

第30回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成 24 年 3 月 14 日（水）16:30～18:30

場 所：航空会館 B101 号会議室（地下 1 階）

（東京都港区新橋 1-18-1 TEL：03-3501-1272）

議 題

1. 第27回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果について
2. 新規申請技術の評価結果について
3. 協力医療機関の追加について
4. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料 1-1 第27回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価結果

資料 1-2 高度医療再評価表（番号038）

資料 1-3 質問事項への回答

資料 1-4 申請技術の概要及びロードマップ

資料 1-5 佐藤構成員の意見書

資料 2-1 新規申請技術の評価結果

資料 2-2 高度医療評価表（番号042）

資料 2-3 質問事項への回答

資料 2-4 新規申請技術の概要及びロードマップ

資料 2-5 佐藤構成員の意見書

資料 3 協力医療機関の追加について

資料 4 先進医療制度・高度医療制度の見直しについて（案）

参考資料 1 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について
（平成21年 3 月 31 日医政発第0331021号）

参考資料 2 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を
評価する際の観点について

第30回 高度医療評価会議
平成24年3月14日(水) 16:30~18:30
航空会館 B101号会議室(地下1階)

山口 座長代理

猿田 座長

速記

速記

伊藤 構成員

竹内 構成員

金子 構成員

葉梨 構成員

関原 構成員

医薬食品局審査管理課
課長補佐

村上 構成員

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員

一色 技術委員

出入口

保険局医療課
課長補佐

保険局医療課
課長補佐

保険局医療課
企画官

医政局研究開発振興課長

治験推進室長
医政局研究開発振興課

医政局研究開発振興課
専門官

事務局・関係部局席

傍聴席

高度医療評価会議 開催要綱

1. 目的

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

2. 検討事項

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

3. 評価会議の構成等

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

4. 運営等

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

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	独立行政法人 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 薬事安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
◎ やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究センター 臨床研究部 腫瘍統計学研究 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

◎ 座長 ○ 座長代理

高度医療評価会議 技術委員名簿

氏 名	役 職
いじま まさふみ 飯島 正文	昭和大学病院長
いっしき たかあき 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
おがわ かおる 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
おち みつお 越智 光夫	広島大学理事・副学長（医療担当） 広島大学大学院整形外科教授
かとう たつお 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さかい のぶゆき 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さわ よしき 澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
しく ひろし 珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 教授
たかはし まさよ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
たかしま しげみつ 高嶋 成光	国立病院機構四国がんセンター 名誉院長
たがみ じゅんじ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
たなか けんいち 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
たにがわら ゆうすけ 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
でぐち のぶひろ 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
てらもと あきら 寺本 明	日本医科大学大学院医学研究科長・脳神経外科 主任教授
にしおか く す き 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほんだ ひろし 本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
まつやま あきふみ 松山 晃文	先端医療振興財団 再生医療研究開発部門 膝島肝臓再生研究グループ 部門長補佐
みやざわ ゆきひさ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

● 出席者

第27回会議にて継続審議の評価を受けた技術の再評価

整理 番号	高度医療名	適応症	受付日	承認 状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術 委員	
038	解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術	解離性大動脈瘤	H24. 2. 3	未承認 医療機器	大動脈用ステントグラフト GORE Conformable TAG Thoracic Endoprosthesis W. L. GORE & Associates, INC	大阪大学医学部附属病院	山本	山口	佐藤	一色	適

高度医療 再評価表 (番号 038)

評価委員 主担当：山本
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：一色

高度医療の名称	解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	解離性大動脈瘤特有の解剖学的特徴（急峻な弓部屈曲、狭小化した真腔、中枢・末梢の口径差）に対応可能な新型ステントグラフトを用いた、解離性大動脈瘤に対する新たな低侵襲治療としてのステントグラフト内挿術

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本技術を実践するための、施設の診療体制に問題はない。十分な経験を積んだ外科医が勤務しており、過去の臨床経験も十分と考えられる。手術室、検査室などの諸設備・機器についても、本技術を行う上で問題になる点はない。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 修正が必要なところについては、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明内容は適切である（治療法や予後については専門の先生のご意見をお聞きしたい）。患者相談等の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）			

【プロトコールの評価】 評価者：山本 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前回審議の際の指摘事項が反映され、安全性と有効性の双方を評価する内容となっている。			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）			

第 30 回高度医療評価会議	資料1-2
平成 24 年3月 14 日	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	100 例	予定試験期間	3 年
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）			
<p>前回審議の際の指摘事項およびその後の審議における指摘事項について、適切に対応、修正して頂いた。</p>			

高度医療 038 に対する第 27 回高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

平成 24 年 2 月 3 日

高度医療技術名：

解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

1. ステントグラフト実施基準管理委員会の定める胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める実施医基準と施設基準をそれぞれ満たしていることを証明できる書類を提出すること。

回答：ステントグラフト実施基準委員会が発行した施設基準を満たすことを示す証明書の写しを添付します。また、当該技術を施行する術者となる実施医師の実施医証明書を添付いたします。

2. 協力医療機関がステントグラフト実施基準管理委員会の定める胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が定める実施医基準と施設基準をそれぞれ満たしていることを確認する体制整備をすること。

回答：該当施設における被験者の登録開始前に、協力医療機関における施術医師の実施医基準及び施設基準に関する証明書の写しを本研究責任医師に提出することとし、予め基準を満たすことを確認します。

基準への適合を確認する体制について、高度医療申請書様式第 3 号 8. モニタリング体制及び実施体制に記載しました。

3. 主要評価項目が術後 6 カ月のリモデリング率と決められている一方、研究の第 1 目的は StanfordB 型解離性大動脈瘤のステントグラフト治療の安全性及び有効性の評価をすると書いてある。本ステントは添付文書上、解離性大動脈瘤への使用は禁忌として残っている以上、主要評価項目と研究の第 1 目的が合致させ、主要評価項目に安全性を入れるべきではないか。

また、現在の症例数の設定の仕方では、本試験で安全性や有効性が実証できる保証がない。ヒストリカルデータ（従来の外科的治療法など）や信頼に耐え得るデータと比較することにより、本試験に使用するステントグラフトが、従来の治療と比べて有効性や安全性があるかどうか分かるような症例数を設定した実施計画とすべき。

回答：本試験に使用するステントグラフトが従来の治療と比べて有効且つ安全であることを証明するため、安全性の主要評価項目として、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を追加します。

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト治療は、外科治療との割り付け試験 (EVAR trial 1(1)、DREAM trial (2)) において、手術死亡率と遠隔期の動脈瘤関連死亡率の有意な低下が示され、その低侵襲治療としての有効性および安全性が class I evidence として示されています。一方、胸部大動脈疾患に対するステントグラフト治療においては、外科治療との侵襲度の差が極めて大きく倫理的に割り付け試験を行うことが不可能とされており、外科手術との対比においてその有効性を示す Class I evidence を得ることは極めて困難であると考えられています。そのため全米 17 施設において外科手術の historical data との比較試験がなされ(3)、死亡率・在院日数・合併症発生率で有意にステントグラフト治療が優れており遠隔期においてもその効果が保たれるとの結果から、胸部疾患に対しても有効な治療と広く受け入れられています。

解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の有効性も、既存の一般的な外科治療成績との比較においてこれまで論じられています。当研究の対象患者となっているのは「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」および「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」ですが、前者では無治療では急速に致命的となるため、従来は緊急外科治療を選択せざるを得ませんでした。その外科手術の死亡率が極めて高い (IRAD 報告では 31%) ことから、ステントグラフト治療は大幅な手術死亡率低下 (IRAD 報告では 10%) を持って有効治療とされています。この為既に日本循環器病学会ガイドライン上も class IIa evidence

として推奨されるなど、ステントグラフト治療は確立した治療法として広く受け入れられていると考えられます。

一方、「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」は、「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」ほど切迫した致命性は無いため、手術治療は外科手術に耐術可能と考えられる比較的 low リスク患者に対してのみ行われる傾向があります。近年の外科治療の成績向上もあり、日本胸部外科学会統計では外科手術死亡率 6.3% と報告されており、単純比較では一般的に報告されているステントグラフト治療の手術死亡率 (3-5%) との大きな差は認められません。しかしながら両治療の対象となっている患者リスクは大きく異なるため、リスク補正を行った上での評価が必要と考えられます。

これらの背景を考慮しますと、改めて外科治療との比較において解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の安全性を示すことのみを第一評価項目とした研究は、設定が極めて困難である上に、その学術的価値が高いとは考えにくいと考えます。

そこで、当研究において解離性大動脈瘤に対するステントグラフト治療の安全性を示す指標として、主要評価項目に大動脈リモデリング達成率に加え、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を追加しました。これは、症例毎に外科治療を行った場合に予測される「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」を日本成人心臓血管外科データベースからリスクモデルを作製した Japan SCORE (4) を用いて算出し比較することが可能で、これによりリスク補正を行った上でステントグラフト治療の安全性を外科手術との比較において評価することが可能となります。

大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発 (= complicated) 急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0% であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8% でした。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0% であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8% でした。これらのデータに基づき、本研究においては 20% : 80% の割合で登録される急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」=30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」=12% との仮説が成立すると考えられます。

ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発

生率」の推定値である 30%を下回ることを検出力 95%且つ有意水準(α) 5%の片側二項検定で証明するためには 45 例が必要となるため、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば、観察脱落率を考慮しても統計学的検出力は十分であると考えられます。

(1) EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomized controlled trial. Lancet 365:2179-2186, 2005.

(2) Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 351:1607-1618, 2004.

(3) Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, et al. Endovascular stent grafting versus surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. J Thorac Cardiovasc Surg 133:369-77, 2007.

(4) Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. Risk model of thoracic aortic surgery in 4707 cases from a nationwide single-race population through a web-based data entry system. The first report of 30-day and 30-day operative outcome risk models for thoracic aortic surgery. Circulation:118:S153-159, 2008.

4. 効果安全性委員会がなにを持って安全性と有効性を判定するのか、具体的な業務や手順を明記すること。

回答：効果安全性評価委員会（DSMB）は、本試験とは独立した医師（本試験の患者を登録していない医師）からなり、別途定める開催要件手順書に則り、本試験成績を定期的に確認します。本試験の変更または中止の根拠となりうる重篤な有害事象の発生をモニターし、DSMB が本試験の患者に重大な危険が及ぶ可能性があるとは判断した場合には、DSMB 委員長が直ちに提言することが規定されています。

5. データセンターが「被験者の適格性の判定と画像解析を実施する」とあるが、実施計画書内には、被験者の適格性の判断は研究責任医師が行うと記載されており（p23）齟齬がある。また、データモニタリングはどこが実施するのか。具体的には CRF をどこが収集してデータマネジメントを行い、データセットを作成するのか明記すること。

回答：被験者の適格性は、研究責任医師が最終判定を行います。その際、データセンターにおける画像診断に基づく判定の結果、適格性が認められていることを最終判定時の必要条件としているため、データセンターが行う画像診断による適格性の判定に加え、その他の選択基準・除外基準に基づく適格性に関する評価の結果を総合し、研究責任医師が最終判定を行います。

また、本試験のモニタリング及びデータマネジメントは開発業務受託機関（CRO）に委託し、モニターが CRF を回収し、CRO データマネジメント部門がデータマネジメントを行い、データセットを作成します。

本実施体制について、高度医療申請書及び実施計画書の記載を整備しました。

6. 実施計画書に個人情報保護に関する内容を明記すること。

回答：実施計画書 14. 個人情報の保護に、以下の通り個人情報保護に関する内容を追記しました。

個人情報保護の方法

当該試験を実施するに際し、下記の法令及び規範に従い個人情報の取り扱いに留意する。患者の個人情報及び診療に係る情報等のプライバシーに関する情報は個人の人格尊厳の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱う。

個人情報及び診療情報は、各症例報告書に施設の医師が記載することとする。患者の同定や照会のために必要とする項目はカルテ番号、あるいは試験用に作成した被験者別コードとする。患者氏名といった左記以外の個人情報が誤って使用された場合は、速やかにマスキングを施す等、判読不能とする適切な措置を講じた上で保管する。

・「個人情報保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 21 年 6 月 5 日法律第 49 号）

・「ヘルシンキ宣言」（2008 年ソウル修正）

・「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日、厚生労働省告示第 415 号）

7. 本ステントグラフトが大動脈に対して侵襲が少なく、実用的であることを示す技術的要件や工夫（シース、エッジが屈曲した大動脈に侵襲を加えない理由など）をより具体的に記載すること。

回答：従来のステントグラフトは大動脈瘤治療をその主目的としているため、現存する多くのデバイスにはステントグラフト端部に拡張力或いはシール、固定力を補完するベア部或いはフレアなどが施されております。当ステントグラフトは末梢側にそのような構造が施されておらず、急峻な屈曲にも柔軟に追従し、より解離への適用に際する侵襲を防止できるものと思われま

す。また本ステントグラフトは、旧モデルに比べて1デバイスで適応可能な血管径の幅が広がったこと、且つテーパ形状を加えたことにより、中枢側と末梢側でより大きな口径差がある場合にも対応可能となりました（表. ステントグラフト径と対応する血管径）。

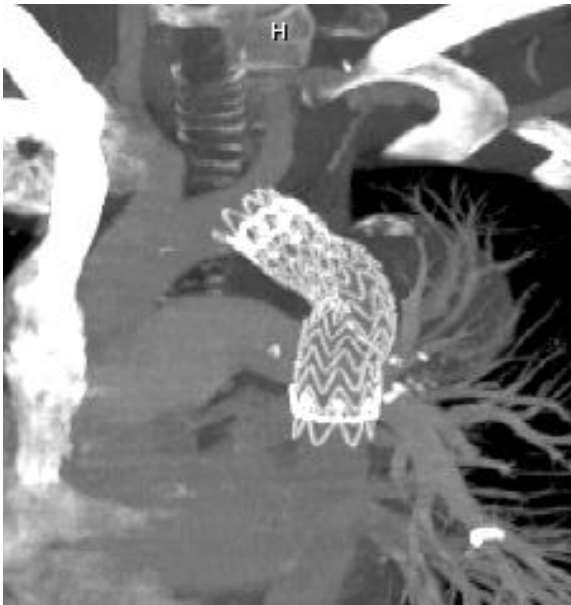
これらの工夫に基づき、本ステントグラフトは弓部屈曲に対応する柔軟性、対応血管径の拡大に特徴を有し、解離性大動脈瘤に特徴的な解剖学的条件である「急峻な屈曲」、「狭小化真腔」、「大口径差」に対応することが可能となっています。

実際に解離性大動脈瘤に使用した際の画像を比較しても、旧モデルに対し、本ステントグラフトがより大動脈形状に追従して留置されていることがわかります（図. 留置後のステントグラフトの比較）。

表. ステントグラフト径と対応血管径

ステントグラフト径 (mm)	対応血管径 (mm)	
	旧モデル	本ステントグラフト
21	-	16-19.5
26	23-24	19.5-24
28	24-26	22-26
31	26-29	24-29
34	29-32	27-32
37	32-34	29-34
40	34-37	31-37
45	37-42	34-42
26-21	-	中枢側 19.5-24 末梢側 16-19.5
31-26	-	中枢側 24-29 末梢側 19.5-24

※ 21mm とテーパタイプは旧モデルに含まれていない。



旧モデル



本ステントグラフト

図. 留置後のステントグラフトの比較

8. 内科治療対象で十分治癒可能となる患者を本研究から除外するため、対象患者及び適応をより明確にすること。また、ガイドラインに則った患者の振り分けを行った上で、エントリーの基準を決めることについても明確にすること。

回答：本研究の対象の選択基準は、合併症併発症例もしくは遠隔器破裂リスク因子を持つ Stanford B 型大動脈解離症例となっています。これらは内科治療では死亡に至る可能性が高く保存的治療が困難と報告されており、早期に侵襲的治療が必要であるとされています。これをより一層明確にするため、「解離性大動脈瘤」から「保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤」へと記載を変更しました。

9. 説明文書のリスクの欄は、単に羅列するのではなく、本件に特有のリスクと一般的なリスクとを分け、患者が何を心して臨めばよいかわかるような記載にすること。

また、手術中の出血量・輸血量についての言及、麻酔時間についての言及があるが、このままでは、この治療においても輸血は必須であると患者が誤解する可能性がある。外科的手術とカテーテル治療のリスクの違いを、患者が誤解しないよう、より具体的に記載すること。

回答：同意説明文書中に、ステントグラフト治療の一般的なリスクに加え、本件に想定される主要なリスクに関して過去に大阪大学で行った研究結果を記載しました。また輸血について、外科治療と比較し、輸血を必要とする場合が少なく、必要な場合にもその輸血量が減少することを明示しました。

10. 説明文書には「破裂や臓器還流障害を伴った場合」の「30%前後の死亡率」、「破裂や臓器還流障害がない場合」の「5年以内に25~40%の方に手術治療が必要となります」や「瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5~15%」などの記載があるが、どのような患者のことを説明しているのかわかりにくく、Stanford B 型全体の死亡率が高いように誤解される可能性がある。医学的なエビデンスに基づき、より患者にわかりやすい説明を示すこと。

回答：同意文書中の記載を1) 既に破裂や臓器還流障害を起こしている場合、2) 破裂や臓器還流障害がない場合 の2つに分類し、さらに2)に該当する場合は直ちに生命に危険が及ぶ可能性は低いが、遠隔器に解離の拡大や破裂に至る場合があると記載を整備しました。

以上

実施施設登録番号
第 HT000090 号



ステントグラフト実施施設証明書

大阪大学医学部附属病院

大阪府 吹田市山田丘2番15号

胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準による
血管内治療の実施施設であることを証明します

発行日 2008年10月3日

日本脈管学会、社団法人日本循環器学会、日本心血管カテーテル治療学会、
日本IVR学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、
特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、
日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、
特定非営利活動法人日本胸部外科学会

関連11学会構成
ステントグラフト実施基準管理委員会

委員長

重松



実施医登録番号
第 T000013G 号



ステントグラフト実施医証明書

倉谷 徹 殿

1959年11月29日 生

胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準に則り

【 GORE TAG® Thoracic Endprosthesis 】

による血管内治療の実施医であることを証明します

発行日 2008年9月29日

日本脈管学会、社団法人日本循環器学会、日本心血管カテーテル治療学会、
日本IVR学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、
特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、
日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、
特定非営利活動法人日本胸部外科学会

関連11学会構成
ステントグラフト実施基準管理委員会

委員長 重松



実施医登録番号
第 T000031G 号



ステントグラフト実施医証明書

島村 和男 殿

1973年8月21日 生

胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準に則り

【 GORE TAG® Thoracic Endprosthesis 】

による血管内治療の実施医であることを証明します

発行日 2009年1月21日

日本脈管学会、社団法人日本循環器学会、日本心血管カテーテル治療学会、
日本IVR学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、
特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、
日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、
特定非営利活動法人日本胸部外科学会

関連11学会構成
ステントグラフト実施基準管理委員会

委員長

重松



日付 2012年2月13日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

倉谷 徹、島村 和男

申請課題名: 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

文書名: 高度医療実施申請書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
高度医療申請様式第2号 実施者	医員 吉田 卓矢 経験年数:9年、当該療養経験年数:3年	医員 阪本 朋彦 経験年数:9年、当該療養経験年数:4年	実施者を1名削除し、1名追加した。
高度医療申請様式第3号 高度医療の実施計画 <u>3.期待される適応症、効能及び効果</u> 適応症:	解離性大動脈瘤。	<u>保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤。</u>	対象患者を明確化するため、記載を整備した。

<p>高度医療申請様式第 3 号 高度医療の実施計画 3.期待される適応症、効能 及び効果 効能・効果:</p>	<p>……(省略)なかでも、2010 年までに全世界で解離を含め 25000 例以上に対し使用され、その優れた成績が報告されている Gore 社 TAG thoracic endoprosthesis を基盤に改良した GORE Conformable TAG Thoracic Endoprosthesis は、<u>弓部屈曲に対応する柔軟性、対応口径の拡大、taper 型デバイスのラインアップなどにより大動脈解離対応型となっている</u>デバイスとして注目されている。このデバイスは 2009 年に CE マークを取得以来既に 1500 例以上が使用されており、従来のデバイスでは対応不可能であった症例を多数含む症例に対し施行され良好な初期成績を示している。</p>	<p>……(省略)なかでも、2010 年までに全世界で解離を含め 25000 例以上に対し使用され、その優れた成績が報告されている Gore 社 TAG thoracic endoprosthesis を基盤に改良した GORE Conformable TAG Thoracic Endoprosthesis が大動脈解離対応型となっているデバイスとして注目されている。<u>従来のステントグラフトは大動脈瘤治療をその主目的としているため、現存する多くのデバイスにはステントグラフト端部に拡張力或いはシール、固定力を補完するベア部或いはフレアなどが施されているが、本ステントグラフトには末梢側にそのような構造が施されておらず、急峻な屈曲にも柔軟に追従し、より解離への適用に際する侵襲を防止できるものと考えられる。また本ステントグラフトは、旧モデルに比べて1デバイスで適応可能な血管径の幅が広がったこと、且つテーパ形状を加えたことにより、中枢側と末梢側でより大きな口径差がある場合にも対応可能となっている(表.ステントグラフト径と対応する血管径)。これらの工夫に基づき、本ステントグラフトは弓部屈曲に対応する柔軟性、対応血管径の拡大に特徴を有し、解離性大動脈瘤に特徴的な解剖学的条件である「急峻な屈曲」、「狭小化真腔」、「大口径差」に対応することが可能となったと考えられる。実際に解離性大動脈瘤に使用した際の画像を比較しても、従来のステントグラフトに対し、本ステントグラフトがより大動脈形状に追従して留置されていることがわかる(図.留置後のステントグラフトの比較)。</u></p>	<p>本ステントグラフトが大動脈に対して侵襲が少なく、実用的である理由をより具体的に示した。</p>
--	---	---	--

表. スtentグラフト径と対応血管径

stentグラフト径 (mm)	対応血管径 (mm)	
	旧モデル	本stentグラフト
21	-	16-19.5
26	23-24	19.5-24
28	24-26	22-26
31	26-29	24-29
34	29-32	27-32
37	32-34	29-34
40	34-37	31-37
45	37-42	34-42
26-21	-	中枢側 19.5-24 末梢側 16-19.5
31-26	-	中枢側 24-29 末梢側 19.5-24

※21mmとテーパータイプは旧モデルに含まれていない。



従来のstentグラフト

本stentグラフト

図. 留置後のstentグラフトの比較

このデバイスは 2009 年に CE マークを取得以来既に 1500 例以上が使用されており、従来のデバイスでは対応不可能であった症例を多数含む症例に対し施行され良好な初期成績を示している。

<p>高度医療申請様式第3号</p> <p>5. <u>被験者の適格基準及び選択方法</u></p>	<p><u>選択基準:</u></p> <p>1. (省略)</p> <p>2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす</p> <p>a. 破裂</p> <p>b. 臓器還流障害</p> <p>c. 解離大動脈の最大径 40mm 以上</p> <p>d. 急速な解離腔の拡大(5mm/年以上)</p> <p>e. Partial thrombosis</p> <p>f. 持続する疼痛</p> <p>g. コントロール困難な高血圧</p>	<p><u>選択基準:</u></p> <p>3. (省略)</p> <p>4. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす</p> <p>a. 破裂</p> <p>b. 臓器灌流障害</p> <p>c. 解離大動脈の最大径 40mm 以上</p> <p>d. 急速な解離腔の拡大(5mm/年以上)</p> <p>e. Partial thrombosis</p> <p>f. 持続する疼痛</p> <p>g. コントロール困難な高血圧</p>	<p>漢字記載の誤記があったため、「還流」を「灌流」と訂正した。</p>
<p>高度医療申請様式第3号</p> <p>6. <u>治療計画</u></p> <p>1) 患者の登録</p>	<p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者には、胸腹部から骨盤までのスパイラルCT血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的なX線検査法を用いる。</p> <p><u>「5. 被験者の適格基準及び選択方法」に記載の「選択基準/除外基準」に則り、患者に対し、本研究の目的、方法及び被験者保護に関する事項等を説明し、文書により同意を取得し、本研究に登録する。</u></p> <p>ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者のCRFに記入される。</p> <p>(中略)</p> <p><u>試験責任医師が試験群への登録適格者を判定する。登録適格者と判定した被験者には、その旨を伝え、臨床試験に関するリスク、便益、必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u></p> <p><u>臨床試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリ</u></p>	<p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。<u>「5. 被験者の適格基準及び選択方法」に記載の「選択基準/除外基準」に則って被験者を選定し、本研究の目的、方法、被験者保護に関する事項、本研究に伴うリスク、便益、及び必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で、文書により被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u>各被験者には、胸腹部から骨盤までのスパイラルCT血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的なX線検査法を用いる。<u>画像診断は、データセンターの再確認を受ける。その他、ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者のCRFに記入される。</u></p> <p>(中略)</p> <p><u>実施責任医師が試験群への登録適格者を判定する。本試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。本試験参加への同意があっても、試験デバイスによる治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</u></p>	<p>患者の登録手順を明確化するため、記載を整備した。また、実施責任医師、試験デバイス等、表記を統一した。</p>

	<p>ーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。<u>臨床試験</u>への同意があっても、<u>CTAG</u>による治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p>		
<p>高度医療申請様式第3号 7.有効性及び安全性の評価 <u>主要エンドポイント、副次的エンドポイント</u></p>	<p>主要エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈リモデリング率 ・術後6ヶ月における偽腔血栓化率 副次的エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈イベント回避率 2) 安全性評価 ・術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率 ・術後6ヶ月における主要有害事象回避率</p>	<p>主要エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈リモデリング率 2) 安全性評価 <u>・術後30日における死亡及び主要合併症発生率</u> 副次的エンドポイント 1) 有効性評価 ・術後6ヶ月における大動脈イベント回避率 <u>・術後6ヶ月における偽腔血栓化率</u> 2) 安全性評価 ・術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率 ・術後6ヶ月における主要有害事象回避率</p>	<p>主要エンドポイントに安全性評価を追加し、主要エンドポイントとしていた「術後6か月における偽腔血栓化率」を副次的エンドポイントに変更した。</p>
<p>高度医療申請様式第3号 7-2. <u>予定の試験期間及び症例数</u></p>	<p>…(一部省略)本研究の有効解析対象症例は、<u>臨床事象判定委員会</u>によって非手技関連かつ非心臓関連の死亡と判定された症例、あるいは中止症例(ステントグラフト未留置症例含む)を除き、6ヶ月の観察期間を満了した症例としている。本研究では<u>有効性解析症例</u>を必要症例数とし、各期間で20例とした。いずれの期間においても、必要症例数の20例が見込めた時点、または予定症例数の25症例に対し手技が実施された時点で、当該期間の登録を中断し経過観察を行う。ただし、経過観察中に追跡可能症例が20例未満となった場合には症例登録を速やかに再開する。</p>	<p>…(一部省略)本研究の有効解析対象症例は、<u>効果安全性評価委員会</u>によって非手技関連かつ非心臓関連の死亡と判定された症例、あるいは中止症例(ステントグラフト未留置症例含む)を除き、6ヶ月の観察期間を満了した症例としている。本研究では<u>主要エンドポイントとなる有効性及び安全性解析症例</u>を必要症例数とし、各期間で20例とした。いずれの期間においても、必要症例数の20例が見込めた時点、または予定症例数の25症例に対し手技が実施された時点で、当該期間の登録を中断し経過観察を行う。ただし、経過観察中に追跡可能症例が20例未満となった場合には症例登録を速やかに再開する。</p>	<p>誤記を訂正した。また、主要エンドポイントに安全性評価を追加したことに伴い、記載を整備した。</p>

(設定根拠)

本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。主要エンドポイントは……(一部省略)

これらの計算から、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば統計学的検出力は十分であると考えられ、各グループの必要症例数を 20 例と設定した。

(設定根拠)

本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。有効性主要エンドポイントは……(一部省略)

安全性主要エンドポイントは、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」と設定した。本研究では、JapanSCORE 成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較し、本研究結果が 30%を下回った場合に安全と見なしている。大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発(= complicated)急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8%であった。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8%であった。これらのデータに基づき、本研究においては 20%:80%の割合で登録される急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」= 30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」= 12%との仮説が成立すると考えられる。ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日における死亡及び主要合併症発生率」の推定値である 30%を下回ることを検出力 95%且つ有意水準(α) 5%の片側二項検定で証明するためには 45 例が必要となる。

有効性主要エンドポイント及び安全性主要エンドポイントに基づくこれらの計算から、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解

主要エンドポイントに安全性評価を追加したことに伴い、記載を整備し、且つ安全性評価における症例数の設定根拠を追加した。

		<p>析可能であれば、観察脱落率を考慮しても、統計学的検出力は十分であると考えられ、各グループの必要症例数を20例と設定した。</p>	
<p>高度医療申請様式第3号 8.モニタリング体制及び実施体制</p>	<p>高度医療の実施機関として施行技術の有効性及び安全性について患者への十分な説明等及び同意のもと慎重かつ適切に行い、詳細については高度医療申請書様式第3号の高度医療実施計画(6)に記載の治療計画に従って実施する。</p> <p>本臨床試験における安全性評価体制は以下に示すとおりである。</p> <p>1. <u>被験者の安全性の確保についての基本的事項</u> 被験者の安全性を確保するために、責任者及び分担者は、以下の基本的事項を遵守する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>責任医師又は分担医師は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。</u> 2) <u>被験者が本研究の責任医師と分担医師以外の医師の治療を受ける場合には、本研究に参加していること及び本研究の内容を当該医師に通知する。</u> 3) <u>本研究終了後も出来る限り長期にわたって診察を行い、有害事象の発現の有無について注意を払う。</u> 4) <u>被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに責任医師及び分担医師に連絡するよう指導する。</u> 5) <u>責任医師又は分担医師は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該患者に伝え、適切な医療を提供する。</u> <p>2. <u>有害事象発現時の対応</u></p>	<p>高度医療の実施機関として施行技術の有効性及び安全性について患者への十分な説明等及び同意のもと慎重かつ適切に行い、詳細については高度医療申請書様式第3号の高度医療実施計画(6)に記載の治療計画に従って実施する。</p> <p>本研究のモニタリング体制及び実施体制について以下に示す。</p> <p>1) <u>モニタリング部門</u> モニタリングは、開発業務受託機関(CRO)に業務委託する。本研究が適正に実施されていることを確認するため、モニターは、本研究の進捗状況並びに本研究が実施計画に従って行われているかについてモニタリングを行う。被験者の登録状況についても管理を行う。</p> <p>2) <u>データマネジメント部門</u> データマネジメントは、CROに業務委託する。モニターが回収した症例報告書について、記載漏れや記載データに矛盾が無いことを確認し、データベースへの入力を行う。効果安全性評価委員会開催時には、使用する評価用資料の作成を行う。</p> <p>3) <u>効果安全性評価委員会</u> 本研究期間中に得られた成績を定期的に評価し、本研究の継続の妥当性について助言を行う。また本研究中に発生した死亡の因果関係を判定し、解析対象症例を特定する。</p> <p>4) <u>データセンター</u> データセンターを設置し、画像診断による被験者の適格性再確認、及び画像解析を実施する。 これらの実施体制に基づき、以下の手順に従って本研究</p>	<p>モニタリング体制及び実施体制について記載を整備した。</p>

	<p>1) <u>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床問題となる臨床研究に関連した重大な有害事象に対して十分な医療措置を講じる。</u></p> <p>2) <u>責任医師は、症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</u></p> <p>3) <u>重篤な有害事象発生時の報告</u></p> <p>(1) <u>重篤な有害事象の定義</u> <u>重篤な有害事象の定義は、「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21年3月31日 医政発第0331021号)に従う。</u></p> <p>(2) <u>報告の流れ</u> <u>重篤な有害事象が認められた場合は、大阪大学医学部附属病院 未来医療臨床研究「有害事象発現時の対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて未来医療臨床研究審査・評価委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。臨床研究期間のみならず臨床研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</u></p>	<p>を実施する。</p> <p>①<u>本研究実施基準への適合確認</u> <u>本研究における実施医師及び実施医療機関は、本研究の実施要件として定める本研究実施基準を満たすことを証するため、ステントグラフト実施基準管理委員会が発行する証明書¹の写しを本研究責任医師に提出する。</u></p> <p>②<u>患者の適格性判定及び登録</u> <u>実施医療機関において、選択基準・除外基準に従って被験者の適格性判定を行う。画像診断についてはデータセンターの再確認を受ける。実施責任医師が最終判定を行い、適格と判定された被験者を仮登録する。本研究機器を血管系に挿入した時点で被験者の登録が行われる。被験者登録状況は、モニタリング部門が管理する。</u></p> <p>③<u>フォローアップ</u> <u>治療を完了し、実施計画に基づいてフォローアップを実施する。モニタリング部門は、本研究の進捗状況及び試験計画に従って適切にフォローアップされていることを確認する。</u></p> <p>④<u>有害事象発現時の対応</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>有害事象が認められた場合は、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に努める。</u> ・ <u>重篤な有害事象等が認められた場合は、大阪大学医学部附属病院 未来医療臨床研究「有害事象発現時の対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて未来医療臨床研究審査・評価委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。</u> ・ <u>「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日 医政発第0331021号)に従って、安全性報告及び健康危険情報に関する報告を行う。</u> 	
--	---	---	--

		<p>・高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合には、厚生労働大臣に報告すると共に、モニタリング部門に報告し、モニターは全ての実施医療機関の実施責任医師に情報提供を行う。実施責任医師は、必要な関係者に情報提供を行う。</p> <p>⑤効果安全性評価委員会 定期的に効果安全性評価委員会を開催し、進捗状況の確認、及び継続の妥当性に関する助言を受ける。定期的な進捗状況及び得られた成績は、効果安全性評価委員会の結果と共に、モニターが全ての実施医療機関に情報提供を行う。</p> <p>⑥画像診断、データマネジメント及び統計解析 データマネジメントはCROが実施し、申請医療機関が統計解析を行う。画像診断は、データセンターが独立して評価する。解析結果及び画像診断結果に基づき、研究報告書を作成する。</p>	
高度医療申請様式第3号 <u>10.試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u>	責任医師	実施責任医師	表記を統一するため、記載を整備した。
高度医療申請様式第5号 適応症:	<u>Stanford B型大動脈解離症例で偽腔内に血流が残存し、破裂や臓器還流障害をもつ合併症併発例、もしくは遠隔期拡大・破裂リスクが高いと判断される症例。</u>	<u>保存的治療が困難であるStanford B型解離性大動脈瘤</u>	対象患者を明確化するため、記載を整備した。
高度医療申請様式第5号 内容:	主要評価項目は、術後6ヶ月におけるリモデリング率及び偽腔血栓化率とし、副次的な評価として、主要有害事象回避率、動脈瘤関連死亡回避率、大動脈イベント回避率を検証する。	主要評価項目は、術後6ヶ月におけるリモデリング率及び術後30日における死亡及び主要合併症発生率とし、副次的な評価として、主要有害事象回避率、動脈瘤関連死亡回避率、大動脈イベント回避率、偽腔血栓化率を検証する。	主要エンドポイント及び副次的エンドポイントの変更に伴い、記載を整備した。

以上

日付 2012年2月13日

所属、氏名 大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

倉谷 徹、島村 和男

申請課題名: 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

文書名: 研究実施計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P5 評価項目	<p>主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 <p>副次的エンドポイント</p> <p>[安全性に関する副次的エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 6 カ月における大動脈関連死亡回避率・術後 6 カ月における主要有害事象回避率 <p>[有効性に関する副次的エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 6 ヶ月における大動脈イベント回避率	<p>主要エンドポイント</p> <p>[有効性に関する主要エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 <p>[安全性に関する主要エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 <p>副次的エンドポイント</p> <p>[有効性に関する副次的エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 6 ヶ月における大動脈イベント回避率・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 <p>[安全性に関する副次的エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none">・術後 6 カ月における大動脈関連死亡回避率・術後 6 カ月における主要有害事象回避率	主要エンドポイントの追加、及び主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、記載を整備した。

<p>P7 手術施行までの フローチャート</p>			<p>登録手順等を見直し、記載を整備した。</p>
<p>P8 研究実施計画の背景 A)大動脈解離 (Stanford B 型) の病態</p>	<p>(省略) 急性期症状としては突然発症する激しい胸痛・背部痛が典型的には認められるが、解離の進展に伴い大動脈破裂や主要臓器を還流する動脈閉塞を来すことがある</p>	<p>(省略) 急性期症状としては突然発症する激しい胸痛・背部痛が典型的には認められるが、解離の進展に伴い大動脈破裂や主要臓器を灌流する動脈閉塞を来すことがある</p>	<p>漢字誤記を訂正した。</p>
<p>P10 2.2 対象</p>	<p>Stanford B 型大動脈解離症例で偽腔内に血流が残存し、破裂や臓器還流障害をもつ合併症併発例、もしくは急速な偽腔拡大、最大径 40mm 以上、部分血栓閉塞型など遠隔期拡大・破裂リスクが高いと判断される症例。</p>	<p>保存的治療が困難である Stanford B 型解離性大動脈瘤の患者を対象とする。</p>	<p>対象患者を明確化するため、記載を整備した。</p>
<p>P10 2.2.2 選択基準</p>	<p>2.2.2 選択基準</p>	<p>2.2.2 選択基準</p>	<p>漢字誤記を訂正した。</p>

	2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす。 a.破裂 b.臓器還流障害	2. 大動脈解離の病態として以下のいずれかを満たす。 a.破裂 b.臓器灌流障害	
P13 2.3 主要エンドポイント	(1)有効性評価 ・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 ステントグラフト挿入 6 ヶ月後における、大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として大動脈リモデリング達成率を算出する。大動脈リモデリングは、手技後 6 ヶ月に得た造影 CT 検査にて判定する。即ち、大動脈リモデリングの達成とは、ステントグラフトによるエントリー閉鎖によってステントグラフト末梢レベルにおける真腔の拡大(20%以上)および偽腔の退縮(20%以上)が得られる状態と定義され、下記の図の如く計測する。 ・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 <u>偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の 95%信頼区間を算出する。</u>	(1)有効性評価 ・術後 6 ヶ月における大動脈リモデリング率 ステントグラフト挿入 6 ヶ月後における、大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として大動脈リモデリング達成率を算出する。大動脈リモデリングは、手技後 6 ヶ月に得た造影 CT 検査にて判定する。即ち、大動脈リモデリングの達成とは、ステントグラフトによるエントリー閉鎖によってステントグラフト末梢レベルにおける真腔の拡大(20%以上)および偽腔の退縮(20%以上)が得られる状態と定義され、下記の図の如く計測する。 (2)安全性評価 ・術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 <u>術後 30 日以内に死亡及び/又は主要合併症を発生した被験者の割合を算出し、JapanSCORE 成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較する。</u>	主要エンドポイントの追加、及び主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、記載を整備した。
P14 2.4 副次的エンドポイント	(1)有効性 ・術後 6 ヶ月における大動脈関連死亡回避率 有効解析対象集団を対象として、Kaplan-Meier 法により大動脈関連死亡回避率曲線を作成し算出する。大動脈関連死亡とは大動脈関連有害事象(有害事象を参照)を原因とする死亡を指す。	(1)有効性 ・術後 6 ヶ月における大動脈関連死亡回避率 有効解析対象集団を対象として、Kaplan-Meier 法により大動脈関連死亡回避率曲線を作成し算出する。大動脈関連死亡とは大動脈関連有害事象(有害事象を参照)を原因とする死亡を指す。 ・術後 6 ヶ月における偽腔血栓化率 <u>偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の 95%信頼区間を算出する。</u>	主要エンドポイントの追加、及び主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、記載を整備した。

<p>P14 2.5 予定被験者数</p>	<p>(省略) 本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。主要エンドポイントは「手技施行後 6 ヶ月における大動脈リモデリング」と設定しており、……(中略)</p> <p>これらの計算から、各グループ 20 例が 6 ヶ月後に解析可能であれば統計学的検出力は十分であると考えられ、各グループの必要症例数を 20 例と設定した。</p> <p>上記主要仮説の証明以外に、以下の検定も必要に応じて施行され、より詳細な ERD 期間の解析も可能となる。 グループ A 対 グループ C グループ A 対 グループ B グループ B 対 グループ C グループ C 対 グループ D</p> <p>また、サブ解析として、各グループ間の定量的比較を行うことにより、その遠隔期リモデリングの特徴を検討することが可能である(ANOVA による真腔増大および偽腔減少の解析など)。</p>	<p>(省略) 本研究は前向き非無作為化多施設共同臨床研究である。 <u>①有効性主要エンドポイント</u> <u>有効性主要エンドポイントは「手技施行後 6 ヶ月における大動脈リモデリング」と設定しており、……(中略)</u></p> <p>上記主要仮説の証明以外に、以下の検定も必要に応じて施行され、より詳細な ERD 期間の解析も可能となる。 グループ A 対 グループ C グループ A 対 グループ B グループ B 対 グループ C グループ C 対 グループ D</p> <p>また、サブ解析として、各グループ間の定量的比較を行うことにより、その遠隔期リモデリングの特徴を検討することが可能である(ANOVA による真腔増大および偽腔減少の解析など)。</p> <p><u>②安全性主要エンドポイント</u> <u>安全性主要エンドポイントは、「術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率」と設定した。本研究では、JapanSCORE 成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後 30 日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較し、本研究結果が 30%を下回った場合に安全と見なしている。大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去 41 例の「合併症併発(= complicated)急性 B 型解離」患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 13.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」は 44.8%であった。また同様に、過去 112 例の「破裂リスク因子を持つ慢性 B 型解離」に対するステントグラフト治療患者の 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率は 9.0%であったのに対し、「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」は 25.8%であった。これらのデータに基づき、本研究においては 20%:80%の割合で登録が見込まれる急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発</u></p>	<p>主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い、設定根拠の記載を整備した。</p>
---------------------------	--	--	---

		<p>生率」=30%、「ステントグラフト治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」=12%との仮説が成立すると考えられる。ここで「ステントグラフト治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」が「JapanSCORE による外科治療の予測 30 日以内における死亡及び主要合併症発生率」の推定値である30%を下回ることを検出力95%且つ有意水準(α)5%の片側二項検定で証明するためには45例が必要となる。</p> <p>これらの計算から、各グループ20例が6ヶ月後に解析可能であれば統計学的検出力は十分と考えられ、各グループの必要症例数を20例と設定した。</p>	
P16 2.6 調査項目	<p>以下に従って、適切な時期に下記の調査を行う。</p> <p>(1)患者の登録</p> <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者には、<u>胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的なX線検査法を用いる。</u></p> <p>「2.2.2 選択基準」及び「2.2.3 除外基準」に則り、患者に対し、<u>本研究の目的、方法及び被験者保護に関する事項等を説明し、文書により同意を取得し、本研究に登録する。</u></p> <p>ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者のCRFに記入される。</p> <p>研究責任医師が試験群への登録適格者を判定する。<u>登録適格者と判定した被験者には、その旨を伝え、臨床試験に関するリスク、便益、必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u></p> <p><u>臨床試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。臨床試験への同意があっても、CTAG による治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</u></p>	<p>以下に従って、適切な時期に下記の調査を行う。</p> <p>(1)患者の登録</p> <p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。</p> <p>「2.2.2 選択基準」及び「2.2.3 除外基準」に則って被験者を選定し、<u>本研究の目的、方法、被験者保護に関する事項、本研究に伴うリスク、便益、及び必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で、文書により被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る。</u>各被験者には、<u>胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再構築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。画像診断は、データセンターの再確認を受ける。その他、ステントグラフト内挿術前のスクリーニング/ベースライン評価を以下の項目について実施する。収集されたデータは全て、被験者の CRF に記入される。</u></p> <p>研究責任医師が試験群への登録適格者を判定する。<u>本試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。本試験参加への同意があっても、試験デバイスによる治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</u></p>	<p>患者の登録手順を明確化するため、記載を整備した。また、実施責任医師、試験デバイス等、表記を統一した。</p>

	<p>(中略)</p> <p>(2) 治療評価</p> <p>手技は、X線透視下または血管造影下で施行される。本試験機器の留置に関する方法は取り扱い説明書を参照すること。全てのデータは、被験者のCRFに記録される。収集するデータは以下の項目を含む。</p>	<p>(中略)</p> <p>(2) 治療評価</p> <p>手技は、X線透視下または血管造影下で施行される。本試験デバイスの留置に関する方法は取り扱い説明書を参照すること。全てのデータは、被験者のCRFに記録される。収集するデータは以下の項目を含む。</p>	
<p>P23</p> <p>4.登録、手技、及びフォローアップ</p> <p>4.1. 被験者の登録とフォローアップ</p> <p>4.1.1 登録</p>	<p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者には、治療前に胸腹部から骨盤までのスパイラルCT血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する(撮像ガイドライン参照)。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。身体検査を実施し、選択/除外基準、既往歴、SVS 及び ASA ガイドラインに従った被験者のリスクステータス、血圧、併用薬、クレアチニン濃度などを評価する。</p> <p>研究責任医師が試験群への登録適格者を判定する。登録適格者と判定した被験者には、その旨を伝え、臨床試験に関するリスク、便益、必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る(同意書の具体例については臨床試験同意説明テンプレートを参照)。</p> <p>臨床試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。臨床試験への同意があっても、CTAG による治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p>	<p>必要な規制当局の承認及び施設の承認を得た上で臨床試験の被験者登録を開始する。各被験者に対し、本研究の目的、方法、被験者保護に関する事項、本研究に伴うリスク、便益、及び必要なフォローアップ手順などを十分に説明した上で、文書により被験者又は被験者の法的代理人の同意を得る(同意書の具体例については臨床試験同意説明テンプレートを参照)。被験者には、治療前に胸腹部から骨盤までのスパイラル CT 血管造影(CTA)を実施し、斜位、矢状断、及び冠状断の再築像によって大動脈の形態及び血管特性を評価する(撮像ガイドライン参照)。胸部下行大動脈瘤の詳細な評価には補助的な X 線検査法を用いる。画像診断については、データセンターの再確認を受ける。身体検査を実施し、選択/除外基準、既往歴、SVS 及び ASA ガイドラインに従った被験者のリスクステータス、血圧、併用薬、クレアチニン濃度などを評価する。各施設における実施責任医師が試験群への登録適格者を判定する。本試験への被験者登録は試験デバイスのデリバリーカテーテルを血管系へ挿入した時点とする。本試験参加への同意があっても、試験デバイスによる治療を受けない被験者は試験へ登録しない。アクセス失敗例は試験中止とする。</p>	<p>患者の登録手順を明確化するため、記載を整備した。また、実施責任医師、試験デバイス等、表記を統一した。</p>

<p>P37 8. 統計解析に関する記載 8.1 主要エンドポイント</p>	<p>術後6ヶ月におけるグループA+Bの大動脈リモデリング達成率($\pi_{A,B}$)がグループC+Dの大動脈リモデリング達成率($\pi_{C,D}$)を上回ることを$\alpha = 0.05$のχ^2乗検定で検証する。大動脈リモデリング達成率は大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として算出される。 偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の95%信頼区間を算出し考察を行う。 また、適宜必要なサブ解析を行い、遠隔期リモデリングの特徴を検討する。</p>	<p>(1) 有効性評価 大動脈リモデリング達成率については、術後6ヶ月におけるグループA+Bの大動脈リモデリング達成率($\pi_{A,B}$)がグループC+Dの大動脈リモデリング達成率($\pi_{C,D}$)を上回ることを$\alpha = 0.05$のχ^2乗検定で検証する。大動脈リモデリング達成率は大動脈リモデリングを達成した症例数の有効性解析対象集団に対する割合として算出される。偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の95%信頼区間を算出し考察を行う。また、適宜必要なサブ解析を行い、遠隔期リモデリングの特徴を検討する。 (2) 安全性評価 術後30日以内における死亡及び主要合併症発生率は、JapanSCORE成績に基づいて設定した「外科治療における予測術後30日における死亡及び主要合併症発生率30%」と比較し、本研究結果が30%を下回ることを検出力95%且つ有意水準(α)5%の片側二項検定で検証する。</p>	<p>主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い記載を整備した。</p>
<p>P37 8.2 副次的エンドポイント</p>	<p>有効性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率はKaplan-Meier法により算出する。 同じく、安全性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈イベント回避率および術後6ヶ月における主要有害事象回避率についてもKaplan-Meier法により算出する。</p>	<p>有効性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈関連死亡回避率はKaplan-Meier法により算出する。 同じく、安全性の副次的エンドポイントである術後6ヶ月における大動脈イベント回避率および術後6ヶ月における主要有害事象回避率についてもKaplan-Meier法により算出する。 偽腔血栓化率は、ステントグラフト挿入部中央での偽腔血栓化を達成した症例数の有効解析集団に対する割合として算出する。その際、併せて偽腔血栓化達成率の95%信頼区間を算出し考察を行う。また、適宜必要なサブ解析を行い、遠隔期リモデリングの特徴を検討する。</p>	<p>主要エンドポイントから副次的エンドポイントへの変更に伴い記載を整備した。</p>

<p>P38 9.モニタリングに関する記載</p>	<p>3.重篤な有害事象発生時の報告</p> <p>①重篤な有害事象の定義重篤な有害事象の定義は、「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21年3月31日 医政発第0331021号)に従う。</p> <p>②報告の流れ 重篤な有害事象が認められた場合は、各実施医療機関の手順に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて倫理委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。また必要に応じ他の研究実施医療機関等への周知を行う。さらに、高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。臨床研究期間のみならず臨床研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>	<p>3.重篤な有害事象発生時の報告</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象が認められた場合は、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に努める。 ・重篤な有害事象等が認められた場合は、大阪大学医学部附属病院 未来医療臨床研究「有害事象発現時の対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などについて未来医療臨床研究審査・評価委員会の審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。 ・「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(平成21年3月31日 医政発第0331021号)に従って、安全性報告及び健康危険情報に関する報告を行う。 ・高度医療に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が生じた場合には、厚生労働大臣に報告すると共に、モニタリング部門に報告し、モニターは全ての実施医療機関の実施責任医師に情報提供を行う。実施責任医師は、必要な関係者に情報提供を行う。 <p>モニタリングは、開発業務受託機関(CRO)に業務委託する。本研究が適正に実施されていることを確認するため、モニターは、本研究の進捗状況並びに本研究が実施計画に従って行われているかについてモニタリングを行う。モニターは、症例報告書の記載内容が適切であることを確認するために、直接閲覧によって原資料等との照合を行う。</p>	<p>モニタリングに関する記載を見直し、記載を整備した。</p>
<p>P.40 13.2 研究分担医師</p>	<p>吉田 卓矢(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</p>	<p>阪本 朋彦(大阪大学医学部附属病院心臓血管外科、医員)</p>	<p>研究分担医師の削除と追加に伴い、記載を整備した。</p>
<p>P40 13.6 開発業務受託機関</p>	<p>なし</p>	<p>モニタリング、及びデータマネジメントを開発業務受託機関に業務委託する。</p>	<p>実施体制の記載を整備した。</p>

P40 14.個人情報 保護	なし	14.個人情報の保護 <u>被験者の記録はすべて、適用される法律及び規制に基づいて機密情報として取り扱う。個人情報を外部に提供する際は、研究実施医療機関の研究責任(担当)医師以外は識別できないように、患者氏名やカルテ番号を識別番号に変換する。登録された患者の同定や紹介は、識別番号を用いる。CRF および医療記録、医学雑誌等への発表などにおいても、個人が特定できないよう被験者の秘密を保全する。</u>	個人情報の保護に関する記載を整備した。
----------------------	----	--	---------------------

以上

申請課題名: 解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術
 文書名: 患者さんへ(経カテーテル的ステントグラフト内挿術)

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
P5 2.この研究の意義・目的	この治療法は従来の開胸・開腹手術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量や輸血量が少なく低侵襲であり、死亡率の低下、合併症発生率の低下、入院期間の大幅な短縮が報告されています。	この治療法は従来の開胸・開腹手術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量も少なく、手術に伴って輸血を要することも少なくなり、輸血が必要な場合でも輸血量が少なく低侵襲であり、死亡率の低下、合併症発生率の低下、入院期間の大幅な短縮が報告されています。	従来の開胸・開腹手術と比較して、輸血を要することが少なく、また必要な場合でも輸血量が減少することを明示した。
P6 3.あなたの病気(大動脈解離)について	(省略) 大動脈解離はA型とB型の2種類に分けられます。心臓から出るすぐ上の上行大動脈に解離があるものをA型といい、上行大動脈大動脈に解離がないものをB型といいます。このうち、あなたの大動脈解離はB型に該当します。	(省略) 大動脈解離が起こると、大動脈は正常な壁構造を失い、脆弱な状態となるとともに血流変化が起こります。このため、合併症として偽腔から出血が起こる(=破裂)場合や、重要な臓器への血流が遮断される(=臓器灌流障害)ことで重大な臓器障害が発生する場合があります。これらはいずれも放置するとすぐに命に関わる極めて危険な状態です。一方で、大動脈解離を発症しても破裂や臓器灌流障害を起こさず経過する場合があります。その頻度は大動脈解離の範囲や状態により異なることが知られ、治療方法も大きく異なることから、大動脈解離は解離の範囲によりA型とB型の2種類に分けられます。 心臓から出るすぐ上の上行大動脈に解離があるものをA型といい、上行大動脈大動脈に解離がないものをB型といいます。	対象患者、及び治療に伴うリスクについて明確化するため、記載を整備した。また、「臓器還流障害」との漢字誤記があったため、記載を「臓器灌流障害」と訂正した。

	<p>(中略)</p> <p><u>A 型大動脈解離は極めて予後不良な疾患であり、無治療では発症から 24 時間以内に破裂や心タンポナーデ(心臓の周りに血液がたまり、血液が拍出できなくなる状態)にて75%の方が亡くなると報告されており、緊急の手術が必要となります。</u></p> <p><u>B 型解離の場合には、</u></p> <p><u>1)破裂や臓器灌流障害を伴った場合:直ちに生命の危険に至るため、緊急的に外科手術を行う必要があります。しかし負担の大きい外科手術を緊急に行うこととなるため、合併症から30日以内に30%前後の死亡率があるとされています。</u></p> <p><u>2)破裂や臓器還流障害がない場合:90%の方は</u> <small>こうあつあんせいりょうほう</small> <u>降圧安静療法(お薬で血圧を下げ2週間程度ベッド上にて安静にする治療法)で解離を安定化させ一旦退院することが可能です。ただし、その後も解離した大動脈の拡大が進行し破裂したり、再度解離が進行したりする危険が高いとされる大動脈の状態(=危険因子)があることが知られており、5年以内に25-40%の方に手術治療が必要となります。この場合、瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5-15%と高く、合併症の頻度も高いことが知られています。</u></p> <p>あなたの場合は、1)に当てはまる、もしくは2)に当てはまりかつ危険因子を持っているため、治療が必要となります。</p>	<p>(中略)</p> <p><u>A 型大動脈解離では、合併症として上行大動脈の破裂が高い頻度で発生し、無治療では発症から 24 時間以内に破裂や心タンポナーデ(心臓の周りに血液がたまり、血液が拍出できなくなる状態)にて7割の方が亡くなるとも報告されており、通常は発症後すぐに緊急の外科手術(人工血管置換術)が必要となります。</u></p> <p><u>一方、B 型解離の場合には、致命的な合併症が起こる頻度が A 型解離ほど高くないため、病状に応じて治療法を選択する必要があります。B 型解離の病状は以下の2つの場合に分けられます。</u></p> <p><u>1)既に破裂や臓器灌流障害を起こしている場合:放置すれば直ちに生命の危険に至るため、救命には緊急的に手術を行う必要があります。従来は人工血管置換術やバイパス手術を緊急に行っていましたが、体に負担が大きい手術であることも影響し、手術後の合併症から30%前後の死亡率があるリスクの高い治療とされています。</u></p> <p><u>2)破裂や臓器灌流障害を起こしていない場合:直ちに生命へ危険がおよぶ可能性が低いため、リスクの高い緊急</u> <small>こうあつあんせいりょうほう</small> <u>手術は行わず降圧安静療法(お薬で血圧を下げ2週間程度ベッド上にて安静にする治療法)が選択されます。この治療にて約9割の方が大動脈解離を一旦安定させ退院することが可能です。</u></p> <p><u>その後合併症を起こさずに問題なく経過する方がいる一方、解離した大動脈は脆弱であるため、後に拡大が進行し破裂したり、再度解離が進行したりする場合があります。その割合は、5年以内に手術治療が必要となる方が25-40%と報告されています。この場合に行われる、瘤が拡大してからの開胸開腹手術は死亡率が5-15%と高く、合併症の頻度も高いことが知られています。</u></p> <p><u>退院後に拡大が進行し合併症を高頻度起こす危険</u></p>	
--	--	---	--

		<p><u>因子がこれまでの研究にていくつか知られており、危険因子を持つ方は特に嚴重な経過観察が行われています。</u></p> <p>あなたの場合は、B型解離で</p> <p><u>1)既に破裂や臓器灌流障害を起こしており、放置すれば直ちに生命の危険に至る状態</u></p> <p>もしくは</p> <p><u>2)現在破裂や臓器灌流障害を起こしていないが、のちにこれらの合併症を高頻度を起こす危険因子を持っている状態のいずれかに当てはまり、治療が必要な状態と考えられます。</u></p>	
P.9 経カテーテル的ステントグラフト内挿術について	<p>ステントグラフト治療では、カテーテル(細い管)を用いて足の付け根の動脈からステントグラフトを挿入し、大動脈壁に生じてしまった亀裂<small>きれつ</small>を内側から覆うことで閉鎖します。この治療法は従来の開胸・開腹手術を比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量や輸血量が少なく低侵襲<small>ていしんしゅう</small>であり、入院期間を大幅に短縮することが報告されています。</p>	<p><u>ステントグラフト治療は、全身麻酔にて直径約7-8mmのカテーテル(細い管)を用いて足の付け根の動脈からステントグラフトを挿入し、大動脈壁に生じてしまった亀裂<small>きれつ</small>を内側から覆うことで閉鎖します。この治療法は従来の開胸・開腹手術を比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量も少なく、手術に伴って輸血を要することも少なくなり、輸血が必要な場合でも輸血量が少なく低侵襲<small>ていしんしゅう</small>であり、入院期間を大幅に短縮することが報告されています。</u></p>	<p>本試験は全身麻酔を用いて治療を行うこと、及び輸血の実施や輸血量が減少することを明示した。</p>
P12 ステントグラフト内挿術：リスク	<p>ただし、人工血管置換術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量や輸血量が少ないため患者さんの体への負担が小さく、合併症が起こるリスクは比較的低い。</p>	<p>ただし、人工血管置換術と比較して、手術時間、麻酔時間が短く、手術中の出血量も少なく、手術に伴って輸血を要することも少なくなり、輸血が必要な場合でも輸血量が少ないため患者さんの体への負担が小さく、合併症が起こるリスクは比較的低い。</p>	<p>輸血の実施や輸血量が減少することを明示した。</p>

<p>P13 6. 研究により期待される効果及び起こり得る危険性(有害事象)について</p>	<p>(省略) 【予想される危険性(有害事象)※】 <u>海外でおこなわれた試験やステントグラフトを使った手術の際に発現した症状、起こる可能性があると考えられている</u> <small>ゆうがいじしょう</small> <u>有害事象</u>※は次ページのとおりです。 ※:試験参加中に起こった全ての好ましくない事象</p> <p>(中略) ● 海外での使用実績に基づく予想される有害事象 —(記載無し)</p>	<p>(省略) 【予想される危険性(有害事象)※】 ※:試験参加中に起こった全ての好ましくない事象 <u>今回あなたに使用するCTAGを用いた臨床研究手術を、これまで大阪大学で10例の方に行っており、その成績を以下に示します。</u></p> <p>(中略) ● 海外での使用実績に基づく予想される有害事象 <u>上記の他、海外でおこなわれた試験やステントグラフトを使った手術の際に発現した症状、起こる可能性があると考え</u> <small>ゆうがいじしょう</small> <u>られている有害事象</u>※は以下のとおりです。</p>	<p>ステントグラフト治療に伴う一般的なリスクに加え、過去に実施した試験に基づき、本試験デバイスを用いた場合に予想されるリスクについて明示した。</p>
<p>p.16 7.試験に参加いただく前に確認したいこと</p>	<p>この試験に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。 <small>がただいどうみゃくかいり</small> ● B型大動脈解離で新しい出来た道(偽腔)に血液が流れ込んでいると診断されている患者さん <small>ぎくう</small></p>	<p>この試験に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。 <small>がただいどうみゃくかいり</small> ● 保存的治療が困難なB型大動脈解離で、新しい出来た道(偽腔)に血液が流れ込んでいると診断されている患者さん <small>ぎくう</small></p>	<p>対象患者を明確化するため、記載を整備した。</p>

以上

高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

2012年2月24日

大阪大学心臓血管外科 倉谷 徹、島村 和男

【同意説明文書】

1. 8 ページ一番下「治療が必要な状態と考えられます」は、保存的治療でないことを はっきりさせた方がよいように思います。たとえば、「以下で説明します外科治療法かステントグラフト内挿術が」 などと変えることはできますでしょうか。

回答：ご指摘いただきました通り、記載を「以下で説明します外科的治療もしくはステントグラフト内挿術が必要な状態と考えられます。」と変更し、より明確にご理解いただけるよう改訂いたしました。

2. 13 ページ効果および危険性（有害事象）の効果のところ、破裂の危険が低くなり、までは、人工血管置換にも共通するものではないかと思えます。ステントグラフト内挿術の利点としては、その後から、入院期間が短くすむことからではないか、と思われるので、書き分けていただいた方がよいように思います。

回答：ご指摘の点を踏まえ、予想される効果を「ステントグラフト治療による大動脈解離治療効果」と「外科治療との比較において期待される効果」に書き分けました。

3. 14 ページ表 「手術」とあるのは、ステントグラフト挿入術、あるいは本件手法、の方がわかりやすいように思います。

回答：ご指摘いただきました通り、表中記載を「手術」から「ステントグラフト内挿術」に変更し、患者様にご理解し易い様に改訂いたしました。

高度医療審査の照会事項（一色技術委員）に対する回答

高度医療技術名：解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

2012年3月5日

大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

倉谷 徹、島村 和男

【申請様式第9号】

1. 実施医療機関の条件中の実施診療科の医師数、他診療科の医師数、病床数と看護配置が不要とされているが、この記載では、入院設備を有しない医療機関で心臓血管外科医が一人しかいない施設の参加が可能となるように文書上解釈可能である。胸部ステントグラフト実施基準を満たしている施設との条件が付記されているが、同基準では“手術室あるいは清潔と緊急外科手術対応が確保された血管内治療室に DSA 装置が常設されており、大血管手術が可能な体制をもつこと体制とは、麻酔科医、看護師、臨床工学技士を含め、人工心肺装置を用いた大動脈手術が可能な体制”と明記されているので、本申請書の条件との内容との間に乖離がある。この点は一致させるべきと思われる。

回答：ご指摘いただきました点を踏まえ、胸部ステントグラフト実施施設基準に合わせ、実施医療機関の要件における以下の点を記載変更いたしました。

医療機関の要件中、実施診療科の医師数および他診療科の医師数として、胸部大動脈瘤破裂もしくは急性大動脈解離に対する手術を5例以上経験している心臓血管外科常勤医師2名以上および麻酔科常勤医師1名以上を記載いたしました。

また、解離性大動脈瘤治療には一定規模の入院病床が必要であり、かつ外科的手術への移行もしくは集中的術後管理を要する症例も予想されることから、病床数100床以上および集中管理室を有する事を要件としました。更に看護師数配置として、胸部大動脈瘤手術業務が可能な手術室看護師2名以上および術後集中治療室での看護が可能な配置を記載いたしました。

2. その他の項（最後）に記載されている術者の基準について、10 例以上の経験が何に対する経験かが明瞭でない。ステントグラフト内挿術であるのか、当該機器に限定したものであるかがわかるように記載されたい。

回答：ご指摘いただきました点を踏まえ、「胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準の実施医基準を満たしていることに加え、解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術10例以上の経験を要する」と記載し、より明確となるよう変更いたしました。

3. 申請様式第9号に別添資料2として胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準が記載してある資料を添付されたい。

回答：書類不備をお詫び申し上げます。別添資料を添付させていただきます。

ステントグラフト実施基準管理委員会
胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿実施医基準

基礎経験

- 胸部大動脈瘤の治療（外科手術あるいはステントグラフト内挿術）を術者または助手として 10 例以上経験していること。
- 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術を術者として 10 例以上経験していること、あるいは腸骨動脈領域の血管内治療を術者として 5 例および 第一助手として 15 例（合計 20 例）以上経験し、かつ胸部大動脈瘤のステントグラフト内挿術を指導医のもとに第一助手として 5 例以上経験していること。
- 腹部大動脈・腸骨動脈領域の外科手術を術者として 5 例以上経験していること*。
- 弓部分枝動脈の外科手術あるいは血管内治療を術者として 5 例以上経験していること*（*術者として経験がない場合は、当該経験を有する医師の直接参加が得られること）。

研修義務

- 使用するステントグラフトについての研修プログラムを受講していること。

使用経験

- 使用するステントグラフトについて指導医のもとに術者として 2 例の内挿術に成功していること。

付帯事項：適応判定

- 最初の 10 症例については指導医により画像診断にもとづいた適応判定やデバイス選択等の助言を受けること。

注：当該技術を施行する術者の必要要件としては、上記研修義務、使用経験については本研究で用いる C T A G の前身であるゴア T A G 胸部大動脈ステントグラフトシステム（承認番号：22000BZX00185000）を用いた研修、及び使用経験によって満たすこととし、付帯事項として規定する 10 例の画像診断については、大動脈解離に対する適応判定を要することとする。

ステントグラフト実施基準管理委員会
胸部大動脈瘤ステントグラフト内挿実施施設基準

設備機器、人員

- 手術室あるいは清潔と緊急外科手術対応が確保された血管内治療室に DSA 装置が常設されており、大血管手術が可能な体制をもつこと（註 1）。

手術実績（註 2）

- 胸部大動脈瘤 10 例を含む血管外科手術や血管内治療を年間 30 例以上施行していること。

外科医の協力

- 胸部大動脈瘤破裂あるいは急性大動脈解離に対する手術を術者として 5 例以上経験している常勤外科医の迅速な対応が得られること（外科医とは心臓血管外科専門医、心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医をいう）。

註 1：体制とは、麻酔科医、看護師、臨床工学技士を含め、人工心肺装置を用いた大動脈手術が可能な体制をいう。

註 2：手術実績とは、施設として常時、血管手術や血管内治療が行われているかの確認をいう。

高度医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

高度医療技術名：解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術

2012年3月7日

大阪大学医学部附属病院心臓血管外科

倉谷 徹、島村 和男

1. 今回新たに「安全性主要評価項目」として、術後 30 日における死亡および主要合併症発生率」が設定された。その中で、外科治療における発生率を JapanSCORE 成績に基づいて設定、とあるが、JapanSCORE に関する説明や資料の添付がなく、算定根拠が適切かどうか評価できない。関連する根拠資料を提出し、研究計画書等の記載にも反映すること。

回答：ご指摘頂きました点を踏まえ、JapanSCORE に関しての説明に関し、高度医療申請様式第 3 号 15 ページ及び研究実施計画書 15 ページの安全性主要エンドポイントの記載を以下のように変更いたしました。また資料に関しては、参考文献 15 として論文を申請書に追加いたします。

本研究では、JapanSCOREに基づいて設定した「解離性大動脈瘤外科治療において予測される術後30日における死亡及び主要合併症発生率 30%」と比較し、本研究による「術後30日における死亡及び主要合併症発生率」が30%を下回った場合に安全と見なしている。

JapanSCOREは、患者の術前因子および施行術式から、リスクに応じた術後の予測死亡率および予測主要合併症発生率を計算するシステムであり、日本成人心臓血管外科手術データベース（Japan Adult Cardiovascular Surgery Database(JACVSD)）のデータから作成されたリスクモデルを利用して計算される。現在ではWeb site(<https://center6.umin.ac.jp/islet/jcvsd/index.html>) を利用し、患者の術前状態および施行手術などの情報を入力することで、術後30日における死亡率および主要合併症発生率を計算することができる。

大阪大学にてステントグラフト治療が行われた過去41例の「合併症併発（=complicated）急性B型解離」患者の“実際の30日以内における死亡及び主要合併症発生率”が13.0%であったのに対し、同41例の「JapanSCOREを用いた‘外科治療を行った場合に予測される30日における死亡及び主要合併症発生率’」は

平均44.8%であった。また同様に、過去112例の「破裂リスク因子を持つ慢性B型解離」に対するステントグラフト治療患者の“実際の30日以内における死亡及び主要合併症発生率”は9.0%であったのに対し、「JapanSCOREを用いた‘外科治療を行った場合に予測される30日における死亡及び主要合併症発生率’」は平均25.8%であった。これらのデータに基づき、本研究においては20%：80%の割合で登録される急性期症例と慢性期症例の比率を考慮した場合、当研究対象患者の「JapanSCOREを用いた‘外科治療を行った場合に予測される30日における死亡及び主要合併症発生率’」=30%、「ステントグラフト治療後の30日における死亡及び主要合併症発生率」=12%との仮説が成立すると考えられる。

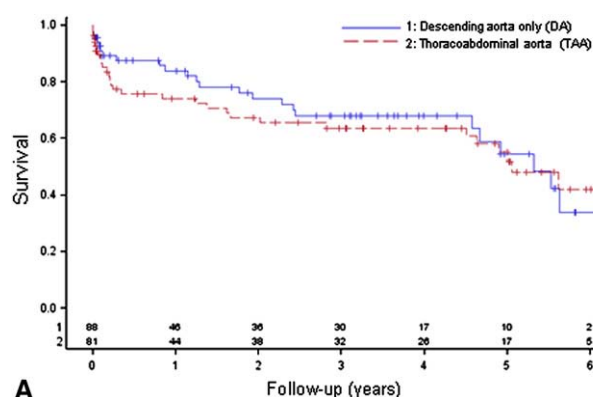
参考文献 15（申請書に追加）

Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. Risk model of thoracic aortic surgery in 4707 cases from a nationwide single-race population through a web-based data entry system. The first report of 30-day and 30-day operative outcome risk models for thoracic aortic surgery. Circulation:118:S153-159,2008.

2. 有効性主要評価項目が初回と同じく「術後6ヶ月における大動脈リモデリング率」とされている。本ステントの臨床的有効性を示すための主要評価項目が、現在副次評価項目に挙げられている「術後6ヶ月における大動脈イベント回避率」よりも「リモデリング率」の方が適当である理由を説明すること。

回答：

保存的治療が困難な解離性大動脈瘤に対する従来標準的治療は、外科手術による人工血管置換術です。人工血管置換術は開胸操作や人工心肺を使用する事から手術侵襲が大きく、術後早期の合併症が多く、遠隔期成績でも5年生存率は55-56%（参考文献16）と比較的不良とされています。一方、解離・瘤化した大動脈を広範囲に切除し人工血管に置換する為、遠隔期の大動脈イベントに対する再介入発生率は低く（諸家の報告では術後5年での大動脈再介入回避率は81%（参考文献16）-93%（参考文献17））、根治的治療と考えられています。参考となる解離性大動脈瘤に対する人工血管置換術後の生存率グラフ（表1）および大動脈再介入回避率グラフ（表2）を示します（文献16より抜粋）



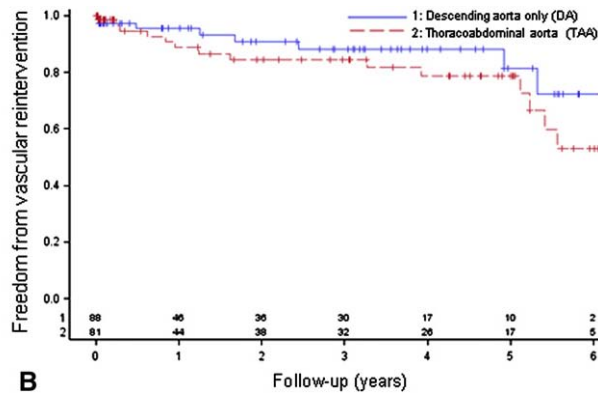


表 2 : 大動脈再介入回避率

一方、ステントグラフト内挿術による解離性大動脈瘤治療は、血管内からエントリーを閉鎖する事により偽腔への血流を大部分遮断し血栓化させるため、人工血管置換術に比較し大幅に手術侵襲を軽減することが可能となり、手術リスクが高い症例に対しても施行可能であるばかりでなく、良好な遠隔期成績が報告されています（5年生存率 87%（参考文献 18））。しかし一方では残存するリエントリーから偽腔への血流が残存することがあるため、遠隔期に偽腔の再拡大など大動脈イベントが発生することがあり、諸家の報告ではステントグラフト内挿術後5年での大動脈介入回避率は 65%（参考文献 18）-67%（参考文献 19）とされています。参考となる解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の遠隔期生存率グラフ（表 3）と大動脈再介入回避率グラフ（表 4）を示します（文献 17 より抜粋）。

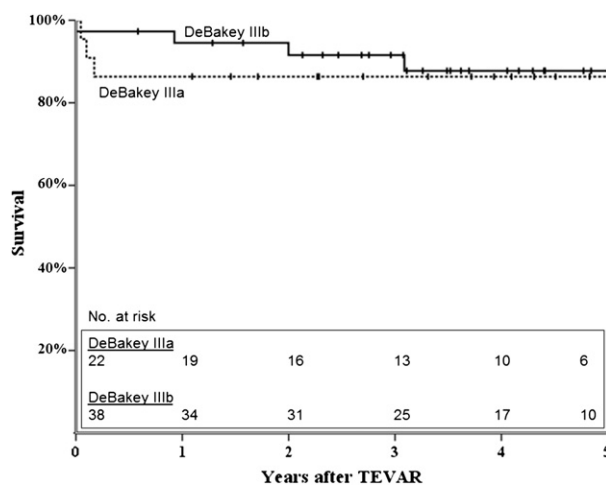


表 3 : 遠隔期生存率

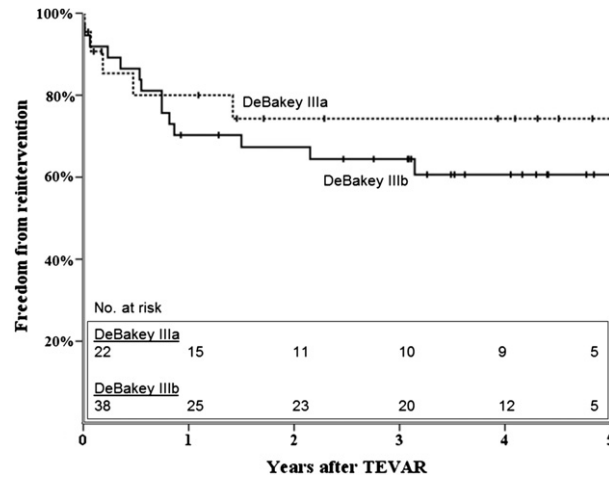


表 4 : 大動脈再介入回避率

これらグラフから、ステントグラフト内挿術術後 6 ヶ月での大動脈イベント発生率はその後のイベント発生率を推測する上で有用と考えられる一方、大動脈イベントは術後約 5 年にわたり発生する可能性があるため、直接的にステントグラフト治療の有効性の全容を評価する為には、術後比較的長期間に渡り大動脈イベントを追跡評価する長大な研究計画が必要となると考えられます。一方、実施計画書に記載させていただきました通り、術後 6 ヶ月での大動脈リモデリング達成群は、その後遠隔期の大動脈イベント発生が有意に低値となることが示されていることから、術後 6 ヶ月での大動脈リモデリングの有無は比較的早期に遠隔期大動脈イベント発生を予見する上で極めて有効な指標と考えられます。従って、当研究における有効性評価指標としては、術後 6 ヶ月時点での大動脈リモデリング率が適当であると考えます。

なお資料に関しては参考文献 16～19 を申請書に追加いたします。

参考文献 16

Pujara AC, Roselli EE, Hernandez AV, et al. Open repair of chronic distal aortic dissection in the endovascular era: Implications for disease management. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb 16 in press

参考文献 17

Zoli S, Etz CD, Roder F, et al. Long-term survival after open repair of chronic distal aortic dissection. Ann Thorac Surg. 2010 May;89(5):1458-66

参考文献 18

Steuer J, Eriksson MO, Nyman R, et al. Early and Long-term Outcome after Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for Acute Complicated Type B Aortic Dissection. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011 Mar;41(3):318-23

参考文献 19

Verhoye JP, Miller DC, Sze D, et al. Complicated acute type B aortic dissection: midterm results of emergency endovascular stent-grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Aug;136(2):424-30

3. 申請書 7 ページ 被験者の選択基準の項

「4. 中枢側留置部位が腕頭動脈（ZONE1）以遠である」とありますが、別添資料 1 10 例の使用経験の表によれば 10 例中 5 例に頸部バイパスが同時施行されていることから判断すると、留置位置が腕頭動脈の末梢側におかれた場合には左の鎖骨下動脈を塞いでしまうことになるため、頸部バイパスを置いていることが予想されます。現行のプロトコールには頸部バイパスに関する記載がないので、記載の必要があるのではないか。

回答：ご指摘頂きました点を踏まえ、高度医療申請様式第 3 号 10 ページ 6. 治療計画に 6. 治療計画の項目 2) に「治療方法」を追加いたしました。内容は以下の通りです。

治療方法

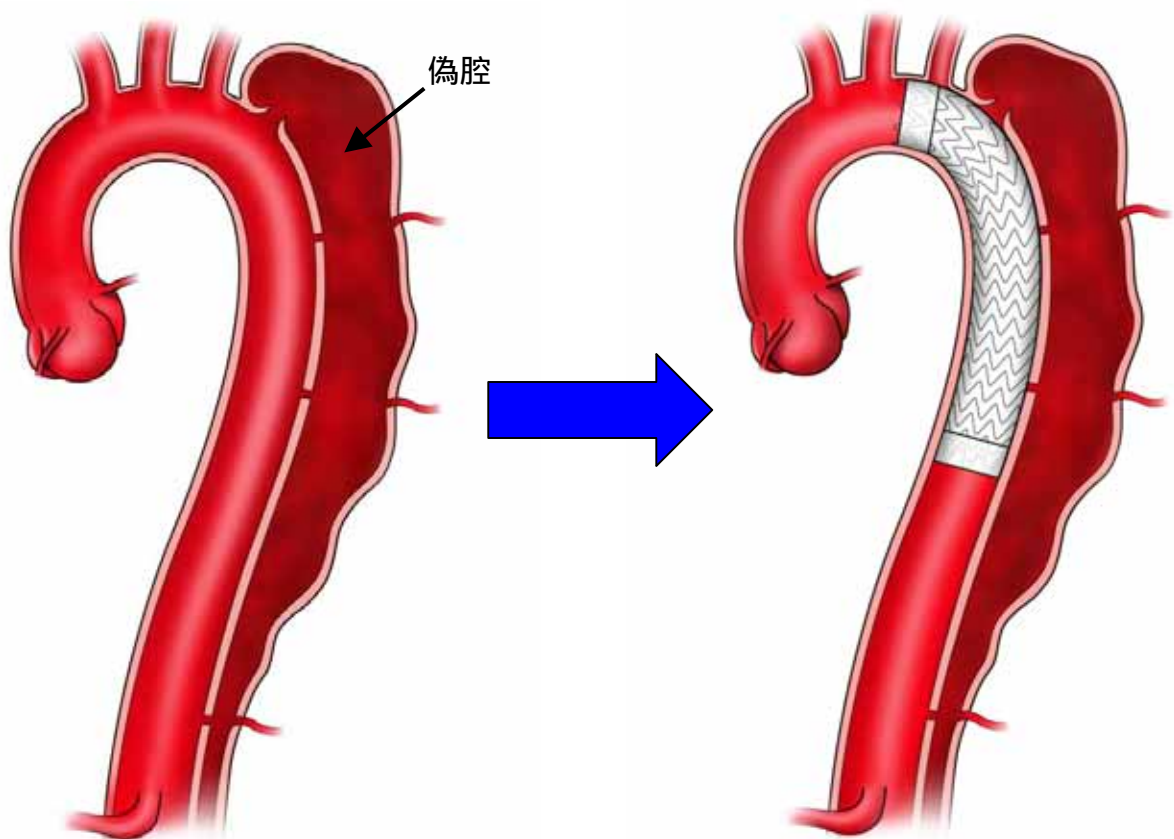
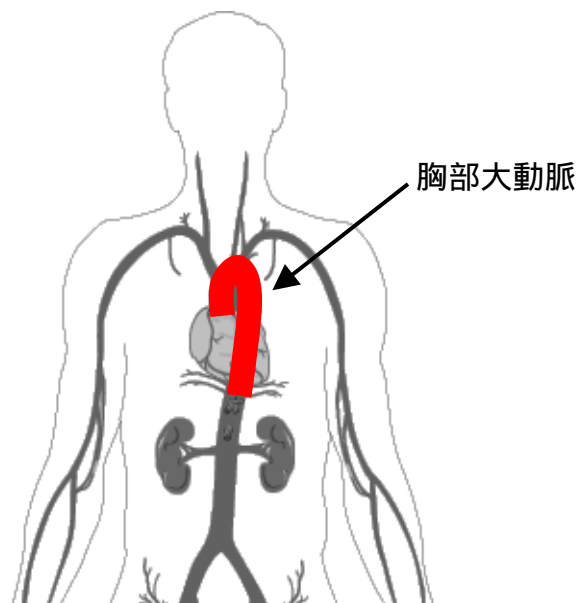
1. 左鎖骨下動脈もしくは左総頸動脈の閉塞を伴うデバイス留置を行う場合、血行再建は、必要に応じてステントグラフト留置の前（同日手術中もしくは留置術施行日以前）に行う。デバイス留置後に意図しない閉塞が認められ血行再建が必要となる場合は、留置後に速やかに血行再建を行う。
2. デバイス留置のアクセスは大腿動脈もしくは腸骨動脈とする。
3. ワイヤーを挙上する際に、ワイヤーが真腔内を走行していることを適宜造影もしくは経食道超音波検査にて確認する。
4. デバイス留置前に大動脈造影を行い、閉鎖する予定としているエントリーの位置を確認する。
5. デバイス留置後に確認造影を行い、メジャーリークがある場合にはバル

ーンカテーテルによるデバイス圧着を考慮する。デバイス圧着は中枢およびステントグラフト重複部にソフトに施行し、末梢側は原則的にデバイス圧着を行わない。

6. 胸部大動脈領域および腸骨動脈領域の造影をデバイス留置後に行い、主要大動脈分枝の血流、リエントリーからの偽腔内血流の有無およびアクセスストラブルの有無を評価する。

以上

Stanford B 型解離に対するステントグラフト内挿術



ステントグラフトにより Entry を閉鎖し
偽腔への血流の流入を遮る

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：Gore Conformable TAG Endoprosthesis

米国臨床試験

- ・ 試験名：08-03
- ・ 対象疾患：胸部真性大動脈瘤
- ・ 現行TAGデータとの比較試験
- ・ 試験は終了し、FDA申請予定
- ・ 被験者数：50名

国内薬事申請

- ・ 08-03を用いて薬事申請予定(申請時期：2012年夏)
- ・ 胸部真性大動脈瘤用途の承認取得

米国臨床試験

- ・ 試験名：08-01
- ・ 対象疾患：急性B型解離(発症後14日以内)
- ・ 外科手術との比較試験(Historical)
- ・ 試験実施中
- ・ 被験者数：最大200名

高度医療

- ・ 対象疾患：B型解離を対象
- ・ 被験者：解離発症からの期間による4群とした合計100人(A群：90日以内、B群91-180日、C群181-365日、D群365日以上)
- ・ 予定試験期間：高度医療取得後3年間
- ・ 主要評価項目
術後6ヶ月における大動脈リモデリング率
術後30日における死亡及び主要合併症発生率

国内薬事申請

B型解離の急性期から慢性期を含めた薬事申請

動脈瘤用途の国内薬事承認後、米国データを用いた急性B型解離の申請時に高度医療データを併せて、慢性期までの適用の申請を検討する

平成 24 年 3 月 14 日

「解離性大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術」(高度医療番号 038)
に関する意見書

補償内容および苦情相談の対応は適切であると考えました。

病気および治療法の説明(本法と保存的療法との比較など)、患者選択基準については、以前の会議でのご意見を受けて意見を申し上げ、修正をしてもらいました。本日の会議で議論をいただき、さらなる説明文書の修正が必要なようでしたら、その旨ご意見をいただけましたらありがたく存じます。

以上

高度医療評価会議
構成員 佐藤 雄一郎

新規申請技術の評価

整理番号	高度医療名	適応症	受付日	承認状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術委員	
042	ディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection : ESD)	胃あるいは食道における肉眼的に粘膜がんと診断される病変	H24. 2. 6	未承認医療機器	単回使用高周波処置用内視鏡能動器具 (JMDN:70164020) ディスポーザブル高周波切開鉗子 オリンパスメディカルシステムズ株式会社	(申請医療機関) 国立がん研究センター東病院 (協力医療機関) 静岡県立静岡がんセンター	竹内	山口	佐藤		継続審議

高度医療 評価表 (番号 042)

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：

高度医療の名称	ディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection : ESD)
申請医療機関の名称	国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	<p>早期の胃がん・食道がんの患者を対象に、ディスポーザブル高周波切開鉗子<small>こうしゅうはせつかいかんし</small>を使って内視鏡下でがんを切除する ESD を行う。</p> <p>従来の ESD で用いられる電気メス機器では粘膜切開時に高度な内視鏡の操作技術が要求され、胃や食道の穿孔・出血のリスクが高かった。本医療機器は扱いが容易で、安全性・安定性が格段に向上したため、担当医の技量・経験によらずにより安全・確実な ESD 実施が期待される。</p>

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>不明な点については、質疑応答を経て回答をいただいたが、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ すでに市販されている機器に対して、コスト、ディスポ製品として必要な耐久性、安全性、有用性において優越性があるかがわからない ・ 従来法における合併症頻度のデータが古い <p>ことから、医療技術の有用性等については、不適とする。</p>	
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p> <p>すでに市販されている機器に対して、コスト、ディスポ製品として必要な耐久性、安全性、有用性において優越性を示す事実を提示すること。</p> <p>また、本研究で重要な従来法における合併症頻度を、現在示されている古いものではなく、今回参加する施設での最新のデータから明らかにすること。</p>	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明内容はおおむね適切である。患者相談の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【プロトコールの評価】 評価者：竹内 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 山口委員の指摘事項に対する申請医療機関の対応が明らかになっていないため、6～10の評価項目については、不適とした。 また、オリンパスがデータセンター及びモニタリング費用の一部を負担する点について、COI が不明であるため、13 と 15 の評価項目についても、不適とした。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 6, 7, 8, 9, 10 に関しては、山口委員の指摘事項が明確になり次第判断します。 13, 15 に関しては、オリンパスがデータセンター及びモニタリング費用の一部を負担するとありますので、COI を明確にしていきたい。	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数			予定試験期間	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>ロードマップでは公知申請を意図しており、本臨床試験が非常に重要な意味あいを持ちます。山口委員の指摘事項を明確にして臨床試験を実施するために、継続審議と判断しました。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

高度医療審査の照会事項（山口構成員）に対する回答（1）

高度医療技術名：ディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection:ESD)

日付 平成 24 年 3 月 1 日

所属、国立がん研究センター東病院 氏名 土井俊彦

1. 「胃あるいは食道における粘膜がんのディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層切開剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection:ESD)の安全性試験 step1 実施レポート」のディスポーザブル高周波切開鉗子の不具合の状況の表の、回転不良の欄に、だんだんと回転操作がしにくくなる、回転飛びが発生する（2例）、最初からあまり良くなかった（1例）などと使用された5本のうち3本で不具合が報告されている。また、製品番号 1001 では先端部が挿入時に（？）破損、2本目に交換などと記載されている。これは本器の本来の性能なのか、あるいは初期不良品なのか？この結果はどのように評価されたのか？

1. に対する回答

ご意見ありがとうございます。以下に回答させていただきます。

回転飛び・回転操作がしづらかった点に関しては、術者より指摘がありましたが、ESD 自体は問題なく完遂できております。本医療機器の鉗子シャフトは、外側の皮膜と中心軸となるコイルシースから構成されております。このコイルシースをより回転トルクが伝わりやすい構成に改良することを予定しており、回転操作の問題については改善が可能と判断しております。

また、一方破損に関しては、機器の不具合ではなく適切な操作がされなかった事が原因であり、試験開始の段階から想定され注意喚起していたものでした。今後の試験では、被験機器概要書などで使用上の注意を喚起すると共に術者にも周知徹底を図る事によって同様の不具合が発生しない様に方策を立てる予定です。

2. 高度医療申請様式第 3 号 高度医療の実施計画の、3. 期待される適応症、
効能及び効果で、「穿孔や出血等の合併症の可能性を低減できる。また、習熟
していない医師でも ESD が実施できる可能性がある。」との記載がある。この
可能性の根拠はブタを用いた実験であるとしたら、IT ナイフなどの他器具と
どのような比較がなされたのかお示しいただきたい。

2. に対する回答

ご意見ありがとうございます。以下に回答させていただきます。

まず、手技的な観点での比較ですが、広く使用されている IT ナイフ等従来の
電気メス型機器では、切開または剥離は内視鏡操作によって行われ、これは長
い鉗子の先にメスをつけて遠隔から切開を加えているのに似ています。それに
加えて、筋層の方向に力が加わったり通電したりする操作が必要になるため、
特に手技に習熟していない術者では、穿孔や出血のリスクは避けられません。

それに対して、本試験で評価する高周波切開鉗子は、ハサミ型の鉗子であり、
切開、剥離の時点での操作はハサミで挟み込んだ状態でのみ行われ内視鏡の操
作に依存しません。また、粘膜切開はもちろん、剥離操作の際にも、筋層の方
向へ力が伝わることはなく、通電も少ないため穿孔のリスクは殆どないと思わ
れます。これは、非常に単純化して比喻すると、幼児が紙を切るときに、カッ
ターナイフとハサミでどちらが紙の下の台を傷つけずに切ることが出来るか
というのに似ています。

次に、構造的・技術的な面での比較ですが、切開・剥離を行う際、IT ナイフ
は電極に通電しながら機器を動かして切開・剥離が必要な構造であり、接触部
分での抵抗（インピーダンス）は目的臓器の抵抗のみではなく内視鏡の操作に
も依存しますが、本機器では組織を把持しその場でほとんど動かさずに通電し
切開・剥離を行うためにその抵抗は目的臓器のみに依存することになり電気学
的にも安定していると考えられます。また、通電する際にも IT ナイフは電極先
端部の絶縁チップ以外は電極があらわになっている状態で通電しますが、本機
器では組織を把持した状態では電極がセラミクスに囲まれており、把持した組
織にだけ通電できるという違いがあります。これによって穿孔などの SAE の発
生可能性を低減することが可能となると考えております。

そして、実際に被験者に対して使用しての比較ですが、本機器を用いた step 1
での 4 例の実際の ESD では、穿孔や処置を要する出血はなかっただけでなく、
手技の全経過中に合併症が懸念される場面すらありませんでした。これは従来
機器では再現しがたい安全性であり、初心者でも安全に治療が行える可能性が
高いと考えられました。

ご指摘のブタの実験では、習熟してない医師によるランダム化比較試験を行

って安全性を比較するといったところまでは行っておりませんが、上記の手技的、技術・構造的、実際の被験者を対象とした臨床試験の結果に対する考察より、「穿孔や出血等の合併症の可能性を低減できる。また、習熟していない医師でも ESD が実施できる可能性がある。」医療機器開発が可能であると考え、それを本試験を通じて確認していきたいと考えております。

3. エンドポイントは SAE であり、11.9%の発生率が一般的としているが、引用論文は 2006 年のものである。評価者の調べた範囲では、最近の SAE 発生率は 11.9%より低い報告が多い。研究者らも認めている通り、SAE の発生率は、施設、術者、病巣の状態、年代によって大きく異なっているのが実情である。本試験に参加する比較的経験豊富な医師が、従来の器具を用いて行ったとき 11.9%に近い SAE 発生率が現在も予想されるのか、その根拠を示されたい。

3. に対する回答

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂きましたように、比較的経験豊富な医師が従来の器具を用いて ESD を実施すれば 11.9%より低くなる可能性があると考えております。ただ、本試験で使用するヒストリカルコントロールの SAE 割合の根拠を 11.9%としており、その理由を以下に述べさせていただきます。

本医療機器のコンセプトは、ESD に習熟していない医師が本医療機器を使用しても習熟した医師が使用した場合と同等の安全性が担保できる、そしてそれは一般の内視鏡医が行う IT ナイフなどを用いた ESD と比較しても安全性が優れているというものです。

そのため本試験では、ヒストリカルコントロールのデータを、現在のエキスパートのデータでは無く、現在の一般病院での内視鏡医のデータに近いと思われる、ESD が広く普及し始めた頃に国立がんセンターで実施された習熟した医師・習熟していない医師の両方のデータを含んだ Gotoda らの論文からの引用を用いて、それと（本試験の術者も本機器には習熟していないため、実際に市販されたときの習熟していない医師が本機器を使用した場合と大きくは乖離しないと思われる）本試験での SAE 発生割合を比較するデザインとしています。

4. すでに住友ベークライトから「SB ナイフ」が、富士フィルムから「ディスポーザブル高周波はさみ鉗子 DP2618DT」が発売、使用されているが、性能的には類似したものと考えられる。これらの機器との比較はされているのか？

4. に対する回答

ご指摘ありがとうございます。以下に回答させていただきます。

ご指摘頂きましたように、本医療機器と「SB ナイフ」「ディスポーザブル高周波はさみ鉗子 DP2618DT」は、把持して切開・剥離を行うという機能面で類似していますが、性能面では大きく異なると考えています。切開・剥離の性能に直接関わる電極の絶縁構造において、本機器ではセラミクスを使用しているのに対し、ご指摘の 2 つの機器はいずれもフッ素樹脂コーティングを使用しています。フッ素樹脂は、電気抵抗率（体積抵抗率）の観点では十分に大きいですが、耐熱性、耐摩耗性の観点においてセラミクスに対して劣ると考えられており、切開・剥離を繰り返す ESD において安定した切開・剥離性能が発揮できる点において、セラミクスが優れていると考えています。実際に 4 名で実施した Step 1 の臨床試験においても、術者の感触ではありますが、SB ナイフなどに比べて大幅に切開が容易であると評価されました。

機械器具25 医療用鏡
管理医療機器 単回使用高周波処置用内視鏡能動器具 70164020

S B ナイフ

再使用禁止

***【警告】**

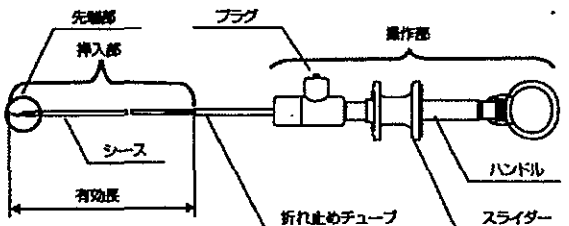
1. 筋層を把持した状態で通電しないこと。
[穿孔および大出血の危険性がある。]
2. 本品は極度に高い出力もしくは極度に低い出力で使用しないこと。
[出力が高いと熱損傷の危険性があり、出力が低いと十分な処置が行えない可能性がある。]
3. 本品は併用する医療機器および薬剤の添付文書および取扱説明書を熟読の上、適切に使用すること。異常が疑われる場合は使用しないこと。
[外科的手術、穿孔、大出血の危険性がある。]
4. 本品は高濃度酸素の環境下もしくは可燃性ガスがある領域では使用しないこと。
[熱傷および火災の危険性がある。]
5. ペースメーカーを装着している患者に本品を使用する際は、事前に専門医と協議の上で、安全に対する準備をしてから使用すること。
[ペースメーカーの誤作動や故障を引き起こし、患者に重大な影響を及ぼす危険性がある。]
6. 患者の全身状態を観察し、応急処置を用意してから処置を行うこと。

【禁忌・禁止】

1. 本品は接地配線方式の高周波電源装置を使用しないこと。
[感電の危険性がある。]
2. 本品を心臓近傍に使用しないこと。
[心臓機能へ影響を及ぼす危険性がある。]
3. 患者および術者が金属部分に接触していないこと。
[感電の危険性がある。]
4. 再使用禁止
本品は滅菌済み製品であり、1回限りの使用であるので再使用しないこと。
5. 目的外使用禁止
本品は本品の目的用途以外には使用しないこと。
6. 加工禁止
本品を加工して使用しないこと。

***【形状・構造及び原理等】**

1. 構造



先端部の構造

製品番号	MD-47706	MD-47704	MD-47703
把持部(閉時)正面図			
把持部(閉時)側面図			
把持部(開時)正面図			
フック内側拡大図			

2. 種類

本品はナイフ長により下記の種類がある。

製品番号	MD-47706	MD-47704	MD-47703
タイプ	スタンダード	ショート	Jr(ジュニア)
把持部形状	把持型	把持型	文筆型
開き幅(mm)	8	8	4.5
ナイフ長(mm)	7	8	3.5
フック内側電極	あり	なし	
有効長(m)	1.8		1.95
挿入部最大径(mm)	2.6		
通過硝子孔径(mm)	2.8以上		
使用高周波出力方式	モノポーラ		

※本品はEOG滅菌済みである。

3. 材質

体液接触部	材質
先端部	ステンレス鋼、フッ素樹脂
挿入部	フッ素樹脂

4. 作動・動作原理

本品は、組織を挟んだ後に高周波電流を通電し、組織の切断、切除、切開、焼灼、止血、凝固、蒸散又は剥離を行う。高周波電流は高周波電源装置により供給される。

【使用目的、効能又は効果】

内視鏡的に組織の切断、切除、切開、焼灼、止血、凝固、蒸散又は剥離等を行うこと。

【品目仕様等】

無菌性の保証
無菌性保証水準 (SAL) 及び担保の方法
無菌性保証水準 (SAL) : 10^{-4}
担保の方法 : 滅菌バリデーション記録による。

***[操作方法又は使用方法]**

※本項で示す内容は内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) などのあくまでも一例であり、実際の使用にあたっては担当医師の判断によること。

使用前準備

1. 本品の使用に際して、以下のものを準備する。
 - ・本品
 - ・マーキングおよび粘膜切除用処置具 (必要に応じ)
 - ・内視鏡 (適応有効長: 1.5m以下、適応鉗子孔径: 2.8mm以上)
 - ・非接地配線方式の高周波電源装置
推奨高周波電源装置: ERBE社ICC200、ERBE社VIO300D (販売元: 株式会社アムコ)
 - ・対極板
 - ・アクティブコード
推奨アクティブコード: ERBE社接続ケーブル; モノポーラケーブル 型番: No.20192-117 (販売元: 株式会社アムコ)
 - ・マルチインジェクター
(MD-47523、MD-47533、MD-47523S、MD-47533S)
 - ・シリンジ (サイズ: 5~50mL)
 - ・粘膜下膨隆剤 (滅菌済生理食塩水、ヒアルロン酸ナトリウム溶液など)
 - ・フレキシブルオーバーチューブ
(弁付タイプ (MD-48618)、弁無タイプ (MD-48618)、弁着脱式タイプ (MD-48718))
 - ・潤滑剤
 - ・内視鏡用フード
(SBフード (MD-47910、MD-47920、MD-47930、MD-47940) または軟性フード)
 - ・把持鉗子
 - ・止血鉗子
2. 滅菌袋を開封して本品を取り出し、傷、汚れ、つぶれ、折れなどの異常がないことを確認すること。
3. 本品の機能、性能、作動状態および操作上の特性・構造を予め十分に熟知すること。
4. 操作部のスライダを作動させ、把持部が開閉することを確認すること。
5. 組み合わせて使用する器具類の点検は、各器具の添付文書および取扱説明書の手順に従い異常がないことを確認すること。
6. 本品の故障に備えて常に予備の本品を用意すること。
7. 本品を持ち、シース先端側に直径約20cmの一重ループをつくり、スライダを前後に動かしたときに、スムーズかつ確実に把持部が開閉できることを確認すること。

使用方法

1. 対極板を患者の皮膚にしっかりと密着させて貼り付け、対極板のケーブルを高周波電源装置に適切に接続する。
2. 内視鏡を消化管内へ挿入し、十分に処置対象部位およびその周辺の視野を確保する。
3. 内視鏡先端と粘膜面との距離を十分に取り、本品のスライダを引き把持部を閉じた状態で内視鏡の鉗子孔から本品を挿入していき、内視鏡観察下に内視鏡先端から本品の把持部を愛護的に突き出す。
4. 本品のプラグを高周波電源装置のアクティブコードを接続する。
5. 本品の先端部を回転させる場合には、一旦、内視鏡先端と粘膜面との距離を十分に取り、ハンドル全体を回転させて目的の方向に回転させる。
6. 高周波電源装置の電源を入れ、高周波電源装置の出力を出力設定の例を参考に患者や組織の状態に合わせて、適切に設定する。
7. フードを用いて、十分な内視鏡の視野を確保する。
8. 粘膜下膨隆剤を粘膜下に局注し、切除部を十分に膨隆させる。
9. 高周波電源装置の出力設定が適切に設定されていること、本品の把持部の方向、粘膜の深さを十分に確認してから粘膜または粘膜下層を把持する。
10. 粘膜または粘膜下層を把持した状態で、わずかに本品の把持部を手前に引き、把持部が筋層を把持していないことを確認する。
11. 高周波電源装置のフットスイッチにより通電し粘膜または粘膜下層の切開および止血を行う。
12. 出血部の止血を行う場合は、内視鏡観察下に出血部を確認し、出血部を把持し、筋層を把持していないことを確認した後、組織を引き上げながら高周波の短時間の通電を数回繰り返して実施する。
13. 本品での処置が終了したら、高周波電源装置の電源を切り、本品のスライダを引き把持部を閉じた状態で内視鏡の鉗子

孔から本品をゆっくりと抜去する。

14. 必要に応じて把持鉗子などを用いて切除組織を体外に回収する。
15. 内視鏡治療を終了する際は、切除部の粘膜面を精査し、止血や予防止血などの必要な処理を十分に行ってから、腸管内へ送り込んだ空気を吸引しつつ、内視鏡を静かに抜去する。

***[使用上の注意]**

1. 重要な基本的注意

[使用前注意]

- 1) 本品は内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の手技に熟練した医師の管理下で使用すること。
- 2) 本品を使用する場合は本添付文書を熟読すること。
- 3) 本品の仕様は予告なく変更する可能性がある。仕様変更による誤操作を防ぐため、添付文書は必ず使用する製品に添付のものを参照すること。
- 4) 本品に関して不明な点は販売元まで問い合わせること。
- 5) 本品の包装に破損、水濡れがあるものは汚染されている危険性があるので使用しないこと。
- 6) 本品の製品ラベルにより製品の種類、有効期限を確認すること。有効期限切れのものは使用しないこと。
- 7) 本品に傷、汚れ、つぶれ、折れ、破損などの異常があるものは使用しないこと。
- 8) 術者および介助者は、適切な保護具を常に装着していること。保護具を着用しないと、本品に付着した血液や粘膜などによる感染および熱傷の危険性がある。
- 9) 不測の事態に備え、予備の処置具を用意してから処置を行うこと。
- 10) 本品にアクティブコードを接続する前、アクティブコードの添付文書および取扱説明書に従い点検を行うこと。異常が見つかった場合は、予備のアクティブコードを使用すること。
- 11) 滅菌されていないアクティブコードを使用しないこと。洗浄、滅菌をしないでアクティブコードを使用すると、患者、術者および介助者への感染、組織の炎症を起こす危険性がある。
- 12) アクティブコードを束ねて使用しないこと。アクティブコードを束ねると、放熱が妨げられてアクティブコードが発熱・発火し、熱傷の危険性および本品が破損する可能性がある。
- 13) アクティブコードが人体または他の医療機器 (心電図モニター、内視鏡画像用ビデオカメラなど) の電源コードに接触しないように配置すること。患者、術者または介助者の感電や熱傷を生じる危険性がある。また高周波信号や切開時の火花放電のノイズにより、他の医療機器の誤動作を引き起こす危険性がある。
- 14) 患者に生体信号監視装置を同時に使用する場合は、モニター電極はできるだけ本品から離して装着すること。針状のモニター電極は使用しないこと。患者が熱傷する危険性がある。
- 15) 皮膚と皮膚 (例えば、患者の腕と体) の接触を避けること。患者が熱傷する危険性がある。
- 16) 人体がベッドの金属部、機器の金属部などに直接接した状態を避けること。患者、術者または介助者の感電や熱傷を生じる危険性がある。
- 17) 患者の衣類がぬれていないことを確認すること。患者、術者または介助者の感電や熱傷を生じる危険性がある。
- 18) 本品を使用する前に、対極板の全面積を患者の身体へ貼り付けしっかりと密着していることを確認すること。対極板と身体との接触面積が小さくなると患者が熱傷する危険性がある。
- 19) 適応鉗子孔径の内視鏡以外では、本品を使用しないこと。
- 20) 本品の挿入部を極端に曲げた状態で作動点検をしないこと。把持部が開閉しなくなる可能性がある。

[使用時注意]

- 1) 本品は切除部およびその周辺を滅菌済生理食塩水などの粘膜下膨隆剤で十分に膨隆させてから使用すること。切除部およびその周辺を膨隆させないと、穿孔および大出血の危険性がある。
- 2) 本品を内視鏡の鉗子孔に挿入・抜去する場合は、把持部を閉じた状態で内視鏡の鉗子孔に無理なく、ゆっくりと挿入・抜去すること。鉗子孔への急激な挿入や抜去を行うと、組織の損傷や穿孔、体液などの逆流・飛散による術者もしくは

- は介助者の感染の危険性や本品の折れや破損および内視鏡を破損する可能性がある。また、本品のシース部に折れが生じると先端部の回転機能の低下や開閉不良の原因となる。特に、大腸など内視鏡が著しく屈曲する場合は、シースが折れやすくなるので鉗子孔への挿入に注意すること。
- 3) 内視鏡の角度をかけた状態で鉗子孔への本品の挿入・抜去が困難な場合、無理に挿入・抜去せずに、内視鏡の角度を戻してから挿入・抜去すること。無理に挿入・抜去すると、角度部に把持部が当たり、本品および内視鏡を破損する可能性がある。
 - 4) 本品が内視鏡の鉗子孔から突き出している状態で、急激な内視鏡の角度操作を行わないこと。穿孔、大出血、粘膜損傷などを生じる危険性がある。
 - 5) 本品の先端部を回転させる場合には、先端部が内視鏡用フードや組織などに干渉していないことを確認してから回転操作を実施すること。無理に先端部を回転させると、粘膜損傷の危険性や先端部破損の可能性がある。
 - 6) 本品のプラグに高周波電源装置のアクティブコードを接続および抜去する場合は、アクティブコードのコネクターを本品のプラグに真直ぐに挿入および抜去すること。斜めに操作するとプラグの変形によりプラグとアクティブコードとの接続が緩くなる可能性がある。
 - 7) 高周波電源のフットスイッチが踏まれた状態で、本品からアクティブコードを著脱しないこと。穿孔、大出血、粘膜損傷などを生じる危険性や、術者もしくは介助者が感電する危険性がある。
 - 8) 粘膜または粘膜下層を切開する前に、高周波出力の設定を確認すること。穿孔、大出血、粘膜損傷の危険性がある。
 - 9) 切開または止血する組織の状況に合わせて、出力設定の例を参考に、高周波の切開モード、凝固モードおよび高周波の出力を適切に設定すること。適切な高周波出力モードであっても、必要以上に出力が高いと穿孔、大出血、粘膜損傷を起こす危険性があり、出力が低いと十分な処置が行えない可能性がある。
 - 10) 本品のスライダーを動作させる際に、無理な力で動作させないこと。本品が破損する可能性がある。
 - 11) スライダー部を強く引いた状態または押した状態で操作部を回転させないこと。先端部が回転しない可能性がある。
 - 12) 内視鏡の挿入部が著しく屈曲する上行精嚢などの症例や、内視鏡の角度が著しくかかった状態で本品を使用する場合、本品の先端部の回転機能が低下する可能性がある。本品の先端部の回転性が悪い場合には、スライダーを前後させながら、同時に操作部全体をゆっくりと回転させること。
 - 13) 筋層を把持した状態で通電しないこと。穿孔および大出血の危険性がある。
 - 14) ショートタイプ (MD-47704) およびスタンダードタイプ (MD-47706) を用いて粘膜を切開する場合は、比較的大きな安全マージンをとって実施すること。先端系デバイスに比べ電極面積が大きく組織と電極との接触時間も長いため、病変組織や周辺組織の比較的大範囲の熱変性を引き起こす危険性がある。また、把持部への組織付着が生じやすくなり、開閉不良を生じる可能性がある。
 - 15) 本品による粘膜または粘膜下層への過剰な通電および長時間の通電は避けること。穿孔および大出血を生じる危険性や把持部への組織の付着または焦げ付きが生じ、把持部の開閉不良を生じる可能性がある。
 - 16) 通電を行いながら組織の把持を行わないこと。穿孔および大出血の危険性がある。
 - 17) 本品の先端部が内視鏡の鉗子孔内に挿入された状態で通電しないこと。鉗子孔内に金属が露出している構造の内視鏡を使用した場合、本品と鉗子孔内の金属が短絡し、内視鏡あるいは本品が破損する可能性がある。
 - 18) 粘液などの液体を吸引せずに、対象の粘膜または粘膜下層から本品の把持部が浮いた状態で通電しないこと。対象の粘膜または粘膜下層以外の部位に熱損傷を与える危険性がある。
 - 19) 操作中は腹部の異常な膨脹など患者に異常がないことを確認すること。縦隔気腫、皮下気腫が発生する危険性がある。
 - 20) 粘膜を広範囲にわたり切除する必要がある場合は、術後の狭窄の危険性を理解した上で使用すること。
 - 21) 弁付タイプのフレキシブルオーバーチューブ (MD-48518) を使用する場合、切除組織 (検体) の回収に注意すること。切除組織 (検体) が大きい場合、フレキシブルオーバーチューブごと抜いて切除組織 (検体) を回収すること。無理に切除組織 (検体) をフレキシブルオーバーチューブから引き抜くと、切除組織 (検体) が損傷する可能性がある。

- 22) 使用中は把持部に異常がないことを確認してから使用すること。把持部に異常が見つかった場合は、直ちに使用を中止し、予備の本品を使用すること。
- 23) 本品を内視鏡から抜去できないと判断した場合、本品を内視鏡ごと体外へ抜去すること。
- 24) 先端部に付着した組織や焦げ付いた組織はガーゼなどで無理な力をかけないように取り除くこと。無理な力をかけた場合、本品を破損する可能性がある。
- 25) 先端部に付着した組織や焦げ付いた組織は取り除いてから使用すること。組織が付着したまま使用すると、目的部位以外の組織の熱損傷、穿孔、大出血を生じる危険性がある。また切開・止血性能が十分にえられなかったり、把持部の開閉不良や回転不良が生じる可能性がある。
- 26) 術後に必要に応じて穿孔および出血を防止する処置を行うこと。
- 27) 術後の経過観察は確実に行い、患者に異常のないことを確認すること。

【使用後注意】

- 1) 本品はポリ袋などに入れて直接皮膚に接触しないようにした上で、医療廃棄物として処理すること。

※出力設定の例

品番	装置	設定モード	設定値
MD-47706	ERBE社 ICC200	オートカット	出力 120W エフェクト 3
		ソフト凝固	出力 80W
MD-47704	ERBE社 VIO300D	エンドカットQ	エフェクト 1 切開時間 1 切開間隔 1
		ソフト凝固	出力 80W エフェクト 4
MD-47703	ERBE社 ICC200	オートカット	出力 60W エフェクト 3
		ソフト凝固	出力 40W
	ERBE社 VIO300D	エンドカットQ	エフェクト 1 切開時間 3 切開間隔 1
		ソフト凝固	出力 40W エフェクト 6

本品の定格高周波電圧：切開700Vp/凝固2500Vp
 ※各モードにおいて本品の定格高周波電圧を越える値で使用しないこと。
 上記出力設定の例は自社試験法による。
 上記以外の設定で使用する場合は、医師の判断で安全な範囲で実施すること。

2. 相互作用

【併用禁忌・禁止】 (併用しないこと)

医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
接地配線方式の高周波電源装置	感電	漏れ電流
適応有効長以外の内視鏡	内視鏡の有効長が長いため本品を使用できない。	寸法不適合
適応鉗子孔径以外の内視鏡	内径が合わないため挿入・抜去ができない可能性がある。	寸法不適合

3. 不具合・有害事象

本品の使用にともない、以下のような不具合・有害事象が生じる可能性がある。

【重大な不具合】

- ・通電不良
- ・切開不能
- ・把持部変形
- ・挿入部変形
- ・操作部破損
- ・挿入・抜去不能

【重大な有害事象】

- ・穿孔
- ・炎症
- ・大出血
- ・縦隔気腫・皮下気腫
- ・術後伏発
- ・熱傷
- ・感染
- ・感電

【その他の不具合】

- ・火災
- ・回転不良
- ・開閉不良

【その他の有害事象】

なし

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 貯蔵・保管方法

- 1)本品は直射日光を避け、涼しい場所で保管すること。
- 2)ケースに収納した状態で保管すること。

2. 有効期限

本品の製品ラベルにより有効期限を確認し、有効期限切れのものは使用しないこと。

【包装】

1本/ケース

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

【製造販売元、製造元】

秋田住友ベーク株式会社
〒011-8510
秋田県秋田市土崎港相楽町字中島下27-4
電話番号：018-846-6891

ディスプレイザブル高周波はさみ鉗子 DP2618DT (-35-, -50-)

再使用禁止

【警告】

ワーファリン、小児用アセチルサリチル酸製剤、チクロピジンなどの抗凝固抗血小板製剤を常用している患者は事前に内服を中止すること。

【禁忌・禁止】

著明な出血傾向のある患者

ペースメーカーを装着した患者

[ペースメーカーの停止、動作不良、心室細動]

再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

<形状>

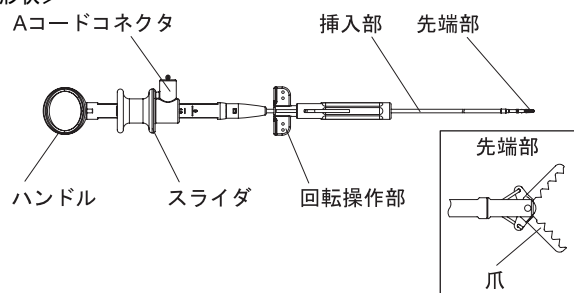


図1

1. 構成

本製品はAコード、Pプレート、Pコード、高周波電源装置、内視鏡と組み合わせて使用する。

2. 電氣的安全性 (JIS T 0601-1 : 1999)

電撃に対する保護形式：クラス I 機器
(電源：保護接地付プラグ)

電撃に対する保護程度：BF形装着部



防爆の程度：可燃性ガス雰囲気中での使用禁止

<構造・構成ユニット>

体に接触する部分の組成

先端部：ステンレス、フッ素樹脂、黒色処理、エポキシ樹脂

挿入部：ステンレス、フッ素樹脂、はんだ

<作動・動作原理>

先端部の爪がスライダとワイヤで繋がっており、スライダを挿入部側に押すと爪が開き、ハンドル側に引くと爪が閉じる。

爪の鋸歯部分がアクティブ電極となり、高周波電流によって組織の切開、止血等の処置を行うことができる。

回転操作部を挿入部に固定し、軸回りに回転させると先端部の爪の向きを調整することができる。

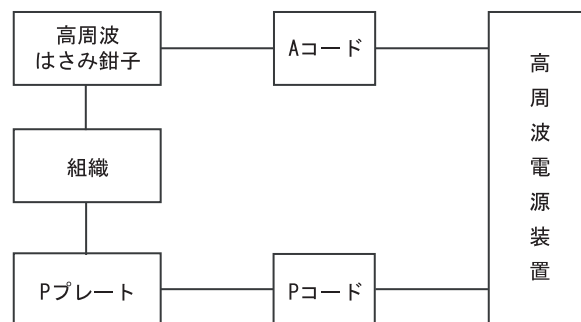


図2

【使用目的、効能又は効果】

本製品は、医師の管理下で医療施設において、内視鏡的に組織の切断、切除、切開、焼灼、止血、凝固、蒸散、剥離等を行う。

【品目仕様等】

項目	諸元	
識別子	-35-	-50-
適用鉗子口径	2.8mm以上※	
適用内視鏡有効長	1400mm以下※	
挿入部最大径	2.7mm	
有効長	1800mm	
鉗子爪長	3.5mm	5.0mm
滅菌の有無	滅菌済み(EOG)	

※この適用内視鏡有効長と適用鉗子口径だけによって選択された機器が、組み合わせの互換性があることを保証するものではない。

取扱説明書を必ずご参照ください。

【操作方法又は使用方法等】

＜使用方法＞

1. 高周波はさみ鉗子の外観に亀裂、折れ、著しい曲がり、傷、へこみ、汚れ、異物、さび、部品の脱落、ワイヤの断線等の異常や患者を傷つけるおそれのある鋭い縁、突起がないこと、および回転操作部が付属されていることを確認する。
2. 挿入部を直径約200mmの二重の輪にしてスライダを操作して、先端部の爪の開閉に異常がないことを確認する。
3. 高周波はさみ鉗子の内視鏡への挿通を妨げない任意の位置に、回転操作部を固定する。
※回転操作部の固定方法
 - (1) 回転操作部のツマミをクリックするまで引く。(図3)
 - (2) 回転操作部を挿入部上の任意の位置に動かす。このとき、使用する内視鏡の有効長を考慮し、内視鏡への挿通を妨げない位置とする。(図4)
 - (3) 回転操作部のツマミを押し込み、挿入部に固定する。このとき、押し込み力が強すぎると挿入部を破損するおそれがあるので、挿入部への固定具合を確認しながら、ツマミを少しずつ押し込むようにする。(図5)

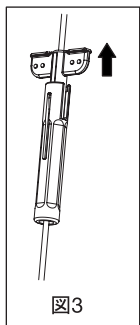


図3

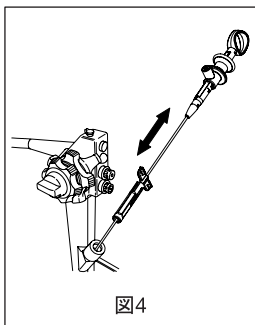


図4

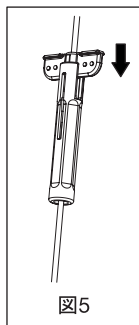


図5

4. Pプレートは患者の皮膚に密着させて貼り付ける。
5. AコードをスライダのAコードコネクタに接続する。
6. 検査の目的にあった適切な前処置を行う。
7. 高周波はさみ鉗子の先端部の爪を軽く閉じた状態で、内視鏡の鉗子口から挿入する。
8. 内視鏡画像を確認しながら挿入し、内視鏡先端から高周波はさみ鉗子の先端が出てきたら、挿入を止める。
9. 目的部位に高周波はさみ鉗子の先端を誘導する。
10. 内視鏡画像を確認しながら、ハンドルと回転操作部を一体に、軸回りに回転させて、爪の向きを目的部位に合わせる。(図6)

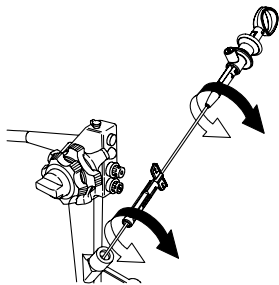


図6

11. スライダを操作して爪を開閉し、目的部位を把持し、把持した組織を軽く引き上げた状態にする。
12. 高周波はさみ鉗子の先端部が内視鏡の視野に入っていること(先端部と内視鏡金属部が接触していないこと)、および先端部と内視鏡の周囲に粘液や組織が接触していないことを確認する。
13. 高周波電源装置の出力を設定し、通電することで組織の切断、切除、切開、焼灼、止血、凝固、蒸散、剥離などの処置を行う。
14. 爪を閉じた状態で、高周波はさみ鉗子を内視鏡からゆっくりと引き抜く。
15. 使用した高周波はさみ鉗子を地域の法規制に従って廃棄する。

＜組み合わせる医療機器＞

本製品は以下の医療機器と組み合わせる。

内視鏡：

有効長1400mm以下、鉗子口最小径2.8mm以上の内視鏡 ※
※有効長と鉗子口径だけによって選択された機器が、組み合わせの互換性があることを保証するものではない。

Aコード

Pプレート

Pコード

下記の出力設定可能な高周波電源装置：

出力：175W以下

周波数：500kHz以下

電圧：1.5kVp-p以下

【使用上の注意】

＜使用注意＞

使用前の点検

- ・不測の事故を回避し、機器の性能を十分に発揮して使用するため、取扱説明書の手順に従い、使用前の点検を行うこと。
- ・点検の結果、異常があったものは使用しないこと。

機器の組み合わせ

- ・本製品は、IEC60601-2-18に適合した内視鏡と組み合わせる。また、内視鏡の鉗子口径、有効長に適合しないものは使用しないこと。
- ・IEC60601-2-18の規格への適合だけで選択された内視鏡が、組み合わせの互換性があることを保証するものではない。

＜重要な基本的注意＞

臨床手技について

- ・本製品は、内視鏡の手技について十分な研修を受けた方が使用することを前提としている。臨床手技については、それぞれの専門の立場から判断すること。

準備・使用方法

- ・予想できない事象が発生するおそれがある。【使用目的、効能又は効果】に記載した目的以外には使用しないこと。
- ・本製品は、エチレンオキサイドガスによる滅菌済み製品である。滅菌パックが、開封、破損又は汚損されたものは、使用しないこと。ラベルに記載の使用期限を過ぎた場合は使用しないこと。
- ・正常でない機器の使用は、傷害を招く原因となる。使用前に点検を行うこと。また、使用前の点検の結果、異常があったものは使用しないこと。
- ・感電のおそれがある。取扱説明書に記載の機器以外と組み合わせる使用しないこと。
- ・ペースメーカーが誤作動する。ペースメーカーを装着した患者に使用しないこと。また、ペースメーカー使用者を高周波電源装置に近づけないこと。
- ・爆発、引火を起こすおそれがある。体腔内の可燃性ガスを不燃性ガスで置換した後、高周波電源装置を使用すること。可燃性ガス雰囲気中では、高周波電源装置を使用しないこと。
- ・挿入部が曲がったり破損するおそれがある。挿入部を直径20mm以下に曲げないこと。
- ・誤接続は、感電事故や熱傷の原因となるおそれがある。取扱説明書に従い、正しく接続すること。
- ・漏れ電流により、熱傷を起こすおそれがある。指定の出力範囲で使用すること。
- ・穿孔あるいは組織を傷つけるおそれがある。先端部の爪を組織に強く押し付けないこと。爪を内視鏡先端から急激に突出させないこと。爪を内視鏡先端から突出させた状態で、急激な内視鏡の角度操作をしないこと。内視鏡から引き抜くために、爪を閉じるときは、爪の間に組織がないことを確認すること。組織を把持した状態で、高周波はさみ鉗子を内視鏡から引き抜かないこと。組織を把持した状態で、高周波はさみ鉗子の回転操作を行わないこと。
- ・先端部と内視鏡の周囲に粘液や目的部位以外の組織が接触していないことを確認してから通電すること。

- ・感染のおそれがある。術者、介助者は保護具を着用すること。また、高周波はさみ鉗子は、内視鏡からゆっくりと引き抜くこと。
- ・通電により患者が熱傷を起こすおそれがある。患者が導電体に触れないようにすること。術者、介助者は、絶縁性のある防水性手袋を着用すること。挿入部が絶縁されていない処置具と同時に使用しないこと。患者の皮膚に触れている状態では、通電しないこと。患者の衣服が濡れた状態では、通電しないこと。体腔内の組織に付着している粘液を吸引した後、通電すること。先端部と内視鏡金属部が接触した状態で通電しないこと。挿入部のチューブに切れや剥がれがある場合には使用しないこと。
- ・内視鏡が損傷するおそれがある。挿通しにくい場合は、高周波はさみ鉗子を無理に押込まないこと。
- ・高周波はさみ鉗子がわん曲部に引っ掛かって挿通しにくい場合は、高周波はさみ鉗子を無理に押込まないこと。
- ・内視鏡が損傷するおそれがある。先端部の爪を閉じた状態で、内視鏡からゆっくり引き抜くこと。
- ・先端部の爪が開閉しにくい場合および爪が開かない場合は、内視鏡のわん曲角を戻し、爪を閉じた状態で、内視鏡から引き抜くこと。また、引き抜いた高周波はさみ鉗子の点検を行い、異常がある場合には使用を中止すること。何らかの理由で爪を閉じない場合は、Aコードを外し爪を内視鏡の鉗子口開口部付近まで戻し、組織を傷つけないように注意しながら、内視鏡と高周波はさみ鉗子を一緒にゆっくりと引き抜くこと。
- ・組織の付着や炭化などにより、先端部の爪が開かなくなった場合には、内視鏡からゆっくりと引き抜き、軟らかい歯ブラシや滅菌ガーゼなどを使用して、先端部に付着した組織などを除去すること。それでも、何らかの理由で爪が開かない場合には、使用を中止し、あらかじめ準備してある予備の高周波はさみ鉗子と交換すること。
- ・高周波処置により熱くなった先端部が内視鏡先端部に触れると、内視鏡を損傷するおそれがある。先端部全体が内視鏡の視野に入った状態で通電すること。
- ・高周波はさみ鉗子の挿入部または回転操作部が破損するおそれがある。無理に回転操作部の着脱を行わないこと。回転操作部を挿入部に固定した状態で、回転操作部を挿入部に対して無理に移動させたり、回転させたりしないこと。
- ・回転操作部は高周波はさみ鉗子専用であるため、取り外して他の処置具に使用しないこと。
- ・先端部には絶縁性のコーティングが施している。ただし、高周波処置などによりコートが剥離したり、コーティングに極めて小さな孔（ピンホール）が存在したりすることもあり、絶縁性を保証するものではない。また、先端部周囲が体液などにより濡れていると、その体液などを介して導電部から電流が流れるおそれがあるため、絶縁性のコーティング面であっても組織に接触させた状態で通電すると、穿孔や熱傷を起こすおそれがある。
- ・先端部の爪を開いた状態にすると、爪の内側や先端部の根元の非絶縁部が露出する。その状態で通電すると、非絶縁部が組織に触れて、穿孔や熱傷を起こすおそれがある。爪を開いた状態では、通電しないこと。

保管

- ・滅菌パックが破れて無菌状態を保てないことがある。箱に入れた状態で保管すること。
- ・故障の原因となるため、保管条件を満たさない場所には保管しないこと。

廃棄

- ・地域の法規制に従って廃棄すること。
- ・感染性廃棄物に該当するかについては、使用状態により判断すること。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

<貯蔵・保管方法>

本製品は、以下の条件を満たす所で保管すること。

保管条件

温度：-10～45℃

湿度：30～95%RH（ただし、結露状態を除く）

気圧：70～106kPa（大気圧範囲）

状態：個装箱のまま保管

<有効期間・使用の期限（耐用期間）>

本製品は単回使用である。滅菌パックに表示されている期限を過ぎたものは、使用しないこと。有効期間は製造後3年。

「自己認証（当社データ）による」

【保守・点検に係る事項】

使用前に点検を行うこと。

【包装】

1本／箱

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者

富士フイルム株式会社
神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地
TEL : 0120-771669

*製造業者

富士フイルムオプティクス株式会社
フジノン佐野事業所

販売業者

富士フイルムメディカル株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号
TEL : 03-6419-8033

販売店

高度医療審査の照会事項（山口構成員）に対する回答（2）

高度医療技術名：ディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection:ESD)

日付 2012 年 3 月 2 日

所属 国立がん研究センター東病院、氏名 土井俊彦

1. 「このコイルシースをより回転トルクが伝わりやすい構成に改良することを予定しており」と記載されていますが、この研究に使用される製品は改良されたものを使用するのでしょうか？
(指摘事項(1)の1に対する更問)

1. に対する回答

ご質問ありがとうございます。Step 2 段階では改良された医療機器を用いる予定です。

2. 「本試験の術者も本機器には習熟していないため、実際に市販されたときの習熟していない医師が本機器を使用した場合と大きくは乖離しないと思われる」との回答ですが、本研究に参加している高度の技術を持った医師の行った結果と「現在の一般病院での内視鏡医のデータに近いと思われる、ESD が広く普及し始めた頃に国立がんセンターで実施された習熟した医師・習熟していない医師の両方のデータを含んだ Gotoda らの論文」の結果を比較することはフェアな比較とは言えないと思います。少なくとも今回参加される施設での最近の SAE の発生率を早急に取りまとめて(通常このような高度の施設では毎年 SAE の発生率は検証しておられることと思いますので可能だと思いますが)、確かに発生率が 11.9%に近いものであることをお示してください。
(指摘事項(1)の3に対する更問)

2. に対する回答

ご質問ありがとうございます。

ご指摘頂きましたように、IT ナイフ等に習熟した施設(エキスパート施設)では IT ナイフ等による ESD の SAE 発生割合は Gotoda らの 11.9%よりは低く抑えられており、比較的安全に実施されていると考えられます。しかし、本医療機器は開発コンセプトとして、SAE 発生割合がエキスパート施設では「IT ナイフ等従来の ESD ≦ 本医療機器での ESD」となるかもしれないが、エキスパートではない施設では「IT ナイフ等従来の ESD ≧ 本医療機器での ESD」となることを目的としています。そのため、後者の「SAE 発生割合がエキスパートではない施設

では IT ナイフ等従来の ESD \geq 本医療機器での ESD」というコンセプトを検証するためには、比較対照となるヒストリカルコントロールは「エキスパートではない施設の IT ナイフ等従来の ESD の SAE 発生割合のデータ」すなわち Gotoda らの論文での 11.9%として、これを統計学的に否定できる（期待する SAE 割合は穿孔 0.5%、出血 4%の 4.5%と設定）ことを確認するデザインとしています。

次に、上記の前提となっている「エキスパートではない施設の IT ナイフ等での SAE 割合は 11.9%が妥当か?」「本試験の SAE 割合を、エキスパートではない施設の本医療機器での SAE 割合と見なすのが妥当か?」について順に述べます。

ESD が普及する前の Gotoda らの頃とは違い、各種学会などの指導により ESD については熟練した内視鏡医に限定された術式という定義もあり、発表されるデータのほとんどは 100 例近い ESD 経験を積んだ医師のデータとなっており、エキスパートではない医師のデータは学会等で発表されることが少ない（パブリケーションバイアス）と考えられます。ESD 件数は年間 10-20 症例程度の施設が多く、ラーニングカーブなどを考慮してそれらの施設の成績は Gotoda らの報告に近いと考えています。実際に、静岡がんセンターでの ESD の初期段階でのデータでは SAE 発生割合は 15%（穿孔割合は 2005 年の 4.9%、出血は 2007 年の 10.1%：ただしこれは本試験より難易度が高い症例が含まれており、実際はもう少し低いと考えられます。）、国立がん研究センター東病院での 2008 年の穿孔割合 4.1%（やはり本試験より難易度の高い症例を含む）と Gotoda らの論文と同等の結果でした。また、ご指摘の両院の直近のエキスパートによるデータについては、大変申し訳ありませんが両院ともにすぐに提示させて頂けるデータはございませんでした。

次に、IT ナイフ等に習熟した医師による本試験の結果が「エキスパートではない施設の本医療機器での ESD」の SAE 発生割合と同等と見なせるか?という点についてです。ご指摘頂きましたように、今回の試験を検討する段階でも、エキスパートではない医師（レジデントなど）を術者として試験を実施すべきではないかという議論はありました。ただ、本医療機器は未承認の医療機器であり上記のコンセプトも臨床試験として確認されていない段階でエキスパート以外が本医療機器を使用した ESD を被験者対象に実施するのは安全性の確保・倫理的な面から難しいと考え本試験では術者をエキスパートに限定しました。また、前回の質問事項 2. に対する回答にも記載させて頂いておりますように、IT ナイフ等の操作に伴う習熟した操作（先端に電気メスをつけた内視鏡を遠隔操作して筋層を傷つけないようにしながら切開する）は本医療機器での ESD には不要となっているため、ある程度の内視鏡診断・治療の経験がある医師が本医療機器を使って行う ESD と今回の術者が本医療機器に習熟してない段階で行う ESD とで SAE 発生割合はそれほど大きく乖離はしないのではないかと考えていま

す。

3. SB ナイフなど他社の製品に対する優越性を述べておられますが、つまるところ耐久性がセラミックの方が良いということだと理解しました。本器具はディスポ製品なので過大な耐久性は要求されないと考えますが、耐久性についての具体的なデータがあればお示しください。また、ステップ1の臨床試験で評価項目に「SB ナイフなどに比較して大幅な切開が容易であるという術者の感触」が含まれていたのでしょうか？評価項目が設定されていたとしたら、その結果をお示しください。

(指摘事項(1)の4に対する更問)

3. に対する回答

ご質問ありがとうございます。

ESDにおける機器の耐久性については、ディスポーザブルとはいえ、術者の技術および治療対象に大きく依存されます。実際、数分から数時間と時間的な差もありますし、機器に対しての通電時間も大きく差があることから、耐久性については、ディスポーザブルとはいえ高いほど良いと考えております。

SB ナイフについては、基本的には、ESDにおいてITナイフなどの切開デバイスの補助デバイスとしての位置づけで考えて開発されていますが、本デバイスについては、単体でESDを行えることを前提で設計・企画されております。その点でも、研究者としては、ITナイフと同等およびそれ以上の性能を期待して研究評価を主なっております。

セラミックスの耐久性に関しまして、本機器(セラミックス)とSBナイフなどの他社機器(フッ素樹脂)で比較したデータはございませんが、素材の一般的な物性データをお示しいたします。

物性	単位	セラミックス		フッ素樹脂		
		ジルコニア	アルミナ	PTFE	PFA	FEP
引張弾性率	GPa	200 以上	200 以上	0.40-0.60	0.31-0.35	0.32-0.36
圧縮強度	Mpa	5000 以上	2000 以上	10-15	15-20	14-19
最高使用温度	℃	1000 以上	1000 以上	260	260	200

セラミックス使用により期待される具体的な効果について、機器概要書からの抜粋を参考までに以下にお示しします。

本品はジルコニア、アルミナなどのセラミックス部品を先端部に用い、切開電極以外の部分はセラミックスにより電氣的に絶縁されている。一般的に、セラミックスの特性は、以下の通りである。

- ・ 高い電気抵抗率（体積抵抗率： 10^{12} [$\Omega \cdot \text{cm}$]以上）を有している
- ・ 高い耐摩耗性（10[GPa]以上）を有している（※参考：ステンレス（SUS304）で 5[GPa]）
- ・ 非常に高い温度耐性（1000°C以上）を有している
- ・ 高い化学的安定性を有している

上記の特性から、樹脂製コーティングなど他の絶縁方法を用いた医療機器に比べ、以下の特徴を持たせることができる。

- ・ 簡単に傷が付かず、絶縁破壊しにくい。
- ・ 1000°C以上の高温に耐え、消化液の影響も受けづらいため、ESD 使用中に容易に劣化しない。

このため、セラミクスを先端部に使用することで、手技開始から終了まで、絶縁性能が低下しない。高い絶縁性能により切開電極以外の部分からの高周波漏れ電流を低減できるため、必要最低限の電流を切開電極に集中させることができる。これにより、少ない高周波電力で切開できる。

粘膜・粘膜下層だけを切開・剥離することが可能となり、予期せぬ消化管穿孔や出血、生体組織への熱侵襲による後穿孔・後出血が低減できると期待される。

また、Step 1 の CRF などでの評価項目には術者の感触は含まれておらず、あくまで術者の主観に基づくものです。ご指摘のように、切りやすいかどうか？を臨床試験の客観的なエンドポイントとして収集するのは困難だとは考えておりますが、このような種類の医療機器では必ずしもすべての性能を客観的データで示すことが難しい場合もありますので、参考として提示させて頂いた次第です。最終的な有用性の判断については、本試験終了後、病変や施工時間なども考慮して総合的な判断が必要となると考えております。

ディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection : ESD)

ディスポーザブル高周波切開鉗子(以下、本品) の概要

ESD に用いる従来の電気メス機器は、粘膜を切開・剥離するのに高度な内視鏡操作が必要であり、習熟に時間が必要であった。また、あまり習熟していない医師では穿孔や出血につながりやすく、安全かつ容易に ESD ができる機器が望まれていた。本試験では、切開・剥離の安全性・安定性・容易化を既存品よりも格段に向上させたディスポーザブル高周波切開鉗子を用いることで、担当医の手技経験による要因が多いとされる重篤な有害事象の発生を抑え、より安全に確実な ESD の施行が期待できる。

本品は鉗子に似た形状で、切開に用いる電極部分(切開電極)以外はセラミクスで作られ、電氣的に絶縁している。従来の電気メス型の機器に比べて、切開・剥離したい場所を把持して電流を流すだけで切開したい部分を切開でき、また、把持した場所しか切開されない構造となっている (図)。

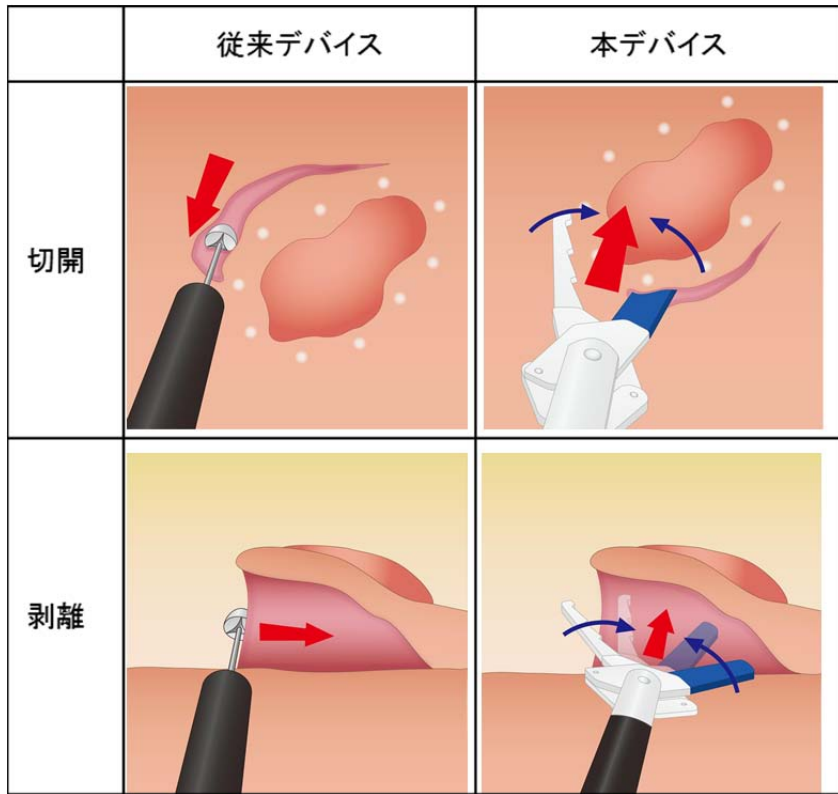


図 従来機器と高周波切開鉗子の術式の違い

- <切開> 従来機器： 粘膜をナイフ部に引っ掛けて、シースを動かして切開する。
- 高周波切開鉗子： 粘膜を把持し、シースを動かさずに切開する。
- <剥離> 従来機器： 粘膜下層をナイフ部に引っ掛けて、シースを動かして剥離する。
- 高周波切開鉗子： 粘膜下層を把持し、シースを動かさずに剥離する。

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名 : 単回使用高周波処置用内視鏡能動器具
(ディスポーザブル高周波切開鉗子)

適応疾患 : 胃あるいは食道における肉眼的に粘膜がんと診断される病変



当該高度医療における

【選択規準】ESDにて一括切除可能と判断される単発の胃あるいは食道の粘膜癌

【除外規準】抗凝固薬の一時中断が不可能、ステロイド剤の継続的な全身投与など

【予想される有害事象】消化管穿孔、消化管出血など

ディスポーザブル高周波切開鉗子の特徴

1. 安全性に優れている
2. 製造コストが高い
⇒ **エビデンスを示すことで保険点数の加算を要望**
3. 『クラスⅡの医療機器(認証基準あり)』に該当
⇒ **臨床試験“なし”で第三者認証申請可能**

欧米での現状

薬事承認: 米国・無 欧州・無、 ガイドライン記載: 無、 進行中の臨床試験: 無

平成 24 年 3 月 14 日

「ディスポーザブル高周波切開鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術
(Endoscopic Submucosal Dissection : ESD)」(高度医療番号 042)
に関する意見書

補償内容および患者相談の対応は適切であると考えました。

説明内容については、

- ・ 全体的に慎重な言い回しが多く、説明が伝わりにくいか、という気もいたします。ご意見をいただきましたらありがたく存じます。
- ・ 本件機器の初期不具合および従来品との優越性について、新たに説明、および説明文書の修正が必要か、ご意見をいただきましたらありがたく存じます (p.8 「9. 臨床試験の参加に伴う不利益」)。
- ・ これまでの治療法の合併症頻度 (山口構成員ご意見) については、最新のデータに差し替える方が良いように思います (p.5 「5. 予想される副作用や合併症と、それらへの対応」)。
- ・ 利益相反について、機器の無償提供だけでなく、データセンターおよびモニタリング費用の一部を負担することも説明すべきだと考えます (p.10 「14. この臨床試験について」)。

以上

高度医療評価会議
構成員 佐藤 雄一郎

追加協力医療機関について

番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
020	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法	上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん	適応外医薬品	H24. 3. 7	埼玉医科大学国際医療センター	<ul style="list-style-type: none"> ・昭和大学病院 ・三重県立総合医療センター ・兵庫医科大学病院 ・独立行政法人国立病院機構九州医療センター
021	パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びベバシズマブ静脈内投与の併用療法（これらを三週間に一回投与するものに限る。）並びにベバシズマブ静脈内投与（三週間に一回投与するものに限る。）による維持療法	再発卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん	適応外医薬品	H24. 3. 12	埼玉医科大学国際医療センター	<ul style="list-style-type: none"> ・新潟大学医歯学総合病院
022	蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光力学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	適応外医療機器	H24. 2. 27	高知大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人国立病院機構高知病院
033	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法	原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）	適応外医薬品	H24. 3. 6	京都大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・J A北海道厚生連 旭川厚生病院 ・市立貝塚病院 ・医療法人英仁会 大阪プレストクリニック
035	急性心筋梗塞に対するエポエチンベータ投与療法	急性心筋梗塞（再灌流療法の成功したものに限り。）	適応外医薬品	H24. 3. 6	大阪大学医学部附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・昭和大学病院 ・医療法人徳洲会 野崎徳洲会病院
039	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法	肺がん（扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	適応外医薬品	H24. 3. 7	静岡県立静岡がんセンター	<ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人国立病院機構九州がんセンター ・独立行政法人国立病院機構九州医療センター ・熊本大学医学部附属病院 ・名古屋第一赤十字病院 ・埼玉医科大学国際医療センター ・順天堂大学医学部附属順天堂医院 ・名古屋大学医学部附属病院 ・大阪市立大学医学部附属病院 ・東京都立駒込病院 ・新潟県立がんセンター新潟病院 ・日本赤十字社和歌山医療センター

先進医療制度・高度医療制度の見直しについて（案）

1. 問題の所在

- これまで、先進医療専門家会議等において、
- ・ 第 2 項先進医療の技術の中で、特に有効性の評価が確立していない段階の技術については評価体制を充実すべき（適切な実績評価を行うための手順の明確化や高度医療（第 3 項先進医療）のような施設個別承認制の導入等）
 - ・ 先進医療として保険併用が認められた技術についても、一定期間の実績に基づく評価を徹底すべき（漫然と保険併用を継続するべきでない）
 - ・ 高度医療の技術の審査における先進医療専門家会議及び高度医療評価会議の連携を強化すべき（役割分担の明確化）
- などについて、問題提起をされたところ。

- また、新成長戦略（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定。別紙 1）及び規制・制度改革に係る対処方針（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定。別紙 2）においても、先進医療に対する規制緩和を図り、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続きを簡素化することが求められた。

具体的には、

- ① 現在の先進医療制度よりも手続きが柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討
- ② 一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこととされている。

2. 中医協におけるこれまでの検討状況

中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について」と題して、平成 22 年 10 月 15 日から平成 23 年 2 月 16 日までの 7 回にわたり検討を重ね、平成 23 年 5 月 18 日の中医協において、「医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方（案）（先進医療制度の手続、評価、運用の見直し）」（別紙 3）として報告され、了承されたところ。

具体的には、

- ① 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の効率化、重点化を図ることを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。
- ② 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について、当該実施計画書の審査については、先進医療会議（仮称）が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関（がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関）に委託できることとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議（仮称）において適否を判断することが出来ることとする。
- ③ 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について、国内において数例の実績がない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

3. 今後の対応案（別紙4）

以上の中医協での検討結果を踏まえ、平成 24 年度より、現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議を統合し、先進医療会議（仮称）（以下「本会議」という。）を設置することとする。また、本会議に先進医療技術審査部会（仮称）（以下「部会」という。）を置くこととする。

（1）先進医療実施のための審査について

① 審査体制について

- ・ 有効性が一定程度明らかな技術（以下「技術 A」という。）

本会議における審査は、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）及び社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）とし、その技術の有効性、安全性等の適切な評価に必要と考えられる実施期間及び症例数を対象となる疾患の状況に応じて設けることとする。

- ・ 有効性が必ずしも十分に明らかではないため、関連する他の医療技術との比較等により有効性を明らかにする必要がある技術（以下「技術 B」という。）

本会議での審議に先立ち、部会において、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）を審査することとする。その際、実施期間及び症例数について、統計学的な検討を行うこととする。なお、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の状況により、部会での審査体制等については柔軟に対応ができるよう検討する。

部会で承認された技術については、本会議において、部会での技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の審査を踏まえ、社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）を中心に審査することとする。

② 手続きについて（技術A、技術B共通）

実施計画書等の書類とともに様式を統一した申請書を、事務局に申請することとする。

③ 開催日程について

本会議及び部会の開催日程は予め決めておくこととする。

(2) 実施医療機関について

・ 技術A

申請技術と施設要件を本会議において承認することとする。その後、施設基準を満たす医療機関は各施設での評価方法を届出ることによって実施可能とする。

・ 技術B

申請医療機関及び協力医療機関については、部会での審査を経て、本会議において承認することとする。

協力医療機関の追加については、部会において承認することとする。

(3) 先進医療実施後の評価について

① 報告について

・ 技術A

届出を行っている全ての医療機関は、毎年実績報告を行うこととする。また、診療報酬改定での保険導入の検討に向けて、予め届け出た各施設での評価方法と照らして、報告時点での評価結果を報告することとする。なお、評価については、施設間で協力して実施する方法についても検討する。

・ 技術B

申請医療機関については、総括報告として、予定した実施期間または症例登録が終了した場合等には、総括報告書を提出することとする。また、総括報告とは別に中間報告として、毎年中間報告書を提出することとする。

協力医療機関については、実施計画書等に基づき、実施症例や結果

等のデータを、申請医療機関へ提出することとなる。

② 評価体制について

・ 技術 A

診療報酬改定での保険導入に向けて、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）及び社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の評価を本会議において実施し、保険収載の必要性、実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否等を検討することとする。

・ 技術 B

まず、予定した実施期間または症例登録が終了した場合等には、技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の評価を部会において実施する。

次に、部会で評価を実施した技術については、本会議において、部会での技術的妥当性（有効性、安全性、技術的成熟度）の評価を踏まえ、社会的妥当性（倫理性、普及性、費用対効果）の評価、実施状況等を踏まえた先進医療としての継続の可否等を検討することとする。

これらの対応案を実施することにより、

- ・ 技術のエビデンスレベル（科学的根拠の水準）に応じた評価体制の充実
- ・ 一定期間の実績に基づく適切な評価の実施
- ・ 現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議の一体的な運営と連携の強化

を図ることが期待できる。

4. 今後の検討課題

(1) 「2. 中医協におけるこれまでの検討状況」の②について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性の高い抗がん剤とされた薬剤（技術 C）に関する先進医療の実施については、技術の安全性等の確認方法、実施可能な医療機関の要件、実施計画書の審査が可能な一定の要件を満たす機関（以下、「外部機関」という。）の選定要件などを現在、検討しているところである。特に、外部機関の選定にかかる調整事項が多岐にわたり、調整が難航することが予想されるが、できる限り、速やかに実施できるように努めてまいりたい。

また、医療機器に関する先進医療の実施についても、医療上の必要性の高い抗がん剤と同様の枠組みを利用できないか、今後検討していくこととする。

第 30 回高度医療評価会議	資料4
平成 24 年3月 14 日	

(2) 「2. 中医協におけるこれまでの検討状況」の③について

先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化についても、臨床研究中核病院等における臨床研究の体制整備の状況などを踏まえ、先進医療のより柔軟な運用が可能となるよう検討を行うこととする。

以上

「新成長戦略」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・ライフ・イノベーションにおける国家戦略プロジェクト

今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点に置いたプロジェクトに取り組む。また、医療分野での日本の「安心」技術を世界に発信し、提供する。

4. 医療の実用化促進のための医療機関の選定制度等

がんや認知症などの重点疾患ごとに、専門的医療機関を中心としたコンソーシアムを形成し、研究費や人材を重点的に投入するほか、先進医療に対する規制緩和を図ることにより、国民を守る新医療の実用化を促進する。

また、患者保護、最新医療の知見保持の観点で選定した医療機関において、先進医療の評価・確認手続を簡素化する。

これにより、必要な患者に対し世界標準の国内未承認又は適応外の医薬品・医療機器を保険外併用にて提供することで、難治療疾患と闘う患者により多くの治療の選択肢を提供し、そのような患者にとってのドラッグ・ラグ、デバイス・ラグを解消する。

新たな医薬品・医療機器の創出、再生医療市場の顕在化などにより、2020年までに年間約7,000億円の経済効果が期待される。

「規制・制度改革に係る対処方針」(抜粋)

(平成22年6月18日閣議決定)

・各分野における規制改革事項・対処方針

2. ライフイノベーション

規制改革事項	保険外併用療養の拡大
対処方針	<p>・現在の先進医療制度よりも手続が柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討し、結論を得る。具体的には、例えば、再生医療等を含めた先進的な医療や、我が国では未承認又は適応外の医薬品を用いるものの海外では標準的治療として認められている療法、或いは、他に代替治療の存在しない重篤な患者に対する治験中又は臨床研究中の療法の一部について、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこと等について検討する。 <平成22年度中に結論></p>

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について(案)

(先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

我が国における、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグや、我が国発の新医薬品の開発及び実用化の促進等といった課題については、研究開発の支援や、薬事承認の迅速化等が直接のアプローチとなるが、これに加えて、医療保険制度における先進医療制度についても、こうした課題に資するよう、その運用の見直しを以下のとおり行うこととする。

1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に関する先進医療の実施について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下「未承認薬等検討会議」という)において医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業により治験が着手され、又は薬事承認に係る公知申請がされることが原則であるが、これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、開発企業の公募中等、長期間治験が見込まれない場合に、これに係る技術を先進医療の対象とすることとする。

未承認薬等検討会議における開発要望の募集の際に、海外における標準的使用状況(米国の承認状況等)の記載欄を設けることとしているが、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、この海外における標準的使用状況の情報を活用し、先進医療としての適格性等を先進医療会議(仮称)において確認することにより、先進医療の対象技術として告示することとする。(中医協へ報告)

また、先進医療会議(仮称)において、当該抗がん剤を用いた先進医療を実施可能な医療機関の属性をあらかじめ特定し(医療機関群)、これに該当する医療機関については、実施計画書を審査することにより、実施可能とする。(中医協へ報告)

- ・ 医療機関の施設属性・・・臨床研究中核病院(ICH-GCP水準の臨床研究を実施) 都道府県がん診療連携拠点病院、特定機能病院等
- ・ 医療機関の施設要件・・・治験が適切に実施できる体制が整備されていること等
- ・ 当該実施計画書の審査については、先進医療会議(仮称)が適当と認めた場合には、一定の要件を満たす機関(がん治療に高度の知見を有し、実施機関の申請及び実施段階での監査を行う機能を有する機関)に委託できるとし、当該審査の結果を踏まえて先進医療会議(仮称)において適否を判断することができることとする。

実施医療機関において、当該先進医療のデータの質を確保することにより、薬事承認の一定の効率化を図ることとする。

なお、データの質の確保のためには、一定の要件を満たすような臨床試験が実施される必要があり、具体的な要件については、今後関係部局と調整することとする。

次回の未承認薬等検討会議における要望募集が夏に行われる予定であるため、医療上の必要性の議論の結果や、企業による開発状況等に応じて適宜実施する。

2．先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

現在、先進医療の対象技術の申請においては、国内において数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。

この場合には、申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととし、先進医療会議（仮称）において、この適否を判断する。

- ・安全性等の確認において必要な項目の例・・・臨床研究中核病院等であること、
治験が適切に実施できる体制が整備されていること等

この申請方法により先進医療を実施することができる医療機関としては、特に臨床研究中核病院等の高度な臨床研究を、安全かつ有効に行うことができる機関とするよう適切に審査を行う。

当該スキームを認めるに当たっては、分野ごとに以下の取扱いとする。

- ・適応外薬、未承認薬

新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別にこの取扱いの適用を検討すること。

- ・上記以外の医療技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ、医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3．現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の整理について

現行の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査の効率化、重点化を図ること、上記1の取扱いを迅速に行うことを目的として、両会議における審査を一つの会議において行うこととする。

新たな会議体（「先進医療会議（仮称）」）においては、以下の項目について審査を行う

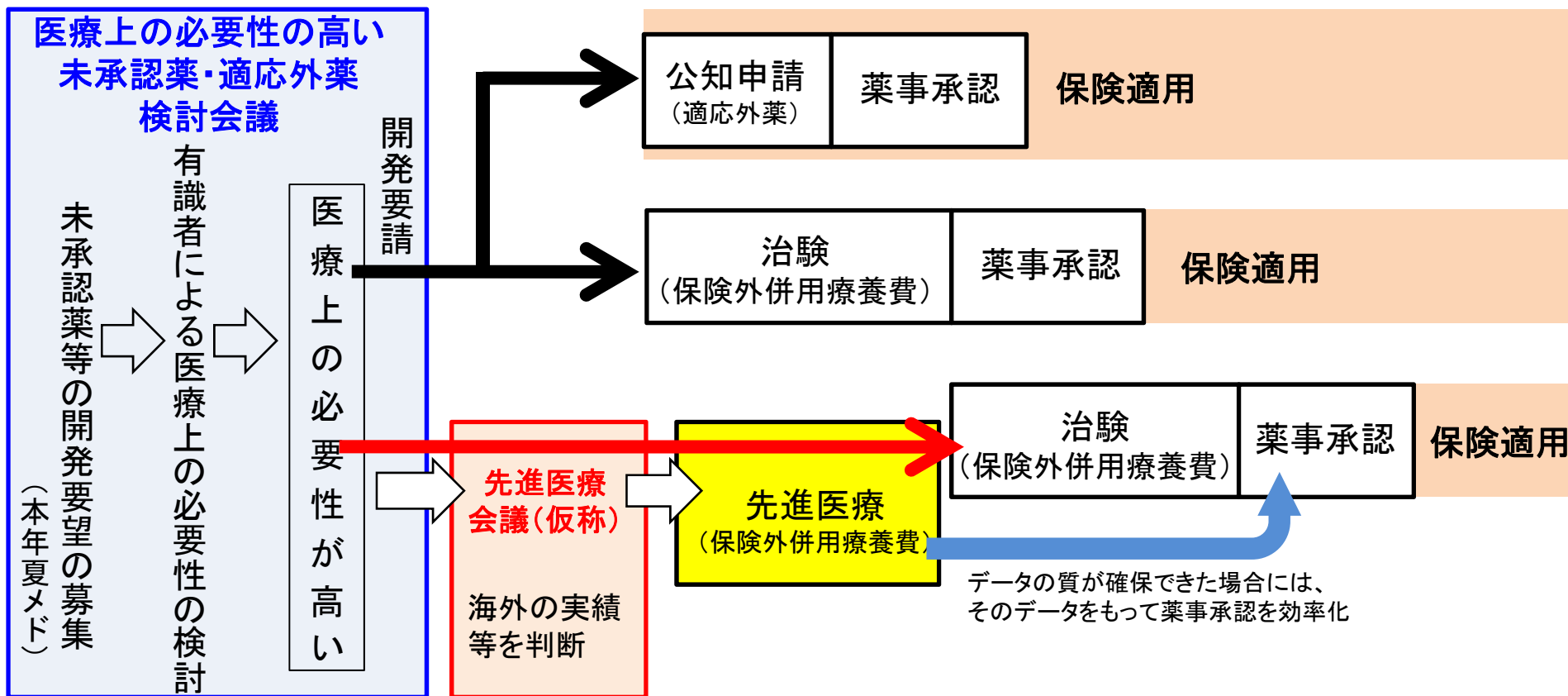
- ・ 個別の医療機関から申請のあった技術（未承認の医薬品、医療機器等を用いたものを含む。）について、倫理性、安全性、有効性、効率性、社会的妥当性、将来の保険導入の必要性等を審査【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 当該技術を実施する医療機関について、実施機関の施設要件の設定又は個別の医療機関の実施の可否を審査。【従来の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議において行っていたもの】
- ・ 上記1のスキームにおいて、未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等に鑑み、先進医療の対象とすることの可否の審査。実施可能な医療機関群の設定。また、当該技術を実施する医療機関の申請による実施計画書の審査。

当該会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

現行の評価療養の枠組みを変更するものではない。

医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する考え方について (先進医療制度の手続、評価、運用の見直し)

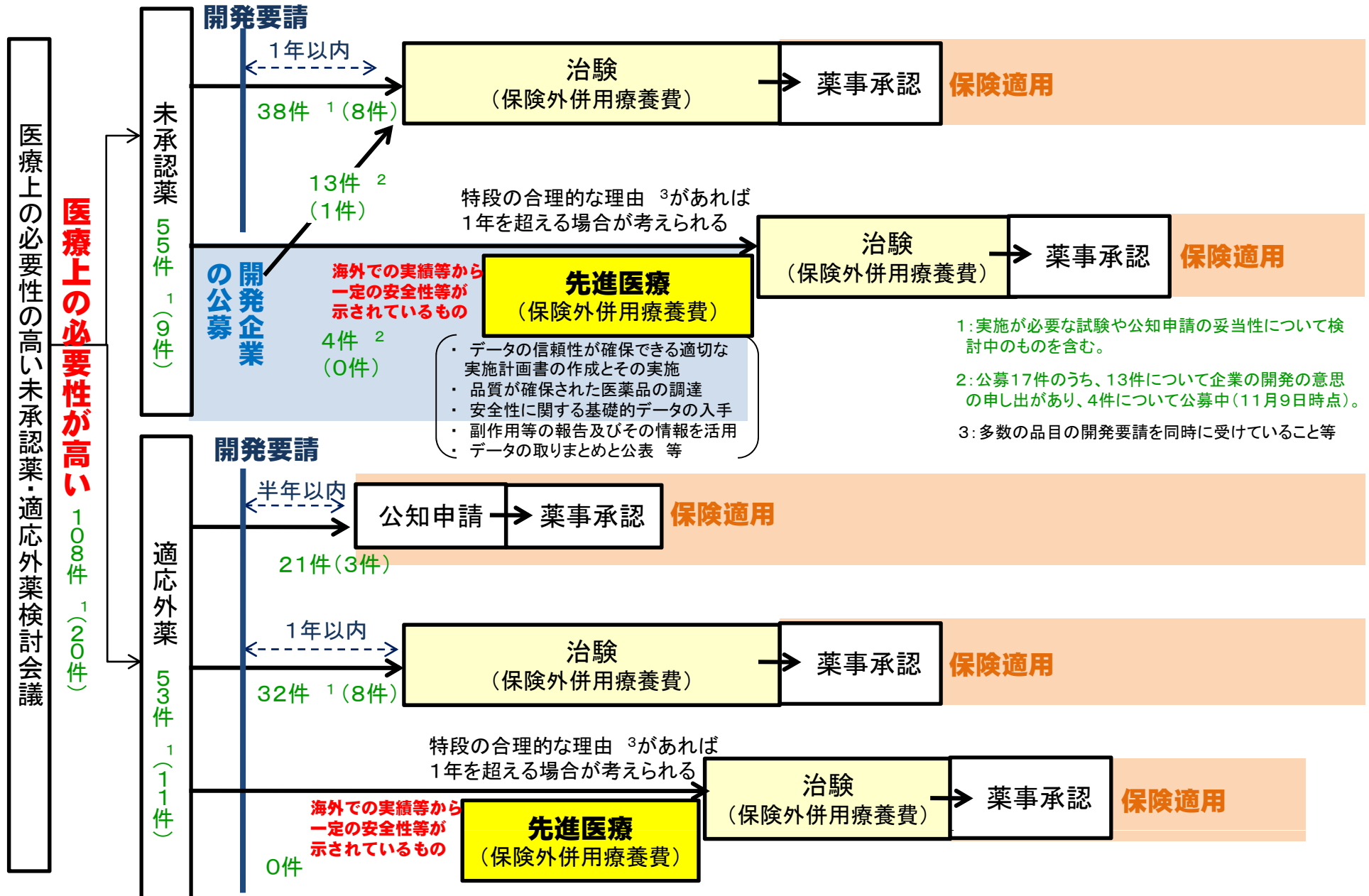
1. 医療上の必要性の高い抗がん剤に係る先進医療の実施について



- ① 医療上の必要性が高いとされた抗がん剤について、海外の実績等を判断した上で、あらかじめ先進医療の対象として告示
- ② 実施可能な医療機関の属性(医療機関群)をあらかじめ特定
- ③ 医療機関は、実施計画書(プロトコル)審査のみで実施可能(外部機関の審査を活用可能)

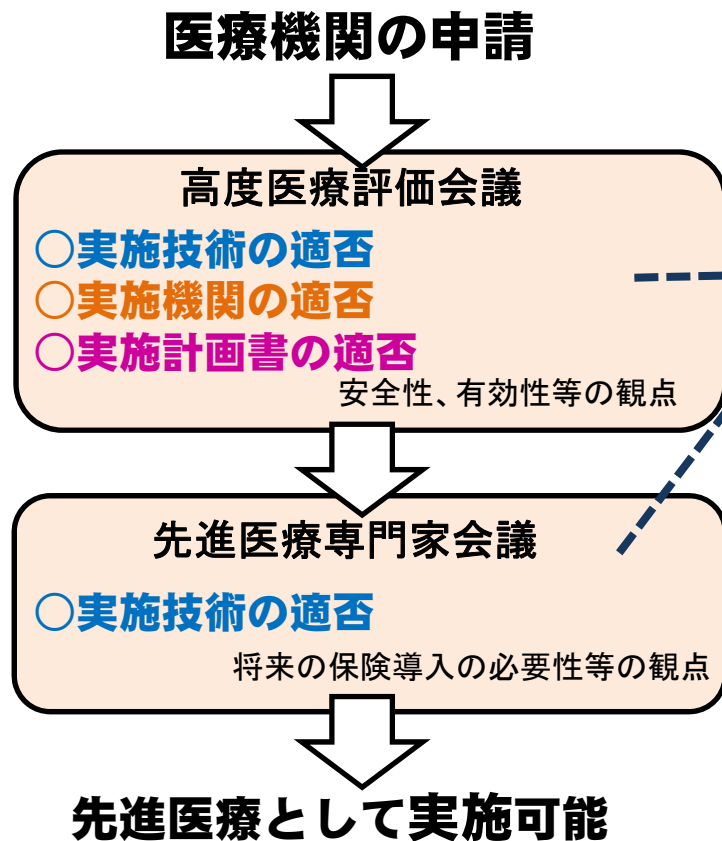
【①～③は先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の活用のイメージ

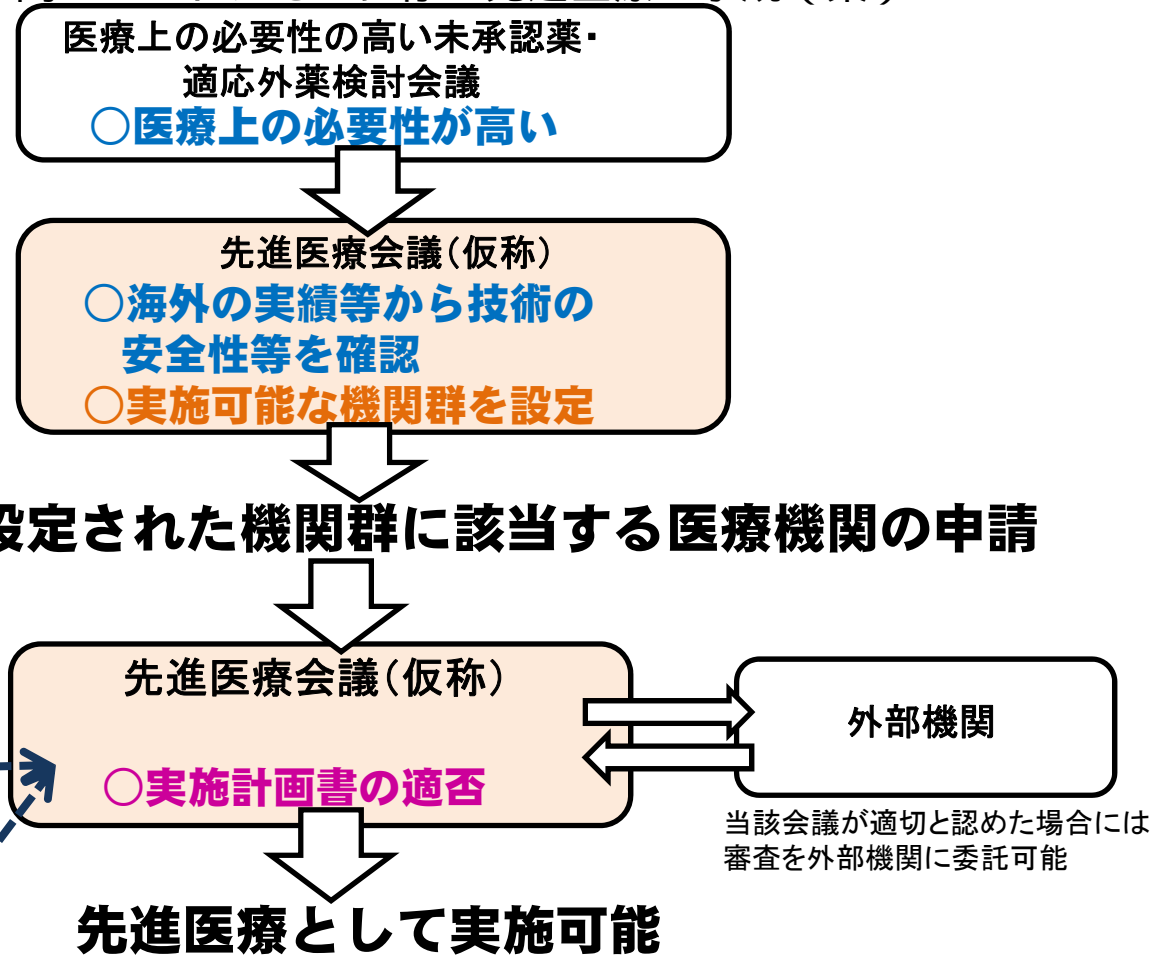


数字は、検討会議に要望として集まったもののうち医療上の必要性が高いとされたものとして第1弾として5月に開発要請等したもの。()内は抗がん剤。年内を目途に第2弾として74件(うち、抗がん剤は22件)を開発要請等予定。

現行の第3項先進医療の手続



未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされたものに係る先進医療の手続(案)



まずは、抗がん剤から当該運用を適用
外部機関は、当該分野について高度な知見等を有する機関とする。

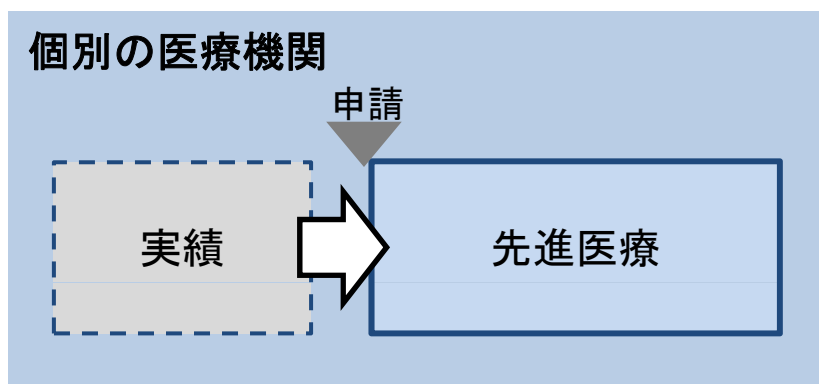
2. 先進医療の申請に必要な国内での数例の実績の効率化について

- 先進医療の対象技術の申請においては、数例の実績があることが求められているが、これを満たさない場合であっても、申請された個々の技術や医療機関の特性に応じて、先進医療の実施を認めることとする。
- 申請書における実績の記載に替えて、当該技術を有効かつ安全に実施することができる旨の記載を行うこととする。

【先進医療会議(仮称)で審査し、中医協に報告】

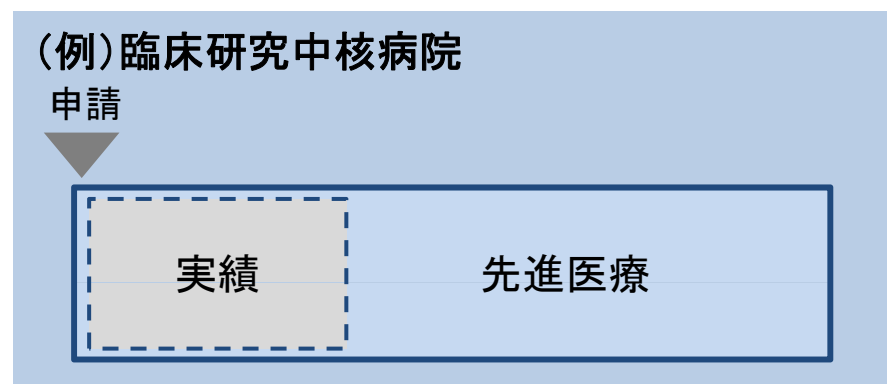
【通常の先進医療】

申請に当たっては、国内における実績が必要



【(例)臨床研究中核病院の場合】

申請に当たっては、実績に替えて、当該技術を安全かつ有効に実施できる旨を確認する



①未承認薬、適応外薬

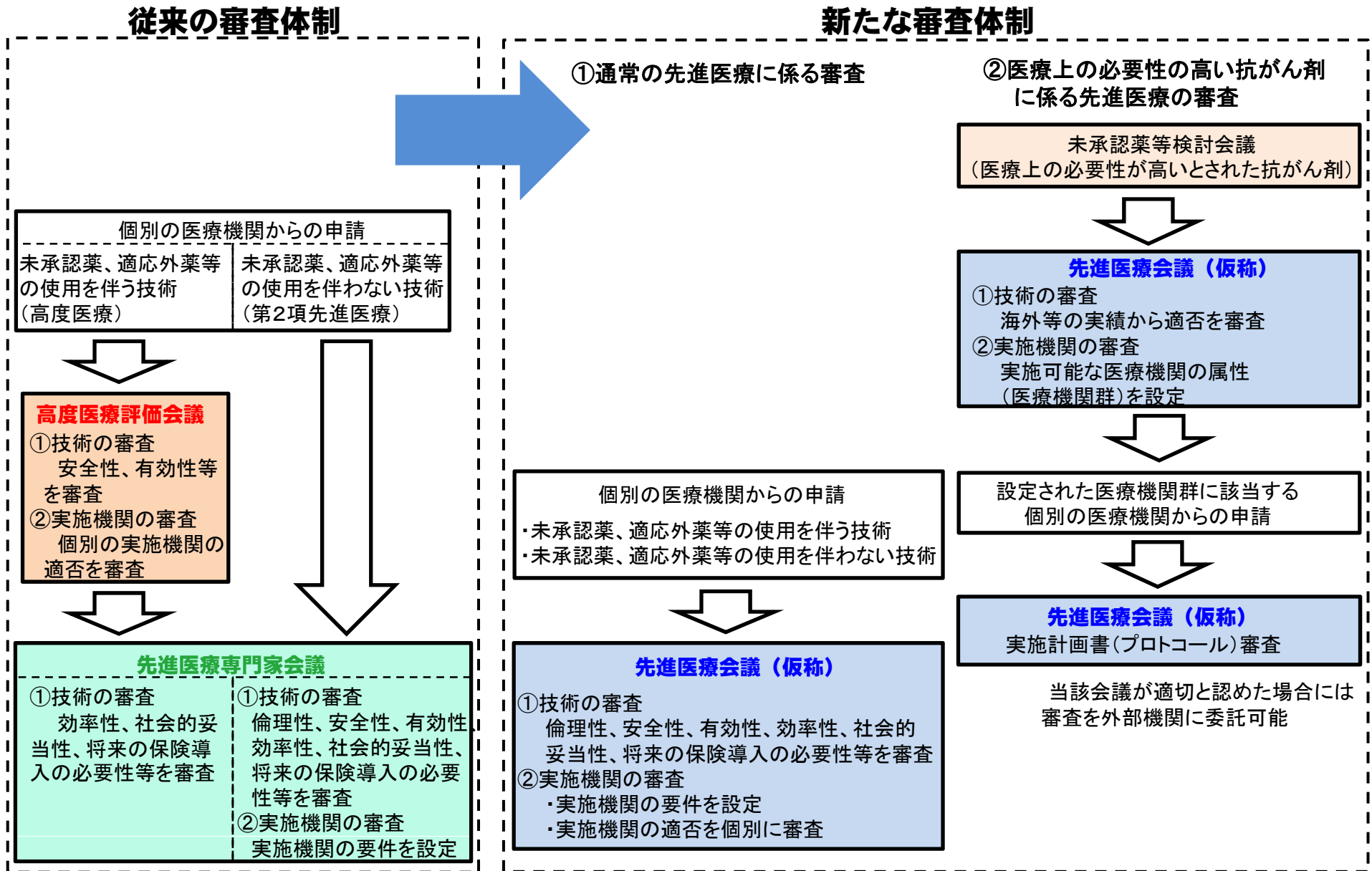
新薬の創出、実用化等の促進の観点を踏まえて、審査を行うこと。また、1の未承認薬検等検討会議において医療上の必要性が高いとされた先進医療に係るものについても個別に当該スキームの適用を検討すること。

②上記以外の技術

対象となる医療技術の医療上の必要性や、実施機関が、臨床研究中核病院等の安全かつ有効に当該技術を実施することができる医療機関であること等について慎重な審査を行うこと。

なお、医療機器については、製品の改良・改善が継続される特性を踏まえ医療上のニーズが高い分野が特定され、医療上の必要性の高い機器が選定される仕組みを整備した上で、この取扱いを適用する。

3. 先進医療会議(仮称)の審査体制等について



新たな会議は、医療技術に関し専門的学識を有する者、保険診療に精通した者、臨床試験、生物統計に精通した者、医療経済学的な評価に精通した者、法律学の専門家等により構成する。

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授
さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部 薬事安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究センター 臨床研究部 腫瘍統計学研究 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

座長

座長代理

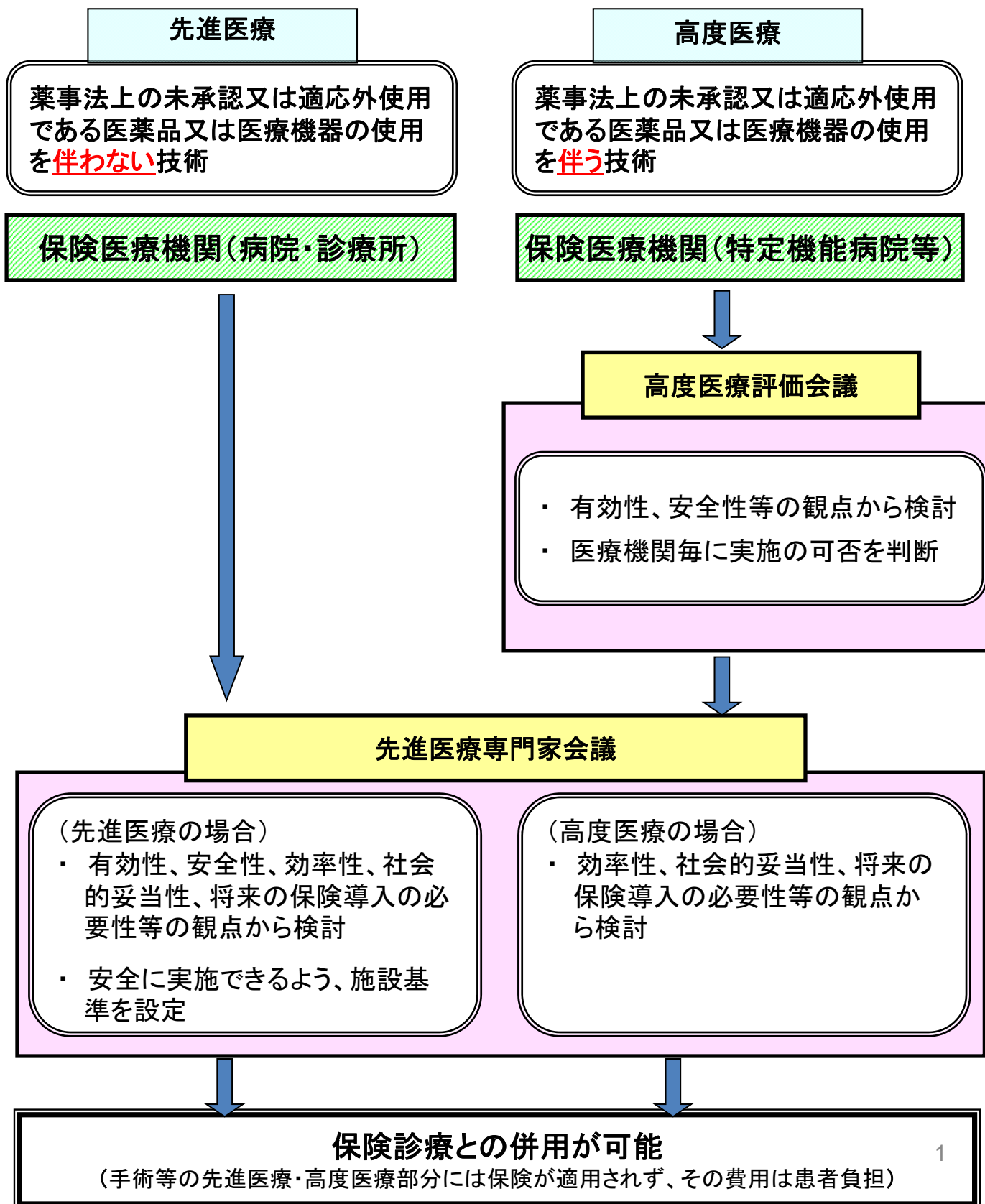
先進医療専門家会議構成員

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

◎ 座長

○ 座長代理

先進医療・高度医療の審査の流れについて

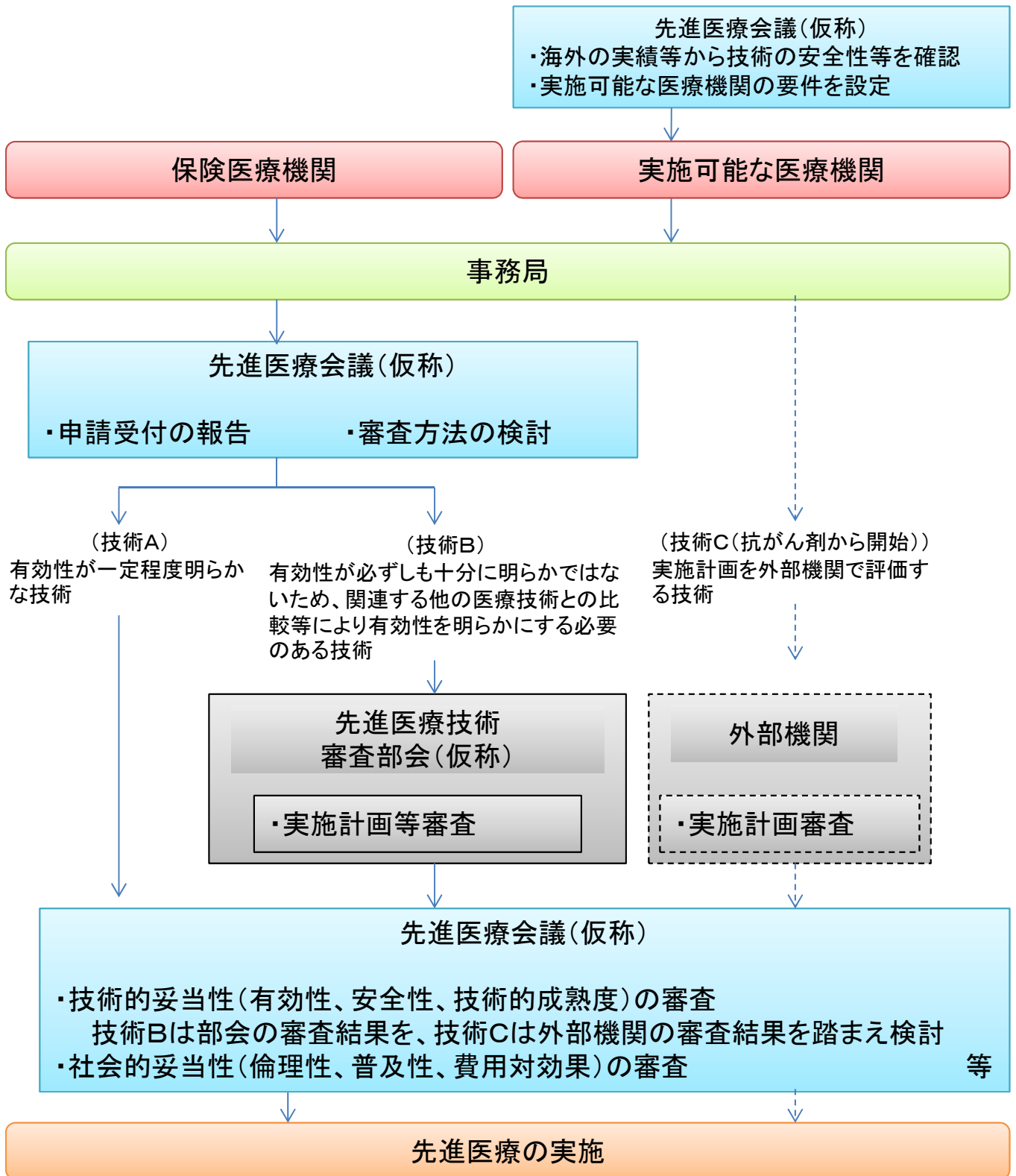


今後の対応案

先進医療会議(仮称)における審査の流れについて

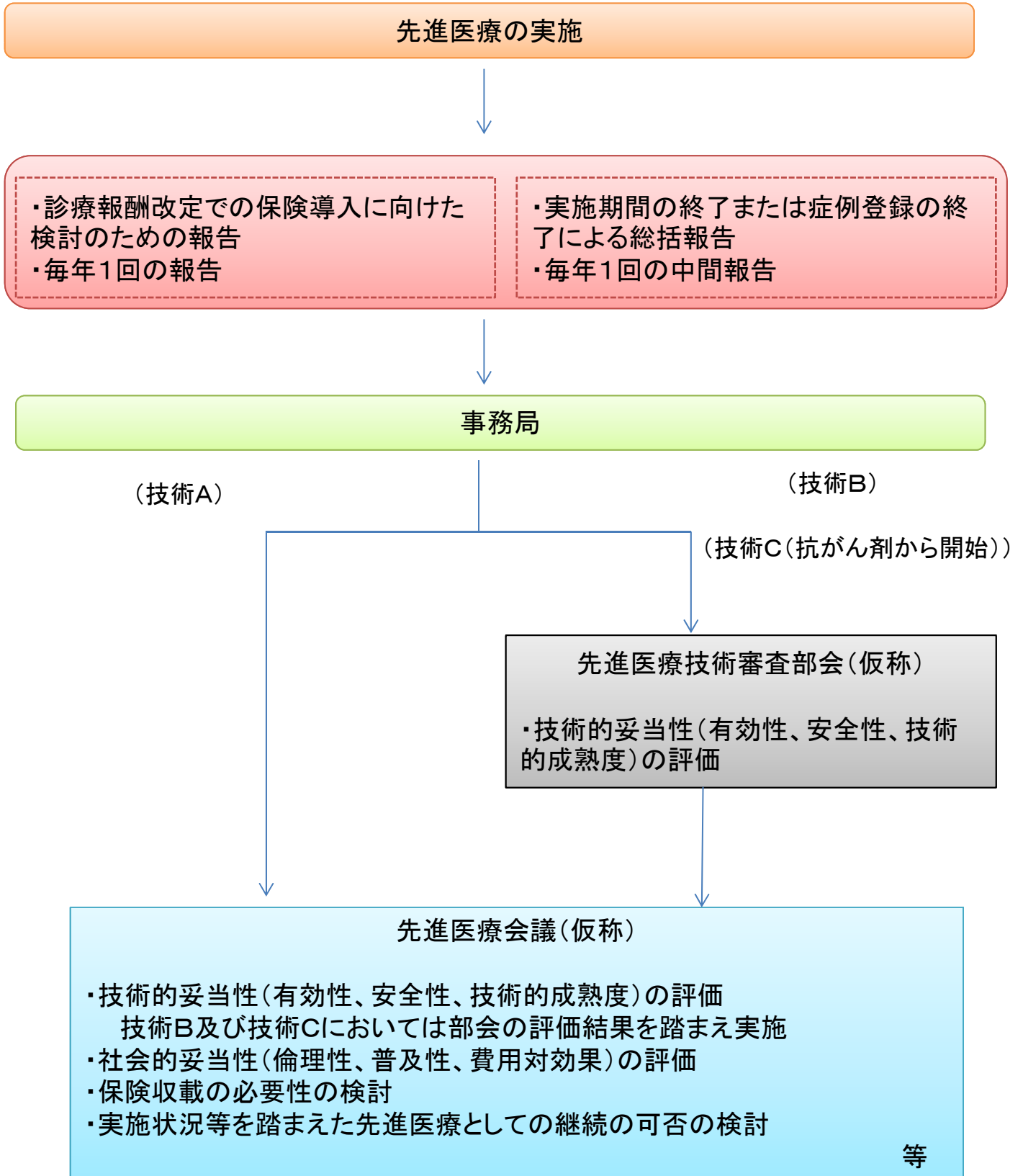
左記以外の現行の第2項、第3項案件

未承認薬等検討会議において医療上の必要性が高いとされた抗がん剤



先進医療実施後の技術の評価について

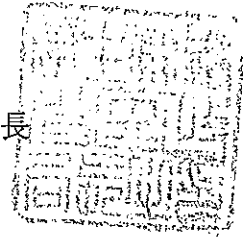
(前ページからの続き)



医政発第0331021号
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

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

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

1 高度医療に係る基本的な考え方

(1) 高度医療評価制度の趣旨

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

(2) 高度医療の取扱い

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

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

(3) 用語の定義

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

2 高度医療評価制度の対象となる医療技術

(1) 薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第1項に規定する承認又は第23条の2第1項に規定する認証（以下「承認又は認証」という。）を受けていない医薬品又は医療機器の使用を伴う医療技術

(2) 薬事法上の承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品又は医療機器を、承認又は認証された事項に含まれない用量、用法、適応等により、同一の又は外の効能、効果等を目的とした使用を伴う医療技術

3 高度医療を実施する医療機関の要件

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

(1) 医療法（昭和23年法律第205号）第4条の2に規定する特定機能病院又はその他高度医療を実施するに当たり必要な次の①及び②の体制を有する医療機関であること。
なお、その具体的な内容については、高度医療評価会議において、医療技術ごとに要件を設定する。

- ① 緊急時の対応が可能な体制を有すること。
- ② 医療安全対策に必要な体制を有すること。

(2) 臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に適合する実施体制を有すること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）に適合する実施体制を有するなど、医療技術に応じた指針に適合する実施体制を有すること。

(3) 高度医療として実施される医療技術において使用する医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等が適切であること。

(4) 高度医療実施医療機関の開設者は、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保すること。

4 高度医療の技術に係る要件

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

- （１）国内外の使用実績や有用性を示す文献等の科学的な根拠に基づき、有効性及び安全性の確保が期待できる医療技術であること。
- （２）高度医療の試験計画が次の項目をすべて網羅する内容であること。
 - ① 臨床研究に関する倫理指針に適合していること。また、ヒト幹細胞を用いる医療技術については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に適合していることなど、医療技術に応じた指針に適合していること。
 - ② 万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について、事前に患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
 - ③ 実施責任医師を明示すること。また、当該実施責任医師の下に、当該高度医療を実施する医師が管理されていること。
 - ④ 有効性及び安全性が客観的に確認でき、医療機関内の倫理審査委員会等において認められた試験計画（試験期間、症例数、評価基準等に関する記載を含む。）であること。
 - ⑤ 試験記録の保管や管理が適切に行われ、データの信頼性が一定程度確保されていること。
 - ⑥ 多施設共同研究の場合は、協力医療機関の実施責任医師の氏名、所属科及び役職についても明示されていること。
- （３）なお、臨床データの信頼性確保においては、次の体制の確保に努められたい。
 - ① データマネージメント体制が確保されていること。
 - ② 多施設共同研究を行う場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていること。

5 高度医療に係る申請等

（１）申請

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

（２）申請書の添付書類

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

- ① 高度医療の実施診療科及び実施体制（高度医療申請様式第２号）

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

（3）申請書の添付文献

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

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

（4）評価結果について

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

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

（5）既存の高度医療に追加で参加を希望する協力医療機関の申請

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

（既存の高度医療に新たに参加する医療機関の申請書の添付書類）

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

請様式第9号)

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

⑦ 第3項先進医療届出書（既存技術）（高度医療別添様式第2号）

6 高度医療の取下げ

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

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

7 高度医療の申請内容の変更に係る届出

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

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

8 高度医療に係る公表、報告、立入り調査等

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

(1) 実績の公表

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

(2) 重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告

高度医療実施医療機関は高度医療の実施により、予期しない重篤な有害事象や不具合等が発生した場合には、速やかに必要な対応を行うこと。また、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、院内での必要な対応を行い、他の高度医療実施医療機関、当該医療技術に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に基づく申請書を提出している場合は、当該申請に関する本通知の手続は、なお従前の例による。

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

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

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

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