

第22回 高度医療評価会議  
平成23年1月25日(火) 10:30~12:30  
厚生労働省6階共用第8会議室

山口 座長代理

猿田 座長

葉梨 構成員

伊藤 構成員

金子 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

佐藤 構成員

高嶋 技術委員

堀田 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

関原 構成員

本田 技術委員

寺本 技術委員

室長補佐 医療機器審査管理室	課長補佐 保険局医療課	企画官 保険局医療課	治験推進室長 医政局研究開発振興課	研究開発振興課長 医政局	治験推進室長補佐 高度医療専門官 医政局研究開発振興課	高度医療係長 医政局研究開発振興課
-------------------	----------------	---------------	----------------------	-----------------	-----------------------------------	----------------------

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

第22回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 23 年 1 月 25 日（火）10：30～12：30

場 所：厚生労働省 共用第 8 会議室（6 階）

（東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 第21回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果について
2. 申請技術の評価結果について
3. 協力医療機関の追加について
4. 第3項先進医療に係る取り下げについて
5. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料 1－1 第21回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

資料 1－2 高度医療再評価表（番号030）

資料 1－3 質問事項への回答

資料 1－4 医療技術の概要

資料 2－1 新規申請技術の評価結果

資料 2－2 高度医療評価表（番号031）

資料 2－3 質問事項への回答

資料 2－4 医療技術の概要

資料 2－5 高度医療評価表（番号032）

資料 2－6 永井構成員からの意見書

資料 2－7 質問事項への回答

資料 2－8 医療技術の概要

資料 3 協力医療機関の追加について

資料 4 第3項先進医療に係る取り下げについて

資料 5 世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点の整備事業について

参考資料 1 高度医療評価制度の概要

参考資料 2 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について  
（平成21年3月31日医政発第0331021号）

参考資料 3 高度医療に係る届出書等の記載要領

参考資料 4 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を  
評価する際の観点について

## 高度医療評価会議 開催要綱

### 1. 目的

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

### 2. 検討事項

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

### 3. 評価会議の構成等

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

### 4. 運営等

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

## 高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	神戸学院大学 法学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室長
せきはら 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 くにはこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった とみみつ 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 飯島 正文	昭和大学病院長
い っ し 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 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
お ち 越智 光夫	広島大学病院長
か と う 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さ か い 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さ わ 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 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 か し ま 高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長
た が み 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
た な か 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
た に が わ ら 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
で ぐ ち 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
て ら も と 寺本 明	日本医科大学大学院医学研究科長・脳神経外科 主任教授
に し お か 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほ ん だ 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 松山 晃文	先端医療振興財団 先端医療センター研究所 静岡肝臓再生研究グループ グループリーダー
み や ざ わ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

●出席者

### 第21回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

整理 番号	高度医療名	適応症	受付日	承認 状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術 委員	
030	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療	原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器に対する脳放射線治療後に生じた脳放射線壊死	H22. 10. 14	適応外 医薬品	ベバシズマブ (製品名：アバスチン) 中外製薬株式会社	大阪医科大学附属病院 (協力医療機関) 京都大学医学部附属病院 社会医療法人厚生会木 沢記念病院	柴田	村上	田島	寺本 本田	適

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-2
平成 23 年 1 月 25 日	

### 高度医療 再評価表 (番号 030)

評価委員 主担当：柴田 \_\_\_\_\_  
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：本田、寺本 \_\_\_\_\_

高度医療の名称	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により周囲から放出される血管内皮細胞増殖因子を抑え、脳放射線壊死において MRI 上で壊死巣の周囲に著明に認められる浮腫の軽減を図る。

**【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
<p>コメント欄： 大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院の3施設で実施することは適切であると考ええる。</p> <p>なお、プロトコルには記載されているが、第21回会議紹介事項3)への回答にある「ベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする」との旨を高度医療申請様式第9号「高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件」にも記載していただくことを求める。</p>			
<p>実施条件欄：</p>			

**【実施体制の評価】** 評価者：本田 \_\_\_\_\_

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
<p>コメント欄： 問題であった転移性腫瘍での出血発症率がベマシズマブに左右されないことが論文として報告された。脳への放射線治療患者は原発腫瘍より、転移性腫瘍の患者の方が多く、定位照射により長期予後が期待される患者が多い。放射線壊死そのものが</p>			

易出血性であるので注意を要するが、転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死も含めてよろしいのではないかと判断した。添付文書での「原則禁忌」に関しては、患者への説明等、規定は必要である。

限定された施設から開始することは適切と判定する。

実施体制は満足すべき体制が整っていると判断した。

実施条件欄：

【実施体制の評価】 評価者：寺本

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

コメント欄：

申請者からの回答と共に、本治療法は転移性脳腫瘍に対して脳出血の発症を助長しないとの結果（Clin Cancer Res 16, 2010）が最近報告された。ただ、ペバシズマブ（アバステン®）の現行の添付文書の中に‘原則禁忌’と明記されている事実が懸念される。医学的、あるいは統計的には確かに脳出血を有意に惹起はしないかも知れないが、そもそも脳出血発症が想定される病態であるので、試験症例中に重篤な脳出血が偶発（？）した場合の対応だけは考えておかねばならない。

転移性脳腫瘍の患者と家族に対しては、特に脳出血のリスク、添付文書の記載内容とその今日的解釈を十分に理解してもらう必要がある。

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

コメント欄：

実施条件欄：



## 【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：

CRF の内容や回収方法・回収時期等を具体的に定義し参加する研究者に誤解無く伝わるように規定することは、複数ある施設で同時並行的に被験者への治療が行われうる多施設臨床試験を実施する上で必須である。これは形式論や書類の体裁整備の問題ではなく、本申請については対象集団や施設をどこまで広げて実施されるべきかが問われたものであることから、特に重要な論点であると考えた。

解析方法等、臨床試験実施計画書の記載についてはより丁寧に記載する余地があるが、主要評価項目の解析方法は明確であること、主要評価項目で統計学的に有意な結果が得られた場合にその臨床的意義がどう解釈されうるのかについても臨床試験実施計画書に記されていることから、内容は許容しうると考えた。

臨床試験の対象となる被験者の範囲についても、現在選択可能な治療法のもとの unmet medical needs、試験治療によって期待されるベネフィット、リスクを改めて考察した上で定められている。

その他の事項も含め、修正を要する箇所について適切に対応頂いたと判断し、いずれの項目も「適」とした。

## 実施条件欄：

【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	40 例	予定試験期間	承認日～2 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
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。）			

※試験期間及び症例数の設定根拠

脳放射線壊死は難治性疾患であり、この病態に対する標準治療は存在せず、上記「被験者の適格基準及び選定方法」に記したように「本治療以外に症状の改善が期待できない症例」が対象となっている。

過去 5 年間（2004 年 6 月より 2009 年 7 月）に大阪医科大学において、経験した症候性放射線壊死は 27 例であり、そのうち 6 例に本プロトコル治療に則り、ベバシズマブの投与を完結した。ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は 22 例中 4 例のみであった。よって 20%がステロイドホルモン、抗凝固療法等の内科的治療により改善している。（Miyatake S et al 論文投稿中）脳放射線壊死に対する標準的治療法がないことから、上記経験より閾値を 20%に設定し、大阪医科大学でのベバシズマブの使用経験から期待値を 45%に設定した。この条件で、有意水準 5%（両側）、検出力 90%以上とするために必要な症例数は 37 例と算出された。その上で、症例の脱落等を考慮し、予測される全体での目標症例数を 40 例とした。

平成 22 年 12 月 22 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項(柴田構成員)」に対して以下の回答を行う。

1) 治療方法の標準化が必要であり、まず単施設でそれが出来た後に他の医療機関を含める方針とすべきではないか。

すでに大阪医科大学においては、以下の治療方針を確立し遵守している。

すなわち、症候性放射線壊死に対して、アミノ酸トレーサーによる診断確定後、まずは1か月以上、ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を行う。その後臨床症状および画像上浮腫の改善を認めない症例に対しては、手術もしくはベバシズマブ投与による治療を行う。この際、まず手術による壊死巣除去を優先し、壊死巣除去術が困難な(病変が機能野にある、あるいは手術ハイリスク)患者に対してのみ、ベバシズマブ投与による治療を行う。

この治療方針はプロトコル 1 1-1 2 ページ、「5. 患者選択基準」にすでに明記している。よって、本臨床試験においては、このプロトコルを遵守することが参加条件となる。この点はすでにプロトコルに明記しているので、新旧対応表は用意していない。

2) 今回選択された有効性の評価指標によって、対象となる患者での臨床経過による変動と、今回の試験治療の効果による変動とが区別可能であるのか、用いられている有効性の評価指標によって治療の有効性が示し得るものであるのか、評価指標設定の妥当性について説明されたい。

以下にステロイド、ワーファリン、ビタミン E が著効を示した、症候性脳放射線壊死の症例を提示する。この症例は膠芽腫に対して、BNCT、追加 X 線加療、テモゾロミド内服加療により良好な臨床経過を示していたが、加療1年半後に症候性放射線壊死を来たした。壊死巣除去を行い、その後抗凝固、ビタミン E の内服加療により放射線壊死の発症の予防に努めており、良好な経過であったが、この時点で妊娠を希望され、催奇形成の恐れのある、テモゾロミドとワーファリンの投与を中止した。その半年後より、失見当識、動作緩慢等の症状が出現し、1月間、ワーファリンのみ再開したところ、以下のMRIが示すように、顕著な浮腫の軽快を示し、上記臨床症状も軽快した。

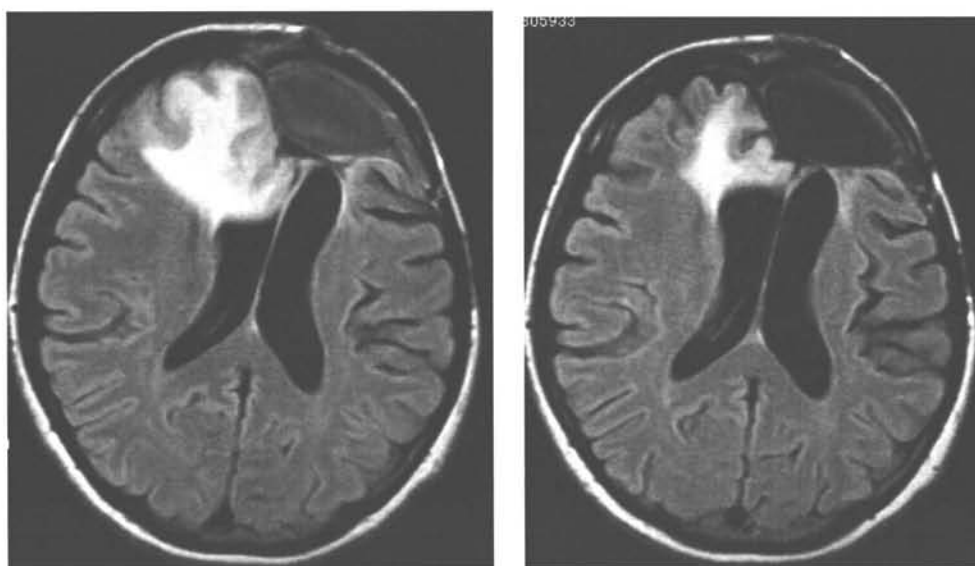
われわれの限られた経験ではあるが、このようにステロイド、抗凝固、ビタミン E 等の内科的加療が奏効を示す症例は、1月間で有効に作用し、無効例にはこの治療をいたずらに伸ばしても軽快しない。かつ無効な治療を長期に渡り行うと症状が不可逆的となること

も予想されるので、倫理的観点からも 1 月間という内科的治療期間を設定した。この点は申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に記している。

また、同申請書 7-2 「予定の試験期間及び症例数」に記したように、ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は 22 例中 4 例のみであり、われわれが経験したベバシズマブの奏効率（申請書 3. 「期待される適応症、効能及び効果」に記した数値を用いると 6 例中 4 例の 66.7%）とは十分に統計学的有意差を証明するものと思われる。

ワーファリン中止 6 ヶ月後、  
ワーファリン再開直前

ワーファリン再開 1 月後



この点はすでに申請書に明記しているもので、新旧対応表は用意していない。

### 3) 臨床試験デザインについて

対象（原発性のみとするか転移性も含めるか）、医療機関の範囲に係わる指摘を踏まえ、試験デザインを変更すること。

医療機関の範囲に関する計画変更の案としては、

- a. 今回の臨床試験を二段階試験とし、まず単施設で数例の登録・経過観察を行った後に一定の条件（事前に臨床試験実施計画書に定めた基準）を満たすことが確認できた段階で、参加する医療機関を拡大し同一臨床試験として継続する。
- b. 今回の臨床試験を単施設のみの試験として速やかに実施し、その結果を踏まえ、改めて次の試験を多施設臨床試験として計画・実施する。

などが考えられる。

a、b共に単施設での実施を含めることの臨床試験運営上のメリットとして、仮に事前に想定した CRF 収集やデータ管理等の手続きに混乱が生じて、単施設であれば軌道修正が可能で、臨床試験結果が十分に解析出来ない・被験者の安全性を担保するための管理に問題が生じる可能性を避けられる等が挙げられる。なお、aの場合、試験の進捗管理、中間段階でのデータの収集・解析、協力医療機関拡大の手続き等、臨床試験実施のロジスティクスが複雑になることから、申請者側の体制によっては、臨床試験実施時に混乱が生じる可能性がある。一方、現在提出されている臨床試験実施計画書からは、この臨床試験結果のみで薬事承認を取得するまでの根拠を示すことは困難であると思われることから、bのデザインを選択したとしても、開発上のデメリットはさほど大きくないと思われる。

以上の 2 案以外であっても、被験者の安全性に配慮した科学的・倫理的に妥当なデザインで、かつ、申請者側の体制・臨床試験実施上の経験等から実施可能なデザインがあれば提案されたい。

この照会は「臨床試験デザイン」について、以下の 2 つの問題を含有している。すなわち、対象疾患に転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死をも含めるか否かという問題、および参加医療機関の範囲に関する問題である。

まず、対象疾患に転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死をも含めるか否かについて、意見を述べる。

結論として、十分な規定を設けた上で、含めるべきと考える。

まず、転移性脳腫瘍を原因疾患とした脳放射線壊死を対象とすべきではないという論拠は、プロトコル「2.2 試験計画の対象」に記したように、「初期の海外臨床試験 (Ph1) において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めた例が報告され、以後の試験では脳転移を有する患者が除外されたことから、日本国内では、現行の添付文書において、脳転移を有する患者は【原則禁忌】とされている。」ことによるとと思われる。

ヨーロッパでは同様に転移性脳腫瘍に対して、ベバシズマブの投与は当初禁忌として取り扱われたが、その後実施した臨床試験等から、脳転移患者での脳出血に関するデータが集積され、転移性脳腫瘍に対するベバシズマブの投与は必ずしも出血のリスクを助長しないことが明らかにされたことを受けて、(Clin Cancer Res; 16(1); 269-78, 2010)、「禁忌」の項から「脳転移を有する患者」の記載は削除された。プロトコルではこの論文を引用文献に追加している。以上が安全性の観点から、「転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死を除外する必要はない」という論拠である。この部分はプロトコルに明記した。ただし、脳放射線壊死自体、自然経過として、出血を来すことが多く、注意を要する病態である。

ついで、自験例（平成 22 年 1 月 19 日付け回答文書における大阪医科大学症例 2、5、6 例目）や、木沢記念病院での症例（別添資料「木沢記念病院経験症例」Case HN）のように、実際に転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症候性脳放射線壊死でも原発性脳腫瘍を

基礎疾患とした症候性脳放射線壊死と同様にベバシズマブの投与が有効であることを経験している。また、実臨床の場では転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療が盛んに行われ、症候性脳放射線壊死を引き起こし、治療に難渋する症例が多く、数の上でも、原発性脳腫瘍を原因疾患とした症候性脳放射線壊死よりも多いことが予想される。

また、欧米からは転移性脳腫瘍を原因疾患とした症候性脳放射線壊死に対して、ベバシズマブ投与の有効性を示した報告はなく、学問的にも遂行に値する臨床試験と考える。ただし、転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症例の選択は、当然慎重を期する必要がある、以下に述べる規定を設け、プロトコル 1 2 ページ、「5. 患者選択基準」および申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に明記した。

(11) 転移性脳腫瘍に対する放射線治療後の脳放射線壊死を対象とする場合は上記条件に加えて以下の条件を満たすことが必要である。

- a) アミノ酸もしくは FDG をトレーサーとする PET もしくは他の画像診断で、原発巣、脳内転移巣および全身に活動性の病変を認めないこと。
  - b) 腫瘍マーカー測定可能症例では少なくともその値が正常値以内であること。
- また、(9)の 3 か月以上の生存が期待できる患者も当然そのまま適応される。

ついで、参加医療機関の範囲について、意見を述べる。参加医療機関を大阪医科大学一施設に限って臨床試験を始めるという考えが、a 案、b 案に共通しており、同両案の違いはその臨床試験の規模の違いにある。もともと、施設を絞る方針は、大阪医科大学以外の施設における経験症例数が少ないことを論拠にしたものと思われる。

一方、申請書に記載した症例数（京都大学および木沢記念病院各 1 例）は申請書の初稿を用意した 2010 年初頭に各施設に問い合わせを行った折の回答による記載であり、そのまま平成 22 年 1 月 10 日付けの回答文書に経験症例として厚労省に提出したものである。実際には京都大学は更に 5 例、木沢記念病院も 5 例（前回記載分を含めると両施設とも計 6 例）の症候性脳放射線壊死に対するベバシズマブの治療経験を有し、その臨床経験は十分であると考えられる（別添資料京大病院経験症例、木沢記念病院経験症例参照）。よって、本臨床試験を開始するにあたり、大阪医科大学以外に、京都大学、木沢記念病院は当初からの参画をお願いし、高度医療評価会議においても認めていただきたい。

また、本臨床試験を安全に実施するために以下の施設参加基準を設け、プロトコルに追加記載した。以下プロトコル 8 ページ、「2.7 本試験参加施設基準」より抜粋。

2.5 試験計画設定の根拠の項で紹介したように、また、8. 予期される有害反応で記載するように、ベバシズマブの使用により、重篤な副作用をきたす可能性も想定できる。よって、そのようは有害事象に対応しうる施設を本臨床試験の参加施設として登録する。すなわち、本試験参加施設基準として、最低 3 例のベバシズマブ投与経験を有する施設とする。ただし、この 3 例は本臨床試験の対象である症候性脳放射線壊死のみならず、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用経験も認めるものとする。後者も

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

その施設基準としてカウントする根拠を述べる。上述のように、悪性神経膠腫に対するベバシズマブの一回投与量は本臨床試験で用いる投与量の倍量であり、かつ使用期間も長期間にわたる。よって、副作用に遭遇する機会は悪性神経膠腫に使用する方が、本臨床試験に使用する場合よりも多いことが容易に想像できる。それゆえ、ベバシズマブの使用経験として、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としての使用経験もカウントすることは妥当と思われる。また、参加施設内で、症候性放射線壊死症例や神経膠腫以外の悪性腫瘍に対してベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする。

また、本臨床試験が承認開始されて後、上記資格を有する施設が参加を希望する場合は順次許可するものとする。

実際には上記 3 施設以外に、悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用経験の豊富な施設が数施設、本プロトコルを倫理申請中であり、適宜、参加施設の追加をお願いしたい。ただし、厚生労働省からの照会に対して、大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院はその経験症例を詳細に開示しているが、「悪性神経膠腫に対する抗腫瘍剤としてのベバシズマブの使用」は企業治験に属するものもあり、経験症例数の提示は可能であるが、すべての患者情報の開示は困難かも知れない。

大阪医科大学を含め、3 施設だけでこれだけの症例数を経験しているので、参加施設の拡大を考慮すれば、2 年間 40 例の目標は十分に達成可能と思われる。

以上が頂いた照会事項に対する回答であるが、それ以外に以下の点を改訂したい。

4) 対象疾患を「症候性脳放射線壊死」と明記し、プロトコル、申請書を訂正した。

評価会議参加委員の方から、実際の放射線壊死に対する内科的治療の制御率は本申請書に記載している 20%程度より高いのではという指摘を頂いたが、症候性脳放射線壊死の自験例による制御率は申請書に記載したとおりである。委員のご指摘はおそらく画像上造影を受け、かつ脳浮腫をきたすが、臨床症候を示さない、無症候性放射線壊死をも含めた印象に基づくご意見の可能性もあり、本試験の対象をよりの確に表現するため、症候性脳放射線壊死と明記した。

5) 経過観察機関を最終治療終了後 1 年と変更した。その根拠は本臨床試験における主要評価項目である抗浮腫効果は、経験したすべての症例で投与終了後(多くは投与中)より速やかに現れた。また、副次評価項目のうち、最も評価期間が長期にわたることが予想される項目は、「治療 1 年以内の壊死再発率」であり、この 1 年を越えて壊死が再発した症例は経験していない。よって、経過観察期間は 1 年で十分と思われる。

申請書 8. 「モニタリング体制及び実施方法」での経過観察表を「治療終了後から 1 年間」とした。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

6) 上記に伴い。プロトコル、申請書の治療期間 (6 回投与) と観察期間中の効果判定のスケジュールを治療終了 1 年後に改訂した。

7) 本試験の主要評価項目が奏効率の算定にあり、プロトコルに「MRI 上、周辺浮腫が投与前と比べ 30%以上縮小している状態が 4 週間以上続いたものを奏効と定義する。」との記載があるので、プロトコル 9.2.4. 「病巣所見 (MRI)」での画像評価の時期に「試験治療開始前の MRI に比較して 30%以上の浮腫体積の改善が認められれば、その 1 ヶ月後に MRI 検査を追加し、その効果が 1 ヶ月持続するか検討を行う。」を追加した。また、評価をより客観的に行うため、患者主治医 (治療医) がその治療効果を判定するのではなく、プロトコル 11 「エンドポイント」の定義欄に「試験治療開始前の MRI に比較して 30%以上の浮腫体積の改善が認められれば、その 1 ヶ月後に MRI 検査を追加し、その効果が 1 ヶ月持続するか検討を行う。この評価は治療担当医ではなく、画像評価委員が行う。」を追加した。

8) 施設によりアミノ酸 PET の料金に差が認められていたので、本臨床試験ではすべてのアミノ酸 PET の料金を一律 7 5 0 0 0 円とし、患者負担とすることをプロトコル 「14, 費用」および、申請書「11. 患者負担」についての欄に明記した。

この回答以降、CRF の改訂作業を要し、それに伴い申請書、プロトコルの改訂も悲痛様になる可能性も十分考えられるが、とりあえずはこれをもって、照会事項に対する回答としたい。



平成 23 年 1 月 12 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での柴田大朗構成員よりの指摘事項(柴田構成員)」に対して以下の回答を行う。

本技術を臨床試験下で評価すること自体を否定するものではないが、臨床試験を実施する前に臨床試験実施計画・体制の変更・修正が必要であると考え。以下に主な論点を挙げる。

- ・ 被験者の適格基準及び選定方法について：

本技術に関する既存情報の量と質・本技術の開発の段階・今後の開発ロードマップも考慮した上で、対象とする各部分集団毎のリスク・ベネフィットの比較考量を行い、どこまでを対象とするかを定める必要がある。

- ・ 有効性及び安全性の評価方法、モニタリング体制及び実施方法、試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について：

- ・ 「主要評価項目(浮腫の改善)」とタイトルが付けられたCRF がいつ記入されるべきものであるのかが曖昧となっているが、プロトコル(臨床試験実施計画書)に明確に定める必要がある(CRF 上は「30%以上縮小している状態が4週間以上続いた状態が確認できたときにご記入をお願いいたします」、申請書p15 には「治療効果判定票」を治療終了から2 ヶ月以内に提出とされている)。

- ・ その他の CRF についても、どのタイミングで、どのCRF を、どのように提出するのが臨床試験実施計画書に定められておらず、また、被験者の治療中・追跡期間中はCRF のコピーを回収し最終的に原本を回収するとされているがCRF の各ページに被験者番号を記載する欄が設けられていない(申請書p15 では異なるタイミングでCRF の一部を提出する旨記載されているが、CRF34 ページ中、被験者番号を記載する欄は一箇所のみである)など、本臨床試験実施計画書に従って「長期」にわたる「前向きの研究」を「多施設」で実施した場合、モニタリング並びに試験に係わる記録の管理に問題が生じることが強く懸念される。これらを明確に定め、臨床試験実施計画書に記載する必要がある。

- ・ 予定試験期間は 2 年(申請書p14)とされているが、登録期間は2 年間、追跡期間は最終登録日より1 年(臨床試験実施計画書p21)、最終登録より2 年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する(申請書p15)とされていることから、(これらの記載が正しいのであれば)本臨床試験結果が得られるのは早くても試験開始後4 年経過した時点となる。重篤な有害事象は安全性評価委員会にて検討する旨定められているが、その他の有害事象・副作用の発現状況をその時点まで集計しないままに被験者登録を進めていくことが妥当であるのか、検討が必要である。

- ・ その他：
- ・ 提出された「治療概要」p2 のシェーマによると、放射線壊死を来した患者に対し「既存治療 ステロイド 抗凝固薬 など」と「新規治療 ベバシズマブ」とが並列に記されている。しかしながら、本臨床試験は内科的治療で十分な症状の改善を認めない患者を対象としたものであり、本試験で示し得ることと、結果として主張しようとしていることとの間に乖離がある(主張と臨床試験デザインとの間に乖離がある)。この点を整理する必要がある。
- ・ 効果安全性評価委員会、画像評価委員会の名簿(臨床試験実施計画書 p24)は付されているがその役割が明示されておらず、また、臨床試験審査委員会(同p22)がどのような組織であるのかが記されていないので追記が必要である。

柴田構成員よりの指摘は以下に要約できるものとする。

- 1) 対象疾患に転移性脳腫瘍を基礎疾患とした症候性脳放射線壊死も含めるメリットがあるか否か。
- 2) 浮腫の改善を CRF に記載すべき時期の明確化
- 3) 浮腫以外の項目も含めた CRF の記載時期の明確化と CRF の改訂
- 4) 試験期間とその評価の時期の明確化
- 5) 重篤な副作用、有害事象発生時の対応について
- 6) 治療概要 2 ページ目のシェーマについて
- 7) 臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会と画像評価委員会の役割について

- 1) について

平成 22 年 1 月 28 日提出の「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答のうち(3)で回答済み。

- 2-4) について

申請書 14 ページ、8. モニタリング体制及び実施方法に以下のように明記した。合わせて症例報告書(CRF)も改訂したので、参照いただきたい。

症例報告書ならびに以下の書類を、症例ごとに提出期限内( )に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する。

- a. 登録時
  - 登録適格性確認票(CRF 2)、患者背景(CRF 3)、原疾患治療歴(CRF 4)、放射線壊死詳細(CRF 5)、併用薬(CRF 6)、治療前情報(CRF 7)
- b. 試験開始時(登録より 14 日以内)
  - 試験開始報告書(CRF 9)、第 1 回目投与(CRF 10)
- c. 治療中(治療日もしくは診察日から 14 日以内)
  - 第 1～6 回目投与(CRF 10-12, 14-16)および 3 回投与後評価(CRF 13)、6 回投与後評価(CRF 17)

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

- d. 経過観察中(診察日から 4 週間以内)  
投与終了後 1 カ月 (CRF 18))、3 カ月 (CRF 19)、6 カ月 (CRF 20)、9 カ月 (CRF 21)、12 カ月 (CRF 22)  
また、経過中に追加で診察した場合は、投与終了後○カ月 (CRF 28)を提出する。
- e. 治療効果を認めた時(治療効果を認めた時点から 4 週間以内)  
治療効果判定票 (CRF 25)
- f. 試験終了時(死亡、その他の理由により、試験終了後 4 週間以内)  
試験終了報告書 (CRF 26)、最終観察結果 (CRF 27)、ステロイド投与情報 (CRF 8)
- g. 試験中止時(死亡、その他の理由により、試験中止後 4 週間以内)  
試験中止報告書 (CRF 26)、最終観察結果 (CRF 27))、ステロイド投与情報 (CRF 8)
- h. 有害事象発生時(緊急性のないものは発生認識後 4 週間以内)  
有害事象報告書 (CRF 23)
- i. その他  
PET を追加施行したときは、PET 所見 (CRF 29)) (PET 撮影後の診察日より 1 4 日以内)を提出  
診察などで別記するべき所見を認めたときは、その他診察所見など (CRF 24) (試験終了時)に提出

以上の改変については新旧対応表(柴田構成員 2-4)を参照のこと。

## 5)について

緊急報告義務のある有害事象を以下に定義し、試験計画書に記載した。

### 10.1.1. 緊急報告義務のある重篤有害事象

- (1) プロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡；  
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、  
後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば緊急  
報告の対象となる。

(「30 日」とは最終プロトコル治療日を day1 としその日から数えて 30 日を指す。)

- (2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)  
および 7.6.1. 休薬・投与中止基準に挙げた投与を中止すべき有害事象

報告方法を以下のように定め、試験計画書に記載した。

### 10.2.1. 緊急報告

報告義務のある有害事象のうち緊急報告の対象となる重篤な有害事象が生じた場合、  
分担研究者は、有害事象に関する症例報告書 (CRF 23 有害事象報告書) を用いて主任研  
究者に報告する (報告手順の詳細については、付録 1 参照)。なお、各施設の医療機関  
長への報告や厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚  
生労働省医薬局への自発報告や薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から  
企業への自発報告はそれぞれの医療機関の規約に従って各施設の分担研究者の責任に  
おいて適切に行なうこと。

第 22 回高度医療評価会議	資料 1-3
平成 23 年 1 月 25 日	

### 10.2.2. 通常報告

緊急報告の対象とならない有害事象が生じた場合は、各分担研究者がその発生を認識して 4 週間以内に有害事象に関する症例報告書 (CRF 23 有害事象報告書) を用いて、主任研究者に報告するものとする。

#### 対応手順

10.3. 主任研究者/研究事務局の対応として以下に記載した。

登録停止と分担研究者への緊急通知の必要性の有無の判断

分担研究者から報告を受けた主任研究者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等についての判断を行い、必要に応じて登録の一時停止や分担研究者への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる (対応手順については付録 1 参照)。

以上の改変については新旧対応表 (柴田構成員 5) を参照のこと。

#### 6) について

平成 22 年 1 月 19 日提出の「高度医療 030 「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項 (11 月 17 日分) に対する回答」(2) で以下のように回答している。

既存治療 (ステロイド 抗凝固薬 など) のみを選択し、これを維持継続した場合と、新規治療 ベバシズマブを選択した場合に予想される経過を並列に記載している。「既存治療 (ステロイド 抗凝固薬 など) 維持継続した場合」に予想される臨床経過の悪化が「新規治療 ベバシズマブ」を選択すれば場合により治癒も予想されるという概念図を示している。

#### 7) について

「臨床試験審査委員会」と「効果安全性評価委員会」は同義で使用しており、試験計画書の記載を「効果安全性評価委員会」で統一した。その役割は「独立モニタリングと最終効果判定 (主要および副次評価項目) が妥当であるか否かの判定を行う」とし、試験計画書に記載した。

「画像評価委員会」は治療終了 1 年後に、画像情報以外を伏せたうえで、独自に画像効果判定を行う。脳浮腫の 30% 以上の軽減が 1 月以上持続したかどうかの判定はこの委員会が行う。

以上の改変については新旧対応表 (柴田構成員 7) を参照のこと。

平成 23 年 1 月 17 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答（平成 22 年 12 月 22 日）への再質問（村上構成員）に対して以下の回答を行う。

「症候性脳放射線壊死に対するステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療に関して」

適格基準に記載されている「(6) ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を 1 月間おこなっても十分な症状の改善を認めない患者」で、他の医療機関においても大阪医科大学で確立された当該内科的治療のレジメンと同様のものが実施されると考えてよろしいでしょうか？もしそうでない場合は、3 剤について、各薬剤の投与量、投与方法、あるいは、3 剤併用で 1 ヶ月間投与するのか、そうでないのか、さらに 3 剤以外に何か内科的治療法があるのか等、使用薬剤のレジメンをより具体的にプロトコルに記述することが大切と考えますが、対応が可能でしょうか？

適格基準に記載されている「(6) ステロイドホルモン、抗凝固療法、ビタミンE内服等の内科的治療を 1 月間おこなっても十分な症状の改善を認めない患者」には、他の医療機関においても大阪医科大学で確立された当該内科的治療のレジメンと同様のものを実施していただきます。このことを周知徹底いたしておりますし、この治療を行っても反応しない症例にのみ、ベバシズマブの投与を考慮します。また、新規施設の加入条件にもこの条項を残し、周知徹底の上、この治療を遵守していただくことを条件として新規施設としての加入を考慮します。

以上。

平成 23 年 1 月 19 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「高度医療 030 に対する第 21 回高度医療評価会議での評価を踏まえた照会事項」に対する回答（平成 22 年 12 月 22 日、平成 23 年 1 月 12 日）への再質問（柴田構成員）」に対して以下の回答を行う。

(1) 12/22 付 回答 2) について

今回用いるプライマリエンドポイントが薬効の存在を示すために利用可能であることと、それが本薬の臨床的な有用性を示すために利用可能であること（例えば被験者・患者の臨床的意義の認められる変化を示すものであること）とは必ずしも一致しない。そのため、統計学的に有意な差が示されたとしても、本臨床試験で検討している治療法が即臨床現場で使用される意義を有するものと主張できるか否かが明確にされているとは言い難い。

ただし、既存の情報でこれ以上の詳細な検討を行うことは困難であるとも予想されるので、少なくとも、本試験の結果を解析する際に、プライマリエンドポイントと本試験で収集する神経症状等の情報や、副次評価項目として挙げられている項目との関連を検討するよう臨床試験実施計画書に定めること。

確かにこの指摘は当を得たものと考える。画像上脳浮腫の軽快を認めても、すでに腫瘍そのものが機能野を侵しているもの、あるいは壊死巣が不可逆的に機能野を損傷している場合は臨床症状の軽快は難しいことを経験している。しかしながら、このような症例でも対処療法に用いるステロイド量を軽減でき、少なくともステロイドの副作用の軽減には十分なメリットを有すると思われる。

以下の一文を臨床試験実施計画書、副次評価項目の最後に追記した。

「主要および副次評価項目は CRF に記載し、本試験終了後に解析、発表する。

主要評価項目の脳浮腫の改善は、必ずしも臨床症状の改善と一致しない場合も想定するが、対処療法に用いるステロイドの使用量の軽減には少なからず効果を認めるものと予想される。」

(2) 1/12 付回答の CRF 内容・モニタリング関連の事項について

① CRF に関する事項に関して、申請書の「8. モニタリング体制及び実施方法」、「10. 試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」の改訂は行われているが、臨床試験実施計画書そのものへの反映が漏れているので対応すること（CRF への説明書きは構わないが、臨床試験実施計画書本体に記す必要がある）。

なお、本申請に関しては、特に多施設での実施を許容しうるかが論点の一つになっていたことから、単なる書類の形式の問題に留まらず、他施設での状況を適宜把握しつつ臨床試験を実施しうる体制が確保出来るか否かは重要なポイントの一つであることを申し添える。

まず、CRF 変更の内容を以下のように臨床試験実施計画書本体に追記した。

#### 10. データ収集

##### 10.1. 症例報告書 (Case Report Form: CRF) の種類と提出期限

##### 10.2. 症例報告書の送付方法

を追加した。

データ収集や有害事象の連絡等多施設で行うことを前提に改変している。

② 「27. 最終観察結果」の CRF を試験終了・中止報告書と共に提出するよう修正されているが、「試験終了・中止理由」の項目の中には、予後の追跡調査を継続した方が良い状況を示す項目も含まれる (例を挙げると、現在の規定では「有害事象の発現」によってプロトコール治療を中止した被験者は、治療終了後 1 年以内の壊死再発を確認できないことになる)。被験者毎のプロトコール治療の中止と、追跡調査の中止とは別の問題である。「患者の追跡が不能」「死亡」「試験全体の終了」など、「試験終了・中止」となってもその後の追跡が出来ないケースと追跡が出来る (あるいは行うべき) ケースとの区別を明確にした上で「27. 最終観察結果」の回収方法を修正し、申請書・臨床試験実施計画書等に反映すること。

ご指摘の点を以下に反映させている。

CRF 登録説明書に

#### 1 1) 試験を途中で中止する場合

試験の中止が決まれば、**2 6. 試験終了・中止報告書**の書類を記載する。また今までに治療効果判定を行っていない場合には、**2 5. 治療効果判定票**の書類も記載する。最終投与後 1 2 カ月の時点で、試験中止後観察できたところまでの内容を 2 7. 最終観察結果の書類に記載する。その際、8. ステロイド投与情報の書類等未提出の書類を含め、最終投与終了 12 ヶ月の時点より 4 週間以内に事務局に提出する。

#### (3) 1/12 付回答の本治療の臨床上の位置付けに関連する事項について

6) として回答されている内容について、平成 22 年 11 月 19 日提出の回答並びに平成 23 年 1 月 12 日提出回答を踏まえ、やはり治療概要のシェーマの変更が必要であると考える。

まず対象となる全ての患者に対して既存治療を行い、その上で継続する治療方針と本試験治療を行う治療方針とが並置される図 (既存の治療の後に分岐する図) に置き換えるこ

と（なお、もしも現状の図で表現される状況を目指しているのであれば、本試験の結果からはそのような主張ができないので、開発シエーマの中に本試験の結果得られる知見と目指している状況との間を埋める知見を得るための別の試験・研究が追加される必要がある）。

「症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。」上記文章を治療概要に追加し、図を差し替えた。

なお、新旧対応表はプロトコル、申請書、CRF ごとに作製し、添付している。

以上。

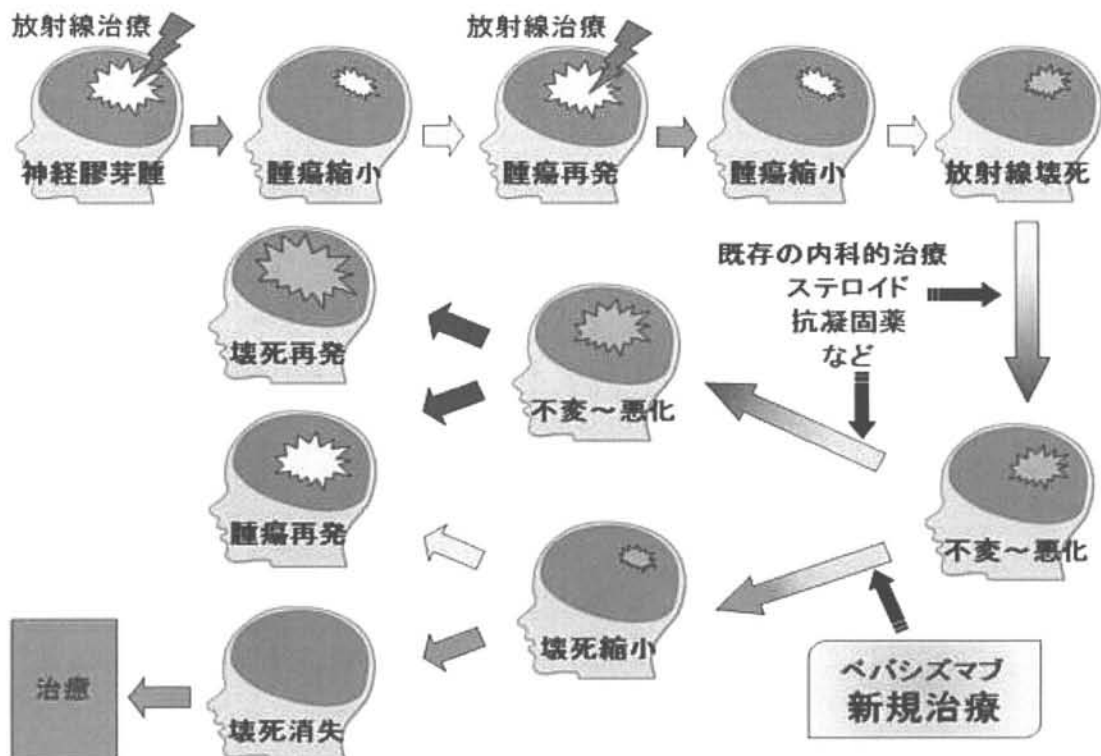


技術内容を解説した資料（図表などを用いた簡単な解説書）

### 脳放射線壊死に対するベバシズマブ治療の解説

悪性脳腫瘍、特に神経膠芽腫は難治性脳腫瘍である。日本でも 2006 年に新薬であるテモゾロミドが承認されたが、それでも生存期間の中央値は 14 カ月程度である。よって、神経膠芽腫に対しては現在でも集学的治療が必要である。近年の放射線治療の発達により、生存期間中に放射線治療を組み合わせることも少なくない。線量が増えると腫瘍細胞死を得られるのと同時に正常脳細胞死である脳放射線壊死が生じる機会も増えてくる。集学的治療により生存期間の延長が得られても、放射線壊死により症状を呈すれば、その生存期間の質は低下する。

現在まで、脳放射線壊死に対して確実な効果が得られる治療がなかったが、ベバシズマブにはその可能性があると考えている。症候性放射線壊死との診断がつけば、ステロイドや抗凝固療法による病変の制御を試みるが、多くの症例ではこのような保存的加療には反応せず、これら治療を継続しても、予後不良であると予想される。一方試験治療薬であるベバシズマブを用いれば、多くの症例で壊死巣縮小や臨床症状の改善が見込まれる。放射線治療により腫瘍細胞を十分死滅させ、かつ放射線壊死をベバシズマブにて抑制することができれば、神経膠芽腫等悪性脳腫瘍に対する治療の道が開けてくると考えている。



# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ベバシズマブ (製品名：アバスチン)

高度医療での適応疾患：症候性脳放射線壊死

学会  
要望

## 臨床研究

- ・ 試験名：放射線治療後の中枢神経系放射線壊死に対するベバシズマブによる治療効果に関する研究
- ・ 試験デザイン：1群臨床試験
- ・ 期間：2009年～2010年
- ・ 被験者数：8人
- ・ 結果の概要：全例にて画像上の効果を認める

## 高度医療

- ・ 試験名：脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与
- ・ 試験デザイン：1群臨床試験
- ・ 期間：2010年～2011年
- ・ 被験者数：40人
- ・ 評価項目：壊死に伴う浮腫の軽減効果

公知申請検討

## 欧米での現状

\* 米国にて14例の無作為二重盲検プラセボ対照試験にて有効性が証明されたのみである

薬事承認：米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)

ガイドライン記載：(有~~無~~)

→有りならば概要：

進行中の臨床試験(有~~無~~)

→有りならば概要：

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討

当該高度医療における

選択基準：内科的治療に不応性の症候性脳放射線壊死で状態が良好な患者

除外基準：重篤な合併症や出血疾患の合併例、手術治療可能例など

予想される有害事象：血栓塞栓症、頭蓋内出血など

新規申請技術の評価結果

整理番号	高度医療名	適応症	受付日	承認状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
031	エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法	乳癌	H22. 12. 22	適応外医薬品	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (製品名: ティーエスワン配合カプセルT20/T25、ティーエスワン配合顆粒T20/T25) 大鵬薬品工業株式会社	京都大学医学部附属病院	山中	堀田	佐藤	高嶋	適
032	心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果	急性心筋梗塞の急性期の再灌流障害	H22. 12. 24	適応外医薬品	エポエチン・ベータ (製品名: エボジン) 中外製薬株式会社	(申請医療機関) 大阪大学医学部附属病院 (協力医療機関) 新潟大学医歯学総合病院 昭和大学藤が丘病院	山本	永井	田島		継続審議

**高度医療 評価表 (番号 031)**評価委員 主担当：山中副担当：堀田 副担当：佐藤 技術委員：高嶋

高度医療の名称	エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	原発性乳癌に対する標準的化学療法で根絶できない不顕性微小転移を制御すべく、標準療法に抵抗性である(効果が低い)ER陽性かつHER2陰性の乳癌患者を対象とし、術後標準的ホルモン療法単独治療に対し、TS-1を併用することで、再発抑制効果が高められるかを検証する。

**【実施体制の評価】 評価者：堀田**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 1. 申請者をはじめ協力医療機関の実施責任医師は乳癌領域におけるリーダー的な存在であり、診療及び臨床試験に精通しており実施体制として問題はない。 2. 申請医療機関と協力医療機関は特定機能病院もしくはがん診療連携拠点病院かつ全がん協参加施設であり、がんの診療及び臨床試験体制は充実している。 3. ER陽性・HER2陰性乳癌の再発リスク中間以上例に対する再発抑制を目的とした術後化学療法としてUFTの有効性が示唆されている。わが国で開発されたTS-1はUFTより高い再発抑制効果が期待されており、ホルモン療法との併用の有効性がランダム化比較試験で検証できれば、新たな標準的治療法を確立することに貢献するとともに、TS-1の現在の手術不能または再発乳癌の適応に加えて、術後再発抑制の適応拡大の公知申請につながることを期待される。		
実施条件欄：		

**【実施体制の評価】 評価者：高嶋**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 1. 申請者および試験協力医師はいずれも日本の乳がん診療を代表する者であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験の責任医師として関わってきた精通者であることから医師体制に問題はないと考える。 2. 申請医療機関および協力医療機関はいずれも日本の乳がん診療を代表する		

医療機関であり、かつ多くの乳がん薬物治療の治験、臨床試験を遂行してきた実績を有するため、医療機関の実施体制は十分整っていると考える。ただし、予定症例数 1400 例の大規模臨床試験を完遂するためには、申請医療機関の強力なリーダーシップと協力医療機関の協力体制の構築が必要である。

3. ER 陽性かつ HER2 陰性乳がんは化学療法感受性が低いいため、現在の標準的術後補助化学療法では再発抑制効果が不十分であり、新たな治療戦略が早急に求められている。これまでの本邦で行われた臨床試験結果から、UFT は ER 陽性乳がん感受性があり、かつ内分泌療法との同時併用により高い再発抑制効果を示すことが示されている。本研究で評価される TS-1 は UFT の抗腫瘍効果を高めた薬剤であり、本試験の対象である ER 陽性かつ HER2 陰性乳がんの予後をさらに改善することが期待できる。また本試験は無作為化比較第Ⅲ相試験であるため、試験結果は TS-1 の乳がん術後補助療法に対する適応拡大公知申請に十分に役立つものと思われる。

実施条件欄：

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 当初、相談窓口欄が空欄になっていたが、事務局を通じた指摘により、乳腺外科の CRC が記入された。よって、相談体制も含めて、手続、同意文書の内容、補償内容は適切であると判断する。			
実施条件欄：			

【プロトコールの評価】 評価者：山中

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

## コメント欄：

1. 本邦における実施可能性を考慮した上で、よく練られた試験計画です。
2. 専門データセンターによる中央モニタリングや統計解析の実施が担保されています。監査も計画されています。
3. プロトコル治療（内分泌療法±TS-1）以前に実施された治療内容ごとの再発リスク評価など一部複雑な部分はありますが、計画書はこの点も含めて細部の整合性まで配慮されています。別紙を除いて特段のコメントはありません。

## 実施条件欄：

## 【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	1400 例	予定試験期間	2011 年 4 月 1 日～ 2019 年 3 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。）				
実施体制の評価、倫理的観点からの評価、プロトコルの評価を踏まえまして、総合評価「適」と判断します。				
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。）				

## ※試験期間及び症例数の設定根拠

わが国で、腋窩リンパ節転移陰性再発ハイリスク乳癌を対象として実施された N・SAS-BC 01 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 87.8%、CMF 群で 88.0%であった。また、腋窩リンパ節転移陽性乳癌を対象として実施された CUBC 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 72.2%、CMF 群で 76.3%であった。これら 2 試験の併合解析における ER 陽性症例での、5 年無再発生存は UFT 群で 85.5%、CMF 群で 84.1%であった。

本試験での対照群は N・SAS-BC 01 と CUBC 併合解析の対象よりも再発リスクがやや高くなることが予想される為、5 年 Invasive Disease-free survival を 83%とし、ハザード比 0.70（この場合試験治療群[TS-1 併用群]の 5 年 Invasive Disease-free survival は 87.8%となる）と仮定し、登録期間を 3 年間、追跡期間を登録終了後 5 年間、 $\alpha=0.05$ （両側）、 $\beta=0.2$  として必要症例数を算定すると、1 群 684 例必要となる（必要イベント数は合計 248）。不適格除外例を考慮し、各群 700 例（両群 1400 例）を目標症例数とした。

第 22 回高度医療評価会議	資料 2-3
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 15 日

「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン (TS-1) 術後療法」の同意説明文書に対する照会事項(佐藤構成員)

1, 相談窓口が空欄になっている。おそらく、各参加施設の実情にあわせて書き入れられることになるのだと思うが、主治医以外の（できれば医師以外の）相談体制が取られることを望む。

**【回答】**

ご指摘の通り、相談窓口には、主治医以外の相談体制を設けることが必要と考えております。

本院では、相談窓口として担当診療科（乳腺外科）に所属する CRC を相談窓口とし、担当 CRC 名および連絡先を説明文書に記載することといたします。

参加施設においても、主治医以外の相談体制を設けるよう周知いたします。

回答者 戸井雅和

平成 23 年 1 月 21 日

「エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性乳癌に対するティーエスワン (TS-1) 術後療法」に対する照会事項(山中構成員)に対する回答書

1, ①主要エンドポイントを **Invasive Disease-free survival (IDFS)** と設定できること、②**5 年 IDFS 率**を約 **5%**向上させれば (ハザード比 0.7)、**TS-1** 上乗せによるリスク/ベネフィットのバランスは釣り合うと考えられること、この 2 点の臨床的背景について、プロトコール内にご追記ください。

### 【回答】

①□ ステージ I・III の早期乳癌の術後補助療法においては、薬効を評価する指標として、無病生存期間 (**Disease-free survival : DFS**) が使用されている。しかしながら、**Hudis** らは **DFS** の定義は各試験によってまちまちであり、正確に **DFS** を評価するためには **DFS** の定義を標準化する必要があると報告し (**Hudis et al, J Clin Oncol 2007;25:2127-32**)、早期乳癌の術後補助療法の臨床試験におけるより正確な指標として **Invasive Disease-free survival (IDFS)** を挙げている。**IDFS** は割付日を起算日として、再発と判断された日 (ただし非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌、その他全ての上皮内癌は除く)、再発以外の癌病変の出現が判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち、いずれか最も早い方までの期間と定義されている。

**IDFS** はこれまでに報告された大規模な臨床試験においても、よく利用されている指標であり、アメリカ食品医薬品局等で承認を受けたアロマターゼ阻害剤を評価した臨床試験においても本指標が採用されている。これらから、本試験においても、**IDFS** を主要評価項目と設定する。

② 早期乳癌の標準的術後補助療法として用いられていたアンスラサイクリンによる治療に、タキサンを追加することにより予後が改善するかを検証した代表的な試験である。**The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9344** 試験では、アンスラサイクリンのみの治療 (**AC**) にパクリタキセル (**PTX**) を追加することで、**5 年無病生存率**は **AC** 群で **65%**、**AC** 群に **PTX** を追加した群で **70%**であったと報告されている (ハザード比 **0.72**)。また、同様にアンスラサイクリン (**FEC**) にドセタキセル (**DTX**) の追加効果を検証した試験では、**5 年無病生存率**は **FEC** 群で **73.2%**、**FEC** に **DTX** を追加した群で **78.4%**であったと報告されている (ハザード比 **0.82**)。このように、早期乳癌の術後補助療法にて、薬剤の上乗せ効果を検証したこれらの試験では、**5 年無病生存率**が **5%**程度上乗せされた結果により (ハザード比が約 **0.7**-から **0.8**)、現在の標準的治療であるアンスラサイクリンにタキサンを追加するレジメンが確立されている。

また、これまでに術後補助療法としての **TS-1** の有用性は、胃癌に対する大規模比較



試験 (ACTS-GC) により、その効果が証明されている (Sakuramoto et al, N Engl J Med 2007;357:1810-20)。本試験は、手術単独群に対する TS-1 の 1 年間投与の有効性を検証することを目的として行われ、ハザード比を 0.7 として症例数が設定された。この試験結果、胃癌術後患者に対して、TS-1 の 1 年間投与により、安全性に問題なく、死亡リスクを 32%低減させることが証明されている (ハザード比 0.68)。

本試験で評価する TS-1 は経口剤で簡便かつ安全に服用でき、術後補助療法での 1 年間投与の有効性が証明されていること、他の標準治療であるアンストラサイクリンやタキサン等の注射剤に比べて副作用が低いこと、これまでに報告されている薬剤の上乗せを検証した乳癌術後補助療法の臨床試験での 5 年無病生存率およびハザード比の値を勘案すると、本試験の設定であるハザード比 0.7 (IDFS の 5%の向上) が達成されれば、乳癌患者に対して非常に高い利益をもたらすことができ、リスク/ベネフィットのバランスは十分に確保される。

以上のことから、プロトコルの背景に以下のように追記いたします (追加箇所: 下線部)。

【プロトコル 12 ページ】

2.4.5. 目標症例数の設定根拠

わが国で、腋窩リンパ節転移陰性再発ハイリスク乳癌を対象として実施された N・SAS-BC 01 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 87.8%、CMF 群で 88.0%であった。また、腋窩リンパ節転移陽性乳癌を対象として実施された CUBC 試験での 5 年無再発生存率は UFT 群で 72.2%、CMF 群で 76.3%であった。これら 2 試験の併合解析における ER 陽性症例での、5 年無再発生存は UFT 群で 85.5%、CMF 群で 84.1%であった。

本試験での対照群は N・SAS-BC 01 と CUBC 併合解析の対象よりも再発リスクがやや高くなることが予想される為、5 年 Invasive Disease-free survival を 83%とし、ハザード比 0.70 (この場合試験治療群[S-1 併用群]の 5 年 Invasive Disease-free survival は 87.8%となる) と仮定し、登録期間を 3 年間、追跡期間を登録終了後 5 年間、 $\alpha=0.05$  (両側)、 $\beta=0.2$  として必要症例数を算定すると、1 群 684 例必要となる (必要イベント数は合計 248)。不適格除外例を考慮し、各群 700 例 (両群 1400 例) を目標症例数とした。

なお、目標ハザード比は、これまでに報告された TS-1 の胃癌術後療法を評価した ACTS-GC の結果、乳癌術後補助療法において薬剤の上乗せ効果を検証した臨床試験のハザード比および毒性等を考慮して設定した (Sakuramoto et al, N Engl J Med 2007;357:1810-20, Henderson et al J Clin Oncol 2003;21:976-983, Roché et al J Clin Oncol 2006;24: 5664-5671)。

また、本試験においては、主要評価項目である無病生存期間を正確に定義するために、Invasive Disease-free survival を採用した (Hudis et al, J Clin Oncol 2007;25:2127-32)。

回答者 戸井雅和

# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・顆粒剤  
(製品名：ティーエスワン配合カプセルT20/T25、ティーエスワン配合カプセル顆粒T20/T25)

高度医療での適応疾患：乳癌

## 治験

- 試験名：企業治験3種①前期第Ⅱ相、②後期第Ⅱ相A、③後期第Ⅱ相B
- 試験デザイン：1群第Ⅱ相試験
- 被験者数：①23例、②83例、③55例
- 結果の概要：奏効率  
①41%、②42%、③22%  
※③はタキサン無効例を対象

## 高度医療

- 試験名：エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対するティーエスワン(TS-1)術後療法ランダム化比較第Ⅲ相試験
- 試験デザイン：2群第Ⅲ相試験
- 期間：2011年4月～2019年3月
- 被験者数：1400例
- 評価項目：浸潤性疾患のない生存期間

学会  
要望

公知申請検討

## 欧米での現状

薬事承認：米国・無 欧州・無、ガイドライン記載：無、進行中の臨床試験：無

## 国内での現状

【使用実績】：1999年の発売以来約10年にわたる使用実績(再審査期間終了)

【適応】：胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能・進行再発乳癌、膵癌、胆道癌

【製造販売後臨床試験】：約4000例(実施中含む) 【使用成績調査】：約8000例(実施中含む)

当該高度医療における

選択基準：エストロゲン受容体陽性HER2陰性で根治手術施行後の女性乳癌

除外基準：重複癌、重篤な合併症等

予想される有害事象：骨髄抑制、消化器毒性

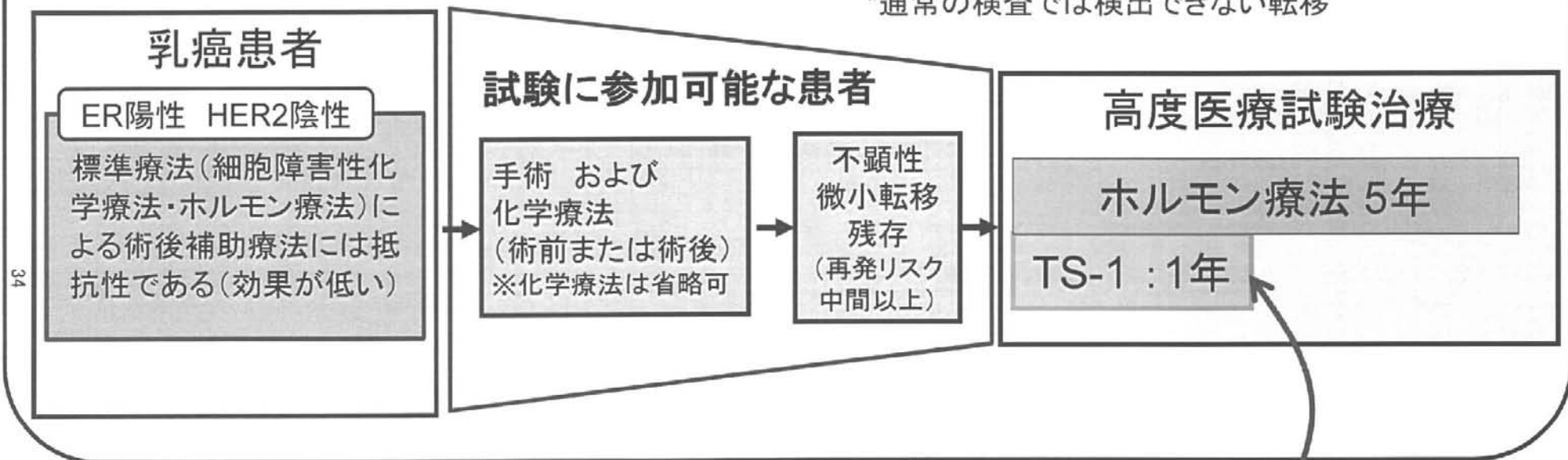
公知に至らなければ

新しい試験デザインの  
高度医療を検討

# エストロゲン受容体(ER)陽性 HER2陰性乳癌に対する ティーエスワン(TS-1)術後療法

## 標準療法で根絶できない不顕性微小転移\*を制御する治療戦略

\*通常の検査では検出できない転移



### UFT: ユーエフティ (テガフル・ウラシル)

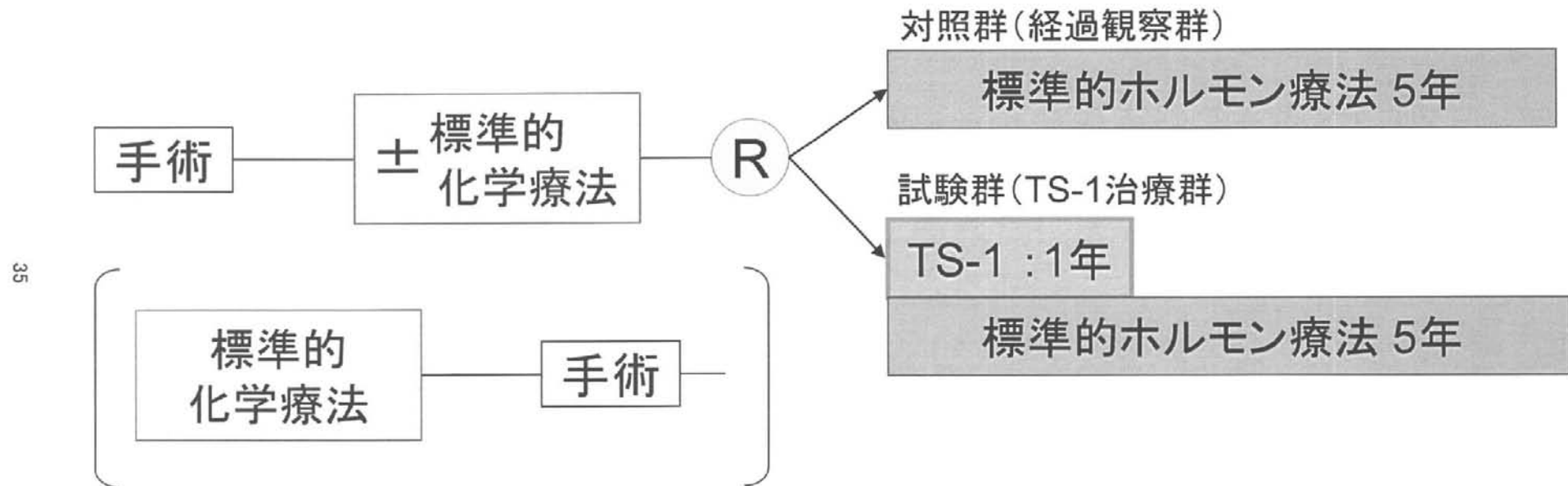
これまでの臨床研究結果より、従来の化学療法及びホルモン療法に抵抗性とされるエストロゲン受容体陽性乳癌への再発抑制効果が高いことが示唆されている。

### TS-1: ティーエスワン

(テガフル・ギメラシル・オテラシウムカリウム)  
UFTに配合されているウラシルよりも強力な5-FU不活化酵素(DPD)阻害剤であるギメラシルが配合されており、より高い再発抑制効果が期待される。

# エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する ティーエスワン(TS-1)術後療法

- ◆ 対象: ER陽性かつHER2陰性の原発性乳癌  
再発中間リスク以上症例対象



- ◆ 主要評価項目: Invasive Disease Free Survival
- ◆ 副次的評価項目: 全生存期間(OS)、遠隔無病生存期間(D-DFS)、有害事象の発現頻度など
- ◆ 症例数: 1400例(各群700例)

# エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する ティーエスワン(TS-1)術後療法

- 対象: ER陽性かつHER2陰性の原発性乳癌 再発中間リスク以上症例

## 標準治療

手術

± 標準的  
化学療法

標準的ホルモン療法:5年

標準的ホルモン療法にTS-1を併用し再発を抑制

## 試験治療

手術

± 標準的  
化学療法

標準的ホルモン療法:5年

TS-1:1年

## TS-1投与スケジュール

TS-1  
14日連続経口投与休薬  
7日間TS-1  
14日連続経口投与休薬  
7日間S-1  
14日連続経口投与休薬  
7日間S-1  
14日連続経口投与

Day1

15

22

36

43

57

64

1コース

2コース

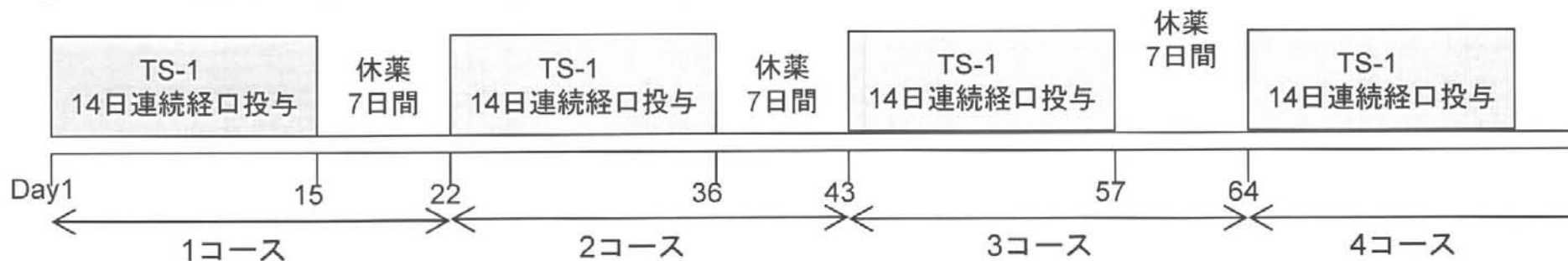
3コース

4コース

標準的ホルモン療法(5年)

# エストロゲン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する ティーエスワン(TS-1)術後療法

## 【TS-1の投与スケジュール】



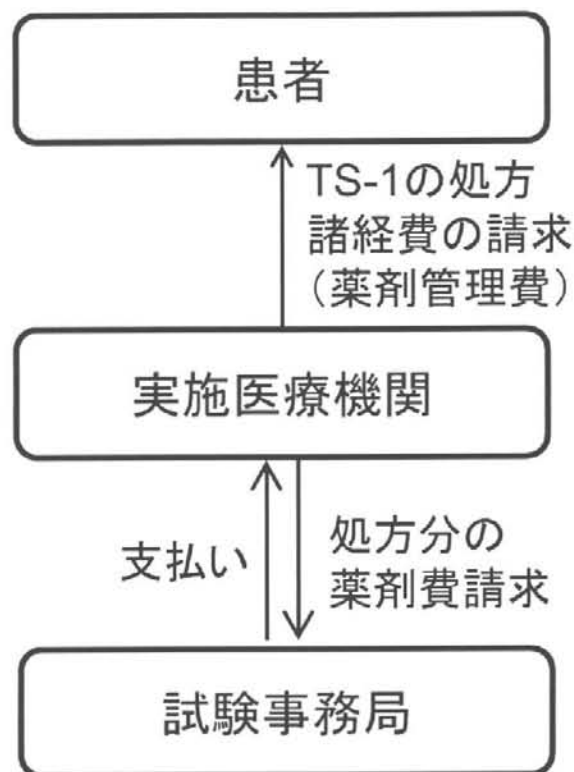
TS-1は体表面積およびクレアチンクリアランスによって規定された投与量を、朝食後及び夕食後の1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして、投与開始日から1年間、投与を繰り返す。

37

登録時 クレアチンクリアランス	体表面積(m <sup>2</sup> )	1日投与量
80mL/min以上 <sup>#</sup>	1.25未満	80mg/日 (朝40mg、夕40mg)
	1.25以上～1.5未満	100mg/日 (朝50mg、夕50mg)
	1.5以上	120mg/日 (朝60mg、夕60mg)
80mL/min未満 50mL/min以上	1.25未満	60mg/日 (朝20mg、夕40mg)
	1.25以上～1.5未満	80mg/日 (朝40mg、夕40mg)
	1.5以上	100mg/日 (朝50mg、夕50mg)

<sup>#</sup>:クレアチンクリアランスが80mL/min以上の場合でも、前治療の影響が残っている症例、年齢または全身状態等を考慮し、担当医の判断により1段階減量から開始することも可とする。

## 薬剤無償提供の方法



- ① 実施医療機関と事務局は、予め薬剤費の支払いに関して契約を交わす
- ② 実施医療機関は、TS-1の市販薬を患者に処方し、処方記録を元に負担金額を提示し(個別の診療報酬明細書を添付)、事務局にその費用を請求する(薬剤管理費は患者請求とする)
- ③ 事務局は、症例報告書(Web上)に入力された患者情報と、医療機関からの請求内容を確認し、負担金額を納入する

※治験で実施されている費用支払いを応用した方法

保険外併用療養費の支給対象外経費に相当する経費を治験依頼者に請求し納入する方法を用いる

(例) 治験薬と併用される同種・同効薬は、市販薬を用いその費用を治験依頼者に請求

**高度医療 評価表 (番号 032)**

評価委員 主担当：山本  
副担当：永井      副担当：田島

高度医療の名称	心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	エポエチンベータを静脈内に単回投与し、世界的標準治療法が未確立の急性心筋梗塞患者の慢性期心不全改善を図る。

【実施体制の評価】 評価者：永井

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：  意見書に記載する。		
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	<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：  別紙コメントについて事務局を通じて確認を行ったところ適切に修正がなされ、説明を要する項目について網羅され、患者相談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：山本

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：

1) EPO/AMI-1 Study のパイロット試験結果のサブグループ解析の結果に基づいて、LAD1 枝病変かつ PCI 成功例のみを試験対象に選択している。確かに、EF 改善度だけをみれば LAD 病変症例のみがよく反応しているように思える。しかし、BNP の変化では、逆に non-LAD 病変例の方が LAD 病変例に比べて 6 ヶ月後の BNP 改善が EPO グループがコントロールよりも良好であり、評価項目によって結果が相反しているように思える。そもそも、本研究で示したい EPO の臨床的有用性は慢性期の心機能低下の防止であるので、本来の対象集団は慢性期により深刻な心機能低下を来す集団と考えられる。少なくとも、LAD1 枝病変例よりも幅広い症例で EPO の効果が証明されるべきであろう。対象集団の適格性を再度検討すべきと考える。

2) 提出されたロードマップでは、本研究終了後に公知申請を検討することとなっている。しかし、現状（海外承認なし、エビデンスなし）では「公知の事実」とする条件に合致しない。また、前項でも指摘したが、LAD1 枝病変患者のみの結果では、EPO の臨床的有用性を示すデータとして不足である。今後の研究の方向性について再検討した上で示して頂きたい。

## 実施条件欄：

第 22 回高度医療評価会議	資料 2-5
平成 23 年 1 月 25 日	

【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	200 例		予定試験期間	2011 年 4 月 1 日 ~ 2013 年 3 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。）				
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。）				
適応拡大に向けた方向性の検討と、その方向性に合致した対象群の再考を求めたい。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

先行する臨床試験では、責任病変が左冠動脈前下行枝一枝病変患者において、慢性期左室機能の改善度は、コントロール群で平均 5.4（中央値 7.0）、標準偏差 14.8（IQR：16.0）；エリスロポエチン投与群において平均 15.3（中央値 15.0）、標準偏差 9.4（IQR：9.0）であった。この結果から 本試験における左室収縮率の改善度（投与後 4~7 日目と 6 ヶ月）をプラセボ群で 7.0、エポエチンベータ群で 15.0、共通の標準偏差を 16.0 と仮定した。この仮定のもとで、有意水準  $\alpha$  を 5%、検出力  $1 - \beta$  を 90% として、t 検定（両側仮説）に基づけば、必要被験者数は 1 群 86 例（2 群の合計で 172 例）と計算された。15%程度の脱落を考慮すれば、合計で 200 例の組み入れが必要である。

(別紙)

平成 23 年 1 月 7 日

「心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果」に対する照会事項(田島構成員)

1. 全体的に内容が簡略に過ぎて一般人には理解しにくく、説明不足である。より丁寧な説明を心掛けて書き直す必要がある。

第一に、本臨床試験の趣旨を、プロトコル記載の内容を盛り込む形でより詳しく説明する。例えば、急性心筋梗塞の治療として行われる経カテーテル的インターベンション治療(ステント使用)の成功例においても、梗塞による心筋壊死のため梗塞後の心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が増加していること、この症例の5年生存率が低い上にQOLが低下することから、梗塞後心不全に対する対策が急務であること、梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するためその縮小が重要課題であるところ、再灌流時に引き起こる障害を最小限に抑えることがそれに貢献すると期待されるが、治療法が未だ確立されていないこと、その治療法として今回のエリスロポエチン投与が期待されること etc. の説明を加える。

第二に、「急性期」「慢性期」と言っても患者には分からず、「エポエチンベータ」と「エリスロポエチン」を説明抜きに混用しては理解の妨げになるなど、一般人の視点に立たない説明を改める。

第三に、本臨床試験の目的を、単に「心臓の機能に改善効果があるかどうかを調べること」と簡略化せず、どのような改善効果の有無の調査かを具体的に記載する。

第四に、対象者について。20歳以上80歳までの急性心筋梗塞のステント治療を受けた者、と選定基準の一部のみを限定して特定している理由が不明であり、除外基準をも含めて出来るだけ詳しく条件を説明すべきである。

2. 第6項の「他の治療法」に関する説明が誤っている。本臨床試験を選択しない場合のこれに代わる治療法を説明すべきである。

3. 第8項の「費用について」に、薬剤が製造会社である中外製薬株式会社から無償提供されるため患者負担にならないことを記載する。

4. 第10項の「個人情報の保護」には、公表される場合の取扱いのみならず、研究機関内での一般的保護の点についても触れる。

5. 第14項の「資金源および関連組織との関わり」には、利益相反について実施医療機関に報告が行われている旨記載するのみでなく、利益相反の内容を具体的に記載する。

(別紙)

6. 第 17 項には参加施設数を記載する。
7. 説明文書に記載を要する 20 項目のうち 15 項目めの記載箇所が明示されていないが、脱落しているということか。
8. 別紙の補償に関する説明文書のうち、「1 対象」についての説明が分かりにくい。本臨床試験で問題になるのは健常者を被験者とする場合ではないのでその記載部分は余事記載であり、患者さんを被験者とする場合の「医薬品副作用被害救済制度の後遺障害 1 級および 2 級」の具体的内容を記載する必要がある。

以 上

第 22 回高度医療評価会議	資料 2-6
平成 23 年 1 月 25 日	

平成 23 年 1 月 18 日

「心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果」  
に関する意見書

実施体制の評価にかかる実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制、医療技術の有用性等については「適」と判断する。

エポエチンベータは少なくとも動物実験から有用性が認められている。しかし、個体差が大きく、病態も動物とは異なる臨床例での有用性は現時点で判断できないが、臨床試験を高度医療制度を用いて実施する意義はあると考える。

なお、どの程度の施設数で本試験を実施するのか不明確である。研究体制の整備を行うべきと考える。

以上  
高度医療評価会議  
構成員 永井 良三

平成 23 年 1 月 7 日

「心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果」に対する照会事項(田島構成員・別紙参照)に対する回答書

修正点に関しまして、赤字にて記載しております。

1, 全体的に内容が簡略に過ぎて一般人には理解しにくく、説明不足である。より丁寧な説明を心掛けて書き直す必要がある。

第一に、本臨床試験の趣旨を、プロトコル記載の内容を盛り込む形でより詳しく説明する。例えば、急性心筋梗塞の治療として行われる経カテーテル的インターベンション治療（ステント使用）の成功例においても、梗塞による心筋壊死のため梗塞後の心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が増加していること、この症例の5年生存率が低い上にQOLが低下することから、梗塞後心不全に対する対策が急務であること、梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例するためその縮小が重要課題であるところ、再灌流時に引き起こる障害を最小限に抑えることがそれに貢献すると期待されるが、治療法が未だ確立されていないこと、その治療法として今回のエリスロポエチン投与が期待されること etc. の説明を加える。

第二に、「急性期」「慢性期」と言っても患者には分からず、「エポエチンベータ」と「エリスロポエチン」を説明抜きに混用しては理解の妨げになるなど、一般人の視点に立たない説明を改める。

第三に、本臨床試験の目的を、単に「心臓の機能に改善効果があるかどうかを調べること」と簡略化せず、どのような改善効果の有無の調査かを具体的に記載する。

第四に、対象者について。20歳以上80歳までの急性心筋梗塞のステント治療を受けた者、と選定基準の一部のみを限定して特定している理由が不明であり、除外基準をも含めて出来るだけ詳しく条件を説明すべきである。

回答 1 : 第 2 項の『この試験について』の冒頭に以下の説明を追加しました。

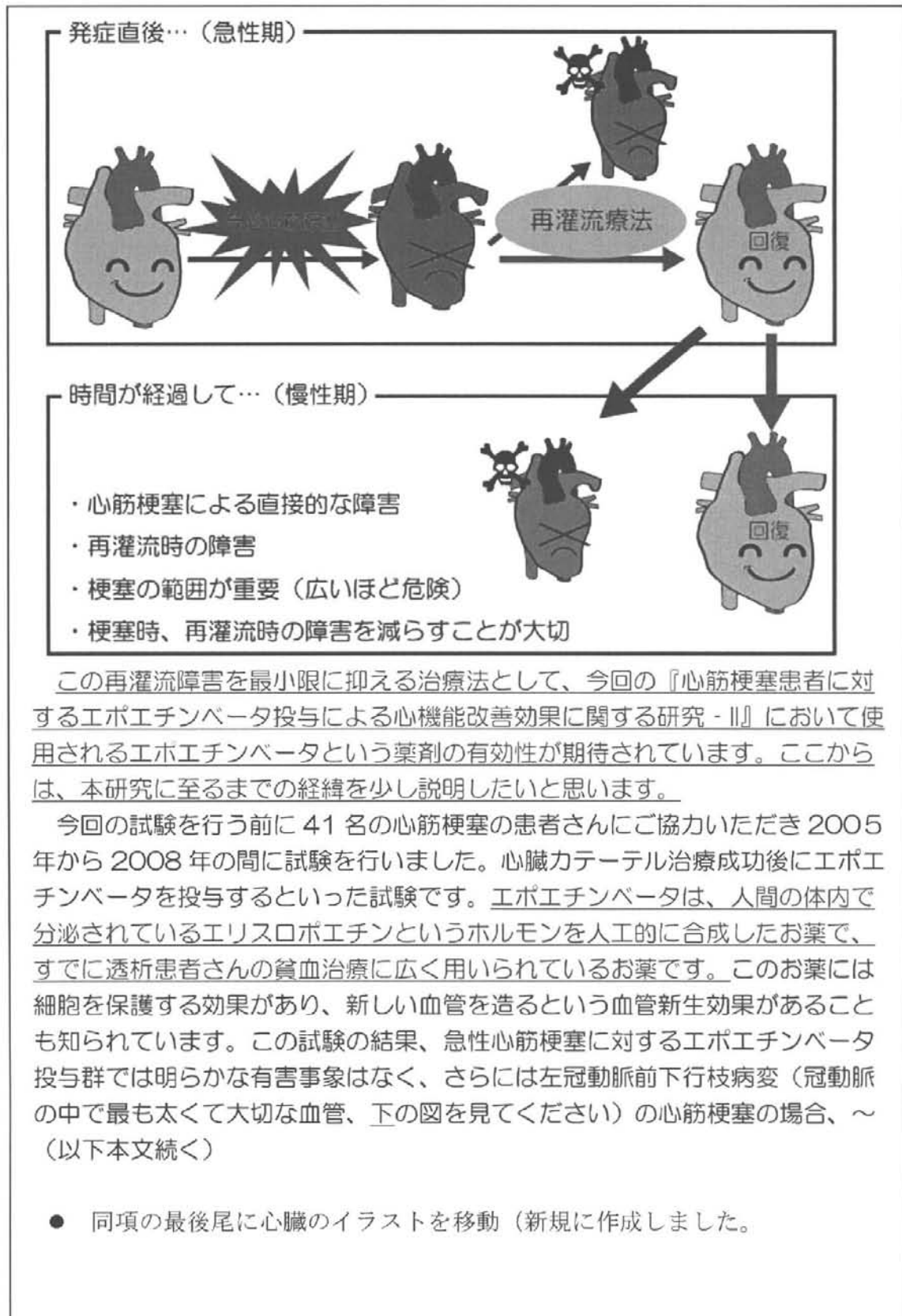
(尚、1. この試験についての項に必要記載事項の『⑬当該研究試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由』を盛り込んでおります。

### 1. この試験について④⑤

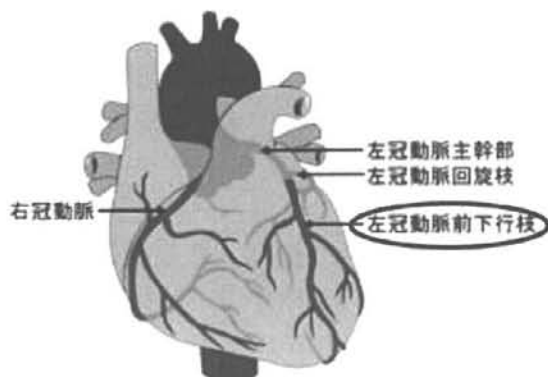
まず、心筋梗塞についてご説明します。

心臓を動かすために酸素と栄養を送っている重要な冠動脈に血栓（血の塊）

が詰まることで、血液が行かなくなり心臓の心筋細胞が死んでしまう病気を心筋梗塞と言います。そして、発症してから 1 ヶ月以内を心筋梗塞の「急性期」、1 ヶ月後以降を「慢性期」と呼んでいます。心筋梗塞は、心臓の病気のなかでも最も重い病気の一つですが、その重症度は心筋細胞がどれくらい死んでしまうのかによって決まります。つまり、死んでしまった心筋細胞の範囲（梗塞範囲といいます）が広ければ広いほど、急性期に患者さん自身が死に至る可能性が高くなりますし、幸いにして急性期に死亡を免れても慢性期に心臓の働きが悪くなって心不全（梗塞後心不全といいます）となり、大きな後遺症が残ったり亡くなったりする可能性が高くなります。そして梗塞後心不全で苦しむ患者さんは、最近とても増加しています。現在は心筋細胞を救うための治療として、皆さんがすでに受けられた心臓カテーテルを用いた再灌流療法をおこなっています。この治療法はとても有効ですが、問題点として、治療によって冠動脈に血液が再び流れ始めたときに（再灌流といいます）、心筋細胞が障害を受け死んでしまう再灌流障害が起こってしまうことがあります。カテーテルによる再灌流療法に加えて再灌流障害を抑える治療をおこなうことができれば、梗塞範囲をより少なくし慢性期に心不全で苦しむ患者さんをもっと減らせることが期待されますが、再灌流障害を抑える治療法は現在のところ確立されていません。







- また、試験の目的について、簡略化しているとの指摘がありました。以下の説明を追記して説明させて頂きました。

### 3. 試験の目的<sup>⑤</sup>

これまでにお話しましたとおり、心筋梗塞の慢性期に梗塞後心不全で苦しむ患者さんの数は年々増加しています。そのような患者さんを減らすためには、再灌流障害を抑えて慢性期の心臓の働きを少しでも良くする治療法を開発することがとても大切です。そしてこれまでの私たちの研究の結果から、エボエチンペータが有効であることが期待されます。

この研究はそのエボエチンペータを投与して、心筋梗塞が発症して 6 カ月後の心臓の機能に改善効果があるかどうかを調べることを目的としています。この臨床試験ではあなたと同じような病状の患者さん 200 人に参加いただく予定です。この臨床試験は 2011 年 4 月から 2013 年 3 月末まで行われる予定です。

- 対象者に対する詳細な記載が必要とのご指摘についても、下記のように修正いたしました。([4. どのようなことを行うか]の 1) 参加いただける患者さんの項)

「試験に参加いただく患者さんは、20 歳以上 80 歳までの急性心筋梗塞の治療を受けステント（金属製の小さな網目状の管）治療を受けられた患者さんが対象となりますが、急性心筋梗塞の全ての患者さんが適応となるわけではなく、細かい選定基準があります。詳細を以下に記します。

選択基準：

1. 初めて心筋梗塞をおこされた患者さん

2. 発症から 12 時間以内に心臓カテーテルによる再灌流治療に成功した患者さん
3. 以下の 4 つの条件を同時に満たしていること：
  1. 今回詰まった血管が左前下行枝の 1 枝であること
  2. ステントを使用していること
  3. 今回詰まった血管以外の 2 本の血管には治療の必要な狭窄がないこと
  4. 心電図が、急性心筋梗塞の診断基準を満たしていること
4. 年齢：20 歳以上 80 歳以下
5. 試験参加について文書による同意が得られた患者

## 除外基準：

1. 再灌流治療が成功しなかった患者さん
2. 入院した時にすでに心不全を合併している患者さん
3. 腎臓および肝臓の働きの、基準以上（Cre $\geq$ 2 又は T-Bil $\geq$ 3）に悪い患者さん
4. カテーテル治療後の血圧が 140/90 mmHg 以上の患者
5. カテーテル治療後の血液の濃さが、基準以上（Hct 値が 54%以上）の患者さん
6. カテーテル治療後の心電図検査において心房細動が認められる患者さん
7. 悪性高血圧症と診断されたことのある患者さん
8. これまでにエリスロポエチン製剤の治療を受けた患者さん
9. 3 ヶ月以内に輸血を受けた患者さん
10. 現在及び過去 5 年間に悪性腫瘍の診断を受けた患者さん
11. 非常に重い感染症にかかっている患者さん
12. 血小板の働きを抑えるお薬（アスピリンおよびチエノピリジン系薬剤）を服用できない患者さん
13. 妊娠中、授乳中または、妊娠の可能性のある女性
14. その他、研究責任者又は研究分担者が本試験への参加を不相当と判断した患者さん

2, 第 6 項の「他の治療法」に関する説明が誤っている。本臨床試験を選択しない場合のこれに代わる治療法を説明すべきである。

回答 2：他の治療法ですが、現状としましては再灌流を行って終了となります。今回の治療は再灌流に更にエポエチンベータを投与することで心筋保護を期待しております。その為、「現在、本治療に代わる他の治療法はありませんが、

今回の試験に参加いただかなくなったとしても、心筋梗塞に対する通常の治療に制限を受けたり、変更されたりすることはございません。また、あなたから本試験を止めたいとの申し出があった場合には、その理由がどのようなものであっても試験を中止し、心筋梗塞に対する通常の治療を行います。」

と変更致しました。

3, 第 8 項の「費用について」に、薬剤が製造会社である中外製薬株式会社から無償提供されるため患者負担にならないことを記載する。

回答 3 : ご指摘のごとく、以下の文言を追加し修正しました。

「本試験で使用する薬剤は、製造会社である中外製薬株式会社より無償提供されるため、患者さんにご負担頂く必要はありません。また、試験期間中の検査や治療にかかる～」

4, 第 10 項の「個人情報の保護」には、公表される場合の取扱いのみならず、研究機関内での一般的保護の点についても触れる。

回答 4 : ご指摘のごとく、以下の文言を追加致しました。

「あなたがこの試験に参加している間、データが収集されます。収集されたすべてのデータは、あなたの身元を秘密にしておくためにコード化されます。試験担当医師が、患者さん個人とコードを結び付ける情報を持っています。この研究で得られた結果は、～その場合もプライバシーは守られます。試験への参加を取りやめた後は、あなたの情報を収集することはありません。ただし、すでに収集されたあなた個人のデータは使用させて頂くことがありますので、ご了解下さい。

5, 第 14 項の「資金源および関連組織との関わり」には、利益相反について実施医療機関に報告が行われている旨記載するのみでなく、利益相反の内容を具体的に記載する。

回答 5 : ご指摘のごとく、以下の文言を追加致しました。

「～～大阪大学あるいは新潟大学の「臨床研究に係る利益相反」に関する審議を受け承認されています。

本試験に携わる全研究者は費用を公正に使った研究を行い、本臨床研究の公正さに影響を及ぼすような利害関係はありません。

6, 第 17 項には参加施設数を記載する。

回答 6 : ご指摘のごとく記載致しました。  
「この試験は全国の約 40 施設が参加予定です。」

7, 説明文書に記載を要する 20 項目のうち 15 項目めの記載箇所が明示されていないが、脱落しているということか。

回答 7 : 回答 1 に示しさせて頂きました通り、『1. この試験について』の中に記載致しました。

8, 別紙の補償に関する説明文書のうち、「1 対象」についての説明が分かりにくい。本臨床試験で問題になるのは健常者を被験者とする場合ではないのでその記載部分は余事記載であり、患者さんを被験者とする場合の「医薬品副作用被害救済制度の後遺障害 1 級および 2 級」の具体的内容を記載する必要がある。

回答 8 : 当該別紙は大学内の公式文書であり、今回の書類に伴う修正を勝手に行うことが不可能です。従いまして、説明文書本文に追加説明させて頂くことと致しました。(『7. 健康被害が生じた場合』の項)

本試験は細心の注意をもって行われます。もし、この試験期間中に健康被害が生じた場合、医師は最善を尽くして適切な処置と治療を行います。また、この試験への参加に起因して重度の健康被害が生じた場合は、補償を受けることができます。重度の健康被害とは、医薬品副作用被害救済制度でいう、死亡・後遺障害 1 級及び 2 級が対象となります。1 級とは他人の介助を受けなければほとんど自分の用を弁ずることができない程度のものを言い、2 級とは必ずしも他人の助けを借りる必要はないが、日常生活は極めて困難で、労働により収入を得る事ができない程度のものを言います。詳しくは別紙「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償についての説明文書」をご参照ください。

平成 23 年 1 月 13 日

「心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果」に対する照会事項(山本構成員・評価表内「プロトコールの評価」参照)に対する回答書

1. 対象患者を LAD 一枝病変のみに限定することは、梗塞巣の縮小効果とそれに伴う EF の改善を検討するモデルとして適切ではある。しかし、パイロット試験からの経緯から考えると、当該研究計画で対象を LAD 一枝病変のみとした理由は、それ以外の心筋梗塞患者で有用性が明らかでなかったためと思われる。最終的に証明したいエポエチンベータの有効性は、心筋梗塞急性期に使用による慢性期の心機能保護効果であり、今回の対象から除外されている多枝病変患者 (= 今回の対象患者よりも、更に慢性心不全の危険性が高い集団) における有用性が示されなければ、効能取得は困難と考える。

#### 回答 1. 効能取得に関して

エリスロポエチンの効能取得に関して、下記の条件を満たす急性心筋梗塞患者 (本研究の対象患者) に限定致します。下記の事項をすべて記載した場合、理解しにくくなるため、申請書・ロードマップには<左前下行枝 1 枝病変で、再灌流に成功し可及的早期に投与可能な症例>と記しました。

- 1) 初回発症の心筋梗塞患者
- 2) ST 上昇型急性心筋梗塞で発症から 12 時間以内に再灌流に成功した患者
- 3) 病変が以下の四つの条件を同時に満たす症例 :
  - ①責任病変は左前下行枝 (LAD) の一枝で、経カテーテル的インターベンション治療の成功例
  - ②ステントを使用した症例
  - ③責任病変以外の 2 枝は経カテーテル的インターベンション治療の必要な有意狭窄 (AHA 分類  $\geq 75\%$ ) が認められない症例
  - ④ST 上昇型急性心筋梗塞: ECG で 1mm 以上の ST 上昇が 2 つ以上の肢誘導で認められるか、もしくは 2mm 以上の ST 上昇が 2 つ以上の連続した胸部誘導で認められる場合
- 4) 年齢 : 20 歳以上 80 歳以下

2. さらに、提出されたロードマップでは「公知申請検討」とされているが、海外承認がまったくない状況で公知申請はあり得ない。当該研究計画後の展望

を具体的に示すとともに、ロードマップの全面改訂をおこなって頂きたい。

回答 2. 公知申請について

現在、海外では EPAMINODAS 試験 (100 or 200 IU/kg、単回静脈内投与、登録患者数 102 症例)、REVEAL USA 試験 (15,000/30,000/60,000 U、単回静脈内投与、登録患者数 216 症例) が進行中です。両試験ともに、投与量逐次漸増試験であり、低用量群は我々の臨床試験の投与量とほぼ同等です。そのため、両試験の結果により、「海外承認が将来的に認められた場合には、我が国における本臨床試験との抱き合わせで公知申請がありうる」と考えております。申請書・ロードマップには、上記情報を追加致します。

また、御指摘の通り、海外データが確立していない時点での公知申請の可能性については低いものと認めざるを得ません。ロードマップでは、当該研究計画後の展望として、公知申請、医師主導型臨床試験を並列で掲げました。

# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：エポエチンベータ (製品名：エポジン：中外製薬)

高度医療での適応疾患：急性心筋梗塞 (AMI)

## 臨床研究

- ・ 試験名：EPO-AMI-I (パイロット試験)
- ・ 試験デザイン：二群多施設共同無作為化並行群試験
- ・ 期間：2006年7月～2008年3月
- ・ 被験者数：36例
- ・ 結果の概要：左前下行枝AMIの心機能改善に有効性が示された。

## 高度医療

- ・ 試験名：EPO-AMI-II
- ・ 試験デザイン：二群多施設共同プラセボ対照  
二重盲検無作為化並行群試験
- ・ 期間：2011年4月1日～2011年3月31日
- ・ 被験者数：200例(組み入れ目標数)
- ・ 評価項目：慢性期左室駆出率の改善度等

学会  
要望

公知申請検討

### 欧米での現状

薬事承認：米国(有  無 ) 欧州(有  無 )

ガイドライン記載：(有  無 )

→有りならば概要：

進行中の臨床試験(有  無 )

→有りならば概要：

当該高度医療における

**選択基準：**①初回発症AMI患者②ST上昇型AMIで発症から12時間以内に再灌流に成功③病変が a) 左前下行枝のみ b) スtent使用例 c) 責任病変以外の2枝は有意狭窄なし d) 心電図にてST上昇が1mm以上(2つ以上の肢誘導)又は2mm以上(連続する胸部誘導)④20歳以上、80歳以下⑤文書による同意取得

**除外基準：**①多枝病変患者②明かな再灌流不良例③入院時にKillipIII又はIV以上、心原性ショックを合併例④進行腎肝障害(Cre $\geq$ 2又はT-Bil $\geq$ 3)⑤再灌流後の血圧が140/90mmHg以上⑥ヘマトクリット値が54%以上⑦再灌流後に心房細動⑧悪性高血圧症⑨当該試験薬使用経験者⑩3ヶ月以内の輸血既往⑪過去5年以内に悪性腫瘍を罹患⑫肺炎・敗血症等の重篤な感染症⑬アスピリン及びチエノピリジン系薬剤の投与禁忌患者⑭妊娠中、授乳中又は、妊娠の可能性のある女性⑮その他、参加不相当と判断した患者

予想される有害事象：多血症、高血圧症、赤芽球癆、心・肺・脳梗塞などの血栓症、発熱・アレルギー反応等

公知に至らなければ

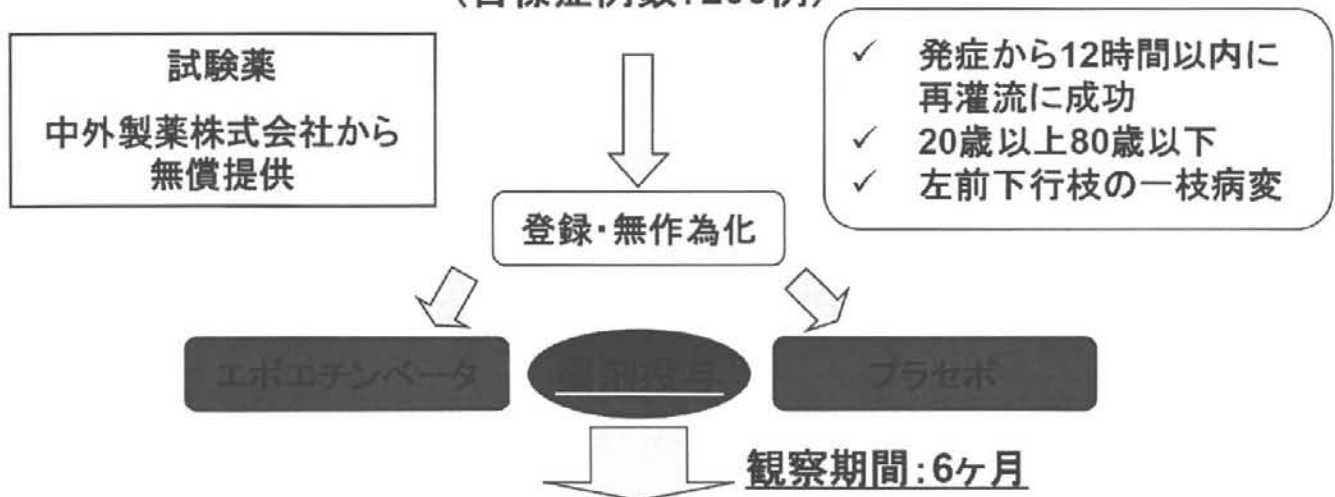
新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討

# 心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果－試験概要

## 目的

心筋梗塞の急性期患者において、エポエチンベータ投与がプラセボ投与と比較して慢性期の心機能の改善に優れていることを、多施設共同二重盲検無作為化試験にて検証すること

対象：初回発症の左前下行枝閉塞による急性心筋梗塞患者  
(目標症例数：200例)



## 評価

エポエチンベータ投与による

- 投与直後と6ヶ月目での心機能改善効果
  - 生存率、心事故発生率への影響
- を比較検討する

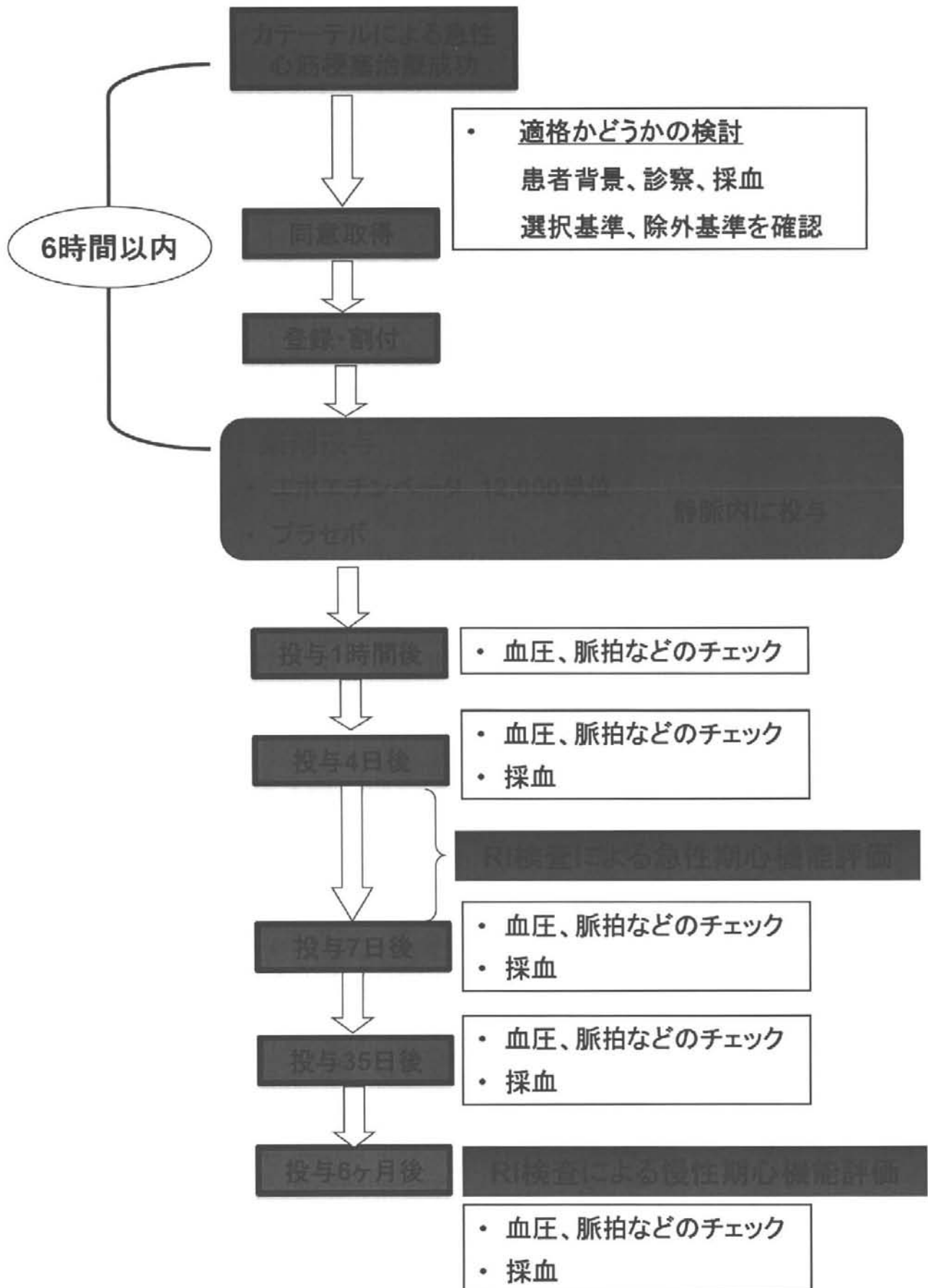
登録期間：2011年4月1日から2012年9月30日まで

## 期待できる成果

1. 高頻度使用経験のある薬剤を使用した低コスト治療法の開発
2. 心筋梗塞患者の慢性期心不全を改善
3. 患者のQOLの改善、慢性心不全の治療にかかる医療費の低減、および従来失われていた人的資源の回復
4. 日本発のエビデンスを海外に向け発信



# 心筋梗塞の急性期患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果－試験スケジュール



## 追加協力医療機関について

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
17	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）	適応外医薬品	H23. 1. 19	国立循環器病研究センター	国立成育医療研究センター
20	パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びベバシズマブ静脈内投与の併用療法（これらを三週間に一回投与するものに限る。）並びにベバシズマブ静脈内投与（三週間に一回投与するものに限る。）による維持療法	再発卵巣がん 卵管がん 原発性腹膜がん	適応外医薬品	H23. 1. 19	埼玉医科大学国際医療センター	東京慈恵医科大学附属病院 近畿大学医学部附属病院 広島大学病院
21	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法	上皮性卵巣がん 卵管がん 原発性腹膜がん	適応外医薬品	H23. 1. 19	埼玉医科大学国際医療センター	埼玉社会保険病院 栃木県立がんセンター 群馬大学医学部附属病院 市立三次中央病院 広島県厚生農業協同組合連合会 広島総合病院
22	蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	適応外医療機器	H23. 1. 17	高知大学医学部附属病院	山口大学医学部附属病院
24	パクリタキセル腹腔内反復投与療法	胃切除後の進行性胃がん（腹膜に転移しているもの、腹腔洗浄細胞診が陽性であるもの又はステージII若しくはIIIであって肉眼型分類が3型（長径が八センチメートル以上のものに限る。）若しくは4型であるものに限る。）	適応外医療機器	H23. 1. 19	名古屋大学医学部附属病院	九州大学病院 近畿大学医学部附属病院 神奈川県立がんセンター 市立伊丹病院 千葉県がんセンター 東京慈恵医科大学附属柏病院

### 第3項先進医療にかかる取り下げについて

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
2	経皮的骨形成術	有痛性悪性骨腫瘍	未承認医療機器	H23. 1. 19	平成21年12月24日付にて対象（製品名：ストライカー脊椎専用骨セメント）となる医療機器が薬事承認を取得し、平成22年10月1日付にて保険収載されたため	・アクリル性骨セメント製剤（製品名：オステオボンド コポリマー ボーンセメント）ジンマー社 （製品名：サージカルシンプレックス）日本ストライカー	金沢大学医学部附属病院	下記※に記載する37機関
1 1	下肢静脈瘤血管内レーザー治療法	一次性下肢静脈瘤	未承認医療機器	H22. 12. 20	平成23年1月1日付にて保険収載された同様の効果をもつ医療機器（製品名：ELVeSレーザー）を使用するため	・下肢動脈瘤レーザー治療（製品名：医用半導体レーザー装置UDL-15） オリンパスメディカルシステムズ株式会社	高知大学医学部附属病院	医療法人社団誠馨会 新東京病院

#### ※協力医療機関

金沢大学医学部附属病院 関西医科大学附属 枚方病院 群馬大学医学部附属病院 三重大学医学部附属病院 聖路加国際病院 聖マリアンナ医科大学病院 昭和大学横浜市北部病院 医療法人愛仁会 太田総合病院 九州大学病院 鹿児島大学病院	愛知県がんセンター 中央病院 石川県立中央病院 茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター 岩手医科大学附属病院 大阪市立大学医学部附属病院 岡山大学病院 癌研有明病院 京都第一赤十字病院 高知医療センター 国立がんセンター 中央病院	四国がんセンター 静岡がんセンター 信州大学医学部附属病院 手稲溪仁会病院 栃木県立がんセンター 奈良県立医科大学附属病院 新潟県立がんセンター 新潟病院 旭川厚生病院 琉球大学医学部附属病院 徳島赤十字病院	滋賀医科大学医学部附属病院 神戸大学医学部附属病院 宮崎大学医学部附属病院 中国労災病院 国際医療センター戸山病院 福岡大学病院 国立病院機構仙台医療センター
---	---	---	---

## 新薬・医療機器の創出(臨床試験拠点の整備事業/研究費)

キャッチフレーズ 「世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出する」

背景: 我が国は世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験体制(人材及び設備)が不十分であるため、基礎研究成果(シーズ)が日本発であっても、インフラの整った海外で先行して実用化された後、遅れて日本に導入される状況にある。

概要: ○ 企業・研究機関が有する日本発の新規薬物・機器の早期・探索的な臨床試験を実施可能となるようインフラを整備する予定の医療機関(「がん(バイオ医薬品、診断薬等)」、「神経・精神疾患領域」、「脳心血管領域(医療機器)」等を重点分野として公募し、5か所支援)に対して、

○ 日本初の有望なシーズを評価し日本発の革新的新薬等を世界に先駆けて創出するために、

○ 早期・探索的臨床試験(具体的な開発企業の目処が立っているもの)の実施に必要な体制の整備を行う。

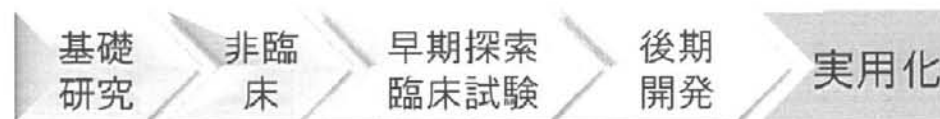
○ 実施医療機関の体制整備費と個別の具体的な研究費を連動させることにより迅速な実用化を図る。

整備費 5億円程度/年/機関 5箇所程度(5年継続)  
 研究費\* 1.5億円程度/年/課題 5課題程度(3~5年継続)  
 \*開発企業がなく、医師主導治験を実施する場合

目標: 新規薬物・機器について、世界に先駆けて承認又は日本での開発段階が世界中で最も進んでいる状況を実現すること。

(事業イメージ)

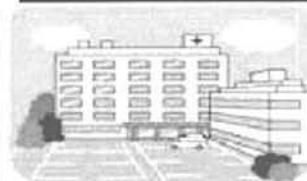
世界初



この段階を支援

特定分野の早期・探索的臨床試験拠点病院

ヒトに初めての臨床試験を可能とするインフラを整備



(重点分野の例)

- ・がん
- ・神経・精神疾患
- ・脳心血管領域

・研究者・臨床研究コーディネーター等の人材  
 ・診断機器等設備  
 等の体制整備

- 医師主導治験を実施する場合  
 以下の費用を補助  
 ・治験薬の製造(GMP対応)  
 ・プロトコール作成  
 ・データ管理業務  
 ・治験相談費用 等

整備費(クルマ)と研究費(ガソリン)を連動し開発促進

世界に先駆けた日本発の革新的新薬・医療機器を創出



## 高度医療評価制度の概要

### 1 趣旨

医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を、一定の要件の下に、「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることが目的

### 2 対象となる医療技術

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

### 3 高度医療を実施する医療機関の体制に係る要件

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

### 4 高度医療の技術内容に係る要件

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

### 5 申請手続き等

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

### 6 高度医療を実施する医療機関の責務

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

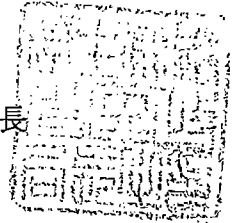
### 7 実施後の評価等

実施状況の報告や試験計画の終了時等に確認・評価

医政発第0331021号  
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



### 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

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

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

#### 1 高度医療に係る基本的な考え方

##### (1) 高度医療評価制度の趣旨

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

##### (2) 高度医療の取扱い

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

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

### (3) 用語の定義

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

## 2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

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

## 3 高度医療を実施する医療機関の要件

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

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

#### 4 高度医療の技術に係る要件

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

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

（２）高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。

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

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

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

#### 5 高度医療に係る申請等

##### （１）申請

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

##### （２）申請書の添付書類

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

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）



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

### （3）申請書の添付文献

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

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

### （4）評価結果について

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

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

### （5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

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

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）
- ② 宣誓書（高度医療申請様式第4号）
- ③ 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）
- ④ 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）
- ⑤ 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び8-2号）  
特定機能病院以外の医療機関が高度医療を実施する場合についてのみ添付すること。
- ⑥ 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申

請様式第9号)

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

⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

## 6 高度医療の取下げ

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

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

## 7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

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

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

## 8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

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

### (1) 実績の公表

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

### (2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

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

#### ① 安全性報告

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

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

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

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

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

（イ）日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例

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

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

## ② 健康危険情報に関する報告

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

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

## (3) 立入り調査

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

## (4) 高度医療に関する説明責任

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

## 9 医薬品及び医療機器の入手等

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

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

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

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

#### 10 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

##### (1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

##### (2) 高度医療ごとの実績報告

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

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

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

##### (4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

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

##### (5) 随時の報告

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

#### 11 高度医療の実施後の取扱

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

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

#### 12 文書の送付

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

### 1.3 その他

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

### 1.4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

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

(別添)

FAX : 03 - 3503 - 0595

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

## 高度医療に係る事前相談申込書

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

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

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

## 高度医療に係る届出書等の記載要領

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

### 1. 開設者氏名

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

### 2. 高度医療実施申請書（高度医療申請様式第1号）

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

### 3. 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第2号）

#### （1）「申請医療機関」、「調整医療機関」及び「協力医療機関」

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

#### （2）倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

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

委員会の構成員及び承認年月日」を記載すること。

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

#### 4. 高度医療の実施計画（高度医療申請様式第3号）

##### （1）使用する医薬品又は医療機器

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

##### （2-2）承認に関する情報

- ① 複数の未承認又は適応外の医薬品・医療機器を用いる場合には、医薬品・医療機器ごとに記載すること。
- ② 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又同法第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器を使用する場合には、「未承認」と記載すること。また、薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的として使用する場合には、「適応外」と記載すること。
- ③ 「適応外使用」の場合には、「薬事承認されている適応等」について、使用する医療機器又は医薬品の薬事法承認番号、薬事法上の使用目的、効能及び効果を記載すること。
- ④ 使用する医薬品又は医療機器が薬事法において適応外使用に該当する場合は、当該医薬品又は医療機器について適応拡大に伴う薬事法一部変更申請の状況等について、製造販売業者等に確認の上で記載すること。
- ⑤ FDA承認、EMEA承認、CEマークの取得以外に、海外における承認等がある場合には記載すること。また、欧米における保険適用の有無についても調査し、記載することが望ましい。

##### （3）適応症及び期待される効能・効果

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



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

(4) 予想される安全性情報

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

(5) 被験者の適格基準及び選定方法

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

(6) 治療計画

- ① 当該医療技術の実施方法を具体的に記載すること。なお、本欄の記載のみでは内容の把握が困難であると予想されるような技術については、その方法を詳記し別途添付すること。

(例) 検査 … 検体内容、検体採取方法、検査方法、主な使用機器の使用法 等  
手術 … 術式、主な使用機器の使用法 等

(7) 有効性及び安全性の評価

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

(7-2) 予定の試験期間及び症例数

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

(8) モニタリング体制及び実施方法

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

- ② 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、治療結果、有害事象の発生状況等に関する情報の共有等を行うための方法についても記載すること。
  - ③ 高度医療実施医療機関において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法について記載すること。
  - ④ 多施設共同研究の場合には、高度医療実施医療機関間において、試験計画の進捗状況を管理する体制及び実施方法についても記載すること。
- (9) 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容
- ① 補償の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための補償金、医療費、医療手当の支給の有無について明示すること。
  - ② 保険への加入の有無については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として、保険に加入している場合には、「有」とすること。「有」とした場合については、その内容についても記載すること。
  - ③ その他の措置については、高度医療の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための措置として講じている保険への加入以外の措置の内容（例：健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供）を記載すること。
- (10) 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法
- ① 診療情報の管理方法だけでなく、有効性、安全性の評価等を行うための記録について、保管場所、記録の入力・閲覧を行う者の範囲等を明確に記載すること。
  - ② 記録を保管するコンピュータが、インターネットに接続されていない場合や、情報にアクセスする際にID及びパスワードの入力を必要とする場合には、その旨を記載すること。
  - ③ 協力医療機関において、内容がことなる場合には、協力医療機関における取扱い及び管理・保管方法についても記載すること。
  - ④ 調整医療機関等が、一元的に試験に係る記録を管理・保管する場合には、具体的な連携方法を記載すること。
  - ⑤ 治験センター等の外部機関を活用する場合には、その旨を記載すること。
- (11) 患者負担について
- ① 高度医療に係る患者負担額を具体的に記載すること。
- (12) 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- ① 企業等に対して、人材派遣・会議手配・プロトコルの作成補助・データ形成等を依頼する予定がある場合には記載すること。
  - ② 開発中のものを含め、市場において競合することが想定される製品を「競合品目」とし、競合品目を開発中又は製造販売中の企業を「競合企業」とする。競合品目が存在する場合には理由も添えて記載すること。

(13) 個人情報保護の方法

- ① 匿名化を行う時期、方法について、具体的に記載すること。

(14) 試験計画の公表方法

- ① 登録済の項目があればID番号まで記載すること。

(15) 文献情報

- ① 添付文献及びその他の参考となる文献の出典情報等を記載すること。

5. 高度医療の内容（概要）（高度医療申請様式第5号）

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

6. 高度医療に要する費用（高度医療申請様式第6号）

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

7. 高度医療に係る費用の積算根拠（高度医療申請様式第7号）

「機器使用料の内訳」欄の積算方法については以下のとおりである。

ア 機器使用料は使用機器の1回償却費の積算により算出すること。

イ 残存価格購入価格の10分の1

ウ 償却費 = 購入価格 - 残存価格

エ 年間償却費 = 償却費 ÷ 耐用年数

オ 1回償却費 = 年間償却費 ÷ 年間使用回数

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

8. 高度医療の実施科及び実施体制（高度医療申請様式第8-1号及び第8-2号）

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

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

## 9. 高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（高度医療申請様式第9号）

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

## 10. 既評価技術に係る施設届出

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

## 11. 高度医療に伴う副作用・合併症について（高度医療別添様式第5号）

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

## 12. 高度医療に係る健康危険情報について（高度医療別添様式第6号）

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

### ア グレードA情報：重要情報

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

### イ グレードB情報：情報提供・経過注視

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

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

### 1 3. 高度医療実施申請書に係る添付文献の提出方法

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

### 1 4. その他

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

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

平成21年9月30日  
第11回高度医療評価会議

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

- I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の評価する際に特に必要とする要件
  1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
  2. 関係する法令又は指針(GCPもしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとの十分な検討がなされていること。
  3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。
  
- II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件
  4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコル)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
  5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。
  
- III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件
  6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
  7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。