

先 - 8 - 1
25. 9. 6

第7回先進医療技術審査部会	資料4-1
平成25年7月23日	
第6回先進医療技術審査部会	資料4-1
平成25年5月23日	

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
031	転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型T細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法	サイトカイン不応性の転移性又は再発の腎細胞がん	適応外医薬品 未承認医薬品 または医療機器	H25. 4. 24	<p>これまで本先進医療に登録された5例のうち多臓器転移を有する2例に重篤な有害事象が発生した。独立データモニタリング委員会の調査により、1例は本先進医療との関連性なし、1例は関連性不明と評価され、安全管理体制を一層強化し、本先進医療を再開すべきとの勧告を受けた。同勧告を受け検討を重ねてきたが、</p> <p>1) 重篤有害事象が高頻度に発生したこと、 2) 現行の適格基準では、原疾患（腎細胞がん）が高度に進行している患者も本先進医療の対象に含まれること、 3) 近年、腎癌の転移・再発における分子標的薬の使用頻度が急速に増えており、本先進医療の適格基準であるインターフェロン使用例が減っていること、</p> <p>などに鑑み、適格基準を含め本先進医療の計画を再考することとした。適格基準の変更は、当初に立案した先進医療の解析・評価に影響しうるため、一旦本先進医療を終了するのが妥当と判断し、先進医療に係る届出書を取り下げることにした。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ゾレドロン酸（製品名：ゾメタ）ノバルティスファーマ株式会社 ・自己活性化$\gamma$$\delta$型T細胞浮遊液 	東京女子医科大学病院	なし

指摘事項に対する回答

先進医療技術名：転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞及び含窒素ビスホスホン酸を用いた免疫療法

2013 年 7 月 4 日

東京女子医科大学病院 田邊 一成、小林 博人

本医療技術の申請時、申請医療機関から（この技術は）毒性の強い標準分子標的薬に比べて安全かつ一定の有効性を期待できる、という旨の説明があり、この仮説に関する評価を先進医療 B の下で実施しているところである。現時点でこの仮説の正否について判断できるだけのデータは得られてなく、また、試験中止を妥当とする外部情報や外的要因が発生したわけでもない。一定の評価が可能になるまで試験を継続すべきではないか。

【回答】

1) 重篤有害事象が高頻度に発生したこと

これまで 5 症例に本試験治療を実施。うち 2 例において重篤な有害事象が発生した。1 例は試験治療と因果関係なし、もう 1 例は因果関係不明との独立データモニタリング委員会の判断であった。同委員会による試験開始に際し、モニタリングの強化を指摘された。

現行プロトコルのように、京都大学病院探索医療センターが実施する中央モニタリングで重大な逸脱や試験の安全性に問題があるときのみ、原資料との照合のためサイトビジットする方法では、物理的な問題から重篤な有害事象の早期の把握が困難と考えられた。

また、モニタリング体制の強化として、東京女子医大病院臨床研究支援センターの治験コーディネーターを臨床試験参加者に加え、安全な臨床試験が行えるように体制を整備した。その実施にはプロトコル変更が必要と考えられた。

2) 現行の適格基準では、原疾患（腎細胞がん）が高度に進行している患者も本先進医療の対象に含まれること

一般的に、腎癌転移再発症例のうち約 25%は肺単独転移であるが、肺+2 臓器以上あるいは肺以外で 2 臓器以上の多発転移症例が約 30%存在する。多臓器転移がある場合は、すでに全身への転移があると考えられ、治療が奏功

した場合、転移部位によっては消化管出血や脳出血などの致命的な有害事象が発生するリスクがある。試験計画当初、候補症例はインターフェロン施行症例で分子標的薬導入前という、比較的全身状態の良い症例を想定していたが、実際にリクルートを開始するとインターフェロン治療後ではあるが、分子標的薬を導入するにはリスクの高い症例が候補となる事態となった。本臨床試験において重篤な有害事象発生例も高度に進行している症例であった。現行のプロトコルでは、このような症例の除外は困難であり、プロトコル変更が必要と考えられた。

- 3) 近年、腎癌の転移・再発における分子標的薬の使用頻度が急速に増えており、本先進医療の適格基準であるインターフェロン使用例が減っていること試験を計画した当時は、まだ分子標的薬による治療は普及しておらず、当時の標準的な治療法であるサイトカイン療法施行後の症例登録は可能と判断した。しかしながら、時間経過とともに分子標的薬が次々に薬事承認、保険収載され、臨床現場での使用頻度が増大し、転移性腎癌のファーストライン治療としてインターフェロンを選択することが減少してきたため、適格基準を満たす症例の確保が困難になった。分子標的薬が普及した今日、さらに新薬が出てくる状況を鑑みると、インターフェロン治療後で分子標的薬導入前の治療という本臨床試験の位置づけは、現在または今後の腎癌の治療選択としては、ややそぐわないと考えられた。

【今後の方針】

現在でも免疫療法への問い合わせは多く、非常に臨床現場のニーズの高さや上述の現況を勘案すると、本試験を継続するよりは、科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図るため、新たなプロトコルのもとで試験を開始するのが妥当と考えられ、一旦本試験を取り下げることが妥当と考えられた。現在、自己活性化ガンマ・デルタ型T細胞を用いた免疫療法の臨床研究を膀胱癌および前立腺癌に対して開始している。これらもPOCを取得した後は新たに先進医療Bとして臨床試験を行いたいと考えている。

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
001	頸部内視鏡手術	甲状腺濾胞腺腫、腺腫様甲状腺腫、パセドウ病又は原発性上皮小体機能亢進症	適応外医療機器	H25. 8. 9	試験が終了し、本術式における治療の有効性、かつ、十分な安全性を確保できるものであることを確認したため。	<ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡（製品名：HD EndoEYE 腹腔・胸腔ビデオスコープ、OLYMPUS LTF TYPE VH） ・オリンパスメディカルシステムズ株式会社 	九州大学病院	<ul style="list-style-type: none"> ・岩手医科大学附属病院 ・自治医科大学附属病院 ・日本医科大学付属病院 ・岡山大学病院 ・長崎大学病院
007	経皮的乳がんラジオ波焼灼療法	早期乳がん	適応外医療機器	H25. 7. 19	先進医療制度として施行していた臨床試験の症例数を満たしたため。	<ul style="list-style-type: none"> ・ラジオ波発生装置（製品名：Cool-tip針、RFジェネレーターCTRF-100） ・Valleylab社 	国立がん研究センター中央病院	<ul style="list-style-type: none"> ・国立病院機構北海道がんセンター ・群馬県立がんセンター ・国立がん研究センター東病院 ・千葉県がんセンター ・国立病院機構大阪医療センター ・国立病院機構四国がんセンター
013	腹腔鏡下センチネルリンパ節生検	早期胃がん	適応外医薬品	H25. 8. 9	当該試験における予定登録症例数を達成したため。	<ul style="list-style-type: none"> ・ジアグノグリーン注射液 25mg（インドシアニングリーン注） ・インジゴカルミン注20mg（インジゴカルミン注射液） ・第一三共株式会社 ・スズコロイドTc-99m注調製用キット（放射性医薬品基準テクネチウムスズコロイド（99mTc）注射液 調製用） ・日本メジフィジックス株式会社 	慶應義塾大学病院	<ul style="list-style-type: none"> ・公立大学法人 福島県立医科大学附属病院 ・東京慈恵会医科大学附属柏病院 ・東京慈恵会医科大学附属病院 ・東海大学医学部付属病院 ・石川県立中央病院 ・金沢大学附属病院 ・三重大学医学部附属病院 ・鹿児島大学病院
014	副甲状腺内活性型ビタミンDアナログ直接注入療法	二次性副甲状腺機能亢進症（維持透析を行っているものに限る。）	適応外医薬品	H25. 8. 9	予定登録症例数を達成したため。	<ul style="list-style-type: none"> ・オキサロール注 中外製薬 	昭和大学病院	<ul style="list-style-type: none"> ・昭和大学病院横浜市北部病院