

第20回 先進医療技術審査部会 議事次第

日 時：平成 26 年 8 月 21 日（木）16:00～18:00

場 所：中央合同庁舎第 5 号館 専用第 1 2 会議室（12 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. 総括報告書の評価について
3. 試験実施計画の変更について
4. 協力医療機関の追加について
5. 先進医療会議の審査結果について（報告事項）
6. 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

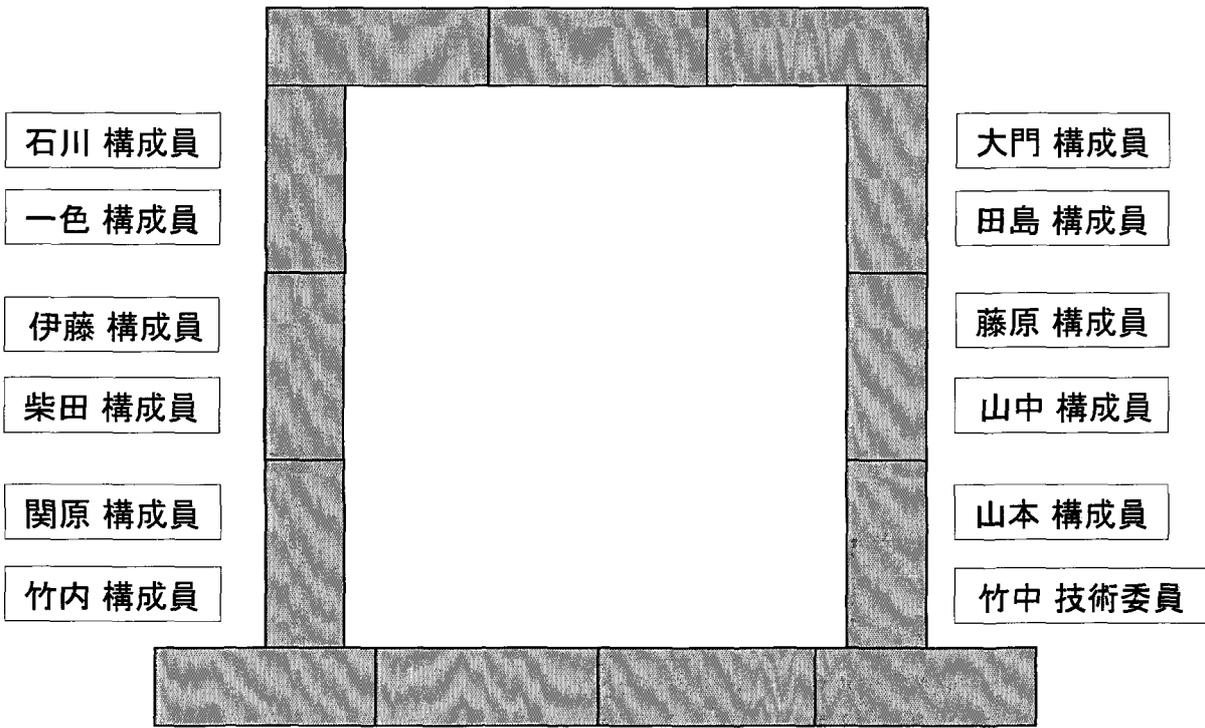
- 資料 1-1 新規申請技術の評価結果
- 資料 1-2 先進医療 B 評価表（整理番号 B035）
- 資料 1-3 指摘事項に対する回答
- 資料 1-4 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料 1-5 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの
- 資料 1-6 先進医療 B 評価表（整理番号 B036）
- 資料 1-7 指摘事項に対する回答
- 資料 1-8 申請技術の概要及びロードマップ
- 資料 1-9 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの
- 資料 2-1 先進医療 B の総括報告書に関する評価表（告示番号（従前）13）
- 資料 2-2 評価技術の概要及びロードマップ
- 資料 3-1 先進医療 B の試験実施計画の変更について（告示番号 17）
- 資料 3-2 先進医療 B の試験実施計画の変更について（告示番号 33）
- 資料 3-3 先進医療 B の試験実施計画の変更について（告示番号 34）
- 資料 3-4 先進医療 B の試験実施計画の変更について（告示番号 44）
- 資料 4-1 先進医療 B の協力医療機関の追加について
- 資料 4-2 先進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
- 資料 5 先進医療会議の審査結果について

参考資料 先進医療会議における利益相反の対応について

第20回 先進医療技術審査部会
平成26年8月21日(木) 16:00~18:00
中央合同庁舎第5号館 専用第12会議室 (12階)

山口座長代理

猿田座長



- 医薬食品局審査管理課長補佐
- 保険局医療課専門官
- 保険局医療課企画官
- 医政局研究開発振興課長
- 治験推進室長
- 医政局研究開発振興課
再生医療研究推進室長補佐
- 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

「先進医療会議」開催要綱

1 目的

「新成長戦略」（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）、「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）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前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等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成 24 年 10 月 1 日より両会議を一本化し、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行っているところである。また、今般、日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）等を受けて、先進医療技術の評価の迅速化・効率化を図ることを目的として、平成 25 年 11 月 29 日に「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及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、今後は、これに基づいて審査等を行うこととする。

本会議は、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するといった観点から、先進医療への対応として、厚生労働大臣が、先進医療を実施可能な保険医療機関の要件設定等を行うため、医療技術の審査等を行うことを目的とする。

また、本会議の下に先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）を設置し、主に未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術の審査等を行い、その結果を本会議に報告するものとする。

また、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が治験に着手する、又は薬事承認に係る公知申請をすることが原則である。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、速やかにこれに係る技術を先進医療の対象とし、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に審査等を委託することができ、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

（1）本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Aの対象となる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項
ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の

保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

③ 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する当該医療技術の効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

④ 保険給付との併用が認められた先進医療Aの対象となる医療技術に関する次のアからオまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術と保険給付との併用を継続させることを適当とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

エ 当該医療技術の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性

オ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

⑤ 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のアからエまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術（試験が終了し、総括報告書が提出されたものに限る。）の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）

エ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）

⑥ その他、先進医療に関する事項

（2）部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項

ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性

イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性

② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価

③ その他、先進医療Bに関する事項

- (3) 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は、外部評価機関に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に技術的妥当性及び試験実施計画等の審査等を委託することができる。なお、評価委員会の開催要綱は別途定める。

3 組織

- (1) 本会議は、先進医療に係る専門的学識経験を有し、かつ、保険診療に精通した者（以下「本会議の構成員」という。）により構成する。
部会は、先進医療に係る専門的学識経験を有する者（以下「部会の構成員」という。）により構成する。
本会議及び部会の審査のため、必要に応じ個々の医療技術について技術的な観点から検討する者（以下「技術委員」という。）を置く。
- (2) 本会議及び部会の座長（以下「座長」という。）は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）をそれぞれ本会議又は部会に参加させることができる。
- (3) 座長は、それぞれ各構成員の中から互選により選出する。
- (4) 座長は、それぞれ本会議又は部会の事務を総理し、それぞれ本会議又は部会を代表する。
- (5) 座長は、それぞれ各構成員の中から座長代理を指名する。
- (6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。
- (7) 本会議及び部会の構成員並びに技術委員の任期は、2年以内とする。ただし、再任を妨げない。
- (8) 本会議及び部会の構成員又は技術委員に欠員を生じたとき新たに任命されたそれぞれの各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- (9) 本会議及び部会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

本会議及び部会は、それぞれの各構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、本会議及び部会の構成員については、10による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

- (1) 本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が10による意見書に議事の可否を記載したもの（但し、6(1)①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技

術に係る議事に限る。

- (2) (1)の規定に関わらず、8による持ち回り開催の場合は、構成員全員の意見の一致をもって取りまとめる。

6 特定医療技術の検討

(1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。

- ① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術
- ② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術

(2) (1)にかかわらず、座長（3（6）によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあっては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあっては、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 検討項目の検討方法等

(1) 2（1）の先進医療A及び先進医療Bの振り分けの検討については、原則として、保険医療機関から申請された内容を踏まえて、事務局が振り分け案（以下「事務局案」という。）を作成し、それに基づき検討を行う。

(2) 2（1）②から④及び2（2）①の検討については、評価を担当する構成員等を定め、2（1）①の検討後に評価（以下「事前評価」という。）を行うことができる。

ただし、2（1）①の検討前に座長の了解を得た場合には、2（1）①の検討前から事前評価を開始することができる。

なお、事前評価中に、担当する構成員等から事務局案に疑義が生じた場合は、2（1）①の検討後に事前評価を継続することとする。

8 持ち回り開催

本会議は、構成員等を招集して開催することを基本とするが、2（1）①の検討については、振り分けが容易であると座長が認めた場合には、電子メール等の手段により構成員の意見を集約するなどの持ち回り開催を行うことができる。

ただし、5（2）の取りまとめにおいて、構成員全員の意見が一致しない場合は、構成員を招集した本会議を開催することとする。

9 審査の留意事項

構成員等は、担当する医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、担当する医療技術に使用される医薬品・医療機器等の開発企業及び担当する医療技術に係る保険医療機関から直接資料提供を受けることがで

きない。

10 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めたと
きに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事とな
る事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認め
た場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

11 議事の公開

本会議及び部会は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定される
など、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあつては、会
議を非公開とすることができる。

12 議事録の公開

- (1) 本会議及び部会における議事は、次の事項を含め、議事録に記載するものとし
る。
- ① 会議の日時及び場所
 - ② 出席した構成員等の氏名
 - ③ 議事となった事項
- (2) 議事録は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、
個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあつては、議事録
の全部又は一部を非公開とすることができる。
- (3) (2)の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合にあつては、座
長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開するものとする。

13 庶務

本会議の庶務は、医政局研究開発振興課及び保険局医療課において処理する。必
要に応じて、医薬食品局の協力を得る。

部会の庶務は、医政局研究開発振興課において処理する。必要に応じて、医薬食
品局及び保険局の協力を得る。

14 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、本会議及び部会の議事運営に関して必要な事項
は、座長がそれぞれ本会議又は部会に諮って定める。
- (2) この要綱は、平成25年12月5日から施行する。

先進医療技術審査部会構成員

氏 名	役 職	分 野
石川 広己	公益社団法人 日本医師会 常任理事	小児内科
一色 高明	帝京大学医学部 内科学講座 教授	循環器内科
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	臨床評価・ 総合内科
金子 剛	国立成育医療研究センター副院長	形成外科
佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授	倫理
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授	内科（内分 泌）
柴田 大朗	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	生物統計
関原 健夫	CDI メディカル 顧問	一般
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	生物統計
大門 貴志	兵庫医科大学医学部医学科数学教室 准教授	生物統計
田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士	倫理
直江 知樹	国立病院機構 名古屋医療センター 院長	血液内科
藤原 康弘	国立がん研究センター 執行役員 企画戦略局長	臨床評価・ 腫瘍内科
○ 山口 俊晴	がん研究会有明病院 副院長	消化器外科
山中 竹春	国立がん研究センター 生物統計部門 部門長	生物統計
山本 晴子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センタ ー 先進医療・治験推進部長	臨床評価・ 神経内科

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議技術委員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	奥羽大学長	歯科
渥美 義仁	ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長	内分泌・代謝
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院医学部長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学名誉教授	皮膚科
磯部 光章	東京医科歯科大学循環器内科教授	循環器内科
岩中 督	東京大学小児外科学教授	小児外科
上田 孝文	国立病院機構大阪医療センター統括診療部入院診療部長	骨軟部腫瘍
小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授	耳鼻咽喉科
越智 光夫	広島大学学長特命補佐	整形外科
川村 雅文	帝京大学呼吸器外科	呼吸器外科
北川 雄光	慶應義塾大学外科学教授	消化器外科
斎藤 忠則	東京臨海病院副院長	泌尿器科
坂井 信幸	神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科部長	脳血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器外科
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学教授	心臓血管外科
珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学教授	がんワクチン 遺伝子・免疫 細胞療法
高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長	乳がん
高橋 信一	杏林大学医学部第三内科	消化器内科

高橋 政代	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学理事・副学長	歯科
○ 竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田代 志門	昭和大学研究推進室講師	生命倫理
田中 憲一	新潟県厚生連新潟医療センター院長	産婦人科
田中 良明	川崎幸病院副院長・放射線治療センター長	放射線科
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
出口 修宏	公益社団法人 東松山医師会 東松山医師会病院長	泌尿器科
寺本 明	東京労災病院院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部教授	整形外科
長瀬 隆英	東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学教授	呼吸器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター総長	精神科
本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科教授	臨床放射線科学
松井 健志	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 医学倫理研究室長	生命倫理
松原 和夫	京都大学医学部教授	薬学
松山 晃文	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 研究リーダー	再生医療
宮澤 幸久	帝京大学医療技術学部臨床検査学科長	臨床病理
村田 満	慶應義塾大学医学部臨床検査医学教授	臨床検査
山口 芳裕	杏林大学医学部救急医学教授	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院医学系研究科麻酔学教授	麻酔科

○ 出席者

新規申請技術の評価

整理番号	先進医療名	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	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術	中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌	H26.7.18	未承認医療機器及び適応外医療機器	<ul style="list-style-type: none"> ・ da Vinci サージカルシステム ・ da Vinci Siサージカルシステム ・ 5mm Monopolar Cautery ・ 5mm Needle Driver ・ 5mm Maryland Dissector ・ 5mm Flared Cannula ・ Cautery Spatula Tip インテュイティブサージカル合同会社	京都大学医学部附属病院	伊藤	大門	佐藤	竹中	継続審議
036	高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法	HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌（術前のCT検査で胃領域リンパ節に短径15 mm以上の腫大リンパ節がみられる、あるいは傍大動脈領域リンパ節に短径10 mm以上の腫大リンパ節がみられる、非治癒因子を有さないHER2陽性胃癌患者）	H26.7.18	適応外医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・ ハーセプチン注射用60 ・ ハーセプチン注射用150 中外製薬株式会社	静岡県立静岡がんセンター	山口	竹内	田島		適

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B035)

評価委員

主担当：伊藤

副担当：大門

副担当：佐藤

技術委員：竹中

先進医療の名称	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術
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	<p>Tis/1/2 N0 M0 の中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌の患者を対象に、Da Vinci サージカルシステムを用いた多施設共同で経口的ロボット支援手術(単群試験)を行う。</p> <p>手術は仰臥位で施行し、気管内挿管による全身麻酔導入の後、開口器(直達喉頭鏡)を挿入して術野を展開する。内視鏡アーム、左右の手術操作アームを経口的に挿入してドッキングを行う。術者はサージョンコンソールに座り、マスターコントローラを用いつつ、片手で腫瘍を牽引し、もう片手で切開・止血を行いつつ腫瘍を切除・摘出する。助手は患者の頭側から経口的に手術器具を挿入し、手術操作の補助を行う。止血は通常は電気凝固止血を行うが、出血量が多い場合には助手が経口的に挿入した止血クリップにより止血操作を行う。腫瘍摘出後に入念な止血操作を行い、手術を終了する。</p> <p>短期間の有効性と安全性を評価し、主要エンドポイントは手術病理標本の断端陽性、副次エンドポイントは手術完遂割合、患者 QOL、有害事象、不具合である。</p> <p>予定症例数は 20 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

本試験の対象(中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌で Tis または T1 または T2、かつ N0 または頸部リンパ節郭清後、かつ M0)である咽喉頭癌の多くは扁平上皮癌であり、放射線治療(あるいは化学放射線療法)が標準治療とみなされており、手術療法と化学放射線療法のランダム化比較試験がされていないため、現時点においてロボット技術を含めた内視鏡外科手術が適応になる症例は極少数であると考えられる。とりわけ、本技術の主要評価項目として手術病理標本の断端陽性率としているので、

試験成績向上のために切除範囲の拡大が懸念されるため、本試験を実施するにあたって、本技術を適応することについては放射線科を含む Cancer Board が機能していることが必要と考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

本試験において、経済的負担はないとしても被験者にとって TORS (Transoral Robotic Surgery) の選択を良しとする明確な理由が見出しがたいので、放射線治療医を含む Cancer Board が症例ごとの適応について判断し、化学放射線療法との選択については被験者の自由意志が尊重される必要がある。また、通常の内視鏡治療で完治しうる程度の病変について、本治療法の適応が広げられる懸念も払拭されるべきである。

【実施体制の評価】 評価者：竹中

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

先進医療実施届出書 P.10 の「N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部リンパ節郭清の実施日が選択基準判定日とどのような関係にあればよいのかが不明確である。（現在の表現では、たとえば「10 日以上前」なら、1ヶ月前でも 1 年前でも 10 年前でもよいのか？という議論になって、記載が不適切と思われる。）

【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。）

説明同意文書には必要な情報が適切に記載されている。健康被害が生じた場合の補償（の手續）は標準的なものである。COI についても適切にマネジ、また説明されている。患者相談の対応も適切である。

（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。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施計画書をはじめ関連書類についてもよく準備されており、確認・指摘事項についても適切な回答及び修正がなされました。それ故、「適」と判断いたしました。	
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。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	<input checked="" type="checkbox"/> 継続審議	不適
予定症例数	60例		予定試験期間	総試験期間：5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。） 本試験の対象とされた咽喉頭癌の標準治療が化学放射線治療であるとされ、手術療法の優位性が確立していない状況下では、Cancer Board による症例の適格性の判断と被験者の自由意志の担保を確実にする実施体制を構築すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

平成 26 年 8 月 21 日

B035 「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術」(京都大学医学部附属病院)
についてのコメント

佐藤 雄一郎

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、倫理的観点からコメントを提出させていただきます。

評価表に示しましたことのほか、以下の点についてご検討をいただけましたらありがたく存じます。

説明同意文書において、本治療法と他の治療法との比較が記号で示されています(4頁)。元データは実施計画書 8 頁の表であろうと思われます。まずはわかりやすさを優先して記号にしたこと自体は適切と思いますが、必要に応じて元データの数字を説明する必要があるように考えております。

以 上

先進医療審査の指摘事項（大門構成員1）に対する回答

先進医療技術名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

日付：2014年8月3日

所属：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：楯谷 一郎

1. 実施計画書の「1. 目的」における以下の点について検討し、実施計画書で明記してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- a) 本試験では、経口的ロボット支援腫瘍切除術の有効性及び安全性を、それぞれ断端陽性及び有害事象・不具合により評価することを主たる目的としています。また、主要エンドポイントは、有効性に関する「手術標本の病理診断における断端陽性」となっています。一方で、最終行の「本試験は、... 経口的な病変の切除が安全に実施できるという結果が得られれば... 承認申請を行う予定である」という記述は、幾分、安全性を主眼に記述されています。主たる目的と整合するように記述を改めてください。
- b) 試験治療が有望な治療と判断し、承認申請へと進行する基準（エンドポイントの達成基準）が、現時点での実施計画書の記述では、具体的ではないように見受けられます。試験終了後、諸種の結果が得られたもとで総合的な判断が行われなければならないことは理解できますが、試験計画時の段階でもその一応の判断基準は、（試験終了後の諸結果から見直すことになったとしても）定めておく必要があると考えます。その判断基準（例えば、主たる目的と関係する、断端陽性の例数、治療関連死亡を含む生命に関わる手術関連有害事象の発現例数が何例であれば、有望な治療と判断できるか）について、実施計画書内でさらに明記してください。

【回答】

- a) ご指摘ありがとうございます。実施計画書1章 目的 の6行目以降 および先進医療申請書10ページを
「本試験は先進医療制度に従い実施され、手術用ロボット手術ユニットを利用することにより、経口的な病変の切除が有効かつ安全に実施できるという結果が得られれば、試験機器提供者が承認申請を行う予定である。」
に改めます。
- b) ご指摘ありがとうございます。承認申請の是非につきましては試験終了後に

諸種の結果が得られたもとでの総合的な判断となりますが、有効性の一応の判断基準としまして、実施計画書 2.4.1 項 試験デザインとその設定根拠に、「目標症例数を 20 例とし、主要エンドポイントである断端陽性の患者が 3 例以内の場合は、...ロボットを用いない経口手術の際の断端陽性割合...と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。」

と記載しております。

なお、安全性評価項目については主要エンドポイントには設定しておりませんので現時点では判断基準を設けず、試験終了後に試験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象に関し、ヒストリカルデータと発生率に関する比較を行い、安全性を評価することといたします。

2. 主要エンドポイント「手術標本の病理診断における断端陽性」における以下の点について検討し、必要に応じて実施計画書で明記してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- a) 2.4.2 項で「断端陽性の判断は先行研究で利用された判定基準により...評価する」と記述されています。その判定基準の具体的な内容は、11.1.1 項で記述された内容と同一と考えてよいでしょうか。同一でないならば、主要エンドポイントの評価に係る重要な基準であり、中央判定を行うにしても各施設の病理診断医も情報を共有すべきものと考えられますので、本試験で実際に用いる判定基準について 11.1.1 項で記述してください。
- b) 14.5 節で「第三者である専門家による中央判定を実施する」と記述されていますが、21 節の研究組織によると、中央判定の委員は、主任研究者の実施施設と同一の施設に所属する先生お二方となっています。それ故、以下の点について危惧され、そのそれを防止する方策が必要のようにも思われます。先行研究や da Vinci サージカルシステムの承認申請時の実施体制なども参考にしながら、必要のない場合にはその理由について回答してください。必要な場合には、実施計画書内の該当箇所の記述を改善してください。
 - (ア) 断端陽性の結果について有利な判定が行われるようなことはないでしょうか。
 - (イ) 中央判定は二人で行われるようですが、双方の判定結果が異なることはないでしょうか。仮に異なったとき、判定結果はどのようにとりまとめられるのでしょうか。
- c) 医薬品医療機器総合機構との医療機器戦略相談で、「断端陽性の局所制御率への外挿することの妥当性」について指摘されていますが、この点につ

いて実施計画書では言及されていないようです。実施計画書内の 2.4.2 項で明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a) 2.4.2 項の判定基準と 11.1.1 項の定義は同一のものです。

b) 下記のようにご回答いたします。

1. 中央判定委員は研究責任者と同じ医療機関の所属ではありますが、本研究の結果に利害関係を持ちません。

2. 現在 当医療機関で実施中の、臨床使用実績収集のための先行研究でも、同じ委員により公正に判定が進められており、研究に不利な判定例もございます。

3. 組織型や悪性度の判定でなく、頭頸部癌取り扱い規約第 2 版 68-70 ページおよび WHO 分類 Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, 2005 の 140-143 ページを判断基準にした断端陽性/陰性の判定であるので、両委員で判断が割れることはまずないと思われませんが、もし異なる判定になった場合はマニュアルに沿って合議により評価することになっています。

上記 1~3 の理由につきご理解のほどお願いいたします。

c) ご指摘ありがとうございます。医療機器戦略相談で機構から「本臨床試験の目的は、…従来の外科的な標準治療と同等に病変の切除を安全に実施できることを確認することである…」と助言されたこと、また実施計画書 2.4.2 項にも一部記載いたしましたように、断端陽性割合は、許容可能な短期的がんコントロールの指標であり、本試験機器による経口的ロボット手術の有効性を実証するには十分である 旨 米国での承認時にも判断されたことから、有効性評価に対する確立したエンドポイントであると判断しております。

3. 医薬品医療機器総合機構との医療機器戦略相談で、「片側 95%で実現（症例集積）可能な観点から困難であるとする十分な根拠」について指摘されていますが、この点について実施計画書では言及されていないようです。実施計画書内の 10.1 節で明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。医療機器戦略相談の折にも当局にご提案いたしました。通常用いられている片側 95%信頼区間上限も実施計画書 10.1 節に追記することにいたします。

10.1 節 6 行目以降を

「本試験の目標登録症例数を 20 例として、断端陽性割合を 5～30%とした場合の精度を片側 90%信頼区間(片側有意水準 10%に対応)および片側 95%信頼区間(片側有意水準 5%に対応)の上限を用いて評価すると、下表の通りとなる。…断端陽性の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30%、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。」

表. 症例数 20 例の場合に予想される断端陽性割合の信頼区間上限

断端陽性割合	点推定値	片側 90%信頼区間上限	片側 95%信頼区間上限
1 例 / 20 例	5 %	18.1 %	21.6%
2 例 / 20 例	10 %	24.4 %	28.3%
3 例 / 20 例	15 %	30.4 %	34.4%
4 例 / 20 例	20 %	36.0 %	40.1%
5 例 / 20 例	25 %	41.4 %	45.6%
6 例 / 20 例	30 %	46.3 %	50.8%

に改めます。

4. その他

実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 20, 「7.1 目的」:「登録後 28 日以内に腫瘍切除術…」→「登録後 28 日以内に経口的ロボット支援腫瘍切除術…」又は「登録後 28 日以内に試験治療…」, 「2) 術式の選択と腫瘍切除術」→「2) 術式の選択と経口的ロボット支援腫瘍切除術」又は「2) 術式の選択と試験治療」?
- p. 24, 25, 「8.5 有害事象の緊急報告と対応」:「試験機器提供者」という語が散在していますが, 本試験では試験機器は提供されないということだったと思います。別の用語に変更してください。
- p. 34, 「12.3 解析方法」:「胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて…」→「胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて…」?

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 7.1 節

本試験では、登録後 28 日以内に腫瘍切除術を実施する。 → 本試験では、登録

後 28 日以内に試験治療を実施する。

実施計画書 7.1.1 項、先進医療実施届出書 12 ページ

2) 術式の選択と腫瘍切除術 → 2) 術式の選択と試験治療

実施計画書 12.3.4 項 5) 胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて → 胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて

に変更いたします。

なお、「試験機器提供者」とは、省令 GCP の「治験機器提供者」と同様に、研究責任者/医療機関に対して試験機器を(有償または無償で)提供する者 という意味で使用しておりますので、ご理解をいただきたく存じます。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員2、竹中技術委員）に対する回答

先進医療技術名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

日付：2014年8月3日

所属：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：楯谷 一郎

1. 先進医療実施届出書 P. 10 の「N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部リンパ節郭清の実施日が選択基準判定日とどのような関係にあればよいのかが不明確であり、より明快な表現に変更して下さい。（現在の表現では、たとえば「10 日以上前」なら、1ヶ月前でも1年前でも10年前でもよいのか？という議論になって、記載が不適切と思われま

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

試験実施計画書 5.1 節 選択基準 3) と 先進医療実施届出書 10 ページを N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない → N 分類が N0、または登録前 60 日以内に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がないに変更いたします。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員3）に対する回答

先進医療技術名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

日付：2014年8月3日

所属：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：楯谷 一郎

1. PMDA「対面助言への対応」の第1項において示された、「本臨床試験実施施設で過去に行われた外科的治療の臨床成績(ヒストリカルデータ)を現在収集中であり、臨床試験開先進医療実施届出書P.10の「N分類がN0、または登録の10日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部始に先立って臨床試験計画書第2章「背景と根拠」に記載いたします。」について、現時点では未だ反映されていないので、反映すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書2.1.1項 咽喉頭癌に対する治療法の現状並びに経口的ロボット支援手術開発の背景 の項末に

なお、本邦の臨床成績として、本先進医療の実施を予定する3医療機関の咽喉頭癌に対する最近の外科切除術(経口的ロボット支援手術を除く)の成績を表2に示す。

を追加いたします。

咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

申請医療機関：京都大学医学部附属病院

概要

手術支援ロボット（da Vinciサージカルシステム）を用いて、早期咽喉頭癌を経口的に切除する。術者は操作ボックスに座り、3D内視鏡による立体的かつ高解像度の視野（術野）を見ながら手術操作を行う。操作ボックスでの術者の手の動きは、術野において忠実に再現される。

技術の特徴

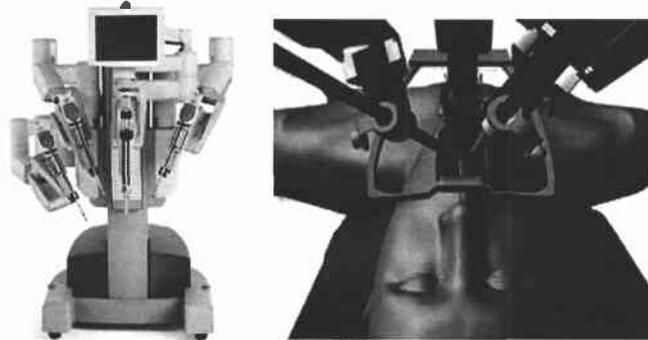
咽喉頭腔内は狭く従来の手術方法（経口的内視鏡下手術）ではその適応が限られていたが、経口的ロボット支援手術では、良好な視野の下で可動範囲の広い手術器具を用いることで、従来では困難であった病変に対する経口的低侵襲手術が可能である。

操作ボックス



術者は3D内視鏡による立体的な術野を見ながら手元で手術器具を患者さんから離れた場所で操作する

ロボットアーム



経口的に挿入したロボットアームが、術者の手の動きを忠実に、かつ震えなく再現する

術野

中咽頭腔



可動範囲の広い手術器具により、狭い咽喉頭腔内でも容易に手術操作を行える

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：手術用ロボット手術ユニット（製品名：da Vinci/da Vinci Siサージカルシステム）

適応疾患：中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌

臨床研究

- ・ 試験名：臨床使用実績収集
- ・ 試験デザイン：単群試験
- ・ 期間：2013～2014
- ・ 被験者数：2
- ・ 結果の概要：安全性に問題なし

先進医療 (ICH-GCP)

- ・ 試験名：咽頭癌に対する経口的ロボット支援手術
- ・ 試験デザイン：単群試験
- ・ 期間：2014～2016
- ・ 被験者数：20
- ・ 主要評価項目：手術標本断端陽性
- ・ 副次評価項目：手術完遂割合、QOL等

欧米での現状

薬事承認：米国(有) 欧州(有)

ガイドライン記載：(有)

→NCCN Guideline Ver.2 2014に記載

進行中の臨床試験(有)

→米国 口腔咽喉頭腫瘍パイロット試験

英国 中咽頭早期癌II相試験(vs. radiotherapy)

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌

Tis/T1/T2 NOMO 等

除外基準：活動性重複癌 等

予想される有害事象：出血、気道浮腫 等

様式第9号

先進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

先進医療名及び適応症：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術 中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (耳鼻咽喉科もしくは頭頸部外科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (頭頸部がん専門医、および Certificate as a console surgeon(Intuitive Surgical 社によるロボット手術支援装置操作に関する受講証明書))・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (1) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (2) 例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	内視鏡手術の実施者として経験年数5年以上、および経験症例数20例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (耳鼻咽喉科もしくは頭頸部外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤麻酔科医師1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (常勤臨床工学技士1名以上)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (400床以上)・不要
看護配置	要 (対1看護以上)・ <input type="checkbox"/>
当直体制	要 ()・ <input type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヶ月に1回以上の開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (2 症例以上)・不要
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が〇名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B036)

評価委員 主担当：山口

副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：—

先進医療の名称	高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法
申請医療機関の名称	静岡県立静岡がんセンター
医療技術の概要	<p>本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後 1 年間の S-1 内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法 (S-1+シスプラチン) が行われることもある。</p> <p>従来の胃癌に対する化学療法では、HER2 発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA 試験 (HER2 陽性の切除不能進行胃・食道接合部腺癌を対象とした国際共同試験) の結果をうけて、現在は HER2 陽性切除不能進行胃・食道切望部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発も HER2 陰性胃癌とは別立てで行われている。そこで HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌に対するトラスツズマブ併用術前化学療法 (S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法) が、術前化学療法 (S-1+CDDP 併用療法) に対して primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを判断する。</p> <p>Primary endpoint：全生存期間 予定登録患者数：各治療群 65 名、計 130 名。 予定試験期間：登録：3 年、追跡：登録終了後 3 年。</p> <p>主たる解析以降 (先進医療制度下の臨床試験として終了以降) も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後 5 年間追跡を行う。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 指摘事項に従い適切に修正がなされたので適とした。 患者相談等の対応も整備されている。 (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) プロトコルは非常によく書かれております。本試験は、unblind 試験であるため、各施設で、手術者は、blind されているのでしょうか？second endpoint, PFS の判定は、中央での判定にしては如何でしょうか？		
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。)		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	130例	予定試験期間	総試験期間：6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。）				

先進医療審査の指摘事項（竹内構成員）に対する回答

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

氏名 2014年8月7日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局(申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局(申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

1. 本試験は、unblind 試験であるため、各施設で、手術者は、blind されているのでしょうか？second endpoint, PFS の判定は、中央での判定にしては如何でしょうか？

【回答】

術前化学療法（A 群：S-1 + CDDP 併用療法、B 群：S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法）は unblind で実施され、手術者にも当該患者がどちらの治療を受けたのかが伝わり得ます。しかしながら、手術可能かどうかの判断は事前に内科、外科など複数の診療科医師を含めたカンファレンスで決定されますし、高度に術式が標準化されている胃癌の場合は特に、術前化学療法の内容によって手術者が手術内容を変える（余分に切除したり、手術を手控えたりする）といったことは生じません。

また、PFS についてもご指摘のとおり評価者によるバイアスが入り得ますが、Dodd LE らの報告（J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3791-6.）でも、PFS のイベントの中央判定を行うことについては informative censoring が避けられないことをはじめとして様々な方法論的な問題が指摘されており、それ自体が新たにバイアスを生じることが指摘されています。そのため、PFS の中央判定は必ずしも推奨されているわけではありません。

また、PFS が primary endpoint であれば中央判定等の手段によりバイアスを減らす工夫をすべきかと思いますが、PFS はあくまで secondary endpoint であり参考としての位置づけとなります。本試験の結果に基づく意思決定には、よ

リハードなエンドポイントである全生存期間 (Overall Survival:OS) を primary endpoint として用います。

以上のことから、second endpoint PFS は施設判定で実施したいと考えております。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

2014年 8月 7日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局 (申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局 (申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

1. 説明文書の20頁の1行目にSP療法の費用についてのみ書かれている部分に、SP-T療法の費用を加え、全体では3ないし4コース行われるので費用はそれぞれ3又は4倍になることが分かるように記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

11. 費用について

...

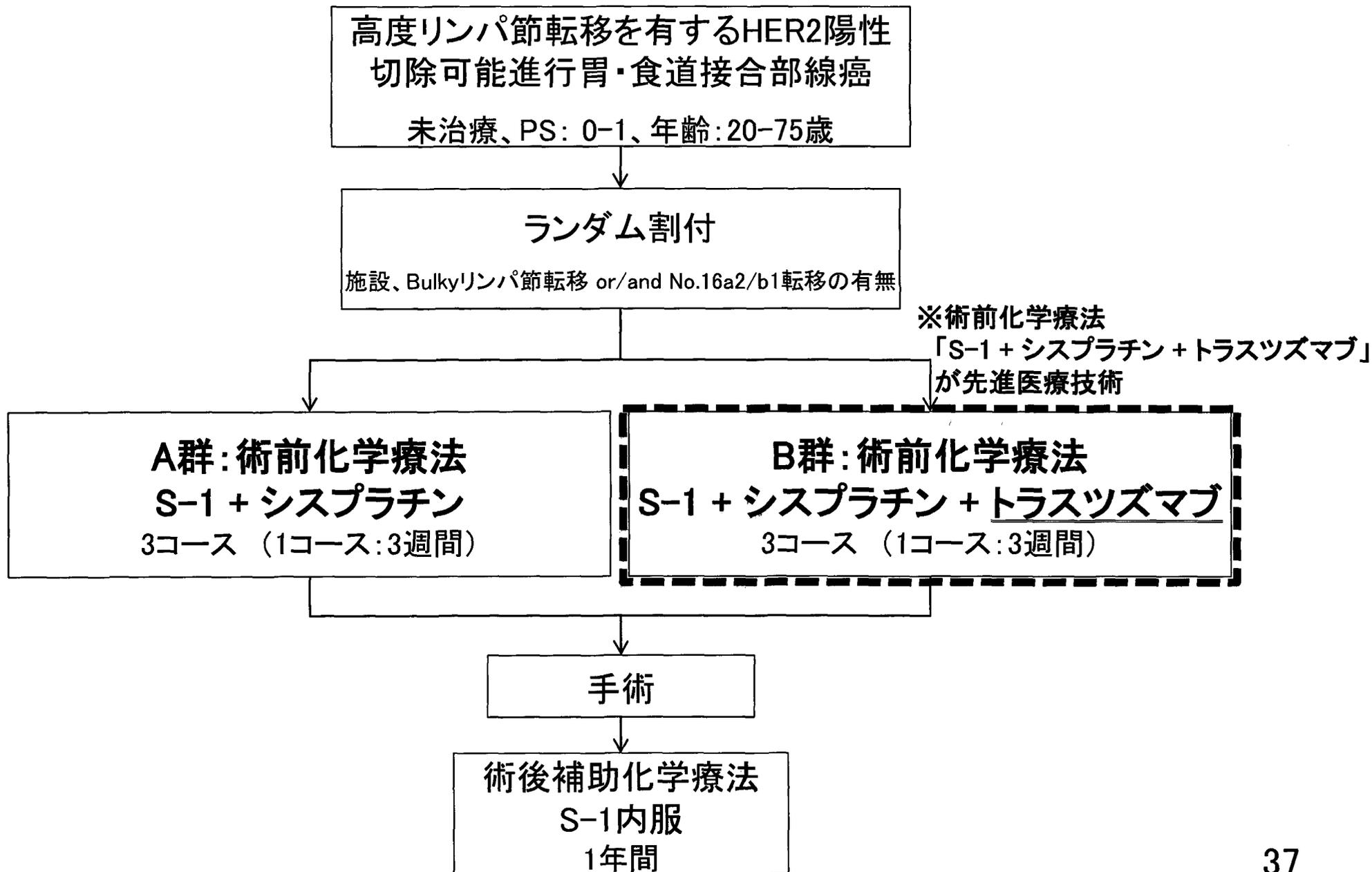
- ・術前化学療法：SP療法にかかる費用は、1コースで約33万円（自己負担額は3割負担で約10万円）です。SP-T療法ではさらに先進医療Bの人件費、材料費として約5万円かかります。3コース実施した場合の費用は、SP療法では約98万円（自己負担額として約29万円）、SP-T療法では約112万円（自己負担額として約43万円）です。

2. 相談窓口に、病院全体の患者相談窓口も追加記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を修正しました。

医療技術の概要図



薬事承認又は保険収載までのロードマップ

- 試験薬または試験機器:トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤〔製品名:ハーセプチン[®]60/150〕
- 適応疾患:HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(根治切除可能例)*
*胃癌患者全体の0.3-0.4%

申請医療機関における実施例

- 対象:HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(根治切除可能例)
- 治療レジメン:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法
→手術
→術後補助化学療法(S-1内服1年間)
- 患者数:3名(1名:手術終了
1名:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法終了
1名:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法中)
- 有効性*:いずれも画像効果判定はPR(RECIST ver 1.1)
- 安全性*:CTCAE Grade 2以上の有害事象を認めず
*有効性、安全性はS-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法が終了している2名のデータ。

先進医療B

- 試験名:高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌に対する術前trastuzumab併用化学療法の意義に関するランダム化探索的試験(JCOG1301)
- 試験デザイン:ランダム化比較探索的試験
- 期間:2014~2020年(登録期間3年、登録終了3年で主たる解析を実施)
- 患者数:130例(各群65例ずつ)
- primary endpoint:全生存期間
- 選択規準:HER2陽性で高度リンパ節転移を有する進行胃癌
- 除外規準:活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、血清HBs抗原陽性など
- 予想される有害事象:血液毒性、消化器毒性、心毒性、アレルギー反応など

結果に応じて、実施を検討

先進医療B
ランダム化検証的試験

または

企業/医師主導治験
ランダム化検証的試験

先行研究(国際共同試験)

- 対象:HER2陽性切除不能進行再発の胃癌・食道胃接合部癌
- 試験名:HER2陽性進行胃癌または食道胃接合部癌治療としてのトラスツズマブ(T-mab)+化学療法 vs 化学療法単独の比較(ToGA試験)
- 患者数:584名
- 有効性:生存期間中央値はT-mab+化学療法群で13.8か月、化学療法単独群で11.1か月であり、T-mab+化学療法群の優越性が示された(HR:0.74、95%CI:0.60-0.91、P=0.0046)。
- 安全性:Grade 3,4の有害事象発生割合(68% vs 68%)、心関連有害事象発生割合(6% vs 6%)に両群で差はみられなかった。

欧米での現状

- 根治切除可能例に対する補助化学療法としての有用性を示した報告はない。
- 薬事承認:米国 無、欧州 無*
*HER2陽性切除不能・再発胃・食道接合部腺癌に対しては承認あり
- ガイドラインの記載:無**
** NCCNガイドラインには、根治切除不能例に対しては以下のような記載あり
「HER2過剰発現を示す対象に対しては、化学療法に加えトラスツズマブを投与することができる。」
- 進行中の臨床試験:有(スペイン、トルコ、ドイツで探索的試験を実施)
HER2陽性胃・食道胃接合部腺癌(根治切除可能例)に対する術後化学療法としてのトラスツズマブの有効性評価を目的とした臨床試験が進行中である。
試験結果は未公表。

状況に応じて、日本胃癌学会など、学会からの要望提出を申し入れ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

国内での現状

- 薬事承認:無*
*HER2陽性切除不能・再発胃・食道接合部腺癌に対しては承認あり
- ガイドラインの記載:無**
** ToGA試験に関する胃癌ガイドライン速報版には、根治切除不能例に対しては以下のような記載あり
「本試験の結果、HER2陽性胃癌(切除不能な進行再発)に対してトラスツズマブを含む化学療法が新たな標準治療となることが示された。」
- 進行中の臨床試験:無

様式第9号

先進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

先進医療名及び適応症：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌（術前の CT 検査で胃領域リンパ節に短径 15 mm 以上の腫大リンパ節がみられる、あるいは傍大動脈領域リンパ節に短径 10 mm 以上の腫大リンパ節がみられる、非治癒因子を有さない HER2 陽性胃癌患者）

I. 実施責任医師の要件

診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科 もしくは 内科) ・不要
資格	要 () ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として () 例以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	なし

II. 医療機関の要件

診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (外科、内科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容：日本消化器外科学会専門医 1 名以上かつ日本内科学会認定医 1 名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師、看護師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上) ・ 不要
看護配置	要 (対 1 看護以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (外科 もしくは 内科) ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 か月に 1 回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	トラスツズマブの使用経験 [単独使用を含む] を 1 例以上有する医師を 1 名以上実施者として含む。

III. その他の要件

頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	なし

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上 ・ 不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示番号(従前)B013)

評価委員 主担当：藤原
副担当：竹内 技術委員：—

先進医療の名称	胃癌におけるセンチネルリンパ節生検
申請医療機関の名称	慶応義塾大学病院
医療技術の概要	術前診断 T1/T2N0M0 である胃癌症例に対してセンチネルリンパ節 (SN) 生検を行い、その正診率を評価する多施設共同試験。予定組み込み症例は 500 例
医療技術の試験結果	術前診断 T1/T2N0M0 胃癌症例 466 例に対してセンチネルリンパ節 (SN) 生検を実施。SN 検出率 97.8% (456/466)、転移検出感度 94.0% (63/67)、陰性的中率 98.9% (389/393)、正診率 99.1% (452/456) であり、偽陰性 4 例の解析の結果、①20-80 歳、②術前診断 T1N0M0 早期胃癌、③単発性、④腫瘍長径 40 mm 以下の症例で安全かつ正確に SN 生検が実施できることが示された。

主担当：藤原構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
---------------	---

コメント欄：
鏡視下手術と迅速でセンチネル生検で得られた組織の病理診断が的確に行える施設であれば可能。

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>本試験に引き続き、先進医療Bで告示番号39として腹腔鏡下センチネルリンパ節が実施中である（平成25年10月23日第10回先進医療技術審査部会で審議）。告示番号39の試験の結果を待って、胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性と長期予後における安全性は明らかになるとと思われる。</p>
------------------	--

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>本試験に引き続いて実施中の告示番号39の先進医療Bの結果、胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標とした縮小手術の有用性が示されれば、PMDAの薬事戦略相談等も利用して、公知申請も含めた適応追加の薬事承認申請を目指してはどうか。</p>
---	---

副担当：竹内構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

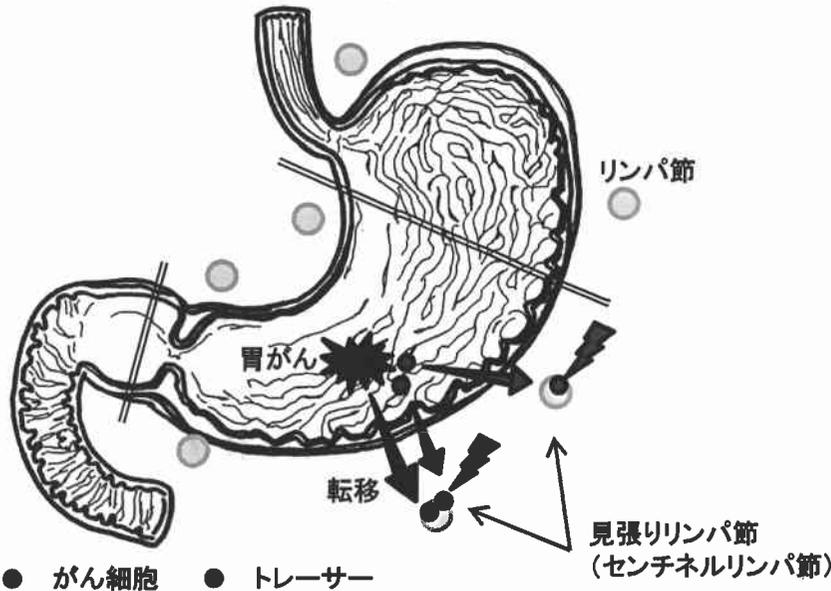
技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： センチネルリンパ節同定率、センチネルリンパ節による転移検出率における推定値は医療施設に非常に左右されており、医療施設の選択が必要であると考えます。	

■センチネルリンパ節(SN)とセンチネルリンパ節理論

がん細胞はリンパの流れに乗ってリンパ節へ転移すると考えられています。しかし肉眼ではがん細胞は確認できません。そのためこれまでは主病巣のみならず周囲のリンパ節も広く取り除く手術(リンパ節郭清)を行ってきました。

リンパ節の中でも主病巣から直接リンパ流を受けるリンパ節を見張りリンパ節(センチネルリンパ節:SN)とよび、ここに最も転移が起きやすいとする考えをセンチネルリンパ節理論と言います。手術前に主病巣の近くにトレーサー(色素と放射性同位元素)を注入し、それらがリンパの流れに乗って蓄積したリンパ節を見張りリンパ節と診断します。ここに転移がなければ他にも転移は起きていないものとして、リンパ節郭清を省略する手術が乳がんや悪性黒色腫(皮膚がん)では実際に行われ、手足のむくみなどの術後合併症の回避が可能となっています。

■胃がんのリンパ節転移とセンチネルリンパ節



胃がんの場合は、術前に内視鏡を使用してトレーサーを注射し、手術中にSNを病理検査に提出して転移がないかどうかを診断します。トレーサーが蓄積したリンパ節はすべてセンチネルリンパ節と診断します。

■胃がんのSNによるリンパ節転移診断

SNNS研究会 多施設共同試験(全国12施設)
試験参加502人 SNによる転移診断率99%

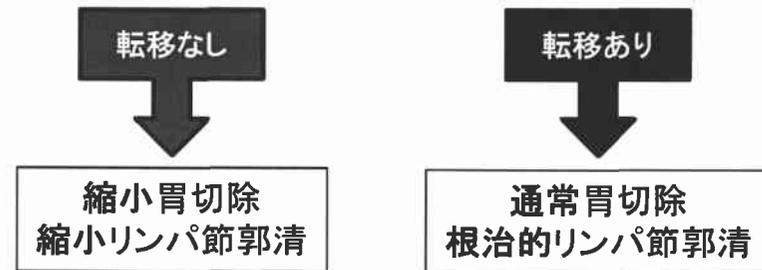


SN生検と根治性を損なわない縮小手術

- 胃がんの大きさ4cm以下
- がんの深さが粘膜下層まで
- SNとそのリンパ流域のリンパ節郭清を実施

■胃がんにおけるSNを指標とした個別化手術

術中センチネルリンパ節生検 + 術中病理(顕微鏡)診断



手術中にSNについて病理診断を行って、転移がないと診断された場合には下記の合併症を回避すべく縮小手術を、一方で転移ありと診断された場合には確実なリンパ節郭清を行います。そうすることで各個人の転移リスクに応じた個別化手術を行う事が可能です。

※胃がん術後の機能障害

- ・ 胃が小さくなることによる食事量の減少、栄養障害、貧血
- ・ 神経切断による胃運動機能低下、胆嚢機能低下・胆石形成
- ・ 胃液・胆汁・腸液等の逆流による胃炎・食道炎 など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬：ジアゲノグリーン®(5%indocyanine green(ICG)), インジゴカルミン®(Indigocarmine)
 テクネシンチ注®, スズコロイドTc-99m注調整用キット® (テクネチウムスズコロイド(99mTc))
 試験機器：GPS Navigator System® (デジタルガンマカメラ), 赤外観察カメラシステムPDE、赤外腹腔鏡システム一式
 適応疾患：早期胃癌cT1N0M0 StageIA, 長径4cm以下, 単発性, (※試験薬・試験機器は薬事承認済)

臨床研究(先進医療告示番号13)

SNNS研究会・厚生労働省がん研究助成金研究班
 「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」と追加試験

試験デザイン：単群、第II相多施設共同試験
 試験期間：2004年～2010年
 被験者数：登録数502例(うち466例にSN生検を実施)
 結果の概要：術前診断T1/T2N0M0胃癌症例に対してセンチネルリンパ節(SN)生検を行い、SN検出率97.8%(456/466)、転移検出感度94.0%(63/67)、陰性的中率98.9%(389/393)、正診率99.1%(452/456)であり、偽陰性4例の解析の結果、下記基準で安全にSN生検が実施できることが示された。

先進医療

「早期胃癌に対するセンチネル胃リンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」

試験デザイン：単群、第II相多施設共同試験
 試験期間：2013年～2019年(2年集積、5年追跡)
 被験者数：225例
 評価項目：主評価項目：術後5年無再発生存割合
 副次評価項目：術後3年無再発生存割合
 センチネルリンパ節同定率・正診率
 術後機能温存性、術後QOLなど
 従来の早期胃癌の手術成績との比較検討

学会
要望

公
知
申
請
検
討

欧米での現状：薬事承認：米国(未) 欧州(未)、ガイドライン記載：なし、進行中の臨床試験：なし
 韓国においては胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標とした縮小手術の臨床試験が現在進行中であり、本先進医療の結果と韓国からのエビデンスを合わせて、胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性と長期予後における安全性を明らかにする

当該先進医療

選択基準：①20-80歳, ②術前診断T1N0M0早期胃癌, ③単発性, ④腫瘍長径40mm以下
 除外基準：①妊婦・アレルギー歴・喘息の既往, ②5年以内の他癌治療歴,
 ③同部位への治療後病変, ④残胃癌, ⑤内視鏡治療の絶対適応症例
 予想される有害事象：薬剤アレルギー、転移・再発

公知に至らなければ

新試験デザインの詳細の追加を検討

第 20 回先進医療技術審査部会	資料3-1
平成 26 年 8 月 21 日	

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

京都大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 17

術後のホルモン療法及び S-1 内服投与の併用療法

【適応症】

原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）

【試験の概要】

本試験の目的は、標準的な術後ホルモン療法に 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、再発率が低下することを検証することである。

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 ～ IIIA および III B）で根治手術が施行されており、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で適格基準に当てはまる患者とする。

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ランダムに割り付けられ、両群ともに標準的術後ホルモン療法を 5 年間実施するが、併用療法群については、標準的術後ホルモン療法開始から 1 年間、TS-1 を併用する。

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（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。

【医薬品・医療機器情報】

ティーエスワン[®]配合カプセル T20/T25、ティーエスワン[®]配合顆粒 T20/T25
ならびにティーエスワン[®]配合 OD 錠 T20/T25

【実施期間】

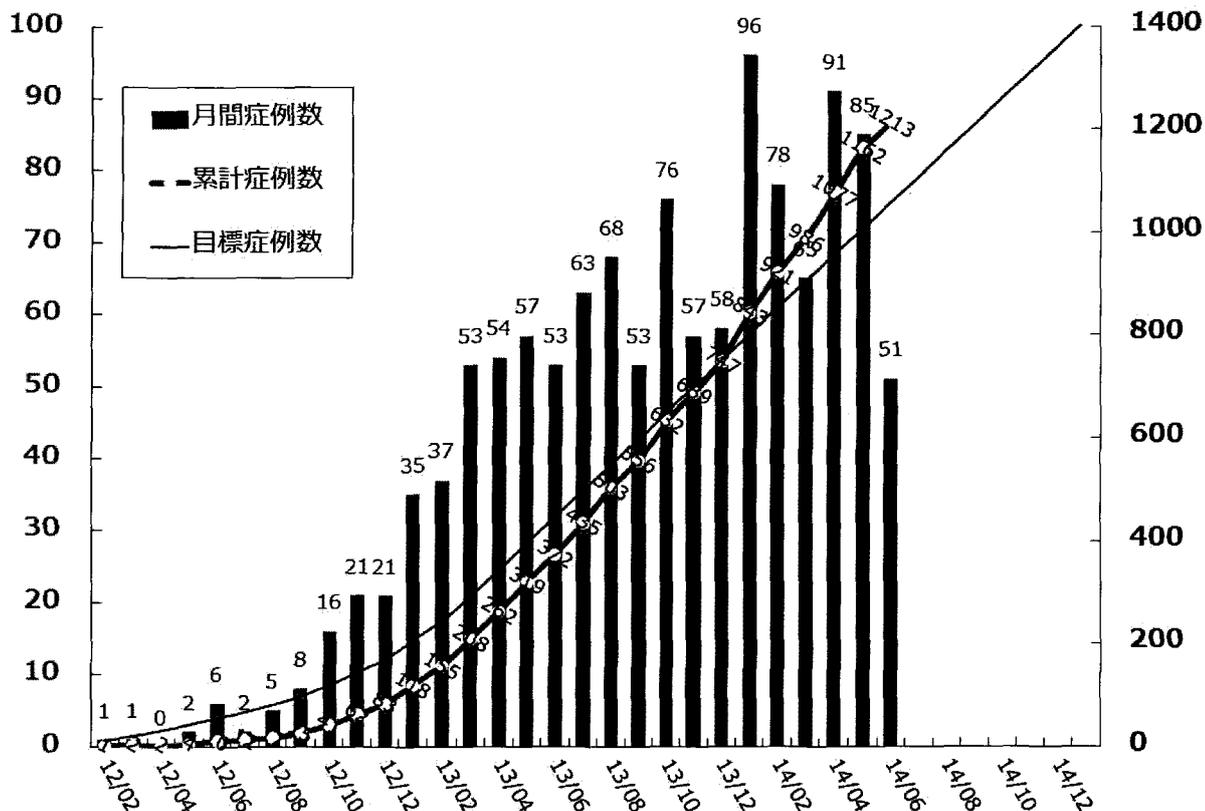
予定試験期間は 2012 年 2 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日

【予定症例数】

1,400 例

【現在の登録状況】

1213 例（2014 年 6 月 26 日現在）



【主な変更内容】

- ・ 目標症例数の変更（1,400 例→1,860 例）
- ・ 異動に伴う所属の変更

【変更申請する理由】

昨今公表されている臨床試験の治療成績が本試験の企画時よりも向上しているため、イベント発生率が低下している。より確実に仮説を証明できるように検出力を 80%から 90%に変更することとした。検出力の変更に伴い、必要イベント数及び目標症例数を変更した。

以上

第 20 回先進医療技術審査部会	資料3-2
平成 26 年 8 月 21 日	

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

京都府立医科大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 33

自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術

【適応症】

スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡又は熱・化学腐食に起因する難治性の角結膜疾患（角膜上皮幹細胞が疲弊することによる視力障害が生じているもの、角膜上皮が欠損しているもの又は結膜嚢が癒着しているものに限る。）

【試験の概要】

被験者より採取した口腔粘膜組織を用いて、先端医療センターにて培養した、口腔粘膜上皮シートの移植により、角膜再建（視力改善、上皮修復）および結膜嚢再建（癒着解除）を行う。

【医薬品・医療機器情報】

- ・培養自家口腔粘膜上皮シート
- ・羊膜ロット

【実施期間】

承認時～平成28年9月30日（登録期間：平成28年3月31日）

【予定症例数】

30例

【現在の登録状況】 多施設なら施設ごとに登録状況を記載

京都府立医科大学附属病院 2例（移植には至っていない）
先端医療振興財団先端医療センター病院 0例

【主な変更内容】

- ①研究期間延長
- ②上皮細胞の単離酵素の変更
- ③先進医療に係る費用の変更
- ④記載整備

【変更申請する理由】

- ①ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の承認および先進医療の告示までに時間を要し、当初計画した登録期間内における予定症例数のエントリーが困難となったため、登録期間及び研究予定期間の延長をする。

(旧) H 2 6 . 9 . 3 0

(新) H 2 8 . 3 . 3 1

- ②酵素の機能と安全性を総合的に考慮した結果、口腔粘膜組織から上皮細胞を単離する、本品製造工程中で最も重要なプロセスにおいて、TrypLE Select は不適切であり、既に使用実績のある Trypsin (0.05%Trypsin-EDTA、Life Technologies、Cat#25300-054) に変更する。

- ③ 1) 上記②製造材料変更・検査追加等による口腔粘膜上皮シートの価格変更および医療材料及び医薬品の購入価見直し

2) 先進医療に係る費用のうち「4. 医療材料費及び医薬品」を「医療技術実用化総合研究事業」厚労科研費（委託費）で負担

主に上記3点の理由から先進医療に係る費用を見直す。

(旧) 2, 373, 000 (全額患者負担) 円

(新) 2, 452, 000 (うち患者負担210, 000) 円

なお、上記変更に関しては平成26年7月30日開催の第34回ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において、軽微な変更として了承された。

以上

第 20 回先進医療技術審査部会	資料3-3
平成 26 年 8 月 21 日	

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

京都大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

告示番号 34

術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法

【適応症】

閉経後のホルモン感受性の乳がん（長径が5センチメートル以下であって、リンパ節転移及び遠隔転移しておらず、かつ、エストロゲン受容体が陽性であって、HER2 が陰性のものに限る。）

【試験の概要】

本試験の目的は、術前内分泌療法にゾレドロン酸を併用することで、レトロゾール単剤による内分泌療法に比べて、乳癌に対する直接的な腫瘍縮小の上乗せ効果があると期待されその抗腫瘍効果を検証することである。

適格基準に合致した患者に対し、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて、候補となった患者に十分に説明し、質問および熟慮する時間を与えた上で、試験参加について自由意思による同意を得、登録する。登録後7日以内にレトロゾールの1日1回2.5mgの経口投与を開始する。レトロゾール開始後28日にゾレドロン酸を1回、点滴静注する。レトロゾールを24週間経口投与した後、乳癌に対する手術を行う。

【医薬品・医療機器情報】

ゾメタ[®]点滴静注 4mg/5mL

【実施期間】

予定試験期間は2012年11月1日～2015年5月31日

【予定症例数】

75例

【現在の登録状況】

26例（2014年6月17日）

【主な変更内容】

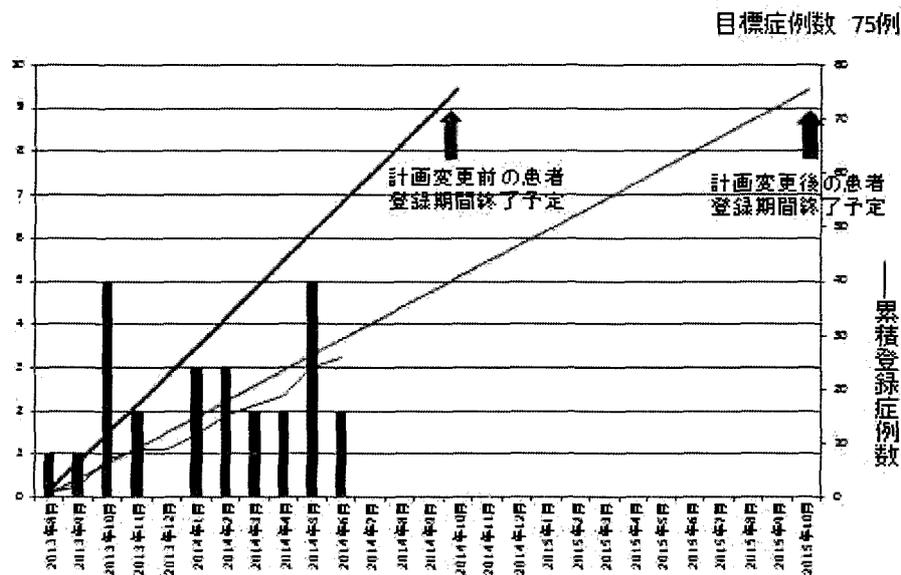
- ・試験期間の延長

登録期間：2014年10月31日まで → 2015年10月31日まで

試験期間：2015年5月31日まで → 2016年5月31日まで

- ・異動等に伴う変更

乳癌症例集積の経過



【変更申請する理由】

試験開始が予定より大幅に遅れたこと、症例登録が想定していた患者数に達していないことから、試験実施予定期間内に目標症例を達成することが困難と判断されたため、各施設に症例登録の促進を図るとともに、登録期間、試験期間の1年延長を倫理委員会に申請し承認された。

以上

第 20 回先進医療技術審査部会	資料3-4
平成 26 年 8 月 21 日	

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立国際医療研究センター病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 44

FDG を用いたポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影による不明熱の診断

【適応症】

不明熱（画像検査、血液検査及び尿検査により診断が困難なものに限る。）

【試験の概要】

38℃以上の熱が2週間以上繰り返し出現し胸部腹部CT等の検査項目を施行したにも関わらず診断のつかない不明熱患者を対象に FDG-PET/CT の有用性を検討するために、FDG-PET/CT 及びガリウム SPECT による熱源部位検出感度の差を比較する。

【医薬品・医療機器情報】

- ・ FDG 合成装置 住友重機械工業株式会社
- ・ FDG スキャン[®]注 日本メジフィジックス株式会社

【実施期間】

2014 年 1 月～2015 年 12 月（症例登録期間：2014 年 1 月～2015 年 6 月）

【予定症例数】

180 例

【現在の登録状況】

0 例（2014 年 7 月 1 日現在）

【主な変更内容】

- ① 対照検査であるクエン酸ガリウムの投与量の追加変更
- ② 対照検査であるクエン酸ガリウムの製品追加
- ③ 試験期間の延長
登録期間：2015 年 6 月まで → 2016 年 9 月まで
試験期間：2015 年 12 月まで → 2017 年 3 月まで

【変更申請する理由】

- ① 1994年に発表された、「標準的な核医学イメージングプロトコール」(1994年第3次改定)では、クエン酸ガリウムによる腫瘍イメージング・炎症イメージングいずれについても、「本剤 111MBq を静注し、48 時間後または 72 時間後に撮影する」とあり、本ガイドラインに準じて、クエン酸ガリウムの投与量を 111MBq と設定していた。

しかし、第 6 回全国核医学診療実態調査報告 (2007 年 6 月調査実施) では、クエン酸ガリウムによる腫瘍シンチグラフィーの平均投与量は 106MBq、炎症シンチグラフィーの平均投与量は 108MBq であった。また、「放射線量適正化のためのガイドライン (文光堂 2009 年)」に公表された 2005 年 6 月のクエン酸ガリウムを販売する 2 社合計の販売実績では、74MBq : 2682 件/月 (26.76%)、111MBq : 6750 件/月 (68.74%) であった。2013 年 4 月より 5 月 23 日までの、富士フイルム RI ファーマ社のクエン酸ガリウム—Ga67 注射液の本製剤の販売実績は、74MBq : 27.4%、111MBq : 70.4%、148MBq : 1.8%、185MBq : 0.3% であった。

今回の先進医療を行うにあたって、予定している協力施設の一部においても 74MBq 製剤を使用していることが判明した。そこで症例登録のため多くの施設の参加が必要であり、クエン酸ガリウムの投与量を 74~111MBq へと変更した。クエン酸ガリウムの投与量に幅があっても対照診断として標準的に行なわれている方法でもあり評価には問題はない。なお、試験薬である ^{18}F -FDG の投与量についても 2~5MBq/kg と用量に幅があり、用量に幅があっても撮像時間等を調整することにより画像の質は担保できる。

- ② 日本メジフィジックス社製のクエン酸ガリウム (^{67}Ga) 注 NMP (シリンジタイプ) のみを使用することとしていたが、本試験に参加予定の一部の施設において富士フイルム RI ファーマ社製のクエン酸ガリウム—Ga67 注射液が使用されていることから、当該製品も使用できるように変更した。両製剤は日本薬局方 クエン酸ガリウム (^{67}Ga) 注射液として同一のものであり試験の評価には影響ない。

- ③ 先進医療への承認が遅れ、開始時期が遅延したため試験期間を延長した。
別紙参照

以上

別紙

先進医療 B の試験実施計画の変更について

③試験期間の延長についての詳細

本試験の計画当初は試験開始時点から多施設（20 施設）が同時に開始できることを想定して 1 年半の登録期間を設定しておりました。しかし、参加予定各施設のヒアリングを詳細に行うと、親施設である当院が先進医療に承認されない限り、他施設では倫理委員会の申請も、先進医療への準備を行うことができない状況であることが判明しました。したがって、今後、準備のできた施設より本試験へ順次参加することになり、今年度中全予定施設の参加を計画しております。

このような事情があり、試験実施計画書の変更に合わせて予定登録期間を 1 年間（実質は 8 ヶ月）延長することとしました。なお、下記に今後の症例登録見込みについて下記の図に示します。

試験進捗の見込み：

試験期間	2014/08—15/03	2015/04—16/03	2016/04—16/09	2016/10—2017/03
当院	10 例	25	10	経過観察・解析
症例見込みの多い施設 (5 施設)	2 例 x5 施設 =10 例	6x5=30	4x5=20	
少ない施設 (15 施設)	1 例 x15 施設 =15 例	3x15=45	1x15=15	
	35	100	45	計 180 例

先進医療Bの協力医療機関の追加について

告示 番号	先進医療名	適応症	承認 状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
5	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	H26.8.13	東京大学医学部附属病院	・東邦大学医療センター大森病院 ・労働者健康福祉機構関西労災病院
12	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）	適応外医薬品	H26.8.13	国立循環器病研究センター	・兵庫県立こども病院
40	オクトレオチド皮下注射療法	先天性高インスリン血症（生後二週以上十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療に係る効果が認められないものに限る。）	適応外医薬品	H26.8.13	大阪市立総合医療センター	・横浜市立大学附属市民総合医療センター ・静岡県立こども病院
42	S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	腹膜播種を伴う初発の胃がん	適応外医薬品	H26.8.13	東京大学医学部附属病院	・東邦大学医療センター大森病院 ・名古屋大学医学部附属病院

様式第9号

先進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

先進医療名及び適応症：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。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	①(外科 または 内科)・不要
資格	①(外科専門医 または 内科認定医)・不要
当該診療科の経験年数	① 10年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・①(不要)
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・①(不要) [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	①(外科、内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	①・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	①・不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	①(薬剤師)・不要
病床数	①(200床以上)・不要
看護配置	①(10対1看護以上)・不要
当直体制	①()・不要
緊急手術の実施体制	①・不要
院内検査（24時間実施体制）	①・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・①(不要) 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	①・不要
倫理審査委員会による審査体制	①・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	①・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上・①(不要)
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告)・①(不要)
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進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

先進医療名及び適応症：経胎盤的抗不整脈薬投与療法 胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (産婦人科 小児科) ・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (医師国家資格、専門医資格(産婦人科、小児科、新生児、周産期のいずれか)) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (5) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (2) 年以上 ・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (5) 例以上 ・不要 [それに加え、助手又は術者として (3) 例以上 ・不要]
その他(上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (産婦人科 小児科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の産科又は小児科医師が5名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の内科(循環器)医師が5名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> () ・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (200床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (7対1看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> () ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="radio"/> ・不要 連携の具体的内容：治療技術に関する情報提供、患者紹介
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="radio"/> (5 症例) ・不要
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他(上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進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

先進医療名及び適応症：オクトレオチド皮下注射療法、先天性高インスリン血症（生後二週以上、十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療効果が得られないものに限る。）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本小児科学会認定小児科専門医資格を有する、もしくは同等の経験を有すること）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要（超希少疾患のため、オクトレオチド投与の経験年数は不問とする。一般的な小児の持続静注による血糖管理の経験があれば技術的に実行可能）
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	ブドウ糖の持続静注による血糖管理の経験年数を5年以上有する
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、新生児科、小児内分泌科または相当の科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：2人以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（薬剤師 ）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 100 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（9対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（小児内科系として1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：低血糖発作時の相互連絡による対応
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2か月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	モニタリングの受け入れ協力体制を有すること：中央モニタリングについては、手順書に従った中央モニタリングを実施できること。実施モニタリングについては、必要に応じてカルテ等の原資料を直接閲覧に供すること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

様式第9号

先進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

先進医療名及び適応症：S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (外科専門医 または 内科認定医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 10年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科 または 内科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> (薬剤師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (200床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (10対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> () ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療会議の審査結果について

先 - 2
26. 8. 7

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他（事務的対応等）
							担当構成員（敬称略）	総評	
066	II-III期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法	非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期II-III期、シスプラチン+ビノレルピンによる術後補助療法後	・αガラクトシルセラミド株式会社レグイムーン ・GM-CSF株式会社プライム ・イムネース注35(遺伝子組換え型インターロイキン-2製剤)塩野義製薬株式会社	428万5千円 (ただし、全額研究費負担のため、患者負担0円。非投与群にわりつけられた症例の費用は発生しない。)	45万1千円	19万4千円	福井 次矢	適	別紙3
067	HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療	内科的治療に抵抗性で、血行再建術の適用が困難な安静時疼痛又は潰瘍症状を有する慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びピュルガー病)	・AMG0001 アンジェスMG株式会社	220万5千円 (うち、患者負担は0円、大学負担が5万9千円、企業負担は214万6千円)	169万7千円	75万円	北村 惣一郎	適	別紙4
068	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術	cT1腎癌	・da Vinci サージカルシステム ・da Vinci Si サージカルシステム ・da Vinci S/Si 付属品及び消耗品一式 インテュイティブサージカル合同会社	93万円	73万7千円	32万9千円	山口 俊晴	適	別紙5

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：福井 次矢 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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。 <div style="text-align: center;"> { </div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とする N K T 細胞を用いた免疫療法
(整理番号 B030)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立病院機構名古屋医療センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称: II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とする N K T 細胞を用いた免疫療法

適応症: 非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期 II-III A 期、シスプラチン+ビノレルビンによる術後補助療法後

内容:

(先進性)

本治療は末梢血単核球由来の培養細胞に N K T 細胞特異的リガンドを提示させて投与し内在性 N K T 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。低侵襲で安全に免疫全体を賦活化し、生存期間を延長できる画期的な治療と期待される。

(概要)

原発性肺癌は年間死亡者数が 7 万人を超えて更に増加傾向であり、その大半を占める進行期症例は化学療法により治療されるものの治癒は困難である。完全切除後肺癌に用いられる補助化学療法としての抗がん剤には、シスプラチン、ビノレルビンなどが用いられ、再発死亡率を減少させることが証明されているが、それは 10~20% 程度と不十分である。N K T 細胞は特異的リガンドである α ガラクトシルセラミドにより活性化すると強力な抗腫瘍効果を示すと同時に、他の免疫担当細胞を活性化するアジュバント効果を示し、抗腫瘍効果を発揮する。体内 N K T 細胞の活性化を誘導するために、末梢血から成分採血で単核球を採取して 1~2 週間培養を行い、樹状細胞を誘導する。投与前に α ガラクトシルセラミドを樹状細胞に提示させ、本人の静脈内へ培養 1 週目と 2 週目に点滴投与する。投与された α ガラクトシルセラミド提示細胞が体内 N K T 細胞を活性化し、抗腫瘍効果を発揮する。進行期または再発非小細胞肺癌患者に対して、本治療法を開発した千葉大学において 2001 年以降、24 例の臨床試験の報告がなされている。本試験の目的は、II-III A 期非小細胞肺癌完全切除例で、術後補助化学療法後に α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法の有無で 2 群にランダム化する第 II 相試験を行い、無再発生存期間を主要評価項目として、その有効性、安全性を検討し、新たな治療の選択法を開発

することである。予定組み込み症例は片群28例、両群56例である。総試験期間は5年を予定している。

(効果)

非小細胞肺がんの術後補助療法として低侵襲で重篤な副作用を認めず安全に施行でき、生活の質を保ったまま生存期間を延長できる可能性がある。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は4,930,258円、先進医療に係る費用は4,285,188円である。先進医療に係る費用は、全額研究費で負担するため、患者負担は0円である。

申請医療機関	国立病院機構名古屋医療センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成26年5月22日(木) 16:00~17:05

(第17回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立病院機構名古屋医療センターから申請のあった新規医療技術について、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、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療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17回先進医療技術審査部会 資料1-6、1-7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B030に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立病院機構名古屋医療センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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先進医療として妥当であると判断した。

第17回先進医療技術審査部会	資料1-6
平成26年5月22日	

先進医療B 実施計画等評価表 (番号 B030)

評価委員 主担当：藤原
副担当：大門 副担当：佐藤 技術委員：松山

先進医療の名称	II-III A期非小細胞肺がん完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法
申請医療機関の名称	国立病院機構名古屋医療センター
医療技術の概要	II-III A期非小細胞肺がん完全切除例で、術後補助化学療法後にαガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を用いた免疫療法の有無で2群にランダム化する第II相試験。主要評価項目は2年無再発生存率。予定登録症例数は56例(各群28例)

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適*	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
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。) 先行する千葉大病院でのChiba-NKT療法の登録状況、および安全性情報の結果を踏まえて3の適否を判断したい。		

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
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。) 数例の実施にあたり、千葉大学からの細胞培養技術者の派遣と継続的な技術移転をお願いしたい。		

【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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書は、抗がん剤についての記載に疑義があったが、適切に修正された。試料の保存および付随研究の予定についても適切に説明され、同意および同意撤回の機会が提供されている。健康被害に対しては、金銭賠償ないし補償はないが、治療を行うとされている（因果関係がないことが明らかな場合などだけ自己負担分を徴収する）が、やむを得ないものと考えられる。なお、プロトコルによれば、細胞調製の過程が原因になったものは国立病院機構賠償責任保険を用いるとのことである。患者相談等の対応もとられている。</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>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>確認・指摘事項について回答及び修正がなされました。</p> <p>ただし、資金源については「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う」とのみ記述されており、いずれかの施設から支出されることはつかめませんが、当該施設においてどのような資金源が使用されるかについては不明瞭です。施設内の研究費から捻出されるなど、具体的に記載してください。</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>	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	56例		予定試験期間	総試験期間：5年間
<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> <p>先行する千葉大病院での Chiba-NKT 療法（平成 23 年 9 月 28 日第 26 回高度医療評価会議において承認）の現時点での状況を検討の上、臨床試験のスタートの可否の最終判断をしたい。</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>				

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T
細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 本療法は平成23年9月28日の第26回高度医療評価会議で承認された千葉大呼吸器外科からの申請
「非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療（Chiba-NKT）」の試験治療を、その試験の「切除不能進行期または再発」から「術後補助療法（抗がん剤による補助化学療法後ですが）」と、対象をより効果の期待できる患者群に変えたものです。
 - 1) 術後補助療法を受ける患者さんは切除不能・再発例よりも全身状態は良いはずですし（術後補助化学療法後なので、免疫能は落ちている時期もあるかもしれませんが）今回の試験については千葉大呼吸器外科の協力も受けるとのこと。可能であれば、現在進行中の千葉大の高度医療（先進医療B）の進捗状況と安全性データ提示を検討してください。
 - 2) 試験実施計画書p 23 9. 1. 4にあるように、当該試験は付随研究として末梢血サンプルをGWASを使いSNP解析をすることにしてありますが「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の傘下での検討も必要になります。そちらの審議の方が長くかかることも多いので、試験実施計画書と患者同意説明文書はSNP解析については別にした方が、早く各医療機関での審査が済み、実用化の出口を見据えた先進医療Bが早期に開始できるように思います。
別プロトコールとされない理由をご回答下さい。
 - 3) 試験実施計画書p 29等にある監査ですが、本試験終了後に、NHO本部の総合研究センターの臨床研究統括部長、ひとりが行う記載となっていますが、通常の監査とは異なります。国立名古屋の監査部門（臨床研究中核病院で整備を求められているはずです）あるいはどこかのCROに委託して、試験開始前

に1回と途中で1回、そして終了時に1回抽出でも良いと思うので監査を行う方が良いと思います。再考下さい。2施設ですので、経費は200-300万円程度ではないかと思しますので、拠出可能な範囲だと思います。

【回答】

- 1) 問い合わせを致します。現時点で、進捗状況についてのデータを持ち合わせません。現時点で、重篤な副作用情報を得ておりません。
- 2) 名古屋医療センター、九州がんセンターともすでにIRB審査を済ませており、別プロトコルとすることで先進医療B制度での研究開始が早まることはないと考えます。
- 3) 直接臨床試験に参加していない本部総合研究センターが行うことが適切と考えました。本試験に関しては、現時点で外部委託の資金を確保しておりません。臨床研究部長がひとりで行うとの誤解を招かないよう、以下のよう
に記載を改めます。

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、締結された試験契約書、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を責任者とする監査を実施し、試験の質を確認する。その他試験依頼者あるいは規制当局が、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 「12. 統計学的考察」における以下の点について検討し、「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で明記してください。
 - a) 「12. 2 予定登録数と設定根拠」：「これまでに得られた知見により…」と記述していますが、引用元を明らかにし、2年無再発生存割合を45%と設定した根拠を記述してください。
 - b) 「12. 2 予定登録数と設定根拠」：本試験では、ランダム化第II相試験の一つの型としてのスクリーニングデザイン（考え方によってはSimonの2.5相デザイン）を採用しており、有意水準や検出力を比較的緩いものに設定しています。この点は理解できますが、主要エンドポイントにおいてNKT細胞療法群に対する無治療群のハザード比はおおよそ2倍と一つの推奨値（Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al. Randomized phase II designs. Clin Cancer Res. 2009;15:1883-1890.）よりも大きく、NKT細胞療法群でのかなり大きな治療効果を期待するものとしているようです。この程度の治療効果が得られなければ次相へgoする価値は臨床的にないものとも推察されますが、改善効果を25%又はNKT細胞療法群の無再発生存割合を70%とした理由を記述してください。また、症例集積可能性の点も加筆してください。
 - c) 「12. 3 症例の取り扱い」、 「12. 4 データの取り扱い」：「試験責任医師と医学専門家あるいは統計専門家が(と)協議の上」、症例やデータの採否を行うと記述しています。しかしながら、医学専門家や統計専門家が、実施計画書内で規定する研究組織の誰を指すのか（細胞治療効果安全性評価委員といった第三者的メンバーか？施設担当医師や統計解析担当者か？）が読み取ることができませんでした。明記してください

【回答】

- a) 他の術後補助療法の比較試験を検討し直し、以下の内容に実施計画書」及び「先進医療実施届出書」を訂正させていただきます。

過去に実施された ANITA 試験⁴⁾ のシスプラチン+ビノレルビンでは全症例 (IB 期~IIIA 期:うち IB 期 36%)における 2 年無再発生存割合は 60%弱であった。IB 期が 3 割強を占めていることから、これを考慮すると II-III A 期に限った 2 年無再発生存割合は 50%前後と推測される。また IALT 試験²⁾ のシスプラチンベースのレジメンもほぼ同様の 2 年無再発生存割合および IB 期が 3 割強を占めていることからこれらを考慮すると 50%前後と推測される。これらの結果を参考に、無治療群の 2 年無再発生存割合を 50%と考えた。無治療群の 50%に対し、25%の改善効果が期待できると想定した場合、NKT 細胞療法群は 75%となり、生存関数が指数分布に従うと仮定すると HR は 0.415 となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、有意水準両側 20%、検出力 80%を仮定した場合、1 群あたり 24 例必要となる (必要イベント数は 23)。登録後の不適格や打ち切り例等を考慮して、予定登録数を 1 群あたり 28 例、合計 56 例とした。

文献

4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
2. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
- b) NKT 細胞療法群で大きな治療効果を期待しており、この程度の治療効果が得られなければ第 3 相へ進む価値は臨床的にないと考えております。改善効果を 25%としたのは、千葉大の第 1/2 相試験 (実施計画書、文献番号 20) に基づいております。
症例の集積に関しては、当面 CPC 設備と細胞療法技術を備えた名古屋医療センターと九州がんセンターで開始し、先進医療 B 制度のもとで施設を拡大する予定です。

文献

- 20 Motohashi S, Nagato K, et al. A phase I-II study of α -galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small

cell lung cancer. J Immunol 2009;182:2492-501.

- C) 本試験では、医学専門家を置いておりませんので、12.3と12.4の「医学専門家」は、19.3の「試験調整委員会」に置き換えることとします。また、「統計専門家」は、19.10の「統計解析責任者」に置き換えることとします。

12.3. 症例の取り扱い

登録された症例については、試験責任医師と試験調整委員会あるいは統計解析責任者とが協議のうえ、試験責任医師が症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、試験調整委員会あるいは統計解析責任者と協議のうえ、試験責任医師が決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録し、報告書へ記載する。

12.4. データの取り扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、試験調整委員会あるいは統計解析責任者と協議の上、その取り扱いを試験責任医師が決定する。

2. 「8. 有害事象の評価・報告」において、先進医療B制度で規定されている先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合についての安全性報告や対応についても「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

【回答】

「医政発0731第2号 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」を遵守するよう、「実施計画書」の記載を改め、「先進医療実施届出書」にも記載を追加しました。

8.4. 有害事象の報告と対応

8.4.1 報告する有害事象の範囲

8.2で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコル治療終了後30日以内発生したものとす。ただし、プロトコル治療終了後30日以上であってもプロトコル治療との因果関係が否定できないものは報告対象とする。

重篤な有害事象発生時には、独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に係る臨床研究等において発生した重篤な有害事象及び不具合等に関する手順書に従い対応する。

また、臨床研究実施医療機関の長は『臨床研究に関する倫理指針』第2の3-(9)-②に基づき、厚生労働大臣へ報告する。

8.4.2 重篤な有害事象が発生した場合の措置

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合は、試験責任医師または試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、原因究明に努める。
- 2) 重篤な有害事象が発生した場合には、試験責任医師または試験担当医師は本治療との因果関係の有無に拘わらず、その事象を知り得てから72時間以内に重篤な有害事象の発生について「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて、その時点で判明しているところまで作成し、研究代表者、研究実施施設長を通じて国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会、研究事務局へ連絡する。
- 3) 試験責任医師は、重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究実施施設長を通じて国立病院機構中央倫理審査委員会、研究事務局へする。
- 4) 重篤な有害事象が発生し、研究代表者が本治療法との因果関係が否定できないと判断した場合は、研究代表者は、速やかに細胞治療効果安全性評価委員会に研究の継続可否について諮問し、諮問結果に基づき判断した対応方法を実施する。

8.4.3 厚生労働省への報告義務

研究事務局は、平成24年7月31日付け医政発第0731第2号厚生労働省医政局長通知「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及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に基づき、厚生労働省医政局長に報告する。

また、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第2項の規定に留意し、臨床研究実施医療機関の長の責任において適切に対応する。

また、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、臨床研究実施医療機関の長は、施設内におけるしかるべき対応（IRB審議、厚生労働大臣への報告）の責任を有する。

3. 「9.2. 観察・検査・報告スケジュール」について、厳密には、登録後数か月の間、胸部 X 線検査や胸部 CT 検査の実施タイミングやその頻度において両群で違いがあるように思います。主要エンドポイントへのその影響の有無について言及しながら、このようなスケジュールを採用した理由や根拠について「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

【回答】

再発をイベントして観察する研究として、タイミング、頻度をできる限り両群で揃えることが必要であると考えます。ただ、本試験は、プラセボを用いる

比較試験ではありませんので、NKT細胞療法後の主として、安全性を担保するために実施する、通院、検査を標準治療群で、同様に実施することは適切でないと考えます。できるだけ再発の規準となる検査に大きな差が生じないように、主たる評価法である、画像検査の頻度を規定しました。その旨、実施計画書に記載しました。

4. その他

試験実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 1, 「0.2 目的」: 主要エンドポイントについてですが、ログランク検定を用いて無再発生存時間曲線の比較を行うわけですので、「2年無再発生存割合」→「無再発生存期間」とした方がよいのではないのでしょうか。2年時の割合に関心があることは理解できますが、これは統計解析の中で推定される、いわば集団に対する統計量ですので、統計的事項で規定すればよいかと考えます。ご検討ください（その他の箇所での記述も同様）。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」: 原発性肺癌死亡者数の数値と引用文献1)の数字が整合していないようです。最新の資料を引用して記述してください。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」: 引用文献2)~9)が文中で引用されていないようですので、対応してください。
- p. 27, 「12.1. 解析対象集団」: 「契約期間外の登録等」とは本試験において何を指すのでしょうか。明らかにしてください。
- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」: 「その他試験依頼者あるいは…」とは誰を指すのでしょうか。必要な場合は削除した方がよいです。
- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」: 「登録時に発行される被験者識別コード」は、各施設の試験責任/分担医師が付与するものであり、登録時に発行されるのは、本試験ですと「被験者番号(NHO No.)」や「症例登録番号(NKTLC No.)」ではないのでしょうか。そうであれば、修正してください。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」という語は、「19. 研究組織」の章でしか現れておらず、その役割や業務内容が明らかでないようです。対応してください。

同意説明文書の以下の点について記載を整備してください。

- p. 3, 「3. この臨床研究の目的」: 「投与を行わなかった群に比べて、2年後の時点で、再発率が少なくなるかどうかを検討することを目的としています」という文言ですが、「投与を行わなかった群に比べて、無再発生存期間を延長

するかどうかを検討することを目的としています」といった方が、患者の benefit を示す点でより正確ではないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

- p. 1, 「0.2 目的」: 主要エンドポイントは, 「2 年無再発生存割合」 → 「無再発生存期間」といたします。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」: 原発性肺癌死亡者数の数値を, 厚生労働省 人口動態統計 2012 年に基づいて, 71,518 人と改訂します。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」について, 文献 2) ~9) の引用を改訂しました。
- p. 27, 「12.1.1 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)」の中にある「契約期間外の登録等」は, 削除いたします。

12.1.1. 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)

本試験に登録された患者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。ただし, 重大な試験実施計画書違反 (同意未取得, 契約期間外の登録等) の患者については除外する。

- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」: 以下の様に訂正いたします。

14. モニタリング及び監査

適切なトレーニングを受け任命された者が, 相互に試験実施施設でモニタリングを行い, 試験実施計画書, 締結された試験契約書, 及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を責任者とする監査を実施し, 試験の質を確認する。その他試験依頼者あるいは規制当局が, 試験の実施を調査するため, 試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は, 原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し, 試験に関連するモニタリング, 監査, 規制当局の査察を受け入れるものとする。

- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」: 「登録時に発行される被験者識別コード」は, 「症例登録番号 (NKTLC No.)」と修正します。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」は, 以下の調整業務を行うために設置しました。19.3 に追記しました。

(以下の調整業務を行う)

試験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整

試験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整
問題症例の取扱い (12.3), 症例データの取扱い (12.4) に関する多施設間の調整
その他, 多施設共同試験における実施医療機関間の調整に係わる業務
試験の進行に係る調整
その他必要な試験業務に係る調整

- p. 3, 「この臨床研究の目的」の記載を以下の様に改めました。

今回の臨床試験は, 手術により肺癌を完全に切除した非小細胞肺癌の患者さんで, 手術後の補助化学療法を受けた後も, 再発が確認されていない方を対象として, 無治療で経過を観察する群と, α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与する群を比べて, 再発せずに生存する期間を延長するかどうかを調べることを目的としています。さらに α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与をした場合の安全性や身体の中で起こる免疫反応についても検討します。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

- | |
|--|
| 1. 説明文書の2ページ目、「2. あなたの病状について」の中で、化学療法の治療成績からみて、「癌が消失することはほとんどありません」という説明が適切か、ご一考ください |
|--|

【回答】

「2. あなたの病状について」を以下の様に改訂いたします。

あなたの病名は、手術により完全切除された非小細胞肺癌です。あなたは、これまでに手術で癌を切除した後、再発予防の為に「術後補助化学療法（シスプラチン+ビノレルビンによる治療）」を行ってきました。今後は、無治療で定期的な診察により経過観察し、再発の徴候がある場合には、その時の病状にあった適切な治療を実施することが現在の標準的な治療方法です。

術後補助化学療法で使用された抗癌剤は、医薬品としてすでに承認されたもので、どの抗癌剤も腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定の割合で認めますが、~~癌が消失することはほとんどありません~~。また、これらの抗癌剤には、骨髄抑制、下痢、悪心・嘔吐、肝腎機能障害、皮疹、間質性肺炎など、抗癌剤の種類によって様々な副作用があります。

先進医療審査の指摘事項（松山技術委員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 試験薬概要書

記名が国立病院機構九州がんセンターの先生になっていましたので、修正お願いします。

（申請医療機関は名古屋医療センターである一方、本試験の主任研究者が九州がんセンターの医師が担当している。本来、細胞調製の責任の所在を明らかにすべきとの観点から、細胞の調製に際し、一致している必要があるのではないのでしょうか？）

【回答】

研究代表者、研究事務局を改めました。

2. 製造関連

溶液の調製にかかる手順書は添付されていることを確認しました。NKT細胞調製にかかる手順書は添付されているのでしょうか。どこにありますか、ご教授ください。

【回答】

「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の「5-4 細胞調製手順書/記録書に関する手順書」に記載されております。

3. Verification（いわゆるコールドラン）について

千葉大学でNKT細胞を用いる先進医療が行われています。同じ調製法だと思いますが、CPCが変わると同じものできない事があります。名古屋医療センターで1例の投与経験があるとのこと。この時の記録はあるのでしょうか。記録があり、評価できれば、あえてverification（コールドラン）を求めません。

【回答】

千葉大に担当者を派遣して、技術移転を行い、同じ調整法を用いております。経験しました 1 例の細胞品質評価に関する記録は保存し、その結果が千葉大学での細胞調整時と遜色ない結果であることを確認しております。

4. 細胞品質評価について

Minimum consensus として、無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下は当然として、NKT ができているかは非常に重要な論点です。千葉大学の先行例でもこの評価だけでしたでしょうか。千葉大学が無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下のみで了承されているなら、今回は了としますが、NKT 細胞の有用性評価と言えるのか、という疑念が残ります。コメントをいただければと思います。

【回答】

本治療は NKT を培養して輸注するものではなく、NKT を刺激する細胞を調整して輸注するものになります。NKT ができているかの評価は製品出庫前に判定することは出来ません。「NKT を刺激する細胞」ができているかどうかについては輸注前後の観察項目として理研にて評価しております。これは「プロトコルの 9.1.2 プロトコル治療中の観察項目」に記載しております。

5-1. バリデーション計画書 (モニタリング)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (モニタリング) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

5-2. バリデーション計画書 (サニテーション)

業者が作成したバリデーション計画書 (サニテーション) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。

5-3. バリデーション計画書 (工程管理)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (工程管理) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

5-4. バリデーション総括計画書 (総括計画)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (総括計画) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② バリデーションの総括計画であるので、先進医療実施届出書の「その他」

の最初にファイルされるべきものであるのに、モニタリング・サニテーション・工程管理の次にファイルされています。(全体的に統制とれた形式に纏められておらず、読みにくい申請書になっています)。

5-5. バリデーション計画書 (施設)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書(総括計画)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 施設のバリデーション計画書であるのに、構造設備の項目が欠落しています。ご対応をお願いします。
- ③ 空調設備のバリデーション項目が、風量・換気回数の確認と清浄度の確認のみで、「室圧の確認」・「HEPAフィルターの確認」が欠落しています。ご対応をお願いします。
図として、気流方向図、HEPAフィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図 等が必要だと思います。ご対応をお願いします。

- ④ 前記②の構造設備の項目として、下記の項目を記載すべきです。

I パネル・扉・床の据付時適格性の確認

II 室内設備機器の据付時適格性の確認 (照明・コンセント・パスボックス・手洗い器等)

III 空調機及び吸排気ファンの据付時適格性の確認

IV 空調給気系ダクト・保温の据付時適格性の確認

V 制御盤の据付時適格性の確認

VI 配管・保温の据付時適格性の確認

VII 空調制御器の据付時適格性の確認 (ダンパー類・差圧ダンパー・センサー類)

各項目に関する図があれば、添付する。

- ⑤ 全ての項目に関し、記録書が添付されていません。記録書を提出ください。

5-6. バリデーション計画書 (機器)

- ① 業者が作成した全てのバリデーション計画書(機器)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落していました。加筆ください。
- ② 全ての機器に関し、点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください

【回答】

バリデーションに関する書類一式に承認者サイン、日付がありますが、未記入な状態で電子化されたものを添付しておりました。承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

5-1 ~ 5-6

②点検記録書の様式とはバリデーション実施時に使用している記録書と考えてよろしいでしょうか。

5-5

②及び④ 施設のバリデーション（構造設備の項目）につきましては、CPC 設置時に施設 IQ を行っておりますので、2013 年度のバリデーションでは実施しておりません。

③「HEPA フィルターの確認」につきましては、2013 年 2 月のバリデーションの際に実施しておりますので文書を追加しました。PAO を使用しての確認となりますので、HEPA の目詰まり等を考慮し、交換時のみの実施としております。

「室圧の確認」につきましては、日常の点検業務において異常がない事を確認しているため、未実施となっております。

気流方向図、HEPA フィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図につきまして書類を添付致します。

6. バリデーション報告書関係

各項目に関し、個別に記載しないが、報告書に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落している。承認者のサイン、日付が欠落している報告書は、公的には、不備な書類となってしまいます。加筆ください。

【回答】

承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

7. バリデーション関係全般

この先進医療実施届出書のバリデーション関係の書類には、OQに関する計画書及び報告書のみが添付されているが、新規に施設を設置した場合は、DQ (Design Qualification) と IQ (Installation Qualification) も必要となる。機器に関しても OQ だけではなく、IQ (Installation Qualification) が必要となります。CPC 設置時に必ず実行しているはずですが。

また、必要な書類が揃ってない事と、承認者のサインが無い書類が添付されている事から、施設及び機器のバリデーション書類としては、問題があるのではないのでしょうか。

【回答】

7. 機器 IQ につきましては、2013 年 2 月実施しております。DQ につきましては CPC 設置時には、実施をしておりません。施設 IQ につきましては 2004 年時に施設設置したさいの IQ 報告書を添付いたします。サイン済みの書類は整備されておりましたが、業者より送付された電子版を添付しておりました。再度サイン済みのものをスキャンし、添付致しました。

8. 図書関係

添付されている図書は、体系化されてない為、添付されている図書が混沌としている。1 標準書・3 管理基準書・上位の手順書・各基準書に基づく標準作業手順書及び記録書、報告書をしっかり体系化して添付すると見やすくなると思われます。

【回答】

提出いたしました「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の1~3枚目の文書一覧を御覧ください。列毎にレベルが設定されております。

最上位の文書：1-1 品質マニュアル

上位の基準書：「文書一覧の左列」3-1 製品基準書、4-1 衛生管理基準書、5-1 製造管理基準書、6-1 品質管理基準書

中位の標準業務手順書：「文書一覧の中列」2-1 品質マネジメントシステム関連文書 等

その他の記録書・標準書：「文書一覧の右列」1-1-1 品質マネジメントレビュー記録 等

見やすいように千葉大学が先進医療に提出した書類に準じ、主な文書は体系化し、更に1つのファイルにまとめております。

先進医療B030に対する第17回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.06.04

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 細胞調整に関連していくつかの問題点が残存する。以下について対応すること。

1-1. ファイル「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」は有るが計画書(施設IQ)が添付されていない。

1-2. 施設IQは、2004年に行われているが、施設OQは実施されたのか？送付された電子ファイルには、施設OQの計画書及び報告書が添付されていない。

1-3. 1-1の「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」の作成者、確認者の日付が

作成者	〇〇〇〇	日付	2004年4月12日
確認者	〇〇〇〇	日付	2004年4月9日
	〇〇〇〇	日付	2004年4月7日

となっており、報告書を作成する前に確認した事になっている為、不適である。

1-4. 1-1の「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」の三洋関係の日付がPC(活字)で作成された日付となっている事と、総合結果検定の合格枠への記載は「レ」を手書きで記入するが、PC(活字)で ↘ が印字されていて、不適と思われる。

1-5. 1-1の「12-6-07+2004年CPCバリデーション報告書(施設IQ)」の各項目の合否判定欄の 合 にゴム印で○が押印されているが、手書きで○を記載し、検査をした日付を記載すべき。

1-6. 前のコメントにも記載したが、バリデーション計画書（施設）には、空調設備に関する項目について記載されているが、施設には、構造設備も含まれる為、混同を避ける為にも、「バリデーション計画書（空調設備）」か、「空調設備 定期的バリデーション計画書」等の表現に変更を考慮すること。

1-7. 今回、送付されていたファイルには添付されていなかった為、前回指摘していたバリデーション計画書の（モニタリング）、（サニテーション）、（工程管理）、（機器）等の施設側の承認印と日付の記載は確認出来なかったが、記載すること。

1-8. 手順書等の図書も添付されていなかったが、少なくとも、製造方法、品質試験、衛生管理に関わる手順書は添付すること。

【回答】

1-1. 本来であれば計画書があるべきですが、当院ならびに当時のバリデーションを担当していただいた三洋電機バイオメディカに当該資料はありませんでした。10年前の臨床試験に対応するCPC設置時には計画書として別冊となっておらず、報告書（12-6-07 2004年CPCバリデーション報告書【施設IQ】.pdf）のカバー頁にある「バリデーション区分、題目、目的、実施項目、対象となる機器、検証の方法、実施日、実施担当者」を計画内容として記載したとの説明を受けました。

1-2. 12-6-07 2004年CPCバリデーション報告書【施設IQ】.pdfの報告書の中に現在でいうところのOQである内容が68頁より記録として残っております「3階 細胞調製システム 試運転検査書」。2004年当時は文書保存の形式が不十分であった可能性があるとの説明を受けました。現在ではIQ文書とOQ文書は別冊として納品しているとのことです。

1-3. この文書内容で記録され、当院としても承認をしており、大変反省しなければならない点と考えております。三洋電機バイオメディカにても調査していただきましたが、10年前の確実な日付を裏付ける資料が既になく、恐らく作成日と確認日を逆にした単純ミスと考えられるが現時点では訂正が困難との回答を頂きました。

1-4. ご指摘に関しては現時点からの変更は承認済みのものであるため、困難で

あるとの回答を頂きました。また日付や合格枠への記載についてのご指摘は、電子データでの納品ではなく、印刷したものに当院での承認がなされているため、改竄の危険性はないと認識しており、また手書きが規制要件として存在するわけではないとの認識であるとの説明を受けました。現在では日時に関しては全て手書きになっております。

1-5. こちらに関しても書面に印刷したものを承認して頂いているため、問題ないと認識している。今後のご指示のとおり書類作成するとの説明を受けました。

1-6. 既に確定した書類の名称変更は困難ですが、今後のバリテーション書類についてはご指摘の表現に変更することを考慮するとの説明を受けました。

1-7. 前回送付したファイルは全て今回送付しております。前回の

12-1 CPC ハリテーション計画書.pdf

12-2 CPC ハリテーション報告書.pdf

について施設側の承認印と日付の記載がある最終版が、それぞれ

12-6-01 2013 年度 CPC ハリテーション計画書【0Q】.pdf

12-6-02 2013 年度 CPC ハリテーション報告書【0Q】.pdf

となります。ご説明が不足しており申し訳ありませんでした。

1-8. 手順書は全て下記の書類にまとめてあります。

12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf

製造方法に関わる手順書は 5-1～ 5-10

品質試験に関わる手順書は 6-1～ 6-10

衛生管理に関わる手順書は 4-1～ 4-12

を御覧ください。

2. 千葉大学の NKT 療法における有害事象において、高カリウム血症 グレード2 (血清 K 5.5-6.0) 3 例 グレード1 (血清 K ~> 5.5) 3 例 と 23 例中、6 例 (症例重複なしとしたらですが) 出ているのは多い気がします。

【回答】

1. 原因

千葉大学から提供された臨床情報から、6 例での高 K 血症の原因を、以下のよ

うに判断しております。

- a) 感冒薬、消炎鎮痛剤といった薬剤による一過性の腎障害に起因する高K血症 (2例)
- b) 後腹膜への転移巣の増大による右腎圧排とそれによる腎機能障害に起因する高K血症 (1例)
- c) 採血時の溶血による高K血症 (2例)
- d) 原因不明 (1例)

2. 症例ごとの概要と原因の判断

症例6：血清K値 5.4 (day 77：最高値)

有害事象発現日：day 77 (4回目の投与から3週間後の治療期間最終日)

経過：

前医で施行したシスプラチン併用化学療法後から腎機能障害を認め、千葉大学受診時まで軽快せず遷延していた。臨床研究開始までに腎機能障害が9か月以上遷延しており、登録前より血清クレアチニンの軽度の上昇(1.17, 正常上限：1.04)を認めていたこと、細胞治療の経過中、クレアチニンは小幅で変動しており(1.03 - 1.20)、Kも5.0付近と高めで推移していた(4.7 - 5.0)こと、血清K値の上昇がday 77でのみ上昇していること、2コース目開始前後で感冒薬を内服していることから、細胞投与とは関係なく一過性に腎機能障害が悪化し、血清K値が上昇したと推測される。

原因の判定：a)

症例7：血清K値 5.7 (day 35：最高値)

有害事象発現期間 day 14~77 (2回目の投与直前~4回目の投与から3週間後の治療期間最終日)、

経過：

前医で施行したシスプラチン併用化学療法後から腎機能障害を認め、千葉大学受診時まで軽快せず遷延していた。登録時より血清クレアチニンの軽度の上昇を認め(0.94, 正常上限：0.79)、腎機能障害を認めていた。1回目の細胞投与直前の血清K値は5.0と正常上限で、day 35以降の5.7をピークに低下し、day 77には5.1まで低下しており、クレアチニン値も同様に変動していることから(day 7は1.02, day 35は1.31, day 77では1.18)、細胞治療経過中に併存していた腎機能が一時的に悪化したことが推測される。本症例では消炎鎮痛

剤の内服がなされており，細胞投与前の day 7 からすでに上昇傾向であったことから，細胞投与とは別に，すでに存在した腎機能障害が一時的に悪化したと推測される。

原因の判定：a)

症例 8：血清 K 値 5.6 (day 14：最高値)

有害事象発現日 day 7~14 (1 回目の投与直前~2 回目の投与直前)

経過：

右腎直下の後腹膜に存在する最大径 11cm 腫瘍が存在し，試験中に増大を来たし，腫瘍による右腎への圧排が進行し，腎盂の拡大も認められていたことから，腎機能障害が発生し，カリウム，クレアチニンともに上昇したことが推測される。なお本症例は 1 コースの細胞治療後に腫瘍増大と共に癌性疼痛が増悪し，試験中止となった。

原因の判定：b)

症例 12：血清 K 値 5.1 (day 77：最高値)

有害事象発現日 day 77 (4 回目の投与から 3 週間後の治療期間最終日)

経過：

Day77 の採血検査のコメントに「溶血 3」の記載がある。(溶血には 0~5 の区分があり，溶血 5 以上で測定不能と判定される) 溶血で上昇する LDH も上昇を認めた。Day 77 以前の血清 K 値は，4.1~4.7 であり，血清 K 値の上昇がわずかであり，血清クレアチニン値の上昇も認めていないことから，溶血の影響と考えた。

原因の判定：c)

症例 4：血清 K 値 5.2 (day 77：最高値)

有害事象発現日 day 77 (4 回目の投与から 3 週間後の治療期間最終日)

経過：

Day77 の採血検査のコメントに「溶血 2」の記載がある。LDH の上昇も認めた。Day 77 以前の血清 K 値は，4.3~4.9 であり，血清 K 値の上昇がわずかであり，血清クレアチニン値の上昇も認めていないことから，溶血の影響と考えた。

原因の判定：c)

症例 11：血清 K 値 5.6 (day 49：最高値)

有害事象発現日 day 14～49 (2 回目の投与直前～3 回目の投与直前)

経過：

血清 K 値は、治療開始時の 4.3 から、投与 1 週間後の day 14 に 5.3 へ上昇し、day 35 には 5.5 まで上昇、2 コース目の細胞投与直前の day 49 で 5.6 まで上昇を認めた。その後正常値まで改善し、クレアチニンの上昇を全く認めていない。1 コース目の細胞投与により血清 K 値が上昇した可能性があるが、腎機能障害は認めず、また画像上、腫瘍崩壊のような血清 K 値の上昇きたす事象も起きていない。投与細胞のアポトーシスでは、血清 K 値はすぐに上昇すると考えられ、本例では、細胞投与から day 49 まで追加の細胞投与がない 5 週間にわたって高 K 血症が継続しており、その可能性は低い。また、溶血の可能性も採血記録等から否定的である。

原因の判定：d)

3. 対策

1) 千葉大学では、試験開始時から、明らかな腎機能障害を有する症例の除外のために、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下の選択基準を設定しており、これを遵守している。またシスプラチンを用いた前治療による腎機能障害の既往のある症例や、登録時にクレアチニン値が正常値を超えており、軽度の腎機能障害が疑われる症例においては、常に腎機能障害の増悪の可能性を念頭に置き、慎重に臨床研究を進めている。

本臨床試験 (B030) では、対象が完全切除後の症例であり、千葉大学の対象症例に比べて、全身状態は良好と考えられるが、シスプラチンを含む化学療法後であることを考慮し、腎機能、血清 K 値などの治療前の絶対値と、個体内の推移をより慎重に観察することとする。

2) 本臨床試験 (B030) は、肺癌完全切除後の患者を対象としており、再発例は含まれないので、腎臓に対する転移性腫瘍の影響は考慮する必要はないと考えられるが、細胞療法を行う前の画像診断において、腎周囲の占拠病変の有無に関しては、注意して観察を行うこととする。

3) 千葉大学では、安全性を確保するために、診察時に毎回採血時のチェックを行う研究計画が立てられている。本臨床試験 (B030) でも、採血時の溶血に関しての観察を励行することとする。

4) 本臨床試験 (B030) での輸注細胞は、千葉大学と同様の処置を行っていることを考慮し、細胞投与自体による血清 K 値の上昇がありうることに留意して、臨検値に注意しつつ研究を実施することとする。

3. 試験実施計画書 (P31)、資金源について、「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う」とのみ記述されており、いずれかの施設から支出されることはつかめませんが、当該施設においてどのような資金源が使用されるかについては不明瞭です。施設内の研究費から捻出されるなど、具体的に記載してください。

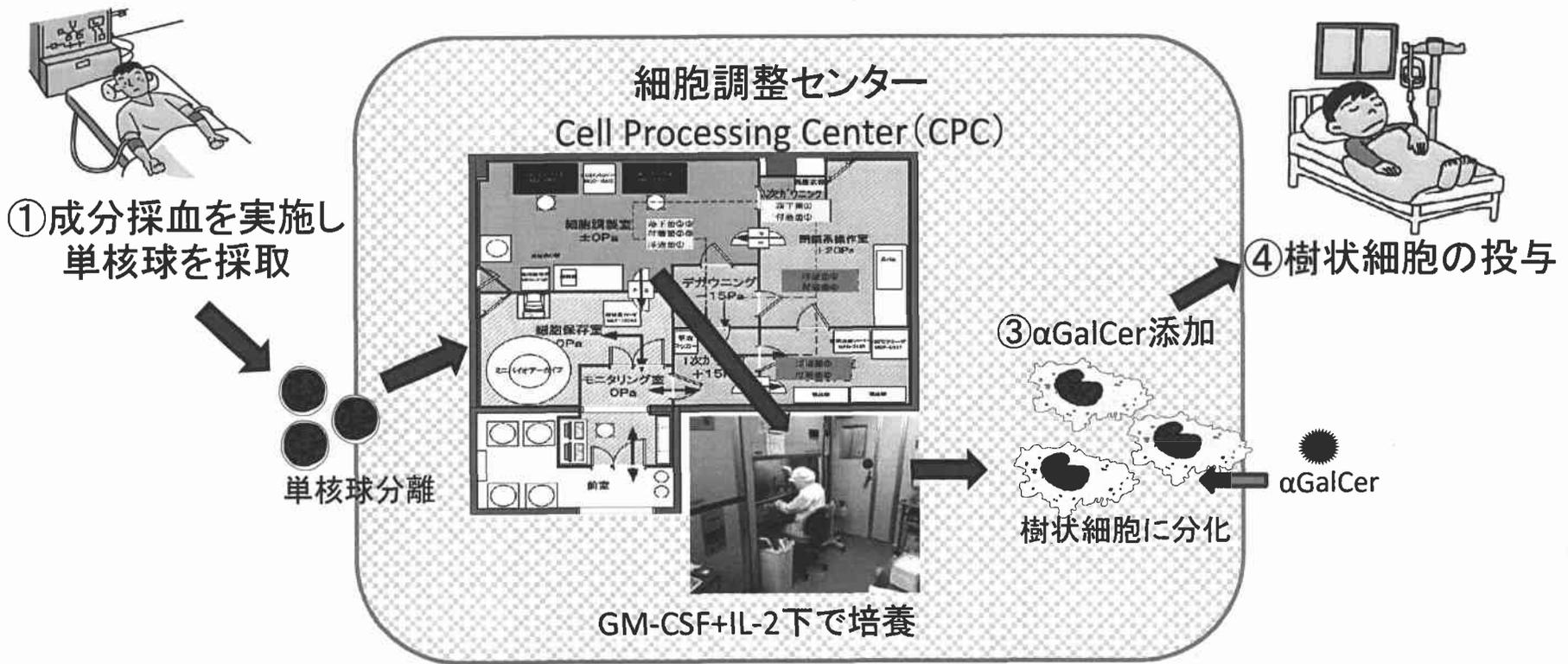
【回答】

本研究は国立病院機構、理化学研究所、千葉大学の 3 者の契約に基づいて、千葉大学・理化学研究所からの技術供与および、理化学研究所における血液検体の機能・遺伝子解析を包括して実施しており、研究計画書における記載は、上記の 3 者契約を反映した記載となっております。名古屋医療センターの臨床試験実施にかかわる研究経費については同意説明文書に記載のある通り被験者負担部分も含めてすべて国立病院機構本部の研究費（国立病院機構指定研究費）で賄っており、また、企業からの資金の提供はありませんので、研究計画書の記載を「本試験に必要な資金は、千葉大学、国立病院機構、理化学研究所の協議により支出を行う。他に規定しない場合は、国立病院機構の研究費から支出を行う。臨床試験実施医療機関における研究経費については被験者負担分も含めて国立病院機構本部の研究費から支出する。なお、企業からの資金提供はない。」と変更いたします。

II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とした α GalCer-pulsed 樹状細胞療法の無作為化探索的試験

**NKT
治療群**

- ①患者さんから成分採血を実施し単核球を採取する
- ②CPC内で単核球を分離し培養する
- ③投与前日に α GalCerを添加し活性化させる
- ④樹状細胞に分化したものを含めた全ての培養細胞を静脈内に投与する

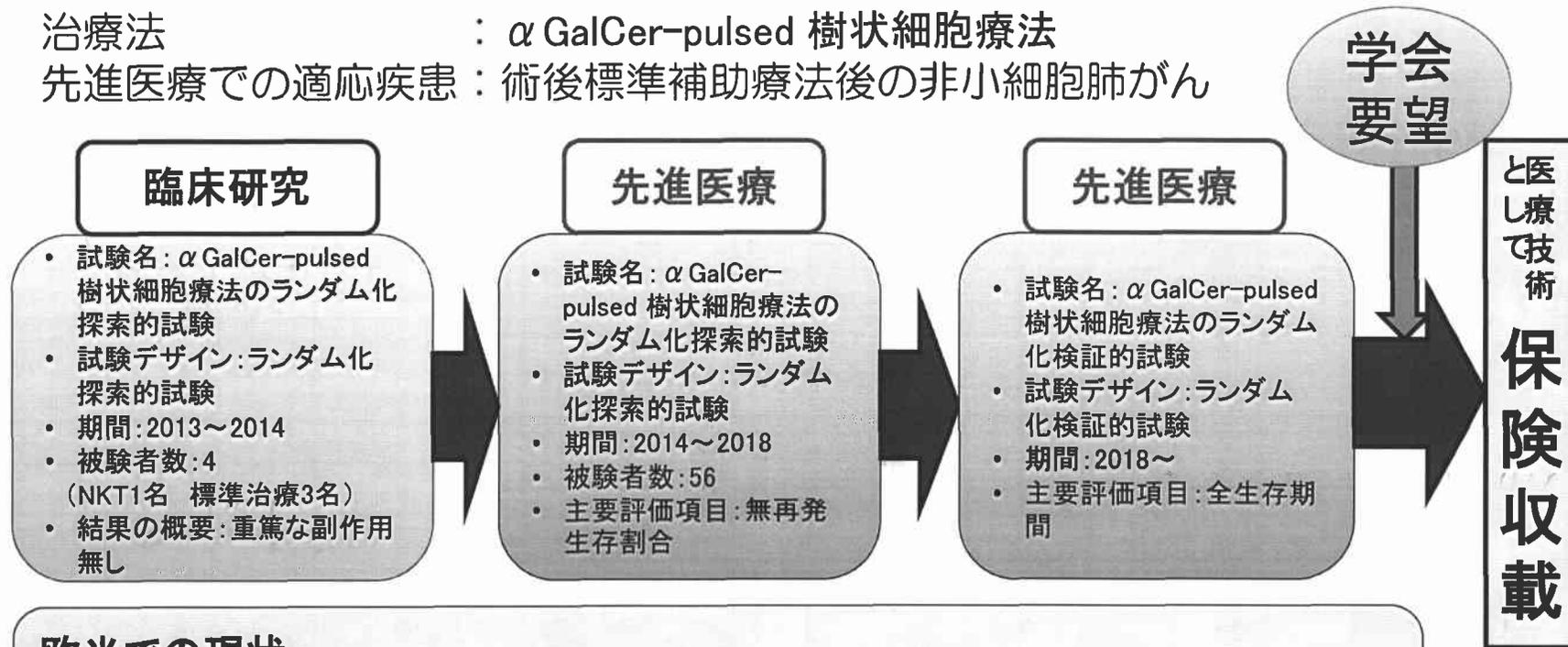


**標準
治療群**

再発が確認されるまで定期的な診察と検査を実施

保険収載までのロードマップ

治療法 : α GalCer-pulsed 樹状細胞療法
 先進医療での適応疾患 : 術後標準補助療法後の非小細胞肺癌



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)

当該先進医療における

選択基準: II-III期非小細胞肺癌術後補助療法後

除外基準: 活動性重複がんなど

予想される有害事象: 発熱, 全身倦怠など

【別添1】「II-III期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：非小細胞肺癌完全切除例で、病理病期 II-III A 期、シスプラチン+ビノレレピンによる術後補助療法後

効能・効果：αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞が投与され、体内のNKT細胞を活性化することを目的とした本免疫細胞治療が抗腫瘍効果を示す場合は、全生存期間の延長が期待される。

以下に本試験の背景と根拠を示す(参考文献番号は試験実施計画書の reference を参照)

1. 非小細胞肺癌切除成績の現状

原発性肺癌は全悪性腫瘍による死亡の約 20%を占め、2012 年では 71,518 人が死亡している¹⁾。肺癌による死亡は本邦において癌死亡の第 1 位であり、そのうち非小細胞肺癌患者は全肺癌の 80%以上に認められ、本疾患への対策は極めて重要である。早期の肺癌治療においては手術が標準的な治療法となるが、病理病期 II 期および III 期の患者では完全切除が行われてもその予後は不良である。Sawabata らの肺癌登録委員会調査報告では、日本人における非小細胞肺癌切除例の 5 年生存率は以下のとおりである。

表 非小細胞肺癌外科切除11,663例の病期別5年生存率

	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
臨床病期							
5年生存割合 (%)	82.0	66.1	54.5	46.4	42.8	40.3	31.1
病理病期							
5年生存割合 (%)	86.8	73.9	61.6	49.8	40.9	27.8	27.1

2. 対象に対する標準治療

標準的手術後の再発は多くの場合、遠隔転移であり、生存予後を改善するためには、潜在的に存在する全身の微小転移病巣を強力に制御することが重要であると考えられている。したがって、微小転移病巣の制御のため、進行患者で用いられる強力な治療レジメンが術後補助化学療法でも用いられることが多く、手術成績の向上のため、2003 年以降、手術後に化学療法を併用する治療戦略が試みられ、IALT²⁾、JBR. 10³⁾、ANITA⁴⁾と 3 試験が報告された。長期経過観察の結果においても術後補助化学療法の有用性が確認されたが⁵⁾、さらに Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI)⁶⁾、Big Lung Trial (BLT)⁷⁾を加えた、5 つの比較試験で、4584 症例のデータに基づくメタ解析が行われ(Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)⁸⁾では、手術後無治療群に比して化学療法群が disease free survival (DFS) 及び overall survival (OS) を統計学的に有意に延長させることが報告されている(DFS : HR 0.84, 95% CI 0.78~0.91, p<0.001, OS : HR 0.89, 95% CI 0.82

～0.96, p=0.005)。本報告において、術後補助化学療法群が無治療群に比して5年無病生存率では5.8%、5年生存率では5.4%の改善を認めている。

LACEのサブグループ解析²⁾においては、シスプラチン+ビノレルビンが他のシスプラチンベース術後補助化学療法と比較して生存率において優れていることが確認されている。5年生存率では、シスプラチン+ビノレルビン療法が無治療群と比較してstage IBを対象とすると有効性は証明されず、stage IIで11.6%(HR 0.74, 95% CI 0.60～0.91)、stage IIIで14.7%(HR 0.66, 95% CI 0.53～0.83)の改善を認めている。他方、グレード3以上の毒性がビノレルビン併用療法及び他の併用療法でそれぞれ90%、49%に認められ、ビノレルビン併用療法に高頻度に発現している。治療関連死亡は、1.4%に認められた。シスプラチン+ビノレルビン併用療法は高頻度に毒性を認めるものの、手術後無治療群に比して再発死亡する割合を20%程度減少させる効果が認められている。したがって、現時点での術後補助化学療法の標準的レジメンはシスプラチン+ビノレルビンと考えられている。

3. NKT細胞の抗腫瘍効果

NKT細胞は細胞表面にT細胞レセプター(TCR)とNK細胞レセプター(NKR)をともに発現しているユニークな細胞である。NKT細胞のTCRは、極めて限定された α 鎖(ヒトではV α 24J α 18)および β 鎖(ヒトではV β 11)から構成されており、認識する分子もMHCクラスI類似の抗原提示分子であるCD1d分子であることが明らかにされている。NKT細胞はCD1dに提示された糖脂質の1つである α -Galactosylceramide (α GalCer)を認識することで特異的に活性化し、迅速に大量のIFN- γ とIL-4を産生すると同時にパーフォリン/グランザイムBを介した強力な細胞傷害活性を発揮する。直接的な抗腫瘍効果のみならず、NKT細胞はNK細胞やCD8⁺T細胞といった他のエフェクター細胞の傷害活性や樹状細胞に対して調節的役割を果たしている点で非常にユニークな細胞であると言える。

マウスモデルにおいて、 α GalCer-pulsed 樹状細胞の静脈内投与により、肺内NKT細胞数の増加と、IFN- γ 産生の上昇が認められた。マウス肺転移治療モデルにおいては既に成立している小肺転移巣を消失させることが可能であった。

4. NKT細胞を標的とした臨床研究

NKT細胞のもつ強力な抗腫瘍効果の臨床応用を目指し、千葉大学では2001年から切除不能進行期及び術後再発非小細胞肺癌患者11例に対して、 α GalCer-pulsed 樹状細胞療法を施行した。投与細胞数を $5 \times 10^7/m^2$ から開始し、 $2.5 \times 10^8/m^2$ 、 $1 \times 10^9/m^2$ とdose escalationして、計4回静脈内に投与する治療法の安全性を評価した。また副次評価項目としてNKT細胞特異的免疫反応の検出及び抗腫瘍効果の判定を施行した。その結果、Grade 2を越える有害事象は認められず、安全にプロトコルの完遂が可能であった。Grade 2以下の有害事象として、熱発、全身倦怠感、呼吸困難感などの他、検査値異常として、AST, ALT, ALP, Cre, LDH, Amyの軽度の上昇を認めたが、治療を必要とする患者はなかった。NKT細胞特異的免疫反応の解析として、末梢血NKT細胞数およびNKT細胞よりのIFN- γ 産生能の解析を行い、最大投与細胞数の全3例では、末梢血NKT細胞数の明らかな増加を認め、さらに顕著な増加を認めた1例では、NKT細胞からのIFN- γ 産生の増強を認めた。抗腫瘍効果として、明らかな腫瘍の退縮を認めた患者はなかったものの、細胞投与数が最大

の3例中1例で Progressive Disease ながらも良好な QOL で 59 ヶ月の生存期間を得た。続いて α GalCer-pulsed 樹状細胞療法 Phase I-II 試験を 2004 年 3 月より施行した。標準治療終了後の手術不能進行期肺癌もしくは術後再発患者に対して、 1×10^9 個/ m^2 の α GalCer-pulsed 樹状細胞の静脈内投与を行った。その結果、登録 23 例中 17 例でプロトコルが完遂可能であった。1 例で Grade 3 の有害事象として、深部静脈血栓症の再発を認め、入院加療が必要となった。Grade 2 以下の有害事象として、発熱、全身倦怠感、呼吸困難感、胸痛、血痰の他、検査値異常として、AST, ALT, LDH, ALP, Cre, T-Bil, Amy, カリウムの軽度の上昇、ヘモグロビンの低下を認めたが、治療を必要とする患者はなかった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析では、末梢血単核球の α GalCer 反応性 IFN- γ 産生細胞数の明らかな増加を 10 例に認めた。明らかな腫瘍縮小効果を示した患者は認めなかったものの、全 23 例の生存期間中央値は 17.4 ヶ月であり、また α GalCer-pulsed 樹状細胞投与により末梢血単核球中の IFN- γ 産生細胞の増加群 10 例は、非増加群 7 例と比較し有意に全生存期間の延長を認めた (29.3 ヶ月対 9.7 ヶ月, $p=0.0011$)。

5. 本試験の意義

術後補助化学療法として標準と考えられるシスプラチンベース補助化学療法の大規模臨床試験のメタアナリシス (LACE) において、術後補助化学療法群が無治療群に比して 5 年無再発生存割合の改善は 5.8% にすぎず、サブグループ解析においては、5 年生存率で、シスプラチン+ビンレルビン療法が無治療群と比較して II 期で 11.6%、III 期で 14.7% の改善を認めているものの、毒性も強く、その治療効果は未だ不十分である。

α GalCer-pulsed 樹状細胞療法の毒性は軽度と考えられ、術後補助化学療法後に本治療を加えることで、一層の治療効果が期待でき、生存の延長に寄与する可能性がある。

【別添2】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準

- 1) 組織学的に非小細胞肺癌と確認されている
- 2) 肺門リンパ節郭清および縦隔リンパ節の郭清もしくは選択的郭清を含む肺葉以上の切除が行われている
- 3) 非小細胞肺癌の完全切除であると判断される（完全切除とは、手術時に腫瘍が肉眼的に完全に切除されたこと、かつ病理学的に切除線に腫瘍細胞が認められないことと定義する）
- 4) 病理病期がIIA, IIB, IIIAである
- 5) 登録時、年齢が20歳以上75歳未満である
- 6) 再発を認めない
- 7) 登録時、Eastern Cooperative Oncology GroupのPerformance Status (ECOG PS)が0または1であること
- 8) 登録時、シスプラチン (total 200mg/m²以上)、ビンレルビン (total 100mg/m²以上) の2剤併用補助化学療法(3~4サイクル)が施行され、最終投与後4週以降かつ16週以内である
- 9) 主要臓器(骨髄、肝、腎等)の機能が十分に保持されており、一定の基準を満たす
- 10) 末梢血にNKT細胞数が10個/mL以上存在する
- 11) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れないこととする。

- 1) 重篤な感染症および低栄養を含む重大な合併症を有する
- 2) コントロールを必要とする術後の胸水、腹水、心嚢水を有する
- 3) 活動性重複がんを有する
 - ・同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん
 - ・局所治療により治癒と判断される上皮内がんや粘膜内がん相当の病変は含めない
- 4) コルチコステロイドを内服または注射している
- 5) 自己免疫疾患を有する
- 6) 肝炎の既往がある
- 7) HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体又はHTLV-1抗体が陽性である
- 8) 重篤な心疾患(NYHA Class III以上)もしくは肺疾患(Hugh-Jones分類III度以上)を有する
- 9) アルブミン過敏症の既往を有する
- 10) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性である
- 11) 成分採血が禁忌である(不安定狭心症、A-V block II度以上、WPW症候群、完全左脚ブロック、収縮期血圧90mmHg以下もしくは170mmHg以上)

12) 担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した

【別添3】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価：無再発生存期間を主要評価項目、全生存期間、NKT 細胞特異的反応を副次評価項目として有効性を評価する。

安全性の評価：登録後から、プロトコル治療完了またはプロトコル治療中止のいずれか早い時点の30日後以内に発生した自覚症状、他覚所見、臨床検査等で判明した有害事象のうち、CTCAE version 4.0 Grade3以上または予期しない有害事象と、プロトコル治療完了31日以降またはプロトコル治療中止31日以降については、プロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象を報告の対象とする。安全性解析対象集団を対象とし、試験中に記録される全有害事象について頻度と割合を群別に要約する。その他、重症度、重篤度、因果関係などの集計も行う。

【別添4】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2013年3月1日～2018年2月28日（5年間）

予定症例数：56例（NKT群28例，標準治療（手術+補助化学療法）群28例）

既に実績のある症例数：3例（NKT群1例，標準治療（手術+補助化学療法）群2例）

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	非小細胞肺癌	(自)	経過	経過観察中
年齢 37歳		2013年4月11日	経過観察中	現時点で無再発
性別 男・女		(至)		
		2013年4月20日		

①有効性が認められた事例

②有効性が認められなかった事例，安全上の問題が発生した事例

該当なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

過去に実施された ANITA 試験¹⁾ のシスプラチン+ビンoreルビンでは全症例 (IB 期～IIIA 期：うち IB 期 36%) における 2 年無再発生存割合は 60% 弱であった。IB 期が 3 割強を占めていることから，これを考慮すると II-III A 期に限った 2 年無再発生存割合は 50% 前後と推測される。また IALT 試験²⁾ のシスプラチンベースのレジメンもほぼ同様の 2 年無再発生存割合および IB 期が 3 割強を占めていることからこれらを考慮すると 50% 前後と推測される。これらの結果を参考に，無治療群の 2 年無再発生存割合を 50% と考えた。無治療群の 50% に対し，25% の改善効果が期待できると想定した場合，NKT 細胞療法群は 75% となり，生存関数が指数分布に従うと仮定すると HR は 0.415 となる。登録期間 3 年，追跡期間 2 年，有意水準両側 20%，検出力 80% を仮定した場合，1 群あたり 24 例必要となる（必要イベント数は 23）。登録後の不適格や打ち切り例等を考慮して，予定登録数を 1 群あたり 28 例，合計 56 例とした。

【別添5】「II-III A 期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1)登録

試験責任医師もしくは試験担当医師は、被験者の候補となる患者に対してICを行う。文書による同意を得た後、選択基準に該当し、除外基準に抵触しないことを確認し、同意取得から28日以内にElectronic Data Capture (EDC, 電子的データ情報収集) Ptoshオンラインシステムを用いて新規被験者を登録する。必要事項を入力しNKTLC症例登録をする。EDCより症例登録番号(NKTLC No.)が付与される。

2)割り付け

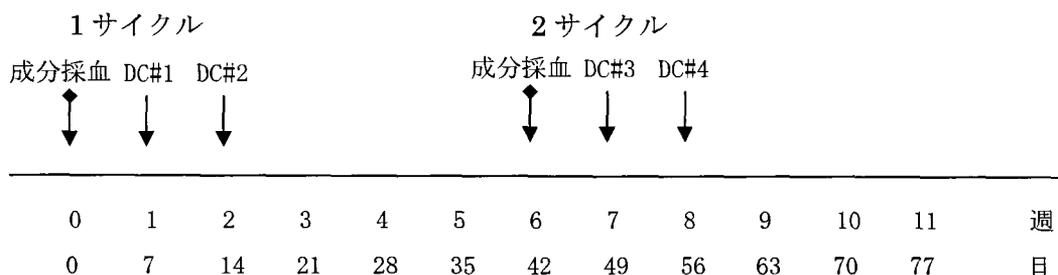
EDC 内の割り付けプログラムにより、動的割り付け（病期, ECOG PS などが群間で差がないように）を行う。

3)NKT 細胞療法群

(1)樹状細胞:成分採血にて末梢血単核球を採取し, GM-CSF と IL-2 存在下に培養する。投与前日に, α GalCer を加えて培養し α GalCer-pulsed 樹状細胞(DC)とし, 静脈内投与する。

(2)投与スケジュール:1サイクル目の成分採血日をday0として, day7とday14に樹状細胞投与を行う(DC#1, DC#2)。day 42に2サイクル目の成分採血を行い, day 49, day 56に樹状細胞投与を行う。(DC#3, DC#4)

(3)投与方法:樹状細胞を25%ヒトアルブミン10 mL添加生理食塩水100 mLに浮遊させ, 点滴静注にて30分かけて投与する。投与開始から5分間は緩徐に投与を行い, 特に有害事象の発生を認めなければ, 200 mL/hourにて投与を行う。



なお, 成分採血は医療機関の輸血部門等の協力の下, $3\sim 4 \times 10^9$ 個の末梢血単核球を採取する。成分採血の禁忌などに留意して行う。末梢血単核球は, 血液成分分離装置を用いて採取を行う。採取は採血・返血の2本のラインを確保した後に, 90分~180分かけて連続的に採取する。

4) 標準治療群

(1)再発を確認するまで無治療で経過観察をする。