

平成 22 年 8 月 26 日

「インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植（高度医療整理番号 018）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

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

1. 高度医療の概要

高度医療の名称： インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植

適応症：インスリン依存状態糖尿病

内容：

（先進性）

1）膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。

2）膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができている。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。

（概要）

膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して、他人より提供された膵臓から分離した膵島組織を移植することで血糖の安定性を取り戻すことを可能とする医療である。

局所麻酔下に膵島組織を門脈内に輸注する方法で移植され、低侵襲かつ高い安全性を有することが特徴である。

本治療法においては、血糖安定性を獲得するまで移植は複数回（原則3 回まで）実施でき、免疫抑制法は新たに有効性が確認されているプロトコールが採用されている。

（効果）

血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。

（高度医療に係る費用） 典型例として福島医大のものを下記に記載した。

入院分	10,382,695 円
外来分	2,752,538 円
計	13,135,233 円

申請医療機関

福島県立医科大学附属病院

協力医療機関

東北大学病院
国立病院機構千葉東病院
京都大学医学部附属病院
大阪大学医学部附属病院
福岡大学病院

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

開催日時：平成21年12月9日(水) 10:30～12:30 (第12回 高度医療評価会議)

議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

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

(本会議での指摘事項)

別紙第12回高度医療評価会議資料1-4 評価表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年1月29日(月) 10:30～12:30 (第13回高度医療評価会議)

議事概要

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

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より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、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

【指摘点1】

脾島移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画のもと、3例の脾島分離を実施出来る体制を確保すること。

【指摘点2】

同意書で、臨床試験期間中の研究費や薬剤無償提供も含めて、費用負担をより明確にするだけでなく、臨床試験期間終了後の費用負担についても、具体的な数値を入れて補足すること。

【関連指摘点】

表中「高度医療」のすぐ上のマス目は空白であり誰が負担するのか不明瞭です。ここは「被保険者負担」として左隣のマス目と結合するか、あるいは「私費あるいは病院負担」と書く必要があると思います。

【指摘点3】

同意書で、緊急連絡先以外にも、試験全体についての相談窓口も記載すること。

【指摘点4】

MMFの血中濃度測定は行わないということであるが、新しい医療技術を評価し、薬事承認に繋げるための臨床研究であり、重篤な感染症等も懸念されるので、MMFの血中濃度モニタリングを追加するべきではないか。

【関連指摘点】

MMF 血中濃度測定 of 測定時期・測定方法については実施計画書（プロトコール）中に明記してください。CRF の改変だけでは不十分です。

【指摘点 5】

移植臓器への拒絶反応をモニタリングするマーカー等の探索が必要ではないか。

【指摘点 6】

リンパ球のクロスマッチ検査の意義について。検査結果によって臓器移植の実施に際し、判断の基準になるのか明確に書かれていない。移植した臓器が生着するか、あるいは拒絶されるか事前に判るような指標を開発することが重要と考えられる。

バックアップのデータとして、HLA をとっておくというのも検討の余地があるのではないかと意見あり。

【指摘点 7】

サイモグロブリンやエタネルセプトなど個々の免疫抑制剤の入っている意義、理由を説明すること。特に組み合わせる意義と、組み合わせることによって生じるリスク

【指摘点 8】

一次登録と二次登録の間にはタイムラグがあるはずだが、そうであれば二次登録時の適格性の確認方法を明らかにしておくべきと考えます。

【指摘点 9】

臨床試験実施計画書・CRF とともに研究者自身による再 review・研究者自身による CRF への記入テストを行われることを強くお勧めします。

【指摘点 10】

臨床試験実施計画書の表紙など、わかりやすいところにバージョン・改訂履歴が記載されるべきである。

【指摘点 11】

抗 TNF 製剤あるいは免疫抑制剤投与下の B 型肝炎ウイルスの再活性化に対する対応が必要。

3. 高度医療評価会議での検討結果

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

第12回高度医療評価会議 平成21年12月9日	資料1-3
----------------------------	-------

高度医療 評価表（番号 018）

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー 膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【実施体制の評価】 評価者：猿田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
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。） この技術は膵島移植研究会として、これまで検討されてきた医療技術であり、申請は、現在、この研究会の責任者が所属する福島医科大学から出されています。画期的技術で非常に効果的な治療です。問題点は膵島組織の分離のところだけです。		

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施責任医師の体制 ；分離した膵島を移植する際に、放射線科医師の協力を得るのであれば、当該放射線科医師を実施者に加え、当該手技の責任を明確とすることをお勧めする。 実施医療機関の体制 ；膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては、膵島を分離することが可能か不明である。公知情報を付度するに、膵臓の procurement 後の保存状況、膵島の分離における純度と回収率は実施者の手技に依存する。この点を		

勘案し、既実施経験保有施設のみの許可とし、膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては概ね3例の膵島分離・移植を臨床研究下にて実施、分離膵島の純度、工程管理状況、被移植症例のデータ等を勘案したうえで実施可能水準に達したと判断された場合に第3項先進医療として再申請されたい。

医療技術の有用性等；膵島移植は、1974年に世界で初めて実施され、我が国では2003年国立千葉東病院の剣持らが先陣を切って以来、京都大学など複数の施設で臨床研究として実施されてきた。貼付の学術論文などを見る限り、現状で1型糖尿病患者にとっては究極の治療法であるといえ、有害事象報告を勘案しても有用性は高く、推進すべき医療技術であると認識する。膵臓移植と比較し、免疫抑制剤の用量を減じることが可能で、本申請においてもエドモントンプロトコールよりも長期予後を改善させうる免疫抑制剤プロトコールの使用を試みている。免疫抑制剤プロトコールの明確化がなされればより望ましい。

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。）

実施医療機関の体制；膵島分離・移植の経験を有しない施設を除外して再度申請が望ましい。

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

医療技術の有用性等：膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く推進を期待する医療技術である。移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。これまで国内外で実施された膵島移植においてエドモントン・プロトコール（抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス）に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文（Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006）はエドモントン・プロトコールを用いたものである。しかしながら本研究では、サイモグロブリン、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。

申請者の添付した文献②-1は免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3は6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを用いておりプロトコールが異なる。

本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

エドмонтン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスを MMF に置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

シロリムスに代えて MMF を使う場合、MMF の用量設定のための目標濃度について見解を提示されたい。

移植臓器への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントに対して至適な用量を個別調節するのか明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回臓器移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

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。）
すでに国内外で相応の実績のあるエドмонтン・プロトコールであれば、高度医療としての実施は適と判断する。しかしながら、未だ臨床評価結果が出ていない新しい投薬法は有効性と安全性が未知であることから、保険併用の高度医療ではなく、まずは純然たる臨床研究として実施することが望ましい。

【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 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ○ 臨床試験に参加することによって得られる利益の内容の記述が抽象的で不明確なので、既実施の18症例の結果について、より具体的に説明すべきである。 ○ 副作用の説明が甘く実態を正確に表していないので、厳しい内容についても正しく記述する必要がある。 ○ 費用についての説明が分かりにくく、費用負担内訳表の中で、被保険者負担の一部負担金の部分のみ色付けすると、その額のみが患者負担であるとの誤解も	

与えかねないので、少なくとも本文中に臨床試験期間中の患者負担額が最大で14,105,645円（福島県立医科大学の場合）となり、その後も移植の効果を持続させるには免疫抑制剤等の患者費用負担が続くことを明記すべきである。

○ 臨床試験により起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについての記述が無い。

○ 担当医師の問い合わせ連絡先の記載が不十分で連絡が付くかどうか疑問視される上、患者相談等の対応が整備されていない。
（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。）
上記問題点を総て修正すれば適としてよい。

【プロトコルの評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

【総論】

本臨床試験プロトコルの骨子については許容できるものと考えますが、「10. 有効性及び安全性の評価方法」「11. モニタリング体制及び実施方法」等については臨床試験実施前に改善を要する問題点が散見されます。データ収集方法・解析方法が十分に詰められておらず、臨床試験運営や結果の解析が困難となる可能性が大であることから、改めてデータセンター並びに生物統計学専門家と相談をした上で別途記す問題点について修正が必要と考えます。

本申請を「不適」とするためではなく「適」として実施していただくために何が重要かという観点から、また、新しい治療法を開発するために熱意をもって本申請に関わられている先生方に対して敬意をいただくからこそ、敢えて厳しくコメントさせていただきます。

【重大な問題点】

現在の臨床試験実施計画書（2009年2月版、以下同）の規定・データの集め方では、本試験の主要エンドポイントは集計不可能である（「初回移植から1年後にHbA1c<7.0%であり、かつ重症低血糖発作が消失する（初回移植後90日から移植後365日にかけて）」に該当する被験者割合を算出できない）。また、現時点で、臨床試験実施計画書の「15.1.症例報告書の様式」とCRFとの間で、項目の軽微な差違にとどまらずCRF体裁そのものが異なっており、CRF回収等のロジスティクスにも影響を与える。すなわち、本臨床試験の運営、結果の解析が実質的に困難となる可能性が高い。

このような状況が生じたのは、臨床試験実施計画書作成にあたって、データセンターや生物統計学専門家を交えた検討が十分になされていないためではないか、との懸念をいだかざるを得ない。また、臨床試験実施計画書「19.プロトコルの改訂」に「試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル委員の承認を得て改訂を行い、所属する医療機関の臨床研究審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。」（中略）「改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を臨床研究責任医師、臨床研究分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。」とされているが、本試験実施中に現状と同様の問題を生じさせる原因となるため、このような規定はすべきでない。プロトコル作成時・改訂前には必ずデータセンター並びに生物統計学専門家との調整を行うべきである。

改めてデータセンター・生物統計学専門家と相談した上で臨床試験実施計画書を改訂していただきたい。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【その他の問題点】

＜再移植、再々移植の対象について＞

- ・ 本試験で用いられるプロトコル治療の対象となるのがどのような患者であるのかは、適格基準・除外基準で定められるが、再移植、再々移植の対象がどのような患者であるのかは現在の臨床試験実施計画書では特定されていない。再移植、再々移植を実施するための患者要件を明らかにするべきである。
 - 対象を明確にしなければ、そのような患者に対する現状での（本プロトコル治療以外の）ベストな治療は何か明らかにならない。現状でのベストな治療が何か明らかにならないと、そのような患者さんたちにおける既存治療の問題点やunmet medical needsが何であるかが明確にならない。既存治療の問題点やunmet medical needsが明らかにならないと、当該要件を満たす患者に対して本プロトコル治療を実施することのリスク・ベネフィット評価が出来ず、また、本プロトコル治療の良さを評価するための臨床試験デザインやエンドポイントの選択、達成すべきハードルの高さ等の設定が出来ない。

- なお、申請書と臨床試験実施計画書・CRF との間で除外基準の記載に齟齬がある。修正されたい。

＜主要エンドポイントについて＞

- ・ 現在の臨床試験実施計画書の規定では主要エンドポイントの解析は不可能である。また、適格例の定義、再移植・再々移植例の取扱い、想定されていない転帰をとられた患者さんがいた場合の対応等が不明瞭であり、集計対象自体が曖昧である。これらの問題点を修正する必要がある。
- ・ 申請書「7-2. 予定の試験期間及び症例数」に閾値割合40%、期待割合70%とされているが、この設定根拠を明らかにすべきである。
 - 臨床試験実施計画書を読む限りでは、本臨床試験の結果、仮に仮説が証明できなかった場合にどのような意思決定を行うのか・どのような対応を行うのかについて十分に検討されていないように思われる。この点については事前に検討しておくことが重要である。

＜その他のエンドポイントについて＞

- ・ 重症低血糖発作が関係するエンドポイント、インスリン離脱が関連するエンドポイント、再移植・再々移植を受けた患者の割合は、主要エンドポイントと同様に現状の規定では解析が不可能である。臨床試験実施計画書の内容(及びCRF)を適切に修正する必要がある。なお、修正にあたっては、集計対象となる被験者が明確に特定できるように記載されたい。
 - 現在の規定・CRF 等では、条件を満たす重症低血糖発作が規定された期間内に起きたか否かを特定することが出来ない、インスリン離脱が達成されたか否かを特定できない・いつの時点での評価であるかが特定されていない、個々の被験者で再移植・再々移植が行われなかったのか解析時点でCRFの回収が遅れているだけなのかの区別が出来ない、等といった問題点がある。

＜プロトコール治療について＞

- ・ 免疫抑制剤の使用法も含め、本プロトコール治療選択の根拠、現時点で考えられる選択肢の中で最適化されたものであることについて明らかにする必要がある。
 - 本項の内容は、上述の対象患者における既存治療の問題点や unmet medical needs を明確にすることと関係している。
- ・ 免疫抑制剤として使用する7 薬剤のうち6 剤は適応外使用とはいえ移植に関連する効能・効果に関して薬事法上の承認を得ているが、エタネルセプトは薬事法上の承認があるのは関節リウマチのみである。エタネルセプトを本臨床試験で用いることの妥当性について臨床試験実施計画書内では十分に説明されていないことから、この点について十分な検討が必要であり、さらに、本剤に関し

ては将来の薬事法上の適応拡大の可能性があるのか否かについても検討が必要と考える（なお、同意説明文書、臨床試験実施計画書で、一般名：エンブレル、商品名：エタネルセプトと記されているが、逆である）。

- ・ エタネルセプトは他剤に比べて移植領域での使用経験は少ない一方、関節リウマチを対象とした使用において重篤な感染症が発生するリスクが報告されていること、抗TNF 製剤を投与されたB 型肝炎ウイルスキャリアの方において（多くの場合他の免疫抑制作用を持つ薬剤併用時に）B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているようであること、など、安全性の観点から慎重になるべき状況にあるとも考えられる。これらを踏まえても本プロトコル治療に含めることが妥当であることについて、説明が必要と考える。
- ・ 免疫抑制剤の費用負担に関して、申請書・臨床試験実施計画書の記載と同意説明文書の記載との間に齟齬がある。後者では製薬会社負担と記されていることから、訂正を要する。

<臨床試験の実施方法等について>

- ・ 臨床試験実施計画書「5.3 臨床研究候補者選定」「6.2 症例登録」によると、ドナーが見いだされた後に本試験のデータセンターへ「症例登録票」を送付し登録を行うように読めるが、申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」「高度医療様式第6号 治療の概要」によると、適格基準を満たした段階でドナー発生以前に登録を行うようにも読める。臨床試験の運営だけでなくIC の取り方にも影響を与えることから、いずれであるのかを明確にする必要がある。
- ・ 臨床試験実施計画書「20.2. 臨床研究の早期中止」に「中間解析により臨床研究治療の有効性における著しい劣性が確認された場合。」予定より早期に臨床研究を中止する場合があると規定されているが、「13.4. 中間解析」には「有効性及び安全性に関する中間解析は実施しない。」とされている。「14. 独立データモニタリング委員会」の項の内容も含め、整合性を取るべきである。場合によっては、現行の臨床試験実施計画書に規定されているCRF の体裁・データ回収方法では、独立データモニタリング委員会における議論に必要なデータが揃わないこともあり得るため、事前にデータセンター・生物統計学専門家も含めて十分な検討をしておく必要がある。
- ・ 症例報告書およびそれに準ずる書類の管理方法に関して、申請書「10. 試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」に記されている内容と、臨床試験実施計画書「17.4. 個人情報の保護」に定められている管理方法とに齟齬がある。試験の根幹に係わる資料であることから混乱が生じないように訂正が必要である。併せて、連結可能匿名化を行うために施設内で付される被験者識別コード（CRF上は被験者識別番号とされている）は臨床研究責任医師および臨床研究分担医師が管理するとされているが、長期にわたる臨床試験であり情報の散逸等を防ぐための施設内での管理方法・責任の所在について臨床試験実施計画書内に明確に定めることを検討されたい。

＜その他＞

- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRF で、臨床研究中止理由の項目に「移植臓島の機能が消失した場合」、「併用禁止療法で規定されている治療を行った場合」があるが、これらを理由に追跡を中止してしまった場合、解析対象として残るのは良い成績であった被験者だけになり、そのような集団で見かけ上良い数値が得られたとしても、本プロトコル治療の有用性を示す根拠とはならない。このような場合に臨床研究中止とするのが妥当か、再検討されたい。なお、プロトコル治療中止理由を記録するCRF、臨床試験実施計画書p53～54 に規定されている治療終了・中止時の「MAGE 値, LI 値, Clarke score, HYP0 score, を算出（75 日目はClarke score を除く）」を記録するCRF が無いようである。
- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRF で、臨床研究中止の理由の中に「登録後に不適格症例であることが判明した場合」という項目があるが、登録時に（ないしは治療を実施しようとした時点で）適格基準を満たしていたのであれば、そのような患者さんは将来本治療法を日常診療下で用いる際にも治療対象となる方であるはずであり、もしそうであるならば、そのような方も追跡を継続し情報を得るべきではないか。この点について再検討されたい。
- ・ 副作用について集計するとされているが、有害事象ベースのデータ収集のみで因果関係についての情報が取られていない。CRF の修正が必要と考える。なお、有害事象について本試験の免疫抑制剤で頻発する副作用名をCRF 上にプレプリントしておく方が良いのではないかと考えられるため、検討されたい。
- ・ 申請書、同意説明文書等で本臨床試験が「治験」であるとの記載が散見されるが、これは明らかに間違いであるので訂正が必要である。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ 条件付き適 ※ ・ 不適		
予定症例数	20例	予定試験期間	4年3カ月
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
<p>本申請の技術は、これまでのデータを見る限り臨床的に有用な治療法になりうる と期待されるが、現在の臨床試験実施計画のまま高度医療として臨床試験を実施し た場合、本申請技術の有用性を十分に評価できずに逆に実用化の足枷になることが 懸念される。そのため、各評価者からの指摘を踏まえた臨床試験実施計画の改訂を 条件として、条件付き適と判断する。</p>			
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。）			

※審議の結果、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

意見書（技術委員 谷川原祐介、2009年11月30日）

高度医療（番号 018）インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植

膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く新規の医療技術として今後の発展を期待する。移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過剰の免疫抑制は感染・発癌リスクを始め種々の副作用を伴うことから、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。

これまで国内外で実施された膵島移植において、エドモントン・プロトコール（抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス）に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文（Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006）はエドモントン・プロトコールを用いたものである。

しかしながら本研究ではエドモントン・プロトコールとは異なり、サイモグロブリン（ATG）、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。申請者の添付した文献②-1は調査報告であるため免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3はわずか6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、MMFを用いたものであるがこれともプロトコールが異なる。申請者は米国で現在実施中の臨床試験（GIT-06 および GIT-07）に準拠したとのことであるが、膵島移植のGIT-07試験ではATGまたは抗CD-25モノクローナル抗体 daclizumab、シロリムス、低用量タクロリムス、エタネルセプトであり、腎移植後膵島移植を対象とするGIT-06試験ではATGまたはdaclizumab、エタネルセプトを既に投与しているカルシニューリン阻害剤に上乗せするものであり、本研究ではシロリムスをMMFに置き換えた点で異なる。ATGおよびエタネルセプトが追加されたGIT-06およびGIT-07の免疫抑制療法がエドモントン・プロトコールに比べ、果たして有効且つ安全であるかは、これらの試験結果を待たないと判断できない。さらに、mTOR阻害剤シロリムスを核酸代謝拮抗剤MMFに置き換えた根拠、並びにMMFの用量設定根拠も不明である。

したがって、本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

合理的根拠がない場合、現時点で最も臨床的エビデンスが蓄積され、有効性と安全性が確認されているエドモントン・プロトコールを用いることが倫理的に妥当であると判断する。

さらに、エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

また、シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度につ

いて見解を提示されたい。

移植臓器への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントの状態に対応して至適な用量を個別調節するのかを明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回臓器移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

以上。

意見書（今回審議される新規申請案件及び試験計画変更技術4件の共通意見）

構成員：関原健夫

いずれの案件も治療が難しい患者には朗報で、実施責任者やチームの医師達も治療実施に積極的になるのは当然です。一方患者にとっても治療効果が高いだけに、前向きに参加するはずですが、リスクや代替治療、この新治療を受けなかった場合との比較、コスト等を正しく理解することは患者には困難で、結局医師達の説明如何です。これは高度医療の宿命で、患者が医師を信頼して一緒に新治療に挑戦するしかないのでしょうか。

「インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植」についてコメントします。

○Ⅰ型糖尿病の膵島移植の症例は少なく、コストも高価である。患者に対する明確なコストと効果説明が必要。また少ない症例を6件の医療機関に分散して実施するのは妥当か、この種の高度医療は治験も含め医療機関の特化が必要ではないか。

平成21年12月7日

第13回高度医療評価会議 平成22年1月29日	資料1-2
----------------------------	-------

高度医療 再評価表（番号 018）

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー 膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【実施体制の評価】 評価者：猿田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>本治療法は血糖不安定な重症インスリン依存性糖尿病に対する治療として、大変重要な治療法であり、先へ進めたい医療であります。これまで膵・膵頭移植研究会で協力して治療法を改善してきています。膵島分離、・膵頭移植の技術に関しては、この研究班に属しておられる各施設の先生方は、しっかりと実施できる状態にあると思います。</p> <p>移植前・移植後の免疫抑制薬の使用がきわめて重要ですが、当初とられていた方法を改善し、今回計画されているサイモブロブリン、2回目以降はバシリキシマブ、維持にタクロリムスあるいはネオオーラル等を用いる方法は海外の成果からみて妥当と思われます。柴田先生、谷川原先生さらに松山先生からの指摘事項にしっかり対応されておられ、全体的にみてよろしいのではないかと思います。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者： 松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施責任医師の体制；
 分離した腓島を移植する際に関与する医師（放射線科医または内科医）を実施者に加えたということでした。

実施医療機関の体制；
 コラゲナーゼ問題で一時的に中止している間にかなりのスタッフが入れ替わっていると思われますが、入れ替わり後の認定はどのようにされているのでしょうか。腓島分離は個人の「技」によるところが大きいと仄聞しております。

各施設の、現スタッフの大動物での経験が不明です。また、施設認定の更新制度は設定されておられますか？また、それら大動物によるコールドランの結果の信頼性保証及び validation はいかがされておられますか？

臨床腓島移植未経験施設にあっては、経験施設からの第一手技者としての腓島分離経験医師の応援を受け、当該医師参画の下、概ね3例の腓島分離を実施するということが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。

医療技術の有用性等；
 免疫抑制剤プロトコールに関しては谷川原先生のご判断にお任せいたします

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

純粋に技術的要件の観点からは、臨床腓島移植経験施設にあっては了とすべきであり、臨床腓島移植未経験施設にあっては、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、概ね3例の腓島分離を実施するということが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。

GCP 水準での臨床データの蓄積による適正な評価を経、一日も早い保険診療化に期待します。

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過度の免疫抑制は被験者に重大な副作用をもたらさう。前回の「本研究における免疫抑制療法の根拠が明確でない」というコメントは、薬剤選択および用量の両者について指摘したものである。他の臓器移植・造血幹細胞移植の経験から、免疫抑制剤は画一的あるいは経験的な投薬を行うのではなく、個々の患者の拒絶反応・副作用・薬物血中濃度など客観的指標をモニタリングしつつ個別最適化することが鉄則とされている。これは用量ベースでさじ加減するよりは薬物血中濃度に基づいて投薬量を個別に調整する方がより安全で有効な投薬法であることが証明されているからである。膵島移植を今後普及・発展させるためには免疫抑制プロトコルの標準化は必須であり、且つ画一的な投薬法ではなく個々の患者の状態に応じて最適化する投薬法が確立されねばならない。

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。）

本研究の重要性は十分に認識しているが、高度医療の枠組みで実施するからには、将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに、被験者に対する高度の安全性が保証されねばならない。

本研究においては、単に欧米を追従するのではなく、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索をも含める必要があるのではないか。

移植膵島の機能維持を優先するあまり過剰免疫抑制に陥る懸念がある。長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については、定期的に薬物血中濃度をモニタリングすることが被験者の安全性を担保するために必須である。MMFの血中濃度測定は技術的に難しいことではなく、他の移植領域で有効且つ安全な目標濃度が設定されているため、被験者保護の観点から追加すべきと考える。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
訂正された説明・同意文書で異存ありません。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコールの評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
<p>第12回高度医療評価会議時の指摘内容に対しご対応いただきましたので、前回「不適」とした項目のいずれについても「適」と判断いたします。</p> <p>ただし、本申請に係わる医療技術については各施設の倫理審査委員会における承認を得ている旨申請書に記されていますが、臨床試験実施計画書改訂に関して本臨床試験が開始される前に改めて各施設での倫理審査委員会の承認を得ていただくことを前提としたうえでの判断です。</p> <p>なお、臨床試験実施計画は当該研究に関与する研究者間での peer review/critical review を経て、各施設での倫理審査委員会での承認を得るべきもので、本来であれば、計画に関する科学性・倫理性の担保は研究者並びに各参加施設の責任において主体的に、かつ、自律的になされるべきものであらうと考えます。</p>		

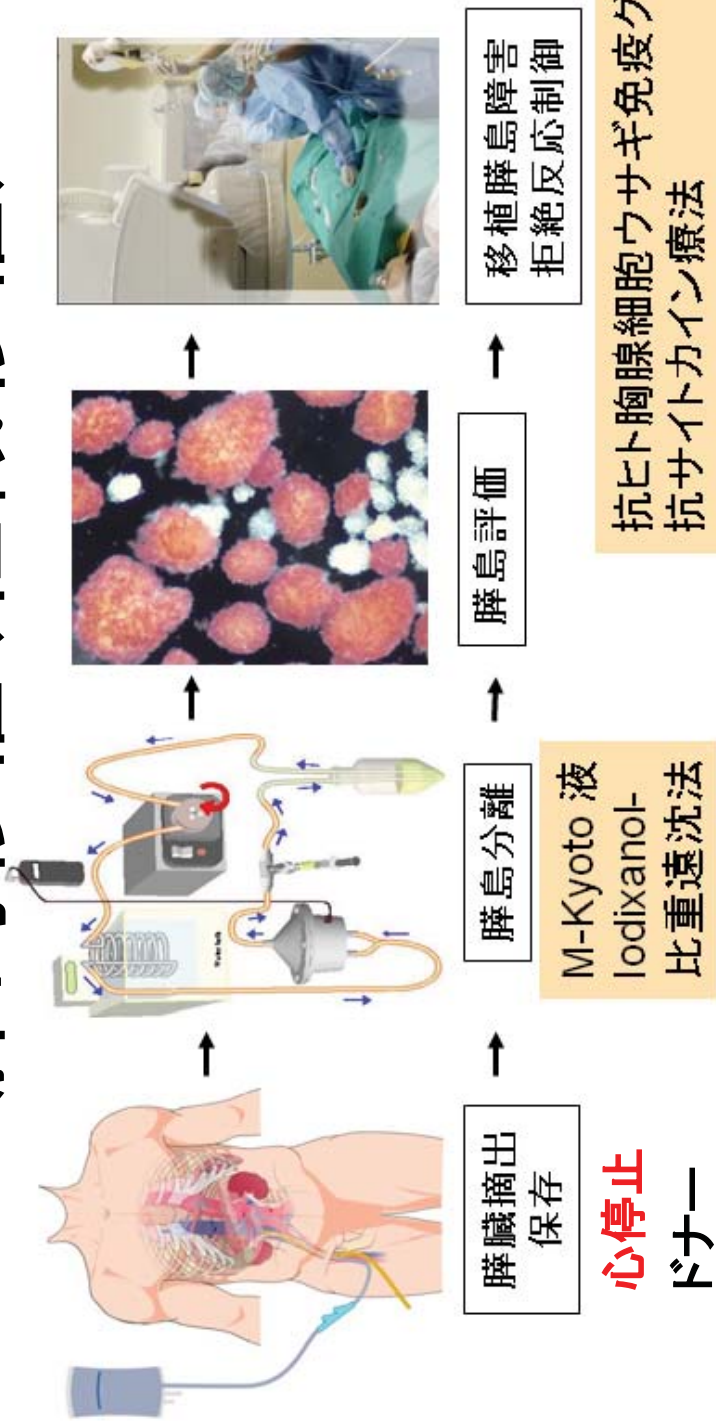
(最終的に実施計画書を fix するまでに検討していただきたい事項)

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

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

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

重症インスリン依存性糖尿病に対する 膵島移植（組織移植）

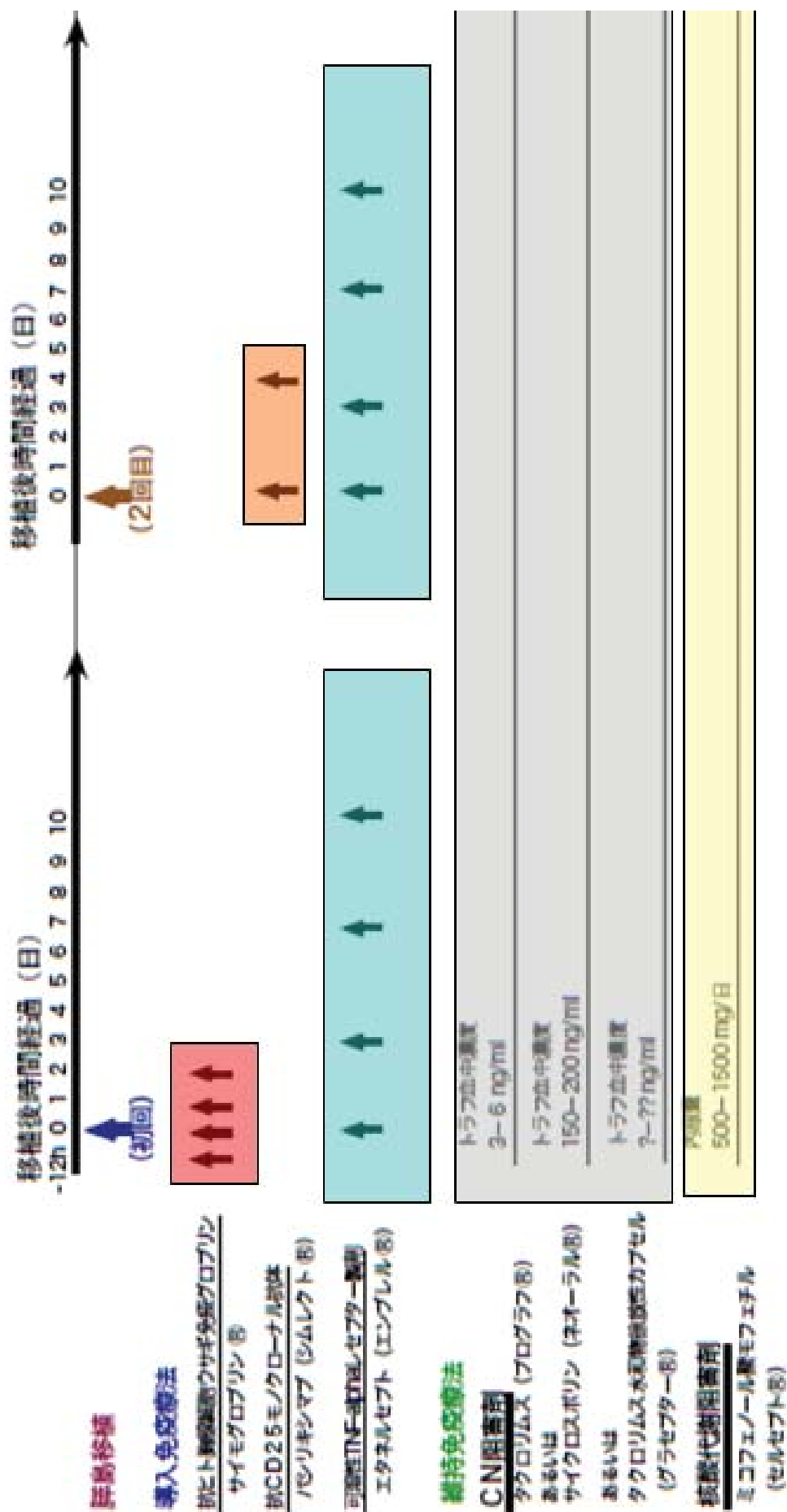


膵島を生着させるため、
免疫抑制剤（**多剤**）を使用

新しい医療技術であり、
すべて適応外にな
る

トランスレーショナルリサーチ 橋渡し研究（文部科学省）

膝島移植での免疫抑制剤のプロトコール



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

薬事承認申請までのロードマップ（公知申請）

試験薬：

導入療法用

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（製品名：サイモグロブリン）

バシリキシマブ（製品名：シムレクト）

エタネルセプト（製品名：エンブレル）

維持療法用

カルシニューリン阻害剤

タクロリムス（製品名：プロGRAF）

サイクロスポリン（製品名：ネオーラル）

タクロリムス水和物徐放性カプセル（製品名：グラセプター）

核酸代謝阻害剤

ミコフエノール酸モフェチル（製品名：セルセプト）

薬事承認申請までのロードマップ（公知申請）

高度医療での適応疾患：インスリン依存状態糖尿病

高度医療

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

当該高度医療における

選択基準（抜粋）：内因性インスリン分泌が枯渇している。
糖尿病に対するインスリン強化療法を行っている。

過去12ヶ月間に重症低血糖発作が1回以上発症している。

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

インスリン必要量が0.8IU/kg/日以上、あるいは55U/日以上。

未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。活動性感染症の合併。担癌状態。

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

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

欧米での現状

薬事承認: 米国(有) 欧州(有)、ガイドライン(無)

進行中の臨床試験

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

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

- 試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験

- 期間: 2006年10月～2011年1月

[1年程度延長の見込(研究者とのパーソナル・コミュニケーション)]

- 被験者数: 48例

- 評価項目: (主要) HbA1c が 7.0% 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失

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

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

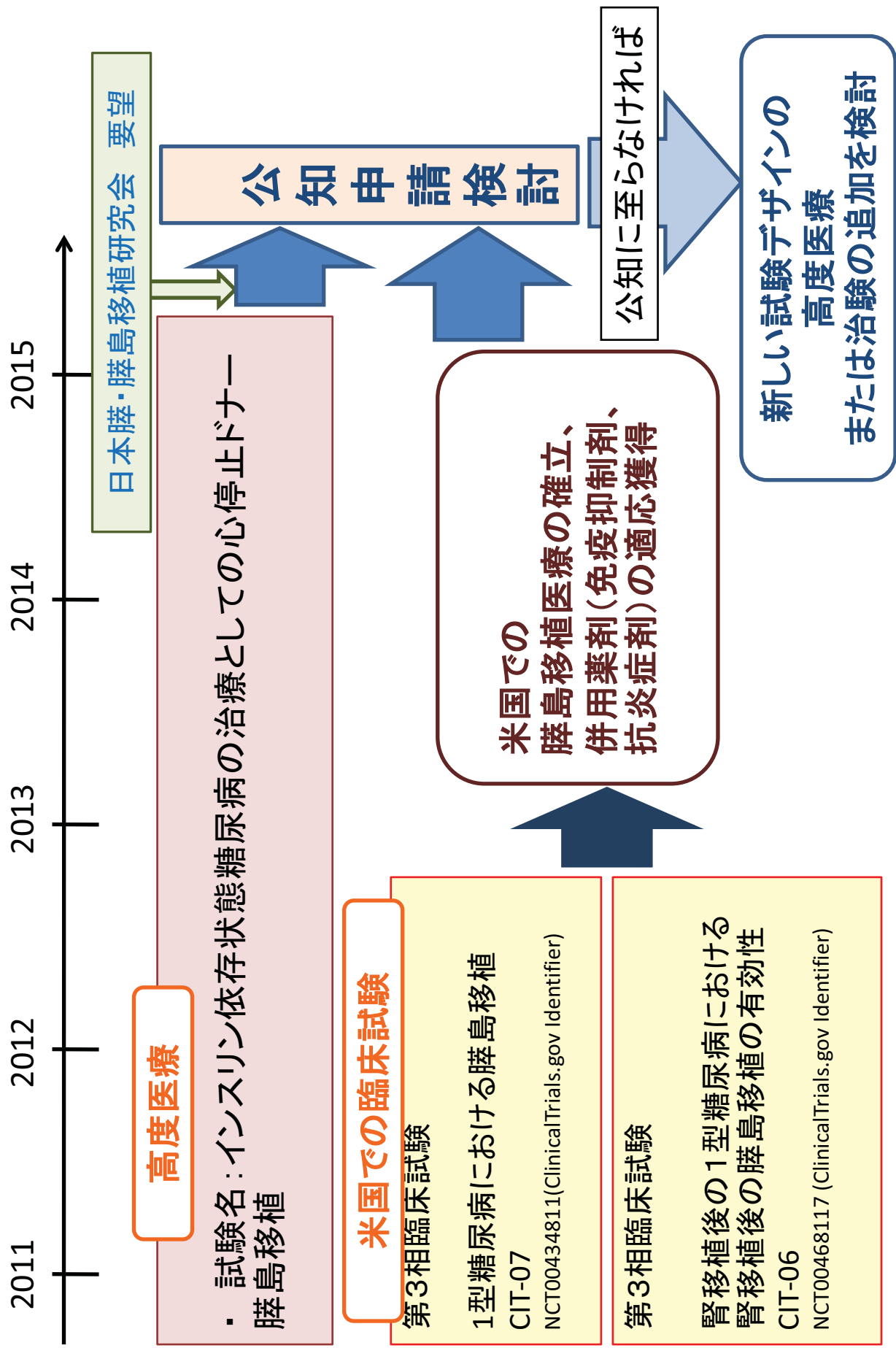
- 試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験

- 期間: 2007年1月～2013年1月 [主要評価項目のための臨床データ収集完了予定]

- 被験者数: 48例

- 評価項目: (主要) HbA1c が 6.5 % 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失、またはHbA1c の1%以上の低下と重症低血糖発作の消失

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)



平成 22 年 8 月 17 日

「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（高度医療整理番号 026）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

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

1. 高度医療の概要

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

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

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

申請医療機関	東京女子医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

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

議事概要

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

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

（本会議での指摘事項）

○堀田構成員

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

○猿田座長

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

○山中構成員

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

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

分子標的薬の投与を中止すると急速に増大する症例が存在するということが、Ⅲ相

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

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

○柴田構成員、山本構成員

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

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

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

○山口構成員

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

○竹内構成員

有効性、安全性それぞれについて、中間解析を検討すべきである。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容
別紙新旧対応表参照。

2) 第2回審議

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

議事概要

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

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

(本会議における主なコメント)

○村上構成員

実施体制について問題ない考える。

本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。

○出口技術委員

疑問の点に関しての回答で了解いたしました。

○松山技術委員

概ねご対応いただいたと認識している。

○田島構成員

同意説明文書の所要項目は網羅されている。
患者相談等の対応も整備されている。

○林構成員

照会事項のほとんどの箇所について修正がなされ、概ね妥当なプロトコールと判断した。

3. 高度医療評価会議での検討結果

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

第17回高度医療評価会議
平成22年5月28日

資料1-3

高度医療 評価表（番号 026）

評価委員 主担当：林
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>先行する試験で、本医療技術により CR が1例認められていることから、次の段階として高度医療の枠組みで有効性（臨床効果）を評価することは適切と考える。ただ、11例中10例に Grade 3 以上の有害事象が出現していることから、有害事象の対応を厳格に実施すること。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者：出口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>限局的腎がんに対する治療の基本は、外科的摘除である。転移・進行性例に対する治療は、サイトカイン療法（インターフェロン、インターロイキン-2）が、日本では第一選択されることが多い。（欧米では分子標的薬が推奨されている）</p> <p>サイトカイン療法の奏効率は20～30%程度であり、サイトカイン不応例には、分子標的薬（スニチニブ、ソラフェニブなど）が使用されている。分子標的薬では、$\text{INF}\alpha$に勝る効果であるが、有害事象が多いこと、CR が得にくいこと、投与中止例で急速な増悪がみられることなど投与に制限がある。本邦でのソラフェニブの臨床試験では、サイ</p>		

トカイン抵抗性の進行性腎癌 129 例に対して投与され PR は 19 例で CR は認めていない。申請された癌標的免疫療法は、第 I / II 相試験で疾患制御率が 54.5%みられていること、CR がみられることから新たな治療法としてその成果が期待される。

ただし、分子標的薬より先行する理由について念のため確認したい。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<u>適</u>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<u>適</u>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<u>適</u>	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

条件付き承認

転移を有する腎臓癌患者より末梢血単核球を分離し、2メチル3ブテニル1ピロリン酸（2M3B1-PP）にて $\gamma\delta$ T細胞を誘導、IL-2にて選択的増殖をはかり、経静脈的に加工（培養増幅） $\gamma\delta$ T細胞を全身的に投与、当該細胞の腫瘍への集積による癌細胞障害（癌標的免疫作用）を期待するものである。加えて、加工 $\gamma\delta$ T細胞の生体内での活性化持続・増殖のみならず、標的癌細胞の易標的化を期待するとの観点から IL-2 およびゾレドロン酸を全身投与するとの新規コンセプトを有する臨床研究プロトコルである。

従前の癌免疫療法と比較し、細胞製剤としての有用性が期待されるのみならず、投与後の活性化とその維持にまで配慮され、臨床研究プロトコルでの IL-2 およびゾレドロン酸使用による相乗効果という新規コンセプトを有する sophisticated された新規細胞製剤・治療法であり、将来的に治験からの薬事承認を目指す高度医療評価制度（第三項先進医療）トラックによる臨床応用にふさわしい申請と考える。

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。）

条件付き承認とすべき点

- 2M3B1-PP の毒性評価、ロットごとの評価、当該試薬における夾雑物の評価、その試薬としての製造体制、製造管理体制、品質管理体制および責任体制について記載されたい。
- パイロットスタディーでは、30mL の末梢血を原料として培養は 14 日実施している。一方で本申請では 1L のアフレーシスから得た単核球を原料として培養は 11 日間であると思われる。この理解が正しいのであれば、異なったプロトコルと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱うとすれば、生物学的同等性が示されればよいのではないか。
- 製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランなど策定の上での臨床研究の実施が望ましい。策定されたものを査読させていただきたい。
- リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。

- 臨床検査技師他が細胞を培養するとのことであるが、これは医師の指導のもとであることを明記されたい。
- 無菌試験など出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応と患者説明手順を明示すべき。
- ヒト献血アルブミンを使用しているので、当該情報は院内輸血部などに保存されるべきである。
- 投与細胞製剤の一部を、レトロスペクティブな検査のため保存されるべきである。
- 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、将来的な展開を見据え、日本薬局方に準じた方法に変更するか、あるいは併用してデータ収集をすることをお勧めする。
- 製造担当者の教育や健康管理に関する手順書なども整備されることをお勧めする。

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意説明文書の所要項目は網羅されている。 患者相談等の対応も整備されている。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコールの評価】 評価者：林

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ーサイトカイン不応性腎癌での標準的治療のひとつとして期待され、そのような治療法の位置付けを目指しているかと思う。であれば、例数設計で用いた期待疾病制御率 75%		

（閾値+20%）は少し低いと思えるが、その設定の根拠を計画書に記載すべきかと考える。

ーまた、主要エンドポイントを疾患制御率（CR+PR+SD）としているが、第Ⅰ／Ⅱa相臨床試験（n=11例）の成績からは、期待される本治療の優れた点として、疾患制御率ではなく、奏功率（CR+PR、もしくはCR）があげられている。計画書には、奏功率からみた例数設定根拠も一緒に記述するほうが良いのではないだろうか。

ー選択基準：「分子標的薬による治療歴の無い症例」とあるが、当治療は分子標的薬の不応例への適用は考えないのか。

細かな疑問点：

ー試験計画書では「登録時の腫瘍倍加時間」の定義が書かれていないようです。腫瘍倍加時間延長の効果判定のベースとなる重要な項目ですので、CRFにあわせて「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出する旨を、計画書でも明記さるべき。

ー計画書 P27 9.2 登録前の検査・観察・検査項目の3行目「～観察および検査したを用いてよい。」とは？

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。）

ー試験の遂行上の問題への勧告や中間解析の結果からの早期無効中止の勧告などの役割もある「独立データモニタリング委員会」には、試験組織から独立した生物統計家（臨床試験、とくに癌領域の臨床試験の経験のある生物統計家）を加えるべき。また、当試験は単施設試験であるにもかかわらず、いずれの委員も試験実施機関に属している。独立性を明確にするには、実施機関に所属しない者で構成すべきではないか。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適※	継続審議	不適
予定症例数	35例	予定試験期間	2010年8月1日～2013年8月31日	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
構成員及び技術委員から提示された実施条件について修正されれば「適」としてよい。				
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。）				

※審議の結果、「継続審議」とし、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

「転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（O26）」の指摘への回答書

村上構成員からの指摘事項

1. 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の加工・品質管理に係る体制の情報が不足している。
製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者を明記のこと。
また、自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の培養時に使用する抗原の製造責任者を明確に記載のこと。

（回答）下記の通り回答致します。

製造管理責任者	東京女子医科大学病院 輸血・細胞プロセッシング部 教授 藤井寿一
品質管理責任者	東京女子医科大学 微生物学免疫学 主任教授 八木淳二
細胞培養責任者	選任中
細胞検査責任者	選任中
自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の 培養時に使用する抗原の製 造責任者	京都大学 大学院医学研究科 田中義正

2. 京都大学で合成・バイアル化された抗原（2M3B1PP）（製造責任者 田中先生）を、
どのような契約等にもとづき東京女子医科大が入手されるのか。

（回答）高度医療評価に申請しているものは、文部科学省の「橋渡し研究支援推進プログラム」の一つで湊長博教授を研究代表者とした、「 $\gamma\delta$ 型T細胞を標的とした癌免疫療法の開発」の下、東京女子医大の田邊一成教授、小林博人助教と京都大学の湊長博教授、田中義正准教授は互いに共同研究者であり、一つのプロジェクトとして田中義正准教授が東京女子医大の院内にて2M3B1PPを製造いたします。

なお、先行する腎癌の研究においても、文部科学省、革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進（通称 がんTR）の下、共同研究として2M3B1PPは院内製造され、供給されておりました。

3. 11例中10例にGrade 3以上の有害事象が出現していることから、有害事象の対応を厳格に実施すること。

（回答）本療法でのグレード3以上の有害事象が91%と高いが、有害事象の内10人（91%）にリンパ球の一過性の減少が見られたためである。

これは、細胞投与後1-2日にみられるもので、支持療法なしで自然軽快する。速やかに回復することより、リンパ球数の減少ではなく、体内でのリンパ球分布の変化に

よるものと考えられる。

このリンパ球減少を除くとグレード3以上の有害事象の頻度は64%である。その内訳としてはALT上昇（4例、36%）、AST上昇（3例、27%）、クレアチニン上昇（2例、18%）、食欲不振（2例、18%）、低ナトリウム血症（2例、18%）があるが、クレアチニン上昇のため補液等の支持療法が1例で要したが、その他は支持療法なしで回復している。

また有害事象報告手順については、先行する臨床第I/IIa相試験の実施におきましても、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、特に有害事象につきましては、重篤な有害事象発生時のマニュアルを作成し、臨床試験を施行して参りました。

本臨床試験につきましても、有害事象対応マニュアルを作成しており、重篤な有害事象発生時には適切に対処いたします。

松山技術委員からの指摘事項

1. 2M3B1-PP がヒトガンマ・デルタ型T細胞を増殖する根拠を示していただきたい。

（回答）2M3B1-PP がヒトガンマ・デルタ型T細胞を増殖させることは、申請資料【別紙3文献情報 文献要約】腎癌高度医療文献要約の3番目の文献に示しております。

3. Tanaka Y, Kobayashi H, Terasaki T, Toma H, Aruga A, Uchiyama T, Mizutani K, Mikami B, Morita CT, Minato N. Synthesis of pyrophosphate-containing compounds that stimulate Vgamma2Vdelta2 T cells: application to cancer immunotherapy. *Med Chem*. 2007 Jan; 3(1): 85-99.

【目的】ヒトガンマ・デルタ型T細胞のうち、T細胞レセプターの可変領域がガンマ2鎖とデルタ2鎖からなるガンマ・デルタ型T細胞は、ピロリン酸モノエステルやアルカリミンやビスホスホン酸などの非ペプチド抗原や腫瘍細胞関連抗原を認識する。われわれは非ペプチド抗原を用いた癌免疫療法を開発するために、様々な非ペプチド抗原を合成し、どのような抗原が最も適しているかを検討した。

【方法】有機化合物合成の手法を用いて様々なピロリン酸エステルを作製した。合成抗原をヒトガンマ・デルタ型T細胞へ反応させ、増殖能や抗腫瘍活性を検討した。【結果】ピロリン酸エステル抗原のうち2メチル3ブテニル1ピロリン酸（2M3B1PP）が最も強力にヒトガンマ・デルタ型T細胞を刺激し、増殖させることがわかった。また、この培養細胞は様々な腫瘍細胞への細胞傷害活性を示した。予め腫瘍細胞をビスホスホン酸などの非ペプチド抗原で処理するとガンマ・デルタ型T細胞による傷害活性が上昇することを認め、癌細胞の標的化ができることがわかった。

【結語】2メチル3ブテニル1ピロリン酸を用いて大量に培養したガンマ・デルタ型T細胞と癌標的剤としてビスホスホン酸を用いた新しい癌標的免疫療法の開発が可能にあると考えられた。

2. 2M3B1-PP の毒性評価、ロットごとの評価、当該試薬における夾雑物の評価、その試薬としての製造体制、製造管理体制、品質管理体制および責任体制について記載されたい。

（回答）CPC での細胞培養技術の進歩は目覚ましく、日本薬局方並びに日本薬局方外医薬品に定められていない試薬を使用しなければならぬのが現状でございます。

その管理体制に関しては、それぞれの施設の CPC で定められた検査項目に従い、入荷した試薬の検査項目に不足がある場合はその検査項目を追加し、利用しております。

2M3B1-PP は培養時のみに使用され、培養終了時に洗い流されますので、細胞製剤に残ることはなく、培養液の一成分という位置付けで考えております。

現状では、2M3B1-PP は院内製剤として出荷しておりますが、ロットごとに毒性の評価に関してはエンドトキシン試験、薬物活性に関しては細胞の刺激活性試験を行っております。

現状では、田中義正准教授が製造管理・品質試験・出荷判定を兼務し院内製剤として出荷しているのが現状でございますが、ご指摘の通り、製造管理と品質管理は同一人物が行うことは好ましくなく、試験開始前には独立した管理体制をとりたいと考えております。

3. パイロットスタディーでは、30mL の末梢血を原料として培養は 14 日実施している。一方で本申請では 1L のアフエレーシスから得た単核球を原料として培養は 11 日間であると思われる。この理解が正しいのであれば、異なったプロトコールと言わざるをえない。細胞製剤として取り扱うとすれば、生物学的同等性が示されればよいのではないか。

（回答）ご指摘の通りパイロットスタディーにおいては、30mL の末梢血より 14 日間の培養で $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、臨床試験を行いました。休止期の $\gamma\delta$ 型 T 細胞を 2M3B1-PP で刺激し、インターロイキン 2 を用いて増殖させた場合、細胞表面の活性化マーカー等は、数時間から数日の期間でダイナミックに変化し、その変化の時期は個々の症例により異なるのは、生物学的な多様性の結果であります。

生物製剤として自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞浮遊液を考える場合、製剤に期待される効果は、直接作用による抗腫瘍性効果と、サイトカイン等の液性因子による免疫の賦活化にあります。パイロットスタディーに登録された 7 人の臨床経過から、投与細胞数の多い方が抗腫瘍効果を期待できることがわかり、引き続いて行われました第 I/IIa 相の臨床試験では、十分な細胞数を確保する目的でアフエレーシスを用いております。

培養時期の違いは、細胞表面マーカーの解析より、特に IL-2 レセプターの発現を検討したところ、培養 14 日目では発現が低下しており、培養 11 日目前後が最も効率に発現している事がわかりました。IL-2 レセプターは細胞増殖にかかわるマーカーであり、投与後生体内での細胞数を増やすという目的では 14 日間培養した細胞より、11 日間培養した細胞を投与した方が合目的と判断し、引き続いて行われました第 I/IIa 相の臨床試験では、11 日間培養とした次第です。

つまり、 $\gamma\delta$ 型T細胞数を増やすという目的のための手段であり、本来の製剤に期待される効果にいたしましては、生物学的には同等のものであります。

4. 製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランなど策定の上での臨床研究の実施が望ましい。策定されたものを査読させていただきたい。

（回答）自らが執筆した、「細胞療法・再生医療のための細胞プロセッシング」（中外医学社 東京女子医科大学教授 藤井寿一 監修 2007 年）の「がんに対する免疫療法- $\gamma\delta$ 型T細胞療法」の章内に 182 頁から 196 頁にわたり、リンパ球採取から最終製剤調整までを図および写真にて記載しており、安全管理には十分配慮し、培養記録、品質管理記録も残しておりますが、製造手順書、指図書、記録書ならびに品質管理マスタープランという観点では、小規模で運営しているため、整備が進んでいないのが現状でございます。

本 CPC のような小規模施設においては、製造手順書、指図書、記録書および品質管理マスタープランの策定は、人員確保や予算計上など困難な状況ではありますが、本臨床試験を遂行する上で必要最低限の要件は満たしたいと存じます。

5. リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。

（回答）【別紙7 医療材料・医薬品等】に記載してございます第一薬品化学会社のリンホプレップです。

2008 年 8 月より取り扱いがコスモ・バイオ株式会社に変更になっております。

6. 臨床検査技師他が細胞を培養するとのことであるが、これは医師の指導のもとであることを明記されたい。

（回答）【同意説明文書】9. この臨床試験はどのようにして行われますか。（2）プロトコル治療について2）プロトコル治療の詳細③「細胞培養は、東京女子医大病院の無菌細胞調製室内で専任の技官によって行われます。」を「細胞培養は、東京女子医大病院の無菌細胞調製室内で専任の技官が、医師の指導のもとに行われます。」に変更いたしました。

7. 無菌試験など出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応と患者説明手順を明示すべき。

（回答）出荷時の品質管理項目を満たさなかった際の対応につきましては、【同意説明文書】10. この治療法にどんな危険性がありますか？の(2)自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞投与によるもの（1%程度の～）に記載してありますように、品質検査の結果、細菌や真菌の培養液への感染が疑われる場合は当該クールが中止に成ることを記載しており、同意取得前に説明いたします。

またその際には費用がかからない事も【同意説明文書】「16. 治療費はどうなっていますか？」に記載しております。

また、患者説明に関しては、【同意説明文書】9. この臨床試験はどのようにして行われますか。(2) プロトコール治療について2) プロトコール治療の詳細⑥に「自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞製剤の品質テストで真菌や細菌等の混入が疑われ、品質テストに合格しない場合は、主治医がその旨説明し、次クールの予定を速やかに決めます。」を追記しました。

8. ヒト献血アルブミンを使用しているのも、当該情報は院内輸血部などに保存されるべきである。

(回答) 東京女子医大病院のCPCは輸血・細胞プロセッシング部に属し、ヒト献血アルブミンも同部より払い出されるもので、ロット番号等は同部に他の血液製剤同様に保存されております。

9. 投与細胞製剤の一部を、レトロスペクティブな検査のため保存されるべきである。

(回答) ご指摘の通り医政発 0330 第2号(平成22年3月30日)および、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年7月3日)を鑑みて、投与細胞製剤の一部を適切な管理下で保存(-80℃のフリーザー内で投与後10年間)することにいたします。

本変更により、【プロトコール】10. 本試験で発生する検体について10.2 保存方法、保存場所 2) 培養 $\gamma\delta$ 型T細胞「細胞投与時に品質管理および免疫モニタリングのために使用し、保存はしない。」を「細胞投与時に品質管理および免疫モニタリングのために使用すると共に、その一部を将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床試験に起因するかどうかを明らかにするために保存する。

保存方法は、細胞ペレットとし、輸血部・細胞プロセッシング部に設置される-80度のフリーザーにて10年保存する。」に変更しました。

また、【同意説明文書】21. 本臨床試験で得られる検体の取り扱いはどうなりますか?に「また、あなたに投与された自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞の一部は、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が投与された細胞によるものかを調べる必要がある場合に備えて、10年間保存いたします。

保存した細胞はその目的以外には使用せず、保存期間が終了後は医療廃棄物として適正に廃棄いたします。」を加筆いたしました。

10. 無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など、将来的な展開を見据え、日本薬局方に準じた方法に変更するか、あるいは併用してデータ収集をすることを勧める。

(回答) 無菌試験に関しましては、第十四日本薬局方において好気培養として、チオ

グリコール酸(TGC)培地Ⅰ、嫌気培養としてチオグリコール酸培地Ⅱ および好気培養(真菌及び好気性菌)としてソイビーン・カゼイン・ダイジェスト(SCD)培地が推奨されております。

本試験薬は好気培養で行うため、嫌気培養は不要と考えられます。

現在細菌培養技術も進歩しており、TGC 培地や SOD 培地とほぼ組成が同じで、より効率に培養できる培地も選択される事があるようです。

無菌試験は外部検査会社へ委託する予定です。

臨床試験開始までに培地の選択をいたします。

マイコプラズマ否定試験に関しては、第十五改正日本薬局方第二追補において「バイオテクノロジー応用医薬品／生物期限由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験」が参考情報 20 として公示されております。

本マイコプラズマ否定試験の対象とされておりますものは、マスター・セル・バンク、ワーキング・セル・バンク及び医薬品製造工程中の培養細胞とされております。

試験方法として、A. 培養法、B. 指標細胞を用いた DNA 染色法、C. ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)の3種類があげられております。

一般にマイコプラズマ否定試験の対象とされている細胞は、継体されるものであり、A 法では培養に 1 4 日程度要し、B 法においても指標細胞を適当と認められた細胞保存機関から新しい細胞を入手する必要がある、また培養に数日間要します。

本臨床試験で使用される製剤は、11 日間培養された自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞浮遊液であり、培養細胞そのものを投与し、臨床効果を期待するものです。

また製剤は調整後速やかに投与する必要がある、これらの A 法、B 法によってマイコプラズマ否定をするのは事実上困難と考えられます。

C 法では数時間で検出する事が可能であり、近年広く利用されている方法です。

現在 PCR を用いた迅速マイコプラズマ検出キットが多数入手可能であり、本臨床試験実施までに導入する予定です。

しかし、PCR 法では必ずしも生きているマイコプラズマの存在を示すものではないため、必要に応じて、A 法または B 法による否定試験を行えるようにするため、製剤の一部を -60°C 以下にて保存し、PCR 反応で陽性反応が認められた場合使用できるようにいたします。

エンドトキシン試験については、現在検査会社に外注しております。試験方法に関しましては、日米欧 3 薬局方間で国際調和合意されております Limulus Amebocyte Lysate (LAL) を用いた方法で行っております。

1 1. 製造担当者の教育や健康管理に関する手順書なども整備されることを勧める。

(回答) 製造担当者の教育に関しましては、細胞療法、再生医療に携わる関係者へのテキストブックとして「細胞療法・再生医療のための細胞プロセッシング」(中外医学社 東京女子医科大学教授 藤井寿一 監修 2007 年)を用いて、総論から各論まで適時教育しております。

製造担当者の健康管理に関しては、製造担当者は東京女子医科大学職員であり、定

期の職員検診、体調により随時受診を行い、健康管理に努めております。

また、CPC 内での作業についても、一人 1 回 3 時間以内の作業時間を担保するため、午前、午後で 1 症例の細胞精製および凍結作業、または、製剤出荷作業に限定しております。

林構成員からの指摘事項

1. サイトカイン不応性腎癌での標準的治療のひとつとして期待され、そのような治療法の位置付けを目指しているかと思う。であれば、例数設計で用いた期待疾病制御率 75%（閾値+20%）は少し低いと思えるが、その設定の根拠を計画書に記載すべきかと考える。

（回答）現時点におけるサイトカイン不応性腎癌の標準治療は分子標的薬のソラフェニブです。

本臨床試験が免疫療法という特長を考慮すると、QOL を低下させる有害事象の多いソラフェニブより高い QOL の維持が期待できると考えられます。

よって、本臨床試験における期待疾患制御率を 75%と設定しました。

2. また、主要エンドポイントを疾患制御率（CR+PR+SD）としているが、第 I / II a 相臨床試験（n=11 例）の成績からは、期待される本治療の優れた点として、疾患制御率ではなく、奏功率（CR+PR、もしくは CR）があげられている。計画書には、奏功率からみた例数設定根拠も一緒に記述するほうが良いのではないだろうか。

（回答）サイトカイン療法に不応性腎癌の第 1 選択は、ソラフェニブです。サイトカイン療法に不応性腎癌に対する第 III 相試験では、ソラフェニブ群とプラセボ群を、疾患制御率、無増悪生存期間で比較しております。

本臨床試験における対象疾患もサイトカイン療法不応性腎癌であり、現時点の標準療法との比較のため、主要エンドポイントを疾患制御率に設定致しました。

【プロトコル】2.5 本臨床試験の妥当性と期待される効果および標準療法との比較に記載しておりますが、現在本邦では分子標的薬としてソラフェニブ、スニチニブ、エベロリムスの 3 剤があります。

エベロリムスは他の 2 剤と作用機序が異なる薬剤で、ソラフェニブ、スニチニブに不応性腎癌への使用が推奨されております。

本来であれば本療法の適応と考えられるサイトカイン不応性腎癌の標準治療薬であるソラフェニブとの比較のみを記載した方が、論点がはっきりとしたと思われますが、ソラフェニブの発売半年後にスニチニブは発売され、作用機序が同じため、本療法とスニチニブについても比較をした方が妥当ではないかと思い、スニチニブの第 III 相試験では CR が得られなかった事を記載した次第です。

論点に誤解を招くような記載であれば、削除いたします。

3. 選択基準：「分子標的薬による治療歴の無い症例」とあるが、当治療は分子標的薬の不応例への適応は考えないのか。

（回答）本臨床試験の適応外といたしました主な理由は二つございます。

1つ目は、先行する臨床試験の適格条件は、サイトカイン療法不応性腎癌となっております。

本臨床試験は臨床第Ⅱ相で施行するものであり、先行する臨床試験で最適化がなされていると判断しております。

よって、本臨床試験の適格条件として、分子標的薬治療歴の無い症例といたしました。二つ目の理由は、分子標的薬の作用機序は、腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖シグナルの抑制にあります。

分子標的薬を中断しますと、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起こる事が報告されており、本臨床試験参加にあたり、分子標的薬の中断は倫理的な観点から被験者の利益にはならないと考えました。

4. 試験計画書では「登録時の腫瘍倍加時間」の定義が書かれていないようです。腫瘍倍化時間延長の効果判定のベースとなる重要な項目ですので、CRFにあわせて「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出する旨を、計画書でも明記さるべき。

（回答）ご指摘の通り、登録時の腫瘍倍加時間は効果判定の重要な項目であり、「登録前3ヶ月」と「登録時」の標的病変から算出します。【プロトコル】9.2登録前の検査・観察・検査項目の(8)に「登録前3ヶ月」と「登録時」のCTによる標的病変の2方向測定より算出した腫瘍体積から算出する」を追記しました。

5. 計画書 P27 9.2 登録前の検査・観察・検査項目の3行目「～観察および検査したを用いてよい。」とは？

（回答）「観察および検査した結果を用いてよい」に訂正いたします。

6. 試験の遂行上の問題への勧告や中間解析の結果からの早期無効中止の勧告などの役割もある「独立データモニタリング委員会」には、試験組織から独立した生物統計家（臨床試験、とくに癌領域の臨床試験の経験のある生物統計家）を加えるべき。また、当試験は単施設試験であるにもかかわらず、いずれの委員も試験実施機関に属している。独立性を明確にするには、実施機関に所属しない者で構成すべきではないか。

（回答）独立データモニタリングの委員は試験実施機関に属しておりますが、GCP上規定されている治験依頼者が設置することができる治験依頼者、治験責任医師及び治験調整医師から独立した委員会という条件は満たしております。

しかしながら、ご指摘の通り、生物統計家を加える方が望ましく、その方向で調整しております。

また、独立データモニタリング委員を実施機関に属さない者で構成すべきとのことご指摘ですが、本臨床試験のように比較的少人数の第 II 相試験で実施する場合、重篤な有害事象発生時や試験の早期中止等を迅速に決める上で、すべての独立データモニタリング委員を実施機関外より選任するのは困難であり、学外委員を加える事で対処したいと思います。

出口技術委員からの指摘事項

1. 分子標的薬（スニチニブ、ソラフェニブなど）の疾患制御率は 84%と高く、高度医療申請技術の第 I/II 相試験は、疾患制御率が 54.5%となっており、分子標的薬より先行する理由について確認したい。

（回答）分子標的薬の作用機序は、腫瘍血管新生抑制と腫瘍増殖シグナルの抑制にあります。分子標的薬を中断しますと、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起る事が報告されているので、分子標的薬を先行させることができません。

本治療法は疾患制御率が極めて高いとは言えませんが、CR の例もあり、3 年以上無治療で過ごされている患者もいらっしゃいます。

一方、PD と判定された患者には、直ちに分子標的薬治療に移行していただきますので、患者の不利益は最小限にとどめることが出来ると考えております。

また、先行のファーズ I/II 試験から改良されている点として、前回の試験では、毎回アフエレーシスを行ったが、ゾメタの投与を繰り返すと $\gamma\delta T$ 細胞の増殖効率の低下が見られたので、今回は、ゾメタ投与前にアフエレーシスを行い、凍結保存し、それを適宜増殖させ患者に投与するスケジュールに変えた。この結果、前回の試験に比べ、疾患制御率の改善が望めるものと期待される。

回答者 東京女子医科大学病院 小林博人

高度医療 再評価表（番号 026）

評価委員 主担当：林
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 実施体制について問題ない考える。 本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。		
実施条件欄：		

【実施体制の評価】 評価者：出口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 疑問の点に関しての回答で了解いたしました。		
実施条件欄：		

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 概ねご対応いただいたと認識している。		
実施条件欄：		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 同意説明文書の所要項目は網羅されている。 患者相談等の対応も整備されている。		
実施条件欄：		

【プロトコルの評価】 評価者：林

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 照会事項のほとんどの箇所について修正がなされ、概ね妥当なプロトコールと判断した。		

実施条件欄：

被験者の適格基準、対象集団設定での合理的な理由（関連して、有効性および安全性の評価方法）の照会事項において、回答に示された本治療法の位置付けが妥当なものと、評価会議で確認されること

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<div> <div>適</div> <div>条件付き適</div> <div>継続審議</div> <div>不適</div> </div>		
予定症例数	35例	予定試験期間	承認日～2013年8月31日
<p>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。）</p> <p>上記、プロトコルの評価の項と同じ。</p>			
<p>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。）</p> <p>前述のプロトコルの評価にて指摘された実施条件が全て満たされた場合には適とする。</p>			

※試験期間及び症例数の設定根拠

本試験は主要エンドポイントである疾患制御率を単群試験デザインによって評価する。IFN- α 無効例を対象とした第III相試験(TARGET試験)の結果に基づき、本試験治療は少なくともプラセボに優る必要があり、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、閾値疾患制御率を60%、期待疾患制御率を80%とする。

本試験ではベイズ法に基づいて症例数を設定する。事前分布をベータ分布 Beta (1, 1) とし、データが得られた下で試験治療の真の疾患制御率が閾値疾患制御率に優る確率が90%以上となった場合に有効、試験治療の真の疾患制御率が閾値疾患制御率に対して20%以上優らない確率が90%以上となった場合に無効と判断する方式を用いる。以上の設定の下、必要症例数を求めると29例となる。解析除外例を考慮して目標症例数35症例を予定症例とした。

2010/7/28

高度医療 026 に対する再評価を踏まえた照会事項

竹内構成員のコメントへの回答について

1. 中間解析についての詳細 (p 値に関してどの spending function または、conditional probability を適応する等) が記載されていないので、SAP もしくはプロトコルに記載すべきではないか。

回答

貴重なご意見有り難うございました。ご意見に従い、中間解析の詳細につきましては、統計解析計画書 (SAP) において事前に規定することに致します。

柴田構成員、山本構成員のコメントへの回答について

2. 両構成員のコメント前半部分の位置づけの明確化については、「本療法は疾患制御率では、～ソラフェニブと同等であり、～有害事象の発生頻度の観点からは、～、ソラフェニブと同等と考えられる。」と記載変更することに対応がなされたと思われる。

しかしながら、コメント後段の「その上で、今回の試験の主要評価項目及び副次評価及びその設定 (閾値、期待値等) について再考すること」については、何ら回答がなされていない。

再度、この部分への回答を求める。

回答

貴重なご意見有り難うございました。本試験治療が有効性において有望であるかを評価するためには、本試験対象集団において最近実施された TARGET 第Ⅲ相試験で観察された結果をヒストリカルコントロールとして比較するのが適切であると考えます。また第Ⅱ相試験レベルで本試験対象集団において有効性を評価する場合、分子標的薬を評価する場合においても同様に、疾患制御率を評価することが広く行われています。また本試験治療の特徴からも、疾患制御 (SD 以上) の達成は予後の改善に大きく寄与することを期待しています。

以上より、本試験で有望であると判断された後に行う大規模かつ検証的な試験においては、全生存期間など真のエンドポイントを用いた評価を行うことになるかと存じますが、その前段階として探索的な目的で実施する本試験では、疾患制御率において評価するのが適切であると考えます。以上の整理に基づきまして、「2.6.2 エンドポイントとその設定根拠」の1段落目を修正致しました。なお、頂戴した貴重なご意見の趣旨を踏まえまして、本試験終了後に結果を検討する際には、主要評価項目のみに基づくのではなく、副次評価項目等 (CR/PR 率を含む) も含めた詳細かつ総合的な評価を十分に行うことに致します。

主要評価項目とする疾患制御率の期待値及び閾値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群およびプラセボ群との位置付けを再度整理し直しました。

その結果に基づき、「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の2段落目の該当箇所を「本試験治療

は少なくともプラセボに優る必要があるため、TARGET 第Ⅲ相試験のプラセボ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間上限を参照し、閾値疾患制御率を60%とする。毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を80%とする。

以上より、この閾値疾患制御率60%に対して有意に優り、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合、本試験治療が有望であると考え。」と修正致しました。これに伴いまして、「15.1 目標症例数の設定根拠」の必要症例数を再算定し、関連する記載も修正致しました。

林構成員のコメント回答について

3. コメント①例数設計で用いた期待疾患制御率75%は低い～、について、「QOLを低下させる有害事象の多いソラフェニブより高いQOLの維持が期待できるので低くてよい」との回答は、前述のコメント回答の「疾病制御率がソラフェニブと同等」と矛盾する記述である。

また、修正後プロトコルP34の24行目に「2.6 試験デザインとエンドポイント」の考察に基づき、閾値疾患制御率を55%、期待疾患制御率を75%とする。とあるが、「2.6 試験デザインとエンドポイント」では、閾値疾患制御率の設定根拠のみ（TARGET 第Ⅲ相試験プラセボ群の疾病制御率55%）記載されている。期待制御率設定根拠の記載を追加すべき。

回答

貴重なご意見有り難うございました。主要評価項目とする疾患制御率の期待値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群との位置付けを再度整理し直しました。

その結果に基づき、「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の2段落目の該当箇所を「毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を80%とする。」と修正致しました。

プロトコルの記載について追加コメント：

4. なお、修正後プロトコルP11の10行目「同等の閾値疾患制御率が観察された場合」、26行目「閾値疾患制御率を主要エンドポイントとする」での、「閾値疾患制御率」は「疾患制御率」に修正すべきではないか。

回答

修正致しました。

高度医療026に対する第17回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項への追加回答

平成22年7月28日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/2

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

山中構成員のコメント回答について

本免疫療法が高度医療評価の下で臨床試験として適切に行われ、薬事承認へ向けた開発トラックに迅速に乗せるためにも、対象集団の合理的な設定根拠が必要です。照会した 2 点についてご回答を頂きましたが、以下に述べる理由から同意することが難しく思います。

5. ① 対象集団を IFN- α 療法が不応となった「肺転移例」としている点について

ですが、頂いたご回答の内容を箇条書きにいたしますと、

- 肺転移やリンパ節転移がある症例では IFN- α 療法が第一選択肢(肝転移や骨転移がある症例では分子標的薬が第一選択肢)
- 本試験は IFN- α 療法不応例が対象なので、結果的に肺転移を有することが多い
- したがって、「肺転移を有する」ことを選択基準に含めている

となるようです。ご回答を拝見する限り、本試験の対象 A は結果的に B であることが多い、だから B であることも要求するべき、という内容（この場合には、A=IFN- α 療法を最初に施行されて不応となった、B=肺転移を有する）のようです。このロジックから B という条件が必要である、と理解するのは難しく思います。

肺転移を有することが選択基準の中に明確に必要だとすれば、「初回 IFN- α 療法後の不応症例で肺転移を有さないもの」は本試験治療の対象にはならない、ということになります。もし、そうであれば、初回 IFN- α 療法後の本免疫療法は肺転移を有する集団のみに効果を有するであろう、と考える別の理由付けが必要にならないでしょうか。

近年、RCC では分子標的薬が 1st line の第一選択肢になりつつあるなか、IFN- α を 1st line に使うことが考えられるのは肺転移がある場合が多い、という背景があるのかと思います。しかし、分子標的薬全盛でもあえて IFN- α を 1st line とする施設であれば、肺転移を有していなくても IFN- α を使うケースはありえると思いますし(もし肺転移例以外の IFN- α の使用がありえないのであれば、肺転移という条件は必要ありません)、そういった症例は本免疫療法の施行対象にならないのでしょうか？ という疑問です。本免疫療法は「IFN- α の不応例」に対する治療だと理解しています。単施設の試験ですから結果的に肺転移例のみが登録されてしまうのかもしれませんが、この試験以降も見据えた今後の治療開発において対象集団をどのように考えるか、という問題だと思います。

回答

貴重な意見をありがとうございます。国内40施設による1998年から2002年に進行性腎癌と診断された1463症例の経過をレトロスペクティブに解析し報告では、肺転移を有するものが811人(62.3%)とあり、先生のご指摘の通り、肺転移を有する患者が多く、対象となる患者に肺転移の患者に偏りがあるものの、ここで肺転移以外の患者を排除する確実な根拠はありませんので、この試験ではご指摘通り肺に限定しないことといたしました。

これに伴い、適格基準の記載については 肺に転移・再発を有する Stage IV(any T, any N, M1)から転移・再発を有する Stage IV(any T, any N, M1)の症例に変更し、肺に限定しない適格基準とさせていただきます。

EUROPEAN UROLOGY 57 (2010) 317–326

Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients, Sei Naito et al

6. ② 対象集団を(1st line に IFN- α を施行し、不応になった後の) 2nd line としている点について。標準的には 2nd line として分子標的薬の使用が考えられるが、分子標的薬よりも前に本試験治療を実施する点について

「毒性が軽度であること、かつそれと分子標的薬と同程度の成績を期待しているので、2nd line の新たな標準治療として開発したい」という試験の目的は理解いたしました。

しかし、そのような試験目的に照らし合わせますと、現在の閾値、期待値の数字は見直されるべきではないでしょうか。なぜ、プラセボの成績 55% (第3相 TARRGET の成績) が閾値になるか、そして期待値が分子標的薬より 10%も低くてよいのか、の説明が必要と思います。本免疫療法の毒性が分子標的薬に比べて桁違いに軽く、有効性(制御率)で 10%劣ったとしてもリスク・ベネフィットのバランスは見合う、ということでしたら、まだ理解できるのですが、しかし、安全性は分子標的薬と同等と考えている、という記述も見られます。

回答

貴重なご意見をありがとうございます。

リスク・ベネフィットのバランスという点で、分子標的薬では、リパーゼ上昇、手足症候群、脱毛、アミラーゼ上昇、発疹、下痢、高血圧、疲労、食欲不振、嘔声、掻痒等と QOL の低下あるいは有害事象に対する治療を必要とするものが多い一方、3.2.3 有害事象で記載いたしましたように、本治療法では、クレアチン上昇のため補液等の支持療法1例を除き、

有害事象に対する治療を必要とせず自然寛解いたしました。

これを基に、安全性に言及した記載を致しましたが、ご指摘の通り、安全性はグレード別の頻度で評価されますので、安全性を言及するのは記載として正しくありませんでした。

そこで、2.5 本臨床試験の妥当性の根拠と期待される効果および標準療法との比較の中の「有害事象の発生頻度では、スニチニブより低く、ソラフェニブと同等と考えられるが、本療法では数日後に自然寛解しており、これら分子標的薬より安全性が高いといえる。」という記載を「...本療法では数日後に自然寛解しており、補液等の支持療法1例を除き、有害事象に対する治療を必要としなかった。」と記載変更させていただきました。

それから、2nd line 施行例を対象とすることの理由にリバウンド現象をあげ、過去の研究を引用して説明がなされていますが、いずれの研究結果も適切に解釈がなされていないように思います。以下の（＊）にコメントいたしましたので、ご確認ください。

分子標的薬（TKI）のリバウンドに対する懸念を前面に押し出すと、まだデータがあまりないために説明しにくくなるのかもしれませんが、たとえば、「IL-2 を IFN- α 後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加する、その治療法の有効性を見る、それに沿って閾値・期待値を設定する」といった考え方はできませんか？ 分子標的薬が利用可能な現在では無理な考え方ですか？ RCC では分子標的薬登場以降、本邦と海外の間で 1st line, 2nd line、さらにサイトカイン療法自体の位置づけも大きく変遷しつつあると思いますが、本邦での標準治療をどう考えるか、という点で閾値・期待値の設定と根拠をお示しく下さい。

上記の点をご再考いただいて、合理的となれば、了承いたします。

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

リバウンド現象の報告もあったことから、2nd line 施行例を対象とすることの理由の一つとして挙げておりました。

しかし、再度、調査したところ、この報告をサポートする論文化された報告も少なく、根拠として挙げるには不十分と判断し、リバウンド現象という記載をプロトコルならびに説明同意文書から削除いたしました。

IL-2 を IFN- α 後の標準治療と考えて、それに免疫治療を付加するという貴重なご意見ありがとうございます。

本療法では、抗腫瘍効果を有する IL-2 レセプターを発現した γ δ 型 T 細胞を投与することから、IL-2 は γ δ 型 T 細胞の活性化を目的としておりますので、通常投与量の半量から 6 分の 1 の量を用いており IL-2 を標準治療とは言いにくいと考えております。

現時点でインターフェロン α 不応性腎癌のセカンドラインはソラフェニブである事を考

えますと、ヒストリカルコントロールとして、Target 試験との比較をするのが妥当と考えております。

そのような観点から、主要評価項目とする疾患制御率の期待値及び閾値の設定につきましては、頂戴したご意見、及びヒストリカルコントロールとする TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群およびプラセボ群との位置付けを再度整理し見直すことにいたしました。

「2.6.1 試験デザインとその設定根拠」の2段落目の該当箇所を「本試験治療は少なくともプラセボに優る必要があるため、TARGET 第Ⅲ相試験のプラセボ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間上限を参照し、閾値疾患制御率を60%とする。毒性の軽減が期待できる本試験治療はソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合に有望であると考えられるため、TARGET 第Ⅲ相試験のソラフェニブ群において観察された疾患制御率の95%信頼区間下限を参照し、期待疾患制御率を80%とする。以上より、この閾値疾患制御率60%に対して有意に優り、かつソラフェニブとほぼ同等以上の疾患制御率が観察された場合、本試験治療が有望であると考え。」と修正致しました。これに伴いまして、「15.1 目標症例数の設定根拠」の必要症例数を再算定し、関連する記載も修正致しました。

平成22年8月2日 東京女子医科大学 小林博人

(*)ご回答に挙げられていました、第2相試験(Ratain et al, JCO, 2006)、第3相試験(Escudier et al, NEJM, 2007)、レトロスペクティブ研究(Johannsen et al, Eur Urol, 2009)の報告に対する解釈は以下のように思います：

第2相で示されているのは、ソラフェニブによってSDに至った症例をソラフェニブ継続 or 非継続(プラセボ)のいずれかにランダム化したところ、ソラフェニブの方がPFSの改善の傾向を示した、という結果です。この試験結果から、ソラフェニブでPDとなった後にもソラフェニブを続けなければいけない、と解釈するのは臨床的に困難です。

また、第2相と第3相ではランダム化のタイミングが異なります。第2相は2次治療開始後、しばらく経過してSDを達成した後から起算、第3相の方は治療開始時点から起算しています。第3相のプラセボ群PFS中央値の方が長くなるのは必然で、したがって、第2相と第3相のPFSを比較するのは(過去の異なる2試験を比較することに伴う不確かさ、といったレベルではなく)そもそもデザインの的に無理があるように思います。

それから、CR例に対するレトロスペクティブ研究ですが「CRとなった後に投与を中止した12例中5例は再発したので投与を続けているべきだった」という解釈は困難だと思いま

す。ソラフェニブを続けていても再発したかもしれませんし、さらに再発までの時間が短いのか長いかわからないためです。その論文の後に続いて掲載されている Editorial の中で述べられているように「一旦中止したが再発した 5 例にもソラフェニブまたはスニチニブは効いた、すなわち、同じ薬剤をしばらく経ってから **rechallenge** することは可能性として考えられるかもしれない」ことが、この論文から言えることではないでしょうか。

2010/8/3

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

7 月 28 日付け竹内構成員の照会 1. への回答に対する照会。

7. 統計解析計画書 (SAP) 規定する予定の内容について、方針を明らかにすること。

貴重なご意見大変有り難うございました。先に頂いていたご意見も含め、頂戴したご意見は、中間解析で行う解析の方針を一定の範囲で事前に規定することの重要性をご教示頂いたものであると理解いたしました。申請者もこの点において同意致しますので、「15. 4. 4 中間解析」に中間解析で行う解析の方針を現時点で可能な限り詳細に記載することに致しました。

平成 22 年 8 月 3 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

8. 高度医療評価会議における協議を正確に行うため、本申請治療法の位置付けに関して以下の点を修正いただきたい。

1) プロトコール ver1.3 p6 下から 3～4 行目の

「、ソラフェニブ内服中断によって腫瘍増大速度が速ま」

の部分削除すること。

回答

ご指摘ありがとうございました。

ご指摘の部分削除いたしました。

2) プロトコール 2.1 節などで米国・欧州でのガイドラインに関する言及があるが、腎がんに対する分子標的薬が薬事承認された以降の本邦におけるガイドラインの対応状況・診療実態について、情報を整理して提示すること。

回答

ご指摘ありがとうございます。

2007 年に日本泌尿器科学会編 腎癌診療ガイドラインが発行され、進行腎癌に対するインターフェロン α 単独療法は推奨グレード A およびインターロイキン 2 単独療法の推奨グレードは B とされておりますが、進行腎癌患者に対する分子標的治療の推奨グレードは B でサイトカイン療法無効例に対する分子標的治療の推奨グレードも B です。これは、発行当時はまだ本邦で分子標的薬が未承認のため、日本人に対するエビデンスが無いからです。腎癌診療ガイドラインの改訂はされておらず、明確な指標は現状ではありません。しかしながら、各診療施設では欧米に準じた治療が行われており、サイトカイン不応と判断された患者に対し分子標的薬治療が一般的に行われているのが現状でございます。

3) 上記ガイドラインに照らし、「患者さんへの説明」の文書において、下記の情報が明確に患者さんに伝わり、本試験への参加の可否を、個々の患者さんが判断できるよう記載を修正追加すること。

- ・ 検証的臨床試験（第Ⅲ相試験）で評価が確立している分子標的薬という標準治療法があり、本試験に参加して試験治療法（免疫療法）を受けると、分子標的薬での治療機会を逸する可能性があり得ること。

- ・本試験治療法は、少数例での第Ⅰ相試験の経験しか有しておらず、有効性・安全性が確立されている治療法ではない。本試験はこれら評価を確立する途中段階にある臨床試験であること。

回答

ご指摘ありがとうございます。下記の2か所でご指摘の点、記載いたしました。

- ・ 4. なぜこの臨床試験が行われるのでしょうか？のところ、ネクサバールが検証的臨床試験で評価が確立していること、一方本臨床試験は症例数も少なく、まだ有効性安全性が確立しているとは言えないことを挙げました。
- ・ 10. この治療法にはどんな危険性がありますか？の(5)臨床試験参加によるもので、治療機会に関する記述を含め、内容もより客観的なものに変更いたしました。

平成 22 年 8 月 5 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に対する再評価を踏まえた照会事項

8月5日付け照会 8. 2)への回答に対する照会。

2)プロトコール 2.1 節などで米国・欧州でのガイドラインに関する言及があるが、腎がんに対する分子標的薬が薬事承認された以降の本邦におけるガイドラインの対応状況・診療実態について、情報を整理して提示すること。

という前回の照会に対するご回答につきまして：

「本邦におけるガイドラインの対応状況」については、改訂はなされていない、ということ承知いたしました。

9. もう一点の「診療実態」についてですが、少し追加の説明をお願いしたいと存じます。

「(各診療施設では欧米に準じた治療が行われており、) サイトカイン不応と判断された患者に対し分子標的薬治療が一般的に行われているのが現状」

とあり、額面通りにこれを受け取りますと、欧米でもまずは IFN- α 、その後、分子標的薬が使用され、日本でもそれと同様のアプローチを取っているように読めます。

しかし、欧米では、1st line を対象とした第3相試験スニチニブ vs. IFN- α で、スニチニブの優越性が示された以降は、スニチニブが 1st line で、そして、2nd line ではソラフェニブ、エベロリムスなどにスイッチしつつあり、いずれにしましても、分子標的薬剤を中心に、治療ガイドラインもすべて塗り換わってきている、と理解しております。

このような欧米における治療法の変遷があること、それに準じて日本での治療実態も変わりつつあって、分子標的薬を 1st line から使う施設が増えていること、しかし、一方で、長年使い慣れよく熟知している、また、欧米人と効き方が異なる可能性もある、さらに僅かながら CR の可能性も持てる IFN- α を 1st line で行なう施設があること(あるいは減りつつあること)、こういった説明が評価会議における判断材料として供されるべき「診療実態」の説明だと思います。

これらの事情を正確に、かつ整理してご説明いただけますよう、重ねてお願い申し上げます。

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

先生のご指摘通り、欧米では進行性腎癌の治療として、分子標的薬を用いた治療が推奨されております。しかし、インターフェロン α またはインターロイキン 2 を用いた治療が全く行われていないという事ではなく、欧州泌尿器科学会のガイドラインでは推奨グレードは C ですが、予後良好群で淡明細胞癌にはファーストラインとしてのオプション

ンとして提示しております(1)。

一方、米国 PDQ のガイドラインでは、推奨グレードを提示してはおりませんがサイトカイン療法も治療のオプションとして提示しており、分子標的薬全盛であっても治療オプションとして提示しております(2)。しかし、欧米と比較して、本邦では IFN α や IL-2 の投与量がかなり異なります。IFN α は欧米では 600-2000 万単位、週 3 回に対し、本邦では 600-900 万単位、週 2-3 回です。また、IL-2 においては本邦では 70-210 万単位、週 2-5 回投与ですが、米国ではその 20 倍程度の高用量を投与します(3)。このように、本邦と欧米では、人種間の差もありますが、進行腎癌に対するサイトカイン療法の違いがあります。

一方、本邦の他施設共同で retrospective に集積した転移性腎癌患者の最近の予後調査から、サイトカイン療法での日本の転移性腎癌患者の予後が欧米と比較して良好である事が報告されました(4)。現在 IFN α については、他施設共同で retrospective に集積した患者の遺伝子多型解析から、細胞内シグナル伝達に関わる STAT3 遺伝子の上流の遺伝子多型が IFN α の奏効と強く相関していることが報告され(5)、その検証を目的とした他施設共同の prospective な試験が行われております。

また、本邦での進行腎癌に対する IL-2 と IFN- α を用いた併用療法の第 II 相試験においても、症例選択によりファーストライン治療としての有効性を示す報告もされております(6)。本邦でも分子標的薬が普及し増加傾向にあります、サイトカイン療法は、必要な治療オプションとして考えられています。本臨床試験では、サイトカイン療法で不応性となった腎癌に対するセカンドライン治療として提案するものであります。

(1) EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update EURURO-3515; No. of Pages 9

(2) PDQ HP 参照

(3) Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. Ann Intern Med. 1988 Apr;108(4):518-23.

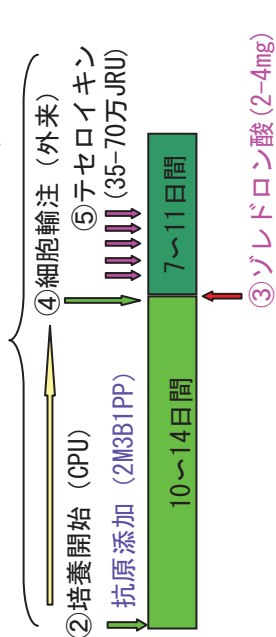
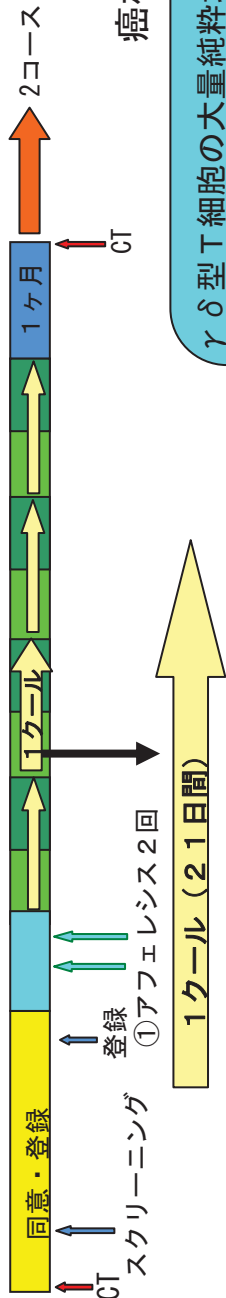
(4) Naito S, et al, Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. Eur Urol. 2009

(5) Ito N et al, STAT3 polymorphism predicts interferon- α response in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 35:2785-91, 2007

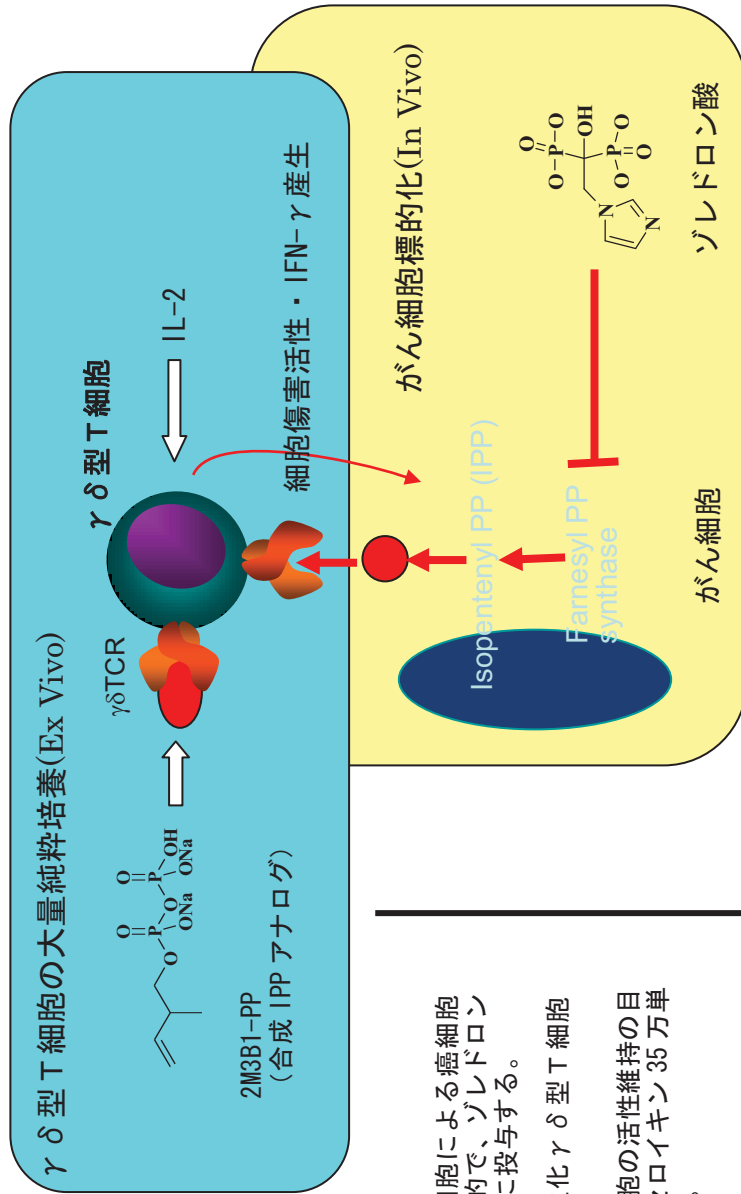
(6) Akaza H, et al. Successful Outcome Using Combination Therapy of Interleukin-2 and Interferon- α for Renal Cell Carcinoma Patients with Lung Metastasis. Jpn J Clin Oncol. 2010.

プロトコル

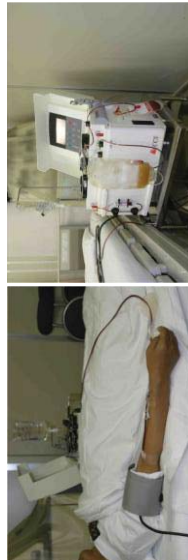
⑥ 1コース (=4クール+CT: 4ヶ月間)



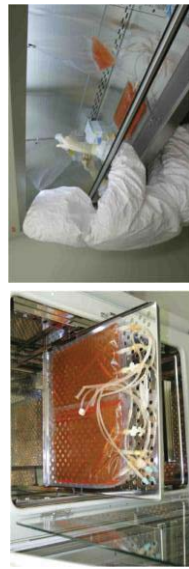
癌標的免疫細胞療法のコンセプト



① 連続血球分離装置を用いて末梢血単核球を採取・濃縮する (アフエレス)。自己血清 100ml を採取する。末梢血単核球は CPU でリンパ球に精製後、使用するまで液体窒素タンク内に保管される。



② 東京女子医科大学病院内無菌細胞調整室にてリンパ球を培養する。抗原を加え、γδ型T細胞を誘導、インターロイキン2を適宜添加して増殖させる。



③ 自己活性化γδ型T細胞による癌細胞傷害活性を増強させる目的で、ゾレドロン酸 (2~4mg) を経静脈的に投与する。

④ 品質試験後の自己活性化γδ型T細胞を経静脈的に投与する。

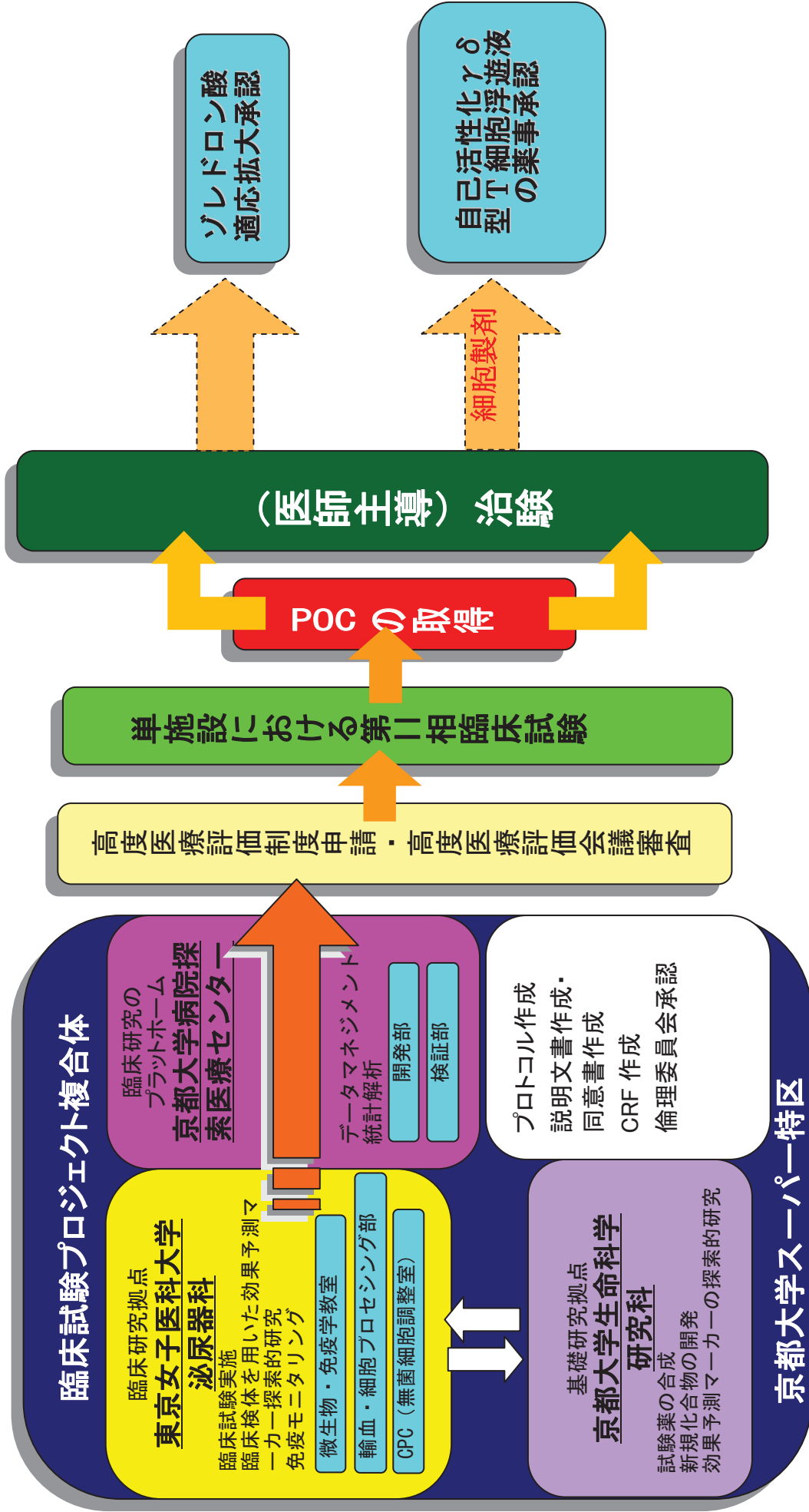
⑤ 自己活性化γδ型T細胞の活性維持の目的で、細胞輸注後よりテセロイキン 35 万単位を 5 日間連続投与する。



⑥ ②~⑤の治療を1クールとし、21日毎に4クール施行し、4クール目終了後 CT 検査を行い治療効果を判定する。2回のアフエレスと治療4クールおよび効果判定のCTを1コースとし、腫瘍倍加時間の延長を認める場合2コース目を行う。

アフエレスで採取した末梢血単核球を、体外でγδ型T細胞を選択的に刺激する合成 IPP アナログの 2M3B1PP 抗原で誘導し、IL-2 によって大量に増殖させる。一方体内に投与したゾレドロン酸によって、がん細胞内のファルネシルピロリン酸合成酵素が阻害され、細胞内に IPP が蓄積したγδ型T細胞は、がん細胞に對する直接的な細胞傷害活性を示すと同時に IFN-γ 等のサイトカインを産生し、細胞傷害性の免疫反応を惹起することができる。

開発ロードマップ



平成22年8月6日

高度医療 026 「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」に関する意見

既に第17回高度医療評価会議で述べたことは多くは省略いたします。

転移・再発の腎細胞癌の治療サイトカイン療法、分子標的薬が使用されていますが、その効果には限界があります。今回申請された治療法は既存の免疫療法と比較して癌抗原の微妙な違いに対応できる γ δ 型 T 細胞を活性化することにより抗腫瘍効果を期待するものです。

また γ δ 型 T 細胞を活性化するために 2 メチル 3 ブテニル 1 ピロリン酸を用いているが、既存の薬剤に比べ格段に高い培養効率が得られています。

さらに腫瘍細胞を標的化することにより、抗腫瘍効果を高めると申請者は述べています。

本治療は、高度医療として値するものであり、限界のある腎細胞癌治療の現状において、症例を重ねることが望まれます。

高度医療評価会議

技術委員 出口 修宏