

患 ー 1
 2 . 5 . 2 1

患者申出療養の新規届出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	受理日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2 （「患者申出療養に係る費用」）	保険給付されない費用※2 （「保険外併用療養費に係る費用」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金※2	審査担当構成員（敬称略）				その他（事務的対応等）
									主担当	副担当	副担当	総評	
009	トラスツズマブ エムタンシン 静脈内投与療法	HER2 陽性の手術不能 又は再発乳房外パジェット病	R2.5.8	トラスツズマブ エムタンシン （中外製薬株式会社）	慶應義塾大学病院	249万7千円 （企業負担が179万9千円であり、患者負担は69万8千円）	6万4千円	2万7千円	直江	山崎	手良向	適	別紙1

※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。

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当： 直江 知樹
副担当： 山崎 力、手良向 聡

申出に係る療養の名称	トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法
臨床研究中核病院の名称	慶應義塾大学病院
実施医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>(概要) HER2 陽性の手術不能又は再発乳房外パジェット病の患者のうち、本患者申出療養の治療を希望し、適格性を満たした患者に対してトラスツズマブ エムタンシンを用いた単剤療法を1サイクル21日間として行い、有効性(RECIST v1.1による3サイクル後の奏効率)について評価する。その他、無増悪生存期間、全生存期間、全期間での最良総合効果、病勢コントロール率、腫瘍径変化率、奏効期間、奏効に至るまでの期間を評価する。安全性については、投与開始時を起点として有害事象の種類、頻度及び重症度(CTCAE ver. 4.0)を評価する。</p> <p>(効果) 上記疾患に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される。</p> <p>(患者申出療養に係る費用) 本医療技術に係る総費用は 2,588,064 円である。患者申出療養にかかる費用は 2,496,962 円で、このうち企業負担は 1,799,367 円となり、患者負担額は 697,595 円である。</p>

【実施体制等の評価】 評価者： 直江 知樹

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
III 安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)

IV 技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 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。 (具体的に：)
VI 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 type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の必要性	<input 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。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input 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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者： 山崎 力

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：
実施条件欄：

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 手良向 聡

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. 患者の適格基準及び登録方法	<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：（「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。）		

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
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。）				

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名： トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法

令和2年4月30日

所属・氏名：慶應義塾大学病院・船越 建

1. 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について明確にされたい。

【回答】

乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ エムタンシン静脈内投与（本技術）は、患者申出療養制度に基づいて、ある患者さんからの申し出（令和元年6月）を起点としています。申し出のあった時点では、治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術は実施されておりました。今現在も実施されておられません。それが実施できない理由になります。

申し出をされた患者さんは、転移を有する乳房外パジェット病のために今も闘病を続けております。資金面や企業の協力などを考慮すると、他の制度で本技術を実施する計画を立てた場合の開始時期が見通せないことも理由と考えます。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答 1

患者申出療養技術名：トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法

令2年4月30日

所属・氏名：慶應義塾大学病院・船越 建、竹村 亮

1. 研究計画書 5.3 項と 10.6 項の目標症例数設定根拠について、Clopper Pearson 法に対応させると 14 例～16 例および 18 例以上では検出力 80%以上ですが、17 例ではわずかに 80%を満たしません (79.8%)。厳密に言うと、必要標本サイズは 14 例ではなく、18 例となると思いますが、このままの症例数設定で解析に十分とのご認識でよろしいでしょうか。

【回答】

目標症例数は、「最大」16 例と設計されている。16 例以下であれば、この条件における検出力は 80%を超えていることから、プロトコルに従って症例登録が成されるのであれば、十分解析に耐えうる。また、万が一最大目標症例数を超えて症例登録が進んでしまい、17 例での解析を余儀なくされた場合でも、検出力の 80%に対する損失は 0.2%であり、致命的であるとは言いがたく、実施可能性を考慮すれば、本計画における症例数設計は妥当である。

2. 試験実施期間が長期間（約 5 年）であること、探索的試験であることから、中間評価により試験の早期終了などを行える適応的デザインの適用が効率的と思いますが、中間評価を実施しない理由をお教え願いますでしょうか。

【回答】

例えば約半数の症例に対して 80%の検出力を得ようとするれば、想定 of 2 倍程度の期待有効確率が必要である。そこまで劇的な効果を期待することは現実的ではない。また、本試験の有する被験者への利益として、本邦で実施可能な治療法に抵抗性を示した症例に、本治療が効果を示す可能性がある、という点が挙げられていることを考慮すると、有効性に関する早期の試験中断は、被験者への不利益になり兼ねないことから、本試験において中間評価は実施しない。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答2

患者申出療養技術名： トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法

令2年5月7日

所属・氏名：慶應義塾大学病院・船越 建

1. トラスツズマブ エムタンシンの重大な副作用に、間質性肺疾患と心障害があり、両者ともに1%以上の頻度で生じるとされています。これらの副作用に係る検査の詳細をご教示ください。また、心エコー検査は3 サイクルごとに設定されていますが、この頻度が妥当であることをご教示ください。

【回答】

ご指摘頂いた事項のうち、間質性肺疾患についてですが、これは国内第Ⅱ相臨床試験（J022997）の全症例73例中、1例（1.4%）においてGrade 4の有害事象、急性呼吸窮迫症候群がみられたことなどに基づきます。海外第Ⅲ相臨床試験（EMILIA 試験）の全症例490例中、1例（0.2%）において同じくGrade 4の有害事象、急性呼吸窮迫症候群がみられ、Grade 2の肺臓炎、器質化肺炎を含めると1.4%に間質性肺疾患が発現しています。添付文書上は重篤な副作用の間質性肺炎として、頻度1.1%と記載されています。本試験では、初期症状である「咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱など」を来院時に確認することに加え、適宜胸部単純X線検査を行うこと、3サイクル（約9週間）おきの胸・腹部・骨盤部CT検査を行うこととしております。心障害については、海外第Ⅲ相臨床試験において9例（1.8%）、国内第Ⅱ相臨床試験で2例（2.7%）に認められ、添付文書上は重篤な副作用の心障害として、頻度1.6%と記載されています。これらについては、初期症状として「動悸、息切れ、頻脈など」がみられることから、これらの症状を早期に確認するとともに、3サイクル（約9週間）おきの心電図、心エコー検査を必須検査としております。なお、トラスツズマブ エムタンシン（カドサイラ®）の「適正使用ガイド」（16 ページ）において、心機能モニタリングの頻度として12週ごとを目安に実施するよう記載されています。頻度についてはこの目安より多くなりますが、侵襲の少ない検査であることから許容範囲内であると考えております。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

申出に係る療養の名称：トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法
適応症：乳房外パジェット病（HER2 が陽性であって、切除が困難な進行性のものであり、かつ、トラスツズマブ静脈内投与が行われたものに限る）
内容： （概要） HER2 陽性の手術不能又は再発乳房外パジェット病の患者のうち、本患者申出療養の治療を希望し、適格性を満たした患者に対してトラスツズマブ エムタンシンを用いた単剤療法を 1 サイクル 21 日間として行い、有効性(RECIST v1.1 による 3 サイクル後の奏効率)について評価する。その他、無増悪生存期間、全生存期間、全期間での最良総合効果、病勢コントロール率、腫瘍径変化率、奏効期間、奏効に至るまでの期間を評価する。安全性については、投与開始時を起点として有害事象の種類、頻度及び重症度（CTCAE ver. 4.0）を評価する。 （効果） 上記疾患に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される。 （患者申出療養に係る費用） 本医療技術に係る総費用は 2,588,064 円である。患者申出療養にかかる費用は 2,496,962 円で、このうち企業負担は 1,799,367 円となり、患者負担額は 697,595 円である。

様式第3号

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売 業者名及 び連絡先	型式	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上 の適応 外使用の 該当 (注2)
トラスツズ マブ エム タンシン	中外製薬 株式会社 東京都中 央区日本 橋 室 町 2-1-1	100mg/5.0mL 160mg/8.0mL	22500AMX01816 22500AMX01817	HER2 陽性の手 術不能又は再発 乳癌	適応外

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
トラスツズマブ エムタン シン	医師主導治験を計画中。

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

トラスツズマブ エムタンシン 1回 3.6mg/kg を 3週間間隔で点滴静注する。
--

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

薬事承認されているが、本疾患は適応外である。

欧州での薬事承認の状況

薬事承認されているが、本疾患は適応外である。

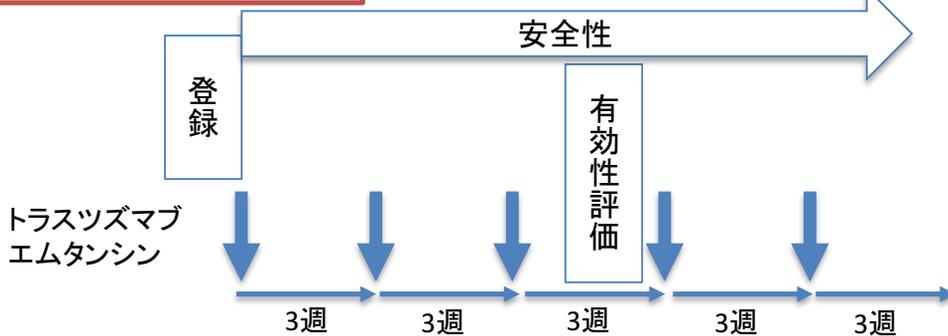
概要図

HER2陽性の進行期乳房外パジェット病に対するHER2阻害薬療法の安全性
及び有効性評価試験 [TEMENOS trial] (患者申出療養)

対象症例(主なもの)

- ・ HER2陽性かつトラスツズマブ既治療の乳房外パジェット病患者
- ・ ECOGのPerformance Statusが0又は1の患者
- ・ RECIST 1.1に定義される標的病変を1つ以上有する患者
- ・ 主要臓器機能が保たれている患者
- ・ 年齢 20歳以上
- ・ 重篤が合併症がない患者

HER2阻害薬治療



- ・ HER2阻害薬(トラスツズマブ エムタンシン) 3.6mg/kgの点滴投与と3週間の休薬を1サイクルとし、繰り返し投与する。3サイクル後の奏効率を評価する。
- ・ 有効であれば、最長2年間の治療継続を許容する
- ・ 患者1人当たり約70万円(薬剤無償提供あり)

- ・ 試験期間 患者申出制度承認から2025年3月31日(予定)
- ・ 予定症例数 16例
- ・ 参加施設 1施設
- ・ 主要評価項目
 - ・ 奏効率*
- ・ 副次的評価項目
 - ・ 無増悪生存期間、全生存期間など
 - ・ 安全性

*有効性に関する評価にはRECIST v1.1を用いる

薬事承認申請までのロードマップ

患者申出の試験薬:トラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)

医師主導治験の治験薬:①トラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)、②トラスツズマブデルクステカン(遺伝子組換え)

適応疾患:HER2陽性の進行期乳房外パジェット病

患者申出療養

試験名:HER2陽性の進行期乳房外パジェット病に対するHER2阻害薬療法の安全性及び有効性評価試験

[TEMENOS trial]

- ・試験デザイン:オープンラベル、シングルアーム、単施設
- ・主要評価項目:奏効率
- ・予定期間:2020年4月より2025年3月まで
- ・被験者数:最大16例
- ・対象:進行期乳房外パジェット病の治療のため、研究実施期間中に当院皮膚科外来を受診する患者のうち、HER2陽性かつトラスツズマブ既治療の患者

適格基準(主なもの)

- ・HER2陽性かつトラスツズマブ既治療の乳房外パジェット病患者
- ・ECOGのPerformance Statusが0又は1の患者
- ・RECIST 1.1に定義される標的病変を1つ以上有する
- ・主要臓器機能が保たれている患者
- ・年齢 20歳以上
- ・重篤な合併症がない患者

投与スケジュール

投与はday1に行い、21日(3週)を1コースとして、「研究薬投与の中止基準」のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。最大2年間。

医師主導治験

試験名:HER2陽性の進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブエムタンシン又はトラスツズマブデルクステカン治療のランダム化第Ⅱ相臨床試験[RandomHER2 trial]

- ・試験デザイン:オープンラベル、多施設共同
- ・主要評価項目:奏効率
- ・予定期間:2020~2021年度より5年間
- ・被験者数:33例(HER2陽性22例、HER2低発現11例)
- ・対象:進行期乳房外パジェット病の治療のため、研究実施期間中に治験実施施設の皮膚科外来を受診する患者のうち、HER2陽性/低発現の患者

欧米での現状

保険収載:米国(無) 欧州(無) ガイドライン記載:(無)

進行中の臨床試験(無)

薬事承認申請検討

【別添1】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の実施医療機関等
(意見書より抜粋)

1. 臨床研究中核病院

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添2】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の期待される適応症、
効能及び効果（意見書より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

HER2 陽性の手術不能又は再発乳房外パジェット病

効能・効果：

上記疾患に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される

【別添3】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

- 1) 乳房外パジェット病と病理学的に確認されている患者
- 2) 切除不能な進行期の患者（局所進行、再発を含む）
- 3) HER2 陽性が以下のいずれかの方法で確認されている患者
 - ・ IHC (immunohistochemistry) により HER2 3+
 - ・ IHC により HER2 2+、かつ、ISH (in-situ hybridization) により HER2 増幅あり
- 4) トラスツズマブ既治療である患者
- 5) トラスツズマブ エムタンシンによる治療が実施されていない患者
- 6) ECOG の Performance Status (PS) が 0 又は 1 の患者
- 7) 登録前 2 週間以内に臨床検査が、以下の基準を満たしている患者。
 - (ア) 白血球数が 2,000 /mm³ 以上かつ好中球数が 1,500 /mm³ 以上
 - (イ) 血小板数が 100,000 /mm³ 以上
 - (ウ) ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上
 - (エ) AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設上限の 3 倍以下
 - (オ) 総ビリルビンが施設上限の 1.5 倍以下
 - (カ) クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下
 - (キ) 左室駆出率が 50%以上
- 8) 登録前 4 週以内の心電図で臨床的に問題となる異常所見がない患者
- 9) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- 10) 本試験への登録前 14 日以内の臨床的所見、画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者（標的病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の臨床的所見又は画像診断において進行が確認された患者）
- 11) 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 210 日間の避妊に同意した患者。また、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 210 日間授乳しないことに同意した患者
男性の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 210 日間の避妊に同意した患者
- 12) 本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意の得られた患者

【除外基準】

- 1) 重篤な合併症を有する患者
- 2) HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者
HBs 抗原検査が陰性の場合、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者

- 3) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性の患者
- 4) 活動性の間質性肺炎を有する患者
- 5) 中等度以上（穿刺が必要など）の腹水、胸水を認める患者
- 6) 中枢神経系への転移を有する患者。ただし下記の条件を満たせば許容される。
 - (ア) 治療後 4 週間以上経過しており、磁気共鳴イメージング (MRI) で進行が認められない
 - (イ) 治療されていないが無症候性である
- 7) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者（但し、局所治療により治癒したと判断される carcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）
- 8) New York Heart Association (NYHA) 分類クラス II～IV、又は Grade 3 以上 (CTCAE v4.0) の心機能障害がある
- 9) 6 ヶ月以内の心筋梗塞あるいは、不安定狭心症、症候性うっ血性心不全、又は治療を要する重篤な不整脈の既往がある
- 10) コントロール不良の高血圧がある患者
- 11) Grade 3 以上の末梢神経障害を有する患者
- 12) 精神障害または精神症状を有しており、本研究への参加が困難と判断される患者
- 13) トラスツズマブまたはトラスツズマブ エムタンシンの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 14) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者
- 15) 30 日以内に他の医薬品、医療機器の治験又は研究に参加している患者
- 16) その他、研究責任（分担）医師が不相当であると判断した患者

【別添4】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

トラスツズマブ エムタンシンを用いた単剤療法を1サイクル21日間として行い、有効性（RECIST v1.1による3サイクル後の奏効率）について評価する。その他、無増悪生存期間、全生存期間、全期間での最良総合効果、病勢コントロール率、腫瘍径変化率、奏効期間、奏効に至るまでの期間を評価する。安全性については、投与開始時を起点として有害事象の種類、頻度及び重症度（CTCAE ver. 4.0）を評価する。

【別添5】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2020/4/1～2022/9/30

予定症例数：16 例

既の実績のある症例数：0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

試験開始から医師主導治験開始が見込まれるまでの期間を設定した。

また、有効性評価に関して、閾値奏効率を 5%、期待値奏効率を 30%と設定し、有意水準片側 5%の検定において検出力が 80%を超える最小の症例数は 14 例であり、脱落例を想定して、組み入れ目標症例数を 16 例と設定した。

【別添6】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

本試験はスクリーニング期、治療期、後観察期及び追跡調査からなる。選択基準に示す基準を満たし、かつ除外基準に示す基準に抵触せず、研究責任医師又は分担医師（以下、「研究責任医師等」という）が本試験の対象として適格と判断した患者を組み入れる。通常成人に対して1日1回とし、トラスツズマブ エムタンシンは3.6mg/kgを90分かけて投与し、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。投与中止基準に該当しなければ、最大2年間、試験薬の投与を繰り返すことが可能である。試験薬を投与した被験者が、投与中止基準に示す基準のいずれかに該当した場合には、治療期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行する。安全性に関しては最終治療4週間まで観察・評価する。

【別添7】「トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症： 名称： トラスツズマブ エムタンシン静脈内投与療法 適応症： HER2 陽性の手術不能又は再発乳房外パジェット病	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本皮膚科学会認定皮膚科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 〕
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：5名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容： 33名以上 内科 20名以上 外科 10名以上 歯科口腔外科 3名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師）・不要
規模	<input checked="" type="checkbox"/> （病床数500床以上、7対1看護以上）・不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度等）	（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

患者申出療養の制度設計について

はじめに

我が国においては、国民皆保険の理念の下、必要かつ適切な医療は基本的に保険収載している。その上で、保険収載されていないものの、将来的な保険収載を目指す先進的な医療等については、保険外併用療養費制度として、安全性・有効性等を確認するなどの一定のルールにより保険診療との併用を認めている。

今般の患者申出療養は、困難な病気と闘う患者の思いに応えるため、先進的な医療について、患者の申出を起点とし、安全性・有効性等を確認しつつ、身近な医療機関で迅速に受けられるようにするものである。

これは、国において安全性・有効性等を確認すること、保険収載に向けた実施計画の作成を臨床研究中核病院に求め、国において確認すること、及び実施状況等の報告を臨床研究中核病院に求めることとした上で、保険外併用療養費制度の中に位置付けるものであるため、いわゆる「混合診療」を無制限に解禁するものではなく、国民皆保険の堅持を前提とするものである。

I 患者申出療養としては初めての医療の実施までの取扱いについて

1. 患者申出療養に係る申出について

(1) 患者申出療養に係る申出の主体について

- 患者申出療養に係る申出は、療養を受けようとする者が、厚生労働大臣に対して行うこととされている。
- 法律上の行為である患者申出療養に係る申出については、患者が行為能力の制限を受ける者（未成年者、成年被後見人等）である場合、法的な保護者の同意を求めることとする。
- 患者申出療養は基本的に臨床研究として実施されることから、申出に当たっては、基本的に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に規定する「侵襲を伴う臨床研究」において必要とされる手続に基づくインフォームド・コンセントが行われることを前提とすることとする。

(2) 臨床研究中核病院等における相談の応需体制等について

- 患者申出療養に係る申出は、患者が安全性・有効性等について理解・納得した上で行われることが重要であり、臨床研究中核病院等はそうした観点から申出の支援を行うこととする。
- 臨床研究中核病院においては、患者申出療養に係る患者の相談について、専門的・

総合的に対応することとし、申出の支援を行う際には、安全性・有効性等のエビデンスを用いた説明を行うこととする。安全性・有効性等のエビデンスが不足している場合には、患者にその旨を説明することとする。

- 患者申出療養に係る患者の相談について専門的・総合的に対応する窓口を有する特定機能病院においては、安全性・有効性等のエビデンスを用いた説明を行うとともに、臨床研究中核病院に対して共同研究の提案を行うことができることとする。
- 特定機能病院における対応窓口については、
 - ① 患者申出療養に係る相談に対応する窓口であることが分かりやすく掲示されていること
 - ② 患者申出療養に係る医学的な相談への対応とともに、その他関係する臨床研究等に係る相談にも総合的に対応できることを求めることとする。
- かかりつけ医を含む患者に身近な医療機関においては、例えば、専門的内容の分かりやすい説明や、患者の症状等を踏まえた助言を行うこととする。

(3) 患者申出療養に係る申出に必要な書類について

- 患者申出療養に係る法律上の申出は、臨床研究中核病院の開設者の意見書その他必要な書類を添えて、患者が国に対して行うこととされている。
- 臨床研究中核病院の開設者の意見書には、患者申出療養の実施計画、倫理審査委員会の開催要綱、当該医療技術の実施の適否等が審議された内容等を含めることとする。
- 患者申出療養の実施計画は、①実施届出書、②臨床研究計画書、③患者説明同意文書、④医療技術の概要図、⑤薬事承認又は保険収載までのロードマップで構成することとする。
- 患者申出療養は基本的に臨床研究として実施されることから、臨床研究計画書を含む実施計画を作成して対応することとする。なお、例外的に、臨床研究の形式で実施することが難しい場合には、臨床研究計画書が含まれないなど、意見書に含まれる書類は臨床研究として実施される場合と異なることとなる。
- 臨床研究中核病院の開設者の意見書の他に必要な書類は、患者の申出を担保するための書類とする。患者の申出を担保する書類には、①患者の署名入りの申出書、②患者と臨床研究中核病院の面談記録、③当該申出を行う医療の安全性・有効性等を理解・納得したことが分かる書類、④患者がこれらの書類の内容の確認を行ったこ

とが分かる書類を含めることとする。

(4) 申出の支援に係る臨床研究中核病院等の連携等について

- 厚生労働省は、臨床研究中核病院等が患者の相談に応じるためのマニュアルの整備及び研修の実施を行うこととする。また、厚生労働省は、臨床研究中核病院等が相談に対応した記録及び実施することとした医療の内容を共有できる仕組みを設けることとする。専門的な知見が不足しているなどにより患者からの相談に対応することが難しい医療機関においては、当該仕組み等を利用して対応可能な医療機関に紹介するよう努めることとする。

- 患者が適切に申し出るために必要な情報を入手できるような仕組みが必要であることから、候補となる医薬品等のリストの作成等について、利益相反に留意しつつ、厚生労働省から関係学会、国立高度専門医療研究センター等に対して要請を行うこととする。

2. 患者申出療養の対象とする医療について

(1) 患者申出療養の対象とする医療の考え方について

- 患者申出療養は、保険収載を目指すことを前提としていることから、保険収載を目指さないものは患者申出療養の対象とはせず、保険収載を前提に、一定の安全性・有効性等が確認されたものについて、患者申出療養の対象とすることとする。

- 患者申出療養は基本的に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた臨床研究として実施することとする。患者申出療養の実施に係るインフォームド・コンセントについては、基本的に侵襲を伴う臨床研究におけるインフォームド・コンセントと同様とすることとする。

(2) 患者申出療養の対象とする医療の類型について

- 患者申出療養として実施されることが想定される医療の類型と、それに応じた対応は以下のとおりとする。
 - ① 既に実施されている先進医療を身近な医療機関で実施することを希望する患者に対する医療
前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成（先進医療の実施計画を用いる。）を求め、国で審査（※）を行う。
※ 先進医療としての実施医療機関追加や実施計画変更につながる場合もある。

 - ② 既に実施されている先進医療の実施計画対象外の患者に対する医療
前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成（先進医療の実施計画

を変更する場合を含む。)を求め、国で審査(※)を行う。

※ 先進医療としての実施医療機関追加や実施計画変更につながる場合もありうる。

- ③ 先進医療としても患者申出療養としても実施されていない医療
前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成を求め、国で審査を行う。
- ④ 現在行われている治験の対象とならない患者に対する治験薬等の使用
 - 1) 人道的見地からの治験の実施につなげることを検討する。
 - 2) 前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成を求め、国で審査を行う。

(3) 人道的見地からの治験との連携について

- 既に治験において使用されている未承認薬を使用したいという相談があった場合には、まずは主たる治験又は人道的見地からの治験につなげることを検討することとする。すなわち、未承認薬を使用する患者申出療養に係る相談があった場合には、公開されている治験の情報を参考に、臨床研究中核病院等が主たる治験が実施中であるかどうかを確認し、実施中である場合にはその情報を患者から相談を受けたかかりつけ医等に提供する。当該かかりつけ医等が実施企業・主たる治験実施医療機関に治験への参加の可能性を照会して、進行中の治験に参加する方向で連携することとする。
- 主たる治験を実施中でない場合又は人道的見地からの治験を実施中(人道的見地からの治験を準備中の場合を含む。)でない場合には、患者申出療養として実施できるか否かについて、臨床研究中核病院が検討を行うこととする。

3. 国における患者申出療養に係る審議について

(1) 新たに開催する会議体について

- 患者申出療養について、安全性・有効性等を審査するため、国において患者申出療養評価会議を開催することとする。患者申出療養評価会議における審議の結果、患者申出療養としての実施が承認された医療については、告示するとともに、意見書を作成した臨床研究中核病院を経由し、申出を行った患者に通知することとする。告示は、患者の申出を受理した日から原則6週間以内に適用することとする。
- 患者申出療養評価会議は、定期的で開催することとし、原則として公開で行うこととする。また、必要に応じて持ち回り開催も活用できることとするが、その場合であっても審議過程及び結果を事後的に公開するなど(審議に参加した者の意見を明確に記録するなどの対応を含む。)、全体会議の開催と同等の透明性を確保することとする。

- 患者申出療養評価会議の構成員は、約20名とし、臨床医、薬学に関する有識者、生物統計の専門家、倫理に関する専門家、一般・患者に関係した有識者等とする。構成員に加え、申出のあった医療の属する領域に関して専門知識を有する者が議論に参加できるよう、技術専門員が案件に応じて参加できることとする。必要に応じて、患者申出療養評価会議は、案件によって領域ごとの分科会を開催できることとする。
- 安全性・有効性等の観点など、基本的に先進医療と同様の観点から議論を行うこととするが、患者の申出に基づくものであることが担保されるよう、患者が理解・納得して申し出たことが担保されているかといった観点からも議論を行うこととする。
- 医学的判断が分かれるなどにより、患者の申出が受理された日から6週間以内に告示を適用することができない場合には、その理由を明確にするとともに、持ち回り開催でなく全体会議を開催して、慎重に議論を行うこととする。
- 患者申出療養評価会議における評価の際に、同会議は当該医療について、実施医療機関追加の判断の指標として、「実施可能な医療機関の考え方」を定めておくこととする。
- 患者申出療養として使用される医薬品等の特性やリスク（特に海外・国内ともに未承認の医薬品等を使用する場合）によっては、安全性等の観点から、実際に投与された結果を告示後に検証するなどのプロセスを経て実施医療機関を追加する場合もあると考えられることから、患者申出療養評価会議における評価の際に、同会議は当該医療について、こうした考え方を示すものとして、「実施医療機関の追加に係る取扱い」を定めておくこととする。

(2) 会議体における審議後の取扱いについて

- 患者申出療養評価会議における審議結果（患者申出療養として定めないこととした場合は、その理由を含む。）について、国は、意見書を作成した臨床研究中核病院を通じて患者に通知することとする。
- 告示された医療は、意見書を作成した臨床研究中核病院において、患者申出療養評価会議において認められた実施計画に沿って実施することができる。また、当該医療は、あらかじめ実施医療機関として実施計画に記載された医療機関（特定機能病院及び患者に身近な医療機関を含む。）においても実施することができる。

II 患者申出療養として前例がある医療の実施までの取扱いについて

1. 実施医療機関の追加について

(1) 患者の申出について

- 患者申出療養評価会議における審議の結果、告示されて患者申出療養として実施が可能となった医療については、前例がある患者申出療養として、実施医療機関を臨床研究中核病院が個別に審査し、追加することが可能となる。
- 実施医療機関の追加を行う場合も、患者から臨床研究中核病院に対して申出を行うこととする。その際、法律上の申出の場合と同様に、患者が行為能力の制限を受ける者（未成年者、成年被後見人等）である場合は法的な保護者の同意を求めるとし、患者の申出を担保する書類についても、実施医療機関となることを希望する医療機関を経由して提出を求めるとする。
- 実施医療機関の追加について患者が申出を行う場合も、患者が安全性・有効性等について理解・納得した上で申出が行われることが重要であり、臨床研究中核病院等はそうした観点から申出の支援を行うこととする。

(2) 実施医療機関の追加に係る審査について

- 当該申出に係る医療について、患者申出療養評価会議における評価の際に定められた「実施可能な医療機関の考え方」を参考として、臨床研究中核病院が原則2週間で審査を行うこととする。審査に2週間を超えて必要な場合は、その理由を明らかにすることとする。
- 患者申出療養として使用される医薬品等の特性やリスク（特に海外・国内ともに未承認の医薬品等を使用する場合）を踏まえた安全性等の観点から、患者申出療養評価会議においてあらかじめ定めた「実施医療機関の追加に係る取扱い」も参考に審査を行うこととする。
- 臨床研究中核病院は、実施医療機関の追加について判断した後、その旨を速やかに地方厚生（支）局に届け出ることとする。臨床研究中核病院が審査した結果、実施が認められた医療機関においては、実施計画に沿って当該医療を実施することができる。追加した医療機関に係る報告は患者申出療養評価会議に報告することとする。

2. 患者申出療養の実施計画対象外の患者について

(1) 患者の申出について

- 前例のある患者申出療養については、患者申出療養評価会議において認められた実施計画に沿って当該医療を実施することができ、実施計画で定められている患者適格基準から外れる患者など、実施計画対象外の患者に対して、当該医療を実施することはできない。

※ 患者適格基準においては、年齢、疾患の重症度、合併症の有無等について、要件を設けることとしている。

- 前例のある患者申出療養について、実施計画対象外の患者に実施する場合には、患者から国に対して申出を行うこととする。その際、法律上の申出の場合と同様に、患者が行為能力の制限を受ける者（未成年者、成年被後見人等）である場合は法的な保護者の同意を求めるとし、臨床研究中核病院の意見書及び患者の申出を担保する書類についても、初めての医療の申出に係る意見書を作成した臨床研究中核病院を経由して提出を求めるとする。
- 患者申出療養の実施計画対象外の患者からの申出については、安全性・倫理性等について慎重な対応が求められることが多いことが想定されるため、患者が安全性等について理解・納得した上で申出することが重要であり、臨床研究中核病院等はそうした観点から申出の支援を行うこととする。

（2）患者申出療養の実施計画対象外の患者への対応について

- 患者申出療養として定められた医療について、実施計画の対象外の患者から相談があった場合の対応としては、具体的には、①既存の実施計画を変更することによって対応を求める場合と②新たな実施計画を作成することによって対応を求める場合があるものと考えられる。②の場合は、臨床研究として実施することとする。
- なお、例外的に臨床研究の形式で実施することが難しい場合にも、実施計画の作成を求めることとする。
※ 実施計画の内容は、臨床研究として実施される場合と臨床研究の形式で実施することが難しい場合とで異なることとなる。
- 患者申出療養の実施計画対象外の患者からの申出については、臨床研究中核病院の倫理審査委員会等で安全性・倫理性等の観点から審査された結果を踏まえ、患者申出療養評価会議の全体会議を開催して、審議することとする。

Ⅲ 患者申出療養の実施後に係る運用について

1. 有害事象等の発生時の対応について

（1）有害事象等の発生に備えた対応について

- 患者申出療養における有害事象等の発生に備えた対応は、先進医療と同様に行うこととする。すなわち、重篤な有害事象等の可能性、健康被害が生じた場合の補償及び治療の内容、費用等について、事前に患者又は家族に説明し文書により同意を得て、実施計画に記載することとする。

- 臨床研究の形式で実施することが難しい場合であっても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を参考に、健康被害が生じた場合の対応等について、実施計画に記載しておくこととする。

(2) 有害事象等の発生時の対応について

- 有害事象等の発生時の対応も、先進医療と同様に行うこととする。すなわち、実施に伴う重篤な有害事象又は不具合が発生した場合、実施医療機関においては、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、その対応や実施に係る妥当性の検討等を行うとともに、臨床研究中核病院は、当該患者申出療養を実施している他の実施医療機関等に対して、情報提供を行うこととする。また、予測できない重篤な有害事象が発生し、当該医療との直接の因果関係が否定できない場合には、臨床研究中核病院は、速やかに国へ報告することとする。

2. 報告・情報公開の在り方について

(1) 国に求める報告について

- 臨床研究中核病院等に対しては、以下の事項について、国に報告を求めることとする。
 - ① 臨床研究中核病院が実施医療機関として認めた医療機関
 - ② 臨床研究中核病院等で実施した患者の申出に係る支援の内容及び患者申出療養としての実績
 - ③ エビデンスが不十分であるなどにより、臨床研究中核病院で意見書を作成できなかった医療

(2) 国における情報公開について

- 国に報告された事項については、原則として厚生労働省のホームページで公開することとする。
- 保険収載に向けた進捗状況を国が把握することが必要であることから、実績報告に基づき、今後の方針等について引き続き患者申出療養評価会議で審議することとする。その際、できるだけ迅速にエビデンスが集積され、安全性・有効性等の確認を経て保険収載されることが重要であることから、取組が不十分であるなどの場合には必要に応じて追加の報告を求めるなど、保険収載に向けた取組を促すこととする。さらに、計画から遅れが見られるにもかかわらず、合理的な対応を講じていない場合等には、患者申出療養から除外することとする。
- 実施計画に基づく実施期間が終了した際には、臨床研究中核病院に対し総括報告書の提出を求め、保険収載に必要な事項等について、患者申出療養評価会議で審議することとする。

3. 保険収載に向けた対応について

- 医薬品等を保険診療において使用するに当たっては、薬事承認を得ることが原則である。医薬品等の薬事承認を得るためには、厚生労働大臣の定める基準に従って収集かつ作成された資料を添付して申請することが必要であり、これを目的として実施される試験であれば、治験として実施することが必要である。
- 患者申出療養は、未承認の医薬品等を用いた医療については、保険収載を目指して、実施計画に基づいて一定の安全性・有効性等を国によって確認した上で実施されるものである点で先進医療と同様であることから、先進医療と同様に薬事承認に係る申請の効率化が可能となるよう、取組を進めることとする。
 - ※ なお、医療上必要な医薬品や適応（未承認薬等）を解消するため「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が、未承認医療機器等の迅速な医療現場への導入について検討することを目的とする「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」が、それぞれ開催されており、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討等を行っている。当該会議においては、それぞれ本年7月及び8月より要望の対象拡大を行い、「先進医療Bで一定の実績があるもの」が追加されたところ。

4. 患者申出療養を実施する場合の費用の取扱いについて

- 患者申出療養は保険外併用療養費制度に位置付けられるものであり、その費用の額の算定に当たっては、先進医療と同様に、診療報酬の算定方法の例によることとする。
- 患者から患者申出療養に係る費用を特別の料金として徴収する場合は、先進医療と同様の取扱いとすることとする。すなわち、当該特別の料金の徴収を行った保険医療機関は、患者に対し、保険外併用療養費の一部負担に係る徴収額と特別の料金に相当する自費負担に係る徴収額を明確に区分した当該特別の料金の徴収に係る領収書を交付することとする。特別の料金については、その徴収の対象となる医療に要するものとして社会的にみて妥当適切な範囲の額とすることとする。

IV 今後のスケジュール

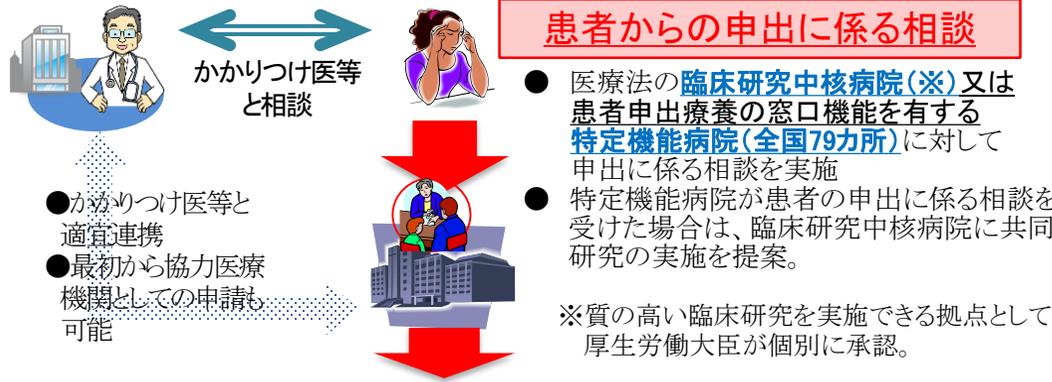
- 平成28年4月より患者申出療養を施行するため、この制度設計を骨格として、更に詳細な運用について、必要な省令・告示・通知等を国において示すこととする。

患者申出療養について

患-1 (参考資料2)
元. 9. 12

○国内未承認の医薬品等を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者の思いに応えるため、**患者からの申出を起点とする新たな保険外併用療養の仕組み**として、**患者申出療養を創設**(平成28年度から実施)

〈患者申出療養としては初めての医療を実施する場合〉



〈既に患者申出療養として前例がある医療を他の医療機関が実施する場合(共同研究の申請)〉



原則6週間

患者から国に対して申出
(臨床研究中核病院が作成する書類を添えて行う)

- 臨床研究中核病院は、**特定機能病院**や**それ以外の身近な医療機関**を、**協力医療機関**として申請が可能

患者申出療養評価会議による審議

- 安全性、有効性、実施計画の内容を審査
- 医学的判断が分かれるなど、6週間で判断できない場合は全体会議を開催して審議

患者申出療養の実施

- 申出を受けた**臨床研究中核病院**又は**特定機能病院**に加え、**患者に身近な医療機関**において**患者申出療養**が開始
- 対象となった医療及び当該医療を受けられる医療機関は国がホームページで公開する

原則2週間

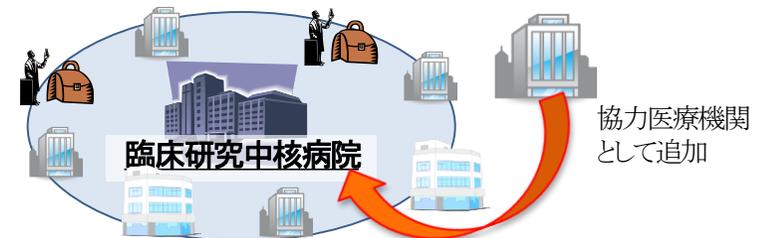
患者から臨床研究中核病院に対して申出

前例を取り扱った臨床研究中核病院

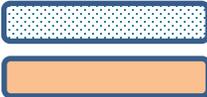
- 臨床研究中核病院は国が示した考え方を参考に、患者に身近な医療機関の実施体制を個別に審査
- 臨床研究中核病院の判断後、速やかに地方厚生局に届出

身近な医療機関で患者申出療養の実施

既に実施している医療機関



患者申出療養の対象となる医療のイメージ

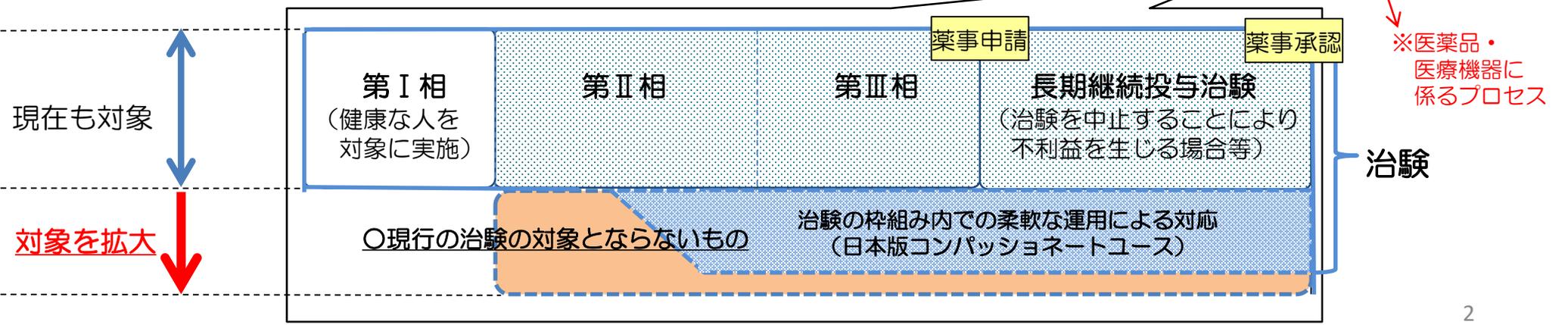
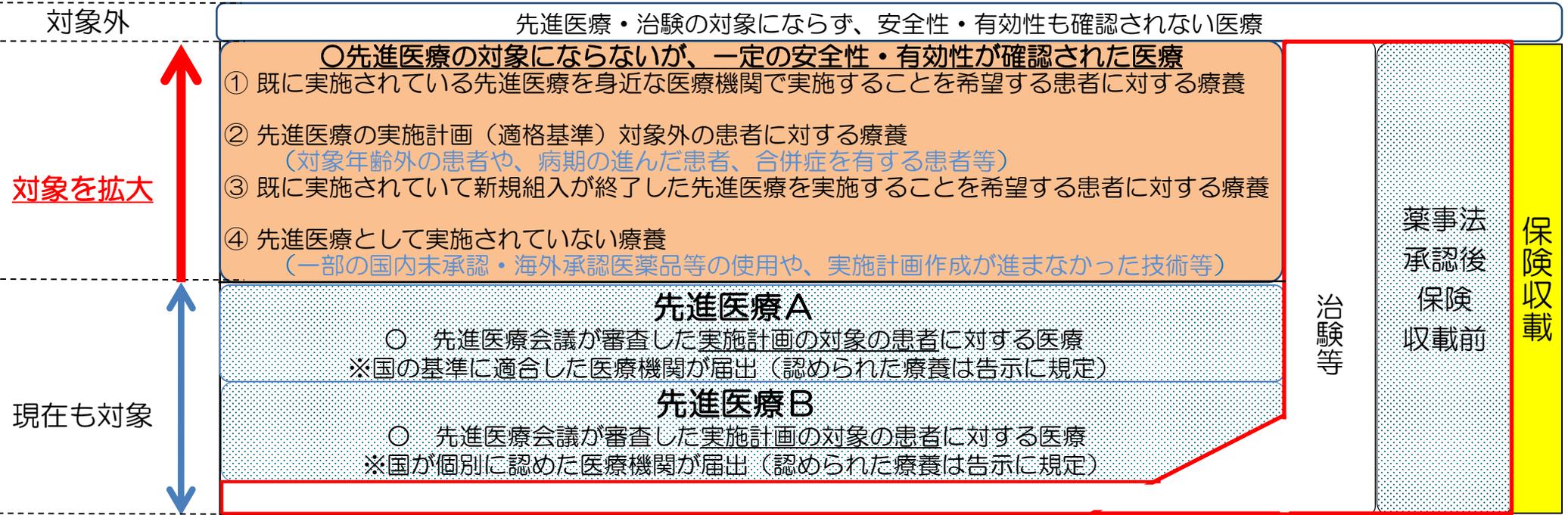


現在評価療養の対象となっている医療



治験の枠組みで新たに評価療養の対象とする医療

患者申出療養が新たに対象とする医療



情報収集(注1)

患者からの相談

→ Yes
.....> No

治験

該当試験なし

PMDA(医薬品医療機器総合機構)のHP上に、現在実施されている主たる治験情報が公開されている。
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0019.html>)

該当試験あり

実施企業(注2)に参加可能かどうか確認

実施企業(注2)に拡大治験の可否につき確認

拡大治験(※)に参加

(※人道的見地から実施される治験)

治験に参加

先進医療

該当試験なし

厚生労働省のHP上に、現在実施されている先進医療の技術の概要及び実施可能施設を公開している。
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kan.html>)

該当試験あり

実施医療施設に適格基準等から参加可能かどうか確認

実施医療施設に通院可能か否か

患者が希望する医療機関が協力医療機関として参加可能か確認

先進医療の計画変更により対応可能かどうか確認

先進医療に参加

患者申出療養 (既に告示されている技術)

該当試験なし

厚生労働省のHP上に現在実施されている患者申出療養の技術の概要及び実施可能施設を公開している。
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/kanja/kan.html>)

該当試験あり

実施医療施設に適格基準等から参加可能かどうか確認

実施医療施設に通院可能か否か

患者が希望する医療機関が協力医療機関として参加可能か確認

患者申出療養の計画変更により対応可能かどうか確認

患者申出療養に参加 (既に告示されている技術)

それ以外の臨床研究

各医療機関および、近隣の医療機関で実施されている臨床研究につき可能な範囲で情報収集。

該当試験あり

該当試験なし

適格基準等から参加可能かどうか確認

臨床研究に参加

試験実施可能なエビデンス(欧米での承認等)があるか

医薬品等の入手が可能か

実施体制等の観点から実施可能か
(*計画作成の実現可能性等を踏まえる)

既存の技術で対応³

新たな患者申出療養として実施

(注1) 情報収集に関しては、かかりつけ医、特定機能病院、臨床研究中核病院のいずれの医療機関でもよい。

(注2) 医師主導治験の場合には実施医療機関(または医師)に確認。主たる治験実施者の連絡先については下記リンクに公開されている。
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0017.html>)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧5)

評価委員 主担当: 成川
副担当: 新谷 技術専門委員: 高橋

患者申出療養の名称	Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法
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	<p>本試験は、患者申出療養制度に基づき、Genotype1型のC型肝炎ウイルスの感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の安全性ならびに有効性を探索的に評価する。</p> <p>本試験で使用する試験薬は、ハーボニー®配合錠である。有効成分はレジパスビルとソホスブビルの2種類である。レジパスビルは、C型肝炎ウイルス(HCV)の複製や細胞内シグナル伝達にかかわる多機能蛋白‘NS5A複製複合体’を強力かつ選択的に阻害する。ソホスブビルは、C型肝炎ウイルスの複製にかかわる酵素の一種‘NS5Bポリメラーゼ’を阻害することにより、抗ウイルス作用を発揮する。</p> <p>レジパスビル・ソホスブビル療法は、添付文書に定められた用法・用量に従い、レジパスビル・ソホスブビル配合錠(90 mg/400 mg fixed-dose combination)を1日1回朝食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。薬剤投与開始日から起算して2日間は入院にて行い、その後は入院治療・外来通院治療の別は問わない。</p> <p>本試験は試験薬投与群の1群で実施し、対照群は設定しない。非盲検、非無作為化で実施する。</p>
医療技術の試験結果	<p>○安全性の評価結果</p> <p>試験薬投与中に有害事象として労作時呼吸困難を認めしたが、非重篤であり、本試験薬の直接的な因果関係はないと考えられた。1例のみでの評価ではあるものの安全性が示されたと判断した。</p> <p>○有効性の評価結果</p>

	<p>治療終了後 12 週後 (Day 169) の C 型肝炎ウイルス排除が得られ、さらに治療終了後 24 週後においても継続的にウイルス排除が得られたことから、有効性の主要評価項目は達成された。また Child-Pugh score は B (7 点) から A (6 点) に改善したことから Child-Pugh score に示される肝予備能は改善した一方、MELD score は、治療終了 12 週後まで著変を認めなかった。治療終了 24 週において MELD score の上昇を認めたが一時的なクレアチニン上昇に伴うもので肝予備能の悪化ではないと判断される。以上より肝予備能は改善したと総合的に判断される。また発癌抑制効果は 1 例のため判断されないが、本症例においては観察期間内に肝発癌を認めず、また肝癌の腫瘍マーカーである PIVKA-II の低下を認めた。肝線維化マーカーは 4 項目ともに治療開始に比べ後観察時点での低下を認め、線維化の改善が得られた可能性がある。以上より、一例での評価ではあるが有効性は認められたと考えられる。</p> <p>○結論</p> <p>本試験では C 型非代償性肝硬変患者 1 名に対し、レジパスビル・ソホスブビル療法が開始され、治療終了 24 週後 (Day253) までの観察に至った。</p> <p>安全性については、試験薬に起因する有害事象は認めず安全に試験薬投与が完遂された。このことから安全性に問題はないと考えられた。</p> <p>また、有効性については、ウイルス学的著効が得られたことから有効性が示された。さらに Child-Pugh score の改善を認めたことから本試験薬による治療がウイルス排除のみならず肝予備能の改善にも有効であると判断された。本試験結果は欧米で示された安全性ならびに有効性と合致し、臨床的有用性が示された。本邦では C 型非代償性肝硬変に対してエプクルーサ®配合錠 (ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠) が保険承認されたが、本試験薬を含め他の治療法が C 型非代償性肝硬変に対して治験が行われる予定はない。本試験の国内治療経験は今後の薬事承認 (適応拡大) 申請につながりうる重要性を有する。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs051180003

主担当： 成川 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： プロトコルに従い C 型非代償性肝硬変患者 1 名に対して本療法が実施された結果、有効性の主要評価項目である C 型肝炎ウイルスの排除が得られた他、Child-Pugh score の改善がみられるなど、本療法の有効性が示された。しかしながら、1 例のみのデータに基づいて、本療法の有効性について従来の医療技術との比較を論じることは困難である。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 対象症例において安全性に関する問題はみられなかった。しかし、投与症例 1 例のデータをもって、本療法の安全性について判断することは困難と考える。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 本療法の有効性、安全性については、今後さらに経験を集積していく必要がある。	

総合的なコメント欄	本療法が実施された1例においては、有効性及び安全性について良好な結果が得られたものの、当該症例のみのデータに基づいて本療法の有効性及び安全性について結論づけることは困難である。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	C型非代償性肝硬変に対しては、ソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が2019年初めに薬事承認・保険収載されており、企業は、現在、本療法(レジパスビル/ソホスブビル)についてC型非代償性肝硬変の適応に係る開発を行う意思を有していないものと理解している。
--	--

副担当：新谷構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄:本療養を実施した1例に関しては、治療終了後 12 週後及び 24 週後の C 型肝炎ウイルス排除を確認でき、主要評価項目を充分満たしている。本療養実施中は非代償性肝硬変に同様の作用を期待できる既承認薬は存在しなかった為、かかる効果が対象集団に見られた場合は有効と考えられる。しかし 1 例のみの実績では統計学的に評価できない為、本療養においては「その他」の判断とした。なお、報告書の評価時点では既に、本療養の適応基準症例に対してソホスブビル/ベルパタスビル配合錠が承認されており、係る薬剤と本療養との有効性の比較は評価されていない。</p>	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
コメント欄: 本療養を実施した1例に関しては、軽度の労作時呼吸困難感を認めたのみで、主要評価項目である重篤な有害事象の発生はなく、概して安全に実施できたと考える。しかし1例のみの実績では統計学的に評価できない為、本療養においては「その他」の判断とした。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄: 本療養は服薬に加え、日常の非代償性肝硬変に対する検査診療を実施できる体制であれば本療養を実施できると考える。	

副担当: 高橋技術専門委員

有効性	<input checked="" type="radio"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄: 本治療により、C型肝炎ウイルスの消失とその継続が得られ、ウイルス学的著効例であり有効性が認められた。さらに血清アルブミン値の正常化など Child-Pugh score、すなわち肝予備能の改善も認められ、この面でも1例報告ながら本治療は有効と考えられる。	

安全性	<p>Ⓐ. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 1例報告ながら、本例においては安全性について問題を認めない。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>Ⓑ. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 1例のみの検討であり、有効性、安全性についてはさらに症例の集積が必要である。</p>	

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：Genotype1 型 C 型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変
患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法

令和2年5月8日

所属・氏名： 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学・阪森亮太郎

1. 総括報告書における経過表を見ると、経過観察期間においても持続する貧血と腎機能障害（血清クレアチニン値、eGFR）が認められます。安全性の評価に記載はありませんでしたが、この2つの検査所見異常に対してどのように評価していますでしょうか。

【回答】

総括報告書 表 12-2 の Day253（治療終了後 24 週後）の貧血と腎機能障害のご指摘ですが、その日は 2019 年 6 月 27 日に該当し、その約 2 週間前の 6 月 13 日（治療開始後 231 日後・治療終了後 21 週後）に胃毛細血管拡張に伴う出血が出現しました。その際のヘモグロビンの最低値は 9.1 g/dL、クレアチニンの最高値は 1.51、eGFR の最低値は 26.3 でした。胃毛細血管拡張は肝硬変の合併症のひとつであり、それに伴う消化管出血からの貧血であり、併せて出現しました腎機能障害も消化管出血に伴うものと判断しております。Day253 の血液検査結果はまだ十分に改善している数値ではございませんが、その後、貧血ならびに腎機能障害は保存的に回復し、2020 年 2 月 6 日の採血ではヘモグロビン 12.1g/L、クレアチニン 0.98 mg/dL、eGFR 42.0 にまで改善を認めております。また胃毛細血管拡張症に伴う出血は重篤な有害事象 (SAE) として、腎障害は有害事象 (AE) としてモニタリング報告にあげており、いずれも本試験薬との因果関係はないと判断しております。本試験の主要評価項目である安全性評価項目は、治療開始時から治療終了後 12 週後までにみられた本試験薬に起因する重篤な有害事象でありましたことから、安全性の評価には記載しておりませんでした。

以上

概略図 患者申出療養制度

Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討

対象症例

- C型非代償性肝硬変の患者で、患者申出療養制度に基づきレジパスビル・ソホスビル療法が施行される患者
- セログループ1(ジェノタイプ1)のC型非代償性肝硬変の患者
- 20歳以上

レジパスビル・ソホスビル配合錠

- 患者負担価格(約440万円程度)
- 1日1回計12週間経口投与



経過観察

- 試験薬治療中は最低 月2回は外来受診
- 後観察期間: 6ヶ月

検査および観察スケジュール

検査項目	実施時期	試験薬投与期間 (12週間)												後観察期間				中止時																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
		1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45		48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	99	102	105	108	111	114	117	120	123	126	129	132	135	138	141	144	147	150	153	156	159	162	165	168	171	174	177	180	183	186	189	192	195	198	201	204	207	210	213	216	219	222	225	228	231	234	237	240	243	246	249	252	255	258	261	264	267	270	273	276	279	282	285	288	291	294	297	300	303	306	309	312	315	318	321	324	327	330	333	336	339	342	345	348	351	354	357	360	363	366	369	372	375	378	381	384	387	390	393	396	399	402	405	408	411	414	417	420	423	426	429	432	435	438	441	444	447	450	453	456	459	462	465	468	471	474	477	480	483	486	489	492	495	498	501	504	507	510	513	516	519	522	525	528	531	534	537	540	543	546	549	552	555	558	561	564	567	570	573	576	579	582	585	588	591	594	597	600	603	606	609	612	615	618	621	624	627	630	633	636	639	642	645	648	651	654	657	660	663	666	669	672	675	678	681	684	687	690	693	696	699	702	705	708	711	714	717	720	723	726	729	732	735	738	741	744	747	750	753	756	759	762	765	768	771	774	777	780	783	786	789	792	795	798	801	804	807	810	813	816	819	822	825	828	831	834	837	840	843	846	849	852	855	858	861	864	867	870	873	876	879	882	885	888	891	894	897	900	903	906	909	912	915	918	921	924	927	930	933	936	939	942	945	948	951	954	957	960	963	966	969	972	975	978	981	984	987	990	993	996	999	1002	1005	1008	1011	1014	1017	1020	1023	1026	1029	1032	1035	1038	1041	1044	1047	1050	1053	1056	1059	1062	1065	1068	1071	1074	1077	1080	1083	1086	1089	1092	1095	1098	1101	1104	1107	1110	1113	1116	1119	1122	1125	1128	1131	1134	1137	1140	1143	1146	1149	1152	1155	1158	1161	1164	1167	1170	1173	1176	1179	1182	1185	1188	1191	1194	1197	1200	1203	1206	1209	1212	1215	1218	1221	1224	1227	1230	1233	1236	1239	1242	1245	1248	1251	1254	1257	1260	1263	1266	1269	1272	1275	1278	1281	1284	1287	1290	1293	1296	1299	1302	1305	1308	1311	1314	1317	1320	1323	1326	1329	1332	1335	1338	1341	1344	1347	1350	1353	1356	1359	1362	1365	1368	1371	1374	1377	1380	1383	1386	1389	1392	1395	1398	1401	1404	1407	1410	1413	1416	1419	1422	1425	1428	1431	1434	1437	1440	1443	1446	1449	1452	1455	1458	1461	1464	1467	1470	1473	1476	1479	1482	1485	1488	1491	1494	1497	1500	1503	1506	1509	1512	1515	1518	1521	1524	1527	1530	1533	1536	1539	1542	1545	1548	1551	1554	1557	1560	1563	1566	1569	1572	1575	1578	1581	1584	1587	1590	1593	1596	1599	1602	1605	1608	1611	1614	1617	1620	1623	1626	1629	1632	1635	1638	1641	1644	1647	1650	1653	1656	1659	1662	1665	1668	1671	1674	1677	1680	1683	1686	1689	1692	1695	1698	1701	1704	1707	1710	1713	1716	1719	1722	1725	1728	1731	1734	1737	1740	1743	1746	1749	1752	1755	1758	1761	1764	1767	1770	1773	1776	1779	1782	1785	1788	1791	1794	1797	1800	1803	1806	1809	1812	1815	1818	1821	1824	1827	1830	1833	1836	1839	1842	1845	1848	1851	1854	1857	1860	1863	1866	1869	1872	1875	1878	1881	1884	1887	1890	1893	1896	1899	1902	1905	1908	1911	1914	1917	1920	1923	1926	1929	1932	1935	1938	1941	1944	1947	1950	1953	1956	1959	1962	1965	1968	1971	1974	1977	1980	1983	1986	1989	1992	1995	1998	2001	2004	2007	2010	2013	2016	2019	2022	2025	2028	2031	2034	2037	2040	2043	2046	2049	2052	2055	2058	2061	2064	2067	2070	2073	2076	2079	2082	2085	2088	2091	2094	2097	2100	2103	2106	2109	2112	2115	2118	2121	2124	2127	2130	2133	2136	2139	2142	2145	2148	2151	2154	2157	2160	2163	2166	2169	2172	2175	2178	2181	2184	2187	2190	2193	2196	2199	2202	2205	2208	2211	2214	2217	2220	2223	2226	2229	2232	2235	2238	2241	2244	2247	2250	2253	2256	2259	2262	2265	2268	2271	2274	2277	2280	2283	2286	2289	2292	2295	2298	2301	2304	2307	2310	2313	2316	2319	2322	2325	2328	2331	2334	2337	2340	2343	2346	2349	2352	2355	2358	2361	2364	2367	2370	2373	2376	2379	2382	2385	2388	2391	2394	2397	2400	2403	2406	2409	2412	2415	2418	2421	2424	2427	2430	2433	2436	2439	2442	2445	2448	2451	2454	2457	2460	2463	2466	2469	2472	2475	2478	2481	2484	2487	2490	2493	2496	2499	2502	2505	2508	2511	2514	2517	2520	2523	2526	2529	2532	2535	2538	2541	2544	2547	2550	2553	2556	2559	2562	2565	2568	2571	2574	2577	2580	2583	2586	2589	2592	2595	2598	2601	2604	2607	2610	2613	2616	2619	2622	2625	2628	2631	2634	2637	2640	2643	2646	2649	2652	2655	2658	2661	2664	2667	2670	2673	2676	2679	2682	2685	2688	2691	2694	2697	2700	2703	2706	2709	2712	2715	2718	2721	2724	2727	2730	2733	2736	2739	2742	2745	2748	2751	2754	2757	2760	2763	2766	2769	2772	2775	2778	2781	2784	2787	2790	2793	2796	2799	2802	2805	2808	2811	2814	2817	2820	2823	2826	2829	2832	2835	2838	2841	2844	2847	2850	2853	2856	2859	2862	2865	2868	2871	2874	2877	2880	2883	2886	2889	2892	2895	2898	2901	2904	2907	2910	2913	2916	2919	2922	2925	2928	2931	2934	2937	2940	2943	2946	2949	2952	2955	2958	2961	2964	2967	2970	2973	2976	2979	2982	2985	2988	2991	2994	2997	3000	3003	3006	3009	3012	3015	3018	3021	3024	3027	3030	3033	3036	3039	3042	3045	3048	3051	3054	3057	3060	3063	3066	3069	3072	3075	3078	3081	3084	3087	3090	3093	3096	3099	3102	3105	3108	3111	3114	3117	3120	3123	3126	3129	3132	3135	3138	3141	3144	3147	3150	3153	3156	3159	3162	3165	3168	3171	3174	3177	3180	3183	3186	3189	3192	3195	3198	3201	3204	3207	3210	3213	3216	3219	3222	3225	3228	3231	3234	3237	3240	3243	3246	3249	3252	3255	3258	3261	3264	3267	3270	3273	3276	3279	3282	3285	3288	3291	3294	3297	3300	3303	3306	3309	3312	3315	3318	3321	3324	3327	3330	3333	3336	3339	3342	3345	3348	3351	3354	3357	3360	3363	3366	3369	3372	3375	3378	3381	3384	3387	3390	3393	3396	3399	3402	3405	3408	3411	3414	3417	3420	3423	3426	3429	3432	3435	3438	3441	3444	3447	3450	3453	3456	3459	3462	3465	3468	3471	3474	3477	3480	3483	3486	3489	3492	3495	3498	3501	3504	3507	3510	3513	3516	3519	3522	3525	3528	3531	3534	3537	3540	3543	3546	3549	3552	3555	3558	3561	3564	3567	3570	3573	3576	3579	3582	3585	3588	3591	3594	3597	3600	3603	3606	3609	3612	3615	3618	3621	3624	3627	3630	3633	3636	3639	3642	3645	3648	3651	3654	3657	3660	3663	3666	3669	3672	3675	3678	3681	3684	3687	3690	3693	3696	3699	3702	3705	3708	3711	3714	3717	3720	3723	3726	3729	3732	3735	3738	3741	3744	3747	3750	3753	3756	3759	3762	3765	3768	3771	3774	3777	3780	3783	3786	3789	3792	3795	3798	3801	3804	3807	3810	3813	3816	3819	3822	3825	3828	3831	3834	3837	3840	3843	3846	3849	3852	3855	3858	3861	3864	3867	3870	3873	3876	3879	3882	3885	3888	3891	3894	3897	3900	3903	3906	3909	3912	3915	3918	3921	3924	3927	3930	3933	3936	3939	3942	3945	3948	3951	3954	3957	3960	3963	3966	3969	3972	3975	3978	3981

患者申出療養として実施された医療技術の総括報告書の評価について(案)

1. 概要

○患者申出療養として実施された医療技術の総括報告書に係る評価等については、平成30年3月26日付「健康保険法及び高齢者の医療の確保に関する法律に規定する患者申出療養の実施上の留意事項及び申出等の取扱いについて」に以下のとおり示されているところ。

「健康保険法及び高齢者の医療の確保に関する法律に規定する患者申出療養の実施上の留意事項及び申出等の取扱いについて」（平成30年3月26日付 医政発 0326 第3号、薬生発 0326 第2号、保発 0326 第2号）

第7 患者申出療養実施後の報告等の取扱い

4 実施後の取扱い

(2) 保険適用に係る審議について

患者申出療養については、診療報酬改定及び所定の試験期間等の終了に合わせて、患者申出療養評価会議において、その安全性・有効性等を評価するとともに、医薬品医療機器法上の承認の状況等を踏まえ、必要に応じて保険導入等（患者申出療養実施計画の変更を含む。）についての検討を行うものとする。

○また、平成28年4月14日の第1回患者申出療養評価会議において、「実施計画に基づく実施期間が終了した際には、臨床研究中核病院に対し総括報告書の提出を求め、保険収載に必要な事項等について、患者申出療養評価会議で審議すること」について、了承されたところ。

2. 総括報告書の具体的な評価方法等

○患者申出療養評価会議における総括報告書の具体的な評価方法等について、下記のとおり提案する。

記

【評価等の流れ】

- (1) 臨床研究中核病院が、事務局に総括報告書を提出する。
- (2) 事務局が、総括報告書に不備等がないかを確認する。
- (3) 座長が、担当構成員（原則として主担当1名、副担当1名）及び必要に応じて技術委員を選任する。
- (4) 事務局が、担当構成員及び技術委員に総括報告書、評価表等を送付する。
- (5) 担当構成員及び技術委員が、総括報告書の事前評価をする。

- (6) 担当構成員及び技術委員が、事務局に事前評価の結果(評価表)を送付する。
- (7) 患者申出療養評価会議において、総括報告書や事前評価の結果(評価表)等により、審議を行い、当該医療技術の技術的評価等を確定する。

【事前評価の方法】

- (1) 評価表は、別紙「患者申出療養 総括報告書に関する評価表」のとおりとする。
- (2) 主担当または副担当構成員及び技術委員は、事前評価について
 - ① 有効性、安全性、技術的成熟度等の観点から評価を行う。
 - ② 主担当が総括を行う。
- (3) 技術評価に際し、
 - ① 有効性、安全性、技術的成熟度については、それぞれ該当する区分に○印を付け、その理由などをコメント欄に記載する。
 - ② 主担当は当該医療技術の技術的評価の総括を総合的なコメント欄に記載する。
 - ③ 主担当は薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄に記載する。
- (4) 事務局は、担当構成員及び技術委員から総括報告書の内容について指摘や照会があった場合、臨床研究中核病院に指摘事項を照会し、作成された回答を担当構成員及び技術委員に送付する。

以上

患者申出療養の追加実施医療機関について

告示番号	患者申出療養技術名	適応症等	受理日	臨床研究中核病院	追加実施医療機関
5	経皮的乳がんラジオ波焼灼療法	早期乳がん (長径が一・五センチメートル以下のものに限る。)	R2. 3. 2	国立がん研究センター 中央病院	岡山大学病院
5	経皮的乳がんラジオ波焼灼療法	早期乳がん (長径が一・五センチメートル以下のものに限る。)	R2. 3. 19	国立がん研究センター 中央病院	群馬県立がんセンター
6	マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療	根治切除が不可能な進行固形がん (遺伝子プロファイリングにより、治療対象となる遺伝子異常が確認されたものに限る。)	R2. 3. 2	国立がん研究センター 中央病院	国立がん研究センター東病院
6	マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療	根治切除が不可能な進行固形がん (遺伝子プロファイリングにより、治療対象となる遺伝子異常が確認されたものに限る。)	R2. 3. 9	国立がん研究センター 中央病院	名古屋大学医学部附属病院
6	マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療	根治切除が不可能な進行固形がん (遺伝子プロファイリングにより、治療対象となる遺伝子異常が確認されたものに限る。)	R2. 3. 13	国立がん研究センター 中央病院	北海道大学病院
6	マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療	根治切除が不可能な進行固形がん (遺伝子プロファイリングにより、治療対象となる遺伝子異常が確認されたものに限る。)	R2. 3. 23	国立がん研究センター 中央病院	東北大学病院
6	マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療	根治切除が不可能な進行固形がん (遺伝子プロファイリングにより、治療対象となる遺伝子異常が確認されたものに限る。)	R2. 4. 7	国立がん研究センター 中央病院	九州大学病院
6	マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療	根治切除が不可能な進行固形がん (遺伝子プロファイリングにより、治療対象となる遺伝子異常が確認されたものに限る。)	R2. 4. 14	国立がん研究センター 中央病院	岡山大学病院

患者申出療養「経皮的乳がんラジオ波焼灼療法」の実績報告について

1. 経緯

- 患者申出療養「経皮的乳がんラジオ波焼灼療法」については、第13回患者申出療養会議で承認された際に、申請医療機関である国立がん研究センター中央病院に対し本療養の定期的な実績報告を求め、これらに基づき、患者申出療養評価会議にて本療養の継続の可否について審議することとされた。
- 今回、国立がん研究センター中央病院より、適用開始（2019年3月）から1年時点での実績報告書が提出された。

2. 適用開始から1年時点での実績報告書の概要

- 本療養が実施された患者は30例（31乳房）。
- 特に有害事象を認めず、順調に経過している。

3. 今後の対応について

- 以上を踏まえ、本療養を継続可として問題がないかご確認いただきたい。

臨床研究中核病院の追加指定について

○ 医療法（昭和二十三年法律第二百五号）第四条の三第一項の規定に基づき、令和2年3月24日に順天堂大学医学部附属順天堂医院が臨床研究中核病院に承認された。

○ これにより、これまでに承認されている臨床研究中核病院は以下の13医療機関である。

	医療機関名	承認年月日
1	国立がん研究センター中央病院	平成27年8月7日
2	東北大学病院	平成27年8月7日
3	大阪大学医学部附属病院	平成27年8月7日
4	国立がん研究センター東病院	平成27年9月29日
5	名古屋大学医学部附属病院	平成28年1月27日
6	九州大学病院	平成28年1月27日
7	東京大学医学部附属病院	平成28年3月25日
8	慶應義塾大学病院	平成28年3月25日
9	千葉大学医学部附属病院	平成29年3月23日
10	京都大学医学部附属病院	平成29年3月23日
11	岡山大学病院	平成29年3月23日
12	北海道大学病院	平成30年3月23日
13	順天堂大学医学部附属順天堂医院	令和2年3月24日

小児におけるがん遺伝子パネル検査後の患者申出療養に係る対応について

1. 現状

- 患者申出療養「マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療」については、がん遺伝子パネル検査後に既承認薬として流通している分子標的薬の適応外使用を希望するも、該当する臨床試験等がなく治療が受けられない患者からの申出に迅速に対応するため、複数のがん種や遺伝子異常に対応可能な療養として令和元年10月1日より適用開始となったところ。
- 令和2年2月13日開催の第20回患者申出療養評価会議において、現在実施中の患者申出療養の実施計画では対象外となる小児患者からの申出について、申出から治療開始までの期間を短縮する観点から、実施計画の変更について、申請医療機関である国立がん研究センター中央病院に予め検討を依頼することとした。

2. 医療機関からの回答について

- 今回、国立がん研究センター中央病院より、実施計画の変更の検討についての回答が提出された。

3. 今後の対応について

- 国立がん研究センター中央病院から回答された当該療養の実施計画の変更について、あらかじめ行うこととしてはどうか。
- なお、実施計画が変更された際には、その適切性・妥当性について、本会議でご審議いただくこととなる。

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名： マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療

令和2年5月14日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院・山本 昇

1. 現在実施中の患者申出療養の実施計画では対象外の小児患者からの申出について、実施計画の変更が可能か、またどのように変更が可能か説明してください。

【回答】

- ・ 本患者申出療養の対象となる分子標的治療薬は、投与対象となる疾患では薬事承認がない適応外薬を対象としております。そのため、対象患者に対する有効性及び安全性に関するデータが不十分であることから、用法および用量については、添付文書に従った投与方法で行うこととしております。
- ・ 適格規準の年齢を、小児に引き下げの場合についても、対象患者の安全性の担保のため、当該投与方法に関する規定は残し、原則小児に対する用法および用量が存在する適応外薬を対象とすることといたします。
- ・ 一方で、本邦の薬事承認上は小児に対する用法および用量が存在しない医薬品についても、海外における小児データ等をもとに小児に対する用法および用量を個別に定めることで本療養の対象とすることについて、医薬品提供製薬企業との合意が得られた場合には検討いたします。タイムラグを防ぐため、現時点での採用薬に関するデータを各企業と検証し、今後新たに追加される薬剤については追加する時点で小児データの有無を確認し、医薬品提供製薬企業と用法および用量の検討を開始することといたします。
- ・ このような形で、研究計画を変更することは可能です。

以上

小児におけるがん遺伝子パネル検査後の患者申出療養に係る対応について（案）

1. 現状

- 患者申出療養「マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療」（以下、パネル後患者申出療養という。）については、がん遺伝子パネル検査後に既承認薬として流通している分子標的薬の適応外使用を希望するも、該当する臨床試験等がなく治療が受けられない患者からの申出に迅速に対応するため、複数のがん種や遺伝子異常に対応可能な療養として令和元年10月1日より適用開始となったところ。
- 一方、がん遺伝子パネル検査については小児患者も保険適用となっているため、パネル後患者申出療養の対象患者と同様の状況にある小児患者から、患者申出療養の希望がなされることが想定されるが、パネル後患者申出療養の対象年齢は16歳以上となっており、当該療養の対象外となる。
- 仮に、こうした小児患者からの申出があった場合には、既に告示されている患者申出療養の実施計画対象外患者からの申出として、まずはパネル後患者申出療養の実施計画の変更で対応できないかどうか、臨床研究としての適切性の観点（※）等から申請医療機関である国立がん研究センター中央病院で検討いただくことになる。そのうえで、当該実施計画の変更では対応できないと判断された場合には、新たな患者申出療養としての申請が必要となる。（参考資料）
 - （※）・当該療養が依拠したエビデンスの範囲から逸脱しない
 - ・当初の計画の骨子が大きく変わらない

2. 課題

- パネル後患者申出療養の実施計画対象外の小児患者から申出があった場合、当該療養の実施計画の変更に係る検討等に一定程度の期間が必要となるが、当該療養が開始となった経緯も踏まえ、申出から治療開始までの期間をできるだけ短縮することが望まれる。

3. 対応（案）

- パネル後患者申出療養の実施計画対象外の小児患者からの申出を想定した実施計画の変更について、申請医療機関である国立がん研究センター中央病院において、予め検討を進めていただくこととしてはどうか。
- なお、当該療養の実施計画変更の適切性・妥当性については、本会議でご審議いただくこととなる。