

第7回先進医療会議(平成25年6月13日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「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」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他(事務的対応等)
050	培養自家口腔粘膜上皮シート移植	難治性角結膜疾患と診断された患者のうち、原疾患がステーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食のいずれかであるもの	・培養自家口腔粘膜上皮シート ・羊膜ロット	237万3千円 (全額患者負担)	17万4千円	7万5千円	適	別紙1
051	閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性およびγδ型T細胞の関連を探索する多施設共同試験	閉経後乳癌	ゾレドロン酸(ゾメタ点滴静注用4mg) ノバルティスファーマ(株)	3万5千円 (3万2千円は企業から無償提供、3千円は患者負担)	18万5千円	7万9千円	適	別紙2

※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： 北村 惣一郎 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	培養自家口腔粘膜上皮シート移植
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<p><input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 (羊膜の入手、処理、保存に関する問題、NIH3T3 細胞を用いる際の問題等があるが、今回の先進医療申請では解決されている。)</p> <p>B. 倫理的問題等がある。</p>
現時点での 普及性	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。</p> <p>B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。</p> <p><input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
効 率 性	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <p><input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。</p> <p>B. やや効率的。</p> <p>C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
将来の保険収 載の必要性	<p><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。</p> <p style="text-align: center;">〔 数の少ない稀少疾患。 再生医療全般の保険医療との関係を整理しておく必要がある。 〕</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
総 評	<p>総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント 同種組織としてヒト羊膜(凍結保存)、異種細胞として NIH3T3 細胞を利用する。ヒト羊膜の処理、凍結保存の安全管理も重要である。</p>

新規技術の審査における照会事項の回答

技術名：培養自家口腔粘膜上皮シート移植

2013年6月11日
京都府立医科大学附属病院
外園 千恵

1. 羊膜の入手経路、安全性について

- (ア) 入手を行う責任主体はどこか。
- (イ) 組織移植バンクを通してしているのか。
- (ウ) 羊膜を用いることの安全性は
 - 1) 過去の研究から、どのように確認されているのか。
 - 2) 予めどのような手段で安全性を担保するのか。

【回答】

(ア) 入手を行う責任主体

入手は、日本組織移植学会認定の組織バンクである京都府立医科大学 大学院医学研究科 再生医療・細胞治療研究センター組織バンクにより行われ、安全性の確認がロットごとに実施されています。現在の品質保証については、「採取に関する標準書」及び「検査・試験情報」に記載されています。

(イ) 組織移植バンク

上記のとおり、日本組織移植学会認定の組織バンクより入手いたします。

(ウ) 羊膜を用いることの安全性

1) 過去の研究からの確認

眼科領域においては、瘢痕性角結膜疾患などの難治性眼疾患の眼表面再生を目的とした羊膜移植術は先進医療に認定されており、安全性は確認されているものと考えます。また、本上皮シート製造時には、羊膜の上皮細胞層を除去し、主にコラーゲンから成る基質として利用することから（羊膜基質）、より安全性が高いと考えられます。

なお、羊膜基質に関する非臨床安全性試験として、羊膜基質から抽出した抽出液を用いて、細胞毒性試験と遺伝毒性試験を実施しています。細胞毒性試験は、培養細胞のコロニー形成阻害の有無を調べることにより行いました。遺伝毒性試験は、ほ乳類培養細胞に対する染色体異常誘発能と、細菌に対する復帰突然変異誘発能を調べることにより行いました。いずれの試験においても、毒性のないことを確認しています。また、これまでに

実施した臨床研究においては、羊膜移植が原因と考えられる有害事象の発生はありませんでした (Sotozono et al. Ophthalmology 2013, 120:193-200)。本学では倫理委員会承認のもとに 1998 年より羊膜移植を開始し、10 年間に実施した羊膜移植全 304 眼において特に有害事象を認めなかったことを報告した (日野智之、外園千恵、木下茂ほか：羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 116(4) : 374-378, 2012)。

2) 安全性の担保

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する審査の過程の中で、「加熱や γ 線照射処理などのウイルス不活性化工程を実施する必要性はないでしょうか？また、計画されているウイルス試験のみならず、羊膜洗浄液等を用いてインビトロウイルス試験の実施する必要性はないでしょうか？マイコプラズマ否定試験の実施の必要性についてはいかがですか。」という照会を受け、下記のとおりのお返答を行っております。

日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」が2008年に改訂され、羊膜（卵膜）も当該ガイドラインの対象組織となったことから、その使用に関してはこれに準ずる。京都府立医大の学内組織として「組織バンク」が、2011年1月に日本組織移植学会の認定を受け、羊膜バンクとしての機能を開始した。本シーズで使用する予定の羊膜はインフォームドコンセントを受けた予定帝王切開のドナーから提供を受けるものであり、日本組織学会の指針に従って組織バンクにより品質管理されたものである。羊膜採取に関しては、医薬発第1314号通知および生物由来原料基準第3の1「人細胞組織製品原料基準」に則したドナースクリーニングを行う。また、羊膜採取、管理及び使用方法については、薬食発第0912006号通知「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性確保について」に留意して行われる。

以上より、本品製造に使用する羊膜に関しては、その採取と品質管理に関して、関連指針および基準に準拠しているものと判断する。また、羊膜を加熱処理あるいは γ 線処理すると、タンパク質の変性・切断等が起きることで品質に大きな影響があることから、羊膜基質の性能の観点からは望ましくない。なお、マイコプラズマ否定試験に関しては、組織バンクにおいて実施される。未実施の場合、先端医療センターにおける受入れ試験と

して実施する。

以下に、組織バンクにおける羊膜安全性に関する検査・試験をまとめた。

① 羊膜採取前1ヵ月以内の検査

・ HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒、HIV 抗原・抗体、HTLV-1 抗体、淋菌、クラミジア

② 羊膜採取後60~90日の検査（ウィンドウピリオドを考慮した検査）

・ HIV、HBV、HCV

③ 細切羊膜の微生物学的試験（保存前試料の試験）

・ 細菌・真菌、クラミジア、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、抗酸菌（含結核菌）、マイコプラズマ

上記は、先進医療申請時にシート概要書として提出しました、ヒト幹細胞臨床研究実施計画書の以下の別紙に記載しております。

- ・ 別紙3改訂版「臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果」の1. 5) 主な生物由来原材料(1)原料羊膜③羊膜の規格について、の項
- ・ 別紙10改訂版「製品標準書・基準書・指図書・手順書」1. 製品標準書9. 1 (2) 羊膜の規格、の項

また、組織バンクにおける安全性検査・試験に関しては、同じく別紙11改訂版「製造に係る原材料等の品質保証関係書類」に4. 羊膜、に記載しています。

2. フィーダー細胞の安全性について

(ア) 細胞自体の安全性はどのように確保しているのか。

【回答】

2. フィーダー細胞の安全性について

NIH3T3細胞は異種動物（マウス）由来であることから、既に提出済みである「培養自家腔粘膜上皮シート 製品標準書」に記載の通り、その特性と適格性が以下の指針に適合したものを使用しています。

- (1) 「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株および3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について（平成16年7月2日付, 医政研発第0702001号）

(2) 「ヒトまたは動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成12年2月22日付，医薬審第329号）

上記の指針内容を踏まえて、NIH3T3 細胞のマスター・セル・バンク (MCB)、ワーキング・セル・バンク (WCB) または最終製品製造のために in vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞 (CAL) に対して実施した試験項目を、以下の表1にまとめました。

表1 指針に規定された試験項目と実施状況

- ：指針(1)に規定がある試験実施項目
- ◎：指針(2)に規定がある試験実施項目
- △：指針(1, 2)に規定がないが、試験を実施した項目
- －：指針(1, 2)に規定がなく、試験も実施しなかった項目

試験項目	MCB	WCB	CAL	フィーダー細胞
1) 細胞の同定試験	○	－	△	－
2) 無菌試験	○	○	△	－
3) マイコプラズマ否定試験	○	○	△	－
4) In vitro 安全性試験	○	○	◎	－
5) In vivo 安全性試験	○	○	◎	－
6) 延長S+L試験	○	－	◎	○
7) 延長XCプラーク試験	○	－	◎	○
8) 電子顕微鏡試験	○	－	◎	○
9) 逆転写酵素活性試験	○	－	△	○
10) LDH, マウス抗体産生試験及びLCMV感作誘発試験	○	－	－	－
11) ウシ由来外来性ウイルス試験	○	－	－	－
12) ブタ由来外来性ウイルス試験	－	－	△	－
13) 腫瘍原性否定試験 (軟寒天内コロニー形成試験)	○	○	－	○

以上のように、多種の安全性試験に適合した細胞をフィーダー細胞として使用しています。なお、本上皮シートの培養時には、インサートを使用するため、上皮細胞シートとフィーダー細胞が直接接触することはありません。また、これまでに実施した臨床研究においては、異種移植が原因と考えられる有害事象の発生はありませんでした (Sotozono et al. *Ophthalmology* 2013,120:193-200)。

「培養自家口腔粘膜上皮シート移植（整理番号 B005）」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

京都府立医科大学附属病院から申請のあった新規技術について、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：培養自家口腔粘膜上皮シート移植

適応症：難治性角結膜疾患と診断された患者のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食のいずれかであるもの

内容：

（先進性）

難治性角結膜性疾患とは、角結膜上皮の再生が障害される角膜上皮幹細胞疲弊症の中でも重症のものである。治療には上皮移植を行う必要があるが、上皮移植は全層移植に比べて新鮮なドナーを要することからドナー眼が圧倒的に不足し、また全層移植よりも拒絶反応の発生率が高いという問題があった。難治性角結膜疾患の中でも、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食は角膜上皮移植の予後が極めて不良であり、視力改善のために有効な治療法がなかった。このように長年有効な治療法がなかった難治性角結膜疾患（重症の角膜上皮幹細胞疲弊症）に対して、当初、試みられた同種 (allo) 培養角膜上皮シート移植は、他に治療法のない急性期遷延性上皮欠損症例では上皮再建を、慢性期の視力障害患者では視力改善を得ることができたが、術後の拒絶反応回避のため、ステロイド薬や免疫抑制剤の投与を長期間行う必要があった。そこで患者自身の口腔粘膜細胞を用いる上皮シート作成が考案され、我々は2002年6月に、世界に先駆けて自家(auto)培養口腔粘膜上皮シート移植を施行した。自家(auto)培養口腔粘膜上皮シートは移植術後に拒絶反応が生じないため、長期に安定した術後の眼表面が得られる。

本技術は、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食に起因する難治性角結膜性疾患のうち、下記の3つの病態を対象としている。

- 1) 視力障害の患者
- 2) 亜急性遷延性上皮欠損の患者
- 3) 結膜囊癒着の患者で、眼類天疱瘡の進行予防のために結膜囊形成が必要な患者や白内障手術予定患者等

本技術の各病態への先進性は下記の通りである。

1) 視力障害の患者

角膜上皮幹細胞が疲弊し、高度の涙液分泌減少により、角膜の角化・混濁を来すと、視力が著しく低下し、しばしば失明する。本技術によって、角化・混濁のない上皮シートが定着すれば、視力の回復が得られることが期待される。これまでは、羊膜移植が用いられていたが、羊膜自体は基質であり、上皮の再生を待つ必要があったため、難治性角結膜疾患のように上皮再生が遷延している病態では、有効性が低いという指摘があった。

2) 亜急性遷延性上皮欠損

難治性角結膜性疾患のうち、特にスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡(眼類天疱瘡の急性増悪)の一部は、広範囲に生じた上皮欠損が治らないままに、しばしば遷延化し、亜急性遷延性上皮欠損と呼ばれる。眼表面の著しい炎症、上皮欠損周囲の怒張した血管、結膜下結合組織の増殖などの特徴があり、慢性期の上皮欠損とは区別される。遷延性亜急性上皮欠損の状態のうち、上皮がないために視力は良好であるが、あらゆる治療に抵抗性で、角膜感染症、角膜実質融解、角膜穿孔に陥るか、上皮化を得ても眼表面の癒着・癒着痕化が進行し、著しい角膜混濁のために0.01未満の視力となる可能性が高い。

先行研究では亜急性期の遷延性上皮欠損症例に対する上皮シート移植によって異常組織の除去が可能となり、速やかな上皮修復と眼表面炎症の鎮静化を得られ、癒着痕化を抑制することができた。亜急性遷延性上皮欠損は、これまでは治療可能な疾患として認識されておらず、治療コンセプトそのものに新規性がある。遷延性亜急性上皮欠損においては、視力が保たれているため、効果指標は上皮異常の改善度合いである。

3) 結膜囊癒着

難治性角結膜疾患のうち、眼類天疱瘡は、結膜囊が癒着し、短縮すると、涙液分泌減少にはじまり、次第に進行して角膜上皮幹細胞疲弊、視力低下をきたす。培養口腔粘膜上皮シート移植により癒着を解除して結膜囊を作成し、眼表面の乾燥を予防することで、疾患の進行を抑制し、角膜上皮幹細胞の疲弊を回避して視力の維持が可能となる(Stem Cell Protection)。

また癒着を有する難治性角結膜疾患の高齢者が白内障手術を必要とする場合、癒着を解除しただけでは術後早期に再癒着するだけでなく、手術侵襲による炎症の惹起が眼表面の癒着痕化と角膜混濁を促し、視力を悪化させる。培養口腔粘膜上皮シート移植を併用することにより、術後の再癒着と視力悪化を回避し、安全に白内障手術を実施することができる(先行研究では、癒着解除目的の22例中6例で白内障手術を実施)。

比較する治療法として羊膜移植があるが、羊膜移植では周囲からの上皮伸展を待たねばならず、上皮細胞増殖能の乏しい疾患では結膜再建の効果を維持できない。羊膜移植が無効で、培養口腔粘膜上皮シート移植により癒着が解除された眼類天疱瘡の症例も過去に経験し、培養口腔粘膜上皮シート移植による治療効果は、羊膜移植の効果を上回る可能性が高いことが示唆された。温度応答培養皿を用いた自家培養口腔粘膜上皮シートでは結膜囊再建に適応がないが、本技術では結膜囊再建も良い適応となる。結膜囊癒着においては、視力が保たれているため、効果指標は癒着の改善度合いである。

なお、現在先進医療Bとして実施されている自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術(告示番号45、申請医療機関;大阪大学附属病院)とは、培養方法が異なり、安全性、有効性の評価としては別個に実施する必要があると考えられるため、異なる実施計画の下で実施することとする。

(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ヒト羊膜基質上で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)および結膜囊再建(癒着解除)を行う。

対象患者は、難治性角結膜疾患のうち、原疾患がスチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食のいずれかであるもので、以下の3つのグループに分けられる。

- 1) 視力障害の患者((上記3疾患ごとに6症例ずつ計18症例)
- 2) 亜急性遷延性上皮欠損の患者(上記3疾患のいずれかは問わない。計6症例)
- 3) 結膜囊癒着の患者のうち、眼類天疱瘡の進行予防のために結膜囊形成が必要な

患者や白内障手術予定患者等(上記3疾患のいずれかは問わない。計6症例)

主要評価項目は対象患者に対応して、以下の通りとする。

- 1) 移植前から移植後24 週の遠見(5m)視力の変化
- 2) 移植前から移植後24 週の上皮異常総合スコア(上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和)の変化
- 3) 移植前から移植後24 週の眼科所見における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

いずれのグループも、難治性角結膜疾患の治療を目的としており、安全性評価項目は同一であるため、一つの臨床試験として実施することとする。

副次的評価項目は共通で、結膜所見(角化、結膜充血、結膜囊癒着上・下)、角膜所見(眼球癒着、角化、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁)とする。安全性評価は有害事象の発現頻度と重症度とする。

(効果)

- 1) 視力障害の患者に対しては、視力の回復
- 2) 亜急性遷延性上皮欠損の患者に対しては、上皮欠損の修復
- 3) 結膜囊癒着に対しては、癒着の解除と長期間の再癒着の予防。

(先進医療にかかる費用)

保険者負担：174,363 円

被保険者負担：2,447,727(うち先進医療にかかる費用2,373,000円)

合計：2,622,090 円

申請医療機関	京都府立医科大学附属病院
協力医療機関	先端医療振興財団 先端医療センター

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25年2月26日(火) 17:00~18:10

(第4回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

京都府立医科大学附属病院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「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。なお、検討において、下記のような指摘があった。

・対象がスティーブンス・ジョンソン症候群等の角膜のみの病変から、熱傷の癒着のような結膜の病変まで含んでいて範囲が広いため、研究目的が視力の回復、上皮欠損の修復、眼表面の癒着解除と3群に分かれる。この点は、実施計画書には明らかだが、患者の説明書には不明確なところがあるのではないか。

・先進医療における費用の内訳のうち、家賃などの固定費が高額な理由はどのようなものか。

(審議結果)

(別紙) 第4回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都府立医科大学附属病院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4回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成 25 年2月 26 日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B005)

評価委員 主担当：山中
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員：天野

先進医療の名称	培養自家口腔粘膜上皮シート移植
申請医療機関の名称	京都府立医科大学附属病院
医療技術の概要	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。

【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 ・ <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。） 試験実施に際し、実施医療機関の体制等について問題はなく、研究の目的について疑義が解消されたため、「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：天野

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。） 試験実施に際し、実施医療機関の体制等について問題はないため、上記評価項目について、「適」としております。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 相談窓口、費用負担など、疑義がある点については適切に修正された。 （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：山中 _____

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。） 研究計画書はよく練られており、特段コメントはありません。一点、主要エンドポイントが確立された指標ではありませんが、しかし、その定義に科学的な合理性はあること、また、本治療法のエンドポイントの評価方法自体も本探索的試験の中で行われるべき性格であると考えことから、使用を支持します。	
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。）	

第4回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成 25 年2月 26 日	

【1～16の総評】

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	30 例		予定試験期間	平成 26 年 9 月 30 日まで
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。） 実施体制、倫理的観点、試験実施計画のいずれにおいても、指摘事項に対して回答が得られ、また適切に修正がなされた。総合評価「適」と判断する。				

光を、もういちど

～再生医学的手法を用いた角膜疾患治療～

発明者：木下 茂（京都府立医科大学 眼科学教室 教授
（公財）先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部 眼科顧問）

目的

培養自家口腔粘膜上皮シート移植を用いた難治性角結膜疾患に対する眼表面再建術の有効性と臨床経過の検討

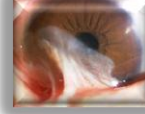
①視力低下



②上皮欠損

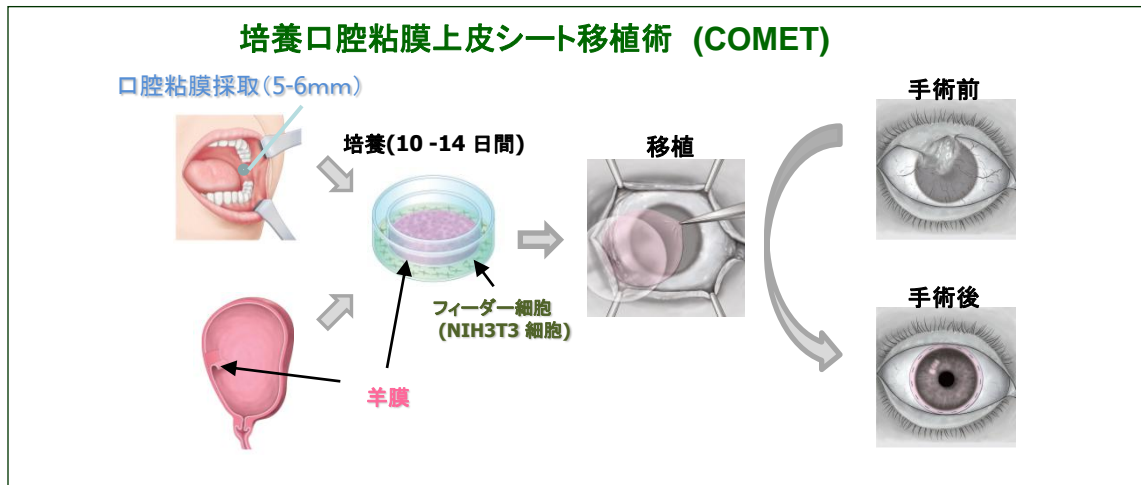


③眼表面の癒着



治療方法

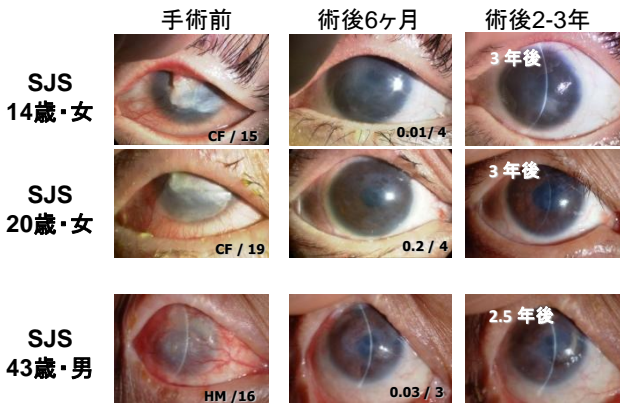
患者の口腔粘膜から取った細胞を培養し、培養口腔粘膜上皮シートとして、患者の角膜表面に移植する。



対象疾患

- ① スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)
- ② 眼類天疱瘡
- ③ 重症熱・化学腐食

結果



最良矯正視力/ 眼表面重症度スコア
※CF: 指数弁 (0.004)、HM: 手動弁 (0.002)

実用化に向けたロードマップ

	2012	2013	2014	2015
ヒト幹細胞指針審査	通過			
先進医療	申請準備中	登録開始予定 (2012年下期)		
治験	企業と交渉中			

論文発表・特許取得状況

国名	特許番号等	審査状況
日本	特許4392855	特許登録
米国	US20050287126	審査中
欧州	EP1454600	特許登録
中国	CN100360095	特許登録
韓国	KR2004072635	特許登録

- 1 Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Amemiya T, Kanamura N, Kinoshita S. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; **88**: 1280-4.
2. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 2006; **141**:267-75.
3. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2011; **95**: 942-6.

薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術の名称: 培養自家口腔粘膜上皮シート移植

試験名: 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験

適応疾患: 難治性角結膜疾患(スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食)

登録期間: 承認時～2014年9月30日

治療及び観察期間: 移植終了後 24週(6ヶ月)

被験者数: 30例(内訳: 3疾患群のうち、視力回復目的(各疾患群6例)、上皮修復目的(疾患を問わず6例)、癒着解除目的(疾患を問わず6例))

主要評価項目: 24週時の視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜囊癒着のスコアの変化

当該先進医療における

選択基準: 1. 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患

2. 同意取得時の年齢が、年齢15歳以上85歳未満の患者

3. 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善 など

除外基準: 1. 活動性の角膜感染症(細菌・真菌・ウイルスなど)を有する患者

2. 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者

3. シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者

4. 眼球癒着を伴う重症再発翼状片、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症 など

予想される有害事象: 口腔粘膜採取に関連した有害事象、薬剤による肝機能、腎機能障害、薬剤アレルギー、眼感染症の発症、遷延性上皮欠損、上皮欠損に続発する角膜融解、角膜穿孔など

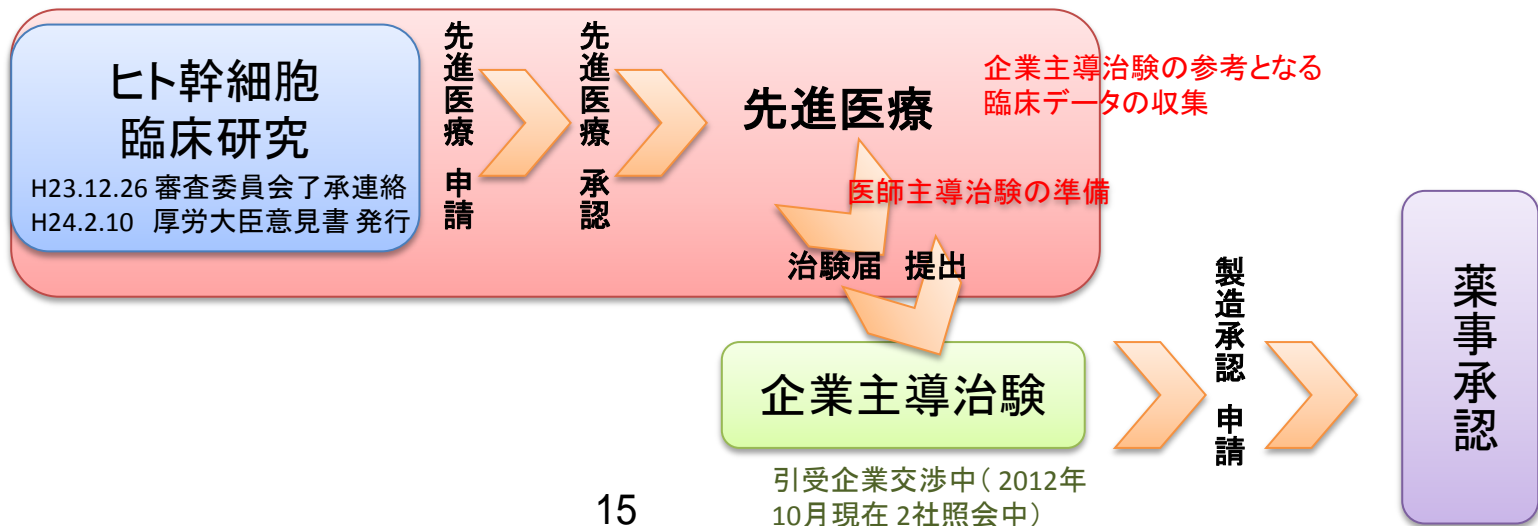
欧米での現状

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)



【別添1】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」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) 次の各疾患による難治性角結膜疾患と診断されていること（スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食）
- 2) 自家組織移植として僚眼からの治療の選択肢のない両眼性疾患
- 3) 同意取得時の年齢が、年齢 15 歳以上 85 歳未満の患者

※65 歳以上を対象に含める理由：高齢となり白内障手術が必要となるため、当該治療を要する患者がいるため

- 4) 移植目的が視力回復、上皮欠損の改善、眼表面癒着の改善である患者。なお、各目的の登録時のスコア、値は次のとおりとする。

- ・視力改善： 視力が 0.1 未満の患者
- ・上皮欠損の修復： 本試験で定める眼科所見に対するスコアにおいて、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和が 3 以上の患者
- ・眼表面癒着の解除：結膜囊上下いずれかで癒着 50%以上の患者

- 5) 本人ないし代諾者（15 歳以上 20 歳未満の場合はその両者）から文書同意を得た患者

除外基準

- 1) 活動性の角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）を有する患者
- 2) 眼圧のコントロールが不良な緑内障患者
- 3) HBV, HCV, HIV, HTLV または梅毒感染症のいずれかを合併する又はキャリアと診断された患者
- 4) 血糖コントロール不良な糖尿病患者
- 5) シクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する患者
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者、または授乳中の患者
- 7) その他、合併症等のために本研究を実施するのに不適当と考えられる患者
- 8) 難治性角結膜疾患のうち、次の疾患のいずれかと診断されていること（瞼球癒着を伴う重症再発翼状片、無虹彩症、薬剤毒性によるステムセル疲弊、瘢痕性類天疱瘡、原因不明のステムセル疲弊症）
- 9) 全身性の自己免疫疾患を合併する患者（SLE、ベーチェット病等）
- 10) 他の原因による視力障害の関与が強く疑われる患者
- 11) 既に本プロトコル治療を実施した患者
- 12) 抗がん剤の使用および使用を予定された者
- 13) 心疾患（心筋梗塞、心不全、コントロール不良の不整脈等）、脳血管障害（脳卒中）の既往を有する（及び／又は合併する）患者
- 14) 目的が角膜再建（視力回復目的あるいは上皮修復目的）の場合には、眼瞼機能障害による閉瞼不全を伴う患者
- 15) 本試験物を製造するために必要な口腔粘膜組織を採取することが困難と判断された患者
- 16) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の参加に支障があると判断した患者

【別添2】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」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

○主要評価項目

- 1) 移植前から移植後 24 週の遠見（5m）視力の変化
- 2) 移植前から移植後 24 週の上皮異常総合スコア（上皮欠損、結膜侵入、血管侵入のスコア値の和）の変化
- 3) 移植前から移植後 24 週の眼科所見における結膜囊癒着スコア(上下の和)の変化

移植は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれか目的としており、それぞれの目的に対応して視力の変化、上皮異常総合スコアの変化、結膜囊癒着のスコアを主たる評価項目とする。

○副次的評価項目

<他覚所見>

結膜所見：角化、結膜充血、結膜囊癒着上・下

角膜所見：眼球癒着、角化、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁

○安全性評価

有害事象の発現頻度と重症度

【別添3】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」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：承認時～平成27年3月31日

予定症例数：30症例（視力回復目的（疾患ごとに6症例ずつ計18症例）、上皮修復目的（疾患を問わず6症例）、癒着解除目的（疾患を問わず6症例）、合計30症例）

うち、既に実績のある症例数：

① 有効性が認められた事例

2009年～2011年に実施した症例のうち代表例を示す。

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	スチーブンス・ジョンソン症候群	(自)	改善	2009年9月SJS発症し、広島大学眼科で加療されるも上皮欠損が遷延し、あらゆる治療に抵抗性であった。当院で本治療を両眼に実施後、速やかに上皮欠損は治癒し、経過良好である。
年齢 38歳 性別 女		22年7月7日 (至) 22年8月20日		
整理番号2	スチーブンス・ジョンソン症候群	(自)	改善	SJS後遺症による角膜混濁に対して本治療を実施し、視力が指数弁から0.02に向上、現在0.01で安定である。
年齢 61歳 性別 男		21年8月14日 (至) 21年9月19日		
整理番号3	眼類天疱瘡	(自)	改善	高度の瞼球癒着と眼表面角化を伴う最重症の眼類天疱瘡に対して本治療を実施し、視力は眼前手動弁から0.02に向上し、安定している。
年齢 60歳 性別 女		21年12月14日 (至) 22年1月14日		

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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

全症例で上皮は生着し、安全上の問題を生じた症例はない。

試験期間及び症例数の設定根拠：

対象は、スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学腐食のいずれかの疾患により難治性角結膜疾患と診断されていることであり、移植目的は視力改善、上皮欠損の修復、眼表面癒着の解除のいずれかである。症例数は、移植目的に応じた評価と症例集積可能性を考慮し、設定

した。なお、次に基づき生物統計家にて群設定と症例数計算を行っている。

・群設定：5 群（視力改善目的：スチーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学腐食それぞれ 1 群ずつ計 3 群、上皮修復目的：疾患を問わず 1 群、癒着解除目的：疾患を問わず 1 群）。3 目的のうち視力改善目的のみ疾患別に群を設定し、その他の目的は疾患を問わずに群を設定した。

・1 群 6 症例の設定根拠

「標本改善割合が 100% のとき、真の改善割合の 95% 信頼区間が 50% を超えるために必要な症例数は 6 症例である。つまり、6 症例全例が改善する場合、95% 信頼区間は [54.1-100.0] である。そのため、目標症例数を 6 症例とした。

試験期間は、目標症例数 30 症例のエントリー、治療及び観察期間を完遂するのに要する期間として承認時～2015 年 3 月と設定した。

なお、2002 年以降、これまでに 93 症例 106 眼に本治療を実施した。このうち 2008 年 12 月までに手術を実施した 72 症例 81 眼については詳細な解析を行っており、有用性を確認した。

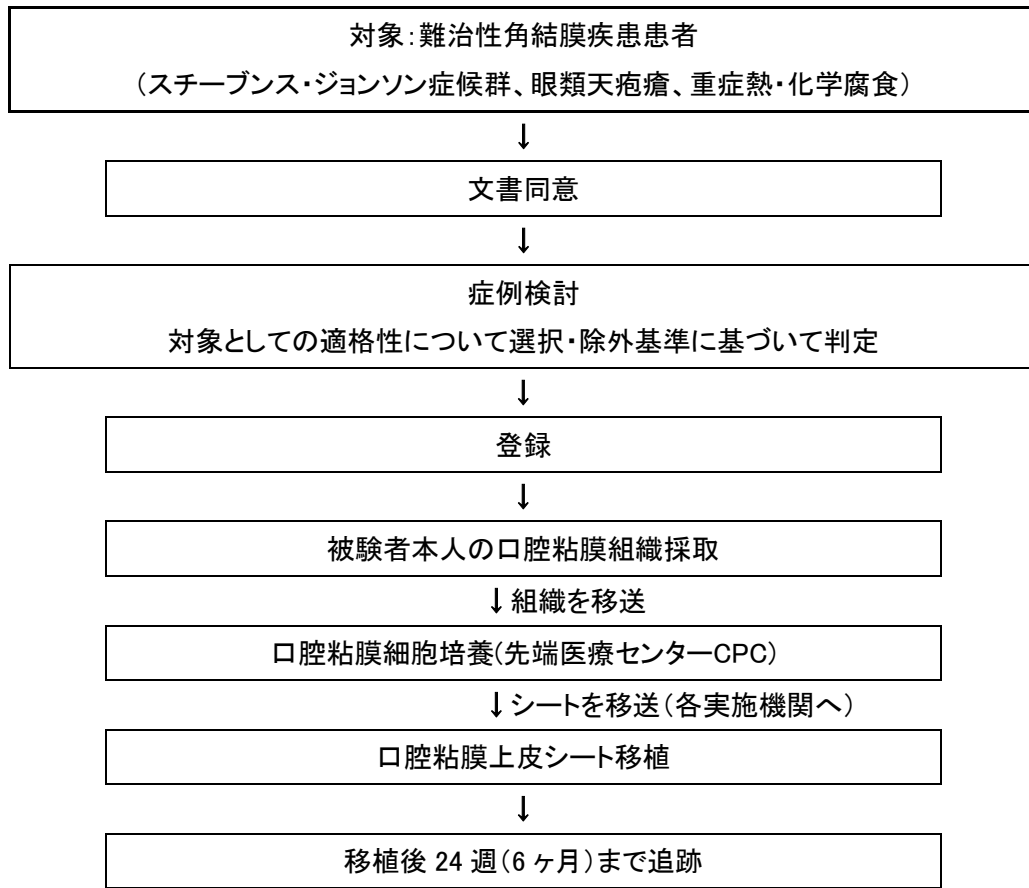
具体的には、全移植（72 症例 81 眼 86 手術）のうち、視力改善目的群（40 症例 46 眼）において術後 4、12、24 週において統計学的に有意な視力改善を得た（いずれも $P < 0.0001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。このうちの SJS（21 眼）のみの解析でも、術後 24 週において統計学的に有意な視力改善を得た（ $P < 0.0117$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）（添付論文 *Ophthalmology in press*）。急性期の遷延性上皮欠損を対象とする上皮修復目的群（9 症例 10 眼）において術後 4、12、24 週週において統計学的に有意な視力改善を得た（それぞれ $P = 0.0156$ 、 0.0078 、 0.0078 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。また結膜囊癒着の解除を目的とした結膜囊再建群（21 例 22 眼）において、瞼球癒着および結膜囊癒着のいずれもが術後 4、12、24 週において統計学的に有意な視力改善を得た（いずれも $P < 0.0001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。本技術は術後 24 週に安定化し、その後長期に安定した眼表面を維持することも確認できている（添付論文 2012BJO）。

疾患の内訳は以下の通りである。

スチーブンス・ジョンソン症候群	31 症例	38 眼
眼類天疱瘡	26 症例	28 眼
熱・化学腐食	13 症例	16 眼
悪性腫瘍	4 症例	4 眼
その他	19 症例	20 眼

【別添4】「培養自家口腔粘膜上皮シート移植」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画



※移植後 24 週の経過観察後も、別途、一年以上のフォローアップを適切に実施する

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	閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および γ δ 型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	(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。 (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。 (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	(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。 〔 本試験で有効性が確かめられたとしても、保険導入のためには次の段階の臨床試験が必要になる。 〕 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： (適) ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および γ δ 型T 細胞の関連を探索する多施設共同試験（整理番号B007）」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

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、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：閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および γ δ 型T 細胞の関連を探索する多施設共同試験	
適応症：閉経後原発性乳癌であって、ER 陽性、HER2 陰性のもの。	
内容： （先進性） 原発性乳癌では、化学療法・内分泌療法と手術を組み合わせた治療が行われる。ER 陽性、HER2 陰性で、腫瘍径が5cm 以下の乳癌は、全乳癌の約半数を占め、薬物治療としては内分泌療法が第一選択となっている。閉経後ホルモン感受性乳癌では、術前内分泌療法により乳房温存率は改善するものの、その奏効率は45%程度である。一方で、ゾレドロン酸は、閉経後乳癌の術後内分泌療法に併用した場合に、再発・転移抑制効果があることが示唆されている（※）。これらのことから、術前内分泌療法にゾレドロン酸を併用することで、術前内分泌療法単独に比べて、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る。 ※ 乳癌手術の前後の標準的な薬物療法にゾレドロン酸を加えても、全生存あるいは無病生存の改善にはつながらないという大規模臨床試験の結果が示されているが、これらの臨床試験のサブ解析、あるいはこれらのメタアナリシスによれば、閉経後でER陽性患者には再発防止効果があることが示唆されている。	
（概要） 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。（術前内分泌療法）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。	
（効果） 閉経後ホルモン感受性乳癌の患者において、術前内分泌療法における腫瘍縮小効果が大きくなることにより、切除範囲の縮小や乳房温存率を高め、患者のQOL および予後の改善が期待できる。一方で、乳癌患者に対するゾレドロン酸投与は骨転移に対する治療としても実施されており、手技としては簡便であるため、ゾレドロン酸を加えることによるリスクは小さいと考えられる。	
（先進医療に係る費用） 先進医療にかかる費用は、約35,380 円であるが、このうちゾレドロン酸は企業から無償提供を受けるため、3,130 円を患者が負担する。	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 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25年2月26日(火) 17:00～18:10
(第4回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、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、先進医療会議に報告することとした。なお、検討においては、下記のような指摘があった。

- ・臨床試験のデザインとしては、単群の比較対照のない試験であって、エンドポイントもDFS等ではなく、MRIによる奏効を確認するという、いわゆる医薬品の開発のフェーズⅡの試験に相当する。
- ・先行研究から、ゾレドロン酸を使った治療に関して、効果に関して一定の期待がある状況にあるが、その治療効果は未だ確立していないものと言わざるを得ない状況。臨床試験の積重ねによってエビデンスを確実なものにしていく必要があるが、この申請の試験は、この試験単独では確定的な結論は導けないものの、次のステップの臨床試験には確実につながる、癌の領域では一般的なデザインの臨床試験であり、モニタリング等についても適切に試験実施計画書内に定められているため、適切である。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第4回先進医療技術審査部会資料1-8 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B007に対する第4回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都大学医学部附属病院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4回先進医療技術審査部会	資料1-8
平成25年2月26日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B007)

評価委員 主担当：柴田
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：高嶋

先進医療の名称	閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および γ δ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験
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	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。

【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
<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>ABC SG-12試験の結果に基づきゾレドロン酸の抗腫瘍効果(閉経前乳癌患者を対象)をうたったFDAならびにEMAへの薬事申請を試験薬提供企業に取り下げている事実(EMAは試験結果の再現性を求めていることに加え、ABC SG-12試験のGCP実地調査の必要性を言及していることに注目;詳細はEMAの申請取り下げ報告書(2011年1月20日付(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf))を参照)は重要である。本申請のロードマップにもあるように、本試験によりゾレドロン酸の抗腫瘍効果の機序の一旦が明らかになると共に、AZURE試験等で指摘されている閉経後乳癌患者におけるゾレドロン酸の有益性が「前向き試験」により再現されれば、試験薬提供企業あるいは後発品メーカー(ゾレドロン酸の特許期間終了後)が、当該領域での開発を再開し、日米欧の規制当局への薬事申請を考慮するに至るであろうと考えます。</p>	
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>	

【実施体制の評価】 評価者：高嶋

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 実施責任医師および実施医師らはこれまでも多くの臨床研究を計画実施してきた実績を有している。 2. 実施医療機関および協力医療機関として予定追加施設はいずれも日本の乳がん診療を代表する医療機関であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験を遂行してきた実績を有する。 3. 本試験の対象である閉経後ER陽性HER2陰性乳癌患者に対する現在の周術期標準的薬物治療は内分泌治療が中心であり、化学療法は感受性が乏しく、追加効果は限定的である。しかしこの集団に対しては決して十分とは言えず、更なる治療法開発が急務となっている。 ER陽性乳癌患者に対する周術期ゾレドロン酸投与の意義を検証した前向き試験（ABCSC-12試験、Z0-FAST試験、AZURE試験）が幾つかあり、いずれもゾレドロン酸を追加投与することで、閉経後状態下の症例に限り再発抑制効果を認めている。上記3つの試験を含む、早期乳癌におけるビスフォスフォネート使用に関する13のトライアル（n=15,762）のメタアナリシスが、2012年ASCOで報告されている。これによると、全体症例ではビスフォスフォネートの併用はOSやDFSを改善しなかったが、閉経後の患者群においてはDFS（HR 0.81: 95%CI 0.69-0.95）の改善を認めている。これらの結果を基に、現在欧米、国内ガイドラインでは周術期乳癌患者に対して予後改善を目的としてビスフォスフォネート製剤を使用することは勧められないとされる（推奨グレードC-2 乳がん診療ガイドライン2011年版）。 しかしながら、前向き試験では一貫して閉経後状態ER陽性乳癌患者に対してビスフォスフォネート製剤追加は再発抑制効果を示しており、対象を限定して使用すれば有効である可能性がある。また、ビスフォスフォネート製剤追加による再発抑制効果の作用機序は現在までのところ不明であり、解決されれば、より有効な対象を絞りこめる可能性がある。 本試験の仮説である「ゾレドロン酸の抗腫瘍効果には$\gamma\delta$型T細胞が関与し、末梢血中に一定以上の$\gamma\delta$型T細胞を持つ乳癌患者ではゾレドロン酸の追加効果が期待できる」の証明がなされれば、ゾレドロン酸による抗腫瘍効果のProof of conceptとして$\gamma\delta$型T細胞の活性化が示唆されるとともに、$\gamma\delta$型T細胞の多寡が効果予測因子となり、より効果的な患者集団を選別が可能となり得る。 本試験は術前治療を対象としており、実現可能性の観点から前治療のな 		

い均一、かつ少ない症例数で仮説を検証でき、治療途中での生検、画像評価、血液データをとることができ十分に計画された試験と言える。

また、術前内分泌療法にゾレゾロン酸追加により腫瘍縮小効果が証明されれば、乳房温存率の向上が期待できる。

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。）

【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。） 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。 （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。） 患者相談の対応は整備されている。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 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。） 本臨床試験のデザインは単群で MRI による奏効を確認する探索的な段階のもの	

第4回先進医療技術審査部会	資料1-8
平成 25 年2月 26 日	

であるが、開発ロードマップ上の本試験の位置づけ・本試験の役割は明確である。
 先行研究より効果に関して一定の期待があるものの未だ確立していないために
 臨床試験の積み重ねが必要な治療法を評価する上で、本申請の試験は次のステップ
 につながる臨床試験実施計画となっていること、他の項目についても適切に臨床試
 験実施計画書内で定められていることから、いずれの項目も適とした。

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	<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	75 例	予定試験期間	～2015 年 5 月 31 日	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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B007に対する第4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：閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験

2013年3月21日

京都大学医学部附属病院 乳腺外科

戸井 雅和

1. データセンターをどこに設置するかなどの具体的な実施体制について、試験実施計画書に記載すること（計画書本文でなく、別紙等への記載でも構わない）。

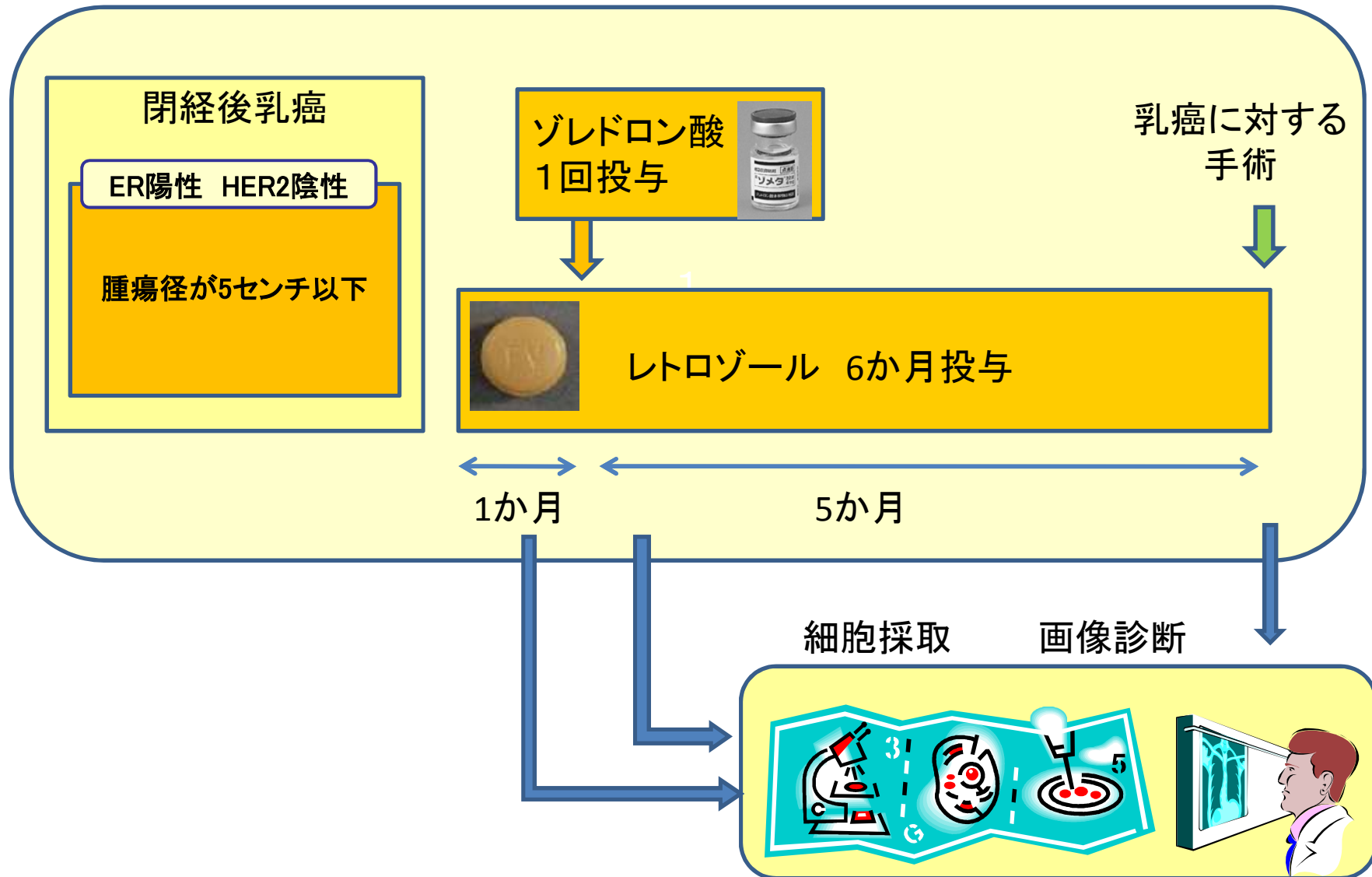
試験実施計画書に記載しました。

2. 本試験は第2相試験なので、無効であった際に試験を中止できるような無効中止の中間解析を実施することも考えられる。中間解析の実施の可否およびその理由を実施計画書に記載すること。

中間解析の実施については、本試験計画時にも統計家も含めて議論した上で実施しないことと致しました。その理由も含めまして以下を実施計画書に追記致しました。

本試験では、中間解析を実施しない。その理由として、本試験では治療期間を6か月としているため、中間解析の実施にかかる時間も考慮すると、予定している2年の登録期間の適切な時期での中間解析実施は困難と考えられるためである。

閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下における ゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を 探索する多施設共同試験



薬事承認申請までのロードマップ(薬事承認)

先行臨床例

・ホルモン療法下、ゾレドロン酸による安全性・有効性のレトロスペクティブな検討

今回の先進医療

・ゾレドロン酸の上乗せ効果および安全性を評価
・試験デザイン: 単群試験
・期間: 2013年 ~ 2015年
・被験者数: 75 例
・評価項目: MRIによる奏効
・対象患者: 閉経後乳癌患者、ER陽性・HER2陰性、臨床病期がT1またはT2、かつN0、M0

治験/先進医療

・有効性の検証的試験
・ $\gamma\delta$ 型T細胞活性化指標による患者選択
・個別化医療を視野に入れた試験デザイン

薬事承認

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)

・ABCSG-12 ・AZURE

・Zo-fast/Z-fast ・p24、

IMPACT、PROACT

試験薬: ゾレドロン酸
(製品名: ゾメタ)

期待される適応症: 乳癌

【別添 1】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性およびγδ型 T 細胞の関連を探索する多施設共同試験」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) 臨床病期が T1 または T2 で、かつ N0、M0 の乳癌である。（ただし、同側多発乳癌は適格とし、両側乳癌は不適格とする。）
- (2) 組織診により浸潤性乳管癌と診断されている。
- (3) ER 陽性であり、HER2 は以下のいずれかに該当する。
 - ・原発巣の検体組織の腫瘍細胞中で、IHC が（-）または（1+）の場合
 - ・原発巣の検体組織の腫瘍細胞中で、IHC が（2+）、かつ FISH 陰性の場合
- (4) 以下のいずれか 1 つ以上に該当する女性。
 - ・登録時、60 歳以上。
 - ・閉経後 5 年以上を経過している。
 - ・両側卵巣摘出術を受けている。
- (5) 乳癌に対するあらゆる治療が行われていない。
- (6) 登録前 6 週以内の造影 MRI 検査において、測定可能病変を有する。
- (7) ECOG PS が 0 または 1 である。（「4.5 Performance Status の判定」参照）
- (8) 登録時年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- (9) 登録前 28 日以内の最新の検査で以下の全てを満たしている。
 - ・総ビリルビン ≤ 2.0mg/dL
 - ・AST ≤ 100 IU/L
 - ・ALT ≤ 100 IU/L
 - ・Ccr (Cockcroft-Gault) ≥ 30mL/min
- (10) 本試験への参加について、被験者本人からの同意が文書で得られている。

除外基準

- 1) 以下のいずれかを合併している。
 - ・治療を要する副甲状腺機能亢進症
 - ・コントロール不良の糖尿病
 - ・ステロイド剤の継続的な全身投与を必要とする疾患
 - ・登録後に侵襲的な歯科処置を要する疾患
- 2) 同時性の重複がんまたは 5 年以内に診断された異時性重複がんを有する（ただし、適切に治療された基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または内視鏡治療で根治可能な悪性腫瘍は適格とする。）
- 3) 過去にビスホスホン酸の投与歴がある。
- 4) 性ホルモン製剤の全身投与を受けている。（ただし、登録前 7 日以前に中止した場合は、適格とする。）
- 5) MRI 用造影剤に対する過敏症の既往がある。
- 6) 登録前 28 日以内に他の試験薬の投与を受けている。
- 7) その他、研究責任者／担当医師が本試験への参加は不相当と判断している。

研究責任者または担当医師は、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、また患者が適格者であることを検査及び病歴から確認する。適格者であり、同意が得られた被験者を登録する。

【別添2】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性及び γ δ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験」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：

臨床効果評価のための主たるエンドポイントは、ゾレドロン酸単回投与の投与後24週の抗腫瘍効果（最良総合効果奏効率：MRIによる評価においてRECISTv1.1による腫瘍縮小効果判定のうち部分奏効（PR）以上の割合）とする。副次エンドポイントとしては内分泌治療下におけるゾレドロン酸単回投与の、最良総合効果奏効率（MRI volumetryによる腫瘍体積変化率を指標とするPR以上の割合、触診によるPR以上の割合、および超音波検査によるPR以上の割合）、乳房温存率（レトロゾールの経口投与終了後に行う乳癌に対する手術にて、部分切除にとどめることができたもの）、ならびにゾレドロン酸単回投与による γ δ 型T細胞の誘導、活性化の有無（ゾレドロン酸投与前およびゾレドロン酸投与後4週、20週の末梢血におけるT細胞中の γ δ 型T細胞の割合、およびゾレドロン酸投与5時間後のIFN- γ の値）とする。また、手術標本におけるPEPIスコアによる抗腫瘍効果（PEPIスコアはEllis MJ, et. Al, J Natl Cancer Inst 2008; 100:1380-1388に基づき算出）、ホルモン受容体（ER、PgR）及びKi67（Ki67陽性細胞率：MIB-1 index）についても副次エンドポイントとして評価検討する。

安全性：

有害事象および副作用の評価はCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver4.0（Published: May 28, 2009 (v4.03: Jun 14, 2010)）日本語訳JCOG版（CTCAE v4.0）を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade判定する。また、骨代謝マーカー（レトロゾール投与前と投与後4週、12週、24週の血清中骨型アルカリホスファターゼおよび血清中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド）についても評価する。

【別添3】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および γ δ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験」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：先進医療承認時～2015年5月31日

予定症例数：75

うち、既実績のある症例数：10

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	閉経後乳癌	(自) 年 月 日	生存	エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、PRの効果が得られた。
年齢 57歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号2	閉経後乳癌	(自) 年 月 日	生存	エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、CRの効果が得られた。
年齢 92歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号3	閉経後乳癌	(自) 年 月 日	打ち切り	エキセメスタン、レトロゾールに併用し、ゾレドロン酸を投与し、PRの効果が得られた。
年齢 84歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 年 月 日		

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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	閉経後乳癌	(自) 年 月 日	打ち切り	エキセメスタンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、SDであった。
年齢 73歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号2	閉経後乳癌	(自) 年 月 日	打ち切り	エキセメスタン、レトロゾール、トレミフェンに併用し、ゾレドロン酸を投与し、SDであった。
年齢 88歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 年 月 日		
年齢歳 性別 男・女		(自) 年 月 日		
		(至) 年 月 日		

実績のある症例における有効性：10人のうち、ゾレドロン酸投与後に画像評価が行われていたのは8人であった。8人のうち、CR (Complete Response) は2人、PR (Partial Response) は4人、SD (Stable Disease) は2人であった。ゾレドロン酸投与後の画像評価が行われていない2人をNE (Not Evaluable) とすると、CRまたはPRを奏効とした場合、奏効率は60.0% (6 / 10) であった (表1)。

NEの症例を除く8人について、治療前の腫瘍の径和の平均は33.5mm (標準偏差10.1、最大値52、最小値22) で、治療後の腫瘍の径和の平均は18.1mm (標準偏差14.2、最大値35、最小値0) であった。画像評価手段としては、併用を含めMRIが3件、超音波検査が6件、CTが1件、触診が1件であった。評価期間の平均は759日 (標準偏差434、最大値1268、最小値166) であった。

安全性：10人のうち、4人に有害事象が認められた。有害事象の内訳は、急性腎不全 (1件)、インフルエンザ様症状 (1件)、リンパ浮腫 (1件)、腎細胞癌 (1件) であった。腎細胞癌については、乳癌治療との因果関係は否定された。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験のMRIによる奏効率の目標値を閾値である45%、解析事前分布を一様分布Beta(1, 1)、デザイン事前分布をモード60%の退化分布、 λ を95%、 γ を80%として、単群試験における事前予測分布に基

づくベイズ流の方法を用いて必要症例数を算出すると 69 例となる。ここで λ はデータが与えられた下で目標値を超える確率の閾値であり、95%を超える場合に治療が有効であると判断する。 γ はデザイン事前分布および症例数が与えられた下で治療が有効であると判断できる確率の閾値であり、これを超える症例数を必要症例数として求めた
以上より若干の解析除外例を考慮し、本試験の目標症例数を 75 例とする。
予定試験期間は各協力施設を含めた対象となる患者数ならびに、目標症例数から 2012 年 11 月 1 日～2015 年 5 月 31 日とした。

【別添4】「閉経後乳癌患者を対象とした術前内分泌療法下におけるゾレドロン酸の投与の有効性および $\gamma\delta$ 型T細胞の関連を探索する多施設共同試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本試験での試験治療とは、レトロゾールの経口投与、ゾレドロン酸の点滴静注と、乳癌に対する手術とする。

本試験では、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（Day28）（許容範囲：Day22～Day35、レトロゾール開始日をDay1とする）にゾレドロン酸を1回、点滴静注する。クレアチニンクリアランスに基づき、下記の表からゾレドロン酸の投与量を決定する。ゾレドロン酸は、生理食塩水100mL又は5%ブドウ糖100mLに希釈し、15分以上かけて、点滴静注する。

	Ccr (mL/min)			
	>60	50 - 60	40 - 49	30 - 39
投与量	4mg	3.5mg	3.3mg	3.0mg

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。