

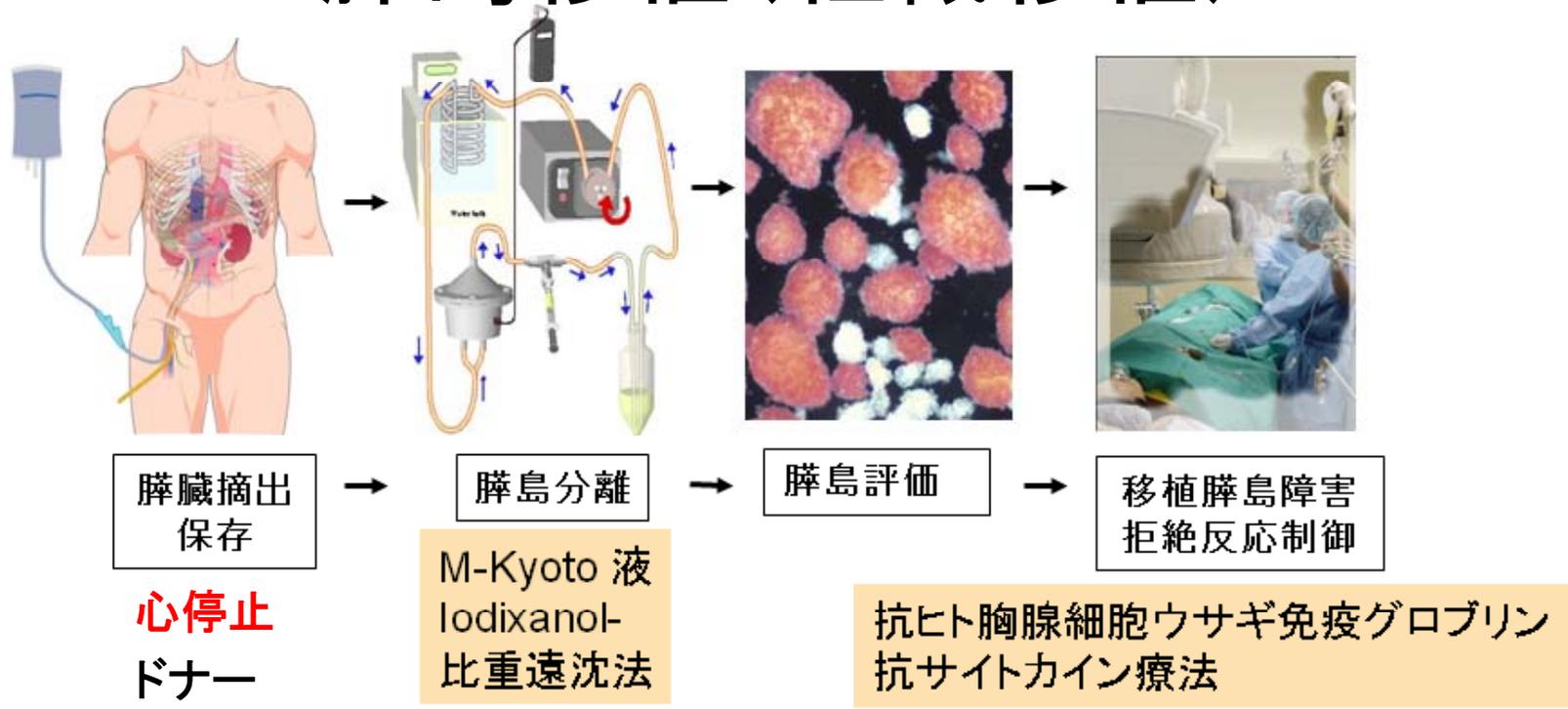
(最終的に実施計画書を fix するまでに検討していただきたい事項)

- ・ 本研究では「臨床研究適格基準を満たした待機患者を本臨床研究へ登録(臨床試験実施計画書 p27)」することになっており、この待機患者としての登録を行い、その後、ドナー発生後に「膵島移植実施連絡票」をデータセンターに送付することになっています(同 p30)。これら 2 つの登録手続きを便宜上一次登録と二次登録と呼ぶことにすると、適格性の確認とその情報の記録は一次登録時のみとなっています。一次登録と二次登録との間にはタイムラグがあるはずですが、もしそうであれば二次登録時の適格性の確認方法を明らかにしておくべきと考えます(それを CRF で記録すべきかどうかは別途決めていただく必要があります)。
- ・ 臨床試験実施計画書・CRF 共に、研究者自身による再 review・研究者自身による CRF への記入テストを行われることを強くお勧めします(混乱を招く可能性があるミスが残っています)。
- ・ 臨床試験実施計画書の表紙等、判りやすいところにバージョン・改訂履歴が記されていませんが、(このような書類を用いると通常は)各施設の倫理審査委員会での審査の実務に不都合を生じさせるので、明記された方が良いと考えます。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

| 総合評価 | 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|---|-----|-------|--------|-------|
| 予定症例数 | 20例 | | 予定試験期間 | 4年3カ月 |
| 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。) | | | | |
| 以下の2点について対応がなされることを条件とし、条件付き適と判断する。 | | | | |
| ① 臨床膵島移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、3例の膵島分離を実施すること | | | | |
| ② 将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに被験者に対する高度の安全性が保証されることが重要であるため、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索に努めると共に、長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については定期的に薬物血中濃度をモニタリングするよう定めること | | | | |
| 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。) | | | | |

重症インスリン依存性糖尿病に対する 膵島移植（組織移植）

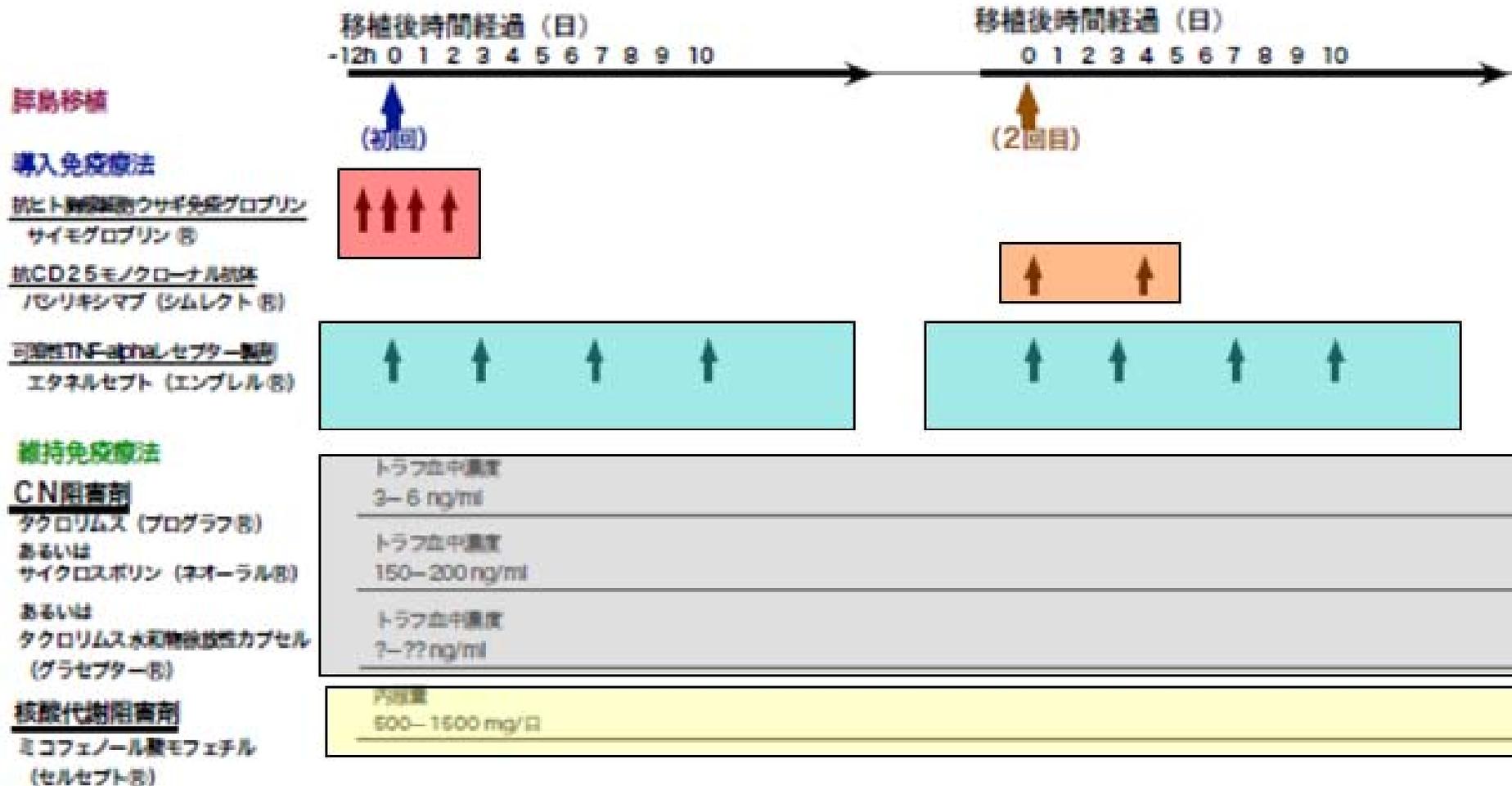


膵島を生着させるため、
免疫抑制剤（多剤）を使用

➡ 新しい医療技術であり、
すべて適応外になる

トランスレーショナルリサーチ 橋渡し研究（文部科学省）

膵島移植での免疫抑制剤のプロトコール



維持免疫療法の薬剤に関してはいずれも膵臓移植には適応があるが、膵島移植になると適応外になる。

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬：

導入療法用

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（製品名：サイモグロブリン）

バシリキシマブ（製品名：シムレクト）

エタネルセプト（製品名：エンブレル）

維持療法用

カルシニューリン阻害剤

タクロリムス（製品名：プログラフ）

サイクロスポリン（製品名：ネオーラル）

タクロリムス水和物徐放性カプセル（製品名：グラセプター）

核酸代謝阻害剤

ミコフェノール酸モフェチル（製品名：セルセプト）

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

高度医療での適応疾患：インスリン依存状態糖尿病

高度医療

- ・ 試験名：インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
- ・ 試験デザイン：1群前向き試験、多施設共同試験
- ・ 期間：2010年11月(見込)～ [第一例目の登録 から4年3ヶ月間]
- ・ 被験者数：20例
- ・ 評価項目：(主要)初回移植から1年後(365日±15日後)にHbA1c<7.0%であり、かつ初回移植後90日から移植後365日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合

当該高度医療における

選択基準(抜粋)：内因性インスリン分泌が枯渇している。
糖尿病に対するインスリン強化療法を行っている。
過去12ヶ月間に重症低血糖発作が1回以上発症している。

除外基準(抜粋)：体重が80kgを超えている。もしくは、BMIが25kg/m²を超えている。

インスリン必要量が0.8IU/kg/日以上、あるいは55U/日以上。

未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。活動性感染症の合併。担癌状態。

予想される有害事象：(移植術によるもの)腹腔内出血、創感染、門脈閉塞による肝障害(併用薬剤によるもの)白血球減少症、好中球減少症、貧血、血小板減少症、不眠症、頭痛、下痢、感染症、皮膚異常、浮腫、肝機能障害、腎機能障害、悪性新生物など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

欧米での現状

薬事承認: 米国(有) 欧州(有)、ガイドライン(無)

進行中の臨床試験

概要: 4つの膵島移植に関する第3相臨床試験が国立衛生研究所の臨床試験として登録されている。そのうちのふたつの多施設共同試験の概要を記す。

1) 試験名: **1型糖尿病における膵島移植** (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00434811 (CIT-07)*)

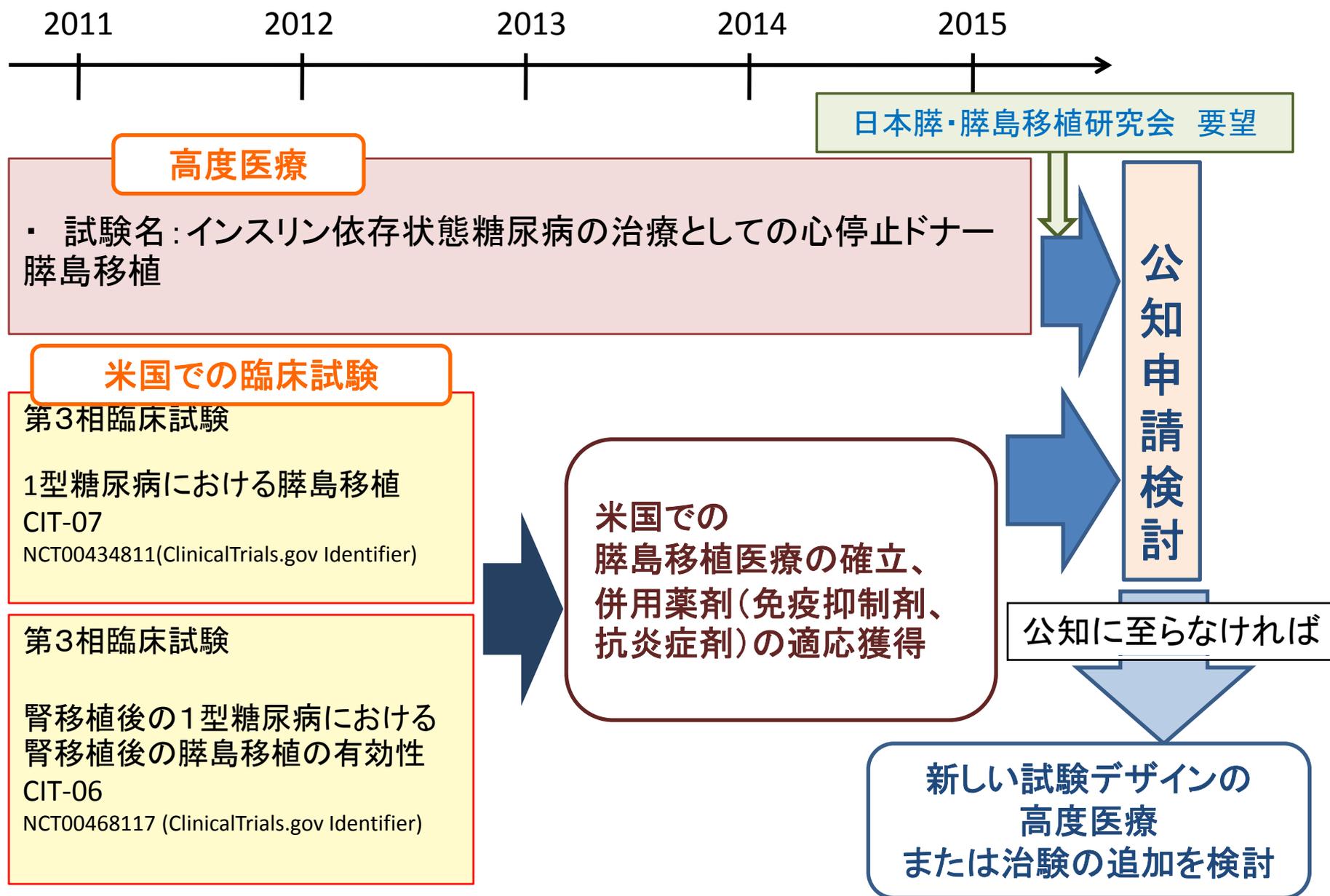
- ・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験
- ・期間: 2006年10月～2011年1月
[1年程度延長の見込(研究責任者とのパーソナル・コミュニケーション)]
- ・被験者数: 48例
- ・評価項目: (主要) HbA1c が 7.0% 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失

2) 試験名: **腎移植後の1型糖尿病における腎移植後の膵島移植の有効性**

(*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00468117 (CIT-06)*)

- ・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験
- ・期間: 2007年1月～2013年1月 [主要評価項目のための臨床データ収集完了予定]
- ・被験者数: 48例
- ・評価項目: (主要) HbA1c が 6.5 % 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失、またはHbA1c の1%以上の低下と重症低血糖発作の消失

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)



高度医療の内容（概要）

| |
|---|
| 高度医療の名称： 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 γ δ 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 |
| 適応症： サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌 |
| <p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>近年 γ δ 型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より γ δ 型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて γ δ 型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に γ δ 型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化 γ δ 型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I / II a 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1%(CR1 例、PR0 例)、疾患制御率(CR1 例、PR0 例、SD5 例)は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80-87%)であるのに対し 54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%)で、やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。γ δ 型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく γ δ 型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 γ δ 型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区(スーパー特区)の課題(「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」)にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。</p> <p>(概要)</p> <p>末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する γ δ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。γ δ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。</p> <p>(効果)</p> <p>自己活性化 γ δ 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンをを用いた免疫療法が抗腫瘍効果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。患者負担については、ゾメタの経費(151,760 円)は研究費で支払い、560,330 円とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費(178,200 円)を患者負担に求めないことから 1 コース目については 382,130 円となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては 382,130 円 + (560,330 円 \times 2) = 1,502,790 円となる。</p> |

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

適格基準

- 1) 根治的腎摘除術後、組織学的に腎細胞癌であることが確認された症例
- 2) 転移・再発を有する Stage IV (any T、 any N、 M1) の症例
- 3) サイトカイン療法無効例で、かつ分子標的薬による治療歴の無い症例
- 4) 肺に測定可能病変を有し、外科的切除の適応のない症例
 - ・ CT 検査は必須とし、登録前 3 ヶ月以内に実施する。
- 5) 登録時の腫瘍の倍加時間が計算できる症例
- 6) PS (ECOG) が 0 または 1 の症例
- 7) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の症例
- 8) 余命 6 ヶ月以上が期待できる症例
- 9) 主要臓器（骨髄、肝、腎など）の機能が保持されている。（登録前 28 日以内の最新の検査）
 - 白血球数 3,000 /mm³
 - 好中球数 1,500 /mm³
 - 血小板数 10 万/ μ L
 - 血清クレアチニン値 1.7 mg/dL
 - 血清ビリルビン値 1.5 mg/dL
 - AST (GOT) 施設基準値上限の 2.5 倍
 - ALT (GPT) 施設基準値上限の 2.5 倍
 - LDH 施設基準値上限の 1.5 倍
- 10) 本臨床研究参加について、本人による文書同意が得られた症例

除外基準

- 1) 現在、抗癌剤治療を受けている。ただし、以下の場合には適格とする。
 - ・市販の経口免疫賦活剤、免疫賦活効果が期待されるサプリメント内服の中止が可能である。
 - ・経口抗癌剤治療を受けている場合、アフエレス 2 週間前から経口抗癌剤の内服が中止可能である。
- 2) 以下のいずれかの全身疾患を合併している。
 - ・治療を要する腎癌の脳転移。
 - ・治療を要する高カルシウム血症。
 - ・治療を要する感染症による CRP 陽性。
 - ・治療を要する肝炎、HIV 等のウイルス感染症。
 - ・ウイルス感染症のキャリアー。
 - ・治療目的で経口ステロイド剤の継続服用を必要とする。
 - ・コントロール困難な糖尿病。
 - ・コントロール不良の心不全、不整脈。
 - ・治療を要する自己免疫疾患。
 - ・治療を要する間質性肺炎。

- ・抗精神病薬の継続服用を必要とする。(ただし、うつ傾向のための抗うつ剤や通常量の睡眠剤の内服可。)
 - ・侵襲的な治療を要する大鬱病。
- 3) 以下のいずれかの既往を有する。
- ・腎癌以外悪性腫瘍(白血病、悪性リンパ腫を含む)。
- ただし、以下の場合は適格とする。
- ・上皮内子宮頸癌。
 - ・治癒切除され、追加治療を要さない基底細胞癌、表在性膀胱癌。
 - ・2年以上前に根治的治療をされたと判断される悪性腫瘍(早期胃癌等)。
 - ・間質性肺炎。
 - ・骨髄移植、同種臓器移植。
 - ・本研究に用いる薬剤の成分またはワクチン等の生物学的製剤に対する過敏症。
- 4) 現在または過去に薬物乱用や、本研究参加及び結果の評価に支障を来す健康状態、心理状態、社会状況を伴う症例。
- 5) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性。妊娠を希望している女性。授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 6) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

| 先進技術としての適格性 | |
|-----------------------|--|
| 技術の名称 | 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 γ δ 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 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等) | <input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での普及性 | <input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効率性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収載の必要性 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 他の免疫療法と同様、数年間の症例とその効果の結果を見て再度判断する必要がある。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総評 | 総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント: IL-2 は腎癌に保険適用が認められているので、保険診療内で行うべきと思われる。 |

平成 22 年 8 月 17 日

「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（高度医療整理番号 026）」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

東京女子医科大学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：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 |
| 適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌 |
| 内容： <p>（先進性）近年 $\gamma\delta$ 型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて $\gamma\delta$ 型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I/IIa 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1% (CR1 例、PR0 例)、疾患制御率 (CR1 例、PR0 例、SD5 例) は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80—87%)であるのに対し <u>54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%)</u> で、<u>やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。</u>$\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく $\gamma\delta$ 型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区（スーパー特区）の課題（「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」）にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。</p> <p>（概要）末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。$\gamma\delta$ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。</p> <p>（効果）自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効</p> |

果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。

(高度医療に係る費用) 1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。患者負担については、ゾメタの経費 (151,760 円) は研究費で支払い、560,330 円とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費 (178,200 円) を患者負担に求めないことから 1 コース目については 382,130 円となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては 382,130 円+ (560,330 円 X 2) =1,502,790 円となる。

| | |
|--------|------------|
| 申請医療機関 | 東京女子医科大学病院 |
| 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) 第 1 回審議

開催日時：平成 22 年 5 月 28 日(金) 10:30~12:30 (第 17 回 高度医療評価会議)

議事概要

東京女子医科大学病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での指摘事項)

○堀田構成員

今回の治療法は既存の γ δ T 細胞療法と比べて、新しい部分があるのか。あるのであれば、どういう点で独自性があり、有用性が期待されるのか。

○猿田座長

11 例で 10 例がリンパ球の減少が出ているのは、すべて一過性に戻っているものの、減少の主な原因として何が考えられるのか。

○山中構成員

①選択基準に最初から肺転移に限定している理由について説明していただきたい。前回の臨床研究で CR 症例が肺転移症例であったという理由だけならば、対象集団について、再考が必要と思われる。今後の臨床導入を考えた場合、「肺転移のある」腎細胞癌のみを治療対象とするのは合理的でしょうか？

②オーソドックスに考えれば、分子標的薬の後に当該治療を検討すべきと考えられる。

分子標的薬の投与を中止すると急速に増大する症例が存在するということが、Ⅲ相

でエビデンスのあるソラフェニブ等の分子標的薬の前に当該治療を行う理由として十分でしょうか？分子標的薬の投与を中止すると急速に増大するような症例の割合がどれくらいかというデータはあるのでしょうか。

分子標的薬の前に投与するのに分子標的薬よりも少し劣る成績でよいとしている点も含めて、分子標的薬の前に投与するという対象集団設定の合理的理由が必要。もしくは、分子標的薬の後に当該治療を行なうことも検討していただきたい。

○柴田構成員、山本構成員

当該免疫治療が、現在の標準治療の中でどのような位置づけとなる可能性があるのか、(例えばソラフェニブよりも有効性が勝るのか、有効性は同等だが安全性に勝るのか等) 計画書の中で明確にされていない。

POC 取得前であることを踏まえ、当該免疫治療が取り得る治療上の位置づけとそれを評価するための評価項目を整理し、計画書内に記載すること。

その上で、今回の試験の主要評価項目及び副次評価項目及びその設定(閾値、期待値等)について再考すること。

○山口構成員

SD というのは、少し悪化したものも含まれているわけで、客観的には奏効率を選択すべきだと思うのですが、いかがですか。

○竹内構成員

有効性、安全性それぞれについて、中間解析を検討すべきである。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容
別紙新旧対応表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年8月9日(月) 16:30~18:30 (第19回高度医療評価会議)

議事概要

東京女子医科大学病院から申請のあった高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

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

(本会議における主なコメント)

○村上構成員

実施体制について問題ないを考える。

本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。

○出口技術委員

疑問の点に関しての回答で了解いたしました。

○松山技術委員

概ねご対応いただいたと認識している。