

第12回 高度医療評価会議 議事次第

日時：平成21年12月9日(水) 10:30~12:30

場所：経済産業省別館944会議室

(東京都千代田区霞が関1-3-1)

議題

- 1 新規申請技術の評価結果について
- 2 試験計画を変更された技術について
- 3 条件付き適評価を受けた技術について

[配付資料]

議事次第

座席表

開催要綱

構成員名簿

- 資料1-1 新規申請技術の評価結果
- 資料1-2 高度医療評価表(番号007)
- 資料1-3 高度医療評価表(番号017)
- 資料1-4 高度医療評価表(番号018)
- 資料2-1 試験計画を変更された技術について
- 資料2-2 高度医療評価表(番号010)
- 資料3-1 条件付き適評価を受けた技術について
- 資料3-2 高度医療評価表(番号006)

参考資料1 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を評価する際の観点について

参考資料2 高度医療評価制度の概要

参考資料3 第3項先進医療技術及び医療機関一覧

参考資料4 高度医療に係わる申請等の取扱い及び実施上の留意事項について
(平成21年3月31日医政発第0331021号)

第12回 高度医療評価会議
 平成21年12月9日(水) 10:30~12:30
 経済産業省別館944会議室

山口 座長代理

猿田 座長

飯沼 構成員

伊藤 構成員

川上 構成員

柴田 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

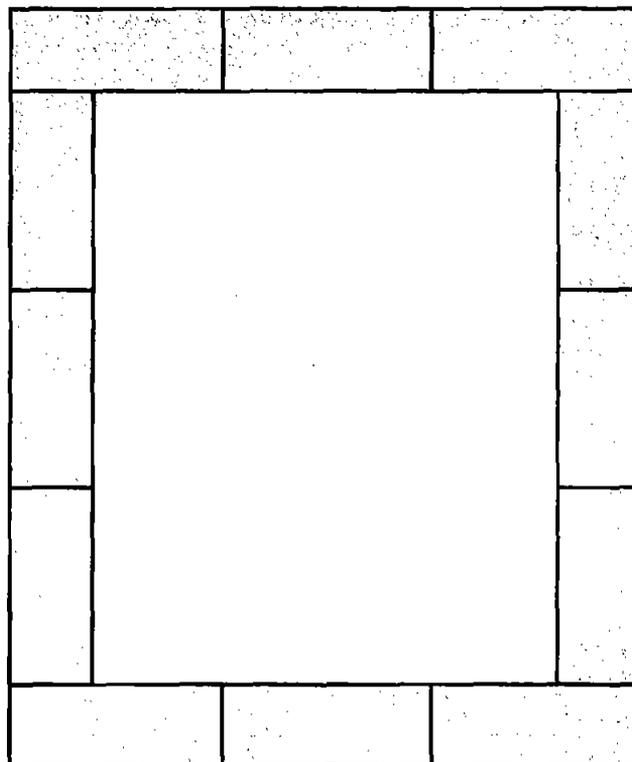
藤原 構成員

村上 構成員

加藤 技術委員

小川 技術委員

松山 技術委員



医政局
治験推進室長補佐

医政局
治験推進室長

医政局
研究開発振興課長

医政局
高度医療専門官

保険局
医療課長補佐

医政局
高度医療係長

事務局・関係部局席

傍聴席

出入口

高度医療評価会議 開催要綱

1. 目的

高度医療評価制度の創設に伴い、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、一定の要件の下に行われるものについては高度医療として認められることとなったことから、本評価会議において、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認を行うことを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 高度医療に係る申請のあった医療機関の評価
- (2) 高度医療に係る申請のあった医療技術の評価
- (3) 高度医療の実施状況の確認等
- (4) その他 等

3. 評価会議の構成等

- (1) 評価会議は、各分野に係る有識者により構成する。
- (2) 評価会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。
- (3) 評価会議の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加者を求めることができる。

4. 運営等

- (1) 評価会議は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。この他、運営に関する事項は、別に定める運営要項によるものとする。
- (2) 評価会議は、医政局長が主催し、その庶務は医政局研究開発振興課において行う。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いぬま まさお 飯沼 雅朗	日本医師会 常任理事
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 医療部 研究課長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療センター 形成外科 医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学 大学院医学研究科薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	神戸学院大学 法学部 准教授
さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がんセンター がん対策情報センター薬事安全管理室長
せきばら たけお 関原 健夫	CDIメディカル 顧問
たがみ じゅんじ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学 薬学部臨床統計部門 教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構 名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 常務理事/企画室長
やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 外科部長兼院長補佐
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病センター 臨床研究開発部 室長
かとう たつお 加藤 達夫	国立成育医療センター 総長
おがわ かおる 小川 郁	慶應義塾大学病院 耳鼻咽喉科学教室 教授
まつやま あきふみ 松山 晃文	(財)先端医療振興財団 先端医療センター研究所 髯島肝臓再生研究グループ グループリーダー

◎

○

●

●

●

◎ 座長 ○ 座長代理 ● 技術委員

新規申請技術の評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	医薬品・医療機器情報	実施又は調整医療機関	審査担当構成員				総評
						主担当	副担当	副担当	技術委員	
007	EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳挿入術	高音急墜・漸傾型の聴力像を呈する両側性の感音難聴患者	未承認医療機器	メドエルジャパン株式会社 ・メドエル人工内耳 (PULSAR FLEXeas) ・スピーチプロセッサ (DUET 2) ・インターフェイス (DIB II)	国立大学法人 信州大学医学部 附属病院	川上	山口	佐藤	小川	適
017	胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与	胎児頻脈性不整脈	適応外医薬品	中外製薬 ・ジゴキシン (製品名: ジゴキシン注) 京都薬品 ・ジゴキシン (製品名: ジゴキシン錠) ブルストルマイヤーズ株式会社 ・ソタロール塩酸塩 (製品名: ソタコール錠) 株式会社エーザイ ・フレカイニド塩酸塩 (製品名: タンボコール錠)	国立循環器病センター	竹内	村上	田島	加藤	条件付き適
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臍島移植	重症インスリン依存状態糖尿病	適応外医薬品	ジェンザイム・ジャパン株式会社 ・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) ワイス株式会社、武田薬品工業株式会社 ・エタネルセプト (製品名: エンブレル) ノバルティスファーマ株式会社 ・バシリキシマブ (製品名: シムレクト) ・シクロスポリン (製品名: ネオーラル) アステラス製薬株式会社 ・タクロリムス水和物 (製品名: プログラフ) ・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) 中外製薬株式会社 ・ミコフェノール酸モフェチル (製品名: セルセプト)	公立大学法人 福島県立医科大学 附属病院	柴田	猿田	田島	谷川原 松山	条件付き適

高度医療 評価表 (番号 007)

評価委員 主担当：川上
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：小川

高度医療の名称	EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳挿入術
申請医療機関の名称	信州大学医学部附属病院
医療技術の概要	低音部に残存聴力を有するが、高音域の聴取能が極めて悪い、高音急壁あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者に対し、残存聴力を温存させるため、EAS (補聴器・人工内耳併用型) 人工内耳を使用する医療技術。

【実施体制の評価】 評価者：山口

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：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【実施体制の評価】 評価者：小川

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。)		
<p>高度難聴者の聴覚リハビリテーションとして補聴器と人工内耳がある。補聴器は音響信号を増幅して残存する蝸牛有毛細胞を刺激するものであり、有毛細胞が残存していることが必要条件である。一方、人工内耳は有毛細胞をバイパスして直接、蝸牛神経のらせん神経節細胞を電気的に刺激するものであり、有毛細胞をはじめとする蝸牛組織の機能を必要としない。人工内耳の適応基準 (日耳鼻学会) としては90dB以上の聴力レベルで補聴器では言語聴取が困難な高度難聴者とされているが、特発性進行性感音難聴や一部の遺伝性難聴に特徴的な低音部に残存聴力があるが中～高音域は90dB以上の聴力レベルを高音急壁型または漸傾型感音難聴を呈する高度難聴者は適応にならなかった。また、このような高度難聴者に従来の人工内耳を埋込むと低音部の残存聴力は通常、犠牲になるという問題もあった。人工内</p>		

耳の電極は蝸牛2.5回転の内、基底回転から1~1.5回転までの挿入となり、頂回転までは到達しない。頂回転は低音部の聴覚を担当するため、もし、低音部の残存聴力を保存し、この残存聴力を補聴器で活用でき、かつ中~高音域を担当する基底回転から1.5回転は人工内耳を活用できれば、相乗効果が期待できることになる。本高度医療はこのようなコンセプトのEAS（補聴器~人工内耳併用型）人工内耳であり、画期的で効果が期待できる。EAS（補聴器~人工内耳併用型）人工内耳の適応聴力を中~高音域が85dB以上と（EUでの適応と同様）、従来の人工内耳の90dBよりやや甘くなっているが、本人工内耳電極の低侵襲性から、中~高音域の残存聴力も保存される可能性も高く、ここでも補聴器とのbi-modal効果が期待できると考えられ、問題はないといえる。なお、責任医師および実施施設はいずれも人工内耳手術の経験の多い施設であり問題ない。

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。）

【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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 同意手続および同意文書は適切であると考える。 ・ 患者相談の対応については、信州大学においては適切である。他施設においては、同意書の連絡先の欄が修正されることになろうが、この際に、相談や苦情等の連絡先について適宜対応されることを望む。 		
<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： 川上

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。） 実施にあたって特段の支障はないものと考えます。 微細な指摘事項ですが、 いままでに信州大学医学附属病院にて一例の実施例があるようですが、他の参加医療施設での実績はどうなのでしょう。同様の技術での手術実施例はあるようですので実施に支障はないと考えて差し支えはないでしょうか。</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	・	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	24 症例	予定試験期間	平成 25 年 3 月 1 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>実施にあたり特段の問題はないと考えます。</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>			

「経カテーテル大動脈弁留置術」および「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」についての倫理面からのコメント

高度医療評価会議構成員
神戸学院大学法学部 佐藤 雄一郎

本日の高度医療会議を欠席いたしますので、審査にあたりました上記2案件について、書面にてコメントをさせていただきます。

コメント：

「経カテーテル大動脈弁留置術」について

本申請は、既に承認済みのものについて、対象となる患者の範囲を拡大するものですが、特に倫理的に問題はないものと考えます（とりわけ、本変更によって、同意書および同意取得手続、補償内容、苦情相談には影響はないものと考えました）。

「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」について

本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

以上

意見書（番号 007 EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術）

国立循環器病センター臨床研究開発部

山本晴子

高度医療実施申請書第3号7. 1有効性及び安全性の評価における7-1-4安全性評価項目の中に、手術に伴うと思われる有害事象のみが挙げられている件について、高度医療実施申請書第3号4. 予測される安全性情報における4-3人工内耳機器に関する事項の項目で、発生頻度は少ないものの機器の不具合の発生の可能性が記載しており、医療機器なので、有害事象だけでなく機器の不具合についても収集すべきと思われる。

できれば、7-1-4の小項目に機器の不具合を追加することを望む。

なお、症例報告書の方は、有害事象に不具合が含まれると読み替えれば特段、変更する必要はないと思われる。

2009年12月4日

EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術についての意見書

高度医療評価会議構成員

金子 剛

1. 高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。
2. 参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1844070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われませんが、この費用負担が不明確です。周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

以上

高度医療 評価表 (番号 017)

評価委員 主担当：竹内
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：加藤

高度医療の名称	胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与
申請医療機関の名称	国立循環器病センター
医療技術の概要	重症で胎児水腫への進行が考えられる胎児頻脈性不整脈に対し、母体に抗不整脈剤を投与することで、母体、胎児とも嚴重にモニタリングしつつ、経胎盤的に胎児の不整脈をコントロールする方法。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<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>○「実施責任医師等の体制」について 実施責任医師等はフレカイニドの使用経験がない。Long-VT SVT に対するソタロールの使用経験も 1 例のみである。 使用経験の薬剤に限るとともに、経験を有する医療機関との連携体制が必要である。 また、小児循環器科医を体制に加える必要あり。</p> <p>○「医療技術の有用性等」について 胎児頻脈性不整脈に対するジゴキシンの経母体投与は通常、第一選択薬として使用され、多くの症例が蓄積されている。安全性については、使用実績からみて問題ないとする。有効性に関するエビデンスも揃いつつある。特に胎児水腫でない症例についての有効性は十分確保できると考える。</p> <p>フレカイニド、ソタロールについては、ジゴキシン治療不応例の第二選択薬として使用され、臨床効果が認められた症例の報告も多い。しかし、使用方法、使用量が報告によって異なったり、催不整脈作用によると思われる胎内死亡の報告があったりして、評価は未だ定まっていない。</p> <p>一方で、妊娠週数の関係で胎内での治療が優先され、かつジゴキシンの臨床効果が得られない場合には、他の抗不整脈薬の臨床効果に期待せざるをえないのが現状である。そこで薬剤ごとに症例を選び、十分な実施体制のもと、安全性・有効性を評価し、早期適応拡大につなげることは大切であるとする。</p>	

以上から、高度医療として臨床試験を実施するのであれば、早期適応拡大の観点から、第一選択薬としてのジゴキシン単独（胎児水腫合併及び Long-VA SVT を除く）、ソタロール単独（Long-VA SVT を対象）の安全性、有効性を評価するための臨床試験を優先するのがよい。ただし、ソタロールについては、未だ評価が定まっていない状況であることから、まず本邦での使用経験について 1 症例ごとの十分な検討を早急に求める。

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。）
 上記「不適」項目について、コメントに沿って研究計画書が修正されるのであれば「適」とする

【実施体制の評価】 評価者：加藤

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

経胎盤による薬剤投与であり胎児治療としては侵襲が低く、また今までの報告から治療の有効性が高いと推測される。

頻脈性不整脈は継続すると、胎児心不全、胎児水腫、胎児死亡に至ります。

胎児水腫の発症は約 40%といわれており、胎児水腫が発症した場合、胎児治療をしない場合は早期娩出となり、その場合の死亡率は 35%といわれております。

胎児治療による奏効率は 80-90%といわれており、この治療により死亡率は 80-90%軽減できると考えられています。しかし、現在それぞれの施設がそれぞれのプロトコルで少数例に行っているため、治療成績が出せず、治療法として確立できていません。

今回の申請はこの問題を解決する意味できわめて重要です。

可能であれば、治療しないコントロールをおくランダム化比較試験が望ましいですが、治療する有益性については専門家の一致した意見があり、また今までの後方視的研究結果から、治療しないコントロールをおくランダム化比較試験は倫理的に許されないと考えます。

薬剤を用いた胎児治療であり、胎児のみならず母体に対する副作用には十分留意して施行することを望みます。

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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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>本高度医療の対象となる胎児頻脈の分類に関する説明が不十分。 説明文書を本文と別紙に分けているが、その必要は無く、却って別紙を付け忘れる可能性もあって不適切。 （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。）</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> <p>①【治療方法】の項目にある、上室性頻拍の2種類及び心房粗動のそれぞれについて、一般人にも分かり易く説明すること。 ②【スケジュール表】の項目にある、2つのスケジュール表の縦軸と横軸が、それぞれ評価項目と評価時期を表したものであることを、表内に明記する。 ③別紙「高度医療制度とは」を本文に組み込む。 ④「医療保険が適応されない」「保険適応外」「高度医療適応分」といった用語があるが、これらは「適用」が正しいのではないか。</p>	

【プロトコールの評価】 評価者： 竹内

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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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
<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>7. 予測される安全性情報について：提出された書類、医薬品インタビューフォームによれば、フレカイニドは妊婦または妊娠している可能性のある婦人には禁忌となっており、胎児頻脈性不整脈治療と母体への安全性の是非については、高度医療評価会議の意見を仰ぎたい。</p> <p>9. 治療計画の内容：ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの3剤とも現時点においては、海外でも適応外使用となっており、これら3剤の胎児頻脈性不整脈治療</p>	

に対する治療方法は、国内外で確立はされていない。本申請では、胎児水腫の有無に関して、short VA SVT, long SVT, AFLの疾患分類について、1st lineにおけるジゴキシン、ソタロール単剤、併用療法が定義されており、適応される用法・用量が妥当か否かを判断するために、各6治療域（胎児水腫の有無x3疾患分類）において、3例+3例で判断しながら、1st lineの治療方法確立のためのエビデンスを構築することが適切であると判断します。2nd line治療方法は、薬剤の増量、レジメンの変更、(7. でのフレカイニド使用も含めて)は各参加施設の判断によるとされていますので、何らかの基準を設け、2nd line治療確立のエビデンスを構築することが重要であると判断します。または、1st line治療のエビデンス構築に焦点をあて、2nd line治療へのデータを採集し、新たな高度医療申請へのデータ構築かを、申請されたプロトコルに明記すべきであると判断します。症例数設定に関しては、仮説検定に重点をおくのか、不整脈改善率の推定に重点を置くのかを検討すること。

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「不適」となった項目が、コメントにそってプロトコルに反映されていれば「適」とする。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 不適		
予定症例数	50 症例	予定試験期間	承認日より5年間
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) 実施体制の評価、倫理体制の評価、プロトコルの評価で、「不適」とされた項目について、各コメントを考慮に入れ、「適」とすれば、総評としても「適」とする。			
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 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	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 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	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施責任医師の体制: 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。公知情報を忖度するに、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 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。

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モントン・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 ・ 不適
5. 補償内容	適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

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

コメント欄: (「不適」とした場合には必ず記載ください。)

【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ければ、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ければ、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ー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「移植臓器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、HYPO 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判断した時点で)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 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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。)			

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(CIT-06 および CIT-07)に準拠したとのことであるが、膵島移植のCIT-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CIT-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CIT-06 および CIT-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 型糖尿病の膵頭移植の症例は少なく、コストも治療の性格上 1,500 万円前後と高価である。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

試験計画を変更された技術について

整理 番号	高度医療名	適応症	承認状況	医薬品・医療機器情報	実施又は 調整医療機関	審査担当構成員				総評
						主担当	副担当	副担当	技術 委員	
010	経カテーテル大動脈 弁留置術	重症大動脈弁狭窄症	未承認 医療機器	エドワーズライフサイエンス (製品名: Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve)	大阪大学医学部 附属病院	山本	山口	佐藤	一色	適

高度医療 評価表 (番号 010)

評価委員 主担当：山本
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：一色

高度医療の名称	経カテーテル大動脈弁留置術
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	重度大動脈弁狭窄症患者に対して、経大腿動脈・経心尖的に大動脈弁を開口した後、生体弁を留置する。既存の体外循環下での開心術に比較して、侵襲の度合いが少なくそれでいて根治的治療になりうると考えられる。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施体制については特に問題はない		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前回承認済みの案件であり、さらに2症例の経験が加わったことで、実施体制に問題はないと考えます。		
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 ・ 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。） 対象者の変更、その他細かい変更は、倫理的な評価には影響を与えないものと考えました。 （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： 山本 _____

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：（「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。）	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適 ・ 不適		
予定症例数	53 例	予定試験期間	5 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 今回の研究計画書変更について、施設の倫理審査委員会の審議・承認を必ず取得してから実施すること。なお、申請者からは、今年中に倫理審査委員会での審議がなされる予定と回答を得ている。			
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。） 今回、被験者の選択除外基準が変更されたことを受け、症例数設定への影響がないかどうかを申請者に尋ねた。申請者からは、「当該臨床研究では、従来の大動脈弁置換術のリスクが極めて高い重度大動脈弁狭窄を有する患者が対象となり、そのリスク評価のスケールとして STS スコアを用い、10%以上を選択している。透析症例を除外基準から削除し、当該臨床研究に組み入れられるように変更したが、透析症例は STS スコアの値を低くすることではなく、変更前と今回では、対象患者の手術リスクが高いことには変わりはないため、臨床研究の試験デザインに与える影響はないと考える。従って、当該試験の患者背景と症例数設計の基礎データとなっている海外試験の患者背景が大きく異なることはなく、症例数の設定根拠を変更する必要はないと考える」との回答を得た。主担当としては、回答内容がおおむね妥当と考え、総合評価を適と判断した。			

意見書（番号 010 再評価）

主担当：

国立循環器病センター臨床研究開発部

山本晴子

「経カテーテル大動脈弁置換術」に関する研究計画書変更申請について、別紙評価表の如く評価した。

研究計画の大きな変更点は、被験者の選択除外基準の変更であり、その他は軽微な変更であったため、実施体制、倫理的観点への影響は特段ないと考えられた。プロトコールの内容については、治療計画、有効性・安全性の評価方法、モニタリング体制、有害事象への対処、記録の管理・保存、COI、個人情報保護への影響は特段ないと考えられた。症例数の設定への影響について、申請者に尋ねたところ、評価表「総評」コメント欄に記載した内容の回答を得たため、症例数の変更は不要と考え、「適」と評価した。なお、研究実施前に変更後の研究計画書に対する施設の倫理審査委員会の承認が必要であるが、既に審議予定があるとの回答であったため、本会議で「適」と判断した後に倫理審査委員会で承認されることで特段の問題はなく、本会議の席上で確認は不要と考える。

「経カテーテル大動脈弁留置術」および「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」についての倫理面からのコメント

高度医療評価会議構成員

神戸学院大学法学部 佐藤 雄一郎

本日の高度医療会議を欠席いたしますので、審査にあたりました上記2案件について、書面にてコメントをさせていただきます。

コメント：

「経カテーテル大動脈弁留置術」について

本申請は、既に承認済みのものについて、対象となる患者の範囲を拡大するものですが、特に倫理的に問題はないものと考えます（とりわけ、本変更によって、同意書および同意取得手続、補償内容、苦情相談には影響はないものと考えました）。

「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」について

本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

以上

意見書（番号 010 再評価）

技術委員：

帝京大学医学部附属病院 循環器内科

一色高明

「経カテーテル大動脈弁置換術」に関する研究計画書変更申請について、別紙評価表の如く評価した。

本再評価では被験者の選択除外基準の変更が加えられたが、この変更が実施体制に与える影響はほとんどないものと考えられる。本医療技術の有用性についてはすでに海外にて確立しているところであり、また、実施医療機関の体制についても特段の問題点を認めない。実施責任医師等の体制については、前回の申請時には当該手術の経験症例が皆無であったが、再申請までの間に2症例が実施責任医師等によって施行された。これらを総合的に考慮して、実施体制として問題はないものと判断する。

条件付き適評価を受けた技術について

整理 番号	高度医療名	適応症	承認状況	医薬品・医療機器情報	実施又は調整医療機関	審査担当構成員			
						主担当	副担当	副担当	技術 委員
006	HLA-A24陽性のドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対するテーラーメイド癌ペプチドワクチン療法	前立腺癌	未承認 医薬品	(株)グリーンペプタイド (薬剤コード：KVAC-1)	久留米大学附属病院	伊藤	猿田	田島	

高度医療 評価表 (番号 006)

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 猿田 副担当： 田島 技術委員： _____

高度医療の名称	個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法
申請医療機関の名称	久留米大学附属病院
医療技術の概要	再発前立腺癌及び神経膠芽腫に対して、多種類のがんペプチドワクチン候補の中からがん免疫状態に適したものを最大4種類選択及び投与することにより、がん細胞に対する特異免疫を賦活させる技術。

【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"/> 一部適 ・ <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： 田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" 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。） 別紙のとおり （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。） 別紙のとおり	

【プロトコルの評価】 評価者： 伊藤

6. 期待される適応症、効能及び効果	一部適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	一部適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との 関わり	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前立腺がんを適応にするものについてはPSAの減少がみられる症例もあり、有効性が期待されるが、神経膠芽腫については提出された論文だけでは被験者から個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断し 難い。		
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。） 検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。		

【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	55例	予定試験期間	20年10月1日～25年9月30日
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。） 効果が期待できそうな点は前立腺がんにおけるPSAの低下であり、現時点においては前立腺がんのみと考え ます。 有効性についての正確な評価ができるまでは、高度医療試験成績を臨床試験コーディネーターなどが関与す る特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すべきと考えます。			
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）			

久留米大学医学部付属病院申請「個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法」

◎高度医療評価会議・評価担当構成員からの指摘事項のまとめ

1. 医療技術の有効性について

- 高度医療評価会議における構成員の審査の中で、このペプチドワクチンが有効であるとの認識で「条件付き適」と評価したものではないこと。
その上で申請書類から、有効性を評価出来る試験計画であることが確認出来る内容に修正されることが、高度医療評価会議で認可する上での必須条件であること。
- 本ペプチドワクチンは、国内・海外において未承認医薬品であり、早期薬事承認取得の観点からは、治験での実施が推奨されること。
- この医療技術を、薬事申請・承認に結びつけるためには治験の実施が必須であることから、引き受け企業等、薬事承認を取得するまでのロードマップを明示すること。

2. 試験計画の設定について

- バイオマーカー(HLA-A24)を用いてサブグループを作り、陽性群と陰性群の間で治療効果を比較する試験計画であるが、ペプチドワクチン投与の有効性を調べる上では、そのバイオマーカーによる患者の予後の違いが生じる可能性があることを念頭に置く必要がある。
探索的試験であっても結果を適切に解釈するためにはこのバイオマーカーにより予後が変わらないというデータを示す必要があり、既にその様なデータが文献的にも示され認知されているのであれば提出すること。
認知されていない場合、有効性を確認でき、将来の検証的試験（治験）実施の可否判断に寄与する試験計画に修正すること。

3. 本技術の対象疾患について

- 神経膠芽腫については提出された論文だけでは、個人負担を徴収可能とするほどの有効性があるとは判断しがたいため、神経膠芽腫を対象から削除すること。
- 医療技術の名称が、その他の癌ペプチドを用いた医療技術と区別が曖昧になるため、適応症を含めた名称に修正すること。

4. 高度医療の実施体制について

- 有効性についての正確な評価ができるまでは、本医療技術の施行については、特定機能病院ならびに治験中核・拠点医療機関等に限定すること。
- 高度医療評価制度で本医療技術を実施するにあたって、その医療技術の実施に参加する医療機関において高度医療評価制度の範囲外で本医療技術を実施しない旨を明示すること。
- プロトコールは昨年9月、施設の倫理審査委員会にかかっているようであるが、本医療技術の現況を鑑みると、平成21年4月1日施行の改正臨床研究倫理指針を遵守する様な安全性報告体制とすべきであること。

- プロトコール治療中あるいはプロトコール治療終了後 30 日以内死亡は、原病死も（因果関係を問わず）報告することが適切であると思慮されること。

5. 費用負担について

- 検査費用に関わる被験者負担分を明示すること。
（HLA-A24 のタイプの測定費用など、保険診療外(高度医療部分)に該当する検査の費用について。）

6. 説明同意文書について

- 治療法及び臨床試験の目的については、「久留米大学先端癌治療研究センター」のホームページ中の「がんワクチン臨床試験」の項目の例に倣い、一般人に理解させることを念頭に置いて、分かり易く説明すること。
- 治療実績・効果については、過去の試験例の数と効果があった症例数・効果の定義、腫瘍の縮小割合と生存期間（過去の試験例、ヒストリカルコントロール等の情報）を具体的に記載すること。
- 他の治療方法の有無について明確に記載すること。
- 患者相談の対応は、試験に係る者(実施責任者・実施者全て)の氏名を記載し、連絡先としては、日中の連絡先と夜間対応(当直対応である場合はその旨も記載すること)の連絡先も記載すること。
患者がいつでも連絡を取れる体制(事務局の窓口等)を整備し記載すること(医局など)。
- 利害衝突について具体的に記載すること。詳細は「評価表の別紙」を参照のこと。
(この事項について、申請書内様式第 3 号 1 2. にも記載を追加・修正すること)
- 同意説明文書の文章を全体的に見直し、理解しにくい文面については分かりやすく修正すること(具体例は下記の通りであるが、全体的に見直し適宜修正すること)。
 - 1) 「患者」の呼称を統一すること。
 - 2) 前立腺癌患者用同意文書「5. 臨床試験の方法について」の文頭に、「今回ご紹介する臨床試験にはいられる参加希望の場合には」の下線部分を削除すること。
 - 3) 6. 予想される副作用とその対処(2)中に「副作用が生じたときには、あなたに自覚症状がない場合も、こちらから速やかにお知らせください。」の文面があるが、意味が理解しづらいので適切に修正すること。

7. 高度医療評価制度で認可された後の本医療技術の取扱いについて

- 定期的に高度医療評価会議に試験結果を報告し、試験の継続の可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐ旨を明記すること。

国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を 評価する際の観点について

平成 21 年 9 月 30 日

第 11 回高度医療評価会議

高度医療評価会議において、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術を評価する際に特に必要とする要件

1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
2. 関係する法令又は指針(GCP もしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその 1 症例ごとの十分な検討がなされていること。
3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。

II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件

4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。

III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件

6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。

高度医療評価制度の概要

1 趣旨

医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を、一定の要件の下に、「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認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が目的

2 対象となる医療技術

- (1) 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術

3 高度医療を実施する医療機関の体制に係る要件

- (1) 特定機能病院又は高度医療を実施するにあたり緊急時の対応、医療安全対策に必要な体制等を有する医療機関
- (2) 臨床研究に関する倫理指針などに適合した研究実施体制
- (3) 使用する医薬品・医療機器に関し、適切な入手方法・管理体制 等

4 高度医療の技術内容に係る要件

- (1) 安全性及び有効性の確保が期待できる科学的な根拠を有する医療技術(国内外の使用実績や有用性を示す文献等)
- (2) 臨床研究に関する倫理指針などへの適合
- (3) 患者及び家族への説明と同意等の倫理的な観点からの要件
- (4) 試験記録の管理体制など科学的評価可能なデータ収集に係る要件 等

5 申請手続き等

- (1) 医政局長の主催する「高度医療評価会議」にて評価
- (2) 医政局研究開発振興課が窓口(保険併用については、保険局医療課と連携)

6 高度医療を実施する医療機関の責務

- (1) 実績の公表及び報告
- (2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告 等

7 実施後の評価等

実施状況の報告や試験計画の終了時等に確認・評価

第3項先進医療技術及び医療機関一覧

○平成21年12月1日現在 第3項先進医療技術 17種類、172件

番号	高度医療技術名	都道府県	実施している医療機関の名称
1	内視鏡下頸部良性腫瘍摘出術(頸部良性腫瘍に係るものに限る。)	福岡県	九州大学病院
		岡山県	岡山大学病院
		岩手県	岩手医科大学附属病院
		栃木県	自治医科大学附属病院
		東京都	日本医科大学付属病院
		長崎県	長崎大学医学部附属病院
2	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の遺伝子診断	第2項先進医療(項番98)へ移行されたため、削除。	
3	腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術(転移性脊椎骨腫瘍、骨粗鬆症による脊椎骨折又は難治性疼痛を伴う椎体圧迫骨折若しくは臼蓋骨折に係るものに限る。)	石川県	金沢大学医学部附属病院
		大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
		群馬県	群馬大学医学部附属病院
		三重県	三重大学医学部附属病院
		東京都	聖路加国際病院
		神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
		神奈川県	昭和大学横浜市北部病院
		福岡県	九州大学病院
		鹿児島県	鹿児島大学病院
		愛知県	愛知県がんセンター 中央病院
		石川県	石川県立中央病院
		茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		岩手県	岩手医科大学附属病院
		大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
		岡山県	岡山大学病院
		東京都	癌研有明病院
		京都府	京都第一赤十字病院
		高知県	高知医療センター
		東京都	国立がんセンター 中央病院
		愛媛県	四国がんセンター
静岡県	静岡がんセンター		

		長野県	信州大学医学部附属病院
		北海道	手稲溪仁会病院
		栃木県	栃木県立がんセンター
		奈良県	奈良県立医科大学附属病院
		新潟県	新潟県立がんセンター 新潟病院
		北海道	旭川厚生病院
		沖縄県	琉球大学医学部附属病院
		徳島県	徳島赤十字病院
		滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院
		兵庫県	神戸大学医学部附属病院
		宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
		広島県	中国労災病院
		東京都	国際医療センター戸山病院
		福岡県	福岡大学病院
		宮城県	国立病院機構仙台医療センター
4	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索	第2項先進医療(項番99)へ移行されたため、削除。	
	乳がんにおけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索	第2項先進医療(項番96、項番97)へ移行されたため、削除。	
5	カフェイン併用化学療法(骨肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫又は明細胞肉腫その他の骨軟部悪性腫瘍に係るものに限る。)	石川県	金沢大学附属病院
		大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
		福島県	福島県立医科大学附属病院
		宮崎県	宮崎大学医学部附属病院
		愛媛県	愛媛大学医学部附属病院
		大阪府	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
6	胎児尿路・羊水腔シャント術(プルーン・ペリー症候群その他の胎児閉塞性尿路疾患に係るものに限る。)	大阪府	国立循環器病センター
		茨城県	筑波大学附属病院
		東京都	国立成育医療センター
7	筋過緊張に対するmuscle afferent block(MAB)治療(ジストニア、痙性麻痺その他の局所の筋過緊張を呈する病態に係るものに限る。)	徳島県	徳島大学病院
8	胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法(肺がん(従来の外科的治療法の実施が困難なもの又は外科的治療法の実施によ	岡山県	岡山大学病院
		京都府	京都府立医科大学附属病院
		三重県	三重大学医学部附属病院

り根治性が期待できないものに限る。))	東京都	国立がんセンター 中央病院
	愛知県	愛知県がんセンター 中央病院
	石川県	石川県立中央病院
	茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
	岩手県	岩手医科大学附属病院
	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
	石川県	金沢大学医学部附属病院
	大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
	東京都	癌研有明病院
	京都府	京都第一赤十字病院
	熊本県	熊本大学医学部附属病院
	群馬県	群馬大学医学部附属病院
	愛媛県	四国がんセンター
	北海道	手稲溪仁会病院
	栃木県	栃木県立がんセンター
	沖縄県	敬愛会 中頭病院
	奈良県	奈良県立医科大学附属病院
	埼玉県	防衛医科大学校病院
	北海道	旭川厚生病院
	北海道	北海道大学病院
	沖縄県	琉球大学医学部附属病院
	神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
	兵庫県	兵庫県立がんセンター
	福岡県	福岡大学病院
	胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (乳がん(従来の外科的治療法の実施が 困難なもの又は外科的治療法の実施によ り根治性が期待できないものに限る。))	東京都
愛媛県		国立病院機構四国がんセンター
千葉県		千葉県がんセンター
群馬県		群馬県立がんセンター
大阪府		国立病院機構大阪医療センター
埼玉県	防衛医科大学校病院	
9 腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法 (腎悪性腫瘍(従来の外科的治療法の実 施が困難なもの又は外科的治療法の実施 により根治性が期待できないものに限	岡山県	岡山大学病院
	京都府	京都府立医科大学附属病院
	三重県	三重大学医学部附属病院
	愛知県	愛知県がんセンター 中央病院

る。)	茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
	岩手県	岩手医科大学附属病院
	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
	石川県	金沢大学医学部附属病院
	大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
	東京都	癌研有明病院
	京都府	京都第一赤十字病院
	熊本県	熊本大学医学部附属病院
	群馬県	群馬大学医学部附属病院
	東京都	国立がんセンター 中央病院
	沖縄県	敬愛会 中頭病院
	栃木県	栃木県立がんセンター
	北海道	旭川厚生病院
	北海道	北海道大学病院
	埼玉県	防衛医科大学校病院
	10	内視鏡下甲状腺がん手術(手術の実施後、予後の良い甲状腺乳頭がんに係るものに限る。)
11	骨腫瘍のCT透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法(転移性骨腫瘍で既存の治療法により制御不良なものに限る。)	東京都 国立がんセンター 中央病院
	群馬県	群馬大学医学部附属病院
	大阪府	大阪大学医学部附属病院
	三重県	三重大学医学部附属病院
	北海道	旭川厚生病院
	岩手県	岩手医科大学附属病院
	栃木県	栃木県立がんセンター
	茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
	神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
	京都府	京都第一赤十字病院
	大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
	岡山県	岡山大学病院
	沖縄県	琉球大学医学部附属病院
	北海道	手稲溪仁会病院
	埼玉県	防衛医科大学校病院

		東京都	癌研有明病院
		静岡県	静岡がんセンター
		愛知県	愛知県がんセンター 中央病院
		石川県	金沢大学医学部附属病院
		奈良県	奈良県立医科大学附属病院
		愛媛県	四国がんセンター
		高知県	高知医療センター
		福岡県	福岡大学病院
		沖縄県	敬愛会 中頭病院
	骨腫瘍のCT透視ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法(類骨腫(診断の確実なものに限る。)に係るものに限る。)	群馬県	群馬大学医学部附属病院
		大阪府	大阪大学医学部附属病院
		岩手県	岩手医科大学附属病院
		栃木県	栃木県立がんセンター
		茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
		神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
		京都府	京都第一赤十字病院
		大阪府	関西医科大学附属枚方病院
		大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
		岡山県	岡山大学病院
		沖縄県	琉球大学医学部附属病院
12	下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法(一次性下肢静脈瘤に係るものに限る。)	高知県	高知大学医学部附属病院
		千葉県	社団三記東鳳 新東京病院
13	胎児胸腔・羊水腔シャントチューブ留置術(特発性又は既知の胎児先天性感染による胸水を主たる徴候とする非免疫性胎児水腫症(NIHIF)例であって、胸腔穿刺後一週間以降に胸水の再貯留が認められるもの(妊娠二十週から三十四週未満に限る。)に係るものに限る。)	東京都	国立成育医療センター
		茨城県	筑波大学附属病院
		神奈川県	神奈川県立こども医療センター
		大阪府	国立循環器病センター
		静岡県	聖隷浜松病院
		山口県	山口大学医学部附属病院
		岐阜県	長良医療センター
14	早期胃がんに対する腹腔鏡下センチネルリンパ節検索	東京都	慶應義塾大学病院
		三重県	三重大学医学部附属病院
		福島県	福島県立医科大学附属病院
		石川県	石川県立中央病院

		岩手県	岩手医科大学附属病院
		鹿児島県	鹿児島大学病院
		石川県	金沢大学附属病院
		埼玉県	埼玉社会保険病院
		千葉県	千葉大学医学部附属病院
		神奈川県	東海大学医学部付属病院
		埼玉県	防衛医科大学校病院
		東京都	東京慈恵会医科大学附属病院
		千葉県	東京慈恵会医科大学附属柏病院
15	副甲状腺内活性型ビタミンD(アナログ)直接注入療法(二次性副甲状腺機能亢進症に係るものに限る。)	東京都	昭和大学病院
		神奈川県	昭和大学病院横浜市北部病院
16	腹腔鏡補助下肝切除術(部分切除及び外側区域切除を除く。)	岩手県	岩手医科大学附属病院
17	根治的前立腺全摘除術における内視鏡下手術用ロボット支援(前立腺がんに係るものに限る。)	東京都	東京医科大学病院
		福岡県	九州大学病院
		石川県	金沢大学附属病院
18	内視鏡下手術用ロボットを用いた冠動脈バイパス手術(虚血性心疾患に係るものであり、一箇所を吻合するものに限る。)	東京都	東京医科大学病院
		石川県	金沢大学附属病院
19	パクリタキセル腹腔内投与併用療法(胃がん腹膜播種(化学療法を併用しているものに限る。))に係るものに限る。)	東京都	東京大学医学部附属病院

(医療機関名は適用年月日順)

医政発第0331021号
平成21年 3月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

高度医療評価制度に係る申請等の取扱いや実施上の留意事項については「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成20年3月31日付け医政発第0331022号厚生労働省医政局長通知）にて示しているところであるが、今般、高度医療評価制度を運用していく中で、高度医療評価会議等から寄せられた御意見をもとに、当該通知の要件等を一部変更するとともに、不明瞭な部分を明示し、当該通知について下記のとおり全部の改正をするので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知方をよろしくお願ひする。

併せて、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項、先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成20年3月31日付け保医発第0331003号厚生労働省保険局医療課長通知。以下、「先進医療通知」という。）における取扱いにも留意するよう周知方をよろしくお願ひする。

1 高度医療に係る基本的な考え方

(1) 高度医療評価制度の趣旨

薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、当該医療技術を「高度医療」として認め、先進医療の一類型として保険診療と併用できることとし、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て創設されたものが、高度医療評価制度である。

(2) 高度医療の取扱い

高度医療評価制度においては、有効性及び安全性の確保の観点から、制度の対象となる医療技術毎に実施医療機関の要件を設定し、当該要件に適合する医療機関において、その医療機関に所属する医師の主導により適切に実施される医療技術について、高度医療としてその実施を認め、本制度の対象とすることとする。

なお、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、厚生労働省医政局長主催の高度医療評価会議が行い、高度医療に係る申請等の手続については、本通知に定めるところによるものとする。

(3) 用語の定義

- ① 多施設共同研究：高度医療のうち、実施する医療機関が複数存在するものをいう。
- ② 高度医療実施医療機関：申請医療機関又は協力医療機関のいずれかに分類される高度医療を実施する医療機関をいう。
- ③ 申請医療機関：高度医療に係る技術の申請を行う医療機関をいう。
- ④ 協力医療機関：多施設共同研究を行う場合において、高度医療に係る協力を申請医療機関に対して行う機関をいう。
- ⑤ 調整医療機関：協力医療機関のうち、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う機関をいう。（協力医療機関が複数存在する場合において、協力医療機関のうち1の医療機関を調整医療機関とすることができる。）
- ⑥ 実施責任医師：所属する医療機関における高度医療の実施に関して責任を有する医師をいう。

2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

- (1) 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又は第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術

3 高度医療を実施する医療機関の要件

高度医療実施医療機関は、次の（1）から（4）までの要件を満たす保険医療機関であること。

- (1) 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他高度医療を実施するに当たり必要な次の①及び②の体制を有する医療機関であること。
なお、その具体的な内容については、高度医療評価会議において、医療技術ごとに要件を設定する。
 - ① 緊急時の対応が可能な体制を有すること。
 - ② 医療安全対策に必要な体制を有すること。
- (2) 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に適合する実施体制を有すること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）に適合する実施体制を有するなど、医療技術に応じた指針に適合する実施体制を有すること。
- (3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等が適切であること。
- (4) 高度医療実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保すること。

4 高度医療の技術に係る要件

次の(1)及び(2)の要件を満たす医療技術であること。なお、試験計画(試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。)については、過去の使用実績等における有効性及び安全性に関する知見に応じて、予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等を設定すること。特に、症例報告のみで原著論文としての公表がなされていない技術や過去の使用実績が乏しい技術等については、予定の試験期間及び症例数を限定するとともに、厳重なモニタリング体制を構築する必要があることに、留意されたい。

(1) 国内外の使用実績や有用性を示す文献等の科学的な根拠に基づき、有効性及び安全性の確保が期待できる医療技術であること。

(2) 高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。

- ① 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に適合していることなど、医療技術に応じた指針に適合していること。
- ② 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
- ③ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、当該高度医療を実施する医師が管理されていること。
- ④ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画(試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。)であること。
- ⑤ 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
- ⑥ 多施設共同研究の場合は、協力医療機関の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。

(3) なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。

- ① データマネジメント体制が確保されていること。
- ② 多施設共同研究を行う場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること。

5 高度医療に係る申請等

(1) 申請

申請医療機関の開設者及び協力医療機関の開設者は、高度医療申請様式第1号による高度医療実施申請書(以下、「申請書」という。)正本1通(添付書類及び添付文献を含む。)及び副本9通(添付書類及び添付文献を含む。)を厚生労働省医政局長に提出すること。なお、申請に当たっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前に相談することとし、別添の「高度医療に係る事前相談申込書」により申し込むこと。

(2) 申請書の添付書類

申請医療機関の開設者は、次の書類を申請書に添付すること。また、協力医療機関の開設者は、次の書類のうち、③、⑤、⑥、⑦及び⑩の書類を申請書に添付すること。

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制(高度医療申請様式第2号)

- ② 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）
- ③ 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ④ 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）
- ⑤ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ⑥ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑦ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑧ 高度医療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（高度医療申請様式第9号）
高度医療実施医療機関に特定機能病院以外の医療機関が含まれる場合に、当該書類を添付すること。
- ⑨ 同意文書（患者及び家族への説明文書）及び同意書の雛形
- ⑩ 第3項先進医療届出書（新規技術）（高度医療別添様式第1号）

（3）申請書の添付文献

申請書には、次の文献を添付すること。なお、添付する文献は、査読のある学術雑誌であることを原則とする。また、②の文献について、添付が困難な場合には、その理由を明示すること。

- ① 当該技術の内容を論述した論文 1本以上
 - ② 当該技術の有効性及び安全性を評価した原著論文 1本以上
- なお、当該医療機関における実績に基づく論文又は報告書があれば併せて添付すること。

（4）評価結果について

高度医療評価会議において高度医療として適当であると認められた技術については、先進医療専門家会議に報告されるものであること。

また、高度医療評価会議における評価結果については、厚生労働省医政局長より、申請医療機関の開設者に連絡するものであること。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における評価結果について協力医療機関に連絡すること。

（5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

既存の高度医療に追加で参加を希望する医療機関の開設者は、高度医療申請様式第1号による申請書正本1通（添付書類を含む。）及び副本9通（添付書類を含む。）を申請医療機関に提出すること。申請医療機関の開設者は、申請書等を厚生労働省医政局長に提出し、高度医療の実施の可否について確認を受けること。その場合の添付書類は、下記に掲げるものとする。

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）
- ② 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ③ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ④ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑤ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）
特定機能病院以外の医療機関が高度医療を実施する場合についてのみ添付すること。
- ⑥ 高度医療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（高度医療申

請様式第9号)

当該申請の段階で高度医療実施医療機関が特定機能病院のみで構成されており、追加で参加を希望する医療機関が特定機能病院でない場合に、当該書類を添付すること。

⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

6 高度医療の取下げ

申請医療機関の開設者は、高度医療に係る申請書を提出後、厚生労働大臣が定める先進医療及び施設基準（平成20年厚生労働省告示第129号。以下「先進医療告示」という。）が当該技術を第3項先進医療と定めた日より前に、何らかの理由により高度医療に係る申請を取り下げる場合には、高度医療取下様式第1号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

また、先進医療告示が当該技術を第3項先進医療と定めた日以降に、何らかの理由により高度医療の取下げを行う場合には、当該技術を高度医療として実施しないこととなる予定日の60日前までに、高度医療取下様式第2号及び第3号により、厚生労働省医政局長に申し出ること。

7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

協力医療機関の開設者は、既に実施されている高度医療に係る申請内容について変更が生じた場合には、申請医療機関に報告すること。申請医療機関の開設者は、協力医療機関の申請内容を含め、既に実施されている高度医療に係る申請内容に変更が生じた場合には、高度医療別添様式第3号、第4号及び申請内容の変更事項に関する添付文書等を、厚生労働省医政局長に提出すること。

高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、必要に応じて、高度医療評価会議を開催し、同会議において評価を行うこと。

8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

高度医療実施医療機関は、次に掲げる事項を実施すること。適切に実施されていないことが判明した場合には、高度医療の取消しその他の措置を行う。

(1) 実績の公表

高度医療実施医療機関は、高度医療に係る実施状況等について公表すること。なお、公表の方法等については、厚生労働科学研究の募集要項（計画の公表）、臨床研究に関する倫理指針に掲げる実績の公表の方法を準用すること。

(2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

高度医療実施医療機関は高度医療の実施により、予期しない重篤な有害事象や不具合等が発生した場合には、速やかに必要な対応を行うこと。また、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、院内での必要な対応を行い、他の高度医療実施医療機関、当該医療技術に係る研究の実施を登録している医療機関等への周知等を行うこと。同時に、これらの対応状況・結果について速やかに公表するとともに、以下に掲げる報告を行うこと。

① 安全性報告

高度医療について、安全性の問題が生じた場合は、高度医療別添様式第5号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。また、高度医療による副作用又は合併症（以下「副作用等」という。）により、次のア又はイに掲げる症例（ア又はイに掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。）が発生したものについては、それぞれア又はイ

に掲げる期日までに地方厚生（支）局長を経由して速やかに厚生労働大臣に報告すること。

ア) 死に至る又はそのおそれのある症例については、発生より7日以内に届け出ること。

イ) 次に掲げる症例（アに掲げるものを除く。）であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないものについては、発生より15日以内に届け出ること。

（ア）副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（ただし、副作用等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、副作用等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、副作用等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。）

（イ）日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例

（ウ）（ア）又は（イ）に掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、ア又は（ア）若しくは（イ）に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例（例 集中治療を要する症例等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の副作用・合併症が発生することが明らかにされている場合にあっても報告すること。

② 健康危険情報に関する報告

高度医療実施医療機関は、国内外を問わず、自ら実施する高度医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報（以下「健康危険情報」という。）の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は、高度医療別添様式第6号により直ちに厚生労働省医政局長に報告すること。

なお、承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する高度医療において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合には、薬事法第77条の4の2第2項に留意し、適切に対応すること。

(3) 立入り調査

高度医療実施医療機関は、試験実施中のプロトコール、症例記録の確認、臨床研究に関する倫理指針に規定する要件への適合状況の確認等のため、厚生労働省が事前の通告なく行う実地調査等に応じること。

(4) 高度医療に関する説明責任

高度医療に関係するすべての事項に関する説明責任は、高度医療実施医療機関にあるものとし、医療機関の開設者は、適切に説明責任を果たせるよう、予め、十分な検討を行い、必要な措置を講ずること。

9 医薬品及び医療機器の入手等

2 (1) の医療技術のために使用する医薬品・医療機器の入手に関しては、以下のいずれかの方法によることができる。

(1) 当該高度医療の実施責任医師の指示の下での製造（他者に直接依頼して製造する場合を含む。なお、他者に依頼して製造する場合、高度医療に係る使用に供するもので

あることを添えて文書により製造する者に依頼するとともに、当該文書を保管すること)。

- (2) 当該高度医療の実施責任医師の指示による個人輸入(「医薬品等輸入監視要領」(平成17年3月31日付け薬食発第0331003号厚生労働省医薬食品局長通知)に従って手続きを行うこと)

10 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

(1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

(2) 高度医療ごとの実績報告

高度医療評価会議において承認された試験期間中に実績報告を求められた技術については、求められた期間又は症例数に達した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

(3) 高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した際の報告

高度医療評価会議において承認された試験期間又は症例数が終了した場合、厚生労働省医政局長に報告すること。

(4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

高度医療に係る医薬品・医療機器について、企業から、薬事法に基づく申請等が行われた場合は、厚生労働省医政局長に報告すること。

(5) 随時の報告

(1) から (4) までに掲げる報告の他、高度医療評価会議から報告を求められた場合は、実施状況について報告すること。

11 高度医療の実施後の取扱

高度医療評価会議においては、高度医療実施医療機関からの報告等に基づき、要件の適合性、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。申請医療機関の開設者は、高度医療評価会議における検討を踏まえ、当該試験結果等を踏まえた新たな試験計画に基づく高度医療に係る申請、医薬品等の製造販売業者との協力による「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付研第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長、医薬審第104号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)等の適用や治験への可能性等について、厚生労働省医政局研究開発振興課に相談すること。

なお、高度医療評価会議における検討の結果、当該高度医療の実施が不相当と判断された場合、又は本通知2に規定する高度医療評価制度の対象となる医療技術に該当しないこととなった場合には、当該高度医療を取り消すものとし、理由を付して厚生労働省医政局長から、高度医療実施医療機関に対し通知すること。

12 文書の送付

高度医療に係る申請、申出、届出、報告等については、厚生労働省医政局研究開発振興課に係る文書を送付すること。

1.3 その他

高度医療の届出に当たっては、別添の「高度医療に係る届出書等の記載要領」を参考とする。

1.4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

なお、本通知の適用の際現に申請医療機関の開設者又は協力医療機関の開設者が厚生労働省医政局長に従前の取扱いに基づく申請書を提出している場合は、当該申請に関する本通知の手続は、なお従前の例による。