

第18回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 22 年 6 月 25 日（金）10：30～12：30

場 所：ホテルはあといん乃木坂 413 号会議室

（東京都港区南青山1-24-4 TEL：03-3403-0531）

議 題

新規申請技術の評価結果

〔配付資料〕

議事次第

座 席 表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

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027：H22.6.9受付）

資料 1－3 高度医療評価表（番号028：H22.6.10受付）

参考資料 1 高度医療評価制度の概要

参考資料 2 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）

参考資料 3 高度医療に係る届出書等の記載要領

参考資料 4 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

第18回 高度医療評価会議
 平成22年6月25日(金) 10:30~12:30
 ホテルはあといん乃木坂413号会議室

山口 座長代理

猿田 座長

伊藤 構成員

川上 構成員

佐藤 構成員

田島 構成員

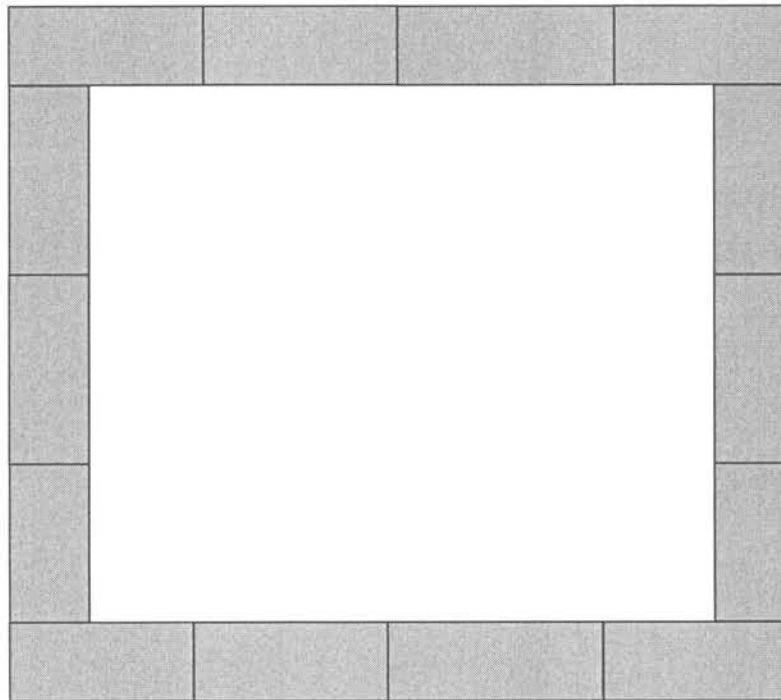
堀田 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

関原 構成員

加藤 技術委員



医薬食品局審査管理課 補佐

保険局医療課 補佐
 特別医療指導監査官

保険局医療課 企画官

医政局研究開発振興課
 治験推進室長

医政局
 研究開発振興課長

医政局研究開発振興課
 高度医療専門官
 治験推進室長補佐

医政局研究開発振興課
 高度医療係長

医薬食品局
 監視指導・麻薬対策課
 危機情報管理専門官

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

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
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 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	国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 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
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
はやし くにはこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
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 専務理事
◎ やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部 腫瘍統計学研究室 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 臨床研究部 室長

◎ 座長 ○ 座長代理

高度医療評価会議 技術委員名簿

氏 名	役 職
い い じ ま ま さ ふ み 飯島 正文	昭和大学病院長
い っ し き た か あ き 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
お が わ か お る 小川 郁	慶応義塾大学病院 耳鼻咽喉科学教室 教授
お ち み つ お 越智 光夫	広島大学病院長
か と う た つ お 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 総長
さ か い の ぶ ゆ き 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さ わ よ し き 澤 芳樹	大阪大学医学部附属病院 心臓血管呼吸器外科 教授
た か は し ま さ よ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
た な か けん い ち 田中 憲一	新潟大学医歯学総合病院 産婦人科 教授
た に が わ ら ゆ う す け 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
で ぐ ち の ぶ ひ る 出口 修宏	東松山医師会病院 院長・埼玉医科大学名誉教授
に し お か く す き 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほ ん だ ひ ろ し 本田 浩	九州大学病院 臨床放射線科 教授
ま つ や ま あ き か 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 静岡肝臓再生研究グループ グループリーダー
み や ざ わ ゆ き ひ き 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

●出席者

新規申請技術の評価結果（6月受付分）

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	医薬品・医療機器情報	申請・協力医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
027	原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法	原発性ALアミロイドーシス	適応外医薬品	H22.6.9	<ul style="list-style-type: none"> ・ボルテゾミブ（製品名：ベルケイド注射用） ヤンセンファーマ株式会社 ・メルファラン（製品名：アルケラン錠） グラクソ・スミスクライン株式会社 	（申請医療機関） 社会保険京都病院 （協力医療機関） 熊本大学医学部附属病院 国立病院機構西群馬病院	伊藤	堀田	佐藤		条件付き適
028	再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トボテカン）を用いた化学療法	再発小児固形がん（神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、髄芽腫）	適応外医薬品	H22.6.10	<ul style="list-style-type: none"> ・塩酸ノギテカン（トボテカン）（製品名：ハイカムチン） 日本化薬株式会社 	（申請医療機関） 国立がん研究センター中央病院 （協力医療機関） 国立病院機構九州がんセンター 滋賀医科大学附属病院 静岡県立静岡がんセンター 東京都立駒込病院 新潟県立がんセンター新潟病院 日本大学医学部附属板橋病院	山中	堀田	田島	加藤	条件付き適

高度医療 評価表 (番号 027)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：堀田 副担当：佐藤

高度医療の名称	原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法
申請医療機関の名称	社会保険京都病院
医療技術の概要	原発性 AL アミロイドーシスは全身諸臓器にアミロイド蛋白が沈着し機能不全をきたす厚労省特定疾患に指定されている難病のひとつであり、確立された治療法がない。今回、ボルテゾミブとメルファランを用いた併用療法は早期にアミロイド蛋白の前駆体である血中の M 蛋白濃度 (M 蛋白軽鎖：FLC) を下げることが可能であり、今までの化学療法にない早期効果発現と高い血液学的有効性を示すことが期待され、また病勢の進行を抑えることも期待される。

【実施体制の評価】 評価者：堀田

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 checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
<p>原発性 AL アミロイドーシスは多発性骨髄腫の類縁疾患であるが、腫瘍性増殖よりはアミロイドの沈着による臓器障害の進行を特徴とする予後不良の稀少疾患である。従来の化学療法では十分な治療効果は期待できず、有効とされる造血幹細胞移植も年齢や臓器障害の程度によっては適応とならない例が少なくない。申請された医療技術は難治性の原発性 AL アミロイドーシスに対して海外臨床試験で高い有効性を示す成績が報告されており、有用性は十分期待できる。使用薬剤と用法・用量は多発性骨髄腫治療に準拠しており、実施責任医師を始めとする協力医療機関の医師はいずれも多発性骨髄腫ならびに原発性 AL アミロイドーシスの治療に習熟しており、実施上の問題はない。</p> <p>ただし、医療機関の実施体制として以下の問題点がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 当直体制が内科系および外科系医師各 1 名であったり、全科共通で 1 名であったりすることから、緊急時に適切な対応が可能かどうか懸念がある。 2. 院内倫理審査委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠していない。 3. 研究事務局とデータセンターの責任者が同一であるが、データ管理の独立性が確保されない懸念がある。 4. 効果・安全性評価委員会の委員が 1 名であり、委員会としての体制になっていない。 	

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。）

1. 緊急時の診療体制を確保すること（血液内科のオンコール体制など）
2. データセンターの組織体制を整備すること
3. 効果・安全性評価委員会を整備すること。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input 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。） 申請医療機関における倫理審査委員会の構成に問題があるように考える（外部委員が1名であるし、人文・社会科学の有識者および一般の立場を代表する委員が、当該病院の事務局長および他の社会福祉法人の財務・総務担当者である）。 患者相談の対応などは問題がない。また、利益相反においては、申請医療機関に委員会がないため、他の大学の委員会においてマネージされている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【プロトコルの評価】 評価者： 伊藤 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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 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	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input 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 type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input 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。） 最近の総説によれば原発性 AL アミロイドーシスは多発性骨髄腫と同様、形質細胞の増殖的な障害であり、軽鎖が組織に沈着し臓器機能不全を引き起こすが、原発性 AL アミロイドーシスの頻度は多発性骨髄腫の 1/10 程度であるが、AL アミロイドーシスの 10% は多発性骨髄腫と併存している。しかし AL アミロイドーシスから多発	

性骨髄腫への進展は 1%とされる。本申請は、原発性 AL アミロイドーシスの治療に多発性骨髄腫の治療を適応するものであり、すでに複数の文献で治療成績が発表されており、ボルテゾミブを用いることによって治療成績の向上が期待されることは異論がない。また、申請施設の担当医師のボルテゾミブ、メルファランの投与経験（≡多発性骨髄腫の治療経験）に問題はない。

しかしながら、倫理審査委員会の体制整備ならびに当直体制などの懸念は指摘されている。試験事務局、データセンターが今回の申請者になっていること、効果安全性評価委員が 1 名であることもあり、モニタリング体制、記録の保管等で信頼性が確保されているとは言い難い。提出された試験実施計画書の試験代表者は金沢大学であり、今回の申請との関係が明確でない、熊本大学の実施責任者と第 3 項先進医療届出書における実施責任者が違っている点など明確に整理すべきである。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

試験実施計画書と申請書の記載の齟齬を解消すること。モニタリング体制、記録の保管などは透明性が保たれる体制に整備しなすこと。

【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	継続審議	不適
予定症例数	18～21例		予定試験期間	承認日～2014年10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。） 倫理審査については指針に準拠した体制のもとに承認を得ること。 試験実施計画書と申請書の記載の齟齬を解消すること。 データ管理の独立性・透明性が担保できる体制にすること。 効果安全性評価委員会の体制を見直すこと。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

平成22年6月15日

「原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法
(027)」に関するコメント

1. 当直体制が内科系および外科系医師各1名であったり、全科共通で1名であったりすることから、緊急時に適切な対応が可能かどうか懸念がある。
2. 院内倫理審査委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠していない。
3. 研究事務局とデータセンターの責任者が同一であるが、データ管理の独立性が確保されない懸念がある。
4. 効果・安全性評価委員会の委員が1名であり、委員会としての体制になっていない。

平成 22 年 6 月 17 日

「原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法
(027)」に関するコメントへの回答書

1. 当直体制が内科系および外科系医師各 1 名であったり、全科共通で 1 名であったりすることから、緊急時に適切な対応が可能かどうか懸念がある。

【コメント 1 への回答】

参加施設はそれぞれ専門診療科を含めたオンコール体制を整えており、緊急時にも専門医に対する迅速な連絡が確保されており、適切な対応が出来るような体制は構築されているものと考えております。

2. 院内倫理審査委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠していない。

【コメント 2 への回答】

臨床研究に関する倫理指針に準拠するように法律の専門家を外部委員として招聘準備中であり、倫理委員会の構成が臨床研究に関する倫理指針に準拠した段階で倫理委員会を開催し再度審査を行います。

3. 研究事務局とデータセンターの責任者が同一であるが、データ管理の独立性が確保されない懸念がある。

【コメント 3 への回答】

データ管理の独立性を担保できるように院内あるいは院外にデータ管理部門を設置し、倫理委員会を開催し再度審査を行います。

4. 効果・安全性評価委員会の委員が 1 名であり、委員会としての体制になっていない。

【コメント 4 への回答】

現在、効果・安全性委員を選考中であり、委員会としての体制を構築し、倫理委員会を開催し再度審査を行います。

社会保険京都病院血液内科
島崎 千尋

平成 22 年 6 月 18 日

「原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法
(027)」に関するコメント

提出された試験実施計画書の試験代表者は金沢大学であり、今回の申請との関係が明確でない。

熊本大学の実施責任者と第 3 項先進医療届出書における実施責任者が違っている点を明確に整理すべきである。

平成 22 年 6 月 19 日

「原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法
(027)」に関するコメント

提出された試験実施計画書の試験代表者は金沢大学であり、今回の申請との関係が明確でない。

【コメントに対する回答】

本臨床研究（試験実施計画書）は金沢大学神経内科山田正仁教授を班長とする厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班の活動の一部として位置付けていることから、試験実施計画書中の試験代表者が本試験全体の統括の役割を担うものと考え金沢大学を試験代表にしております。また、金沢大学血液内科は本申請が承認されたのちに施設倫理委員会に諮り協力施設として本試験に参加する予定であることも申し添えさせていただきます。

熊本大学の実施責任者と第 3 項先進医療届出書における実施責任者が違っている点を明確に整理すべきである。

【コメントに対する回答】

当該施設の講座代表を本申請書中の実施責任者として記載いたしました。あくまで本研究の実施責任者は宣誓書に記載されている医師でございます。従いまして申請書中の当該部分の実施責任者を第 3 項先進医療届出書に記載されている医師に変更いたします。

社会保険京都病院血液内科
島崎 千尋

高度医療 評価表 (番号 028)

評価委員 主担当： 山 中
副担当： 堀 田 副担当： 田 島 技術委員： 加 藤

高度医療の名称	再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	トポテカンは主として単剤および他の抗悪性腫瘍剤との併用で様々ながん種に用いられるようになったカンプトテシン誘導体である。本治療は、イホスファミドとの併用療法の開発を行うことで、トポテカンの臨床導入とともに、早期の再発症例に対して既存治療では得られない有効性を求めるものである。

【実施体制の評価】 評価者：堀 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
<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>申請医療機関は特定機能病院であり、がんに関する診療体制と臨床試験の実施体制は充実している。また、倫理審査委員会の構成は臨床研究に関する倫理指針に準拠しており問題はない。モニタリング体制はがん臨床研究事業が委託する NPO 法人がん治療開発サポート (SUCCESS) の治療開発支援センターがデータセンターとして機能していることから十分に確保されていると判断される。効果・安全性評価委員会も研究参加施設外の専門家を含めて独立性が保たれる体制が確保されている。申請の医療技術は増悪・再発の小児固形がんに対する適応外薬を用いた新規 2nd line 化学療法の開発にかかっているものである。増悪・再発小児がんは予後不良であり、有効な 2nd line 治療の確立が望まれているが、社会的弱者であること、罹患率が低いことなどから現状では企業治験の対象となりがたい現状を考慮すれば、本医療技術は増悪・再発小児がんに対する開発レジメンとして有用性が期待できる。</p> <p>問題点として、対象集団を 1 歳から 30 歳以下としており、最近では当該疾患の治療コンセプトは小児から成人まで共通になりつつある状況は理解するが、年齢の高い患者が入院治療を必要とする場合などに小児科単独で対応可能かどうか懸念がある。院内における内科医師との連携が必要ではないか。</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>		

【実施体制の評価】 評価者：加藤

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。） 塩酸ノギテカン は、欧米ではすでに小児固形型腫瘍に対する軸となる抗がん剤と据えられている。 日本での薬事承認を得るための有用な高度医療と考える。			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）			

【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。） ○ トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって如何なる治療効果が期待出来るかが不明である。 ○ 研究事務局及び研究代表者の連絡先について記載はあるが、患者相談窓口の記載が無く、患者相談等の対応が整備されていない。 ○ 16歳の患者さんに理解させるには、やや難解な文章のように思われる。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） ○ トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって期待出来る効果について、具体的に記載すること。 ○ 患者相談窓口を設けて記入すること。			

【プロトコルの評価】 評価者：山中

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 type="checkbox"/> 一部適	・	<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 type="checkbox"/> 一部適	・	<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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	一部適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p><u>開発ロードマップについて</u></p> <p>欧米で標準治療として認識されているのは TC 療法の中でのトポテカン使用である。一方、今回の試験で得られるのは過去に（国内外で）データの無いトポテカン+イフォスファミド（TI）療法の成績である。ロードマップでは「トポテカンの公知申請を目指す」と位置づけられているが、本邦でのトポテカン適用拡大をどのように考えるかについて明示してほしい（TI 療法としてトポテカンの適用拡大を目指すのか、あるいはそうでないのか）。</p> <p><u>プロトコールについて</u></p> <p>プロトコールの内容はおおむね適切と思うが、下記のいくつかの点について記載の変更・追加が必要である。</p> <p>8. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <p>適格基準 3), 6), 12) については照会事項（別紙）について修正のこと。適格基準 12) については「腫瘍と関連する症状」といった表現は曖昧である（“関連する症状”は明らかものから判断が微妙なものまで多様である）。</p> <p>9. 治療計画の内容</p> <p>申請様式第 3 号 8 頁では「G-CSF の予防的投与は認めない」としているが、41 頁 6.4.3（第 II 相部分における G-CSF 予防投与開始規定）では一定条件の下で予防的投与をすることになっている。もし予防的投与を認めるのであれば、G-CSF の開始、中断、再開などに関する基準を規定すること。また、G-CSF の投与を行なった場合には費用が増加する。「白血球数が減る」といった具体的な現象が生じる前に実施される、試験治療に付随した予防的な投与と解釈できるが、G-CSF の費用は高度医療部分に含まれない（保険給付分の対象となる）という解釈でよいのか。</p> <p>10. 有効性及び安全性の評価方法</p> <p>a) 主要エンドポイントに治療完遂割合を採用する理由： 複数の異なった種類のがんを対象とする試験であり、奏効率が唯一の選択肢ではない可能性については理解する。しかし、投与 4 コースの完遂割合を選択する理由、そして完遂割合の成績が（一定の評価を得ている）他レジメンと同程度であればよしと考える理由、これらの点がプロトコールでは明らかにされていない。TI 療法の妥当性を判断する上で、したがって、本試験を実施する上で第一義的に重要な事項である。</p> <p>b) 中止基準： 4 コースまでに腫瘍が増大せず（つまり、CR/PR/SD のいずれかを達成し）、かつ毒性等による治療中止も生じなければ、4 コース完遂割合（主要エンドポイント）の分子に数えられる。つまり、TC 療法の有効性をはかる上で SD は favorable な事象と判断されている。一方で、4 コース終了時に SD であれば、治療</p>	

中止とする旨が記載されている (p. 40 中止基準)。仮に被験者全員が 4 コース終了時に SD とすれば、100%の完遂割合となって主要エンドポイントに関しては最適な成績となるのに、全員がこの時点で治療中止となってしまふ。T1 療法の投与は最大 6 コースとしており、かつ有効性をはかる主要エンドポイント上では favorable な事象に至っているのだから、Dose Intensity を高めるという観点からは T1 療法を継続すべきではないだろうか。上の a) 「4 コースの完遂割合が過去のレジメンと同程度のとき、なぜ T1 療法をよいと考えるのか」という点に本質的に関係するが、この点についても説明していただきたい。

- c) 腫瘍縮小効果の判定について： 小児癌領域で標準的な定義を採用しているのか、本試験独自の modification をしているのか、不明な箇所がある (RECIST に 2 方向積和を混ぜる評価方法、それから 2 コース目 day6 までの期間は臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみでは増悪としない評価方法など)。ヒストリカルデータとの比較をおこなって治療法の是非を問うシングルアーム・デザインなので、比較という観点からは標準的に採用される定義が望ましい。本試験独自の modification をするのであれば、その必要性について明確にすること。

14. 患者負担の内容

説明文書の中に「この臨床試験は高度医療として厚生労働省から認められているので」、「高度医療部分の自己負担〇円を除けば、通常通り保険診療が受けられる」といった記載がみられる。高度医療評価制度に関する説明は文書内になく、治療法の内容自体がお墨付きである印象を与えうる (文書内の他箇所で、臨床試験であることは説明されている)。

16. 個人情報保護の方法

申請様式 3 号 13 における記載とプロトコール 13.3 (p. 75) の内容は異なる。前者では「(DC の発行する) 個人識別番号で DC とのやり取りを行なう」とされているが、後者には「カルテ番号を用いて DC とのやり取りを行なう」旨の記載がある。

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。)

上記の事項について修正を行なうこと。

なお、高度医療部分の症例数は 22 例である。第 I 相部分のうち RD で投与された症例は 5 例、(第 I 相後に) 第 II 相部分へ登録された症例は 6 例である。したがって、現時点で RD による投与を施行された症例は 11 例となる。第 II 相部分の予定登録数は計 33 例なので、今後 22 例の登録が行なわれる。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	22 例		予定試験期間	承認日より平成 24 年 7 月
<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>試験実施体制は適切に整備されており、試験計画もおおむね妥当である。ただし、プロトコルや説明文書の内容に一部不明確な部分や記載が一貫していない部分が見られる。各構成員による上記の指摘事項に関して修正されれば、「適」と判断する。以下については推奨にとどめるが、確実な実施の担保のためには必要と考えるので善処をお願いしたい。</p> <p><u>各施設の内科担当医の設置</u></p> <p>【実施体制の評価】で指摘されているように、若年成人の被験者に対しては小児科以外の部署との大きな連携が必要になる。その際、若年成人に対する合併症のマネジメントの問題、さらに若年成人を小児病棟で入院管理する際の管理上の問題、などが生じる可能性がある。試験の安全性の担保および病院内の理解を得る目的で、本試験の内科担当医を施設毎に正式に設置することを推奨する。</p> <p><u>説明文書の改訂</u></p> <p>現在の説明文書は「成年の場合は本人、16 歳以上の未成年の場合は本人および代諾者、16 歳未満の場合は代諾者」を対象に作られた旨の記載がある。【倫理的観点からの評価】で指摘されているように 16 歳の方に理解させるにはやや難解な文章と思われる。16 歳で区切ったのは「臨床研究に関する倫理指針」内の第 4-2 細則 1 に則ったことだと思うが、この試験に参加される大部分の被験者は小児である。「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号)」、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集について(平成 13 年 6 月 22 日)」に沿って、被験者の年齢層に対応したいくつかのアセント文書を準備することを推奨する。</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>				

平成 22 年 6 月 15 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法
（028）」に関するコメント

対象集団を 1 歳から 30 歳以下としており、最近では当該疾患の治療コンセプトは小児から成人まで共通になりつつある状況は理解するが、年齢の高い患者が入院治療を必要とする場合などに小児科単独で対応可能かどうか懸念がある。院内における内科医師との連携が必要ではないか。

平成 22 年 6 月 16 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」についてのコメント（平成 22 年 6 月 15 日）に対する回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法（TI 療法）の第 I/II 相臨床試験」研究事務局

河本 博

質問： 対象集団を 1 歳から 30 歳以下としており、最近では当該疾患の治療コンセプトは小児から成人まで共通になりつつある状況は理解するが、年齢の高い患者が入院治療を必要とする場合などに小児科単独で対応可能かどうか懸念がある。院内における内科医師との連携が必要ではないか。

回答：

小児科が責任科となっている場合に、成人対象に化学療法を実施する際の、支持療法・合併症管理対策の現状について説明いたします。

実施医療機関のうち、大学病院小児科では初診時は中学生以下が診療対象ですが、再発治療や治療終了後の合併症管理のためがん患者に特化した長期的管理が必要となることがあり、この場合は成人年齢に達しても一般に小児科が主科として診療継続いたします。

一方、がん専門病院では、骨軟部肉腫など思春期及び若年成人発症のがん患者が日常診療の対象です。そのため小児科といえども、悪性腫瘍を対象とする限り、成人に対する化学療法の標準的支持療法の理解と実施は必須要件となります。

ただし、成人特有の慢性疾患合併例での適切な対処等は通常の小児科研修の対象となっておらず、小児同様に若年成人対象に総合的な診療提供を十分に行えない可能性があります。これに対しては、平素から合併症に対して、専門内科（内分泌・代謝科、循環器科、化学療法科）への診療依頼を通じて協働しております。当院におきましても、試験実施に際しては、成人臨床腫瘍専門科である化学療法科の責任医師に共同研究者としてご協力いただく形で、倫理委員会承認を得て、実施しております。

また本技術を申請する段階では協力医療機関となっておりますが、試験としては本年度から国立がん研究センター東病院が参加予定となっております。当該施設においては逆に内科しかありません。この場合にも、思春期特有の患者管理などが問題になる場合もありますが、他の実施医療機関との連携も図ることで、試験実施が可能と考えております。

以上、実地診療として化学療法を行う上では、普段よりの内科など他科との連携は前提であり、かつ、普段から適切な診療科との協働のもと診療実施しております。ご懸念およびご助言に対して、本技術を実施するに当たって現状で追加的な対策には及ばないものと考えます。

なお、試験実施体制として、明示的に試験実施体制の中に内科担当を設定する必要

性については、日常診療で上記体制であることに加え、集学的治療が一般化している臨床腫瘍領域で疾患を専門とする科が全体の治療戦略の調整を行うことが標準的であることから、責任科・主科として単科で設定し、確実な実施責任を明確とすることが適切と考えております。

平成22年6月16日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法
（028）」に関するコメント

- トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって如何なる治療効果が期待出来るかが不明である。
- 研究事務局及び研究代表者の連絡先について記載はあるが、患者相談窓口の記載が無く、患者相談等の対応が整備されていない。
- 16歳の患者さんに理解させるには、やや難解な文章のように思われる。

平成 22 年 6 月 18 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」についてのコメント（平成 22 年 6 月 16 日）に対する回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法（TI 療法）の第 I/II 相臨床試験」研究事務局

河本 博

質問： トポテカンの治療効果について、効果を発揮する仕組み及びその併用によって如何なる治療効果が期待出来るかが不明である。

回答：

① 効果を発揮する仕組みについて

古典的な殺細胞性抗悪性腫瘍剤の薬効機序は、分子標的薬剤に比べて曖昧な部分が多く、学術的な関心は大きくても、被験者にとって意味のある情報とは考えなかったため、「効果を発揮する仕組み」として説明する文書を明記しておりませんでした。小児領域では現時点で確立された分子標的療法はなく、特に日本では早期開発もほとんどなされないため、薬効機序までを説明することは実地臨床上も一般ではありません。この背景から、本技術で予定の実施医療機関ではいずれの倫理審査委員会でも指摘なく、承認いただいております。

ただし、御指摘のように、高度医療評価制度の趣旨と意義に鑑み、説明文書の中に簡単に記載することは必要であると理解いたします。

以下の一文を 4 ページ、「トポテカンが適応外の薬であること」の前に挿入することについて、次回の改訂申請時に当試験効果・安全性評価員会に審査依頼を予定いたします。

「トポテカンは、I 型トポイソメラーゼという酵素を阻害することで DNA 合成が困難となり細胞に障害を起こす薬です。」

② 併用により期待できる治療効果に関する内容について

併用の効果については「トポテカンと組み合わせる薬としてイホスファミドを使用する理由」に記載しております。

殺細胞性薬剤の併用療法による薬効の根拠は、一般的に Xenograft 動物もしくは Cell line を用いた非臨床試験により裏付けられると認識しております。そのため、現在のシクロホスファミドとの併用療法が再発治療の最有望治療となっていることとイホスファミドがシクロホスファミドと同系統のアルキル化剤であること、かつ小児固形腫瘍や骨軟部腫瘍の再発設定ではシクロホスファミドよりも有望と考えられているという事実の説明で必要十分と考えます。

質問： 研究事務局及び研究代表者の連絡先について記載はあるが、患者相談窓口の記載が無く、患者相談等の対応が整備されていない。

回答： 本技術を実施している現行の臨床試験では、医師の自主研究として行っているため、従来の研究者指導臨床試験同様、相談窓口については、担当医がその役割を担っております。ただ各実施医療機関は、いずれも治験などの臨床試験活動を積極的に行っており、治験管理室などの患者相談窓口の整備はなされています。

可及的に患者相談窓口を独立して設け、研究事務局、研究代表者の連絡先の下段に、説明同意文書への患者相談窓口の記載を追加するよう本試験の効果・安全性評価委員会に変更申請、全試験参加医療機関に修正変更を求めます。

質問： 16歳の患者さんに理解させるには、やや難解な文章のように思われる。

回答： 同意説明文書は、できるだけ平易な表現に心がけながらも、臨床試験に関する倫理指針で説明すべきことの要件およびヘルシンキ宣言に準じて記載すべき項目について確実かつ正確に記載する必要から、特に後半に理解しにくいと思われる箇所があります。後半を中心に平易な文面となるように全体を見直し、修正いたします。本試験は対象として幼児も含むため、「文章」以外のコミュニケーション手段を用い、各施設で試験説明にさまざまな対応（絵を描いたり、模型を使うなど）を行っております。小児に限らず、成人についても、試験説明は医師や治験コーディネータから、説明文書に従って、さまざまな補足説明を前提として実施しておりますが、現在は多施設共通のものとして、16歳未満のこどもに対しての試験資料は何も用意しておりません。現時点でもいくつかの施設ではアセント文書を用いていることから、全参加者に必須というのではなく、ツールとして用いることができるように、作成準備するようにいたします。

平成22年6月18日

【高度医療】トポテカン試験に関する照会事項

細部にわたって細かく熱心に記載されているプロトコルであり、研究計画はおおむね妥当と見ます。以下の点について照会させていただきます。

●メジャーな照会事項

開発ロードマップ上の公知申請に関わること：

すでに評価の定まっているトポテカン+シクロfosファミド（以下、TC）ではなく、国内外を含めて（小児固形癌に対するデータのない）トポテカン+イfosファミド（以下、TI）を試験治療として採用したのは、1st line でシクロfosファミドが使われることが多いため、2nd line ではイfosファミドにスイッチさせて評価をしたい、ということが大きな理由かと思えます。試験の目的自体はよく理解できます。

一方、開発ロードマップ上で「トポテカンの公知申請を目指す」と位置づけられていますので、この試験は「トポテカンによる適用拡大」プラス「TI という新規レジメンの評価」という2つの目標を持っていると考えられます。PDQなどで標準治療として扱われているのは、すでに評価の定まったTC療法の中でのトポテカン使用です。一方、今回の試験で得られるのはプロトコル中にも記載されているように過去に（世界中で）データのないTI療法です。このデータにもとづく本邦でのトポテカンの適用拡大をどのように考えられていますか？（つまり、TIとしてトポテカンの適用拡大を目指すのか、あるいはそうでないのか）

主要エンドポイントについて (1)：

TI療法の有効性の評価方法として、①無増悪を奏効水準とした評価をすることで腫瘍縮小の程度に関する疾患差を吸収する、②安全性の要素を含む評価指標とすることで有効性のみの点で生じる疾患差を薄める」（プロトコルp.27）、これらの両方の要素をもつ“一定期間もしくは一定数のコース完遂割合”を主要エンドポイントとすることにした・・・と記載されています：

- a) 同じ治療をしても、GR+PR（=奏効）の大きさには小児癌の癌腫の中でバラツキ（=疾患差）があるのでSDを加えることで成績をならす、ということ述べているように思いますが、GR+PRにSDを加えれば、疾患差はなくなるのですか？
- b) 安全性の要素を加えれば、つまり、有効性+安全性とすれば、疾患差はなくなるのですか？

そもそも、なぜ治療完遂割合を採用するのが現行の記載からは十分に理解できません。

- c) 4コースの治療完遂割合が主要エンドポイントに採用されていますが、この場合、大まかに原病の増悪 or 早期の毒性中止がイベントとなると見ます。早期に毒性中止されず、かつ4コース終了時にSDのときにはfavorableと考えることにして、（治療完遂割合の）分子にカウントすることになります。治療によってfavorableな状態に至ったのであれば、それ以降も同じ治療を続け

るべきでしょう。しかし、現行の中止基準の6.2.2の①は「PDでなくとも4コース終了時に腫瘍の改善が見られなければ（つまり、SDのとき？）治療中止」というように読めます（プロトコール p.40）。この点を説明していただけますか？

- d) 治療完遂コースのメディアンが1-2コースのときは4コース終了時の治療完遂割合は20%、メディアンが3コースのときは4コース終了時の治療完遂割合は40%としてしますが（プロトコール p.28）、メディアンだけから、このような%を求めることは難しいように思いますが。
- e) 「再発小児固形がんの同段階の試験結果との比較を可能とし、T1療法の開発継続の判断の参考とするため、奏効割合をsecondary endpointとした」（プロトコールp.27）とするくらいなら、（オーソドックスに）奏効割合を主要エンドポイントにした方がいいのではないかと思うのですが、過去の試験では奏効割合を主要エンドポイントにするというのが一般的だと思いますし、本邦で行なわれた同じような対象集団に対するイリノテカンの医師主導治験でも奏効割合を主要エンドポイントとしていました。

●以下、マイナーな照会事項

主要エンドポイントについて (2) :

効果判定について、本試験独自にmodificationをしているのか、小児癌領域で標準的な定義を採用しているのか、不明な箇所があります。後者と思いますが、参考文献をつけてください：

- a) コース完遂割合にはイベントに増悪が含まれます。増悪の判断には効果判定の定義が必要なので、効果判定の方法についてお尋ねします。効果判定の方法には「奏効割合で用いる評価基準についてはRECISTと同じロジックは用いるが」、「小児癌領域では2方向積和をもちいた評価が一般的」（プロトコールp.27）なので2方向積和を採用する、と記載されています。しかし、この試験は2方向積和といってもWHO基準でなく、RECISTの中で2方向積和が併用されています。小児癌領域では、このようにRECIST+2方向積和を混ぜる評価方法が標準的ですか？ 参考文献をつけてください。
- b) 「2コース目day6までの期間は、臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみで増悪とはしない」とありますが、こういった定義も標準的ですか？ 参考文献をつけてください。

対象集団について :

プロトコール p.33 の適格基準について :

適格3) 疾患に対して標準的抗悪性腫瘍薬 (3.1 参照) の投与歴がある

→ 「すべての」標準的薬剤を使用 (“すべて” が記載漏れ)

適格6) 同種造血幹細胞移植の既往、または、既往がある場合は幹細胞輸注日から5年以上が経過している

→ p.12に「免疫抑制剤の使用がない場合を適格とする」とありますが、この事項は記載漏れですか？

適格7) 罹患している悪性腫瘍の状態に関して、以下のいずれかを1つ以上を満たす：①直近の画像検査 (CT, MRI) において、少なくとも1つの腫瘍性病変の増大もしくは新病変の出現を確認できる。

新病変に組織学的な診断は不要 ②腫瘍と関連する症状が存在する

→ 20 数年経過して新病変が出てきた場合には組織学的な診断は必要ですし、また、腫瘍と関連する症状が存在、というのは曖昧な表現のように思います。

平成 22 年 6 月 21 日

「100618 高度医療審査に関する照会事項（トポテカン）-4」による照会事項回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法（TI 療法）の第
I/II 相臨床試験」研究事務局

河本 博

照会内容： 開発ロードマップ上の公知申請に関わること

トポテカン適用拡大の際の具体的な内容について、「TI としてトポテカンの適用拡大を目指しているのか、それとも併用薬剤に縛られないトポテカンの適用拡大を目指すのか」

回答：

ご指摘どおり、セカンドライン治療として重要な位置を占めるのはシクロホスファミドと併用した TC 療法としてのトポテカン使用であり、TI 療法は再発時のより最適化を目指した、既存情報がほとんどない治療法で、小児では本年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で MD アンダーソンがんセンターから発表されていた pilot 試験が本試験以外では唯一の報告です。

本試験の第 II 相の結果が不良の場合を除き、「併用薬剤に縛られないトポテカンの適応拡大」を目指しております。本来このためには、本試験の第 II 相試験部分終了後に、TC 療法と TI 療法のランダム化第 II 相試験などイホスファミドの有効性とシクロホスファミドの日本での実施可能性を同時に検討できるような追試験を行う事が適切と思われませんが、多くのがん種を対象とした再発設定でのトポテカンのこれ以上の開発は意義が乏しく、症例数の点で実行可能性もありません。このため、可能な限りの情報を本試験第 II 相試験で得られるようにしたいと考えております。

照会内容： 主要エンドポイントについて (1)：

回答：

a) CR+PR に SD を加えれば疾患差がなくなるとする根拠

プロトコール p.9 の 2.3. 「増悪・再発例の予後と治療開発」の冒頭に腎芽腫を除き、再発初期の予後について記載しておりますが、初発時とはことなり疾患を問わず生存期間中央値で 1 年未満がほとんどです。つまり生存期間そのものは疾患により大きな違いはございません。

一方、ご指摘部分 p.27 の直上に、「化学療法への腫瘍縮小効果が高いと想定される疾患を対象とはしていても、評価規準上の奏効割合は対象疾患間に程度の差はあると思われる」と記載している通り、腫瘍縮小効果は疾患により違いがあるとされております。米国多施設研究グループ（Children's Oncology Group: COG）では疾患を問わず対象とする早期有効性検討（early phase II など）の段階で層別した解析を前提とした症例設定がむ

しる中心です。日本でも同様の設定で検討できる事がベターであると考えますが、再発対象での治療開発は難しく、御指摘のイリノテカンの医師主導治験の際も試験継続の際にもっとも問題となったのが、症例登録が少ないことでした。疾患によらず、早期有効性検討ができるエンドポイントの採用が試験成立の必須要件と考えました。

p.28 の表にもあるように当時再発時の第一選択レジメンとなっていた ICE などの試験も多疾患を対象に行われていますが、3・4 コースが施行コース数中央値で、施行コース数そのものは疾患によらないことから、PD になれば治療中止であることを考慮して、CR+PR に SD を加えれば疾患差はなくなるとしてエンドポイント設定したものです。

b) 安全性の要素を加えれば疾患差がなくなるとする根拠

安全性は疾患によらず、個人による違いや治療歴、全身状態などによるものであるという以上の意味はありませんでした。疾患差がなくなるとする根拠とはいえませんでした。次回プロトコル内容変更の際に削除いたします。

c) Favorable で有りながら治療中止する理由

試験開始当時、疾患（ユーイング肉腫など）によっては PR が得られた場合にさらに高い治療効果が期待できる可能性のある大量化学療法という治療選択が存在しました。現在の大量化学療法は当時より評価は低くはありますが、日本の中では新規薬剤の使用が難しいこともあり、治療選択の頻度は欧米に比べてかなり高いものと思われます。過去に行われた成人の悪性リンパ腫の早期再発群に対しての臨床試験でも、試験治療で有効だったため、より有効な治療と考えられた大量化学療法に変更するため治療中止をするということがみられました。そのため逸脱、違反としてモニタリングするのではなく、はじめから判明していた治療終了理由であったので、設定当時も違和感はありましたが、治療中止規準の一つとして設定しているものです。

d) 御指摘の通り、厳密な計算により算出したものや、モデルを設定しての算出したものではありません。それぞれの場合に、治療完遂割合として想定できる大まかな値を示したものです。

e) エンドポイントを奏効割合とすることについて

上記のように登録例の原疾患により奏効が異なる可能性が高いことで苦肉の策として上記エンドポイントとしました。上述したとおり、症例集積が困難なことが最大の理由ですが、COG のような層別の奏効設定を置いた試験計画は望ましいとは考えますが、現実的ではありません。

ただ参加施設も増やしたところですので、わかりやすく、比較可能性も高い奏効割合をエンドポイントにすることについてグループ内で再検討させていただきたいと思います。

照会事項： 主要エンドポイントについて（2）

a) 小児がん領域では標準的な定義はありませんでした。1990 年代前半までは 2 方向積もしくは 2 方向積和が用いられてはいましたが、疾患独自もしくは試験独自の定義が大半でした。

小児がんでは再発治療や早期開発も 1990 年代に入ってから標準化してきたところがあり、試験数もそう多くはありません。このような背景のため、成人領域の標準である RECIST による効果判定と並行して、RECIST を利用した 2 方向積和による効果判定を使用することとしました。この方法での文献はございません。

一方、最近 3・5 年の間に小児がんにおいても、RECIST による効果判定が一般的となってきました。

そのため第 II 相試験移行以来、主たる評価を 2 方向積での評価から通常の RECIST 評価にすることを検討中です。比較可能性を重要視して主たる評価に用いる効果判定として 2 方向積を採用していたのですが、現状では比較可能性は RECIST による効果判定の方が高いこともあるので、当初のエンドポイント評価の意図としてもむしろ変更が適切と考えております。修正するようにグループ内で検討いたします。

- b) 「2 コース目 day6 までの期間は、臨床症状の増悪を伴わない画像上の増大所見のみで増悪とはしない」について：

標準的な記載ではありません。通常の画像評価の検査間隔は 2 もしくは 3 コースか、1 ヶ月の期間とすることが一般です。したがって、通常、治療開始すると 2 コース目 day6 までに評価目的の画像をとることがありません。これを明示した最大の理由は、小児悪性腫瘍の増大スピードが極めて速いために、有効な治療を行っても、その治療開始直後は腫瘍径としては大きくなる可能性があることです。試験設定にあまり慣れていない小児腫瘍医の中には、臨床的にはそのように理解していても、試験設定であった場合に、2 コース目 day6 までに何らかの別の理由で撮像した画像で治療開始前よりも腫瘍増大していれば治療中止しなければならないと誤解する場合がありますため、念のために記載する事としました。

照会事項： 対象集団について

適格 5)、6) 記載漏れについて、次回プロトコール内容変更時に修正いたします。

適格 7) 疾患が増悪していることが事実であることを確認する項目としたつもりですが、御指摘の通り、別の解釈が可能です。「組織学的な診断は必須ではない」と「腫瘍増大と関連する症状が存在する」など誤解のより少ない表現へ変更いたします。

平成 22 年 6 月 21 日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法
（028）」に関するコメント

若年成人の小児科単科での診療についてですが、慢性疾患や造血幹細胞移植。

後の follow-up のために引き続きで小児科において診療されている実態は日常的にあります。新規の患者について小児科単独での診療は、現場の不都合を生じかねないと考えます。

合併症としての成人疾患への医療上の対応もありますが、もう一点、入院が必要となったときに 30 歳近い患者を小児科病棟で診療することに現場での管理上の不都合はないでしょうか。混合病棟化している場合は管理上の問題は少ないと思います。

この 2 点で、内科との連携として内科の担当者をおくのが、試験の安全確保と院内での理解を得やすいように思います。

平成22年6月21日

「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」についてのコメント（平成22年6月21日）に対する回答

東京都立駒込病院 小児科／臨床試験科

「再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法（TI療法）の第I/II相臨床試験」研究事務局

河本 博

コメント： 治療対象が成人を含んでいることから、成人の新規患者への対応について、合併症に関する医療上の対応および小児科が成人を管理することについての医療機関内の管理上の対応を考慮した際に、試験担当者として内科担当者を設置することが適切ではないか？

回答：

成人例に対しての診療の現状と医療上の対応について、同様のご指摘がありました。本回答後段のように回答申し上げます。

本コメントにおいては、むしろ成人例を小児科医が管理する＝小児病棟での入院管理となる際の実践的な管理上の問題に力点をおいたご助言と理解いたします。そこで、以下を回答として追記いたします。

内科担当医を試験組織として正式に設置することは、総論として、試験実施においての安全性の向上につながると考えます。ただ、試験組織として内科担当を正式設置することは、内科担当医に対して試験進捗に一定の責任（症例報告用紙の記載など）を課すこととなります。仮に作業上の義務を最小化した場合も、「正式な協力」となった場合にむしろ形式論・責任論に終始し、内科医の理解を得にくいことが想定されます。なお、日常診療では、小児科医が責任を持って診療している中、非協力的な内科医は一般ではありません。そのため現実的には日常診療の延長とすることが最も現実的かつ、安全性も高いと考えます。

一方で、当直など通常診療時間帯以外の対応において、一般小児科医が成人悪性腫瘍患者の対応を迫られる可能性があり、結果として小児腫瘍担当医が常時待機を余儀なくされるなど個人に過負担が生じることになる現状は否定できません。

全協力医療機関で内科担当医設置が可能かどうか、それが實際上機能するものかどうかについては試験組織内で何度も検討してきた問題ですが、改めて「内科担当医を設置した方が本来より望ましい」ことを前提として、協力医療機関内で内科担当設置について再検討いたします。

以前の回答：

小児科が責任科となっている場合に、成人対象に化学療法を実施する際の、支持療法・合併症管理対策の現状について説明いたします。

実施医療機関のうち、大学病院小児科では初診時は中学生以下が診療対象ですが、再発治療や治療終了後の合併症管理のためがん患者に特化した長期的管理が必要となることがあり、この場合は成人年齢に達しても一般に小児科が主科として診療継続いたします。

一方、がん専門病院では、骨軟部肉腫など思春期及び若年成人発症のがん患者が日常診療の対象です。そのため小児科といえども、悪性腫瘍を対象とする限り、成人に対する化学療法の標準的支持療法の理解と実施は必須要件となります。

ただし、成人特有の慢性疾患合併例での適切な対処等は通常の小児科研修の対象となっておらず、小児同様に若年成人対象に総合的な診療提供を十分に行えない可能性があります。これに対しては、平素から合併症に対して、専門内科（内分泌・代謝科、循環器科、化学療法科）への診療依頼を通じて協働しております。当院におきましても、試験実施に際しては、成人臨床腫瘍専門科である化学療法科の責任医師に共同研究者としてご協力いただく形で、倫理委員会承認を得て、実施しております。

また本技術を申請する段階では協力医療機関となっておりますが、試験としては本年度から国立がん研究センター東病院が参加予定となっております。当該施設においては逆に内科しかありません。この場合にも、思春期特有の患者管理などが問題になる場合もありますが、他の実施医療機関との連携も図ることで、試験実施が可能と考えております。

以上、実地診療として化学療法を行う上では、普段よりの内科など他科との連携は前提であり、かつ、普段から適切な診療科との協働のもと診療実施しております。ご懸念およびご助言に対して、本技術を実施するに当たって現状で追加的な対策には及ばないものと考えます。

なお、試験実施体制として、明示的に試験実施体制の中に内科担当を設定する必要性については、日常診療で上記体制であることに加え、集学的治療が一般化している臨床腫瘍領域で疾患を専門とする科が全体の治療戦略の調整を行うことが標準的であることから、責任科・主科として単科で設定し、確実な実施責任を明確とすることが適切と考えております。

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

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願います。

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願います。

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 データマネー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、当該医療技術に関係す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

高度医療に係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）

1 0 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。

1 1 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。

1 2 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。

F A X : 0 3 - 3 5 0 3 - 0 5 9 5

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

<u>医療機関名</u>	
<u>担当者の所属及び氏名</u>	
<u>連絡先</u>	TEL : FAX : e-mail :
<u>医療技術名</u>	
<u>使用する医薬品又は医療機器</u> (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
<u>相談希望日時</u> (原則、毎週火、木曜日の午後)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
<u>訪問予定者の氏名</u> (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行くください。)	

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として2部ご準備ください。

- (1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
- (2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

高度医療に係る届出書等の記載要領

高度医療に係る届出書等の様式及び実績報告については、以下の留意点に従い記載すること。

1. 開設者氏名

国立高度専門医療センター等が届出する場合であって、その内部で権限の委任が行われているときは、「開設者氏名」欄に病院の管理者氏名を記載しても差し支えないこと。

2. 高度医療実施申請書（高度医療申請様式第1号）

- ① 事務担当者のE-mailアドレスについては、担当者が変更になった場合でも、連絡可能なアドレスを記載することが望ましい。
- ② 被験者等への同意については、説明方法、説明時期などインフォームドコンセントの方法を記載すること。また、「注」にある必須事項についてすべて記載した同意文書の雛形を添付すること。
- ③ 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
- ④ 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。
- ⑤ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。

3. 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）

(1) 「申請医療機関」、「調整医療機関」及び「協力医療機関」

- ① 申請医療機関が、調整医療機関及び協力医療機関についても併せて記載し、提出すること。
- ② 当直体制については、当直医師が所属する診療科名、当直医師の人数を記載すること。
- ③ 医療安全対策については、医療安全責任者氏名、医療安全委員会の開催の頻度、開催日等を記載すること。
- ④ 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、申請医療機関と他の協力医療機関の調整を行う医療機関を選定する場合、「調整医療機関」欄に当該医療機関の情報を記載すること。
- ⑤ 協力医療機関が多数の場合には、必要項目の一覧表を作成し、添付すること。

(2) 倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

- ① 「申請医療機関」、「調整医療機関」、「協力医療機関」すべてについて、「倫理審査

委員会の構成員及び承認年月日」を記載すること。

- ② 倫理審査委員会の構成員について、「医学・医療の専門家等自然科学の有識者」、「法律学の専門家等人文・社会科学の有識者」、「一般の立場を代表する者」のいずれに該当するかを明記するとともに、「外部委員」である場合には、その旨を記載すること。また、男女の別についても記載すること。
- ③ 臨床研究の倫理指針において、倫理審査委員会の運営に関して定められた細則を遵守していることを明記すること。

4. 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）

（1）使用する医薬品又は医療機器

- ① 医薬品又は医療機器の一般名、製品名、製造販売業者名及びその連絡先を記載すること。
- ② 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合は、製品毎に記載すること。
- ③ 使用する医薬品又は医療機器の使用法等の情報についても記載すること。

（2-2）承認に関する情報

- ① 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合には、医薬品・医療機器ごとに記載すること。
- ② 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同法第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を使用する場合には、「未承認」と記載すること。また、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、効果等を目的として使用する場合には、「適応外」と記載すること。
- ③ 「適応外使用」の場合には、「薬事承認されている適応等」について、使用する医療機器又は医薬品の薬事法承認番号、薬事法上の使用目的、効能及び効果を記載すること。
- ④ 使用する医薬品又は医療機器が薬事法において適応外使用に該当する場合は、当該医薬品又は医療機器について適応拡大に伴う薬事法一部変更申請の状況等について、製造販売業者等に確認の上で記載すること。
- ⑤ FDA承認、EMEA承認、CEマークの取得以外に、海外における承認等がある場合には記載すること。また、欧米における保険適用の有無についても調査し、記載することが望ましい。

（3）適応症及び期待される効能・効果

- ① 従来から同一の目的で実施されている治療法等がある場合には、当該治療法等の内容を記載の上、従来の方法と比較して、当該技術の有効性に関して記載すること。
- ② 申請医療機関等における実績について具体的なデータを簡潔に記載すること（例 ○例中●例においては、△▲の結果であった）。

- ③ 文献等において示された有効性を簡潔に記載すること。
- ④ 当該技術が検査の場合には、診断の結果がいかなる治療の選択につながるのかについて具体的に記載すること。

(4) 予想される安全性情報

- ① 申請医療機関等において、当該技術を実施した実績がある場合には、その際の有害事象の発生状況について簡潔に記載すること。また、文献等において当該技術に係る有害事象の報告がなされている場合には、その概要を記載すること。
- ② 適応外使用の医薬品又は医療機器については、適応症として使用された際の有害事象の発生状況について記載すること。
- ③ その他、使用する医薬品又は医療機器の特性から予想される安全性情報についても記載すること。

(5) 被験者の適格基準及び選定方法

- ① 選定基準及び除外基準を明確に記載すること。なお、被験者の基準が学会のガイドライン等により定められている場合には、記載すること。
- ② 候補から選定までの方法を記載すること。

(6) 治療計画

- ① 当該医療技術の実施方法を具体的に記載すること。なお、本欄の記載のみでは内容の把握が困難であると予想されるような技術については、その方法を詳記し別途添付すること。
(例) 検査 … 検体内容、検体採取方法、検査方法、主な使用機器の使用法 等
手術 … 術式、主な使用機器の使用法 等

(7) 有効性及び安全性の評価

- ① 収集する情報、有効性及び安全性の評価方法等を具体的に記載すること。また、既存の治療方法との比較や、術前と術後の比較により、当該技術が有効であったと判断する場合の判定方法を詳細に記載すること。
- ② 安全性を評価するために収集する有害事象を明確に記載すること。

(7-2) 予定の試験期間及び症例数

- ① 予定の試験期間及び症例数を設定した根拠についても記載すること。
- ② 生物統計学的設定根拠をできる限り記載すること。

(8) モニタリング体制及び実施方法

- ① 高度医療実施医療機関において、実施責任医師、高度医療を実施する医師等の高度医療に携わる者において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法について記載すること。

- ② 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法についても記載すること。
- ③ 高度医療実施医療機関において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法について記載すること。
- ④ 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法についても記載すること。

(9) 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

- ① 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
- ② 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。「有」とした場合については、その内容についても記載すること。
- ③ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。

(10) 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

- ① 診療情報の管理方法だけでなく、有効性、安全性の評価等を行うための記録について、保管場所、記録の入力・閲覧を行う者の範囲等を明確に記載すること。
- ② 記録を保管するコンピュータが、インターネットに接続されていない場合や、情報にアクセスする際にID及びパスワードの入力を必要とする場合には、その旨を記載すること。
- ③ 協力医療機関において、内容がことなる場合には、協力医療機関における取扱い及び管理・保管方法についても記載すること。
- ④ 調整医療機関等が、一元的に試験に係る記録を管理・保管する場合には、具体的な連携方法を記載すること。
- ⑤ 治験センター等の外部機関を活用する場合には、その旨を記載すること。

(11) 患者負担について

- ① 高度医療に係る患者負担額を具体的に記載すること。

(12) 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

- ① 企業等に対して、人材派遣・会議手配・プロトコルの作成補助・データ形成等を依頼する予定がある場合には記載すること。
- ② 開発中のものを含め、市場において競合することが想定される製品を「競合品目」とし、競合品目を開発中又は製造販売中の企業を「競合企業」とする。競合品目が存在する場合には理由も添えて記載すること。

(13) 個人情報保護の方法

- ① 匿名化を行う時期、方法について、具体的に記載すること。

(14) 試験計画の公表方法

- ① 登録済の項目があればID番号まで記載すること。

(15) 文献情報

- ① 添付文献及びその他の参考となる文献の出典情報等を記載すること。

5. 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）

- ① 「内容」欄には、当該技術の内容を簡潔に記載し、先進性、概要、効果、高度医療に係る費用等について記載すること。

6. 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）

- ① 高度医療に関する費用については、典型的な症例について試算したものであり、あくまで参考額であることに留意されたい。
- ② 典型的な症例について、原則として健康保険被保険者本人の場合として記載すること。ただし、やむを得ず他の場合として計算した場合にはその旨を記載すること。
- ③ 添付する「保険外併用療養費分」の内訳は、診療報酬明細書の記載に準ずること。

7. 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）

「機器使用料の内訳」欄の積算方法については以下のとおりである。

ア 機器使用料は使用機器の1回償却費の積算により算出すること。

イ 残存価格購入価格の10分の1

ウ 償却費 = 購入価格 - 残存価格

エ 年間償却費 = 償却費 ÷ 耐用年数

オ 1回償却費 = 年間償却費 ÷ 年間使用回数

カ 届出の時点で耐用年数を過ぎた使用機器については、償却費は発生しないものとして積算すること。

8. 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号及び第8-2号）

- ① 当該技術の経験症例数については、当該技術が手術等である場合は、助手としての経験症例数及び術者としての経験症例数を記載すること。また、検査等については、実施者としての経験症例数を、「術者（実施者）としての経験症例数」欄に記載すること。
- ② 経験症例数とは、有効かつ安全に実施した症例数であること。
- ③ 診療科別の常勤医師数については、各診療科の常勤医師数を記載すること。また、病理部門、輸血部門等の診療科に準ずる部門において常勤医師が配置されている場合は、当該部門についても記載すること。

- ④ その他については、学会認定施設、当該技術を自施設内で全て実施すること等の要件を記載すること。

9. 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）

- ① 届出を行う保険医療機関において、当該技術を適切に実施するに当たり必要と考えられる保険医療機関の要件について記載下さい。
- ② 「当該技術の経験症例数」については、当該技術が手術等である場合は、助手としての経験症例数及び術者としての経験症例数を記載すること。また、検査等については、実施者としての経験症例数を、「術者（実施者）としての経験症例数」欄に記載すること。
- ③ 「診療科」については、病理部門、臨床検査部、輸血部等の診療科に準ずる部門についても必要に応じて記載すること。

10. 既評価技術に係る施設届出

高度医療施設届出書（既評価技術）の届出においては、高度医療申請様式第1号、第2号、第4号及び第6号から第9-2号並びに高度医療別添様式第2号を使用することとなるが、記載内容については上記2、3及び6から9と同様であること。

11. 高度医療に伴う副作用・合併症について（高度医療別添様式第5号）

当該技術の実施に伴い副作用、合併症の発生があった症例について、それぞれ記載すること。

12. 高度医療に係る健康危険情報について（高度医療別添様式第6号）

- ① 当該技術に係る健康危険情報を把握した場合に記載すること。
- ② 「情報に関する評価・コメント」については、以下のグレード分類において該当するものを記入の上、当該情報についてのコメントを記載すること。なお、国外の関係機関とは、世界保健機関、米国食品医薬品庁、米国防疫センター等を指すものである。

ア グレードA情報：重要情報

- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠が明確である場合
- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠は明確ではないが重大な健康問題になると予測される場合
- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、国外の関係機関が重大な健康問題として警告している場合

イ グレードB情報：情報提供・経過注視

- ・本邦において何らかの健康への影響がある可能性があるが、緊急性が高くない場合
- ・本邦において健康への影響がある可能性は低いが、国外の関係機関が重大な健康問題として警告している場合

- ・本邦において健康への影響がある可能性は低い、科学的根拠が明確である場合
- ウ グレードC情報：参考情報
- ・本邦において健康への影響がある可能性は低く、科学的根拠も明確ではない場合
- ・既知の情報である場合
- ・国内対策が既に行われている場合

1 3. 高度医療実施申請書に係る添付文献の提出方法

- (1) 添付文献については、各論文の1枚目に当該医療技術に関する文献情報に対応した番号等をつけた見出しをつけること。
- (2) 書類は申請書と添付書類をまとめて1つに綴じ、添付文献は別綴とすること。

1 4. その他

- (1) 高度医療実施申請書、添付書類等の用紙は、日本工業規格A列4番とすること。
- (2) 事前相談後、6ヶ月を経過した場合は申請前に再度、事前相談を申し込むこと。
- (3) 同意文書において、患者相談等の対応について、当該診療科だけでなく、医療相談室やCRCなども載せることが望ましい。
- (4) 症例報告書（CRF：Case Report Form）を提出すること。
- (5) 薬事承認までのロードマップを提出すること。

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の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。

平成 23 年 6 月 24 日

第 18 回高度医療評価会議「再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン（トポテカン）を用いた化学療法（028）」にかかる同意説明文書について

(1) 総評

文書の量（ページ数）が多すぎ、どのような治療を行ってどのような効果を得られるのかの説明も解り難い。医療提供サイドからすれば、この程度の契約書のような説明内容を理解して欲しいのは解るが、本件は 16 歳以上の未成年者も対象としていることも考慮し、極力平易且つ簡潔に記述して欲しい。

従ってこの内容が必要であるとしても次のような工夫が必要ではないか。

- ① どうしても理解が不可欠な部分は太字で、或いはアンダーラインを付すなり、最初に 1 - 2 ページの要約をつくる
→治療内容と方法・治療の利益と不利益・副作用・費用等。
- ② 一般的な説明（臨床試験とは等）は、注記等で記述し、本文はコンパクトにすること
- ③ 専門用語は極力減らすこと（固形がん、適用外薬等）

(2) 特に解り難い説明

- ①P2 の「この臨床試験の検査対象となる方の状態について」
 - ・この臨床試験で行う治療が最適であると思われる方にかぎっています。と記載があるがなぜ最適な治療かが解らない。
- ②P3~5 の「臨床試験の意義と目的」
 - ・保険診療云々が過剰記述。
 - ・イホスファミドとトポテカンの組み合わせの説明（イホスファミドが良く効く場合があるとの慎重な記述とに対し、TC 療法（欧米で最も有望）より大きな効果が期待出来ることと断定調）。
 - ・再発しないで治療を適切に続ける方が十分な数いるかどうかで評価とはどう意味か、また 15~20 人と小規模な参加人数との関係も解り難い
- ③P5 の臨床試験の目的、方法、期間、人数
 - ・第 I 相は既に終了。現在第 II 相の臨床治験を求めているのか、第 I 相との関係はどうなっているのか解り難い。

④ P6～8 の治療方法、検査期間

・図 7-2、7-3 が共に解り難く、1 コースでイホスファミド、トポテカンを何回投与するのか（図では5回？）の記述なし。

⑤ P9 の参加しない場合の治療法

・全体が解り難い。特に「同じ治療を受けることも可能ですが、通常は行われません」の記述は患者を混乱さすだけで、不要ではないか。

⑥ P15 予想される入院期間

・1 コース当たりの入院期間を基準に記述すべきではないか。

⑦ P15 終了後の治療。TI 治療以外の治療は OK と記述されているが、どんな治療があるのか。患者の関心は大きいはず。P9 の参加しない場合の治療を指すのか？

高度医療評価会議
構成員 関原健夫