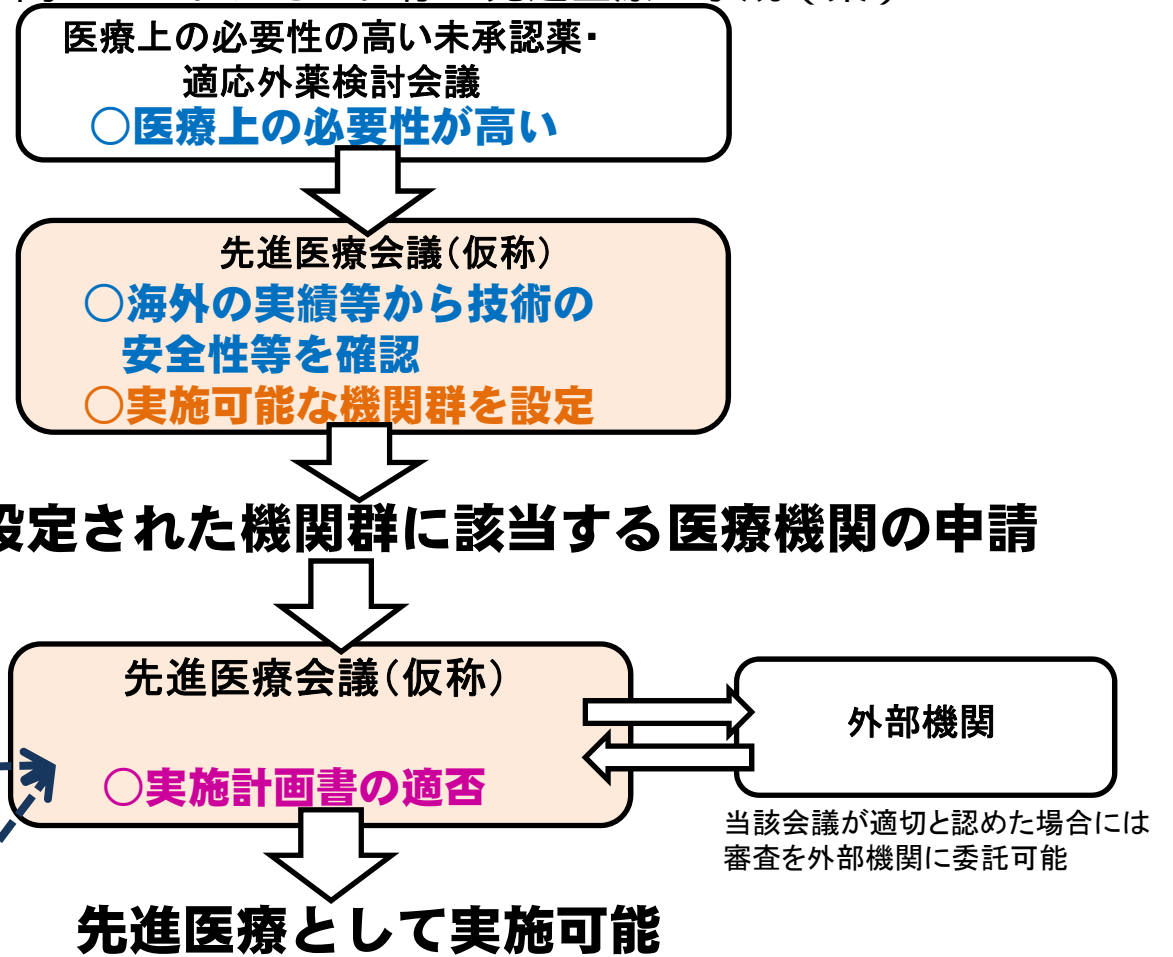


数字は、検討会議に要望として集まったもののうち医療上の必要性が高いとされたものとして第1弾として5月に開発要請等したもの。()内は抗がん剤。年内を目途に第2弾として74件(うち、抗がん剤は22件)を開発要請等予定。

現行の第3項先進医療の手続



未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の手続(案)



まずは、抗がん剤から当該運用を適用
外部機関は、当該分野について高度な知見等を有する機関とする。

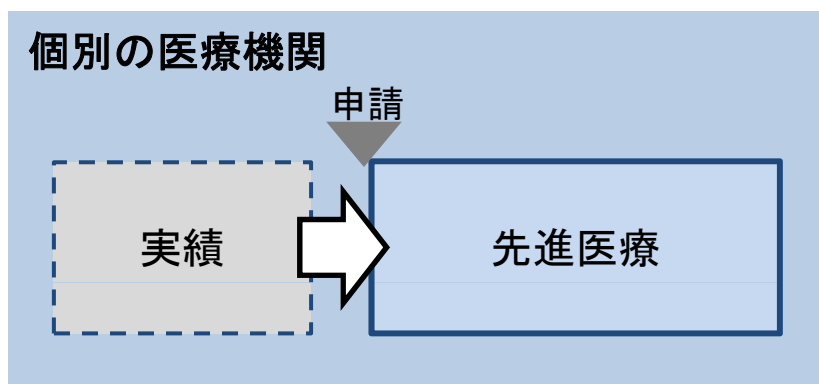
2. 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

- 先進医療の対象技術の申請においては、数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。
- 申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととする。

【先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

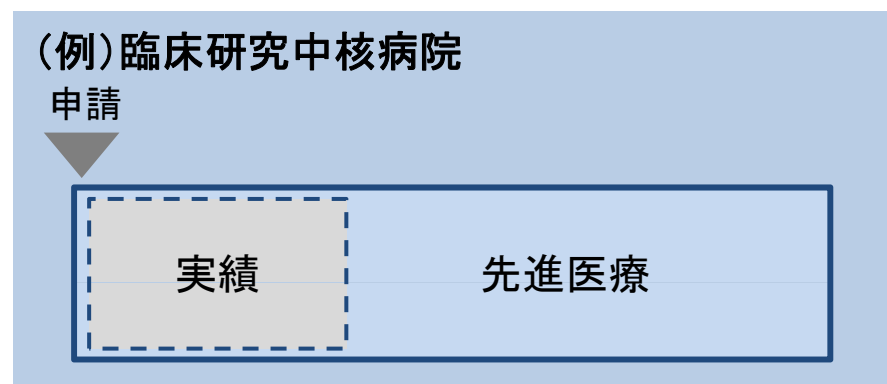
【通常の先進医療】

申請に当たっては、国内における実績が必要



【(例)臨床研究中核病院の場合】

申請に当たっては、実績に替えて、当該技術を安全かつ有効に実施できる旨を確認する



①未承認薬、適応外薬

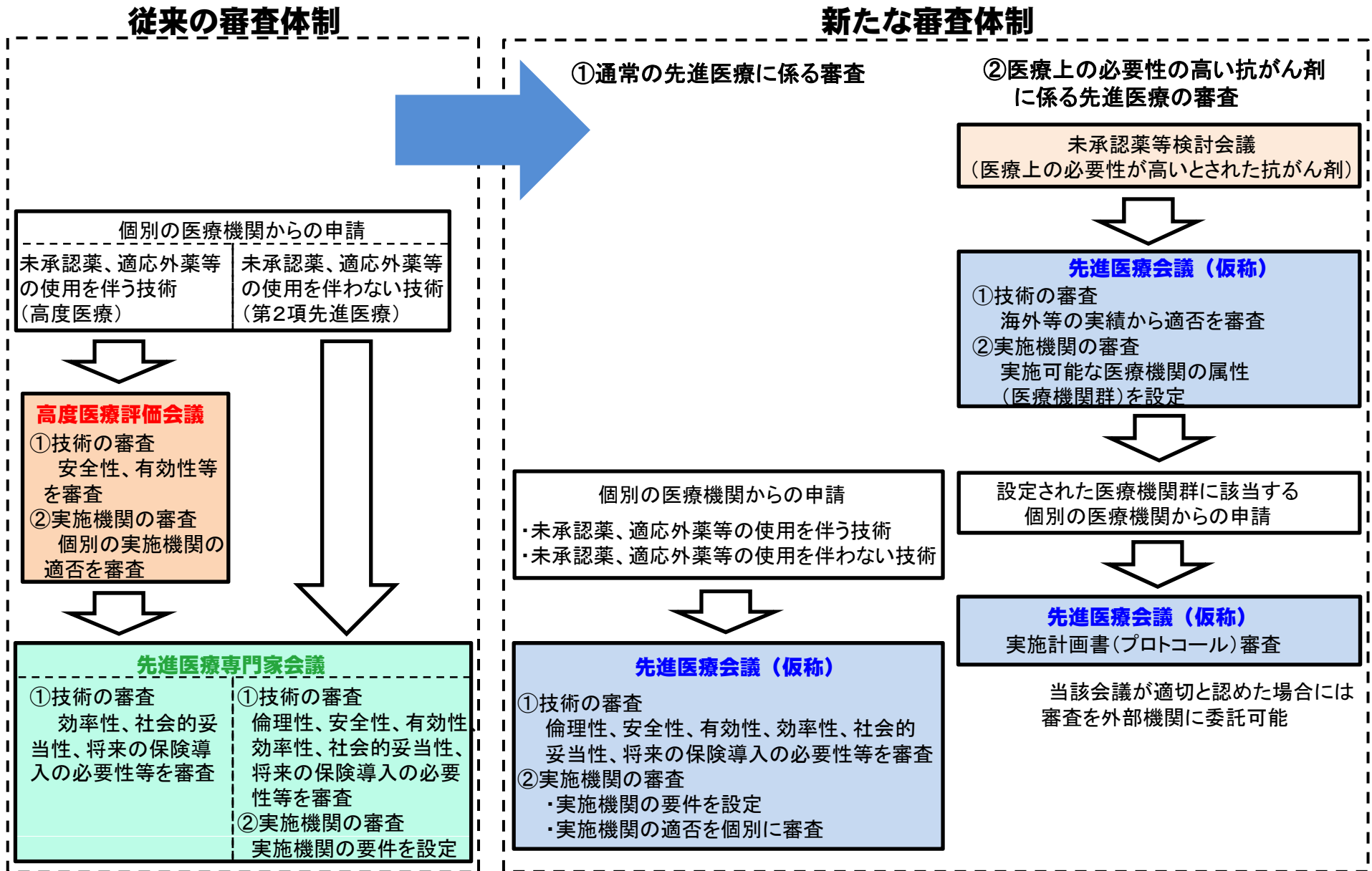
新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬検等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別に当該スキームの適用を検討すること。

②上記以外の技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。

なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3. 先進医療会議(仮称)の審査体制等について



新たな会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

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

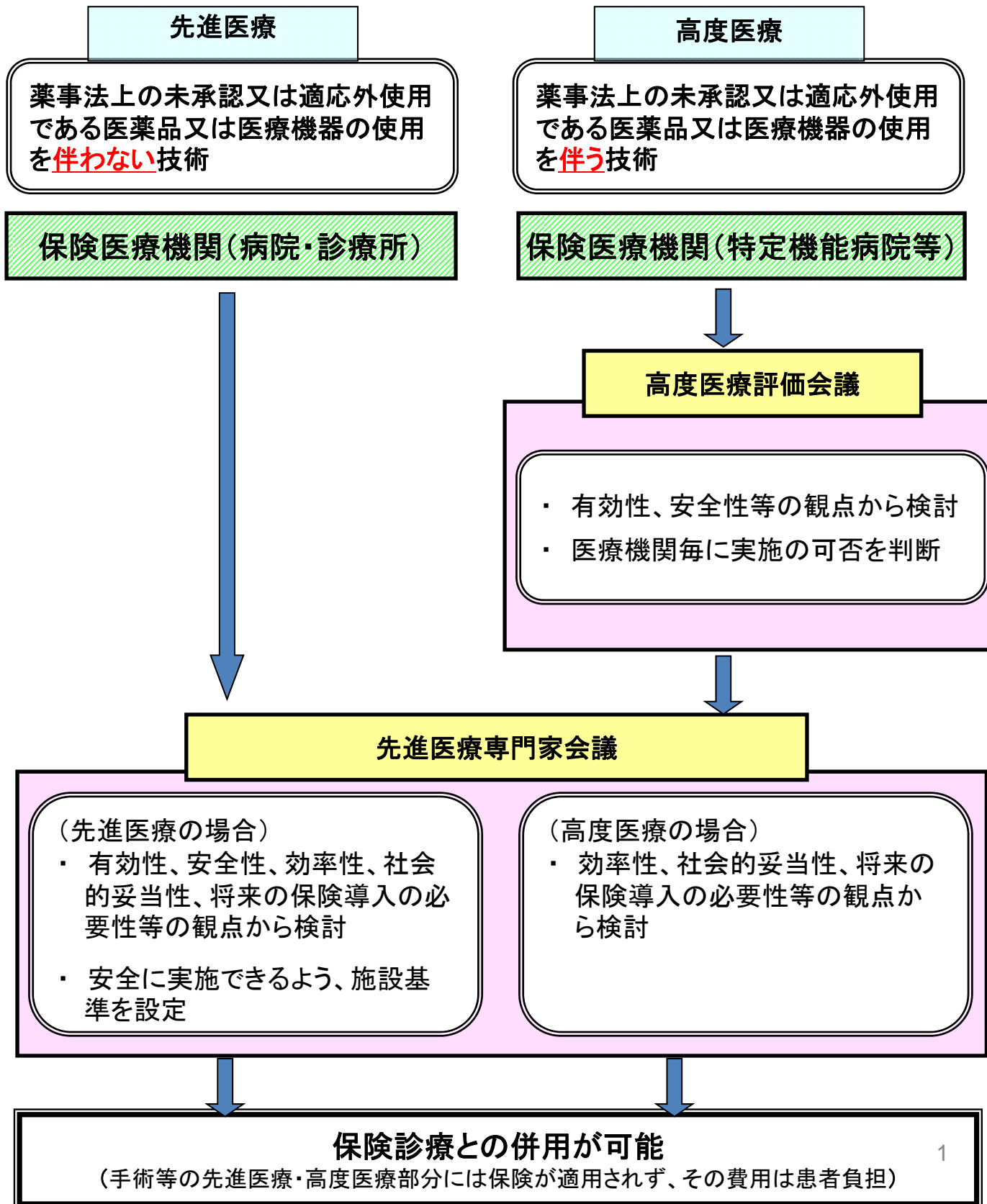
先進医療専門家会議構成員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授	歯科
天野 史郎	東京大学教授	眼科
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学教授	皮膚科
加藤 達夫	国立成育医療研究センター総長	小児科
金子 剛	国立成育医療研究センター医長	形成外科
北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授	内科（内分泌）
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟大学教授	産婦人科
田中 良明	日本大学客員教授	放射線科
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長	治験
永井 良三	東京大学教授	循環器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経研究センター総長	精神科
福井 次矢	聖路加国際病院長	医療経済
松原 和夫	旭川医科大学医学部教授	薬学
○ 吉田 英機	昭和大学名誉教授	泌尿器科
渡邊 清明	国際医療福祉大学教授	臨床検査

◎ 座長

○ 座長代理

先進医療・高度医療の審査の流れについて

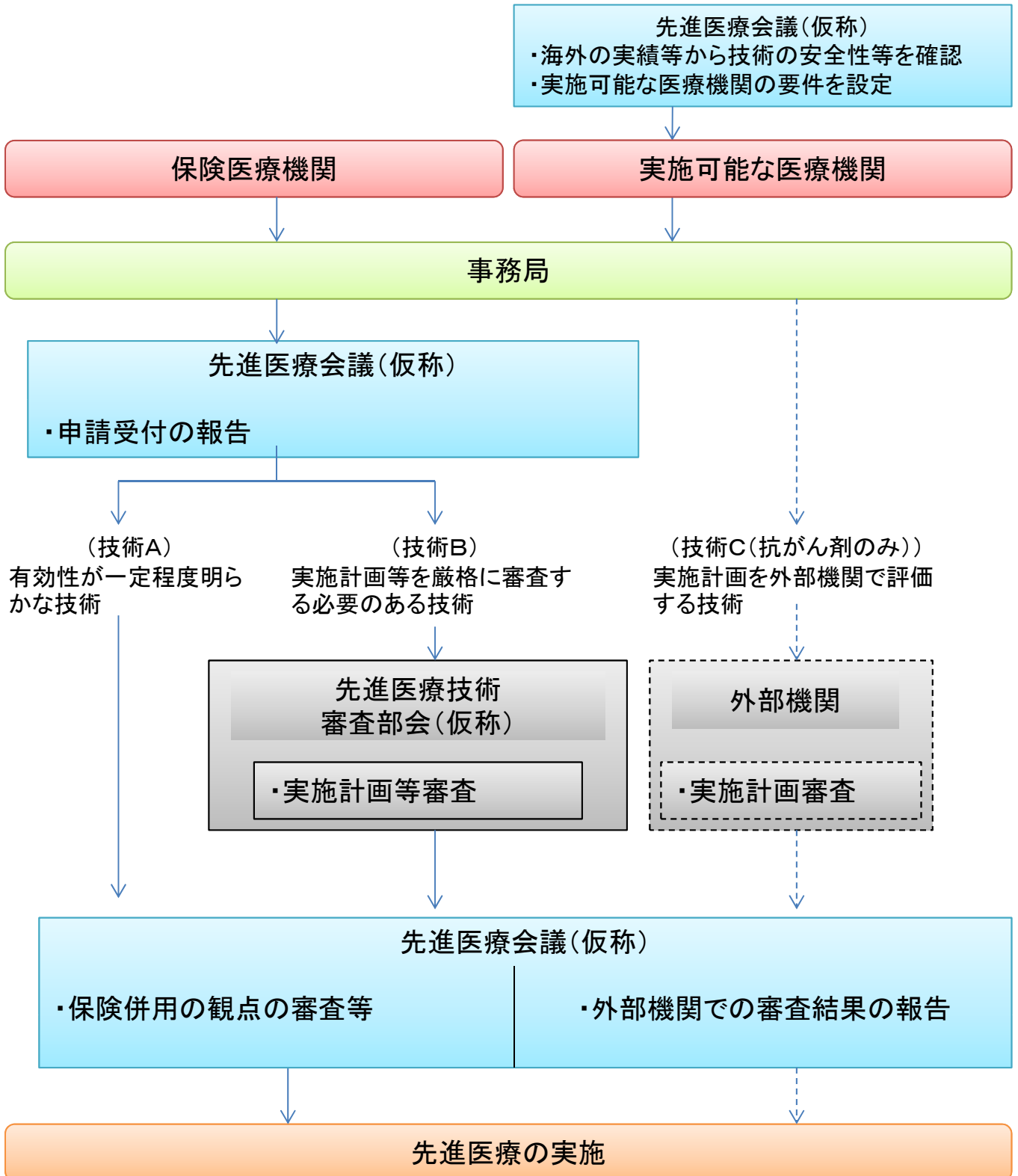


見直し案

先進医療会議(仮称)における審査の流れについて

左記以外の現行の第2項、第3項案件

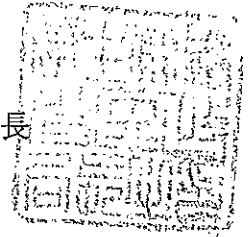
未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤



医政発第0331021号
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

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

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

1 高度医療に係る基本的な考え方

(1) 高度医療評価制度の趣旨

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

(2) 高度医療の取扱い

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

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

(3) 用語の定義

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

2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

(1) 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又は第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術

(2) 薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術

3 高度医療を実施する医療機関の要件

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

(1) 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他高度医療を実施するに当たり必要な次の①及び②の体制を有する医療機関であること。
なお、その具体的な内容については、高度医療評価会議において、医療技術ごとに要件を設定する。

- ① 緊急時の対応が可能な体制を有すること。
- ② 医療安全対策に必要な体制を有すること。

(2) 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に適合する実施体制を有すること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）に適合する実施体制を有するなど、医療技術に応じた指針に適合する実施体制を有すること。

(3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等が適切であること。

(4) 高度医療実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保すること。

4 高度医療の技術に係る要件

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

- （１）国内外の使用実績や有用性を示す文献等の科学的な根拠に基づき、有効性及び安全性の確保が期待できる医療技術であること。
- （２）高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。
 - ① 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に適合していることなど、医療技術に応じた指針に適合していること。
 - ② 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
 - ③ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、当該高度医療を実施する医師が管理されていること。
 - ④ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）であること。
 - ⑤ 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
 - ⑥ 多施設共同研究の場合は、協力医療機関の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。
- （３）なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。
 - ① データマネージメント体制が確保されていること。
 - ② 多施設共同研究を行う場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること。

5 高度医療に係る申請等

（１）申請

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

（２）申請書の添付書類

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

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第２号）

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

（3）申請書の添付文献

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

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

（4）評価結果について

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

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

（5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

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

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

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

請様式第9号)

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

⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

6 高度医療の取下げ

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

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

7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

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

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

8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

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

(1) 実績の公表

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

(2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

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

① 安全性報告

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

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

ア) 死に至る又はそのおそれのある症例については、発生より7日以内に届け出ること。

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

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

（イ）日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例

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

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

② 健康危険情報に関する報告

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

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

(3) 立入り調査

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

(4) 高度医療に関する説明責任

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

9 医薬品及び医療機器の入手等

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

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

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

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

1 0 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

(1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

(2) 高度医療ごとの実績報告

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

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

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

(4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

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

(5) 随時の報告

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

1 1 高度医療の実施後の取扱

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

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

1 2 文書の送付

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

1 3 その他

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

1 4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

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

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

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

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

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として2部ご準備ください。

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

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

平成21年9月30日
第11回高度医療評価会議

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

- I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術を評価する際に特に必要とする要件
 1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
 2. 関係する法令又は指針(GCPもしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとの十分な検討がなされていること。
 3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。
- II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件
 4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
 5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。
- III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件
 6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
 7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。