

## 先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 <sup>※1※2</sup> 〔「高度医療に係る費用」〕	保険給付される費用 <sup>※2</sup> 〔「保険外併用療養費」〕	総評	その他 (事務的対応等)
036	非小細胞肺癌に対するNK T細胞を用いた免疫細胞治療(Chiba-NKT)	切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例	一般名: $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞 (薬事未承認)	60万円 (1コース)	19万8千円	適	別紙1
037	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペムトレキセドを用いた術後補助化学療法	完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌	日本イーライリリー株式会社製 一般名: ペムトレキセド 製品名: アリムタ注射用100mg、アリムタ注射用500mg (適応外医薬品)	38万6千円 (1回分)  (ただし、医薬品ペムトレキセドの無償提供により、患者負担は3千円)	10万7千円	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

### 【備考】

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

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

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	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)
適応症	切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例
内容	<p>(先進性) 本治療は末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガンドを提示させて投与し、内在性 NKT 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考えられる。</p> <p>(概要) NKT 細胞は特異的リガンドである <math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドにより活性化すると腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な抗腫瘍効果を発揮する。体内 NKT 細胞の活性化を誘導するために、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、<math>\alpha</math> ガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて投与する。</p> <p>(効果) Phase I - II 相当試験で登録となった 23 例の全生存期間中央値は 17.4 ヶ月で病勢コントロール率は 21.7% (SD5 例、PD18 例) であった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析が可能であった 17 例において、インターフェロン <math>\gamma</math> 産生増強が認められた 10 例の生存期間中央値は 29.3 ヶ月であり、産生増強が認められなかった 7 例の 9.7 ヶ月と比較すると有意に良好であった。非小細胞肺癌の 2 次治療としてドセタキセルと比較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。</p> <p>(高度医療に係る費用) この臨床研究にかかる費用は 1 コース当たり 599,500 円と算定され、最大 2 コース施行時には 1,199,000 円となる。</p>
申請(調整)医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「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)」の被験者の適格基準及び選定方法 (申請書類より抜粋)

- 1) 組織学的もしくは細胞学的に非小細胞癌の確定診断が得られている
- 2) 切除不能進行期肺癌のstage IIIB/IV期(UICC第7版)、または術後再発
- 3) 非小細胞肺癌に対する化学療法として、EGFR遺伝子変異を認める症例ではイレッサもしくはプラチナベースの化学療法を終了しており、遺伝子変異を認めない症例ではプラチナベースの化学療法が終了している
- 4) RECIST ver 1.1 規準に則った測定可能病変が少なくとも1つ以上有する
- 5) 年齢:同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満
- 6) Performance Status (ECOG) 0~1
- 7) 登録時に先行治療(手術療法、化学療法あるいは放射線療法)から4週間以上経過している
- 8) 登録日より予後が3ヶ月以上期待される症例
- 9) 登録前4週以内の臨床検査で主要臓器(骨髄、肝、腎等)の機能が十分に保持されており、以下の規準を満たす

白血球数	3,000/mL 以上
血小板数	75,000/mL 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
血清クレアチン	1.5 mg/dL 以下
総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
AST(GOT)、ALT(GPT)	2×基準値上限以下
SpO2 (room air)	93% 以上
- 10) 末梢血にNKT細胞が存在する症例(10個以上/末梢血1mL)
- 11) 本試験の参加について患者本人から文書による同意が得られている

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	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)
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <span style="font-size: 2em;">[</span> <span style="display: inline-block; width: 80%; height: 40px; border: 1px solid black;"></span> <span style="font-size: 2em;">]</span> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適   ・   否 コメント: これまでの研究で、本治療の全生存期間中央値(MST)は標準治療に 比べて 2.2 倍(17.4 カ月 vs. 7.8 カ月)であるが、インターフェロン $\gamma$ 産生 増強が認められた患者に限定すると 3.8 倍(29.3 カ月 vs. 7.8 カ月)と大 幅に延長する。インターフェロン $\gamma$ 産生増強の予測方法の解明も重要と 考えられる。

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

「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) (高度医療整理番号036)」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

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：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)	
適応症：切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例	
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>本治療は末梢血単核球由来の培養細胞にNKT細胞特異的リガンドを提示させて投与し、内在性NKT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考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>NKT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腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な抗腫瘍効果を発揮する。体内NKT細胞の活性化を誘導するために、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、αガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて投与する。</p> <p>(効果)</p> <p>Phase I-II 相当試験で登録となった23 例の全生存期間中央値は17.4 ヶ月で病勢コントロール率は21.7% (SD5 例、PD18 例) であった。NKT 細胞特異的免疫反応の解析が可能であった17 例において、インターフェロンγ産生増強が認められた10 例の生存期間中央値は29.3 ヶ月であり、産生増強が認められなかった7 例の9.7 ヶ月と比較すると有意に良好であった。非小細胞肺癌の2 次治療としてドセタキセルと比較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。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>この臨床研究にかかる費用は1 コース当たり599,500 円と算定され、最大2 コース施行時には1,199,000 円となる。</p>	
申請医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年9月28日(水) 16:30～17:30  
(第26回 高度医療評価会議)

### (2)議事概要

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

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

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第26回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第26回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

千葉大学医学部附属病院からの新規高度医療技術に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

## 高度医療 評価表 (番号 036)

評価委員 主担当：林  
副担当：藤原 副担当：田島 技術委員：松山

高度医療の名称	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)
申請医療機関の名称	千葉大学医学部附属病院
医療技術の概要	末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガントを提示させて投与し、内在性 NKT 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。

## 【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
施設等の要件は全く問題ないので、全て「適」とさせていただきます。 疑義のある点については、別添質疑応答の結果、明らかとなりました。 なお、申請された試験デザインより、physician choice の抗がん剤治療を対照群とするランダム化第Ⅱ相試験の方が、今後の薬事申請につながる治験への移行がスムーズであるように思いますが、本申請を拒絶する理由とはならないと考えますので、了承します。	
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。)	

## 【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。)	
いままで私が確認したなかで、最も水準の高い申請書であります。実施にあたり、疑義がある点については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、疑義が解消されたので「適」とします。 本申請により有効性が示され、本治療法が多くのがん患者さんに届くことを期待するとともに、有効性が示されていない細胞治療が淘汰されることを望みます。	
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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
1. 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
2. 患者相談等の対応は整備されている。	
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 ・ <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。）	
本治療法により早期の評価確立を目指す場合、試験デザインを標準治療対照のランダム化比較試験とすることも考えられた。しかしながら、単群にて生存期間推定を行う明確な理由が統計解析担当者から回答され、本試験デザインは妥当なものとして判断した。その他の研究プロトコル各項目は「適」と判断した。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	



【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	35 例	予定試験期間	5 年間 (登録 3 年、追跡 2 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。）				
特になし				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

高度医療 036 に対する第 26 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 23 年 10 月 28 日

高度医療技術名：

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)

日付：平成 23 年 10 月 30 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

説明文書 (P2~3)

現在の標準治療について、「どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定割合で認めます」と記載されている一方、本技術について、「20%の患者さんに疾患の悪化が認められなかった」と記載されているが、これでは標準治療の方が効果が大きいと受け止められかねないので、標準治療の全生存期間中央値を明記するなどして、患者がより積極的にこの高度医療を選択し、参加したいと受け止められるような本技術に関する説明にすべき。

回答

ご指摘の点を考慮したしまして、本技術に対して患者さんが参加に対して前向きに受け止められるような説明記載を追加いたしました。

日付：平成 23 年 10 月 30 日

所属：千葉大学医学部附属病院呼吸器外科、氏名：本橋新一郎

申請課題名：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)

文 書 名：説明同意文書

### 新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P3	また、どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、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、どの抗癌剤も癌の増殖を抑制する薬なので、腫瘍縮小や生存期間の延長 (2~4 ヶ月) 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。	記載整備のため
P3	これにより、 $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法施行後の生存期間の延長が期待されます。	これにより、 $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞療法施行により副作用が少なく生活の質が保たれたまま生存期間の延長が期待されます。	記載整備のため

# 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)

実施責任医師: 千葉大学医学部附属病院呼吸器外科 科長 吉野一郎

切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対する新規2nd line治療法の開発

## 非小細胞肺癌

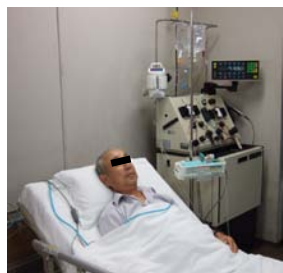
- ・切除不能進行期
- ・再発

## 対象症例

初回化学療法施行後である  
先行化学療法から4週間の休薬期間

## 高度医療試験治療 (Chiba-NKT)

αGalCer\*パルス樹状細胞投与 (4回/3ヶ月)  
追跡調査: 2年間  
主要評価項目: 全生存期間  
予定症例数: 35例



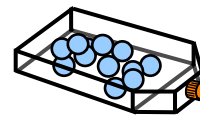
医学部附属病院  
輸血部

成分採血

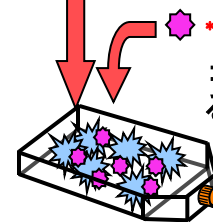


医学部附属病院  
未来開拓センター内  
細胞調製室

末梢血単核球

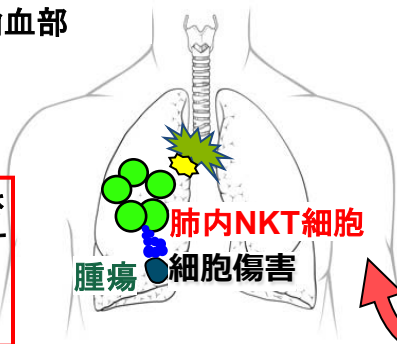


GM-CSFおよび IL-2  
にて培養



\*αGalCer: αガラクトシルセラミド  
: NKT細胞を特異的に活性化す  
る糖脂質抗原

←ガラクトシルセラミドを提示させた樹状細胞を静脈内投与すると、体内NKT細胞が活性化され、抗腫瘍効果を示す。



点滴静注

12

αGalCerパルス樹状細胞

# 開発ロードマップ

H18年6月～23年4月

H23年8月

H23年8月  
～27年7月

H27年8月  
～H32年

H32年  
～H33年

## 臨床試験プロジェクト複合体

臨床研究拠点  
**千葉大学医学部附属病院  
未来開拓センター**

臨床試験実施  
臨床検体を用いたNKT細胞の効  
果予測マーカー探索的研究と  
免疫モニタリング

免疫発生学・免疫細胞医学教  
室

輸血・細胞プロセッシング室

CPC(無菌細胞調製室)

臨床研究の  
プラットフォーム  
**千葉大学医学部  
附属病院臨床試  
験部ARO推進室**

プロジェクト管理、安  
全性、統計解析、監  
査

モニタリング

データセンター

基礎研究拠点  
**理化学研究所・免疫  
アレルギーセンター  
理研ベンチャー**

試薬品の合成  
新規化合物の開発  
効果予測マーカーの探索的研究

プロトコル作成  
説明文書作成・  
同意書作成  
CRF作成  
倫理委員会承認

高度医療評価制度申請・高度医療評価会議審査

単施設における第Ⅱ相臨床試験

POCの取得

(医師主導)治験

細胞製剤

Chiba-NKT細胞  
の薬事承認

(別添様式第3-1号)

高度医療の名称	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
適応症	完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌
内容	<p>(先進性)</p> <p>完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM)+シスプラチン(CDDP)併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン(VNR)+CDDP 併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。PEMは非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、有用な薬剤であることが近年報告されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法として多くのエビデンスのある VNR+CDDP 併用療法と、PEM+CDDP 併用療法を比較した臨床試験は報告されていない。また、我が国において PEM は、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌で承認されており、術後補助療法としての投与は適応外使用となる。</p> <p>このため、高度医療評価制度を利用して、日本イーライリリー株式会社より PEM の薬剤提供を予定し、本試験を行うことを計画した。術後補助療法の標準的治療を確立するとともに、PEM の術後補助療法としての有用性を評価し、我が国での保険適用に繋げることを目的とすることが本試験の特色・独創的である点と考える。</p> <p>(概要)</p> <p>PEM+CDDP 併用療法は、1日目に PEM は 500mg/m<sup>2</sup>と CDDP は 75 mg/m<sup>2</sup>を投与し、3週毎に4回投与する。進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性、および安全性が確立した治療であり、さらには術後補助化学療法としても期待されている治療法である。</p> <p>(効果)</p> <p>非扁平上皮非小細胞肺癌における PEM+CDDP 併用療法による術後補助化学療法のエビデンスを確立する。標準的な VNR+CDDP 併用療法と比較して、全生存を延長する効果を期待できる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>386,094 円。ただし、今回は医薬品ペメトレキセドの無償提供を受けるため、患者負担は 2,579 円となる。</p>
申請(調整)医療機関	静岡県立静岡がんセンター
協力医療機関	なし

【別添】「非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法」  
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

- 1) 組織診により確認された非扁平上皮非小細胞肺癌  
(ただし、神経内分泌癌（カルチノイド、大細胞神経内分泌癌）、粘表皮癌や腺様嚢胞癌などの低悪性腫瘍は除く)。  
腺扁平上皮癌は、扁平上皮癌の成分が50%未満の場合には、適格とする。
- 2) 病理病期Ⅱ期、またはⅢA期（UICC TNM分類第7版）。
- 3) 病理学的に完全切除\*が確認されている。  
\*完全切除とは、R0と規定できる切除がなされた手術をさす。ただし、R0（un）のうち、切除またはサンプリングした最上部リンパ節に転移を認めた場合は「非完全切除」とする。またR1（is）、R1（cy+）も「非完全切除」とする。
- 4) 肺葉切除以上の外科切除が行われている。
- 5) ND2a-1以上のリンパ節郭清、または選択的リンパ節郭清が行われている。
- 6) 肺癌に対して、手術以外の前治療歴がない。
- 7) 年齢は20歳以上、75歳以下である。
- 8) Performance status（ECOG）が0、または1である。
- 9) 術後21日以上、56日以内である。
- 10) 主要臓器機能が保たれ、以下の規準をすべて満たしている。  
(登録前14日以内の最新の検査値を用いる。登録日を基準とし、2週前の同一曜日は可とする)
  - ・ヘモグロビン 9.0 g/dl 以上
  - ・白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 以上、好中球数 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
  - ・血小板数 10万/mm<sup>3</sup> 以上
  - ・ASTおよびALT とともに100 IU/L 以下
  - ・総ビリルビン 1.5 mg/dl 以下
  - ・血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下
  - ・クレアチニン・クリアランス 60 ml/min 以上(実測値または、Cockcroft-Gaultの式を用いる)
- 11) 酸素吸入なしの状態（室内気）で動脈血液ガス（PaO<sub>2</sub>） $\geq$ 70 Torr または経皮酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>） $\geq$ 95%。
- 12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">             現在の標準療法(VNR+CDDP)に対し、非劣性であり、かつ高い忍              容性を持つこと。           </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適   ・   否 コメント: 忍容性が標準療法よりも極めて高く、非扁平上皮非小細胞肺癌には奏 効率も高いことが予測され、がん化学療法の進展に寄与するものと考え られる。

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



「非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法（高度医療整理番号037）」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

静岡県立静岡がんセンター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：非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法	
適応症：完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌	
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド(PEM)+シスプラチン(CDDP)併用療法の有用性を、標準治療であるビンOREルビン(VNR)+CDDP 併用療法とランダム化比較第III相試験において検証する。PEMは非扁平上皮非小細胞肺癌に対し、有用な薬剤であることが近年報告されている。しかし、非小細胞肺癌の術後補助化学療法として多くのエビデンスのある VNR+CDDP 併用療法と、PEM+CDDP 併用療法を比較した臨床試験は報告されていない。また、我が国において PEM は、切除不能な進行・再発非小細胞肺癌で承認されており、術後補助療法としての投与は適応外使用となる。</p> <p>このため、高度医療評価制度を利用して、日本イーライリリー株式会社より PEM の薬剤提供を予定し、本試験を行うことを計画した。術後補助療法の標準的治療を確立するとともに、PEM の術後補助療法としての有用性を評価し、我が国での保険適用に繋げることを目的とすることが本試験の特色・独創的である点と考える。</p> <p>（概要）</p> <p>PEM+CDDP 併用療法は、1日目に PEM は 500mg/m<sup>2</sup> と CDDP は 75mg/m<sup>2</sup> を投与し、3週毎に4回投与する。進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性、および安全性が確立した治療であり、さらには術後補助化学療法としても期待されている治療法である。</p> <p>（効果）</p> <p>非扁平上皮非小細胞肺癌における PEM+CDDP 併用療法による術後補助化学療法のエビデンスを確立する。標準的な VNR+CDDP 併用療法と比較して、全生存を延長する効果を期待できる。</p> <p>（高度医療に係る費用）</p> <p>386,094円。ただし、今回は医薬品ペメトレキセドの無償提供を受けるため、患者負担は2,579円となる。</p>	
申請医療機関	静岡県立静岡がんセンター
協力医療機関	

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成23年9月28日(水) 16:30～17:30  
(第26回 高度医療評価会議)

### (2)議事概要

静岡県立静岡がんセンターから申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

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

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第26回高度医療評価会議資料1-5 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第26回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

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

## 高度医療 評価表 (番号 037)

評価委員 主担当：村上  
副担当：藤原 副担当：佐藤 技術委員：

高度医療の名称	非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法
申請医療機関の名称	静岡県立静岡がんセンター
医療技術の概要	完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較第Ⅲ相試験において検証する。

## 【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ペメトレキセドの添付文書では効能・効果として「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とあり、使用上の注意において「術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」となっている。このような現状のもとで、本試験を高度医療評価制度下で実施する意義は大きいと考える。試験期間内に特許の期限が切れる薬剤の場合、最適な使用方法を検討する臨床試験を製薬企業が治験や製造販売後臨床試験として実施する可能性はきわめて低いと思われ、本試験のような高度医療評価制度下での試験実施は望ましいスタイルであると考えます。	
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。）	

【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	<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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>同意文書は、細かな点でいくつか気になったところがあったが、事務局を通じて指摘し、適切に修正された。患者相談等の対応も適切である。補償はまったくなされない（健康被害があった場合の診療費（自己負担分）についても）が、本計画の性質から考えて適切と判断した。</p>	
<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。）</p>	

【プロトコールの評価】 評価者：村上 \_\_\_\_\_

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>適応拡大の判断に使えるデータが得られるよう、しっかりとした責任体制の下でデータの質の確保に努めていただきたい。</p>	
<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。）</p>	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	800 例		予定試験期間	2012 年 1 月から 2014 年 12 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。）				
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。） 肺がん診療に関するエビデンスづくりに実績のある Co-operative groups が合同で実施する臨床試験である。 がん治療薬の適応拡大につながるデータ作成が高度医療評価制度を活用することで円滑にかつ迅速にできることを示せる良い事例になると考える。				

## 高度医療 037 に対する第 26 回高度医療評価会議における指摘事項

平成 23 年 11 月 14 日

高度医療技術名：

非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法

1. 「10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益」の項の中に、研究者が考える（主観的あるいは希望的）利益と経済的利益と、二つが混在している。前者については「11. 臨床試験への参加に伴う不利益」との関係がわかるように記載すること（10. では、標準治療と同じかそれ以上と読めるが、11. では、下回る可能性があるように読める）。後者については、前者（研究者が考える利益）と区別して記載すること。

回答：「10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益」及び「11. 臨床試験への参加に伴う不利益」の項を下記のように、変更致します。

### 10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益

この試験に参加することによる、患者さん自身にとっての直接の利益はないかもしれませんが、あなたがこの臨床試験に参加することで、将来の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者さんのために、より有効で副作用や身体への負担が少ない治療法を確立するための情報が得られ、よりよい治療法確立のための社会的な貢献となります。

私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、ペメトレキセド＋シスプラチン療法を受けたとしても、日常的に行われる治療法（標準治療）と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。

### 11. 臨床試験への参加に伴う不利益

この臨床試験に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性を全てなくすることはできません。

#### ビノレルビン＋シスプラチン療法を受ける場合の不利益

・日常的に行われる治療法（標準治療）であり、この臨床試験に参加することによる不利益は生じないと考えられます。

#### ペメトレキセド＋シスプラチン療法を受ける場合の不利益

・私たちは、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考え、この臨床試験を計画しました。しかし、術後化学療法における治療効果の情報がまだ十分にわかっていないため、標準治療よりも高いもしくは同じ効果が必ずしもえられない可能性があります。

詳しい副作用の頻度、種類については、下記の「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」を参照してください。

2. 予定登録数の設定の根拠である8%の上乗せ効果については、現在までの臨床研究より想定されているものではなく期待によるものであるため、800例が登録されるまでにターゲットポピュレーションの適切性、症例数の妥当性を判断できるよう、その機会が設定されていることを示すこと。

回答：今回の試験におきましては、登録完了後に予定した期間の追跡を続けることが妥当であるかどうかを判断する目的で、登録終了時点および登録終了から3年目の時点で中間解析を予定しております。ご指摘いただきました通り、8%の上乗せ効果についてはヒストリカルデータで示唆されているのではなく、臨床的に意味をもつ差という観点から設定してございます。

また、状況によっては、ベースラインの成績が試験前予想と異なり、全体のイベント発生率に乖離が生じる可能性がございますので、800例が登録されるまでに盲検下の定期モニタリングデータなどを活用しながら、症例数の妥当性について判断する機会をもつようにしたいと思います。また、患者背景因子の集計や登録後不適格判明例の検討もしまして、ターゲットポピュレーションの適切性についても検討する機会をもつようにいたします。

2011年11月14日  
 静岡県立静岡がんセンター  
 呼吸器内科 山本信之

申請課題名：非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペメトレキセドを用いた術後補助化学療法  
 文 書 名：説明文書

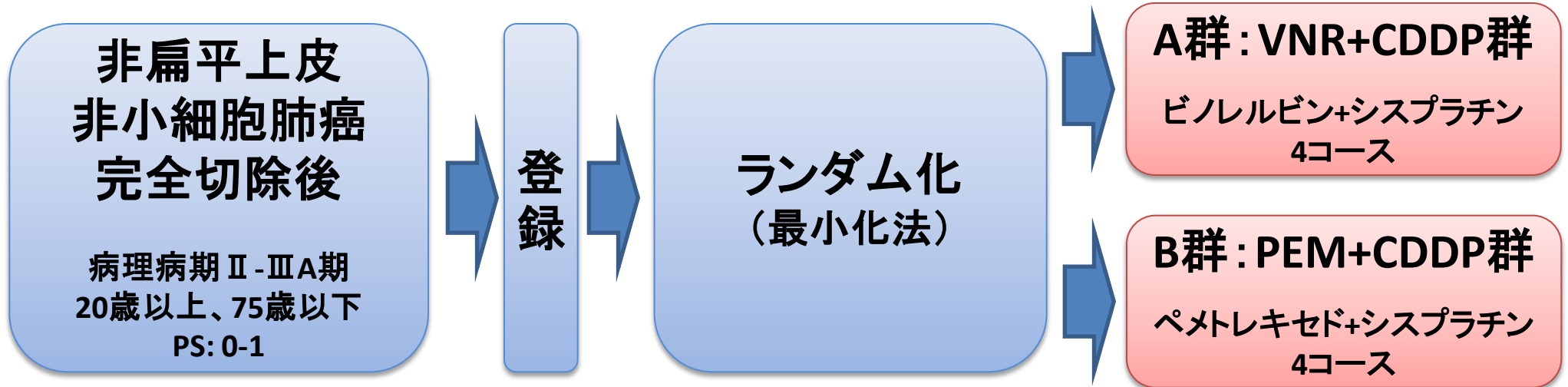
新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
ヘッダー	作成日：2011年9月10日	作成日：2011年11月14日	
P6	<p><b>10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益</b></p> <p>私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、どの治療法を受けたとしても、現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。</p> <p>また、私たちは将来の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者さんのために、より有効で副作用や身体への負担が少ない治療法を確立するための情報が、この臨床試験を通じて得られることを期待しています。</p> <p>なお、この試験に参加することによる、患者さん自身にとっての直接の利益はありませんが、臨床試験に参加することは、よりよい治療法確立のための社会的な貢献となります。</p>	<p><b>10. 臨床試験への参加に伴って期待される利益</b></p> <p>この試験に参加することによる、患者さん自身にとっての直接の利益はないかもしれませんが、あなたがこの臨床試験に参加することで、将来の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者さんのために、より有効で副作用や身体への負担が少ない治療法を確立するための情報が得られ、よりよい治療法確立のための社会的な貢献となります。</p> <p>私たちは、あなたがこの臨床試験に参加し、ペメトレキセド＋シスプラチン療法を受けたとしても、日常的に行われる治療法（標準治療）と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考えています。</p>	第26回高度医療評価会議における指摘事項を受け、修正した



P6	<p><b>11. 臨床試験への参加に伴う不利益</b></p> <p>この臨床試験に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、「13.予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性を全てなくすことはできません。</p> <p><b><u>ビノレルビン+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u></b></p> <p>・日常的に行われる治療法であり、この臨床試験に参加することによる不利益は生じないと考えられます。</p> <p><b><u>ペメトレキセド+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u></b></p> <p>・術後化学療法における治療効果の情報がまだ十分にわかっていないため、ビノレルビン+シスプラチン療法よりも高いもしくは同じ効果がえられない可能性があります。</p> <p>詳しい副作用の頻度、種類については、下記の「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」を参照してください。</p>	<p><b>11. 臨床試験への参加に伴う不利益</b></p> <p>この臨床試験に参加する患者さんには、次にお示しする不利益や、「13.予想される副作用や合併症と、それらへの対応」にある副作用による健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しました。また、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性を全てなくすことはできません。</p> <p><b><u>ビノレルビン+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u></b></p> <p>・日常的に行われる治療法（<u>標準治療</u>）であり、この臨床試験に参加することによる不利益は生じないと考えられます。</p> <p><b><u>ペメトレキセド+シスプラチン療法を受ける場合の不利益</u></b></p> <p>・私たちは、<u>現在の標準治療と同じくらいかそれ以上の効果が期待できると考え、この臨床試験を計画しました。</u>しかし、術後化学療法における治療効果の情報がまだ十分にわかっていないため、<u>標準治療よりも高いもしくは同じ効果が必ずしもえられない可能性があります。</u></p> <p>詳しい副作用の頻度、種類については、下記の「13. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」を参照してください。</p>	<p>第26回高度医療評価会議における指摘事項を受け、修正した</p>
----	--	--	-------------------------------------

# 試験の概略



## 本試験の目的

完全切除された非扁平上皮非小細胞肺癌に対する、ペムトレキシド+シスプラチン併用療法の有用性を、標準治療であるビノレルビン+シスプラチン併用療法とランダム化比較において評価し、術後補助化学療法における標準治療を確立する。

【主要エンドポイント】全生存期間

【副次エンドポイント】無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合

予定登録数: 800例

(A群: ビノレルビン+シスプラチン併用療法群400例、B群: ペムトレキシド+シスプラチン併用療法群400例)

登録期間: 3年(2012年1月から2014年12月)

追跡期間: 登録終了後5年

総研究期間: 8年

# 高度医療技術：ペトレキセドとは

- ペトレキセドというお薬につきまして

- ペトレキセドはがん細胞のDNA合成に必要な葉酸に似たお薬ですがその働きが異なります。がん細胞は葉酸と間違えてペトレキセドを取り込み、その結果DNA合成が阻害されてがん細胞は増殖できなくなり死滅します。

- ペトレキセド+シスプラチン併用療法の投与スケジュール

- ペトレキセドは通常3週間に1回静脈内に点滴投与します。  
今回併用するシスプラチンも同じく3週間に1回静脈内に点滴投与します。  
この治療を4回繰り返す予定です。

	1コース			2コース	3コース	4コース
	1週	2週	3週			
ペトレキセド	●			●	●	●
シスプラチン	●			●	●	●

# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ペトレキセドナトリウム水和物（製品名：アリムタ注射用500mg/100mg）

高度医療での適応疾患：非小細胞肺癌（術後補助化学療法）

## 臨床研究

- ・試験(海外):術後補助化学療法 ランダム化比較第II相試験2本
- ①ペトレキセド+シスプラチン vs. ペトレキセド+カルボプラチン
- ②ペトレキセド+シスプラチン vs. ビノレルビン+シスプラチン
- ・被験者数 ①118例、②132例
- ・結果の概要(投与状況・安全性情報のみ報告済):  
ペトレキセド+シスプラチンは術後補助療法として忍容性が高い
- ①用量強度が95%以上を維持し、グレード3/4の毒性が治療後30日以内に回復した4サイクル治療完遂率:59.4%
- ②治療中の死亡・用量制限毒性の未発現割合:95.5%

## 高度医療

- ・試験名:完全切除非扁平上皮非小細胞肺癌に対するペトレキセド+シスプラチン併用療法とビノレルビン+シスプラチン併用療法のランダム化比較第III相試験
- ・試験デザイン:2群ランダム化第III相試験
- ・期間:8年間を予定(登録期間3年間、観察期間5年間)
- ・被験者数:800例を予定(各群400例ずつ)
- ・評価項目:全生存期間

学会  
要望

公知  
申請  
検討

## 欧米での現状

【薬事承認】米国 無、欧州 無

【ガイドライン記載】有 NCCNガイドライン:術後補助化学療法 推奨度カテゴリー 2A

【進行中の臨床試験】有

- ・ランダム化比較第III相試験 E1505:シスプラチン併用療法(ペトレキセド+シスプラチン含む)へのベバシズマブ上乗せ検証試験
- ・ランダム化比較第III相試験 TASTE:ペトレキセド+シスプラチン vs. 個別化医療(バイオマーカに応じてペトレキセド+シスプラチン、エルロチニブあるいは無治療を選択する)

## 国内での現状

【適応】悪性胸膜中皮腫/切除不能非小細胞肺癌

【使用実績】2007年発売以来4年間のペトレキセドとしての使用実績

【治験】悪性胸膜中皮腫に対するペトレキセド+シスプラチン併用療法 第I/II相試験(25例)

【全例調査】悪性胸膜中皮腫に対するペトレキセド+シスプラチン併用療法(903例)

当該高度医療における

選択基準:完全切除非扁平非小細胞肺癌、II-III A期、PSO-1、年齢20-75歳、主要臓器機能が保持 等

除外基準:活動性重複がん、間質性肺炎 等

予想される有害事象:血液毒性、悪心嘔吐、食欲不振、発疹、倦怠感、血管炎、下痢 等

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討