

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※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	
O66	II-III期非小細胞肺がん完全切除症例を対象とするNKT細胞を用いた免疫療法	非小細胞肺がん完全切除例で、病理病期II-III期、シスプラチン+ビノレルビ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ミューン ・GM-CSF株式会社プライミューン ・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
O67	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ビュルガー病)	・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
O68	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
- 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う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 2 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 期非小細胞肺がん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)	☒ 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。 ☐ 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：

「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) 原発性肺がんは年間死亡者数が 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。完全切除後肺がん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
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。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	☒ 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。） 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。		
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	☒ 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。） 確認・指摘事項について回答及び修正がなされました。 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。		
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	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	
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。） 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。				
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（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. 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、NH0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）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いますので、抛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-ⅢⅢA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. 「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する価値は臨床的で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-IIIA 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-IIIA 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 a-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。必要なければ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 (NKTLG 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-ⅢⅠⅠⅠⅠ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-ⅢⅠⅠ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つていますので、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が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」・「H E P A 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、H E P A 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いない事と、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N
K 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バリテーション報告書【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バリテーション報告書【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。今後は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、今後のバリデ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，試験中に増大を来とし，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。

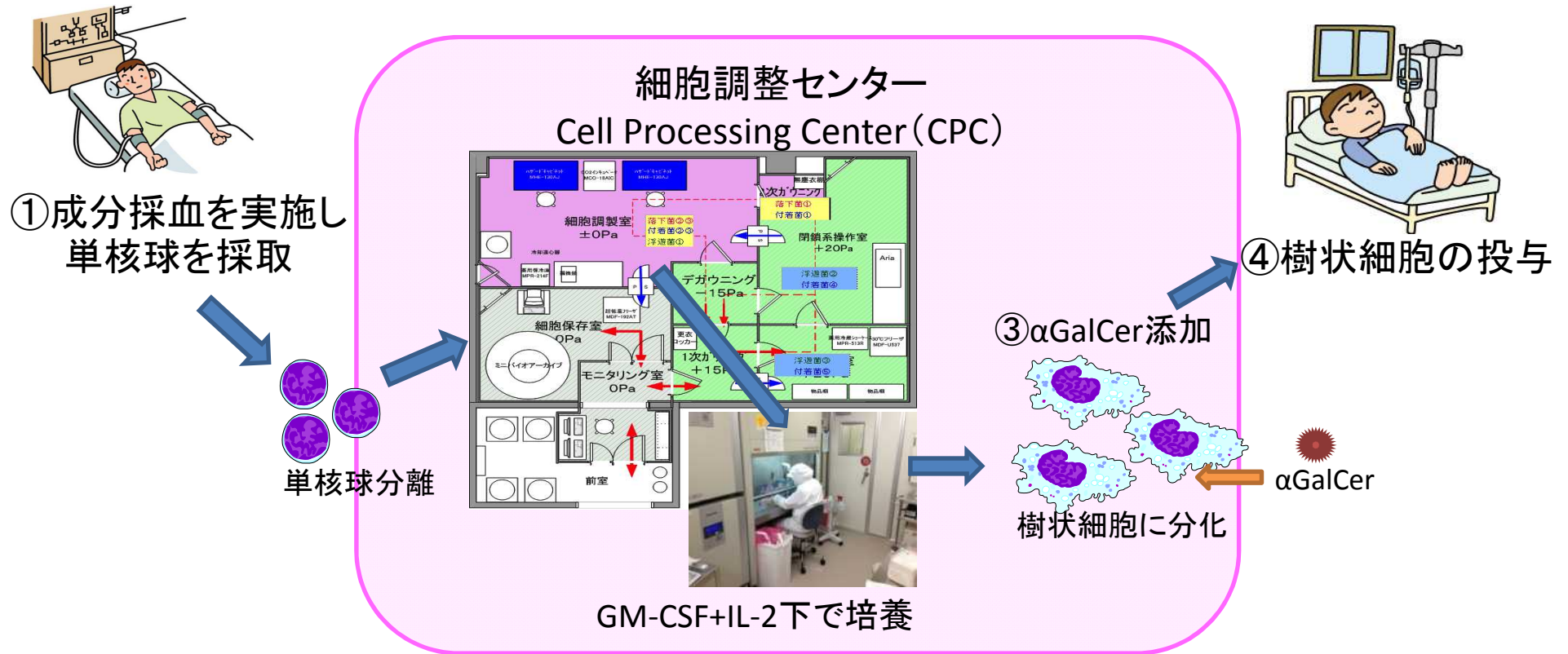
【回答】

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

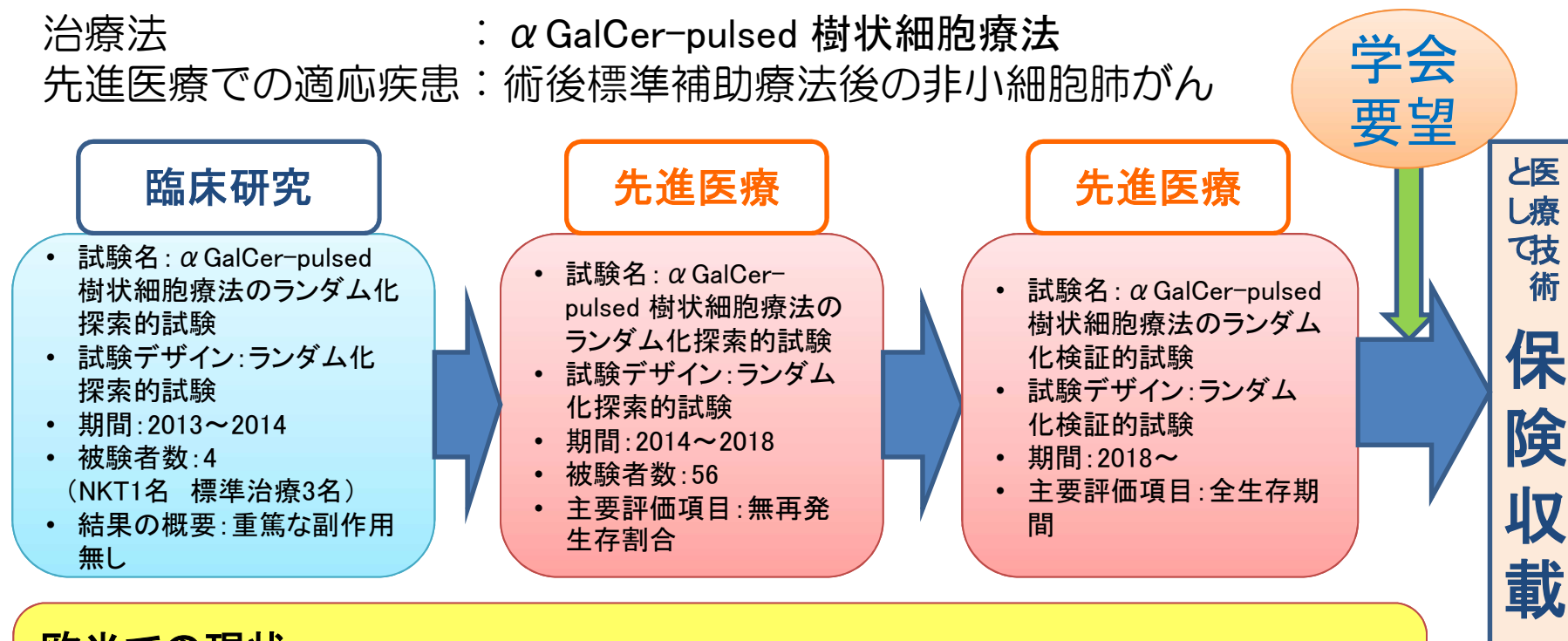


標準
治療群

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 A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+ビノレリ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 $5 \times 10^7/\text{m}^2$ から開始し、 $2.5 \times 10^8/\text{m}^2$ 、 $1 \times 10^9/\text{m}^2$ 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orelbin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取り除かれたこと、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）、ビノレルビン（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適當と判断した

【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 N K 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 期非小細胞肺がん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」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	非小細胞肺がん	(自)	経過	経過観察中
年齢 37 歳		2013 年 4 月 11 日	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。

【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

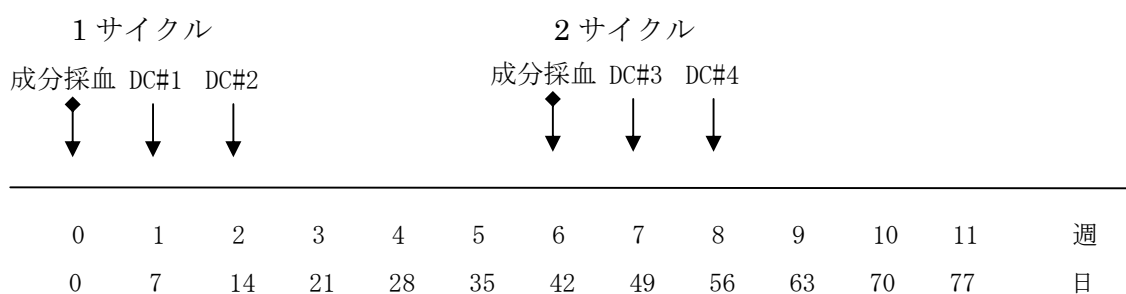
EDC 内の割り付けプログラムにより、動的割り付け（病期、ECOG PS などが群間で差がないように）を行う。

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。

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	HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療
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。(遺伝子治療臨床研究に関する指針を遵守しており、また、 B. 倫理的問題等がある。既に臨床試験の実績があるので、現時点では問題ない。)
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。(可能性) 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。 〔 海外での第Ⅲ相試験等の結果によるが、遺伝子治療は高額になるため、費用対効果の判断も必要となる。 〕 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: 6例と少ない症例数で非盲検単群試験の意義は、既に技術審査部会での議論の通り、高いものではない。ただし、本試験の結果を、改正薬事法の「再生医療等製品」における申請で今後活用できる可能性もあることから、先進医療Bとして行うことは認めてよいと思われる。

先進医療会議構成員の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成 26 年 7 月 16 日
所属：大阪大学医学部附属病院
老年・高血圧内科
氏名：樂木 宏実

1. 「アンジェス社では、海外での追加第Ⅲ相臨床試験の準備中」とあるが、現在の状況について、より詳細な状況をお知らせ願いたい。
- ※ 本先進医療と、計画中の海外での試験における、用法用量等の相違点などについて、わかる範囲で検討を行うことが必要であるため。

【回答】

アンジェス社では、海外での追加第Ⅲ相臨床試験（以下、国際共同第Ⅲ相試験）の準備を完了し、被験者のスクリーニングが開始されています。平成 26 年 7 月 16 日現在、試験薬の投与は行われていない状況です（同年 8 月に投与開始される予定です）。

当該国際共同第Ⅲ相試験は、プラセボを対照とした多施設共同、無作為化、二重盲検試験として実施され、北米、欧州及び南米で 500 例を目標に実施されます。

対象は本先進医療と同様ですが、投与対象肢の大切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定し、AMG0001 の患肢温存の効果を検討することになります。

申請医療機関が考えている AMG0001 の国内での開発目的は、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やピュルガー病患者に対する症状を改善する治療薬の開発です。規制当局との相談も踏まえて、従来の国内臨床試験の成績との対比が可能となるよう、本先進医療での AMG0001 の用法・用量や主要評価項目は、従来の国内試験と同様に設定しています。

一方、海外では AMG0001 の求める効能・効果や用法・用量が異なり、一回当たりの用量は同じですが、用法は投与間隔や投与回数に違いがあります。

したがって、国内と海外では、全く別な開発となり、本先進医療は、別途、国内開発のために必要な試験になります。

また、本先進医療は、新しく制度化された「条件及び期限付承認制度」等の枠組みを活用した国内開発促進のために実施しますので、本先進医療の成績によっては、海外に先駆け AMG0001 が国内において承認申請されるものと想定しています。

先進医療会議構成員の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成 26 年 7 月 25 日

所属：大阪大学医学部附属病院

老年・高血圧内科

氏名：樂木 宏実

1. 目標症例数の妥当性について

先進医療技術審査部会での検討でもあったとおり、本臨床試験によって AMG0001 の有用性に関する結論は導き出せるものではない。そこで以下の点について伺いたい。

- ① アンジェス MG 社が、PMDA への製造販売承認申請を取り下げた理由について詳細にお答え頂きたい。
- ② ①の理由を、本臨床試験で補完することができるのか。
- ③ アンジェス MG 社が国内での開発を取り下げながら、大学側が先進医療 B を利用して開発を継続したいと考えている。資料が十分開示されていないことの背景には、両者の意思疎通不足もあると考えられるが、いかがか。

なお、守秘義務等で回答が難しい場合は、その旨回答頂きたい。

【回答】

AMG0001は、大阪大学で創成された血管新生作用を有する慢性的な虚血性疾患等への開発が期待されている革新的な治療薬です。大阪大学で積み重ねられた基礎研究や臨床研究の成果をアンジェスMG社に移転し、その後はアンジェスMG社において、AMG0001の開発が継続されています。

アンジェスMG社は、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（以下、AMG0001-JN-101試験）」及び「ビュルガー病を対象とした一般臨床試験」を実施し、主要試験であるAMG0001-JN-101試験において、主要評価項目として設定した「安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果」を認めたことから、2008年3月27日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請しました。

しかし、臨床試験のデータ不足ということでアンジェスMG社は2010年9月17日に当該製造販売承認申請を取り下げました。アンジェスMG社は、その後、当該

適応症における国内開発には消極的となり、海外開発中心の開発戦略になっています。

このような経緯から、AMG0001 は薬事承認されるに至っていませんが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられます。しかし、アンジェス MG 社では、現在、海外での追加第Ⅲ相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況です。したがって、今回、医師が主導する形で本臨床試験を実施し、AMG0001 の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の国内開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなりました。

安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病の治療法としては、抗血小板薬、末梢血管拡張薬及び抗凝固薬等による内科的治療、バルーンカテーテル、ステント及びアテレクトミーによる血管内治療、並びに血行再建術による外科的治療等がありますが、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者さんの症状を改善する十分な治療手段がない状況にあります。

AMG0001は、これまでの臨床試験成績から、このような患者の治療手段となる可能性があり、その医療上の意義は極めて高いと考えています。

このような状況の中、平成25年11月27日付けで、「薬事法等の一部を改正する法律」が公布され、1年以内に施行される状況となりました。当該法改正には、「再生医療等製品」の項目が新しく設定され、「条件及び期限付承認制度」も定められ、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認される仕組みが導入されました。遺伝子治療薬も、再生医療等製品として位置づけされています。

大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科では、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対するAMG0001の症状改善効果が認められていることに着目し、新しく制度化された「再生医療等製品」の枠組みや「条件及び期限付承認制度」を活用した開発促進について、規制当局との相談を重ねた結果、先進医療制度を活用し、当該新制度を適用することが望ましいとの見解をいただきました。

アンジェスMG社では、国内開発に消極的でしたので、このような開発の可能性を打診したところ、AMG0001の提供及び開発情報の提供等に了承いただきました。アンジェスMG社では、本遺伝子治療臨床研究が先進医療として実施され、当該成果を活用して承認申請が可能となった場合に、国内開発の再開を検討することになっています。

また、「条件及び期限付承認制度」での承認となった場合は、PMDAの求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェスMG社により実施されることになります。

申請医療機関としては、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対し、早期に新医療技術を開発する医療上の意義は極めて高いと考えており、本遺伝子治療臨床研究の成果によっては、継続開発する企業も存在することから、その開発の可能性は低くないと考えています。

よって、これらの状況に基づいて、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する早期の新医療技術開発のため、申請医療機関が本臨床試験を実施することといたしました。

本臨床試験では、規制当局との相談に基づき、これまでの実施された試験との対比が可能となるよう、評価項目に関しては、あえてこれまでの試験と同一の設定としております。本臨床試験では、AMG0001を対象肢の虚血部位に対して、1部位あたり0.5 mgずつ8部位（合計4.0 mg）に筋肉内投与し、4週間の間隔をあけて2回投与します。治療期8週後において改善傾向が認められない場合には、更に3回目の投与を実施します。当該投与方法は、これまで行われた国内臨床試験において、アンジェスMG社が実施したビュルガー病を対象とした一般臨床試験のみで設定されました。一方、国内では閉塞性動脈硬化症患者に対するAMG0001の3回投与の投与経験はありません。したがって、本臨床試験において、閉塞性動脈硬化症患者に対する3回投与の追加データが得られる可能性があります。申請医療機関側としましては、これらのデータを示すことが、AMG0001の開発の一助となり、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する新医療技術の開発につながるものと考えております。

「HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療（整理番号 B034）」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

大阪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：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
適応症：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ビュルガー病）
内容： （先進性） 外科的治療の適用が困難であり、内科的治療に抵抗性の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ビュルガー病）の症状を改善する標準的な治療法は存在せず、リスクファクター除去や保存療法により経過観察せざるを得ず、趾肢切断となる患者が後を絶たない状況である。 HGF遺伝子（AMG0001）を用いた血管新生療法は、標的（筋肉）細胞内に導入されたHGF遺伝子により発現するHGFが血管新生と血流増加をもたらし、虚血症状を改善する治療法であり、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の治療薬としての効果が期待される。病変部位局所での継続的なHGF産生を実現するAMG0001による遺伝子治療は、局所での虚血状態が慢性的な症状を呈する病変に適した画期的な先進的な治療であると考えられる。 （概要） 代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者に対するAMG0001の筋肉内投与の有効性及び安全性を検討するために、同患者を対象に以下の方法で治療を行い、主要評価項目を(1) Fontaine分類III度の患者：安静時疼痛（VAS）の改善（投与前値から20 mm以上減少した場合を「改善」と定義）、(2) Fontaine分類IV度（潰瘍）の患者：潰瘍の改善（：投与前値から75%以下に潰瘍が縮小した場合を「改善」と定義する）とする多施設共同前向き非盲検単群試験。予定登録症例数は6例。AMG0001を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して1部位あたり0.5 mgずつ8部位（合計4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は4週間の間隔をあけて2回行う。治療期8週後において改善傾向が認められない場合には、更に3回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、AMG0001の1回目投与12週後に行う。希釈後のAMG0001の1部位あたりの投与液量は3.0 mLとし、投与対象筋が小さい場合には2.0 mLまで減じてよい。注射部位はエコーガイド下で虚血の状態により被験者ごとに決定する。 （効果） これまでに実施された当院及びアンジェス社における同適応症に対する AMG0001 の臨床試験において、薬物治療抵抗性で血行再建術治療の適用が困難な慢性動脈閉塞症（閉

塞性動脈硬化症又はビュルガー病) 患者の安静時疼痛及び潰瘍症状の改善が示唆されている。AMG0001 は、既存療法が適用されない当該患者に対する症状を改善することが期待される。

また、これまで実施されてきた AMG0001 の臨床試験から得られた情報に基づき、AMG0001 の安全性プロファイルを検討した結果、AMG0001 に特有の注視すべき有害事象は認められておらず、比較的高い頻度で認められた有害事象は、投与手技に関連する事象であった。

(先進医療に係る費用)

患者の負担額は無償とする。以下に内訳を記載する。

- ・医療機器使用料の内訳：該当せず。
- ・人件費：59,000円（大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学が拠出する。）
- ・医療材料、医薬品等：214万6,000円/人（アンジェスMG株式会社より無償提供を受ける。）

申請医療機関	大阪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 26 年 6 月 12 日（木） 16:00～17:05
(第 18 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪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。

(本会議での評価結果)

(別紙) 第 18 回先進医療技術審査部会資料 2－6、2－7 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪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。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B034)

評価委員 主担当：一色

副担当：柴田 副担当：佐藤 技術委員：一

先進医療の名称	HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）患者に対する AMG0001 の筋肉内投与の有効性及び安全性を検討するために、同患者を対象に以下の方法で治療を行い、主要評価項目を(1)Fontaine 分類 III 度の患者：安静時疼痛（VAS）の改善（投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義）、(2)Fontaine 分類 IV 度（潰瘍）の患者：潰瘍の改善（投与前値から 75%以下に潰瘍が縮小した場合を「改善」と定義する）とする多施設共同前向き非盲検単群試験。予定登録症例数は 6 例。 被験薬を対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週間において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施する。有効性及び安全性の評価は、被験薬の 1 回目投与 12 週後に行う。

【実施体制の評価】 評価者：一色

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。） ・注射部位の選定に際しては AMG0001 投与マニュアルを遵守して最大限の標準化を図ること。		

【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	☒ 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。）		

説明文書は、既存の治療法の説明を含め（ただし、本治療法に組み入れられるのは薬物療法等が功を奏さず、かつ、外科手術が困難ないしリスクが高いと考えられる場合のみ）、説明されるべき事項は具備されている。アンジェスが臨床研究の費用を負担するが、そのことおよびCOIへの対応については記載されている。この投与による有害事象が想定しうるが、補償保険に加入している。患者相談等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：柴田

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。）

- ・ 申請書 様式第3号 先進医療の実施計画 p20-21 の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」に事実関係を誤解させる記述があるので修正を求めた（この症例数はPMDA 対面助言を経て設定されている旨説明されているものの、あくまで期間内に集積可能な人数から設定されたものであり、提出された書類を見る限り、この目標症例数で有効性等の評価に関して積極的な主張ができるとのPMDAの判断は下されていない）。
- ・ 前項とも関連するが、（申請医療機関の書類中にもその旨記されているが）本臨床試験によって AMG0001 の有効性・安全性に関して検証的な結論が導けるものではない。また、AMG0001 の薬事承認申請時の審査過程で PMDA から要求されたデータが本臨床試験のみで得られるとも考えがたい。一方で、①国内と異なる用法・用量によるものではあるが国内試験と同様の対象に対して下肢切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定した AMG0001 の第Ⅲ相試験計画が海外で進められていること、②現時点での見込みには過ぎないものの国内で「条

件及び期限付き」の薬事承認後に PMDA の求める追加の臨床試験が市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることになるとの説明が申請医療機関からなされていることから、将来それらの結果が得られることを前提とするならば、PMDA における審査の過程で議論となった事項の「一部」に対して本臨床試験のデータが活用できる余地もあると考え得る。そのため、試験実施計画書等の評価の観点からは、本臨床試験を先進医療 B として実施すること自体は許容されるものと判断した。 ・なお、薬事承認申請時に提出される資料の全てが提示されている訳では無く、また、PMDA とアンジェス社との間の審査時の議論は開示されておらず、今回の評価において本臨床試験の実施を許容できると判断することは、将来の薬事承認申請時の PMDA の評価・判断を縛るものにはなり得ないことを申し添える。
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。）

【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	6 例	予定試験期間	総試験期間：1 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。） 本臨床試験によって AMG0001 の有用性に関する結論を導き出せるものではないが、本試験の結果が今後の総合的な判断材料として使用されうる点で先進医療 B として実施することの意義はありと評価する。				

先進医療審査の指摘事項（一色構成員）に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付： 平成 26 年 5 月 28 日
所属： 大阪大学医学部附属病院
老年・高血圧内科
氏名： 樂木 宏実

- | |
|--|
| 1. 評価項目（副次的としても）の中に皮膚灌流圧（SPP）を入れていないことについてご説明ください。 |
|--|

【回答】

アンジェスMG株式会社（以下、アンジェス社）が実施した「AMG0001のピュルガー病を対象とした一般臨床試験（AMG0001-JN-102試験）」においては、AMG0001（以下、本薬）投与による血管新生と血流増加を評価する代替指標として、組織の微小循環の評価が可能とされる皮膚灌流圧（SPP）を有効性の副次的評価項目として設定しました。当該の測定法の特徴を以下に示します。

- ・ 皮膚灌流圧測定

レーザードブラを用いた皮膚レベルの微小循環測定に適した測定法である。レーザの透過深度は皮膚表面から1～2mm程度であり、測定対象は皮膚の毛細血管レベルの血流である。レーザードブラは、繊細な計測法であるため、プローブのわずかな位置変化により測定結果が大きく異なる結果になる。また、皮膚血流は交感神経支配であることから、安定した室温・環境下においてベッド上で安静測定することが必要であり、安静時痛のある症例では測定に苦労すること多い。

当該測定法は、厳密な測定環境が要求されることから、単回測定による診断や全身的な内科的治療の経時的変化を観察する連続測定の場合のように、プローブを固定貼付したままの状態評価には優れていると考えます。しかし、本薬のように効果が一定期間後に観察されるような治療法の場合、一旦プローブをはずし、一定期間後に、再度、プローブを再貼付するため、プローブを完全に同一箇所貼付することや測定環境を完全に同一環境にすることが難しく、測定環境のわずかな違いにより、測定値がばらつき、適正な評価を行うことが困難となります。さらに、多施設共同研究の場合、施設間差から、更に評価の難易度は高まると考えています。AMG0001-JN-102試験においても、測定値のばらつきから、評価は困難となりました。

したがって、このような理由から、本臨床研究が多施設試験であることも鑑み、当該測定法は採用しませんでした。

なお、平成 25 年 11 月 14 日に実施した医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)による医薬品戦略相談(戦 P93)においても同様の照会事項が PMDA から発出され、同様の回答を行うことにより、PMDA の了承が得られています。

2. 8 か所の注射部位の具体的な決定方法について説明をお願いします。説明文書にある虚血部位の範囲をどのように決定しているのでしょうか。潰瘍がある場合や色調の悪い部位ではどうしているのでしょうか。

【回答】

閉塞(虚血)部位や注射部位の決定につきましては、「AMG0001投与マニュアル」を作成しており、それを以て本薬投与の標準化を図ります。

なお、アンジェス社が実施した「AMG0001の閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(AMG0001-JN-101試験)」及び「AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験(AMG0001-JN-102試験)」においても同様のマニュアルを用いて投与の標準化を図っています。

また、当該投与マニュアルでは、原則として、閉塞部位付近か、又は良好な側副血行路の血流が減弱する領域などを投与部位とすることが規定されていますので、潰瘍や極めて色調が悪い部位は投与部位として選択されないことになります。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療

日付：平成 26 年 6 月 3 日

所属：大阪大学医学部附属病院

老年・高血圧内科

氏名：樂木 宏実

- | |
|---|
| <p>1. 本治療法の開発は既に企業によって行われており、薬事承認申請を一度取り下げてはいるものの企業が開発の意志を失ったわけではなく、実際海外では第Ⅲ相試験が計画されている。そのような状況において、企業ではなく申請医療機関が今般の臨床試験を実施することになった経緯・本来企業が治験として追加臨床試験を実施するよう求められている状況で、申請医療機関が今回の臨床試験を実施することとなった経緯について説明すること（様式第3号 先進医療の実施計画p7の記載について、より具体的に説明されたい）。</p> |
|---|

【回答】

AMG0001 は、大阪大学で創成された血管新生作用を有する慢性的な虚血性疾患等への開発が期待されている革新的な治療薬です。大阪大学で積み重ねられた基礎研究や臨床研究の成果をアンジェス社に移転し、その後はアンジェス社において、AMG0001 の開発が継続されています。

アンジェス社は、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（以下、AMG0001-JN-101 試験）」及び「ビュルガー病を対象とした一般臨床試験」を実施し、主要試験である AMG0001-JN-101 試験において、主要評価項目として設定した「安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果」を認めたことから、2008 年 3 月 27 日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請しました。

しかし、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は 2010 年 9 月 17 日に当該製造販売承認申請を取下げました。アンジェス社は、その後、当該適応症における国内開発には消極的となり、海外開発中心の開発戦略になっています。

安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病の治療法としては、抗血小板薬、末梢血管拡張薬及び抗凝固薬等による内科的治療、バルーンカテーテル、ステント及びアテレクトミーによる血管内治療、並びに血行再建術による外科的治療等がありますが、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な患者さんの症状を改善する十分な治療手段がない状況にあります。

AMG0001 は、これまでの臨床試験成績から、このような患者の治療手段となる可能性があり、その医療上の意義は極めて高いと考えています。

このような状況の中、平成 25 年 11 月 27 日付けで、「薬事法等の一部を改正する法律」が公布され、1 年以内に施行される状況となりました。当該法改正には、「再生医療等製品」の項目が新しく設定され、「条件及び期限付承認制度」も定められ、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認される仕組みが導入されました。遺伝子治療薬も、再生医療等製品として位置づけされています。

大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科では、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対する AMG0001 の症状改善効果が認められていることに着目し、新しく制度化された「再生医療等製品」の枠組みや「条件及び期限付承認制度」を活用した開発促進について、規制当局との相談を重ねた結果、先進医療制度を活用し、当該新制度を適用することが望ましいとの見解をいただきました。

アンジェス社では、国内開発に消極的でしたので、このような開発の可能性を打診したところ、AMG0001 の提供及び開発情報の提供等に了承いただきました。アンジェス社では、本遺伝子治療臨床研究が先進医療として実施され、当該成果を活用して承認申請が可能となった場合に、国内開発の再開を検討することになっています。

また、「条件及び期限付承認制度」での承認となった場合は、PMDA の求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることになります。

申請医療機関としては、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対し、早期に新医療技術を開発する医療上の意義は極めて高いと考えており、本遺伝子治療臨床研究の成果によっては、継続開発する企業も存在することから、その開発の可能性は低くないと考えています。

よって、これらの状況に基づいて、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する早期の新医療技術開発のため、申請医療機関が今回の臨床試験を実施することといたしました。

本臨床研究では、規制当局との相談に基づき、これまでの実施された試験との対比が可能となるよう、評価項目に関しては、あえてこれまでの試験と同一の設定としております。ただ、本臨床研究では、AMG0001 を対象肢の虚血部位に対して、1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4.0 mg）に筋肉内投与し、4 週間の間隔をあけて 2 回投与します。治療期 8 週後において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施します。当該投与方法は、これまで行われた国内臨床試験において、アンジェス社が実施したビュルガー病を対象とした一般臨床試験のみで設定されました。一方、国内では閉塞性動脈硬化症患者に対する AMG0001 の 3 回投与の投与経験はありません。したがって、本臨床研究において、閉塞性動脈硬化症患者に対する 3 回投与の追加データが得られる可能性があります。申請医療機関側としましては、これらのデータを示すことが、AMG0001 の開発の一助とな

り、標準的な治療法が確立していない疾患領域に対する新医療技術の開発につながるものと考えております。

2. この臨床試験を実施することで申請された治療法の有効性を証明するデータを得ることはできないはずであるが（この点については申請医療機関側でも同様の認識であると思料する）、それでもこの試験を実施するのであれば、結果として取り下げられた薬事承認申請時に問題となった課題のうち、どのような課題がこの試験によって解消され得るのかを明らかにする必要がある。

薬事承認申請の申請者と本先進医療の申請医療機関とは別組織であるが、少なくとも本臨床試験を実施することを正当と考える理由については申請医療機関側でも説明できるはずである。本臨床試験のデータがどのような課題を解決することに繋がると考えているのか、及び、どのような形で薬事承認に寄与すると考えているのか、申請医療機関としての見解を提示されたい（様式第3号 先進医療の実施計画 p7 の記載について、より具体的に説明されたい）。

【回答】

ご指摘の回答は、本回答書の照会事項 1 の回答に示しました。当該回答をご参照ください。

3. 海外で計画中の第Ⅲ相試験とは別に今回申請されている臨床試験が必要な理由・今回の臨床試験が果たす役割を明確にする必要がある。開発ロードマップを、海外第Ⅲ相試験に係わる情報を盛り込んだ上で本臨床試験の役割が明確になるよう改訂すること。

【回答】

本回答書の照会事項 1 の回答に示したように、申請医療機関が考えている AMG0001 の国内での開発目的は、内科的治療に抵抗性で、外科的治療の適用が困難な安静時疼痛や潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症やビュルガー病患者に対する症状の改善する治療薬の開発です。規制当局との相談も踏まえて、これまでの臨床試験の成績との対比が可能となるよう、AMG0001 の用法・用量や、主要評価項目はこれまで実施されてきた臨床試験と同様です。

一方、アンジェス社が海外で実施する第Ⅲ相試験では、対象は国内試験と同様ですが、下肢切断や死亡までの期間を主要評価項目に設定し、AMG0001 の患肢温存の効果を検討することになります。用法・用量も本遺伝子治療臨床研究とは異なります。これまでの海外第Ⅱ試験成績を参考に、第Ⅲ相試験が計画されています。

したがって、国内と海外では、AMG0001 の求める効能・効果や用法・用量が異なることから、全く別な開発となり、今回申請した臨床試験は、別途、国内開発のために必要になります。

また、本回答書の照会事項 1 の回答に示したように、今回申請した臨床試験を先進医療として実施することにより、新しく制度化された「条件及び期限付承認制度」等の枠組みを活用した開発促進を目指しますので、今回申請した臨床試験の成績によっては、国内では、海外よりもかなり早く承認申請されるものと想定しています。

したがって、海外第Ⅲ相試験の成果を反映した「薬事承認申請までのロードマップ」を策定することは困難と思われます。

申請医療機関としては、「条件及び期限付承認制度」での承認が可能となったならば、PMDA の求める追加の臨床試験は、市販後の定められた期限内にアンジェス社により実施されることとなりますので、この追加の臨床試験成績による再承認申請時に、当該海外第Ⅲ相試験の成績が活用されるものと想定しています。

このような状況から、開発ロードマップについては、現状を維持することが適切であると考えています。

4. 「遺伝子治療臨床研究実施計画書」では 100 点の参考文献等が引用されている。今回提出された先進医療の申請資料としては、このうち約 1/3 を占めるアンジェス社社内資料は添付されていない。申請医療機関内での審査時にもこの社内資料は添付されなかったのか、あるいは先進医療の申請資料においてのみ添付を省略されたのか、いずれであるのか、事実関係を確認させて顶きたい。

【回答】

申請医療機関内での審査時にも、当該アンジェス社の社内資料は添付されておらず、本遺伝子治療臨床研究実施計画の厚生労働大臣への申請時も同様に対応しました。

今回の AMG0001 遺伝子治療では、過去に臨床試験で使用した遺伝子治療薬（AMG0001）と同一物を使用し、患者対象、用法・用量、評価項目等の試験計画は、過去に大阪大学医学部附属病院やアンジェス社で実施した臨床試験のものとほぼ同様で、特段、新規性を認めるものではなかったことから、当該対応が可能であると判断しました。

また、本遺伝子治療臨床研究実施計画書は、文部科学省及び厚生労働省の定める「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）」に従い作成されています。当該指針の目的は、品質及び安全性の審査に重点が置かれ、遺伝子治療臨床研究実施計画の医療上の有用性及び倫理性を確保し、社会に開かれた形での適正な実施を図ることを目的とされており、厚生労働省では当該指針へ

の適合性が審査されます。一般的に、遺伝子治療臨床研究実施計画書には、通常の臨床試験実施計画書と比較し、製造方法、規格及び試験方法、品質試験及び非臨床試験等のデータが詳細に記載されています。

今般、このような本遺伝子治療臨床研究の背景から、申請医療機関内での審査では本遺伝子治療臨床研究実施計画に記載されているデータのみでの審査を可能と判断し、公表論文のみを添付し、アンジェス社の保有する社内資料につきましては、必要に応じて開示請求する方針としました。

ご参考までに、本遺伝子治療臨床研究実施計画につきましては、平成 26 年 4 月 7 日付けで、大阪大学医学部附属病院長から厚生労働大臣あてに申請され、平成 26 年 5 月 14 日付けで、厚生労働大臣から「実施して差し支えない」旨の意見書（厚生労働省発科 05141 号）を受領しております。

また、本件は、平成 26 年 5 月 26 日に開催されました厚生科学審議会科学技術部会で報告されており（<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000046934.html>）、情報公開されています。

5. 様式第 3 号 先進医療の実施計画 p20-21 の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」について。

ここには先行研究の症例集積頻度に基づき「適格基準を満たし、同意取得が可能な被験者を想定したところ、被験者である 1 年間に 6 例を集積するために必要な施設数を、8 施設と算定した。したがって、当該遺伝子治療臨床研究では、目標登録被験者 6 例を被験者登録期間である 1 年間に集積する 8 施設での多施設共同臨床研究を設定していることから、目標登録被験者数の集積は可能と考える。当該症例数の設定については、2013 年 11 月 14 日に実施された PMDA 対面助言を経て、設定されている。」と記されている。

しかし臨床試験実施計画書（遺伝子治療臨床研究実施計画書）p79 11. 16. 1. 4 の記載（あるいは PMDA との対面助言時資料）によると、実際には、8 施設で 1 年間に登録可能な症例数として 6 例が設定されたものであるはずである。

本臨床試験計画立案の経緯を踏まえると、現在の申請書の記載は PMDA との対面助言の内容を誤解させるものであり不適切である。PMDA との対面助言での議論が正確に反映された記載となるよう、6 例の設定は実施可能性の観点から算出されたものである旨、変更する必要がある。

なお、臨床試験実施計画書の p51 「11. 8. 4 目標登録症例数の集積の可能性」の記載も同様である。ただし、臨床試験実施計画書については、p79 11. 16. 1. 4 の記載が正しいものであるとの認識であれば、本件のみのために改訂・改正を行う必要はない（他に大きな変更が生じた際に合わせて修正するという対応で構わない）。

【回答】

ご指摘いただきましたとおり、本遺伝子治療臨床研究の予定症例数の設定根拠につきましては、本遺伝子治療臨床研究実施計画書の p79 「11. 16. 1. 4 目標登録被験者数の設定根拠」の記載が正しいものであるとの認識をしています。6 例の設定は、実施可能性の観点から算出しました。

様式第 3 号「先進医療の実施計画（p20-21）」に記載しました「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」の文章を改めます。

また、本遺伝子治療臨床研究実施計画書（p51）「11. 8. 4 目標登録症例数の集積の可能性」の記載につきましては、次回の当該文書改訂時に記載修正いたします。

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）に対する遺伝子治療

治療の概要

- 下肢の血管がつまり、じっとしていても足が痛かったり、潰瘍の症状がある方が試験の対象です。
- 下肢の筋肉内8か所に薬を注射して、血行を再開し、歩行距離をのばしたり、痛みや潰瘍を改善したりする治療法です。
- 1箇月間隔で、2～3回投与を行います。
- 外来でも入院でも試験に参加できます。

治療のようす



遺伝子治療薬の投与



1) 2回投与で効果が認められない場合は、3回目投与を行う。

慢性動脈閉塞症の症状

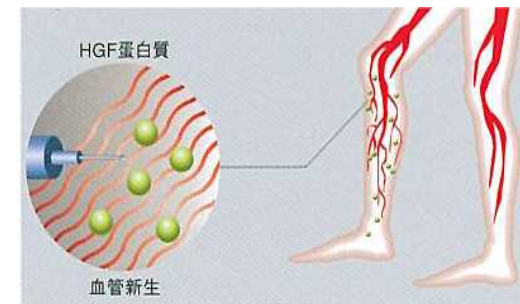
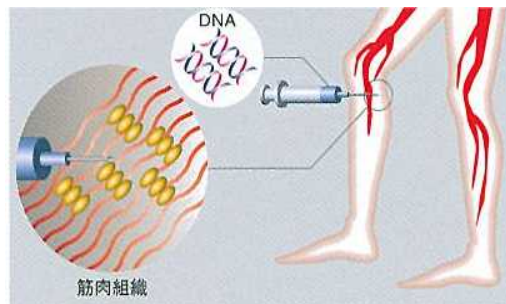


じっとしていても足が痛い



潰瘍

期待される治療効果



遺伝子治療前



遺伝子治療後



薬事承認申請までのロードマップ(治験並行型)

先進医療技術の名称: HGF遺伝子による血管新生遺伝子治療
 試験薬名: AMG0001 (一般名:ペルミノゲンペルプラスミド; 製品名: コラテジェン)
 先進医療での適用疾患: 慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病)

当該先進医療における適格性基準及び予想される有害事象

選択基準: 1. 本人の自由意思による文書同意が得られた患者
 2. 同意取得時の年齢が満20歳以上85歳未満の患者
 3. 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に、CTA又はMRAにより確認される閉塞又は狭窄部位がある患者 など

除外基準: 1. 投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨が露出している潰瘍を有する患者
 2. 悪性新生物を有する患者、同意取得前2年以内に悪性新生物の既往のある患者
 3. 同意取得前90日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者 (ただし、小切開、Necrotomy、抜爪などの局所処置は除く) など
 予想される有害事象 (副作用): 注射部位疼痛、神経痛、四肢痛など

臨床研究

- 試験名: HGFプラスミドを用いた末梢血管疾患 (閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病) の治療のための遺伝子治療臨床研究
- 試験デザイン: 2ステージ、用量漸増オープンラベル試験
- 期間: 2001年5月～2003年1月
- 被験者数: 22症例
- 結果の概要: 1. 安全性上の問題はなかった。
 2. 71%の症例で最大歩行距離が改善し、64%の症例で潰瘍の改善が認められ、62%の症例で安静時疼痛の改善が認められた。

治験 (終了) / アンジェスMG社

- 試験名: AMG0001の閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対象無作為化二重盲検比較試験
- 試験デザイン: 無作為化二重盲検比較試験
- 期間: 2004年1月～2007年12月
- 被験者数: AMG0001群: 29例、プラセボ群: 15例
- 結果の概要: 1. 12週後において、AMG0001群で有意な潰瘍の改善がみられ、複合した改善率でも有意差を認めた。
 2. 安全性上の問題はなかった。

- 試験名: AMG0001のビュルガー病を対象とした一般臨床試験
- 試験デザイン: オープンラベル試験
- 期間: 2004年5月～2007年6月
- 被験者数: 10例
- 結果の概要: 1. 12週後において、9例中6例で潰瘍の改善を認めた。
 2. 安全性上の問題はなかった。

欧米での現状

薬事承認: 米国(有/無) ③
 欧州(有/無) ③
 ガイドライン記載(有/無) ③
 進行中の臨床試験(有/無) ③

先進医療

- 試験名: 慢性動脈閉塞症 (閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病) を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療
- 被験者数: 試験デザイン: 6例・オープンラベル試験
- 主要評価項目: 1) Fontaine分類Ⅲ度の患者: 安静時疼痛 (VAS) の変化
 2) Fontaine分類Ⅳ度の患者: 主要評価対象とした潰瘍の大きさの変化
- 副次評価項目: 1) 有効性: 安静時疼痛、潰瘍の大きさ、ABI、Fontaine分類、鎮痛剤不要患者の頻度
 2) 安全性: 有害事象、副作用、重篤な有害事象、バイタルサイン、理学的検査、一般臨床検査、尿検査、心電図、血清中HGF濃度

治験と並行して先進医療を行う理由

アンジェスMG社により、2008年3月に薬事承認申請したが、審査の結果、追加の臨床試験が必要との結論に至ったことから、2010年9月に当該申請を取り下げた。
 当該先進医療は、「条件・期限付き承認制度」による薬事承認申請を行うために実施する。

薬事承認申請

【別添 1】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」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： 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病）

効能・効果： 慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）に伴う安静時疼痛及び潰瘍の改善

本臨床研究の背景：

AMG0001 は、大阪大学により創成された血管新生促進作用を有する難治性の虚血性疾患治療薬である。大阪大学医学部附属病院において、AMG0001 を用いた末梢性血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）を対象とした遺伝子治療臨床研究が 22 例で実施された。その結果、本疾患に対する有効性が示唆され、安全性に関しても臨床上問題となる副作用は認められなかった。その後の開発は、アンジェス MG 株式会社（本社：大阪府茨木市、以下「アンジェス社」）により実施されている。

アンジェス社では、2008 年 3 月 27 日に「重症虚血肢（安静時疼痛、潰瘍）を有する閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病」を効能及び効果として製造販売承認申請した。当該承認申請における有効性を示す主たる臨床試験として、「閉塞性動脈硬化症を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験」が実施され、安静時疼痛及び潰瘍症状の改善効果が認められた。しかし、患肢温存について対照群と有意差が得られず、治療薬の効能の位置付けについて真の効能は患肢が温存できることであるべきとする当時の PMDA との見解の間で合意に至らず、臨床試験のデータ不足ということでアンジェス社は 2010 年 9 月 17 日に当該製造販売承認申請を取下げた。

以上の経緯から AMG0001 はいまだ薬事承認に至っていないが、これまでの臨床試験の結果からは、安静時疼痛及び潰瘍の改善効果が得られることは十分に期待できると考えられる。しかし現在、アンジェス社では、海外での追加第 III 相臨床試験の準備中であり、国内で臨床試験を企業として実施する方針は当面ないという状況である。よって、今回、医師が主導する形で本遺伝子臨床研究を実施し、AMG0001 の末梢性血管疾患に対する安静時疼痛及び潰瘍改善効果を再検討することで、今後の開発の参考となるデータを得ることを目指すこととなった。

本臨床研究の目的：

肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor :HGF）は、肝細胞を増殖する因子として 1984 年にたん白質が発見され、1989 年に cDNA がクローニングされた。HGF たん白質は、肝障害や腎障害に伴って障害臓器及び肺などの間葉系細胞によって産生され、障害臓器の上皮細胞系に働きかけて再生を促すことが知られており、組織器官の恒常性維持に重要な役割を果たしている。これらの作用に加えて HGF たん白質は、血管内皮細胞の強力な増殖作用を有しており、血管新生にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

AMG0001 は米国インビトロジェン社が製造しているプラスミド DNA ベクターである pVAX1 を基本骨格とし、ヒト HGF 遺伝子（cDNA）を組み込んだプラスミド DNA である。AMG0001 は導入された細胞内にて HGF 遺伝子を発現し、HGF たん白が産生される。AMG0001 を用いた遺伝子治療では、産生した HGF たん白質が血管新生と血流増加をもたらし、虚血症状を改善することにより、慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）の治療薬としての効果が期待される。

当該遺伝子治療臨床研究では、代替治療が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症

又はビュルガー病) 患者を対象に、AMG0001 を虚血肢の筋肉内に局所投与し、安静時疼痛 (Fontaine 分類 III 度) 及び潰瘍 (Fontaine 分類 IV 度) の治療効果及び安全性を探索的に検討することを目的とする。

対象疾患に対する現時点での知見：

(1) 概念・定義・病因・病態

閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans: ASO) とは、四肢の動脈が狭窄又は閉塞をきたし、下肢が虚血症状を示す疾患である。その臨床症状の重症度分類には、一般的に Fontaine 分類が用いられ、I 度: 無症状、IIa 度: 間歇性跛行 (軽度)、IIb 度: 間歇性跛行 (中等度～高度)、III 度: 安静時疼痛、IV 度: 潰瘍、壊疽と症状が進行する。特に、III 度及び IV 度は重症下肢虚血 (Critical Limb Ischemia : CLI) と呼ばれ、切断を余儀なくされることもある最も重篤な病態である。

ビュルガー病 (バージャー病) (thromboangiitis obliterans: TAO) とは、閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎をきたす疾患である。特に、下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、潰瘍、壊疽をきたす疾患である。

(2) 疫学

我が国での ASO の発生頻度を人口比から検討したものは見られないが、仙台市のある地域で平均年齢 74 歳の住民 971 名中 2%に ASO が発見されたと報告されている。2010 年の日本の総人口は 1 億 2735 万人で 70 歳以上の人口が約 2121 万人であることから、2%の頻度をあてはめると 42 万人程度となる。大阪で重症虚血肢 (critical limb ischemia: CLI) を調査した報告では、人口 10 万人あたり年間 1.3 肢が切断されている。CLI の ASO に占める頻度は 15～20%程度であり、肢切断となるものは 25%とされていることから、CLI は 10 万人あたり 5 例程度、CLI の ASO に占める頻度を 15%とすると ASO は 10 万人あたり 33 例、人口 1.3 億として 43 万人程度となる。一方、糖尿病に見られる ASO から見てみると、糖尿病の 0.5～3%程度に糖尿病性足病変が見られるとされている。我が国の糖尿病患者を 900 万人と仮定し、足病変のある頻度を 1.5%とすると 14 万人となり、更に、糖尿病を併存する ASO は ASO の 30～40%であるため、当該頻度を 35%とすると、ASO 患者数は 40 万人程度と推測される。当該数値 40 万人は、上述した 42～43 万人程度とほぼ一致する。したがって、我が国の ASO 患者数は、40 万人前後と考えられる。当該数値には、無症候性の ASO は含まれておらず、ASO に占める無症候性のものが 20～50%とされているため、無症候性のものを含めると 50～80 万人前後の患者群と推計される。

ビュルガー病の患者数は、年間の全国推計患者数が約 10000 人 (95%信頼区間 8400～12000 人) であり、男女比は 9.7 対 1 と圧倒的に男性が多い。推定発症年齢は男女とも 30 代から 40 代がもっとも多いが、現在の患者の中心は 45 歳から 55 歳であり、患者の高齢化が示唆されている。

(3) 標準治療と予後

ASO に対する治療法としては、通常、以下の治療法が選択されている。

- 1) 運動療法及びフットケアや禁煙を含む生活指導、下肢閉塞性動脈硬化症患者の場合は動脈硬化のリスクファクター (糖尿病、脂質異常症や高血圧症など) の除去 (軽度若しくは中等度の間歇性跛行を有する患者に適応される)
- 2) 自家静脈や人工血管をグラフトとして用い外科的に血行を再建する方法 (高度の間歇性跛行、安静時疼痛及び潰瘍を示す重症患者に適応される)

3) 血小板凝集抑制剤及びプロスタグランジン E1 製剤などによる薬物療法

(軽症患者から重症下肢虚血患者まで幅広く使用されているが、確実な効果が期待できる薬剤は存在しない。)

カテーテルによる血管拡張術やバイパス術などの血行再建術は非常に有効であり、血行再建術の成功は、劇的な臨床症状の寛解をもたらす。しかしながら、カテーテルによる血管拡張術は特に下腿～足部動脈の閉塞性病変に対する治療成績は不良で、狭窄部位が広範囲にわたる場合や完全閉塞では適応となるものは少ない。また、動脈の高度石灰化による血管状態の悪化、run-off 不良及び合併症による全身状態の悪化などの所見を有する患者においては、血行再建術が困難な場合もあり、リスクファクター除去や薬物療法による保存療法*により経過観察せざるを得ず、趾肢切断となる患者が後を絶たない。

*: 保存療法は、動脈の狭窄や閉塞を直接的に改善する治療法ではなく、症状が軽度の場合や外科的手術が困難な場合に行われ、病変血管の収縮予防や血栓形成予防などを中心とした薬剤療法、計画的に運動することにより側副血行路を发育させる運動療法及び原疾患（糖尿病、高血圧、高脂血症など）のコントロールや禁煙などの生活指導がある。

事実、欧米では年間 100 万人あたり約 120～500 例の患者が大切断を余儀なくされている。また、ASO は、心血管系疾患を合併することが多く、生命予後は極めて不良であり、その死因の半数以上が虚血性心疾患や脳血管障害で占められる。間歇性跛行患者の 5 年後の生存率は 70%前後、10 年後では 40～50%であり、CLI 患者では 1 年後に約 20%が死亡し、5 年後の生存率は半数以下である。さらに、重症の ASO の生命予後は、乳癌や大腸癌患者の生命予後と比較しても不良といわれている。また日本においても、日本血管外科学会誌に 1992 年に報告された集計によれば CLI 患者の約 25%が趾肢切断に至っている。さらに、下肢切断後の生命予後も悪いことが知られており、下肢切断術 5 年後には 30%が対側大切断、50%が死亡するという報告もある。

ビュルガー病に対しては、間接喫煙を含めた禁煙指導、また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷の回避、歩行訓練や運動療法が基本的な治療として行われている。積極的治療は局所治療、薬物療法、交感神経節ブロック・切除術及び血行再建術の 4 つに大きく分けられ、指趾に潰瘍形成や壊死を認める場合には、嚴重な創の保護を主体とする局所療法が行われている。薬物療法は抗血小板製剤とプロスタグランジン製剤の投与が主体である。潰瘍形成と安静時疼痛を訴える症例で、かつ薬物治療に抵抗性の症例については、外科的血行再建術の適応も考慮する必要があるが、本症は動脈硬化による血管閉塞とは異なり末梢側ほど病変が強くなるため、血行再建の適応外とされる症例も多い。本疾患は、心、脳、大血管病変を合併することはないため生命予後に関しては良好であるが、13-23%の患者では四肢の切断を必要とする報告もあり、就労年代の成年男性の QOL (quality of life) を著しく脅かすことも少なくない。

(4) 併存疾患及び合併症

ASO 患者の動脈硬化は全身に及んでいると考えられることから、ASO の併存疾患も多岐にわたり、糖尿病は 28.7%の頻度で併存し、脳血管障害、虚血性心疾患及び高血圧は、それぞれ 23.7%、22.8% 及び 49.6%の頻度で併存していると報告されている。また、ASO 患者の冠状動脈撮影により 60～70%になんらかの閉塞性病変が認められ、超音波血流検査による頸動脈の観察では、頸動脈の 50%以上に及ぶ狭窄性病変

が 26%に認められる。

厚生労働省研究班における全国調査の結果では、糖尿病を 13.7%に、高血圧を 29.6%に、高脂血症を 15.2%に認め、脳血管障害を 8%に、虚血性心疾患を 6%に、閉塞性動脈硬化症を 5%に認める。

【別添 2】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

被験者登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を適格とする。

<被験者の適格基準>

・選択基準

- (1) 本人の自由意思による文書同意が得られた者。
- (2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 85 歳未満の者。
- (3) 投与対象肢の浅大腿動脈、膝窩動脈又は膝窩下の動脈に、CTA 又は MRA により確認される閉塞又は狭窄部位がある者。
- (4) 観察期間の足関節血圧の平均値が 70 mmHg 又は ABI が 0.6 以下の者。
- (5) 閉塞又は狭窄部位に起因する以下の臨床症状を有する者。
 - ・ 安静時疼痛（Fontaine 分類 III 度）
観察期間の VAS 値が 20 mm 以上
 - ・ 潰瘍（Fontaine 分類 IV 度）
- (6) 投与対象肢の血行再建術（血管内治療を含む）の適用が困難な者、又は当該適応が不可能ではないが、手術によるリスクがあると判断される者。
- (7) 既存の内科的治療や処置が同意取得 2 週間以上前から施行され、同意取得後、当該治療や処置を 2 週間以上（前観察期間）継続しても、投与対象肢の症状改善が認められない者。

<「改善が認められない」と判断する基準>

 - ・ 安静時疼痛を有する者
「VAS 変化量（減少）が 20 mm 未満」
 - ・ 潰瘍を有する者
「主要評価対象となる潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）の変化量（縮小）が 25 %未満」
- (8) 同意取得日から治療期 12 週後まで精子通過阻止による避妊法（コンドームを使用）で避妊を行うことに同意した者。
- (9) 入院、外来の別は問わない。

・除外基準

- (1) 投与対象肢又は非対象肢に壊死化している潰瘍、腱又は骨が露出している潰瘍を有する者。
- (2) 同意取得前 90 日以内にアルコール依存症又は薬物依存症と診断された者。
- (3) 悪性腫瘍の合併、既往のある者。ただし、完治した皮膚の基底細胞癌は除外する。また、乳癌については同意取得 10 年以上前に完治し再発がない場合、その他の悪性腫瘍については 5 年以上前に完治し再発がない場合は登録可とする。プロトコルで規定した癌のスクリーニング検査を完了していなくてはならない。
- (4) 重篤な心疾患、腎疾患、血液疾患 [「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日）のグレード 3] を有する者。ただし、安定期慢性維持透析患者を除く。
- (5) HIV 抗原・抗体が陽性の者。

- (6) 同意取得前 90 日以内に投与対象肢又は非対象肢の血行再建術、切断術を受けた者（ただし、小切開、Necrotomy、抜爪などの局所処置は除く）。
- (7) 同意取得前 90 日以内に交感神経切除術又は交感神経ブロックを受けた者。
- (8) 抗菌剤で制御が困難な侵襲性の感染症（骨髄炎、蜂窩織炎、リンパ管炎など）を有している者。
- (9) 未治療又は治療抵抗性の増殖性糖尿病性網膜症、若しくは新生血管型の加齢黄斑変性症を有する者。
- (10) 糖尿病性神経障害（広汎性左右対称性神経障害）を有している者。
- (11) 同意取得前 30 日以内に他の治験に参加していた患者（治験薬、治験機器が使用されなかった場合を除く）。
- (12) 過去に遺伝子治療を受けた者（ただし、AMG0001 の投与を受けた者は除く）。
- (13) 妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、又は臨床研究中に妊娠を希望する女性。
- (14) その他、臨床研究担当医師が当該遺伝子治療臨床研究の対象として不適当と判断した者。

<被験者の選定方法>

研究参加に文書で同意を得た被験者に対してスクリーニングを実施し、上述した「被験者の適格基準」を満たしていることを確認する。「被験者の適格基準」を満たした被験者については仮登録を行い、前観察期間中に「被験者の適格基準」からの逸脱が無いことを確認した上で本登録を行い、投薬を行う。

【別添 3】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」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

「後観察期間 12 週後（又は中止時）の安静時疼痛の VAS（visual analog scale）又は潰瘍の大きさ」について、以下の改善基準を定め、その改善率を求める。

(1) Fontaine 分類 III 度の患者の改善基準:

安静時疼痛（VAS）が、投与前値から 20 mm 以上減少した場合を「改善」と定義する。ただし、以下の場合には、「非改善」とする。

- ・投与前と比較し、鎮痛剤の使用量が 1.3 倍を超えた場合

(2) Fontaine 分類 IV 度（潰瘍）の患者の改善基準:

主要評価対象とした潰瘍の大きさ（ $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径}}$ ）が、投与前値から 75 %以下に縮小した場合を「改善」と定義する。ただし、以下の場合には、「非改善」とする。

- ・試験治療期間又は後観察期間中に、投与同側肢に新たな虚血性潰瘍が生じた場合

副次的評価項目

(1) 有効性

1) 安静時疼痛

投与開始前のVAS値から、2回目投与4週後（又は中止時）のVAS値の変化量を評価する。評価方法は、「7-1.(1) Fontaine分類III度の患者の改善基準」を参照のこと。

2) 潰瘍

投与開始前の潰瘍の大きさから、2回目投与4週後（又は中止時）の潰瘍の大きさの縮小率を評価する。評価方法は、「7-1.(2) Fontaine分類IV度（潰瘍）の患者の改善基準」を参照のこと。

3) ABI

投与開始前のABIの測定値から、1回目投与12週後（又は中止時）の測定値の変化を評価する。

a) 評価方法

ABI は 10 分間以上安静時臥床の後に、仰臥位で 1 回測定する。

ABI はドップラー血流計を用い、対象肢の肢背側動脈又は後脛骨動脈の収縮期血圧の高い方を評価値とし、同様の方法で測定した上腕動脈の収縮期血圧（左右のうち高い方を採用）に対する比から求める。

血圧が検出できない場合には、0 mm Hg と記載し、また、測定不能な場合には理由を記載する。

4) Fontaine分類

投与開始前のFontaine分類の病期から、1回目投与12週後（又は中止時）の病期の変化を評価する。

a) 評価方法

被験者の症状から、下記のFontaine分類に相当する病期を評価する。

(余白)

Fontaine分類

病期	臨床症状
I	無症状
IIa	間歇性跛行（軽度）
IIb	間歇性跛行（中等度～高度）
III	安静時疼痛
IV	潰瘍、壊疽

5) 鎮痛剤不要患者の頻度

投与開始時の鎮痛剤使用患者が、1回目投与12週後（又は中止時）に鎮痛剤が不要になる頻度を評価する。

a) 評価方法

投与開始時の鎮痛剤の薬剤名、投与経路、1日（頓服）用量、1週間あたりの使用頻度を評価する。

(2) 安全性

バイタルサイン、理学的検査、一般臨床検査、尿検査、心電図検査などから、有害事象、副作用、重篤な有害事象を評価する。

【別添 4】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」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：

- (1) 被験者登録期間: 1年

当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施に関する意見を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始日とし、それから1年間、被験者登録を受理する。

- (2) 研究実施期間: 1年

当該遺伝子治療臨床研究実施計画が遺伝子治療臨床研究審査委員会に承認され、厚生労働大臣の実施に関する意見を得た後、病院長の実施許可が通知される。その後、先進医療B申請を行い、当該申請が承認された日を研究開始とし、それから1年以内に最終被験者の研究参加を終了する。

- (3) 登録被験者の研究参加期間: 被験者の研究参加期間は、仮登録日から予後調査までとする。

1)前観察期間（投与開始前）：14日以上、21日以内

2)試験治療期間（投与期間）：4週間～8週間

3)後観察期間（投与終了後）：・試験治療期間が4週間の場合は、8週間（2回投与）
・試験治療期間が8週間の場合は、4週間（3回投与）

4) 追跡調査：・AMG0001 初回投与から6箇月後
・AMG0001 初回投与から12箇月後

5) 予後調査：・AMG0001 初回投与から24箇月後

予定症例数：6 例

既に実績のある症例数：22 例

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 #10103	ビュル ガー病	(自) 2000 年 11 月 28 日 (至) 2001 年 12 月 1 日	生存	潰瘍サイズ (cm) が観察期開始前 4.5 から治療投与 2 回目 8 週後 2.5 に改善した。25%以上のサイズ縮小が認められた。
年齢 47 歳 性別 (男)・女				
整理番号 2 #10114	閉塞性 動脈硬 化症	(自) 2002 年 5 月 27 日 (至) 2002 年 10 月 30 日	生存	VAS (cm) が観察期開始前 5.0 から治療投与 2 回目 8 週後 0.0 に改善した。2 cm 以上の改善が認められた。
年齢 78 歳 性別 男・(女)				
整理番号 3 #10119	閉塞性 動脈硬 化症	(自) 2002 年 6 月 21 日 (至) 2002 年 7 月 24 日	生存	潰瘍サイズ (cm) が観察期開始前 1.8 から治療投与 2 回目 8 週後 1.0 に改善した。25%以上のサイズ縮小が認められた。
年齢 66 歳 性別 (男)・女				

他 閉塞性動脈硬化症 7 例、ビュルガー病 3 例

* 2 年間の追跡調査結果（大切断術施行例なし）

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 #10108 年齢 61 歳 性別 (男)・女	ビュル ガー病	(自) 2002 年 1 月 22 日 (至) 2002 年 8 月 31 日	死亡	VAS (cm) が観察期開始前 7.5 から治療投与 2 回目 8 週後 6.0 に変化したものの、改善基準には至らなかった。
整理番号 2 #10117 年齢 27 歳 性別 男・(女)		(自) 2002 年 5 月 - 日 (至) 2002 年 11 月 1 日		
整理番号 3 #10118 年齢 66 歳 性別 (男)・女	閉塞性 動脈硬 化症	(自) 2002 年 2 月 14 日 (至) 2002 年 8 月 9 日	生存	最大歩行距離 (m) が観察期開始前 143 から 2 回目 8 週後 167 に変化したものの、改善基準には至らなかった。

他 閉塞性動脈硬化症 4 例、ビュルガー病 2 例

* 2 年間の追跡調査結果（大切断術施行例なし。整理番号 1 は、2 回目投与後 232 日目に死亡した。治療との因果関係は否定されている。）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

当該遺伝子治療臨床研究の対象は、Fontaine III 度又は IV 度（潰瘍）の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）患者であることから、アンジェス社が、国内で実施した AMG0001-JN-101 試験（対象: ASO）における 8 施設での閉塞性動脈硬化症患者の推計症例集積頻度（約 3.2 例/年）、及び AMG0001-JN-102 試験（対象: TAO）における 8 施設でのビュルガー病患者の症例集積頻度（約 3.2 例/年）を加えた症例数（約 6.4 例/年）が、8 施設で 1 年間に当該遺伝子治療臨床研究で集積可能な症例数であると推計した。

したがって、当該遺伝子治療臨床研究の症例数を 6 症例と設定した。

【別添5】「HGF 遺伝子による血管新生遺伝子治療」の治療計画(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

(1) 被験者登録

以下の手順に従い被験者を登録する

1) 同意の取得

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。

2) 被験者名簿の作成

実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。

被験者識別コードは、大阪大学医学部附属病院におけるプロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、施設を特定する2桁の数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した被験者に001番から順に番号を付与する。

3) 前観察期間検査の実施

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、スクリーニングを実施する。

4) 症例登録票の作成

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「仮症例登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 仮症例登録票の送付

実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「仮症例登録票」の原本を診療録とともに保管し、多施設共同臨床研究事務局にその写しをFAXする。

6) 適格性の判定

多施設共同臨床研究事務局は、FAXで受領した「仮症例登録票(写)」の記載内容に基づいて適格性を確認する。多施設共同臨床研究事務局は、この記入済みの「仮症例登録票(写)」を保管する。

7) 仮登録

多施設共同臨床研究事務局は、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「仮登録番号」を付与し、仮登録番号を記載した「仮症例登録確認票」を、仮症例登録票を送付した施設の研究責任者及び研究総括責任者にFAXする。この「仮症例登録確認票」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「仮登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「仮登録における不適格連絡票」を当該研究責任者及び研究総括責任者にFAXする。

8) 仮登録後の検査・観察の開始

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、受領した「仮症例登録確認票」に仮登録完了の旨が記載されていることを確認して、仮登録後の必要な検査・観察を開始する。実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「仮症例登録確認票」又は「仮登録における不適格連絡票」を保管し、「仮症例登録確認票」に記載された仮登録番号を被験者名簿に記載する。

9) 本登録

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、前観察期間に実施すべき検査・観察がすべて終了し、全てのデータが揃った時点で、全ての適格基準を確認の上、「本症例登録票」を多施設共同臨床研究事務局に FAX する。多施設共同臨床研究事務局は、本症例登録票の内容から登録の可否を判断し、「登録結果のお知らせ」を当該研究責任者及び研究総括責任者に FAX する。

この「登録結果のお知らせ」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「本登録」したものとする。

10) 本登録後の試験治療の開始

実施施設の研究責任者又は研究分担者は、受領した「登録結果のお知らせ」に本登録完了の旨が記載されていることを確認して、本登録後の必要な検査・観察及び試験治療を開始する。

実施施設の研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「登録結果のお知らせ」を保管し、「登録結果のお知らせ」に記載された本登録番号を被験者名簿に記載する。

被験者登録後、以下の手順で治療を行う。

(1) 診療区分

入院又は外来のいずれも可とする。

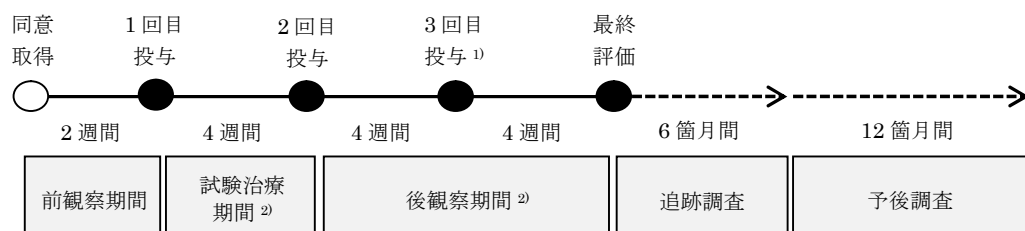
(2) AMG0001 の調剤

AMG0001 の調剤は、クリーンベンチ内で無菌的に行う。解凍した AMG0001 は、6 時間以内に使用し、1 調剤を 1 被験者用として使い切る。また、調剤した AMG0001 はできる限り速やかに使用することが望ましい。すぐに使用しない場合は、使用するまで凍結を避けて遮光下で、冷蔵庫で保管し、72 時間以内に使用する。調剤後、やむを得ず AMG0001 を使用しないことになった場合は、院内の感染性医療用廃棄物に関する取り決めに従って廃棄する。

(3) 投与方法

AMG0001 を日局生理食塩液で希釈し、対象肢の虚血部位に対して 1 部位あたり 0.5 mg ずつ 8 部位（合計 4 mg）に筋肉内投与する。投与は 4 週間の間隔をあけて 2 回行う。治療期 8 週後において改善傾向が認められない場合には、更に 3 回目の投与を実施する。

希釈後の AMG0001 の 1 部位あたりの投与液量は 3 mL とし、投与対象筋が小さい場合には 2 mL まで減じてよい。注射部位は虚血の状態により被験者ごとに決定する。後観察期間終了後、初回投与 6 箇月後及び 12 箇月後に追跡調査（来院）を行い、初回投与 24 箇月後に、来院を義務としない安全性確認のための聞き取り調査を行う。試験の概略図を以下に示す。



1) 3 回目投与は、2 回目投与後の評価結果により実施の可否を判断する。

2) 3 回投与の場合は、試験治療期間は 8 週間となり、後観察期間は 4 週間となる。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
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。 本術式も、本術式に対応する腹腔鏡下手術も、いずれも技術的には発展 途上にあるので、保険導入に際してはその時点での比較検討が必要で ある。また、コストの高さに鑑みて、それに見合った有用性があるか検討 が必要である。 ☐ 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：

「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（整理番号 B028）」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

神戸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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
適応症：cT1 腎癌
内容： （先進性） 腎細胞癌（腎癌:renal cell carcinoma）は、泌尿器科系悪性腫瘍の中では膀胱癌、前立腺癌に次いで多い腫瘍である。世界的な統計では、腎悪性新生物（腎癌＋腎盂癌他）と診断される患者数は、全癌患者のうちのおよそ2%である。本試験の対象となるcT1,cN0,cM0腎癌に対する標準治療は手術治療である。従来は対側腎機能に問題がなければ根治的腎摘除術が行われていた。しかしながら、腹腔鏡もしくは開腹による腎部分切除の長期予後が非常に良好で腎摘除術と変わらず、5年間の癌特異的生存率が89～96%であることが分かってきたため小径の腎腫瘍は積極的に腎部分切除術が施行されるようになってきた。この背景には小さな腎腫瘍では10%程度が良性腫瘍である可能性があること、単腎になった場合に過剰濾過（hyperfiltration）により腎機能が低下するリスクがあることなどの理由があげられる。 従来の腎癌に対する開腹による腎部分切除術は、術後の疼痛、社会復帰まで長期間を要するなど高侵襲かつ術後の生活の質（QOL）を低下させる術式であった。1990年代に入り、腹腔鏡下腎部分切除術が導入され、低侵襲での腎部分切除が行われるようになった。しかし本術式は二次元視野のもと、低可動域の鉗子を用いて行うため、繊細な操作を行うにはやや難点が残っている。腎部分切除術の場合、腎臓を一時的に阻血して腎の切除と縫合を行うため、切除および縫合操作に高度な腹腔鏡手術技術を要し、開腹手術に比べ阻血時間が長くなることで、術後の腎機能の低下を引き起こしてしまう。 こうした問題点を克服すべく、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が欧米を中心に普及してきた。 ロボット支援腹腔鏡下手術を腎癌に適応した利点としては、腎の切除・縫合におけるロボット支援腹腔鏡下手術の精度の向上がまず挙げられる。腎部分切除においては癌の根治性と術後の腎機能温存を両立させる必要がある。通常、腹腔鏡手術は2D画像であり、術者は奥行き

感が得られず、鉗子の自由度も少ないため、意図する切除、縫合ができない。このため、腎の切除・縫合に際して過剰な切除や縫合時間を延長することとなる。ロボット支援腹腔鏡下手術では、拡大視の3D画像を確認しながら、自由度の高い鉗子で腎の切除・縫合を行え、腫瘍の制癌性は保ったまま腎機能を最大限に温存する「腎癌の根治手術」が可能である。

(概要)

da Vinciサージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断によりcT1, cN0, cM0ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間25分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100例）。

(効果)

腎部分切除術の場合、腎を阻血し切除を行うことから腎機能を温存し癌制御を満足させる手術を行うには高度な技術を要する。手術用ロボット da Vinci Si サージカルシステム（もしくはda Vinci サージカルシステム）は、低侵襲に癌制御と腎機能温存を兼ね備えた手術が可能となる。

海外のこれまでの報告でも、腎部分切除においてロボット支援腹腔鏡下手術は腹腔鏡下手術よりも癌の切除断端陰性率など癌制御は同等であり、腎の阻血時間などの腎機能温存の短期成績については良好であった。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合、総費用は1,995,880円、先進医療に係る費用は930,000円である。なお、先進医療に係る費用は全額患者負担となる。

患者一人あたり da Vinciサージカルシステム使用：およそ 930,000円

da Vinci Siサージカルシステム使用：およそ 950,000円

但し、ロボット支援手術を実施するにあたっての費用は、当該手術に係るロボット使用に伴う消耗品、関連手術機器、機器の減価償却費等直接的経費を患者負担とし、他の治療経費を患者の保険診療よりあてがう。

申請医療機関	神戸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

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成26年4月24日（木） 16:00～17:15

（第16回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要

神戸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「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、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 16 回先進医療技術審査部会資料 2 - 2、2 - 3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B028 に対する第 16 回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

【第 2 回目審議】

(1) 開催日時：平成 26 年 6 月 12 日 (木) 16:00～17:05

(第 18 回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要

神戸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。

(本会議での評価結果)

(別紙 3) 第 18 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

神戸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 16 回先進医療技術審査部会

資料2-2

平成 26 年 4 月 24 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B028)

評価委員 主担当：直江 _____
 副担当：竹内 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：斎藤 _____

先進医療の名称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	da Vinci サージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断により cT1, cN0, cM0 ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間 25 分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100 例）

【実施体制の評価】 評価者：直江 _____

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。）		

【実施体制の評価】 評価者：斎藤 _____

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。）		

【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。） ・ 説明文書中、利益相反、患者相談窓口等に関わる記載内容について、指摘に従い所要の修正がなされたことにより、問題点は解消された。 ・ 補償について、付保を検討したが大手損害保険会社4社から引受不能とされたため補償無しとしている点については、止むを得ないとする。 ・ 患者相談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。）		

【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。） 非移行率93%、切除断端陰性率98%、腎阻血時間25分以内25%のデータはヒストリカルコントロールからのデータから推定されており、臨床的有用性は、腎阻血時間25分以内15%向上の40%に設定してあります。 これらの推定された値は、ヒストリカルコントロールに由来しますので、本研究で妥当性があるか否かは、疑問が残ると判断いたします。 臨床的有用性を、15%の上乗せ効果で良いかどうかの判断について、臨床の専門家の先生のご意見を伺いたいと思います。 症例数が100例と多いことから、これらの前提の値が適切か否かを、途中で検		

討したほうがよいのではないかと判断いたします。

また、直江構成員が指摘した4cmでの適格基準が妥当か否かも検討をお願いしたいと判断しております。

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。）

【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	100 例	予定試験期間	6 年間（登録期間：1 年間／追跡期間：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。）				
体制や倫理面については、問題は指摘されていない。低侵襲性と安全性の観点から、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は開発すべき医療技術として異論はない。評価者からの指摘は以下の 2 つである。				
1）適格基準について、4cm を超え 7cm までの cT1 腎癌（cT1b）については、これまでの実施症例数も少なく安全面から再検討が必要ではないか？				
2）主要評価項目に関して、ヒストリカルコントロール（通常の腹腔鏡手術から開腹手術への非移行率 95% X 切除断端陰性率 98% X 腎阻血時間 25 分以内 25%＝ 23.3%）に比較して、期待（ロボットから通常の腹腔鏡あるいは開腹手術への非移行率 95% X 切除断端陰性率 98% X 腎阻血時間 25 分以内 40%＝ 37.2%）が優れているかを検証する試験デザインとなっている。それぞれの項目の設定根拠ならびに掛け合わせを比較することに妥当性があるか？				
申請者からは、文献的考察に加え、自験例でも腫瘍サイズと合併症には関連がなかったと回答があり、1）に関する懸念はおおた払拭できるものと思う。しかし cT1a と cT1b のサブ解析など腫瘍径に留意しつつ、新たに 100 例もの症例を対象とするので、中間解析をするなど安全面について更に配慮することを求めたい。				
2）に関しても回答があったが、安全性・有用性・メリットを掛けあわせて評価する点、および腎阻血時間 25 分以内 25%⇒40%を達成することを目標とする点について、その意味や妥当性について、評価者の納得が得られたとはいえない。				
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（直江構成員）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 4 月 11 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 医療技術の有用性：

cT1腎癌の治療は近年では腎部分切除が推奨、開腹または腹腔鏡下で行われている。腹腔鏡下手術は開腹手術よりも低侵襲であるが、食選的な鉗子操作、二次元での観察など難易度の高い手術といえる。ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は自由度の高い鉗子操作と3D画面でのより安全確実に切除抱合ができるとされている。欧米での承認状況やガイドライン記載からみて、本邦でもニーズがあり開発すべき医療技術であると考ええる。

ただし、cT1 腎癌は“最大径が7cm以下の腎に局限する腫瘍”となっているが、これまでの手術実績ではほとんどが“最大径が4cm以下”であり、より安全性を重視する観点から適応をcT1aとするなど、登録基準の再考を考慮していただきたい。

【回答】

ご指摘を鑑み、安全性の観点から選択基準について検討しました。

自施設でのロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の経験症例数は、2014年4月11日現在50例であり、cT1a（最大径が4cm以下の腎に局限する腫瘍）が42例、cT1b（最大径が4cmを超えるが7cm以下の腎に局限する腫瘍）が8例です。

cT1a症例の4例に合併症を認め、cT1b症例では合併症の発現は認められませんでした。cT1a症例の1例に、術中判断（病期の進展度ならびに腫瘍部位（腎動静脈に近い腎門部腫瘍））により部分切除は困難と考え、腹腔鏡下腎摘除術に移行した症例がありましたが、合併症の発現は認められませんでした。

また、海外の臨床研究において腎癌患者を対象に、腫瘍径4cm以下の56症例と、腫瘍径4cmを超える15症例の比較が行われていますが、両群間の術後合併症発現率に有意差は認められず、その重症度（Clavien classification）にも有意な差はなかったと報告されています（Patel MN, et al: Eur Urol 2010; 57: 310-316）。

検討対象症例数は少ないものの、これらから、腫瘍径が7 cm 以下であれば、径の増大が必ずしも合併症発現やその重症度に影響するものではないと考えられ、できれば本研究の登録基準変更は行わず、最大径が7 cm 以下、かつ腎に限局する腫瘍である cT1 腎癌を登録対象にしたいと考えています。

しかしながら、ご指摘を踏まえ、cT1a, cT1b 別にサブ解析を行うことも検討致します。

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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 4 月 15 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 主要評価項目が、サロゲートマーカーであると判断でき、そのサロゲートマーカーが3項目（非移行率、切除断端陰性率、腎阻血時間25分以内率）からなり、各項目のパーセント率で構成されております。期待率もそれぞれのパーセント率で設定されています。これらの設定値により得られた結果の解釈（臨床的意義）が変わりうると判断できます。これらの設定値の妥当性について見解をお聞かせください。

また、主要評価項目が3項目であることについての妥当性についても見解をお聞かせください。

【回答】

最初のご質問は、研究実施計画書の2.5.2および13.1に記載のある閾値と期待の算出に使用した、非移行率、切除断端陰性率、腎阻血時間25分以内率の妥当性を問われているものと理解致しました。

閾値に用いた設定値はヒストリカルコントロール（文献1、Saitoら）を参考としております。非移行率については、ヒストリカルコホートにおいて93%と報告されておりますが、術前の画像診断技術ならびに腹腔鏡下手術手技の向上を鑑み、本試験の閾値としては95%と設定致しました。切除断端陰性率については、ヒストリカルコホートでの報告から98%と設定しました。腎阻血時間25分以内達成率の閾値も、ヒストリカルコントロールにおける報告から25%と設定しました。

一方、期待に用いた設定値の内、非移行率および切除断端陰性率はヒストリカルコントロールと同様であると仮定し、それぞれ95%および98%に設定しました。その上で、腎阻血時間25分以内達成率閾値25%に対して、DVSSを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の場合に少なくとも40%以上、すなわち15%以上改善とすることができれば、本プロトコル治療を臨床的に有用な治療であると判断できると考えました。

2つ目のご質問ですが、主要評価項目は3項目ではなく、3つの要素を掛け合わ

せた 1 項目であることを、まずは確認させて下さい。その上で、最も注目している評価項目である腎阻血時間 25 分以内率に、2 つの要素を掛け合わせて 1 つの主要評価項目とすることの妥当性につきまして説明させていただきます。非移行率は ITT の原則に基づき、選択バイアスを避けるために必要と考えました。切除断端陰性率につきましては、本術式の有効性（癌の根治切除）が担保された上で初めて、腎阻血時間 25 分以内率の達成に意味があることから、こちらも必要な要素であると考えております。

想定では、切除断端陰性率はほぼ 100%で、非移行率 95%ともかなり高いことより、結果の解釈（臨床的意義）に大きく寄与するのは「腎阻血時間 25 分以内率」になると思われます。そのため、前述のように腎阻血時間 25 分以内達成率については、期待値を特に保守的に設定して、試験の結果によって解釈・臨床的意義が大きく変わらないようにしております。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員１）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 4 月 1 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 説明文書の 17 項に、臨床試験をインテュイティブ・サージカル社の経済的な支援を得て実施すると書かれていますが、その支援の具体的な内容はどのようなことですか？

また、臨床試験に関わる医師と医療機器を製造または販売する企業等とは関係があるのですか？ あるとすればその内容は何か？

【回答】

本試験で使用する医療機器の製造会社であるインテュイティブ・サージカル社より受けている経済的支援内容は以下の通りです。

- ・ メディカルライティング、データマネジメント、統計解析、研究実施計画書や総括報告書等の品質管理（QC）、臨床試験実施に必要な資材作成の業務委託費用
- ・ 神戸大学が試験を実施するにあたり必要とする資材購入、会議運営、出張等に関する諸費用

また、本試験に関わる試験分担医師の内 1 名が、本試験で使用する医療機器の日本での販売会社である株式会社アダチの寄附により設置された「泌尿器先端医療開発学部門」（寄附講座）に所属しております。主な業務は、泌尿器内視鏡手術全般にわたる新しい手術手技、機器等の開発、ならび若手医師に対する内視鏡手術教育です。

2. 説明文書の 19 項に記載されている相談窓口以外の患者相談窓口はありますか？

【回答】

外来診療棟 1 階に「医療相談窓口（医事課医療相談・医療安全管理係 患者相談担当）」を設置しております。電話での相談は代表から取り次ぎが可能です。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員２）に対する回答

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 4 月 3 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 先進医療審査の指摘事項（田島構成員１）のうち、資金源の項目で御説明頂いた①経済的支援の具体的内容全部、②担当医師と企業の関係のうち、寄付口座に所属しておられる方が１名いらっしゃる事、③医療相談窓口の存在と連絡方法の３点を説明文書に書き加えて頂き、更には説明文書６・７ページの臨床試験スケジュール表に１箇所誤りがある（尿沈渣の２、３、４、５年目毎の欄に○が入っていない。これは、実施計画書10.3の表も同様。なお、説明文書８ページのキ）の「尿沈査」を「尿沈渣」に訂正要）と思われるのでその部分を訂正すること。

【回答】

同意説明文書に、①本試験で用いる医療機器の製造会社から受けている経済的支援の具体的内容すべて、②本試験の分担医師のうち、１名が寄附講座に所属する医師であること、③医療相談窓口とその連絡先を追記致しました。

また、ご指摘の通り、同意説明文書と実施計画書の臨床試験スケジュールの尿沈渣の項目に誤りがございましたので、２、３、４、５年目毎の欄に○を追記し、訂正致しました。

同意説明文書（８ページ）の「尿沈査」は「尿沈渣」に訂正致しました。

先進医療B028 に対する第16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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 今回用いられる主要評価項目はヒストリカルコントロールから算出したものであること、代替評価項目であること、3つの指標が組み合わせたユニークな指標を用いていることから、主要評価項目が妥当であるかどうかについて、効果安全性評価委員会等において、試験途中で判断を仰ぐこと。

【回答】

ご指摘に従い、試験途中（登録症例20例目の主要評価項目のデータが明らかになった時点）で主要評価項目の妥当性について、独立データモニタリング委員会の判断を仰ぐことにしました。この際には、安全性の評価も行います。

2. 主要評価項目の妥当性について臨床的意義の観点から考察し、明確にすること。

【回答】

研究実施計画書「2.5.1 主要評価項目」に記載の通り、各症例において開腹または腹腔鏡下手術への非移行（以下、非移行）かつ切除断端陰性を達成した上で、なおかつ腎阻血時間25分以内の場合を「腎機能温存と根治切除」と定義し、これを主要評価項目としています。

例えば、ある症例において腎阻血時間25分以内を達成しようとも、当該症例において非移行や切除断端陰性が伴わなければ、本治療のメリットである低侵襲性を示せないと考えます。従来の腹腔鏡下腎部分切除術と、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（以下、本治療）を比較した低侵襲性を適切に評価するためには、非移行と切除断端陰性を達成し、なおかつ腎阻血時間25分以内を達成する必要があります。本合成変数を主要評価項目に設定しました。

なお、後述の通り非移行および切除断端陰性の二つは過去に同様の対象集団での報告で安定した結果が得られていることから、本試験でもほぼ変わらない成

績が得られると想定され、本合成変数の評価により腎機能温存の評価が適切に行えると考えています。

以降、項目ごとの臨床的意義について詳細に述べます。

＜腎阻血時間 25 分以内＞

腎機能温存のサロゲートマーカーとして、腎部分切除における「腎阻血時間 25 分以内」を用いた理由は、従来、阻血時間は 30 分以内であれば問題ない (Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-44) とされてきましたが、近年、腎機能維持に関し阻血時間は 30 分よりさらに短い方が良好であると報告されるようになりました (Lane BR et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol. 2008, 180(6):2363-8)。

実際、Funahashi ら (参考文献 33) の報告では、Fig. 1 に示すように 25 分未満群で、25 分以上群に比較し術後 6 か月で有意に腎機能障害が少ないことが示されています。また、Thompson ら (参考文献 34) の報告において (Fig. 2) 阻血時間が 25 分以下の群と 25 分を超える群の比較では、GFR 30%未満の慢性腎疾患 (chronic kidney disease:CKD) stage IV の発症率は、25 分を超える群で有意に高いことが示されています。

これらから、本試験では従来の腎阻血時間 30 分を用いるのではなく、より厳格な基準となる腎阻血時間 25 分以内を腎機能温存のサロゲートマーカーにしました。

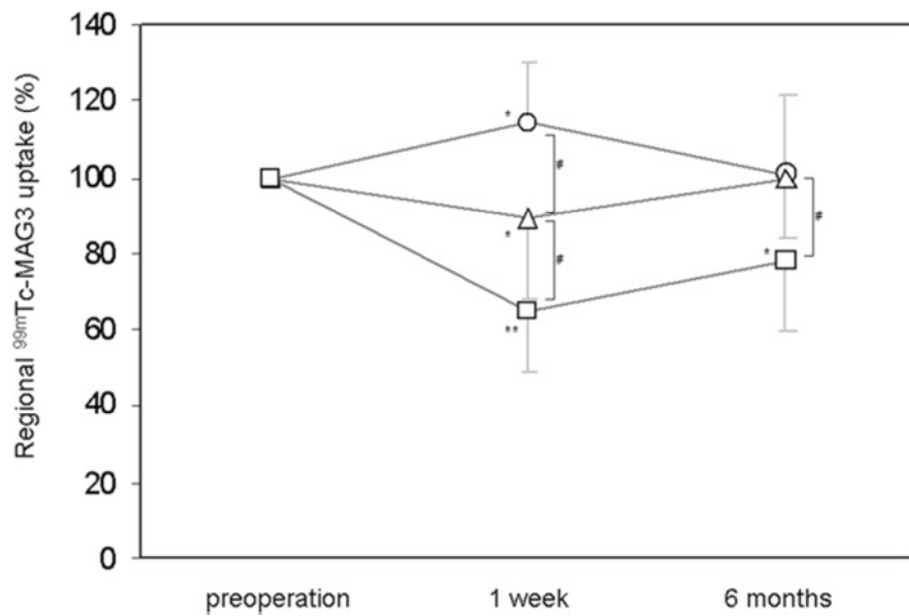


Fig. 1 Changes in regional ^{99m}Tc -MAG3 uptake in the operated kidney

(Y. Funahashi et al. Urology 79: 160-165, 2012)

○：阻血時間 20 分未満。△：阻血時間 20 分以上 25 分未満。□：阻血時間 25 分以上。
術後 6 か月で阻血時間 25 分以上の群のみ有意に腎機能が悪化している。

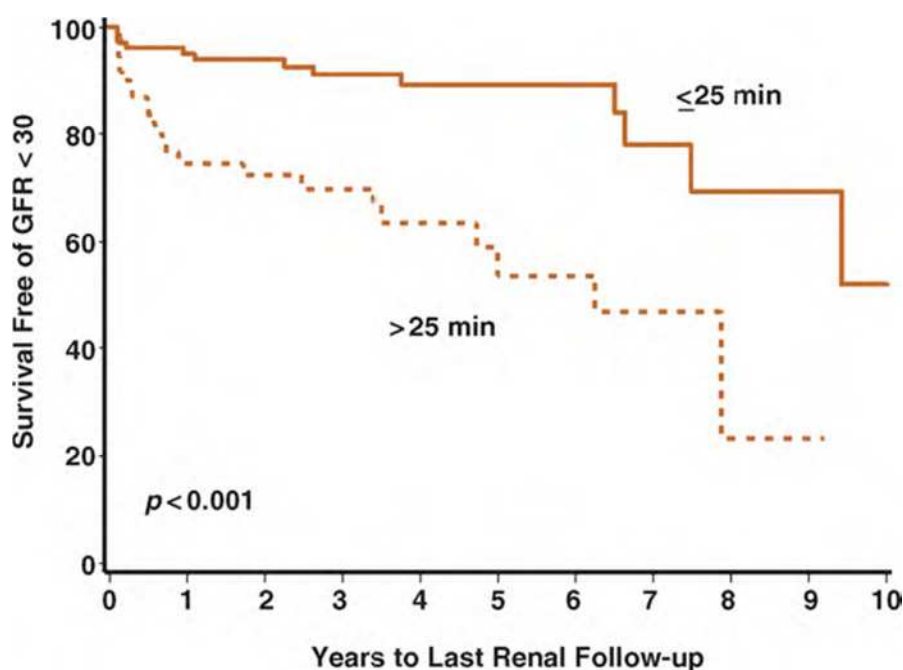


Fig. 2 Risk of developing new-onset stage IV chronic kidney diseases for patients treated with >25 min versus <25 min of warm ischemia.

(R. H. Thompson et al. European Urology 58(2010)340-345)

実線：阻血時間 25 分以内。点線：阻血時間 25 分超

阻血時間 25 分超の群で有意に GFR30 未満 (CKD grade IV) の頻度が増加している。

＜本治療に期待する腎阻血時間 25 分以内の率＞

Go ら (Go AS et al. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.) の報告によると、GFR が低下すると、死亡率、心血管系疾患の発症率、入院率のいずれも上昇することが示されています。

腎予後改善によってもたらされる患者の予後および QOL への影響を考慮し、本治療が従来の腹腔鏡下腎部分切除に比べ腎阻血時間 25 分以内の率で 5-10%改善 (Number needed to treat (NNT)=10~20 に相当) できれば、臨床的意義があると考えています。

医療経済学的意義から本治療の導入による費用の増分を鑑みると、上記で示した 5-10%よりも更に 5-10%程度改善する必要があると考えます。

以上の考察を踏まえ、腎阻血時間 25 分以内の率の期待値は、本治療の臨床的効果 (腎予後改善) と費用対効果の双方を考慮し、従来の腹腔鏡下腎部分切除において想定する 25% (閾値) に比べ 15%の増加が必要と判断し 40%に設定しま

した。

＜非移行率＞

腹腔鏡下腎部分切除術の開腹手術への非移行率は、ヒストリカルコントロール（参考文献 1）では 92.6%であったことから、本試験の非移行率を 95%と設定しました。

ヒストリカルコントロールに用いた本調査は日本泌尿器内視鏡学会が行った全国調査であり、後ろ向き研究ではあるものの 1375 例のデータを集積し、我が国の腹腔鏡下腎部分切除術のデータとしては最も信頼できうるものです。

また、海外の報告においても（参考文献 29, 31）開腹手術への非移行率は 94.5-96.8%と安定して報告されており、非移行率については本試験でもほぼ変わらない成績が得られると想定されます。実際、これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012 年 12 月現在、10 施設 75 例）においても、本治療の非移行率は 95.5%でした。

研究実施計画書「8.3 治療の中止」に従って移行に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術と本治療では、ほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

＜切除断端陰性率＞

切除断端陰性率はヒストリカルコントロールで 98%、他の報告（文献 28、29、31）においても 93-99.2%であり、各報告で安定した数値が報告されています。本試験でもほぼ変わらない成績が得られることが想定されます。これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012 年 12 月現在、10 施設 75 例）においても、本治療の切除断端陰性率は 100%でした。

根治切除が可能な症例を対象に、根治切除を目的として手術を行うことから切除断端陽性例は極めて少数となることを想定しています。また、本治療で切除断端陽性に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術とほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

3. 臨床試験実施計画書の p24 7.2 に「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」とある。

データセンター側の業務手順を臨床試験実施計画書外に定めることはありえるが、担当医側が取る手順は臨床試験実施計画書内に定め明記するべきである。この点について臨床試験実施計画書の改訂が必要である。

また、臨床試験実施計画書 p54 に記されている「各実施医療機関で保管され

た患者照合リスト」の作製方法・管理方法を具体的に定めるべきである。

【回答】

ご指摘の研究実施計画書「7.2 症例登録」の「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」は、データマネジメント担当者の症例登録の手順を意図したもので記載不備でした。ご指摘を踏まえ、研究実施計画書を改訂しました。

また「各実施医療機関で保管された患者照合リスト」の作成方法・管理方法については具体的な方法を研究実施計画書「17.4.3 利用方法」「17.4.4 個人情報管理責任体制」に記載しました。

4. 臨床試験実施計画書 p31 9.4 に有害事象の緊急報告とその後の対応について定められている。しかしこの中には、先進医療通知で求められる要件に対応するための報告範囲の規定、具体的な手順が記されていない。有害事象への対応に関する規定は「手順の詳細については、別途規定する」とされているが、その「別途」が何を指すか明確では無く、問題が発生したときに担当医が速やかな対応をすべき事象であるのか否かも判断がつかない。別途提出されている「安全性情報の取り扱いに関する手順書」に基づき対応を取るのであれば、その旨明記した上でこの手順書を臨床試験実施計画書と一体的に管理するよう添付資料とする・別添記載とせずに臨床試験実施計画書の中に盛り込む、という対応を取るべきである。

【回答】

ご指摘に従い、研究実施計画書「9 安全性情報」に「安全性情報の取り扱いに関する手順書」の内容を追記いたしました。

5. 有害事象について、想定される・予測されるグレードについて臨床試験実施計画書に情報を記載しておくことも検討されるべきである。

【回答】

ご指摘のとおり、有害事象の想定されるグレードについて、現在得られている情報を研究実施計画書「9.2 予想される有害事象／表 1 Clavien-Dindo 分

類による術後合併症」に記載を追記しました。

6. 臨床試験実施計画書の p43 13. 2. 2 解析対象集団の規定に「登録後に本試験の適格基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例」とあるが、プロトコル治療が開始された症例がこのような条件に合致するとして解析対象集団から除外されることは無いと解釈して良いか。申請者の見解を示されたい（回答にあたっては、データ管理責任者、統計解析責任者にも確認を取ること）。

【回答】

ご指摘の通り、プロトコル治療開始後に解析対象から除外されることはございません。

研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)」の定義は、ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の p. 24 「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されたものを意図して記載致しました。本ガイドラインにおける FAS の考え方に従い、適格基準を満たしていない被験者は、以下の条件 i) から iv) を満たすと判断される場合に限り除外を検討致します。

- i) 登録基準は登録前に評価されている
- ii) 除外の対象となる適格規準違反の発見は完全に客観的になされる
- iii) すべての被験者が適格規準違反について同様の綿密さで調べられている。
- iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関する全ての違反が除外される。

上記が明確になるよう、研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団」においても、下記の文章を追記致しました。

「上記の症例を除くにあたっては、研究代表者、統計解析責任者の協議の上、偏りを導入する可能性について検討した上で実施する。この際には ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されている条件に留意する。」

先進医療B028 に対する第 16 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：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成 26 年 5 月 13 日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 主要評価項目は、切除断端陰性かつ腎阻血時間 25 分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合になります。
- これは例数設計の閾値や期待値を算出するのに用いられている切除断端陰性となる状態を満たす患者さんの数の占める割合と腎阻血時間 25 分以内の状態を満たす患者さんの数の占める割合とを掛け合わせた値とは必ずしも一致しないのではないのでしょうか（切除断端陰性となる状態を満たすことと腎阻血時間 25 分以内の状態を満たすことは互いに独立な事象と考えてよいのでしょうか）。
- この点についても統計家とともに検討してください。
- 一致しない(独立と考えてよくない)と考えられるならば、個々の状態の割合の単純な掛け算よりもむしろ、切除断端陰性かつ腎阻血時間 25 分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合を過去の成績から閾値を設定した方がよいです。
- 一致する(独立である)と見做してよいならば、設定根拠をより明確にするためにも、その旨とともに掛け算の式を記述してはどうでしょうか(修正版の 2.5.2 項では式が削除されたことにより、閾値 23.3%, 期待値 37.2%がどのように出てきたのかが不明瞭になってしまっています)。

【回答】

ご指摘を踏まえ「切除断端陰性となる状態を満たす」とこと、「腎阻血時間 25 分以内の状態を満たす」ことが、互いに独立な事象と見做すことの妥当性を統計解析責任者と再度検討いたしました。

「腎阻血時間 25 分以内」は手術中の手技的結果として得られます。一方、「切除断端陰性」は術後に行われる病理学的診断の結果として得られます。これより「腎阻血時間 25 分以内」と「切除断端陰性」の間に直接的な関連があると考えられるよりも、独立な事象と見做す方が本試験の設定においては臨床的にもっともらしいと考えました。

以上の考察を踏まえまして、ご指示に従って設定根拠をより明確にするため、上記の旨とともに閾値および期待値の計算式を研究実施計画書の 13.1 章に記述致しました。

第18回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成26年6月12日

先進医療B 実施計画等再評価表 (番号 B028)

評価委員 主担当：直江
副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：斎藤

先進医療の名称	ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	da Vinci サージカルシステムを用いたロボット支援腹腔鏡下部分切除術の有用性を検討するため、画像診断により cT1, cN0, cM0 ステージの腎がんと判定された患者を対象に腎部分切除術を行う。主要評価項目を腎機能の温存と根治切除（切除断端陰性かつ阻血時間 25 分以内）とする多施設共同非盲検単群試験である（予定組み込み症例数：100 例）

【実施体制の評価】 評価者：直江

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。）		

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

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。）		

【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	☒	・ 不適
5. 補償内容	☒	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 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。）		

【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	☒	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒	・ 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	☒	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒	・ 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	☒	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒	・ 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。）		

【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	100 例	予定試験期間	登録期間 1 年、追跡期間 5 年	
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。） 指摘のあった事項に関して十分対応しているので問題ない。				
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。）				

医療技術の概要

先進医療申請医療機関：神戸大学

内視鏡手術支援用ロボット

ダヴィンチ

da Vinci サージカルシステム

による腎部分切除術

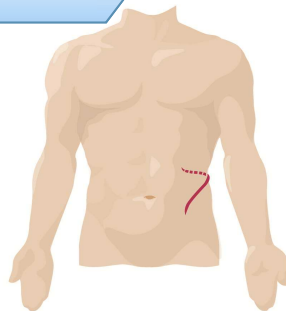
技術の特徴

遠隔操作による手術ロボット「da Vinciサージカルシステム」を用いて、内視鏡下に腎部分切除を行う。この手術ロボットでは、高解像度画像により手術する部分の視野（術野）を立体的に把握することができる。操作ボックスでの執刀医の動きは、手術する部位において微細な動きとして忠実に再現され、手術を行うことができる。

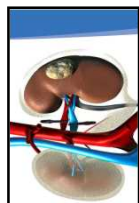
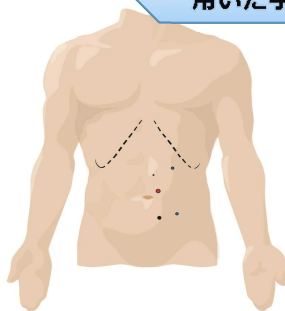
腎部分切除術

手術機器及びスコープで小切開を加えて手術部位付近から体内挿入するため、開腹手術に比べ傷を小さくできる。

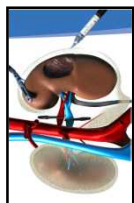
開腹手術



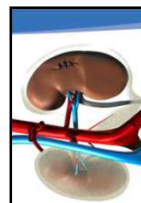
da Vinciを用いた手術



腎臓癌



部分切除

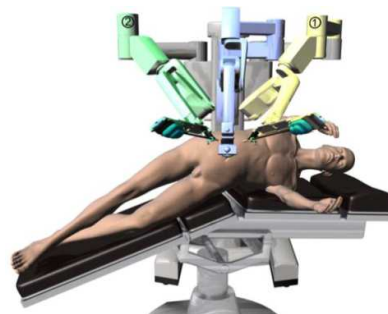


縫合

手術する側の腎臓の血流を一時的に遮断し、ロボットアームを用いて腎臓がんを切除した後、手術部を縫い合わせて血流を再開する

da Vinciサージカルシステム

ロボットアーム



da Vinciの手術器具は人間の手よりも広い可動範囲と手ぶれ防止機能を持ち、執刀医の操作を忠実に再現する



操作ボックス

執刀医は拡大視野と3D画像で体内を鮮明に観察しながらここで操作を行う



ビジョンカート

助手や手術スタッフ用モニター及び内視鏡等の併用医療機器を収納する



保険適用申請までのロードマップ(保険収載申請)

試験技術: ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

使用医療機器(薬事承認済): da Vinciサージカルシステム(DVSS)

先進医療での適応疾患: 腎癌

国内の治療成績

術式: DVSSを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術
対象疾患: 腎癌

神戸大学の成績

- ・ 期間: 2011年6月 ~ 2014年 4月末
- ・ 患者数: 51名
結果の概要: 切除断端癌陰性率: 100%
阻血時間25分以下の症例割合: 80%

日本内視鏡外科学会の調査

- ・ 期間: 2010年7月 ~ 2012年 12月末
- ・ 患者数: 75名
結果の概要: 切除断端癌陰性率: 100%
阻血時間25分以下の症例割合: 67%

先進医療B

- ・ 試験名: 腎癌患者を対象としたda Vinciサージカルシステム(DVSS)によるロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性及び安全性に関する多施設共同非盲検単群臨床試験
- ・ 試験デザイン: 多施設共同非盲検単群試験
- ・ 期間: 2014.6. ~ 2020.5.
- ・ 予定登録者数: 100症例
- ・ 主要評価項目: 腎機能温存と根治切除(切除断端癌陰性かつ阻血時間25分以内)
- ・ 副次評価項目: 周術期成績、腎機能ほか

日本泌尿器科学会
日本泌尿器内視鏡学会
日本内視鏡外科学会 要望

保険収載申請

欧米での現状

- ・ 薬事承認: 米国: 有(FDA承認済)、欧州: 有(CEマーク取得済)
- ・ ガイドライン記載: 有(ヨーロッパ泌尿器科学会のガイドライン http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf)
「開腹手術が標準治療であるが、ロボット腎部分切除術は腹腔鏡手術とともに選択可能な治療法である」
- ・ 進行中の臨床試験: 無

当該先進医療における、

選択基準: ①臨床的にcT1,cN0,cM0腎癌と診断され、腎部分切除が可能である、③単発腫瘍、④臨床検査の結果が既定の条件を満たしている、⑤同意取得時の年齢が満20歳以上、⑥本人から文書による同意が得られる。

除外基準: ①活動性の重複癌を有する、②腎移植歴、③6か月以内に腎癌の治療を受けている、④抗凝固剤の中止が不可能、⑤輸血を要する貧血または出血傾向を有する、⑥病的肥満(BMI $\geq$ 35)、⑦透析患者、⑧妊婦または妊娠している可能性、または授乳中の女性、⑨精神疾患または精神症状、⑩その他、医師が不適と判断した患者。

予想される有害事象: 出血、静脈血栓症(深部静脈血栓症)、肺塞栓症、尿漏、術式変更、創部感染症、他臓器損傷、仮性動脈瘤、腎性高血圧症、創部ドレナージ、急性腎機能障害、熱傷、血腫、トロッカーによる組織への損傷、再入院等。

【別添 1】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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：cT1 腎癌

効能・効果：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術における腎癌の制癌性と術後の腎機能温存

【従来の手術方法との比較】

本試験の対象となる cT1,cN0,cM0 腎癌に対する標準治療は手術治療である。従来は対側腎機能に問題がなければ根治的腎摘除術が行われていた。しかしながら、腹腔鏡もしくは開腹による腎部分切除の長期予後が非常に良好で腎摘除術と変わらず、5 年間の癌特異的生存率が 89～96%であることが分かってきたため小径の腎腫瘍は積極的に腎部分切除術が施行されるようになってきた。この背景には小さな腎腫瘍では 10%程度が良性腫瘍である可能性があること、単腎になった場合に過剰濾過（hyperfiltration）により腎機能が低下するリスクがあることなどの理由があげられる。

従来の腎癌に対する開腹による腎部分切除術は、術後の疼痛、社会復帰まで長期間を要するなど高侵襲かつ術後の生活の質（QOL）を低下させる術式であった。1990 年代に入り、腹腔鏡下腎部分切除術が導入され、低侵襲での腎部分切除が行われるようになった。しかし本術式は二次元視野のもと、低可動域の鉗子を用いて行うため、繊細な操作を行うにはやや難点が残っている。腎部分切除術の場合、腎臓を一時的に阻血して腎の切除と縫合を行うため、切除および縫合操作に高度な腹腔鏡手術技術を要し、開腹手術に比べ阻血時間が長くなることで、術後の腎機能の低下を引き起こしてしまう。

こうした問題点を克服すべく、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が欧米を中心に普及してきた。

ロボット支援腹腔鏡下手術を腎癌領域に適応した場合の利点としては、腎の切除・縫合におけるロボット支援腹腔鏡下手術の精度の向上がまず挙げられる。腎部分切除においては癌の根治性と術後の腎機能温存を両立させる必要がある。通常の腹腔鏡手術は 2D 画像であり、術者は奥行き感が得られず、鉗子の自由度も少ないため、意図する切除、縫合ができない。このため、腎の切除・縫合に際して過剰な切除や縫合時間を延長することとなる。ロボット支援腹腔鏡下手術では、拡大視の 3D 画像を確認しながら、自由度の高い鉗子で腎の切除・縫合を行え、腫瘍の制癌性は保ったまま腎機能を最大限に温存する「腎癌の根治手術」が可能である。海外のこれまでの報告でも、腎部分切除においてロボット支援腹腔鏡下手術は腹腔鏡下手術よりも癌の切除断端陰性率など癌制御は同等であり、腎の阻血時間などの腎機能温存の短期成績については良好であった。その他ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の開腹腎部分切除術や腹腔鏡下腎部分切除術に対する非劣性や、ラーニングカーブの良好な立ち上がり報告されている。本邦ではこれまで約 75 例程度のロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が行われている（2012 年 12 月末現在、日本内視鏡外科学会の調査）。

【神戸大学での実績】

神戸大学では、2011 年から 2013 年 1 月までに希望した切除可能腎癌 26 名の患者に当該申請技術であるロボット支援腹腔鏡下手術を自費診療で施行しており、従来の当

院での腹腔鏡手術、開腹手術と比較し、出血量の中央値 10 mL (0~140 mL)、阻血時間の平均 24 分、術後 eGFR の低下は平均 9 mL/分/1.73 m² で、出血量は少なく、阻血時間の延長もなく、術後の腎機能も良好であった。(J Endourol, 2013; 27: 1384-1388.)

【別添 2】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格患者とする。

【選択基準】

- 1) 腹部造影 CT（造影剤が適応できない患者に対しては MRI 検査）で臨床的に cT1 腎癌と診断され、腎部分切除が可能である。
*腹部造影 CT のスライスは 1 cm 以下とする。
- 2) 腹部造影 CT（造影剤が適応できない患者に対しては MRI 検査）でリンパ節転移、他の腹腔内臓器への転移を認めていない（cN0, cM0）。
- 3) 胸部 CT、骨シンチグラフィーで転移を認めていない（cM0）。
- 4) 単発腫瘍である。
- 5) 登録前 6 週（42 日）以内の最新の検査値が下記のすべてを満たす。
 - ・白血球数 $\geq 3000/\mu\text{L}$
 - ・血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\mu\text{L}$
 - ・AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ・ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ・総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ・血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 6) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上である。
- 7) 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。

【除外基準】

- 1) 活動性の重複癌を有する。
- 2) 過去に腎移植歴を有する。
- 3) 6 か月以内に腎癌の治療を受けている。
- 4) 抗凝固剤の中止が不可能である。
- 5) 輸血を要する貧血または出血傾向を有する。
- 6) 病的肥満（BMI ≥ 35 ）の患者である。
- 7) 透析を受けている患者である。
- 8) 妊婦または、妊娠している可能性のある女性または授乳中の女性である。
- 9) 精神疾患または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
- 10) その他の理由により、本試験に参加する医療機関の試験責任医師または試験分担医師が本試験への参加を不適格と判断する。

【別添3】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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

本邦における腹腔鏡下腎部分切除術の多施設共同観察研究のデータをヒストリカルコントロール（54施設、1,375例：J Endourol. 2012; 26: 652-9）として、腎部分切除可能な腎癌患者を対象に、da Vinciを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の有効性を、腎機能温存と根治切除を主要評価項目として評価する。

事前に設定した閾値に対して有意に優る場合、本対象に対する本治療法が腹腔鏡下腎部分切除術に比べて優れた治療法であると判断する。

➤ 副次評価項目

- ・ ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂割合
- ・ 腹腔鏡下手術もしくは開腹手術移行割合
- ・ 全生存期間
- ・ 無再発生存期間
- ・ 手術時間
- ・ コンソール時間
- ・ 出血量
- ・ 腎機能（eGFR）
- ・ 術後回復経過（術後経口摂取開始日、術後入院期間）
- ・ 周術期（術中及び早期術後）有害事象（尿漏、出血、その他）
- ・ 術後有害事象
- ・ 晩期有害事象（心疾患、脳血管障害）
- ・ 機器の不具合

【解析対象集団】

本試験に登録されたすべての症例を全登録例とする。

1) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set:FAS）

全登録例のうち、以下の症例を除いた症例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set:FAS）に含める。

- ・ 登録後に本試験の適格基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例
- ・ 重大なプロトコル違反があった症例

2) 安全性解析対象集団

全登録例のうち、プロトコル治療が開始された症例を安全性解析対象集団に含める。

【主要評価項目の解析】

FASを対象として、腎機能温存と根治切除率を求める。二項分布に基づく正確な方法を用い、閾値23.3%に対して両側p値を算出し、両側有意水準5%を下回る場合に有意と判断する。

腎機能温存と根治切除率の 95%信頼区間は、二項分布に基づく正確な方法を用いて算出する。

【副次評価項目の解析】

1) ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂

FAS を対象として、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂率を算出する。

必要に応じて 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、二項分布に基づく正確な方法を用いる。

2) 腹腔鏡下手術もしくは開腹手術移行

FAS を対象として、腹腔鏡下手術もしくは開腹手術移行率を算出する。

必要に応じて 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、二項分布に基づく正確な方法を用いる。

3) 全生存期間、無再発生存期間

FAS を対象として、全生存期間、無再発生存期間を Kaplan-Meier 法を用いて評価する。必要に応じて、年次率およびその 95%信頼区間など適切な要約統計量を用いて要約する。

4) 手術時間、コンソール時間、出血量

安全性解析対象集団を対象として、手術時間、コンソール時間、出血量について、中央値、最小値、最大値など、適切な要約統計量を用いて要約する。参考のため、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂例のみに限った解析も行う。

必要に応じて 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、正規分布に基づく方法を用いる。

5) 腎機能 (eGFR)

安全性解析対象集団を対象として、各時点の eGFR について、中央値、最小値、最大値など、適切な要約統計量を用いて要約する。参考のため、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術完遂例のみに限った解析も行う。

必要に応じて 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、正規分布に基づく方法を用いる。

6) 術後回復経過

安全性解析対象集団を対象として、術後経口摂取開始日数および術後入院期間について、頻度、中央値、最小値、最大値など、適切な要約統計量を用いて要約する。

必要に応じて 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、正規分布に基づく方法を用いる。

7) 有害事象、機器の不具合

安全性解析対象集団を対象として、発現した有害事象について、周術期（術中及び早期術後）有害事象、術後有害事象、および晩期有害事象に分けて一覧表を作成する。また頻度や割合などの適切な要約統計量を用いて要約する。

安全性解析対象集団を対象として、機器の不具合について一覧表を作成する。また頻度や割合などの適切な要約統計量を用いて要約する。

必要に応じて 95%信頼区間を算出する。95%信頼区間を算出する際には、二項分布に基づく正確な方法を用いる。

**【別添 4】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」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：2014 年 9 月から 6 年間（登録期間：1 年間／追跡期間：5 年間）

予定症例数：100 症例（本試験は多施設共同臨床試験として実施）

本試験には組み込まないが、既の実績のある症例数：46 症例（2014 年 1 月末現在）

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	腎癌	(自) 2011 年 6 月 11 日 (至) 2011 年 6 月 29 日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。切除組織は腎癌で根治切除であった。術後合併症認めず経過良好にて退院となった。
年齢 35 歳 性別 男・女				
整理番号 2	腎癌	(自) 2011 年 10 月 12 日 (至) 2011 年 10 月 21 日	軽快	左腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。切除組織は腎癌で根治切除であった。術後合併症認めず経過良好にて退院となった。
年齢 56 歳 性別 男・女				
整理番号 3	腎癌	(自) 2011 年 12 月 20 日 (至) 2011 年 12 月 30 日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。切除組織は腎癌で根治切除であった。術後合併症認めず経過良好にて退院となった。
年齢 78 歳 性別 男・女				

他 41 例（病名ごとに記載すること）

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	腎癌	(自) 2011 年 6 月 30 日 (至) 2011 年 7 月 24 日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。術後 AMI を発症し、心臓カテーテル検査およびステント留置術を施行した。本症例は狭心症、ステント留置の既往があり、本術式との関連は低いと考えられる。その後の経過は良好にて退院となった。
年齢 68 歳 性別 男・女				
整理番号 2	腎癌	(自) 2013 年 10 月 25 日 (至) 2013 年 11 月 8 日	軽快	右腎腫瘍を認めロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行した。腫瘍は完全切除で切除側の腎機能は十分温存された。術後経過良好で術後 8 日で退院となった。その後血尿を認め外来受診し、CT で切除部の仮性動脈瘤を認めた。血管カテーテルによる塞栓術を施行した。施行後血尿は消失し、施行後 7 日目で退院した。
年齢 39 歳 性別 男・女				

他 0 例（病名ごとに記載すること）

【設定根拠】

主要評価項目である腎機能温存と根治切除に関して、閾値 23.3%、期待 37.2%とし単群試験デザインで評価する。

本試験の解析は、選択バイアスを避けるため ITT (Intention-to-treat)の原則に基づいて行う。これより、プロトコル治療開始後にプロトコル治療中止となり、腹腔鏡手術または開腹手術に移行した症例も、主要評価項目の解析対象に含める必要がある。腹腔鏡手術または開腹手術への移行率は、これまでの報告に基づいて 5%以内を期待する。コントロールとなる腹腔鏡手術を行った場合にも、ほぼ同程度の腎部分切除不能例が予想されるため、開腹手術移行例として同じく 5%以内を期待する。以上より、非移行例の割合として、それぞれ 95%を想定した。切除断端陰性率は、ヒストリカルコントロールに基づき 98%とした。ロボット支援腹腔鏡手術においても同様の成績が期待できるため、切除断端陰性率を同じく 98%とした。

本邦における腹腔鏡下腎部分切除術の多施設共同観察研究 (54 施設、1,375 例:J Endourol. 2012; 26: 652-9) などの報告に基づき、ヒストリカルコントロールである腹腔鏡手術では、腎阻血時間 25 分以内を達成するのは少数であり、後向き研究に含まれる選択バイアスの影響を保守的に考慮したとしても、腹腔鏡手術における腎阻血時間 25 分以内率が 25%以上になることはないと考えた。閾値として保守的な設定を行うことで、単群試験デザインの主たるデメリットの 1 つでもある選択バイアスに対して頑健になる。これより、単群試験デザインでの評価が可能であると考え。腎機能温存に関する臨床的観点から、腎阻血時間 25 分以内率の閾値 25%に対して 15%以上改善し、da Vinci を用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の場合に 40%以上とすることができれば、本試験治療を臨床的に有用な治療であると判断できると考えた。

以上より、閾値 23.3%および期待 37.2%は、非移行率および切除断端陰性率は両群共通としてそれぞれ 95%、98%とし、腎阻血時間 25 分以内率はそれぞれ 25%、40%とし、「2.5.1 評価項目」で示した根拠に基づき、全てを満たす場合に主要評価項目である腎機能温存と根治切除と判断できることより以下の式により算出した。

閾値：非移行率 95%×切除断端陰性率 98%×腎阻血時間 25 分以内 25%=23.3%

期待値：非移行率 95%×切除断端陰性率 98%×腎阻血時間 25 分以内 40%=37.2%

ここでは独立性を仮定して算出した。独立性を仮定したのは術中の手技的結果として得られる腎阻血時間 25 分以内は、術後に病理学的結果として得られる切除断端陰性と直接関連がなく、独立であるとする方が適切であると考えたためである。

以上の考察に基づき、主要評価項目である腎機能温存と根治切除の閾値 23.3%、期待 37.2%、両側有意水準 5%、検出力 80%以上として、二項分布に基づく正確な方法に基づいて必要解析対象症例数を求めると 93 例以上となる。10%以下の解析除外例を考慮して本試験の予定症例数を 100 例と設定した。

2012 年 12 月末時点で約 75 例のロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が本邦にて施行されている。本試験は日本泌尿器科学会および日本泌尿器内視鏡学会の支援の下、先進医療制度下で実施可能であれば、登録期間 1 年で 100 例の予定登録数の達成は可能と考える。

【別添5】「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【プロトコル治療】

症例登録後 30 日以内にプロトコル治療を開始する。

本試験で行うプロトコル治療は、全身麻酔導入時点から、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を完遂（プロトコル治療完了）またはプロトコル治療を中止するまでとする。なお、手術の終了は閉腹終了時とする。

【ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術】

ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術を施行するにあたっては、日本泌尿器内視鏡学会のガイドラインに従って行う。ロボットは da Vinci サージカルシステムもしくは da Vinci Si サージカルシステムを使用する。

手術担当責任医師が執刀する。到達法（経腹膜、後腹膜）については規定しない。

ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術は、以下の手順に従って施行する。

- 1) 全身麻酔を行う。
- 2) カメラポートを挿入する。
- 3) 後腹膜アプローチの場合はカメラポート挿入前に後腹膜の展開を行う。
- 4) 二酸化炭素で気腹し、腹腔内または後腹膜の観察を行う。
- 5) 腹腔内または後腹膜の検索による腹腔鏡所見において切除可能か判断する。
- 6) 追加のポートを挿入する。内視鏡用ポートの位置、本数、種類は規定しない。
- 7) ロボットを用い、腎血管周囲の剥離を行い、阻血する動脈を確保する。
- 8) ロボットを用い、腎周囲の剥離を行い、腫瘍を同定する。
- 9) 超音波で腫瘍を確認する。
- 10) ロボットを用い、腫瘍周囲の切除範囲を決定する。
- 11) 腎動脈の遮断（腎阻血）を行う。
- 12) ロボットを用い、腎部分切除（腫瘍切除）を行う。
- 13) ロボットを用い、尿路および血管の縫合を行う。
- 14) ロボットを用い、腎縫合を行う。
- 15) 腎動脈遮断を解除する。
- 16) 止血を確認する。

【術者】

各実施医療機関の試験責任医師が試験責任医師および試験分担医師の中からロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術の手術担当責任医師を 1 名以上指名する。各実施医療機関の手術担当責任医師の名簿を管理する。

本試験においては、手術担当責任医師が執刀することとし、手術担当責任医師以外の医師が執刀することは許容しない。

手術担当責任医師は以下のすべてを満たさなければならない。

- 1) 腹腔鏡下または開腹下の腎部分切除の執刀を 10 例以上
- 2) 腹腔鏡下または開腹下の腎摘除術の執刀を 30 例以上
- 3) ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘の執刀を 20 例以上
- 4) ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除の執刀を 10 例以上

- 5) 日本泌尿器内視鏡学会の「泌尿器科領域における da Vinci 支援手術を行うに当たってのガイドライン」にある資格

【腎動脈遮断】

腫瘍切除前に腎動脈を遮断する。腎阻血の方法は腎動脈の全遮断または部分遮断を用いる。腫瘍の大部分が腎より突出しており、無阻血で出血のコントロールが可能と判断された場合のみ無阻血も許容する。静脈遮断の有無については規定しない。

【手術の品質管理・品質保証】

内視鏡下に手術操作を行っている全過程（後治療として実施した腹腔鏡手術も含む）をビデオ記録として保存する。

以下のいずれかに該当する場合、研究事務局はビデオ記録を確認する。

- 1) 術中に重大なプロトコル違反が生じた場合
- 2) 周術期有害事象（術中）の発現が報告された場合
- 3) その他、研究事務局が必要と判断した場合