

先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 〔「高度医療に係る費用」〕	保険給付される費用※2 〔「保険外併用療養費」〕	総評	その他 (事務的対応等)
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	インスリン依存状態糖尿病	①ジェンザイム・ジャパン株式会社製一般名：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 ②ワイス株式会社・武田薬品工業株式会社製一般名：エタネルセプト、製品名エンブレル ③ノバルティスファーマ株式会社製一般名：バシリキシマブ、製品名：シムレクト ④アステラス製薬株式会社製一般名：タクロリムス、製品名：プログラフ ⑤ノバルティスファーマ株式会社製一般名：シクロスポリン、製品名：ネオーラル ⑥アステラス製薬株式会社製一般名：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 ⑦中外製薬株式会社製一般名：ミコフェノール酸モフェチル、製品名：セルセプト	1313万5千円 (3回)	221万8千円	適	別紙1
026	転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導γδ型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法	サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌	①ノバルティスファーマ株式会社製一般名：ゾレドロン酸、製品名：ゾメタ、 ②東京女子医科大学病院無菌細胞調整室(CPC)にて、院内製剤として製造一般名：自己活性化Yδ型T細胞浮遊液、製品名：自己活性化Yδ型T細胞浮遊液	71万2千円 ただし1コース目は382,130円、2・3コース目は560,330円	154万7千円	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

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

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

高度医療申請様式第5号

高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
適応症： インスリン依存状態糖尿病
内容： <p>(先進性)</p> <p>1)膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。</p> <p>2)膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができている。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。</p> <p>(概要)</p> <p>膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して、他人より提供された膵臓から分離した膵島組織を移植することで血糖の安定性を取り戻すことを可能とする医療である。局所麻酔下に膵島組織を門脈内に輸注する方法で移植され、低侵襲かつ高い安全性を有することが特徴である。本治療法においては、血糖安定性を獲得するまで移植は複数回(原則 3 回まで)実施でき、免疫抑制法は新たに有効性が確認されているプロトコールが採用されている。</p> <p>(効果)</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>典型例として福島医大のものを下記に記載した。 入院分 10,382,695 円、外来分 2,752,538 円、合計 13,135,233 円</p>

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

【適格規準】

膵・膵島移植研究会の適応認定を受けており、かつ以下の選択基準をすべて満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

【選択基準】

当臨床試験に参加するためには、以下の条件全てを満たす必要がある。

- 1) 同意取得時年齢は 18 歳から 65 歳まで。
- 2) 本人より臨床試験参加に対して文書による同意を得ることができる。
- 3) 当臨床試験でのプロトコールの手順に従うことができる。
- 4) 臨床試験参加時にインスリン依存状態の期間が 5 年を越えて持続していること。
- 5) 内因性インスリン分泌が枯渇している。
内因性インスリン分泌枯渇の定義：basal C-peptide <0.1 ng/ml で、グルカゴン負荷でも上昇が認められない。
- 6) 糖尿病に対するインスリン強化療法を行っていること。インスリン強化療法とは、1 週間にわたって 1 日平均 4 回より高頻度の自己血糖測定を行い、そして 1 日 4 回あるいはそれ以上のインスリン注射もしくはインスリンポンプによる治療を実施していることと定義する。そして、このインスリン強化療法は、過去 12 ヶ月の間に 1 回/月程度の割合で糖尿病専門医に評価を受けた上で調整されたものでなければならない。
- 7) 過去 12 ヶ月間に重症低血糖発作が 1 回以上発症していること。なお、重症低血糖発作の定義は適切な血糖管理下において以下のいずれかの項目を満たすものとする：1) 自分以外の人（他人）による介助を必要とし、かつその際の血糖値が 60mg/dL 以下である、2) 自分以外の人（他人）による介助を必要とし、かつ炭水化物の経口摂取、ブドウ糖の血管内投与、グルカゴン投与によって速やかに回復が認められたもの。
- 8) Clark Score、HYPO Score、Lability Index についてのデータを持っている。

なお、腎移植後膵島移植の場合には、以下の選択基準を加える。

IAK-1.腎移植後 6 ヶ月以上経過している。

IAK-2.クレアチニン 1.8mg/dl 以下で、直近 6 ヶ月の血清クレアチニンの上昇が 0.2 以下で持続的上昇を認めない。

IAK-3. ステロイド内服量が 10mg/day 以下。

- 1) 小児に対する安全性データがないため
- 2) ~ 3) 臨床試験を倫理的に実施する上で必要な項目として設定した。
- 4) ~ 8) 本臨床試験に参加する際に適格な糖尿病患者を選択するために設定した。

IAK-1~IAK-3 本臨床試験に参加する際に的確な腎移植後糖尿病患者を選択するために設定した。

【除外基準】

以下の条件のどれかに相当した場合、当臨床試験に参加することは不可能となる。

- 1) 体重が 80kg を超えている。もしくは、BMI が 25kg/m² を超えている。
- 2) インスリン必要量が 0.8IU/kg/日以上、あるいは 55U/日以上。

- 3) 過去 1 年間に複数回測定した HbA1c の平均値が 10%以上。
- 4) 未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。
- 5) 血圧：収縮期血圧>160mmHg あるいは拡張期血圧>100mmHg。
- 6) クレアチニンクリアランス（または eGFR）60ml/min 以下（膵島単独移植の場合に限定する）。
- 7) 現在、尿タンパクが 1g/日以上。
- 8) フローサイトメトリーによる PRA (panel reactive antibody) が 20%以上。
- 9) 女性の参加者の場合：妊娠反応陽性例、現在授乳中、あるいは臨床試験中と臨床試験終了後 3 ヶ月間に効果的な避妊方法の実施を了承しない。男性参加者の場合：臨床試験中と臨床試験終了後 3 ヶ月までに挙児希望のある場合、あるいはその期間中に効果的な避妊方法の実施を了承しない。
- 10) 以下の活動性感染症がある。

B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 感染症、HTLV-I 感染症あるいは結核を含む抗酸菌症。具体的にはキャリアを含む HBs 抗原あるいは HBV-DNA の陽性者、HCV-RNA 陽性者^注、HIV 抗体陽性者、HTLV-I 抗体陽性者。結核を含む抗酸菌症に関しては、クオンティフェロン検査が陽性の場合、あるいは胸部 CT にて潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection: LTBI）や非定型抗酸菌症が疑われる場合、抗酸菌症を疑って薬物治療が行われている場合をもって活動性感染症とみなす。ツベルクリン反応は特に参考としない。

注) 血漿 HCV-RNA の測定は通常 HCV 抗体陽性者に対して実施される。ステロイドの長期内服時など、抗体産生が抑制されることが予想される場合には、HCV 抗体の結果にかかわらず、血漿 HCV-RNA を測定する。

- 11) Epstein-Barr Virus (EBV) に対する IgG 抗体陰性。
- 12) 臨床試験参加前 1 年間に浸潤性アスペルギルス感染症に罹患したことがある。
- 13) 癌の既往をもつ。ただし、完全に切除された皮膚の扁平上皮癌あるいは基底細胞癌は除外する。
- 14) アルコール依存症あるいは薬物依存症を持っている。
- 15) 検査施設での正常下限を下回るヘモグロビン値；リンパ球減少症 (<1,000/ μ L)、好中球減少症 (<1,500/ μ L)、あるいは血小板減少症 (血小板<100,000/ μ L)。
- 16) 第 V 因子欠損の既往がある。
- 17) 凝固障害があるもの、もしくは移植した後も長期にわたって抗凝固剤（ワーファリンなど）の投与が必要となる医学上の状態を有するもの（低容量のアスピリン治療の場合には許容できる）、またはプロトロンビン時間の INR (International Normalized Ratio) 値が 1.5 を超えているもの。
- 18) 重度の併存する心疾患を有する場合。以下のいずれかの状態：
 - 最近（過去 6 ヶ月以内に）発症した心筋梗塞。
 - 昨年に心機能検査において診断された虚血障害。
 - 左心室の ejection fraction が 30%未満。
- 19) 臨床試験参加時に肝機能検査値が持続的に高値を示すもの。肝機能検査異常とは、SGOT (AST)、SGPT (ALT)、Alk Phos あるいは総ビリルビン値が、正常値上限の 1.5 倍以上の高値が持続していること。
- 20) 症候性胆石症を有する。

- 21) 急性または慢性膵炎を有する。
- 22) 症候性消化性潰瘍を有する。
- 23) 重度の頻回な下痢、嘔吐あるいは潜在的に経口薬剤の吸収を障害する可能性のある胃腸障害を有する。
- 24) 医学的治療に抵抗性の高脂血症(空腹時 LDL コレステロールが治療されてもされていなくても 130mg/dL を超えている場合、かつ、もしくは空腹時の中性脂肪が 200mg/dL を超えている場合)を有するもの。
- 25) 慢性的なステロイド薬の全身投与を必要とする医学的状態に対する治療を受けている。
- 26) 臨床試験参加の 4 週間以内にインスリン以外の抗糖尿病薬を投与されたもの。
- 27) 臨床試験参加の 4 週間以内に何らかの臨床試験中の薬剤の投与を受けたもの。
- 28) 臨床試験参加の 2 ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている。
- 29) 臨床試験遂行に必要な検査のための入院、定期的な外来通院が不可能である。
- 30) 臨床試験遂行に問題となる精神的異常を有している。
- 31) その他、臨床試験担当医によって臨床試験参加が不適切と判断されたもの。

除外基準 1～28 の設定根拠は下記のとおり。

- 1)～3) 膵島移植の適否を考慮して設定した。
- 4)～23)、27)、28) 安全性を考慮する項目として設定した。
- 24)、25) 有効性評価への影響を考慮して設定した。
- 26) 安全性有効性評価への影響を考慮して設定した。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
技術の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;">[]</div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント:

平成 22 年 8 月 26 日

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

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

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

1. 高度医療の概要

高度医療の名称： インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植							
適応症：インスリン依存状態糖尿病							
内容： (先進性) 1) 膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。 2) 膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができている。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。 (概要) 膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して、他人より提供された膵臓から分離した膵島組織を移植することで血糖の安定性を取り戻すことを可能とする医療である。 局所麻酔下に膵島組織を門脈内に輸注する方法で移植され、低侵襲かつ高い安全性を有することが特徴である。 本治療法においては、血糖安定性を獲得するまで移植は複数回（原則3 回まで）実施でき、免疫抑制法は新たに有効性が確認されているプロトコールが採用されている。 (効果) 血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。 (高度医療に係る費用) 典型例として福島医大のものを下記に記載した。							
	<table border="1"><tr><td>入院分</td><td>10,382,695 円</td></tr><tr><td>外来分</td><td>2,752,538 円</td></tr><tr><td>計</td><td>13,135,233 円</td></tr></table>	入院分	10,382,695 円	外来分	2,752,538 円	計	13,135,233 円
入院分	10,382,695 円						
外来分	2,752,538 円						
計	13,135,233 円						
申請医療機関	福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	東北大学病院 国立病院機構千葉東病院 京都大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 福岡大学病院						

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

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

議事概要

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

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

(本会議での指摘事項)

別紙第12回高度医療評価会議資料1-4 評価表参照。

2) 第2回審議

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

議事概要

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

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

【指摘点1】

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

【指摘点2】

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

【関連指摘点】

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

【指摘点3】

同意書で、緊急連絡先以外にも、試験全体についての相談窓口も記載すること。

【指摘点4】

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

【関連指摘点】

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

【指摘点 5】

移植臓器への拒絶反応をモニタリングするマーカー等の探索が必要ではないか。

【指摘点 6】

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

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

【指摘点 7】

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

【指摘点 8】

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

【指摘点 9】

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

【指摘点 10】

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

【指摘点 11】

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

3. 高度医療評価会議での検討結果

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

高度医療 評価表 (番号 018)

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

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

【実施体制の評価】 評価者：猿田

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

【実施体制の評価】 評価者：松山

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

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

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

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

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

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

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

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

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

エドモントン・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。

移植隣島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（初回隣島移植から 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 3 1 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
○ 臨床試験に参加することによって得られる利益の内容の記述が抽象的で不明確なので、既実施の 18 症例の結果について、より具体的に説明すべきである。	
○ 副作用の説明が甘く実態を正確に表していないので、厳しい内容についても正しく記述する必要がある。	
○ 費用についての説明が分かりにくく、費用負担内訳表の中で、被保険者負担の一部負担金の部分のみ色付けすると、その額のみが患者負担であるとの誤解も	

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

- 臨床試験により起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについての記述が無い。
- 担当医師の問い合わせ連絡先の記載が不十分で連絡が付くかどうか疑問視される上、患者相談等の対応が整備されていない。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上記問題点を総て修正すれば適としてよい。

【プロトコールの評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	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ー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必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. プロトコールの改訂」に「試験開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコー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ー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。プロトコール作成時・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ー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（本プロトコール治療以外の）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ー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、本プロトコール治療の良さを評価するための臨床試験デザインやエンドポイントの選択、達成すべきハードルの高さ等の設定が出来ない。

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

<主要エンドポイントについて>

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

<その他のエンドポイントについて>

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

<プロトコール治療について>

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

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

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

<臨床試験の実施方法等について>

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

＜その他＞

- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRF で、臨床研究中止理由の項目に「移植臓島の機能が消失した場合」、「併用禁止療法で規定されている治療を行った場合」があるが、これらを理由に追跡を中止してしまった場合、解析対象として残るのは良い成績であった被験者だけになり、そのような集団で見かけ上良い数値が得られたとしても、本プロトコル治療の有用性を示す根拠とはならない。このような場合に臨床研究中止とするのが妥当か、再検討されたい。なお、プロトコル治療中止理由を記録するCRF、臨床試験実施計画書p53～54 に規定されている治療終了・中止時の「MAGE 値, LI 値, Clarke score, 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	条件付き適 ※	不適
予定症例数	20例		予定試験期間 4年3カ月
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
<p>本申請の技術は、これまでのデータを見る限り臨床的に有用な治療法になりうる と期待されるが、現在の臨床試験実施計画のまま高度医療として臨床試験を実施し た場合、本申請技術の有用性を十分に評価できずに逆に実用化の足枷になることが 懸念される。そのため、各評価者からの指摘を踏まえた臨床試験実施計画の改訂を 条件として、条件付き適と判断する。</p>			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			

※審議の結果、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

意見書（技術委員 谷川原祐介、2009 年 11 月 30 日）

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

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

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

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

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

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

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

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

いて見解を提示されたい。

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

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

実施計画書 3 1 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ために、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でしょう。

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

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

平成 21 年 12 月 7 日

高度医療 再評価表（番号 018）

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

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

【実施体制の評価】 評価者：猿田

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

【実施体制の評価】 評価者： 松山

1. 実施責任医師等の体制	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>実施責任医師の体制； 分離した膵島を移植する際に関与する医師（放射線科医または内科医）を実施者に加えたということでした承いたしました。</p> <p>実施医療機関の体制； コラゲナーゼ問題で一時的に中止している間にかなりのスタッフが入れ替わっていると思われませんが、入れ替わり後の認定はどのようにされているのでしょうか。膵島分離は個人の「技」によるところが大きいと仄聞しております。</p> <p>各施設の、現スタッフの大動物での経験が不明です。また、施設認定の更新制度は設定されておられますか？また、それら大動物によるコールドランの結果の信頼性保証及び validation はいかがされておられますか？</p> <p>臨床膵島移植未経験施設にあっては、経験施設からの第一手技者としての膵島分離経験医師の応援を受け、当該医師参画の下、概ね 3 例の膵島分離を実施することが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。</p> <p>医療技術の有用性等； 免疫抑制剤プロトコールに関しては谷川原先生のご判断にお任せいたします</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>純粋に技術的要件の観点からは、臨床膵島移植経験施設にあっては了とすべきであり、臨床膵島移植未経験施設にあっては、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、概ね 3 例の膵島分離を実施することが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。</p> <p>GCP 水準での臨床データの蓄積による適正な評価を経、一日も早い保険診療化に期待します。</p>		

【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。）	
<p>移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過度の免疫抑制は被験者に重大な副作用をもたらさう。前回の「本研究における免疫抑制療法の根拠が明確でない」というコメントは、薬剤選択および用量の両者について指摘したものである。他の臓器移植・造血幹細胞移植の経験から、免疫抑制剤は画一的あるいは経験的な投薬を行うのではなく、個々の患者の拒絶反応・副作用・薬物血中濃度など客観的指標をモニタリングしつつ個別最適化することが鉄則とされている。これは用量ベースでさじ加減するよりは薬物血中濃度に基づいて投薬量を個別に調整する方がより安全で有効な投薬法であることが証明されているからである。膵島移植を今後普及・発展させるためには免疫抑制プロトコルの標準化は必須であり、且つ画一的な投薬法ではなく個々の患者の状態に応じて最適化する投薬法が確立されねばならない。</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>本研究の重要性は十分に認識しているが、高度医療の枠組みで実施するからには、将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに、被験者に対する高度の安全性が保証されねばならない。</p> <p>本研究においては、単に欧米を追従するのではなく、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索をも含める必要があるのではないか。</p> <p>移植膵島の機能維持を優先するあまり過剰免疫抑制に陥る懸念がある。長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については、定期的に薬物血中濃度をモニタリングすることが被験者の安全性を担保するために必須である。MMFの血中濃度測定は技術的に難しいことではなく、他の移植領域で有効且つ安全な目標濃度が設定されているため、被験者保護の観点から追加すべきと考える。</p>	

【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。）		
訂正された説明・同意文書で異存ありません。		
（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【プロトコールの評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	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。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		
<p>第12回高度医療評価会議時の指摘内容に対しご対応いただきましたので、前回「不適」とした項目のいずれについても「適」と判断いたします。</p> <p>ただし、本申請に係わる医療技術については各施設の倫理審査委員会における承認を得ている旨申請書に記載されていますが、臨床試験実施計画書改訂に関して本臨床試験が開始される前に改めて各施設での倫理審査委員会の承認を得ていただくことを前提としたうえでの判断です。</p> <p>なお、臨床試験実施計画は当該研究に関与する研究者間での peer review/critical review を経て、各施設での倫理審査委員会での承認を得るべきもので、本来であれば、計画に関する科学性・倫理性の担保は研究者並びに各参加施設の責任において主体的に、かつ、自律的になされるべきものであらうと考えます。</p>		

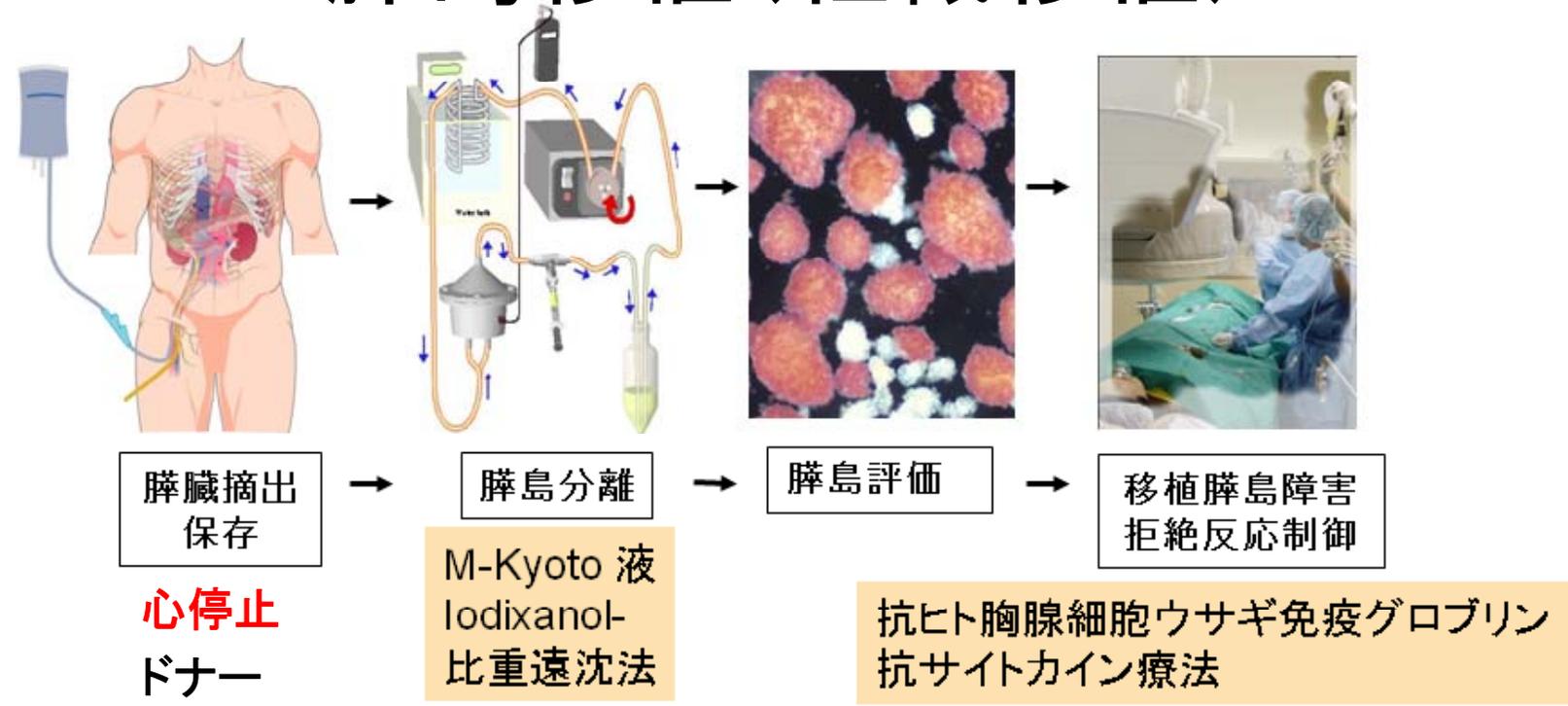
(最終的に実施計画書を fix するまでに検討していただきたい事項)

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

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

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

重症インスリン依存性糖尿病に対する 膵島移植（組織移植）

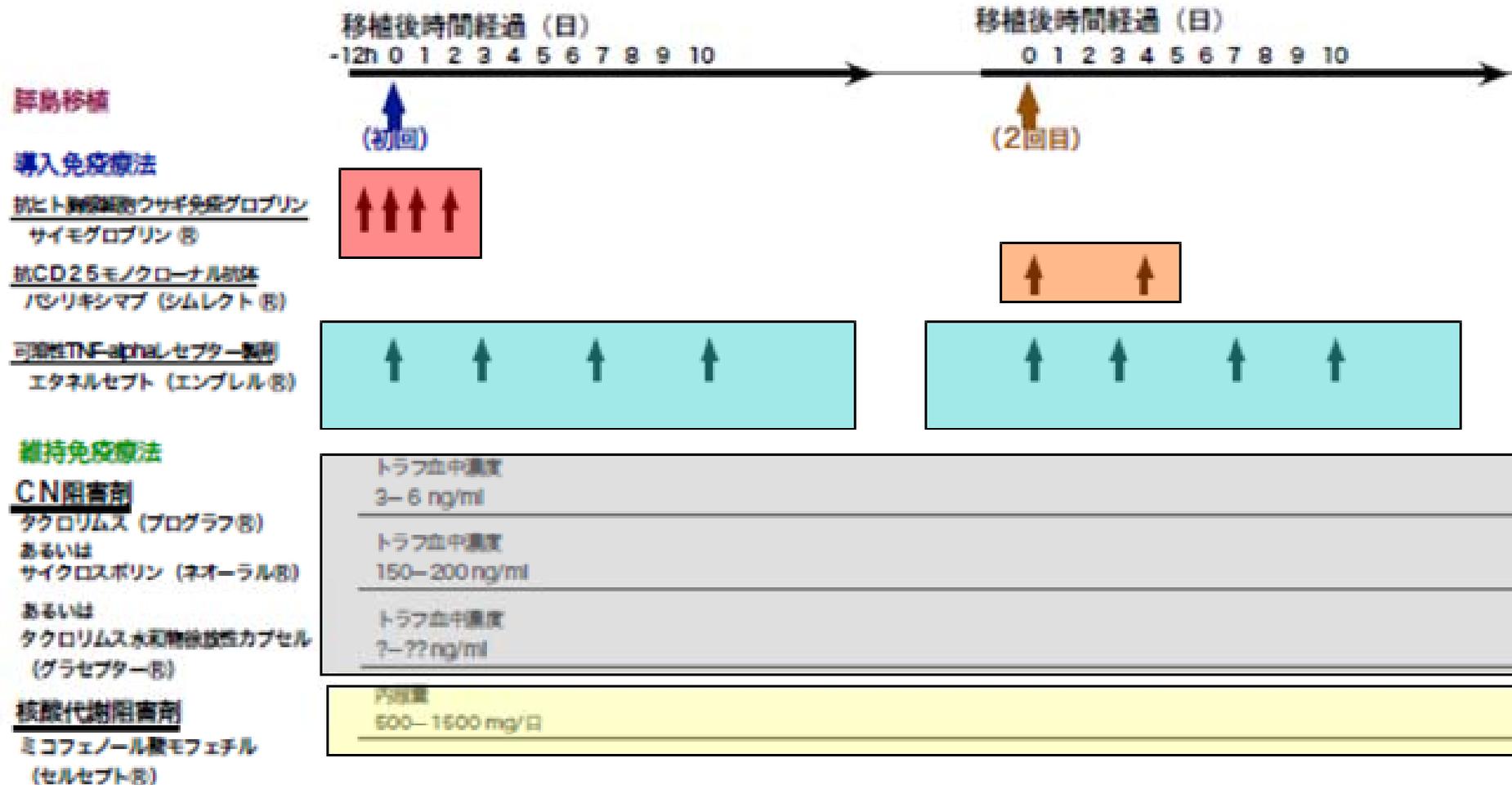


膵島を生着させるため、
免疫抑制剤（多剤）を使用

新しい医療技術であり、
すべて適応外になる

トランスレーショナルリサーチ 橋渡し研究（文部科学省）

膵島移植での免疫抑制剤のプロトコール



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

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬：

導入療法用

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（製品名：サイモグロブリン）

バシリキシマブ（製品名：シムレクト）

エタネルセプト（製品名：エンブレル）

維持療法用

カルシニューリン阻害剤

タクロリムス（製品名：プログラフ）

サイクロスポリン（製品名：ネオーラル）

タクロリムス水和物徐放性カプセル（製品名：グラセプター）

核酸代謝阻害剤

ミコフェノール酸モフェチル（製品名：セルセプト）

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

高度医療での適応疾患：インスリン依存状態糖尿病

高度医療

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

当該高度医療における

選択基準(抜粋)：内因性インスリン分泌が枯渇している。
糖尿病に対するインスリン強化療法を行っている。
過去12ヶ月間に重症低血糖発作が1回以上発症している。

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

インスリン必要量が0.8IU/kg/日以上、あるいは55U/日以上。

未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。活動性感染症の合併。担癌状態。

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

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

欧米での現状

薬事承認: 米国(有) 欧州(有)、ガイドライン(無)

進行中の臨床試験

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

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

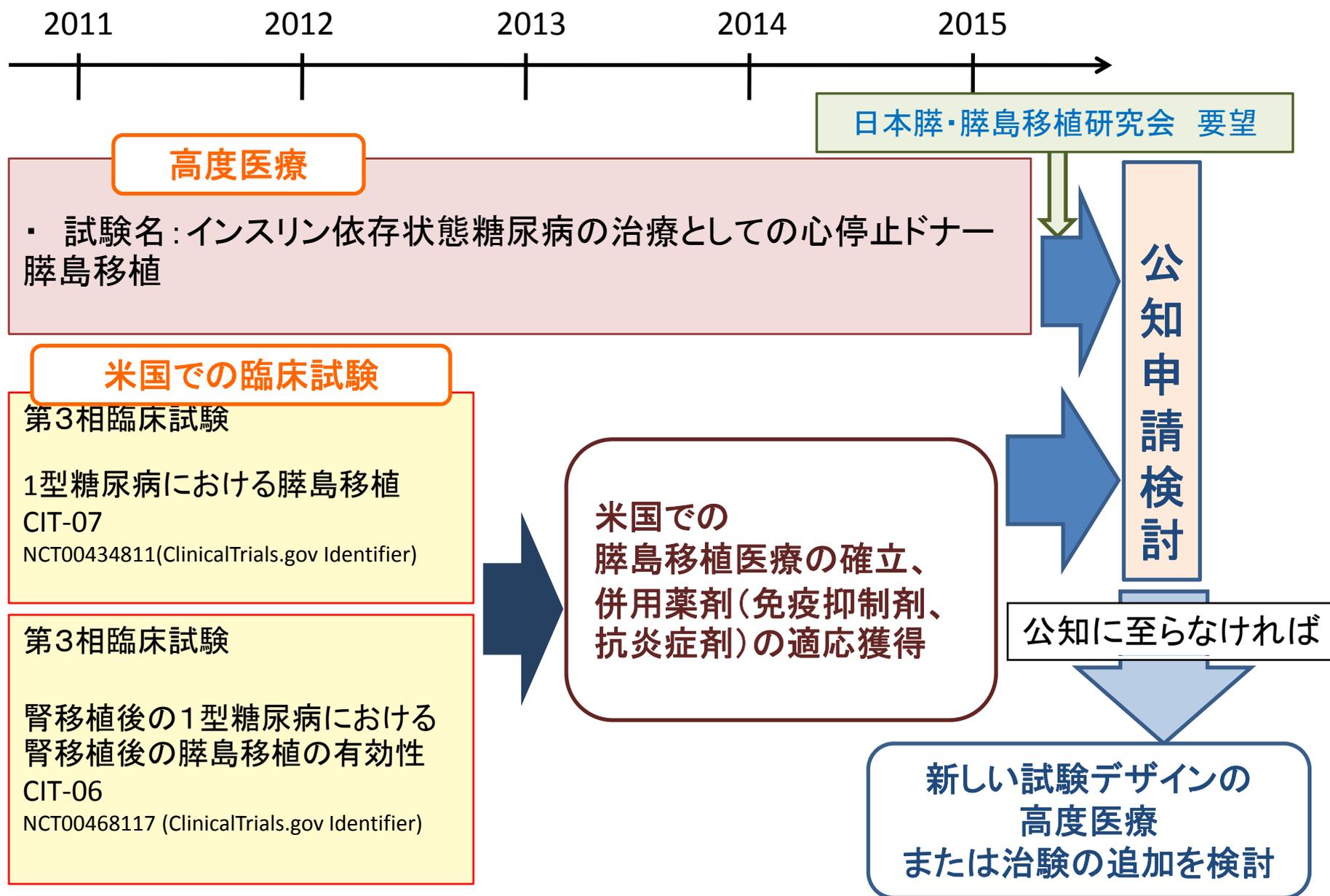
- ・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験
- ・期間: 2006年10月～2011年1月
[1年程度延長の見込(研究責任者とのパーソナル・コミュニケーション)]
- ・被験者数: 48例
- ・評価項目: (主要) HbA1c が 7.0% 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失

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

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

- ・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験
- ・期間: 2007年1月～2013年1月 [主要評価項目のための臨床データ収集完了予定]
- ・被験者数: 48例
- ・評価項目: (主要) HbA1c が 6.5 % 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失、またはHbA1c の1%以上の低下と重症低血糖発作の消失

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)



高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
適応症： サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>近年 γ δ 型 T 細胞の抗腫瘍活性を応用し、進行癌に対する免疫療法の有効性が各国より報告されるようになってきた。私たちは、平成 12 年より γ δ 型 T 細胞を用いた免疫療法の開発を行っており、平成 15 年には世界に先駆けて γ δ 型 T 細胞の大量培養の方法を確立し、臨床試験を行っている。平成 16 年度から 20 年度にかけ、文部科学省委託事業である「がんトランスレーショナル・リサーチ」の支援を受けた臨床試験を行い、常に γ δ 型 T 細胞を用いた免疫療法の先鋒に立っている。自己活性化 γ δ 型 T 細胞、インターロイキン-2 及びゾレドロン酸を投与した第 I / II a 相臨床試験では、11 例が登録された。11 例の奏効率(CR+PR)は 9.1%(CR1 例、PR0 例)、疾患制御率(CR1 例、PR0 例、SD5 例)は 54.5%であった。現在サイトカイン不応性腎癌の標準治療であるソラフェニブと比較すると、疾患制御率に於いては、ソラフェニブ群 83.6%(95%信頼区間 80-87%)であるのに対し 54.4% (95%信頼区間 23.4%-83.3%)で、やや劣る可能性があるが、奏効期間を比するとソラフェニブ群では無増悪生存期間の中央値が 5.5 ヶ月であるのに対し、SD と判断された 5 人のうち 24 週以上の持続した症例が 4 人存在しほぼ同等と考えられ、有害事象を考慮すると本療法が治療法として成立する可能性がある。γ δ 型 T 細胞を用いた免疫療法はフランス、イタリア、ドイツのグループが、腎癌、多発性骨髄腫、前立腺癌などで臨床試験を施行しているが、私たちの培養方法は、他のグループと比較して非常に効率よく γ δ 型 T 細胞を増やすことが可能である。また、自己活性化 γ δ 型 T 細胞を用いた癌標的免疫療法の開発は、平成 20 年より開始された先端医療開発特区(スーパー特区)の課題(「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」)にも採択されており、また本臨床試験は、文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」の一課題として採択されている。本申請においては臨床試験を東京女子医大病院で行い、データマネージメント及びモニタリングを京都大学病院探索医療センターで行い、第 II 相試験として臨床試験を進め、有効性を検討するものである。</p> <p>(概要)</p> <p>末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する γ δ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。γ δ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。</p> <p>(効果)</p> <p>自己活性化 γ δ 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>1 コースあたり 809,930 円と算定されるが、医療機器使用料は CPC 設置後 5 年以上経過し減価償却済であるので、CPC 設置費用 97,840 円は患者からは負担を求めず、高度医療としては 712,090 円となる。患者負担については、ゾメタの経費(151,760 円)は研究費で支払い、560,330 円とする。さらに、1 コース目に関しては、通常の診療及び業務内で行われることとして、人件費(178,200 円)を患者負担に求めないことから 1 コース目については 382,130 円となる。癌標的免疫療法は最大 3 コースをもって終了とし、最大の負担額としては 382,130 円 + (560,330 円 \times 2) = 1,502,790 円となる。</p>

【別添】「転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

適格基準

- 1) 根治的腎摘除術後、組織学的に腎細胞癌であることが確認された症例
- 2) 転移・再発を有する Stage IV (any T、 any N、 M1) の症例
- 3) サイトカイン療法無効例で、かつ分子標的薬による治療歴の無い症例
- 4) 肺に測定可能病変を有し、外科的切除の適応のない症例
 - ・ CT 検査は必須とし、登録前 3 ヶ月以内に実施する。
- 5) 登録時の腫瘍の倍加時間が計算できる症例
- 6) PS (ECOG) が 0 または 1 の症例
- 7) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の症例
- 8) 余命 6 ヶ月以上が期待できる症例
- 9) 主要臓器（骨髄、肝、腎など）の機能が保持されている。（登録前 28 日以内の最新の検査）
 - 白血球数 3,000 /mm³
 - 好中球数 1,500 /mm³
 - 血小板数 10 万/ μ L
 - 血清クレアチニン値 1.7 mg/dL
 - 血清ビリルビン値 1.5 mg/dL
 - AST (GOT) 施設基準値上限の 2.5 倍
 - ALT (GPT) 施設基準値上限の 2.5 倍
 - LDH 施設基準値上限の 1.5 倍
- 10) 本臨床研究参加について、本人による文書同意が得られた症例

除外基準

- 1) 現在、抗癌剤治療を受けている。ただし、以下の場合には適格とする。
 - ・市販の経口免疫賦活剤、免疫賦活効果が期待されるサプリメント内服の中止が可能である。
 - ・経口抗癌剤治療を受けている場合、アフエレス 2 週間前から経口抗癌剤の内服が中止可能である。
- 2) 以下のいずれかの全身疾患を合併している。
 - ・治療を要する腎癌の脳転移。
 - ・治療を要する高カルシウム血症。
 - ・治療を要する感染症による CRP 陽性。
 - ・治療を要する肝炎、HIV 等のウイルス感染症。
 - ・ウイルス感染症のキャリアー。
 - ・治療目的で経口ステロイド剤の継続服用を必要とする。
 - ・コントロール困難な糖尿病。
 - ・コントロール不良の心不全、不整脈。
 - ・治療を要する自己免疫疾患。
 - ・治療を要する間質性肺炎。

- ・抗精神病薬の継続服用を必要とする。(ただし、うつ傾向のための抗うつ剤や通常量の睡眠剤の内服可。)
 - ・侵襲的な治療を要する大鬱病。
- 3) 以下のいずれかの既往を有する。
- ・腎癌以外悪性腫瘍(白血病、悪性リンパ腫を含む)。
- ただし、以下の場合は適格とする。
- ・上皮内子宮頸癌。
 - ・治癒切除され、追加治療を要さない基底細胞癌、表在性膀胱癌。
 - ・2年以上前に根治的治療をされたと判断される悪性腫瘍(早期胃癌等)。
 - ・間質性肺炎。
 - ・骨髄移植、同種臓器移植。
 - ・本研究に用いる薬剤の成分またはワクチン等の生物学的製剤に対する過敏症。
- 4) 現在または過去に薬物乱用や、本研究参加及び結果の評価に支障を来す健康状態、心理状態、社会状況を伴う症例。
- 5) 妊娠中または妊娠の可能性のある女性。妊娠を希望している女性。授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 6) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性	
技術の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 γ δ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 他の免疫療法と同様、数年間の症例とその効果の結果を見て再度判断する必要がある。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント: IL-2 は腎癌に保険適用が認められているので、保険診療内で行うべきと思われる。

平成 22 年 8 月 17 日

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

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

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

1. 高度医療の概要

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

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

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

申請医療機関	東京女子医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第 1 回審議

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

議事概要

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

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

(本会議での指摘事項)

○堀田構成員

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

○猿田座長

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

○山中構成員

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

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

分子標的薬の投与を中止すると急速に増大する症例が存在するということが、Ⅲ相

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

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

○柴田構成員、山本構成員

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

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

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

○山口構成員

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

○竹内構成員

有効性、安全性それぞれについて、中間解析を検討すべきである。

第1回審議を踏まえた申請書の変更内容
別紙新旧対応表参照。

2) 第2回審議

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

議事概要

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

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

(本会議における主なコメント)

○村上構成員

実施体制について問題ないと考える。

本革新的な医療技術の臨床評価を迅速に行い実用化を加速させていただきたい。

○出口技術委員

疑問の点に関しての回答で了解いたしました。

○松山技術委員

概ねご対応いただいたと認識している。

○田島構成員

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

○林構成員

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

3. 高度医療評価会議での検討結果

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

高度医療 評価表 (番号 026)

評価委員 主担当：林
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

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

【実施体制の評価】 評価者：村上

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

【実施体制の評価】 評価者：出口

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

トカイン抵抗性の進行性腎癌 129 例に対して投与され PR は 19 例で CR は認めていない。申請された癌標的免疫療法は、第 I / II 相試験で疾患制御率が 54.5%みられていること、CR がみられることから新たな治療法としてその成果が期待される。ただし、分子標的薬より先行する理由について念のため確認したい。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	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。）

条件付き承認

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

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

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

条件付き承認とすべき点

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

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

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

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

【プロトコールの評価】 評価者：林

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

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

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

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

細かな疑問点:

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

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

実施条件欄: (修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

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

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

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

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

「転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（026）」の指摘への回答書

村上構成員からの指摘事項

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

（回答）下記の通り回答致します。

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

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

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

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

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

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

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

よるものと考えられる。

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

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

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

松山技術委員からの指摘事項

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. リンパ球分離液にかかる銘柄指定がないので、記載されたい。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

本試験薬は好気培養で行うため、嫌気培養は不要と考えられます。

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

無菌試験は外部検査会社へ委託する予定です。

臨床試験開始までに培地の選択をいたします。

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

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

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

一般にマイコプラズマ否定試験の対象とされている細胞は、継体されるものであり、A 法では培養に 14 日程度要し、B 法においても指標細胞を適当と認められた細胞保存機関から新しい細胞を入手する必要がある、また培養に数日間要します。

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

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

C 法では数時間で検出する事が可能であり、近年広く利用されている方法です。

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

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

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

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

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

製造担当者の健康管理に関しては、製造担当者は東京女子医科大学職員であり、定

期の職員検診、体調により随時受診を行い、健康管理に努めております。

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

林構成員からの指摘事項

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

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

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

よって、本臨床試験における期待疾患制御率を 75% と設定しました。

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

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

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

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

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

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

論点に誤解を招くような記載であれば、削除いたします。

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

(回答) 本臨床試験の適応外といたしました主な理由は二つございます。

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

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

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

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

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

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

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

(回答) 「観察および検査した結果を用いてよい」に訂正いたします。

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

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

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

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

出口技術委員からの指摘事項

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

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

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

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

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

回答者 東京女子医科大学病院 小林博人

高度医療 再評価表（番号 026）

評価委員 主担当：林
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：出口、松山

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

【実施体制の評価】 評価者：村上

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

【実施体制の評価】 評価者：出口

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

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	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： 概ねご対応いただいたと認識している。		
実施条件欄：		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

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

【プロトコールの評価】 評価者：林

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

実施条件欄：

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

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	35例	予定試験期間	承認日～2013年8月31日
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 上記、プロトコールの評価の項と同じ。			
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。） 前述のプロトコールの評価にて指摘された実施条件が全て満たされた場合には適とする。			

※試験期間及び症例数の設定根拠

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

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

2010/7/28

高度医療 026 に対する再評価を踏まえた照会事項

竹内構成員のコメントへの回答について

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

回答

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

柴田構成員、山本構成員のコメントへの回答について

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

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

再度、この部分への回答を求める。

回答

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

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

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

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

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

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

林構成員のコメント回答について

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

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

回答

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

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

プロトコルの記載について追加コメント：

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

回答

修正致しました。

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

平成 22 年 7 月 28 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/2

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

山中構成員のコメント回答について

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

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

ですが、頂いたご回答の内容を箇条書きにいたしますと、

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

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

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

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

回答

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

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

EUROPEAN UROLOGY 57 (2010) 317-326

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

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

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

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

回答

貴重なご意見をありがとうございます。

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

有害事象に対する治療を必要とせず自然寛解いたしました。

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

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

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

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

上記の点をご再考いただいて、合理的となれば、了承いたします。

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

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

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

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

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

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

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

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

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

平成 22 年 8 月 2 日 東京女子医科大学 小林博人

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

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

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

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

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

2010/8/3

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

7 月 28 日付け竹内構成員の照会 1. への回答に対する照会。

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

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

平成 22 年 8 月 3 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

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

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

1) プロトコール ver1.3 p6 下から 3~4 行目の

「、ソラフェニブ内服中断によって腫瘍増大速度が速ま」

の部分削除すること。

回答

ご指摘ありがとうございました。

ご指摘の部分削除いたしました。

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

回答

ご指摘ありがとうございます。

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

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

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

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

回答

ご指摘ありがとうございます。下記の 2 か所でご指摘の点、記載いたしました。

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

平成 22 年 8 月 5 日 東京女子医科大学 小林 博人

2010/8/5

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

8 月 5 日付け照会 8. 2) への回答に対する照会。

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

という前回の照会に対するご回答につきまして：

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

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

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

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

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

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

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

回答

貴重なご意見ありがとうございます。

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

ンとして提示しております(1)。

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

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

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

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

(2) PDQ HP 参照

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

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

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

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

東京女子医科大学 小林 博人 8月5日

高度医療申請様式第 5 号

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称：転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型 T 細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法

適応症：サイトカイン療法不応性の転移・再発性腎癌

内容：

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

(概要) 末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン 2 の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

(効果) 自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞及び、ゾレドロン酸、テセロイキンを用いた免疫療法が抗腫瘍効果を示す場合は、CT 画像上、腫瘍縮小や腫瘍増大速度の低下が認められる。サイトカイン療法不応性腎癌に対する標準治療薬であるソラフェニブと比較して、安全性が高いと考えられ、治療が継続でき、抗腫瘍効果が持続する場合、無増悪生存期間や全生存率が改善すると思われる。

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

平成 22 年 8 月 6 日

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

既に第 17 回高度医療評価会議で述べたことは多くは省略いたします。

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

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

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

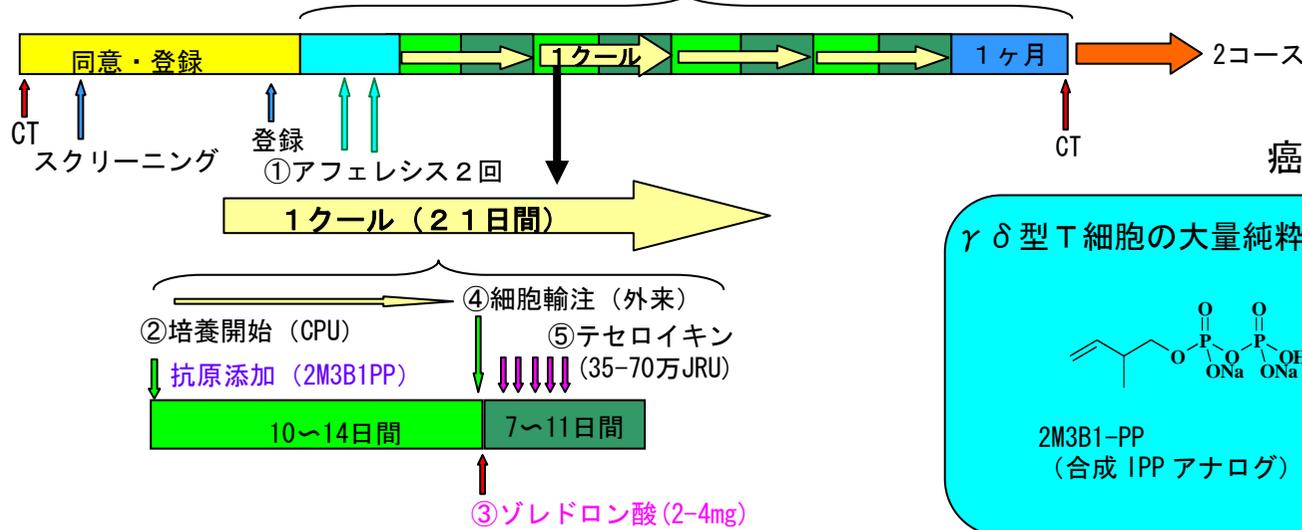
本治療は、高度医療として値するものであり、限界のある腎細胞癌治療の現状において、症例を重ねることが望まれます。

高度医療評価会議

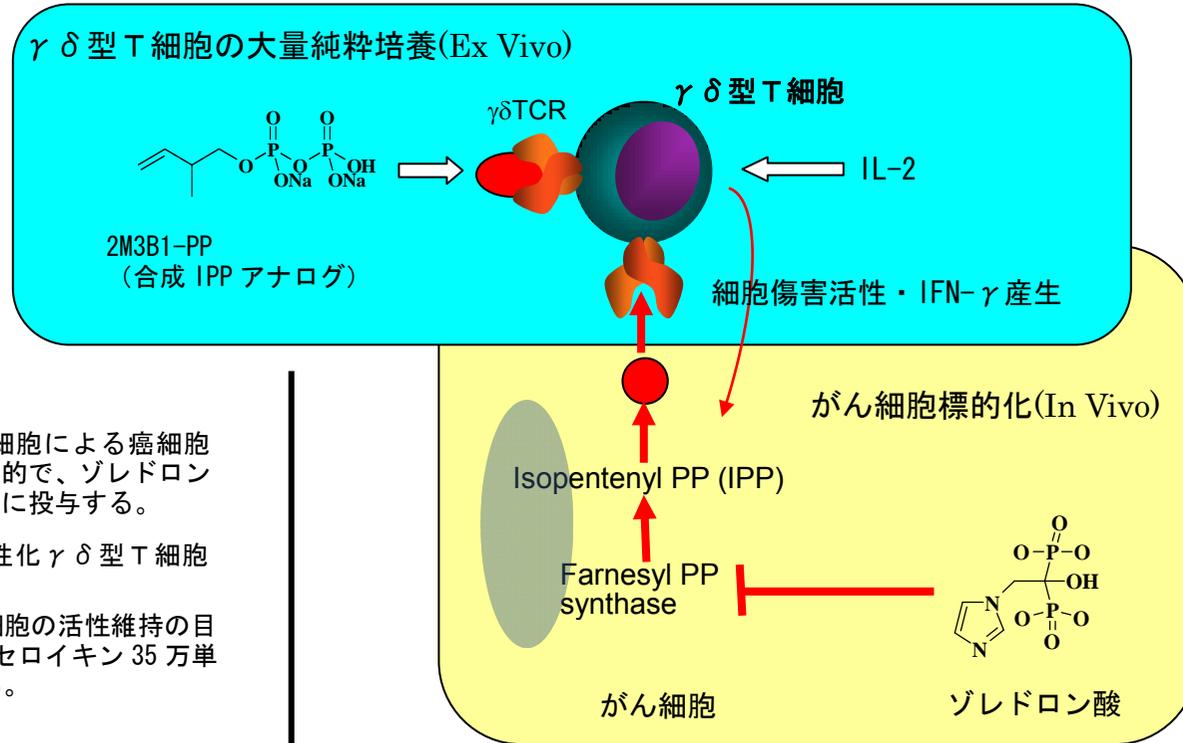
技術委員 出口 修宏

プロトコル

⑥ 1 コース (=4クール+CT: 4ヶ月間)



癌標的免疫細胞療法のコンセプト



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



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

④ 品質試験後の自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を経静脈的に投与する。

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



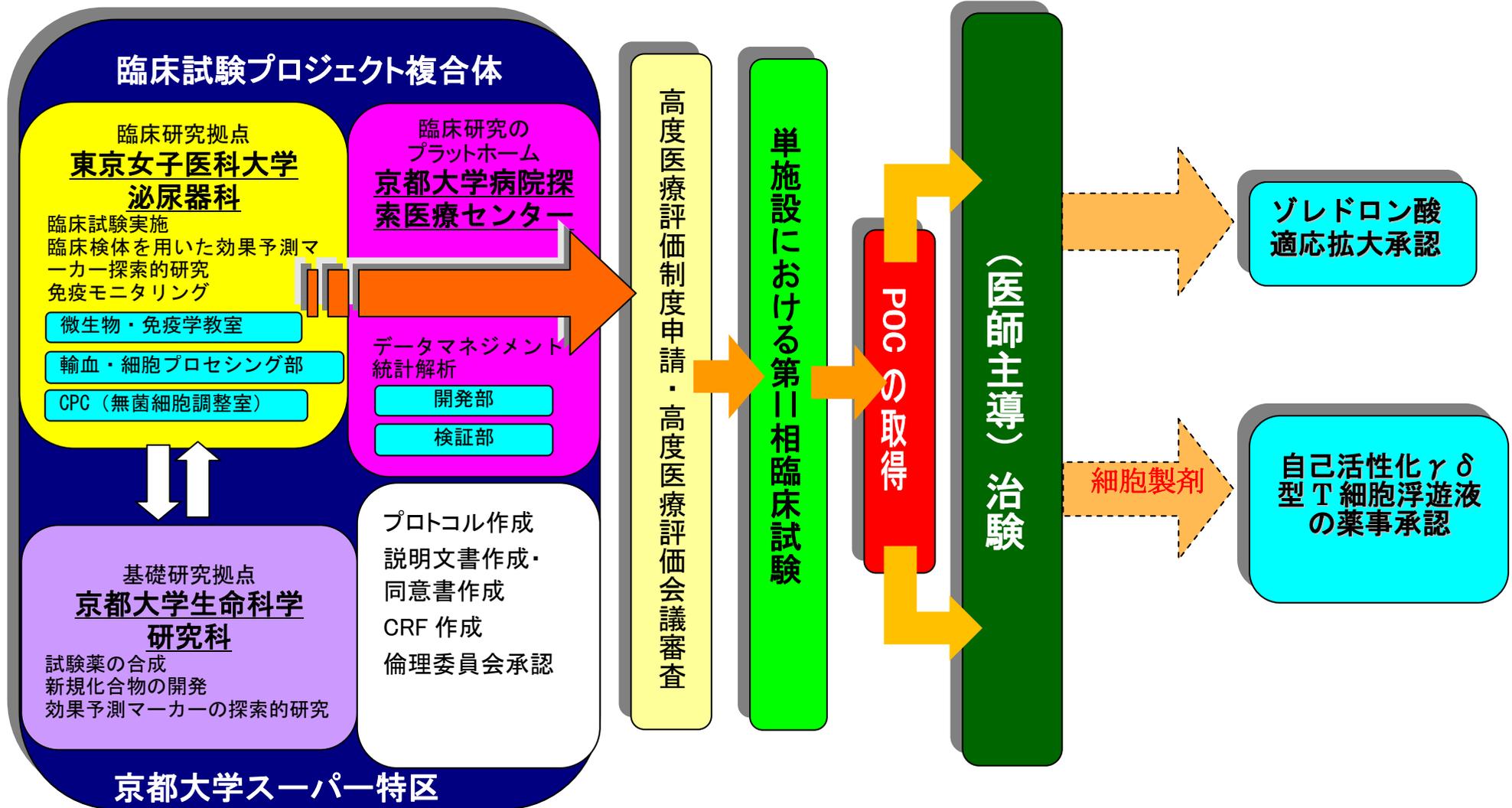
② 東京女子医科大学病院内無菌細胞調整室にてリンパ球を培養する。抗原を加え、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を誘導、インターロイキン 2 を適宜添加して増殖させる。



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

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

開発ロードマップ



1. 医科

新たな保険適用 区分A2(特定包括)(特定の診療報酬項目において包括的に評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年10月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	特定診療報酬算定医療機器の区分
20900BZY00928000	カミノ・マルチパラメーター・モニタリング・システム	株式会社佐多商会	頭蓋内圧計
21900BZY00023000	マイティカップ	原田産業株式会社	分娩用吸引器
22200BZX00715000	セントラルモニタ フィリップス患者情報センタ	株式会社フィリップスエレクトロニクスジャパン	モニタ
22200BZX00730000	V60ベンチレータ	フィリップス・レスピロニクス合同会社	人工呼吸器
22200BZX00737000	ドレーゲル全身麻酔装置 ファビウス MRI	ドレーゲル・メディカル ジャパン株式会社	麻酔機(Ⅱ)
22200BZX00741000	バイオセンス CARTO3	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	心臓カテーテル検査装置
22200BZX00746000	オートスパイロメータ システム-7W	ミナト医科学株式会社	電子スパイロメータ
22200BZX00791000	SpirOxi カード	三栄メディシス株式会社	電子スパイロメータ
22200BZX00791000			パルスオキシメータ
222AABZX00140000	ウロスコープ オムニア	シーメンス・ジャパン株式会社	診断用X線装置
222ABBZX00165000	X線撮影装置 Radnext80	株式会社日立メディコ	診断用X線装置
222ACBZX00049000	Brivo OEC 850 シリーズ	GEヘルスケア・ジャパン株式会社	診断用X線装置
222ACBZX00049000			デジタル撮影装置
222AGBZX00211000	視覚誘発反応測定装置 LE-4000	株式会社トーマコーポレーション	視覚誘発電位検査装置
222AGBZX00211000			網膜電位測定装置
222AGBZX00225000	超小型ホルター心電計 Kenz Cardy 303 pico	株式会社スズケン	ホルター心電計
222AIBZX00027000	テレマイオG2	酒井医療株式会社	筋電計(Ⅰ)
222AIBZX00028000	ルティーナ	株式会社日本メディックス	低周波治療器

新たな保険適用 区分B(個別評価)(材料価格が個別に設定され評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年10月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格 (円)
13B2X00081000014	スプリントシート	酒井医療株式会社	056 副木 (1)軟化成形使用型 ③下肢用	¥4,490
13B2X00081000014			056 副木 (1)軟化成形使用型 ④鼻骨用	¥985
20100BZZ01618000	オーバルエム	松田医科工業株式会社	099 組織代用人工繊維布 (5)アレジット・チューブ	¥216
20200BZZ01575000	針付ナイロン	松田医科工業株式会社	099 組織代用人工繊維布 (5)アレジット・チューブ	¥216
20900BZY01009000	オーソフィックス創外固定ピン(滅菌済)	小林メディカル株式会社	076 固定用金属ピン (1)創外固定器用 ②抗緊張ピン A 一般型	¥15,100
20900BZY01009000			076 固定用金属ピン (1)創外固定器用 ②抗緊張ピン I 特殊型	¥30,000
21700BZZ00468000	キャリー	株式会社ユー・ティエー・エム	012 血管造影用ガイドワイヤー (1)一般用	¥3,060
220AFBZX00067000	ポリバーク セーフ	株式会社バイオラックスメディカルデバイス	002 在宅中心静脈栄養輸液セット (2)付属品 ①アパー針	¥400
22200BZX00667000	ソロックス VDD	パイオトロニックジャパン株式会社	113 埋込式心臓ペースメーカー用リード (1)リード ①経静脈リード イ シングルハスVDDリード	¥236,000
22200BZX00734000	ENCOMPASS ヒップ システム	株式会社日本エム・ディ・エム	057 人工股関節用材料 (2)大腿骨側材料 ①大腿骨ステム (I)	¥557,000
22200BZX00745000	コバメッド ネイル システム	小林メディカル株式会社	073 髓内釘 (1)髓内釘 ③大腿骨頸部型	¥187,000
22200BZX00745000			073 髓内釘 (2)横止めスクリュー ①標準型	¥26,000
22200BZX00745000			073 髓内釘 (2)横止めスクリュー ②大腿骨頸部型	¥56,800
22200BZX00750000	リノックス スマート TD	パイオトロニックジャパン株式会社	118 埋込型除細動器用カテーテル電極 (1)埋込型除細動器用カテーテル電極(シングル)	¥975,000
22200BZX00751000	リノックス スマート SD	パイオトロニックジャパン株式会社	118 埋込型除細動器用カテーテル電極 (1)埋込型除細動器用カテーテル電極(シングル)	¥975,000
22200BZX00754000	OVATION ヒップ システム	株式会社日本エム・ディ・エム	057 人工股関節用材料 (2)大腿骨側材料 ①大腿骨ステム (I)	¥557,000
22200BZX00755000	FMH-180 (安全弁)	フォルテグロウメディカル株式会社	127 人工心肺回路 (6)個別機能品 ⑨安全弁	¥5,960
22200BZX00756000	PROSPACE PEEK ケージ	ビー・ブラウンエースクラブ株式会社	078 人工骨 (2)専用型 ⑤椎体固定用 A 1椎体用	¥190,000
22200BZX00757000	S ⁴ サービカルシステム	ビー・ブラウンエースクラブ株式会社	064 脊椎固定用材料 (1)脊椎コルク	¥49,900
22200BZX00757000			064 脊椎固定用材料 (2)脊椎プレート(S)	¥40,700
22200BZX00757000			064 脊椎固定用材料 (4)椎体フック	¥76,000
22200BZX00757000			064 脊椎固定用材料 (5)脊椎スクリュー(固定型)	¥82,200
22200BZX00757000			064 脊椎固定用材料 (6)脊椎スクリュー(可動型)	¥112,000
22200BZX00757000			064 脊椎固定用材料 (7)脊椎コネクター	¥48,900
22200BZX00757000			064 脊椎固定用材料 (8)トランスバース固定器	¥71,300
22200BZX00759000	Inter Blade Nail システム	ナカシマメディカル株式会社	073 髓内釘 (1)髓内釘 ③大腿骨頸部型	¥187,000
22200BZX00759000			073 髓内釘 (2)横止めスクリュー ①標準型	¥26,000
22200BZX00759000			073 髓内釘 (2)横止めスクリュー ②大腿骨頸部型	¥56,800
22200BZX00760000	カナガガイドイングカテーテル PE-N1	株式会社カナガ	132 ガイドイングカテーテル (2)腹部四肢末梢用	¥25,300
22200BZX00764000	PERI-LOC Ti PFP システム	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	062 大腿骨外側固定用内副子 (3)つばつきプレート(生体用合金 I)	¥136,000
22200BZX00764000			062 大腿骨外側固定用内副子 (5)ラッグスクリュー(生体用合金 I)	¥50,800
22200BZX00765000	PERI-LOC Ti ロッキングプレートシステム LE	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	061 固定用内副子(プレート) (7)骨端用プレート(生体用合金 I)	¥89,200
22200BZX00766000	PERI-LOC Ti ロッキングプレートシステム GE	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	060 固定用内副子(スクリュー) (1)一般スクリュー(生体用合金 I)	¥6,790
22200BZX00766000			060 固定用内副子(スクリュー) (4)中空スクリュー(生体用合金 I・S)	¥20,000
22200BZX00766000			061 固定用内副子(プレート) (1)ストレートプレート(生体用合金 I・S)	¥22,900
22200BZX00766000			061 固定用内副子(プレート) (2)ストレートプレート(生体用合金 I・L)	¥32,600
22200BZX00766000			063 固定用内副子用ワッシャー、ナット類 (1)ワッシャー (I)	¥3,030
22200BZX00767000	PERI-LOC Ti ロッキングプレートシステム RECON	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	061 固定用内副子(プレート) (9)その他のプレート ①標準 I 下顎骨・骨盤再建用	¥73,700
22200BZX00768000	PERI-LOC Ti ロッキングプレートシステム UE	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会社	060 固定用内副子(スクリュー) (1)一般スクリュー(生体用合金 I)	¥6,790
22200BZX00768000			061 固定用内副子(プレート) (7)骨端用プレート(生体用合金 I)	¥89,200
22200BZX00778000	マイクラス クーリエ マイクロカテーテル	株式会社グッドマン	010 血管造影用マイクロカテーテル (1)オーバーザワイヤー ③デタッチャブルコイル用	¥63,200
22200BZX00779000	ビナクル Porocoat	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	057 人工股関節用材料 (1)骨盤側材料 ①臼蓋形成用カップ (I)	¥165,000
22200BZX00779000			059 オプション部品 (3)人工関節固定強化部品	¥15,400
22200BZX00780000	オステオフラップ	株式会社ユニメディック	061 固定用内副子(プレート) (9)その他のプレート ①標準 E 頭蓋骨閉鎖用 ii クランプ型	¥20,700
22200BZX00782000	シエロ T	パイオトロニックジャパン株式会社	113 埋込式心臓ペースメーカー用リード (1)リード ①経静脈リード A 標準型	¥155,000
22200BZX00783000	シエロ S	パイオトロニックジャパン株式会社	113 埋込式心臓ペースメーカー用リード (1)リード ①経静脈リード A 標準型	¥155,000
22200BZX00787000	NexGen CR-FLEX ポーラス フェモラル	ジンマー株式会社	058 人工膝関節用材料 (1)大腿骨側材料 ①全置換用材料 (I)	¥309,000
22200BZX00792000	NCカンタムエイベックス PTCAバルーンカテーテル	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	130 心臓手術用カテーテル (1)経皮的冠動脈形成用カテーテル ①一般型	¥100,000
22200BZX00794000	エピックピリアリースtent	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	034 胆道stentセット (2)自動装着システム付 ①永久留置型 イカバーなし	¥253,000

新たな保険適用 区分C1(新機能)(新たな機能区分が必要で、技術は既に評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年10月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格(円)
22100BZX01023000	Tornus トルナス LX	朝日インテック株式会社	133 血管内手術用カテーテル(16)狭窄部貫通用カテーテル	¥51,200
22100BZX01088000	EON Mini Dual 8 ニューロスティミュレータ	セント・ジュード・メディカル株式会社	087 埋込型脳・脊髄電気刺激装置(5)疼痛除去用(16極以上用)充電式	¥1,820,000
22100BZX01088000			087 埋込型脳・脊髄電気刺激装置(5)疼痛除去用(16極以上用)充電式の一部	※
22100BZX01089000				
22100BZX01063000	Tripole 16 リード	セント・ジュード・メディカル株式会社	086 脊髄刺激装置用リード(1)リードセット(2)16極以上	¥357,000
22200BZX00596000	Merci リトリバー	センチュリーメディカル株式会社	133 血管内手術用カテーテル(9)血栓除去用カテーテル(4)脳血栓除去用	¥274,000
21300BZZ00440000	セルソーバE	旭化成クラレメディカル株式会社	049 白血球吸着用材料(2)低体重者・小児用	¥126,000
22200BZX00084000	シンカーサクシオンチューブII	富士システムズ株式会社	126 体外循環用カニューレ(3)ヘントカテーテル(2)ダブルルーメン	¥4,300

※ 当該製品は、決定機能区分を満たす医療材料の一部であるため当該製品単体では算定できない。

新たな保険適用 区分C2(新機能・新技術)(新たな機能区分が必要で、技術が評価されていないもの) 保険適用開始年月日:平成22年10月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格(円)
22100BZX01112000	ストライカー脊椎専用骨セメント	日本ストライカー株式会社	079 骨セメント(3)脊椎用	1g当たり¥544
22200BZI00001000	デフラックス	光洋産業株式会社	163 膀胱尿管逆流症治療用注入材	¥72,100

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	特定診療報酬算定医療機器の区分
21900BZX00431000	スリープレコーダ SD-101	ケンツメディコ株式会社	終夜睡眠診断装置(I)
220AKBZX00122000	エスエックス・モジュール SX-2007	ケンツメディコ株式会社	終夜睡眠診断装置(I)

2. 歯科

新たな保険適用 区分A2(特定包括)(特定の診療報酬項目において包括的に評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年10月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	特定診療報酬算定医療機器の区分
222AGBZX00147000	ピスタスキャン ミニ	株式会社ヨシダ	歯科エックス線撮影デジタル映像化処理装置

新たな保険適用 区分B(個別評価)(材料価格が個別に設定され評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年10月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格 (円)
222AFBZX00103000	メタフィル Flo	サンメディカル株式会社	049 歯科充填用材料 I	1g¥704
222AGBZX00149000	クリスタブレース7	デンツプライ三金株式会社	004 ダイレクトボンド用ブラケット	1個¥286
222AKBZX00098000	クリンプロ シーラント	スリーエム ヘルスケア株式会社	049 歯科充填用材料 I	1g¥704

第18回医療経済実態調査について

第18回調査の実施について

第18回調査の実施に向けた調査設計に係る議論が必要であり、調査実施小委員会を開催して、平成22年度中に結論を得ることとしてはどうか。

- ・ 事務局より第18回調査に係る主な論点を提示
(案として、複数年の年間(決算)データの把握、定点調査、調査施設数等)
- ・ 論点に沿った議論
- ・ 議論を踏まえ、事務局より第18回調査の実施案等を提示

調査を平成23年6月に単月データと1年分の年間(決算)データで実施するとした場合のスケジュール

平成22年度	10月	総会(調査実施に向けた検討)
	11月~2月	調査実施小委員会(調査実施に向けた検討開始) 月1回程度開催
	2月~3月	総会(調査内容の了承)
平成23年度	6月	調査月
	7月末	回答期限(7月末は、医療機関等調査の回答期限であり、保険者調査の回答期限は8月末である)
	8月~10月	調査票の集計・分析
	10月下旬	調査実施小委員会(調査結果の報告)
	10月下旬	総会(調査結果の報告)

複数年の年間(決算)データの把握を行う場合、調査結果の報告時期が11月中下旬となる見込み

新医薬品の処方日数制限について（案）

1. 中医協における指摘

- (1) 現在、新医薬品については、薬価基準収載の翌月の初日から1年間は、原則、1回14日分を限度として投与することとされている（薬価収載されている医薬品のうち、品目数として約0.5%）。

○平成14年3月までは、特定の疾患、医薬品に限り長期投与を認めるものの、それ以外は原則として1回14日分を限度として制限されていた（ポジティブリスト）。

○しかしながら、慢性疾患の増加等に伴い、投薬治療も長期に及ぶものが増加し、長期投与対象医薬品の拡大の必要性が関係学会等から多数指摘されたこと等を踏まえ、平成14年4月から、新医薬品は薬価基準収載の翌月の初日から1年間は1回14日処方とするなど、一部の医薬品は引き続き投薬日数制限の対象とするものの、原則として療担規則上の投薬日数制限を行わないこととされた（ネガティブリスト）。

○ただし、この際、新医薬品のうち、①治験成績等によって投与初期から14日を超えた投薬の安全性が確認されていることや、②効能・効果に係る疾患の特性（併用薬も含めたコンプライアンスや投与方法）等を勘案し、例外的に、薬価収載当初から14日を超えた投薬が認められている（別紙）。

- (2) これまでの中医協における議論において、実質的に十分な臨床使用経験があると考えられる場合（同様の効能・効果、用法・用量の既収載品の組合せと考えられる新医療用配合剤）などは、新医薬品であっても当該制限の適用は不合理であるため、考え方を整理し、個別に対応するべきとの指摘がある。

2. 整理・検討にあたっての考え方

実地医療の場で初めて使用される段階の新医薬品については、処方医による一定の診察頻度を確保し、患者の観察を十分に行う必要があるとの観点から、14日分を処方限度とするという現行制度を維持するものの、処方日数制限が合理的でないと考えられる場合を以下のとおり整理してはどうか。

同様の効能・効果、用法・用量の既収載品の組合せと考えられる新医療用配合剤など、有効成分にかかる効能・効果、用法・

用量について、実質的に、既収載品によって1年以上の臨床使用経験があると認められる場合

疾患の特性や、含有量が14日分を超える製剤のみが存在しているといった製剤上の特性から、1回の投薬期間が14日を超えることに合理性があり、かつ、投与初期から14日を超える投薬における安全性が確認されている新医薬品である場合

14日ルールの例外が認められた主なもの

留意事項通知等において、14日ルールが適用されないとされたものは以下のとおり。

(1) ヤーズ配合錠 (平成22年薬価収載)

本製剤は、新医薬品（薬事法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいう。）として承認されたものであるが、本製剤に係る掲示事項等告示第10第2号（一）に規定する投薬期間制限（14日間を限度とする）の適用に当たっては、本製剤の効能・効果に係る疾患の特性や治験の成績を勘案し、特例的に当該の投薬期間制限を14日間ではなく30日間として取り扱うこと。

(2) フォルテオ皮下注 (平成22年薬価収載)

本製剤は、新医薬品（薬事法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいう。）として承認されたものであるが、本製剤に係る掲示事項等告示第10第2号（一）に規定する投薬期間制限（14日間を限度とする）の適用に当たっては、本製剤の効能・効果に係る疾患の特性や治験の成績を勘案し、特例的に当該の投薬期間制限を14日間ではなく30日間として取り扱うこと。

(3) ミコプティンカプセル (平成20年薬価収載)

本製剤を HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制及び治療のために投薬する場合に限っては、本製剤に係る「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(平成18年厚生労働省告示第107号)第10号第2号（一）に規定する投薬期間制限（14日間を限度とする）の適用については、特例的に当該14日間の投薬期間制限には服しないものとして取り扱うこと。

(4) ルナベル配合錠 (平成20年薬価収載)

本製剤は、新医薬品（薬事法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいう。）として承認されたものであるが、本製剤に係る「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(平成18年厚生労働省告示第107号)第10第2号（一）に規定する投薬期間制限（14日間を限度とする）の適用に当たっては、本製剤の効能・効果に係る疾患の特性や治験の成績を勘案し、特例的に当該の投薬期間制限を14日間ではなく30日間として取り扱うこと。

(5) ニコチネル TTS (平成18年薬価収載)

本製剤に係る「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(平成18年厚生労働省告示第107号)第10の第2のイに規定する14日（2週間に1回）の投薬期間制限の適用に当たっては、本製剤は、ニコチン依存症管理料の算定に伴い、「禁煙治療のための標準手順書」に基づく医師の指導及び管理の下、12週間に5回行われる禁煙指導に用いられる取扱いとされていることから、特例的に当該14日間の投薬期間制限には服しないものとみなして取り扱うこと。

参考 中医協におけるこれまでの指摘

平成22年3月31日 中医協総会

【メトグルコ錠に関連し】

こういうふうに成分が同じであると、そういうものの新薬扱いについては効能拡大並びに薬用量拡大等も含めて、投薬日数及び価格について、そういう新薬扱いの議論でいいかどうかという根本的な考え方もやはり薬価専門部会等々で議論をしていただければというふうに思います。(安達委員発言抜粋)

平成22年9月8日 中医協総会

【ミカムロ配合錠APに関連し】

基本的に配合剤につきましては、一律に14日の処方規制をかけるというのではなくて、個別対応するという形でやっていただきたいということが中医協の結論だということにまとめさせていただきます。(遠藤会長発言抜粋)

新医療用配合剤の主な例

番号	投与経路	配合剤の販売名 (承認時期)	配合成分 (一般名)	主な効能・効果	主な用法・用量	単剤の販売名 (承認時期)	有効成分 (一般名)	単剤の主な 効能・効果	単剤の主な 用法・用量	配合意義
1	内用	カレトラ・リキッド (2000年)	リトナビル	HIV感染症	リトナビル： 200mg ロピナビル： 800mg (1日2回)	ノービア・リキッド (1997年(注))	リトナビル	ヌクレオシド系 HIV逆転写酵素阻 害剤との併用療法	1200mg(1日2回)	CYP3A阻害作用による効果増強。
			ロピナビル			単剤では未承認	ロピナビル	-	-	
2	注射	ゾシン静注用 (2008年)	ピペラシリンナトリウム	<適応菌種>本剤に感性的ブドウ球菌属 <適応症>肺炎	ピペラシリンナトリウム：16g タゾバクタムナトリウム：2g (1日4回点滴静注)	ペントシリン注射用 (1979年)	ピペラシリンナトリウム	<適応菌種>ピペラシリンに感性的ブドウ球菌属 <適応症>肺炎	8g(1日4回)(点滴静注)	ラクタマーゼ阻害剤による抗菌力の相乗的な増加。
			タゾバクタムナトリウム			単剤では未承認であるが、タゾシン静注用にて使用経験あり	タゾバクタムナトリウム	-	-	
3	内用	エックスフォージ配合錠 (2010年)	バルサルタン	高血圧症	バルサルタン： 80mg アムロジピンベシル酸塩：5mg (1日1回)	ディオバン錠 (2000年)	バルサルタン	高血圧症	80mg(1日1回)	単剤より高い降圧効果、患者の利便性の向上。
			アムロジピンベシル酸塩			ノルバスク錠 (1993年)	アムロジピンベシル酸塩	高血圧症	5mg(1日1回)	
4	内用	ミカムロ配合錠AP (2010年)	テルミサルタン	高血圧症	テルミサルタン： 40mg アムロジピンベシル酸塩：5mg (1日1回)	ミカルデイス錠 (2002年(注))	テルミサルタン	高血圧症	40mg(1日1回)	単剤より高い降圧効果、患者の利便性の向上。
			アムロジピンベシル酸塩			ノルバスク錠 (1993年)	アムロジピンベシル酸塩	高血圧症	5mg(1日1回)	

(注)いずれも当初承認時はカプセル剤。

諸外国の診療報酬における各種コストの評価方法

	コストの調査方法		診療報酬への反映状況	備考
	外来	入院		
ドイツ	<p>1995年に患者年齢や診療科ごとに大幅に包括化した診療報酬を家庭医、専門医別で設定。2007年より個々の診療行為に要する医師の所要時間、勤務医の平均報酬、必要な機材等をベースに点数を設定。</p>	<p>DRG (DRG-G)対象病院ではすべての治療症例の実績データの提出が義務付けられており、DRG毎の人件費、物件費、薬剤費、医療材料費、使用したインフラ等のコストを算定マニュアルに従い調査、データ項目表を作成している。</p>	<p>外来に関しては、保険医代表、疾病金庫代表、公益代表により構成される拡大評価委員会において診療報酬総額を決定。総額を元に1点当たりの報酬額を決定する。</p> <p>入院に関しては、医療機関毎、DRG毎の診療実績をもとに個別に医療機関と疾病金庫で医療機関別係数や症例見込件数等を契約(保険料安定のため州毎の基準額が定められている。)</p>	<p>入院支払に関しては、2003年より逐次DRGによる支払に移行中で、2009年完全施行の予定であったが、2010年以降に延期。</p>
フランス	<p>NGAPとよばれる診療報酬点数表に基づき支払いがなされていたが、2004年より個々の医療行為に必要な時間や技術、人件費、家賃、機材費等を検証したうえで、それぞれの相対的難易度、費用度を算定するCCAMとよばれる新たな診療コードを設定し、移行しつつある。</p>	<p>公的病院は入院全部、私的病院はホスピタルフィー部分について、年間予算からDRG (GHS)に基づく支払に移行しつつある。</p> <p>その際、DRG毎の人件費、物件費、薬剤費、医療材料費、使用したインフラ等のコストを算定マニュアルに従い調査、データ項目表を作成している。</p>	<p>医療費の総額は全国医療支出目標 (ONDAM)として定められており、さらに社会医療費、公的病院医療費、私的病院医療費、自由開業医療費、施設間連携の部門別医療費の総額も決定される。</p>	<p>医療職用・患者用ICカードの導入や、CCAMIによる医療行為データの提出により医療の透明化を推進しつつ、CCAM、DRGによる支払に移行しつつある。</p> <p>現時点でNGAPとCCAMが併用されており、DRGに基づく支払も段階的に実施中。</p>

諸外国の診療報酬における各種コストの評価方法

	コストの調査方法		診療報酬への反映状況	備考
	GP(外来)	病院(入院・外来)		
イギリス	GPへの支払は登録住民の年齢や性、地域性等を考慮した包括報酬を基本に、時間外診療等付加的サービスや、分娩やターミナルケア等高度なサービスの有無を勘案し、決定されるため、診療報酬に直結したコスト分析は行われていない。	DRG(HRG4)による患者分類が行われており、DRG毎の人件費、物件費、薬剤費、医療材料費、使用したインフラ等のコストを算定マニュアルに従い調査。DRG毎の平均費用や相対指標(RCI)を公開している。 DRGに基づく評価は当初入院から開始されたが、2006年より救急や病院の外来診療にも拡大した。	病院は従前、年間予算を支払側と契約し、運営されていたが、2004年よりDRG毎の全国平均費用に応じて、標準価格表を作成したうえ(PbR: Payment by Results)で、PbRによる支払の割合を増やしている。	
アメリカ	ドクターフィー(外来・入院)	ホスピタルフィー(入院)	実際の医師への支払は、RVUに変換係数(CF。近年は連邦議会で直接決定)をかけ、さらに地域等を勘案して決定される。 また、入院費に関しても保健社会福祉省(HHS)が定める患者1人あたりの標準的運営コスト、資本コストをベースにDRG毎の難易度を乗じ、さらに病院特性等を勘案して、決定される。	保険者、医療機関、医療従事者の関係は保険や契約により決定するため、差が大きく、RBRVS、DRG/PPSによる支払が支配的とはなっていない。
	オリジナル・メディケア・プランでは診療行為ごとに医師の労働量(時間、難易度等)、機材費、医療過誤リスク等を勘案し、その相対的価値単位(RVU)を決定し、RVUを基本に医師へ支払を行っている(RBRVS)。 病院の外来診療でも同様の行為分類、相対的価値単位(APC、Relative weight)を設定。	オリジナル・メディケア・プラン等によりDRG/PPSによる支払いを受けている病院では、DRG毎の人件費、物件費、薬剤費、医療材料費、使用したインフラ等のコストを算定マニュアルに従い調査、データ項目表を作成している。		

諸外国の診療報酬における各種コストの評価方法

	コストの調査方法		診療報酬への反映状況	備考
	外来	入院		
日本 (参考)	中央社会保険医療協議会診療報酬調査専門組織(医療機関のコスト調査分科会)で検討中。		平成22年診療報酬改定において、「手術報酬に関する外保連試案」(第7版)を活用し手術点数を設定。	

(保険局医療課調べ)

参考とした文献

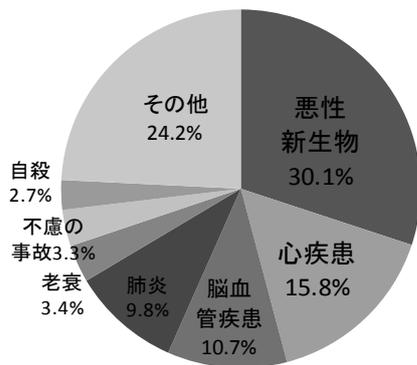
- (ドイツ)「ドイツ医療関連データ集」(医療経済研究機構)、「ドイツ医療保険制度調査(第4次)報告書」(国保中央会)、「ドイツにおける外来報酬改革」(週刊社会保障2010年9月13日号)
- (フランス)「フランス医療関連データ集」(医療経済研究機構)、「諸外国における外科の技術料評価、フランスにおける医療行為共通分類(CCAM)」(日本外科学会雑誌第106巻第3号)
- (イギリス)「イギリス医療関連データ集」(医療経済研究機構)、DHホームページ(<http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>)
- (アメリカ)「アメリカ医療関連データ集」(医療経済研究機構)、「Physician Services Payment System」(www.medpac.gov)

医療保険における革新的な医療技術の取扱い に関する考え方について（その2）

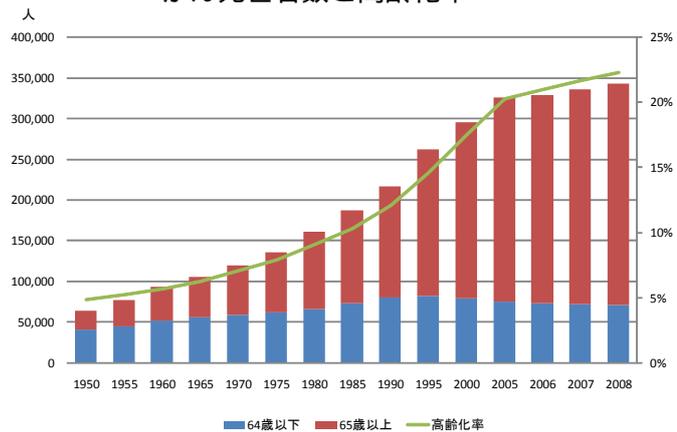
1. 現在のがん治療における抗がん剤に関する状況

がん（悪性新生物）は、日本人の死因第1位となっており、がんによる死亡者数も増加している。

< 死因別死亡数の割合 >



< がん死亡者数と高齢化率 >



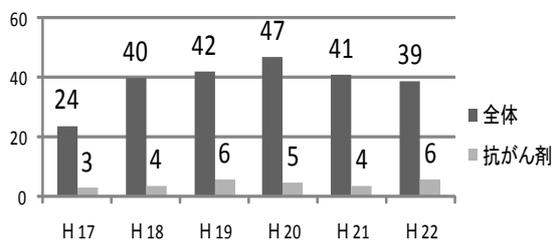
高齢化率：国の総人口に占める高齢者（65歳以上）人口の割合

（厚生労働省「平成21年人口動態統計月報年計」）

（厚生労働省「平成20年人口動態統計」）

こうした中、毎年、数種の新規抗がん剤が承認されており、抗がん剤に係る薬剤費の伸び率は大きい。また、腫瘍用薬は、他の医薬品に比べて平均一日薬価が高い。

< 近年の新医薬品の承認数 >



平成22年度は10月1日現在

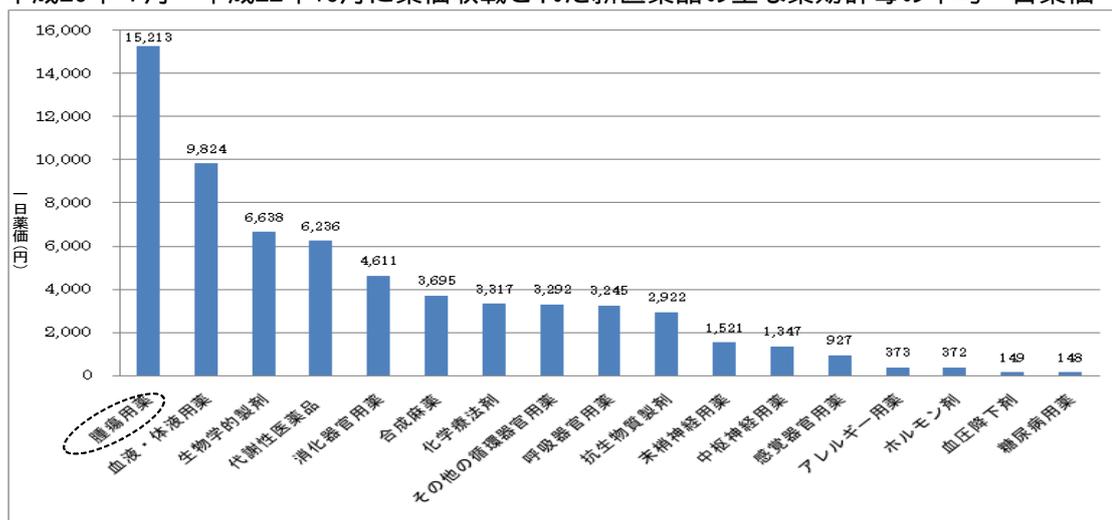
< 医療用医薬品の国内出荷額 >

	医療用医薬品 国内出荷額 (総数)	対前年 伸び率	抗がん剤 国内出荷額	対前年 伸び率	抗がん剤 の割合
H17	6,903	-	331	-	4.8%
H18	7,144	3.5%	366	10.6%	5.1%
H19	7,384	3.4%	404	10.4%	5.5%
H20	7,551	2.3%	441	9.2%	5.8%

単位：十億円

（厚生労働省「薬事工業生産動態統計年報」）

<平成20年4月～平成22年10月に薬価収載された新医薬品の主な薬効群毎の平均一日薬価>



対象疾患の特性等から1日薬価が高額（5万円以上）である下記品目は集計対象から除外した。

リコモジュリン点滴静注用、ラステリック静注用、ナグラザイム点滴静注用、ゼヴァリンイットリウム静注セット、ゼヴァリンインジウム静注セット、ベネフィクス静注用、ソリリス点滴静注用、サイモグロブリン点滴静注用、シムレクト小児用静注用、タイロゲン筋注用

また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、患者や学会等から抗がん分野（小児がんを含む。）に係る多くの要望があったところ。

<患者、学会等からの要望数>

要望分野	代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
要望数	48	52	95	50	80	9	40	374

（第5回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議）

抗がん剤は、薬事承認上、原則、適応部位を特定し、効能効果を限定していることから、承認されていない部位への使用は適応外薬となる。しかしながら、部位は異なるものの、組織学的に同種の細胞からがん化しているものであれば、同様の効果が期待できる可能性もあるとの指摘もある。

なお、米国におけるNCCN Compendiumや、イギリスにおけるthe Cochrane Library等、各国においては一定のエビデンスレベルの評価が行われているところ。

2. 保険外併用療養費制度について

法令で定める一定の場合において、保険診療と保険外診療を併用して治療を行った場合に、基礎的な部分について保険給付の対象とするもの。

（1）選定療養：特別の病室の提供等患者の選定に係るもの。
（いわゆる差額ベッド、大病院の初診等）

（2）評価療養：将来的に保険給付の対象とするべきか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うもの。
（先進医療、治験に係る診療等）

3 . 先進医療について

厚生労働大臣が定めた先進的な医療について、評価療養の対象とするもの。

先進医療制度における技術と実施機関の限定方法

	先進医療	
	先進医療(第2項先進医療)	高度医療(第3項先進医療)
	未承認の医薬品等の使用を伴わないもの	未承認の医薬品等の使用を伴うもの
技術	個別の医療技術ごとに規定	個別の医療技術ごとに規定
実施機関	施設基準を規定 実施希望機関は各厚生局に届け出て実施	個別の保険医療機関を承認
審査主体	【先進医療専門家会議】 ①有効性、安全性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等の観点から検討 ②届出により実施可能とする施設基準を設定	【高度医療評価会議】 ①安全性、有効性等の観点から検討 ②医療機関毎に実施の可否を判断
		【先進医療専門家会議】 高度医療評価会議の評価結果を踏まえ、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等の観点から検討

審査期間及び件数等

	先進医療(第2項先進医療)	高度医療(第3項先進医療)
審査期間	原則として約3ヶ月 (先進医療申請書受理～先進医療専門家会議～中医協～大臣告示) ※ただし、申請段階で返戻し受理にいたらないものを除く。	平均約3.3ヶ月 (高度医療申請書受理～高度医療評価会議～先進医療専門家会議～中医協～大臣告示) ※特に指摘を受けることなく「適」として認められた案件4技術の平均。臨床研究計画の不備により指摘を受けた案件については、最長1年4ヶ月かかったものもある。
申請技術	32技術 (平成20年4月～平成22年10月現在) ※ただし、申請段階で返戻し、受理にいたらないものを含めると延べ約100件程度	33技術 (平成20年4月～平成22年10月現在) ※事前相談のあったものを含めると延べ約250件程度
承認件数	うち18技術	うち15技術 ※未承認薬3件、適応外薬5件、未承認機器6件、適応外機器1件 ※残りのうち8件不適、1件取り下げ、9件審議中

4 . 論点と改善の方向性

(1) まずは、医療保険におけるがん医療での革新的治療へのアクセス改善の観点から、抗がん剤について改善策を検討してはどうか。

(2) 先進医療制度は、技術については個別に承認し、実施機関については、第 2 項先進医療においては、施設基準を定めて届出制
第 3 項先進医療（高度医療）においては、個別に承認とし、画一的な枠組みとなっている。
多様な技術を対象とするなかで、技術的成熟度（エビデンスレベル）に応じた、実施要件の設定等について弾力的な運用ができないか。

【具体的な視点の例】

海外では一定の使用実績と評価がある適応外抗がん剤の使用を伴うもの等、一定の使用実績があり、ニーズの高い先進技術については、包括的な評価に基づき、一定の期限を付した上で実施要件を設定できないか。

先進医療の申請要件として求められる実施症例について、費用負担の点等から実施困難な場合があること等を踏まえ、適切な技術開発の推進支援という観点から、見直しを検討できないか。

(3) 先進医療の対象技術やニーズが拡大する中で、評価に要する期間等を踏まえ、評価体制等について検討してはどうか。

【具体的な視点の例】

現行の先進医療専門家会議と高度医療評価会議の 2 つの会議による評価体制について、重点化、効率化の観点から見直しを検討してはどうか。

一定範囲の技術について、例えば技術の評価や施設要件の設定、実施中の評価・監視等について、安全性等を担保した上で、一定の要件を備えた外部機関の活用等、効率化、迅速化を検討してはどうか。

(4) 先進医療制度により得られるデータの蓄積及び情報公開についてどう考えるか。

【具体的な視点の例】

先進医療制度について、一定の効率化や迅速化を図った場合において、実施技術の安全性を確保するなどの観点から、質の高いデータの蓄積及び情報公開の体制の確保する必要があるが、この体制をどうするか。

評価療養を適切に実施する観点から、期間の制限を設けること等の実施要件の設定をどう考えるか。

(5) 革新的な医療機器・材料の医療保険制度における取扱いについて、その特殊性を踏まえてどう考えるか。

【具体的な医療機器・材料の特殊性】

一定の安全性や有効性の評価を得て臨床導入が開始された後でも、実施臨床での使用経験に基づき、さらなる材質や形状等の改良・改善を反復していくことが求められる。

医療機器や医療材料の技術評価については、機器や材料自体の安全性、有効性に加えて、それらを使用する医師の技術や施設要件も踏まえて評価する必要がある。

(6) 日本発の新たな医療技術の開発・実用化の促進支援についてどう考えるか。

初期段階の技術（最初の臨床応用）についても、実施施設を限定する等、安全性を確保するための要件を設定した上で、一定の対応を検討できないか。

医療保険制度における現在の取組

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

医療上の
必要性なし

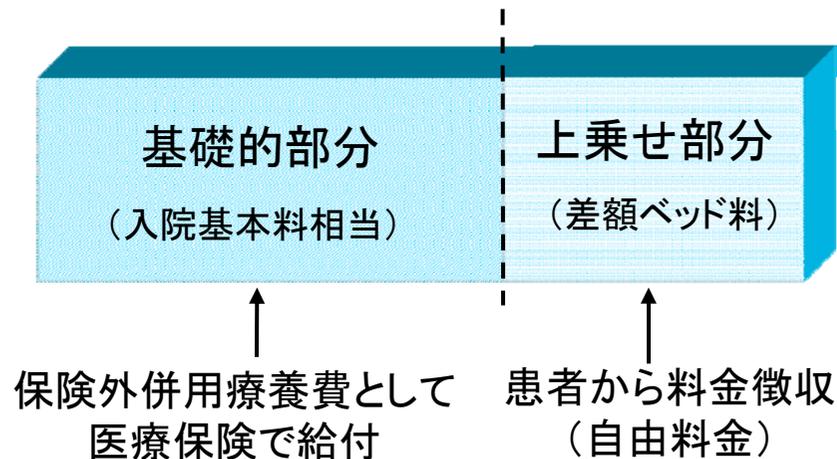
医療上の必要性、追加試験の妥当性、公知申請への該当性について確認

		保険外併用療養費(評価療養)			保険適用	
		高度医療	治験	公知申請 (薬食審を経ないもの)	公知申請 (薬食審を経たもの)	55年通知
未承認薬	新薬 (海外でも使用されて いないもの)	保険外併用療養費 <small>高度医療評価会議・先進医療 専門家会議において評価</small>	保険外併用療養費	—	—	—
	国内未承認薬 (海外で使用され ているもの)	保険外併用療養費 <small>高度医療評価会議・先進医療 専門家会議において評価</small>	保険外併用療養費	—	—	—
適応外薬		保険外併用療養費 <small>高度医療評価会議・先進医療 専門家会議において評価</small>	保険外併用療養費	保険外併用療養費 公知申請を行ったもの	保険適用 薬食審の事前評価 を終了したもの	保険適用 (限定的) 再審査期間を終 了したもの

保険外併用療養費について

保険診療との併用が認められている療養
評価療養・・・保険導入のための評価を行うもの
選定療養・・・保険導入を前提としないもの

保険外併用療養費の仕組み [差額ベッドの場合]



保険外併用療養費においては、患者から料金徴収する際の要件(料金の掲示等)を明確に定めている。

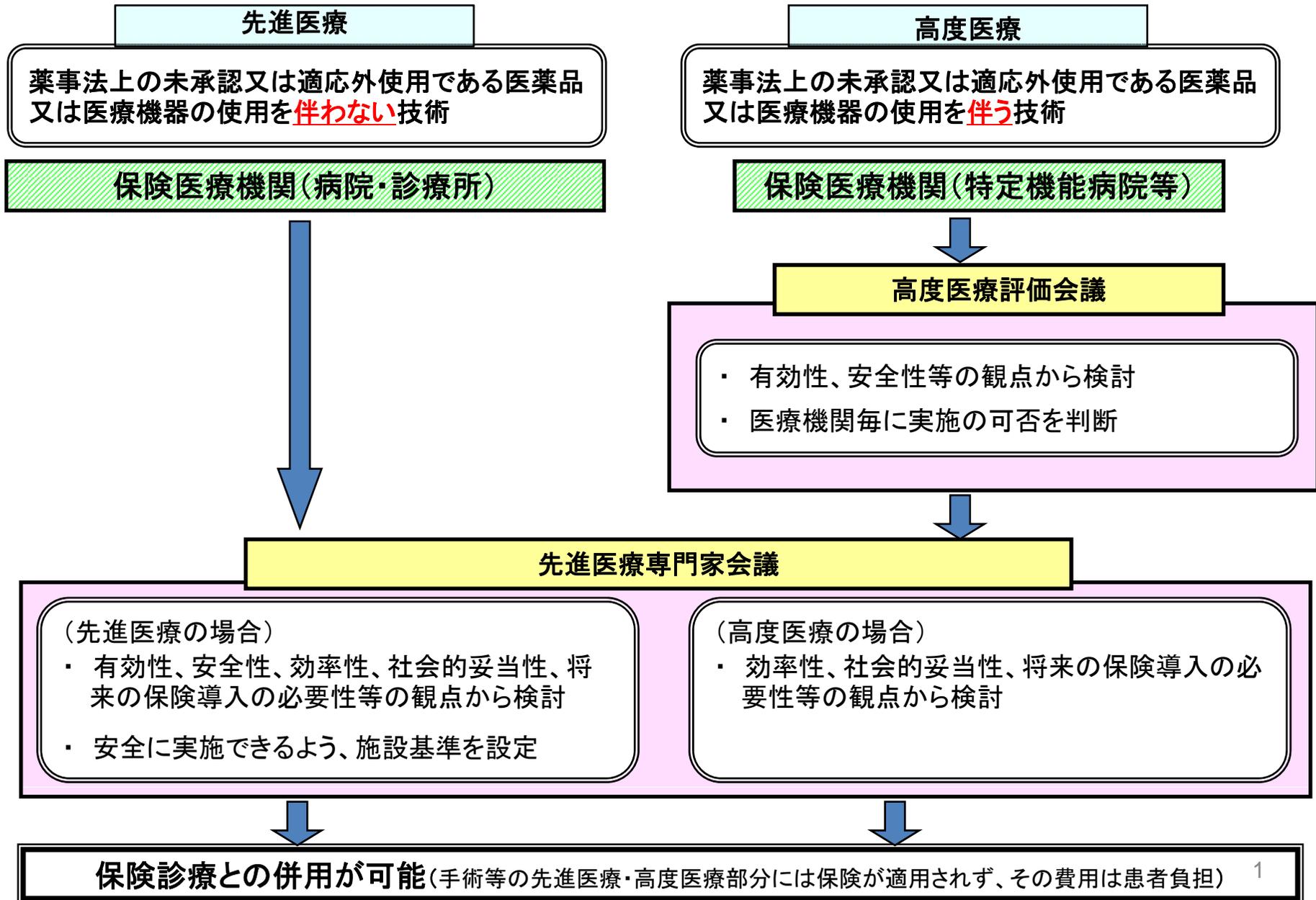
○評価療養(7種類)

- ・ 先進医療(高度医療を含む)
- ・ 医薬品の治験に係る診療
- ・ 医療機器の治験に係る診療
- ・ 薬事法承認後で保険収載前の医薬品の使用
- ・ 薬事法承認後で保険収載前の医療機器の使用
- ・ 適応外の医薬品の使用
- ・ 適応外の医療機器の使用

○選定療養(10種類)

- ・ 特別の療養環境(差額ベッド)
- ・ 歯科の金合金等
- ・ 金属床総義歯
- ・ 予約診療
- ・ 時間外診療
- ・ 大病院の初診
- ・ 小児う触の指導管理
- ・ 大病院の再診
- ・ 180日以上入院
- ・ 制限回数を超える医療行為

先進医療・高度医療について



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
せきはら 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
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 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 先進医療・治験推進部長

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 かある 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 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 理事長・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	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
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
たがみ じゅんじ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
たなか けんいち 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 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
てくち のぶひろ 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	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
まつやま あきふみ 松山 晃文	先端医療振興財団 先端医療センター研究所 膝島肝臓再生研究グループ グループリーダー
みやざわ ゆきひさ 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

先進医療専門家会議構成員

氏 名	役 職	分 野
赤川 安正	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授	歯科
新井 一	順天堂大学医学部附属順天堂医院長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学教授	皮膚科
加藤 達夫	国立成育医療研究センター総長	小児科
金子 剛	国立成育医療研究センター医長	形成外科
北村 惣一郎	国立循環器病研究センター名誉総長	心臓血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学教授	消化器科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授	内科（内分泌）
竹中 洋	大阪医科大学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟大学教授	産婦人科
田中 良明	日本大学客員教授	放射線科
谷川原 祐介	慶應義塾大学教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科教授	神経内科
坪田 一男	慶應義塾大学教授	眼科
戸山 芳昭	慶應義塾大学教授	整形外科
中川 俊男	新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長	治験
永井 良三	東京大学教授	循環器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経研究センター総長	精神科
福井 次矢	聖路加国際病院長	医療経済
○ 吉田 英機	昭和大学名誉教授	泌尿器科
渡邊 清明	国際医療福祉大学教授	臨床検査

◎ 座長

○ 座長代理

専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

○ 医療上の必要性に係る検討の状況の概要について

1. 第1回開発要請等時点での状況

平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたものについては、平成22年5月21日に企業に開発要請又は開発企業の募集を行った（第1回開発要請等）。この第1回開発要請等時点での医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計		
検討済み	必要性高い	未承認薬	8	9	8	1	10	3	11	50	108
		適応外薬	2	18	7	11	10	1	9	58	
	必要性高くない	未承認薬	3	1	1	0	1	1	1	8	
		適応外薬	2	3	9	2	4	3	0	23	
医療上の必要性について検討中	未承認薬	2	0	4	5	4	0	1	16	133	
	適応外薬	14	6	36	18	33	1	9	117		
海外承認等なし	未承認薬	3	2	3	4	3	0	1	16	99	
	適応外薬	14	13	26	9	13	0	8	83		
承認済み	未承認薬	0	0	0	0	1	0	0	1	3	
	適応外薬	0	0	1	0	1	0	0	2		
合計			48	52	95	50	80	9	40	374	

2. 第1回開発要請時点で検討中であったものに係る評価の進捗状況

第1回開発要請等時点で医療上の必要性について検討中であったもの（133件）について、平成22年9月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計		
検討済み	必要性高い	未承認薬	0	0	2	2	3	0	0	7	45
		適応外薬	4	2	2	7	17	1	5	38	
	必要性高くない	未承認薬	1	0	0	0	0	0	0	1	
		適応外薬	3	1	2	0	10	0	0	16	
医療上の必要性について検討中	未承認薬	1	0	2	2	0	0	1	6	62	
	適応外薬	7	2	28	10	5	0	4	56		
海外承認等なし	未承認薬	0	0	0	1	1	0	0	2	9	
	適応外薬	0	1	4	1	1	0	0	7		
合計			16	6	40	23	37	1	10	133	

今回新たに検討済みとしたものについて、WGの評価を資料3-1~3-7に取りまとめた。また、現在検討中であるものについて資料6-1、海外承認又は公的保険適用がないものについて資料6-2、承認済みのものについて資料6-3に掲載した。

○ 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされた108件については、平成22年5月21日に企業に開発要請（91件）又は開発企業の募集（17件）を行い、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。各専門作業班（WG）における検討の進捗状況は下表のとおりである。

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
企業に開発要請したもの		5	25	15	10	19	4	13	91
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
	適応外薬	0	6	0	6	3	1	3	19
既に開発に着手しているもの （承認申請済みのものを含む）	未承認薬	2	8	8	1	6	1	2	28
	適応外薬	0	2	7	0	6	0	0	15
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	2	1	0	0	2	2	2	9
	適応外薬	0	1	0	0	2	0	2	5
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について検討中のもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	1	1
	適応外薬	1	7	0	3	0	0	3	14
開発企業を公募したもの									17
合計									108

また、検討内容の一覧を資料5-1に掲載した。

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- 第4回検討会議において104件の開発工程表の評価を行った。結果は以下のとおり。

現時点において、下記の評価基準に照らして適切なもの	66件
公知申請を予定しているが、WGが検討中であったためその評価を保留したもの	32件
公知申請を予定しているが臨床試験の実施が必要との評価結果に基づき、開発企業に再提出を求めたもの	6件

- 再提出を求めた6件については、提出期限である9月24日までに全ての再提出があった。
- 提出された開発工程表の現状については資料7-2「企業から再提出された開発工程表の概要等」参照。

(参考) 開発工程表の評価基準について（第4回検討会議にて了承されたもの）

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか評価を行う。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて各開発計画の評価を行う。

開発工程表の評価基準

- ①. 既に承認申請済みのもの、治験届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。
- ②. 公知申請予定のもので、開発要請から半年以内（2010年11月まで）に申請を予定しており、WGの結論により公知申請が可能とされたものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発について適切に開発計画をたてたものと評価する※。
- ③. 治験を予定しているもので、開発要請から1年以内（2011年5月まで）に治験届提出予定としたものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発について、適切に開発計画をたてたものと評価する。
- ④. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間を考慮して個別に評価を行う。

※ 公知申請予定のもので、開発要請から半年以内（2010年11月まで）に申請を予定しているが、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。

企業から提出された開発工程表の概要等

1. 企業から開発工程表の提出のあった医薬品

第4回検討会議（平成22年8月3日）終了後、企業からの開発工程表の再提出を踏まえた状況（網掛け部分は、第4回検討会議資料との変更点）

	件数
承認申請済み	20
治験届提出済み	31
公知申請予定	32
治験届提出予定	14
その他	7
合計	104

（参考）第4回検討会議前に企業から提出された開発工程表の提出状況

	件数
承認申請済み	13
治験届提出済み	25
公知申請予定	45
治験届提出予定	14
その他	7
合計	104

※以下の理由により開発要請件数(91件)以上の開発工程表(104件)が提出された。

- 効能ごとに区別した開発工程表の提出があったもの
（5件の開発要請に対し、12件の開発工程表の提出）
- 複数企業への開発要請に対してそれぞれの企業から開発工程表の提出があったもの
（6件の開発要請に対し、12件の開発工程表の提出）

2. 開発工程表の評価基準別表

※ 網掛け部分は、第4回検討会議資料との変更点

a. 評価基準①に該当するもの(承認申請済みのもの、治験届提出済みのもの)

		計
承認申請済み	20	51
治験届提出済み	31	

※第4回検討会議終了時点より、「承認申請済み」が7件、「治験届提出済み」が6件増加。
 「承認申請済み」で増加した7件については、第4回検討会議において「b」と分類していたが、
 今般公知申請がなされたもの。
 「治験届提出済み」で増加した6件のうち1件については、第4回検討会議において「f」と分類し、
 開発工程表の再提出を求めたところ、今般再提出された開発工程表において、
 既に治験届提出済みとの報告があったもの。
 「治験届提出済み」で増加した6件のうち5件については、第4回検討会議において「c」と分類していたが、
 今般開発工程表に記載の開発計画に基づき治験届の提出があったもの。

b. 評価基準②に該当するもの

(開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの)

	2010年						計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	
公知申請予定	0	0	0	0	0	14	14

※第4回検討会議終了時点より、7件減少、14件増加。
 減少した7件については、第4回検討会議の結論を受け、
 公知申請がなされたため、「a.承認申請済み」に移行したもの。
 増加した14件については、第4回検討会議において「g」と分類し、評価を保留していたところ、
 今般新たにWGより公知申請が可能とされたもの。

c. 評価基準③に該当するもの(開発要請後一年以内に治験届を提出するもの)

	2010年							2011年					計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	
治験届提出予定	0	0	0	0	0	1	1	4	0	2	2	4	14

※第4回検討会議終了時点より、5件減少、5件増加。
 減少した5件については、開発工程表に記載の開発計画に基づき治験届の提出があったため、
 「a.治験届け提出済み」に移行したもの。
 増加した5件については、第4回検討会議において「f」と分類し、開発工程表の再提出を求めたところ、
 今般再提出された開発工程表において、開発要請後一年以内に治験届を提出するとの
 報告があったもの。

計
79

d. 評価基準④に該当するもの(開発要請後半年後以降に公知申請を予定するもの。)

	2010年	2011年								計
	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	
公知申請予定	4	0	0	0	0	0	0	1	0	5

※第4回検討会議終了時点では、WGにおいて公知申請の該当性について検討中であったため評価保留とされたもの。このうち2件については、今般WGより公知申請が可能とされた。

e. 評価基準④に該当するもの(その他)

その他	7
-----	---

※第4回検討会議において、個別の事情を考慮し、現時点では適切なものと評価したもの。

f. 評価基準④に該当するもの(公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施が必要とされたもの)

公知申請予定	1
--------	---

※第4回検討会議終了時点より、6件減少、1件増加。
減少した6件については、第4回検討会議の結論を受け開発工程表が再提出されたため、「a」(1件)及び「c」(5件)に移行したもの。
増加した1件については、第4回検討会議において「g」と分類し、評価を保留をしていたところ、今般WGの結論により臨床試験の実施が必要とされたもの。

g. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であることから今回は評価を保留するもの

	2010年						計
	6月	7月	8月	9月	10月	11月	
公知申請予定	0	0	0	0	0	12	12

※第4回検討会議終了時点より、15件減少。
このうち14件については、新たにWGより公知申請が可能とされたため、「b」に移行したもの。
1件については、WGの結論により臨床試験の実施が必要とされたため、「f」に移行したもの。

計	13
---	----

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-1. 評価基準①に該当するもののうち、既に承認申請済みのもの(20件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群
27	サノフィ・アベンティス	アミオダロン	アンカロン錠	心不全(低心機能)に伴う心房細動
76	中外製薬	エルロチニブ	タルセバ	治癒・切除不能な膵癌(注:申請中の効能・効果の記載。タルセバ錠25mg, 同100mgに係る一変申請。)
96	ヤンセンファーマ	ガラタミン	Radazyne (米国)、 Reminyl (英国)	軽度から中等度のアルツハイマー型認知症
190	サノフィ・アベンティス	ドセタキセル	タキソテール点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大
202	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	心性浮腫
238	アボット製薬	パンクレアチン	Creon	「嚢胞線維症(cystic fibrosis, CF)患者の脂肪吸収および栄養状態の改善」を適応症とした製剤の開発
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	内分泌療法後に進行または再発したエストロゲン受容体陽性の閉経後乳癌患者を対象として開発
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛 (歯科治療後神経因性疼痛を含む)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
278	中外製薬	ペバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌
319	第一三共	メマンチン	Namenda(米)、 Ebixel/Axural(英独仏)	中等度から高度のアルツハイマー型認知症
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	exelon	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症の治療
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	申請時効能・効果案:5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群による貧血
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	全身性血管炎の自覚的並びに他覚的症状の寛解導入
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	全身性エリテマトーデスの自覚的並びに他覚的症状の寛解導入
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症)の自覚的並びに他覚的症状の寛解導入
212	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン注射用	ハイカムチン注射用1.1mg(ノギテカン塩酸塩)初回化学療法が無効の再発卵巣癌
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	卵巣癌
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児適応の追加

a - 2. 評価基準①に該当するもののうち、既に治験届提出済みのもの(31件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
5	ノーベルファーマ	5-アミノレブリン酸塩酸塩	Gliolan	悪性神経膠腫(WHOグレードⅢ及びⅣ)に対する手術における悪性組織の視覚化
6	日本新薬	アカムプロセートカルシウム	未定	アルコール依存症患者における抗酒療法
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	腋窩多汗症
12	日本メジフィジックス	Ioflupane I123 Injection	DaTSCAN	PS患者及び当該疾患を疑う患者におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ. レビー小体型認知症患者及び当該疾患を疑う患者におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ
23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	成人期(18歳以上)における注意欠陥/多動性障害
51	コヴィディエン ジャパン	インジウム(111In)ペンテトレオチド	OctreoScan	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	心筋梗塞後の心不全
81	ノバルティス ファーマ	オクスカルバゼピン	Trileptal	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	ILARIS	2歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群(CAPS) ・家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS) ・Muckle-Wells 症候群(MWS) ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患(NOMID) (要望を含むCAPSの3つのフェノタイプすべてについて申請予定)
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	てんかん部分発作の小児適応の追加
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	Gliadel Wafer/Gliabel Implant	悪性神経膠腫

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
156	明治製菓	スチリペントール	Diacomit	乳児重症ミオクロニーてんかん治療薬としての承認
159a	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部扁平上皮癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)
159b	メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部扁平上皮癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)
171	ノーベルファーマ	タルク	STERITALC	悪性胸水の再貯留抑制
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法
199	日本新薬	トラマドール経口剤	トラマールカプセル	・経口剤を癌性疼痛で申請中(2010年4月部会通過) ・慢性非がん性疼痛の適応拡大(線維筋痛症に適用可能)
200	日本臓器製薬	トラマドール経口徐放剤	未定	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加
203	持田製薬	トレプロスチニル	Remodulin(米)	肺動脈性肺高血圧
205	バイオジェン・アイデック	ナタリズマブ	Tysabri	再発寛解型多発性硬化症患者の再発抑制
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトイン	CereByx /Pro-Epanutin	てんかん重積状態、脳外科手術前・術中・術後及び頭部外傷後にけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合、並びに経口フェニトイン製剤の投与が不可能又は不適切な場合の代替

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容
291	万有製薬	ポリノスタット	ゾリンザカプセル(予定名)	皮膚T細胞リンパ腫
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫
349	エーザイ	ルフィナマイド	Inovelon (欧州)、Banzel (米)	レノックス・ガストー症候群(4歳以上)に伴う発作に対する併用療法
352a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	Keppra	4歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法等
105	テバ・ファーマスーティカル	グラチラマー酢酸塩	Copaxone	<p>効能・効果: 多発性硬化症の再発予防</p> <p>用法・用量: <米国、英国、独国、仏国></p> <p>用量: 20mg</p> <p>投与経路: 皮下注射</p> <p>投与頻度: 毎日</p> <p>適応病型: 再発寛解型</p>
26	シャイアー	アナグレリド	未定	本態性血小板血症(ET)の治療
293a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ニーマン・ピック病C型
348a	ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	未定	原発性低リン血症性くる病患者を対象とした、第Ⅲ相試験と継続投与試験
352b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	Keppra	6歳以上(欧州では12歳以上)の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ヴィヴァグロビン	原発性免疫不全症候群(PID)の成人及び小児患者における抗体補充療法

b. 評価基準②に該当するもの

(開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの)(14件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグ アニジン(123I)	ミオMIBG-I 123注射液	褐色細胞腫の診断	2010年11月
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン	ステロイド治療抵抗性全身性エリテマ トーデス(成人、小児)	2010年11月
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン	ステロイド治療抵抗性全身性エリテマ トーデス(成人、小児)	2010年11月
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン	顕微鏡的多発血管炎及びWegener肉 芽腫症	2010年11月
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン	顕微鏡的多発血管炎及びWegener肉 芽腫症	2010年11月
60	サンド	エタンプトール塩酸 塩	エサンプトール錠	効能・効果:非結核性抗酸菌症 用法・用量:エタンプトール塩酸塩として 0.5~0.75gを1日1回経口投与	2010年11月
60	科研製薬	エタンプトール塩酸	エプトール錠	非結核性抗酸菌症	2010年11月
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウ ム経口剤	デパケン、デパケンR、デ パケン細粒、デパケンシ ロップ	片頭痛	2010年11月
244	田辺三菱製薬	ピソプロロールフマ ル酸塩	メインテート	慢性心不全	2010年11月
255	日本化薬	ピンプラスチン硫酸 塩	エクザール	ランゲルハンス細胞組織球症(LCH) 6 mg/m ² , 週1回静脈内注射	2010年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注 ワソラン錠	上室性の頻脈性不整脈の小児適応の追加	2010年11月
342	サンド	リファンピシン	リマクタン	効能・効果:非結核性抗酸菌症 用法・用量:リファンピシンとして1回 300mg~600mg(力価)を1日1回毎日経 口投与(最大600mg(力価))	2010年11月
342	第一三共	リファンピシン	リファジン	非結核性抗酸菌および非結核性抗酸 菌症	2010年11月
363	ベネシス	抗D(Rho)人免疫グ ロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注 用 抗Dグロブリン筋注用	妊娠28週、検査・処置後(羊水検査、臍 帯血検査、児頭外回転の実施)、流産 後、子宮外妊娠後、子宮内胎児死亡後	2010年11月

c. 評価基準③に該当するもの(一年以内に治験届を提出するもの)(14件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					治験届予定(予定月)
180	フェリング・ファーマ	デスマプレシン酢酸塩経口剤	デスマプレシン酢酸塩経口剤	中枢性尿崩症、経口剤の追加	2010年11月
142	マイラン製薬	システアミン	Cystagon Capsule	シスチノーシス(シスチン蓄積症)	2010年12月
50	バイエル薬品	イロプロスト	Ventavis	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ)	2011年1月
77b	大塚製薬	レボカルニチン	未定	乳幼児のための液剤の開発	2011年1月
77c	大塚製薬	レボカルニチン	未定	急性期の患者及び経口摂取ができない患者に対して静注用製剤の開発	2011年1月
182	TSD Japan	デニロイキン ディフテイトックス	ONTAK	悪性細胞がインターロイキン2(IL-2)受容体の構成要素CD25を発現している(CD25+)、持続性もしくは再発性の皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の治療	2011年1月
189	ヤンセンファーマ	ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	2011年4月
94	ベーリンガー・インゲルハイム	カフェインクエン酸塩	CAFCIT Injection、CAFCIT Oral solution	早産児無呼吸発作(在胎28~33週)の短期治療	2011年5月
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン小児用製剤	ディオバン錠	6~16歳の小児高血圧症	2011年5月
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	Zanozar	転移を有する悪性膵内分泌腫瘍・神経内分泌腫瘍・カルチノイド腫瘍	2011年3月
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、錠	小児用法用量の設定	2011年3月
173	サノフィ・アベンティス	チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン	Typhim Vi	成人及び2歳以上の小児の腸チフスの感染予防	2011年4月

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					治験計画届提出予定(予定月)
53	シエリング・プラウ	インターフェロン α -2b	イントロンA注射液	悪性黒色腫	2011年5月
374	サノフィ・アベンティス	髄膜炎菌(グループA、C、Y and W-135)多糖体ジフテリアトキソイド結合体	Menactra	Neisseria meningitides serogroup A, C, Y and W-135による侵襲性の髄膜炎菌感染症の予防(2歳から55歳)	2011年5月

d. 評価基準④に該当するもの(開発要請後半年後以降に公知申請を予定するもの)(5件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報	WGの検討状況
					公知申請予定(予定月)	
77a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症 150mg/kgまで増量可能	2010年12月	公知申請に該当する (第4回検討会議の結論により保留とされたが、今回改めて公知申請に該当するとしたもの。)
69	ノボ ノルディス クファーマ	エプタコグ アルファ (活性型)(遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板蛋白GP IIb-IIIa或いはHLAに対する抗体を保有するため、血小板輸血に対する治療効果が見込めない گرانツマン血小板無力症患者の出血抑制	2010年12月	公知申請に該当する
64	万有製薬	エナラプリル マレイ ン酸塩	レニベース錠	小児高血圧	2010年12月	検討中
246	佐藤製薬	ヒトチロトロピンアル ファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	アブレーションの補助	2010年12月	検討中
55	第一三共	インドシアニングリー ン	ジアグノグリーン注 射用	脳主幹動脈の血流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)	2011年7月 使用実態調査に時間を要するため	検討中

e. 評価基準④に該当するもの(その他)(7件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
11	日本メジフィジックス	Ca-DTPA	Ditripentat-Heyl(独) pentetate calcium trisodium injection (米)	放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進	治験の実施が困難であるため、既存データを以て2010年11月頃申請予定
13	日本メジフィジックス	Zn-DTPA	Zink-trinatrium-pentetat (独) Pentetate Zinc Trisodium Injection(米)	放射性金属(アメリシウム、プルトニウム、キュリウム、カリホルニウム、バークリウム)中毒の長期治療 プルトニウム、アメリシウム、キュリウム体内汚染が判明した、またはその疑いのある患者の汚染物質の排泄の促進	治験の実施が困難であるため、既存データを以て2010年11月頃申請予定
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	Mepron	ニューモシスチス肺炎の治療、予防	既存データを以て2011年3月頃申請予定
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル(予定)	嚢胞性線維症患者の肺機能の改善	ライセンス保有者と交渉中
293b	アクテリオンファーマシュー ティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病 I 型	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、今後治験の実施を検討する
348b	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	未定	ファンコニ症候群を適応とする経ロリン酸製剤の開発	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、今後公知申請を検討する
348c	ゼリア新薬工業	経ロリン酸塩製剤	未定	低リン血症を適応とする経ロリン酸製剤の開発	同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、今後公知申請を検討する

f. 評価基準④に該当するもの

(公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施が必要とされたもの)(1件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
318	サンノーバ	メナテトレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防	2010年11月

g. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、
WGが検討中であることから今回は評価を保留するもの(12件)

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸	ノルバスク錠、ノルバスクOD	高血圧症に対する小児用法用量の設定	2010年11月
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸	アムロジン錠、アムロジンOD	小児高血圧症	2010年11月
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑の効能追加	2010年11月
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	TOBI	吸入用製剤の剤形追加 腭嚥胞線維症患者の緑膿菌気道感染症の治療	2010年11月
264.2	ファイザー	フルコナゾール小児用経口混濁剤	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注用	小児用法用量の設定 小児用懸濁剤の開発	2010年11月
273	大日本住友製薬	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	片頭痛における頭痛発作の予防	2010年11月
304	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2010年11月

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発工程表情報
					公知申請予定(予定月)
313	塩野義製薬	メロニダゾール経口剤	フラジール内服錠	○バクテロイデス属, プレボテラ属, ポルフィオモナス属, フソバクテリウム属, ペプトストレプトコッカス属による下記疾患 表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, 骨髄炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肝膿瘍, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 脳膿瘍 ○アメーバ赤痢 ○ランブル鞭毛虫感染症	2010年11月
315	塩野義製薬	メロニダゾール経口剤, 経腔剤	フラジール内服錠、腔錠	流産・早産, 産褥子宮内膜炎, 帝王切開後感染症の原因となる細菌性膣症の治療	2010年11月
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	6歳以上且つ20kg以上の幼児、20kg以上の小児に対する投与についての用法・用量の一部変更	2010年11月
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス	高血圧症の6-16歳の小児の適応追加	2010年11月
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	中枢性思春期早発症、最大投与量を90 μ g/kg/4週から180 μ g/kg/4週に変更する(皮下投与)	2010年11月

平成22年度改定において保険収載された先進医療技術

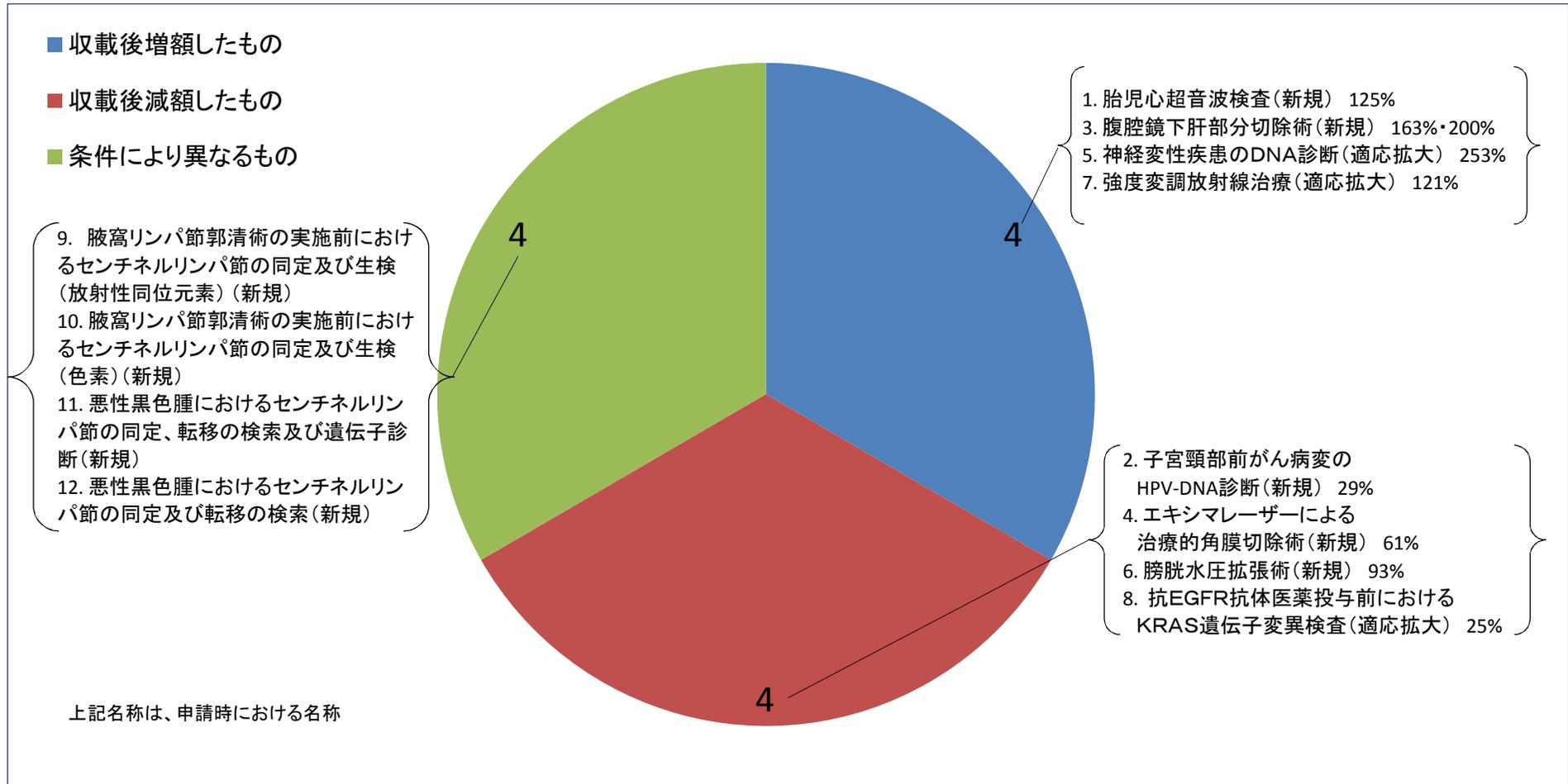
種別	先進医療技術名	先進医療適用日	自己負担※ 1		保険収載された名称	収載後の点数※3	収載 前後 の比 ※2	備考
1 新規	胎児心超音波検査	平成18年6月1日	¥8,000	➡	胎児心エコー法	1000点	125%	
2 新規	子宮頸部前がん病変のHPV-DNA診断	平成12年3月1日	¥12,284	➡	HPV核酸同定検査	360点	29%	
3 新規	腹腔鏡下肝部分切除術	平成12年7月1日	¥311,000	➡	腹腔鏡下肝切除術	部分切除: 50600点	163%	
						外側区域切除: 62100点	200%	
4 新規	エキシマレーザーによる治療的角膜切除術	平成13年3月1日	¥163,100	➡	治療的角膜切除術	10000点	61%	
5 適応拡大	神経変性疾患のDNA診断	平成15年9月1日	¥15,800	➡	遺伝子的検査 (ハンチントン舞蹈病・球脊髄性筋萎縮症を追加)	4000点	253%	
6 新規	膀胱水圧拡張術	平成19年9月1日	¥59,000	➡	膀胱水圧拡張術	5500点	93%	
7 適応拡大	強度変調放射線治療	平成20年12月1日	¥788,000	➡	強度変調放射線治療(頭頸部・前立腺・中枢神経の 原発性腫瘍から限局性の固形悪性腫瘍に適応拡大)	95000点 例)週5日・6週の照射で 算出した場合	121%	1回目:3000点 2回目:1000点 放射線治療管理料:5000点
8 適応拡大	抗EGFR抗体医薬投与前における KRAS遺伝子変異検査	平成21年3月1日	¥80,000	➡	悪性腫瘍遺伝子検査 (大腸癌におけるEGFR遺伝子検査又は K-ras遺伝子検査、悪性黒色腫センチネルリンパ節 生検に係る遺伝子検査を追加)	2000点	25%	
9 新規	腋窩リンパ節郭清術の実施前における センチネルリンパ節の同定及び生検(放射性同位 元素)	平成15年9月1日	¥102,000 (放射性同 位元素と色 素の併用)	➡	センチネルリンパ節生検(併用法)	5000点	-	放射性同位元素の薬剤料は 別途算定可 (色素は不可) 病理組織標本作製 880点 病理診断料 500点 免疫染色病理組織標本作製 400点
10 新規	腋窩リンパ節郭清術の実施前における センチネルリンパ節の同定及び生検(色素)				センチネルリンパ節生検(単独法)	3000点	-	
11 新規	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の 同定、転移の検索及び遺伝子診断	平成15年4月1日	¥91,800	➡	悪性黒色腫 センチネルリンパ節加算	5000点	-	放射性同位元素の薬剤料は 別途算定可 病理組織標本作製 880点 病理診断料 500点 免疫染色病理組織標本作製 400点 悪性腫瘍遺伝子検査 2000点
12 新規	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の 同定及び転移の検索	平成15年9月1日	¥102,000				-	

※1 先進(高度先進)承認(新規技術として)時の、届出医療機関における、典型的な症例に要した費用(先進医療承認申請書等より)

※2 先進医療適用時の「自己負担※1」に対する保険収載後の医療費(点数)の比

※3 加算等を算定しない場合

平成22年度改定において保険収載された先進医療技術に係る費用と保険点数の比較



平成22年10月27日

日本病院団体協議会

「同一医療機関における同一日の複数診療科受診の状況調査」結果概要

1. 調査目的

同一医療機関で同一日に複数科を受診した初・再診料の算定状況と受診者数の把握
およびこれに基づく医療費への影響額の推計

2. 調査対象

日病協加盟団体の会員（無作為抽出）

3. 調査時期

平成22年7月の1ヵ月間

4. 調査方法

表形式によるアンケート送付方式とし、必要事項のみ空欄に記入する形式

5. 回答状況

調査表送付病院数	2,529
回答病院数	674
回答率(%)	26.7

注：複数の病院団体に加盟している病院からの回答は、重複を調整

6. 解析対象

674病院のうち、

- ・【資料1】について、「初診料・再診料の算定状況」に記入のない病院、仕分けられていない病院等の8病院を除く666病院を対象。
- ・【資料2】について、「同一日の複数診療科受診の状況」に記入のない病院、細分化されていない病院等の122病院を除く552病院を対象。

7. 解析結果

7-1. 初診料・再診料の算定状況【資料1】(P. 1)

- ・初再診料を算定出来なかった患者数は、200床未満8.7%、200床以上11.5%。
- ・ただし、回答病院のうち、「1. 初診料、再診料の算定状況」について、両者をシステム上で仕分けられた病院は460病院。これを同様に解析しても、ほぼ同じ結果となった。

7-2. 同一日の複数診療科受診の状況【資料2】(P. 3)

- ・1人あたりの受診科数は、200床未満1.09科、200床以上1.11科。

8. 複数科受診を算定したときの影響額推計【資料3】(P. 5)

- ・外来患者のうち初再診料を算定出来なかった患者に対して、再診料を算定した場合に増加する医療費額を、患者数割合および病床数に基づいて推計。

以上

【資料1】初診料・再診料の算定状況

調査期間：平成22年7月の1カ月間

平成22年10月27日
日本病院団体協議会

	200床未満	%	200床以上	%	合計	%
a. 集計対象病院数	164病院		502病院		666病院	
b. 合計病床数	21,533床		237,701床		259,234床	
c. 平均病床数 (b ÷ a)	131.3床		473.5床		389.2床	
(1) ①初診の患者数 (①=②+③+④+⑤)	89,263人	14.7%	1,038,730人	13.0%	1,127,993人	13.1%
②初診料(270点)を算定した患者数	70,180人	11.5%	679,951人	8.5%	750,131人	8.7%
③初診料(135点)を算定した患者数	3,678人	0.6%	55,431人	0.7%	59,109人	0.7%
④再診料を算定した患者数	10,297人	1.7%	212,364人	2.7%	222,661人	2.6%
⑤初再診料を算定出来なかった患者数	5,108人	0.8%	90,984人	1.1%	96,092人	1.1%
(2) ⑥再診の患者数 (⑥=⑦+⑧)	519,480人	85.3%	6,932,494人	87.0%	7,451,974人	86.9%
⑦再診料を算定した患者数 ※注1	471,858人	77.5%	6,104,634人	76.6%	6,576,492人	76.6%
⑧再診料を算定出来なかった患者数	47,622人	7.8%	827,860人	10.4%	875,482人	10.2%
(3) ⑨初診、再診の患者数合計 (⑨=①+⑥)	608,743人	100.0%	7,971,224人	100.0%	8,579,967人	100.0%
(4) ⑩初再診料を算定出来なかった患者数 (⑩=⑤+⑧) 再掲	52,730人	8.7%	918,844人	11.5%	971,574人	11.3%
⑪再診料(200床未満) / 外来診療料(200床以上)	69点		70点			
⑫影響額 (⑩×⑪) × 10	36,383,700円		643,190,800円		679,574,500円	
⑬一施設あたり影響額 (⑬=⑫ / a.)	221,852円		1,281,257円		1,020,382円	
⑭一床あたり影響額 (⑭=⑫ / b.)	1,690円		2,706円		2,621円	

※注1：「再診料を算定した患者数」を、システム上、初診時、再診時に分けられないため、「⑦再診料を算定した患者数」に合算している病院がある。
(200床未満 73病院、200床以上 133病院、合計 206病院)

【資料1】初診料・再診料の算定状況

調査期間：平成22年7月の1ヵ月間

平成22年10月27日
日本病院団体協議会

参考：200床以上（502病院）

	200～400床未満		400床以上		合計	%
	232病院	68,771床	270病院	168,930床		
a. 集計対象病院数	232病院	68,771床	270病院	168,930床	502病院	
b. 合計病床数	296.4床	68,771床	625.7床	168,930床	237,701床	
c. 平均病床数 (b÷a)	296.4床	68,771床	625.7床	168,930床	473.5床	
(1) ①初診の患者数 (①=②+③+④+⑤)	277,322人	68,771床	761,408人	168,930床	1,038,730人	13.0%
②初診料(270点)を算定した患者数	191,897人		488,054人		679,951人	8.5%
③初診料(135点)を算定した患者数	16,938人		38,493人		55,431人	0.7%
④再診料を算定した患者数	48,149人		164,215人		212,364人	2.7%
⑤初再診料を算定出来なかった患者数	20,338人		70,646人		90,984人	1.1%
(2) ⑥再診の患者数 (⑥=⑦+⑧)	1,553,050人		5,379,444人		6,932,494人	87.0%
⑦再診料を算定した患者数 ※注1	1,381,858人		4,722,776人		6,104,634人	76.6%
⑧再診料を算定出来なかった患者数	171,192人		656,668人		827,860人	10.4%
(3) ⑨初診、再診の患者数合計 (⑨=①+⑥)	1,830,372人		6,140,852人		7,971,224人	100.0%
(4) ⑩初再診料を算定出来なかった患者数 (⑩=⑤+⑧) 再掲	191,530人		727,314人		918,844人	11.5%
⑪再診料(200床未満)／外来診療料(200床以上)	70点		70点			
⑫影響額 (⑩×⑪) × 10	134,071,000円		509,119,800円		643,190,800円	
⑬一施設あたり影響額 (⑬=⑫ / a.)	577,892円		1,885,629円		1,281,257円	
⑭一床あたり影響額 (⑭=⑫ / b.)	1,950円		3,014円		2,706円	

※注1：「再診料を算定した患者数」を、システム上、初診時、再診時に分けられないため、「⑦再診料を算定した患者数」に合算している病院がある。
(200床以上 133病院)

【資料2】 同一日の複数診療科受診の状況

平成22年10月27日
日本病院団体協議会

調査期間：平成22年7月の1カ月間

病床規模	集計対象 病院数	①患者実人数	②患者延べ人数	受診科数							
				1科(人)	%	2科(人)	%	3科(人)	%	4科以上(人)	%
200床未満	109	462,500	502,021	427,889	85.2%	60,562 (30,281)	12.1%	11,526 (3,842)	2.3%	2,044 (488)	0.4%
200床以上	443	6,720,885	7,443,147	6,077,700	81.7%	1,142,642 (571,321)	15.4%	182,961 (60,987)	2.5%	39,844 (9,536)	0.5%
合計	552	7,183,385	7,945,168	6,505,589	81.9%	1,203,204 (601,602)	15.1%	194,487 (64,829)	2.4%	41,888 (10,024)	0.5%

※注1：カッコ内は患者実人数

※注2：受診診療科数の細分化されていない病院を除いた集計

病床規模	1人あたり 受診科数
200床未満(②/①)	1.09
200床以上(②/①)	1.11

【資料2】同一日の複数診療科受診の状況

平成22年10月27日
日本病院団体協議会

調査期間：平成22年7月の1カ月間

参考：200床以上（443病院）

病床規模	集計対象 病院数	①患者実人数	②患者延べ人数	受診科数							
				1科(人)	%	2科(人)	%	3科(人)	%	4科以上(人)	%
200～ 400床未満	190	1,406,606	1,554,562	1,273,047	81.9%	232,738 (116,369)	15.0%	40,659 (13,553)	2.6%	8,118 (2,296)	0.5%
400床以上	253	5,314,279	5,888,585	4,804,653	81.6%	909,904 (454,952)	15.5%	142,302 (47,434)	2.4%	31,726 (7,240)	0.5%
合計	443	6,720,885	7,443,147	6,077,700	81.7%	1,142,642 (571,321)	15.4%	182,961 (60,987)	2.5%	39,844 (9,536)	0.5%

※注1：カッコ内は患者実人数

※注2：受診診療科数の細分化されていない病院を除いた集計

病床規模	1人あたり 受診科数
200～400床未満 (②/①)	1.11
400床以上 (②/①)	1.11

【資料3】

日病協調査に基づいて、外来患者のうち初再診料を算定出来なかった患者に対して再診料を算定した場合に増加する医療費額

①患者数割合に基づいて計算

「平成21年(2009)病院報告」(平成22年9月22日)によると、平成21年度の外来患者延数(年間)は、517,148,265人。
200床未満 213,192,910人、200床以上 303,955,355人。

日病協調査によると、初再診料を算定出来なかった患者数は、200床未満8.7%、200床以上11.5%。

従って、初再診料を算定出来なかった患者数は、200床未満 18,547,783人、200床以上 34,954,866人。

影響額(推計)

200床未満	12,797,970,270 円	18,547,783人×69点×10円
200床以上	24,468,406,200 円	34,954,866人×70点×10円
合計	37,266,376,470 円	

患者数割合に基づいた影響額は、373億円。

②病床数に基づいて計算

「平成21年(2009)医療施設(動態)調査報告」(平成22年9月22日)によると、平成21年10月現在における病院病床数は、1,601,476床。
200床未満 607,104床、200床以上 994,372床。

日病協調査によると、一床あたり影響額は、200床未満 1,690円、200床以上 2,706円。

影響額(推計)

200床未満	1,026,005,760 円	607,104床×1690円
200床以上	2,690,770,632 円	994,372床×2706円
合計	3,716,776,392 円	

年間	44,601,316,704 円	3,716,776,392円×12ヵ月
----	------------------	---------------------

病床数に基づいた影響額は、446億円。

■参考

(病院の入院外医療費) × (左の初再診料が占める割合) × (算定不可患者割合)
5兆円 9.8% 11.3% =554億円

以上

参考A

「同一医療機関における同一日の複数診療科受診の状況調査」協力病院数

平成22年10月27日
日本病院団体協議会

調査期間：平成22年7月の1カ月間

病院団体	調査数	回答数	200床未満	200床以上
国立大学附属病院長会議	42	42	0	42
独立行政法人国立病院機構	144	95	4	91
全国公私病院連盟	548	193	61	132
全国自治体病院協議会	159	40	6	34
全日本病院協会	200	74	46	28
日本医療法人協会	30	12	5	7
日本私立医科大学協会	60	60	5	55
日本精神科病院協会	1,213	98	31	67
日本病院会	100	29	5	24
独立行政法人労働者健康福祉機構	33	31	3	28
合計	2,529	674	166	508

※複数数の病院団体に加盟している病院からの回答は、重複を調整していずれか一つにした。

参考 B

「同一医療機関における同一日の複数診療科受診の状況調査」回答病院（開設者別）

平成 22 年 10 月 27 日
日本病院団体協議会

調査期間：平成 22 年 7 月の 1 ヶ月間

開設者		回答数	200床未満	200床以上
公的	国（含独立行政法人）	126	7	119
	国立・公立大学法人	42	0	42
	自治体（含地方独立行政法人）	57	10	47
	その他の公的	163	36	127
	小計	388	53	335
私的	私的	228	108	120
	学校法人	58	5	53
	小計	286	113	173
合計		674	166	508