

## 先進医療専門家会議における第2項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 <sup>※1※2</sup> (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 <sup>※2</sup> (「保険外併用療養費」)	受付日 <sup>※3</sup>	総評	その他 (事務的対応等)
291	硬膜外自家血注入療法	脳脊髄液漏出症(髄液漏) (起立性頭痛を有し、脳脊髄液漏出症画像診断基準における確定所見又は確実所見を有するものをいう。)	1万8千円 (1回)	11万1千円	H24.3.14	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担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。

※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

### 【備考】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

## (別添様式第3号)

先進医療の名称	硬膜外自家血注入療法
適応症	
脳脊髄液漏出症（髄液漏）	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>硬膜外自家血注入療法（いわゆるBlood patch療法）が、最初に報告されたのは1960年であり、欧米では現在、脳脊髄液漏出症に対する治療法として標準的に行われている。しかし、わが国ではBlood patch療法の適応疾患を脳脊髄液漏出症ではなく脳脊髄液減少症として議論してきたため、脳脊髄液減少症の疾患概念自体が定まっていない状況では、時期尚早とされ、これまで保険適応外とされてきた。また過去に他施設よりBlood patch療法の先進医療申請がなされたが、同様の理由で承認には至らなかった。</p> <p>今回、厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究（研究代表者 嘉山孝正）」において、脳脊髄液減少症と脳脊髄液漏出症の疾患概念を整理し、硬膜外自家血注入療法の適応となる脳脊髄液漏出症の疾患概念と画像診断基準を取りまとめ、国内の関連学会の承認を得た。今後、起立性頭痛を伴い、画像診断基準を満たす脳脊髄液漏出症に対する治療としての硬膜外自家血注入療法の有効性と安全性を確認していくため、先進医療として申請する。本技術が認められれば、我が国でも欧米同様の治療が可能となる。</p> <p>(概要)</p> <p>本技術は、脳脊髄液が漏出している部分の硬膜外に自家血を注入し、血液と硬膜外腔組織の癒着・器質化により髄液が漏れ出ている部分を閉鎖し、漏出を止めるものである。</p> <p>具体的手技を下記に記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 体位は、手術台上で側臥位または腹臥位とする。</li> <li>② 17G（針の太さの単位）程度の硬膜外穿刺専用の針を用いて、抵抗消失法（穿刺針に注射器をつなぎ、注射器を押しながら針を進めていくと、針の先端が硬膜外に到達すると抵抗が無くなるのを参考にする方法）にて硬膜外穿刺を行う。</li> <li>③ 自家血は、15~40ml 程度静脈採血し、注入に際しては、注入範囲を確認するため造影剤を4~10ml 血液に加え、X線（レントゲン）透視下で注入する。</li> <li>④ 治療後、1~7 日間の臥床安静の後、退院とする。</li> <li>⑤ 評価は、Visual Analog Scaleを用いて、治療により症状が治療前の何%改善したかを数値化し行う。また、本治療による有害事象の種類、発生率も評価対象である。</li> </ol> <p>(効果)</p> <p>これまでの報告では、約8割の患者で有効であるとされている。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>18,000円</p>	

先進医療評価用紙（第1号）

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	硬膜外自家血注入療法
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	<input checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input checked="" type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的 成熟度	<input checked="" type="radio"/> 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下であれば行える。 <input type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> 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診療体制をとっていないと行えない。
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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input 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。 <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 ・ 否（下記が十分に考慮されれば適とする）  コメント：脳脊髄液漏出症の疾患概念及び画像診断基準が取りまとめ、関係学会の承認を得たことから、今回の提案に至っている。そのため、本疾患の適応症である脳脊髄液漏出症について、今回とりまとめた基準をもとに運用するべきと考える。すなわち、起立性頭痛を前提に、「平成22年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合事業（神経・筋疾患分野）脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班」により公表された「脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準」（別紙資料）にある「脳脊髄液漏出症の画像診断基準」の「確定」所見および「確実」所見を有する症例を適応症とすべきである。

## 脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準

\* 本画像判定および画像診断基準は、以下に示す脳脊髄液漏出症（脳脊髄液減少症）に関係する我が国の学会が了承・承認したものです。

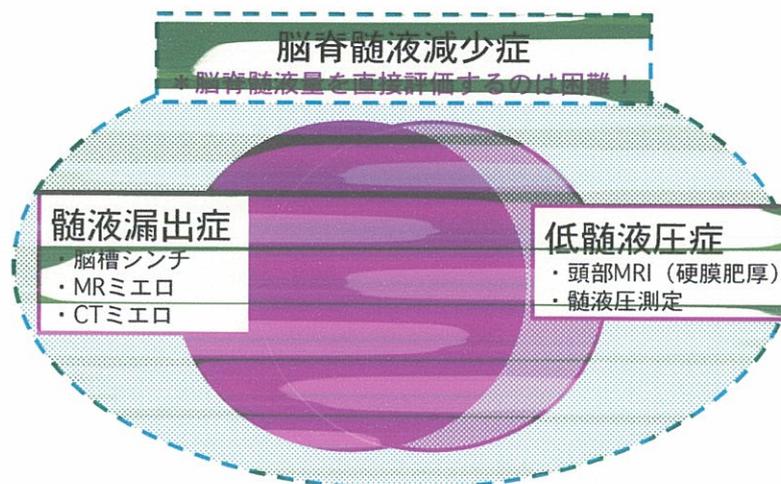
日本脳神経外科学会 日本神経学会 日本整形外科学会  
日本頭痛学会 日本脳神経外傷学会 日本脊髄外科学会  
日本脊椎脊髄病学会 日本脊髄障害医学会

\* 研究班では、以下の基準を作成するにあたり、疾患概念についての検討を行った。「脳脊髄液減少症」という病名が普及しつつあるが、現実に脳脊髄液の量を臨床的に計測できる方法はない。脳脊髄液が減少するという病態が存在することは是認できるとしても、現時点ではあくまでも推論である。画像診断では、「低髄液圧」、「脳脊髄液漏出」、「RI 循環不全」を診断できるにすぎない。

以上のような理由で、今回は「脳脊髄液減少症」ではなく「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準・画像診断基準とした。

一方、硬膜肥厚に代表される頭部 MRI の所見は、「低髄液圧」の間接所見であるが、「脳脊髄液漏出症」と「低髄液圧症」は密接に関係しており、「低髄液圧症」の診断は「脳脊髄液漏出症診断」の補助診断として有用である。そのため、「低髄液圧症」の画像判定基準と「低髄液圧症」の診断基準を別に定め、参考として掲載した。

なお、以上の基準は原因によらず共通である。



# ＜脳脊髄液漏出症の画像判定基準と解釈＞

## A. 脊髄 MRI/MR ミエログラフィー

### 1. 硬膜外脳脊髄液

#### 【判定基準】

硬膜外に脳脊髄液の貯留を認める。

- ① 硬膜外に水信号病変を認めること。
- ② 病変は造影されないこと。
- ③ 病変がくも膜下腔と連続していること。

\* 静脈叢やリンパ液との鑑別が必要である。

\* perineural cyst や正常範囲の nerve sleeve 拡大を除外する必要がある。

#### 【特徴】

MIP 像 (MR ミエログラフィー) における所見の陽性率は低い、重要な所見である。

脊髄 MRI の脂肪抑制 T2 強調水平断像と脂肪抑制造影 T1 強調水平断像による脊柱管内における硬膜外脳脊髄液の所見は診断能が高い。

#### 【解釈】

硬膜外の水信号病変のみの場合、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。

病変が造影されない場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

病変がくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

病変が造影されず、かつくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『確実』所見とする。

### 2. 硬膜下脳脊髄液

#### 【特徴】

理論上あり得るが、実際の診断例はない。

\* くも膜嚢胞との鑑別が必要である。

#### 【解釈】

異常所見には含めない。

### 3. まとめ

MR ミエログラフィーにおける所見陽性率は低いものの、脊髄 MRI/ MR ミエログラフィーは脳脊髄液漏出の診断に重要である。

硬膜外に水信号病変を認める場合、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。

硬膜外の水信号病変が造影されない場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

硬膜外の水信号病変がくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

硬膜外の水信号病変が造影されず、かつくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『確実』所見とする。

## B. 脳槽シンチグラフィ

### 1. 硬膜外の RI 集積

#### 【判定基準】

〈陽性所見〉

- ① 正・側面像で片側限局性の RI 異常集積を認める。
- ② 正面像で非対称性の RI 異常集積を認める。
- ③ 頸～胸部における正面像で対称性の RI 異常集積を認める。

〈付帯事項〉

- ① 腰部両側対称性の集積（クリスマスツリー所見等）は参考所見とする。

〈理由〉

\*technical failure（half-in half-out や穿刺部からの漏出等）を除外できない。

\*PEG（pneumoencephalography）では硬膜下注入がしばしば認められた。

〈読影の注意事項〉

- ① 正確な体位で撮像されていること、側湾症がないこと。
- ② 腎や静脈叢への集積を除外すること。
- ③ perineural cyst や正常範囲の nerve sleeve 拡大を除外すること。
- ④ 複数の画像表示条件で読影すること。

\*脳槽シンチグラフィは撮像条件や画像表示条件が診断能力に強く影響するが、未だ条件の標準化はなされていない。（本研究班では、ファントムスタディーを行い、撮像・画像表示を標準化している。）

#### 【特徴】

本法は脳脊髄液漏出のスクリーニング検査法と位置づけられる。

本法のみで脳脊髄液漏出を確実に診断できる症例は少ない。

#### 【解釈】

片側限局性の RI 異常集積は、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

非対称性の RI 異常集積は、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。

頸～胸部における対称性の集積は、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。

## 2.脳脊髄液循環不全

### 【判定基準】

24 時間像で脳槽より円蓋部の RI 集積が少なく、集積の遅延がある。

\*いずれかの時相で、脳槽内への RI 分布を確認する必要がある。

### 【特徴】

脳脊髄液漏出がある場合に、一定の頻度で認められる。

### 【解釈】

円蓋部の RI 集積遅延は、脳脊髄液循環不全の所見とする。

脳脊髄液漏出の『疑』所見に加えて脳脊髄液循環不全が認められた場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

脳脊髄液漏出の『強疑』所見に加えて脳脊髄液循環不全が認められた場合、脳脊髄液漏出の『確実』所見とする。

## 3. 2. 5 時間以内の早期膀胱内 RI 集積

### 【判定基準】

観察条件を調整して膀胱への集積を認めれば、陽性とする。

### 【特徴】

正常者でも高頻度にみられる。正常所見との境界が明確ではなく、今回の診断基準では採用しない。

### 【解釈】

客観的判定基準が確立されるまでは参考所見にとどめ、単独では異常所見としない。

## 4. まとめ

片側限局性の RI 異常集積は、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。

非対称性の RI 異常集積は、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。

頸～胸部における対称性の集積は、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。

脳脊髄液漏出の『疑』所見と脳脊髄液循環不全があれば、『強疑』所見とする。

脳脊髄液漏出の『強疑』所見と脳脊髄液循環不全があれば、『確実』所見とする。

## C. CT ミエログラフィー

### 1. 硬膜外の造影剤漏出

### 【判定基準】

硬膜外への造影剤漏出を認める。

- ① 画像上、解剖学的に硬膜外であることを証明すること。
- ② 穿刺部位からの漏出と連続しないこと。
- ③ 硬膜の欠損が特定できる。
- ④ くも膜下腔と硬膜外の造影剤が連続し、漏出部位を特定できる。

### 【特徴】

症例の蓄積が少ない。

technical failure (half-in half-out や穿刺部からの漏出等) を否定できれば、現時点で最も信頼性が高い検査法と言える。

### 【解釈】

硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出の『確実』所見である。

硬膜の欠損や漏出部位を特定できれば、脳脊髄液漏出の『確定』所見である。

## 2. 硬膜下腔への造影剤漏出

### 【判定基準】

硬膜下腔への造影剤漏出を認める。

- ① 画像上、解剖学的に硬膜下腔であることを証明すること。
- ② 穿刺部位からの漏出と連続しないこと。
- ③ くも膜の欠損が特定できる。
- ④ くも膜下腔と硬膜下腔の造影剤が連続し、漏出部位を特定できる。

### 【特徴】

理論上あり得るが、実際の診断例はない。

\*くも膜嚢胞との鑑別が必要である。

### 【解釈】

異常所見には含めない。

## 3. まとめ

CT ミエログラフィーで硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出を診断できる。

穿刺部位からの漏出を否定できれば、脳脊髄液漏出の『確実』所見である。

硬膜の欠損やくも膜下腔と連続する硬膜外造影剤貯留は、脳脊髄液漏出の『確定』所見である。

## <脳脊髄液漏出症の画像診断基準>

### 脳脊髄液漏出症の画像診断

- ・脳脊髄液漏出の『確定』所見があれば、脳脊髄液漏出症『確定』とする。
- ・脳脊髄液漏出の『確実』所見があれば、脳脊髄液漏出症『確実』とする。
- ・脳槽シンチグラフィと脊髄 MRI/MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『強疑』所見と『強疑』所見、あるいは『強疑』所見と『疑』所見の組み合わせが得られた場合、脳脊髄液漏出症『確実』とする。
- ・脳槽シンチグラフィと脊髄 MRI/MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『疑』所見と『疑』所見、あるいは一方の検査のみ『強疑』、『疑』所見が得られた場合、脳脊髄液漏出症『疑』とする。

#### 『確定』所見

CT ミエログラフィー：

くも膜下腔と連続する硬膜外造影剤漏出所見

#### 『確実』所見

CT ミエログラフィー：

穿刺部位と連続しない硬膜外造影剤漏出所見

脊髄 MRI/MR ミエログラフィー：

くも膜下腔と連続し造影されない硬膜外水信号病変

脳槽シンチグラフィ：

片側限局性 RI 異常集積＋脳脊髄液循環不全

#### 『強疑』所見

脊髄 MRI/MR ミエログラフィー：

- ① 造影されない硬膜外水信号病変
- ② くも膜下腔と連続する硬膜外水信号病変

脳槽シンチグラフィ：

- ① 片側限局性 RI 異常集積
- ② 非対称性 RI 異常集積 or 頸～胸部における対称性の集積  
＋脳脊髄液循環不全

## 『疑』 所見

脊髄 MRI/MR ミエログラフィー：

硬膜外水信号病変

脳槽シンチグラフィー：

- ① 非対称性 RI 異常集積
- ② 頸～胸部における対称性の集積

## <低髄液圧症の画像判定基準と解釈>

\* 脳脊髄液漏出症と低髄液圧症は密接に関係しており、低髄液圧症の診断は脳脊髄液漏出症診断の補助診断として有用である。

### 脳 MRI

#### 1. びまん性の硬膜造影所見 diffuse dural enhancement

##### 【判定基準】

硬膜に両側対称性にびまん性かつ連続性に造影効果と硬膜の肥厚を認める。

- ① 冠状断像で天幕および小脳テントが連続的に造影されること。
- ② 少なくとも連続する 3 cm 以上の範囲で造影効果が確認できること。
- ③ 造影程度は少なくとも大脳皮質よりも高信号を示すこと。

##### 【特徴】

低髄液圧症の特徴的所見として、広く受け入れられている所見である。  
低髄液圧症であっても、時期によっては認められないことがある。

##### 【解釈】

びまん性の硬膜増強所見があれば、低髄液圧症の『強疑』所見とする。  
びまん性の硬膜増強所見がなくても、低髄液圧症を否定はできない。

#### 2. 硬膜下水腫 subdural effusion

##### 【判定基準】

硬膜とくも膜間に液体貯留を認める。

- ① T2 強調像では脳脊髄液とほぼ同等の均一な高信号を呈する。
- ② FLAIR 法では脳脊髄液よりも高信号を呈することがある。

注：脳萎縮に伴うくも膜下腔の拡大と混同してはいけない。

##### 【特徴】

低髄液圧症の随伴所見として、広く受け入れられている所見である。

外傷や脳萎縮に伴い、低髄液圧症とは関係なく臨床的にしばしばみられる所見でもある。

本所見単独では診断的意義が乏しい。

##### 【解釈】

低髄液圧症の『参考』所見とする。

#### 3. 硬膜外静脈叢の拡張

#### 【判定基準】

斜台あるいは上位頸椎背側の静脈叢が拡張する。

① 脂肪抑制造影 T1 強調像の正中矢状断像で判定する。

② ある程度の範囲と厚さで、拡張所見陽性とする。

\*皮質静脈や静脈洞の拡張所見については variation が大きく除外した。

#### 【特徴】

重要な所見の一つではあるが、客観的判断が難しい。

#### 【解釈】

低髄液圧症の『参考』所見とする。

#### 4. その他の脳 MRI 所見

〈小脳扁桃の下垂、脳幹の扁平化、下垂体前葉の腫大（上に凸）等〉

#### 【特徴】

いずれも硬膜の造影効果ほど顕著な所見ではなく、正常所見との境界を明確に規定することができない。

#### 【解釈】

低髄液圧症の『参考』所見とする。

#### 5. まとめ

びまん性の硬膜造影所見を、低髄液圧症の『強疑』所見とする。

その他の脳 MRI 所見は、すべて『参考』所見にとどめる。複数の『参考』所見があった場合には、低髄液圧症の『疑』所見とする。

脳ヘルニアやキアリ奇形の除外が必須である。

## ＜低髄液圧症の診断基準＞

- ・起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mm H<sub>2</sub>O 以下の髄液圧（仰臥位・側臥位）があれば、低髄液圧症『確定』とする。
- ・起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mm H<sub>2</sub>O 以下の髄液圧（仰臥位・側臥位）のいずれか1つあれば低髄液圧症『確実』とする。
- ・複数の『参考』所見があった場合には、低髄液圧症『疑』とする。

\*脳 MRI におけるびまん性硬膜造影所見のみを『強疑』所見とする。

\*発症直後にはびまん性硬膜造影所見（硬膜肥厚）が認められない場合があるため、数週間の期間を置いて複数回検査することが推奨される。

\*硬膜外静脈叢の拡張、小脳扁桃の下垂、脳幹の扁平化、下垂体前葉の腫大（上に凸）等については、正常所見との境界を明確に規定することができないため低髄液圧症の『参考』所見とする。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業  
（神経・筋疾患分野）脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班  
(2011. 10. 14)

\*本画像判定基準・画像診断基準の無断転載および複写を禁じます。

### 当該技術の医療機関の要件（案）

先進医療名及び適応症：	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（ 脳神経外科・神経内科・整形外科・麻酔科 ）・不要
資格	要（ ）・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 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（ 3 ）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ 1 ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（ 脳神経外科・神経内科・整形外科・麻酔科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 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）	要（ ）・ <input checked="" type="radio"/> 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 1 床以上）・不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要（ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="radio"/> 要・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
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 3 症例以上 ）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウ センシングの実施体制が必要 等）	血管撮影装置など透視撮影が可能な X 線診断装置が必要
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	<input checked="" type="radio"/> 要（ 6 月間又は5症例までは、毎月報告）・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。

## 硬膜外自家血注入療法の概要

技術の名称	硬膜外自家血注入療法
適応症	
脳脊髄液漏出症（髄液漏）	
内容	
<p>【先進性】</p> <p>硬膜外自家血注入療法（いわゆるBlood patch療法）が、最初に報告されたのは1960年であり、欧米では現在、脳脊髄液漏出症に対する治療法として標準的に行われている。しかし、わが国ではBlood patch療法の適応疾患を脳脊髄液漏出症ではなく脳脊髄液減少症として議論してきたため、脳脊髄液減少症の疾患概念自体が定まっていない状況では、時期尚早とされ、これまで保険適応外とされてきた。また過去に他施設よりBlood patch療法の先進医療申請がなされたが、同様の理由で承認には至らなかった。</p> <p>今回、厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究（研究代表者 嘉山孝正）」において、脳脊髄液減少症と脳脊髄液漏出症の疾患概念を整理し、硬膜外自家血注入療法の適応となる脳脊髄液漏出症の疾患概念と画像診断基準を取りまとめ、国内の関連学会の承認を得た。今後、起立性頭痛を伴い、画像診断基準を満たす脳脊髄液漏出症に対する治療としての硬膜外自家血注入療法の有効性と安全性を確認していくため、先進医療として申請する。本技術が認められれば、我が国でも欧米同様の治療が可能となる。</p>	
<p>【技術の概要】</p> <p>本技術は、脳脊髄液が漏出している部分の硬膜外に自家血を注入し、血液と硬膜外腔組織の癒着・器質化により髄液が漏れ出ている部分を閉鎖し、漏出を止めるものである。具体的手技を下記に記載する。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>① 体位は、手術台上で側臥位または腹臥位とする。</li><li>② 17G（針の太さの単位）程度の硬膜外穿刺専用の針を用いて、抵抗消失法（穿刺針に注射器をつなぎ、注射器を押しながら針を進めていくと、針の先端が硬膜外に到達すると抵抗が無くなるのを参考にする方法）にて硬膜外穿刺を行う。</li><li>③ 自家血は、15~40ml 程度静脈採血し、注入に際しては、注入範囲を確認するため造影剤を4~10ml 血液に加え、X線（レントゲン）透視下で注入する。</li><li>④ 治療後、1~7 日間の臥床安静の後、退院とする。</li><li>⑤ 評価は、Visual Analog Scaleを用いて、治療により症状が治療前の何%改善したかを数値化し行う。また、本治療による有害事象の種類、発生率も評価対象である。</li></ol>	
<p>【期待される効果】</p> <p>これまでの欧米の報告では、対象を髄液漏出が確実な患者に限れば、1 ~ 2回の治療により約8割で有効とされている。本技術の有効性と安全性が我が国でも確認され、本技術が普及すれば、これまで自由診療であるが故に、不十分な検査と高額な医療費を負担しなければならなかった脳脊髄液漏出症の患者にとって、確実な診断の上で、本当に必要な場合にのみ治療を受ける事が可能となる。同時に過剰医療の抑制が期待できる。今回申請する先進医療の費用はわずか2万円程度であり、その他のコストを考えると経営的にはむしろネガティブバランスが懸念される程である。</p>	

## 先進医療技術のエビデンス要約（硬膜外自家血注入療法）

### ○エビデンスとなる文献 1

#### 1) Abstract

**Background:** Lumbar epidural blood patch (EBP) is a common treatment of post-dural puncture headache, but its effectiveness and mode of action remain a matter of debate. The aim of this study was to assess both the effectiveness and the predictive factors of failure of EBP on severe post-dural puncture headache. **Methods:** This prospective observational study includes all patients treated in the authors' hospital with EBP for incapacitating post-dural puncture headache, from 1988 to 2000. The EBP effect was classified into complete relief (disappearance of all symptoms), incomplete relief of symptoms (clinically improved patients who recovered sufficiently to perform normal daily activity), and failure (persistence of severe symptoms). The following data were analyzed using a logistic regression to identify predictive factors of failure of EBP: (1) patient characteristics; (2) circumstances of dural puncture; (3) delay between dural puncture and EBP; and (4) the volume of blood injected for EBP. **Results:** A total of 504 patients were analyzed. The frequency rates of complete relief, incomplete relief of symptoms, and failure after EBP were 75% (n = 377), 18% (n = 93), and 7% (n = 34), respectively. In a multivariate analysis, only the diameter of the needle used to perform dura mater puncture (odds ratio = 5.96; 95% confidence interval, 2.63–13.47; P < 0.001) and a delay in EBP less than 4 days (odds ratio = 2.63; 95% confidence interval, 1.06–6.51; P = 0.037) were independent significant risk factors for a failure of EBP. **Conclusions:** Epidural blood patch is an effective treatment of severe post-dural puncture headache. Its effectiveness is decreased if dura mater puncture is caused by a large bore needle.

#### (説明)

方法：1998年から2000年までの筆者らの施設で腰椎穿刺後低髄液圧症と診断され硬膜外自家血注入療法で治療された患者の前方視的解析。治療結果を、完全寛解、部分寛解、改善せずの3群に分け、治療効果に関する因子を検討した。

結果：期間中504名が治療を受け、完全寛解75%、部分寛解18%、改善せず7%であった。治療成績に関与する因子は、穿刺に用いた針の太さと穿刺から硬膜外自家血注入療法までの期間だけであった。

結論：硬膜外自家血注入療法は、腰椎穿刺後低髄液圧症の有効な治療法であり、その成否は穴の大きさに依存することが明らかとなった。

#### 2) Figure 1: Trial profile.

検討した症例のまとめ。上述のごとく最初の治療で完全寛解75%、部分寛解18%、改善せず7%。改善しなかった7%(19例)も2回目の治療で全寛解53%、部分寛解36%、改善せず11%であり、2つをあわせると全寛解77%、部分

寛解19%、改善せず4%と合わせて有効である。

#### 3) 出典

Valérie S-T, et al.: Effectiveness of Epidural Blood Patch in the Management of Post-Dural Puncture Headache. *Anesthesiology* 95(2): 334–339, 2001.

### ○エビデンスとなる文献 2

#### 1) Abstract

Thirty patients with a typical orthostatic headache were treated by early lumbar epidural blood patch (EBP) without previously performing lumbar puncture or identifying a CSF leak and with or without typical MRI changes. A complete cure was obtained in 77% of patients after one (57%) or two (20%) EBPs. Spontaneous intracranial hypotension with typical orthostatic headache can be diagnosed without lumbar puncture and can be cured by early EBP in a majority of patients.

#### (説明)

典型的な起立性頭痛を有する特発性低髄液圧症候群30例に対して硬膜外自家血注入療法を行った結果のまとめ。

1999年から2002年の間に筆者らの施設で治療を行った特発性低髄液圧症候群は33例で、内3例は保存的治療によって治癒した。残り30例に対して硬膜外自家血注入療法を行った。その結果、1~2回の治療で77%が治癒した。治療合併症は無かった。

#### 2) 出典:

Berroir S: et al.: Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 63(10):1950–1951, 2004.

## 先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

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 <sup>※1※2</sup> (「高度医療に係る費用」)	保険給付される費用 <sup>※2</sup> (「保険外併用療養費」)	総評	その他 (事務的対応等)
038	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌	東京大学医学部附属病院免疫細胞治療学(メディネット)講座製自己 $\gamma\delta$ T細胞懸濁液(薬事未承認)	132万円	4千円	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】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療の名称	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma$ $\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞治療																
適応症																	
標準治療抵抗性の非小細胞肺癌																	
内容																	
<p>(先進性)</p> <p>現行の標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌に対し、末梢血由来の自己 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞を用いた細胞移入治療を実施する。<math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞療法は、化学療法・分子標的治療とは異なる作用機序により抗腫瘍効果を期待できる新しい療法であり、既存の治療に抵抗性の非小細胞肺癌患者に対する治療効果が期待できる。</p> <p>わが国における悪性新生物発生部位別死亡数において、肺癌は男性では1位、女性では3位であり今後も増加が予想されている。非小細胞肺癌は抗がん剤に対する感受性が低く、ファースト或いはセカンドラインの標準的治療が無効になる症例も少なくない。手術適応外の進行肺癌に対しては、エビデンスに基づき化学放射線療法または化学療法が標準治療として施行されているが、その有効性には限界があり、また、被る副作用も少なくない。故に、これらの化学療法無効症例に対する新しい治療法が望まれているのが現状である。</p> <p><math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞は、末梢血の1~5%を占めるに過ぎないが、<math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞受容体や NKG2D 受容体を介して腫瘍細胞を認識することが分子レベルで明らかになったこと、アミノビスホスホネート(パミドロン酸やゾレドロン酸など)とインターロイキン2 (IL-2)を用いて培養増殖させることが可能になったこと、ゾレドロン酸により増殖した <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞が抗腫瘍活性を持つことから、腫瘍に対する免疫細胞治療に応用できると期待される。</p> <p>当院で実施した第 I 相実験 (UMIN 試験 ID:C000000336) では、進行再発非小細胞肺癌 15 例に対してゾレドロン酸誘導 <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞を用いた免疫細胞治療を施行し、6回投与終了4週間後の時点で6症例が SD、6症例が PD、2症例が判定不能であり、病勢コントロール率は 42.9%であった。中央生存期間は589日であり、中央無増悪生存期間は126日であった。肺癌に対するセカンドラインの標準的化学療法の成績は以下の表のごとくであり、より厳しい症例を対象とした実験であるにもかかわらず同等の成績を得ることができたことは非常に重要である。</p> <p>本臨床試験は東京大学医学部附属病院呼吸器外科が実施する。治療に用いる <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞の培養は免疫細胞治療学(メディネット)講座が担当し、臨床試験支援センターがデータマネジメント及びモニタリングを行い、第 II 相試験として進め有効性を検討するものである。</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="226 1518 667 1552">一般薬剤名</th> <th data-bbox="667 1518 1098 1552">無増悪生存期間(中央値)</th> <th data-bbox="1098 1518 1425 1552">全生存期間(中央値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="226 1552 667 1592">ペメトレキセド</td> <td data-bbox="667 1552 1098 1592">2.9ヶ月</td> <td data-bbox="1098 1552 1425 1592">8.3ヶ月</td> </tr> <tr> <td data-bbox="226 1592 667 1632">ドセタキセル</td> <td data-bbox="667 1592 1098 1632">3.4ヶ月</td> <td data-bbox="1098 1592 1425 1632">7.8ヶ月</td> </tr> <tr> <td data-bbox="226 1632 667 1673">ゲフィニチブ</td> <td data-bbox="667 1632 1098 1673">2ヶ月</td> <td data-bbox="1098 1632 1425 1673">11.5ヶ月</td> </tr> <tr> <td data-bbox="226 1673 667 1713">エルロチニブ</td> <td data-bbox="667 1673 1098 1713">2.2ヶ月</td> <td data-bbox="1098 1673 1425 1713">6.7ヶ月</td> </tr> </tbody> </table>			一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)	ペメトレキセド	2.9ヶ月	8.3ヶ月	ドセタキセル	3.4ヶ月	7.8ヶ月	ゲフィニチブ	2ヶ月	11.5ヶ月	エルロチニブ	2.2ヶ月	6.7ヶ月
一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)															
ペメトレキセド	2.9ヶ月	8.3ヶ月															
ドセタキセル	3.4ヶ月	7.8ヶ月															
ゲフィニチブ	2ヶ月	11.5ヶ月															
エルロチニブ	2.2ヶ月	6.7ヶ月															
<p>(概要)</p> <p>患者末梢血から単核細胞(PBMC)を採取し、その中に含まれる <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞をゾレドロン酸と IL-2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す(点滴静注)。アフエレーシスで採取した PBMC を分注して凍結保存し、培養に用いる。<math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞の投与(点滴静注)を2週間毎に6回実施する。効果が確認された患者ではさらに治療を継続する。</p>																	

(効果)

非小細胞肺癌患者に対して、QOL を維持しつつ抗腫瘍効果による延命、全身状態の改善をもたらす。

(高度医療に係る費用)

本来、投与1回あたり 388,000 円(税別)であるが、一部研究費負担とすることで投与1回あたり 220,000 円(税別)の患者負担とする。

また、効果が確認された患者に対して追加する治療については、すべて研究費で賄うものとする。

(最大で1コース目6回分の治療費 1,320,000 円【税別】が患者負担となる。)

申請(調整)医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

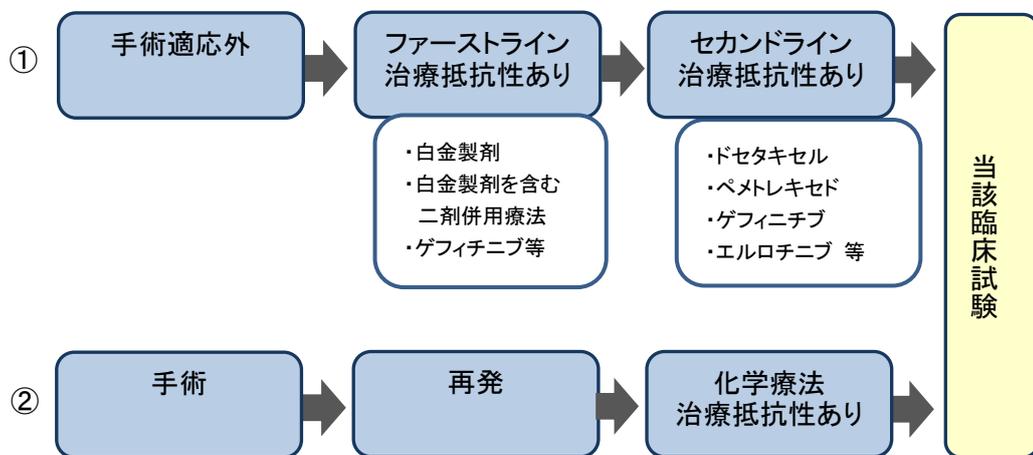
**【別添】「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

下記のすべての選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例を適格症例とする。

**【選択基準】**

(1) 非小細胞肺癌であることが細胞学的・組織学的に確定されている患者で原則として次の患者を対象とする。

- ① 手術適応外初発例の場合は、日本肺癌学会編（2005年版）ガイドラインなどで規定されている標準治療（ファーストラインおよびセカンドラインの治療）に対して抵抗性（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）基準でPDに相当）を示した症例。
- ② 手術後再発例の場合は、再発に対する初回化学療法に対して抵抗性（RECIST基準でPDに相当）を示した症例。



(2) 測定可能病変の有無は問わないが、RECIST ガイドライン v1.1 に基づき抗腫瘍効果を評価できる患者。

(3) 半年以上の生存が見込まれる患者

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

(5) 同意取得時の年齢が20歳以上である患者。

(6) Performance status（PS）が0～1。

(7) 適格性確認時の検査において、下記の検査値を満たしている患者。

① 骨髄機能

末梢血液像が非輸血依存の状態（測定日の3日前以降輸血なし）で次の通りであり、血小板機能障害による重篤な出血傾向等がない患者。

- ・白血球数： $\geq 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,
- ・好中球数： $\geq 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,
- ・血小板数： $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ,
- ・Hb： $\geq 8.5\text{g/dL}$

② 肝機能

- ・T-Bil： $< 2 \times N$ （N:基準値上限）

・AST (GOT) : <3×N (N:基準値上限)

・ALT (GPT) : <3×N (N:基準値上限)

③ 腎機能

・S-Cr : ≤2.0mg/dL

(8) 外来通院が可能な患者。

(9) 参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

【設定根拠】

(1)–(3)、(5)–(7)、(9) : 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に設定した。

(4) : 治療に必要な細胞数の培養が可能な患者を対象とするために設定した。

(8) : 外来にて治療可能な患者を対象とするために設定した。

【除外基準】

(1) 重篤な薬物アレルギー既往のある患者。

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

(3) コントロール困難な感染症（敗血症、肺炎等）を有する患者

(4) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている患者。

(5) 活動性の自己免疫疾患を有する患者。

(6) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある婦人、授乳中の婦人。

(7) 血漿のゲル化、大量のクリオグロブリン析出などが認められる患者。

(8) HMG-CoA 還元酵素阻害剤（メバロチン、リポバス、ローコール、リピトール、リバロ等）を服用している患者。

(9) 活動性の腸炎を有している患者。

(10) 重篤な心疾患を有する患者。

(11) 非小細胞肺癌以外の重複癌を有する患者。

(12) 試験責任医師又は試験分担医師が被験者として不相当と判断した患者。

【設定根拠】

(1)、(3)、(5)、(9)–(12) : 安全性の評価に影響を与える可能性があるため設定した。

なお、(9)については、腸炎では IL-15 を介して腸管上皮細胞の MICA 或いは MICB の発現が亢進している可能性があり、 $\gamma\delta$  T 細胞を投与すると腸炎が悪化する可能性が否定できないため設定した。

(2)、(4)、(7)、(8) : 安全性および有効性の評価に影響を与える可能性があるために設定した。

(6) : 本治療が妊娠や授乳に与える影響はこれまで検討されておらず、安全性確保のため設定した。

#### 【選定方法】

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、本試験の対象となりうる被験者に対して本試験の説明を行い、その翌日以降に同意文書を取得する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、同意文書取得後の適格性確認（選択基準(1)～(9)、除外基準(1)～(12)）を行う、適格性確認においては  $\gamma\delta$  T 細胞の培養可否を決定するために、事前  $\gamma\delta$  T 細胞検査を実施する。また、被験者の適格性の判断については、東京大学医学部附属病院肺癌がんセンターボードにより慎重に判断する。
- (3) (2)の適格性に問題がない場合には、試験責任医師または試験分担医師は登録適格性確認票を作成の上、データセンターに登録適格性確認票を送付する。
- (4) データセンターは登録適格性確認票の記載内容に不備がないことを確認した上で、登録適格性確認票を発行し、症例を登録する。
- (5) 試験責任医師又は試験分担医師は登録確認結果連絡票をカルテに貼付する。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対する ゾレドロン酸誘導 $\gamma$ $\delta$ T 細胞を用いた免疫細胞療法
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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="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、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="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="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <math>\gamma</math> <math>\delta</math> T 細胞の抗腫瘍効果については有望視されているところではあるが、現時点ではあくまでも探索的な研究段階であり、保険収載の議論はすべて今後の臨床試験結果次第である。         </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    ・    否  コメント: 高度医療評価会議評価者からの指摘に対応した、精緻な実施計画書が作られています。 適格と判断いたします。

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

「標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫細胞治療（高度医療整理番号039）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

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

1. 高度医療の概要

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

適応症：標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

内容：

(先進性)

現行の標準治療に抵抗性の非小細胞肺癌に対し、末梢血由来の自己  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた細胞移入治療を実施する。 $\gamma\delta$  T 細胞治療は、化学療法・分子標的治療・放射線治療とは異なる作用機序により、抗腫瘍効果を期待できる新しい治療であり、既存の治療に抵抗性の非小細胞肺癌患者に対する治療効果が期待できる。

わが国における悪性新生物発生部位別死亡数において、肺癌は男性では 1 位、女性では 3 位であり今後も増加が予測されている。非小細胞肺癌は抗がん剤に対する感受性が低く、ファースト或いはセカンドラインの標準的治療が無効になる症例も少なくない。手術適応外の進行肺癌に対しては、エビデンスに基づき化学放射線療法または化学療法が標準治療として施行されているが、その有効性には限界があり、また、被る副作用も少なくない。故に、これらの化学療法無効症例に対する新しい治療法が望まれているのが現状である。

$\gamma\delta$  T 細胞は、末梢血の 1~5% を占めるに過ぎないが、 $\gamma\delta$  T 細胞受容体や NKG2D 受容体を介して腫瘍細胞を認識することが分子レベルで明らかになったこと、アミノビスホスホネート（パミドロン酸やゾレドロン酸など）とインターロイキン 2 (IL-2) を用いて培養増殖させることが可能になったこと、ゾレドロン酸により増殖した  $\gamma\delta$  T 細胞が抗腫瘍活性を持つことから、腫瘍に対する免疫細胞治療に応用できると期待される。

当院で実施した第 I 相試験 (UMIN 試験 ID : C000000336) では、進行再発非小細胞肺癌 15 例に対してゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫細胞治療を施行し、6 回投与終了 4 週間後の時点で 6 症例が SD、6 症例が PD、2 症例が判定不能であり、病勢コントロール率は 42.9% であった。中央生存期間は 589 日であり、中央無増悪生存期間は 126 日であった。肺癌に対するセカンドラインの標準的化学療法の成績は以下の表のごとくであり、より厳しい症例を対象とした試験であるにもかかわらず同等の成績を得ることができたことは非常に重要である。

一般薬剤名	無増悪生存期間(中央値)	全生存期間(中央値)
ペメトレキセド	2.9ヶ月	8.3ヶ月
ドセタキセル	3.4ヶ月	7.8ヶ月
ゲフィニチブ	2ヶ月	11.5ヶ月
エルロチニブ	2.2ヶ月	6.7ヶ月

本臨床試験は東京大学医学部附属病院呼吸器外科が実施する。治療に用いる  $\gamma\delta$  T 細胞の培養は免疫細胞治療学 (メディネット) 講座が担当し、臨床試験支援センターがデータマネジメン

ト及びモニタリングを行い、第 II 相試験として進め有効性を検討するものである。

(概要)

患者末梢血から単核細胞 (PBMC) を採取し、その中に含まれる  $\gamma\delta$  T 細胞をゾレドロン酸と IL-2 を用いて体外で刺激培養した後、再び患者の体内に戻す (点滴静注)。アフエレーシスで採取した PBMC を分注して凍結保存し、培養に用いる。 $\gamma\delta$  T 細胞の投与 (点滴静注) を 2 週間毎に 6 回実施

する。効果が確認された患者ではさらに治療を継続する。

(効果)

非小細胞肺癌患者に対して、QOLを維持しつつ抗腫瘍効果による延命、全身状態の改善をもたらす。

(高度医療に係る費用)

本来、投与1回あたり388,000円(税別)であるが、一部研究費負担とすることで投与1回あたり220,000円(税別)の患者負担とする。

また、効果が確認された患者に対して追加する治療については、すべて研究費で賄うものとする。(最大で1コース目6回分の治療費1,320,000円【税別】が患者負担となる。)

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年12月21日(水) 16:30~18:00  
(第28回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

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

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第28回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第28回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

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

## 高度医療 評価表 (番号 039)

評価委員 主担当：柴田  
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：松山、珠玖

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

## 【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） メディネット社が本臨床試験以外の日本全国の医療機関に供給して実施している同様の細胞療法を高度医療医療評価制度下での実施にする必要はないのでしょうか？	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

## 【実施体制の評価】 評価者：松山

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

【実施体制の評価】 評価者：珠玖

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

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島\_\_\_\_\_

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

【プロトコールの評価】 評価者：柴田\_\_\_\_\_

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

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

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

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	85 例		予定試験期間	～平成 26 年 9 月 30 日
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

高度医療 039 に対する第 28 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 24 年 2 月 1 日

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

平成 24 年 2 月 3 日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 中島 淳

説明文書 (P5)

「細胞の培養と投与は、加工の設備があるメディネット講座において行われます。また、血液検査、画像診断、外来での診察及び経過観察等は、呼吸器外科で行います」と記載されているが、本試験については、患者が安心して治療を受けることができるように、東大病院が責任をもって実施するということをわかりやすく、明確に記載すること。

回答

ご指摘のとおり、本臨床試験は東大病院が実施することが明確になるよう、説明文章 4-5 ページ「(2) 実施体制について」に「東大病院において高度医療として実施するこの臨床試験は、」と加筆致しました。

修正後の説明文章は 「東大病院において、高度医療として実施するこの臨床試験は、東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 と 22 世紀医療センター 免疫細胞治療学 (メディネット) 講座が中心となって実施されます。

$\gamma\delta$ T 細胞の培養と投与は、細胞加工施設がある免疫細胞治療学 (メディネット) 講座において行います。また、血液検査、画像診断、外来での診察および経過観察等は、呼吸器外科にて行います。」と致しました。

説明文書 (P3)

「進行した肺癌患者さん 15 例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、6 例の患者さんで病気の進行が抑制されるという結果が得ることができました (病勢コントロール率 40%)。あるいは「進行した肺癌患者さん 15 例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、治療を始めて約 4 ヶ月経過した時点で 6 例の患者さんで病気の進行が抑制されているという結果を得ることができました (病勢コントロール率 40%)。」とするなど、「病勢コントロール率 40%」を有効と誤解することのな

いよう表現を工夫すること。

回答

ご指摘のとおり、該当箇所を「進行した肺がん患者さん15例では、がんが縮小するなど明らかな効果はありませんでしたが、6例の患者さんで病気の進行が抑制されるという結果が得ることができました（病勢コントロール率40%）」と修正致しました。

効果安全評価委員会について、開催手順や評価手順を作成すること。また、評価の厳格性や委員会の独立性を確保する観点から、委員構成の見直しを検討すること。

回答

ご指摘のとおり、「効果安全性評価委員会に関する手順書」（添付）を作製し、開催手順や評価手順を明記致しました。また、評価の厳格性や委員会の独立性を確保する観点から、試験と直接の関わりがない外部の医学専門家及び生物統計家6名で委員を構成致しました。委員の詳細は、実施計画書30ページ（8）効果安全性委員に記載いたしております。これに伴い、実施計画書26ページに以下のとおり、効果安全性委員会の項を追記致しました。

実施計画書 26 ページ

#### 14. 4. 効果安全評価委員会

試験責任医師は、臨床研究の継続の適否又は実施計画書の変更について審議することを目的として、効果安全評価委員会を設置する。効果安全評価委員会の開催は、最初の症例登録後から1年毎に定期的評価をする。また、重篤な有害事象の発生した場合や実施計画書の変更する場合、試験責任医師は効果安全評価委員会に報告すると共に必要と判断した際には臨時評価をする。

効果安全評価委員会は、重篤な有害事象の種類、発生頻度及び因果関係に関する情報から安全性を評価し、かつ有効性評価として無増悪生存期間の中央値が閾値3ヶ月を下回ることがないことを確認し、今後の研究継続の可否を審議する。効果安全評価委員会の委員長は、審議結果を試験責任医師に適切に報告する。

効果安全評価委員会の開催手順及び評価手順の詳細については、別途作成す

る「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従うものとする。

また、申請書 17-18 ページ、7. 有効性及び安全性の評価に【効果安全評価委員会】に関して同様の内容を明記致しました。

## 効果安全性評価委員会に関する手順書

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

臨床試験審査委員会整理番号 : P2011018-11Z

UMIN-CTR 試験 ID : UMIN000006128

研究代表者／試験責任医師

中島 淳

東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座 呼吸器外科 教授

〒113-8655 東京都文京区本郷 7 丁目 3-1

TEL : [REDACTED]、FAX : [REDACTED]

E-mail : [REDACTED]  
[REDACTED]

第 1 版 作成日 平成 24 年 1 月 20 日

## 1. 目的と適用範囲

本手順書は、効果安全性評価委員会（以下、「委員会」という）が審議を適切に行うため、試験責任医師が行なう手順その他必要な事項を定めるものである。

## 2. 委員会設置及び審議開催の目的

委員会は、臨床試験の継続の適否又は臨床試験実施計画書の変更について審議することを目的として、試験責任医師によって設置され、臨床試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な頻度で評価するものである。具体的には次の事項を目標に評価を実施する。

- (1) 被験者の十分な安全性を確保すること
- (2) 被験者への不利益な治療を続けないこと
- (3) 臨床試験の適正な実施と被験者への負担を可能な限り軽減すること

## 3. 委員会の構成

- (1) 委員会は、試験責任医師、臨床試験審査委員会、試験分担医師等の臨床試験実施関係者（以下「臨床試験実施関係者」という）から独立し、当該臨床試験に直接関与しない複数の医学専門家及び生物統計家で構成する。
- (2) 委員会の委員は、試験責任医師が指名する。
- (3) 委員長は委員の互選により決定する。
- (4) 委員長が認める場合には、臨時委員を説明のために参加させることができる。ただし、臨時委員は審議採決に参加することはできない。

## 4. 委員の任期

委員の任期は、原則として当該臨床試験の臨床試験総括報告書が作成されるまでとする。なお、やむを得ない事情により委員から辞退の申し出があった場合はこれを妨げない。

## 5. 事務局の設置

試験責任医師は、委員会事務局を設置し、次の事務的業務を行わせる。

- (1) 委員会の開催及び運営に係る事務的業務
- (2) 委員会の審議及び評価対象となる資料等の作成と保存
- (3) 委員会の記録の作成と保存

## 6. 試験責任医師からの情報の提供

- (1) 試験責任医師は、臨床試験実施計画書に定められた頻度で当該臨床試験の進捗状況ならびに中間評価までに得られた有効性、安全性に関する情報を委員会に提供する。
- (2) 試験責任医師は、臨床試験全体に関する重要な情報（安全性及び有効性）を入手した場合

には速やかに委員会に報告する。

## 7. 委員会の非公開性

委員会の審議は、症例評価に影響を与えることが推測されるため、臨床試験実施関係者に状況説明を求める場合を除いて、臨床試験実施関係者には非公開とする。ただし、評価結果が臨床試験の中止又は中断となった場合など、評価結果を試験責任医師へ通知した後は、臨床試験実施関係者に公開する。

## 8. 委員会の開催

委員会は、臨床試験実施計画書に定めた定期的な評価及び臨時評価を以下の規定により実施する。

### 8.1. 臨床試験実施計画書に定めた定期的な評価（定期評価）

委員長は、臨床試験開始後、当該臨床試験実施計画書に定める時期に定期評価を実施するため、委員会を開催する。

### 8.2. 臨時評価

委員長は、試験責任医師から次の重大な事項の報告を受けた場合には、速やかに委員会を開催し、臨床試験の継続等について臨時評価を行う。

- (1) 当該臨床試験全体の継続等に関する新たな重要な情報（安全性及び有効性）が得られた場合
- (2) 有害事象（又は副作用）の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合
- (3) 有効性が当初の予測より著しく高い場合あるいは低い場合
- (4) 類似薬、その他研究報告等からの新たな重大な情報（安全性及び有効性）が得られ、当該臨床試験全体の継続等を検討する必要がある場合
- (5) その他、試験責任医師が必要と判断した場合

## 9. 委員会の成立要件

委員のうち3名以上の委員が審議及び議決可能な審査員として出席した場合に成立する。

## 10. 審議事項

委員会は、次に掲げる事項について審議及び評価し、当該臨床試験の継続等及び臨床試験実施計画書の変更等について提言する。

- (1) 当該臨床試験の中間段階での有効性及び安全性の総合的な評価
- (2) 当該臨床試験から得られた新たな重要な情報（安全性及び有効性）が、当該臨床試験全体の継続等に与える影響
- (3) 有害事象（又は副作用）の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる

#### 事項の評価

- (4) 有効性が、当初の予測より著しく高い場合又は低い場合、その基因とされる事項の評価
- (5) 類似薬、その他研究報告等からの新たな重大な情報（安全性及び有効性）が得られた場合、その情報が当該臨床試験全体の継続等に与える影響
- (6) 臨床試験実施計画書の変更（評価方法等）の必要性
- (7) その他、試験責任医師が必要とする事項

### 11. 採決規定

- (1) 委員会採決は審議に参加した全委員の合意又は次に規定する割合以上の委員の賛同によるものとする。なお、賛同と認める委員の割合については、委員長が委員会開催時に参加した委員との協議により決定する。
- (2) やむを得ず出席が困難な委員がある場合には、事務局は、予め審議資料を送付し、欠席委員は審議事項に関する意見を直接委員長へ文書で提出する。委員長は欠席委員の意見を委員会に報告するものとする。

### 12. 評価結果と伝達方法

委員長は、定期評価、臨時評価のいずれにおいても審議結果に基づく最終結論を、各々次の手順により、試験責任医師へ文書により提出する。なお、試験責任医師から再審議があったものに対する結論に対しても同様とする。

- (1) 審査結果が当該臨床試験の継続を「承認する」とされた場合は、試験責任医師には評価内容を知らせることは行わず最終的な結論のみを通知する。
- (2) 審査結果が「条件付き承認」又は「承認できない」とされた場合は、条件付となった理由又は承認しない理由を明記し通知する。

### 13. 記録の作成

委員会事務局は、委員会の記録を作成する。

### 14. 機密の保全

委員会の委員及び事務局員等全ての関係者は、被験者に関する守秘義務を負う。また試験責任医師から提供された資料及び情報に関しても同様に守秘義務を負う。

### 15. 資料等の保管

委員会事務局は、本手順書に規定された手順に伴う様式及び関連資料を保管及び管理し、当該臨床試験が終了した時点（中止、中断した時点を含む）で、試験責任医師に移管する。試験責任医師は、実施計画書に定める「20. 記録の保存」に従い本手順書に規定された手順に係る様式及び関連資料を保存する。

16. 改訂履歴

版番号	改訂日	改訂理由／内容

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

## 調製した製剤の患者への投与までのプロセス

### ① 施設

免疫細胞治療を安全に効率よく実施するために

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

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



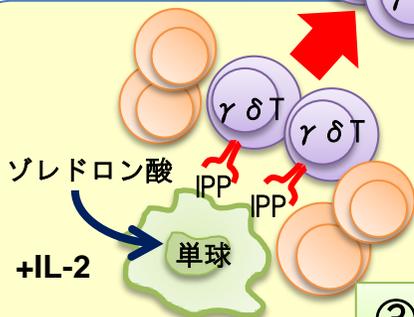
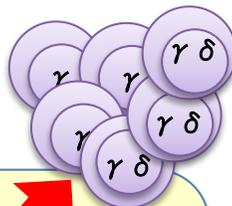
免疫細胞治療学講座に設置した細胞加工施設 (CPC) は、ハード面はGMPに準拠し、ソフト面である細胞加工プロセスにおいては高度な自主管理基準を制定し、ISO9001の認証を取得している。講座所属の2名の常勤医師と2名の細胞培養技術者が担当する。



### ② 末梢血の採取

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

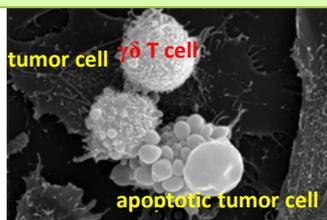
得られた血液は、直ちにパスボックスを介して隣接するCPCに送られ、末梢血単核細胞 (PBMC) を採取する。PBMCは使用するまで凍結保存される。



### ③ $\gamma\delta$ T細胞の培養

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

### ④ $\gamma\delta$ T細胞の投与



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

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

## 開発ロードマップ

試験(薬):ゾレドロン酸誘導  $\gamma$   $\delta$  T細胞

適応疾患:標準治療抵抗性の非小細胞肺癌

### 臨床研究

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

### 高度医療(本申請)

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

医師主導治験・治験

薬事承認申請検討

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討

### 類似の治療の現状

薬事承認:米国(無)欧州(無)

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

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

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