

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-シスプラチン法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は92.1%であった(参考資料 2)。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

ii) 改訂第5版申請書 (page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数100例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまですでに75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例)28例に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長12年の無再発生存症例を含め、CRを達成をした全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均153週間、範囲43~666週、第1~第3四分位[Qu]=67~199、参考資料2参照)。

② ご指摘の如く、追跡期間(平均、範囲、第1~第3四分位[Qu])のデータがアップデートされておらず、不適当なデータ提示となっております。プロトコール、および、申請書における全てのデータをアップデートし、適切なデータ提示に改訂しました。

i) 改訂第5版プロトコール (page 5, line 33)

これまで、我々は本治療法を用いて、62例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

ii) 改訂第 5 版申請書 (page 7, line 15)

これまでの当該治療を用いて治療した 62 例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では約 9 割の症例を CR に誘導し、また、CR に誘導された症例の全例が(最長 14 年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均 163 週間、範囲 32-736 週、第 1～第 3 四分位[Qu]=66-143 週)。

付録資料 表 1

高齢者における膀胱全摘術、および、OMC-regimen 施行症例 (患者背景)

患者背景		Total cystectomy	OMC -regimen
Patient number		27	28
Follow up period	Median, (range weeks)	121, (2 - 907)	122, (18 - 666)
Age	Median (range years)	74 (70-79)	79.5 (76-85)
Sex	Male (%)	25 (92.6%)	17 (60.7%)
	female (%)	2 (7.4%)	11 (39.3%)
<b>Clinical Stage</b>			
T-stage	CIS	1 (3.7%)	1 (3.6%)
	T1	0	0
	T2	17 (63.0%)	10 (35.7%)
	T3	9 (33.3%)	17 (60.7%)
	T4	0	0
N-stage	N0	27 (100%)	28 (100%)
	N1	0	0
<b>Pathological Stage</b>			
T-stage	CIS	1 (3.7%)	
	T1	0	
	T2	17 (63.0%)	
	T3	9 (33.3%)	
	T4	0	
N-stage	N0	27 (100%)	
	N1	0	
<b>Histology</b>			
UC	G2	8 (29.6%)	5 (8.06%)
	G3	18 (66.7%)	50 (80.8%)
	Others		
	Squamous cellcarcinoma	1 (3.7%)	0
	Choriocarcinoma	0	1 (3.6%)
<b>ECOG performance status</b>			
	0	13 (48.2%)	7 (33.9%)
	1	7 (25.9%)	13 (46.5%)
	2	7 (25.9%)	8 (28.6%)
<b>Prior treatment</b>			
	BCG	9 (33.3%)	0
	None	18 (66.7%)	28 (100%)

付録資料 表 2

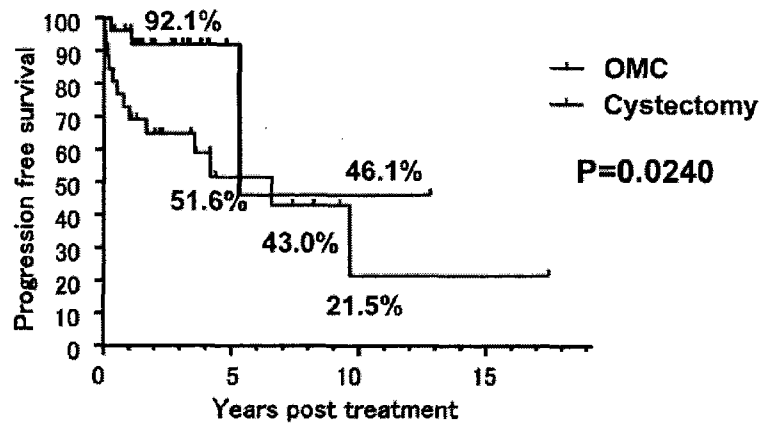
高齢者における膀胱全摘術、および、OMC-regimen 施行症例 (治療効果、および、転帰)

	CR			PR			SD			PD		
	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI
<b>Total number of patients</b>	24	85.7	67.3 - 96.0	2	7.14	0.88 - 23.5	1	3.57	0.09 - 18.3	1	0	0
<b>Duration of response</b>												
<b>Mean, Range</b>	153, 43 - 666 wks			50, 22 - 79 wks			15 wks			0 wks		
<b>1<sup>st</sup> - 3<sup>rd</sup> QU</b>	67 - 199 wks			36 - 65 wks			15 wks			0 wks		
<b>Recurrence</b>	0			0			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			-		
<b>Death</b>	2, 8.33% (2/24), 10.3 - 27.0			0			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			1, 100%(1/1), 2.5 - 100		
<b>Age (mean, range)</b>	80, 76 - 85 yr			77, 76 - 78 yr			81 yr			79 yr		
<b>Sex</b>												
<b>male</b>	16, 66.7%, 44.7 - 84.4			1, 50% (1/2), 1.26 - 98.7			0			0		
<b>female</b>	8, 33.3%, 15.6 - 55.3			1, 50% (1/2), 1.26 - 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>Categories</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>
<b>CIS</b>												
<b>1</b>	1, 4.16% (1/24), 0.1 - 21.1			0			0			0		
<b>2</b>	10, 41.7% (10/24), 22.1 - 63.4			0			0			0		
<b>T stage</b>												
<b>3</b>	13, 54.2% (13/24), 32.8 - 74.4			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>4</b>	0			0			0			0		
<b>N stage</b>												
<b>N (-)</b>	24, 100% (24/24), 85.8 - 100			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>N (+)</b>	0			0			0			0		
<b>Histology</b>												
<b>UC</b>	24, 100% (24/24), 85.8 - 100			5			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			0		
<b>non-UC</b>	0			0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>0</b>	6, 25% (6/24), 9.77 - 46.7			0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>PS</b>												
<b>1</b>	11, 45.8 (11/24), 25.6 - 67.2			1, 50% (1/2), 1.26 - 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			0		
<b>2</b>	7, 29.2% (7/24), 12.6 - 51.1			1, 50% (1/2), 1.26 - 98.7			0			0		
<b>100</b>	24, 100% (24/24), 85.8 - 100			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>CDDP</b>												
<b>200</b>	0			0			0			0		
<b>300</b>	0			0			0			0		

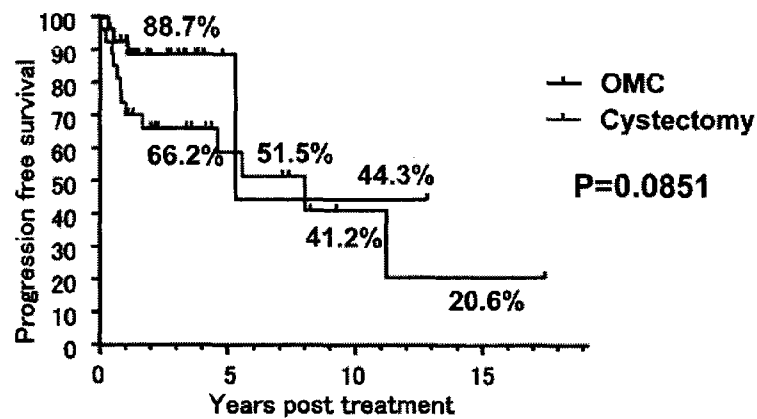
付録資料 図1

高齢者における膀胱全摘術、および、OMC-regimen 施行症例 (生存率)

A PFS (OMC vs. Cystectomy)



B OS (OMC vs. Cystectomy)



修正点は以上です。先生方におかれましては、日々、極めてお忙しいことと拝察申し上げますが、何卒、宜しく御指導、御鞭撻の程お願い申し上げます。

大阪医科大学  
泌尿器科  
東 治人 拝

A. 高度医療申請019「(高度医療技術名)」に関わる指摘事項への回答書

平成 22 年 8 月 10 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 5 月 26 日 に頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 B-E においては、今回の修正点を赤色で、前回までの修正点を青色で記載してあります。

- B. 改訂第 7 版 高度医療申請書類
- C. 改訂第 7 版 臨床試験－実施要綱
- D. 改訂第 7 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- E. 改訂第 7 版 患者さんへの説明文

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

回答日時：平成 22 年 8 月 10 日

回答者：

所属：大阪医科大学・泌尿器科

氏名： 東 治人

#### 照会事項 1 本臨床試験の対象選択の根拠並びに最終的な判断の妥当性について

「ヘルシンキ宣言」では、全ての医学研究では対象となる被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行うべきであるとされているが(“B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH 18.)、本臨床試験計画ではこれが不十分である。

上述の検討を行うためには、本臨床試験の対象とする集団において通常行われる治療法、当該治療法での問題点、並びに、試験治療による予期されるベネフィット(本当にその通りになるか否か、想定していない問題が生じるか否かは今後行われる試験結果によって確認されるべきものであるが、現時点で判っている範囲での知見)を整理し、検討する必要がある。

#### I. 回答

御指摘頂いた事項を踏まえ、改めて対象選択の妥当性を下記のごとく再検討し、本臨床試験の対象を「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」としました。

##### ① 本試験の対象患者における試験治療以外の可能性について

###### 試験治療以外の可能性 1

全身化学療法： 現在、認められている治療はシスプラチンという抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法(M-VAC療法：メトレキセート、ビンクリスチン、ドキシソルビシンとの併用)である。

M-VAC療法は、原発巣摘除後の再発、あるいは転移症例に行うことが殆どで、その奏効率は報告によっても異なるが、一般的に40-60%とされている。これまでに多くの報告がなされているが、CRを得られることは稀であり(ほとんどの症例がPRである)その持続期間も平均20週以内で、生存延長に関しては明らかなエビデンスは得られていない。また、本治療法は、副作用が強く、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられる[i]シスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトレキセートを中心とする骨髄障害は施行したほぼ全例に発症し、基本的なレジメを完遂することは、若年者でも困難なことが少なくない]。



## 試験治療以外の可能性 2

### 抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療

これまで多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療を施行している。一般的には、TURBT で可能な限りの腫瘍切除を行った後、シスプラチンを中心とした全身化学療法と放射線療法(40-60Gy)を併用する systemic-chemoradiation が施行され、治療後の評価は画像および secondlookTUR による組織学的効果判定で行う。組織学的に残存癌細胞を認めない場合には膀胱温存可能と判定するが、この場合に膀胱局所に放射線照射を追加する“ブースト照射”を行っている施設が多い。secondlookTUR で癌細胞の残存を認めた場合には、原則的に膀胱全摘を施行する。膀胱温存された症例においては、再発、転移検索を含めた定期的な経過観察が重要であり、現在のところ、統一された経過観察プロトコールはないが、3ヶ月毎の検尿、尿細胞診に加えて、6ヶ月毎の胸部、腹部、骨盤部のCTや骨シンチなどの画像診断、および、膀胱鏡と必要に応じて粘膜生検を施行する方法が一般的である。

全身化学療法+放射線照射療法における治療成績に関しては、米国放射線腫瘍研究グループ (Radiation Therapy Oncology Group: RTOG) による大規模臨床試験(1985年以降、膀胱切除術の適応となる T2~T4a の浸潤性膀胱癌患者計 415 例を対象として 6 件の前向き研究を実施)<sup>1-6)</sup>をはじめ、多くの臨床研究が実施されている。主な臨床研究の結果を 参考資料 1 に提示した<sup>1-14)</sup>。

奏効率は試験によって若干の差異が見られるが、治療が完遂可能であった症例の 60-70%以上であり、全身化学療法単独治療に比較して治療効果は高いと考えられる<sup>10, 15-19)</sup>。また、照射放射線線量においては照射線量が総量 60Gy 以上で、局所照射を加えた方が、治療効果が高いことが示唆されているがこれらに対する前向き研究のエビデンスは得られていない。

上記のように、これまで世界的に行われた大規模試験を含め、多くのトライアルが行われてきたが、生存期間に関しては、新規抗癌剤を多剤併用した場合でも 5 年生存率 56%に留まり、試験治療における 5 年生存率 95%に比較して明らかに劣っていること、また、基本的にシスプラチンや、新規抗癌剤を多剤併用するうえに、放射線照射を行うため、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられる。

参考資料 1) これまでの国内外における、全身化学療法  
と放射線療法を併用した集学的治療の治療成績

シスプラチン単独療法に比較して、RT 照射時におけるシスプラチンと 5-FU の併用同時投与<sup>11-13, 20)</sup>、あるいは、RT+シスプラチンによる RCT に加えて MCV(メソトレキセート+ビンブラスチン+シスプラチン)を術前、術後に補助療法として加える多剤併用療法が高い治療効果を示すことが示唆され<sup>2, 3, 5)</sup>、Weiss ら<sup>14)</sup>、Rodel ら<sup>11)</sup>は 80% 以上の CR 誘導率を報告したが 5 年生存率に明らかな有意差は見られず、また、MCV 補助療法による強い副作用は著しく QOL を低下させるなど、実際臨床における有用性は認められなかった。また、Kaufman らによる RTOG 99-06 では、RT+シスプラチンによる RCT に加えて、タキサン系薬剤を RCT 前補助療法、および、新規抗癌剤であるゲムシタビンとシスプラチンの併用投与を RCT 後補助療法に 加えた多剤併用療法による治療 効果を検討し(タキサン系薬剤や、ゲムシタビンは MCV に比較して副作用が少なく、強い抗癌作用を認めることが示唆されている)81%の CR 誘導率を得られたが、5 年生存率は 56%にとどまり、長期成績において明らかな優位性はみられなかった<sup>6)</sup>。

References	Number of Pts	Chemotherapy	Radiation (Gy)	CR (%)	Overall Survival
RTOG 85-12 Tester (1993) <sup>17)</sup>	42	CDDP	40-65 Gy	66%	52% (5 年)
RTOG 88-02 Tester (1996) <sup>2)</sup>	91	CDDP MCV (術前)	40-65 Gy	75%	51% (5 年)
RTOG 89-03 Shipley (1998) <sup>2)</sup>	123	CDDP ± MCV (術前)	40-65 Gy	59%	49% (5 年)
RTOG 95-06 Kaufman (2000) <sup>4)</sup>	34	CDDP 5FU (術前)	40-65 Gy	67%	83% (3 年)
RTOG 97-06 Hagan (2003) <sup>5)</sup>	52	CDDP MCV (術後)	64.8 Gy	74%	61% (3 年)
RTOG 99-06 Kaufman (2009) <sup>6)</sup>	84	CDDP PTX (術前) CDDP+GEM (術後)	NA	81%	56% (5 年)
TROG 97-01, 99-01 Gogna (2006) <sup>21)</sup>	113	CDDP	63~64 Gy	70%	50% (5 年)
Shipley (1987) <sup>7)</sup>	70	CDDP	65 Gy	77%	35% (4 年)
Prout (1990) <sup>8)</sup>	53	CDDP	65 Gy	70%	65% (3 年)
Sauer (1990) <sup>9)</sup>	67	CDDP	50 Gy	76%	66% (3 年)
Zietman (2001) <sup>10)</sup>	190	CDDP	40Gy	64%	68% (5 年)
Rodel (2002) <sup>11)</sup>	92 145 49	Carboplatin CDDP CDDP/5-FU		66 82 87	45% (5 年) 62% (5 年) 65% (5 年)
Chen (2003) <sup>12)</sup>	23	CDDP+5-FU	55 Gy	74%	69% (3 年)
Peyromaure (2004) <sup>13)</sup>	43	CDDP+5-FU	68 Gy	77%	63% (5 年)
Weiss (2007) <sup>14)</sup>	112	CDDP+5-FU	40-65	88.4%	74% (5 年)

CDDP : cisplatin ; PTX : paclitaxel ; GEM : gemcitabine ; 5-FU: 5-fluorouracil

MCV : methotrexate+cisplatin+vinblastine

#### 参考資料 1)に関連する文献

1. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 25: 783-790.
2. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 119-126.
3. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 16: 3576-3583.
4. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist.* 2000; 5: 471-476.
5. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 57: 665-672.
6. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology.* 2009; 73: 833-837.
7. Shipley BD, Einstein AB, Coombs L, J. Cisplatin and Full-Dose Irradiation for Patients with Invasive Bladder Carcinoma: A Multi-institutional Group Experience. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 101-116.
8. Prout GRJ, Shipley WU, Kaufman DS, et al. Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *J Urol.* 1990; 144: 1128-1136.
9. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19: 687-691.
10. Zietman A, L. , Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis

recurrence within the retained bladder. *Urology*. 2001; 58: 380-385.

11. Rödel C, , Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3061-3071.
12. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, et al. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 726-733.
13. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, et al. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology*. 2004; 63: 73-77.
14. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 1072-1080.

### 試験治療以外の可能性 3

#### 抗癌剤動脈内投与(動注)化学療法+放射線療法 による集学的治療

シスプラチンは周知のとおり放射線増感剤であり、放射線療法により損傷した DNA の修復を阻害することによって細胞死を促進するほか、放射線感受性との関連が明らかになっている遺伝子 (BRCA2、hMLH1 など) に損傷を与えて放射線療法への感受性を高めるとされており、その殺細胞効果はシスプラチンの組織内濃度に相乗的に作用すると言われている。Eapen らはシスプラチン動注と放射線療法を併用し、90%以上に CR を認めたことを最初に報告した。しかし、その後多くの臨床研究が行われたが、通常行われている動注療法(今回の試験治療におけるバルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)とは異なる)と、静注療法における抗癌効果の差異については、未だ一定の見解は得られていない。動注療法、および、放射線療法の臨床的治療効果の評価については、今後の大規模前向き研究に期待されるが、残念ながら、本邦では保険適応外治療であり、また、欧米諸国でも現在のところ大規模前向き研究は施行されていない。

また、既に試験治療以外の可能性 1, 2 で述べた他の治療法と同じように、基本的に副作用の強いシスプラチンを用いることや、動脈内投与を行っても全身に投与されるシスプラチンの総量は通常の化学療法と同量であること、また副作用の強い抗癌剤に加えて放射線照射を行うこと、などの理由から、今回の対象患者である「高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例」では期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられる。

② さらに本臨床試験の対象患者は、下記 A, B, いずれかの部分集団に分割されると考えられるので、各部分集団毎に試験治療の意義の有無を判断する規準の見込みを検討し下記表1に提示しました。また、エンドポイントは、既存治療、すなわち尿路変向術や緩和治療に対する優位性を、全生存率を持って評価することとしました。

A. 尿路変向術(姑息的治療)のみを奨める部分集団、

B. 全身状態不良のため、尿路変向術を行うことも困難であり、無治療、あるいは緩和医療を奨める部分集団、

表1. 既存治療、および、試験治療における、リスク、ベネフィットの比較

対象	A. 尿路変向術(姑息的治療)のみを奨める部分集団	B. 全身状態不良のため、尿路変向術を行うことも困難であり、無治療、あるいは緩和医療を奨める部分集団
②-1 当該対象に対する現状でベストな治療	尿路変向術のみ	無治療
②-2 その成績(資料中の根拠資料、図表番号等も添える)	これまでの当院における過去10年のデータでは、全例が2年以内の死亡している。 PFS(2年): 0% OS(2年): 0%	これまでの当院における過去10年のデータでは、全例が2年以内の死亡している。 PFS(2年): 0% OS(2年): 0%
③ 当該対象に試験治療を実施した場合の先行研究の成績(付録資料3)	PFS(2年): 89.1% OS(2年): 89.1%	
④-1 当該対象に現状でベストな治療を実施した場合の問題点	1、癌に対する治療は事実上行っていないため、血尿による貧血、および、膀胱タンポナーデによる下腹部痛が認められる。 2、尿路上皮癌は、比較的進行が早い癌であるため、癌の浸潤、転移(特に肺転移、あるいは、骨盤内リンパ節転移が多い)をきたすことが少なくない。このような場合、シスプラチンなどの抗癌剤を用いる全身化学療法は高齢、あるいは、腎機能低下により困難であり、肺転移による呼吸不全、あるいは、骨盤内リンパ節転移による消化器不全、および、傍大動脈リンパ節転移による腎前性腎不全などをきたし、悪疫質となって1-2年以内に死亡する。 3、ストーマ設置、および、蓄尿袋の取替えなど、QOLは極めて低下し、特に高齢者などの場合では、自己管理を行うことは事実上困難である。 4、長期間の入院、臥床による歩行機能低下、あるいは、認知症の出現などが危惧される。	1、癌に対する治療は事実上行っていないため、血尿による貧血、および、膀胱タンポナーデによる腎機能低下や下腹部痛が認められる。 2、尿路上皮癌は、比較的進行が早い癌であるため、癌の浸潤による尿路閉塞をきたし、腎不全となって死亡する。 3、また、尿路上皮癌は、転移(特に肺転移、あるいは、骨盤内リンパ節転移が多い)をきたすことが少なくない。このような場合、シスプラチンなどの抗癌剤を用いる全身化学療法は高齢、あるいは、腎機能低下により困難であり、肺転移による呼吸不全、あるいは、骨盤内リンパ節転移による消化器不全、および、傍大動脈リンパ節転移による腎前性腎不全などをきたし、悪疫質となって①-2年以内に死亡する。 4、長期間の入院、臥床による歩行機能低下、あるいは、認知症の出現などが危惧される。
④-2 当該対象に試験治療を実施した場合に期待されるベネフィット、リスク	1) ベネフィット 本治療法は、1) 血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となり、静脈内	

	<p>投与に比較して約 30 倍以上の高濃度の抗癌剤を腫瘍部位に局所的に送達されるため、極めて高い殺細胞効果が発現し、2) また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して膀胱灌流後の非蛋白結合型シスプラチン(分子量約 300 で、クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去できる)を透析膜を通して濾過することによって(約 9 割を除去可能)、全身の副作用を殆ど認めず、3) さらに膀胱局所に放射線治療を加えることによって、高い放射線増感作用を有する高濃度のシスプラチンとの相互作用により極めて高い殺細胞効果もたらされ、高齢者や全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法である。</p> <p>これまで、我々は本治療法を用いて、28 例の 75 歳以上の高齢者浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では 85.7%の症例が CR に誘導され、CR に誘導された症例の全例に腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 153 週間、範囲 43-666 週、第 1~第 3 四分位(Q<sub>u</sub>)=67-199 週)。付録資料 表 1、表 2、図 1</p> <p>ii) リスク</p> <p>注目される点は、グレード 2 以上の副作用が全くみられなかったことである。グレード 1 の副作用は、血液・骨髄関連事項(6 例、18.2%、95%信頼区間(CI): 6.98~36.5%)、胃腸関連事項(16 例、48.5%、95%CI: 30.8~66.5%)神経障害関連事項(3 例、9.1%、95%CI: 1.9~24.3%)がみられた。</p> <p>顆粒球減少症や貧血といった血液・骨髄関連の副作用があらわれた期間は比較的短く、顆粒球減少症は平均で 6 日(範囲 5~9 日)、貧血は平均 5 日(範囲 5~10 日)であった。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与や赤血球輸血を要した患者はなかった。胃腸関連の副作用は、食欲不振 12 例(36.4%、95%CI: 20.4~54.9%)、便秘 4 例(12.1%、95%CI: 3.40~28.2%)、下痢 6 例(18.2%、95%CI: 6.98~35.5%)、悪心 11 例(33.3%、95%CI: 18.0~51.8%)、嘔吐 1 例(3.03%、95%CI: 0.08~15.8%)があったが、いずれの症状も動脈内投与後 4 日以内に消失した。神経障害関連では、腓骨神経にグレード 1 の神経障害が 3 例でみられた(9.1%、95%CI: 1.9~24.3%)。腎機能については、2 例において血清クレアチニン値が 20%を超えて上昇(それぞれ 21%、23%)し、動脈内投与後 7 日でピークとなったが、いずれの例でも 14 日後には以前の値に復した。しかしこれ以外では、動脈内投与の前後で BUN にも血清クレアチニン値にも有意な差はなかった。泌尿生殖器系の障害や放射線膀胱炎、また、その他生命にかかわるような合併症はみられなかった。</p>	
⑤-1 これから行う臨床試験において、エンドポイントが満たすべき条件	試験治療を施行する方が治療成績が良好であること	試験治療を施行する方が治療成績が良好であること
⑤-2 今回の試験対象とするか否か	試験対象とする	試験対象とする

## II. 付録資料:

当科でOMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる75歳以上の28例 についての解析データ、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率 を下記のごとく付録資料にまとめました。

付録資料 表1: 患者背景

付録資料 表2: 治療効果、転帰

付録資料 図1: 生存率

### III. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

#### i) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号、

##### 3. 期待される適応症、効能及び効果

(page 6, line 16)

適応症:年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

(page 8, line 15)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能である症例」を対象として、その有効性と安全性について検討する目的で、症例数 30 例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例”に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年以上の観察期間(平均観察期間 2.9 年)を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 153 週間、範囲 43~666 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=67~199、参考資料 2 参照)。

(page 9, line 1)

本臨床試験の対象患者における、試験治療以外の可能性について！

試験治療以外の可能性 1-3、および、表3を含めた記述(上記説明と重複するので割愛させていただきます)

参考資料 2 (page 13-15)

当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる75歳以上の28例 についての解析データ、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率 を下記のごとく参考資料にまとめました。

参考資料 2-1: 患者背景

参考資料 2-2: 治療効果、転帰

参考資料 2-3: 生存率

##### 5. 被験者の適格基準及び選定方法 (page17, line 2)



#### 【対象】

年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断され、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

#### 【選択基準】

(2)年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された症例。

目安:75歳以上、血清クレアチニン値(sCr) 1.5mg/dL以上(その他、本人の希望や医師判断)

高度医療申請様式第5号 高度医療の内容(概要)(page 32, line 4)

適応症:年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

高度医療申請様式第9号 (page 38, line 5)

適応症:年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

#### ii) 改訂第7版プロトコール

背景 (page 7, line 11)

これらの状況を踏まえて、今回我々は、まず、「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能である症例」を対象として、高度医療の認可の下に「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を施行し、その有効性と安全性について検討する目的で、本臨床試験を企画した。

#### 4.対象 (page 12, line 1)

年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断され、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

#### 4.1 選択基準 (page 12, line 5)

(2)年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

### iii) 改訂第7版 同意説明文書

#### 1. はじめに

(page 2, line 9)

#### 抗癌剤を用いた治療について

抗癌剤に対する癌細胞の感受性は癌の種類によって異なります。したがって、抗癌剤のレジメンも、その治療効果も癌の種類によって異なるわけです。膀胱癌の多くは、移行上皮癌といわれる組織からなり、胃癌や大腸癌などの腺癌といわれる組織と比較すれば抗癌剤に対する感受性が高く、治療効果が期待できる癌種のひとつです。しかし、癌治療において最も重要なことは癌を根治するには、『癌細胞を一つ残らず死滅させる必要がある』ということです。そのためには抗癌剤濃度をできる限り上昇させることが重要ですが、抗癌剤の濃度が上昇するにつれて、体の正常細胞、特に代謝の早い、血液細胞や、消化管粘膜などに強い障害を及ぼし、重症感染症や、下痢、嘔吐などの副作用によって治療の継続が困難になる場合や、ときには命を落とすことにもなりかねません。抗癌剤を用いた治療としてこれまでに多くの報告がなされています(具体的な治療法に関しては、後で詳細にお話します)が、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。また、基本的に期待される治療効果が低いことに加えて、全身の副作用が強く(特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトトレキサートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません)、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

これらの状況から、私たちは、いろいろな特殊手法を駆使して“膀胱を摘除せずに癌を治療する方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を開発し、14年前から行ってきました。

今回、あなたに御相談申し上げたのは、

- ① あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とはならないこと。
- ② 全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことも困難であると考えられること。
- ③ したがって、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変向術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみを和らげることを主体とした緩和医療を行うことになること。

を理解して頂き、我々の施設で行っている、膀胱を摘除せずに、しかも、抗癌剤の副作用をほとんど生じることなく癌を治療する新しい方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」について詳しく説明し、高度医療：「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的

膀胱癌治療」を受けるか否かを判断してもらうためにお話させていただきます。

(page4, line 20)

また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象とされる「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる “年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例” に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長 12 年以上の観察期間 (平均観察期間:2.9 年) を経て根治に誘導された全例が腫瘍の再発、転移を認めていません。

しかし、この治療法は、まだ、膀胱癌の標準的治療として認められた一般的な治療法ではなく、あくまで、試験的に行われている臨床試験とよばれる治療法の一つです。今回、“浸潤性膀胱癌治療研究会”という組織を全国的に作成し、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様を対象として「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」についての治療成績をさらに詳しく検討することになったので、このお話をあなたにさせていただきました。

## 2. 試験の目的<sup>⑤</sup> (page 5, line 2)

今回行う臨床試験は、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様に対して、シスプラチンという抗癌剤を、①バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法によって膀胱動脈領域に動脈内投与し、②同時に下大静脈に留置した透析用カテーテルを用いて、全身に流れると有害な蛋白非結合型シスプラチンの 90%以上を除去することによって、膀胱、および、その周囲組織を極めて高濃度のシスプラチンに曝露させ、さらに③放射線照射療法を併用することによって、シスプラチンの放射線増感作用との相乗効果により、極めて強い抗癌作用を発揮する:「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」の治療効果と安全性について検討することを目的としています。

## 7. 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその内容<sup>⑥</sup> (page 7, line 6)

あなたの病気に対する治療法は、膀胱を手術的に摘除する“膀胱全摘除術”です。しかし、あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とならず、また、全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことは困難と考えられます。

以下に試験治療以外の可能性について詳細に説明させていただきます。

### ① 試験治療以外の可能性 1

全身化学療法: 現在、認められている治療はシスプラチンという抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法(メトトレキサート、ビンクリスチン、ドキシソルピシンの併用)である M-VAC 療法という治療法です。M-VAC 療法は原発巣摘除後の再発、あるいは転移症例に行うことが殆どで、その治療効果の発現率(奏効率)は報告によっても異なりますが、一般的に 40-60%とされています。これまでの多くの報告がなされていますが、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。本治療法は、副作用が強く、特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトトレキサートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません。これらの理由から、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

## ② 試験治療以外の可能性 2

### 抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療

これまで多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用する、集学的治療という治療法を施行してきました。一般的には、TURBT という内視鏡手術で可能な限りの腫瘍切除を行った後、シスプラチンという抗癌剤を中心とした全身化学療法と放射線療法(40-60Gy)を併用する方法が施行され、治療後の評価は CT などの画像診断、および、secondlookTUR といわれる組織学的効果判定で行います。組織学的に残存癌細胞を認めない場合には膀胱温存可能と判定しますが、secondlookTUR で癌細胞の残存を認めた場合には、原則として、通常では膀胱全摘を施行します。

この治療法の治療成績に関しては、米国放射線腫瘍研究グループ(Radiation Therapy Oncology Group: RTOG)による大規模臨床試験(1985 年以降、膀胱切除術の適応となる T2~T4a の浸潤性膀胱癌患者計 415 例を対象として 6 件の前向き研究を実施)をはじめ、多くの臨床研究が実施され、ある程度の見解が出ています。治療効果の発現率(奏効率)は試験によって若干の差異が見られますが、治療が完遂可能であった症例の 60-70%以上であり、全身化学療法単独治療に比較して治療効果は高いと考えられます。しかし、基本的にシスプラチンや、新規抗癌剤を多剤併用するうえに、放射線照射を行うため、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

## ③ 試験治療以外の可能性 3

### 抗癌剤動脈内投与(動注)化学療法+放射線療法 による集学的治療

シスプラチンは放射線増感剤といわれ、放射線療法により損傷した DNA の修復を阻害することによって細胞死を促進するほか、放射線感受性との関連が明らかになっている遺伝子(BRCA2、hMLH1 など)に損傷を与えて放射線療法への感受性を高めるとされており、その殺細胞効果はシ

スプラチンの組織内濃度に相乗的に作用すると言われています。Eapenらはシスプラチン動注と放射線療法を併用し、90%以上に腫瘍の完全消失を認めたことを最初に報告し、その後多くの臨床研究が行われましたが、通常行われている動注療法(今回の試験治療におけるバルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)とは異なる)と、静注療法における抗癌効果の差異については、未だ一定の見解は得られていません。この治療法の臨床的治療効果の評価については、今後の大規模前向き研究に期待されるが、残念ながら、本邦では保険適応外治療であり、また、欧米諸国でも現在のところ大規模前向き研究は施行されていないのが現状です。

また、既に試験治療以外の可能性 1, 2 で述べた他の治療法と同じように、基本的に副作用の強いシスプラチンを用いることや、動脈内投与を行っても全身に投与されるシスプラチンの総量は通常の化学療法と同量であること、また副作用の強い抗癌剤に加えて放射線照射を行うこと、などの理由から、今回の対象患者である「高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例」では期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

したがって、これらの理由から、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変更術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみを和らげることを主体とした緩和医療を行うこととなります。

**照会事項 2 2010/2/22 指摘事項 2②回答について**

照会事項 1 を読んで頂ければ、「75 歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することなく統計学的解析は困難である」という回答が不適切であることは理解して頂けるものとする。膀胱全摘をしない部分集団があるのであれば、その場合の比較対照は膀胱全摘術を受けた集団の成績ではない。照会事項 1 の検討を踏まえ、2010/2/22 指摘事項 2①、②について、再度回答すること。

**2010/2/22 指摘事項 2**

**指摘事項 2-①**

- ① 今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示する旨を事前にプロトコールに定めること。

**I. 回答**

これまでに OMC-regimen を施行された 62 例のデータ(年齢、腎機能低下を含めた基礎疾患、あるいは、その他の理由により、膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない患者集団のデータである)に基づいて、無増悪生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、CR 誘導率を含めた治療成績、および、全生存期間に影響を与える要因をあらかじめ確認し(下記表 1, 2)、これらの結果を、申請書、および、プロトコールに提示する旨を事前にプロトコールに決めました。

**表 1 ロジスティック回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子**

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

II. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

i) 改訂第7版プロトコールにおける修正点

(Page 23 line 11)

なお、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stageおよびECOG-performance statusを説明変数としたCOX回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR誘導率)についても年齢、性別、T-stageおよびECOG-performance statusを説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行うこととする。

## 指摘事項 2-②

- ② なお、本試験で行われるべき予後因子に関わる検討は、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立しているか否かの検討である。両集団間で比較可能性がないようであれば、仮に試験治療を受けた集団の成績がよくとも、試験治療の有用性を示す根拠にはなり得ない。

### I. 回答

本臨床試験の対象患者を「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」とし、これらの患者をさらに

A. 尿路変向術(姑息的治療)のみを奨める部分集団、

B. 全身状態不良のため、尿路変向術を行うことも困難であり、無治療、あるいは緩和医療を奨める部分集団、

に分割し、試験治療の意義を判断する規準の見込みなどについて検討した。

その結果、表1(今回の指摘事項 1にて作成した表)に示すように、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立していると考えられる。

また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる 75 歳以上の 28 例 についての解析データ(患者背景、治療効果、転帰、および、生存率)を下記のごとく付録資料にまとめましたのでご参照いただければ幸いです。

また、対照群である既存治療、すなわち、基本的に癌に対する積極的な治療は行わない患者群では、我々の施設におけるデータでは全例が2年以内に死亡しているため、有用性は明らかであると考えられました。

### II. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

照会事項 1 を参照して下さい。



### 照会事項3 2010/2/22指摘事項3回答について

まず、サンプルサイズの設定根拠については照会事項 1、2 の回答を踏まえ改訂されたい。ただし、現行の記載の誤りについて予め指摘しておく。生物統計学の専門家に相談されることを勧める。

今回の修正案における設定根拠について、財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターにコンサルトし、福島 雅典 先生、松原義弘 先生、西村 秀雄 先生 に相談し、内容を確認していただきました。

#### I. 回答

試験目的を「当教室が開発したHD-BOAI-CDDP 法について、既治療困難な症例における当教室の成績の再現性を、多施設で確認し、標準治療として確立すること」とし、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」では、2年生存率は30%以下とされており（参考文献 1-8）、また我々の関連施設5施設における統計データでは、我々が調べ得た限りでは全例が2年以内に死亡している(unpublished data)。

(2) 一方、これまでに当科でOMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例”における試験治療のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は89.1%であった(付録資料 3)。

(3) 当該治療が姑息治療群に比較して、明らかに有用であることから、ヘルシンキ宣言の精神から姑息治療群との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本療法は、現在得られている成績から極めて有望であり、早急に一般的な治療法として使用できるようにする必要がある。しかしながら、本療法は既治療と比較して高度な操作が必要である事から、一般的に使用するために実施可能施設において、同じような有効性、安全性が確保される必要がある。本試験の目的は、「試験治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績を多施設で短期間に再現性を確認し、標準治療として確立すること」と考えられる。

(5) 対象患者 既治療困難症例(膀胱全摘手術および化学療法不能例) 目安:75 歳以上、血清クレアチニン値(sCr) 1.5mg/dL 以上(その他、本人の希望や医師判断)

登録期間 1年 観察期間 2年

出来るだけ短期間で再現性を確認するため、登録期間は評価可能な症例数が確保出来る1年とし、観察期間は OMC-regimen 施行症例の2年無増悪生存率は89.1%であるに対して、OMC-regimen 非施行症例の2年生存率が30%以下である事から有用性が確実に判断できる2年とした。

## 目標症例数 30 例

設定理由 本手法が実施可能な5施設以上で、各施設1年間で登録可能な5例以上を想定した。

なお、現在得られている成績から本療法の5年無増悪生存率を85%以上と想定し、対立仮説として施設間差などがあっても50%を下回ることがないとしたとき、 $\alpha$ エラー 両側5%、登録期間1年、観察期間2年における検出力 $(1-\beta)$ \*は、30例で89%、25例では83%となり、80%を確保できる。また、現在評価対象としている28症例とほぼ同数で、同じ重みで比較できる（参考文献6）。

### \*参考文献:

1. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, Einhorn LH, Sweeney CJ. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase II hoosier oncology group study, J Clin Oncol 23:1185-1191
2. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M, Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
3. Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, Komiyama M, Okajima E, Matsuoka N, Fujimoto H, Fujiwara Y. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1115-22. Epub 2007 Apr 5.
4. Whitmore WF Jr, Yagoda A. Chemotherapy in the management of bladder tumours. Drugs. 1989 Aug;38(2):301-12. Review.
5. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr, Bander N, Weiselberg LR, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol. 1988 Mar;139(3):461-9.
6. Natale RB, Yagoda A, Watson RC, Whitmore WF, Blumenreich M, Braun DW Jr. Methotrexate: an active drug in bladder cancer..Cancer. 1981 Mar 15;47(6):1246-50.
7. Yagoda A. Chemotherapy for advanced urothelial cancer..Semin Urol. 1983 Feb;1(1):60-74.
8. Yagoda A Progress in chemotherapy for cancers of the urothelium.. Urology. 1984 Apr;23(4 Suppl):118-23.

9. Lawless, J Statistical Models and Methods for Lifetime Data, John Willey and Sons, 1982

## II. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

### i) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号

(page 23, line 1)

#### 7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定登録数: 30例

登録期間: 1年間、追跡期間: 2年間、

総研究期間: 3年間(最終登録から2年間)

#### 【設定根拠】

試験目的を「当教室が開発したHD-BOAI-CDDP法について、既治療困難な症例における当教室の成績の再現性を、多施設で確認し、標準治療として確立すること」とし、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」では、2年生存率は30%以下とされており(参考文献 31-38)、また我々の関連施設5施設における統計データでは、我々が調べ得た限りでは全例が2年以内に死亡している(unpublished data)。

(2) 一方、これまでに当科でOMC-regimenを施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例”における試験治療のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は89.1%であった(付録資料3)。

(3) 当該治療が姑息治療群に比較して、明らかに有用であることから、ヘルシンキ宣言の精神から姑息治療群との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本療法は、現在得られている成績から極めて有望であり、早急に一般的な治療法として使用できるようにする必要がある。しかしながら、本療法は既治療と比較して高度な操作が必要であることから、一般的に使用するために実施可能施設において、同じような有効性、安全性が確保される必要がある。本試験の目的は、「試験治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績を多施設で短期間に再現性を確認し、標準治療として確立すること」と考えられる。

(5) 対象患者 既治療困難症例(膀胱全摘手術および化学療法不能例) 目安: 75歳以上、血清クレアチニン値(sCr) 1.5mg/dL以上(その他、本人の希望や医師判断)

登録期間 1年 観察期間 2年

出来るだけ短期間で再現性を確認するため、登録期間は評価可能な症例数が確保出来る1年とし、観察期間はOMC-regimen施行症例の2年無増悪生存率は89.1%であるに対して、

OMC-regimen 非施行症例の 2 年生存率が 30%以下である事から有用性が確実に判断できる 2 年とした。

目標症例数 30 例

設定理由 本手法が実施可能な 5 施設以上で、各施設 1 年間で登録可能な 5 例以上を想定した。

なお、現在得られている成績から本療法の 5 年無増悪生存率を 85%以上と想定し、対立仮説として施設間差などがあっても 50%を下回ることがないとしたとき、 $\alpha$ エラー 両側 5%、登録期間 1 年、観察期間 2 年における検出力  $(1-\beta)^*$  は、30 例で 89%、25 例では 83%となり、80%を確保できる。また、現在評価対象としている 28 症例とほぼ同数で、同じ重みで比較できる。(参考文献 39)

## ii) 改訂第 7 版プロトコール

(page 23, line 15)

13.3. 目標症例数

30 例

【設定根拠】

上記を参照してください。

## iii) 改訂第 7 版 同意説明文書

(page 6, line 24)

### 5. この試験への参加する予定の患者さん<sup>⑤</sup>

この試験は全国の施設で実施され、30 人の患者さんに参加をお願いする予定です。

#### 照会事項 4 2010/2/22 指摘事項 4 回答について

方針は回答の通りでよいと考えるが、以下の記載内容例を参考に記載変更案を修正されたい。なお、内容の取捨選択はあくまで申請者の責任においてなされたい。

#### 2010/2/22 指摘事項 4

無再発生存期間を算出する際、非 CR 例をどのように取り扱うのかを明示する必要がある。なお、改訂版プロトコールおよび回答書では無再発生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてあるが、改訂版申請書では無増悪生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてありますがどうされるのでしょうか。また、最後に無再発(あるいは無増悪)であることが確認された日を記録しなければ、エンドポイントの解析が行えないので修正が必要です。

#### I. 回答:

改訂第 7 版プロトコール、および改訂第 7 版申請書では、プライマリエンドポイントが無増悪生存期間に統一するように改訂し、非 CR 例(PR, および、SD 症例)も含めるように改訂いたしました。また、申請書、および、プロトコールに以下のように臨床試験実施計画書記載の注意点を追記するとともに、付録 6. 経過観察票、および、付録 7. 再発・転移・増悪 報告書 について上記注意点を踏まえて修正しました。

#### II. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

##### i) 改訂第 7 版申請書、高度医療申請様式第3号、

(page 22, line 12)

##### 7. 有効性及び安全性の評価

2) 無増悪生存期間(Progression free survival: PFS)登録日を起算日として、明らかな病態の増悪(RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的増悪を含む)までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行い、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する。

(page 24, line 11)

##### 8. モニタリング体制及び実施方法

##### 6. 経過観察票

毎年 4 月、10 月の 2 回にわたり、事務局から配布される(配布後 2 週間以内に返送する)。

## 7. 再発・転移・増悪 報告書（再発・転移、および、臨床的増悪を診断後 4 週間以内）

### ii) 改訂第 7 版プロトコール

(page 16, line 16)

#### 5.4.2-2 無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS)

治療開始日を起算日として、明らかな病態の再発 (REGIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的再発を含む) までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する

<臨床試験実施計画書記載の際、PFS 定義に関して次の点に注意する>

- ・ 「増悪」に含めるイベントの MECE な列記 (CR 例の場合、no-CR 例の場合それぞれに分けて記載が必要になると思われる)
- ・ 各イベントの定義 (一般的な無増悪生存期間であった場合の記載例を下記に記す。本試験では再発も定義が必要であるので、より複雑な記載になるはずである)
- ・ 「増悪 progression」は、総合効果における画像上の PD (進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日 (最終無増悪生存確認日) をもって打ち切りとする (画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

(page 25, line 4)

**付録、および、参考資料**

**付録 6. 経過観察票**

毎年4月、10月の2回にわたり、事務局から配布される(配布後2週間以内に返送する)。

**付録 7. 再発・転移・増悪 報告書** (再発・転移、および、臨床的増悪を診断後4週間以内)

#### 照会事項 5 2010/2/22 指摘事項 5 回答について

- ① 同意説明文書における「24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最長 12 年間の無再発生存例を含め、」の部分は、「24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最短で○年間、最長で 12 年間の無再発生存例を含め、」と変更すること。
- ② 上記の同意説明文書の記載案では、「根治に導かれた全例に再発、転移を認めていません」と記されているが、改訂版第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号の p8 L26～の記載案では 28 例全例に再発、転移を認めていないと記されている。転移例の取扱いが自明でないため、後者にも「根治に導かれた全例に」と記す方が良いのではないか。修正を検討されたい。
- ③ 照会事項 1 の内容を踏まえ、日常診療であれば膀胱全摘以外の治療を受ける患者が本臨床試験の対象となるようであれば、それぞれの状況毎に日常診療で受ける治療、試験治療の意義が異なるはずであり、その点が理解できるように整理した説明文書とする必要がある。

#### I. 回答、および、修正点

##### ① 同意説明文書における修正点

同意説明文書 Page 4, line 20

「また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象とされる「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる “年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例” に本治療を施行し、85.7%の症例に CR 腫瘍の完全消失を認め、最長 12 年以上の観察期間(平均観察期間:2.9 年)を経て根治に誘導された全例が腫瘍の再発、転移を認めていません。」と変更しました。

##### ②改訂版第 5 版申請書における修正点

改訂版第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, page 8, line 19

「実際、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる “年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例” に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長 12 年以上の観察期間を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない」と修正しました。

##### ③同意説明文書における修正点

照会事項 1 の内容を踏まえ、下記の如く同意説明文書を修正しました。



## 1. はじめに

(page2, line 9)

### 抗癌剤を用いた治療について

抗癌剤に対する癌細胞の感受性は癌の種類によって異なります。したがって、抗癌剤のレジメンも、その治療効果も癌の種類によって異なるわけです。膀胱癌の多くは、移行上皮癌といわれる組織からなり、胃癌や大腸癌などの腺癌といわれる組織と比較すれば抗癌剤に対する感受性が高く、治療効果が期待できる癌種のひとつです。しかし、癌治療において最も重要なことは癌を根治するには、『癌細胞を一つ残らず死滅させる必要がある』ということです。そのためには抗癌剤濃度をできる限り上昇させることが重要ですが、抗癌剤の濃度が上昇するにつれて、体の正常細胞、特に代謝の早い、血液細胞や、消化管粘膜などに強い障害を及ぼし、重症感染症や、下痢、嘔吐などの副作用によって治療の継続が困難になる場合や、ときには命を落とすことにもなりかねません。抗癌剤を用いた治療としてこれまでの多くの報告がなされています(具体的な治療法に関しては、後で詳細にお話します)が、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。また、基本的に期待される治療効果が低いことに加えて、全身の副作用が強く(特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトトレキサートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません)、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。これらの状況から、私たちは、いろんな特殊手法を駆使して“膀胱を摘除せずに癌を治療する方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を開発し、14年前から行ってきました。

今回、あなたに御相談申し上げたのは、

- ① あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とはならないこと。
- ② 全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことも困難であると考えられること。
- ③ したがって、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変向術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみから開放させることを主体とした緩和医療を行うことになること。

を理解して頂き、我々の施設で行っている、膀胱を摘除せずに、しかも、抗癌剤の副作用をほとんど生じることなく癌を治療する新しい方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」について詳しく説明し、高度医療：「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を受けるか否かを判断してもらうためにお話させていただきます。

(page4, line 20)

また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象とされる「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例”に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年にわたり (平均観察期間:2.9 年)を経て根治に誘導された全例が腫瘍の再発、転移を認めていません。

しかし、この治療法は、まだ、膀胱癌の標準的治療として認められた一般的な治療法ではなく、あくまで、試験的に行われている臨床試験とよばれる治療法の一つです。今回、“浸潤性膀胱癌治療研究会”という組織を全国的に作成し、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様を対象として「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」についての治療成績をさらに詳しく検討することになったので、このお話をあなたにさせていただきました。

## 2. 試験の目的<sup>⑤</sup> (page 5, line 2)

今回行う臨床試験は、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様に対して、シスプラチンという抗癌剤を、①バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法によって膀胱動脈領域に動脈内投与し、②同時に下大静脈に留置した透析用カテーテルを用いて、全身に流れると有害な蛋白非結合型シスプラチンの 90%以上を除去することによって、膀胱、および、その周囲組織を極めて高濃度のシスプラチンに曝露させ、さらに③放射線照射療法を併用することによって、シスプラチンの放射線増感作用との相乗効果により、極めて強い抗癌作用を発揮する:「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」の治療効果と安全性について検討することを目的としています。

## 7. 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその内容<sup>⑥</sup> (page 7, line 6)

あなたの病気に対する治療法は、膀胱を手術的に摘除する“膀胱全摘除術”です。しかし、あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とならず、また、全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことは困難と考えられます。

以下に試験治療以外の可能性について詳細に説明させていただきます。

### ① 試験治療以外の可能性 1

全身化学療法: 現在、認められている治療はシスプラチンという抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法(メトレキセート、ビンクリスチン、ドキシソルビシンとの併用)である M-VAC 療法という治

療法です。M-VAC 療法は原発巣摘除後の再発、あるいは転移症例に行うことが殆どで、その治療効果の発現率(奏効率)は報告によっても異なりますが、一般的に 40-60%とされています。これまでに多くの報告がなされていますが、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。また、本治療法に使用する抗癌剤、特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトレキセートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません。これらの理由から、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

## ② 試験治療以外の可能性 2

抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療

これまで多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用する、集学的治療という治療法を施行してきました。一般的には、TURBT という内視鏡手術で可能な限りの腫瘍切除を行った後、シスプラチンという抗癌剤を中心とした全身化学療法と放射線療法(40-60Gy)を併用する方法が施行され、治療後の評価は CT などの画像診断、および、secondlookTUR といわれる組織学的効果判定で行います。組織学的に残存癌細胞を認めない場合には膀胱温存可能と判定しますが、secondlookTUR で癌細胞の残存を認めた場合には、原則として、通常では膀胱全摘を施行します。

この治療法の治療成績に関しては、米国放射線腫瘍研究グループ(Radiation Therapy Oncology Group: RTOG)による大規模臨床試験(1985 年以降、膀胱切除術の適応となる T2~T4a の浸潤性膀胱癌患者計 415 例を対象として 6 件の前向き研究を実施)をはじめ、多くの臨床研究が実施され、ある程度の見解が出ています。治療効果の発現率(奏効率)は試験によって若干の差異が見られますが、治療が完遂可能であった症例の 60-70%以上であり、全身化学療法単独治療に比較して治療効果は高いと考えられます。しかし、基本的にシスプラチンや、新規抗癌剤を多剤併用するうえで、放射線照射を行うため、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

## ③ 試験治療以外の可能性 3

抗癌剤動脈内投与(動注)化学療法+放射線療法 による集学的治療

シスプラチンは放射線増感剤といわれ、放射線療法により損傷した DNA の修復を阻害することによって細胞死を促進するほか、放射線感受性との関連が明らかになっている遺伝子(BRCA2、hMLH1 など)に損傷を与えて放射線療法への感受性を高めるとされており、その殺細胞効果はシスプラチンの組織内濃度に相乗的に作用すると言われていています。Eapen らはシスプラチン動注と放射線療法を併用し、90%以上に腫瘍の完全消失を認めたことを最初に報告し、その後多くの臨

床研究が行われましたが、通常行われている動注療法(今回の試験治療におけるバルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)とは異なる)と、静注療法における抗癌効果の差異については、未だ一定の見解は得られていません。この治療法の臨床的治療効果の評価については、今後の大規模前向き研究に期待されるが、残念ながら、本邦では保険適応外治療であり、また、欧米諸国でも現在のところ大規模前向き研究は施行されていないのが現状です。

また、既に試験治療以外の可能性 1, 2 で述べた他の治療法と同じように、基本的に副作用の強いシスプラチンを用いることや、動脈内投与を行っても全身に投与されるシスプラチンの総量は通常の化学療法と同量であること、また副作用の強い抗癌剤に加えて放射線照射を行うこと、などの理由から、今回の対象患者である「高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例」では期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

したがって、これらの理由から、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変更術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみを和らげることを主体とした緩和医療を行うこととなります。

付録資料 1

表1 高齢者における OMC-regimen 施行症例 (患者背景)

患者背景		OMC -regimen
Patient number		28
Follow up period	Median, (range weeks)	122, (18 - 666)
Age	Median (range years)	79.5 (76-85)
Sex	Male (%)	17 (60.7%)
	female (%)	11 (39.3%)
Clinical Stage		
T-stage	CIS	1 (3.6%)
	T1	0
	T2	10 (35.7%)
	T3	17 (60.7%)
	T4	0
N-stage	N0	28 (100%)
	N1	0
Histology		
UC	G2	5 (8.06%)
	G3	50 (80.8%)
	Others	
	Squamous cellcarcinoma	0
	Choriocarcinoma	1 (3.6%)
ECOG performance status		
	0	7 (33.9%)
	1	13 (46.5%)
	2	8 (28.6%)
Prior treatment		
	BCG	0
	None	28 (100%)

付録資料 2

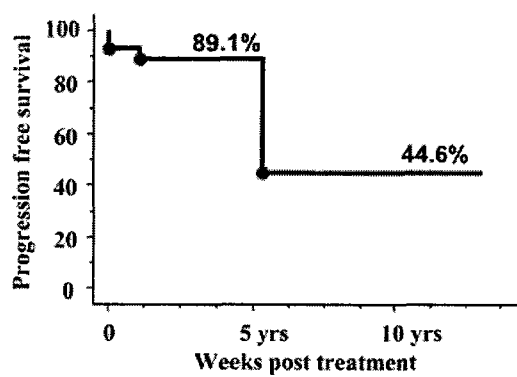
表 2. 高齢者における OMC-regimen 施行症例 (治療効果、および、転帰)

	CR			PR			SD			PD			
	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	
Total number of patients	24	85.7	67.3 - 96.0	2	7.14	0.88 - 23.5	3	1	3.57	0.09 - 18.3	1	0	0
Duration of response													
Mean, Range	153, 43 - 666 wks			50, 22 - 79 wks			15 wks			0 wks			
1 <sup>st</sup> - 3 <sup>rd</sup> QU	67 - 199 wks			36 - 65 wks			15 wks			0 wks			
Recurrence	0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			-			
Death	2, 8.33% (2/24), 10.3 - 27.0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
Age (mean, range)	80, 76 - 85 yr			77, 76 - 78 yr			81 yr			79 yr			
Sex													
male	16, 66.7%, 44.7 - 84.4			1, 50% (1/2), 1.26 - 98.7			0			0			
female	8, 33.3%, 15.6 - 55.3			1, 50% (1/2), 1.26 - 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
Categories	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	
CIS	1	4.16%	(1/24), 0.1 - 21.1	0			0			0			
2	10	41.7%	(10/24), 22.1 - 63.4	0			0			0			
T stage	3	13, 54.2%	(13/24), 32.8 - 74.4	2, 100%	(2/2), 15.8 - 100		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		
4		0		0			0			0			
N stage	N (-)	24, 100%	(24/24), 85.8 - 100	2, 100%	(2/2), 15.8 - 100		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		
N (+)		0		0			0			0			
Histology	UC	24, 100%	(24/24), 85.8 - 100	5			1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		0			
non-UC		0		0			0			1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		
0	6, 25%	(6/24), 9.77 - 46.7		0			0			1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		
PS	1	11, 45.8%	(11/24), 25.6 - 67.2	1, 50%	(1/2), 1.26 - 98.7		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		0			
2	7, 29.2%	(7/24), 12.6 - 51.1		1, 50%	(1/2), 1.26 - 98.7		0			0			
100	24, 100%	(24/24), 85.8 - 100		2, 100%	(2/2), 15.8 - 100		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		1, 100%	(1/1), 2.5 - 100		
CDDP	200	0		0			0			0			
300	0			0			0			0			

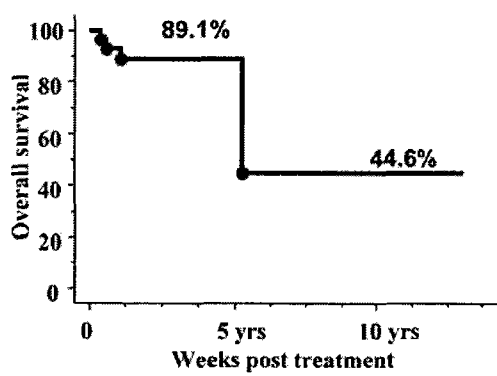
付録資料 3

高齢者におけるOMC-regimen 施行症例 (PFS, OS)

A PFS



B OS



A. 高度医療申請019「(高度医療技術名)」に関する指摘事項への回答書

平成 22 年 11 月 4 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 8 月 26 日 に頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 B-E においては、今回の修正点を緑色で、前回(第 7 版)の修正点を赤色で、そして、それ以前の修正点を青色で記載してあります。

- B. 改訂第 8 版 高度医療申請書類
- C. 改訂第 8 版 臨床試験－実施要綱
- D. 改訂第 8 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- E. 改訂第 8 版 患者さんへの説明文
- F. 高度医療申請書類新旧表
- G. 臨床試験－実施要綱新旧表
- H. 患者さんへの説明文新旧表
- I. 付録資料 1, 6, 7 (PDF-version)

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

回答日時：平成 22 年 11 月 4 日

回答者：

所属：大阪医科大学・泌尿器科

氏名： 東 治人



## 追加照会事項 1 本臨床試験の対象選択規準とプロトコル治療規定の不整合について

照会事項 1 の回答によると、本臨床試験の対象を「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に変更するとされている。一方、「局所浸潤性膀胱癌多施設共同試験実施要項」(以下、臨床試験実施計画書と記す)の p9~10、p18 において、非 CR 例に対して「原則として膀胱全摘術」、CR 後に局所再発または転移の症例に対して「全身化学療法」と規定されている。このようなプロトコル治療の規定が、倫理的・科学的かつ臨床的に実施可能であると考えられる理由を説明されたい。また、同意説明文書にこれらの治療法に関する説明を加えることが必要である。修正もれであれば各々妥当な内容に修正されたい。修正内容は、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させること。

### I. 回答

本臨床試験の対象は、「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」と変更したため、「非 CR 例またはCR後の再発・転移例に対して全身化学療法を行う」は不適切であり、非 CR 例またはCR後の再発・転移例に対しては、“Best Supportive Care(後治療については規定しない)”に修正致しました。

### II. 申請書、臨床試験一実施要綱、および、同意説明文書における修正点

#### i) 改訂第 8 版申請書、高度医療申請様式第 3 号、

##### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

(page 18, line 1)

#### 【選択基準】

以下の条件をすべて満たす症例。

(2) 年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

##### 6. 治療計画

#### 6.2 登録と治療開始方法 (多施設共同試験)

(page 19, line 8)

登録は、“nice presents”をデータセンターとし、中央登録方式による症例の登録を行う。

(1) 試験担当医師は、対象症例が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者本人の文書による同意を得た後、「登録適格性確認票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。「登録適格性確認票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する

#### 6.5 救済療法

(page 21, line 15)

(1) 初回治療で CR に到らなかった症例のうち、残存癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。

- (2) 残存癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。
- (3) プロトコル治療中、予期しない重篤な有害事象または不具合等が生じた場合には、直ちに治療を中止し、適切な処置を行う。

#### 6.6 併用薬、併用療法

(page 21, line 21)

他のホルモン療法剤、抗悪性腫瘍剤、免疫療法剤、ステロイド製剤、全ての未承認薬剤の投与は行わない。但し、症状の進展等により止むを得ず施行する場合は、その理由及び併用の内容を調査票に記載する。

#### 6.7 後治療

(page 21, line 37)

後治療は特に規定せず、主治医の判断で行う。ただし、経過を把握し、治療法や臨床経過等を調査票に記載する。再発症例については、再発癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。また、再発癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

#### 6.8 経過観察、および、再発、転移・増悪症例に対する対応

(page 22, line 4)

治療後半年間は 1 回/3 ヶ月、その後は 1 回/6 ヶ月の頻度で、DRE、TRUS、CT、MRI、骨シンチグラフィ、X 線等画像検査を行い、再発部位の評価を行う。さらに、治療後半年間は 1 回/月の頻度で、その後は 1 回/3 ヶ月の頻度で尿細胞診を、また、治療後 1 年以降は 1 回/6 ヶ月の頻度で膀胱鏡検査を行い、再発の疑いがある場合には随時生検を施行する。再発・転移・増悪を認めた場合には、再発・転移・増悪報告書を提出する。その後の治療方針は、特に規定しない。

### ii) 改訂第 8 版 臨床試験－実施要綱

#### 3. 試験デザイン

##### 3.1 概要

(5) 経過観察 (Page 8, line 17)

さらに、1 回/月の尿細胞診を行い、治療後 2 年間は 1 回/3 ヶ月、その後は 1 回/6 ヶ月の頻度で、膀胱鏡検査、生検を行う(6 ヶ月毎に経過観察票の提出)。

(6) 再発・転移・増悪を認めた症例

a) 局所再発 (再発・転移・増悪報告書の提出)

i-i) 再発癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。

i-ii) 再発癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

b) 転移

患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

##### 3.2 シェーマ

(Page 9)

上記内容を踏まえて改定しました。別紙を参照下さい。

#### 4.1 選択基準 (page 10, line 5)

以下の条件をすべて満たす症例。

(2)年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

### 5.試験計画

(Page 10, line 27)

#### 5.1 登録と治療開始方法 (多施設共同試験)

登録は、“nice presents”をデータセンターとし、中央登録方式による症例の登録を行う。

(1) 試験担当医師は、対象症例が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者本人の文書による同意を得た後、「登録適格性確認票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「登録適格性確認票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。また、施設において被験者の特定ができるよう、各施設における施設管理責任者を定める。尚、個人情報保護法の観点から「付録2:試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

#### 5.5 救済療法

(Page 16,line 16)

(1) 初回治療で CR に到らなかった症例のうち、残存癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。  
(2) 残存癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。  
(3) プロトコール治療中、予期しない重篤な有害事象または不具合等が生じた場合には、直ちに治療を中止し、適切な処置を行う。

#### 5.6 併用薬、併用療法

(Page 16,line 23)

他のホルモン療法剤、抗悪性腫瘍剤、免疫療法剤、ステロイド製剤、全ての未承認薬剤の投与は行わない。但し、症状の進展等により止むを得ず施行する場合は、その理由及び併用の内容を調査票に記載する。

### 10.後治療

(Page 20, line 1)

後治療は特に規定せず、主治医の判断で行う。ただし、経過を把握し、治療法や臨床経過等を調査票に記載する。再発症例については、再発癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。また、再発癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

## 追加照会事項 2 解析方法に関する臨床試験実施計画書の記載内容について

**Q-①** 今回、本臨床試験の対象集団変更に伴い、「13.3 目標症例数」では、2年無増悪生存割合に基づく評価を行うとされている。しかしながら、この変更が臨床試験実施計画書 p12「12.1 評価項目」、p13「13.2 解析方法」の記載内容に反映されていない（「log-rank 検定を用いて解析する」と記されている）。記載例を参考に、申請者の責任において適切に修正すること。

### I. 回答

12.1 評価項目、および、13.2 解析方法の項を下記のように修正致しました。

#### 12.1 評価項目

##### (1) 主要評価項目（一次評価項目）

無増悪生存期間(PFS)は、治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無増悪生存が確認されていた最終日を持って打ち切りとする。

#### 13.2 解析方法

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間下限が閾値 50%を上回った場合に、本プロトコール治療の有効性が示されたと判断する。

なお、探索的な解析として、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status 等を説明変数とした COX 回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR 誘導率)についても年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status 等を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行う。

### II. 申請書、臨床試験－実施要綱、および、同意説明文書における修正点

#### i) 改訂第 8 版申請書、高度医療申請様式第 3 号、

##### 7. 有効性及び安全性の評価

##### A) 有効性評価：治療効果の判定

(page 23, line 12)

##### 2) 無増悪生存期間(Progression free survival: PFS)

治療開始日を起算日として、明らかな病態の再発までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する。無増悪生存期間中央値の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間下限が閾値 50%を上回った場合に、本プロトコール治療の有効性が示されたと判断する。

## ii) 改訂第8版 臨床試験—実施要綱

### 12.1 評価項目

(page 20, line10)

#### (1) 主要評価項目(一次評価項目)

無増悪生存期間(PFS)は、治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無増悪生存が確認されていた最終日を持って打ち切りとする。

### 13.2 解析方法

(page 21, line 8)

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間下限が閾値 50%を上回った場合に、本プロトコール治療の有効性が示されたと判断する。

なお、探索的な解析として、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status等を説明変数とした COX 回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR誘導率)についても年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status等を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行う。

Q-② また、13.2 節では「我々の関連施設 5 施設における統計データでは、我々が調べ得た限りでは全例が 2 年以内に死亡している(unpublished data)」と記されているが、これは本臨床試験デザイン選択の妥当性を判断する上で重要な情報であるので、具体的な情報を提示する必要がある。

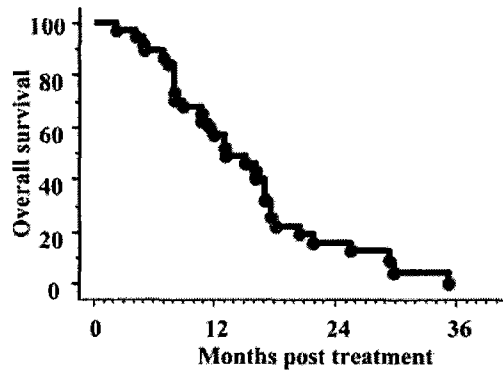
## I. 回答

何らかの理由で、“膀胱全摘術、あるいは、定型的なプロトコールに則った化学療法などの積極的な治療が行われなかった浸潤性膀胱癌の症例”における、初診時からの生存期間について我々の関連施設 5 施設、および、本研究会参加施設を含む全国多施設から集積した統計データ (n=38)を解析し、(Kaplan Meier curve) に提示しました(参考資料 3)。上記のデータから、2 年生存率は 15.8% でした(参考資料 3 参照)。

## II. 参考資料の提示

### 参考資料 3

本臨床試験の適応症例(既存治療の適応とならない症例)  
における全生存率 (n=38; Kaplan-Meier法)



Q-③ なお、p24で「5年無増悪生存期間」とある部分は「2年無増悪生存期間」の誤りであると思われるので確認されたい。修正内容は、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させること。

#### I. 回答

下記のように修正致しました。

誤：「5年無増悪生存期間」⇒正：「2年無増悪生存期間」

また、上記、修正内容に関して、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させました。

### 追加照会事項 3 増悪・再発の定義に関連する臨床試験実施計画書の記載内容について

Q-① 今回提出された改訂版の臨床試験実施計画書 p17 に増悪の定義が記されているが、そこに以下のような記載がある。

「『増悪』に含めるイベントの MECE な列記(CR 例の場合、no-CR 例の場合それぞれに分けて記載が必要になると思われる)」

「各イベントの定義(一般的な無増悪生存期間であった場合の記載例を下記に記す。本試験では再発も定義が必要であるので、より複雑な記載になるはずである)」

これらは前回照会事項 4 で増悪の定義を明記するよう求めた際の、申請者に対する解説である(臨床試験実施計画書に記す事項ではない)。P21 の「9.再発」の記載についても、上記の解説を踏まえて修正されたい。

#### I. 回答

改訂第 8 版 臨床試験一実施要綱を下記の内容に修正致しました

5.4.2-2 無増悪生存期間(Progression free survival:PFS)

(page 15, line 1)

- ・ 治療開始日を起算日として、明らかな病態の再発までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。
- ・ データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する。

#### PFS 定義に関する増悪の定義

##### 1) CR 症例の場合

・「増悪 progression」は、5.4.2-1 で定める総合効果における画像上の新規病変の出現(局所再発、転移(リンパ節、他臓器)を問わず、以下に該当する測定可能病変\*、および、骨転移、髄膜転移、癌性腹水・癌性胸水などの測定不能病変を認めた場合)、あるいは、新規画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。

\* CT 又は MRI で最長径がスライス幅の 2 倍かつ 10mm 以上の病変(前記以外の全ての病変を測定不能病変とする)。

画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

## 2) Non-CR の場合

- ・ 「増悪 progression」は、5.4.2-1 で定める総合効果における画像上の PD (進行)、新規病変の出現(局所再発、転移(リンパ節、他臓器)を問わず、以下に該当する測定可能病変\*、および、骨転移、髄膜転移、癌性腹水・癌性胸水などの測定不能病変を認めた場合)、あるいは、新規画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の全てを含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。

## 9. 疾患増悪(再発、進行、および、転移) の評価

(page 19, line 26)

治療終了後のフォローアップとして、1回/月の尿細胞診を行い、2年間は1回/3ヶ月、その後は1回/6ヶ月の頻度で、膀胱鏡検査、および、生検検査を行う(6ヶ月毎に経過観察票の提出)。また、治療後1年間は1回/3ヶ月、その後は1回/6ヶ月の頻度で、DRE、TRUS、CT、MRI、骨シンチグラフィ、X線等画像検査を行い、5.4.2-2で定義した、疾患の増悪(再発、進行、および、転移を含める)に対する評価を行う。病態悪化確認前に後治療が成された場合も、その後の再発日を追う。全ての症例において、後治療の有無(薬剤名、治療開始日)、死亡日又は最終生存確認日、死亡例では死亡原因を調査する。

**Q-②** また、「『増悪 progression』は、x 章で定める総合効果における画像上の PD (進行)」と記されているが「x 章」は本臨床試験実施計画書では「5.4.2-1 節」とすべきではないか？

### I. 回答

下記のように修正致しました。

誤：「x 章」⇒正：「5.4.2-1 節」

**Q-③** さらに、「・増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された



最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする」と記されているが、付録 6、7 の経過観察票、再発・転移報告書にはこの情報を記録する欄がない。

### I. 回答

下記のごとく、付録 6,7 に情報を記入する欄を追加致しました。

#### 付録 6 (line 5)

再発・転移がありますか？	最終無増悪確認日（ 年 月 日）	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
* ありの場合は下記の欄に記入願います。		

#### 付録 7 (line 5)

1. CR 後、膀胱内再発の場合		診断日（ 年 月 日）
診断に用いた検査		
1. 非筋層浸潤性の場合		
治療方法は？	1、TUR-Bt + BCG	2、その他
施行予定日（ 年 月 日 から 開始）		
治療効果	CR	残存腫瘍あり
残存腫瘍ありの場合の治療方法は？		
1、膀胱全摘術		2、その他
施行予定日（ 年 月 日）	その他の場合、具体的な治療方法は？	
治療効果（ CR 残存腫瘍あり ）		
2. 筋層浸潤性の場合		
今後の方針は？	1、best supportive care	2、その他
2. 非 CR 症例における腫瘍増悪の場合		診断日（ 年 月 日）
診断に用いた検査		
今後の方針は？	1、best supportive care	2、その他

**Q-④** コピー&ペーストではなく、臨床試験実施計画書全体の内容を改めて確認されたい。修正内容は、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させること。

### I. 回答

上記、修正内容に関して、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように各書類全体を通して反映させました。



## 追加照会事項 5 同意説明文書でのプロトコール治療成績の説明について

同意説明文書 p6 に本プロトコール治療の[治療成績]が記されているが、ここに記されている内容は、今回の臨床試験の対象となる患者集団での成績ではない。改訂もれであると思われるので、適切に修正すること。

### I. 回答

3. 試験の方法の[治療成績]の項を下記のように修正致しました。

[治療成績] 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない浸潤性膀胱癌の患者様」では、2年以上生存される方は30%以下と言われており、実際、我々が調査した資料では、15.8%でした。これに対して、当科で本治療法を施行した症例のうち、「年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例」における治療成績のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は89.1%でした。

### II. 同意説明文書における修正点

#### 3. 試験の方法

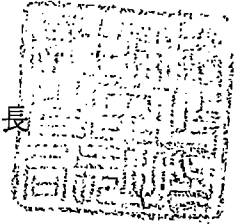
(Page 6, line 9)

[治療成績] 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない浸潤性膀胱癌の患者様」では、2年以上生存される方は30%以下と言われており、実際、我々が調査した資料では、15.8%でした。これに対して、当科で本治療法を施行した症例のうち、「年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例」における治療成績のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は89.1%でした。

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も報告すること。

## ② 健康危険情報に関する報告

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

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

## (3) 立入り調査

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

## (4) 高度医療に関する説明責任

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

## 9 医薬品及び医療機器の入手等

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

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

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

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

## 10 高度医療の実施状況の報告

申請医療機関の管理者は、以下の報告を行うこと。

### (1) 定期報告

先進医療通知第3の8による定期報告を行うこと。

### (2) 高度医療ごとの実績報告

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

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

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

### (4) 薬事法に基づく申請等が行われた場合の報告

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

### (5) 随時の報告

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

## 11 高度医療の実施後の取扱

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

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

## 12 文書の送付

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

### 1.3 その他

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

### 1.4 適用期日

この通知は、平成21年4月1日から適用する。

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

(別添)

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

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

### 高度医療に係る事前相談申込書

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

※ 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)

## 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。

# 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

(平成22年11月1日全部改正)

厚生労働省

## 目次

### 前文

### 第1章 総則

- 第1 目的
- 第2 用語の定義
- 第3 適用範囲
- 第4 対象疾患等
- 第5 対象となるヒト幹細胞等
- 第6 基本原則
  - 1 倫理性の確保
  - 2 有効性及び安全性の確保
  - 3 品質等の確認
  - 4 インフォームド・コンセントの確保
  - 5 公衆衛生上の安全の配慮
  - 6 情報の公開
  - 7 個人情報保護

### 第2章 研究の体制等

- 第1 研究の体制
  - 1 すべての研究者等の基本的な責務
  - 2 研究者の責務
  - 3 研究責任者の責務等
  - 4 総括責任者の責務等
  - 5 研究機関の長の責務等
  - 6 組織の代表者等の責務等
  - 7 研究機関の基準
  - 8 倫理審査委員会
- 第2 厚生労働大臣の意見等
  - 1 厚生労働大臣の意見
  - 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見
  - 3 厚生労働大臣の調査

### 第3章 ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取

- 第1 提供者の人権保護
  - 1 提供者の選定
  - 2 インフォームド・コンセント
  - 3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項
  - 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
  - 5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合
  - 6 提供者が死亡している場合

- 7 提供者に移植又は投与を行う場合
- 第2章 採取段階における安全対策等
  - 1 提供者の選択基準及び適格性
  - 2 採取作業の適切性の確保
  - 3 記録等
- 第4章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等
  - 第1章 調製段階における安全対策等
    - 1 品質管理システム
    - 2 標準操作手順書
    - 3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ
    - 4 試薬等の受入試験検査
    - 5 最終調製物の試験検査
    - 6 微生物等による汚染の危険性の排除
    - 7 検疫、出荷及び配送
    - 8 調製工程に関する記録
    - 9 最新技術の反映
  - 第2章 調製段階における管理体制等
- 第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与
  - 第1章 被験者の人権保護
    - 1 被験者の選定
    - 2 インフォームド・コンセント
    - 3 被験者となるべき者に対する説明事項
    - 4 代諾者からのインフォームド・コンセント
  - 第2章 移植又は投与段階における安全対策等
    - 1 ヒト幹細胞等に関する情報管理
    - 2 被験者の試料及び記録等の保存
    - 3 被験者に関する情報の把握
- 第6章 雑則
  - 第1章 見直し
  - 第2章 施行期日
  - 第3章 経過措置



## 前文

ヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹細胞臨床研究」という。）は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

将来有用な医療に繋がる可能性を秘めたヒト幹細胞臨床研究が、社会の理解を得て適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が尊重すべき事項を定め、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（以下「指針」という。）を平成18年7月に策定した。

その後、既存の幹細胞に係る臨床研究の進展が図られている中、新たな幹細胞技術として人工多能性幹細胞（以下「iPS細胞」という。）や胚性幹細胞（以下「ES細胞」という。）等が開発され、現在、臨床応用のための基礎研究が精力的に実施されており、致死性又は障害性の高い疾患等に対する治療法への応用が強く期待されている。また、研究実施体制においても多様化が進んでいる。これら現在実施されている幹細胞に係る研究の成果等が広く疾病の治療法等として確立するためには、臨床研究の実施が必要不可欠である。

こうした状況を踏まえ、新たな幹細胞技術を用いたヒト幹細胞臨床研究に対応するとともに、一層の研究開発の推進を図るため、ヒト人工多能性幹細胞（以下「ヒトiPS細胞」という。）やヒト胚性幹細胞（以下「ヒトES細胞」という。）についても指針の対象とすることとした。また、被験者及び提供者（以下「被験者等」という。）の安全性、倫理性等の確保を図る観点から多様化する研究体制等について明確化した。

ヒト幹細胞臨床研究、とりわけヒトiPS細胞やヒトES細胞等新しい幹細胞技術を用いた臨床研究においては、人体への影響について未知の部分もあることから、被験者の安全性及び倫理性の確保に対して盤石な体制が構築されている機関において実施されることが必要である。さらに、実施研究機関においては、ヒト幹細胞による治療が直ちに実現する等の過剰な期待や不安を持たせるような偏った情報によって、国民が混乱を来すことがないように、ヒト幹細胞臨床研究に係る科学的根拠に基づいた知識を得られるように情報公開を行う等の積極的な取組が求められる。

今後とも、指針については、技術の進歩や新たな科学的知見の集積に基づき不断の見直しを行うことが必要である。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。なお、ヒト幹細胞臨床研究の実施に際しては、本指針の要件に基づくのみならず、最新の知見に留意し、厚生科学審議会において個別に審査を行うこととする。

## 第1章 総則

### 第1 目的

ヒト幹細胞臨床研究は、臓器機能再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすものである。

この指針は、こうした役割にかんがみ、ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施及び推進されるよう、個人の尊厳及び人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保するために、ヒト幹細胞臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めることを目的とする。

### 第2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の定義は、それぞれ次に定めるところによる。

- (1) ヒト幹細胞 自己複製能（自分と同じ能力を持った細胞を複製する能力をいう。以下同じ。）及び多分化能（異なる系列の細胞に分化する能力をいう。以下同じ。）を有するヒト細胞をいい、別に厚生労働省医政局長が定める細則（以下「細則」という。）に規定するヒト体性幹細胞、ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む。

<細則>

- 1 ヒト体性幹細胞は、ヒトの身体の中に存在する幹細胞で、限定した分化能を保有するヒト細胞である。例えば、造血幹細胞（各種血液細胞に分化するものをいう。）、神経幹細胞（神経細胞又はグリア細胞等に分化するものをいう。）、間葉系幹細胞（骨、軟骨又は脂肪細胞等に分化するものをいう。）等が含まれる。この指針では体性幹細胞を含んだ組織（骨髄又は臍帯血等）を用いる臨床研究も含まれる。
  - 2 ヒトES細胞は、受精卵を培養して得られる胚盤胞の内部細胞塊から樹立されたヒト細胞で、未分化な状態で自己複製能と多分化能を有する。
  - 3 ヒトiPS細胞は、人工的に多能性を誘導されたヒト幹細胞であり、ヒトES細胞とほぼ同様の能力を持つ細胞である。一方、人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞（例えば、皮膚の線維芽細胞からiPS細胞を経ずに直接作製された神経幹細胞等）はiPS細胞とは呼ばないが、この指針に含まれる。
- (2) 研究者 ヒト幹細胞臨床研究を実施する者をいう。ただし、研究責任者を除く。
  - (3) 研究責任者 研究機関において、研究者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を統括する者をいう。
  - (4) 総括責任者 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、研究者及び研究責任者に必要な指示を行うほか、ヒト幹細胞臨床研究に係る業務を総括する研究責任者をいう。なお、総括責任者は、研究責任者のうちの一人でなければならない。
  - (5) 研究者等 研究者、研究責任者、研究機関の長その他のヒト幹細胞臨床研究に携わる者をいう。
  - (6) 研究機関 ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関（ヒト幹細胞又は採取時に既

に分化しているヒト細胞（以下「ヒト分化細胞」という。）の採取又は調製を行う機関を含む。）をいう。

- (7) 倫理審査委員会 ヒト幹細胞臨床研究の実施、継続又は変更の適否その他のヒト幹細胞臨床研究に関する必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審議するため、ヒト幹細胞臨床研究を行う研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。
- (8) 重大な事態 被験者の死亡その他のヒト幹細胞臨床研究の実施に際して生じた重大な事態及びヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある情報の提供を受けた事態をいう。
- (9) 被験者 ヒト幹細胞臨床研究において移植又は投与の対象となる者をいう。
- (10) 提供者 ヒト幹細胞臨床研究において自らのヒト幹細胞又はヒト分化細胞を提供する者をいう。
- (11) インフォームド・コンセント 被験者、提供者又は代諾者となるべき者が、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者から、事前にヒト幹細胞臨床研究に関する十分な説明を受け、当該臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて、被験者又は提供者となること及び第5に規定するヒト幹細胞等（以下「ヒト幹細胞等」という。）の取扱いについて、当該研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者に対して与える同意をいう。
- (12) 代諾者 被験者又は提供者となるべき者が単独で同意を与える能力を欠いている場合において、親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であって、本人に代わってインフォームド・コンセントを与え得る者をいう。
- (13) 調製 ヒト幹細胞等に対して、最小限の操作、ヒト幹細胞等の人為的な増殖、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変操作、非細胞成分との組合せ又は遺伝子工学的改変操作等を施す行為をいう。

<細則>

最小限の操作とは、組織の分離、組織の細切、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の分離・単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍又は解凍等の当該細胞の本来の性質を改変しない操作をいう。

- (14) 調製機関 ヒト幹細胞臨床研究のために用いられるヒト幹細胞等を調製する機関をいう。
- (15) ロット 一連の調製工程により均質性を有するように調製されたヒト幹細胞等の一群をいう。
- (16) 最終調製物 被験者に移植又は投与する最終的に調製されたヒト幹細胞等をいう。
- (17) 個人情報 生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することがで

きることとなるものを含む。)をいう。

なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人に関する情報となる。

- (18) 保有個人情報 研究者等が実施するヒト幹細胞臨床研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。
- (19) 未成年者 満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがない者をいう。
- (20) 代理人 未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有個人情報の利用目的の通知、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止の求め(以下「開示等の求め」という。)をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

### 第3 適用範囲

- 1 この指針は、第4に規定する対象疾患等に関するものであって、ヒト幹細胞等を、疾病の治療を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究を対象とする。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- (1) 安全性及び有効性が確立されており、一般的に行われている医療行為
- (2) 薬事法(昭和35年法律第145号)における治験

- 2 この指針は、日本国内において実施されるヒト幹細胞臨床研究を対象とするが、我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合は、日本国外において実施されるヒト幹細胞臨床研究も対象とし、研究者等は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、この指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従ってヒト幹細胞臨床研究を実施しなければならない。

<細則>

我が国の研究機関が日本国外において研究を行う場合及び海外の研究機関と共同で研究を行う場合において、この指針の基準が相手国の法令、指針等の基準よりも厳格な場合であって、かつ次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、当該相手国の基準に従って研究を行うことができる。

- (1) 相手国においてこの指針の適用が困難であること。
- (2) 次に掲げる事項が適切に措置されることについて、我が国の研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、研究機関の長が適当であると判断していること。
  - ① インフォームド・コンセントを受けられること。
  - ② 被験者及び提供者の個人情報の保護について適切な措置が講じられること。
  - ③ 当該研究の実実施計画が、倫理的及び科学的観点から相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

#### 第4 対象疾患等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。
- 2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞（以下「新規のヒト幹細胞」という。）を用いる臨床研究については、次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。
  - (1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
  - (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
  - (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

#### 第5 対象となるヒト幹細胞等

- 1 ヒト幹細胞臨床研究において被験者に移植又は投与されるヒト幹細胞等は、次に掲げる細胞等とする。
  - (1) ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団
  - (2) (1)を調製して得られた細胞及び血球  
＜細則＞

ヒト胚の臨床利用に関する基準が定められるまではヒトES細胞を用いる臨床研究は実施しないこととする。
  - (3) ヒト分化細胞を調製して得られた細胞及び血球（最小限の操作のみによる調製により得られたものは除く。）
- 2 ヒト胎児（死胎を含む。）から採取された幹細胞は、この指針の対象としない。

#### 第6 基本原則

- 1 倫理性の確保  
研究者等は、生命倫理を尊重しなければならない。
- 2 有効性及び安全性の確保  
ヒト幹細胞臨床研究は、適切な実験により得られた科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。
- 3 品質等の確認  
ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等は、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。
- 4 インフォームド・コンセントの確保  
ヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、被験者及び提供者となるべき者（

代諾者を含む。第2章第1の1において同じ。)のインフォームド・コンセントを確保しなければならない。また、インフォームド・コンセントを受ける者(以下「説明者」という。)は、研究責任者又は研究責任者の指示を受けた研究者であって、原則として、医師でなければならない。

<細則>

4に規定する医師には、歯科医師を含む。

## 5 公衆衛生上の安全の配慮

ヒト幹細胞臨床研究は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

## 6 情報の公開

ヒト幹細胞臨床研究は、第2章第1の3(8)に規定するデータベースに登録され、その情報は適切かつ正確に公開されるものとする。

## 7 個人情報の保護

- (1) 被験者等に関する個人情報については、連結可能匿名化(必要な場合に個人を識別できるように、その個人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。)を行った上で取り扱うものとする。なお、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第58号)、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第59号)及び個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨を踏まえて地方公共団体において制定される条例等が適用されるそれぞれの研究機関は、保有個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要があることに留意しなければならない。
- (2) 研究者等及び倫理審査委員会の委員は、ヒト幹細胞臨床研究を行う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。その職を退いた後も、同様とする。

## 第2章 研究の体制等

### 第1 研究の体制

#### 1 すべての研究者等の基本的な責務

- (1) 被験者等の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守るとは、ヒト幹細胞臨床研究に携わる研究者等の責務である。
- (2) 研究者等は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他の関連する情報及び十分な実験結果に基づかなければならない。原則として、移植又は投与されるヒト幹細胞等は、動物実験等によってその有効性が十分期待され、かつ、その作用機序が可能な限り検討されていなければならない。さらに、新規のヒト幹

細胞を用いるヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、造腫瘍性<sup>しゅよう</sup>の確認を含む安全性に対する特別な配慮をしなければならない。

<細則>

(2)に規定する安全性に対する特別な配慮とは、例えば次に掲げる事項であり、常に技術の進歩を反映させるように努めなければならない。

- (1) 有効性が期待されるヒト幹細胞以外の細胞の混入を避ける。
- (2) 被験者に移植又は投与する細胞の特異性に対応した、個別の評価方法（ゲノム、エピゲノムの評価等）を定める。
- (3) 造腫瘍性の懸念がある場合には、適切な動物実験に基づいてそれを否定することが求められる。

(3) 説明者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たっては、被験者及び提供者となるべき者に対し、当該臨床研究の実施に関し必要な事項について十分な説明を行い、文書でインフォームド・コンセントを受けなければならない。

<細則>

- 1 採取並びに移植又は投与ごとに、インフォームド・コンセントを受けなければならない。
- 2 説明者ごとに文書でインフォームド・コンセントを受けなければならないわけではなく、研究責任者が代表して受けるなど、被験者等ごとに一つの文書によるインフォームド・コンセントを受けることが可能である。

(4) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのあるヒト幹細胞臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、当該臨床研究の実施に当たって、環境又は被験者等への影響に十分な配慮をしなければならない。

(5) 研究者等は、新規のヒト幹細胞を用いる臨床研究を実施する場合には、多領域の研究者等と十分な検証を行い、患者団体等の意見にも配慮しなければならない。

(6) 研究者等の個人情報の保護に係る責務は、次に掲げるとおりとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の結果を公表する場合には、被験者等を特定できないように行わなければならない。
- ② あらかじめ被験者等の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、保有個人情報を取り扱ってはならない。
- ③ 保有個人情報について、その利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 法令に基づく場合
- (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
- (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合で

あって、本人の同意を得ることが困難であるとき。

(4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。

- ④ 保有個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合には、当該変更の内容について被験者等に通知し、又は公表しなければならない。
- ⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。
- ⑥ 偽りその他の不正の手段により個人情報を取得してはならない。
- ⑦ 利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。
- ⑧ 保有個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。  
また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。
- ⑨ あらかじめ被験者等の同意を得ないで、保有個人情報を第三者に提供してはならない。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

- 1 ⑨に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。
  - (1) 法令に基づく場合
  - (2) 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるとき。
  - (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、本人の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- 2 次に掲げる場合において、当該保有個人情報の提供を受ける者は、⑨に規定する第三者に該当しないものとする。
  - (1) 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において保有個人情報の全部又は一部を委託する場合
  - (2) 保有個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される保有個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称について、あらかじめ被験者等に通知し、又は被験者等が容易に知り得る状態に置いているとき。ただし、当該保有個人情報を利用する者の利用目的又は保有個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合、研究者等は、変更する内容についてあらかじめ被験者等に通知し、



又は被験者等が知り得る状態に置かなければならない。

- ⑩ 保有個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情又は問合せへの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

## 2 研究者の責務

- (1) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために必要な専門的知識又は臨床経験を有する者でなければならない。
- (2) 研究者は、ヒト幹細胞臨床研究を適正に実施するために恒常的に適切な教育又は研修を受け、情報収集に努めなければならない。
- (3) 研究者は、研究責任者を補助し、ヒト幹細胞臨床研究の実施計画に関する資料を作成するとともに、当該計画を実施し、研究責任者に対し必要な報告を行わなければならない。

## 3 研究責任者の責務等

- (1) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究について研究機関毎に1名とし、次に掲げる要件を満たす者でなければならない。
  - ① ヒト幹細胞臨床研究の対象となる疾患及び関連する分野について、十分な科学的知見並びに医療上の経験及び知識を有していること。

<細則>

研究責任者が十分な医療上の経験及び知識を有していない場合は、十分な臨床経験を有する医師が当該ヒト幹細胞臨床研究に参加していなければならない。

- (2) ヒト幹細胞臨床研究を行うことができる倫理観を十分に有していること。
- (2) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たって、内外の入手し得る情報に基づき、倫理的及び科学的観点から十分検討しなければならない。
- (3) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について把握し、経過観察の方法及び対処方法を定めなければならない。

- (4) 研究責任者は、被験者等の選定に当たって、被験者等の経済的事由をもって選定してはならない。
- (5) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施し、継続し、又は変更するに当たり、(2)の検討の結果を踏まえて、研究遂行に必要な体制を整え、あらかじめ、当該臨床研究の実施計画を記載した書類（以下「実施計画書」という。）を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

- 1 (5)に規定するヒト幹細胞臨床研究の継続は、臨床研究の実施期間経過後においても引き続き当該臨床研究を実施する場合又はヒト幹細胞臨床研究を何らかの理由により中止し、再開する場合等を指す。
- 2 (5)に規定する研究機関の長は、例えば次に掲げる者である。

- (1) 研究機関が病院の場合は、病院長
- (2) 研究機関が大学医学部の場合は、医学部長

(6) 研究責任者は、実施計画書に次に掲げる事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② 研究責任者及び研究者の氏名並びにヒト幹細胞臨床研究において果たす役割
- ③ 研究機関の名称及び所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤ 対象疾患及びその選定理由
- ⑥ 被験者等の選定基準
- ⑦ ヒト幹細胞等の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧ 安全性についての評価
- ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実実施計画
- ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者又は提供者とするヒト幹細胞臨床研究にあつては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために必要な措置
- ⑰ 個人情報の保護の方法（連結可能匿名化の方法を含む。）
- ⑱ その他必要な事項

<細則>

⑱に規定するその他必要な事項は、例えば次に掲げる事項である。

- (1) ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法
- (2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

(7) (6)の実実施計画書には、次に掲げる資料を添付しなければならない。

- ① 研究責任者及び研究者の略歴及び研究業績
- ② 7に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の品質等に関する研究成果
- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書の様式
- ⑦ その他必要な資料

- (8) 研究責任者は、あらかじめ、登録された臨床研究の計画の内容が公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。）にヒト幹細胞臨床研究の実施計画を登録しなければならない。ただし、知的財産等の問題により当該臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、研究機関の長が許可した当該実施計画の内容については、この限りではない。

<細則>

- 1 研究機関の長等が研究責任者に代わって登録する場合が想定されるが、その場合、登録の責務は研究責任者にある。
- 2 他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、一の研究機関の研究責任者が、他の研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。その場合、当該臨床研究を行うすべての研究機関に関する情報が登録内容に記載されていなければならない。

- (9) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究者に必要な指示を与えるとともに、恒常的に教育及び研修を行わなければならない。

<細則>

(9)に規定する研修は、例えば次に掲げる事項についての研修である。

- (1)この指針についての理解
- (2)ヒト幹細胞等に関する知識（ヒト幹細胞等の取扱いに関する倫理的考え方を含む。）
- (3)調製されるヒト幹細胞等の安全な取扱いに関する知識及び技術
- (4)施設・装置に関する知識及び技術
- (5)調製工程の安全性に関する知識及び技術
- (6)事故発生時の措置に関する知識及び技術

- (10) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究が実施計画書に従い、適正に実施されていることを随時確認しなければならない。
- (11) 研究責任者は、研究機関の長に対して、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について、随時報告するものとし、少なくとも年1回、定期的に文書で報告しなければならない。
- (12) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長及び総括責任者に対し、速やかに、その旨を報告しなければならない。また、研究責任者は、研究機関の長又は総括責任者の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずることができる。
- (13) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究により期待される利益よりも不利益が大きいと判断される場合には、当該臨床研究を中止しなければならない。また、ヒト幹細胞臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を終了しなければならない。

<細則>

- 1 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を終了するまでの間、当該臨床研究に関する

る国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報」という。）について把握しておくとともに、把握した発表情報を研究機関の長に報告することが望ましい。

2 研究責任者は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合には、当該他の研究機関の研究者等に対し、把握した発表情報を報告することが望ましい。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を中止し、又は終了した場合は、その旨を研究機関の長に報告しなければならない。

(14) 研究責任者は、研究機関の長又は総括責任者から指示があった場合には、適切かつ速やかに必要な措置を講ずるとともに、その措置について研究機関の長及び総括責任者に報告しなければならない。

(15) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究の中止又は終了後速やかに総括報告書を作成し、研究機関の長及び総括責任者に提出しなければならない。

(16) 研究責任者は、総括報告書に次に掲げる事項を記載しなければならない。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② ヒト幹細胞臨床研究の目的及び実施期間
- ③ 研究責任者及び研究者の氏名
- ④ 研究機関の名称及び所在地
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑥ ヒト幹細胞臨床研究の結果及び考察
- ⑦ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑧ その他必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他必要な事項は、例えば重大な事態が発生した場合の対処方法等である。

(17) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、有効性及び安全性の確保の観点から、治療による効果及び副作用について適当な期間の追跡調査その他の必要な措置を行うよう努めなければならない。また、その結果については、研究機関の長及び総括責任者に報告しなければならない。

<細則>

移植又は投与されたヒト幹細胞に由来する腫瘍の発生が懸念される場合には、長期の経過観察が求められる。

(18) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究終了後においても、当該臨床研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を被験者が受けることができるよう努めなければならない。

(19) 研究責任者は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、良好な状態の下で、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存しなければならない。

(20) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務は、次に掲げるとおりとする。

- ① 保有個人情報の安全管理が図られるよう、当該保有個人情報を取り扱う研究者に対し、必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

研究責任者は、研究機関の長が保有個人情報を厳重に管理する手続、体制等を整備するに当たり、これに協力しなければならない。

- ② 保有個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、取扱いを委託した保有個人情報の安全管理が図られるよう、委託を受けた者に対し、必要かつ適切な監督を行わなければならない。

<細則>

②に規定する必要かつ適切な監督は、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- ③ 保有個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者等の知り得る状態（被験者等の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。

- 一 ヒト幹細胞臨床研究に係る研究者等の氏名又は研究班の名称
- 二 すべての保有個人情報の利用目的。ただし、細則で規定する場合を除く。

<細則>

③に規定する細則で規定する場合は、次に掲げる場合とする。

- (1) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- (2) 利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
- (3) 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者等に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき。
- (4) 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

三 開示等の求めに応じる手続

四 苦情の申出先及び問合せ先

- ④ 被験者等又は代理人から、当該被験者等が識別される保有個人情報の開示を求められたときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者等が識別される保有個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 一 被験者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 二 研究者等のヒト幹細胞臨床研究に係る業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

### 三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、当該被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。

なお、他の法令の規定により、保有個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

- ⑤ 保有個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」（平成15年9月12日付け医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知）の規定するところによるものとする。
- ⑥ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止（以下「内容の訂正等」という。）を求められた場合であって、当該求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。

ただし、利用の停止、消去又は第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合等当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者等の権利利益を保護するために必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- ⑦ 被験者等又は代理人から、保有個人情報の内容の訂正等を求められた場合であって、その全部又は一部について、その措置を採る旨、その措置を採らない旨又はその措置と異なる措置を採る旨を決定したときは、当該被験者等又は代理人に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、当該被験者等又は代理人に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。
- ⑧ 被験者等又は代理人に対し、保有個人情報の開示等の求めに関して、当該保有個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。この場合において、被験者等又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有個人情報の特定に資する情報の提供その他の被験者等又は代理人の利便を考慮した措置を採らなければならない。

#### <細則>

研究責任者は、開示等の求めに対して、一元的に対応できるような手続等を定めるなど、被験者等及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

- (21) 研究責任者は、(2)から(20)までに定める業務のほか、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって必要な措置を講じなければならない。
- (22) 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において総括責任者が総括する場合には、その他の研究責任者は、(8

)に定める登録を総括責任者に依頼することができる。

#### 4 総括責任者の責務等

- (1) 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、総括責任者は、1件のヒト幹細胞臨床研究につき1名とする。
- (2) 総括責任者は、研究責任者の責務を行うとともに、その他の研究責任者から依頼された3(8)に定めるヒト幹細胞臨床研究の実施計画の登録を代表して行うことができる。この場合には、当該臨床研究を行うすべての研究機関に関する情報も登録しなければならない。
- (3) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を実施し、継続し、又は変更するに当たり、3(5)に定める実施計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。
- (4) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括し、他の研究責任者に必要な指示を与えるとともに、適宜、教育及び研修を行わなければならない。
- (5) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究において重大な事態が発生した場合には、研究機関の長及びすべての研究責任者に対し、速やかに、その旨を報告しなければならない。また、総括責任者は、研究機関の長の指示を受ける前に、必要に応じ、当該臨床研究の中止又は暫定的な措置を講ずることができる。
- (6) 総括責任者は、ヒト幹細胞臨床研究を総括するに当たって、その他の必要な措置を講じなければならない。

#### 5 研究機関の長の責務等

##### (1) 倫理的配慮等の周知

研究機関の長は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないように、当該研究機関の研究者等（研究機関の長を除く。）に対し、当該臨床研究を実施するに当たり、被験者等の個人の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

##### (2) 倫理審査委員会の設置

ヒト幹細胞臨床研究を実施する研究機関の長は、実施計画書のこの指針に対する適合性その他のヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり必要な事項について、倫理的及び科学的観点から審査を行わせるため、倫理審査委員会を設置しなければならない。

<細則>

(2)に規定する倫理審査委員会は、研究機関に既に設置されている類似の委員会をこの指針に規定する倫理審査委員会に適合するよう再編成することで対応可能であり、その名称の如何を問わない。

##### (3) ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

研究機関の長は、3 (5) 又は 4 (3) の規定により、ヒト幹細胞臨床研究の実施又は重大な変更であって細則で規定する場合（以下「実施等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、まず倫理審査委員会の意見を聴き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定するとともに、当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会又は厚生労働大臣から実施等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究について、その実施等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会又は厚生労働大臣から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合には、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会に報告し、再度、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

(3)に規定する重大な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法について変更する場合とする。

#### (4) ヒト幹細胞臨床研究の継続等の許可

研究機関の長は、3 (5) 又は 4 (3) の規定により、ヒト幹細胞臨床研究の継続又は軽微な変更であって細則で規定する場合（以下「継続等」という。）の許可を求める申請を受けたときは、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定するとともに、当該臨床研究に関する必要な事項を指示しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会から継続等が適当でない旨の意見を述べられたときは、当該臨床研究について、その継続等を許可してはならない。

なお、倫理審査委員会から留意事項、改善事項等について意見を述べられた実施計画書について、研究責任者から実施計画書の修正又は改善の報告を受けた場合には、研究機関の長は、その旨を倫理審査委員会に報告し、再度、倫理審査委員会の意見を聴いて、当該臨床研究の継続等の許可又は不許可を決定しなければならない。

<細則>

- 1 (4)に規定する軽微な変更であって細則で規定する場合は、実施計画書の記載内容のうち、ヒト幹細胞臨床研究の対象疾患、臨床研究に用いるヒト幹細胞等の種類並びにその採取、調製及び移植又は投与方法に係る変更以外の事項について変更する場合とする。
- 2 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、当該臨床研究の実施計画書について、それぞれの研究機関に設置された倫理審査委員会の意見を聴いて、許可又は不許可を決定しなければならない。
- 3 研究機関の長は、他の研究機関と共同でヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、倫理審査委員会の意見を聴くに当たっては、当該他の研究機関における



審査の状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報を倫理審査委員会に提供しなければならない。

(5) 重大な事態における措置

① 研究機関の長は、3(12)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、原因の分析を含む対処方針について、速やかに、倫理審査委員会の意見を聴き、当該研究責任者に対し、中止その他の必要な措置を講ずるよう指示しなければならない。なお、必要に応じ、倫理審査委員会の意見を聴く前に、研究機関の長は、当該研究責任者に対し、中止又は暫定的な措置を講ずるよう、指示することができる。

② 採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究を実施する場合において、3(12)又は4(5)の規定により重大な事態が報告された場合には、報告を受けた研究機関の長は、研究責任者に対し、①に掲げる必要な措置を講ずるよう指示した上で、当該臨床研究を実施する他のすべての研究機関の長に対して、重大な事態及び講じられた措置等について周知しなければならない。

なお、当該臨床研究を実施するすべての研究機関の長は、共同で(6)から(12)までの責務を行わなければならない。

(6) 研究責任者からの報告等

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究の進行状況、重大な事態等について、研究責任者から適切に報告を受けるとともに、必要に応じ、聴取することができる。

(7) 倫理審査委員会への報告

研究機関の長は、次に掲げる事項を行うものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究責任者から報告を受けた場合には、当該進行状況について、速やかに、倫理審査委員会に対し報告を行うこと。

② 8(2)②の規定により、倫理審査委員会から留意事項、改善事項等について意見を述べられた場合には、これについて講じた改善等の措置について、倫理審査委員会に対し報告を行うこと。

③ 研究責任者から総括報告書を受領した場合には、速やかに、その写しを倫理審査委員会に提出すること。

(8) 厚生労働大臣への報告等

① 研究機関の長は、3(12)の規定により研究責任者から重大な事態が報告された場合には、速やかに、次に掲げる事項を行わなければならない。

一 重大な事態が発生したこと及びその内容を厚生労働大臣に報告すること。

二 重大な事態について、倫理審査委員会の意見を受け、その原因を分析し、研究責任者に中止その他の必要な措置について指示を与えた上で、

倫理審査委員会の意見、原因の分析結果及び研究責任者に指示した措置の内容を厚生労働大臣に報告すること。

三 二の中止その他の必要な措置が講じられた後、その結果を厚生労働大臣に報告すること。

② 研究機関の長は、研究責任者から総括報告書を受理した場合には、速やかに、その写しを厚生労働大臣に提出しなければならない。

(9) 研究責任者への指示

研究機関の長は、倫理審査委員会若しくは厚生労働大臣の意見を受け、又は必要に応じ、研究責任者に対して改善、中止、調査の実施その他の必要な措置を講ずるよう、指示するものとする。

なお、倫理審査委員会からヒト幹細胞臨床研究を中止するべきである旨の意見を述べられたときは、その中止を指示しなければならない。

(10) 記録等の保存の体制整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究に関する記録等を、研究責任者が良好な状態で保存できるよう、必要な体制を整えなければならない。

(11) 実施計画書等の公開

研究機関の長は、実施計画書及びヒト幹細胞臨床研究の成果を公開するよう努めるものとする。

(12) 研究体制の整備

研究機関の長は、ヒト幹細胞臨床研究を実施するに当たり、適切な研究体制を整備しなければならない。

(13) 厚生労働大臣からの意見聴取等の委任

採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究において、総括責任者から(3)に定める申請を受け、又は(8)②に定める総括報告書を受理した研究機関の長は、その他の研究機関の長の委任を受けて、複数の研究機関を代表して、(3)の規定による厚生労働大臣からの意見聴取又は(8)②の規定による厚生労働大臣に対する総括報告書の写しの提出をすることができる。

6 組織の代表者等の責務等

(1) 個人情報保護に関する責務

① 研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等（以下「組織の代表者等」という。）は、当該研究機関におけるヒト幹細胞臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。

② 組織の代表者等は、個人情報の保護に係る措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、監督上必要な指示をすることができる。

(2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織

的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3) 苦情及び問合せへの対応

組織の代表者等は、苦情及び問合せに適切かつ迅速に対応するため、苦情及び問合せを受け付けるための窓口の設置、苦情及び問合せの対応の手順の策定その他の必要な体制の整備に努めなければならない。

(4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有個人情報の利用目的の通知又は保有個人情報の開示を求められたときは、当該通知又は開示の実施に関し、手数料を徴収することができる。手数料を徴収する場合には、実費を勘案して合理的であると認められる範囲内において、その額を定めなければならない。

(5) 権限等の委任

組織の代表者等は、(2)から(4)までに規定する権限又は事務を、当該研究機関の長その他の当該研究機関の適当な者に委任することができる。

## 7 研究機関の基準

研究機関は、次に掲げる研究段階において、それぞれ次に掲げる要件を満たすほか、第1章第6に規定する基本原則を遂行する体制が整備されていなければならない。

<細則>

採取、調製及び移植又は投与の過程を複数の機関で実施するヒト幹細胞臨床研究については、薬事法（昭和35年法律第145号）、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」（平成22年医政発0330第2号）等の関係規定を遵守した上で、適正に実施されなければならない。

(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関

ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
- ② 提供者の人権の保護のための措置が採られていること。
- ③ 採取が侵襲性を有する場合にあっては、医療機関であること。
- ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

(2) 調製機関

調製機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。

- ① 調製されるヒト幹細胞調製品の特徴に応じ、ヒト幹細胞等の生存能力を保ちつつ無菌的に調製できる構造及び設備を有していること。

- ② ヒト幹細胞等の調製及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、調製に関する十分な知識及び技術を有する研究者を有していること。
  - ③ ヒト幹細胞等の取り違えが起こらないよう、設備上及び取扱い上の配慮がなされていること。
  - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。
  - ⑤ 不適切な調製がなされないよう、調製に従事する研究者への教育及び訓練がなされていること。
- (3) ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関  
ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① 医療機関であること。
  - ② 十分な臨床的観察及び検査並びにその結果とヒト幹細胞等の移植又は投与を関連付けた分析及び評価を実施する能力を有する研究者を置き、かつ、これらの実施に必要な機能を有する施設を備えていること。
  - ③ 被験者の病状に応じて必要な措置を講ずる能力を有する研究者を置き、かつ、当該措置を講ずるために必要な機能を有する施設を備えていること。
  - ④ 倫理審査委員会が設置されていること。

## 8 倫理審査委員会

- (1) 倫理審査委員会は、次に掲げる要件を満たすものとする。
- ① ヒト幹細胞臨床研究について、倫理的及び科学的観点から総合的に審査できるよう、次に掲げる者を含めて構成されること。ただし、研究者等を含まないこと。
    - 一 分子生物学、細胞生物学、遺伝学、臨床薬理学又は病理学の専門家
    - 二 ヒト幹細胞臨床研究が対象とする疾患に係る臨床医
    - 三 法律に関する専門家
    - 四 生命倫理に関する識見を有する者
  - ② 男女両性により構成され、かつ、複数の外部委員が含まれること。
  - ③ 審査が適正かつ公正に行えるよう、その活動の自由及び独立が保障されていること。
  - ④ その構成、組織、運営及びヒト幹細胞臨床研究の審査等に必要な手続に関する規則が定められ、公表されていること。
- (2) 倫理審査委員会は、次に掲げる業務を行うものとする。
- ① 研究機関の長の意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
  - ② ヒト幹細胞臨床研究の進行状況について研究機関の長から報告を受け、留意事項、改善事項、中止等について、研究機関の長に対して意見を述べること。

- ③ 上記①及び②に定める留意事項、改善事項等に関する意見に対し、研究機関の長から改善等の報告を受けた場合には、速やかに、これを再審査し、実施等又は継続等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ④ 研究機関の長から5(5)に規定する重大な事態に係る報告を受けた場合には、速やかに、原因の分析を含む対処方針について、研究機関の長に対して意見を述べること。
- ⑤ 必要と認める場合には、実施している、又は終了したヒト幹細胞臨床研究について、研究機関の長に対して、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うよう求めること。
- ⑥ 倫理審査委員会による審査の過程に関する記録を作成し、総括報告書の写しの提出を受けた日から少なくとも10年間保存するとともに、個人情報、研究の独創性及び知的財産権の保護に支障を生じるおそれのある事項を除いて、これを公表すること。

## 第2 厚生労働大臣の意見等

### 1 厚生労働大臣の意見

- (1) 厚生労働大臣は、第1の5(3)又は5(13)による研究機関の長からの意見の求めに応じ、実施計画書のこの指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。
- (2) 研究機関の長は、厚生労働大臣に対し意見を求めるに当たって、次に掲げる書類を提出しなければならない。
  - ① 実施計画書及び当該実施計画書に添付する資料
  - ② 倫理審査委員会における審査の過程及び結果を示す書類
  - ③ 第1の8(1)④に規定する規則
- (3) 厚生労働大臣は、第1の5(3)又は5(13)に基づき意見を求められた場合には、当該臨床研究における新規の事項について、倫理的及び科学的観点から、厚生科学審議会の意見を聴くものとする。

### 2 重大な事態に係る厚生労働大臣の意見

厚生労働大臣は、第1の5(8)①に基づき研究機関の長から報告を受けた場合には、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べるものとする。

### 3 厚生労働大臣の調査

厚生労働大臣は、1(1)及び2の意見を述べる時その他必要があると認めるときは、研究機関の長に対し、1(2)に規定する書類以外の資料の提出を求めるとともに、当該研究機関の長の承諾を得て、当該研究機関の調査その他の必要な調査を行うことができる。

### 第3章 ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取

#### 第1 提供者の人権保護

##### 1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

##### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施前に、提供者又は代諾者となるべき者に対し、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として医師とするが、採取に係る医療行為の程度に応じ、研究責任者が総合的に勘案し妥当と判断した場合にあっては、説明者は医師に限らず、研究責任者が指示した者としてすることができる。

##### 3 提供者又は代諾者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者又は代諾者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取により予期される危険
- ④ 提供者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。
- ⑤ 提供者又は代諾者となるべき者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑥ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分は、この限りでないこと。

<細則>

⑥に規定する実費相当分は、例えば交通費等であり、倫理審査委員会の了承を得た上で適切な補填がなされること。

- ⑦ 健康被害に対する補償の有無（ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。）
- ⑧ その他提供者の個人情報の保護等に関し必要な事項

##### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセント

を与えることが困難な者からヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。

#### 5 手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合

手術等で摘出されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を利用する場合には、1から4までに従って、手術を受けた患者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取の目的を優先して、手術等の治療方針を変更してはならない。

#### 6 提供者が死亡している場合

死体からヒト幹細胞又はヒト分化細胞を採取する場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞を採取することができるのは、当該提供者がヒト幹細胞又はヒト分化細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。

<細則>

6に規定する遺族は、死亡した提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする。

#### 7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取のための手術を行うことができる。

## 第2 採取段階における安全対策等

### 1 提供者の選択基準及び適格性

(1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うものとする。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病及びパルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験、核酸増幅法等を含む。)により感染が否定されなければならない。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については、必要に応じて、検査により感染が否定されなければならない。

### <細則>

自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点からHBV、HCV又はHIV等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。

- (2) 研究者等は、次に掲げるものについては、既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断しなければならない。
    - ① 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
    - ② 敗血症及びその疑い
    - ③ 悪性腫瘍<sup>しゅよう</sup>
    - ④ 重篤な代謝内分泌疾患
    - ⑤ 膠原病<sup>こう</sup>及び血液疾患
    - ⑥ 肝疾患
    - ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症
  - (3) 検査方法及び検査項目については、その時点で最も適切とされる方法及び項目を選定するものとする。なお、当該検査方法及び検査項目については、感染症等に関する新たな知見及び科学技術の進歩を踏まえ、随時見直しを行うものとする。
  - (4) 研究者等は、提供者のスクリーニングに当たっては、検査方法、検査項目等に応じて、ウィンドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施するものとする。
- ### 2 採取作業の適切性の確保
- (1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない。また、必要に応じて、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞に対して微生物等の汚染及び存在に関する適切な検査を行い、汚染及び存在を否定するものとする。検査方法及び検査項目については、感染症に関する新たな知見及び科学技術の進歩にかんがみ、随時見直しを行うものとする。
  - (2) 研究者等は、提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。
- ### 3 記録等
- (1) 研究者等は、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、採取作業の実施内容、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞の検査内容等についての記録を作成するものとする。

なお、当該記録は、採取を行った研究機関及び採取年月日が確認できるものでなければならない。
  - (2) 当該記録には、ヒト幹細胞臨床研究に係る倫理審査委員会の議事録及びイ



ンフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書を添付しなければならない。

- (3) (1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。
- (4) 研究責任者は、必要に応じて、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする。

なお、ヒト幹細胞調製物の調製の成否の確認及び投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、採取したヒト幹細胞又はヒト分化細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間保存しなければならない。

## 第4章 ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等

### 第1 調製段階における安全対策等

#### 1 品質管理システム

- (1) ヒト幹細胞等又は最終調製物を取り扱う調製機関は、当該ヒト幹細胞等又は最終調製物の特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築しなければならない。
- (2) ヒト幹細胞等の調製に当たって、原料の受入れ、調製処理、中間段階の調製物、最終調製物等の保管等の作業に必要な施設及び設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていなければならない。ただし、手術室等、研究目的にかなう清浄度が保たれた区域において、例えば、採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞を、最小限の操作のみによる無菌的な調製工程を経て、直ちに提供者に移植又は投与されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。
- (3) 調製機関は、ヒト幹細胞等の調製に当たり、ヒト幹細胞等を扱う作業区域及び器材について無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つよう努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
- (4) 研究者等は、調製工程において複数の提供者からのヒト幹細胞等を同一培養装置内で同時期に扱わないこと、また、交叉汚染を引き起こすような保管方法を採用しないこと等により、取り違えや微生物等の伝播の危険性を避けなければならない。

#### 2 標準操作手順書

研究者等は、調製工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成するものとする。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ、予備的操作等により、評価や検証を実施するものとする。なお、事故等の緊急時の作業手順についても確立しておくものとする。

### 3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ

研究者等は、原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞を受け入れる際には、第3章第2の3(1)に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認しなければならない。

### 4 試薬等の受入試験検査

研究者等は、調製工程において使用される試薬については、使用目的にかなう品質基準を設け、受入試験検査を実施するものとする。

### 5 最終調製物の試験検査

(1) 研究者等は、最終調製物に関して、ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞等の特性を明らかにするための試験を行うものとする。この試験の結果に基づいて、当該臨床研究に用いる細胞の品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。また、調製工程中のヒト幹細胞等についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施するものとする。

(2) 最終調製物の品質管理の試験として、例えば、次に掲げるような項目について実施するものとする。なお、これらの試験項目はあくまで例示であり、一律に必要とされるものではなく、ヒト幹細胞等の特性、研究目的、科学的知見等に応じて、必要な試験項目を設定するものとする。規格値（判定基準）は、研究初期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。

- ① 回収率及び生存率
- ② 確認試験
- ③ 細胞の純度試験
- ④ 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤ 製造工程由来不純物試験
- ⑥ 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

<細則>

⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。

#### ⑦ エンドトキシン試験

<細則>

⑦に規定する試験については日本薬局方を参考にした規格値を設定するものとする。

- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合性試験

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料（マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバ

一、ビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにするものとする。

#### 6 微生物等による汚染の危険性の排除

研究責任者は、調製するヒト幹細胞等の由来、特性及び調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、微生物等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2) 調製の目的にかなう培地又は試薬の使用等の調製工程における汚染防止
- (3) 調製の各段階における必要性に応じた試験及び検査
- (4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

#### 7 検疫、出荷及び配送

研究者等は、運搬の際には、ヒト幹細胞等の品質を保つために、温度管理その他の必要な措置を講ずるものとする。

#### 8 調製工程に関する記録

- (1) 研究者等は、調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成するものとする。
- (2) 研究者等は、ロットごとに、第3章第2の3(1)に掲げる記録、(1)の調製記録、試験及び検査記録並びに運搬記録が確認できるようにするものとする。
- (3) 研究者等は、(2)に掲げる記録については、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

#### 9 最新技術の反映

研究者等は、調製工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させるものとする。

### 第2 調製段階における管理体制等

1 研究責任者は、調製作業の開始前に、研究者に対しこの指針について熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を定期的に行うものとする。

- (1) 幹細胞に関する知識
- (2) 調製に用いるヒト幹細胞等の安全な取扱いに関する知識及び技術
- (3) 設備及び装置に関する知識及び技術
- (4) 調製工程の安全性に関する知識及び技術
- (5) 事故発生時の措置に関する知識及び技術

2 調製機関の研究責任者は、研究者に対し定期健康診断を行い、ヒト幹細胞等を取り扱うのに不適当な者を調製作業に従事させてはならない。

3 研究責任者は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取又はヒト幹細胞等の調製を実施する直前に、ヒト幹細胞等に対して感染及び汚染の可能性のある微生物等の取扱いに従事した者並びにヒト幹細胞等の安全性及び純度に望ましくない

影響を与える可能性のある者の作業区域への入室を禁止しなければならない。

- 4 調製機関の研究責任者は、ヒト幹細胞等の調製に当たって、あらかじめ、作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討するものとする。
- 5 調製機関の研究責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに、研究者に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずるものとする。
- 6 研究者に対する健康診断の実施並びに血清の採取及び保存に当たっては、個人情報保護等、研究者の人権に配慮するものとする。

## 第5章 ヒト幹細胞等の移植又は投与

### 第1 被験者の人権保護

#### 1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

#### 2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞等を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

#### 3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法
- ② ヒト幹細胞臨床研究を実施する機関名
- ③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険（従来研究成果を含む。）
- ④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予期される効果及び危険並びに当該治療法との比較
- ⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞等の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、従来治療が継続されること。
- ⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞等の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑦ 健康被害の補償のために必要な措置
- ⑧ その他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

#### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞等の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

- ① ヒト幹細胞臨床研究の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞等の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、研究機関の長の許可を受けていること。
- ② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。
- ③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ、当該者がヒト幹細胞臨床研究への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のときは、その同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のときは、その説明についての理解を得ていること。

### 第2 移植又は投与段階における安全対策等

#### 1 ヒト幹細胞等に関する情報管理

研究責任者は、提供者のスクリーニング、最終調製物の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞等に関する情報を管理するものとする。

<細則>

研究責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合には、その危険性について十分に把握し、必要に応じてウイルス等の感染因子に対する検査を実施するものとする。

#### 2 被験者の試料及び記録等の保存

研究責任者は、被験者が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研究に起因するかどうかを明らかにするため、最終調製物を適切な期間保存するとともに、当該被験者にヒト幹細胞等を移植又は投与する前の血清等の試料及びヒト幹細胞等を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。

<細則>

2に規定する最終調製物がヒト細胞以外の原材料との複合体の場合には、最終段階のヒト幹細胞等を適切な期間保存すること。

#### 3 被験者に関する情報の把握

- (1) 研究責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合にあつては、当該情報を把握できるよう、また、最終調製物に問題が生じた場合にあつては、被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置を採るものとする。

<細則>

(1) に規定する目的のため、研究責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞等の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

(2) 研究責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、あらかじめ、研究者等に対して必要な指示をしておくものとする。

## 第6章 雑則

### 第1 見直し

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。

### 第2 施行期日

この指針は、平成22年11月1日から施行する。

### 第3 経過措置

この指針が施行される前に着手したヒト幹細胞臨床研究については、なお従前の例による。

平成23年7月13日

医政発0330第2号

平成22年3月30日

各都道府県知事  
各政令市長  
各特別区長

 殿

厚生労働省医政局長

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が留意すべき要件を別添のとおり定めたので、貴管下関係者へ周知方御配慮願いたい。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定による技術的な助言であることを申し添える。

## 医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療（ヒトの細胞・組織を採取し、加工した上で、移植又は投与を行う医療をいう。以下同じ。）は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関（医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5に定める「病院」又は「診療所」をいう。）における自家細胞・組織（患者本人の細胞・組織をいう。）を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が尊重すべき要件を定めることとする。

### 0. 初めに

- ① 実施する再生・細胞医療技術の内容に応じて、有すべき施設、設備等は異なることから、各技術に共通的な事項として、医療機関が確保すべき最低限の要件について定める。
- ② 医師法（昭和23年法律第201号）、歯科医師法（昭和23年法律第202号）、医療法等の法令やガイドライン等医療一般に適用される事項を遵守することは当然のことであることから、再生・細胞医療に固有に求められる事項を中心に定める。特に、再生・細胞医療を研究として実施する場合には、「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）、「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）等に基づき実施する必要がある。
- ③ 現段階での再生・細胞医療の実態等を踏まえ、主として、薬事法（昭和35年法律第145号）に基づく承認取得や保険適用をした上で幅広く実施される以前の段階において必要とされる要件を定める。
- ④ 再生・細胞医療における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本要件を一律に適用したり、本要件の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の再生・細胞医療の実施や評価に際しては、本要件の目的を踏まえ、科学的原則やその時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に留意しつつ、ケース・



バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

- ⑤ 本要件は、科学技術の進歩、関連制度の見直し状況等を勘案して、必要に応じ見直しを行うこととする。

## 第1章 基本的な考え方

- ① 再生・細胞医療の一般化や普及を図ることが目的であり、そのためには、再生・細胞医療は先端的な医療ではあるが、いかに有効性及び安全性の高い形で提供されるかという患者の視点から考えることが重要である。
- ② 複数の医療機関において共同で実施する場合においても、加工の段階が分断されるのではなく、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る各過程が一貫して複数の医療機関により実質的に管理されていることが必要である。共同での医療の実施は、複数の医療機関の関係者が1つのチームとなり、当該関係者がすべての患者の症例を把握しているなど十分な連携体制（顔の見える関係）の中で実施されることが必要である。
  - \* 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。（「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知））
- ③ インフォームド・コンセントについても、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る一貫したものが必要であるとともに、医療機関は患者がインフォームド・コンセント時の説明を理解できるよう支援するよう努めることが重要である。
- ④ 一般に医療については、臨床研究の段階から企業が加わり利用が拡大していく段階まで、対象患者が拡大するにつれて、上

乗せの要件が求められる。

## 第2章 総則

再生・細胞医療を1つの医療機関で一貫して実施する場合には以下の要件によるものとする。

### 1. 再生・細胞医療提供の体制等の在り方

① 医療機関の細胞加工施設（以下、「CPC」という。）において加工された細胞・組織等は、薬事法に基づき有効性及び安全性が評価されたものではないことから、医療機関は、ヒト幹細胞由来であるか否かにかかわらず、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」において求められている体制を有するなど、医療機関として管理・責任体制を明確にするとともに、同指針において求められている安全対策等を講じた上で再生・細胞医療を実施することが求められる。

② 再生・細胞医療の実施については、医療機関としての管理・責任体制を明らかにするために、倫理審査委員会の承認を求めることが必要である。

\* 倫理審査委員会に求められる役割：製造・品質管理等に関する手順書や搬送方法の承認、それらが適切に守られているかの確認、依頼医療機関において実施された患者についての有効性及び安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討 等

③ 再生・細胞医療は、医療機関内の複数の医療関係者の連携のもと実施されるものであることから、医療関係者が連携し、患者の診療情報を共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを実施することが必要である。例えば、主治医を中心としてカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行う必要がある。

### 2. 再生・細胞医療の実施の判断及び細胞・組織の採取

① 患者に再生・細胞医療を実施するか否かの判断に当たっては、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討する必要がある。

- ② 採取段階における安全対策等については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保について」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の規定するところによるものとする。

### 3. 加工・品質管理体制

- ① 細胞・組織の加工を行う医療機関は、病院や特定機能病院に限定すべきではなく、有効性、安全性及び品質確保のために下記の要件を満たしている医療機関であればよい。
- ② 細胞・組織の加工は、必ずしも医師又は歯科医師が行う必要はないが、医療の一環として、当該医療機関の医師又は歯科医師の実質的な監督の下で実施することが必要である。
- ③ CPCの施設の要件
- 加工した細胞・組織の品質の確保のために、細胞加工室、品質検査室、細胞管理室を有するなど必要な構造設備を備える必要があるとともに、脱衣室と着衣室を別に設けるなど、交差汚染を防止するために必要な対策を講じておく必要がある。
  - 電気冷蔵庫、電気冷凍庫、培養器、顕微鏡、安全キャビネット、モニタリング用機器など、細胞・組織の加工及び保存に必要な設備を有する必要がある。
  - 製品管理、品質管理、バリデーション等について、製造管理の手順に関する文書、品質管理の手順に関する文書、衛生管理の手順に関する文書、教育訓練の手順に関する文書等を定めるとともに、これらに基づき適切に製造管理及び品質管理を行う必要がある。
- ④ CPCの人員の要件
- 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の配置が必要である。
  - 少なくとも製造管理責任者と品質管理責任者は分ける必要がある。

- 細胞・組織の加工を監督する医師又は歯科医師、品質管理、製造管理等の責任者及び実施者には十分な知識・経験が必要である。

- ⑤ 加工・品質管理の在り方については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」（平成20年7月9日付け薬食発第0709002号厚生労働省医薬食品局長通知）、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」に規定するところによるものとする。

#### 4. 移植又は投与

- 移植又は投与の段階においては、十分な安全対策等を行う必要がある。

#### 5. 情報管理及び記録の保存

- 再生・細胞医療に関する記録を良好な状態の下で、少なくとも10年間保存しなければならない。

#### 6. 有効性、安全性など治療効果の評価

- ① 評価療養（健康保険法（大正11年法律第70号）第63条第2項第3号に規定する「評価療養」をいう。以下同じ。）の対象でない再生・細胞医療や薬事法に基づく承認取得や保険適用がされていない再生・細胞医療は、まずは研究として実施することが必要である。

実施後は、実施した再生・細胞医療に関する成績について、医療機関は査読のある学術雑誌へ寄稿し評価を受けるなど、第三者の評価を受けた上でホームページで公表することが必要である。

なお、情報公開を行う上では、効果が認められた症例の紹介だけではなく、他の治療を受けた集団と再生・細胞医療を受けた集団の生存期間の延長効果を比較した情報を公開するなど、客観的な有効性及び安全性に関する情報を公開することが必要である。

- ② 治療を目的とする再生・細胞医療であって、研究段階で一定の評価を得たものについては、先進医療(「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養」(平成18年厚生労働省告示第495号)第1条第1号に規定する「先進医療」をいい、高度医療評価制度を含む。以下同じ。)や治験といった評価療養の枠組みの中で、行政の一定の関与の下、有効性及び安全性について更なる評価をすることが必要である。
- ③ 先進医療として実施し、一定の評価が得られた再生・細胞医療については、速やかに治験や薬事承認、保険適用につなげていくことが必要である。
- ④ さらに、保険の対象とならない予防や美容を目的とする再生・細胞医療は、先進医療の対象とならないため、実施医療機関において、より一層有効性及び安全性の確保に万全を期すとともに、特に有効性及び安全性の評価についてインフォームド・コンセントを徹底した上で実施することが必要である。

### 第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件

再生・細胞医療の実施初期には、1つの医療機関において、患者への移植等や細胞の培養・加工が一貫して行われるが、一定の有効性及び安全性の評価が行われた後には、複数の医療機関において共同で同じ再生・細胞医療を実施することが考えられる。複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合には、第2章の要件に加えて、以下の要件を満たすことが必要である。

#### 1. 再生・細胞医療提供の体制等

- ① 第2章1②に規定する倫理審査委員会は、各々の医療機関が固有のものを設置し、有効性及び安全性、品質に関する情報を共有するためにも、互いの医療機関で開催される際には、少なくとも互いの倫理審査委員会で行われた議論の内容がわかるような書面を提示し、相手の医療機関における実施体制等について理解することが必要である。その上で、相手側の倫理審査委員会の要請がある場合には、医療機関の関係者が出席し、各医療機関における実施体制等について説明を行うことが必要である。

- ② 第2章1③に規定する医療関係者の連携については、複数の医療機関において共同で一体となって再生・細胞医療を実施する場合には、特に重要であり、患者の診療情報を両医療機関の関係者が共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを共同で実施し、各々の医療機関で記録を保存することが必要である。例えば、主治医を中心として両医療機関の医師又は歯科医師の参加によるカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行うことが必要である。
- ③ 両医療機関の関係者は、長期間にわたって、共同で有効性及び安全性に関して患者をフォローすることが必要である。
- ④ 両医療機関の医師又は歯科医師は、実施する再生・細胞医療に関する知識・技能（細胞・組織の加工に関する事項を含む。）を有することが必要である。
- ⑤ 第2章3③に規定する製造管理、品質管理、バリデーション等に関することについても、あらかじめ両医療機関で共有することが必要である。
- ⑥ 医療機関が加工を実施した細胞・組織を他の医療機関に提供する場合には、一定の有効性及び安全性が確認されたものが提供されるべきである。したがって、加工を実施する医療機関についても、少なくとも十分な有効性及び安全性が確立されていない段階（臨床研究や評価療養）においては、細胞・組織の加工のみに特化することなく、自ら実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていることが求められる。
- ⑦ 第2章6①に規定する実施した再生・細胞医療に関する成績の評価やホームページでの公表については、複数医療機関で連携して実施する必要がある。

## 2. 搬送

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と加工したものの搬送があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬

送時間の管理などが重要である。

- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておくことが必要である。
- ③ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。

# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」について

医政局研究開発振興課再生医療推進室



# 指針の位置づけ・内容

○ヒト幹細胞を用いる再生医療の臨床研究にかかわるすべての者が遵守すべき事項を定めた告示(平成18年7月に制定)。

- 基本原則  
(有効性及び安全性の確保、倫理性の確保、被験者等のインフォームド・コンセントの確保、品質等の確認、公衆衛生上の安全の配慮、情報の公開、個人情報保護)
- 研究者、研究責任者、研究機関の長及び組織の代表者等の責務
- 研究開始には、倫理審査委員会の審査及び厚生労働大臣の意見が必要
- 科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取り扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、見直しを行う旨規定。

# 指針見直しの経緯について

- ①関係法令や臨床研究に関する倫理指針の改正、
- ②ヒトES細胞やiPS細胞等の研究の進展を受けて、改正の必要が生じた。

平成21年5月、厚生科学審議会科学技術部会に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」を設置、計12回の専門委員会で改正指針案を策定、平成22年8月23日の厚生科学審議会科学技術部会において概ね了承された。



平成22年11月1日施行

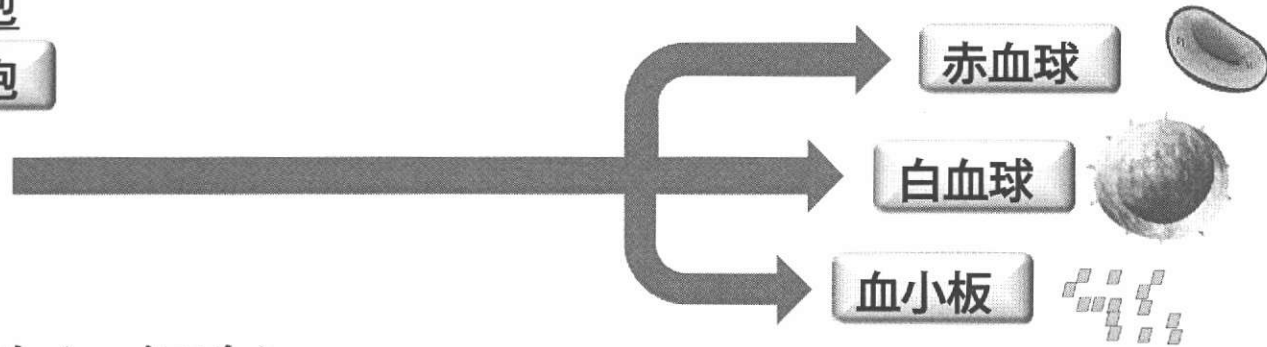
# 主な改正点

- ①指針の適用範囲を、臓器や組織の再生を目的として、ヒト幹細胞等を用いて疾病の治療を行う臨床研究と明記したこと
- ②「ヒト幹細胞」の定義に、ヒトES細胞とヒトiPS細胞を含めたこと
- ③新規のヒト幹細胞を用いる際の有効性と安全性に対する留意事項を規定したこと
- ④その他(データベース登録、健康被害に対する補償の義務化、重大な事態に対する措置等)

# 3種のヒト幹細胞

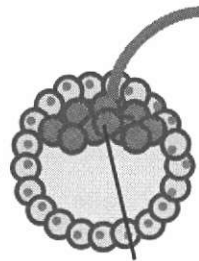
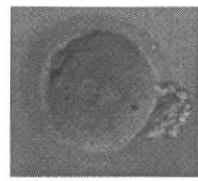
- 体性幹細胞

造血幹細胞

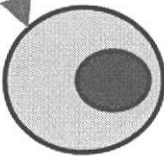


- 胚性幹細胞 (ES細胞)

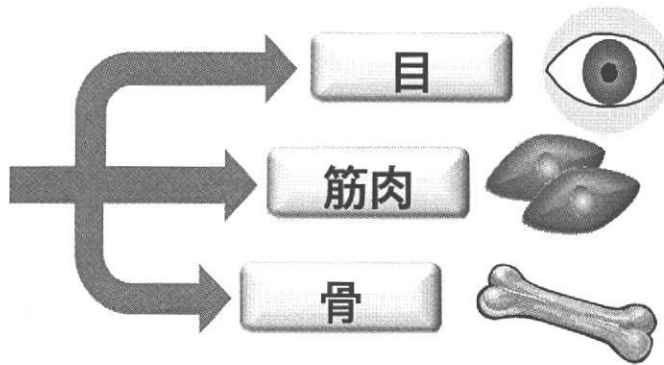
受精卵



内部細胞塊



ES細胞

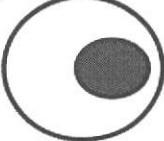


- 人工多能性幹細胞 (iPS細胞)

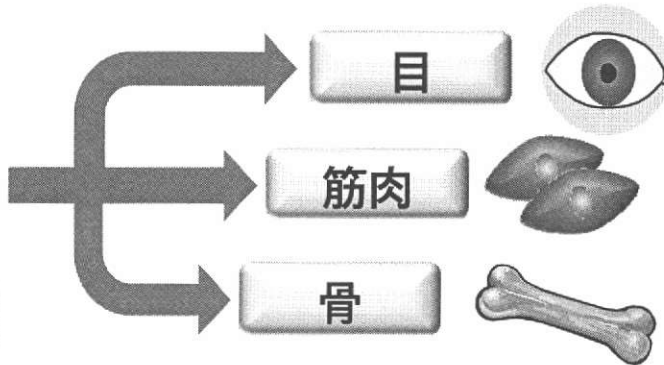
皮膚



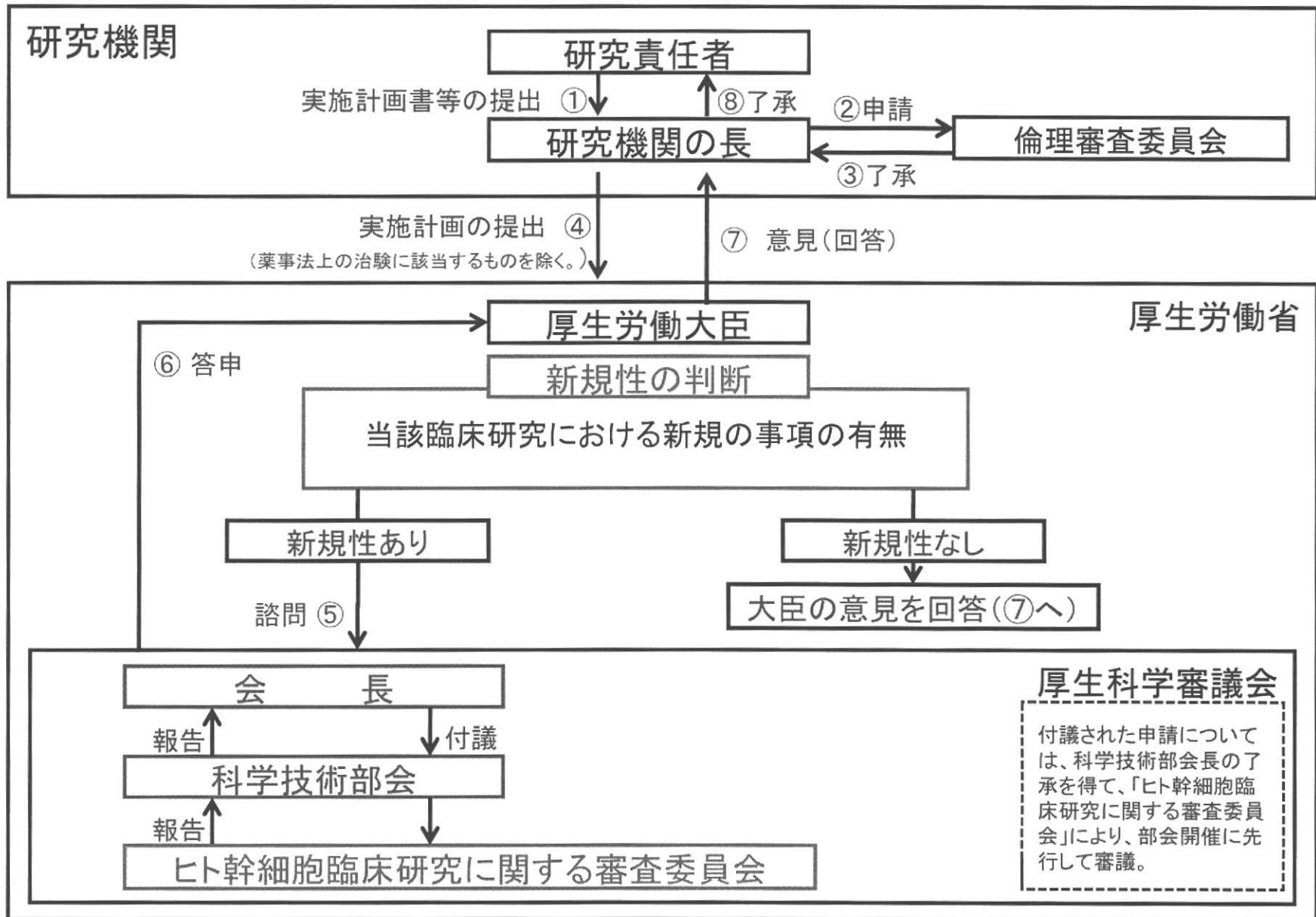
皮膚細胞



iPS細胞



# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく手続きの流れ



## 厚生科学審議会科学技術部会委員名簿

氏名	所属
相澤 英孝	一橋大学大学院国際企業戦略研究科教授
井部 俊子	聖路加看護大学長
今井 通子	株式会社ル・ベルソー代表取締役
岩谷 力	国際医療福祉大学副大学院長
金澤 一郎	国際医療福祉大学大学院長
川越 厚	クリニック川越院長
桐野 高明	独立行政法人国立国際医療研究センター理事長
佐藤 洋	独立行政法人国立環境研究所理事
末松 誠	慶應義塾大学医学部長
高杉 敬久	社団法人日本医師会常任理事
◎ 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科教授
西島 正弘	昭和薬科大学特任教授
野村 由美子	中日新聞社編集局整理部記者
橋本 信夫	独立行政法人国立循環器病研究センター理事長
○ 廣橋 説雄	慶應義塾大学医学部特任教授
福井 次矢	聖路加国際病院長
町野 朔	上智大学生命倫理研究所員
松田 譲	協和発酵キリン株式会社代表取締役社長
南 裕子	高知県立大学長
宮田 満	日経BP社医療局主任編集委員
宮村 達男	元国立感染症研究所長
望月 正隆	東京理科大学薬学部教授
森島 治人	日本医用光学機器工業会長代行

◎部会長 ○部会長代理

厚生科学審議会科学技術部会  
ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会委員名簿

氏名	所属・役職
青木 清	上智大学名誉教授
位田 隆一	京都大学大学院法学研究科教授
春日井 昇平	東京医科歯科大学インプラント・口腔再生医学教授
貴志 和生	慶應義塾大学医学部形成外科教授
木下 茂	京都府立医科大学眼科学教室教授
小島 至	群馬大学生体調節研究所所長
島崎 修次	杏林大学救急医学教室教授
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チームリーダー
戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野教授
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
中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門疾患再現研究分野特定拠点教授
中村 耕三	国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局長
前川 平	京都大学医学部付属病院輸血部教授
松山 晃文	先端医療振興財団先端医療センター研究所脾臓肝臓再生研究グループグループリーダー
水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学教授
湊口 信也	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学循環病態学・呼吸病学教授
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

(敬称略)